

UE11 – Physio-Pharmaco – cours n°7 15/03/2019 Pr Florentia Kaguelidou florentia.kaguelidou@aphp.fr	RT : MONGE Guillaume et MOREAU Rémi RL : MIRAT Aurore
---	---

Pharmaco-épidémiologie

Plan :

- I. **Contexte**
 - A. Pharmacologie clinique
 - B. Facteurs influençant l'action des médicaments
 - C. Développement du médicament

- II. **Sécurité du médicament**
 - A. Les débuts
 - B. Sécurité d'emploi

- III. **Pharmacovigilance (PV)**
 - A. Système National de PV
 - B. Bases de déclarations spontanées de PV
 - C. Types d'études sur les données de PV
 - D. Génération automatique des signaux
 - E. Limites

- IV. **Pharmaco-épidémiologie**
 - A. Études comparatives et sécurité d'emploi
 - i. Cohortes
 - ii. Cas-témoins
 - B. Les défis de la recherche observationnelle
 - C. Erreurs aléatoires = Hasard
 - D. Erreurs systématiques = Biais
 - E. Évaluation des bénéfices/risques d'un médicament

Mot du RT : La prof a bien insisté sur le fait qu'elle ne demandait pas de connaître le cours par cœur mais elle veut qu'on ait une bonne idée de ce qu'est la PV aujourd'hui et comment on peut utiliser les informations collectées. Enjoy 😊

I. Contexte

La pharmacologie est la science des effets et du devenir des médicaments dans l'organisme. Attention, il ne faut pas la confondre avec la pharmacie, qui est définie par la fabrication et la dispensation des médicaments.

On distingue également les notions de pharmacologie clinique, pharmacovigilance et pharmacoépidémiologie, pharmacogénétique (variation génétique qui impacte le médicament), pharmaco-économie (impact économique que représente la consommation du médicament) et pharmacologie sociale (mésusage, impact social en rapport avec la réticence envers la vaccination de la rougeole actuellement par exemple).

A. Pharmacologie clinique

Aussi appelée pharmacologie expérimentale, elle s'intéresse à deux notions fondamentales : la pharmacocinétique et la pharmacodynamie.

La pharmacocinétique est l'action de l'organisme sur le médicament : son absorption et son devenir dans l'organisme. Elle se décompose en 4 phases (ADME) : Absorption, Distribution, Métabolisme et Elimination. Tandis que la pharmacodynamie correspond à l'action du médicament sur l'organisme et renvoie alors aux effets bénéfiques et indésirables du médicament.



La pharmacocinétique renvoie à la relation entre la dose et la concentration du médicament dans l'organisme et la pharmacodynamie renvoie à la relation entre la concentration et l'efficacité du médicament.

On observe une grande variabilité de ces deux paramètres en fonction bien-sûr des différents médicaments mais aussi en fonction des individus.

B. Facteurs influençant l'action des médicaments

La variabilité d'action des médicaments entre les individus s'explique par de multiples facteurs :

- **Facteurs physiologiques :**
 - âges extrêmes (les médicaments sont évalués chez des adultes moyens et leur action est différente chez une personne âgée qui n'a pas la même fonction rénale, pareil pour les enfants)
 - la grossesse (volémie différente)
 - le sexe
- **Facteurs pathologiques :** il peut y avoir une altération de la PK en cas d'insuffisance chronique (rénale/hépatique), d'inflammation, d'immunosuppression, de sepsis...

- **Facteurs génétiques** : polymorphisme qui impacte le métabolisme des médicaments (le médicament reste plus ou moins longtemps dans le métabolisme) ou sur les transporteurs (absorption digestive des médicaments).
- **Interactions médicamenteuses** : association avec des co-médicaments
- **Homéopathie** : sous-estimée
- **Nutrition-environnement** : tabac, plantes, alimentation (le pamplemousse par exemple affecte beaucoup le métabolisme hépatique via l'inhibition de certains cytochromes). Les attitudes et l'éducation du médecin et du patient sont aussi à prendre en compte et influent sur la qualité de la prescription mais aussi sur la compliance du patient.

On parle « d'**idiosyncrasie** » lorsque l'individu a une réaction personnelle, une réaction particulière au médicament, rare, imprévisible et inattendue (par rapport à la population générale, notamment avec les antiépileptiques).

C. Développement du médicament

Aujourd'hui, le développement d'un médicament est un processus très long et complexe. Il commence par des études in vitro (recherche d'affinités, d'interaction avec des récepteurs), puis des essais chez l'animal sont réalisés, suivis d'essais cliniques, et enfin de la commercialisation du médicament.

Avant commercialisation (AMM), les essais cliniques se déroulent en trois phases :

- **Phase 1** : étude sur un petit effectif de sujets sains, permettant d'établir **la tolérance** du médicament avec des doses croissantes en attendant des signes d'intolérance.
- **Phase 2** : étude de petits échantillons de malades, on teste plusieurs doses en comparaison avec un placebo pour trouver la dose la plus adéquate
- **Phase 3** : étude à plus grande échelle et sur un groupe randomisé d'individus malades, pour arriver au moins à la non infériorité du traitement par rapport au traitement de référence pour la même pathologie.

Ces essais cliniques présentent cependant des faiblesses :

- Les patients qui y participent sont **homogènes**, ils ne présentent pas de comorbidité (pas d'insuffisance rénale/hépatique), ce ne sont pas des enfants, ils n'ont pas d'autre traitements.
- Les patients sont **surveillés** via des tests et des visites médicales fréquentes.
- L'utilisation du médicament est **encadrée** au niveau des doses, de la durée des traitements pour arriver vers une observance parfaite.

Ainsi, au moment de la commercialisation (AMM), on se retrouve avec un **manque persistant d'informations** : on sait très peu de choses sur les prescriptions hors AMM parfois fréquentes (par exemple chez l'enfant), l'efficacité en vie réelle (comorbidités, co-médications) ainsi que la sécurité d'emploi du médicament : très peu d'effets indésirables sont découverts lors des essais cliniques (chez l'enfant à la puberté avec impact sur la fécondité ++).

Ces connaissances manquantes ne peuvent pas provenir des essais cliniques. C'est pourquoi on fait appel à des outils de la pharmaco-épidémiologie et de la pharmacovigilance, suite à la commercialisation : on parle de **recherche observationnelle**.

II. Sécurité des médicaments

La pharmacovigilance (PV) est la science de la détection, de l'évaluation, de la compréhension et de la prévention des effets néfastes ou de tout autre évènement indésirable lié au médicament.

Il faut bien dissocier la notion d'évènement indésirable, qui se rapporte à tout ce qui peut arriver de néfaste au patient pendant les essais cliniques, **lié ou non** au médicament et la notion d'effet indésirable qui se rapporte plus directement au médicament et qui est du ressort de la PV.

En PV, on se doit de rapporter tous les effets indésirables dans le cadre de la compliance ou pas, d'abus ou pas, de surdosages ou pas et même dans le cadre d'erreurs médicamenteuses. L'inefficacité est aussi un effet indésirable.

La pharmacoépidémiologie est l'étude de l'utilisation et des effets des médicaments à grande échelle, qui utilise les méthodes d'épidémiologie pour étudier et évaluer, généralement sur de grandes populations, l'efficacité, le risque, le bénéfice et l'usage des médicaments en vie réelle.

La PE fait le lien entre la pharmacologie (= interaction entre les médicaments et les organismes vivants) et l'épidémiologie (= fréquence et causes des maladies et tout facteur susceptible de les influencer).

A. Les débuts

L'importance donnée à la sécurité des médicaments a commencé en 1961 avec le Thalidomide. Ce médicament était utilisé comme anti-nauséeux et anti-vomitif (utilisé en cancérologie), notamment chez les femmes enceintes. Cependant, on découvrit qu'il avait des effets tératogènes qui provoquait de graves malformations congénitales, notamment des amélies (absence des quatre membres) ou **phocomélies** (raccourcissement des membres). Beaucoup en Allemagne, et en Angleterre un peu en France et pas du tout aux USA (pas d'AMM).

L'absence de plateforme de déclaration officielle et le manque de réaction face aux premiers cas n'a pas permis d'empêcher les malformations pour un très grand nombre de grossesses (70 000 femmes dont les enfants n'avaient pas survécu ou avec de grosses malformations).

Ce scandale a déclenché la création de centres de PV à plusieurs échelles, nationale, européenne et même mondiale avec la création du **centre mondial de PV (ENS)** basé à Uppsala en Suède.

On effectue alors des **recherches post-AMM** (aujourd'hui dites de phase 4) dont le but est de préserver une sécurité d'emploi en pratique médicale réelle via l'évaluation de tous les patients, sur une plus grande durée, sans sélection.

B. Sécurité d'emploi

Il existe deux types d'études importantes en sécurité d'emploi :

- **La détection de signaux** : elle va permettre de générer des hypothèses (=PV) via la collection primaire de nombreuses données. Elle s'appuie sur la publication des séries de cas observés ou de cas inattendus, les déclarations spontanées, les études épidémiologiques descriptives (études transversales, enquêtes téléphoniques). Parfois cela suffit, si la fréquence d'observation d'un EI avec un médicament est élevée. Sinon, il faut prouver le lien de causalité entre l'EI et le médicament.

- **Les études de facteurs de risques** : Elles permettent de tester des hypothèses (=PE) via des études interventionnelles ciblées (essais cliniques, PK-PD, des études génétiques si on suspecte un polymorphisme à l'origine de la toxicité d'un médicament) ou observationnelles :
 - Cohortes
 - Cas-témoins/ Cas-témoins nichées/ Cas-cohorte
 - Case-only (cf. prochain cours)
 - Meta-analyses d'étude (compte rendu d'études)

Avant, on faisait des **collectes primaires de données** qui étaient seulement utiles à l'étude. Aujourd'hui, dans certain pays comme les Pays-Bas ou l'Angleterre et dans certaines régions françaises, on peut utiliser les informations des dossiers de patient informatisés (DPI) dont les informations ne sont pas collectées de base pour l'étude mais pour le suivi du patient, on parle d'**utilisation secondaire des données médicales**. En France on utilise très majoritairement la banque de donnée de la sécurité sociale (remboursement des actes médicaux et médicaments).

III. Pharmacovigilance

A. Système National de Pharmacovigilance

La déclaration spontanée des effets indésirables (EI) est :

- **Obligatoire** : pour les médecins, dentistes, sages-femmes et pharmaciens
- **Optionnelle** : pour les infirmiers, les familles et les patients (exemple du Lévothyrox pour lequel il y a eu énormément de déclarations des patients)

Il existe **31 centres régionaux de PV** en France, ces centres enregistrent et évaluent les EI (6 en IDF), ils récupèrent directement les déclarations et peuvent demander des informations supplémentaires. Ils évaluent l'imputabilité de l'EI au médicament et transmettent leur évaluation à la base nationale de PV : l'**ANSM**.

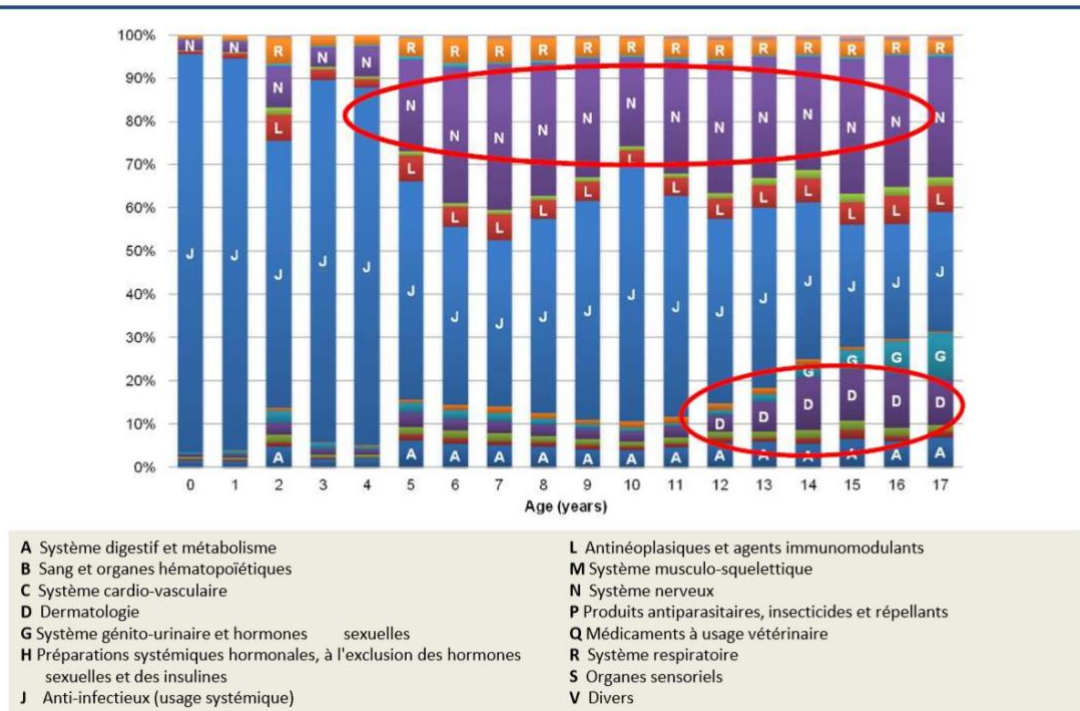
B. Bases de déclarations spontanées de PV

En France, on a remarqué que le nombre de notifications augmentait avec l'âge, avec un nombre faible chez les enfants, et qui redescend également chez les personnes très âgées. On observe également un nombre très important de notifications à « 0-1 an », ces notifications étant liées aux problèmes lors de la grossesse (toxicomanie, malformations, anesthésie pendant accouchement).

Il existe plusieurs bases de PV :

- FAERS
 - VAERS
- | |
|---------------------------------------|
| } Food and Drugs administration (FDA) |
|---------------------------------------|
- EudraVigilance (Europe)
 - Vigibase (PV d'Upssala)

Els selon type de médicaments (VigiBase)



Il existe une classification internationale des médicaments, la **classification ATC** utilisée par toutes les études de Pharmacologie et de PV. Elle répartie les médicaments selon leur action principale. Ici par exemple on remarque qu'en début de vie, on dispense très majoritairement des antibiotiques et des anti-infectieux, plus tard vers 5 ans, les médicaments du système nerveux (Ritaline...) et enfin chez les adolescents, les médicaments contre les maladies dermatologiques (acné, psoriasis, eczéma...)

C. Types d'études sur données de PV

A partir des données de PV, on peut réaliser plusieurs types d'études :

- Une étude ciblée, de type **analyse de signal attendu/observé** : comparaison entre le nombre de cas rapportés par la PV et le nombre de cas attendu. Ce type d'étude s'intéresse à un couple médicament-effet spécifique. Ex : Nombre de sclérose en plaque après la vaccination contre le VHB.
- **La comparaison de 2 médicaments à partir des notifications** (souvent pour les médicaments de même famille thérapeutique : AINS, antibiotiques). On compare les EI consécutifs à la prise d'un médicament par rapport à la prise d'un autre médicament. On se base sur les données de la littérature médicale (essais cliniques, notifications...). Ainsi on a remarqué que les patients à qui on prescrivait de la Minocycline déclaraient **6 fois plus d'EI** pour par rapport à ceux à qui on avait prescrit de la Doxycycline (*valeurs en EI/million de prescription*).

Il faut faire attention cependant aux variations liées aux populations étudiées ou aux habitudes de prescription des médecins (s'ils prescrivent plus l'un aux personnes âgées que l'autre par exemple) ...

- **La fouille de données** (data mining) : il s'agit de l'utilisation **systématique et automatique** d'algorithme pour remarquer les différences d'incidence de maladies par rapport à la moyenne lors du suivi d'un traitement. Elle peut être utilisée pour une **analyse de disproportionnalité** : c'est la détection des combinaisons EI-médicament qui surviennent à des fréquences plus élevées qu'attendu. Elle utilise les méthodes fréquentistes (statistiques typées) ou les méthodes bayésiennes (probabilité de survenue). Ces méthodes sont basées sur des tableaux de contingence. C'est des maths quoi.

Analyse de disproportionnalité

	Suspected event	All other events
Suspected drug	A	B
All other drugs	C	D

Measure	Definition	Utilization
Reporting Odds Ratio (ROR)	$\frac{A/C}{B/D}$	Netherlands Pharmacovigilance Foundation
Yule's Q ratio	$\frac{AD-BC}{AD+BC}$	
Proportional reporting ratio (PRR)	$\frac{A/(A+B)}{C/(C+D)}$	UK Yellow Card
Information component (IC)	$\log_2 \frac{p(x,y)}{p(x)p(y)}$	WHO Uppsala Monitoring Centre

Where $p(x)$ = probability that drug 'x' listed on case sheet
 $p(y)$ = probability that ADE 'y' listed on case sheet
 $p(y,x)$ = probability that drug-ADE combination 'x' and 'y' listed on case sheet

A. M. Wilson et al. , Br J Clin Pharmacol. 2004 Feb; 57(2): 127-134.

31

D. Génération automatique des signaux

Un signal est généré (pour une association donnée) si son nombre de notifications dépasse un **seuil critique** (arbitraire). Il est considéré comme significatif (détection de l'invagination intestinale aiguë après inoculation de certains vaccins ce qui a permis une réponse efficace et rapide)

Cela doit prendre en compte le sexe, l'âge, la maturation des organes, l'effet de classe médicamenteuse, la formulation, la durée du traitement... Il faut faire **attention aux faux positifs**, qui peuvent être nombreux. Il faut, dans ces cas-là, les investiguer et essayer de les valider.

Comme les médicaments, les effets indésirables sont classés **selon la classification MEDRA**. On a remarqué, par exemple, que chez les patients traités par Captopril, les effets indésirables rénaux et vasculaires étaient beaucoup plus fréquents chez l'enfant que chez l'adulte.

E. Limites

Ce système présente cependant des limites incontournables :

- Il n'y a pas de lien causal établi, seulement des **associations suspectes**.
- Il n'y a **pas de calcul d'incidence** car pas de dénominateur (on ne sait jamais combien il y a d'utilisateurs ni combien sont touchés dans la pop).
- Il y a une **sous déclaration des EI** (seulement 10% des EIG sont déclarés).
- Il y a beaucoup de **données manquantes**, même sur certaines déclarations anonymes (âge, date, durée...). A une époque, les médecins ne déclaraient pas les EI car ils prescrivaient hors-AMM en pédiatrie, ce qui était illégal.

IV. Pharmaco-épidémiologie

A. Études comparatives de sécurité d'emploi

Plusieurs designs sont possibles en fonction de l'étude. Le meilleur design et la méthode statistique varient selon : **le médicament** (prescription rare ou à l'inverse très fréquente avec une exposition continue ou variable dans le temps), **l'événement d'intérêt**, ici l'EI (rare, variable dans le temps, délai de détection entre l'exposition et arrivée de l'EI) et **la question de la recherche** (objectif : identifier un risque, évaluer une information manquante). Ainsi, il existe plusieurs types d'études épidémiologiques.

1. Cohorte

La cohorte est une étude de type **exposés/non exposés** : c'est-à-dire qu'on prend un groupe de personnes exposées à un médicament, et un autre non et on surveille dans le temps la survenue des EI qui nous intéresse pour pouvoir comparer les cas chez les exposés et les cas chez les non exposés. Le rapport de ces deux nombres est un **risque relatif**, qui nous permet de connaître **l'incidence**. C'est très intéressant pour les expositions rares mais moins pour des événements fréquents/multiples (on ne peut pas évaluer la survenue d'un cancer après exposition à un médicament par exemple car on va attendre des années et des années : pour cela on utilisera plutôt les études cas-témoins). Il y a des cohortes qui sont **historiques**, c'est à dire qu'on peut les reconstituer grâce aux bases de données médicales qui ont été tenues où l'on retrouve toutes les informations des personnes suivies durant des années ce qui nous permet de retracer leurs histoires (les expositions et donc les liens avec les EI). Mais la plupart du temps c'est en **prospectif**.

2. Etude cas-témoin

Il s'agit d'une étude **malades/non-malades**. Les sujets sont sélectionnés selon l'événement : c'est le point de départ, puis il y a une sélection de témoins comparables. On procède à un recueil **rétrospectif** de leur exposition. Cette fois-ci, il n'y a pas de calcul d'incidence de la maladie mais un **rapport de cotes** : la probabilité d'avoir été exposé quand on est malade sur la probabilité d'avoir été exposé quand on est un non malade ce qui nous permet de trouver ou pas un lien causal et de déterminer si l'exposition est un facteur de risque. Cette étude présente un intérêt pour les événements **rare**s, et les **expositions multiples**.

Il faut faire attention au biais de mémorisation du patient : certains notent tout d'autres rien (chez les témoins surtout). On distingue plusieurs types d'erreurs dans les études.

B. Les défis de la recherche observationnelle

En observationnelle, on n'a pas toute la randomisation pour la création des groupes qui nous permet de les comparer uniquement sur le médicament étudié : en effet les patients peuvent ne pas être comparables (des patients peuvent être plus soucieux de leur santé que d'autres, certains fument moins, d'autres boivent plus etc...) et donc si on compare des groupes de patients avec des qualités de vies différentes, on se retrouve avec plusieurs critères de comparaison et le lien entre médicament et l'EI peut être remis en cause. Il va donc falloir trouver le moyen d'avoir des conclusions aussi robustes et fiables que dans des essais randomisés en double-aveugle par exemple.

Mais il faut savoir que dans n'importe quels essais il y a des erreurs.

C. Erreurs aléatoires = Hasard

Elles sont liées au hasard, à la chance, dues aux **fluctuations d'échantillonnage**. La population cible est la population à laquelle on souhaiterait à priori étendre les résultats. La population source est celle d'où l'échantillon a été extrait lors de la réalisation de l'enquête. Un échantillon est un sous-ensemble d'une population. Ainsi un échantillon peut ne pas être représentatif du fait du hasard : il faut qu'il soit le plus représentatif possible. Pour essayer de contourner ce défaut, on peut augmenter le nombre de patient dans l'étude. On peut aussi procéder à une **randomisation** (par exemple, distribution au hasard d'un placebo ou de la substance médicamenteuse testée aux sujets de l'essai). Suite à cette randomisation, notre conclusion à l'étude pourra être généralisée à la population cible complète. Le fait d'avoir un échantillon représentatif joue beaucoup sur la précision de nos résultats qui est elle-même évaluée par l'intervalle de confiance (plus l'intervalle est petit, plus la précision est élevée).

D. Erreurs systématiques = Biais

Il s'agit d'une erreur systématique entre une estimation et la véritable valeur du paramètre estimé. C'est la conception de l'étude qui est mauvaise. Ces erreurs sont présentes dans tous les échantillons, et sont indépendantes de la précision. Il existe 3 grands types de biais :

- biais de **sélection** : méthodes de sélection des échantillons
- biais de **classement** : méthodes de diagnostics (erreur dans la mesure)
- biais de **confusion** : les maladies peuvent être due à plusieurs facteurs (association de facteurs) et il faut bien faire la distinction (quasiment inévitable)

Ces biais peuvent compromettre la **validité** des études menées. *Ce sont les trois biais à bien retenir, les autres nous sont présentés juste pour notre culture générale.*

1. Biais de sélection

Il s'agit d'une erreur dans la sélection de nos sujets, pas parce qu'ils ne sont pas représentatifs mais parce que les groupes sont non comparables : ils diffèrent pour des choses qui ne sont pas que le médicament. On distingue des biais à la constitution de l'échantillon :

- biais **d'auto-sélection** : constitution d'un échantillon par un autre moyen que la randomisation (par exemple seulement les sujets volontaires qui ne représente pas forcément la réalité)
- biais **d'admission** : recrutement de témoins en milieu hospitalier qui ne sont pas représentatifs de la population générale. De ce fait, les cas et les témoins (étude cas/témoin) ne sont pas issus de populations présentant les mêmes risques d'exposition (par exemple les cas ont le cancer du poumon et les témoins sont en pneumologie -> sous-estimation du rôle du tabac car beaucoup d'exposés chez les cas et les témoins. Il faut donc sélectionner des témoins dans d'autres services, même si avoir des témoins hospitaliers est difficile).

Il y a aussi le problème avec le recrutement de travailleurs sains : pour contourner ce problème on s'intéresse plutôt aux nouveaux exposés qu'on pourra suivre dans le temps (car avec les anciens, il reste souvent que ceux avec une bonne qualité de vie ou ceux pour qui il n'y a pas d'EI : les « travailleurs sains », et non les autres qui ont arrêté la consommation de ce médicament).

- biais de **survie sélective** : lorsque l'on étudie un problème de santé à forte létalité, si le facteur d'exposition étudié modifie la durée de survie, l'observation des seuls sujets survivants risque de conduire à une mesure biaisée de la force de l'association. Il faut donc sélectionner des nouveaux malades

- biais de **détection** : quand une exposition « innocente » provoque un symptôme qui va entraîner un examen de diagnostic et de recherche de la cause : les cas ont donc d'avantages de chance d'être diagnostiqués (car mieux suivis que les témoins). Par exemple pour le cancer du col de l'utérus : les femmes sous contraception sont suivies plus régulièrement. Il faut donc prendre des femmes également suivies mais pour d'autres raisons pour montrer s'il y a vraiment un lien ou si c'est juste parce qu'il y a plus de dépistage grâce au meilleur suivi.

Il y a aussi le **biais de suivi** des groupes d'étude : les sujets peuvent être **perdus de vue** dans des enquêtes exposés / non-exposés (c'est peut-être à cause de la maladie qu'on a perdu de vue la patient).

Puis on a le problème des **utilisateurs prévalents** : les gens qui continuent à prendre les médicaments n'ont pas développé d'EI. Ils ont donc un risque faible de développer l'EI et ne doivent pas être pris en compte. Exemple : traitement hormonal substitutif chez la femme et la maladie coronarienne : si elles sont toujours traitées c'est qu'elles supportent bien le traitement et donc ne sont pas représentatives car cela provoque une sélection des meilleurs cas. Il faut donc prendre de nouveaux utilisateurs pour véritablement étudier l'effet.

2. Biais de classement

C'est un biais d'information, de classification, de mesure, d'évaluation. Il désigne une **erreur systématique de mesure** de l'exposition ou de la maladie. C'est surtout dans les études cas témoins. On distingue le **biais différentiel** (biais d'enquêteur ou de subjectivité = insistance si le cas fume « vous êtes sûrs que vous n'avez pas un cancer du poumon ? » et pour le témoin on s'en préoccupe moins : l'anapath doit faire l'examen en aveugle pour ne pas sur ou sous interpréter les résultats ; biais de mémorisation ou liés aux mensonges et aux omissions : quelqu'un de malade se souvient mieux de ses expositions), on se retrouve donc avec plus de diagnostic d'un côté que de l'autre mais pas pour les bonnes raisons ; puis le **biais non différentiel** (utilisation d'appareil de mesure défectueux ou improprement réglés/choix de critères diagnostiques impropres pour définir une maladie).

L'erreur est problématique si elle ne se fait que dans un groupe et pas dans l'autre.

3. Biais de confusion

Un facteur de confusion est une variable associée aussi bien au facteur étudié qu'au devenir (EI) : on parle de **biais d'interprétation**. Il est différent de l'intermédiaire : c'est un 3e facteur.

Exemple 1 : relation café et cancer digestif. Normalement il n'y a pas de relation entre les deux mais à cause du tabac qui est un facteur de confusion car très associé au café et très connu pour être un facteur de risque de cancer on en trouve une (fameux 3C : Café, Clope, Cancer).

Exemple 2 : relation diurétique AVC. Quand on est hypertendus on a plus de risque de prendre un diurétique et plus de risques de développer un AVC aussi. Il faut donc bien connaître les facteurs de confusion et ne pas les prendre en compte.

Les moyens de l'éviter et de tout de même faire une bonne étude sont :

- la randomisation
- la restriction de la population
- appariement individuel ou par strate (stratification)
- l'ajustement de l'analyse statistique : analyses multivariées

(Les 3 premiers doivent être planifiés)

Il ne faut pas confondre « **confusion** » (facteur de confusion) et « **interaction** » (modificateur d'effet). La modification d'effet est une information intéressante qu'il faut détecter et décrire, qui permet d'identifier des sous-groupes à risques (par exemple une mutation enzymatique qui modifie l'effet d'un médicament).

Deux biais de confusion spécifique à la pharmaco-épidémiologie :

- Le **biais d'indication** : lorsqu'un médicament est prescrit préférentiellement à des patients ayant un risque plus élevé (ou plus faible) de présenter l'EI. C'est-à-dire que c'est la maladie (que le patient présente) pour laquelle on a indiqué le médicament qui a entraîné l'EI et pas le médicament. Il faut alors comparer les malades exposés au médicament et les malades non exposés.

- ➔ Exemple : relation entre inhibiteur recapture sérotonine (antidépresseur) et tentatives de suicide. Le facteur de confusion est la dépression.

- ➔ Exemple : La prise de Bêtabloquants augmente le risque d'infarctus ? Les gens qui prennent des β -bloquants sont plus à risque de développer l'infarctus de base.

Solution : soit choisir des patients exposés/non exposés avec la même sévérité de maladie, soit avoir des indications non liées à l'EI qui risque d'arriver.

- Le **biais protopathique** : lorsque l'effet précède la cause, c-à-d qu'un médicament est prescrit pour la prise en charge des premiers symptômes d'une maladie qui, lorsqu'elle sera installée, sera attribuée au médicament comme étant un EI.

- ➔ Relation œstrogène et survenue d'un cancer : on prescrit des œstrogènes car la patiente a des hémorragies (indicatrices d'un cancer) : la maladie est déjà là.

- ➔ AINS provoque des éruptions cutanées or ce pourrait être la raison pour laquelle on prescrit les AINS qui pourrait être à l'origine de ces éruptions cutanées.

Si vous avez du mal à différencier les deux :

- Indication -> c'est le **facteur de risque** pouvant entraîner l'EI qui est déjà là avant la prescription du médicament
- Protopathique -> c'est directement l'**EI** qui est déjà là

Le professeur a bien réprécisé que tous les biais ne sont pas à apprendre par cœur, elle veut qu'on soit sensible à la réflexion si un jour on monte une étude, donc pas grave si vous avez du mal avec les exemples.

4. Contrôle des biais

- Biais de sélection : lors de la constitution de l'échantillon, il faut obtenir des groupes représentatifs et comparables. Pour contrôler cela, on respecte des modalités de sélection, des **critères d'inclusion/exclusion** et on effectue une **randomisation**

- Biais de classement : lors du recueil de données, les mesures doivent être correctes. Pour contrôler cela, on utilise des **critères de jugement** (critères précis et validés), des **critères diagnostiques** (instruments standardisés + fiables) et on effectue une évaluation en **aveugle** avec des comptes-rendus médicaux.

Ces biais sont **définitifs** et ne peuvent pas être corrigés à l'analyse, il faut donc directement commencer de la bonne façon sinon l'étude est inutile.

Conclusion : l'essai randomisé est le gold standard de la recherche par contre les études observationnelles vont subir ce genre de biais et ne peut donc pas établir de relations causales.

- Biais de confusion : on peut les prendre en compte/les neutraliser et dans la conception de l'étude et dans son analyse

Pharmaco-épidémiologie (1^{ère} partie)

I/ Présentation de la pharmacologie

Pharmacologie = science des effets et du devenir des médicaments dans l'organisme.

Pharmacie = fabrication et dispensation des médicaments.

Il existe différentes disciplines issues de la pharmacologie : la pharmacologie expérimentale et clinique, la pharmacovigilance et épidémiologie, la pharmacogénétique, la pharmacoéconomie, et la pharmacologie sociale (nouveau : perception des médicaments, mésusage, impact social).

La pharmacologie clinique prend en compte :

- **PK** (action de l'organisme sur le médicament, absorption, relation Dose/Concentration)
- **PD** (action du médicament sur l'organisme, effets bénéfiques et indésirables, relation Concentration/ Efficacité du médicament)

Facteurs influençant l'action des médicaments :

- **physiologiques** (sexe, âge, grossesse, immaturité rénale/ hépatique chez l'enfant...)
 - **pathologiques** (IR, IH, inflammation, immunosuppression, infection, état sceptique ...)
 - **génétiques** (enzymes...)
 - **interactions médicamenteuses** (poly-médication >> personnes âgées, prescripteurs multiples, inattention)
 - **homéopathie**
 - **nutrition et environnement** (tabac, climat, pamplemousse : ralentit l'activité de certains cytochromes)
- >> variabilité intra et inter individuelle

Développement du médicament = processus long et complexe, 3 phases d'essais cliniques :

- **Phase 1** : petit effectif, sujets masculins sains, établit tolérance + dose inefficace + dose toxique
- **Phase 2** : petit effectif, sujets malades, établit relation dose-effet + dose adéquate
- **Phase 3** : plus grande échelle, randomisée face à un placebo ou comparateur

Limites :

- groupes de patients homogènes
 - utilisation des médicaments contrôlée, modalités surveillées (réalité : beaucoup d'utilisation hors AMM, efficacité en vie réelle, polymédication...)
- >> **recherche observationnelle**, on utilise des outils de pharmaco-épidémiologie

II) Sécurité du médicament

Pharmacovigilance (PV) : permet la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des effets indésirables et autres problèmes liés aux médicaments.

Pharmaco-épidémiologie : étude des effets d'un médicament sur une large population en utilisant les outils de l'épidémiologie

1961: scandale du Thalidomide (antiémétique prescrit chez les femmes enceinte) > tératogène >> début du développement de la PV

Il existe deux types d'études relatives à la sécurité d'emploi :

- **détection de signaux** > publication de série de cas > générer des hypothèses (série de cas, déclarations spontanées, études épidémiologiques descriptives, études transversales)
- **étude des facteurs de risques**, étudier si un médoc peut être responsable d'un effet >> tester des hypothèses (études interventionnelles, études observationnelles (cohorte, cas témoins), méta analyse des études)

III) Pharmacovigilance :

Déclarations d'un EI (31 centres en France)

- **obligatoire** pour les médecins, dentistes, sages-femmes et pharmaciens
- **optionnelles** pour les infirmières, les familles et les patients.

>> transmis au niveau national ; variabilité selon le type de médicament et l'âge : très peu de déclarations chez les enfants (sauf juste après la naissance) et les personnes âgées.

Études types en PV

- étude de détection de signal (on compare ce qu'on observe à ce qu'on attend)
 - comparaison de deux médicaments à partir des notifications
 - fouilles de données = data mining = analyse de disproportionnalité EI-médicament
- Un signal est généré pour une association donnée si le nombre de notifications générées dépasse le seuil critique (attention faux positifs)

Limites : pas de lien causal, pas de calcul d'incidence, sous déclarations (seulement 10% des EI sont déclarés, données manquantes)

IV/ Pharmaco-épidémiologie

Deux types d'études épidémiologiques :

- **cohorte** : commence avant l'exposition (étude **exposé/ non-exposé**) > intérêt pour les expositions rares et les événements fréquents ou multiples, on calcule le risque relatif
- **cas-témoins** : on remonte en arrière leur demander leurs expositions (malades/ non-malades), on compare la **fréquence d'exposition des cas par rapport aux témoins** > intérêt pour les événements rares (recueil rétrospectif peut être compliqué).

Deux types d'erreurs :

- erreur aléatoire (=hasard) : fluctuation d'échantillonnage (population cible, population source), la randomisation permet d'avoir un échantillon représentatif (+ grand >> + précis)
- **biais** = erreur systématique entre une estimation et la véritable valeur > validité de l'étude ?

3 types de biais :

- **Biais de sélection** = les groupes ne sont pas comparables
- biais à la constitution de l'échantillon (biais d'auto-sélection, biais d'admission, biais de survie sélective, biais de détection)
- biais dans le suivi des groupes d'étude
- **Biais de classement** = événement mesuré, méthode diagnostic > biais de mesure
- biais d'information, de mesure, d'évaluation, erreur systématique dans la détection soit de l'exposition, soit de la maladie (gros problème pour les études cas témoins, pas d'objectivité)
- **Biais de confusion** = association entre plusieurs facteurs

Pour éviter les biais : randomisation, critères d'inclusion et exclusion, outils et définitions de maladies randomisées et standardisées, évaluation à l'aveugle.

Il existe également un **biais d'indication** (ceux qui prennent le médicament sont forcément plus à risque d'EI), il faut donc comparer les malades prenant le médicament aux malades ne prenant pas le médicament) et un **biais protopathique** (l'exposition est influencée par des symptômes précoces de la maladie d'intérêt).

Lorsqu'il y a des biais de classements et sélection, les résultats de l'étude sont systématiquement faux. Les autres biais peuvent être pris en compte et neutralisés.

Conclusion : L'essai randomisé est le gold standard de la recherche, mais les études observationnelles vont subir ce genre de biais et on ne peut donc pas établir de relations causales.