



20<sup>e</sup> Journée de pathologie infectieuse pédiatrique ambulatoire

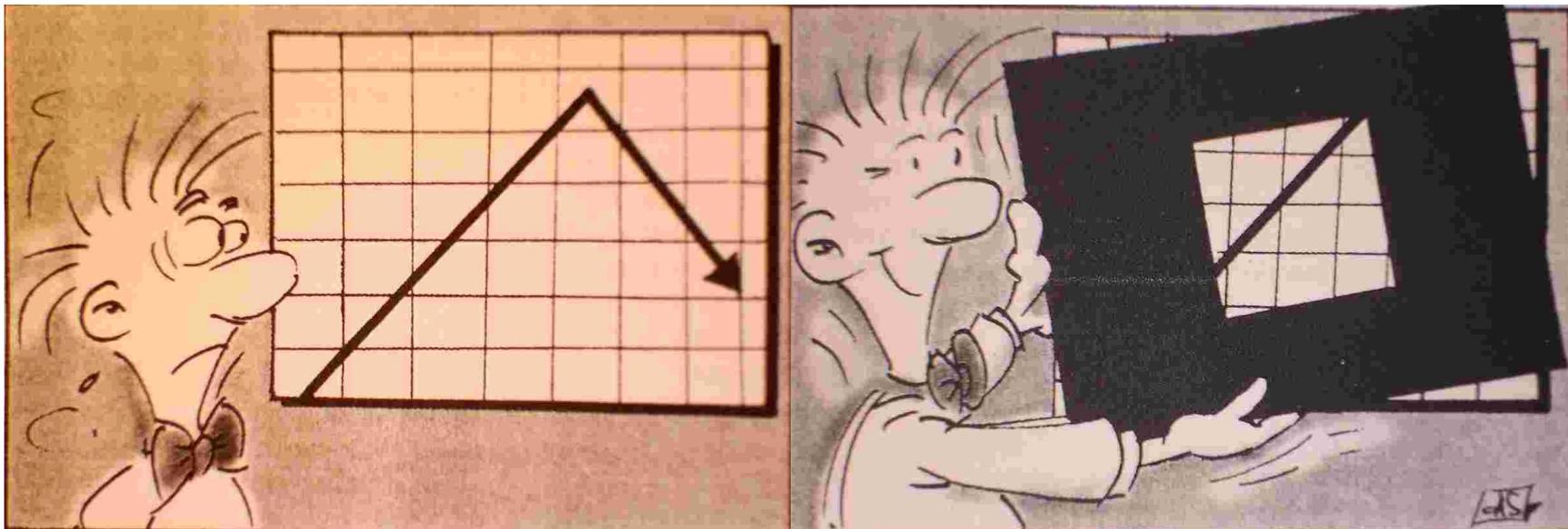
## Que nous a appris Cochrane cette année

Nombre de sujets à traiter (NST)  
*Number needed to treat (NNT)*

Martin Chalumeau, Jérémie Cohen



# De la manière de présenter les résultats...



## Dans une étude, un essai...

|                   | Echec | Succès | Total         |
|-------------------|-------|--------|---------------|
| Traitement étudié | a     | b      | a + b         |
| Alternative       | c     | d      | c + d         |
| Total             | a + c | b + d  | a + b + c + d |

- Traitement étudié : nouvel ATB/antiviral, nouvelle indication/stratégie
- Alternative : autre ATB, pas d'ATB, placebo, ATB donné différemment
- Echec/succès = jugement à un temps T : apyrexie, symptômes...

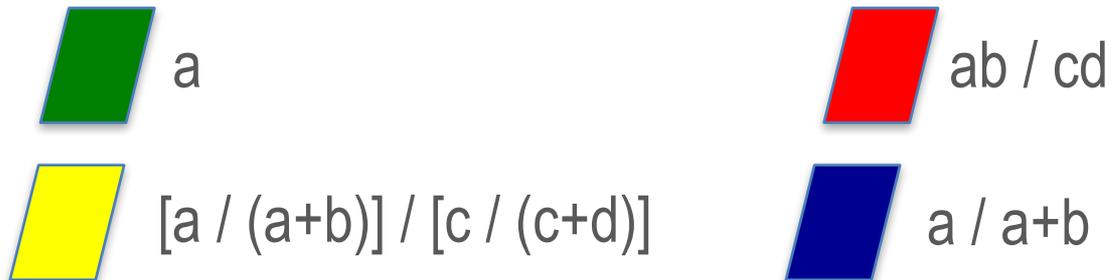
**Quel est le bénéfice du traitement ?**

**Quel est le risque d'échec ?**

**A combien de patients dois-je appliquer le traitement étudié par rapport à l'alternative pour éviter un échec ?**

## Quel est le risque (absolu) d'échec avec le traitement ?

|             | Echec | Succès | Total         |
|-------------|-------|--------|---------------|
| Traitement  | a     | b      | a + b         |
| Alternative | c     | d      | c + d         |
| Total       | a + c | b + d  | a + b + c + d |



## Quel est le risque (absolu) d'échec avec le traitement ?

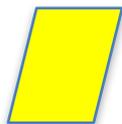
|             | Echec | Succès | Total         |
|-------------|-------|--------|---------------|
| Traitement  | a     | b      | a + b         |
| Alternative | c     | d      | c + d         |
| Total       | a + c | b + d  | a + b + c + d |



a



ab / cd



[a / (a+b)] / [c / (c+d)]

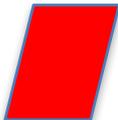


a / a+b

## Quel est le risque (absolu) d'échec avec l'alternative ?

|             | Echec | Succès | Total         |
|-------------|-------|--------|---------------|
| Traitement  | a     | b      | a + b         |
| Alternative | c     | d      | c + d         |
| Total       | a + c | b + d  | a + b + c + d |

  $[c / (c+d)] / [a / (a+b)]$

  $cd / ab$

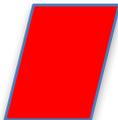
  $c / c+d$

  $c / (a+c)$

## Quel est le risque (absolu) d'échec avec l'alternative ?

|             | Echec | Succès | Total         |
|-------------|-------|--------|---------------|
| Traitement  | a     | b      | a + b         |
| Alternative | c     | d      | c + d         |
| Total       | a + c | b + d  | a + b + c + d |

  $[c / (c+d)] / [a / (a+b)]$

  $cd / ab$

  $c / c+d$

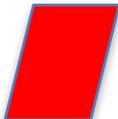
  $c / (a+c)$

## Quel est le risque relatif d'échec traitement / alternative ?

|             | Echec | Succès | Total         |
|-------------|-------|--------|---------------|
| Traitement  | a     | b      | a + b         |
| Alternative | c     | d      | c + d         |
| Total       | a + c | b + d  | a + b + c + d |



$$[a / (a+b)] / [c / (c+d)]$$



$$[c / (c+d)] / [a / (a+b)]$$



$$ab / dc$$



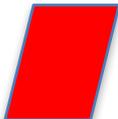
$$a / c$$

## Quel est le risque relatif d'échec traitement / alternative ?

|             | Echec | Succès | Total         |
|-------------|-------|--------|---------------|
| Traitement  | a     | b      | a + b         |
| Alternative | c     | d      | c + d         |
| Total       | a + c | b + d  | a + b + c + d |



$$[a / (a+b)] / [c / (c+d)]$$



$$[c / (c+d)] / [a / (a+b)]$$



$$ab / dc$$



$$a / c$$

# Risque relatif d'échec : interprétation

- Risque absolu d'échec si traitement / si alternative.
- RR < 1 : diminution du risque d'échec lié au traitement (donc BIEN).  
RR = 1 : risque d'échec égal dans les 2 groupes.  
RR > 1 : augmentation du risque d'échec lié au traitement.
- RR approche de 0, plus grande est la réduction du risque d'échec.  
L'IC ne doit pas passer par 1 pour être statistiquement significatif.
- On dit : “on a un risque relatif d'échec de 0,5, de 50%” ou  
“le risque d'échec est divisé par 2 par rapport à l'alternative.”

## Risque relatif d'échec : limites

|               | Echec | Succès |
|---------------|-------|--------|
| Traitement X  | 40    | 60     |
| Alternative W | 80    | 20     |

|               | Echec | Succès |
|---------------|-------|--------|
| Traitement Y  | 1     | 99     |
| Alternative Z | 2     | 98     |



$$RR_{X/W} = 0,5$$



$$RR_{Y/Z} = 0,5$$



X a plus effet qu'Y



La taille ne compte pas

# Risque relatif d'échec : limites

|               | Echec | Succès |
|---------------|-------|--------|
| Traitement X  | 40    | 60     |
| Alternative W | 80    | 20     |

|               | Echec | Succès |
|---------------|-------|--------|
| Traitement Y  | 1     | 99     |
| Alternative Z | 2     | 98     |



$$RR_{X/W} = 0,5$$



$$RR_{Y/Z} = 0,5$$



X a plus effet qu'Y



La taille ne compte pas

# Risque relatif d'échec : limites

|               | Echec      | Succès    |
|---------------|------------|-----------|
| Traitement X  | 40         | 60        |
| Alternative W | 80         | 20        |
| <b>Total</b>  | <b>120</b> | <b>80</b> |

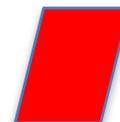
|               | Echec    | Succès     |
|---------------|----------|------------|
| Traitement Y  | 1        | 99         |
| Alternative Z | 2        | 98         |
| <b>Total</b>  | <b>3</b> | <b>197</b> |

- Dans les 2 cas le RR est de 0,5
- Pourtant le nb absolu d'échecs pour 100 patients est très différent
- Le RR n'est interprétable que si on connaît le risque absolu d'échec avec l'alternative

# Différence de risque (absolu) d'échec

|             | Echec | Succès | Total         |
|-------------|-------|--------|---------------|
| Traitement  | a     | b      | a + b         |
| Alternative | c     | d      | c + d         |
| Total       | a + c | b + d  | a + b + c + d |


 $ab - dc$


 $[a / (a+b)] - [c / (c+d)]$


 $[c / (c+d)] - [a / (a+b)]$

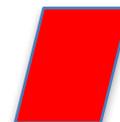


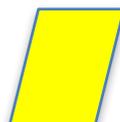
j'ai décroché

# Différence de risque (absolu) d'échec

|             | Echec | Succès | Total         |
|-------------|-------|--------|---------------|
| Traitement  | a     | b      | a + b         |
| Alternative | c     | d      | c + d         |
| Total       | a + c | b + d  | a + b + c + d |


 $ab - dc$


 $[a / (a+b)] - [c / (c+d)]$


 $[c / (c+d)] - [a / (a+b)]$



j'ai décroché

# Différence de risque : interprétation

- Réduction absolue de risque (différence de risque) =  
Risque absolu d'échec avec Alternative – Risque absolu d'échec avec Traitement.
- “On a réduit le risque d'échec de X%” . “Si 100 patients reçoivent le Traitement, on évite X échecs en comparaison à l'Alternative”.
- En l'absence d'effet du traitement, la différence de risque est 0.
- Si l'intervalle de confiance de la différence de risque passe par zéro, c'est que cette différence n'est pas statistiquement significative.

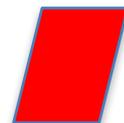
# La différence de risque intègre le risque de base

|               | Echec      | Succès    |
|---------------|------------|-----------|
| Traitement X  | 40         | 60        |
| Alternative W | 80         | 20        |
| <b>Total</b>  | <b>120</b> | <b>80</b> |

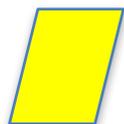
|               | Echec    | Succès     |
|---------------|----------|------------|
| Traitement Y  | 1        | 99         |
| Alternative Z | 2        | 98         |
| <b>Total</b>  | <b>3</b> | <b>197</b> |



Différence de risque<sub>X/W</sub> = 40%



X a plus d'effet qu'Y



Différence de risque<sub>Y/Z</sub> = 1%



La taille compte

# La différence de risque intègre le risque de base

|               | Echec      | Succès    |
|---------------|------------|-----------|
| Traitement X  | 40         | 60        |
| Alternative W | 80         | 20        |
| <b>Total</b>  | <b>120</b> | <b>80</b> |

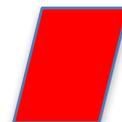
|               | Echec    | Succès     |
|---------------|----------|------------|
| Traitement Y  | 1        | 99         |
| Alternative Z | 2        | 98         |
| <b>Total</b>  | <b>3</b> | <b>197</b> |



Différence de risque<sub>X/W</sub> = 40%



Différence de risque<sub>Y/Z</sub> = 1%



X a plus d'effet qu'Y



La taille compte

**Quel est le bénéfice du traitement ?**

**Quel est le risque d'échec ?**

**A combien de patients dois-je appliquer le traitement étudié par rapport à l'alternative pour éviter un échec ?**

## Différence de risque → NNT

- “Si 100 patients reçoivent le Traitement étudié, on évite X échecs par rapport à l’Alternative, où X est la différence de risque x 100”.
- On fait un produit en croix :

|                        |   |  |
|------------------------|---|--|
| 100 patients traités   | → | X échecs évités (différence de risque x 100) |
| Nb de sujets à traiter | → | <b>1 échec évité</b>                         |

Nb de sujets à traiter (NNT) :  $1 / \text{différence de risque}$

## Le NNT intègre le risque de base

|               | Echec      | Succès    |
|---------------|------------|-----------|
| Traitement X  | 40         | 60        |
| Alternative W | 80         | 20        |
| <b>Total</b>  | <b>120</b> | <b>80</b> |

|               | Echec    | Succès     |
|---------------|----------|------------|
| Traitement Y  | 1        | 99         |
| Alternative Z | 2        | 98         |
| <b>Total</b>  | <b>3</b> | <b>197</b> |

$$\text{NNT}_{X/W} = 1/40\% = 1/0,4 = 2,5 \text{ patients}$$

$$\text{NNT}_{Y/Z} = 1/1\% = 1/0,01 = 100 \text{ patients}$$

# NNT = 1/ Différence de risque

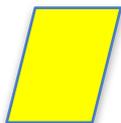
|             | Echec | Succès | Total         |
|-------------|-------|--------|---------------|
| Traitement  | a     | b      | a + b         |
| Alternative | c     | d      | c + d         |
| Total       | a + c | b + d  | a + b + c + d |



$$1 / [a / (a+b)] - [c / (c+d)]$$



$$1 / [c / (c+d)] - [a / (a+b)]$$



$$[c / (c+d)] - [a / (a+b)] \times 100$$



je suis daltonien(ne)

# NNT = 1/ Différence de risque

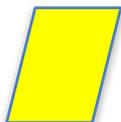
|             | Echec | Succès | Total         |
|-------------|-------|--------|---------------|
| Traitement  | a     | b      | a + b         |
| Alternative | c     | d      | c + d         |
| Total       | a + c | b + d  | a + b + c + d |



$$1 / [a / (a+b)] - [c / (c+d)]$$



$$1 / [c / (c+d)] - [a / (a+b)]$$



$$[c / (c+d)] - [a / (a+b)] \times 100$$



je suis daltonien(ne)

# NNT

- Ne peut pas valoir zéro.
- Peut être négatif (Vioxx®, Médiator®...).
- Peut valoir l'infini si la différence de risque est nulle.
- A un intervalle de confiance à 95% qui va contenir l'infini, si l'intervalle de confiance de la différence de risque contient zéro.
  
- FAQ (pour Corinne) :
  - Ne survient pas au X<sup>ème</sup> patient, nombre moyen
  - Oui, ça veut dire que les autres patients n'ont tiré aucun bénéfice du traitement.

## NNT : angines (données RCT)

|              | Abcès | Pas d'abcès | Total |
|--------------|-------|-------------|-------|
| Antibiotique | 2     | 1436        | 1438  |
| Placebo      | 23    | 972         | 995   |
| Total        | 25    | 2408        | 2433  |

- Risque relatif =  $(2 / 1438) / (23 / 995) = 0,06$ .
- Différence de risque =  $(23 / 995) - (2 / 1438) = 0,022$  ou 2,2%.
- NNT =  $1 / \text{Différence de risque} = 46$ .

Spinks, *Cochrane Database Syst Rev* 2013

## NNT : angines...pas si simple

- NNT = 46 (pour les abcès)
- Donc à chaque fois qu'on ne traite pas 46 angines, on doit voir un abcès de plus que si on traitait
- Donc dans les pays qui ne traitent pas, on devrait voir des milliers d'abcès ?



OUI



NON



Réveillez-moi quand c'est fini

## NNT : angines...pas si simple

- NNT = 46 (pour les abcès)
- Donc à chaque fois qu'on ne traite pas 46 angines, on doit voir un abcès de plus que si on traitait
- Donc dans les pays qui ne traitent pas, on devrait voir des milliers d'abcès ?



OUI



NON



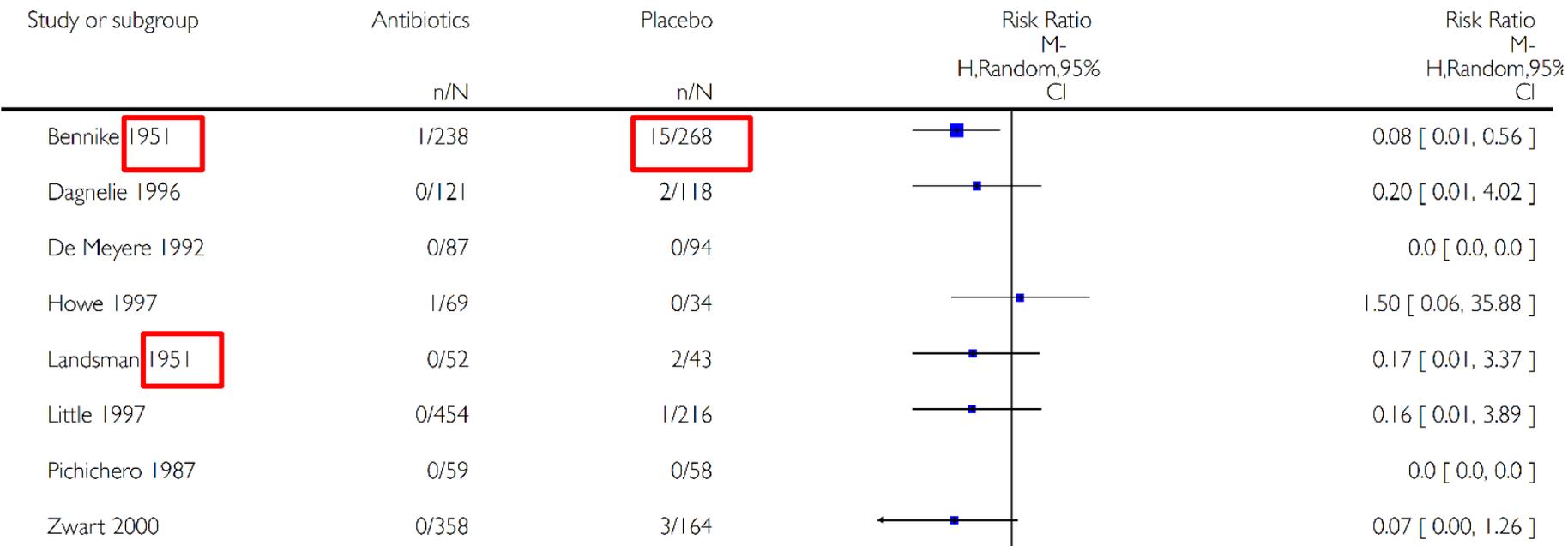
**Réveillez-moi quand c'est fini**

## NNT : angines (base de données GPRD)

|              | Abcès | Pas d'abcès | Total   |
|--------------|-------|-------------|---------|
| Antibiotique | 121   | 226 467     | 226 588 |
| Pas d'ATB    | 44    | 73 385      | 73 429  |
| Total        | 165   | 299 852     | 300 017 |

- Risque relatif =  $(121 / 226588) / (44 / 73429) = 0,0005 / 0,0006 = 0,8$
- Différence de risque =  $0,0006 - 0,0005 = 0,0001$  ou 0,01%
- NNT =  $1 / \text{Différence de risque} = 1 / 0,0001 = \underline{\underline{10\ 000 !}}$

# NNT : angines et Cochrane



## NNT : conclusion

- Une mesure de la taille moyenne de l'effet
- Proche du clinicien
- A interpréter avec discernement comme tous les résultats d'études
- Sûrement pas le seul critère à prendre en compte pour décider du traitement ou de l'alternative  
(autres critères de jugement, EI = NNTH, coût...)