

Epreuve de EDN LCA P du 18/10/2023

LCA 1

Prenez connaissance de l'article intitulé "Antibiotic Therapy vs Appendectomy for Treatment of Uncomplicated Acute Appendicitis: The APPAC Randomized Clinical Trial" et répondez aux questions suivantes.

Sick leave = congé maladie

Question 1 - Question à nombre de réponses précisé 5 propositions de réponse

Quels sont les deux arguments justifiant le choix de l'appendicectomie comme traitement de référence de l'appendicite non compliquée dans cette étude ? (deux propositions attendues)

Proposition A

Elle épargnerait des vies en réduisant le risque de complications pelviennes infectieuses

Proposition B

Son efficacité n'a jamais été remise en cause depuis l'arrivée des antibiotiques

Proposition C

Elle est légitime dans l'appendicite non compliquée puisque c'est le traitement de référence de l'appendicite compliquée

Proposition D

L'inexistence d'examen d'imagerie performant impose dans tous les cas une laparotomie diagnostique

Proposition E

Le traitement de l'appendicite relève historiquement d'une spécialité chirurgicale

Question 2 - Question à choix multiple 5 propositions de réponse

Quel est le rationnel de cette étude ? (une ou plusieurs propositions attendues)

Proposition A

L'évaluation d'un acte chirurgical par un essai randomisé n'est plus interdite depuis la loi Huriet

Proposition B

L'appendicectomie est une pratique chirurgicale trop ancienne pour être maintenue

Proposition C

Trois essais randomisés ont été conduits mais présentaient des limites méthodologiques importantes

Proposition D

Comme pour toute chirurgie, l'appendicectomie a une morbidité postopératoire, justifiant d'évaluer une alternative médicale

Proposition E

La pénurie de chirurgiens plaide pour substituer des traitements médicaux à la place des traitements chirurgicaux

Question 3 - Question à choix multiple 5 propositions de réponse

Le critère de jugement principal compte : (une ou plusieurs propositions attendues)

Proposition A

en succès un patient opéré dans le groupe appendicectomie

Proposition B

en échec un patient opéré dans le groupe antibiothérapie

Proposition C

en échec un patient ayant une complication chirurgicale

Proposition D

en échec un patient décédé

Proposition E

en succès un patient perdu de vue

Question 4 - Question à choix unique 5 propositions de réponse

Le critère de jugement principal est : (une seule proposition attendue)

Proposition A

identique pour les deux groupes

Proposition B

opérateur dépendant

Proposition C

double et apparié par groupe

Proposition D

adapté à l'objectif de l'étude

Proposition E

mesuré à 1 an pour tous les patients

Question 5 - Question à choix multiple 5 propositions de réponse

Quels moyens auraient pu être mis en œuvre pour limiter les biais liés au caractère ouvert de l'essai ? (une ou plusieurs propositions attendues)

Proposition A

Utilisation d'une chirurgie leurre avec incision pour maintenir les patients en aveugle

Proposition B

Décision d'appendicectomie secondaire basée sur des critères objectifs scanographiques dans le groupe antibiothérapie

Proposition C

Validation du critère de jugement par un comité indépendant

Proposition D

Appendicectomie pour tous les patients, et comparaison antibiothérapie versus placebo

Proposition E

Evaluation par des attachés de recherche clinique ne communiquant pas avec les patients

Question 6 - Question à choix multiple 5 propositions de réponse

Quelles caractéristiques de la randomisation pouvaient nuire à son imprévisibilité ? (une ou plusieurs propositions attendues)

Proposition A

La randomisation décentralisée

Proposition B

L'utilisation d'enveloppes opaques scellée

Proposition C

La randomisation basée sur un ratio 1:1

Proposition D

La numérotation séquentielle des enveloppes

Proposition E

La stratification de la randomisation par centre

Question 7 - Question à choix unique 5 propositions de réponse

Quel élément du calcul du nombre de sujets nécessaire a contribué au résultat négatif de l'essai ? (une seule proposition attendue)

Proposition A

Le défaut de prise en compte du nombre de centres

Proposition B

Un taux improbable de succès de 99% dans le groupe appendicectomie

Proposition C

Des hypothèses de calcul dérivées d'essais antérieurs pourtant critiquables

Proposition D

La différence attendue pour le critère de jugement principal utilisée comme marge de non-infériorité

Proposition E

Le choix d'un test unilatéral

Question 8 - Question à choix unique 5 propositions de réponse

L'étude a été interrompue après inclusion de 530 patients et non 610 comme prévu initialement. Concernant l'arrêt prématuré du recrutement : (une seule proposition attendue)

Proposition A

Il a été motivé par un rythme d'inclusions plus lent qu'anticipé

Proposition B

Il était basé sur une analyse intermédiaire des données

Proposition C

Il a permis de préserver la puissance statistique souhaitée initialement

Proposition D

Il a été décidé sur l'incidence globale observée du critère de jugement principal

Proposition E

Il a tenu compte de l'inflation du risque alpha induit par la multiplicité des tests

Question 9 - Question à choix multiple 5 propositions de réponse

La non-infériorité, telle que définie, n'a pas été démontrée pour le critère de jugement principal. Cependant, quels sont les enseignements de cette étude ? (une ou plusieurs propositions attendues)

Proposition A

72.7% des patients du groupe antibiothérapie n'ont pas nécessité d'appendicectomie la première année de suivi

Proposition B

Il y a moins de patients opérés dans le groupe antibiothérapie que dans le groupe appendicectomie

Proposition C

Il n'y a pas eu de majoration du taux de complications liées aux appendicectomies retardées

Proposition D

L'antibiothérapie est associée à une durée médiane plus courte de congé maladie

Proposition E

La supériorité de l'appendicectomie est démontrée par la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% tendant vers l'infini

Question 10 - Question à choix multiple 5 propositions de réponse

Le résumé de l'étude de Vons et al. citée en référence 9 est fourni ci-dessous.

Amoxicillin plus clavulanic acid versus appendicectomy for treatment of acute uncomplicated appendicitis: an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial

Corinne Vons, Caroline Barry*, Sophie Maitre*, Karine Pautrat, Mahaut Leconte, Bruno Costaglioli, Mehdi Karoui, Arnaud Alves, Bertrand Dousset, Patrice Valleur, Bruno Falissard, Dominique Franco

Summary

Background Researchers have suggested that antibiotics could cure acute appendicitis. We assessed the efficacy of amoxicillin plus clavulanic acid by comparison with emergency appendicectomy for treatment of patients with uncomplicated acute appendicitis.

Methods In this open-label, non-inferiority, randomised trial, adult patients (aged 18–65 years) with uncomplicated acute appendicitis, as assessed by CT scan, were enrolled at six university hospitals in France. A computer-generated randomisation sequence was used to allocate patients randomly in a 1:1 ratio to receive amoxicillin plus clavulanic acid (3 g per day) for 8–15 days or emergency appendicectomy. The primary endpoint was occurrence of postintervention peritonitis within 30 days of treatment initiation. Non-inferiority was shown if the upper limit of the two-sided 95% CI for the difference in rates was lower than 10 percentage points. Both intention-to-treat and per-protocol analyses were done. This trial is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT00135603.

Findings Of 243 patients randomised, 123 were allocated to the antibiotic group and 120 to the appendicectomy group. Four were excluded from analysis because of early dropout before receiving the intervention, leaving 239 (antibiotic group, 120; appendicectomy group, 119) patients for intention-to-treat analysis. 30-day postintervention peritonitis was significantly more frequent in the antibiotic group (8%, n=9) than in the appendicectomy group (2%, n=2; treatment difference 5–8; 95% CI 0–3–12–1). In the appendicectomy group, despite CT-scan assessment, 21 (18%) of 119 patients were unexpectedly identified at surgery to have complicated appendicitis with peritonitis. In the antibiotic group, 14 (12% [7–1–18–6]) of 120 underwent an appendicectomy during the first 30 days and 30 (29% [21–4–38–9]) of 102 underwent appendicectomy between 1 month and 1 year, 26 of whom had acute appendicitis (recurrence rate 26%; 18–0–34–7).

Interpretation Amoxicillin plus clavulanic acid was not non-inferior to emergency appendicectomy for treatment of acute appendicitis. Identification of predictive markers on CT scans might enable improved targeting of antibiotic treatment.

Par rapport à l'étude de Vons, les points forts de l'étude APPAC sont : (une ou plusieurs propositions attendues)

Proposition A

son caractère multicentrique

Proposition B

son critère de jugement principal spécifique à chaque groupe de randomisation

Proposition C

un plus faible taux d'appendicites compliquées à l'inclusion, dans le groupe appendicectomie

Proposition D

la prise en compte du défaut de couverture antibiotique de certaines souches *Escherichia coli*

Proposition E

l'utilisation d'un seuil statistique unilatéral de 5%

Question 11 - Question à choix multiple 5 propositions de réponse

Quelles sont les limites méthodologiques de l'essai APPAC ? (une ou plusieurs propositions attendues)

Proposition A

La durée de traitement n'est pas identique pour les deux groupes

Proposition B

Le critère de jugement principal n'est pas identique pour les deux groupes

Proposition C

La recherche de l'information a été faite dans les dossiers médicaux pour les patients perdus de vue

Proposition D

L'analyse en intention de traiter diffère entre les deux groupes

Proposition E

La marge de non-infériorité n'a pas été correctement déterminée

Question 12 - Question à choix multiple 5 propositions de réponse

Une limite majeure de cette étude est le choix d'un critère de jugement différent entre les deux groupes (appendicectomie classée en succès dans le groupe appendicectomie mais classée en échec dans le groupe antibiothérapie). Quels critères seraient pertinents dans un essai de non-infériorité comparant une antibiothérapie à l'appendicectomie ? (une ou plusieurs propositions attendues)

Proposition A

le ratio coût-utilité

Proposition B

le taux de complications

Proposition C

la mortalité totale

Proposition D

le résultat de santé perçu par le patient (PROM ou Patient Reported Outcome measure)

Proposition E

le taux d'occupation du bloc opératoire

Question 13 - Question à choix unique 5 propositions de réponse

En choisissant un critère de jugement adapté, quel essai contrôlé randomisé de non-infériorité permettrait de valider l'intérêt d'un traitement conservateur par comparaison au traitement de référence, dans cette indication ? (une seule proposition attendue)

Proposition A

Essai comparant antibiothérapie versus appendicectomie

Proposition B

Essai comparant antibiothérapie versus surveillance

Proposition C

Essai comparant appendicectomie seule versus appendicectomie + antibiothérapie

Proposition D

Essai comparant amoxicilline + acide clavulanique versus ertapenem + levofloxacine et metronidazole

Proposition E

Essai comparant laparoscopie versus laparotomie ouverte (incision de McBurney)

LCA 2

Prenez connaissance de l'article intitulé "Statins and morbidity and mortality in COPD in the COMIC study: a prospective COPD cohort study" et répondez aux questions suivantes.

COPD = BPCO = broncho pneumopathie chronique obstructive

Question 1 - Question à choix multiple 5 propositions de réponse

Selon les auteurs, quels mécanismes expliqueraient l'effet potentiel des statines sur la mortalité chez des patients avec BPCO ? (une ou plusieurs propositions attendues)

Proposition A

La réduction spécifique de la morbidité cardiovasculaire

Proposition B

La réduction spécifique de la morbidité bronchopulmonaire

Proposition C

La réduction de l'inflammation systémique liée à la BPCO sur la morbidité cardiovasculaire

Proposition D

Une activité anti-infectieuse sur les pneumopathies communautaires

Proposition E

L'augmentation du volume expiré maximal en 1 seconde (FEV₁)

Question 2 - Question à choix multiple 5 propositions de réponse

L'adhérence au traitement a été estimée par les données de délivrance. Qu'en pensez-vous ? (une ou plusieurs propositions attendues)

Proposition A

L'estimation est valide car elle repose sur les quantités réelles délivrées

Proposition B

Cette information suppose que tout traitement délivré a été effectivement pris par le patient

Proposition C

L'information est incomplète puisque les arrêts de traitement liés aux effets indésirables ne sont pas connus

Proposition D

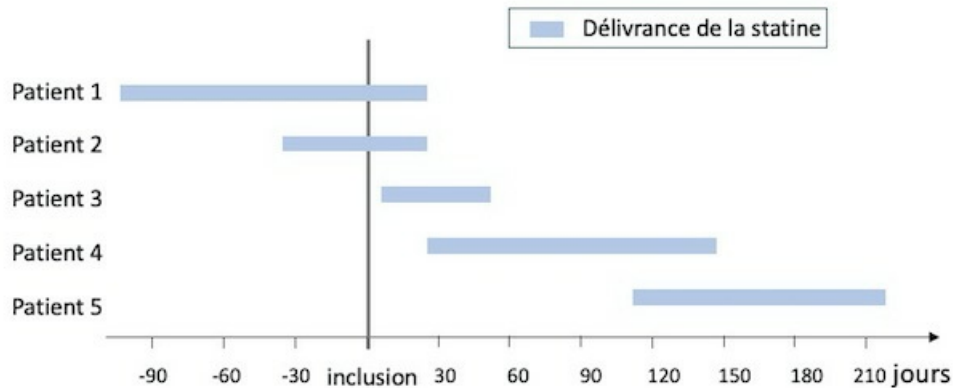
Une analyse de sensibilité aurait pu être réalisée en incluant uniquement les patients ayant une adhérence \geq 75%

Proposition E

C'est la seule information disponible avec un recueil a posteriori de la consommation de statine

Question 3 - Question à choix multiple 5 propositions de réponse

Sur la figure ci-dessous, quels patients correspondent à des utilisateurs de statine selon la définition des auteurs ? (une ou plusieurs propositions attendues)



Proposition A

Patient 1

Proposition B

Patient 2

Proposition C

Patient 3

Proposition D

Patient 4

Proposition E

Patient 5

Question 4 - Question à choix multiple 5 propositions de réponse

Le critère de jugement principal est : (une ou plusieurs propositions attendues)

Proposition A

un critère composite combinant mortalité cardiovasculaire et morbidité bronchopulmonaire

Proposition B

analysé en per protocole et en intention de traiter

Proposition C

présenté par une courbe de survie établie selon la méthode de Kaplan Meier

Proposition D

analysé à l'aide d'un modèle de Cox multivarié

Proposition E

adapté à la question de l'étude

Question 5 - Question à choix unique 5 propositions de réponse

L'intérêt de l'analyse multivariée était : (une seule proposition attendue)

Proposition A

de contrôler le biais de temps immortel

Proposition B

d'augmenter la puissance statistique de la comparaison

Proposition C

d'ajuster sur les caractéristiques à l'inclusion différant entre les utilisateurs et non utilisateurs de statines

Proposition D

d'identifier les facteurs potentialisant l'efficacité des statines

Proposition E

d'identifier les facteurs réduisant l'efficacité des statines

Question 6 - Question à choix multiple 5 propositions de réponse

A propos du Tableau 1 : (une ou plusieurs propositions attendues)

Proposition A

253 patients utilisateurs de statine ont été appariés à 542 patients non utilisateurs de statine

Proposition B

La moindre prévalence des stades GOLD III et IV chez les utilisateurs pourrait refléter une efficacité potentielle des statines prescrites avant l'inclusion

Proposition C

La prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire est plus élevée chez les utilisateurs de statine que chez les non utilisateurs

Proposition D

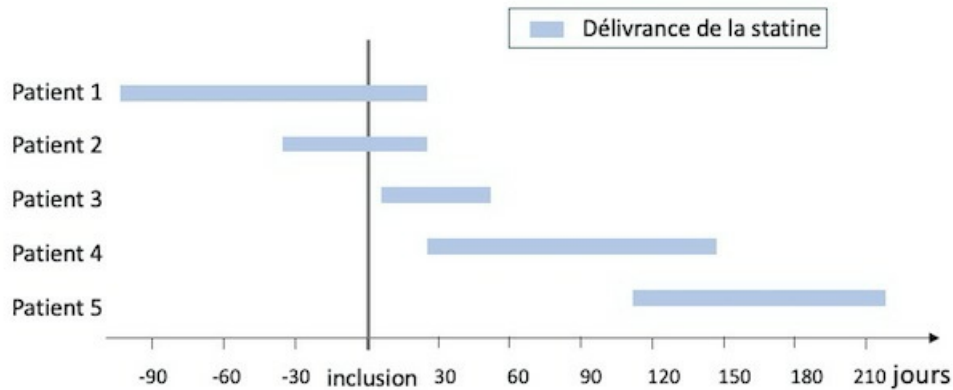
La répartition de l'exacerbation aiguë de BPCO à l'inclusion entre les utilisateurs et les non utilisateurs de statine n'est pas connue

Proposition E

Les utilisateurs de statine sont plus à risque cardiovasculaire et ont des BPCO moins sévères que les non utilisateurs

Question 7 - Question à choix unique 5 propositions de réponse

Sur la figure ci-dessous, quel utilisateur de statine a été exclu de l'analyse de sensibilité ? (une seule proposition attendue)



Proposition A

Patient 1

Proposition B

Patient 2

Proposition C

Patient 3

Proposition D

Patient 4

Proposition E

Patient 5

Question 8 - Question à choix multiple 5 propositions de réponse

A propos du résultat pour le critère de jugement principal : (une ou plusieurs propositions attendues)

Proposition A

En analyse univariée, on observe une réduction significative de 28% du risque de décès en moyenne sur 3 ans chez les utilisateurs de statine

Proposition B

L'effet protecteur des statines est renforcé par l'analyse multivariée

Proposition C

La survie médiane est de 36 mois

Proposition D

En analyse de sensibilité, on n'observe pas de réduction significative du risque de décès à 3 ans chez les utilisateurs de statine

Proposition E

En analyse multivariée, on ne peut pas observer une réduction de la mortalité puisque les utilisateurs de statine sont à plus haut risque cardio-vasculaire

Question 9 - Question à choix multiple 5 propositions de réponse

Outre la prise en compte du biais de temps immortel, comment peut-on expliquer le fait que le résultat soit non significatif pour le critère de jugement principal dans l'analyse de sensibilité ? (une ou plusieurs propositions attendues)

Proposition A

Un défaut de puissance statistique lié à la réduction de l'effectif

Proposition B

Une réelle absence d'association avec l'utilisation de statine

Proposition C

La non-inclusion d'un effectif de 2108 patients supplémentaires estimé a posteriori

Proposition D

La persistance de facteurs de confusion

Proposition E

L'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des analyses

Question 10 - Question à choix unique 5 propositions de réponse

Concernant la figure 2 : (une seule proposition attendue)

Proposition A

Les patients inclus dans cette analyse n'ont pas tous été suivis 36 mois

Proposition B

Les censures présentées dans cette figure correspondent à la fin du suivi théorique des patients à 36 mois

Proposition C

Il y a un effet des statines entre le 5^{ème} et le 15^{ème} mois

Proposition D

Chaque marche d'escalier correspond à un ou plusieurs patients décédés

Proposition E

Le biais de temps immortel est identique entre les deux groupes

Question 11 - Question à choix unique 5 propositions de réponse

Depuis la réalisation de cette étude, une méta-analyse quantifiant l'association entre les statines et la mortalité totale chez 165 221 patients avec BPCO a été publiée. Le résultat est présenté en Annexe. A propos de cette méta-analyse : (une seule proposition attendue)

Proposition A

Le niveau de preuve scientifique de cette méta-analyse est supérieur à celui de chaque étude prise individuellement

Proposition B

La réduction de la mortalité totale (HR 0.65) est principalement expliquée par la réduction de la mortalité par BPCO (HR 0.41) comparativement à la mortalité cardiovasculaire (HR 0.55)

Proposition C

Les résultats de la méta-analyse plaident contre l'existence d'un biais de temps immortel dans l'estimation de l'effet des statines

Proposition D

L'excès de puissance statistique explique le résultat positif des statines sur la mortalité totale

Proposition E

Les statines sont associées à une réduction significative de 35% de la mortalité totale chez les patients avec une BPCO

Question 12 - Question à choix multiple 5 propositions de réponse

Quels seraient les avantages d'un essai randomisé pour répondre à la question ? (une ou plusieurs propositions attendues)

Proposition A

S'affranchir du biais de temps immortel

Proposition B

Avoir la possibilité de faire du double aveugle

Proposition C

Homogénéiser le moment d'initiation du traitement par statine

Proposition D

Distinguer l'effet cardiovasculaire de l'effet antiinflammatoire des statines

Proposition E

Démontrer de façon formelle, sans risque d'erreur, l'efficacité des statines

Question 13 - Question à choix unique 5 propositions de réponse

L'essai contrôlé randomisé STATCOPE pour évaluer l'intérêt de la simvastatine (40 mg/j) versus placebo dans la BPCO a été publié en 2014 dans le *New England Journal of Medicine* (référence 23 de l'étude COMIC) ; 885 patients atteints de BPCO ont été recrutés. A la fin de l'essai, le taux de cholestérol LDL était plus faible chez les patients traités par simvastatine que chez les patients sous placebo. Le nombre moyen d'exacerbations par personne-année était similaire dans les groupes simvastatine et placebo : $1,36 \pm 1,61$ exacerbations et $1,39 \pm 1,73$ exacerbations, respectivement ($P = 0,54$). Le délai médian avant la première exacerbation était 223 jours (intervalle de confiance [IC] à 95 %, 195 à 275) et 231 jours (IC à 95 %, 193 à 303), respectivement ($P = 0,34$). Le nombre d'événements indésirables graves non mortels était également similaire : 0,63 événement par personne-année avec la simvastatine et 0,62 événement par personne-année avec le placebo. Il y a eu 30 décès dans le groupe placebo et 28 décès dans le groupe simvastatine ($P = 0,89$).

A propos de cet essai STATCOPE : (une seule proposition attendue)

Proposition A

Avec seulement 885 patients comparativement à une méta-analyse ayant inclus plus de 160 000 patients, l'essai STATCOPE ne peut pas être considéré comme ayant un haut niveau de preuve scientifique

Proposition B

L'hypothèse d'un effet spécifique des statines sur la morbidité bronchopulmonaire n'est pas étayée par l'essai STATCOPE

Proposition C

Le critère de jugement principal de l'essai STATCOPE (taux d'exacerbation annuel par patient) est inapproprié car non significatif

Proposition D

L'essai STATCOPE remet en question la recommandation de l'utilisation des statines chez les patients porteurs de BPCO avec une hypercholestérolémie

Proposition E

L'essai STATCOPE était inutile puisque la méta-analyse incluant toutes les études réalisées antérieurement montrait un bénéfice sur la mortalité

--- Fin de copie ---