

COMMUNICATION

La pharmaco-épidémiologie : ombres et lumières

MOTS-CLÉS : PHARMACOÉPIDEMIOLOGIE. PHARMACOVIGILANCE. EFFETS SECONDAIRES INDÉSIRABLES DES MÉDICAMENTS. SANTÉ PUBLIQUE

Pharmacoepidemiology : lights and shadows

KEY-WORDS: PHARMACOEPIDEMIOLOGY. PHARMACOVIGILANCE. DRUG-RELATED SIDE EFFECTS AND ADVERSE REACTIONS. PUBLIC HEALTH

Joan-Ramon LAPORTE *, Eduardo DIOGENE

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

Les effets indésirables des médicaments sont une cause importante de maladie et de mortalité. Ils causent 5 à 10 % des consultations de médecine de ville et 5 à 10 % des hospitalisations et seraient la troisième ou la quatrième cause de mortalité (après les infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux et le cancer). Cela est un échec de la médecine contemporaine. L'objet de la pharmacoépidémiologie concerne l'étude de l'usage des médicaments dans la population et de ses conséquences sur la santé publique. Les auteurs décrivent les quatre grandes étapes de l'histoire récente de la pharmacovigilance. La première a identifié, grâce à la notification spontanée, de nombreux effets indésirables des médicaments mais sans estimation d'incidence ou de risque. La recherche épidémiologique observationnelle a façonné la pharmacovigilance de deuxième génération, apportant la connaissance de l'incidence et des risques relatifs et absolus, essentielle pour la prise de décisions de santé publique. La méta-analyse d'essais cliniques constitue la pharmacovigilance de troisième génération : dans les dernières années elle a contribué à la connaissance des effets indésirables médicamenteux relativement fréquents à grand impact sur la santé publique. La recherche sur le big data sera sûrement la base de la pharmacovigilance de quatrième génération.

* Fundació Institut Català de Farmacologia, WHO Collaborating Centre for Research and Training in Pharmacoepidemiology, Catalan Centre of Pharmacovigilance, Dept of Pharmacology, Therapeutics and Toxicology, Universitat Autònoma de Barcelona and Clinical Pharmacology Service, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Espagne

Tirés à part : Professeur Joan-Ramon LAPORTE, e-mail : jrl@icf.uab.cat
Article reçu le 1^{er} avril 2015.

SUMMARY

Adverse drug reactions are a major cause of illness and death. They cause 5-10 % of general practice consultations and 5 to 10 % of hospital admissions and would be the third or fourth cause of death (after heart attack, stroke and cancer). It is a failure of contemporary medicine. The purpose of pharmacoepidemiology is the study of drug use in populations and its impact on public health. The author describes the four stages of the recent history of pharmacovigilance. The first, spontaneous reporting, has identified many adverse drug reactions but cannot provide with incidence or risk estimates. Observational epidemiological research has shaped second generation pharmacovigilance, providing incidence and relative and absolute risks which are essential for public health decision taking. The meta-analysis of clinical trials would be third-generation pharmacovigilance: it has contributed to the understanding of relatively common adverse drug reactions with great impact on public health. Research on big data will surely be the basis of the fourth generation of pharmacovigilance.

L'objet de la pharmacoépidémiologie concerne l'étude de l'usage des médicaments dans la population et de ses conséquences sur la santé publique. Les médicaments modernes ont montré une « efficacité », c'est-à-dire, une probabilité de supériorité sur le placebo sur une variable clinique plus ou moins pertinente, dans des essais cliniques dont les participants ressemblent peu à ceux de la pratique clinique habituelle. Les patients participant aux essais cliniques sur les nouveaux médicaments sous-représentent les âges extrêmes, les patients avec d'autres pathologies concomitantes, ceux qui reçoivent d'autres médicaments à part le médicament évalué, et les moins motivés. Le tableau 1 est un résumé des différences entre les conditions dans lesquelles l'efficacité est mesurée dans les essais cliniques, et celles de la pratique clinique. En anglais, on utilise le mot *effectiveness*, en espagnol *efectividad*, et en catalan *efectivitat* pour désigner l'efficacité dans la pratique clinique. Nous nous demandons si *effectivité* pourrait être un néologisme convenable en français.

Les effets indésirables des médicaments (EIM) sont une cause importante de maladie et de mortalité. Ils causent 5 à 10 % des consultations de médecine de ville [1] et 5 à 10 % des hospitalisations [2]. Globalement, dans les pays développés, les EIM seraient la troisième [3] ou la quatrième cause de mortalité (après les infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux et le cancer, bien avant le diabète, les bronchopneumopathies chroniques obstructives et les accidents de circulation). Ce résultat, fruit d'une révision systématique d'études hétérogènes [4], est probablement une sous-estimation, parce que dans la plupart des études originales on a comptabilisé seulement des décès diagnostiqués comme induits par un ou plusieurs médicaments. La contribution étiologique aujourd'hui bien établie des médicaments à une variété de conditions avec un taux d'incidence relativement élevé (par exemple, fractures de hanche, accidents de circulation, démences, favorisés par les sédatifs, les antihistaminiques, les antidépresseurs et autres) n'a pas été prise

en compte dans l'estimation de la charge de morbidité induite par les médicaments. D'autre part, dans les 15 à 20 dernières années, nous avons assisté à la croissance vertigineuse d'une poly-médication massive chez les personnes âgées [5], ce qui rend les interactions médicamenteuses plus probables, et contribue à augmenter la « fraction étiologique » des médicaments sur les problèmes de santé publique.

Certes, en toute rigueur, les causes immédiates de décès (par exemple, infarctus du myocarde) ne peuvent pas être classées avec des causes non-immédiates (par exemple, un médicament qui induit un infarctus). Néanmoins, ces chiffres reflètent que la morbidité et la mortalité causées par les médicaments sont un important problème de santé publique qui en plus est apparemment négligé. Ceci est un double échec de la médecine contemporaine.

Cinquante années de pharmacovigilance — Des rapports anecdotiques au *big data*

La pharmacovigilance, ou « détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des effets indésirables des médicaments ... » [6], est née il y a 50 ans [7], comme une réaction à la tragédie de la thalidomide. La phocomélie est une malformation très rare. Cette rareté a été justement ce qui a attiré l'attention et a aidé à soupçonner et établir la relation de causalité entre l'exposition *in utero* à la thalidomide et cette grave malformation, même si aucun système de surveillance n'était pas en place. Dans ses premières années, la pharmacovigilance s'est basée sur les données des rapports anecdotiques et des séries de cas. La déclaration spontanée repose sur le jugement clinique. Celui-ci attire l'attention préférentielle à des événements rares, de sorte qu'une maladie rare est plus susceptible d'être signalée qu'une condition plus commune. Les maladies qui ont attiré l'intérêt des systèmes de pharmacovigilance dans les années soixante et au début des années soixante-dix sont généralement de faible incidence (1 à 20 par million par année) : [8] dyscrasies hématologiques, réactions anaphylactiques, insuffisance hépatique aiguë, et réactions cutanées sévères. La notification spontanée, base de la *pharmacovigilance de première génération*, a identifié de nombreux effets indésirables des médicaments et a permis de connaître leur cours clinique et leur pronostic. Elle continue à le faire. Toutefois, elle ne fournit pas des estimations d'incidence ou de risque.

Depuis les années soixante-dix, les données de notification spontanée ont été liées indirectement à des données de consommation et d'incidence d'hospitalisations, par exemple dans l'étude du risque de maladie thromboembolique liée aux contraceptifs oraux (CO) [9], d'acidose lactique liée à la phénformine [10], ou de crise asthmatique grave lié à l'isoprénaline à haute dose [11].

Ces études ont été bientôt suivies par les premières études cas-témoins, par exemple, sur les cancers hormono-dépendants et les contraceptifs oraux ou la thérapie de remplacement hormonale, les accidents routiers et les hypnotiques et sédatifs [12] ou l'infarctus du myocarde et les contraceptifs oraux [13]. Peu à peu, l'intérêt s'est déplacé des effets rares et inattendus à la contribution étiologique des médicaments sur l'apparition de maladies communes, et d'un point de vue clinique à un point de

vue plus épidémiologique. La pertinence des taux d'incidence et des risques relatifs et absolus a été de plus en plus reconnue. Il est devenu clair que si un seul médicament ou groupe de médicaments était responsable de 5 % de tous les infarctus (incidence de 2 000-2 500 cas par million et par an [14]), il causerait beaucoup plus de victimes qu'un médicament provoquant, par exemple, 80 % des cas de syndrome de Stevens-Johnson (incidence d'1 cas par million et par an [15]).

À la fin des années soixante-dix et dans les années quatre-vingt, les premières études reliant les registres d'ordonnances ou de dispensations avec des données cliniques extraites des fichiers des patients ont stimulé la recherche observationnelle en pharmacovigilance. La pharmacoépidémiologie, qui a bénéficié de l'énorme progrès des technologies informatiques, a joué un rôle plus que complémentaire de la notification spontanée.

Dans une perspective historique, la recherche épidémiologique observationnelle a façonné la *pharmacovigilance de deuxième génération*. Elle a apporté la connaissance de l'incidence et des risques relatifs et absolus, qui est essentielle pour la prise de décisions de santé publique.

Parfois, les effets indésirables importants sont découverts dans des essais cliniques. En 1991, un essai clinique a montré que, contrairement à l'opinion dominante à cette époque, le traitement anti arythmique après infarctus du myocarde augmente la mortalité [16]. D'autres essais cliniques ont identifié, et précisé la magnitude du risque et le taux d'incidence de nombreux EIM graves et de haute incidence : par exemple, insuffisance cardiaque liée à la doxazosine [17], mortalité par cancer liée à l'ézétimibe [18], ou cancer du sein, accident vasculaire cérébral et infarctus du myocarde liés au traitement hormonal substitutif [19]. En plus, depuis 2004, plusieurs effets indésirables importants ont été découverts dans des méta-analyses d'essais cliniques. Quelques exemples seraient une augmentation de la mortalité cardiovasculaire sous époétines à haute dose [20], une augmentation du comportement suicidaire chez les enfants et adolescents sous antidépresseurs ISRS [21], des tentatives de suicide chez les adultes avec la paroxétine [22], l'infarctus du myocarde avec le rosiglitazone [23] ou avec les anticholinergiques inhalés [24], maladies vasculaires cérébraux et augmentation de la mortalité chez les personnes âgées recevant des neuroleptiques, [25] fibrillation auriculaire par bisphosphonates [26, 27], ou augmentation du risque de diabète avec les statines. [28] L'ampleur des risques enregistrés dans les essais cliniques ne serait pas nécessairement la même que dans la pratique clinique. En principe, une incidence plus élevée et un pronostic moins bon seraient à prévoir chez les patients de la pratique réelle. La méta-analyse d'essais cliniques constitue la *pharmacovigilance de troisième génération* : elle a contribué énormément à la connaissance d'EIM avec un grand impact sur la santé publique.

La digitalisation de l'information clinique a permis élargir la recherche sur les bases de données administratives sanitaires. Deux initiatives méritent une attention particulière, une dans un pays avec un système de santé publique avec couverture

universelle, et l'autre aux États-Unis. Au Danemark, le Registre National Danois de Prescription (DNPR) contient les données individuelles de tous les résidents au pays, y compris les résidents des établissements de soins de longue durée [29]. Le DNPR est lié à d'autres sources de données couvrant aussi toute la nation (par exemple, registre de la population, registre de patients sur toutes les hospitalisations, les causes de décès, les conditions psychiatriques, les naissances, la dialyse et la transplantation) à travers un numéro unique d'identification du patient [30]. Cela a permis une recherche observationnelle formelle sur la totalité de la population, le must de la recherche épidémiologique pragmatique.

Aux États-Unis, le projet Mini-Sentinel dirigé par la FDA vise à une utilisation secondaire élargie des histoires cliniques digitalisées (HCD) et des ordres administratifs dans les systèmes d'assurance médicale. Mini-Sentinel est un système national (non universel) où chaque organisation de soins de santé partenaire développe et maintient ses propres données, dans un format commun. La confidentialité des données des patients est protégée, les protocoles sont affichés pour commentaires publics, et les chercheurs sont exempts de conflits d'intérêt [31].

D'autre part, des travaux récents montrent l'intérêt de ressources non traditionnelles générées par les patients via Internet, y compris les réseaux sociaux en ligne — expériences partagées explicitement par des patients via des forums de santé [32], Twitter, Facebook, et blogs de patients —, et des données sur utilisation de médicaments qui sont implicitement contenues dans d'autres moteurs de recherche populaires [33]. Un comité scientifique de la FDA a recommandé la recherche de nouvelles stratégies de pharmacovigilance basées sur l'analyse du trafic via Internet [34]. Des études récentes ont suggéré que cette stratégie reliée à la notification spontanée et aux résultats de la recherche observationnelle peut améliorer la détection d'EIM de 19 % [35]. La recherche sur le *big data* sera sûrement la base de la *pharmacovigilance de quatrième génération*.

Chaque nouvelle stratégie dans le développement historique de la pharmacovigilance a été construite sur la connaissance et l'expérience accumulée dans les étapes précédentes. La déclaration spontanée donne un aperçu clinique de signes et symptômes, le cours temporel et le pronostic. La recherche observationnelle fournit des risques relatifs et, dans les études prospectives, des taux d'incidence. La méta-analyse d'essais cliniques fournit des taux d'incidence et des risques absolus, bien que dans des populations généralement plus saines, comparées à celles de la pratique clinique.

Les EIM surviennent dans un contexte qui est loin des régulateurs

La plupart des médicaments à usage général en médecine de ville (par exemple, inhibiteurs de la pompe à protons, statines, antiagrégants plaquettaires, hypnotiques et sédatifs, antidépresseurs) peuvent avoir des marges de sécurité acceptables pour les patients non représentatifs inclus dans les essais cliniques sur lesquels se base l'autorisation de mise sur le marché. Cependant, leur rapport bénéfice/risque

est moins favorable chez les patients à faible risque, parmi lesquels les valeurs de NNT (nombre de patients qu'il faut traiter pour prévenir ou pour guérir un cas) sont hautes, par exemple avec les statines en prévention primaire ou avec les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase dans la démence. Chez ces patients, le médicament peut être inefficace (par exemple, les antidépresseurs dans la dépression légère ou modérée), ou même non nécessaire quand il est utilisé pour de longues périodes (par exemple, les bisphosphonates [36], la double anti agrégation plaquettaire [37]). Les médicaments sont particulièrement dangereux chez les patients âgés prenant plusieurs principes actifs. Leur sécurité doit être examinée dans le contexte de leur utilisation en pratique réelle. En fait, on ne peut faire face à l'épidémie d'effets indésirables qu'en favorisant une utilisation plus salutaire de médicaments.

Les EIM avec un impact plus élevé sur la santé publique sont de type A, c'est-à-dire logiquement prévisibles sur la base de son action pharmacologique et rattachés à la dose. Ils peuvent être largement évités par une prescription prudente et individualisée pour chaque patient. Cela dépend des priorités du système de santé, de la régulation du marché pharmaceutique, de la qualité des informations sur médicaments et thérapeutiques et de la formation des prescripteurs, la formation continue et tant d'autres facteurs.

D'autre part, les études observationnelles et les essais cliniques se concentrent généralement sur une variable d'exposition (voire un médicament) et sur un seul résultat ou variable, alors que les patients ont généralement plus d'un problème clinique et sont exposés à de multiples médicaments. Le suivi du médicament dans sa vie réelle au niveau local est crucial. L'engagement des organisations de soins de santé à cette fin est essentiel : les systèmes de soins de santé devraient être responsables de la production d'une information équilibrée sur les médicaments qu'ils usent, de la promotion d'une formation continue indépendante de l'industrie pharmaceutique parmi ses prescripteurs, et de l'évaluation et de la vérification des effets des nouveaux médicaments en pratique clinique. Les centres régionaux de pharmacovigilance devraient collaborer étroitement avec les systèmes de santé pour la promotion d'une prescription plus salutaire des médicaments.

RÉFÉRENCES

- [1] Gandhi TK, Weingart SN, Borus J, Seger AC, Peterson J, Burdick E, et al. Adverse drug events in ambulatory care. *N Engl J Med.* 2003;348:1556-64.
- [2] Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Bégaud B for the French Pharmacovigilance Centres. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. *BMJ.* 2000;320:1036.
- [3] Gotzsche PC. Deadly medicines and organised crime. How big pharma has corrupted healthcare. Radcliffe, London, 2013:259-60.
- [4] Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. A meta-analysis of prospective studies. *JAMA.* 1998;279:1200-05.

- [5] Nyborg G, Straand J, Brekke M. Inappropriate prescribing for the elderly — A modern epidemic? *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;67:1085-94.
- [6] [En ligne] Disponible sur : <http://www.ispe.org/glossary?term=Pharmacovigilance> (consulté le 28 décembre 2014).
- [7] Anonymous. Telling stories about medicines safety. *Drug and Ther Bull.* 2014;52[11]1.
- [8] Böttiger LE, Nordlander M, Strandberg I, Westerholm B. Deaths from drugs. An analysis of drug-induced deaths reported to the Swedish Adverse Drug Reaction Committee during a five-year period (1966-1970). *J Clin Pharmacol.* 1974;14:401-07.
- [9] Inman WHW, Vessey MP, Westerholm B, Engelund A. Thromboembolic disease and the steroidal content of oral contraceptives. A report to the Committee on Safety of Drugs. *BMJ* 1970;2:203-09.
- [10] Bergman U, Boman G, Wiholm B-E. Epidemiology of adverse drug reactions to phenformin and metformin. *BMJ* 1978;2:464-66.
- [11] Stolley PD. Asthma mortality: why the United States was spared an epidemic of deaths due to asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1972;105:883-90.
- [12] Skegg DCG, Richards SM, Doll R. Minor tranquilisers and road accidents. *BMJ* 1979; 1:917-19.
- [13] Slone D, Shapiro S, Kaufman DW, Rosenberg L, Miettinen OS, Stolley PD. Risk of myocardial infarction in relation to current and discontinued use of oral contraceptives. *N Engl J Med.* 1981;305:420-24.
- [14] Roger VL. Epidemiology of myocardial infarction. *Med Clin North Am.* 2007;91:537-ix. doi:10.1016/j.mcna.2007.03.007.
- [15] Roujeau J-C, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med.* 1995; 333:1600-07.
- [16] Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters R W, Obias-Manno D, Barker AH, et al., and The Cast Investigators. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med.* 1991;324:781-88.
- [17] The Allhat Officers And Coordinators For The Allhat Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA.* 2000;283:1967-75.
- [18] Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al., for the seas investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2008;359:1343-56.
- [19] Beral V, Banks E, Reeves G. Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. *Lancet.* 2002;360:942-44.
- [20] Phrommintikul A, Haas SJ, Elsik M, Krum H. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet.* 2007;369:381-88.
- [21] Whittington C J, Kendall T, Fonagy P, Cottrell D, Cotgrove A, Boddington E. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet.* 2004;363:1341-45.
- [22] Aursnes I, Tvette IF, Gaasemyr J, Natvig B. Suicide attempts in clinical trials with paroxetine randomised against placebo. *BMC Medicine.* 2005;3:14.
- [23] Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2007;356:2457-71.

- [24] Singh S, Loke YK, Furberg CD. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2008;300:1439-50.
- [25] Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA*. 2005;294:1934-43.
- [26] Loke YK, Jeevanantham V, Singh S. Bisphosphonates and atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Drug Saf*. 2009;32:219-28.
- [27] Sharma A, Chatterjee S, Arbab-Zadeh A, Goyal S, Lichstein E, Grosh J, Aikat S. Risk of serious atrial fibrillation and stroke with use of bisphosphonates: evidence from a meta-analysis. *Chest*. 2013;144:1311-22.
- [28] Swerdlow DI, Preiss D, Kuchenbaecker KB, Holmes MV, Engmann JEL, Shah T, Sofat R, Stender S, et al. HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and bodyweight: evidence from genetic analysis and randomised trials. *Lancet*. 2015;385:351-61.
- [29] Kildemoes HW, Snørensens HT, Hallas J. The Danish National Prescription Registry. *Scand J Public Health*. 2011;39(Suppl 7):38-41.
- [30] Olesen JB, Lip GYH, Kamper A-L, Hommel K, Køber L, Lane DA, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012 ; 367:625-35. DOI: 10.1056/NEJMoa1105594. Supplementary Appendix.
- [31] Psaty BM, Breckenridge AM. Mini-Sentinel and regulatory Science — Big data rendered fit and functional. *N Engl J Med*. 2014;370:2165-67.
- [32] Demonaco HJ. Patient- and physician-oriented web sites and drug surveillance: bisphosphonates and severe bone, joint, and muscle pain. *Arch Intern Med*. 2009;169:1164-66.
- [33] White RW, Harpaz R, Shah NH, Dumouchel W, Horvitz E. Toward enhanced pharmacovigilance using patient-generated data on the Internet. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;96:239-46.
- [34] Science board subcommittee: Review of the FDA/CDER Pharmacovigilance Program (Prepared for the FDA Science Board May 2011). [En ligne] Disponible sur : <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/ScienceBoardtotheFoodandDrugAdministration/UCM276888.pdf>
- [35] White RW, Tatonetti NP, Shah NH, Altman RB, Horvitz E. Web-scale pharmacovigilance: listening to signals from the crowd. *JAMA*. 2013;20:404-08.
- [36] Black DM, Bauer DC, Schwartz AV, Cummings SR, Rosen CJ. Continuing bisphosphonate treatment for osteoporosis — For whom and for how long? *N Engl J Med*. 2012;366:2051-53.
- [37] Holtzman NA. Chronicle of an unfortold death. *Arch Intern Med*. 2012;172:1174-78.