

## EPIDEMIOLOGIE – SUJET

Une étude<sup>1</sup> publiée début 2025 dans la revue Paediatric and Perinatal Epidemiology avait pour objectif d'étudier si l'utilisation d'opioïdes et d'antidépresseurs, pour le co-traitement de la douleur et de la santé mentale, seuls ou en association, était associée au risque de naissance prématurée.

Pour cela, 25 406 femmes ayant donné naissance à un enfant prématuré (cette date définissant la date *index*) et 225 771 femmes n'ayant pas donné naissance à un enfant prématuré ont été appariées sur la date de début de grossesse et plusieurs autres facteurs. Jusqu'à 10 femmes sans naissance prématurée étaient appariées à chaque femme avec naissance prématurée.

Les auteurs ont alors recherché pour chaque femme de l'étude, si elles n'avaient été exposées à aucun de ces traitements, ou seulement à des opioïdes, ou seulement à des antidépresseurs, ou bien aux deux à la fois, dans les 60 jours précédant la date *index*.

### QUESTION N°1 :

Quel est le type de schéma d'étude parmi les 3 principaux que vous connaissez ? Justifier.

Voici les résultats que les auteurs ont trouvés :

|                                       | Absence de prématurité | Prématurité  |
|---------------------------------------|------------------------|--------------|
| Non exposées                          | 199 894                | 21 277       |
| Seulement opioïde                     | 17 952                 | 2 938        |
| Seulement antidépresseur              | 6 464                  | 899          |
| Combinaison opioïde et antidépresseur | A déterminer           | A déterminer |

### QUESTION N°2 :

Calculer, dans chacun des deux groupes (prématurité oui / non), le nombre de femmes ayant pris la combinaison des 2 classes de traitement ?

### QUESTION N°3 :

Calculer, dans chacun des deux groupes, les pourcentages que représentent chaque groupe d'exposition ? Commenter la différence de pourcentages entre les 2 groupes.

### QUESTION N°4 :

Calculer l'odds ratio (OR) de la relation entre combinaison opioïde-antidépresseur et risque de prématurité, ainsi que l'intervalle de confiance (IC) à 95% de cet OR. Commenter.

Les OR après ajustement (sur de nombreux facteurs, par modélisation) obtenus par les auteurs étaient les suivants :

|              | OR [IC 95%]      |
|--------------|------------------|
| Non exposées | 1,00 (référence) |

---

<sup>1</sup> Padilla-Azain MC, Osmundson SS, Bosworth O, Wiese A, Pham A, Leech AA, Spieker AJ, Grijalva CG, Adgent MA. Opioid analgesic and antidepressant use during pregnancy and the risk of spontaneous preterm birth.[...]. Paediatr Perinat Epidemiol. 2025 Jan;39(1):97-106. doi: 10.1111/ppe.13142.

|                                       |                    |
|---------------------------------------|--------------------|
| Seulement opioïde                     | 1,28 (1,23 ; 1,34) |
| Seulement antidépresseur              | 1,05 (0,97 ; 1,13) |
| Combinaison opioïde et antidépresseur | 1,23 (1,08 ; 1,41) |

**QUESTION N°5 :**

Interpréter ces résultats.

## EPIDEMIOLOGIE – GRILLE DE REPONSES

| Question 1                                                                                                                                                                                                                                                                               |                        |                 | Points - | Points + |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-----------------|----------|----------|
| Etude cas-témoins                                                                                                                                                                                                                                                                        |                        |                 |          | 2        |
| Justification : on prend des sujets avec la pathologie considérée (ici, la prématurité) et on trouve des témoins (i.e. des sujets sans la pathologie considérée) qui partagent certaines caractéristiques qu'il est important de prendre en compte (ici, la date de début de grossesse). |                        |                 |          | 3        |
| Les femmes témoins pour un même début de grossesse, n'ont pas donné naissance à un enfant prématuré.                                                                                                                                                                                     |                        |                 |          |          |
| Les auteurs ont choisi d'apparier au maximum 10 témoins par cas.                                                                                                                                                                                                                         |                        |                 |          |          |
| Sous-total question 1                                                                                                                                                                                                                                                                    |                        |                 |          | 5        |
| Question 2                                                                                                                                                                                                                                                                               |                        |                 |          |          |
| L'effectif demandé est calculé par différence, pour chaque groupe, entre le total de la colonne (donné dans le texte) et chacun des effectifs des autres groupes (donnés dans le tableau).                                                                                               |                        |                 |          |          |
| Cela donne, pour les cas (prématurité) :                                                                                                                                                                                                                                                 |                        |                 |          | 2        |
| 25 406 – 21 277 – 2 938 – 899 = 292                                                                                                                                                                                                                                                      |                        |                 |          |          |
| Pour les témoins :                                                                                                                                                                                                                                                                       |                        |                 |          | 2        |
| 225 771 – 199 894 – 17 952 – 6 464 = 1 461                                                                                                                                                                                                                                               |                        |                 |          |          |
| Sous-total question 2                                                                                                                                                                                                                                                                    |                        |                 |          | 4        |
| Question 3                                                                                                                                                                                                                                                                               |                        |                 |          |          |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Absence de prématurité | Prématurité     |          | 4        |
| Non exposées                                                                                                                                                                                                                                                                             | 199 894 (88,5%)        | 21 277 (83,7 %) |          |          |
| Seulement opioïde                                                                                                                                                                                                                                                                        | 17 952 (8,0 %)         | 2 938 (11,6 %)  |          |          |
| Seulement antidépresseur                                                                                                                                                                                                                                                                 | 6 464 (2,9 %)          | 899 (3,5 %)     |          |          |
| Combinaison opioïde et antidépresseur                                                                                                                                                                                                                                                    | 1 461 (0,6 %)          | 292 (1,1 %)     |          |          |
| Total                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 225 771                | 25 406          |          |          |
| Les pourcentages sont calculés par rapport au total de la colonne                                                                                                                                                                                                                        |                        |                 | 2        | 6        |
| Soit par exemple pour les non exposés 199 894 / 225 771 x 100 = 88,5%                                                                                                                                                                                                                    |                        |                 |          |          |
| Cf tableau ci-dessus pour les autres résultats                                                                                                                                                                                                                                           |                        |                 |          |          |
| Interprétation : les % d'utilisation des traitements sont légèrement supérieurs chez les cas, il est nécessaire de calculer des OR ajustés pour savoir si la différence est statistiquement significative après prise en compte des facteurs de confusion potentiels                     |                        |                 |          |          |
| Si la réponse est « absence de différence »                                                                                                                                                                                                                                              |                        |                 |          |          |
| Sous-total question 3                                                                                                                                                                                                                                                                    |                        |                 | 2        | 10       |
| Question 4                                                                                                                                                                                                                                                                               |                        |                 |          |          |
| OR = 199 894 x 292 / 1 461 / 21 277                                                                                                                                                                                                                                                      |                        |                 |          | 3        |
| OR = 1,88                                                                                                                                                                                                                                                                                |                        |                 |          | 2        |
| IC [ln OR] = ln OR ± 1,96 x RACINE (1/199 894 + 1/292 + 1/1 461 + 1/21 277 )                                                                                                                                                                                                             |                        |                 |          | 4        |
| IC [ln OR] = [ 0,5036 ; 0,7565 ]                                                                                                                                                                                                                                                         |                        |                 |          |          |
| IC [OR] = [ 1,65 ; 2,13 ]                                                                                                                                                                                                                                                                |                        |                 |          | 2        |
| Interprétation :                                                                                                                                                                                                                                                                         |                        |                 |          |          |
| L'OR ne s'interprête pas comme un RR sauf si l'exposition est rare (c'est le cas ici) et que l'OR n'est pas très élevé (c'est le cas ici)                                                                                                                                                |                        |                 |          | 2        |
| Presque 2 fois plus d'exposition chez les cas, ou de manière équivalente risque presque doublé de prématurité chez les exposés.                                                                                                                                                          |                        |                 |          | 2        |
| Attention, pas d'interprétation causale, surtout avant ajustement, si c'est le cas                                                                                                                                                                                                       |                        |                 | 2        |          |

|                                                                                                                                                           |          |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|-----------|
| Sous-total question 4                                                                                                                                     | 2        | 15        |
| Question 5                                                                                                                                                |          |           |
| Les opioïdes sont associés significativement au risque de prématurité après ajustement sur les facteurs de confusion, que ce soit seuls ou en association |          | 3         |
| Les antidépresseurs ne sont pas associés significativement (la valeur 1 est dans l'intervalle de confiance de l'OR)                                       |          | 3         |
| Bonus : Pas d'interaction l'OR de la combinaison correspond à peu près au produit des OR des traitements seuls                                            |          | 2         |
| Sous-total question 5                                                                                                                                     |          | 6 (+2)    |
|                                                                                                                                                           |          |           |
| <b>Total général</b>                                                                                                                                      | <b>4</b> | <b>40</b> |