

# Évaluation des médicaments commercialisés

## Pharmacovigilance et Pharmaco-épidémiologie

La fiche est un peu longue sorry mais elle est vraiment complète (diapo + ronéo), c'est un cours assez simple et intéressant donc pas de stress vous le maîtriserez assez vite !

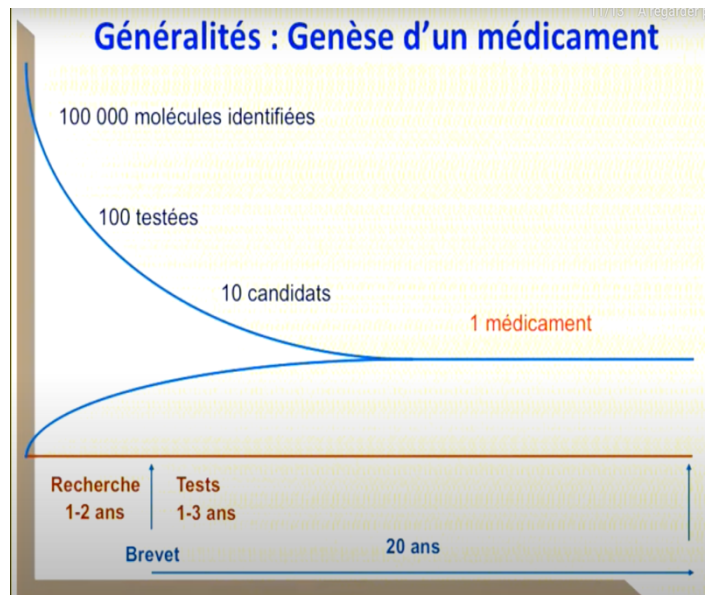
### Pharmacovigilance

## I / Généralités :

### 1) Genèse d'un médicament :

Schéma : C'est le **temps** nécessaire pour qu'un médicament soit mis sur le marché.

- Un médicament n'est **pas commercialisé du jour au lendemain** : il s'écoule plusieurs années entre le moment où l'on découvre la molécule susceptible d'avoir une utilité et le jour où on la met à disposition des professionnels de santé.
- Au **départ**, on a **100 000 molécules screenées** puis une **centaine** de molécules sont **testées pré-cliniquement et cliniquement**. On obtient **10 candidats médicaments** puis **LE médicament**.



- Il y a différentes phases lors du développement clinique du médicament :
  - **Phases 1, 2 et 3** : phases **cliniques**
  - Demande et obtention de **l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)**
  - **Phase 4** : **commercialisation** et **pharmacovigilance** -> on **évalue constamment** le rapport bénéfice/risque d'un médicament sur le marché, pouvant entraîner son retrait.  
/!\ on est en post AMM !!

- À l'issue de la phase 3, l'industriel demande une AMM. Il existe **plusieurs procédures** :

Communautaires :	Nationale :
<p><b>Centralisée</b> : le dossier est déposé à l'EMA, un pays <u>rapporteur</u> et un <u>co-rapporteur</u> font l'évaluation pour tous les autres. Le CHMP fait passer le dossier à la <b>Commission Européenne</b> qui valide et donne l'AMM à tous les pays de l'espace économique européen, qu'ils soient d'accord ou non -&gt; <b>la + importante</b>.</p>	<p>La plus <b>ancienne</b> ; Elle est valable <b>uniquement sur le territoire français</b> ; Elle est réalisée par l'<b>ANSM</b>.</p>
<p><b>Par reconnaissance mutuelle</b> : le dossier est déposé dans <b>un des états membres</b> de l'UE, si l'AMM est accordée, les autres pays peuvent la demander dans les <b>mêmes conditions</b> .</p>	
<p><b>Décentralisée</b> : le dossier est déposé dans <b>plusieurs états sélectionnés</b>, dont un choisi comme <b>état de référence</b>, si l'AMM est accordée, elle l'est dans tous ces états <b>simultanément</b>.</p>	

## 2) L'évaluation des médicaments commercialisés :

Il y a **différentes étapes** dans le développement des médicaments.

Ils sont évalués :

- Après les études pré-cliniques (cellules, animaux)
- Après les essais cliniques
- En post AMM (dans la population).

## 3) Insuffisance des essais cliniques :

Les essais cliniques sont **nécessaires** mais **insuffisants** pour identifier tous les effets indésirables. La **pharmacovigilance** intervient après les essais cliniques et l'AMM : elle étudie le médicament **dans la vraie vie**.

- **Avant l'AMM**, le médicament est utilisé dans le cadre des **essais cliniques** :
  - Les **patients** sont **triés** : il y en a un faible nombre qui ne sont pas représentatifs de la population ;
  - Sur un **petit nombre** de patients (quelques centaines) ;
  - Les sujets sont **sélectionnés** pour avoir des **groupes identiques** : on exclut les patients pluripathologiques, polymédicamentés, les femmes enceintes, les âges extrêmes (trop jeunes, trop âgés -> idéal : 18 – 65 ans)... ;
  - Les **modalités d'administration** sont **spéciales** : il faut des **conditions optimales** ;
  - Les **indications** sont **restreintes**, **précises** et **définies** (telle indication dans telle pathologie) ;
  - Les **traitements** sont de **courte durée**, même pour les maladies chroniques.

- **Après l'AMM**, le médicament est utilisé **dans la population** :
  - Il y a un **grand nombre** de patients (des milliers) ;
  - L'**utilisation** est **large** ;
  - Les **modalités d'administration** sont **fonction du prescripteur et du patient** : elles ne sont parfois pas forcément optimales (les consignes ne sont pas forcément respectées) ;
  - Les **indications** sont **plus larges** ;
  - Les **durées de traitement** sont **variables** : longue par exemple pour les maladies chroniques.

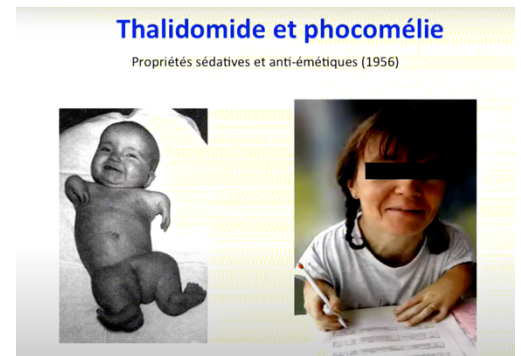
→ On comprend alors la nécessité de continuer à suivre les médicaments après l'AMM.

## II / Définition de la pharmacovigilance :

### 1) Origine :

*Exemple : le Thalidomide*

- C'est un sédatif commercialisé en 1956 (années 60), utilisé comme anti-nauséeux chez les femmes enceintes. Beaucoup de patientes ont été traitées avec ce médicament, il marchait très bien.
- En Allemagne de l'Ouest, on a observé 50 cas d'une malformation très rare (la phocomélie -> enfants aux membres atrophiés).
- Toutes les mères des cas avaient été exposées au Thalidomide pendant la grossesse.
- Explications : des **études de tératogénèses** avaient été conduites chez une seule espèce animale qui s'était révélée insensible (rat) et n'avait pas pu prédire ces effets malformatifs.
- Le médicament a été **retiré du marché mondial** en 1961.
- Le nombre de cas mondial est estimé entre 4000 et 6000 cas, avec 40% de létalité.



- Après ce drame, les autorités de santé nationales et internationales ont pris conscience qu'il était **nécessaire** de **surveiller les médicaments après commercialisation**. L'OMS, dans les années 70, émet des **recommandations** de mise en phase de surveillance post AMM des médicaments : c'est la naissance de la **pharmacovigilance**. !\ Il existe une pharmacovigilance dans les tous pays du monde !
- Les autorités de santé ont aussi demandé un **renforcement de la surveillance durant les essais cliniques** et que les **études de tératogénèses** soient réalisées sur **au moins 3 espèces** (dont un rongeur et un non rongeur).

À Nice, un Centre de Pharmacovigilance régional est créé en 1983, il couvre les Alpes Maritimes, le Var et les Hautes Alpes.

## 2) Définition et but :

### Qu'est-ce que la pharmacovigilance ?

Selon un texte de loi, c'est l'ensemble des activités visant à **détecter, évaluer, comprendre** et **prévenir** les **effets indésirables** des médicaments mis sur le marché, **en phase IV (post AMM)**.

### Quels sont les buts de la pharmacovigilance ?

- 1- **Amélioration du rapport bénéfice/risque des médicaments commercialisés** : quels bénéfices sont attendus et quels sont les risques encourus par le patient ? Le professionnel de santé doit prendre en compte cette balance B/R pour chacun de ses patients, il le fait à deux échelles :
  - a. À l'échelon individuel : c'est le médicament qui **convient le mieux au patient**, avec le meilleur rapport B/R. On tient compte de ses pathologies associées et de ses antécédents immuno-allergiques.
  - b. À l'échelon populationnel (santé publique) : c'est **maintenir ou non un médicament sur le marché** ; informer les prescripteurs des risques potentiels, mises en garde, précautions d'emploi...

Un médicament peut avoir un **rapport B/R défavorable pour votre patient**, mais **à plus grande échelle, il est bénéfique !**

Exemple : Si on a un patient allergique à la pénicilline (amoxicilline), sa balance B/R est défavorable à l'administration d'un tel traitement (échelon individuel), **MAIS**, sur toute la population, le bénéfice/risque est en faveur l'utilisation de la pénicilline puisqu'il y a plus de patients qui n'y sont pas allergiques (échelon populationnel) !

- 2- **Promotion du bon usage du médicament** : faire attention aux mauvaises utilisations, aux détournements et aux mésusages

## III / Les effets indésirables :

### 1) Définitions :

**Effet indésirable médicamenteux** : C'est une réaction **nocive, non voulue**, qui se produit en cas de prise d'un médicament. Il peut :

- survenir **en conditions normales** d'utilisation (selon les recommandations officielles) ;
- Résulter d'un **mésusage**, d'un **surdosage**, d'un abus, d'**interactions** ou d'**erreurs** médicamenteuses.



Ex : le médiator a entraîné des problèmes cardiaques chez certains patients (HTA pulmonaires, valvulopathies...) qui prenaient ce mdc **hors AMM** (pour maigrir) -> on parle de **mésusage**.

**Surdosage :** c'est l'utilisation de médicament **en quantité supérieure** à la posologie maximale recommandée dans le RCP et tenant compte des **caractéristiques** du patient (âge, poids, insuffisance rénale...).

- Il est dû au **professionnel de santé** ou au **patient**.

**Mésusage :** c'est le **mauvais usage** du médicament, **intentionnel** et **non conforme** au RCP. Il peut être :

- **Dû au patient :** *par exemple, prendre le même traitement que son voisin car on a les mêmes symptômes que lui mais pas forcément les mêmes caractéristiques -> ça n'a pas été prescrit ou recommandé par un médecin.*
- **Dû au médecin :** *par exemple, prescription de diurétiques pour maigrir.*

**Erreur médicamenteuse :** c'est l'utilisation **non intentionnelle** et **inappropriée** par rapport aux recommandations. Elle peut être :

- **Due au professionnel de santé** (*erreur dans le calcul de la dose ; une association médicamenteuse non recommandée...*)
- **Due au patient** (*femmes enceintes qui se trompent et prennent des mdc contre indiqués comme les AINS*).

Exemple : Absence de diminution de posologie chez un insuffisant rénal -> **augmentation des concentrations** du mdc dans l'organisme et risque de **toxicité** car ce patient a une **diminution de l'élimination des mdc**.

#### Cas de la toxicité des aminosides

- Aminosides = antibiotiques
- Toxicité auditive
- Toxicité rénale
- Doses-dépendantes : augmente avec la concentration de l'aminoside dans la circulation sanguine



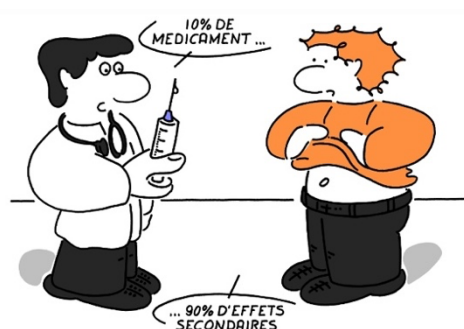
Ajuster la posologie chez les insuffisants rénaux  
Contrôler les concentrations sanguines pour vérifier qu'elle n'atteint pas des valeurs toxiques

**Abus médicamenteux :** c'est l'utilisation **intentionnelle** et **excessive** d'un médicament, avec **réactions psychologiques ou physiques nocives**. C'est généralement dû **au patient**.

Exemple : abus d'anxiolytiques ou d'opiacés ou d'anti migraineux, qui expose à des céphalées induites ou à une certaine dépendance.

**Remarque :** avant l'affaire médiateur, on ne recueillait que les EI médicamenteux qui survenaient dans les **conditions normales d'utilisation** (dans les conditions de l'AMM). Après ce scandale, on a pris conscience qu'il était important de relever les EI survenant **en dehors des conditions de l'AMM**.

**Remarque 2 :** si aucun traitement ne correspond à votre patient, vous allez choisir le médicament à priori **le moins toxique**, même si vous devez **sortir de l'AMM** -> **ce n'est pas un mésusage car c'est justifié**.



## 2) Les différents types d'effets indésirables :

Type A :	Type B :	Inattendu :	Grave :
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Attendu</b></li> <li>- <b>Prévisible</b></li> <li>- <b>Dose dépendant</b> (on peut adapter la posologie)</li> <li>- <b>Expliqué</b> par les propriétés pharmacologiques connues d'une molécule (on peut diminuer, voir même faire disparaître complètement l'EI)</li> </ul> <p><u>Ex :</u> - Hémorragie sous antiagrégant plaquettaire ; - La morphine peut entraîner une dépression respiratoire, un coma, une altération de la conscience...</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Imprévisible</b></li> <li>- <b>Non expliqué</b> par les propriétés pharmacologiques du médicament</li> <li>- C'est plus délicat de réintroduire un médicament</li> <li>- Typiquement, il correspond à une réaction allergique</li> </ul> <p><u>Ex :</u> Éruption cutanée sous antibiotiques comme la pénicilline</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La <b>nature</b>, la <b>sévérité</b> ou <b>l'évolution</b> ne sont <b>pas conformes</b> à ce qui écrit dans le RCP</li> </ul> <p><u>Ex :</u> On sait que certains médicaments entraînent des diarrhées, mais parfois leur sévérité est inattendue</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Il existe <b>5 critères</b> d'après l'OMS :</li> <li>1) Entraîne le <b>décès</b> ;</li> <li>2) Met en jeu le <b>pronostic vital (coma)</b> ;</li> <li>3) Entraîne une <b>hospitalisation</b> ou <b>prolongation</b> du séjour hospitalier ;</li> <li>4) Entraîne une <b>invalidité</b> ou une <b>incapacité</b> fonctionnelle <u>importante</u> ou <u>durable</u></li> <li>5) Entraîne une <b>malformation</b> ou une <b>anomalie congénitale</b>.</li> </ul>

→ La plupart des médicaments ont des effets indésirables (de type A et/ou B).

**Remarque :** Parfois on ne **connaît pas le mécanisme** de l'EI et on ne peut **pas le classer** en A ou B.

**Remarque 2 :** la prof vous encourage, lorsque vous serez prescripteur, à ne pas consulter le Vidal, mais plutôt la **base de données publique des médicaments**, mise en ligne par la DGS et sur laquelle vous trouverez les **RCP complets et mis à jour**.



## 3) Manifestations des effets indésirables :

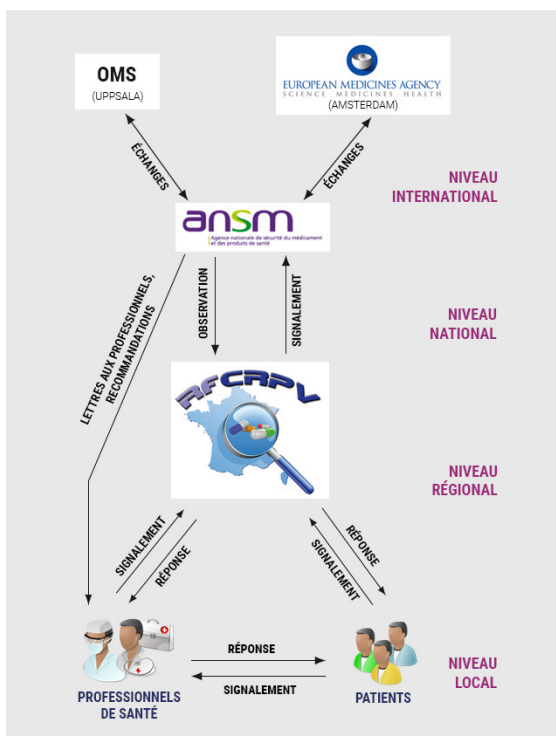
<b>Dermatologiques</b>	-> Éruptions diverses...
<b>Allergiques</b>	-> choc anaphylactique, œdème de Quincke (sévère)...
	-> Nausées, vomissements, diarrhées, constipation, stomatite.
<b>Digestifs</b>	-> Ulcère gastroduodéal, hémorragie digestive ( <b>prise AINS par ex</b> ), gastralgies, gastrites.
	-> Hépatite : recherche des causes virales en dosant la sérologie et des causes biliaires avec un obstacle aux voies biliaires avant d'avoir une suspicion d'hépatotoxicité liée à un médicament.

<b>Rénaux</b>	-> Insuffisance rénale, troubles ioniques (sodium, potassium, calcium...)
<b>Urinaires</b>	-> Troubles mictionnels (rétention urinaire comme dans le cas de la morphine)
<b>Neurologiques et psychologiques</b>	-> Somnolence, excitation, hallucination, convulsion, syndrome confusionnel (tramadol)  -> Ils sont <b>toujours dose-dépendants</b> .
<b>Cardiaques</b>	-> Tachycardie, bradycardie, hypo/hypertension artérielle
<b>Métaboliques</b>	Hyper/hypo glycémie, (insuline, diabétiques, tramadol), élévation du cholestérol ou des triglycérides
<b>Endocriniens</b>	-> Chez la femme : trouble des règles, saignements utérins  -> Chez l'homme : gynécomastie, impuissance
<b>Hématologiques</b>	-> Thrombopénie (chute des plaquettes), neutropénie (chute des PNN), aplasie
<b>Tératogènes</b>	-> Malformation embryo-foetale

!! les exemples ne sont pas à connaître ! Retenez uniquement la colonne de gauche

**Récap :** il existe de **nombreux effets indésirables**, pouvant atteindre **toutes les classes d'organes**.  
**Tous les médicaments** sont susceptibles de provoquer des EI.

## IV / Organisation de la pharmacovigilance :



En résumé, la pharmacovigilance commence au niveau **régional**, puis au niveau **national** et est **centralisée** aux niveaux **européen** et **mondial**.

Le **premier élément** de la chaîne est le **patient** et/ou le **professionnel de santé**, puis on a les **CRPV** et **l'ANSM**, ainsi que **l'EMA** et **l'OMS** -> Toutes les informations sont **partagées** pour prendre des décisions en commun.

## 1) Déclaration de pharmacovigilance :

- La PV repose sur l'**obligation légale** pour certains professionnels de santé de **notifier** à son CRPV (Centre Régional de PharmacoVigilance) tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou produit.
- Tout **médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme, pharmacien** ou **laboratoire pharmaceutique** a l'**OBLIGATION réglementaire** de déclarer aux autorités de santé tout effet indésirable dont il a connaissance.

Le but étant **d'améliorer nos connaissances** sur le médicament et donc **d'améliorer le rapport bénéfique/risque**.

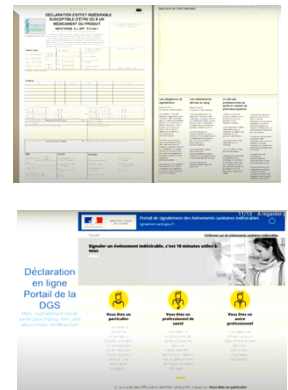
La **déclaration** des effets indésirables est basée sur le **volontariat**, il n'y a pas de sanction pour un professionnel de santé qui ne ferait pas la déclaration. Tout cela est **transmis aux CRPV**.

!/\ Les **laboratoires** ont l'**obligation** de déclarer les EI qui leurs parviennent (ils doivent avoir au moins un responsable PV) et de les transmettre aux autorités de santé : soit aux **CRPV** soit directement à **l'ANSM**.

- Les **autres professionnels de santé**, les **étudiants** en santé, les **patients** et les **associations** agréées de patients **PEUVENT** signaler tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou produit et dont ils ont connaissance.

### Comment fait-on une déclaration ?

- Soit en remplissant une **fiche de déclaration** et en la retournant par mail, fax ou courrier (de moins en moins utilisée) ;
- Soit directement **en ligne** (formulaire) sur le site du CRPV ou sur le portail de la DGS (portail déclaratif qui existe depuis 2017, le + important) ou sur le site de l'ANSM (rubrique « déclarer un effet indésirable ») -> plus utilisé.
- Une déclaration prend environ 10 minutes à remplir si elle est correctement réalisée.



### ON PARLE DE NOTIFICATION SPONTANÉE

La notification doit comporter au moins :

- Un **notificateur**
- Un **patient** identifiable
- Un **médicament** suspect
- Un **effet indésirable**

Plus il y a d'informations mieux c'est mais ces 4 critères sont les plus importants -> tout est anonymisé au CRPV

**74% des notifications proviennent des médecins**

### a) La notification spontanée :

Intérêts	Limites
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Concerne <b>tous les médicaments</b> (vieux comme récents)</li> <li>- <b>Faible coût</b> : réalisée par les médecins et patients qui ne sont pas rémunérés pour cela</li> <li>- <b>Transmission centralisée</b> : ça remonte aux autorités nationales de santé</li> <li>- Considérée comme <b>représentative</b> (malgré le faible pourcentage de déclarations)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Basée sur le <b>volontariat</b></li> <li>- Problème de <b>sous notification</b>, notamment pour les EI non graves</li> <li>- Ne permet <b>pas un calcul de fréquence</b></li> </ul>

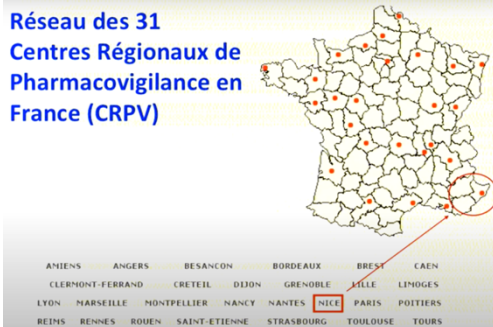
### b) La notification sollicitée :

Pour **améliorer** la processus de déclaration, il y a une **sollicitation** des professionnels de santé par les CRPV en leur rendant visite et en les interrogeant -> évite le problème de sous notification.

*Ex. : demander à un professionnel de santé de relever systématiquement, pour un certain médicament, s'il y a des effets sur la croissance osseuse.*

**Récap** : tout part des professionnels de santé et des patients qui font la déclaration et l'envoient à la DGS. Le tout est transmis aux CRPV.

## 2) Les CRPV :



- Il y a **31 centres** en France. On les trouve dans les CHU.

- On les appelle « régionaux » mais avec le peu de régions qu'il nous reste, il y en a au final **plusieurs par région** (PACA = Nice et Marseille).

- Ils sont **détachés** du ministère de la santé.



## a) Missions des CRPV :

<p><b>1. Gestion des notifications d'effets indésirables +++</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Recueillir</b> les notifications</li> <li>- <b>Valider</b> les notifications : <u>vérifier</u> si les informations sont complètes + <u>évaluer le rôle</u> d'un médicament dans la survenue de l'EI = <b>mesure de l'imputabilité</b></li> <li>- <b>Saisir les EI dans la Base Nationale de PV</b> (BNPV) où tout est <u>anonymisé</u> (déclarant et patient) : on ne garde que le sexe, l'âge et les 3 premières lettres de son nom</li> <li>- <b>Transmettre</b> les notifications à l'ANSM</li> </ul>
<p><b>2. Centre d'information sur les médicaments</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pour les médecins prescripteurs et autres professionnels de santé (<u>lettres d'informations</u>)</li> <li>- Il existe une permanence téléphonique</li> <li>- Mail, courrier, fax, passage dans les services...</li> <li>- Bulletin d'information</li> <li>- <b>Promotion et bon usage</b></li> <li>- <b>Rappel de contre-indication</b> (<i>par ex, on utilise pas 2 vasoconstricteurs en même temps</i>)</li> </ul>
<p><b>3. Expertise et conseil</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Au niveau <b>régional</b> auprès des établissements de santé du territoire d'intervention</li> <li>- Au niveau <b>national</b> auprès de l'ANSM</li> </ul> <p><i>Ex : ils peuvent se voir confier des missions d'évaluation des mdc comme pour les vasoconstricteurs utilisés dans les rhumes, à l'origine d'AVC et d'infarctus du myocarde chez des patients jeunes (dus soit à un surdosage soit par l'association des voies orale et nasale).</i></p>
<p><b>4. Contribution au progrès scientifique</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Faire des <b>publications</b> sur les cas cliniques et sur les données de PV pour que ces données soient <b>disponibles</b>.</li> </ul>

## b) L'imputabilité :

**C'est l'analyse du lien causal entre la prise d'un médicament et la survenue d'un effet indésirable.**

On établit un **score d'imputabilité** : + le score est fort, + l'effet indésirable est pertinent et peut mener à un retrait du médicament du marché.

Trois éléments sont étudiés :

- Le **malade**
- Le(s) **médicament(s)**
- Le(s) **effet(s) indésirable(s)**.

La **méthode française** repose sur :

L'imputabilité intrinsèque :	L'imputabilité extrinsèque :
<ul style="list-style-type: none"> <li>- La <b>chronologie</b> : ce sont arguments chronologiques en faveur du rôle du médicament (délai d'apparition +++( il faut faire attention à la demi-vie du médicament), évolution à l'arrêt du mdc, réapparition en cas de ré-administration...)</li> <li>- La <b>sémiologie</b> : ce sont les arguments cliniques ou biologiques en faveur du rôle du médicament = qu'est ce qui est pharmacologiquement évocateur (autres explications comme une infection virale ou bactérienne? Réaction au site d'application par exemple une induration au site d'injection? Examen biologique comme une concentration plasmatique élevée du médicament ?)</li> </ul> <p><i>Exemple :</i> la morphine entraine une dépression respiratoire, une dépression du SNC et un myosis. Si on donne un antidote de la morphine et que le patient se réveille, c'est une critère sémiologique très fort.</p> <p><i>Le patient prend de l'amoxiciline, au bout de 3 mois il fait une éruption cutanée : ce n'est pas évocateur du médicament car chronologiquement c'est trop long.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La <b>bibliographie</b> : existence de <u>cas similaires</u> décrits dans le RCP ou publiés dans la littérature (effets attendus et inattendus)</li> </ul> <div data-bbox="874 517 1453 920" style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <p style="text-align: center;"><b>L'imputabilité</b></p> <p style="text-align: center;"><small>(Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Therapie 1985; 40 : 111-118)</small></p> <p style="text-align: center;">Evaluation de la relation causale entre une prise médicamenteuse et un effet indésirable rapporté</p> <p style="text-align: center;">Utilisation par les CRPV et par les Laboratoires pharmaceutiques de la « Méthode d'Imputabilité » française basée sur les critères :</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; text-align: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 30%;"> <p><b>CHRONOLOGIQUES</b></p> <p><small>(délai, évolution à l'arrêt : dechallenge, rechallenge)</small></p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 30%;"> <p><b>SEMIOLOGIQUES</b></p> <p><small>(clinique, facteurs favorisants, autre explication)</small></p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 30%;"> <p><b>BIBLIOGRAPHIQUES</b></p> <p><small>(effet attendu, inattendu)</small></p> </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 10px;"> <div style="text-align: center;"><b>Imputabilité intrinsèque</b></div> <div style="text-align: center;"><b>Imputabilité extrinsèque</b></div> </div> </div>

3) **L'ANSM** : allez voir ma fiche sur les structures de régulation

#### a) Historique :

Elle est responsable de la **politique du médicament en France** depuis 1999 (anciennement appelée AFFSAPS, elle est devenue l'ANSM suite au scandale médiateur).

Elle est en lien avec l'EMA depuis 1995.

Elle veille au **bon fonctionnement du système de pharmacovigilance français** (au niveau national).

- Agence du médicament (1993-1999)
  - Loi du 4 janvier 1993 relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicament.
- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) (1999-2012)
  - Loi du 1<sup>er</sup> juillet 1998 relative à la veille sanitaire et à la surveillance des produits destinés à l'homme
- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) (1<sup>er</sup> mai 2012)
  - Loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé.

## b) Sa carte d'identité :

### → Statut :

C'est un **établissement public administratif** financé par l'État et **sous tutelle** du ministère chargé de la Santé.

Elle permet la **régulation sanitaire des produits de santé** au nom de l'État.

### → Missions :

- Elle **garantit la sécurité des produits de santé** : évaluation du rapport B/R tout au long de leur cycle de vie + validation du RCP (rédigé par l'industriel) ;
- Elle **informe les professionnels de santé et les patients** (lettres d'information...) ;
- Elle **assure transparence de l'expertise et sur ces décisions** ;
- Elle **contrôle la qualité des produits en laboratoire** (est ce que tout est conforme à la réglementation officielle ?) ;
- Elle **mène des inspections sur sites** pour la fabrication, l'importation, la distribution, la pharmacovigilance, la réalisation d'essais cliniques... ;
- Elle apporte une **expertise juridique et réglementaire** ;
- Elle **informe et échange** sur les actions et décisions avec les professionnels de santé et les associations de patients ;
- Elle **stimule la recherche académique indépendante** : mène des appels à projets (ex : recherche de médicaments pour le coronavirus) ;
- Elle s'implique dans les **travaux européens et internationaux**.

### → Champ de compétences :

Médicaments	Dispositifs médicaux	Produits biologiques	Produits cosmétiques et tatouage
-> Tous <b>médicaments</b> (avant/après AMM) et matières premières -> <b>MDS</b> (médicaments dérivés du sang) -> <b>Stupéfiants / psychotropes</b> -> <b>Vaccins</b> -> <b>Homéopathies</b> , médicaments à base de <b>plantes</b> et préparations -> <b>Préparations officinales, magistrales et hospitalières</b>	-> <b>Thérapeutiques</b> et <b>Diagnostic</b> in vitro -> <b>Logiciels médicaux</b> -> <b>Plateaux techniques</b>	-> <b>Produits sanguins</b> labiles -> <b>Thérapies</b> cellulaires et géniques -> <b>Organes, tissus, cellules</b> -> <b>Micro-organismes et toxines</b> -> <b>Lait maternel</b> collecté, qualifié, préparé / conservé dans lactarium	

### → Le site internet de l'ANSM comporte :

- Des fiches de PV
- Les bonnes pratiques de PV
- Le **bulletin des vigilances**
- Le **rapport d'activité** de l'ANSM
- La liste de diffusion pour recevoir les informations
- Le répertoire des spécialités pharmaceutiques



- Le **thésaurus des interactions médicamenteuses** (sur lequel tout prescripteur se base pour connaître les interactions médicamenteuses, remis à jour 1 à 2 fois par an) ++
- Mise au point, recommandations, lettres aux prescripteurs.

### → Exemples d'actions de l'ANSM :

- Le **Pneumorel** a été retiré du marché le 8 février 2019 par décision de la police sanitaire ;
- Le **Latéran** et le **Lutényl** (progestatifs utilisés depuis longtemps) ont été notifiés comme à risque d'augmentation de méningiomes hormono-dépendants ;
- La **dépakine** (Valproate) est un antiépileptique et un médicament qui régule les troubles d'humeur (dystonie) comme la maladie bipolaire. Il a été identifié que le Valproate avait des effets tératogènes (plus que les autres antiépileptiques). Il est donc désormais contre-indiqué chez la femme enceinte. **C'est souvent en post-AMM qu'on se rend compte de la toxicité possible d'un médicament chez les femmes enceintes car elles ne sont jamais incluses dans les essais cliniques : on a aucune donnée sur cette population particulière avant la commercialisation d'où l'importance de la PV.**
- La **Codéine** (dérivé morphinique) a été récemment contre indiquée chez l'enfant de moins de 12 ans car il y a eu plusieurs cas de décès chez l'enfant (la posologie était conforme au RCP mais certaines personnes sont métaboliseuses rapides et se retrouvent avec des surdosages) après une dépression respiratoire.

### c) Organisation :

L'ANSM a **modifié** son organisation en **2019**.

Anciennement organisée en comité de PV, comité de suivi du bénéfice/risque...

**Aujourd'hui** elle s'organise en : +++

- **15 comités permanents** : sujets pérennes / récurrents
- **1 comité d'information des produits de santé** : questions d'information et communication
- **3 comités d'interface** : échanges réguliers et constructifs avec parties prenantes (associations de patients, collège de la médecine générale, représentants des industriels)
- **Des comités scientifiques temporaires** : sujets ponctuels / spécifiques
- **Comités français de la Pharmacopée**

#### Liste des comités permanents

1	Comité produits sanguins labiles et donneurs de sang
2	Comité Thérapie et Risque Cardiovasculaire
3	Comité Pédiatrie
4	Comité sécurité et qualité des médicaments
5	Comité sécurisation de l'utilisation des médicaments
6	Comité médicaments de dermatologie
7	Comité médicaments de diagnostic et médecine nucléaire
8	Comité médicaments utilisés en oncologie et hématologie
9	Comité Reproduction, Grossesse et Allaitement
10	Comité Interface avec le réseau de toxicovigilance des médicaments
11	Comité de surveillance et pharmacovigilance
12	Comité d'hémovigilance
13	Comité de matériovigilance et réactovigilance
14	Comité des psychotropes, des stupéfiants et des addictions
15	Comité d'information des produits de santé
16	Comité de contrôle de qualité des dispositifs médicaux

## 4) La pharmacovigilance au niveau européen :

### a) Présentation :

Il s'agit de **l'Agence Européenne du Médicament** (EMA), à Amsterdam (depuis le Brexit), créée en 1995.

Elle **centralise l'ensemble des informations**, on parle de **police sanitaire des médicaments** à l'échelon européen. Il y a un représentant de chaque état membre (27 au total) qui siège aux **comités d'évaluation du bénéfice/risque** (là où on discute de la sécurité du médicament).

La représentation des États membres est faite dans **différents comités** :

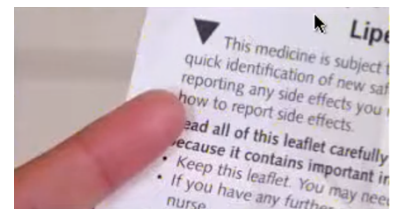
- **Comité des Médicaments à usage humain (CHMP)** : décide de mettre (ou pas) sur le marché un médicament en procédure centralisée ;
- **Pharmacovigilance Working Party (PhWP) et PRAC (comité de PV)** : évaluent le rapport B/R du médicament. Ils se réunissent tous les mois pour discuter des médicaments faisant l'objet d'un signal de PV. Les décisions s'appliquent à **l'ensemble de l'espace Européen** et chaque pays **doit les respecter** (même si il n'est pas d'accord).

### b) La PV européenne assure donc :

- **Coopération dans l'évaluation des risques liés à l'utilisation des médicaments** (procédures centralisée, décentralisée...)
- **Prise de mesures** pour répondre à un problème de PV
- **Identification / communication** rapide sur les problèmes de PV
- **Information commune sur les médicaments** : sauf les notices qui sont propres à chaque pays (la langue et la manière de s'adresser à sa population varient)
- **Centralise toute décision de PV concernant les médicaments commercialisés dans un seul état membre** : même si un médicament est commercialisé dans un seul état, le rôle de l'EMA sera d'en informer les autres états -> **les décisions concernent l'Europe toute entière** ;
- **Pouvoir décisionnel après procédure « d'arbitrage » dès lors qu'un médicament est commercialisé dans au moins 2 états membres** : ça concerne par exemple le retrait d'une substance, on informe la laboratoire que la substance pose problème et on réévalue le rapport B/R.

→ **Toutes les informations sont mises en commun** (pour générer des signaux) au niveau d'une base de données européennes : **Eudravigilance**. On y trouve les **RCP** et toutes les **informations nationales et européennes** sur ces médicaments.

Certains médicaments font l'objet d'une **surveillance supplémentaire** de l'EMA. Il y a un **triangle noir** apposé sur la notice avec la mention « ce médicament fait l'objet d'une surveillance renforcée ».



Les médicaments concernés sont :

- **Les nouvelles substances actives ou produits biologiques** (on fait des médicaments de plus en plus efficaces et donc de plus en plus à risque de toxicité) : **anticorps monoclonaux, anticancéreux, immunothérapies...**

- Les médicaments dont l'AMM est conditionnée à l'obligation d'études de sécurité post AMM : on demande à l'industriel de faire des études sur des populations particulières (insuffisant rénal...) et on réévalue l'AMM lorsque ces données ont été obtenues ; Ça concerne aussi les **procédures accélérées** dans le cas **d'urgence de santé publique** comme la commercialisation **d'antirétroviraux pour le VIH** au moment où l'épidémie battait son plein ;
- **Ceux qui ont des conditions particulières de mise sur le marché.**

Aujourd'hui, la plupart des médicaments qui obtiennent une AMM en procédure centralisée ont cette mention.

## 5) Quelques chiffres :

- 3% des sujets hospitalisés le sont pour un **effet indésirable** (c'est bcp) ;
- 10% des sujets hospitalisés auront un **effet indésirable au cours de l'hospitalisation** ;
- 1 **effet indésirable tous les 2 jours par médecin** en médecine ambulatoire.

## Pharmaco-épidémiologie

### I / Définitions :

Quelques notions :

- **Épidémiologie** = science portant sur **l'étude de la santé des populations**
- **Pharmakos** = médicament
- **Pharmaco-épidémiologie** = science portant sur **l'étude de l'effet des médicaments** sur la santé des populations (après la commercialisation du médicament).

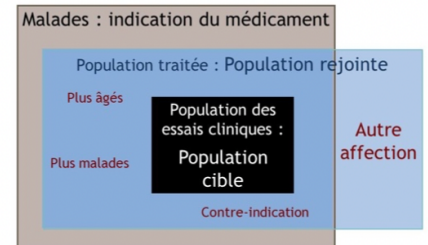
!/ \ IL FAUT DIFFÉRENCIER LA PHARMACOLOGIE CLINIQUE ET LA PHARMACO ÉPIDÉMIOLOGIE !/ \

- **Pharmacologie fondamentale** : étudie **l'effet du médicament**, le **mécanisme d'action** (ex : la morphine agit sur les récepteurs mu) ;
- **Pharmacologie clinique comparative** : étudie **l'effet du médicament**, son **efficacité** et le **bénéfice** démontré dans un environnement expérimental sur une population choisie (ex : mdc vs placebo ; mdc ancien vs nouveau mdc)
  - Correspond aux **essais cliniques** et s'effectue dans un **environnement contrôlé**
  - Sélection des patients : **population ciblée**
  - Prise de médicaments faite sous **randomisation**
  - **Surveillance des traitements en insu**

- **Pharmaco-épidémiologie** : étudie l'effet du médicament (**effectivité** ou **efficience**) ainsi que le **bénéfice** mesuré dans un **environnement non contrôlé** sur une **population hétérogène** :
- Pas de sélection des patients : on parle de **population rejointe**, cad de la population toute entière
  - **Prise de médicament « naturelle »**
  - **Surveillance des traitements « naturelle »**

### Remarque :

- **Population cible** = population des **essais cliniques** (pas de femmes enceintes, pas de personnes âgées, pas de patients pluripathologiques...);
- **Les malades** : ceux qui **correspondent à l'indication** du médicament (plus large que la pop cible);
- **Population traitée = population rejointe** : concerne les utilisations hors-AMM, d'autres affections  
/!\ Tous les malades ne sont pas forcément traités.



### Récap :

- **Pharmacologie-clinique** : environnement **contrôlé** + population **cible** + dans les **essais cliniques**
- **Pharmaco-épidémiologie** : environnement **non contrôlé** + population **rejointe** + dans la **vie réelle**

## II / Objectifs :

<b>Décrire</b>	<p>-&gt; <b>Les caractéristiques des sujets traités, de la population rejointe</b> : la pharmaco-épidémiologie va chercher à caractériser cette population rejointe.</p> <p>-&gt; <b>Les modalités d'utilisation des médicaments</b> (posologie, durée, indication, nb de patients, associations, dérives, mésusages... )</p>
<b>Estimer</b>	<p>-&gt; <b>La fréquence de la pathologie</b></p> <p>-&gt; <b>La fréquence des effets indésirables</b></p> <p>-&gt; <b>L'efficience, l'impact et la sécurité d'emploi</b> des médicaments dans la vraie vie</p>
<b>Identifier</b>	<p>-&gt; qui <b>prescrit</b></p> <p>-&gt; qui <b>utilise</b> tel médicament : posologie, durée, indication, nb de patients, associations. La pharmaco-épidémiologie va mesurer les sorties d'AMM par exemple.</p>

## III / Étudier l'utilisation des médicaments :

On va réaliser des **études quantitatives** (qui étudient la durée de traitement, la posologie, les co-prescriptions... on fait un stéréotypage de l'utilisation des médicaments) et des **études qualitatives** (qui étudient la conformité des pratiques aux recommandations, les études de bon usage du médicament... On s'intéresse aux **habitudes d'utilisation** de ce médicament et de la pathologie concernée).

*Ex : pour la cystite chez une femme, on regarde quel antibiotique est donné en première intention et si les recommandations sont suivies.*

Les **études cliniques** sont un premier dégrossissage, puis on ajuste avec la **pharmacovigilance** et la **pharmaco-épidémiologie**.

La **pharmacovigilance** c'est du **spontané**, tandis que la **pharmaco-épidémiologie** c'est plutôt des notions **d'études**, ça vient **compléter** les données initiales. La pharmaco-épidémiologie permet de donner des **chiffres d'incidence**.

On utilise **certains paramètres** : les **caractéristiques** du traitement, des patients, des prescripteurs, le **mésusage**...

Pour mesurer **l'exposition** (l'utilisation des médicaments), on a à notre disposition différentes sources :

- **Le malade** : interrogatoire\* (faire attention à la qualité +++), retour de boîtes, prélèvements plasmatiques (pour surveiller les surdosages ou l'observance)
- **Les dossiers** : **dossiers médicaux** (dépend de la qualité de l'interrogatoire et de l'adhésion à la prescription, de la compliance, du médecin qui a écrit...). On peut aussi regarder les **bases de données** (de remboursement, de prescription...), c'est de plus en plus utilisé ! Le majeur souci reste **l'accessibilité**.

\*L'interrogatoire peut être :

- **Spontané = ouvert** : surtout pour la médecine de ville (*avez-vous pris des médicaments récemment ?*)
- **Dirigé = structuré** : c'est pour les études de pharmaco-épidémiologie, avec des questionnaires sur l'indication, les voies ou formes d'administration, les modifications, les horaires spécifiques, les listes ou photos de produits...  
Spontanément les patients **oublient** des tas de médicaments, il faut **pousser l'interrogatoire** pour obtenir une réponse.

Il existe des **discordances** entre ce que **déclarent** spontanément les malades et ce qui est **réellement pris**.

On voit ici qu'entre ce que déclare une femme et ce qu'on retrouve au total, il y a plus du **double**.

### Mesure de l'exposition

✓ Le malade : interrogatoire spontané ou dirigé

	Nombre de médicaments spontanément déclarés	Nombre de médicaments retrouvés en plus (interro dirigée)	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%

La différence la plus impressionnante est en **allergologie** alors qu'au départ les patients consultent pour une réaction allergique (la **moitié** oubliée).

La **galénique** du médicament joue également : **100%** des médicaments appliqués en **topiques** (crèmes...) et en **collyres** sont oubliés.

→ Entre prélèvements et interrogatoire, on retrouve 17,4% de discordances.

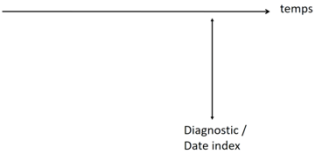
Récap : L'étude de l'exposition **dépend** :

- Du **patient** (qualité de l'interrogatoire)
- Des **dossiers médicaux** (qualité de l'interrogatoire + adhésion aux prescriptions et **compliance**)
- Des **bases de données de remboursement et de prescription** (accessibilité + prise réelle des médicaments)

## IV / Études de l'effectivité des médicaments :

### 1) Les 3 principaux outils de pharmaco-épidémiologie :

<b>Étude de prévalence</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vise à mesurer la <b>fréquence</b> d'une caractéristique dans une <b>population donnée</b> à un <b>moment donné</b></li> <li>- On parle aussi d'<b>études transversales</b></li> <li>- On <b>compare</b> la <b>fréquence</b> d'un événement chez des sujets <u>exposés</u> et <u>non-exposés</u></li> </ul>	<p>On fait un <b>rapport de prévalence</b> :</p> <p><b>PE/PNE</b></p> <p>Avec : PE = prévalence chez les exposés et PNE = prévalence chez les non-exposés</p>	
<b>Étude de cohorte :</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vise à étudier <b>l'association entre une exposition et la survenue ultérieure</b> d'une maladie</li> <li>- On a un <b>échantillon représentatif</b> -&gt; on part de <b>l'exposition</b> des sujets à un facteur de risque -&gt; <b>on suit l'état de santé</b> de la pop sur une <b>période donnée</b></li> </ul>	<p>On compare <b>l'incidence</b> (cad, la <b>fréquence</b> de survenue de la maladie) chez les exposés et non-exposés :</p> <p><b>Risque relatif</b> = rapport d'incidences</p> $\frac{\text{Incidence chez les exposés}}{\text{Incidence chez les non exposés}}$ <p>On peut aussi calculer <b>l'excès de risque</b> ou la <b>différence de risque*</b></p> <p>= incidence chez les exposés – incidence chez les non exposés</p>	

<p><b>Étude de cas témoins :</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Elle étudie l'association entre une <b>exposition passée et la présence</b> d'une maladie</li> <li>- On a deux notions importantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Les <b>cas</b> (ceux qui ont présentés l'événement)</li> <li>▪ Les <b>témoins</b> (ceux indemnes de l'événement)</li> </ul> </li> </ul>	<p>On compare le <b>rapport de côte</b> (RC) ou <b>odds ratio</b> :</p> $RC = \frac{\text{Côte d'exposition chez les exposés}}{\text{Côte d'exposition chez les non exposés}}$ <p>On regarde « <b>en arrière</b> », c'est une étude <b>rétrospective</b>.</p>	 <p>temps</p> <p>Diagnostic / Date index</p>
--------------------------------------	--	---	---

Ex : On étudie l'apparition du cancer des poumons chez les fumeurs.

- Lors d'une étude de **prévalence**, on regarde à **un moment** donné combien de fumeurs sont atteints du cancer, comparativement aux non fumeurs.
- Lors d'une étude **de cohorte**, on regarde le développement du cancer du poumon chez une personne exposée au tabac et chez une personne non exposée au tabac sur une **période** définie préalablement.
- Lors d'une étude **cas-témoins**, on regarde **l'exposition passée** au tabac et la survenue du cancer du poumon, **on regarde en arrière**.

*Un exemple d'étude de cohorte :  
benfluorex (Médiator®)*

Benfluorex (Médiator®) et maladie cardiaque valvulaire :  
Etude de cohorte d'un million de patients diabétiques  
Alain Weill et al. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2010; 19: 1256-1262

Recherche d'exposition : données SNIIRAM 2006  
- Exposés si au moins un remboursement benfluorex en 2006  
43 044 patients  
- Non exposés  
1 005 129 patients

Recherche de maladie valvulaire : données d'hospitalisations PMSI 2007- 2008

En quelques mots : le **benfluorex** était une **amphétamine** très utilisée par la population française mais qui a été **retiré** du marché suite à une **étude prospective de cohorte**. Il a alors été mis en évidence qu'il augmentait le risque de maladies cardio-vasculaires.

→ La pharmaco-épidémiologie nécessite des études bien plus longues que celles de PV.

## 2) But de la pharmaco-épidémiologie :

Le suivi des médicaments en post-AMM permet :

- **Suspension ou retrait d'AMM** (Benfluorex)
- **Actualisation des EI** dans le RCP (Méningiome sous acétate de cyprotérone)
- **Actualisation des modalités d'administration** (Métoclopramide toutes les 6h minimum, contre-indication chez l'enfant (<18ans)).

Cela permet de donner une **incidence** et de **mieux définir un effet indésirable** médicamenteux identifié au cours de l'évaluation post AMM par notifications spontanées.

À retenir +++ : la **PV** pose une **hypothèse** à partir d'un signal et la **pharmaco-épidémiologie** vient **confirmer** cette hypothèse en étudiant la population, les facteurs de risques, la prévalence...

Elles sont **complémentaires**.

## V / La pharmaco-économie :

Elle permet **d'évaluer l'efficacité** en **conditions réelles** afin d'obtenir les **meilleurs résultats au meilleur prix**, on mène une analyse comparative des **coûts** et des **conséquences** de stratégies thérapeutiques alternatives.

Lorsqu'on a un arsenal de médicaments dans la même indication et pour le même patient cible, on regarde quel est le meilleur médicament **coût/efficace** : lequel est le moins cher pour une efficacité donnée et un profil de tolérance comparable.

Ces études répondent à la **hausse continue des dépenses** pour une meilleure **maitrise** des dépenses de santé publique.

## VI / Conclusion :

Les essais sont **indispensables** et sont le « **gold standard** » avant l'AMM. **L'évaluation post-AMM**, dans les conditions normales d'emploi, fait souvent appel à d'autres stratégies comme la pharmaco-épidémiologie.

La **notification spontanée** est une méthode **reconnue** pour **surveiller les effets indésirables** et **générer des alertes**, même si elle reste insuffisante. Elle doit être **vérifiée par des études pharmaco-épidémiologiques**.

Les **études pharmaco-épidémiologiques** permettent de **connaître les modalités d'usage** et **d'évaluer les risques associés**.

La **pharmaco-économie** va devenir progressivement **incontournable** dans l'évaluation des stratégies.

**FIN**

Je vous ai mis un récap des différentes définitions de pharmaco-épidémiologie et le tableau des études de prévalence, de cohorte et cas témoin en entier sur la page suivante pour que vous puissiez les imprimer si vous le souhaitez.

La fiche sur les aspects socio-éco est en route. Zoubi

PHARMACOVIGILANCE  
ET PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIE



MÊME LORSQU'IL A REÇU UNE  
AUTORISATION DE MISE SUR LE  
MARCHÉ, UN MÉDICAMENT  
CONTINU À ÊTRE SURVEILLÉ

<b>Effet indésirable</b>	Réaction nocive	Non voulu	Peut être conforme au RCP
<b>Surdosage</b>	Utilisation en quantité supérieure à la posologie demandée		<b>Non</b> conforme au RCP
<b>Mésusage</b>	Mauvais usage	Intentionnel	<b>Non</b> conforme au RCP
<b>Abus médicamenteux</b>	Utilisation excessive avec conséquences psychologiques ou physiques nocives	Intentionnel	<b>Non</b> conforme au RCP
<b>Erreur médicamenteuse</b>	Utilisation inappropriée	Non voulue	<b>Non</b> conforme au RCP

<b>Étude de prévalence</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vise à mesurer la <b>fréquence</b> d'une caractéristique dans une <b>population donnée</b> à un <b>moment donné</b></li> <li>- On parle aussi d'<b>études transversales</b></li> <li>- On <b>compare</b> la <b>fréquence</b> d'un événement chez des sujets <u>exposés</u> et <u>non-exposés</u></li> </ul>	<p>On fait un <b>rapport de prévalence</b> :</p> $PE/PNE$ <p>Avec : PE = prévalence chez les exposés et PNE = prévalence chez les non- exposés</p>	
<b>Étude de cohorte :</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vise à étudier <b>l'association entre une exposition et la survenue ultérieure</b> d'une maladie</li> <li>- On a un <b>échantillon représentatif</b> -&gt; on part de <b>l'exposition</b> des sujets à un facteur de risque -&gt; <b>on suit l'état de santé</b> de la pop sur une <b>période donnée</b></li> </ul>	<p>On compare <b>l'incidence</b> (cad, la <b>fréquence</b> de survenue de la maladie) chez les exposés et non-exposés :</p> <p><b>Risque relatif</b> = rapport d'incidences</p> $\frac{\text{Incidence chez les exposés}}{\text{Incidence chez les non exposés}}$ <p>On peut aussi calculer <b>l'excès de risque</b> ou la <b>différence de risque*</b></p> $= \text{incidence chez les exposés} - \text{incidence chez les non exposés}$	
<b>Étude de cas témoins :</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Elle étudie l'association entre une <b>exposition passée et la présence</b> d'une maladie</li> <li>- On a deux notions importantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Les <b>cas</b> (ceux qui ont présentés l'événement)</li> <li>▪ Les <b>témoins</b> (ceux indemnes de l'événement)</li> </ul> </li> </ul>	<p>On compare le <b>rapport de côte</b> (RC) ou <b>odds ratio</b> :</p> $RC = \frac{\text{Côte d'exposition chez les exposés}}{\text{Côte d'exposition chez les non exposés}}$ <p>On regarde « <b>en arrière</b> », c'est une étude <b>rétrospective</b>.</p>	