

LCA ET FGSM3 2024 2025

Sujet 1

Enoncé :

Contexte : Les antiépileptiques sont couramment prescrits pendant la grossesse pour traiter l'épilepsie ainsi que diverses autres pathologies, mais certains de ces médicaments sont connus pour être tératogènes. Cette étude visait à évaluer l'association entre l'exposition prénatale à une monothérapie par antiépileptique et le risque de troubles neurodéveloppementaux, en comparant différents traitements.

Méthodes : Il s'agit d'une étude menée à partir des bases de données de santé nationales de l'assurance maladie française (99% de la population française couverte). Les enfants nés vivants entre 2011 et 2014, exposés in utero à une monothérapie par antiépileptique ont été inclus et suivis jusqu'à l'apparition des troubles neurodéveloppementaux, le décès ou le 31 décembre 2016. Les enfants étaient considérés comme exposés pendant la grossesse lorsqu'un antiépileptique avait été dispensé à leur mère entre 30 jours avant le début de la grossesse et la fin de celle-ci (dispensation en pharmacie, enregistrée par l'assurance maladie dans le cadre des remboursements de soins). Les traitements étudiés étaient la lamotrigine, carbamazépine, clonazépam, gabapentine et acide valproïque. Les critères de jugement étudiés étaient la survenue de troubles neurodéveloppementaux, de troubles envahissants du développement, d'un retard mental et les consultations chez un orthophoniste, comme indicateur des troubles de la communication. Le nombre d'événements, les taux bruts d'événements et les rapports bruts des taux d'incidence (IRRs) ont été calculés. Les hazard ratios (HRs) ont été obtenus à l'aide de modèles de Cox. Les analyses multivariées étaient ajustées sur l'âge maternel, l'éligibilité à la couverture maladie CMU-C, les comorbidités somatiques et psychiques maternelles estimées par la dispensation de traitements spécifiques. Identifiés dans la base de remboursement de l'assurance maladie.

Résultats : La population analysée comprenait 9 034 enfants dont 2 916 ont été exposés in utero à la lamotrigine, 502 à la carbamazépine, 1 246 au clonazépam, 378 à la gabapentine et 991 à l'acide valproïque. Le tableau 1 décrit les caractéristiques des grossesses pour les enfants inclus et exposés aux différents traitements étudiés.

	Lamotrigine	Carbamazepine	Clonazepam	Gabapentin	Valproic acid
Number of exposed pregnancies	2916	502	1246	378	991
Median follow-up (years) (IQR)	3.5 (2.7 to 4.5)	3.8 (2.8 to 4.7)	4.8 (4.1 to 5.3)	3.4 (2.5 to 4.3)	3.9 (2.8 to 4.8)
Maternal age at birth (years)					
<25	431 (14.8)	51 (10.2)	118 (9.5)	32 (8.5)	137 (13.8)
25–30	927 (31.8)	119 (23.7)	302 (24.2)	90 (23.8)	259 (26.1)
30–35	980 (33.6)	168 (33.5)	380 (30.5)	125 (33.1)	310 (31.3)
≥35	578 (19.8)	164 (32.7)	446 (35.8)	131 (34.7)	285 (28.8)
History of mental and behavioural disorders	368 (12.6)	104 (20.7)	216 (17.3)	43 (11.4)	96 (9.7)
Proxy for alcohol intake	35 (1.2)	7 (1.4)	35 (2.8)	6 (1.6)	22 (2.2)
Proxy for smoking	311 (10.7)	59 (11.8)	165 (13.2)	66 (17.5)	136 (13.7)
Folic acid supplementation	2026 (69.5)	281 (56.0)	360 (28.9)	139 (36.8)	525 (53.0)
Number of psychiatric medications†					
0	1641 (56.3)	265 (52.8)	492 (39.5)	157 (41.5)	653 (65.9)
1	669 (22.9)	107 (21.3)	283 (22.7)	91 (24.1)	180 (18.2)
2	258 (8.8)	42 (8.4)	149 (12.0)	49 (13.0)	67 (6.8)
3–4	211 (7.2)	52 (10.4)	183 (14.7)	54 (14.3)	45 (4.5)
≥5	137 (4.7)	36 (7.2)	139 (11.2)	27 (7.1)	46 (4.6)

*P<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

IQR : interquartile range

Le tableau 2 décrit la survenue de troubles neurodéveloppementaux selon le traitement reçu par la mère durant la grossesse et l'association entre les différents traitements et la survenue de troubles neurodéveloppementaux.

Table 2 Number of events, and adjusted HRs for the four outcomes and each of the AEDs studied — main analysis

	Events	HR (95% CI)
Neurodevelopmental disorders		
Lamotrigine	51	1
Carbamazepine	13	1.2 (0.6 to 2.2)
Clonazepam	28	0.6 (0.4 to 1.1)
Gabapentin	4	0.4 (0.1 to 1.3)
Valproic acid	50	2.7 (1.8 to 4.0)

Lines marked in bold correspond to HRs for which the 95% CI does not include 1.
AED, antiepileptic drug; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; IRR, incidence rate ratio; N/A, not applicable.

Conclusions : L'exposition prénatale à une monothérapie par acide valproïque était associée à un risque plus élevé de troubles neurodéveloppementaux chez l'enfant.

Question n°1

Concernant le type d'étude, quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) :

A.	analytique
B.	cohorte
C.	expérimentale
D.	longitudinale
E.	comparative

Réponses(s) juste(s) : A, B, D, E

Commentaires :

Il s'agit d'une cohorte de type analytique (recherche d'une association entre l'exposition prénatale à un antiépileptique et la survenue de troubles neurodéveloppementaux) ; il s'agit d'une cohorte historique car les informations concernant l'exposition prénatale à un antiépileptique et la survenue de troubles neurodéveloppementaux ont été précédemment recueillies dans les bases de données de santé françaises ; il s'agit d'une étude observationnelle (pas d'intervention étudiée, donc il ne s'agit pas d'une étude expérimentale mais seulement de l'observation d'individus) ; une étude de cohorte est toujours longitudinale car les participants sont suivis dans le temps, c'est-à-dire qu'il y a au

moins deux points de recueil de données à deux temps différents, un premier pour le recueil des informations sur l'exposition et un deuxième pour le recueil des informations sur le critère de jugement ; le groupe de référence était l'exposition prénatale à la lamotrigine.

Question n°2

Parmi les éléments suivants, lequel (lesquels) justifie(nt) la réalisation de ce type d'étude plutôt qu'une étude cas-témoins pour répondre à la question posée ?

- | | |
|----|--|
| A. | niveau de preuve plus élevé |
| B. | permet d'étudier plusieurs événements de santé |
| C. | permet de mesurer l'incidence d'un événement de santé |
| D. | meilleure étude de la temporalité entre l'exposition et l'évènement de santé |
| E. | le biais de mémoire sur l'exposition est limité |

Réponses(s) juste(s) : A, B, C, D, E

Commentaires : le niveau de preuve d'une étude de cohorte est plus élevé que celui d'une étude cas-témoins car dans cette dernière les informations sur l'exposition sont recueillies rétrospectivement (risque de biais de mémoire) et il existe un risque de biais de sélection dans la constitution des groupes cas et témoins ; l'étude de cohorte est adaptée pour étudier plusieurs événements de santé (comme c'est le cas ici) et en mesurer l'incidence ; d'une manière générale, dans une cohorte, les données sur l'exposition sont recueillies avant l'évènement de santé, ce qui permet d'établir une meilleure temporalité que l'étude cas-témoins, et dans cette cohorte rétrospective basées sur les bases de données, les auteurs ont pu vérifier que l'exposition ait eu lieu avant l'évènement de santé grâce aux dates de dispensations et de diagnostic ; d'une manière générale, dans une cohorte, étant donné que les données sur l'exposition et les événements de santé sont collectées au fur et à mesure, cela réduit les risques de biais de mémoire par rapport à l'étude cas-témoins, et dans cette cohorte historique, les informations concernant l'exposition étaient déjà recueillies ce qui signifie que les informations ne dépendaient pas directement de la capacité des participants à se souvenir de leurs expositions passées.

Question n°3

Concernant le tableau 1, quelle est la proposition exacte ? (QRU)

- | | |
|----|---|
| A. | parmi les femmes exposées à la gabapentine pendant la grossesse, 25% d'entre elles avaient un suivi de 2,5 ans ou moins |
| B. | 12,6% des participants ont un antécédent de troubles mentaux et comportementaux |
| C. | la différence d'effectif entre les groupe rend impossible toute comparaison |

D.	la supplémentation en acide folique était significativement inférieure dans le groupe carbamazépine en comparaison au groupe lamotrigine
E.	la proportion de femmes fumeuses était significativement plus élevée dans le groupe carbamazépine en comparaison au groupe lamotrigine
Réponses(s) juste(s) : A D	
Commentaires : il s'agit de la définition du premier quartile Q1 ; 12,6% des participants exposés à la lamotrigine ont un antécédent de troubles mentaux et comportementaux ; la différence d'effectif entre les groupes ne pose pas de difficultés pour comparer les caractéristiques ; la supplémentation en acide folique était significativement inférieure dans le groupe carbamazépine en comparaison au groupe lamotrigine (56,0% vs 69,5% ; $p < 0,001$) ; la proportion de femmes fumeuses était plus élevée dans le groupe carbamazépine en comparaison au groupe lamotrigine mais pas de manière significative ;	

Question n°4

Concernant les résultats du tableau 2, quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?

Table 2 Number of events, and adjusted HRs for the four outcomes and each of the AEDs studied – main analysis

	Events	HR (95% CI)
Neurodevelopmental disorders		
Lamotrigine	51	1
Carbamazepine	13	1.2 (0.6 to 2.2)
Clonazepam	28	0.6 (0.4 to 1.1)
Gabapentin	4	0.4 (0.1 to 1.3)
Valproic acid	50	2.7 (1.8 to 4.0)

Lines marked in bold correspond to HRs for which the 95% CI does not include 1.
AED, antiepileptic drug; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; IRR, incidence rate ratio; N/A, not applicable.

A.	l'exposition à certains antiépileptiques réduit le risque de survenue de trouble du neurodéveloppement
B.	50 enfants étaient exposés à l'acide valproïque durant la grossesse
C.	les modèles de régression de Cox prennent en compte le temps jusqu'à la survenue de l'événement
D.	seule l'exposition à l'acide valproïque présente une augmentation significative du risque de trouble du neurodéveloppement
E.	le résultat du Hazard Ratio (HR) concernant la gabapentine peut s'expliquer par un manque de puissance
Réponses(s) juste(s) : CDE	

Question n°5

A partir du tableau 2, le HR pour l'acide valproïque est 2.7 (1.8-4.0), cela signifie que les enfants dont la mère a reçu de l'acide valproïque pendant la grossesse ont 2.7 fois plus de risque de développer des troubles du neurodéveloppement que (une seule proposition exacte) :

Table 2 Number of events, and adjusted HRs for the four outcomes and each of the AEDs studied—main analysis

	Events	HR (95% CI)
Neurodevelopmental disorders		
Lamotrigine	51	1
Carbamazepine	13	1.2 (0.6 to 2.2)
Clonazepam	28	0.6 (0.4 to 1.1)
Gabapentin	4	0.4 (0.1 to 1.3)
Valproic acid	50	2.7 (1.8 to 4.0)

Lines marked in bold correspond to HRs for which the 95% CI does not include 1.

AED, antiepileptic drug; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; IRR, incidence rate ratio; N/A, not applicable.

- A. les enfants non exposés à une antiépileptique pendant la grossesse
- B. les enfants exposés à tout autre antiépileptique pendant la grossesse
- C. les enfants exposés à la Lamotrigine pendant la grossesse
- D. l'ensemble des enfants nés vivants sur la période étudiée
- E. la population générale

Réponses(s) juste(s) : C

Question n°6

Concernant les forces et les limites de l'étude, quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?

- A. il existe un potentiel biais de mesure concernant l'exposition aux antiépileptiques
- B. la durée de suivi des participants était suffisante pour évaluer tous les troubles neurodéveloppementaux
- C. cette étude ne présente pas de risque de biais de confusion grâce aux effectifs analysés
- D. cette étude ne présente pas de risque de biais de confusion grâce aux analyses multivariées
- E. la validité externe de cette étude est bonne

Réponses(s) juste(s) : A E

Commentaires : il existe un potentiel biais de mesure sur l'exposition aux antiépileptiques car elle était basée sur les dispensations de médicaments, ce qui n'assure pas que les femmes aient vraiment pris le médicament ; la durée maximale du suivi était de 6 ans, ce qui a permis d'identifier uniquement les diagnostics précoces de troubles neurodéveloppementaux, correspondant probablement à des troubles plus graves ; même si les auteurs ont tenu compte de plusieurs facteurs de confusion dans les analyses statistiques, il existe un risque de biais de confusion lié au caractère observationnel (non randomisé) de l'étude, malgré une analyse multivariée il reste toujours un risque de facteurs de confusion dû aux facteurs non mesurés ou mal mesurés tels que l'exposition à l'alcool ; l'effectif analysé n'a pas d'effet sur la présence ou non de biais lié aux facteurs de confusion ; la validité externe est bonne car l'étude porte sur la population française

SUJET 2

Enoncé :

Les données actuelles de la science suggèrent que l'inflammation excessive a un rôle sur les complications survenant chez les malades atteints de Covid-19. La colchicine est un anti-inflammatoire oral, bénéfique pour la goutte, les péricardites, et les maladies coronariennes. Nous souhaitons explorer son effet sur un critère composite associant le décès ou la survenue d'hospitalisation chez les patients Covid-19.

Un essai multicentrique de phase 3, randomisé, en double insu, contrôlé versus placebo a été conduit. Les patients diagnostiqués COVID-19 par PCR, ou sur des critères cliniques, non traités à l'hôpital, étaient éligibles s'ils avaient au moins 40 ans et un facteur de risque d'aggravation. Pour la randomisation, nous avons généré une liste par ordinateur. La randomisation était centralisée, utilisant un répondeur téléphonique. Après randomisation 1:1, les participants ont reçu de la Colchicine (0.5 mg 2 fois par jour, pendant 3 jours, et ensuite un par jour pendant 27 jours) ou le placebo de colchicine totalement identique.

Le critère de jugement principal était un critère composite de décès ou hospitalisation pour COVID-19. L'analyse était effectuée en intention de traitement. L'essai a été enregistré avec le numéro suivant dans ClinicalTrials.gov (NCT04322682).

Résultats

Un total de 4488 patients (53.9% femmes; âge médian 54 ans), a été inclus. 2235 patients ont été randomisés dans le groupe colchicine et 2253 dans le groupe placebo. Le critère de jugement principal est survenu chez 104 (4.7%) des 2235 patients du groupe colchicine et 131 (5.8%) des 2253 patients du groupe placebo (odds ratio [OR] 0.79, 95% IC (intervalle de confiance) 0.61-1.03; $p=0.081$). Parmi les 4159 patients avec PCR-confirmés COVID-19, le critère de jugement principal est survenu chez 96 (4.6%) des 2075 patients du groupe colchicine et 126 (6.0%) des 2084 patients du groupe placebo (OR 0.75, 95% IC 0.57-0.99; $p=0.042$).

Interprétation : chez les patients en ville comprenant ceux sans diagnostic confirmé par un PCR, l'effet de colchicine sur le COVID-19 n'était pas statistiquement significatif. Parmi les patients avec PCR-confirmés, la colchicine a entraîné un taux moins élevé de décès ou d'hospitalisation pour CoVID-19 par rapport au placebo. Étant donné l'absence de traitement pour le covid-19 par voie orale chez les patients de ville, et le bénéfice de la colchicine chez les patients avec COVID-19 confirmé par PCR, ce médicament peu cher et sans effet indésirable peut être considéré en ville chez les patients avec risque de complication. Nous préconisons la réplication de nos résultats dans d'autres études chez les PCR-confirmés.

Question n°1

Quel biais est à craindre dans cet essai ? Le biais :

A. de mesure

B.	d'attrition
C.	de confusion
D.	de suivi
E.	aucun
Réponses(s) juste(s) : E	
Commentaires : La randomisation et le double insu préviennent la survenue des biais proposés.	

Question n°2	
Parmi les affirmations suivantes concernant le critère de jugement principal et secondaire de l'essai clinique, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?	
A.	le résultat de l'essai sur le critère principal est non concluant
B.	le résultat sur le sous-groupe des patients avec covid confirmé par PCR est concluant
C.	conclure sur le sous-groupe confirmé par PCR alors que le critère de jugement principal est non concluant est abusif
D.	si le sous-groupe était défini a priori on aurait pu conclure sur le sous-groupe confirmé par PCR
E.	le risque d'erreur est au-delà du seuil de 5% pour toute conclusion en dehors du critère de jugement principal
Réponses(s) juste(s) : A, C, E	

Question n°3	
Parmi les affirmations suivantes concernant l'interprétation des auteurs, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ? L'interprétation des auteurs	
A.	est justifiée car les résultats observés montrent une réduction du risque chez les covid confirmés par le PCR
B.	est correcte sur le critère de jugement principal
C.	est erronée sur le sous-groupe

D.	met en avant le résultat démontrant un bénéfice sur un sous-groupe sans nous assurer sur l'approche hypothético déductive
E.	devrait s'arrêter à l'interprétation sur le critère de jugement principal
Réponses(s) juste(s) : B, C, D, E	

Question n°4

Le directeur du Centre de recherche de l'Institut de Cardiologie de Montréal, et chercheur principal de COLCORONA affirme « Notre étude a démontré que la colchicine pourrait s'ajouter à l'arsenal des thérapies disponibles pour réduire le risque de complications chez certains patients atteints de la COVID-19. » Quelle proposition est exacte ? (QRU)

A.	il vous semble justifié à ce stade de la pandémie de prescrire de la colchicine
B.	il s'agit d'un spin de conclusion (enjolivement des résultats)
C.	le risque d'erreur de cette conclusion est < 5%
D.	l'odds ratio de 0.75, 0.57-0.99; p=0.042 justifie la conclusion
E.	ce résultat peut être lié à un manque de puissance
Réponses(s) juste(s) : B	