

Bases statistiques pour comprendre un article scientifique

Dr Qin Lu
Réanimation Chirurgicale polyvalente
Département d'Anesthésie-Réanimation
Hôpital Pitié-Salpêtrière
Paris, France

Early Use of Polymyxin B Hemoperfusion in Abdominal Septic Shock

The EUPHAS Randomized Controlled Trial

Cruz et al, 2009, JAMA

Main Outcome Measures Primary outcome was change in MAP and vasopressor requirement, and secondary outcomes were $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (fraction of inspired oxygen) ratio, change in organ dysfunction measured using Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) scores, and 28-day mortality.

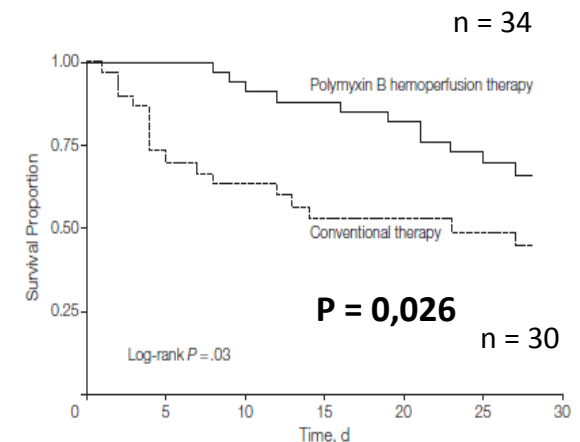
The trial was stopped early based on the interim analysis

Statistical Analysis

In previous unpublished pilot data on septic shock in one of the participating centers, MAP varied from 60 to 70 mm Hg. A sample size of 120 patients (60 in each group) was calculated to detect an absolute difference of 5 mm Hg in delta MAP between the polymyxin B hemoperfusion group and conventional therapy group, with a power of 80% and 2-sided $\alpha = .05$. Such a sample size would also have sufficient power to detect a hazard ratio (HR) of 0.50 between the polymyxin B hemoperfusion group and the conventional group.⁵ Based on national data on septic shock,¹⁸ a probability of death was estimated to be 55% in the conventional therapy group.

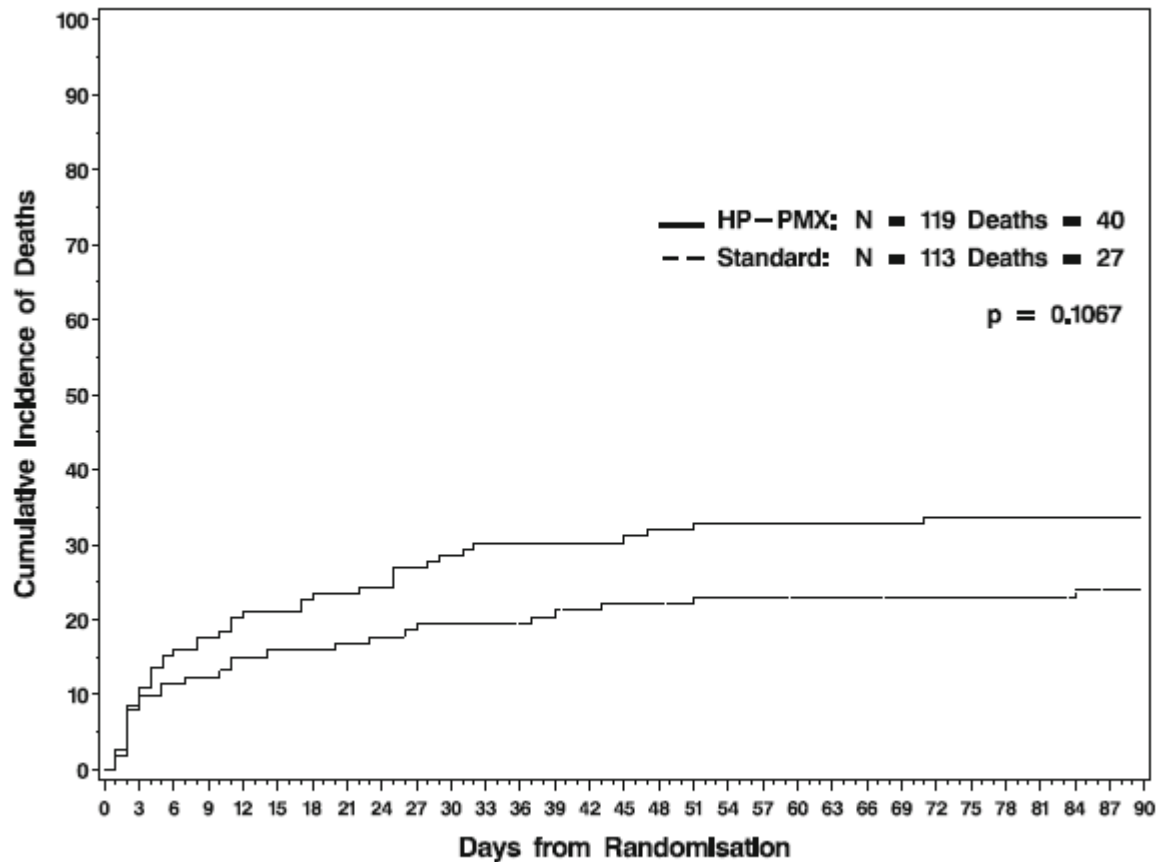
An interim analysis was planned after 30 patients per group had been enrolled and followed up until hospital discharge, based on ethics committee requirements. The predefined stopping rules were based on the HR in the Cox proportional hazards regression survival model. If polymyxin B was associated with a reduced hazard, the *P* value needed to stop the trial was less than .029 (Pocock value for 1 interim analysis), and if polymyxin B was associated with an increased hazard, the *P* value needed to stop the trial was less than .05.¹⁹⁻²¹ Analyses were performed on an intention-to-treat basis.

Conclusion In this preliminary study, polymyxin B hemoperfusion added to conventional therapy significantly improved hemodynamics and organ dysfunction and reduced 28-day mortality in a targeted population with severe sepsis and/or septic shock from intra-abdominal gram-negative infections.



Early use of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock due to peritonitis: a multicenter randomized control trial

Payen et al, ICM, 2015



36% in PMX-HP

24% in control

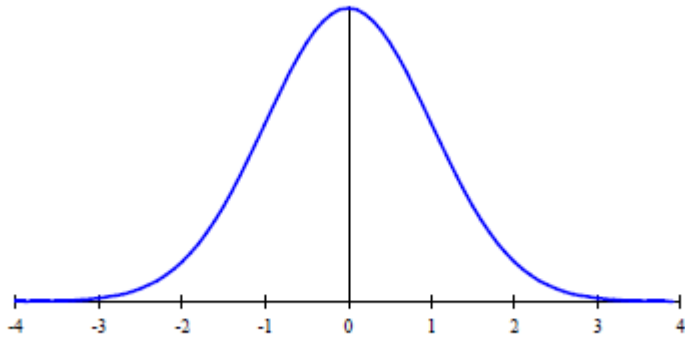
Risques α et β

1. Risque de première espèce (α), c'est-à-dire ici la probabilité de détecter un effet alors qu'en fait il n'en a pas
2. Risque de deuxième espèce (β), c'est à dire la probabilité de ne pas détecter un effet alors qu'il existe en fait.

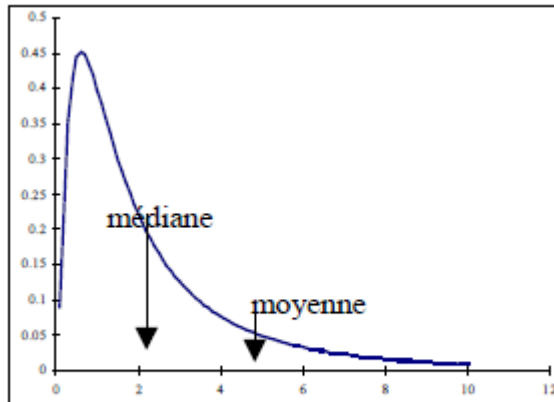
Test unilatéral ou bilatéral

- Un **test bilatéral** est associé à une hypothèse alternative selon laquelle le signe de la différence potentielle est inconnu:
 $\text{moyenne(A)} \neq \text{moyenne(B)}$.
- Un **test unilatéral** est associé à une hypothèse alternative selon laquelle le signe de la différence potentielle est connu avant le lancement de l'expérimentation et du test:
 $\text{moyenne(A)} < \text{moyenne(B)}$ ou $\text{moyenne(A)} > \text{moyenne(B)}$

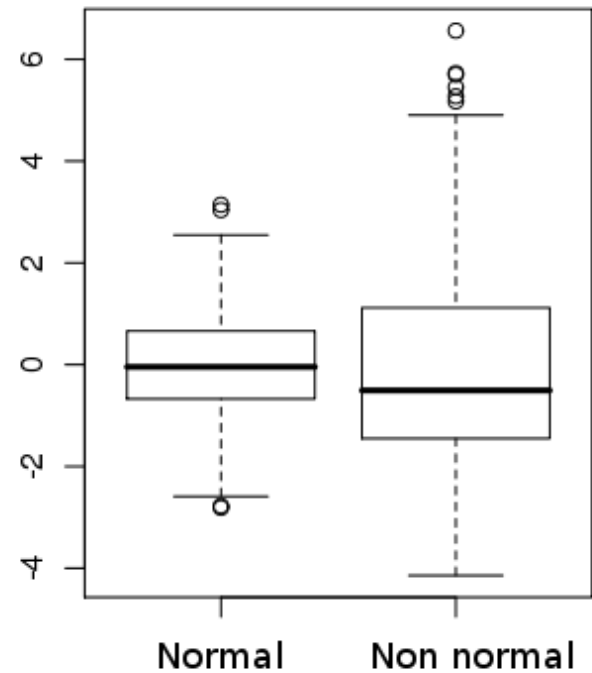
Distribution d'un paramètre



Utiliser la moyenne si distribution symétrique



Utiliser la médiane si distribution asymétrique



Comparaison de 2 pourcentages

Chi2 ou fisher exact test (si petit nombre)

Comparaison de 2 moyennes

Test de student  Parié ou non apparié

Distribution anormale

Mann-Whitney  Test non apparié

Test signé des rangs
de Wilcoxon  Test apparié

On veut savoir s'il existe une relation de cause à effet entre un pneumococque et le décès.

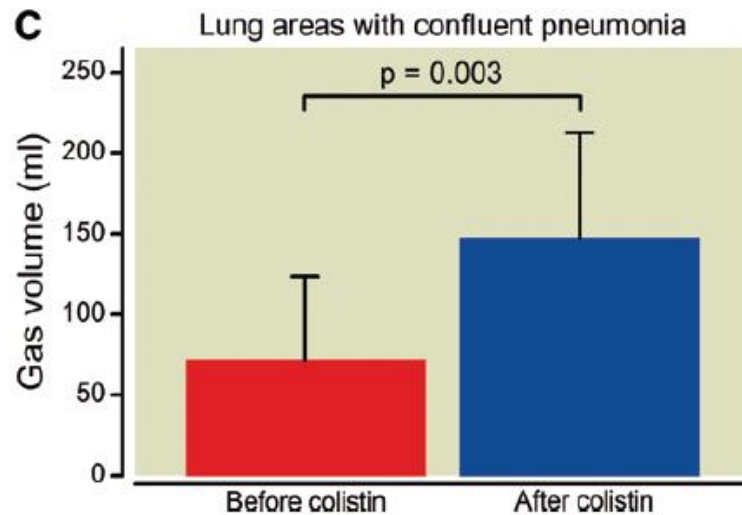
	V (vivant)	D (décès)	
Pneumocoque G1	33	15	48
Autre G2	314	55	369
	347	70	N=417

30% vs, 15%

Ch2 = 8,1

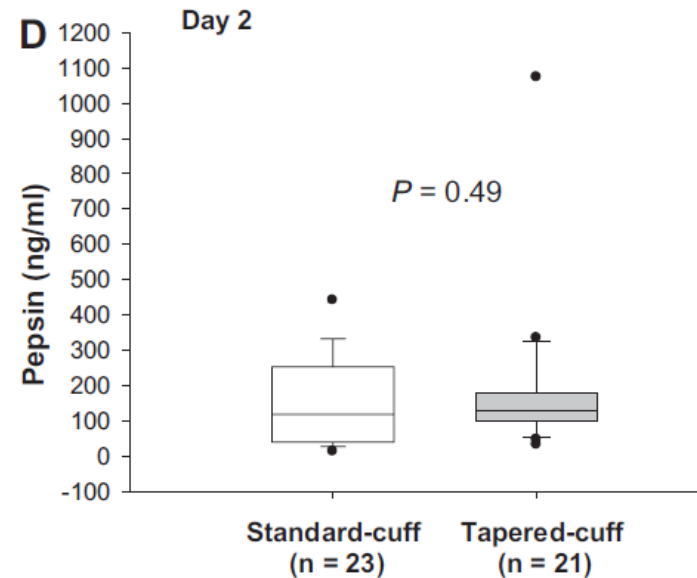
P = 0,04

Question: quel test utilisé?



Lu et al, Anesthesiology, 2012

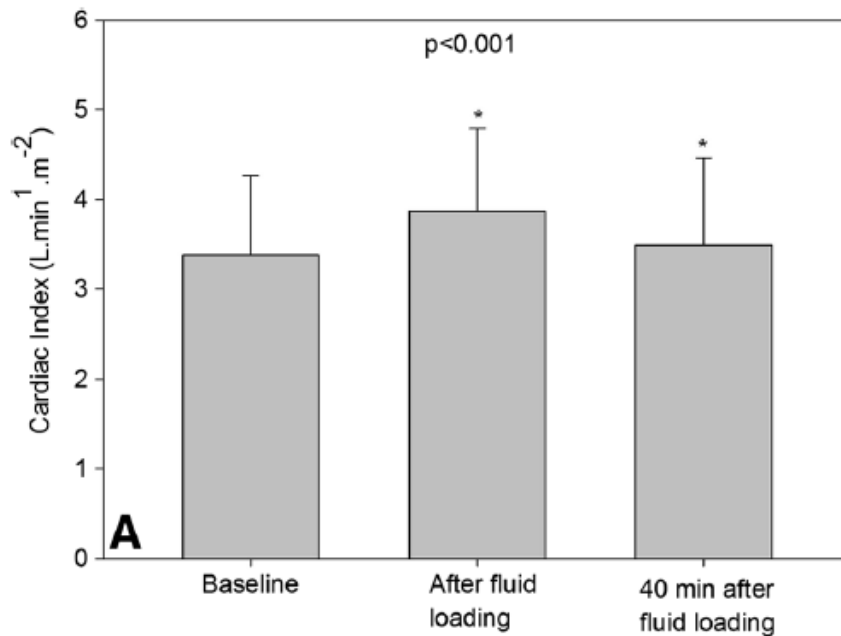
Student test apparié



Monsel et al, Anesthesiology, 2016

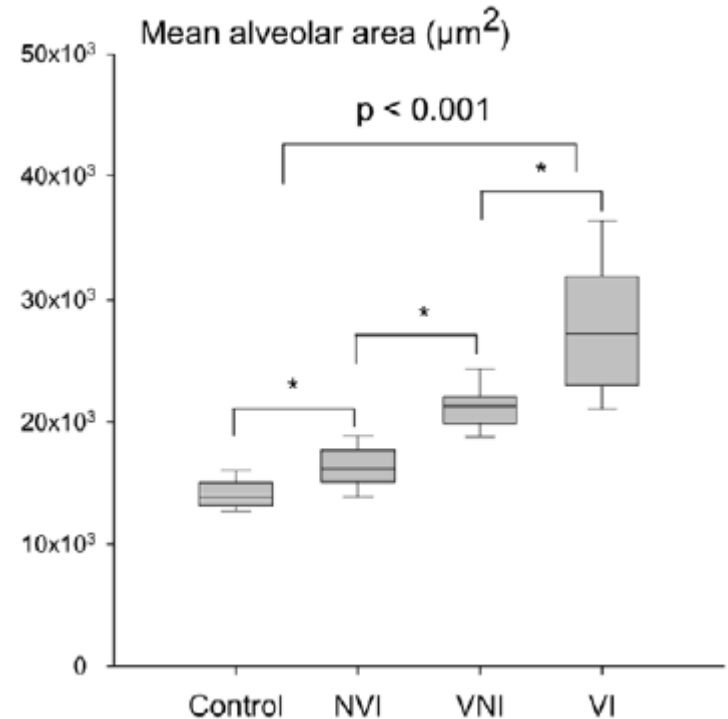
Mann-Whitney

Quel test utilisé?



Caltabeloti et al, Crit Care 2014

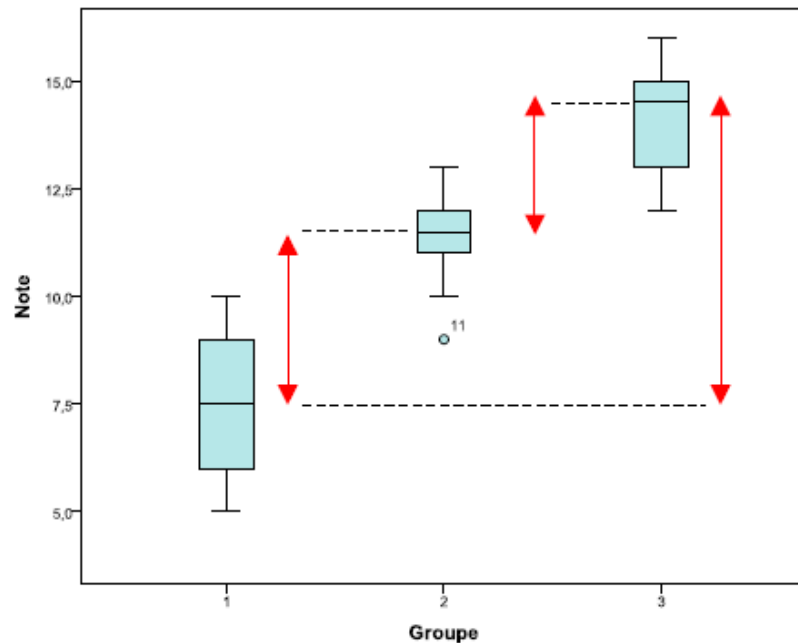
One way ANOVA followed a Bonferroni post-hoc analysis



Sartorius et al, Crit Care 2007

Kruskal-Wallis test followed by a post hoc Dunn's analysis

Kruskal-Wallis : différences 2 à 2 ?



On aimerait comparer G1/G2, G2/G3
et G1/G3 : 3 tests post-hoc !!!

**Attention à la correction du
risque α !!**

2 options possibles :

- ◆ **Option 1** : correction disponible dans le logiciel

Echantillon 1-Echantil...	Statistique de test	Erreur standard	Std. Statistique de test	Sig.	Sig.ajus.
0-1	-9.900	3.919	-2.526	.012	.035
0-2	-19.350	3.919	-4.938	.000	.000
1-2	-9.450	3.919	-2.412	.016	.048

- ◆ **Option 2** : on effectue 3 tests de Wilcoxon au risque $\alpha/3$

G1-G2 : $p=0.00004$

G2-G3 : $p=0.00013$

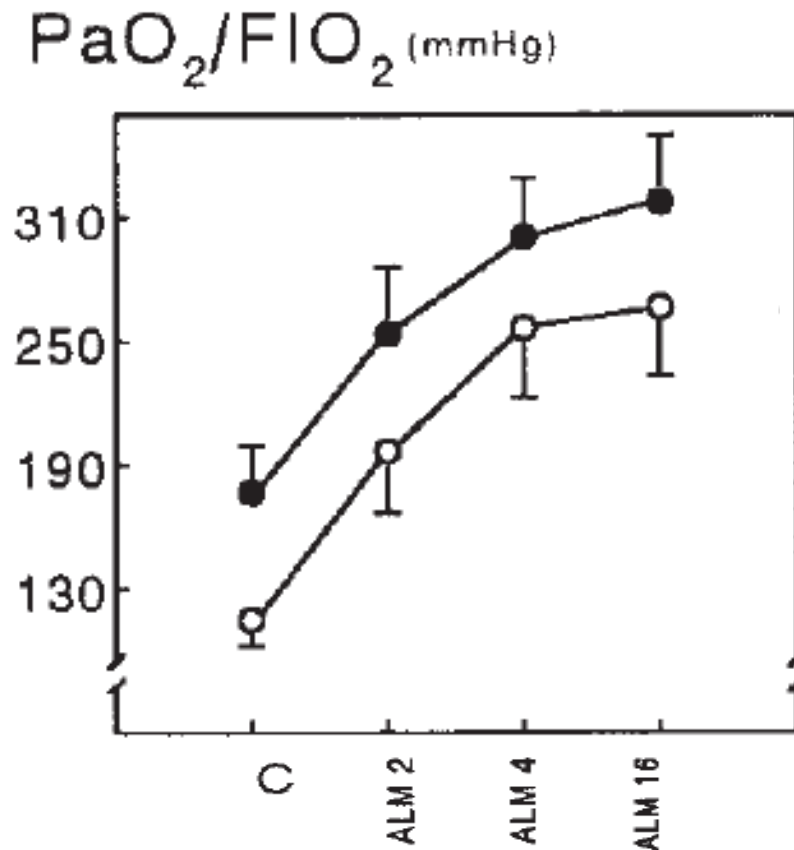
G1-G3 : $p=0.00001$

< 0.0166

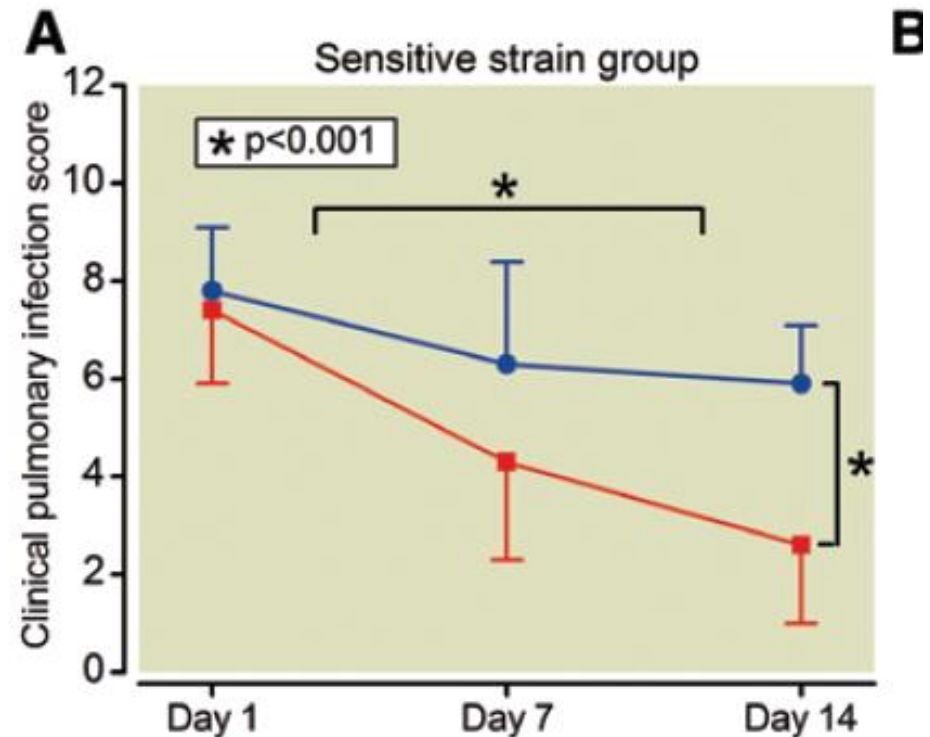


G1#G2 , G1#G3 et G2#G3

Quel test utilisé?



Gallart et al, AJRCCM 1998



Lu et al, Anesthesiology 2012

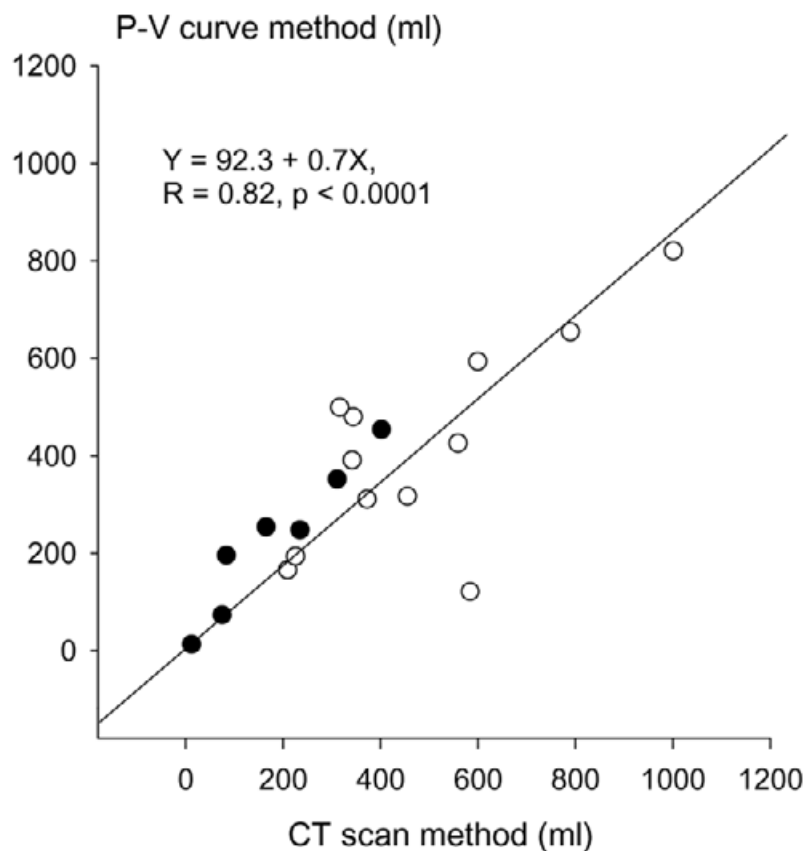
Two-way analysis of variance for two factors followed by a post hoc analysis (Holm-Sidak test).

3 P ➡

Facteur Groupe, facteur temps ou traitement, interaction entre groupe et temps (ou traitement)

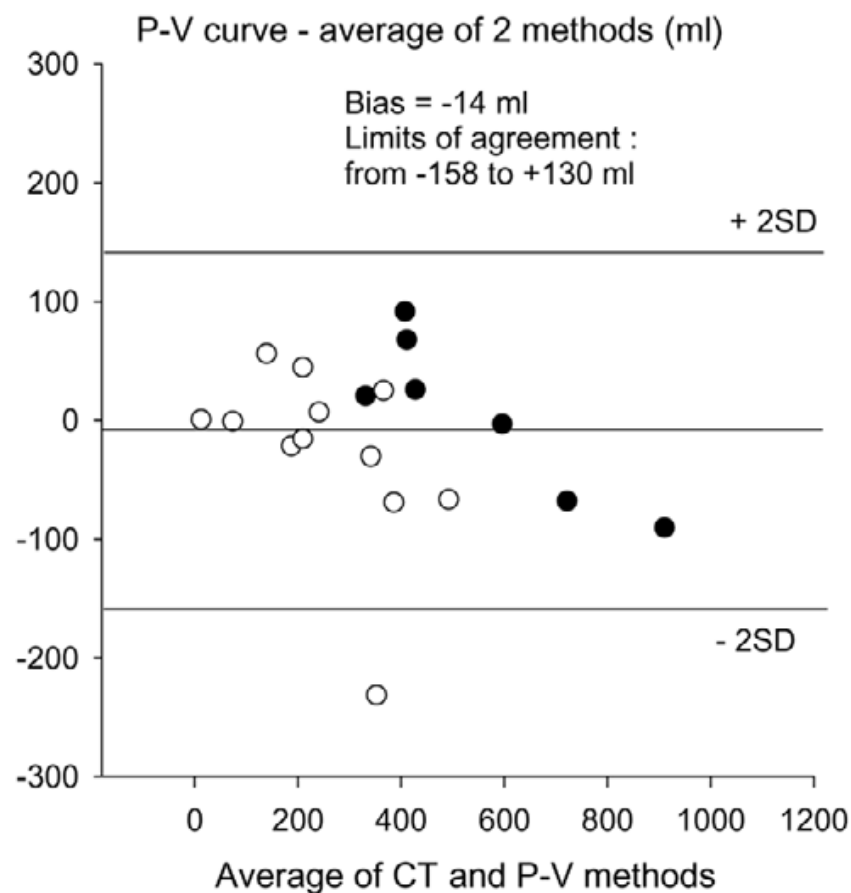
Comparaison de 2 méthodes pour mesurer le volume pulmonaire: CT vs. Courbe PV

Quelle méthode statistique utilisée?
Régression linéaire



Lu et al, Crit Care 2006

Bland and Altman



Coefficient de corrélation intraclass

Quel test utilisé?

- Etude comparative rétrospective : comparaison du taux de décès à 28 jours entre deux types de prise en charge aux urgences
 - **Problème** : en soin courant, le choix de la prise en charge dépend du profil du patient (âge, sexe, score ASA, antécédents chirurgicaux).
- Modèle logistique :
 - Variable à expliquer : vivant à J28
 - Facteurs : traitement, âge, sexe, sévérité maladie, ATCD...

Interprétation des résultats : Odds Ratio du tabac

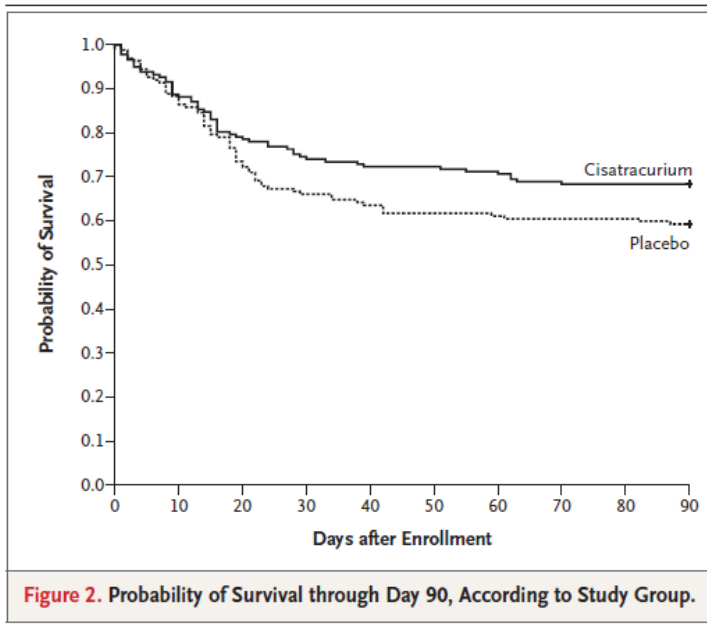
Odds Ratio Estimates			
Effect	Point Estimate	95% Confidence Limits	
Tabac	0.988	0.806	1.211

- Odds Ratio : « rapport de risque » ou « rapport de cote »
- Il s'agit de l'indice utilisé pour décrire le résultat d'une régression logistique :
 - S'il est significativement supérieur à 1, alors le tabac est un facteur de risque
 - S'il est significativement inférieur à 1, alors le tabac a un effet protecteur
 - S'il n'est pas significativement différent de 1, alors l'effet du tabac n'est pas significatif

Quel test utilisé?

- Essai randomisé : Curarisation ou non dans le SRDA précoce. On veut démontrer que la curarisation précoce réduit le délai de décès avant J90
- Modèle de Cox (ou test du log-rank):
 - Variable à expliquer : délai avant J90
 - Facteur : curarisation

Interprétation des résultats : Hazard Ratio



Primary Outcome

The Cox regression model yielded a hazard ratio for death at 90 days in the cisatracurium group, as compared with the placebo group, of 0.68 (95% confidence interval [CI], 0.48 to 0.98; $P=0.04$), after adjustment for the baseline $\text{PaO}_2:\text{FiO}_2$, SAPS II, and plateau pressure (Fig. 2). The crude 90-day mortality was 31.6% (95% CI, 25.2 to 38.8) in the cisatracurium group and 40.7% (95% CI, 33.5 to 48.4) in the placebo group ($P=0.08$).

Papazian et al, NEJM 2010

- Hazard Ratio : rapport de risque instantané
- Indice utilisé pour décrire le résultat d'un modèle de Cox :
 - S'il est significativement supérieur à 1, alors la variable correspondante est un facteur de risque
 - S'il est significativement inférieur à 1, alors la variable correspondante a un effet protecteur
 - S'il n'est pas significativement différent de 1, alors l'effet de la variable correspondante n'est pas significatif

Nombre de sujets nécessaires

Différence non statistiquement significative



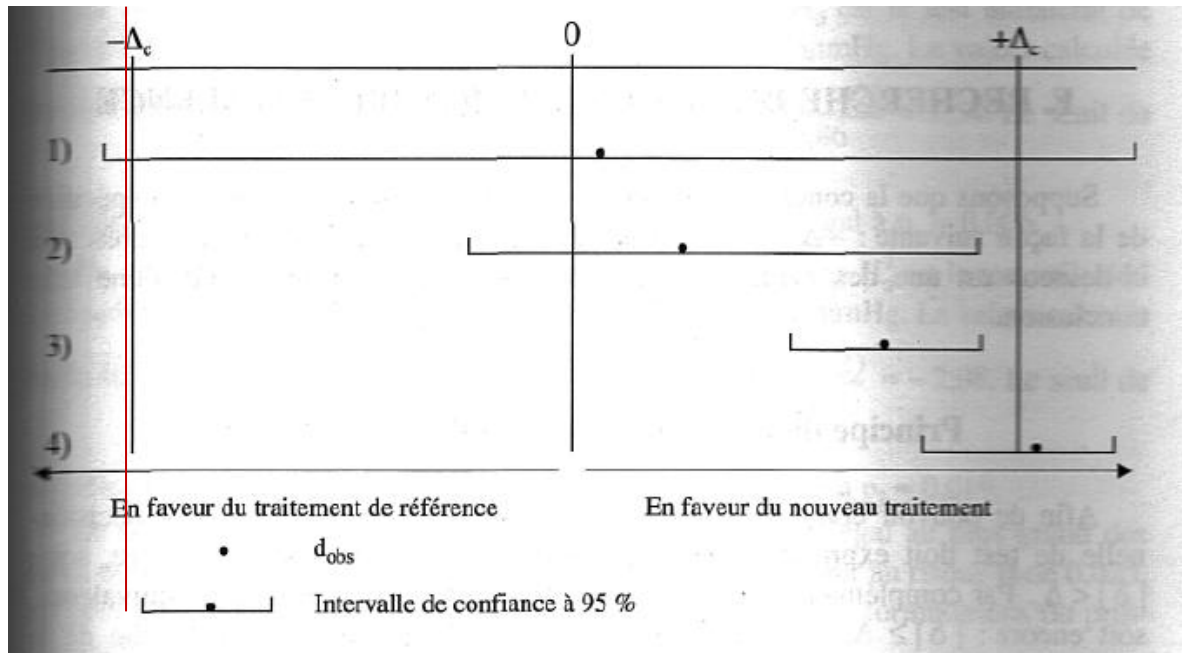
Le traitement
est non efficace



L'essai a été
insuffisamment
puissant pour mettre
en évidence une
différence

Le nombre de sujets est calculé sur le critère de jugement principal

Etude de non infériorité



1. Ne peut pas conclure la non infériorité
2. Peut conclure la non infériorité
3. Toujours conclure la non infériorité
4. La non-infériorité oui, et la supériorité ?

Efficacy of High-dose Nebulized Colistin in Ventilator-associated Pneumonia Caused by Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*

Lu et al, Anesthesiology, 2012

The primary efficacy analysis assessed the noninferiority of clinical cure rate between multidrug-resistant strain and sensitive strain groups. Noninferiority of nebulized colistin was demonstrated if the lower limit of the one-sided 95% CI for difference in clinical cure rate was more than -16%.



After treatment, clinical cure rate was 66% in sensitive strain group and 67% in multidrug-resistant strain group (difference -1%, lower limit of 95% CI for difference -12.6%).

LE PHRC

- Création en 1992 afin de développer la recherche clinique au sein de l'hôpital (circulaire du 18/11/1992)
- PHRC national, PHRC cancer, PHRC interrégional → publication simultanée des résultats par la DGOS (Direction générale de l'offre de soins)
- **Projets de recherche clinique effectuée chez l'homme dont la finalité est l'amélioration de sa santé par le diagnostic et la thérapeutique**
- **Impact direct sur la prise en charge du patient**
- Thématiques définies chaque année permettant de développer la recherche dans les axes prioritaires de santé publique.
- Crédits émanant de l'assurance maladie, gérés uniquement par un établissement de santé public ou privé habilité à recevoir des crédits d'assurance maladie (promoteur de la RBM ou gestionnaire des crédits alloués en cas de RNI)

LES APPELS D'OFFRES AU DRCD

LES APPELS À PROJETS

LES APPELS À CANDIDATURES

Ministériels

- PHRC
- PSTIC
- PREPS
- PHRIP
- RCT

Institutionnels

- INCa
- ANSM

AP- HP (internes)

- CRC
- Méd. complémentaires

AAP européens

- FP7
- Horizon 2020

- Postes d'accueil
CEA-Pasteur-
CNRS
- Recherche
infirmière

➡ PHRC national

➡ PHRC régional

DRCD –AP-HP: Département de la
recherche clinique et du développement


```
graph TD; A[DRCD –AP-HP: Département de la recherche clinique et du développement] --> B[DRCD-siège<br/>-Hôpital St Louis]; A --> C[DRCD-URC]; B --> D["-Stratégie, pilotage et expertise<br/>-Gestion de projets<br/>-Evaluation et contrôle<br/>-Qualité, gestion et informatique<br/>-Valorisation"]; C --> E[Gestion déconcentrée des missions]; E --> F["-Méthodologie<br/>-Statistique<br/>-Chef de projet<br/>-Attaché de recherche clinique<br/>-Technicien de recherche clinique"];
```

DRCD-siège
-Hôpital St Louis

- Stratégie, pilotage et expertise
- Gestion de projets
- Evaluation et contrôle
- Qualité, gestion et informatique
- Valorisation

DRCD-URC

Gestion déconcentrée des missions

- Méthodologie
- Statistique
- Chef de projet
- Attaché de recherche clinique
- Technicien de recherche clinique

La financement de la recherche: les MERRI

(Missions d'enseignement, de recherche et d'innovation)

Montants de l'enveloppe MERRI 2012

■ Part fixe (17,5%)

□ France : 515 M€

□ AP-HP : 100 M€ (19,5% de la part fixe nationale)

Couvrir les charges minimales mobilisées par les établissements de santé pour assurer leurs missions de recherche, d'enseignement et d'innovation

■ Part modulable (38,7%)

□ France : 1 143 M€

□ AP-HP : 309 M€ (27% de la part modulable nationale)

-Publications scientifiques
-Enseignement
-Essais cliniques
-Brevets

SIGAPS
/SIREC

■ Part variable (43,8%)

□ France : 1 294 M€

□ AP-HP : 319 M€ (24,6% de la part variable nationale)

Finance des structures, des activités, des projets de recherche (PHRC...)

Définition des recherches

Recherche
interventionnelle



Avis CPP favorable

Recherches biomédicales

= Organisées et pratiquées **sur l'être humain pour le développement des connaissances** biologiques ou médicales

Recherches en soins courants

= **Tout se déroule de manière habituelle** mais **avec des modalités particulières de surveillance** prévues par un protocole

→ Ne portant pas sur des médicaments

Recherche non
interventionnelle



Lettre au CPP pour confirmer
la nature de l'étude

Relèvent de la pratique courante

→ stratégie médicale non fixée à l'avance par 1 protocole)

Promoteur

Personne (physique ou morale) qui ***prend l'initiative d'1 recherche biomédicale***, qui en assure la gestion et qui vérifie que son financement est prévu.

Si le promoteur confie sa réalisation à plusieurs investigateurs sur 1 ou plusieurs lieux, il désigne parmi eux **un coordonnateur**.

Les recherches biomédicales nécessitent la souscription par le promoteur d'une assurance, qui garanti sa responsabilité et celle de tout intervenant.

= Elle couvrira les conséquences pécuniaires des sinistres survenant pendant la recherche.

CNIL : La Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CCTIRS : Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

Recherche clinique des internes d'Anesthésie-Réanimation: Contribution et Devenir des mémoires de DES

Dr Qin Lu
Réanimation Chirurgicale Polyvalente
Département d'Anesthésie-Réanimation
Hôpital Pitié-Salpêtrière
Paris, France

Programme d'enseignement en recherche clinique pour le DES
d'Anesthésie-Réanimation en Ile-de-France

```
graph TD; A[Programme d'enseignement en recherche clinique pour le DES d'Anesthésie-Réanimation en Ile-de-France] --> B[Théorique]; A --> C[Pratique]; B --> D["Séminaire de 2 journées (module optionnel): Introduction à la recherche et aux méthodes d'évaluation thérapeutique"]; C --> E["-Participation à un projet de recherche<br>-Soutenance d'un mémoire à la fin de formation de la spécialité"];
```

Théorique

**Séminaire de 2 journées
(module optionnel):** Introduction
à la recherche et aux méthodes
d'évaluation thérapeutique

Pratique

-**Participation** à un projet
de recherche
-**Soutenance d'un
mémoire** à la fin de
formation de la spécialité

Objectifs de l'étude

1. Expérience personnelle vis-à-vis de la réalisation du mémoire de DES d'Anesthésie-Réanimation
2. Contribution effective des internes au travail de recherche
3. Publications des mémoires dans des journaux à comité de lecture

Méthodes

Population étudiée

Jeunes seniors anesthésistes réanimateurs qui ont passé leur soutenance de DES entre 2009-2013

Type d'étude:

1^{ère} partie:

-Enquête: 8 questions sur l'expérience et la contribution dans la réalisation du mémoire de DES

2^{ème} partie:

-Reprise des données sur les mémoires de DES soutenus entre 2009 et 2013

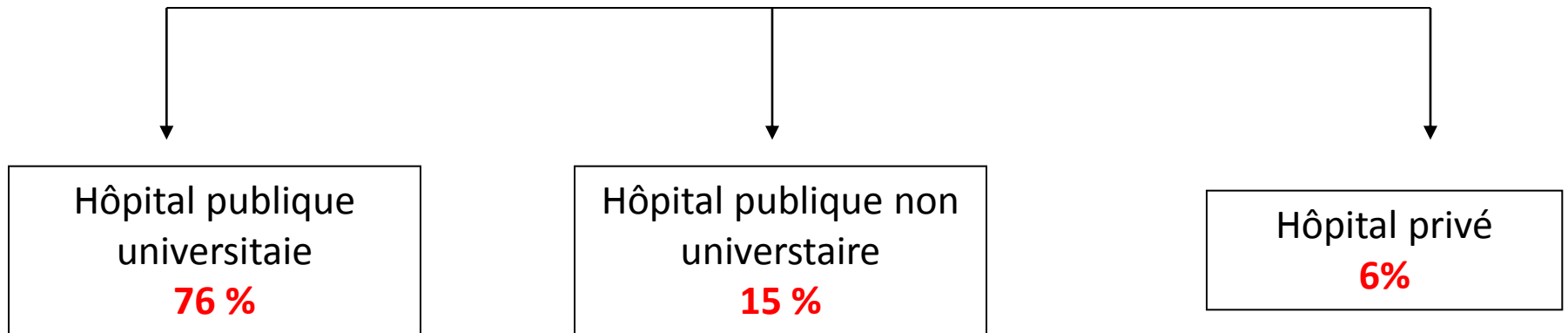
-Recherche des publications sur le site PubMed (mémoires soutenus entre 2009 et 2001)

Résultats

Questionnaire envoyé au **92** jeunes senior anesthésiste réanimateurs



40 répondants (taux de réponse 43%)



Expérience dans la recherche clinique

Master 2	38%
Diplôme de statistique	21%
Ayant participé à la recherche	82%
Déjà écrit ou publié un article	41%

Type d'étude

- 51 % des sujets d'anesthésie
- 49 % des sujets de réanimation

- 66 % des études prospectives
- 29% des études rétrospectives
- 13% des études randomisées

Enseignement effectué en recherche clinique

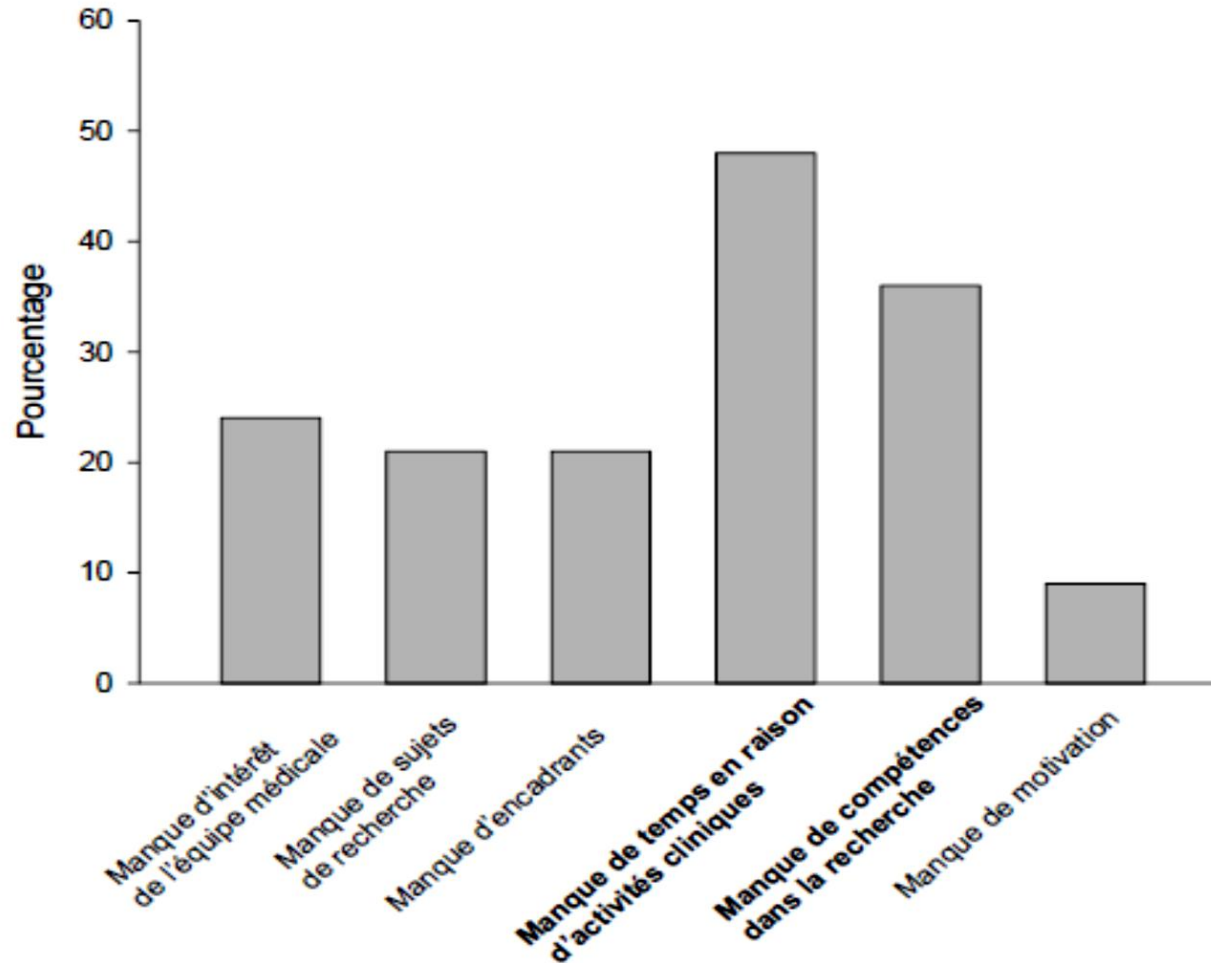
Enseignement effectué en recherche clinique (insuffisant ou non adapté)

-Conception d'un projet	100%
-Lecture critique de la méthodologie	50%
-Analyse de données	88%
-Rédaction d'un abstract	85%
-Communication dans un congrès	82%
-Rédaction d'un article	100%

Insuffisant ou non adapté (%)

➡ Obligation de suivre une formation en recherche pendant l'internat (76%)

Difficultés rencontrées pendant la réalisation du mémoire de DES



Manque de temps et de compétence

Niveau de compétence en recherche clinique avant et après le mémoire

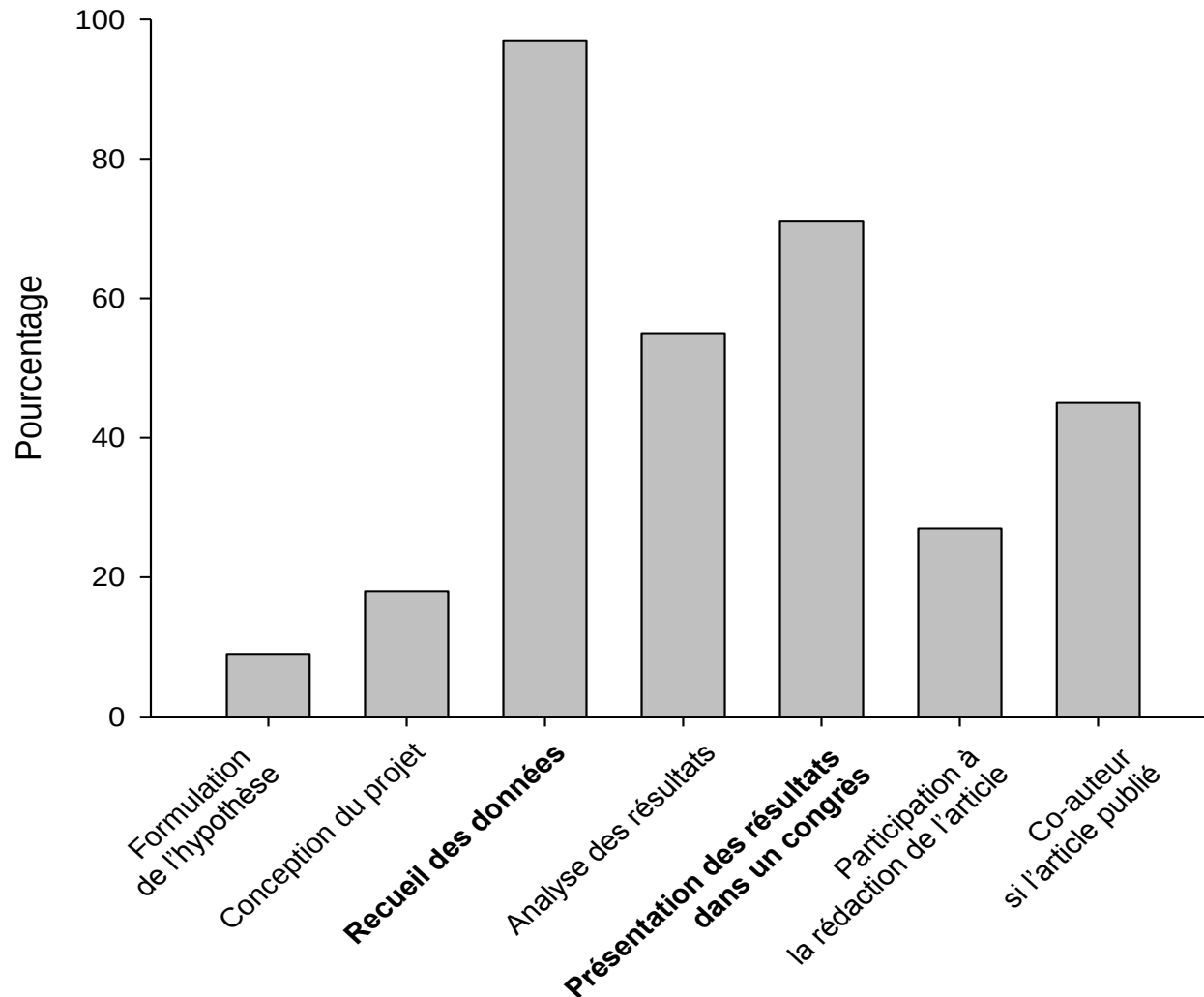
	Avant	Après	Valeur de P
-Conception d'un projet de recherche	64%	27%	0.002
-Recherche bibliographique	9%	3%	0.36
-Lecture critique de la méthodologie d'un article	9%	3%	0.36
-Analyse de données	48%	18%	0.043
-Communication orale dans un congrès	36%	12%	0.019
-Rédaction d'un article	75%	50%	0.038

Faible ou nul (%)

Faciliter le travail de recherche ultérieur (71%)

Donner envie de continuer la recherche (56%)

Contribution personnelle



➡ Recueil des données (97%) et communication dans un congrès (71%)

Publication

Mémoires publiés dans des journaux : 33% (26/80)

Auteur: 92% (24/26)

Rang d'auteur	n = 26	Journaux	N = 26
		Crit care Med	2
1 ^{er} auteur	14 (54%)	Anesthesiology	1
2 ^{ème} auteur	3 (11)	Intensive Care Med	1
3 ^{ème} auteur	4 (15%)	Chest	1
4 ^{ème} auteur	2 (8%)	Reg Anesth Pain Med	1
6 ^{ème} auteur	1 (4%)	Anesth Analg	5
Non auteur	2 (8%)	Eur J Anesth	2
		Autres	13

Conclusion

- L'enquête montre les opinions positives et bénéfices apportés par la réalisation du mémoire de DES
- Le programme d'enseignement reste insuffisant
- Les principales difficultés sont le manque de temps et de compétence
- La contribution personnelle est principalement le recueil de données et la présentation des résultats dans un congrès
- Un tiers des mémoires sont publiés dans des journaux à comité de lecture



-Amélioration du programme d'enseignement et module obligatoire

-Amélioration des conditions de formation pratique