



Recherche clinique

De la conception à la valorisation...

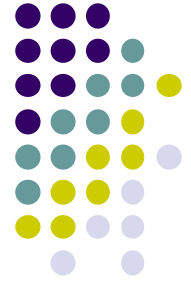
Prof. Alexandre Ouattara

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 (critère de jugement principal +++)

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 prévalence ou valeur numérique 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 salé 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 **réfimentanil** pourrait permettre une meilleure **analgésie 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 débuter (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 (DM)							ESSAI CLINIQUE MEDICAMENT		RECHERCHE IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE LOI JARDÉ			HORS LOI JARDÉ		
IC visant à établir la conformité d'un DM			Autres Investigations cliniques				Essai clinique	Essai clinique à faible niveau d'intervention	RIPH 1 Recherches interventionnelles Hors produit de santé	RIPH 2 Recherches interventionnelles à risques et contraintes minimales	RIPH 3 Recherches non interventionnelles	<ul style="list-style-type: none"> → Etudes rétrospectives sur données → Expérimentations en sciences humaines et sociales dans le domaine de la santé → Etudes sur produits cosmétiques → Evaluations des pratiques professionnelles → Enquêtes de satisfaction 		
CAS 1	CAS 2	CAS 3	CAS 4.1	CAS 4.2	CAS 4.3	CAS 4.4								
Numéro unique CIV-ID (EUDAMED)							Enregistrement n°CTIS		Enregistrement (n°ID-RCB)					
Enregistrement Clinical Trials (NCT)														
<ul style="list-style-type: none"> → Autorisation ANSM (Cas 2, 4.3, 4.4) et pour les cas 3 et 4.2 si procédure additionnelle lourde et/ou invasive → Validation ANSM (Cas 1, 4.1) et Cas 3 et 4.2 sans procédure additionnelle lourde et/ou invasive) 							Autorisation ANSM			Information ANSM (envoi du résumé de l'étude et avis du CPP)				
Avis favorable du CPP														
<p style="text-align: center;">CNIL Engagement de conformité à la MR001 ou Autorisation CNIL si hors champ MR*</p>									<p style="text-align: center;">CNIL Engagement de conformité à la MR003 ou Autorisation CNIL si hors champ MR*</p>		<p style="text-align: center;">CNIL</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Engagement de conformité à la MR004 : Inscription au registre des traitements de l'établissement + registre Health Data Hub 2. Hors MR004 : Circuit Health Data Hub-CEFREES-CNIL 			
Assurance (responsabilité civile du promoteur)			/	NA sauf si procédure additionnelle lourde / invasive		Assurance (responsabilité civile du promoteur)							/	/
Information et Consentement écrit, libre et éclairé									Information et Consentement écrit ou oral, libre et éclairé		Information et absence d'opposition		Information et droit d'opposition	

* MR : Méthodologie de Référence

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 minimales
Liste fixée par arrêté

Catégorie 3 = RIPH3
Prise en charge habituelle

En particulier
réutilisation de données de santé à caractère personnel

Autorité compétente

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

Comité d'éthique

Avis favorable CPP

Avis favorable CPP

Avis favorable CPP

Avis comité d'éthique recherche si publication (par ex CE CHU de Bordeaux – procédure sur sharepoint)

Patient

Information
Consentement libre, éclairé et écrit

Information
Consentement libre, éclairé et écrit ou oral

Information
Non opposition (à documenter)

Information
Non opposition pour le multicentrique (à documenter), livret d'accueil si patient hospitalisé pour le monocentrique

Traitement données

Engagement MR001
ou Autorisation CNIL

Engagement MR001
ou Autorisation CNIL

Engagement MR003
ou Autorisation CNIL

Multicentrique: Engagement MR004 Ou dépôt sur PDS (plateforme des données de santé) pour avis CESREES (comité éthique et scientifique pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé) sur PDS (plateforme des données de santé) et autorisation CNIL + inscription dans un répertoire public
Monocentrique: juste déclaration auprès du DPO pour inscription au registre des activités de traitement

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 etablissement 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 aide essentielle pour la recherche biomédicale

Madame, Monsieur,

Nous collectons au cours d'une consultation ou d'une hospitalisation de nombreuses informations sur vous, sur votre état de santé, votre maladie, vos résultats d'examen, vos traitements ; parfois des photographies, des vidéos, ou des enregistrements de votre voix.

Nous conservons aussi ce qui reste des prélèvements biologiques, une fois que toutes les analyses nécessaires à votre diagnostic et à votre traitement ont été mises en œuvre.

L'analyse de ces informations est d'une grande utilité pour la recherche : elles nous permettent d'améliorer l'impact de nos traitements et de nos actions, et de mieux connaître votre maladie. Sans elles, il nous serait impossible de mener de très nombreuses études dans le domaine de la santé, d'échanger nos résultats à travers les publications scientifiques et contribuer ainsi à l'amélioration des connaissances autour de votre pathologie et de votre prise en charge. Les résultats de ces recherches pourront donner lieu à des innovations brevetées ou protégées par le droit de la propriété intellectuelle.

La loi protège vos données personnelles. Toute étude ou recherche à partir de celles-ci se fait dans le strict respect de la réglementation. L'organisation que nous avons mise en place pour utiliser vos données garantit leur protection, leur confidentialité et le respect de votre vie privée ; notamment les noms, prénoms, date de naissance complète ne sont jamais utilisés.

Nous avons le devoir de vous en informer et de répondre à toutes les questions que vous voudrez bien nous poser à ce sujet. Vos choix font l'objet d'un enregistrement qui nous permettra de respecter votre volonté.

Vous êtes libre de vous opposer à l'utilisation de vos données. Vous pourrez également changer d'avis à tout moment, sans avoir à vous justifier. Votre décision n'affectera en aucune manière la nature et la qualité de votre prise en charge, ni vos relations avec l'équipe soignante.

Vous disposez aussi à tout moment de la possibilité de prendre connaissance des études menées, d'exercer des droits sur l'ensemble des données vous concernant, notamment un droit d'accès, d'opposition, de retrait, de rectification, d'effacement, de limitation et de portabilité¹. Dans ce cas, votre demande est à adresser :

- directement et prioritairement aux personnes qui vous ont pris en charge ;
- sinon auprès du Délégué à la Protection des Données (**DPO - Data Protection Officer**) du CHU de Bordeaux - Courriel : mesdonneespersonnelles@chu-bordeaux.fr ;
- en cas de recours, vous pouvez aussi saisir l'autorité de contrôle pour la protection des données personnelles, à savoir la **CNIL**².

Pour consulter la liste des études et recherches menées par le CHU de Bordeaux

Vous pouvez consulter le site du CHU de Bordeaux : www.chu-bordeaux.fr (patients et proches).

Vous pouvez obtenir des informations sur les activités du CRB et les études réalisées en écrivant à :

1. Centre de Ressources Biologiques Plurithématique (CRB-P)

Groupe hospitalier Pellegrin - Centre du Tondu - Place Amélie Roba-Léon 33076 Bordeaux cedex
Tél. 05 57 82 15 16 - Accueil : 05 57 82 12 00 - Fax 05 57 82 12 50

2. Centre de Ressources Biologiques – Cellules Tissus du CHU de Bordeaux

Groupe hospitalier Sud - Hôpital Haut-Lévêque - Avenue de Magellan 33604 Pessac cedex

¹ Règlement 2016-679 général européen sur la protection des données (RGPD) et Loi Informatique et Libertés du 06 janvier 1978, modifiée décembre 2018
² Commission Nationale Informatique et Libertés

IDENTIFICATION ET CHOIX DU PATIENT

La personne concernée est (1 seule option possible) :

- Majeure et dispose de ses capacités de choix
 Représentée (tuteur, tiers de confiance...)

Identité du représentant s'il y a lieu :

Nom : Prénom :
DDN : Sexe :

Étiquette du patient - personne concernée

Nom :
Prénom :
DDN :
Sexe :

Non-opposition : données de soin et d'imagerie médicale

J'accepte

À tout moment, je peux connaître la manière dont mes données personnelles ont été utilisées et être en mesure d'exercer mes droits sur leur utilisation

Je m'y oppose

Les données recueillies au cours de ma prise en charge ne seront pas utilisées dans le cadre de projets de recherche

Consentement : données photographiques, vidéos et vocales

Nous vous rappelons que tous les moyens seront mis en œuvre pour que vous ne puissiez être en aucun cas identifié sur ces clichés photographiques, enregistrements audio ou vidéo.

- Dans le cadre de votre prise en charge médicale et de la constitution de votre dossier médical :

Je consens **Je m'y oppose**

- Des travaux scientifiques et des publications sans possibilité d'identification :

Je consens **Je m'y oppose**

- Des enseignements (étudiants en médecine ou études paramédicales) sans possibilité d'identification :

Je consens **Je m'y oppose**

Non-opposition : conservation et utilisation des surplus de prélèvements biologiques

- Pour la conservation et l'utilisation à des fins de recherche des « surplus biologiques » de mes prélèvements :

J'accepte **Je m'y oppose**

- Pour la réalisation d'examen de mes caractéristiques génétiques pour la recherche médicale :

J'accepte **Je m'y oppose**

- En cas de découverte de caractéristiques génétiques pouvant être responsables d'une affection justifiant des mesures de prévention ou de soins, d'être informé(e) :

J'accepte **Je m'y oppose**

Date : _____



Inscription *Clinical trials*



Help guide our efforts to [modernize ClinicalTrials.gov](#). Send us your [comments](#) by March 14, 2020.

 U.S. National Library of Medicine

ClinicalTrials.gov

[Find Studies](#) ▾ [About Studies](#) ▾ [Submit Studies](#) ▾ [Resources](#) ▾ [About Site](#) ▾

ClinicalTrials.gov is a database of privately and publicly funded clinical studies conducted around the world.

Explore 332,823 research studies in all 50 states and in 209 countries.

ClinicalTrials.gov is a resource provided by the U.S. National Library of Medicine.

IMPORTANT: Listing a study does not mean it has been evaluated by the U.S. Federal Government. Read our [disclaimer](#) for details.

Before participating in a study, talk to your health care provider and learn about the [risks and potential benefits](#).

Find a study (all fields optional)

Status

- Recruiting and not yet recruiting studies
 All studies

Condition or disease (For example: breast cancer)

X

Other terms (For example: NCT number, drug name, investigator name)

X

Country

X

Search

[Advanced Search](#)

[Help](#) | [Studies by Topic](#) | [Studies on Map](#) | [Glossary](#)

Patients and Families

Search for actively recruiting studies that you may be able to participate in or learn about new interventions/treatments that are being considered.

[Learn more](#)

Researchers

Search the database to stay up to date on developments in your field, find collaborators, and identify unmet needs.

[Learn more](#)

Study Record Managers

Learn about registering studies and about submitting their results after study completion.

[Learn more](#)

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)

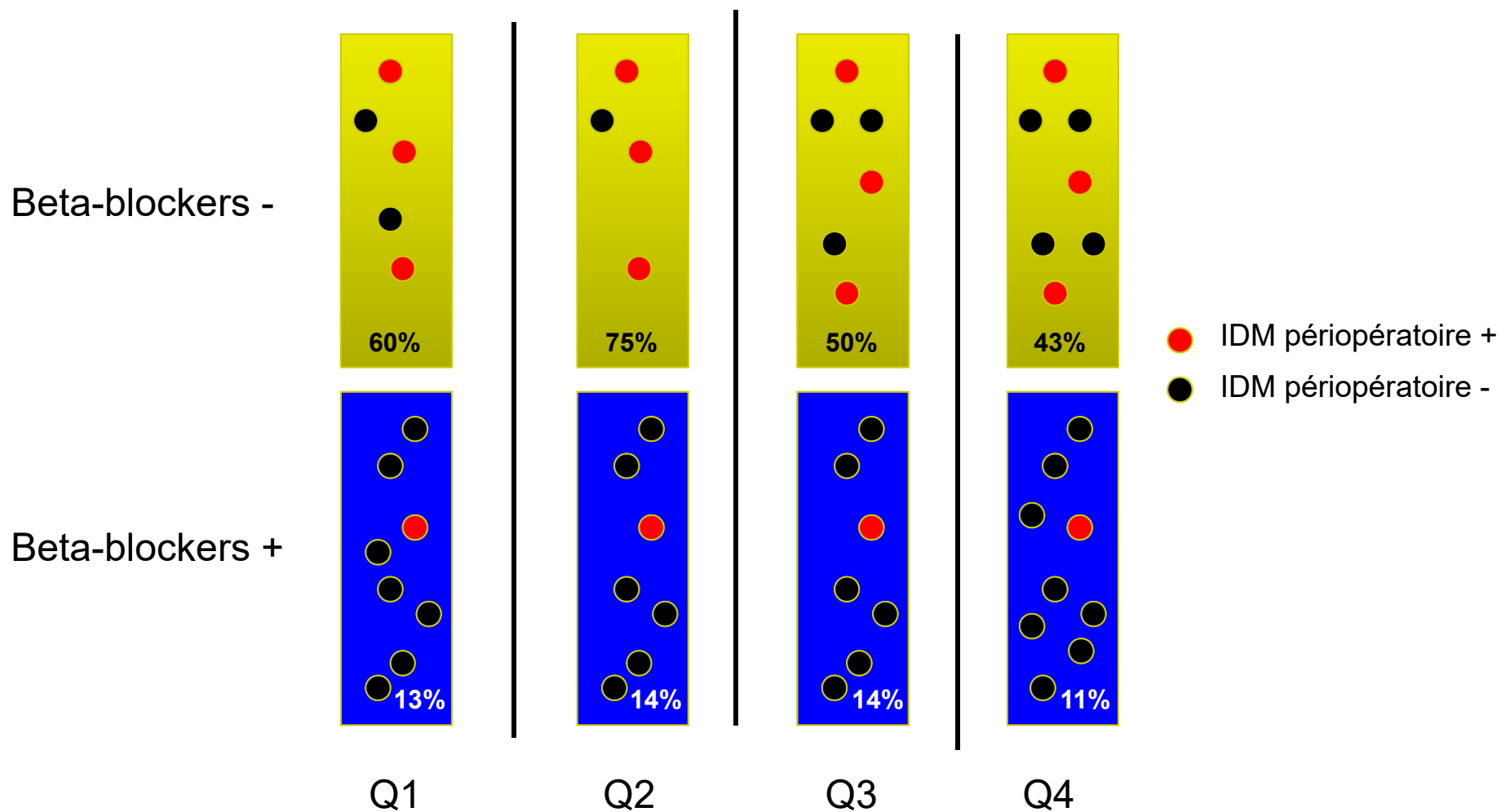
Identification d'une relation statistique par un Score de Propension



- 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)



Stratification par selon le risque de recevoir des beta-blockers



Use of cisatracurium during fast-track cardiac surgery

A. Ouattara¹, L. Richard¹, J. M. Charrière¹, H. Lanquetot¹, P. Corbi² and B. Debaene^{1*}

¹*Département d'Anesthésie-Réanimation and* ²*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⁻¹) and maintained by a continuous infusion (range 1.1–3.2 µg kg⁻¹ min⁻¹) of cisatracurium until sternal 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



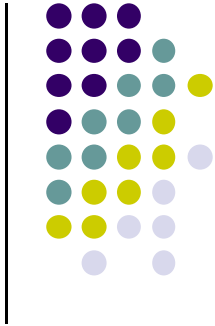


Table 1 Physical characteristics, and anaesthetic and surgical details. Results are expressed as mean (range)

Number of patients	18
Sex (M/F)	15/3
Age (yr)	68 (41–82)
Height (cm)	167 (151–176)
Weight (kg)	72 (55–95)
Duration of surgery (min)	206 (150–240)
Cardiopulmonary bypass time (min)	97 (62–142)
Cross-clamp time (min)	67 (33–105)
Lowest intraoperative temperature (°C)	35.1 (34.2–36.4)
Bolus dose of cisatracurium (mg kg ⁻¹)	0.22 (0.15–0.30)
Rate of cisatracurium infusion (µg kg ⁻¹ min ⁻¹)	2.3 (1.1–3.2)
Duration of cisatracurium infusion (min)	239 (191–375)
Blood temperature on arrival in ICU (°C)	36.4 (35.3–37.5)
pH on arrival in ICU	7.41 (7.31–7.50)
TOF ratio on arrival in ICU (%)	41 (19–70)

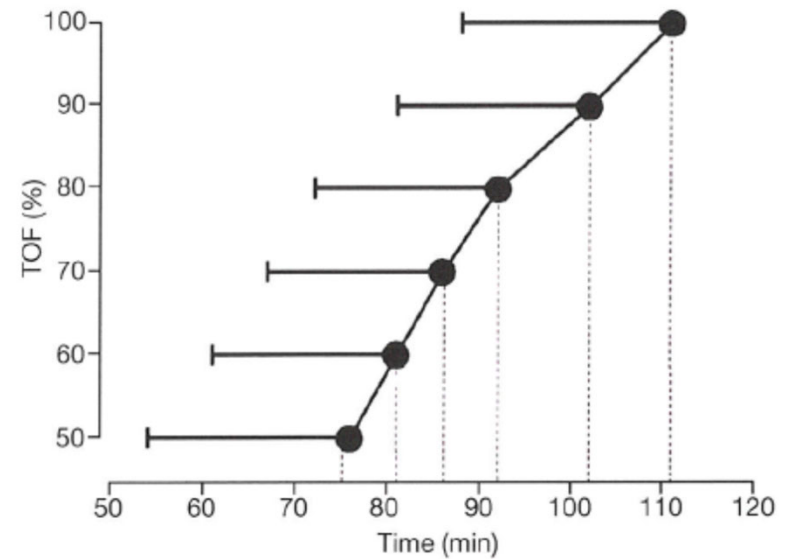


Fig 1 Spontaneous recovery profile of the TOF ratio from neuromuscular block after the end of the cisatracurium infusion. Data are means and horizontal error bars represent SD.



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

Alexandre Ouattara, M.D.,* Patrick Lecomte, M.D.,† Yannick Le Manach, M.D.,† Marc Landi, M.D.,*
Sophie Jacqueminet, M.D.,‡ Igor Platonov, M.D.,† Nicolas Bonnet, M.D.,§ Bruno Riou, M.D., Ph.D.,||
Pierre Coriat, M.D.#

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,† and Pierre Coriat, MD*

2009



Table 2. Independent Risk Factors of Postoperative Cardiovascular Outcomes

	Odds Ratio (95% CI)	<i>p</i> Value
Left ventricular ejection fraction	0.93 (0.91-0.95)*	0.001
Perioperative statin therapy	0.46 (0.25-0.85)	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

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

Keyvan Karkouti, W. Scott Beattie, Kathleen M. Dattilo, Stuart A. McCluskey, Mohammed Ghannam, Ahmed Hamdy, Duminda N. Wijeyesundera, Ludwik Fedorko, and Terrence M. Yau

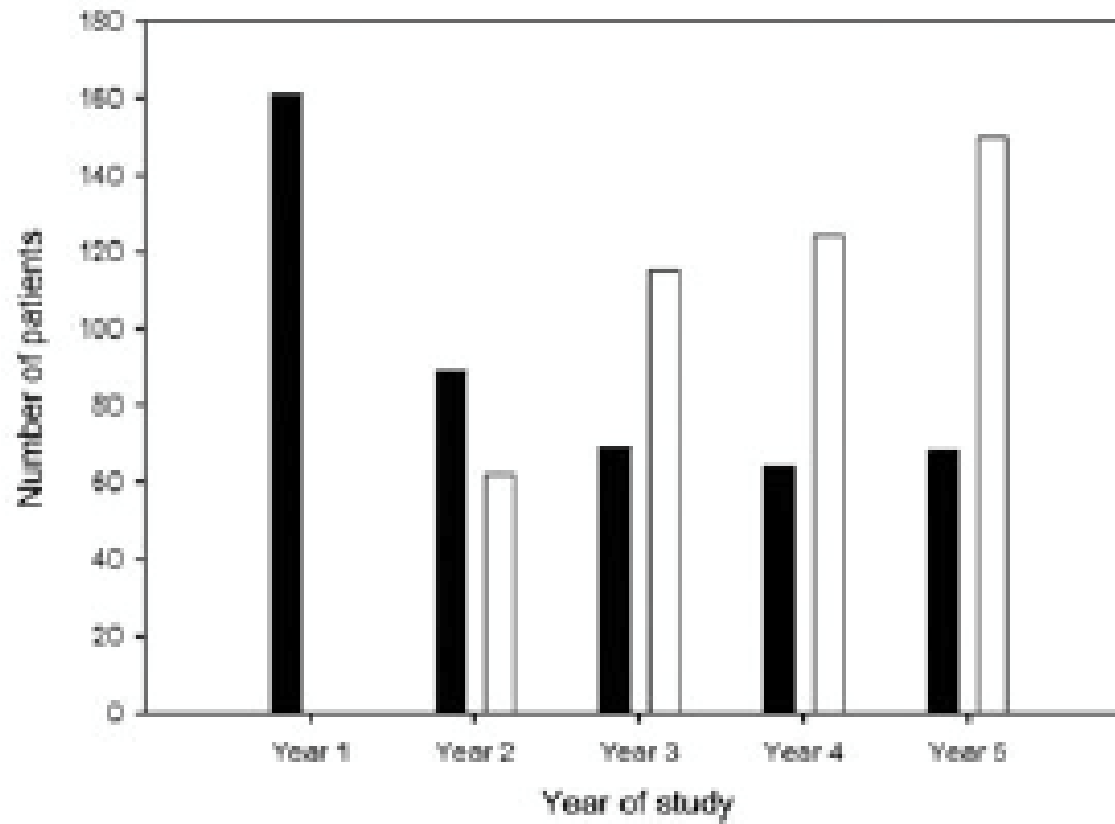




TABLE 1. Group comparisons (for some of the measured covariates) before matching*

Variables	Group		Comparisons (p value)
	Aprotinin (n = 586)	Tranexamic acid (n = 10,284)	
Patient-related variables			
Age (years)	55 ± 17	63 ± 12	<0.0001
Number of female patients	203 (0.35)	2607 (0.25)	<0.0001
Body surface area (m ²)	1.88 ± 0.44	1.92 ± 0.31	0.04
Hypertension	215 (0.37)	5755 (0.56)	<0.0001
Diabetes mellitus (type I or II)	69 (0.12)	2749 (0.27)	<0.0001
Peripheral vascular disease (history of aortoiliac, femoropopliteal, or carotid artery disease)	50 (0.09)	1502 (0.15)	<0.0001
Cerebrovascular disease (history of stroke or transient ischemic attacks)	66 (0.11)	918 (0.09)	0.06
Atrial fibrillation	110 (0.19)	599 (0.06)	<0.0001
Left ventricular ejection fraction < 40%	133 (0.23)	2087 (0.20)	0.20
Congestive heart failure	301 (0.51)	2058 (0.20)	<0.0001
Unstable angina (within 30 days of surgery)	84 (0.14)	4417 (0.43)	<0.0001
Recent myocardial infarction (within 30 days of surgery)	42 (0.07)	1700 (0.17)	<0.0001
Recent cardiac catheterization (within 2 days of surgery)	189 (0.32)	916 (0.09)	<0.0001
Shock (at time of surgery)	24 (0.04)	128 (0.01)	<0.0001
Endocarditis (at time of surgery)	48 (0.08)	49 (0.005)	<0.0001
Abnormal renal function (creatinine level [μmol/L] > 100 in women; > 110 in men; or on dialysis)	151 (0.26)	1965 (0.19)	<0.0001
PLT count (×10 ⁶ /L)	225 ± 83	232 ± 69	0.03
International normalized ratio	1.20 ± 0.3	1.09 ± 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 (0.19)	2178 (0.21)	0.2
Surgery-related variables			
Procedure other than isolated CABG or single valve	454 (0.77)	2380 (0.23)	<0.0001
Nonelective surgery	111 (0.19)	790 (0.08)	<0.0001
Redo sternotomy	358 (0.61)	512 (0.05)	<0.0001
CPB duration (min)	140 ± 57	98 ± 35	<0.0001
DHCA	75 (0.13)	301 (0.03)	<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)	
Patient-related variables			
Age (year)	57 ± 16	59 ± 16	0.2
Number of female patients	155 (0.35)	161 (0.36)	0.7
Body surface area (m ²)	1.88 ± 0.38	1.87 ± 0.38	0.8
Hypertension	187 (0.42)	187 (0.42)	1.0
Diabetes mellitus	53 (0.12)	70 (0.16)	0.2
Peripheral vascular disease	43 (0.10)	52 (0.12)	0.3
Cerebrovascular disease	50 (0.11)	52 (0.12)	0.8
Atrial fibrillation	79 (0.18)	68 (0.15)	0.3
Left ventricular ejection fraction < 40 percent	101 (0.22)	90 (0.20)	0.4
Congestive heart failure	224 (0.50)	207 (0.46)	0.3
Unstable angina	80 (0.18)	81 (0.18)	0.9
Recent myocardial infarction	36 (0.08)	30 (0.07)	0.4
Recent cardiac catheterization	117 (0.26)	128 (0.29)	0.4
Shock	15 (0.03)	16 (0.04)	0.9
Endocarditis	26 (0.06)	20 (0.04)	0.4
Abnormal renal function	110 (0.24)	126 (0.28)	0.2
PLT count (×10 ⁶ /L)	222 ± 79	220 ± 69	0.7
International normalized ratio	1.19 ± 0.28	1.19 ± 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 dipyridamole; within 24 hr of surgery for glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists)‡	82 (0.18)	70 (0.16)	0.3
On heparin before surgery	71 (0.16)	89 (0.20)	0.1
Surgery-related variables			
Procedure other than isolated CABG or single valve	324 (0.72)	330 (0.74)	0.6
Nonelective surgery	74 (0.16)	77 (0.17)	0.8
Redo sternotomy	231 (0.51)	230 (0.51)	0.9
CPB duration (min)	132 ± 49	130 ± 54	0.4
DHCA	55 (0.12)	59 (0.13)	0.7
Perioperative-related variables			
Total heparin administered (×1000 units)‡	50 ± 19	52 ± 14	0.1
Total protamine administered (mg)‡	477 ± 195	460 ± 180	0.2
Total Pentaspan 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 Ouattara^{1*}, Hassine Bouzguenda¹, Yannick Le Manach¹, Philippe Léger¹, Anne Mercadier², Pascal Leprince³, Nicolas Bonnet³, Gilles Montalescot⁴, Bruno Riou⁵, and Pierre Coriat¹

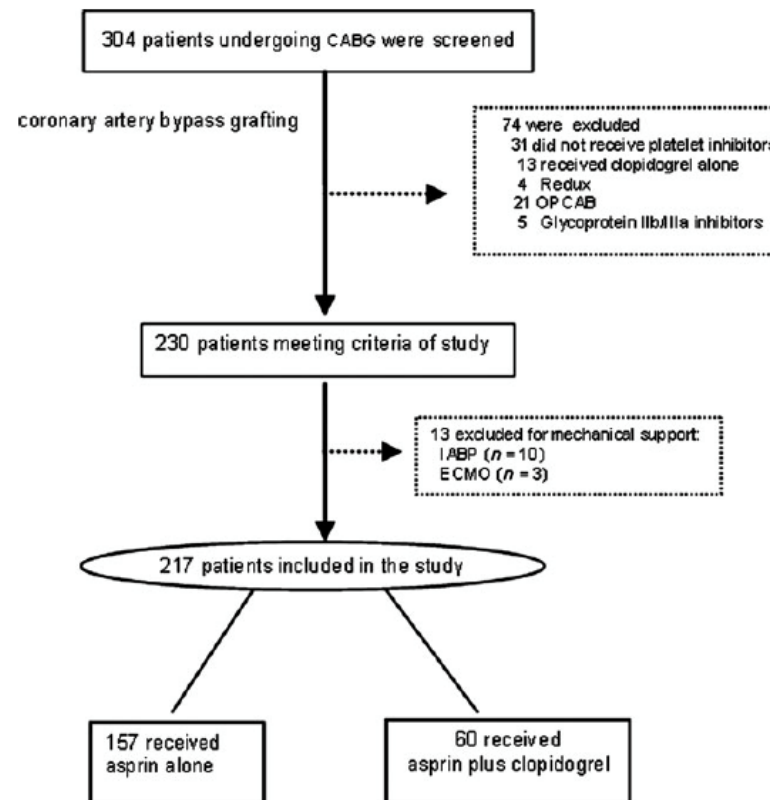


Figure 1 Flowchart of the study. IABP, intra-aortic balloon pump; ECMO, extracorporeal membrane oxygenator.



Table 1 Baseline characteristics of patients

Variables	Aspirin (n = 157)	Aspirin plus clopidogrel (n = 60)	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) ^a	0.45	0.99 (0.94–1.05) ^a	0.79
Male/female	120/37	46/14	1.0 (0.5–2.1)	0.08	1.0 (0.3–3.3)	0.99
Body mass index (kg/m ²)	26.3 ± 4.1	26.5 ± 3.7	1.01 (0.93–1.09) ^a	0.85	1.00 (0.89–1.13) ^a	0.91
EF (%)	56 ± 13	59 ± 11	1.02 (1.00–1.05) ^a	0.09	1.00 (0.96–1.04) ^a	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 (65)	0.7 (0.4–1.4)	0.36	1.3 (0.4–3.6)	0.66
Prior myocardial infarction	22 (14)	13 (22)	1.7 (0.8–3.6)	0.17	1.0 (0.3–3.5)	0.99
Left main coronary artery stenosis (>50%)	21 (13)	16 (27)	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 (30)	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)	1.5 (0.9–2.2) ^b	0.07	0.9 (0.5–1.9) ^b	0.89
High risk (>5)	20 (13)	14 (23)				
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 (0.4–2.6)	0.99
Beta-blockers	118 (75)	49 (82)	1.8 (0.8–4.0)	0.15	1.0 (0.3– 3.3)	0.99
Nitrates	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 (%) of subjects. EF, ejection fraction; EuroSCORE, European Stratification of Cardiac Operative Risk Evaluation; ACE, angiotensin-converting enzyme; CI, confidence interval.

^aRelative risks for continuous variables are given per unit increase.

^bRelative 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



Aprotinin vs. tranexamic acid in isolated coronary artery bypass surgery

A large multicentre observational study

Elsa Deloge, Julien Amour, Sophie Provenchère, Bertrand Rozec, Bruno Scherrer and Alexandre Ouattara

EJA

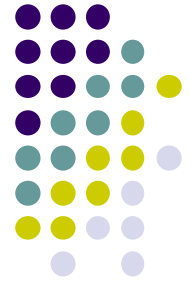
Eur J Anaesthesiol 2017; **34**:1–8

Table 1 Baseline patient characteristics

	All patients, <i>n</i> = 2496	Aprotinin, <i>n</i> = 1267	Tranexamic acid, <i>n</i> = 1229	<i>P</i>	Interaction
Man	82.5%	83.0%	82.0%	0.407	0.379
No. of patients	2496	1267	1229		
Weight (kg)	77 ± 14	76.6 (0.34)	77.9 (0.4)	0.032	0.186
No. of patients	2496	1267	1229		
Height (cm)	169 ± 8	169 (0.3)	170 (0.3)	0.047	0.213
No. of patients	2495	1267	1228		
BMI (kg m ⁻²)	26.9 ± 4.2	26.8 (0.1)	27.0 (0.1)	0.036	0.646
No. of patients	2495	1267	1228		
Age (years)	65 ± 11	65.4 (0.3)	66.1 (0.3)	0.123	0.409
No. of patients	2496	1267	1229		
Hypertension	72.2%	68.0%	72.6%	0.000	0.126
No. of patients	2496	1267	1229		
COPD	9.5%	8.9%	9.3%	0.605	0.692
No. of patients	2496	1267	1229		
Prior MI	41.1%	43.0%	34.7%	0.000	0.000*
No. of patients	2233	937	1079		
Atrial fibrillation	6.5%	6.2%	6.0%	0.686	0.585
No. of patients	2152	849	885		
Peripheral vascular disease	20.2%	20.1%	19.6%	0.541	0.137
No. of patients	2496	1267	1229		
Diabetes mellitus	34.8%	32.0%	33.8%	0.091	0.291
No. of patients	2495	1267	1228		
Stroke	7.1%	6.7%	6.8%	0.956	0.548
No. of patients	2001	922	1079		
Left ventricular EF (%)	56 ± 13	56.6 (0.5)	56.5 (0.4)	0.837	0.193
No. of patients	2463	922	1079		
EuroSCORE	4.0 ± 4.3	4.5 (0.2)	4.3 (0.2)	0.398	0.283
No. of patients	1935	812	973		

Data are expressed as mean ± SD or percentage in the 'All patients' column and least square mean (SEM) or predicted percentages adjusted for centre in the 'Aprotinin group' and 'Tranexamic acid group' columns. Because of the adjustment, the overall estimate in the 'All patients' column can be outside the interval between the mean values in both treatment groups. The adjusted means and percentages as well as the sample sizes for the aprotinin group and the tranexamic acid group are based on centres that 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. In case of significant interaction, superscript symbol ^{*} indicates a quantitative one. COPD, chronic obstructive pulmonary disease; MI, myocardial infarction; 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 que 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 Godet, M.D.,* Eric Dufresne, M.D.,* Michèle Bertrand, M.D.,* Bruno Riou, M.D., Ph.D.,† Pierre Coriat, M.D.‡

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

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 α risk of 0.05 and a β 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.





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 ± 19	156 ± 22
Minimal SBP (mmHg)	82 ± 10	83 ± 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 ± 7	66 ± 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 ± 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-Edouard Luyt, MD, PhD; Marguerite Guiguet, PhD; Alexandre Ouattara, MD, PhD; Elisabeth Vaissier, MD; Ralouka Makri, MD; Ania Nieszkowska, 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 ≤ 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)
Preoperative or perioperative		
Mean age (SD), y	64.1 (13.3)	66.0 (12.4)
Men, n (%)	77 (71)	66 (62)
Mean Charlson comorbidity score (SD)	2.9 (1.9)	2.6 (1.8)
LVEF <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)
Emergent	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)
At randomization		
Mean SAPS II (SD)	47.2 (12.4)	45.8 (11.4)
Mean SOFA score (SD)	11.6 (3.5)	10.9 (3.6)
Mean epinephrine or norepinephrine dose (SD), $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	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)		
$\mu\text{mol}/\text{L}$	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; LVEF = 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 α . Le plus souvent à 5%). Probabilité de conclure à une différence qui n'existe pas.
- Risque de deuxième espèce (risque β). 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 ± 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 une 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)

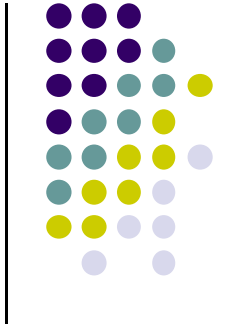


- Le même paramètre doit être impérativement exprimé de la même façon (entier ou même nombre de décimales) tout au long du texte
- Ne pas arrondir les nombres avec décimale nulle ($25 \pm 2.67 \text{ kg.m}^{-2}$ mettre plutôt $25.00 \pm 2.67 \text{ kg.m}^{-2}$ ou même $25.0 \pm 2.7 \text{ kg.m}^{-2}$)
- 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 (g.dL^{-1} ou 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 (déviatation standard, dispersion interquartile, extrêmes) selon la distribution du paramètre dans la population



Distribution normale (Gaussienne)

Nombre de valeurs

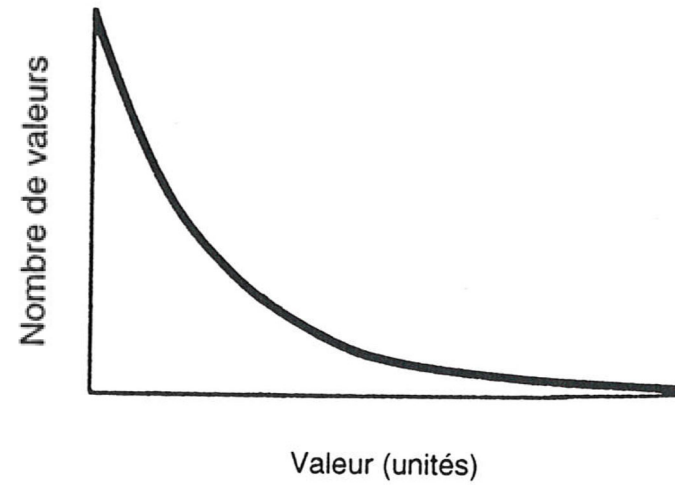


Valeur (unités)

Distribution bimodale

Nombre de valeurs

Valeur (unités)



Distribution en J

Indice de dispersion autour de la moyenne

Ecart-type ou déviation standard (DS ou SD)



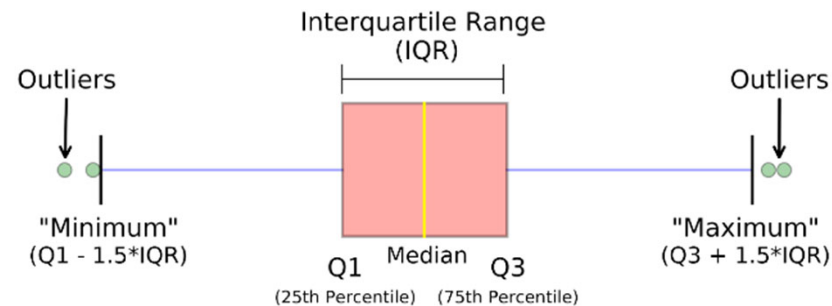
- Lorsque la distribution est normale, l'intervalle compris entre $m-DS$ et $m+DS$ contient 68% des valeurs. L'intervalle $m-1.96 \times DS$ et $m+1.96 \times DS$ contient 95% des valeurs.
- La déviation standard ne se conçoit que pour une distribution normale

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 ⁻²)	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 (Δ Lact). 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 Δ Lact groups. * $P < 0.05$ vs Δ Lact ≤ 0 mmol.L⁻¹ (considered as reference group). §Percentage of missing values par variable in the full database of 7 447 patients. †Pulmonary hypertension defined by *pulmonary* artery *systolic pressure* > 60 mmHg

	All Patients (n=7447)	Intraoperative change of lactate level, mmol.L ⁻¹				P-value	% missing values
		≤ 0 (n=585)	0.1 to 0.9 (n=4906)	1 to 1.9 (n=1523)	≥ 2 (n=433)		
Age, yr	71 [62–78]	70 [62–76]	71 [62–78]	73 [63–79]*	67 [57–75]*	<0.01	
Male gender	5251 (71)	460 (79)	3600 (73)	915 (60)*	276 (64)*	<0.01	
Diabetes mellitus	1725 (23)	138 (24)	1111 (23)	378 (25)	98 (23)	0.36	
BMI, kg.m ²	27 [24.2–30.4]	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)	403 (69)	3356 (68)	1049 (69)	291 (67)	0.92	
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 [2–6]*	6 [3–16]*	<0.01	0.4
EF, %	60 [50–65]	60 [53–65]	60 [50–65]	60 [50–65]*	60 [50–65]*	<0.01	
Pulmonary hypertension [†]	886 (12)	71 (12)	551 (11)	219 (14)	45 (10)	<0.01	
Medication							
β-blockers	3598 (48)	300 (51)	2353 (48)	762 (50)	183 (42)*	0.02	
Statin	3972 (53)	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	
Anti-platelet	3913 (53)	331 (57)	2619 (53)	781 (51)	182 (42)*	<0.01	
Laboratory tests							
Haemoglobin, g.dL ⁻¹	13.3 [12.1–14.4]	13.9 [12.8–14.9]	13.5 [12.3–14.5]*	12.7 [11.4–13.9]*	12.7 [11.1–13.8]*	<0.01	24
Creatinine, μmol.L ⁻¹	82 [69–99]	81 [69–96]	81 [69–98]	83 [68–104]	87 [70–116]*	<0.01	
Leucocytes, 10 ³ .mm ⁻³	7 [5.8–8.6]	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	24

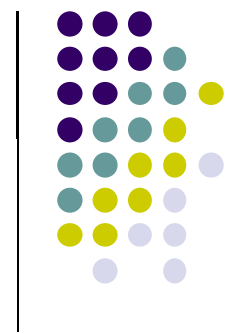
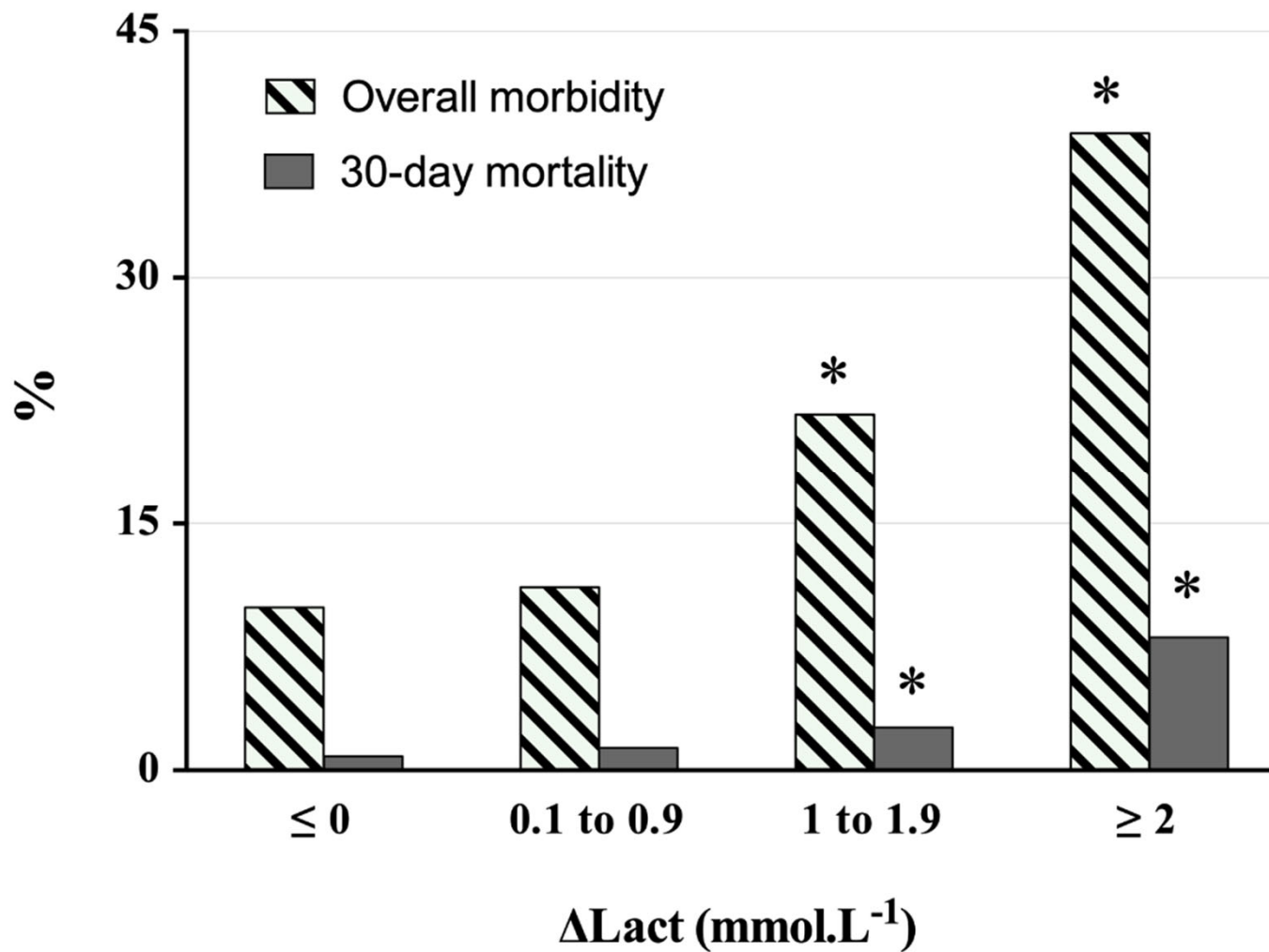


Figure 2 : Overall ICU morbidity and 30-day mortality of patients according to intraoperative changes in blood lactates level (ΔLact) expressed in mmol.L^{-1} . * $P < 0.05$ versus intraoperative changes of lactate levels subgroup $\leq 0 \text{ mmol.L}^{-1}$

Discussion



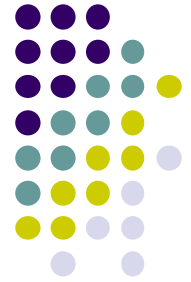
- Rappel des principaux résultats (2-3 résultats pas plus)
- Rappel de la problématique (un peu comme l'introduction mais plus courte)
- Confrontation de chaque résultat à la littérature
- Validation externe (étude mono-centrique)
- Limites de l'étude
- Conclusion (Take Home Message)

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