



## Recherche clinique

### De la conception à la valorisation...

Prof. Alexandre Ouattara  
Service d'Anesthésie-Réanimation cardiovasculaire  
Hôpital Haut-Lévêque  
CHU BORDEAUX

## Pré-ambules

- Encadrement législatif strict (et tant mieux...!)
- « Obstacles » à la recherche
- Coûts (Crédits recherche= PHRC N ou IR, AOI)
- Qualité de la recherche clinique

## SE POSER UNE ET UNE SEULE BONNE QUESTION

- Connaissance minimale de la littérature
- Question pertinente
- Une question → une réponse (+++)
- Sous la forme d'une hypothèse scientifique
- Calcul de puissance (+++)

## RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

- Permet de vérifier que d'autres ne se sont pas déjà posés la même question sur un effectif plus large
- Permet de rechercher des **critères de jugement** pertinent et relevant cliniquement
- Permet de rechercher de facteurs confondants
- Evaluer une incidence et donc une calcul de puissance...

## EVITER LES « MAUVAISES » QUESTIONS (TROP VAGUES)

- Etudier l'**intérêt** de la troponine au cours de l'infarctus périopératoire du myocarde (diagnostic?, pronostic?...)
- Ce travail se propose d'évaluer l'**impact** du traitement préopératoire des statines en chirurgie vasculaire à risque (critère de jugement?...)
- Nous avons mené ce travail de savoir si le sérum hypertonique pourrait être plus **intéressant** que le mannitol pour traiter les poussées d'HTIC (savoir quoi?...séquelles neurologiques? Mortalité?)

## SE POSER UNE ET UNE SEULE BONNE QUESTION

- Nous nous proposons de tester l'hypothèse que le mauvais **contrôle glycémique peropératoire** en chirurgie cardiaque pourrait être associé à une réduction de la **mortalité** (comparative ou observationnelle)
- Nous nous proposons de tester l'hypothèse que le **réfentanil** pourrait permettre une meilleure **analgesie post-opératoire** comparé au **sufentanil** pour la chirurgie du rachis (comparative)

## DEFINIR CRITERES D'INCLUSION



- Essai comparant l'ECMO veino-veineuse à une stratégie ventilatoire standard
  - Seuil du rapport P/F?
  - Ventilation mécanique préalable prolongée?
  - Décubitus ventral préalable?
  - Age limite?
- *En cas d'étude comparative tous les sujets doivent pouvoir être inclus dans les deux bras de l'étude*

## DEFINIR CRITERES D'INCLUSION



- L'hypothèse de savoir si le rémifentanyl pourrait permettre une meilleure analgésie post-opératoire comparé au sufentanil pour la chirurgie du rachis (comparative)
- Type de pathologie du rachis : inclusion métastases?
- Inclusion des patients sous morphine avant la chirurgie?

## DEFINIR CRITERES D'INCLUSION



- Attention au rythme des inclusions si trop sélective
- Validation externe des résultats???

## DEFINIR CRITERES NON INCLUSION (≠ CRITERE D'EXCLUSION)



- Mineurs
- Allergiques
- Langue et compréhension
- Insuffisance rénale
- Insuffisance hépatique

## Axes principaux



- Faut-il une autorisation ANSM?
- Faut-il un avis favorable du Comité de protection des personnes (attribution nationale voire internationale des dossiers)
- Quelle information et quel consentement des personnes se prêtant à la recherche?
- Quelles sont les démarches pour le traitement des données ?

## Axes principaux



- Faut-il une autorisation ANSM et un avis favorable du CPP?
- Quelle information et quel consentement des personnes se prêtant à la recherche?
- Quelles sont les démarches pour le traitement des données ?

- Encadrement législatif (code de la santé publique) quelque soit le type de recherche

1. Loi JARDE du 05/03/2012 (mise en appl. 16/11/2016)

2. Commission Nationale de l'Informatique et des libertés (CNIL)

- Règlement général de la protection des données = règlement européen du 27/04/2016 appliqué le 25/05/2018:

- Renforcement des droits des personnes (information renforcée et transparente, droit à l'effacement...)
- Responsabilisation des acteurs (engagement de conformité tout au long de la recherche plutôt que juste déclaration en début de recherche)
- Renforcement des contrôles
- Nomination délégué à la protection des données obligatoire pour un établissement public
- Loi informatique et liberté du 20/06/2018 (loi du 06/01/1978 modifiée (loi française)

## Textes de Loi qui encadrent la recherche clinique en France



- Depuis le 26 mai 2021, pour les recherches interventionnelles sur **dispositifs médicaux**: règlement européen 2017/745 = on parle d'« investigations cliniques »
- Depuis 31 janvier 2022, pour les recherches interventionnelles sur **médicaments**: règlement européen 536/2014 = on parle d'« essais cliniques »
- **Recherches interventionnelles hors produit de santé + recherches cliniques observationnelles**: Loi Jardé de 2012 appliquée en novembre 2016 = **recherche impliquant la personne humaine (RIPH)**: recherche sur la personne humaine en vue du développement des connaissances biologiques et médicales (RIPH de 1 à 3 en fonction risque encouru par le participant)
- **Recherche n'impliquant pas la personne humaine (RNIPH)**: recherche sur **données existantes = utilisation secondaire de données** : respect du règlement général sur la protection des données (RGPD) = règlement européen; encadre le traitement des données personnelles en UE + Loi n° 78-17 du 06 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés
- Selon la classification, un projet de recherche devra être approuvé et autorisé, ou se conformer à différentes instances réglementaires avant de pouvoir débiter (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), Comité de Protection des Personnes (CPP), Commission Nationale de l'Informatique et libertés (CNIL)...

INVESTIGATIONS CLINIQUES (IM)							ESSAI CLINIQUE MÉDICAMENT	RECHERCHE IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE LOI JARDÉ			HORS LOI JARDÉ	
Cohort à faible à contre-indication			Autres Investigations cliniques				Essai clinique	Essai clinique à faible risque	RIPH 1 Recherches interventionnelles à risque de complications mineures	RIPH 2 Recherches interventionnelles à risque de complications graves	RIPH 3 Recherches non interventionnelles	<ul style="list-style-type: none"> <li>Etudes rétrospectives sur données</li> <li>Equipementations en sciences humaines et sociales dans le domaine de la santé</li> <li>Etude sur produits</li> <li>Coûts de produits</li> <li>Coûts de services</li> <li>Coûts de prestations</li> <li>Coûts de soins</li> <li>Coûts de médicaments</li> <li>Coûts de dispositifs médicaux</li> <li>Coûts de services de santé</li> </ul>
CAS 1	CAS 2	CAS 3	CAS 4.1	CAS 4.2	CAS 4.3	CAS 4.4						
Nombres uniques - CAS 2 (RICHARD)							Engagement ANSM		Engagement ANSM			
Engagement CNIL tous (NCT)							Autorisation ANSM		Information ANSM			
<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Autorisation ANSM (Cas 2, 4.1, 4.2 et pour les cas 1 et 4.3 si procédure accélérée) ou avis CNIL</li> <li>→ Validation ANSM (Cas 1, 4.1) et Cas 1 et 4.2 sans procédure accélérée (avis ANSM)</li> </ul>							Avis favorable du CPP					
<ul style="list-style-type: none"> <li>ANM</li> <li>Engagement de conformité à la MR001 ou Autorisation CNIL, si hors champ MRP</li> </ul>							<ul style="list-style-type: none"> <li>CNIL</li> <li>Engagement de conformité à la MR001 ou Autorisation CNIL, si hors champ MRP</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>CNIL</li> <li>Engagement de conformité à la MR001 ou Autorisation CNIL, si hors champ MRP</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>CNIL</li> <li>Engagement de conformité à la MR001 ou Autorisation CNIL, si hors champ MRP</li> </ul>
Assurance (responsabilité civile ou professionnelle)							Assurance (responsabilité civile ou professionnelle)					
<ul style="list-style-type: none"> <li>Information et Consentement écrit, libre et éclairé</li> </ul>							<ul style="list-style-type: none"> <li>Information et Consentement écrit ou oral, libre et éclairé</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Information et avis de non opposition</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>Information et avis de non opposition</li> </ul>

SOBPC FORMATION A LA RECHERCHE CLINIQUE ET AUX BONNES PRATIQUES CLINIQUES

## Synthèse réglementation

Recherches impliquant la personne humaine (RIPH)				Recherches non RIPH		
Loi Jardé				Hors loi Jardé (mono ou multi-centrique)		
Recherches interventionnelles (assurance nécessaire)			Recherches non interventionnelles		Recherches non interventionnelles	
Catégorie 1 = RIPH1 Intervention sur personne non justifiée par la prise en charge habituelle (médicaments et dispositifs médicaux)		Catégorie 2 = RIPH2 Risques et contraintes mineures Liste fixée par arrêté		Catégorie 3 = RIPH3 Prise en charge habituelle		En partie utilisation de données de santé à caractère personnel
Obtention Autorisation ANSM		Information ANSM Envoi du résumé de l'étude et avis CPP		Information ANSM Envoi du résumé de l'étude et avis CPP		non applicable
Avis favorable CPP		Avis favorable CPP		Avis favorable CPP		Avis comité d'éthique recherche et protection (pour le CE-CNIL de Bordeaux - procédure sur demande)
Information Consentement libre, éclairé et écrit		Information Consentement libre, éclairé et écrit ou oral		Information Non opposition (à documenter)		Information Non opposable pour la recherche à caractère scientifique (documentaire) libre d'accès si patient n'est pas identifiable pour le moniteur
Engagement MR001 ou Autorisation CNIL		Engagement MR001 ou Autorisation CNIL		Engagement MR003 ou Autorisation CNIL		Information Non opposable pour la recherche à caractère scientifique (documentaire) libre d'accès si patient n'est pas identifiable pour le moniteur

## Etudes N'Impliquant pas la Personne Humaine (RNIPH) « hors Loi Jardé »

- Toute recherche prospective ou rétrospective sur **données récupérées dans le cadre du soin** et qui n'impliquent pas directement la personne humaine:
  - Données prospectives récupérées au « fil de l'eau » dans le cadre du soin
  - Données rétrospectives récupérées dans les dossiers médicaux, dans des enquêtes déjà réalisées, dans des cohortes en cours...
- Utilisation d'un échantillon prélevé dans le cadre du soin : par ex: récupération de sang ou urines d'un « fond de tube »

## Réglementation des recherches hors Loi Jardé

Collecte de données personnelles dans respect du règlement général sur la protection des données (RGPD)  
Par simplification, engagement de conformité à la **MR004** (méthodologie de référence MR004 établie par la CNIL suite au RGPD)

Si non conformité à MR004, dépôt dossier sur **plateforme des données de santé** pour avis du Comité Ethique et Scientifique pour les Recherches, les Etudes et les Evaluations dans le domaine de la Santé (**CESREES**) et **autorisation CNIL**

Pour la publication, avis d'un comité d'éthique de plus en plus demandé (comité d'éthique du CHU de Bordeaux, de la SFAR...)

## MR004 (publiée le 13/07/2018 /CNIL)

**Intérêt de Méthodologie de référence:**  
• Simplifier formalités préalables à la recherche: cahier des charges établi par la CNIL évitant de faire une demande d'autorisation à la CNIL si le responsable du traitement s'engage à être conforme à cette méthodologie de référence.

### Conformité à la MR004:

- Recherches n'impliquant pas la personne humaine dans le domaine de la santé
- Recherche doit présenter un caractère d'intérêt public
- Données recueillies limitées au strict nécessaire pour répondre aux objectifs de la recherche
- Fichier avec data pseudonymisée + table avec correspondance
- Pas de date de naissance complète (mois + année)
- Nécessite une analyse d'impact: permet de détecter s'il y a des risques de sécurité des données avant de commencer l'étude
- Exclure les clés USB, les ordi et tel portables : demander un cloud à la DSI (cloud hébergé par établissement de soins)
- Pas de recueil de N° de SS
- **Information écrite, individuelle et préalable des patients**
- Mentionne les droits du participant
- Mentionne la durée d'archivage
- Inscription au registre interne d'établissement de soins
- Enregistrement du projet dans un répertoire public

## MR004-Procédure one shot CHU de Bordeaux

### Objectif

Alternative à l'information individuelle préalable des patients avant chaque étude MR004 car couteux et chronophage (envoi d'une enveloppe retour pré timbrée pour chaque patient)

### Principe

**Information One shot:** patient informé une seule fois: valable pour l'ensemble des études MR004 du CHU de Bordeaux

**Portail internet de transparence :** liste les études du CHU, offre au patient la possibilité d'exercer ses droits

### Quand ? Par qui ? Avec quoi ?

Lors d'une consultation ou d'une admission

Information par médecin avec fiche CHU 0345 (1 volet à remettre au patient, l'autre pour saisir les choix du patients)

Saisie dans Dxcare du questionnaire « utilisation des données de santé » : par médecin en direct ou à posteriori par autre personne désignée par le chef de service



### UTILISATION DES DONNÉES DE SANTÉ

Une note essentielle pour la recherche biomédicale

**Notre mission :**  
Nous collectons les données de votre consultation ou d'une admission en vue de la recherche biomédicale et de la santé publique. Ces données sont utilisées pour la recherche biomédicale et de la santé publique. Elles sont collectées par le CHU de Bordeaux et sont accessibles à l'ensemble de la communauté scientifique internationale.

**Notre mission :**  
Nous collectons les données de votre consultation ou d'une admission en vue de la recherche biomédicale et de la santé publique. Ces données sont utilisées pour la recherche biomédicale et de la santé publique. Elles sont collectées par le CHU de Bordeaux et sont accessibles à l'ensemble de la communauté scientifique internationale.

**Notre mission :**  
Nous collectons les données de votre consultation ou d'une admission en vue de la recherche biomédicale et de la santé publique. Ces données sont utilisées pour la recherche biomédicale et de la santé publique. Elles sont collectées par le CHU de Bordeaux et sont accessibles à l'ensemble de la communauté scientifique internationale.

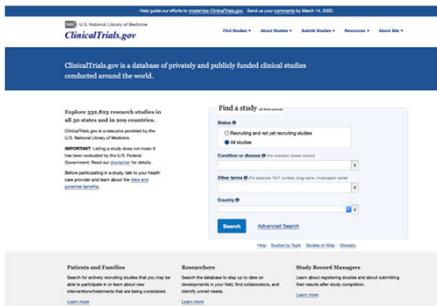
### IDENTIFICATION ET CHOIX DU PATIENT

Je confirme avoir lu et compris le contenu de ce document.  
 Oui, j'accepte  
 Non, je refuse

Je confirme avoir lu et compris le contenu de ce document.  
 Oui, j'accepte  
 Non, je refuse

Je confirme avoir lu et compris le contenu de ce document.  
 Oui, j'accepte  
 Non, je refuse

## Inscription Clinical trials



The screenshot shows the ClinicalTrials.gov search page. It includes a search bar with a 'Search' button and an 'Advanced Search' link. Below the search bar, there are several sections: 'Patients and Families', 'Researchers', and 'Study Record Managers'. Each section provides a brief description of the resources available on the site.

## DIFFERENTS TYPES D' ETUDE

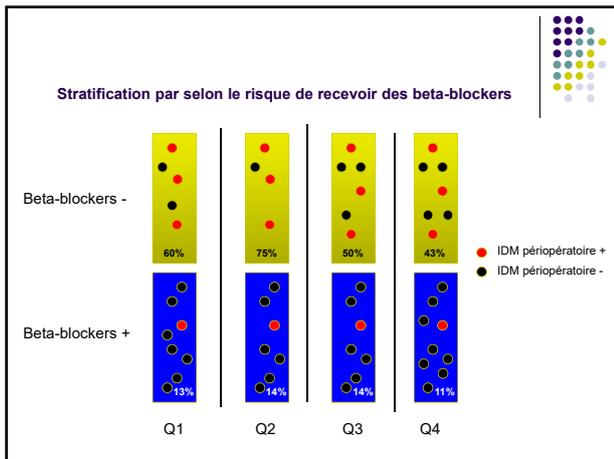
- Etudes de cohorte :
  - Prospective ou rétrospective
  - Purement descriptives
  - Analyse multivariée : Identification de facteurs de risque
- Etudes cas-témoin ou avant-après
  - 1 cas pour un ou plusieurs témoins
  - Prospectif ou rétrospectif
  - Ajustement sur certains facteurs (âge, sexe, gravité) par appariement ou score de propension
  - Cas particulier : le sujet est son propre témoin
- Essais randomisés (deux ou trois groupes)

## Etudes de cohortes

- Séries de personnes
  - **Patients:** Etudier par exemple les différences entre les patients qui guérissent et les autres
  - **Population:** Etudier les facteurs de risque d' avoir un évènement
- Prospective (prends du temps) ou rétrospective (archive de dossiers)
- Régression logistique
  - Critère de jugement (ex: morbidité postopératoire)
  - Identification de « facteurs préopératoires, peropératoires ou périopératoires indépendants » associés à la morbidité (ex : âge, score de Glasgow, état des pupilles, hypotension artérielle,...)
  - **Relation statistique et non de causalité** (étude randomisée)

## Identification d'une relation statistique par un Score de Propension

- Est-ce que le traitement par bêta-bloquants est associé à une réduction de la survenue d'IDM périopératoire?
- Etude de cohorte observationnelle rétrospective ou prospective
- Identification des facteurs de risque de recevoir des bêta-bloquants (analyse univariée)
- Stratification de la cohorte selon le risque de recevoir des bêta-bloquants (en quintiles le plus souvent)
- Comparaison au sein de chaque strate de l'incidence du critère de jugement (IDM périopératoire)
- Calcul d'un Odd-ratio (quantification de l'effet protecteur ou délétère)



British Journal of Anaesthesia 86 (3): 130-2 (2001)

### Use of cisatracurium during fast-track cardiac surgery

A. Ouattara<sup>1</sup>, L. Richard<sup>1</sup>, J. M. Charrière<sup>1</sup>, H. Lanquetot<sup>1</sup>, P. Corbi<sup>2</sup> and B. Debaene<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Département d'Anesthésie-Réanimation and <sup>2</sup>Service de Chirurgie Cardio-Thoracique, Centre Hospitalier Universitaire La Milétrie, Poitiers, France

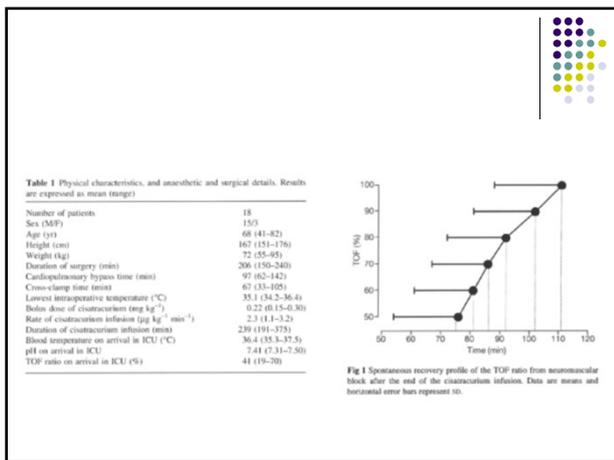
\*Corresponding author: Département d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale, Centre Hospitalier Universitaire La Milétrie, 350 avenue Jacques Cœur, F-86021 Poitiers, France

We prospectively studied spontaneous recovery from cisatracurium-induced neuromuscular block in 18 patients scheduled for cardiac surgery, and its suitability for fast-track cardiac surgery. Neuromuscular block was induced by an i.v. bolus (range 0.15-0.3 mg kg<sup>-1</sup>) and maintained by a continuous infusion (range 1.1-3.2 µg kg<sup>-1</sup> min<sup>-1</sup>) of cisatracurium until aortic closure. In the intensive care unit (ICU), spontaneous recovery was evaluated by the train-of-four (TOF) ratio measured at the adductor pollicis muscle. The ICU medical staff were unaware of the TOF ratios until sedation was stopped. At that time, if the TOF ratio was less than 0.9, sedation was recommenced. On arrival in ICU, all patients had residual paralysis. The mean time to reaching a TOF ratio of at least 0.9 was 102 min (range 74-144 min) after discontinuation of the cisatracurium infusion. Fifteen patients (83%) were successfully extubated during the first 8 h after stopping the cisatracurium infusion. Only one patient showed residual paralysis when sedation was discontinued. These results support the use of cisatracurium as a suitable neuromuscular blocking agent for fast-track cardiac surgery.

Br J Anaesth 2001; 86: 130-2

**Keywords:** neuromuscular block, cisatracurium, surgery, cardiovascular

Accepted for publication August 31, 2000



CLINICAL INVESTIGATIONS

Anesthesiology 2005; 103:987-94

© 2005 American Society of Anesthesiologists, Inc. Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

### Poor Intraoperative Blood Glucose Control Is Associated with a Worsened Hospital Outcome after Cardiac Surgery in Diabetic Patients

Alexandre Ouattara, M.D.,<sup>1</sup> Patrick Lecornu, M.D.,<sup>1</sup> Yannick Le Monach, M.D.,<sup>1</sup> Marc Landi, M.D.,<sup>1</sup> Sophie Jacqueminet, M.D.,<sup>1</sup> Igor Platonov, M.D.,<sup>1</sup> Nicolas Bonnet, M.D.,<sup>1</sup> Bruno Riou, M.D., Ph.D.,<sup>1</sup> Pierre Coriat, M.D.<sup>1</sup>

#### Table 4. Independent Risk Factors of Severe Adverse In-hospital Outcome in Diabetic Patients after On-pump Cardiac Surgery (n = 200)

Variable	Odds Ratio (95% CI)	P Value
Pulmonary hypertension*	12.4 (2.7-57.4)	0.001
Poor intraoperative glycemic control	7.2 (2.7-19.0)	< 0.001
Intraoperative erythrocyte transfusion	5.4 (2.3-12.6)	< 0.001
Hypothermic CPB†	3.0 (1.2-7.3)	0.01
Preoperative plasma creatinine	1.02 (1.00-1.03)‡	0.001
Cardiopulmonary bypass time	1.02 (1.01-1.04)§	0.01

Hosmer Lemeshow statistic associated with the current model is 7.57 (P = 0.48).

\* Systolic pulmonary artery pressure greater than 50 mmHg. † Hypothermic cardiopulmonary bypass was defined by a systemic temperature less than 32°C. ‡ Odds ratio per 1 µm increase. § Odds ratio per minute bypass time increase.

CI = confidence interval; CPB = cardiopulmonary bypass.

### Perioperative Statin Therapy Is Associated With a Significant and Dose-Dependent Reduction of Adverse Cardiovascular Outcomes After Coronary Artery Bypass Graft Surgery

Alexandre Ouattara, MD, PhD,\* Hamina Benhaoua, MD,\* Yannick Le Manach, MD,\* Nejma Mabrouk-Zerguini, MD,\* Omar Itani, MD,\* Amer Osman, MD,\* Marc Landi, MD,\* Bruno Riou, MD, PhD,<sup>1</sup> and Pierre Coriat, MD\*

2009

#### Table 2. Independent Risk Factors of Postoperative Cardiovascular Outcomes

	Odds Ratio (95% CI)	p Value
Left ventricular ejection fraction	0.93 (0.91-0.95)*	0.001
Perioperative statin therapy	0.46 (0.25-0.86)	0.01
CARE score	1.6 (1.1-2.3)†	0.02
Preoperative atrial fibrillation	6.1 (2.1-18.1)	0.001
Cardiopulmonary bypass time	1.02 (1.01-1.03)‡	0.003
Surgical re-exploration	9.0 (1.3-62.7)	0.03

NOTE. The Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit chi-square test statistic was 9.95 (p = 0.27). The C-index for this model was 0.81.

Abbreviations: CI, confidence interval; CARE, Cardiac Anesthesia Risk Evaluation.

\*Per percent of increase.  
†Per point of CARE score.  
‡Per minute bypass time increase.

By using logistic-regression modeling, the preoperative use of statin was independently associated with age (odds ratio [OR] = 0.98 per year; 95% CI, 0.95-1.00; p = 0.06), sex (OR = 0.37; 95% CI, 0.15-0.92; p = 0.03), preoperative use of angiotensin-converting enzyme inhibitors (OR = 1.92; 95% CI, 1.11-3.31; p = 0.02), preoperative use of aspirin (OR = 2.90; 95% CI, 1.57-5.35, p = 0.01), and preoperative use of clopidogrel (OR = 1.63; 95% CI, 0.94-2.82; p = 0.08). The Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit chi-square test statistic and the C-index for this model were, respectively, 5.72 (p = 0.68) and 0.70. After adjustment for the derived propensity score, the odds ratio associated with perioperative statin therapy to predict cardiac morbidity was 0.56 (95% CI, 0.32-0.96; p = 0.04).

# ETUDES CAS-TEMOINS

- Pour chaque cas trouver un témoin ou plusieurs
- Ajusté sur les facteurs principaux (appariement) :
  - Sexe, poids, âge
  - Par le biais d'un score de Propension
- Ajusté sur les biais importants possibles
- Prospective ou rétrospective

## BLOOD CONSERVATION AND TRANSFUSION ALTERNATIVES

TRANSFUSION 2006;16:327-338

### A propensity score case-control comparison of aprotinin and tranexamic acid in high-transfusion-risk cardiac surgery

Koyan Karkouti, W. Scott Battie, Kathleen M. Dattilo, Stuart A. McCluskey, Mohammad Channam, Ahmed Hamdy, Duminda N. Wijesundera, Ludwik Fedorko, and Terrence M. Yu

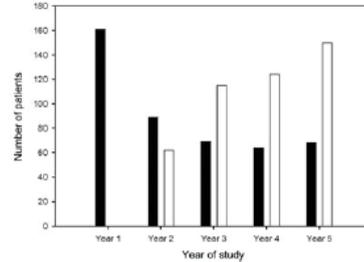


TABLE 1. Group comparisons (for some of the measured covariates) before matching\*

Variables	Group		Comparisons (p value)
	Aprotinin (n = 588)	Tranexamic acid (n = 10,284)	
<b>Patient-related variables</b>			
Age (years)	59 ± 17	63 ± 12	<0.0001
Number of female patients	203 (35)	2867 (28)	<0.0001
Body surface area (m <sup>2</sup> )	1.89 ± 0.44	1.92 ± 0.31	0.04
Hypertension	215 (37)	3755 (36)	<0.0001
Diabetes mellitus (type I or II)	69 (12)	2748 (27)	<0.0001
Peripheral vascular disease (history of aortic, femoropopliteal, or carotid artery disease)	50 (9)	1502 (15)	<0.0001
Cerebrovascular disease (history of stroke or transient ischemic attacks)	66 (11)	918 (9)	0.06
Atrial fibrillation	110 (19)	589 (5)	<0.0001
Left ventricular ejection fraction < 40%	133 (23)	2087 (20)	0.20
Coronary heart failure	301 (51)	2058 (20)	<0.0001
Unstable angina (within 30 days of surgery)	84 (14)	4417 (43)	<0.0001
Recent myocardial infarction (within 30 days of surgery)	42 (7)	1700 (17)	<0.0001
Recent cardiac catheterization (within 2 days of surgery)	189 (32)	918 (9)	<0.0001
Shock (at time of surgery)	24 (4)	128 (1)	<0.0001
Endocarditis (at time of surgery)	49 (8)	49 (0)	<0.0001
Abnormal renal function (creatinine level [μmol/L] > 100 in women, > 150 in men; or on dialysis)	151 (26)	1965 (19)	<0.0001
PLT count (×10 <sup>9</sup> /L)	225 ± 83	232 ± 69	0.03
International normalized ratio	1.20 ± 0.3	1.08 ± 0.19	<0.0001
Hb concentration (g/dL)	12.7 ± 2.0	13.4 ± 1.5	<0.0001
On heparin (intravenous or low molecular weight) before surgery	110 (19)	2178 (21)	0.2
<b>Surgery-related variables</b>			
Procedure other than isolated CABG or single valve	454 (77)	2380 (23)	<0.0001
Non-elective surgery	111 (19)	720 (7)	<0.0001
Radio sternotomy	358 (61)	512 (5)	<0.0001
CPB duration (min)	140 ± 57	95 ± 35	<0.0001
DNCA	75 (13)	301 (3)	<0.0001

\*Data are reported as mean ± SD or number (proportion).

TABLE 2. Group comparisons (for some of the measured covariates) after matching\*

Variables†	Group		Comparisons (p value)
	Aprotinin (n = 449)	Tranexamic acid (n = 449)	
<b>Patient-related variables</b>			
Age (years)	57 ± 16	59 ± 16	0.2
Number of female patients	135 (30)	161 (36)	0.7
Body surface area (m <sup>2</sup> )	1.86 ± 0.38	1.87 ± 0.38	0.8
Hypertension	187 (42)	187 (42)	1.0
Diabetes mellitus	53 (12)	70 (16)	0.2
Peripheral vascular disease	43 (10)	52 (12)	0.3
Cerebrovascular disease	50 (11)	55 (12)	0.8
Atrial fibrillation	79 (18)	68 (15)	0.3
Left ventricular ejection fraction < 40 percent	101 (22)	90 (20)	0.4
Coronary heart failure	254 (56)	207 (46)	0.3
Unstable angina	80 (18)	81 (18)	0.9
Recent myocardial infarction	36 (8)	30 (7)	0.4
Recent cardiac catheterization	117 (26)	128 (29)	0.4
Shock	15 (3)	15 (3)	0.4
Endocarditis	29 (6)	20 (4)	0.4
Abnormal renal function	110 (24)	120 (26)	0.2
PLT count (×10 <sup>9</sup> /L)	222 ± 79	220 ± 69	0.7
International normalized ratio	1.18 ± 0.3	1.18 ± 0.3	0.9
Hb concentration (g/dL)	12.9 ± 2.0	12.9 ± 1.8	0.9
Recent anti-PLT drug use (within 7 days of surgery for aspirin, clopidogrel, and glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists)	82 (18)	70 (16)	0.3
<b>On heparin before surgery</b>			
glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists‡	71 (16)	89 (20)	0.1
<b>Surgery-related variables</b>			
Procedure other than isolated CABG or single valve	324 (72)	339 (74)	0.6
Non-elective surgery	74 (16)	77 (17)	0.8
Radio sternotomy	251 (55)	230 (51)	0.9
CPB duration (min)	132 ± 49	130 ± 54	0.4
DNCA	55 (12)	59 (13)	0.7
<b>Perioperative-related variables</b>			
Total heparin administered (×1000 units)‡	50 ± 19	50 ± 14	0.1
Total protamine administered (mg)‡	477 ± 195	460 ± 190	0.2
Total Protastan administered (mL)‡	580 ± 450	550 ± 523	0.2

\*Data are reported as mean ± SD or number (proportion).

† See Table 1 for definitions.

‡ These variables were not available for the entire population; therefore, not included in Table 1.

## Impact of aspirin with or without clopidogrel on postoperative bleeding and blood transfusion in coronary surgical patients treated prophylactically with a low-dose of aprotinin

European Heart Journal (2007) 28, 1025–1032

Alexandre Quattara<sup>1</sup>, Hassine Bouzguenda<sup>1</sup>, Yannick Le Manach<sup>1</sup>, Philippe Léger<sup>1</sup>, Anne Mercadier<sup>2</sup>, Pascal Leprince<sup>3</sup>, Nicolas Bonnet<sup>4</sup>, Gilles Montalescot<sup>4</sup>, Bruno Riou<sup>5</sup>, and Pierre Coriat<sup>1</sup>

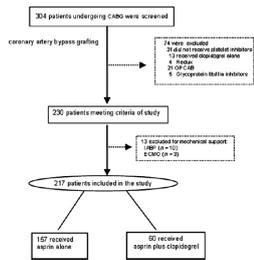


Figure 1 Flowchart of the study. IABP, intra-aortic balloon pump; EBOC, extracorporeal membrane oxygenator.

Table 1 Baseline characteristics of patients

Variables	Aspirin (n = 127)	Aspirin plus clopidogrel (n = 90)	Relative risk (95% CI)	P-value	Propensity score-adjusted relative risk (95% CI)	P-value
Age (years)	65 ± 11	66 ± 9	1.01 (0.98–1.04)*	0.45	0.99 (0.94–1.05)*	0.79
Male/female	120/7	46/14	1.0 (0.5–2.1)	0.98	1.0 (0.3–3.3)	0.99
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	26.3 ± 4.1	26.5 ± 3.7	1.01 (0.93–1.09)*	0.85	1.00 (0.89–1.13)*	0.91
EF (%)	56 ± 13	59 ± 11	1.02 (1.00–1.05)*	0.09	1.00 (0.96–1.04)*	0.95
History of atrial fibrillation	13 (8)	2 (3)	0.4 (0.1–1.7)	0.20	1.0 (0.1–8.1)	0.99
Peripheral vascular disease	22 (14)	7 (12)	0.8 (0.3–2.0)	0.65	1.0 (0.2–4.1)	0.99
Hypertension	112 (71)	39 (45)	0.7 (0.4–1.4)	0.36	1.3 (0.4–3.4)	0.66
Prior myocardial infarction	22 (14)	13 (22)	1.7 (0.8–3.4)	0.17	1.0 (0.3–3.5)	0.99
Left main coronary artery stenosis (>50%)	21 (13)	16 (22)	2.3 (1.1–4.9)	0.02	1.0 (0.3–3.5)	0.99
Unstable angina	29 (18)	20 (33)	2.2 (1.1–4.3)	0.02	1.0 (0.3–3.1)	0.99
Chronic obstructive pulmonary disease	10 (6)	6 (10)	1.8 (0.6–5.4)	0.27	1.0 (0.2–6.2)	0.99
Diabetes mellitus	59 (38)	18 (20)	0.7 (0.4–1.3)	0.30	1.0 (0.4–2.8)	0.99
Non-elective operation	4 (3)	3 (5)	2.0 (0.4–9.3)	0.36	4.4 (0.5–39)	0.19
EuroSCORE stratification						
Low risk (0–2)	76 (48)	23 (38)				
Medium risk (3–5)	61 (39)	23 (38)				
High risk (>5)	20 (13)	14 (23)	1.5 (0.9–2.2)*	0.07	0.9 (0.5–1.9)*	0.89
Concomitant antithrombotic therapy						
Unfractionated heparin	4 (3)	2 (3)	1.2 (0.2–6.5)	0.75	0.5 (0.1–9.1)	0.64
Low-molecular-weight heparin	38 (24)	20 (33)	1.6 (0.8–3.0)	0.17	2.4 (0.8–6.9)	0.15
Preoperative medications						
ACE-inhibitors	78 (50)	28 (47)	0.9 (0.5–1.7)	0.85	1.0 (0.4–2.4)	0.99
Beta-blockers	118 (75)	49 (82)	1.8 (0.8–4.0)	0.15	1.0 (0.3–3.3)	0.99
Nitrate	62 (39)	22 (37)	0.9 (0.5–1.7)	0.84	1.0 (0.4–2.7)	0.99
Calcium antagonist	41 (26)	16 (27)	1.1 (0.8–3.0)	0.83	1.0 (0.3–3.0)	0.99

Data are presented as the mean value ± SD or number (%). EF, ejection fraction; EuroSCORE, European Stratification of Cardiac Operative Risk Evaluation; ACE, angiotensin-converting enzyme; CI, confidence interval.

\*Relative risk for continuous variables are given per unit increase.

†Relative risk is given per change in risk class.

## ETUDES HISTORIQUES

- Type « Avant/Après »
- Effet temps non ajustable
- Evolution naturelle de la maladie?
- Effet de traitements concomitants?
- Valable sur critères objectifs
- Au mieux temps observation court
- Hypothèse scientifique pour calcul d'effectif

## ORIGINAL ARTICLE

### Aprotinin vs. tranexamic acid in isolated coronary artery bypass surgery

A large multicentre observational study  
Elias Delgado, Julian Amour, Sophie Provenchère, Bertrand Razec, Bruno Scherrer and Alexandre Outters

EJA

Eur J Anaesthesiol 2017; 34:1-8

Table 1 Baseline patient characteristics

	A2 patients, n=306	Aprotinin, n=157	Tranexamic acid, n=120	P	Interaction
Men	253/306	125/157	102/120	0.457	0.576
No. of patients	306	157	120		
Weight (kg)	77.1 ± 14	76.4 (30.5)	77.8 (35.4)	0.392	0.186
No. of patients	246	127	120		
Height (cm)	169.1 ± 9	169.3 (31)	170.3 (33)	0.047	0.213
No. of patients	246	127	120		
BMI (kg m <sup>-2</sup> )	26.3 ± 4.2	26.6 (3.1)	27.3 (3.1)	0.026	0.046
No. of patients	246	127	120		
Age (years)	65.1 ± 11	65.4 (3.2)	66.1 (3.3)	0.123	0.409
No. of patients	246	127	120		
Hypertension	73.2%	69.2%	72.5%	0.300	0.126
No. of patients	246	127	120		
COVD	8.3%	6.3%	9.3%	0.805	0.692
No. of patients	246	127	120		
Heart rate	61.1%	61.2%	59.7%	0.200	0.007
No. of patients	203	107	107		
Mean haemoglobin	8.9%	8.9%	8.9%	0.885	0.585
No. of patients	212	106	106		
Pericardial disease	23.2%	23.7%	23.8%	0.541	0.137
No. of patients	246	127	120		
Diabetes mellitus	14.8%	13.5%	13.8%	0.261	0.291
No. of patients	246	127	120		
Stroke	7.3%	6.7%	6.6%	0.864	0.548
No. of patients	201	107	107		
Left ventricular EF (%)	56.1 ± 13	56.5 (3.5)	56.5 (3.6)	0.837	0.193
No. of patients	242	120	107		
EuroSCORE	4.5 ± 4.3	4.5 (3.2)	4.5 (3.2)	0.368	0.283
No. of patients	193	97	97		

Data are expressed as mean ± SD or percentage. In the 30 patients' column, values are mean (SD) or percentage adjusted for centre in the Aprotinin group and 17 tranexamic acid group columns. Because of the adjustment, the overall p-value in the A2 patient's column can be outside the interval between the mean values in both treatment groups. The adjusted means and percentages as well as the p-values for the aprotinin group and the tranexamic acid group are based on centre. The collected data in both treatment groups. P-value refers to the difference between treatment groups adjusted for centre. Interaction refers to the homogeneity of treatment difference across centres. Values of significant interaction, as reported in italics in the table. COVD, chronic obstructive pulmonary disease; BMI, body mass index; EF, ejection fraction; EuroSCORE, European System for Cardiac Operative Risk Evaluation.

## PATIENT SON PROPRE TEMOIN

- Patient reçoit les deux traitements
  - Exemples:
    - Affection chronique
    - Effet bref de traitement ou possibilité d'essayer deux traitements à la fois (crème)
  - Critère non modifié par apprentissage ou accoutumance
  - Pas ou peu interférence par ordre d'administration
- En tenir compte pour l'analyse

## ETUDES RANDOMISEES

- Etude interventionnelle (RIHP)
- Randomisation des patients avec possible ajustement par centre
- Equilibre « parfait » entre les deux groupes
- Observation d'une différence à la fin de l'essai entre les deux groupes due à un seul facteur autre qui est le traitement étudié
- **Relation de causalité et non pas une simple relation statistique +++**

## ESSAIS EN AVEUGLE

- Simple aveugle si le patient ignore son groupe de traitement
- Double aveugle si à la fois le médecin et le patient ignore le traitement (difficile en pratique)
- Elimine toute interprétation subjective des critères de jugement

## DEFINIR LES GROUPES A COMPARER

- Les procédures à comparer
  - Pas de traitement efficace : placebo dans le groupe témoin
  - Un traitement efficace : on évalue un traitement contre un autre
- Choisir sa formulation
  - « Le traitement A est il supérieur au traitement B? »
  - « le traitement A est il différent du traitement B? »
  - « le traitement A est il équivalent au traitement B? »
  - Cette formulation conditionne le calcul du nombre de patients nécessaires et les tests statistiques

### Terlipressin Versus Norepinephrine to Correct Refractory Arterial Hypotension after General Anesthesia in Patients Chronically Treated with Renin-Angiotensin System Inhibitors

Gilles Boccard, M.D., Ph.D.,\* Alexandre Ouattara, M.D., M.Sc.,\* Gilles Goddi, M.D.,\* Eric Dufresne, M.D.,\* Michèle Bertrand, M.D.,\* Bruno Roux, M.D., Ph.D.,† Pierre Coriat, M.D.‡

#### Statistical Analysis

The main endpoint was the incidence of nonresponse to treatment as defined above, i.e., if three or more boluses of terlipressin and three or more norepinephrine infusion rate changes were required. In a preliminary study, we observed that nonresponse occurred in 80% of cases with norepinephrine. Thus, we calculated that 18 patients would be necessary for the assessment of a 50% reduction in patients for whom the vasopressor treatment failed, with an  $\alpha$  risk of 0.05 and a  $\beta$  risk of 0.20. Patients were allocated to treatment groups with a computer-generated random list equilibrated for every 10 patients. Comparison of two means was performed with the Student *t* test, comparison of two medians with the Mann-Whitney *U* test, and comparison of two percentages with the Fisher exact method. Data are expressed as mean  $\pm$  SD, median (95% confidence interval), or number (percentages). All *P* values are two-tailed, and a *P* value of less than 0.05 was considered significant.

Recently, when terlipressin was given with ephedrine, it was shown to be effective in reversing intraoperative systemic hypotension refractory to ephedrine alone.<sup>9</sup> However, the administration of terlipressin on its own to treat intraoperative arterial hypotension has not been compared with use of vasopressors, such as sympathetic adrenergic agonists. Therefore, we conducted a prospective randomized study to compare terlipressin to the standard vasopressor agent (norepinephrine) for treatment of refractory arterial hypotension following general anesthesia in patients undergoing carotid surgery and chronically treated with ACEs or AIIAs.



Table 3. Intraoperative Data: Extreme Values of Systolic Blood Pressure (SBP) and Heart Rate (HR), Number of Patients with Intraoperative Hemodynamic Events, and the Durations of these Hemodynamic Events

Variable	Norepinephrine (n = 10)	Terlipressin (n = 10)
Basal SBP (mmHg)	158 $\pm$ 19	156 $\pm$ 22
Minimal SBP (mmHg)	82 $\pm$ 10	83 $\pm$ 6
Duration of hypotension (s)	510 (120-1011)	0 (0-120)*
Nonresponse to treatment	8	0*
Change in norepinephrine infusion rate or terlipressin dose	6 (2-10)	1 (1-2)
Total duration of hypertension (s)	621 (0-1070)	0 (0-1200)
Hypertension episodes	2 (0-4)	0 (0-1)*
Patients with prolonged hypertension (n)	7	2
Basal HR (beats/min)	62 $\pm$ 7	66 $\pm$ 9
Total duration of tachycardia (s)	247	0
Prolonged tachycardia	1	0
Duration of bradycardia (s)	0	79
Prolonged bradycardia	0	1

Data are mean  $\pm$  SD, median (95% confidence interval), or number of patients. Nonresponse to treatment-hypotension requiring more than 3 mg terlipressin or three increases in norepinephrine infusion rate. Hypertension = SBP value greater than 160 mmHg or >30% of baseline value, lasting more than 1 min; hypotension = SBP value lower than 90 mmHg or >30% of baseline value, lasting more than 1 min; tachycardia = HR value greater than 90 beats/min or >30% of baseline value, lasting more than 1 min; bradycardia = HR value lower than 45 beats/min or >30% of baseline value, lasting more than 1 min.  
\**P* < 0.05 versus norepinephrine group.



### Early Percutaneous Tracheotomy Versus Prolonged Intubation of Mechanically Ventilated Patients After Cardiac Surgery

A Randomized Trial\*

Jean-Louis Trouillet, MD; Charles-Édouard Loyt, MD, PhD; Marguerite Guiguet, PhD; Alexandre Ouattara, MD, PhD; Elisabeth Vaisrier, MD; Ralouka Makri, MD; Ania Nieszewska, MD; Pascal Leprince, MD, PhD; Alain Pavie, MD; Jean Chastre, MD; and Alain Combes, MD, PhD

Ann Intern Med. 2011; Mar 15; 154(6):373-83

#### Randomization and Intervention

After screening for inclusion and exclusion criteria on the day of randomization, we used an independent, computer-generated randomization sequence (Unité de Recherche Clinique, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France) to assign patients, in a 1:1 ratio, to either early tracheotomy (before the end of calendar day 5 after surgery) or prolonged intubation. Randomization was stratified (minimization) by the Simplified Acute Physiology Score II (either  $\leq 45$  or  $>45$ ) calculated on the day of randomization; the randomization procedure was password-protected and accessed by the principal investigators or study coordinator after the patient had met selection criteria and the surrogate gave consent. The patient's initials were entered, and treatment allocation was assigned.



Table 1. Baseline Characteristics of Participants

Characteristic	Early Percutaneous Tracheotomy (n = 109)	Prolonged Intubation (n = 107)
<b>Preoperative or perioperative</b>		
Mean age (SD), y	64.1 (12.3)	66.0 (12.2)
Men, n (%)	77 (71)	66 (62)
Mean Charlson comorbidity score (SD)	2.9 (1.9)	2.6 (1.8)
LVFV < 0.35, n (%)	33 (30)	30 (28)
Repeated cardiac surgery, n (%)	32 (29)	21 (20)
Timing of surgery, n (%)		
Elective	43 (39)	50 (47)
Urgent	39 (36)	31 (29)
Emergency	27 (25)	26 (24)
Mean EuroSCORE score (SD)	8.7 (3.2)	8.6 (4.4)
Type of surgery, n (%)		
CABG	27 (25)	27 (25)
Valve	31 (28)	34 (32)
CABG + valve	14 (13)	20 (19)
Other cardiovascular surgery	14 (13)	18 (17)
Heart transplantation	23 (21)	8 (7)
Mean CPB duration (SD), min	115.5 (56.9)	119.6 (55.7)
<b>At randomization</b>		
Mean SAPS II (SD)	47.2 (12.4)	48.8 (11.4)
Mean SOFA score (SD)	11.6 (4.9)	10.9 (5.6)
Mean epinephrine or norepinephrine dose (SD), $\mu\text{g}/\text{kg}$ (SD)	0.59 (0.24)	0.53 (0.18)
Mean Glasgow Coma Scale (SD)	10.9 (3.3)	11.4 (3.0)
Mean creatinine level (SD), $\mu\text{mol/L}$	188.6 (98.2)	172.2 (98.6)
mg/dL	2.14 (1.11)	1.94 (1.11)
Renal replacement therapy, n (%)	41 (38)	18 (17)
Mean lung injury score (SD)	1.7 (0.7)	1.8 (0.7)

CABG = coronary artery bypass graft; CPB = cardiopulmonary bypass; EuroSCORE = European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; LVFV = left ventricular ejection fraction; SAPS II = Simplified Acute Physiology Score; SOFA = Sequential Organ Function Assessment.



## Etude randomisée

- Prospective
- Randomisée
- Multicentrique
- Placebo controlled
- Double aveugle
- Avec calcul d'effectif



## DETAILLER LES PROCEDURES COMPAREES

- Bien définir chacune des procédures : dose, dose rapportée au poids, moment d'administration, produits associés etc..
  - Morphiniques en perop: produits associés? Type d'analgésie post-opératoire?
  - Timing précise d'administration, la dose, que faire on si une dose ne suffit pas : on change de produit?



## CRITERES DE JUGEMENT



- **UN ET UN SEUL** CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL ++++
- Doit être choisi a priori et non à la fin de l'analyse après avoir tout essayé
- Permet de calculer le nombre de sujets (ou patients) nécessaires (incidence+++)

## CRITERES DE JUGEMENT



- Privilégier un variable quantitatif
  - Pourcentage, moyenne ou médiane...
- Définir le moment de la mesure
  - PIC après mannitol : à H6? à H12?
  - Consommation de morphine après deux morphiniques utilisés en peropératoire : délai précis ou dose cumulée?

## Autres variables recueillies



- Co-variables
- A bien définir à l'avance, très difficile à récupérer en cours étude +++
- Facteurs de confusion (âge, gravité ou type de maladie etc.)
- Critères de jugement secondaire (complications....)

## CALCUL NOMBRE DE PATIENTS NECESSAIRES



- **DEPEND DU CRITERE PRINCIPAL ET HYPOTHESE SCIENTIFIQUE**
- Nécessite de connaître la valeur du CJP et sa variabilité au sein de la population de référence (écart type si critère quantitatif)
- Nécessite de définir le bénéfice attendu par le nouveau traitement
  - Ex: analgésie après chirurgie du rachis. On estime intéressant la nouvelle technique si permet d'économiser 30% de la quantité de morphine utilisée au bout de 24h

## CALCUL DU NOMBRE DE PATIENTS NECESSAIRES- Risques d'erreur



- Risque de première espèce (risque  $\alpha$ . Le plus souvent à 5%). Probabilité de conclure à une différence qui n'existe pas.
- Risque de deuxième espèce (risque  $\beta$ ). Probabilité de conclure à une absence de différence alors qu'il y en a une
- Puissance du test ( $1 - \beta = 80$  à  $90\%$ ). Chance de mettre en évidence une différence si elle existe.

## EXEMPLE



- On veut comparer deux traitements hypnotiques.
- Une étude précédente a montré que le traitement A permet d'obtenir  $6 \pm 3$  heures de sommeil
- On essaie le produit B et on espère gagner 2 heures (soit une augmentation de 30%). On accepte  $\alpha = 0,05$  et on veut  $\beta = 0,20$  (puissance 80% soit 8 chances sur 10 de mettre en évidence un différence si elle existe).
- Il faut 25 sujets soit 50.
- En fait on obtient différence de 1h : NS
- A posteriori on pourra dire : Il aurait fallu 141 patients pour mettre en évidence une différence de 1h.

## ANALYSE D'UN ESSAI (4)



- Les perdus de vue
  - Les décrire
  - Vérifier que caractères équivalents dans les deux groupes
  - Comparer les patients revues aux patients perdus de vue (différence d'âge, de catégorie socio-professionnelle? De gravité de maladie?)
  - Dans l'analyse on peut être amenés à les considérés comme tous comme des échecs dans le traitement que l'on étudie et tous comme des réussites dans le traitement de comparaison (écart maximum; si différence persiste, existera dans les autres cas).
- Les prévoir dans le calcul du nombre de patients à inclure.

## Valorisation d'un travail de recherche



- Choix du journal scientifique
  - Impact factor
  - Auditoire
- Préparation soumission (recommandations aux auteurs)
  - Bodytext
  - Tableaux
  - Figures
- Réponses aux relecteurs
- Délai entre soumission et acceptation (15 jours à 6 mois)
- Délai entre acceptation et publication (jours à 3 mois...)
  - ImpaOn veut comparer deux traitements hypnotiques.

## Introduction



- Rappel bref de la problématique en insistant sur les limites des études existantes déjà sur le sujet
- 5 à 6 « étapes » avant d'arriver à l'objectif de l'étude et/ou l'hypothèse scientifique
- 8 à 10 références (le reste dans la discussion)

## Résultats (1)



- "Vecteur" des messages importants du travail scientifiques
- Expression claire et non ambiguë
- Règles strictes qui permettent d'attirer l'attention du « reviewer » et l'intérêt de la communauté scientifique susceptible de lire

## Résultats (2)



- Résultats exposés soit dans le texte, soit dans un tableau, soit dans une figure en évitant les répétitions entre ces trois modalités d'expression
- Pour les variables quantitatives, expression selon les modalités de recueil et/ou précision de la mesure (nombre décimal pour âge ou mmHg, nombre de CGR 3.45???, nombre de PAC 3.88???, score ASA 1.4???)
- Pour les valeurs qualitatives exprimés en pourcentage, une décimale doit au moins représenter un patient (décimale si au moins n=1000). Les valeurs décimales se discutent pour les incidence < 10%
- En français « virgule », en anglais « point »

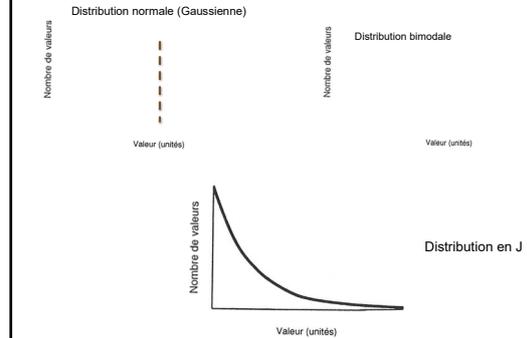
## Grands principes (2)



- Le même paramètre doit être impérativement exprimé de la même façon (entier ou même nombre de décimales) tout au long du texte
- Ne pas arrondir les nombres avec décimale nulle ( $25 \pm 2.67 \text{ kg.m}^{-2}$  mettre plutôt  $25.00 \pm 2.67 \text{ kg.m}^{-2}$  ou même  $25.0 \pm 2.7 \text{ kg.m}^{-2}$ )
- Chaque figure et tableau doit pouvoir être lu de façon indépendante du texte
- Utiliser d'une expression en puissance de dix ( $4.3 \cdot 10^6 \text{ .mm}^{-3}$ )
- Homogénéité d'expression ( $\text{g.dL}^{-1}$  ou  $\text{g/dL}$ ) à adapter selon les revues
- Pas de nouveaux dans la discussion

## Variables quantitatives

- Résultat le plus souvent d'une mesure
- Pressions artérielle, débit cardiaque, âge, taille, poids...
- Expression en moyenne ou médiane accompagnée d'un indice de dispersion (déviatoin standard, dispersion interquartile, extrêmes) selon la distribution du paramètre dans la population

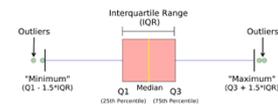


## Indice de dispersion autour de la moyenne Ecart-type ou déviation standard (DS ou SD)

- Lorsque la distribution est normale, l'intervalle compris entre  $m-DS$  et  $m+DS$  contient 68% des valeurs. L'intervalle  $m-1.96 \times DS$  et  $m+1.96 \times DS$  contient 95% des valeurs.
- La déviation standard ne se conçoit que pour une distribution normale

## Indice de dispersion autour de la médiane Dispersion interquartile (DIQ) ou interquartile range (IQR)

- Dispersion interquartile autour de la médiane [Q1-Q3]
- Expression sous forme de box plot intégrant alors les extrêmes



## Variables qualitatives

- Variables se répartissant en au moins deux classes sans notion de hiérarchie entre elles (sexe, incidence d'une co-morbidité, type de chirurgie...)
- On peut exprimer alors l'effectif et le pourcentage correspondant (+++) ou le pourcentage uniquement selon la volonté du journal n (%) ou % ex: 45 (9.6%) ou 9.6%
- Règle de la décimale (cf supra)

## Tableaux et figures

- Lisible de façon totalement indépendante au travers d'un légende
- Ils doivent comporter un titre descriptif, l'effectif, l'es modalités d'expression des résultats, la signification des symboles statistiques et une définition des abréviations
- Leur résultats n'est pas intégralement repris dans le texte (texte ou figures ou tableaux)
- On peut avoir dans le même tableau moyenne  $\pm$  DS et médiane [DIQ]
- Les principaux résultats peuvent être cités dans le texte (pas trop!)
- Ils sont numérotés dans l'ordre d'apparition dans le texte

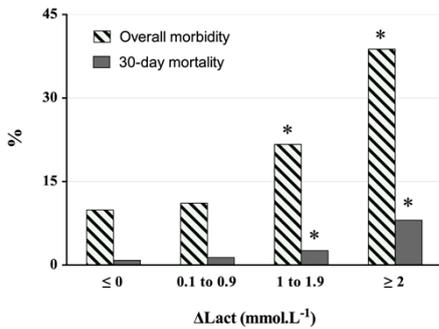
**Table 1** Characteristics of the patients included in the study (n=37)

Variables	
Gender: Male	24 (65)
Age (years)	55±18
Weight (kg)	74±19
Height (cm)	170±10
BMI (kg.m <sup>-2</sup> )	25.5±5.8
Mallampati's score	
1	18 (49)
2	14 (38)
3	3 (8)
4	2 (5)
Inter-incisor gap	
>35 mm	34 (92)
<35 mm	3 (8)
Thyromental Distance	
>60 mm	33 (89)
<60 mm	4 (11)
Size of DLT	
37 Fr	13 (35)
39 Fr	20 (54)
41 Fr	4 (11)

Data are expressed as mean±SD or n(% of patients). BMI = Body-mass index; DLT = double-lumen tube; Fr = French.

**Table 1** Preoperative patient characteristics and proportions of missing values according to the intraoperative changes in blood lactate levels (ΔLact). Values are median [interquartile range] or number (% of patients). BMI, Body Mass Index; COPD, Chronic Obstructive Pulmonary Disease; EuroSCORE, European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; EF, Ejection Fraction; ACE-I/ARB, Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors / Angiotensin II Receptor Blockers. P-value refers to multiple comparison analysis between ΔLact groups. \*P < 0.05 vs ΔLact ≤ 0 mmol.L<sup>-1</sup> (considered as reference group).  
<sup>a</sup>Percentage of missing values per variable in the full database of 7 447 patients. <sup>b</sup>Pulmonary hypertension defined by pulmonary artery systolic pressure > 60 mmHg

	All Patients (n=7447)	Intraoperative change of lactate level, mmol.L <sup>-1</sup>			P-value	% missing values
		≤ 0 (n=985)	0.1 to 0.9 (n=4906)	1 to 1.9 (n=1523)		
Age, yr	71 (62-79)	70 (62-76)	71 (62-79)	73 (63-79)*	0.17	0.01
Male gender	5231 (71)	460 (79)	3600 (73)	915 (60)*	276 (64)*	<0.01
Diabetes mellitus	1732 (23)	138 (24)	1111 (23)	379 (25)	98 (23)	0.36
BMI, kg.m <sup>2</sup>	27 [24.2-30.6]	27.3 [24.7-30.7]	27.2 [24.3-30.5]	26.5 [23.7-29.6]*	26.3 [23.5-30.5]*	<0.01
Smoking history	1006 (14)	84 (14)	674 (14)	174 (11)	74 (17)	0.01
Hypertension	5099 (68)	401 (69)	3356 (68)	1400 (69)	201 (47)	0.52
Stroke	553 (7)	50 (9)	326 (7)	141 (9)	36 (8)	<0.01
Peripheral vascular disease	899 (12)	76 (13)	592 (12)	167 (11)	64 (15)	0.16
Atrial fibrillation	1185 (16)	81 (14)	762 (16)	278 (18)*	64 (15)	0.03
COPD	869 (12)	70 (12)	590 (12)	166 (11)	43 (10)	0.42
EuroSCORE, %	2 [1-5]	2 [1-4]	2 [1-4]	2 [2-4]*	6 [3-16]*	<0.01
EF, %	40 [36-45]	40 [35-45]	40 [36-45]	40 [36-45]*	40 [36-45]*	<0.01
Pulmonary hypertension <sup>a</sup>	886 (12)	71 (12)	551 (11)	219 (14)	45 (10)	<0.01
Medication						
β-blockers	3598 (48)	300 (51)	2533 (48)	763 (50)	183 (42)*	0.02
Statins	3072 (41)	322 (55)	2675 (55)	803 (53)	172 (40)*	<0.01
ACE-I/ARB	4031 (54)	319 (55)	2669 (54)	828 (54)	215 (50)	0.29
Antiplatelet	3913 (53)	331 (57)	2619 (53)	791 (51)	182 (42)*	<0.01
Laboratory tests						
Hemoglobin, g.L <sup>-1</sup>	13.2 [12.1-14.4]	13.0 [12.8-14.0]	13.1 [12.3-14.5]*	12.7 [11.4-13.0]*	12.7 [11.1-13.8]*	<0.01
Creatinine, μmol.L <sup>-1</sup>	82 [66-99]	81 [69-96]	81 [66-96]	83 [66-104]	87 [70-116]*	<0.01
Leucocytes, 10 <sup>9</sup> .mm <sup>-3</sup>	7.5 [5.8-8.8]	6.9 [5.9-8.2]	7.0 [5.7-8.4]	7.0 [5.8-8.7]	8.2 [6.3-11.2]*	<0.01



**Figure 2** : Overall ICU morbidity and 30-day mortality of patients according to intraoperative changes in blood lactates level (ΔLact) expressed in mmol.L<sup>-1</sup>. \*P < 0.05 versus intraoperative changes of lactate levels subgroup ≤ 0 mmol.L<sup>-1</sup>

## Discussion

- Rappel des principaux résultats (2-3 résultats pas plus)
- Rappel de la problématique (un peu comme l'introduction mais plus courte)
- Confrontation de chaque résultat à la littérature
- Validation externe (étude mono-centrique)
- Limites de l'étude
- Conclusion (Take Home Message)

## CONCLUSION

- Se poser une seule question à la fois!
- Hypothèse scientifique
- Etude prospective, randomisée, double aveugle, « placebo-controlled », calcul d'effectif
- Etude de cohorte, c'est la vraie vie avec des outils d'ajustement
- Méthodologie connue avant de débiter
- Critère de jugement clair et relevant
- Calcul d'effectif
- Avis d'un statisticien et/ou méthodologiste

## ANALYSE D'UN ESSAI (5)

- Garder un œil critique sur résultats
- Extrapolation des résultats
- Si résultat non significatif : calcul de la puissance a posteriori