

# Évaluation des médicaments commercialisés partie 3 : Pharmaco-épidémiologie

## I/ Définitions

Pharmakos = médicament

Épidémiologie = science qui porte sur l'**étude de la santé des populations** (initialement sur l'étude des maladies infectieuses, mais s'est étendue à toutes les spécialités médicales)

**La Pharmaco-épidémiologie donc → une science portant sur l'étude des effets des médicaments sur la santé des populations**

### A) Pharmacologie fondamentale (mécanismes : chercheurs)

La **pharmacologie fondamentale** étudie l'effet du médicament, son mécanisme d'action (elle est fondamentale)

Elle étudie la fixation sur les récepteurs (pharmacodynamique) : c'est la **pharmacologie des chercheurs**

### B) Pharmacologie clinique (effets cliniques : médecins)

La **pharmacologie clinique** étudie l'**effet clinique observé**, son efficacité  
Elle étudie par exemple le **bénéfice démontré** dans environnement **expérimentale** sur population **choisie** : C'est la **pharmacologie des médecins**

### C) Pharmaco-épidémiologie (effets observés : population)

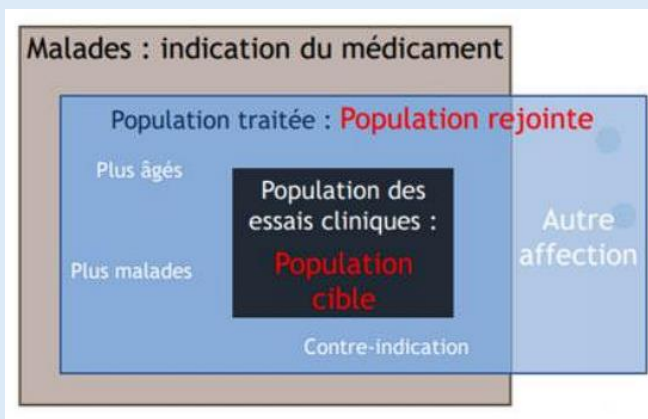
La **pharmaco-épidémiologie** étudie l'**effet observé**, son effectivité ou efficacité  
Elle étudie elle le **bénéfice mesuré** dans environnement **expérimentale** sur population **non contrôlé et hétérogène**

**Attention donc : clinique = dans un cadre clinique contrôlé et pharmaco-épidémiologique = dans la population traitée non contrôlé**

## Exemple de l'Ozempic

L'Ozempic est un médicament pour traiter le diabète (population cible = diabétique) qui a été détourné pour la perte de poids

La **population traité**, une fois le médicament sur le marché est-elle constitué de la **population cible** + la **population rejointe** (= les personnes plus âgées, polymédicamentés, les personnes avec des contre-indications etc... MAIS diabétiques)



On observe enfin dans cette **population rejointe** des **non malade** (des non diabétiques qui utilise pour la perte de poids l'Ozempic par exemple)

**Les études cliniques** qui étudient une population cible spécifique **n'apportent donc aucunes informations sur la population rejointe** en termes d'efficacité, de tolérance, d'effets secondaires etc...

La **pharmaco-épidémiologie** va étudier cette population rejointe car elle permet de **caractériser l'utilisation d'un médicament pour des indications différentes de celles prévues par l'autorisation de mise sur le marché (AMM)**.

La **pharmacovigilance** va étudier cette population rejointe car elle permet **d'identifier les effets indésirables** dans la population traitée.

Dans le cadre d'Ozempic, on se demande : Qui sont ces patients qui l'utilisent pour la perte de poids ? Est-ce une population avec une forte charge pondérale ? Ces patients sont-ils également sous traitement par anxiolytiques ? Ensuite, on observe si ces patients perdent réellement du poids et s'ils présentent des effets indésirables. Enfin, selon les caractéristiques des patients, on cherche à savoir si certains facteurs de risque influencent la survenue d'effets indésirables.

Grâce à cette analyse des caractéristiques des sujets traités, on peut estimer la fréquence des pathologies et mieux comprendre le profil d'utilisation du médicament. Par exemple, si 20 % des patients qui utilisent Ozempic sont diabétiques et 80 % l'utilisent pour perdre du poids, cela révèle un mésusage à hauteur de 80 %. On examine ensuite la fréquence des

effets indésirables : dans la population rejointe, il y a davantage de troubles digestifs par rapport à la population cible.

## **II/ Objectifs de la pharmaco-épidémiologie :**

### **1. Décrire :**

- Caractéristiques des sujets réellement traités (population rejointe).
- Modalités d'utilisation des médicaments : posologie, durée, indication, nombre de patients, associations, etc.

### **2. Estimer :**

- Fréquence des pathologies.
- Fréquence des effets indésirables.
- Efficacité, impact, et sécurité d'emploi des médicaments en conditions réelles.

### **3. Étudier l'utilisation des médicaments :**

- **Quantitatives** : durée de traitement, posologie, co-prescriptions, etc.
- **Qualitatives** : conformité des pratiques aux recommandations, études sur le bon usage des médicaments. Cela permet de savoir comment cela se passe dans la vie réelle, dans des conditions réelles ( $\neq$  conditions essais cliniques)

**Les paramètres étudiés** sont les caractéristiques du traitement, des patients, des prescripteurs, et mésusage.

### **4. Sources de données sur l'exposition :**

**Deux sources principales ; les malades et les dossiers :**

#### **A) Les malades :**

##### **• Interrogatoires :**

→ Interrogatoire spontané : « avez-vous pris des médicaments récemment » « prenez vous des médicaments en ce moment »

→ Interrogatoire structuré et dirigé : Indications, voies, formes galéniques, modifications, horaire, etc.

→ Cependant les interrogatoires ne sont pas toujours de bonne qualité, il y a une grande différence entre les **prélèvements et les données des interrogatoires (17,4% de différences)**. Les topiques et les collyres sont par exemple souvent oubliés

- Retour de boites
- Prélèvements biologiques

## B) Les dossiers :

- Les **dossiers médicaux**
- **Les bases de données** : bases de remboursement, de prescriptions, etc. (ex : base de données de la caisse d'assurance maladie). Les bases de données se développent de plus en plus **eelle est très importante (deuxième source de récolte)**

**Ex** : Base de **données CPAM** (Caisse Primaire d'Assurance Maladie) qui contient tous les diagnostics posés chez les patients → permet d'identifier les pathologies et maladies d'un patient (notamment un qui a prescrit de l'Ozempic) → permet d'évaluer par exemple le nombre de patient réellement diabétique

Notons néanmoins que la CPQ : est limité quand il s'agit de médicaments obtenus en dehors du circuit classique, telles que les achats sur Internet (donc pas inclus dans la pharmaco-épidémiologie)

La **première source** de la récolte des données est **l'interrogatoire**, réalisé auprès du patient et du médecin

	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

On voit ici **l'importance des interrogatoires dirigés** (bien que faillibles → **oublis**)

On note que les femmes ont une consommation plus importante de mdcs



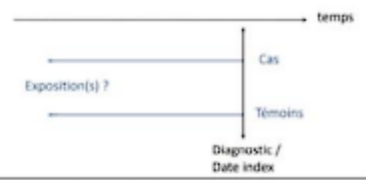
Forme	Déclarés	Retrouvés	Total	Oublis (%)
Comprimés	51	36	87	41%
topiques	0	30	30	100%
lotions	1	9	10	90%
gouttes buvables	3	2	5	40%
suppositoires	2	2	4	50%
aérosols	3	1	4	25%
sirops	1	2	3	67%
collyres	0	2	2	100%
sachets	1	1	2	50%

On voit d'ailleurs dans ce deuxième tableau que **certains types de médicaments sont plus susceptibles d'être omis**, notamment les crèmes, les collyres, les lotions et les sirops...

### III/ Outils de la pharmaco-épidémiologie :

Il existe **3 grands types** de méthodologie d'études pharmaco-épidémiologie :

- Les études de prévalence
- Les études de cohorte
- Les études cas-témoin

PRINCIPAUX OUTILS DE PHARMACO-EPIDEMIOLOGIE		
Etude de prévalence (« 1 jour donné »)	Etude de cohorte	Etude cas-témoins
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mesure de la fréquence d'une caractéristique dans une population donnée à un <b>moment donné</b></li> </ul> <p>= étude transversale</p>  <p style="text-align: center;"><i>Etude « un jour donné »</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Etude de l'association entre une exposition et la survenue ultérieure d'une maladie</li> <li>→ On part de l'exposition des sujets à un facteur de risque</li> <li>→ Echantillon de sujets représentative d'une partie de la population</li> <li>→ Suivi de l'état de santé des sujets sur une <b>période donnée</b></li> <li>→ <b>prospectif</b></li> </ul> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Association entre exposition passée et présence d'une maladie : on part de l'évènement et on regarde "en arrière" = <b>rétrospectif</b></li> <li>• Cas : patients qui ont présenté l'évènement</li> <li>• Témoins : personnes indemnes de l'évènement et issues même population source</li> <li>• Cas et témoins : aussi semblables que possible</li> </ul> 
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comparaison de la <b>fréquence</b> d'un évènement chez des sujets exposés et non-exposés (ou inversement)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comparaison de l'<b>incidence</b> (fréquence de survenue de la maladie) chez les exposés et les non exposés</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comparaison de la cote de l'exposition chez les cas et les témoins</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rapport de prévalence : <ul style="list-style-type: none"> <li>→ PE/PNE avec PE = prévalence chez les exposés et PNE = prévalence chez les non exposés (valeur étendue : 0 à l'infini et valeur nulle : 1)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Incidences <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Incidence chez les exposés (IE) = nb exposés malades / nb total exposés</li> <li>→ Incidence chez les non exposés (INE) = nb non exposés malades / nb total non exposés</li> </ul> </li> <li>• Rapport d'incidences <ul style="list-style-type: none"> <li>→ = Risque relatif (RR) = IE / INE</li> </ul> </li> <li>• Excès de risque, différence de risque <ul style="list-style-type: none"> <li>→ = IE - INE</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cote d'exposition cas = nb cas E / nb cas NE</li> <li>• Cote d'exposition témoins = nb témoins E / nb témoins NE</li> <li>• <b>Rapport de cotes (RC) = odds ratio (OR en anglais)</b></li> <li>• RC = Cote d'exposition cas / Cote d'exposition témoins</li> </ul>

## Exemple d'étude de cohorte : Benfluorex (Médiator)

Le Benfluorex, commercialisé sous le nom de Médiator, était un médicament antidiabétique qui a été détourné de son usage initial pour favoriser la perte de poids. En tant que **dérivé amphétaminique**, il présente une **toxicité cardiaque**.

Des études ont révélé que le Benfluorex était **responsable de valvulopathies**, c'est-à-dire des pathologies affectant les valves cardiaques, qui entraînaient chez les patients une hypertension artérielle pulmonaire des effets gravissime

Les études de **pharmacovigilance** ont permis **d'identifier cette toxicité**.

Par la suite, une étude de **pharmaco épidémiologie** a été menée pour **caractériser ce risque** à l'aide d'une étude de cohorte. Cette étude a cherché à répondre à des questions clés telles que le type de patients concernés, le délai d'apparition des effets indésirables, l'âge...

**Résultat** : Excès de risque d'avoir une valvulopathie **3 fois supérieur** lorsqu'il y'a prise de Médiator

Risk of hospitalization in 2007 and 2008 for a diagnosis of cardiac valvular insufficiency in diabetic patients exposed or not to benfluorex in 2006

Admission diagnosis	Incidence per 100 000 patient-years in 2007 and 2008		Relative risks	
	Non-exposed	Benfluorex-exposed	Crude RR [CI 95%]	Adjusted* RR [CI 95%]
Any Valvular insufficiency	27	76	2.9 [2.2-3.7]	3.1 [2.4-4.0]
Mitral insufficiency	18	43	2.5 [1.8-3.5]	2.6 [1.9-3.7]
Aortic insufficiency	9	34	4.0 [2.7-5.9]	4.4 [3.0-6.6]
Replacement surgery for valvular insufficiency	8	28	3.7 [2.4-5.6]	3.9 [2.6-6.1]

\*Adjustment on age, gender, and ALD for a cardiovascular disease.

L'**intérêt** du Suivi Post-Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) est donc :

En **pharmacovigilance** → **Identifications** de signaux (=effets indésirables grave ou inattendus).

En **pharmaco-épidémiologie** → **Caractérisation** de ces signaux

Des mesures peuvent alors être prises :

Ex : - **Suspension ou Retrait d'AMM** selon le rapport bénéfice/risque → **Benfluorex (Mediator)**

- **Actualisation des Effets Indésirables dans le RCP** → Méningiome sous acétate de cyprotérone (Androcur)

- **Actualisation des Modalités d'Administration** → **Métoclopramide (Primpéran)**

- Toutes les six heures minimums

- Contre-indications chez enfants de moins de 18 ans

## **IV/ Pharmaco-économie :**

Il est **de plus en plus nécessaire de parler d'économie** dans le secteur médical. Les professionnels de santé sont désormais tenus de prendre en compte les coûts liés à leurs prescriptions.

Ainsi, une notion de plus en plus importante à considérer est celle **des coûts engendrés par la prescription** d'un médicament, ainsi que **les coûts liés aux effets indésirables** qui peuvent en découler.

De nombreuses études en pharmaco-économie viennent désormais compléter les connaissances en pharmacologie.

Et voilà fin enfin de ce cours maintenant allez-vous entraînez sur les annales pour essayer de cibler ce qui tombe et mes DMs qui sont sortis j'essayerais de faire des QCMs type annales à partir de maintenant vu qu'on se rapproche de l'examen.

Bon courage <<<333

Quelques dédicaces encore vu que c'est moi qui décide :

DEDICACE A EMMAAAAAA tu me manques

Dédicace à mathoubilou le petit loup

Dédicace à Marseille et à ses rats

Dédicace à mes marraines Aurore et Anna

Dédicace à tous les tuts

Dédicace à mes plats de pâtes 6J sur 7

Dédicace aux LAS 2 SV qui en douillent

Et pour ne rien changer dédicaces a vous soyez giga fier, vous devez vous rappeler que vous êtes des vrais chef(fe)s pour faire ce que vous faite c'est hyper dur mais ne lâchez rien je crois en vous