

Sujet 1

Après avoir pris connaissance de l'extrait de l'article « Low-Molecular-Weight Heparine Versus A Coumarin For The Prevention Of Recurrent Venous Thromboembolism In Patients With Cancer » (Lee A. et al, NEJM, 2003), veuillez répondre aux questions suivantes.

QRM 1 :

| | |
|---|---|
| Concernant le rationnel et les objectifs de l'étude (une ou plusieurs réponses exactes) : | |
| A. | les patients cancéreux sous anticoagulants antagonistes de la vitamine K (AVK) sont plus à risque de thromboembolie que les patients non cancéreux |
| B. | les patients cancéreux sous anticoagulants antagonistes de la vitamine K (AVK) sont plus à risque de saignements que les patients non cancéreux |
| C. | le profil pharmacocinétique des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) permet un suivi biologique moins contraignant et une adaptation posologique plus réactive que les AVK |
| D. | l'objectif principal de l'étude est de déterminer si les HBPM sont plus efficaces que les AVK pour prévenir sur le long cours les thromboembolies récurrentes chez les patients atteints de cancer ayant présenté une thromboembolie veineuse aiguë |
| E. | l'objectif secondaire de l'étude est de déterminer si les HBPM sont plus sûres que les AVK pour prévenir sur le long cours les thromboembolies récurrentes chez les patients atteints de cancer ayant présenté une thromboembolie veineuse aiguë |
| Réponses(s) juste(s) : ABCDE | |
| Commentaires : | |
| A et B – « This approach is highly effective in most patients, but patients with cancer have a substantial risk of recurrent thromboembolism and hemorrhagic complications » | |
| C – « Secondary prophylaxis with low-molecular-weight heparin may be a more effective and practical alternative to oral anticoagulant therapy. The therapeutic dosage is based on the patient's weight, and laboratory monitoring is not routinely required » | |
| D et E – « to investigate whether the low-molecular-weight heparin dalteparin is more effective and safer than oral anticoagulant therapy in preventing recurrent thromboembolism in patients with cancer who have acute venous thromboembolism. » | |
| A chaque objectif, on associe un critère de jugement (outcome) c'est-à-dire un critère d'évaluation mesurable permettant de répondre à l'objectif. Ici : | |
| Objectif principal -> outcome principal = « first episode of objectively documented, symptomatic, recurrent deep-vein thrombosis, pulmonary embolism, or both during » = efficacité (On peut voir aussi le critère principal dans le calcul de la taille d'échantillon) | |
| Objectif secondaire -> outcome secondaire = « clinically overt bleeding (both major bleeding and any bleeding) » = sécurité | |

QRM 2 :

| | |
|---|---|
| La randomisation (une ou plusieurs réponses exactes) : | |
| A. | était équilibrée |
| B. | était réalisée dans chaque centre |
| C. | a été réalisée après obtention du consentement du patient |
| D. | est indispensable pour que l'étude soit contrôlée |
| E. | permet de réduire le risque de biais de confusion |
| Réponses(s) juste(s) : ACE | |
| Commentaires : | |
| Le design de l'étude est un essai clinique randomisé en deux groupes parallèles. | |
| A – Randomisation équilibrée car les 2 groupes sont composés d'effectifs identiques | |
| B – la randomisation était centralisée « centralized at the coordinating center (Henderson Research Centre, Hamilton, Ontario, Canada.)” -> C'est le centre de coordination qui randomise (alloue le bras de traitement) pour assurer la bonne réalisation de la randomisation et le respect de la clause d'ignorance (impossibilité pour l'investigateur de l'étude de connaître à l'avance le groupe d'allocation du patient) | |
| C – sauf exception, les patients doivent signer le consentement de participation de manière libre et éclairée avant allocation par randomisation à un des groupes. | |
| D- Il peut y avoir des études contrôlées (avec un groupe contrôle) sans randomisation : on peut comparer 2 groupes constitués selon les pratiques de soins, selon la période de temps (groupe contrôle historique par exemple) | |
| E – La randomisation permet de réduire le biais lié aux facteurs de confusion car leur répartition entre les deux groupes, si la randomisation est correcte, est liée au hasard. Les possibles différences observées sont alors dues aux fluctuations d'échantillonnages et non pas à un biais de sélection. | |

QRM 3 :

| | |
|--|--|
| Le calcul du nombre de sujets nécessaires est basé sur (une ou plusieurs réponses exactes) : | |
| A. | un risque bêta de 15% |
| B. | un risque consenti de première espèce de 5% en bilatéral |
| C. | un risque de récurrence de TVP de 20% à 6 mois chez les patients traités par AVK |
| D. | une réduction de moitié de la fréquence du critère de jugement principal sous HBPM |
| E. | un taux de perdus de vue de 20% |

Réponses(s) juste(s) : ABCDE

Commentaires :

The initial calculation of the sample size was based on an **estimated risk of recurrent thrombosis of 20 percent at six months** among patients treated with oral anticoagulant therapy. In order **to detect a 50 percent reduction in risk** with a **power of 0.85** and a **two-sided alpha of 0.05**, it was determined that 70 primary efficacy outcome events were required. In order to adjust for the loss to follow-up from early death, the sample size was increased by 20 percent. Accordingly, we determined that 676 patients would be required.

A- Puissance de 0.85 -> Beta=1-puissance = 15%

B- two-sided alpha of 0.05 alpha = risque de 1e espèce (conclure à tort à une différence entre les 2 groupes)

C- estimated risk of recurrent thrombosis of 20 percent at six months = risque de base dans le groupe contrôle (prevalence de la maladie : ici récurrence de TVP)

D- to detect a 50 percent reduction in risk = diminution attendue dans le groupe ttt interventionnel par rapport au groupe contrôle

E- In order to adjust for the loss to follow-up from early death, the sample size was increased by 20 percent = augmentation de 20% pour prendre en compte les sujets pour lesquels nous n'aurons pas de mesure du critère de jugement principal

QRM 4 :

| Concernant le caractère ouvert de l'étude, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ? | |
|---|--|
| A. | seul le patient connaît la nature du traitement reçu |
| B. | du fait de la comparaison d'un traitement injectable avec un traitement par voie orale, le double aveugle était inenvisageable |
| C. | l'analyse des résultats par un comité en aveugle contourne partiellement l'écueil du caractère ouvert de l'étude |
| D. | une procédure d'ajustement centralisée des posologies aurait permis de réaliser le suivi en insu |
| E. | il entraîne un risque de biais important dans l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance des médicaments évalués |

Réponses(s) juste(s) : CDE

Commentaires :

A – ouvert = groupe connu de tous, patients et investigateurs

B- quand les 2 ttt ont des galéniques différentes on peut adopter un double placebo (injection HBPM + placebo comprimé versus comprimé coumarine + placebo injectable)

C- le comité valide le critère principal en insu du traitement, ceci permet de réduire le biais de mesure pour ce critère.

D – il aurait pu être mis en place un comité qui revoit les INR des patients pour ajuster les posologies sans que les investigateurs de l'étude ne soient informés

E- ouvert entraîne un risque de biais de mesure. Connaître le groupe de traitement, influence l'évaluation des critères de jugement, en particulier pour les critères de sécurité (par exemple : plus grande attention pour le traitement considéré le plus à risque par le patient et/ou le médecin qui le suit). Cela demande une grande rigueur dans la mesure des critères (les plus objectifs possibles, les plus standardisés etc...)

QRM 5 :

Concernant les résultats du tableau 1, quelle(s) est(sont) la(les) réponse(s) exacte(s) ?

- | | |
|-----------|--|
| A. | ils montrent globalement une comparabilité initiale des deux groupes |
| B. | ils sont à prendre en compte pour apprécier la validité externe de l'étude |
| C. | ils sont à prendre en compte pour apprécier la validité interne de l'étude |
| D. | la majorité des patients étaient inclus sur la base d'une TVP sans autre évènement thromboembolique |
| E. | la stratification devrait avoir réparti les patients de chaque centre de façon comparable dans les 2 groupes |

Réponses(s) juste(s) : ABCDE

Commentaires :

A- différences mineures, dues à la fluctuation d'échantillonnage

B- la validité externe est dépendante des caractéristiques de la population étudiée par rapport à la population à laquelle on souhaite appliquer les résultats. Le tableau des caractéristiques des patients permet donc cette comparaison.

C- validité interne car permet de rechercher si la randomisation a permis une répartition équilibrée entre les groupes (pas de différences exagérées entre les caractéristiques des patients des deux groupes)

D-DVT alone = 235 ou 230 / 338

E- stratification = une liste de randomisation par centre = dans chaque centre on vise d'avoir la moitié des patients randomisés dans chaque groupe

QRM 6 :

Concernant la figure 1, parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est(sont) exacte(s) ?

- | | |
|-----------|--|
| A. | l'estimation des courbes de survie repose sur la méthode de Kaplan Meier |
| B. | l'analyse a porté sur tous les patients randomisés |
| C. | on constate une différence significative du taux de survenue de l'évènement étudié entre les groupes |
| D. | 506 patients ont participé au moins 60 jours |
| E. | l'analyse prend en compte le délai avant la survenue des évènements |

Réponses(s) juste(s) : ACDE

Commentaires :

A - Méthode de KM permet l'estimation des courbes de survie

B - " the intention-to-treat principle and included all randomized patients who had a confirmed, qualifying thrombotic event and active cancer"

C - hazard ratio, 0.48; P=0.002

D – figure 1 : personnes à risque dans le groupe deltaparin 264 + groupe oral anticoagulation 242=506

E – analyse de survie prend en compte le temps depuis le début du traitement jusqu'à la survenue de l'évènement **qui arrive en premier (décès, DVT ou EP, perdu de vue ou date de fin si aucun évènement)**

Sujet 2

Après avoir pris connaissance des extraits de l'article « *A chapter a day : Association of book reading with longevity* » (Bavishi A. *et al*, Social science & medecine, 2016), veuillez répondre aux questions suivantes.

QRM1 :

| | |
|--|---------------------|
| Il s'agit d'une étude (une ou plusieurs réponses possibles) : | |
| A. | interventionnelle |
| B. | contrôlée |
| C. | transversale |
| D. | de type cas-témoins |
| E. | de type cohorte |
| Réponses(s) juste(s) : BE | |
| Commentaires : Le principal objectif de cette étude est l'évaluation de l'association entre la lecture de livres et la survie chez des retraités américains entre 2001 et 2012. « The study was conducted in the Health and Retirement Study, a US nationally representative cohort ». « This study examined whether those who read books have a survival advantage over those who do not read books. », « ... end datepoint (December 31, 2012) » et « ...survival information up to 12 years after baseline ». Il s'agit d'une étude contrôlée : on compare la survie entre les sujets de la cohorte qui lisent et ceux qui ne lisent pas. L'étude est observationnelle et non interventionnelle : on n'oblige pas les sujets à lire ou à ne pas lire mais on observe leurs habitudes de lecture. Il s'agit donc d'une étude de type cohorte (on observe l'apparition pendant la période d'un évènement (décès) chez des personnes soumises ou non à un facteur de risque) conduite à partir d'une cohorte nationale américaine la « Health and Retirement study ». Une étude cas-témoin aurait amené à comparer les personnes selon leur décès prématuré ou non et à rechercher dans leur passé la présence d'un facteur de risque. Dans une étude transversale, on ne réalise pas de suivi des sujets. | |

QRM2 :

| | |
|---|---------------|
| Le(s) Facteur(s) de risque(s) étudié(s) est(son)t : | |
| A. | la lecture |
| B. | la dépression |

| | |
|--|-----------------|
| C. | l'âge |
| D. | le sexe |
| E. | l'état cognitif |
| Réponses(s) juste(s) : A | |
| <p>Commentaires : Le facteur étudié dans cette étude est la lecture de livres. L'évènement considéré dans cette étude est le décès tandis que l'état cognitif est un facteur intermédiaire (ou médiateur de l'effet de la lecture sur le décès avec l'hypothèse que la lecture a un effet sur l'état cognitif qui a son tour influence le risque de décès. La dépression, l'âge et le sexe sont de possibles facteurs de confusion. En effet ils sont liés au risque de décès et pourraient être facteurs de confusion s'il s'avère qu'ils sont également liés aux habitudes de lecture.</p> | |

QRM3 :

| | |
|--|--|
| La mesure de la lecture de livres est (une ou plusieurs réponses possibles) : | |
| A. | de nature objective |
| B. | recueillie de manière prospective |
| C. | faite en insu de l'évènement étudié |
| D. | reproductible |
| E. | représentative de l'exposition sur la durée du suivi |
| Réponses(s) juste(s) : C | |
| <p>Commentaires : mesure subjective (autodéclaration), unique au cours de la première année où les participants ont répondu au questionnaire CAMS (le recueil de cette variable n'ait donc pas prospective). « Time spent reading books was assessed at baseline by the question: "How many hours did you actually spend last week reading books?". »</p> <p>Cette mesure est forcément en insu de l'évènement étudié puisque celui-ci (le décès) n'a pas encore eu lieu au moment de la mesure du facteur étudié (principe de la cohorte, contrairement à l'étude cas-témoin).</p> <p>Pas de donnée de reproductibilité ni de croisement avec une autre méthode de mesure afin de connaître un phénomène de sur ou sous déclaration.</p> | |

La représentativité de la mesure de l'exposition au cours de la période de suivi peut être remise en question du fait d'une mesure unique portant sur le temps de lecture pendant la semaine précédente, alors qu'on peut supposer que le temps de lecture varie d'une semaine à l'autre, d'une année à l'autre.

QRM4 :

| | |
|---|--|
| Concernant les résultats de l'étude au sujet de l'effet de la lecture de livres sur la survie, quelle(s) est(ont) la(les) réponse(s) exacte(s) ? (HR=Hazard Ratio) | |
| A. | les auteurs ont analysé les données avec un modèle de survie |
| B. | la réduction du risque de décès chez les personnes lisant entre 0,01 heure à moins de 3,5 heures par semaine est de 17% par rapport à celles ne lisant pas de livres |
| C. | le risque instantané (HR) de décès est réduit de 77 % chez les personnes lisant au moins 3.5 heures/semaine par rapport à celles ne lisant pas de livres |
| D. | les résultats montrent que plus longue est la durée de lecture plus l'effet protecteur sur la mortalité est important |
| E. | s'ils étaient présentés, les intervalles de confiance à 95% des HR ne comprendraient pas 1 de manière certaine. |
| Réponses(s) juste(s) : ABDE | |
| Commentaires : | |
| <p>« Cox proportional hazards models were based on survival information up to 12 years after baseline. » « Reading was split into three levels : T1 = 0 hours, T2 = 0.01 to 3.49, T3 = 3.5 or more hours per week. The first tertile (T1) was the reference group. [...] A dose-response survival advantage was found for book reading by tertile (HR_{T2} = 0.83, p < 0.001, HR_{T3} = 0.77, p < 0.001), after adjusting for relevant covariates including age, sex, race, education, comorbidities, self-rated health, wealth, marital status, and depression. »</p> <p>A- Le modèle de Cox est une analyse qui prend en compte le temps avant survenue de l'évènement. Il s'agit donc d'une analyse de survie.</p> <p>B- Le rapport des risques de décès entre T2 (0.01à 3.49 heures) et T1 (groupe pris comme référence) est : HR_{T2} = 0.83, p < 0.001, ce qui correspond à une Réduction du Risque instantané (HR) de 17% (1 - 0.83/100)</p> <p>C- Le rapport des risques de décès entre T3 (3.5 h ou plus) et T1 (groupe pris comme référence) est : HR_{T3} = 0.77, p < 0.001, ce qui correspond à une Réduction du Risque instantané (HR) de 23% (1 - 0.77/100)</p> <p>D- HR_{T3} < HR_{T2} < 1 (risque T1 par définition puisque c'est le groupe choisi comme référence)</p> | |

E- $HR_{T2} = 0.83, p < 0.001, HR_{T3} = 0.77, p < 0.001$. Résultats significativement significatifs, les intervalles de confiance autour des HR, ne comprennent donc certainement pas 1 (rappel, les HR sont des ratios donc s'ils peuvent être = à 1 cela signifie pas de différence entre les groupes)

QRM5 :

| | |
|--|---|
| Parmi les limites de cette étude, on peut mentionner : | |
| A. | un risque de biais de mesure concernant le critère principal |
| B. | un risque de biais de classement différentiel concernant l'exposition |
| C. | un risque de biais lié aux facteurs de confusion |
| D. | une mauvaise généralisabilité |
| E. | une cohérence externe limitée |
| Réponses(s) juste(s) : CE | |
| <p>Commentaires : variable dépendante (critère de jugement) = décès donc pas de biais de mesure. Possible biais de classement pour l'exposition car autodéclaration et une seule mesure mais pas de biais différentiel car le décès survient après la mesure de l'exposition. Les études observationnelles présentent un risque important de biais lié aux facteurs de confusion du fait de la non randomisation des groupes comparés. Il convient donc de les prendre en compte pour en réduire les effets (par exemple ici ajustement du HR sur les covariables dans l'analyse multivariée). Certains facteurs ont été pris en compte ici, cependant on ne peut jamais être certains qu'on a ajusté pour tous les facteurs de confusion possibles (c'est TOUJOURS le cas dans les études observationnelles, on essaie de prendre en compte les facteurs de confusion possibles auxquels on a pensé mais on n'est jamais certains de les avoir tous envisagés)</p> <p>Généralisation = possibilité d'extrapoler ces résultats à l'ensemble de la population cible (pop générale âgée) = validité externe plutôt bonne.</p> <p>Peu d'études dans la littérature permettant de renforcer les résultats (cohérence externe encore limitée).</p> | |