

## COMMUNICATION

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

MOTS-CLÉS : UTILISATION MÉDICAMENT. PHARMACOÉPIDÉMIOLOGIE. RISQUE

#### *Pharmacoepidemiology : definition, methods and applications*

KEY WORDS: DRUG UTILIZATION. PHARMACOEPIDEMIOLGY. RISK

Jean-Louis MONTASTRUC \*, \*\*, Agnès SOMMET \*\*, François MONTASTRUC \*\*, Guillaume MOULIS \*\*, Haleh BAGHERI \*\*, Christine DAMASE-MICHEL \*\* et Maryse LAPEYRE-MESTRE \*\*

**Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.**

#### RÉSUMÉ

*L'évaluation clinique du médicament avant l'Autorisation de Mise sur le Marché repose le plan expérimental de l'essai clinique comparatif avec tirage au sort de l'exposition médicamenteuse. Malheureusement, ses conclusions s'avèrent obligatoirement limitées aux patients inclus dans l'essai. Il est donc indispensable de confronter ces données expérimentales aux conditions d'utilisation en pratique de terrain : c'est la pharmacoépidémiologie, ou étude en conditions réelles et sur de grandes populations, de l'usage, de l'efficacité et du risque des médicaments. Le texte décrit les méthodes et champs d'application de la pharmacoépidémiologie. La pharmacoépidémiologie permet de caractériser et de quantifier les conditions d'utilisation, le mésusage, l'efficacité clinique, les effets indésirables et les risques des médicaments. Le développement de la pharmacoépidémiologie doit permettre l'optimisation du « bon usage » du médicament.*

---

\* Membre de l'Académie nationale de médecine.

\*\* Service de Pharmacologie Médicale et Clinique, Pharmacopôle Midi-Pyrénées, Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie et d'Informations sur le Médicament, Équipe de Pharmacoépidémiologie de l'UMR INSERM 1027, Centre Hospitalier Universitaire, Faculté de Médecine de l'Université Paul-Sabatier, Toulouse, France.

*Tirés à part* : Professeur Jean-Louis MONTASTRUC, Laboratoire de Pharmacologie Médicale et Clinique, Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde, 31000 Toulouse ;

e-mail : jean-louis.montastruc@univ-tlse3.fr

Article reçu le 17 février 2015.

## SUMMARY

*Clinical evaluation of drugs before approval is based on the experimental design of clinical trial with randomization of drug exposure. Unfortunately, conclusions of clinical trials are necessarily limited to patients enrolled in the trial. It is therefore necessary to compare these experimental data from clinical trials with the real use of drugs in clinical practice. Pharmacoepidemiology is defined as the study in real conditions and on large populations, of use, effectiveness and risk of drugs. The methods and fields of application of pharmacoepidemiology are described. They allow to characterize conditions of use, misuse, clinical effectiveness, adverse drug reactions and risks of drugs. The development of pharmacoepidemiology should allow optimization of “ rational use ” of drugs.*

*« Ce qui distingue l'Homme de l'animal,  
c'est son goût immodéré  
pour le médicament »  
Sir William OSLER, 1891*

L'évaluation clinique du médicament avant l'Autorisation de Mise sur le Marché repose sur une méthode à la fois particulière et incontournable : le plan expérimental de l'essai clinique comparatif avec tirage au sort de l'exposition médicamenteuse [1-3]. Les essais cliniques ainsi définis avec leurs trois phases (phase I : volontaire sain ; phase II : premiers essais chez le malade ; phase III : essais chez le malade à grande échelle) obéissent donc, comme toute étude expérimentale, à une méthode très stricte, respectant des critères d'inclusion et d'exclusion précis. Ainsi, la méthode des essais cliniques comparatifs, base de la Pharmacologie Clinique, reste la seule permettant l'attribution de façon formelle du facteur d'intérêt au médicament étudié.

### **Les obligatoires insuffisances des essais cliniques**

Malheureusement, les conclusions des essais cliniques s'avèrent obligatoirement limitées. Ces conclusions s'avèrent uniquement vraies pour les patients inclus dans l'essai : elles ne tiennent pas compte de l'hétérogénéité des malades, des différentes formes cliniques de la maladie, des interactions médicamenteuses, des différences entre médecins, pays ou populations traitées... On a pu montrer, par exemple, des écarts allant de 30 à plus de 60 % entre les caractéristiques des populations ayant reçu le médicament au cours des essais cliniques et celles effectivement traitées dans la vie courante [4].

On résume souvent ces données en parlant des « 5 trop » des essais cliniques [5] :

1. Les essais cliniques incluent *un trop petit nombre de patients*, en moyenne 1 500 avant l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ;

2. Les essais cliniques sont *trop simples*, n'incluant pas la plupart du temps les patients polypathologiques ou polymédiqués qui seront pourtant plus tard ceux exposés en priorité au nouveau médicament ;
3. Les essais cliniques concernent *trop souvent les âges médians*, excluant les sujets très jeunes ou âgés. Pourtant, les sujets de plus de 65-70 ans et au-delà sont ceux recevant en priorité les médicaments anciens comme nouveaux ;
4. Les essais cliniques sont *trop « étroits »*, respectant des indications très précises et bien définies, non suivies dans la réalité clinique quotidienne ;
5. Les essais cliniques sont enfin *trop brefs*, durant quelques mois seulement pour une maladie chronique !

Le plan expérimental (comparatif avec tirage au sort) des essais cliniques aboutit finalement, au niveau statistique, à comparer quantitativement un patient « moyen » à un autre patient « moyen ». La réalité de la prescription quotidienne, soumise aux aléas décrits plus haut, ne se confronte jamais à ce patient « moyen » (qui n'étant en fait que statistique et théorique, n'existe pas en réalité). Désormais, il apparaît donc indispensable d'étudier le médicament en situation réelle dans un souci à la fois médical mais aussi économique et de santé des populations : tel est l'objectif de la pharmacoépidémiologie.

### **Définition de la pharmacoépidémiologie**

La surveillance des médicaments après leur mise sur le marché dépasse désormais les seuls objectifs de la pharmacovigilance (ou étude des effets indésirables des médicaments) au sens strict du terme. Elle concerne également les conditions de leur usage (ou de leur mésusage), l'analyse des facteurs médicaux, économiques ou encore rationnels de leur utilisation, la vérification à large échelle de leur efficacité à long terme, la quantification de leurs effets indésirables, la qualité des informations accompagnant le médicament, la surveillance de l'automédication...

L'ensemble de ces questions caractérise la pharmacoépidémiologie ou étude en conditions *réelles* et sur de grandes populations, de l'usage, de l'efficacité et du risque des médicaments [2, 3, 6]. La pharmacoépidémiologie concerne donc la prescription du médicament en « phase IV », c'est-à-dire après sa mise sur le marché. Cette branche nouvelle de la Pharmacologie Clinique étudie l'usage du médicament dans la vraie vie (on parle de la vie réelle du médicament) après sa commercialisation et donc loin des circonstances expérimentales des essais cliniques. À la différence des essais cliniques, la pharmacoépidémiologie part de la réalité du terrain pour décrire et expliquer l'usage du médicament.

### **Méthodes**

La pharmacoépidémiologie applique au médicament et à son évaluation pharmacologique les méthodes de l'épidémiologie. Sa méthodologie est donc observa-

tionnelle et, en ce sens, s'oppose à la méthode expérimentale (au sens bernadien du terme) utilisée lors des essais cliniques de phases I, II ou III. La pharmacoépidémiologie développe ainsi deux approches complémentaires.

L'approche *descriptive (non comparative)* observe les phénomènes de manière rétrospective, prospective ou transversale. Un exemple de ces études dites transversales est la mise en évidence de la (trop) forte prescription de médicaments pendant la grossesse (en moyenne plus de 13 médicaments par femme, la plupart non évalués dans leur balance bénéfique risques) [7-9].

L'approche *analytique (comparative ou étiologique)* cherche à rechercher des associations entre la survenue d'effet(s) [favorable(s) ou indésirable(s)] et l'exposition à un (ou plusieurs) médicament(s). Elle permet d'en identifier les différents déterminants et de quantifier leur rôle. La difficulté majeure résulte dans la nécessité de neutraliser tous les facteurs parasites pouvant influencer la mesure et la comparaison. Pour éviter ce qui est appelé biais de confusion, on utilise habituellement en pharmacologie clinique (dans les essais cliniques) un appariement (lors de la sélection des sujets) et ici, en pharmacoépidémiologie, les ajustements (lors de l'analyse statistique).

Dans cette approche analytique, une des premières méthodes, couramment réalisée, notamment pour l'étude des effets indésirables dans une base de Pharmacovigilance, est la méthode cas / non-cas qui recherche une relation de disproportionnalité entre le nombre de déclarations d'effets indésirables enregistrés avec le médicament d'intérêt et le nombre moyen d'effets indésirables recensés avec l'ensemble des autres médicaments [9]. On peut ainsi valider un signal d'effet indésirable qui permettra secondairement une approche quantitative et confirmatoire par une méthodologie de type cas-témoin ou cohorte. Ces méthodes de disproportionnalité (appelées « *data mining* » par les anglo-saxons, en français « exploration de données ») nous ont permis ces dernières années d'étudier notamment les effets indésirables digestifs des coxibs [11], de mettre en évidence un signal de troubles de l'érection sous statines [12] ou de lupus sous statines [13] ou médicaments anti-TNF alpha [14].

Bien évidemment, la pharmacoépidémiologie utilise aussi les méthodes classiques de l'épidémiologie analytique et notamment les études rétrospectives (type cas-témoins) ou prospectives (comme par exemple la surveillance d'une cohorte). En pharmacoépidémiologie, une étude cas-témoins permet de mesurer l'association entre un médicament et un évènement (recherché ou fâcheux) non décelable au cours des essais cliniques, notamment les évènements rares ou d'apparition retardée. Les cohortes, au contraire, sont la méthode de choix pour étudier un évènement médicamenteux de fréquence élevée. D'autres méthodes [15-17] s'utilisent également : méta-analyses, croisement de bases de données, études cas-population... Si l'utilisation de plusieurs de ces méthodes pour répondre à une question permet généralement de conforter l'association étudiée, il peut arriver qu'on observe des résultats discordants entre les différentes études utilisant des méthodes différentes.

C'est le cas, par exemple, des pancréatites sous médicaments incréтинomimétiques hypoglycémisants : l'association, largement significative lors de l'approche cas non-cas [18], n'a pas été retrouvée dans le suivi de cohorte [19]. Ceci permet d'insister une fois encore sur la nécessité d'utiliser, toujours et encore, des sources multiples (et donc complémentaires) en pharmacoépidémiologie.

On souligne souvent les difficultés des études pharmacoépidémiologiques en France en raison de l'absence présumée de bases de données médicamenteuses. Il n'en est, en réalité, rien même si, à la différence des pays anglo-saxons, les bases françaises disponibles librement sont essentiellement d'origine médico-administrative et ne contiennent donc pas, généralement, les diagnostics médicaux [20, 21].

### **Champs d'application**

La Pharmacoépidémiologie, en complétant et élargissant les données des essais cliniques, développe trois grands champs d'intérêts.

#### ***Études de prescription et de consommation de médicaments***

L'organisation mondiale de la santé définit l'utilisation du médicament comme la « commercialisation, distribution, prescription et utilisation des médicaments au sein d'une société donnée, plus particulièrement au point de vue de leurs conséquences médicales, sociales et économiques » [22].

Ces études vérifient les conditions de l'utilisation réelle des médicaments après mise sur le marché. Elles s'intéressent aux caractéristiques, quantitatives et qualitatives des patients traités, des prescripteurs ou des quantités prescrites. Elles envisagent aussi les différences nationales ou régionales dans l'utilisation des médicaments, les déterminants de la prescription, les différences par rapport aux indications validées. Ces études montrent que la prescription et la consommation dépendent de facteurs multiples, certains rationnels (issus des conclusions des essais cliniques et validés) et d'autres irrationnels (image symbolique du médicament, facteurs sociaux, économiques, éducationnels...) à l'importance sans cesse croissante. Elles indiquent une incohérence certaine entre les données pharmacologiques de base, les conclusions des essais cliniques et la réelle prescription du médicament [2, 23].

Par exemple, dans le domaine d'actualité de la prescription chez le sujet âgé ou souffrant de démence, il est possible de montrer l'excès de prescription des médicaments aux propriétés atropiniques (anti-muscariniques) ou encore des benzodiazépines (deux classes pharmacologiques aux effets délétères sur la mémoire bien établis et théoriquement bien connus de tous) [24-26], mais aussi l'insuffisance de prescription des analgésiques [27, 28].

#### ***Étude de l'efficacité des médicaments***

En pharmacoépidémiologie, on étudie l'efficacité d'un médicament en privilégiant deux aspects essentiels (non pris en compte dans les essais cliniques) : tout d'abord, son action à long terme, sur plusieurs mois ou mieux plusieurs années, afin de

se rapprocher de la pratique clinique quotidienne et de l'objectif du prescripteur ; ensuite, son effet du médicament sur des critères dits « durs », c'est-à-dire cliniques et traduisant une amélioration quantitative de la santé du patient. Ces critères sont au nombre de trois : réduction de la morbidité, diminution de la mortalité ou amélioration de la qualité de vie (analysée grâce à des échelles appropriées et validées). Ces critères diffèrent donc des critères intermédiaires (c'est-à-dire paracliniques : biologiques, électrocardiographiques, radiographiques, ultrasoniques...) souvent utilisés lors des essais cliniques qui, à l'évidence, ne constituent pas un objectif final pertinent pour la prescription d'un médicament (tableau 1).

TABLEAU 1. — *Efficacy* (traduit en français par « efficacité ») et *Effectiveness* (traduit comme « effectivité ») des médicaments : deux mots, deux mondes

EFFICACY (Efficacité)	EFFECTIVENESS (Effectivité)
Critères intermédiaires	Critères cliniques
Essais cliniques (phases I, II, III)	Vie réelle (phase IV)
Monde théorique	Monde réel
Monde universitaire	Pratique de terrain
Monde industriel	Exigences des malades
Pharmacologie Clinique	Pharmacoépidémiologie
Suffisant pour AMM	Obligatoire pour bonne prescription

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

Ces notions de critères intermédiaires et critères cliniques permettent de discuter de la notion d'efficacité des médicaments. En langue anglaise, deux mots permettent de différencier l'efficacité sur des critères intermédiaires (« *efficacy* »), recherchée, exigée et indispensable pour obtenir l'AMM, de l'effet, dans la vraie vie, sur les critères cliniques pertinents pour le malade et son médecin. Dans le premier cas, on parle d'« *efficacy* » et dans le second d'« *effectiveness* » [29, 30]. La langue française ne dispose pas de cette dualité. Nous proposons les termes « efficacité » et « effectivité ». Ainsi, certains médicaments peuvent être efficaces (« *efficacy* ») sans avoir d'effectivité (« *effectiveness* ») au sens pharmacoépidémiologique ainsi défini [30] (tableau 1). C'est par exemple le cas des fibrates, qui bien qu'hypotriglycéridémiants et hypocholestérolémiants, restent sans effet sur la mortalité totale ou les décès cardiovasculaires [31].

Il est désormais important de comprendre que l'utilisation de plans non expérimentaux (c'est-à-dire l'utilisation des méthodes de la pharmacoépidémiologie) permet aussi d'étudier le bénéfice des médicaments. Ces études ont d'autant plus d'importance qu'elles évaluent le médicament dans la vraie vie, c'est-à-dire chez des patients tout venant, prenant de nombreux médicaments, souvent de façon discontinue et souffrant de maladies à des stades évolutifs différents... Par exemple, il n'est

pas nécessaire d'effectuer un essai clinique comparatif pour démontrer l'intérêt d'un antagoniste dans une intoxication par un agoniste (comme la naloxone dans les surdoses en méthadone). Ce sont des études de cohortes qui ont permis de mettre en évidence l'effectivité des anticoagulants dans la prévention de la maladie thromboembolique veineuse. L'utilisation de la méthode cas-témoin a prouvé la place de la lidocaïne, des bêta-bloquants ou encore des anticoagulants dans la prévention des décès après infarctus du myocarde, comme celle de l'antibiothérapie dans la prophylaxie de l'endocardite après infection dentaire... Dans tous ces exemples, les essais cliniques comparatifs ne sont venus que plusieurs années après pour confirmer ces résultats issus de ces études non expérimentales [30]. L'exemple des vaccins est encore plus caricatural puisque ceux-ci ne sont commercialisés qu'après des études utilisant des critères intermédiaires (virologiques). Les études cas-témoin, de suivi de cohorte ou autres permettent ensuite la démonstration de l'efficacité clinique des vaccins [30].

Ces études permettent aussi la mise en évidence de nouveaux effets favorables à long terme mais aussi la comparaison des effets du médicament par rapport à d'autres choix thérapeutiques (médicamenteux ou non), non évalués avant la mise sur le marché. On s'attache à étudier aussi les conséquences des variations de posologie, de la répartition des doses dans la journée ainsi que des caractéristiques de l'indication (gravité de la maladie, sous-type de malade...), du patient (âge, sexe, ethnie, facteurs socio-économiques, situation géographique, statut nutritionnel...) dans les effets du médicament.

### **Étude du risque médicamenteux**

Ces études complètent le rôle d'alerte et d'identification du profil d'effet indésirable des médicaments joué par la notification spontanée et la pharmacovigilance *stricto sensu*. La pharmacoépidémiologie permet de quantifier le risque à l'échelon de la population [2, 32]. Depuis l'une des études pionnières de pharmacoépidémiologie mesurant par la méthode cas-témoin le risque d'hypertension artérielle pulmonaire sous anorexigènes amphétaminiques [33], les exemples sont nombreux et les études pharmacoépidémiologiques font désormais partie de toute enquête de pharmacovigilance et de toute évaluation de la sécurité des médicaments [34, 35]. L'analyse des méthodes utilisées pour décider de retraits de médicaments en France sur 10 ans montre clairement l'importance croissante des méthodes de pharmacoépidémiologie dans ces prises de décision [36, 37].

Plus récemment, on a pu souligner l'intérêt de coupler les méthodes de détection du signal dans de grandes bases de données, de pharmacovigilance par exemple [10], avec certaines caractéristiques pharmacologiques du médicament (affinité pour un récepteur, par exemple) pour préciser, chez l'Homme, le mécanisme de tel ou tel effet indésirable médicamenteux. Ainsi, ces méthodes, dites PD-PE (Pharmacodynamie — PharmacoEpidémiologie) ont pu montrer que le risque d'allongement de l'intervalle QT (et donc celui de torsades de pointes) s'expliquait chez l'Homme par le bloc des canaux cardiaques potassiques HERG (Human Ether Receptor a

Gogo) [38] ou encore que la survenue de diabète sous neuroleptiques en général et de seconde génération en particulier résultait du bloc des récepteurs sérotoninergiques 5HT<sub>2C</sub> [39].

## **Conclusion**

La pharmacoépidémiologie, en étudiant l'utilisation réelle du médicament sur le terrain, est désormais le complément obligatoire et indispensable des essais cliniques. La pharmacoépidémiologie permet de poser les questions suivantes sur le médicament et son usage :

- Quelle est la portée pratique des informations sophistiquées entourant le médicament au moment de sa commercialisation ?
- Dans quelle mesure et sur quels critères, les populations utilisatrices du médicament diffèrent-elles des patients des essais cliniques ?
- Les notions de marché, motivations et informations du médecin, pharmacien, patient interviennent-elles comme facteurs de confusion ou de cohérence ?
- L'information scientifique adéquate influence-t-elle réellement et opportunément la prescription des médicaments par le médecin ?
- Le critère d'innovation opportune se vérifie-t-il pour tous les produits ou se contente-t-on de réactualiser par étiquettes ou publicité des produits obsolètes, sans utilité clinique ?

La connaissance des grandes données de la pharmacoépidémiologie s'avère désormais indispensable pour le praticien soucieux du bon usage du médicament. Développer des études de pharmacoépidémiologie, c'est éviter l'escalade thérapeutique et prévenir l'apparition voire l'accumulation de certains effets indésirables des médicaments... Suivre cette stratégie, c'est assurer une meilleure prescription des médicaments en veillant à s'intéresser, non pas aux seules données biologiques, paracliniques ou physiopathologiques, trop souvent anecdotiques (et en tout cas non décisives pour le malade), mais à l'action établie sur les complications de la maladie, aux effets démontrés sur la mortalité et au risque quantifié de survenue d'effets indésirables. La pharmacoépidémiologie, branche moderne de la pharmacologie clinique, travaille pour le malade et le prescripteur à l'évaluation des effets cliniquement pertinents des médicaments.

## **RÉFÉRENCES**

- [1] Bamberger M, Moore N, Lechat P, Participants of round table n° 3 of Giens XXVI. How to improve the clinical development paradigm and its division into phases I, II and III. *Thérapie*. 2011;66:331-4.
- [2] Begaud B, Dangoumau J. Pharmacoepidemiology: definitions, problems, methodology. *Thérapie*. 2000;55:113-7.
- [3] Strom BL. What is Pharmacoepidemiology ? In: Strom BL, Kimmel SE, Hennessy S editors, *Pharmacoepidemiology*, 5th ed. Chichester, UK: Wiley-Blackwell. 2012:3-22.

- [4] Martin K, Bégau B, Latry P, Miremont-Salamé G, Fourrier A, Moore N. Differences between clinical trials and postmarketing use. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;57:86-92.
- [5] Rogers AS. Adverse drug events: identification and attribution. *Drug Intell Clin Pharm*. 1987; 21:915-20.
- [6] Bégau B. Dictionnaire de Pharmacopépidémiologie ? ARME-Pharmacovigilance Editions, Troisième édition, 1998, 239 p.
- [7] Lacroix I, Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Prescription of drugs during pregnancy in France. *Lancet*. 2000;356:1735-6.
- [8] Lacroix I, Hurault C, Sarramon Mf, Guitard C, Berrebi A, Grau M, Albouy-Cossard C, Bourrel R, Elefant E, Montastruc JI, Damase-Michel C. Prescription of drugs during pregnancy: a study using EFEMERIS, the new French database. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009; 65:839-46.
- [9] Damase-Michel C, Lacroix I, Hurault-Delarue C, Beau Ab, Montastruc JL and EFEMERIS partners. Drug in pregnancy: studies in the French database EFEMERIS. *Thérapie*. 2014; 69:91-100.
- [10] Van Puijnenbroek EP, Bate A, Leufkens HG, Lindquist M, Orre R, Egberts AC. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2002;11:3-10.
- [11] Lugardon S, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Upper gastrointestinal adverse drug reactions and cyclo-oxygenase-2 inhibitors (celecoxib and rofecoxib): a case/non-case study from the French Pharmacovigilance Database. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004;60:673-7.
- [12] Do C, Huyghe E, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JI, Bagheri H. Statins and erectile dysfunction: results of a case/non-case study using the French Pharmacovigilance System Database. *Drug Saf*. 2009;32:591-7.
- [13] Moulis G, Bene J, Sommet A, Sailler L, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JI, French Association Of Pharmacovigilance Centres. Statin-induced lupus: a case/non-case study in a nationwide pharmacovigilance database. *Lupus*. 2012;21:885-9.
- [14] Moulis G, Sommet A, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL, Association Française Des Centres Régionaux De Pharmacovigilance. Is the risk of tumour necrosis factor inhibitor-induced lupus or lupus-like syndrome the same with monoclonal antibodies and soluble receptor? A case/non-case study in a nationwide pharmacovigilance database. *Rheumatology*. 2014;53:1864-71.
- [15] Berlin JA, Cepeda MS, Kim CJ. The use of Metaanalysis in Pharmacoepidemiology. In: Strom BL, Kimmel SE, Hennessy S editors, *Pharmacoepidemiology*, 5th ed. Chichester, UK: Wiley-Blackwell. 2012:709-22.
- [16] Morales DR, Lipworth BJ, Guthrie B, Jackson C, Donnan PT, Santiago VH. Safety risks for patients with aspirin-exacerbated respiratory disease after acute exposure to selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and COX-2 inhibitors: Meta-analysis of controlled clinical trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:40-5.
- [17] Théophile H, Laporte JR, Moore N, Martin KL, Bégau B. The case-population study design: an analysis of its application in pharmacovigilance. *Drug Saf*. 2011;34:861-8.
- [18] Faillie JL, Babai S, Crépin S, Bres V, Laroche ML, Le Louet H, Petit P, Montastruc JL, Hillaire-Buys D, French Pharmacovigilance Centers Network. Pancreatitis associated with the use of GLP-1 analogs and DPP-4 inhibitors: a case/non-case study from the French Pharmacovigilance Database. *Acta Diabetol*. 2014;51:491-7.
- [19] Faillie JL, Azoulay L, Patenaude V, Hillaire-Buys D, Suissa S. Incretin based drugs and risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes: cohort study. *Br Med J*. 2014;348:g2780. doi:10.1136/bmj.g2780

- [20] Martin-Latry K, Bégau B. Pharmacoepidemiological research using French reimbursement databases: yes we can ! *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010;19:256-65.
- [21] Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Palmaro A, Pugnet G, Montastruc JL, Sailer L. French health insurance databases: What interest for medical research? *Rev Med Interne.* 2014, S0248-8663 (14) 01075-3.
- [22] Dukes MNG. *Drug Utilization Studies: Methods and Uses.* WHO Regional Publications, European Series, No 45. 1993, pp 218.
- [23] Evans SJ. Pharmacoepidemiology. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;73:973-8.
- [24] Montastruc F, Retailleau E, Rousseau V, Bagheri H, Montastruc JL. Atropinic burden of prescription forms in France: a study in community pharmacies in 2013. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70:1147-8.
- [25] Montastruc F, Duguet C, Rousseau V, Bagheri H, Montastruc JL. Potentially inappropriate medications and adverse drug reactions in the elderly: a study in a Pharmacovigilance database. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70:1123-7.
- [26] Moulis F, Moulis G, Balardy L, Gerard S, Montastruc F, Sourdets S, Rouge-Bugat ME, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL, Rolland Y, Vellas B. Exposure to Atropinic Drugs and Frailty Status. *J Am Med Dir Assoc.* 2014 Dec 23. pii: S1525-8610(14)00774-9.
- [27] Gallini A, Gardette V, Vellas B, Lapeyre-Mestre M, Andrieu S, Brefel-Courbon C ; Real.Fr/Dsa Group. Persistent use of analgesic medications in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Drugs Aging.* 2013;30:439-45.
- [28] De Souto Barreto P, Lapeyre-Mestre M, Vellas B, Rolland Y. Potential underuse of analgesics for recognized pain in nursing home residents with dementia: a cross-sectional study. *Pain.* 2013;154:2427-31.
- [29] Strom BL, Schinnar R, Hennessy S. Comparative effectiveness research. In: Strom BL, Kimmel SE, Hennessy S editors, *Pharmacoepidemiology*, 5th ed. Chichester, UK: Wiley-Blackwell. 2012:561-79.
- [30] Strom BL, Melmon KL. The use of Pharmacoepidemiology to study beneficial drug effects? In: Strom BL, Kimmel SE, Hennessy S editors, *Pharmacoepidemiology*, 5th ed. Chichester, UK: Wiley-Blackwell. 2012:655-77.
- [31] Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, Grobbee DE, Cass A, Chalmers J, Perkovic V. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2010;375:1875-84.
- [32] Montastruc JL, Sommet A, Lacroix I, Olivier P, Durrieu G, Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, Bagheri H. Pharmacovigilance for evaluating adverse drug reactions: value, organization, and methods. *Joint Bone Spine.* 2006;73:629-32.
- [33] Abenhaim L, Moride Y, Brenot F, Rich S, Benichou J, Kurz X, et al. For The International Primary Pulmonary Hypertension Study Group. Appetite-Suppressant Drugs and the Risk of Primary Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med.* 1996;335:609-616.
- [34] Montastruc JL, Tillement JP. Pharmacovigilance : actualités et perspectives. *Bull Acad Natle Med.* 2012;196:1709-20.
- [35] Edwards IR. Pharmacovigilance. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;73:979-82.
- [36] Olivier P, Montastruc JL. The nature of the scientific evidence leading to drug withdrawals for pharmacovigilance reasons in France. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006;15:808-12.
- [37] Paludetto MN, Olivier-Abbal P, L. Is spontaneous reporting always the most important information supporting drug withdrawals for pharmacovigilance reasons in France? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012;21:1289-94.

- [38] de Bruin ML, Pettersson M, Meyboom RH, Hoes AW, Leufkens HG. Anti-HERG activity and the risk of drug-induced arrhythmias and sudden death. Eur Heart J. 2005;26:590-7.
- [39] Montastruc F, Palmaro A, Bagheri H, Schmitt L, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Role of serotonin 5-HT<sub>2C</sub> and histamine H<sub>1</sub> receptor in antipsychotic-induced diabetes: A pharmacoepidemiological study in VigiBase. Eur Neuropsychopharmacol. 2015;25:1556-65.

## DISCUSSION

### M. Claude JAFFIOL

*Peut-on comparer l'effet sur la qualité de vie et la mortalité des médicaments dont la durée d'observation est très différente ?*

Votre question concerne le manque de recul en termes d'évaluation clinique dans le sens de leur effectivité, comme discuté dans l'article pour les médicaments les plus récemment mis sur le marché. Ces médicaments là (incrétinomimétiques dans le diabète par exemple) ont été mis sur le marché à partir d'études évaluant seulement des critères intermédiaires (glycémie, hémoglobine glyquée) et non des critères cliniques pertinents, morbidité, mortalité, qualité de vie qui sont les seuls à compter pour les malades (et finalement pour le médecin). Contrairement à la logique intuitive, il n'existe pas obligatoirement de lien, sous médicament, entre l'amélioration de ces critères intermédiaires et les critères cliniques. Ceci doit être démontré sous médicament. C'est l'enjeu de la pharmacologie clinique moderne et de la pharmacoépidémiologie. Lorsqu'il existe dans une famille thérapeutique, des médicaments ayant fait la preuve de leur effectivité (comme la metformine dans le diabète), la pharmacoépidémiologie doit recommander ces médicaments. On doit attendre les preuves d'effectivité pour plus tard. Pour le pharmacologue, il n'y a, avant la publication de ces données de pharmacoépidémiologie, aucune raison de privilégier ces médicaments évalués seulement sur des critères intermédiaires.

### M. Alfred SPIRA

*À votre avis est-il envisageable et serait-il utile d'introduire en pharmacoépidémiologie une distinction entre approche explicative et approche pragmatique ?*

La pharmacoépidémiologie est une approche de type pragmatique puisqu'elle prend en compte, tout ce qui est associé à la prise du médicament : différentes formes cliniques de la maladie, autres médicaments ou traitements non médicamenteux, hétérogénéité des patients exposés... Mais, si on se réfère à la distinction essais explicatifs essais pragmatiques, la pharmacoépidémiologie n'est pas concernée puisque ses méthodes vont au-delà des essais cliniques au sens strict du terme. On n'évoque guère ce terme de pragmatique en pharmacoépidémiologie puisque la pharmacoépidémiologie l'est par définition.

