

Le benfluorex est une molécule dérivée de l'amphétamine. Puissant anorexigène, il a été mis sur le marché sous le nom de Mediator pour ses effets sur le métabolisme glucido-lipidique. Suite à la mise en évidence d'un risque augmenté de valvulopathies (pathologie cardiaque mortelle) par plusieurs études épidémiologiques, il a été retiré du marché en 2010.

L'une des études¹ a utilisé les données de remboursements de l'Assurance Maladie (transmises par le réseau informatisé des pharmacies). Etaient éligibles les personnes de 40-69 ans traitées pour un diabète (type II) en 2006. Les sujets exposés étaient ceux qui avaient bénéficié d'au moins un remboursement pour benfluorex en 2006. Les sujets étaient caractérisés « malades » à partir de la base de données de sortie d'admission des hôpitaux, en 2007 et 2008, qui donne les causes et dates d'admission.

Les auteurs ont étudié la relation entre l'exposition au benfluorex et l'hospitalisation pour valvulopathie en fonction de la dose et ont trouvé les résultats suivants :

	<i>Risque relatif et intervalle de confiance à 95%</i>
Non exposés (référence)	1,0
Exposés à une dose cumulée < 40,5g	2,1 [1,3 ; 3,5]
Exposés à une dose cumulée > 41g	3,6 [2,7 ; 4,8]

Question 1	Points –	Points +
<p>Comment interprétez-vous ces paramètres :</p> <ul style="list-style-type: none"> - En terme d'association statistique ? <p><i>Les 2 risques relatifs (RR) montrent une relation positive car $RR > 1$ (2 points) et significative au risque alpha de 5% car les intervalles de confiance à 95% ne contiennent pas 1 (2 points). Le 1^{er} RR de 1 et sans intervalle de confiance correspond à la référence.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - En terme de niveau d'association (quantification de l'association) ? <p><i>Chez les sujets exposés à une dose cumulée < 40,5g, le RR est d'environ 2, ce qui signifie que le risque de valvulopathie chez ces sujets est doublé par rapport aux non exposés</i></p> <p><i>Chez les sujets exposés à une dose cumulée > 41g, le RR est de 3,6, ce qui signifie que le risque de valvulopathie chez ces sujets est multiplié par 3,6 par rapport aux non exposés</i></p>		4
		4
		2
Sous-total question 1		10
Question 2		

¹ Weill et al. Benfluorex and valvular heart disease : a cohort study of a million people with diabetes mellitus. PHARMACOEPIDEMIOLOGY AND DRUG SAFETY 2010; 19: 1256-62

<p>Les résultats sont corrigés de certains biais de confusion. Expliquer :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ce qu'est un facteur de confusion, <p><i>Il s'agit d'un facteur qui est cause à la fois de la maladie et de l'exposition et qui va donc biaiser la relation entre l'exposition et la maladie s'il n'est pas pris en compte</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - dire comment et à quel moment on peut en tenir compte, <p><i>Il peut être pris en compte au moment de l'analyse statistique en calculant les associations à des niveaux fixés de ce facteur</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - citer un exemple pertinent ici sur lequel vous pourrez vous appuyer pour votre explication. <p><i>Différents facteurs sont possibles, par exemple l'âge : les plus âgés sont peut-être plus à même d'être traités et par ailleurs plus à risque de valvulopathie (indépendamment de l'exposition)</i></p>		4	
		3	
		3	
Sous-total question 2		10	
<p>Question 3</p> <p>Citer au moins trois éléments qui permettent de donner ici des arguments en faveur d'une relation causale, dont un considéré comme essentiel.</p> <p><i>Essentiel : la chronologie entre l'exposition et la maladie, bien prise en compte ici</i></p> <p><i>Autres (2 points pour chacun des 2 autres) :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>la répétition des études</i> - <i>La relation dose-effet</i> - <i>La prise en compte des facteurs de confusion</i> - <i>La plausibilité biologique</i> 		4	
		2+2	
Sous-total question 3		8	
<p>Question 4</p> <p>La sensibilité et la spécificité d'un test diagnostique doivent-elles nécessairement être déterminées à partir d'un échantillon représentatif de la population totale ? Pourquoi ?</p> <p><i>Oui</i></p> <p><i>Non, la sensibilité est un paramètre calculé dans une population de malades il n'est donc par définition pas calculé dans une population représentative (idem pour la spécificité chez les non malades)</i></p>	2	4	
Sous-total question 4		2	4

<p>Question 5</p> <p>Les valeurs prédictives positive et négative doivent-elles nécessairement être déterminées à partir d'un échantillon représentatif de la population totale ? Pourquoi ?</p> <p><i>Non, cela n'est pas absolument nécessaire</i></p> <p><i>Mais il faut alors connaître la prévalence de la maladie. Si on n'a pas cette prévalence il faut un échantillon représentatif de la population pour effectuer ces calculs</i></p>		<p>2</p> <p>6</p>
Sous-total question 5		8
Total général		40