

Evaluation, Pharmacovigilance, Pharmacoépidémiologie



I/ NECESSITE D'EVALUATION DES MEDICAMENTS APRES LEUR COMMERCIALISATION :

Phases I, II, III = voir autres cours

⇒ Demande d'AMM et Obtention du **prix, remboursement** etc... ≈ 2 ans, en attendant ⇒ ATU

- Différentes **procédures d'AMM** (voir cours n°7)

Brevets protège innovation pendant 20 + **Certificat complémentaire de protection** (5 ans) = **25 ans**

⇒ il ne faut pas déposer le **CCP** trop tard sinon le médicament risque d'être copié

Phase IV = Pharmacovigilance, Mdc **largement prescrit** dans la vraie vie donc **patients très différents** (âgés, certains qui ont fait des erreurs/mésusages) ⇒ on **surveille** (rôle de la PV).

➤ Essais cliniques = insuffisants à connaître efficacité et effets indésirables :

- Trop **petit nombre** de patients (essais chers et longs)
- Patients **sélectionnés**, en bonne santé mis à part la maladie traitée
⇒ évite les accidents mais on **n'étudie pas les interférences** médicamenteuses
- Indications **précises, bien définies**
- Modalités administratives très surveillées, patients **très suivis** (n'oublieront pas de prendre le Mdc)
- TTT de **courte durée**

Ex : anti-arythmique qu'on doit prendre à vie testé pdt 3,6 mois/1an (éviter tps en + avant mise sur marché)

Avant l'AMM : utilisation / essais cliniques

- Faible nombre de patients
- Exclusion : sujets âgés, enfants, femmes enceintes
- Modalités d'administration : conditions optimales
- Durée brève même pour des maladies chroniques

Après l'AMM : utilisation dans la population

- Grand nombre de patients
- Utilisation large
- Modalités d'administration : selon les prescripteurs et les patients
- Durée variable, longue dans les maladies chroniques

Vraie vie = modalités d'administration dépendantes de la compliance (ttt suivi ?, heure ?, pendant repas ?).

ex : *Mal de ventre, je prends un pansement gastrique => modif PK => Mdc mal résorbé à cause de l'automédication.*

Grandes différences entre pré et post AMM => nécessité de les évaluer après

- Méthodes **épidémiologiques** = évaluent effets bénéfiques et indésirables du Mdc et utilisation au niveau de la pop
A qui est-il donné ? Comment ? Cela correspond à son indication ?

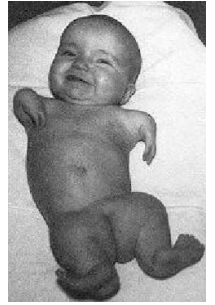
Evaluer Effets bénéfiques : prescripteurs satisfaits ? M donné dans son indication ?

Evaluer Effets indésirables : obligation déclarer effets graves et inattendus pouvant poser prblm de santé publique

- ⇒ Labo indique ds dossier de demande d'AMM à **quelle pop** le Mdc s'adresse et cb de patients potentiels on va traiter. Dans la vraie vie, il faut **suivre le nb** de patients concernés

➤ Exemple du Thalidomide :

- Commercialisation en **1956** comme sédatif (anti-nauséeux chez la femme enceinte)
- All de l'Ouest = 50 cas de malformation rare (**phocomélie**), toutes les mères avaient été exposées au thalidomide (1 chance sur 4 de phocomélie)
- 4000 cas estimés dans le monde dont 40% létaux
- **Etudes de tératogénèse** conduites chez une seule espèce de rats insensibles
- **Retrait du marché en 1961**



II/ PHARMACOVIGILANCE :

70s : Recommandations de l'OMS

⇒ mise en place d'un système de **surveillance** des **effets indésirables** (EI) en **post AMM**.

1eres unités de PV (Bordeaux, Nantes et Nice en 1983)

➤ Reconnaissance officielle et donc décrets pour déterminer les objectifs de la PV :

- **Identifier** EI
- **Evaluer** EI
- **Prévenir** les EI des M mis sur le marché
 - ⇒ Mesurer le **rapport bénéfice/risques**

But ultime = **Amélioration** du rapport bénéfice/risque des Mdc :

- **A l'échelon individuel** = choisir le ttt le + adapté pour un malade donné
- Echelon **Populationnel** (Santé Publique) =
 - **Maintenir ou non** un Mdc sur le marché
 - **Informers** les prescripteurs des risques potentiels (mises en garde, précautions d'empois)
 - Identifier les **pop à risque**
- Promotion du **bon usage** du Mdc

III/ EFFETS INDESIRABLES :

A) Généralités :

Définition : Réaction **nocive et non voulue** lors de la prise d'un Mdc utilisé dans des **conditions normales** « recommandées » ou lors d'**interactions** (si association de 2 Medocs).

L'objectif de la PV s'est **élargi** = tenir compte des erreurs du patient et des prescripteurs

Mdc ont un certain potentiel de nocivité qui devient bcp + grave lors de mauvais usage (si trop grave, on retire du marché)

⇒ Mauvais usage, surdosage, voies d'administration non respectée

Ex : TTT de substitution pour la toxicomanie (Subutex®), le toxico essaie de se l'injecter pour obtenir un effet flash

Ne pas utiliser avec psychotropes (comme Benzodiazépines) => risque d'arrêt cardio respiratoire => décès

Antidépresseurs = effets recherchés par les toxicos qui multiplient la posologie normale par 30

⇒ *molécules très cadrées avec 7j d'autorisation de ttt (idem pour les anti-épileptique qui remplacent les BZP).*

Deux types d'effets indésirables :

Type A = Attendus	Type B = Inattendus
Expliqués par les propriétés pharmaco connues	Non expliqués par les propriétés pharmaco connues
Ex : Anti agrégant plaquettaire ⇒ Hémorragie	Ex : Allergies, Eruption cutanées (antibio) Antibiotiques β lactamines = pénicillines + céphalosporine Bcp de gens allergiques aux pénicillines mais pas aux céphalosporines

NB : Les éruptions cutanées ne sont pas toujours dirigées contre une molécule.

Effets indésirables **n'incluent pas intoxications aiguës volontaires et involontaires** ⇒ centre anti poison intervient (logiciels expliquant les conduites à tenir en cas d'intoxication).

EI peuvent être : dermato, pneumo, insuffisance rénale, hépatite.

Or, ttes ces maladies peuvent être dues à autre chose ⇒ nécessité de **rester clinicien** et penser au diagnostic différentiel (différencier hépatite médicamenteuses d'une hépatite virale).

❖ Critère de gravité des effets indésirables ⇒ déclaration obligatoire :

- Décès
- Mise en jeu du pronostic vital
- Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation (coûteux)
- Invalidité ou incapacité fonctionnelle importante (permanente ou temporaire)
- Malformation ou anomalie congénitale (grossesse)

B) Méusage :

Mauvais Usage/Méusage = utilisation d'un médicament **non-conforme** aux recommandations des RCP

Vidal = payé au frais du laboratoire, non obligatoire si le labo estime que le Mdc n'a pas besoin d'être répertorié pour être vendu.

Exemples :

- Mdc **recommandé** par le voisin, posologie inadaptée
- Prescription à un **insuffisant rénal** sans adaptation posologique (calculée selon clairance rénale)
- Utilisation chez femme enceinte d'un Mdc **contre-indiqué** en cas de grossesse, déconseillé par principe car on ne connaît pas les effets sur la femme enceinte
ex : inhibiteurs de l'enzymes de conversion (≠ tératogène) = pas de souci au premier trimestre mais au 2^e risque d'insuffisance rénale chez l'enfant (freine débit plasmatique rénal) ⇒ enfant se retrouve à sec car urine participe à formation du liquide amniotique ⇒ complications, létalité par insuffisance rénale

C) Toxicité :

➤ Exemple des Aminosides = antibiotiques :

- Germes à traiter + sensibles aux aminosides ⇒ mieux pour soigner
- Mais toxicité rénale et auditive ⇒ **ajustement posologique** TRES important = Monitoring
- Contrôle des C° sanguines pour vérifier que les C° toxiques ne sont pas atteintes

Toxicité = **Dose dépendante** (augmente avec la C° de l'aminoside dans la circulation sanguine).

IV/ ORGANISATION DE LA PHARMACOVIGILANCE EN FRANCE ET EN EUROPE :

A) Notification des Effets Indésirables :

Le patient ressent des EI et s'en plaint à son médecin ou autre professionnel de santé ⇒ info au **CRPV**.

Depuis 2 ans, le malade ou associations de **patients** peuvent **déclarer eux même** au centre Régional de Pharmacovigilance ou à l'ANSM, qui redistribue au CRPV.

➤ Déclaration d'EI susceptible d'être due à un M :

- Téléchargeable sur site ANSM, du Centre de PV ou déclaration en ligne
- Nom, sexe, âge, poids, nom des M (ne pas bloquer sur un seul M, les écrire tous car p^ê interaction)
- Chronologie (depuis cb de tps, évolution, décès, séquelles)
- Notifications faites au centre de PV = **notifications spontanées**

1995 : Signalisation obligatoire des effets graves et inattendus :

- Tout **médecin, chirurgien, dentiste, sage-femme** ayant constaté un EI grave/inattendu susceptible d'être dû au Mdc **DOIT** faire déclaration au CRPV car ils sont prescripteurs
- Tout **pharmacien** ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave/inattendu susceptible d'être dû à un Mdc **DOIT** en faire la déclaration au CRPV **si c'est lui qui l'a délivré** (pas si le Mdc vient d'ailleurs)
- Tout **autre** profession de santé (kiné, infirmier) ayant fait la même constatation **PEUT** déclarer au CRPV
- Industrie Pharmaceutique = directement à l'ANSM qui envoie à l'OMS et Europe

L'industriel doit faire des rapports périodiques :

- **Tous les 6 mois** pendant les **2 ans après l'AMM**
- **Une fois par an** les **3 ans suivants**
- Puis **tous les 5 ans**

❖ Intérêts de la notification spontanée :

- On peut **surveiller** tous les Mdc dont les dérivés stables du corps humain
⇒ s'il y a un problème sur un lot de dérivé stable, déclaration le jour même pour intervenir ds ts hôpitaux et arrêter le lot qui présente un risque
- **Faible coût**
- Transmission **centralisée** sur l'Europe et ANSM

❖ Limites de la notification spontanée :

- Basée sur le **volontariat**
- Risque de **sous notif** car patients non récompensés de déclarer EI
- Ne permet **pas** de **calculer fréquence**

Notification peut être **sollicitée** = passer dans les hôpitaux pour demander

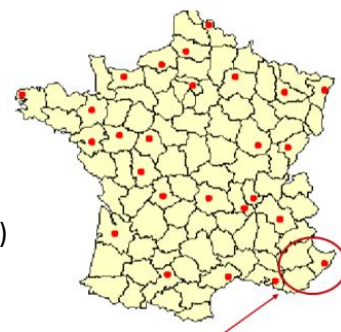
B) Centres Régionaux de Pharmacovigilance = CRPV :

➤ Réseau :

- **31** en France = un par région
- Sauf PACA (Nice et Marseille), Rhône Alpes et Bretagne
- Un centre par CHU sauf Paris (ils en ont 6) et Nîmes/Fort de France (Ils en ont pas !)

➤ Mission :

- **Recueillir** les notifications d'effets indésirables
- **Transmettre** les notifications d'effets indésirables à l'**ANSM**



○ **Centre d'information** sur les médicaments :

- Médecins prescripteurs ou autres **pro de santé** = discuter de cas cliniques avec eux, des new Mdc
- Permanence téléphonique
- Bulletin d'information trimestriel (abonnement gratuit)

Ex : Di-Antalvic = paracétamol + dextropropoxyphène, retiré du marché

(évaluation à la demande des anglais et suédois => mauvais rapport BF car toxicité aigue, souvent utilisé dans les intoxications volontaires en UK et Suede mais pas en France => retrait AMM malgré sursis demandé par AFFSAPPS).

NB : Le sursis a permis à ceux qui en prenaient de faire des réserves. Les deux molécules avaient des demi-vies ≠.

○ **Valider les notifications** d'EI :

- Vérifier si **infos complètes** ? sinon on revient vers le prescripteur
- Evaluation du rôle d'un Mdc dans la survenue d'un effet indésirable (évaluation de toutes les notifications reçues au cours d'une réunion=> donner une note (score d'imputabilité) à tous les Mdc qui ont eu une notification)

L'imputabilité dépend de **3 éléments** : **Malade, Médicament et Effet Indésirable**.

Méthode Française :

Chronologie = imputabilité **intrinsèque** au cas notifié = arguments **chronologiques** en faveur du rôle du M ?

- Délai d'apparition (entre début ttt et survenu effets IIR)
- Evolution en cas de ré administration
- Evolution à l'arrêt du M en tenant compte de la PK

Ex : Cordarone peut provoquer une hypo thyroïdie et peut faire effet jusqu'à 6 mois

Si problème immuno allergique, attendre que le médicament disparaisse complètement (7 demi-vies voire 10).
Quand c'est dose-dépendant, c'est différent ⇒ attendre 1 demi-vie (trouble auront déjà régressé)

Séméiologie = imputabilité **intrinsèque** au cas notifié = arguments **cliniques/biologiques** en faveur du Mdc ?

- Autre explication (ex : hépatite médicamenteuse ou virale ? ⇒ sérologie virale et échographie des voies biliaires = diagnostic différentiel)
- Réaction au site d'application
ex : induration (durcissement d'un matériel organique) au site d'injection du vaccin, dans ce cas = évident
- Examen biologique
ex : C° plasmatique élevée du Mdc (EI obtenu lors d'un surdosage du Mdc)

Bibliographie = imputabilité **extrinsèque** au cas notifié

- Existence de cas similaires décrits dans le RCP ou publiés dans la littérature

○ **Expertise et conseil :**

- Au niveau **régional** (auprès des établissements de santé du territoire d'intervention)
- Au niveau **national** (auprès de l'ANSM = prise en charge d'un dossier qu'on défendra (ou pas) au cours du comité technique, suivi de molécules parfois internationales)

○ Contribution au **progrès scientifique**

- Publier articles scientifiques (grossesse, malformations, etc...)

C) L'ANSM : (voir cours n°7)

Sur le site de l'ANSM, on trouve :

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none">- Fiches de pharmacovigilance- Bonnes pratiques de PV- Idem pour les M dérivés du sang- Bulletin des vigilances- Rapport activité ANSM | <ul style="list-style-type: none">- Liste de diffusion pour recevoir les informations- Répertoire des spécialités pharmaceutiques- Thesaurus des interactions médicamenteuses (fais foi en cas de problèmes médico-légaux)- Mises au point, recommandations, lettres aux prescripteurs |
|--|---|

➤ Mesures de l'ANSM :

- **Suspension** d'AMM, **retrait** et si très grave retrait des lots encore dispo ⇒ **très médiatisé/peu fréquent**
- **Informations** (communiqués de presse, lettres d'info, modifications du RCP, dictionnaire Vidal)
- **Mises en gardes**, Précaution d'Emploi, New EI et interactions ⇒ **Très fréquent** (quotidien)

Ex : lettres aux pros de santé pour expliquer le retrait du Mediator®, quoi faire pour les patients qui en avaient reçu et comment les surveiller

➤ Comité Technique de PV :

- Se réunit **tous les mois** à l'ANSM
- Représentants de l'**ANSM**, des **hôpitaux** et un représentant par **CRPV**
- Présentation des produits qui nécessiteraient qu'on se penche dessus ou enquête de pharmacoepidemiologie
- Si on trouve que le dossier en vaut la peine ⇒ passage en **Commission de suivi Bénéfice Risque**

➤ Commission de Suivi Bénéfice/Risque :

- **Evalue** les **informations sur les effets indésirables**
- Donne un **avis** sur les **mesures à prendre** (ministre intervient dans la décision)
- Propose enquêtes, étude et travaux estimés utiles à l'exercice de la pharmacovigilance.

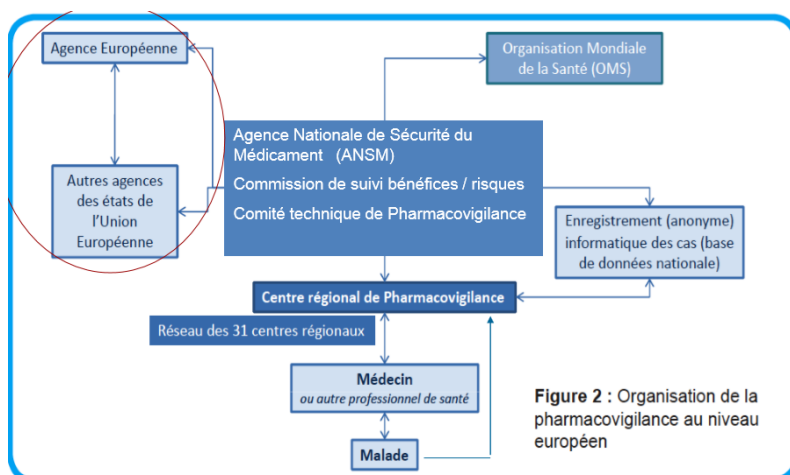
D) Pharmacovigilance Européenne :

EMA (Agence européenne du Médicament) existe depuis 1995 avec :

- une représentation des **états membres**
 - une **base de donnée** européenne = EUDRAVIGILANCE
- ⇒ englobe **notifications** faites aux **CRPV** et infos issues des labo pharmaceutique

❖ Rôles de la PV européenne :

- **Identification/communication rapide** sur les problèmes de pharmacovigilance
 - **Evaluation des risques** liés à l'utilisation des Mdcs
 - **Information** commune sur les Mdcs
 - Prise de **mesures** ⇒ répondre à un problème de PV
- ⇒ Prendre une **décision commune** qui fera foi au **niveau européen** (Retrait du Di-Antalvic)



En Résumé :

- **3% des sujets hospitalisés** le sont pour un **effet indésirable** (grave) ⇒ obligation de déclaration
 - **10% des sujets hospitalisés** auront **effet indésirable** (grave ou pas) au cours de l'hospitalisation
 - En Médecine ⇒ 1 effet indésirable/2jour/médecin
- ⇒ Importance de **déclarer au CPRV**, notifier les EI, obtenir info et bulletin trimestriel

V/ PHARMACO-EPIDEMIOLOGIE (PE):

A) Définitions et exemples :

Epidémiologie = Science portant sur l'étude de la santé des populations + Pharmakos (médicament)
 = **Pharmaco-épidémiologie** : étude de l'effet des **médicaments** sur la **santé des populations**.

Discipline mixte = étude du Mdc et de la santé de la pop (=Santé Publique) datant de **1989**. Tjrs le même ordre :

Pharmacologie fondamentale	effet du Mdc = mécanismes d'action	
Pharmaco clinique comparative	effet du Mdc = efficacité	bénéfice démontré ds environnement expérimental sur une population choisie
Pharmaco- épidémiologie	Effet du Mdc = effectivité ou efficience ⇒ échelle de la pop	Bénéfice mesuré ds environnement non contrôlé sur population hétérogène

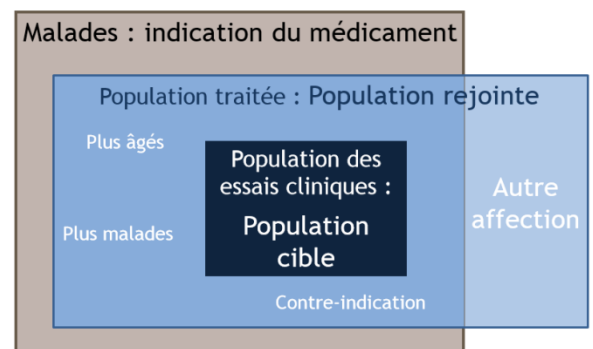
RMQ : Ce qui est intéressant avec la PE post AMM = écarts entre études cliniques et vraie vie

Exemples :

	Extrasystole ventriculaire	Statines	Insuffisance Cardiaque
Pharmacologie fondamentale	Preuve qu'il s'agit de troubles du rythme cardiaque ⇒ associées en post infarctus à risque ↗ décès Anti-arythmiques classe 1 peuvent supprimer ⇒ réduire les décès en post infarctus	Hypercholestérolémie = facteur de risques cardio vasculaires Statines ⇒ ↘ synthèse cholestérol	Réduction de la volémie = bénéfique pour le ttt Spironolactone = diurétique, diminue volémie
Pharmaco clinique comparative	En réalité, ttt par anti-arythmique de classe 1 multiplie par 2 le risque de décès post infarctus (ds certains cas, les AA1 sont rendus pro arythmogènes => augmenter le trouble)	Nombreux essais cliniques Prise de statines pendant + de 6 mois. Diminution mortalité cardiovasculaire Pop traitée de 35 à 70 ans	Etude RALES : Spironolactone dans l'IC sévère = diminution de la mortalité de 30%
Pharmaco-épidémiologie	-	Patients traités pendant + de 6 mois = 45% de la pop traitée car majorité ne voient pas l'intérêt et l'arrêtent (douleurs musculaires) ⇒ Ttt non conformes aux essais 40% des patients traités ont + de 70 ans, pop exclue des essais cliniques	↗ prescriptions spironolactone ⇒ ↗ du nb de décès dus à hyperkaliémie

⇒ rôle de la PE = **démontrer que ds la vraie vie, on ne travaille pas de la même façon**

- Environnement **non-contrôlé**
- Pas de sélection des patients ⇒ observer l'**effet sur la pop rejointe**
- Prise naturelle des Mdcs
- Surveillance « naturelle » des ttt = on ne tire pas au sort les patients, les prescripteur les choisissent



Population rejointe = celle qui va être traitée, surveillée par la PE (patients + âgés, + malades que ceux des essais cliniques, pê d'autres ttt => interactions).

B) Etudes d'utilisation des Médicaments :

- **Etudes quantitatives** : durée de ttt, posologie, prescriptions associées.
- **Etude qualitative** : prescription bien réalisée ? conforme aux recommandations des experts ? bon usage du Mdc ?
=> paramètres étudiés = caractéristiques du ttt, patients, prescripteurs (vieux, jeunes), mésusages ...

1) Sources de Données sur l'exposition (=utilisation du M) :

- ❖ **Le Malade** : interrogatoire, retour de boîtes, prélèvements plasmatique :

Interrogatoire spontané ou dirigé ?

Spontané	Dirigé
Avez-vous pris des Mdcs récemment ?	Est-ce que vous avez des troubles du sommeil ? Problèmes pour digérer ? Modifications dans le ttt ? Prise le soir, matin ?
Prenez-vous des Mdcs en ce moment ?	

RMQ : Aux USA, on montre des photos de produits pour inciter le patient à dire ce qu'il prend.

Intéressant de **comparer** Mdcs spontanément déclarés par le patient et le nombre de Mdcs retrouvés en + par interrogatoires dirigés.

	Nombre de médicaments spontanément déclarés	Nombre de médicaments retrouvés en plus (interro dirigé)	Nombre total
Femmes	1,2	1,4	2,6
Hommes	0,6	0,6	1,2
Médecine universitaire	0,8	1,0	1,8
Médecine du travail	0,8	0,7	1,5
Allergologie	1,4	2,0	3,4

Forme	Déclarés	Retrouvés	Total	Oublis (%)
Comprimés	51	36	87	41%
topiques	0	30	30	100%
lotions	1	9	10	90%
gouttes buvables	3	2	5	40%
suppositoires	2	2	4	50%
aérosols	3	1	4	25%
sirops	1	2	3	67%
collyres	0	2	2	100%
sachets	1	1	2	50%

Le **Pourcentage d'oubli** dépend aussi du **mode d'administration** (moitié d'oubli pour le comprimé et presque 100% pour les topiques = sur la peau, collyre) => nécessité d'interroger à fond.

Pour les prélèvements plasmatiques, 17% de discordance.

- ❖ **Dossiers Médicaux** :

L'étude de l'exposition dépend de l'**adhérence du patient aux prescriptions**, de la compliance du patient.

⇒ certains médicaments, sont prescrits mais en réalité le patient ne les prend pas ou alors pas le dimanche pq il veut boire de l'alcool et qu'il faut pas mélanger avec le médoc

- ❖ **Bases de données de remboursement, de prescriptions** :

Etudes réalisées à partir de la MGEN (pour les enseignants).

⇒ résultats ≠ extrapolables à l'ensemble de la pop car = population ciblée (non comparable à pop générale)

C) Etude de l'efficacité du Médicament :

Comparaison des Mdcs pour voir s'ils sont actifs :

- utilisation assez vaste et large
- tirer des conclusions éclairées d'un point de vue de santé publique pour les autorités, les assurances de santé (surtout aux USA), très friandes de ces résultats.

Plusieurs types d'études :

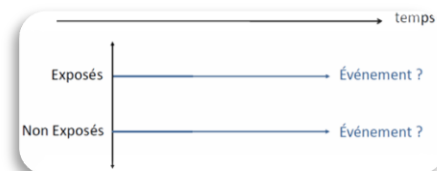
❖ **Etudes de Prévalence = Etudes transversales :**

- Fréquence d'un évènement à un **moment donné**, dans une **pop donnée**
ex : mesurer proportion de patients utilisant un Mdc à un moment donné, ayant un EI à un moment donné
- Permet de **générer des hypothèses**
- Comparaison de prévalence chez exposés et non-exposés (**PE/PNE**)
- étendue = 0 à l'infini / Valeur nulle = 1



❖ **Etudes de cohortes :**

- Suivi dans **le temps à partir** d'un échantillon représentatif de la population
- Mesure de l'**incidence** de l'évènement
- Possibilité d'une cohorte contrôle (qui ne prend pas le M) la + proche possible de la cohorte traitée
=> coûteux mais possibilité de comparer les EI apparus chez les deux cohortes et voir le différentiel
- On part d'un échantillon exposé et d'un échantillon non exposé
- Calcul du **risque relatif : (exposé malade / non exposé malade)**
=> mesurer différence de risque entre ceux qui prennent les M et ceux qui ne prennent pas
- Excès de risque, **différence de risque = incidence chez les exposés - incidence chez les non-exposés**
- Seul problème = perdus de vue

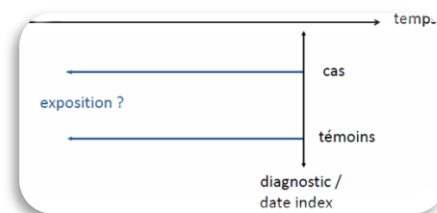


❖ **Etudes cas-témoin :**

- Visent à étudier l'association entre une **exposition passée** et la présence d'une maladie => approche des facteurs de risques
- On recrute des cas présentant la maladie (pê due au M) et sujets témoins indemnes le + identique possible
- Cas et témoins doivent être identiques en intention de traiter

Cas	Témoins
- cas incidents = tt sujet ayant présenté ev à partir d'une date x - cas prévalents = tt sujet pour lequel un ev jusqu'à date x Identification des cas (pop générale, service hospitalier, libéraux, base de données)	Identification des témoins : (même origine que pop des cas) S'ils avaient été malades, ils auraient du être pris en charge de la même manière (même structure ...)

- Remonter le temps par interrogatoire => chercher l'exposition
- Comparer les **côtes d'exposition** des cas et témoins => rapport de côte :
Odd Ratio = côte d'expo malades/côte d'expo témoins
=> pas aussi bien que le RR mais bne approx
- Problème = faire appel à la mémoire des gens



RMQ : Côte d'exposition = Exposés/Non-Exposés

❖ **Séries chronologiques :**

- On regarde l'**effet avant et après les campagnes** (ex : Campagnes de suivi des anticoagulants)
- Etude RALES : ↗ utilisation de la spironolactone ⇒ ↗ hyperkaliémies ⇒ ↗ décès
⇒ courbes des décès par hyperkaliémie et **courbe** de prescription de spironolactone **se superposent**

Intérêts de la PE :

- **Suspension AMM**
- Actualisation des EI dans le RCP (tendinites aux fluroroquinolones)
- Actualisation des modalités d'administration (Primpéran ttes les 6h minimum et pas aux < 18 ans)
- Surveillance spécifique (enzymes hépatiques ds surveillance au début du ttt anti VIH par névirapine)

VI/ PHARMACO-ECONOMIE :

Définition = analyse **comparative** des coûts et des conséquences de stratégies thérapeutiques

⇒ obtenir les **meilleurs résultats au meilleur prix**

Efficacité ≠ Efficience (= efficacité en vie réelle)

Hausse continue des dépenses de santé (France + 0.3% en 2009) car :

- Vieillesse de la population
- Prévalence des affections en augmentation (cancers, diabète, obésité)
- Prix des new tts et médicaments augmente

Dépenses de santé par hab par an	
USA	5 391 €
France	3171 €
Espagne	1912 €
Bulgarie	261 €

Vision des autorités et de l'industrie = différentes :

Agences	Industriel
<ul style="list-style-type: none">• Minimiser les coûts de la Sécu ⇒ adopter stratégie la moins chère• Analyse coût/efficacité (cb doit on dépenser pour un ev)• Analyse Coût/Utilité (ttt du cancer en phase terminale, prévention de la grippe par aérosol) ⇒ guérir un enfant d'une leucémie = intéressant• Analyse Coût/Bénéfice = évalue coûts économisés (arrêts de travail, hospitalisations moins longues)	Il veut de la thuuuuune !! \$€€ !!

CONCLUSION :

- **Essais indispensables** avant AMM = gold standard

⇒ cependant ils sont **insuffisants**

Evaluation Post AMM = conditions normales d'utilisation et appel à la PV pour tirer des conclusions et voir si on est statistiquement significatif ⇒ études épidémiologiques.

⇒ 2 approches (pré et post AMM) = **complémentaires**

Notification spontanée = méthode reconnue pour surveiller les EI et donner des alertes mais elle ne peut que générer des hypothèses.

Pharmaco épidémiologie permet :

- connaissance des modalités d'usage
- évaluation des risques associés

Pharmacoéconomie va devenir progressivement incontournable dans l'évaluation des stratégies de soins parce que la pop vieillit et qu'on aura pas les moyens de dépenser + pour la santé dans toutes les pop.