

COMMUNICATION

La pharmaco-épidémiologie : une autre surveillance du médicament

MOTS-CLÉS : PHARMACOÉPIDÉMIOLOGIE. PHARMACOVIGILANCE

Pharmacoepidemiology : an another kind of drug surveillance

KEY-WORDS: PHARMACOEPIDEMIOLOGY. PHARMACOVIGILANCE

Antoine PARIENTE *

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article

RÉSUMÉ

La pharmaco-épidémiologie est une branche de la pharmacologie médicale définie comme « l'étude de l'utilisation et des effets bénéfiques et indésirables des médicaments en population destinée à favoriser leur bon usage et ainsi permettre d'améliorer la santé publique ». Cette définition la rattache justement à la santé publique et permet de montrer en quoi la pharmaco-épidémiologie complète la pharmacovigilance, d'avantage centrée sur l'étude des effets indésirables. À l'aide de plusieurs exemples d'actualité, l'auteur montre comme la pharmaco-épidémiologie permet une évaluation des risques mais aussi des bénéfices des médicaments en situation réelle d'utilisation.

SUMMARY

Pharmacoepidemiology is a branch of medical pharmacology defined as " the study of use and beneficial and adverse drug effects in order to promote their proper use and allow to improve public health. " This definition underlines the links between pharmacoepidemiology and public health and helps to show how pharmacoepidemiology extends the conclusion of pharmacovigilance, which is only the study of adverse drug reactions. Using several current

* Service de Pharmacologie Médicale. Inserm U657 « Pharmaco-épidémiologie et Impact des Produits de Santé sur les Populations ». CHU de Bordeaux, Université de Bordeaux ; e-mail : antoine.pariente@u-bordeaux.fr

Tirés à part : Professeur Antoine PARIENTE, même adresse

Article reçu le 3 avril 2015.

examples, the author shows how pharmacoepidemiology allows drug risk assessment but also to investigate drug benefits during real drug use.

La pharmaco-épidémiologie est une branche de la pharmacologie médicale définie comme « l'étude de l'utilisation et des effets bénéfiques et indésirables des médicaments en population destinée à favoriser leur bon usage et ainsi permettre d'améliorer la santé publique ». Cette définition la rattache justement à la santé publique et permet de montrer en quoi la pharmaco-épidémiologie complète la pharmacovigilance, d'avantage centrée sur l'étude des effets indésirables.

Toutes deux participent à l'exercice de surveillance de l'utilisation du médicament et de son impact sur la santé publique, exercice rendu nécessaire par les différences existantes entre la population des patients étudiée dans les essais cliniques (ou population cible) et celle finalement traitée après la commercialisation d'un médicament (ou population rejointe, et par les différences existantes entre les modalités d'utilisation du médicament dans les essais cliniques (ou utilisation cible) et les modalités de son utilisation dans la population rejointe après commercialisation (ou utilisation rejointe). C'est la somme de ces différences (patients plus nombreux, plus âgés, plus malades, traités plus (ou moins) longtemps, à des posologies plus (ou moins) élevées, en association avec des médicaments plus ou moins contre-indiqués) qui, susceptible de compromettre le caractère favorable du rapport bénéfice risque établi dans les essais cliniques, rend primordial l'exercice de la surveillance du médicament en population.

La pharmaco-épidémiologie, discipline individualisée il y a une trentaine d'années, n'a d'ailleurs été intégrée à cet exercice en France que très récemment, et son caractère indispensable dans cet exercice n'a été largement admis qu'au titre des leçons à tirer du scandale du Mediator®. Historiquement, l'évaluation du médicament en population, donc après sa commercialisation, reposait sur les seules vigilances : pharmacovigilance, destinée à identifier précocement des effets indésirables non détectés au stade des essais cliniques, et addictovigilance (autrefois pharmacodépendance), destinée à identifier les risques d'addiction liés à l'utilisation des médicaments. Ces activités de vigilance reposent sur une analyse individuelle, clinique et pharmacologique, de cas d'événements indésirables observés en situation de soins courants. Cette analyse approfondie est destinée à estimer la plausibilité d'une responsabilité médicamenteuse dans la survenue d'événements de santé. Cette détermination de responsabilité apparaît simple pour certains événements, comme les événements immuno-allergiques par exemple. Elle s'avère en revanche extrêmement complexe pour les événements connaissant des facteurs de risques bien établis, ceux-ci constituant alors toujours des alternatives crédibles à l'hypothèse de responsabilité médicamenteuse. L'étude des événements indésirables cardiovasculaires permet d'illustrer cette difficulté. La survenue d'un infarctus du myocarde survenant chez une femme jeune, sans antécédent ni facteur de risque cardiovasculaire, utilisatrice de contraceptifs oraux, conduira facilement à rechercher une prise

médicamenteuse à risque. Pourtant et quand bien même le produit utilisé serait identique et également responsable, le même infarctus, survenant chez un homme de 65 ans, arthrosique, en surpoids, sédentaire et fumeur, conduira rarement à rechercher une cause médicamenteuse. Cette situation est typiquement celle rencontrée également dans le cas des valvulopathies observées chez des patients ayant consommé du Mediator®. En l'absence de pièce opératoire et d'anomalies échographiques spécifiques, il était difficile de suspecter une responsabilité médicamenteuse dans la survenue de valvulopathie observée chez des sujets de plus de 50 ans et présentant des facteurs de risque cardiovasculaire multiple. Dans ce contexte, les alertes émises par la pharmacovigilance sur la seule foi du mécanisme d'action du médicament et en l'absence (ou la quasi absence) de cas rapportés n'ont jamais été entendues.

La capacité de la pharmacovigilance à confirmer l'existence d'un risque médicamenteux apparaît ainsi limitée dans certaines situations. En permettant d'évaluer, en population et par des méthodes comparatives, quelle augmentation (ou diminution) du risque de présenter un événement de santé peut être associée à l'usage d'un médicament, la pharmaco-épidémiologie constitue alors le meilleur complément à la pharmacovigilance. Elle permet en tout premier lieu d'étudier les modalités d'utilisation du médicament en population, et d'en surveiller l'éventuel mésusage quand une utilisation apparaît trop forte par rapport à l'attendu ou quand un médicament présente un potentiel de détournement et d'abus particulier. Ce sont ces études qui, de façon répétées, démontrent la persistance, voire la recrudescence, d'une mauvaise utilisation des antibiotiques. Ce sont ces études, encore, qui permettent malheureusement de mettre en évidence l'absence d'efficacité des mesures mises en place pour diminuer la fréquence d'utilisation des benzodiazépines [1]. Y sont bien sûr associées des études de surveillance de risque. Celles-ci peuvent permettre d'établir et de quantifier l'existence de risques, comme ce fut le cas en particulier concernant évidemment le Médiator® et le risque de valvulopathie [2] ou les anorexigènes et le risque d'hypertension artérielle pulmonaire [3]. Sans que cela ait fait l'objet d'autant de médiatisation, elles ont permis d'établir d'autres risques pour lesquelles une responsabilité causale du médicament apparaissait évidente, comme le risque de chutes graves chez la personne âgée associé à l'utilisation de benzodiazépines [4], le risque d'hypoglycémie lié à l'emploi du tramadol [5], ou encore le risque de narcolepsie lié à la vaccination anti H1-N1 effectuée dans le cadre de la campagne de vaccination massive de 2010 [6]. Dans ces deux dernier cas, l'action complémentaire des deux surveillances est patent, cliniciens et experts en pharmacovigilance étant à l'origine des signaux ayant conduit à la réalisation d'études pharmaco-épidémiologiques confirmatoires. Dans le dernier de surcroît, c'est l'exercice d'une pharmaco-épidémiologie coordonné à l'échelon européen qui a permis d'obtenir rapidement une confirmation et une quantification du risque. Les études de pharmaco-épidémiologie peuvent également retrouver des associations qui, malgré la concordance des études dans le domaine, restent sujettes à controverse, la responsabilité du médicament dans la survenue de l'effet restant débattue

comme dans le cas de l'association entre benzodiazépine et risque de démence [7, 8] ou, enfin, permettre d'exclure l'existence de risques dans des situations où l'étude du mécanisme d'action du médicament ou l'observation de cas particuliers chez certains patients avaient pu faire naître des craintes concernant la sécurité d'un produit [9, 10]. Dans tous ces cas, elles assurent un complément indispensable de la pharmacovigilance, tant en termes de confirmation et de quantification de risque, que d'exclusion de risques suspectés qui, sur une considération trop rapide de rapports de cas, auraient pu conduire à restreindre l'accès au médicament, voire à en faire cesser la commercialisation.

Il serait cependant réducteur de ne considérer la pharmaco-épidémiologie que sous l'angle des études d'utilisation et des études de risque. Cette discipline permet également, dans la surveillance du médicament, la détection de bénéfices inconnus initialement. Le coup d'éclat en la matière (de nombreux autres exemples peuvent être trouvés) reste la mise en évidence, avant la conduite de tout essai clinique, d'un effet cardio-protecteur potentiel de l'aspirine par le *Boston Collaborative Drug Surveillance Group* en 1974 [11]. Il est d'autant plus intéressant qu'il est difficile à réfuter, et qu'il est un exemple de grande valeur quand il s'agit de convaincre de l'intérêt pour l'évaluation du médicament des études observationnelles de type pharmaco-épidémiologique. Dans ce domaine où les essais cliniques règnent en maître, l'argument du manque de validité des études observationnelles lié à la présence de biais est parfois brandi avant toute tentative d'évaluation correcte de l'apport de ces études. C'est une erreur et, au vu des récentes démonstrations des limites des essais cliniques pour la démonstration de risque liés à l'emploi de médicament, c'est désormais une faute. L'intérêt de la surveillance et de l'observation du médicament en vraie vie est tel qu'il est maintenant conjointement utilisé par le Comité Economique des Produits de Santé et les laboratoires pour négocier de remboursements à faire à l'Assurance-Maladie en cas d'efficacité ou de sécurité inférieure à l'attendu considéré au moment de la fixation du prix. Patients, professionnels de santé, et maintenant contribuables ne peuvent donc que se réjouir de cette intégration désormais systématique de la pharmaco-épidémiologie dans la surveillance du médicament en France. Nous n'avions-il est vrai, en comparaison aux autres pays d'Europe, souvent que deux à trois décennies de retard. Leur participation à des projets européens a permis à des équipes de recherche française de combler en partie le retard dans ce domaine ; la plus large ouverture à la recherche des bases de l'Assurance-Maladie, qui semble actuellement en bonne voie, est indispensable pour parachever cette démarche. Elle permettra à la France, là-encore, de se placer dans une situation identiques à celles de ces partenaires européens et permet d'entrevoir quelle sera la surveillance du médicament de demain : une surveillance mêlant efficacement pharmacovigilance et pharmaco-épidémiologie, et exercée conjointement à l'échelon national et à l'échelon européen.

RÉFÉRENCES

- [1] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. 2013.
- [2] Weill A, Paita M, Tuppin P, Fagot J, Neumann A, Simon D, et al. Benfluorex and valvular heart disease: a cohort study of a million people with diabetes mellitus. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010;19(12):1256-62.
- [3] Abenham L, Moride Y, Brenot F, Rich S, Benichou J, Kurz X, et al. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. *New Engl J Med.* 1996;335(9):609-16.
- [4] Pariente A, Dartigues JF, Benichou J, Letenneur L, Moore N, Fourrier-Réglat A. Benzodiazepines and injurious falls in community dwelling elders. *Drugs Aging.* 2008;25(1):61-70.
- [5] Fournier JP, Azoulay L, Yin H, Montastruc JL, Suissa S. Tramadol Use and the Risk of Hospitalization for Hypoglycemia in Patients With Noncancer Pain. *JAMA Int Med.* Published online Dec 8, 2014.
- [6] Dauvilliers Y, Arnulf I, Lecendreux M, Monaca Charley C, Franco P, Drouot X, et al. Increased risk of narcolepsy in children and adults after pandemic H1N1 vaccination in France. *Brain.* 2013;136(8):2486-96.
- [7] Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, Kurth T, Verdoux H, Tournier M, et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ.* 2014;349:g5205.
- [8] Billioti de Gage S, Begaud B, Bazin F, Verdoux H, Dartigues J-F, Peres K, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ.* 2012;345:e6231.
- [9] Blin P, Lassalle R, Dureau-Pournin C, Ambrosino B, Bernard Ma, Abouelfath A, et al. Insulin glargine and risk of cancer: a cohort study in the French National Healthcare Insurance Database. *Diabetologia.* 2012;55(3):644-53.
- [10] Salvo F, Bazin F, Kostrzewa A, Bandre C, Robinson P, Moore N, et al. Fibrates and Risk of Cancer in Tissues with High PPAR-alpha Concentration: A Nested Case-Control Study. *Drug Saf.* 2014;37(5):361-8.
- [11] Boston collaborative drug surveillance group. Regular Aspirin Intake and Acute Myocardial Infarction. *BMJ.* 1974;1:440-3.

