



Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



## PHARMACOVIGILANCE

# L'apport de la pharmaco-épidémiologie à la pharmacovigilance



Jean-Luc Faillie<sup>a,b</sup>, François Montastruc<sup>c,d</sup>,  
Jean-Louis Montastruc<sup>b,c</sup>, Antoine Pariente<sup>a,\*,d,e</sup>

<sup>a</sup> Département de pharmacologie médicale et toxicologie, CHRU de Montpellier, 191, avenue du Doyen-Gaston-Giraud, 34295 Montpellier cedex, France

<sup>b</sup> Équipe de pharmaco-épidémiologie de l'UMR Inserm 1027, CIC Inserm 1436, faculté de médecine, 31000 Toulouse, France

<sup>c</sup> Service de pharmacologie médicale et clinique, centre Midi-Pyrénées de pharmacovigilance, pharmaco-épidémiologie et d'informations sur le médicament, pharmacopôle Midi-Pyrénées, CHU de Toulouse, 31000 Toulouse, France

<sup>d</sup> Inserm U 657 « Pharmaco-épidémiologie et impact des médicaments sur les populations », université de Bordeaux, 33076 Bordeaux, France

<sup>e</sup> Service de pharmacologie médicale, département hospitalo-universitaire de pharmacologie, 33076 Bordeaux, France

Reçu le 2 septembre 2015 ; accepté le 29 octobre 2015

Disponible sur Internet le 6 février 2016

### MOTS CLÉS

Médicament ;  
Pharmaco-  
épidémiologie ;  
Pharmacovigilance ;  
Risque ;  
Surveillance

**Résumé** L'objectif de cet article est de présenter l'apport de la pharmaco-épidémiologie à la pharmacovigilance. Nous avons choisi de présenter cet apport dans le contexte de l'activité de surveillance de la sécurité du médicament. Si l'étude de l'apport de la pharmaco-épidémiologie à la pharmacovigilance nécessite une comparaison des méthodes et une présentation de leurs mérites respectifs, nous nous sommes efforcés de démontrer que comparaison n'était pas opposition, et qu'il y avait plus à perdre qu'à gagner à placer ces deux approches en compétition. Enfin, nous avons souhaité souligner que la notion d'apport de l'une à l'autre impliquait une complémentarité que nous nous sommes efforcés de présenter. La pharmacovigilance repose essentiellement sur l'étude de la notification spontanée et l'analyse clinique et pharmacologique de la responsabilité du médicament dans la survenue de cas individuels d'événements indésirables. Elle offre, par cet exercice, des performances à ce jour inégalées quand la détection des signaux de sécurité concerne des événements rares ou des médicaments d'utilisation rare, ou lorsque l'événement d'origine médicamenteuse présente des spécificités non retrouvées avec d'autres étiologies. La pharmaco-épidémiologie, par son approche populationnelle et l'utilisation possible d'un groupe de comparaison, permet la quantification des risques

DOI de l'article original : <http://dx.doi.org/10.1016/j.therap.2016.02.016>.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [antoine.pariente@u-bordeaux.fr](mailto:antoine.pariente@u-bordeaux.fr) (A. Pariente).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.therap.2016.02.015>

0040-5957/© 2016 Publié par Elsevier Masson SAS pour les Société française de pharmacologie et de thérapeutique.

impossible à effectuer à partir des données de notification spontanée. Elle autorise aussi la mise en évidence et la quantification de signaux de sécurité pour des événements fréquents, multifactoriels, où le rôle du médicament dans la survenue de cas individuels peut être difficile à percevoir et donc, à être identifié par la notification spontanée. C'est là l'apport majeur de la pharmaco-épidémiologie à la pharmacovigilance, dont on peut dire pour conclure qu'elle complète la pharmacovigilance dans la surveillance de la sécurité du médicament, mais ne pourrait en aucun cas s'y substituer.

© 2016 Publié par Elsevier Masson SAS pour les Société française de pharmacologie et de thérapeutique.

## Abréviations

AINS	anti-inflammatoires non stéroïdiens
AMM	autorisation de mise sur le marché
APPROVe	<i>adenomatous polyp prevention on Vioxx</i>
CRPV	Centre régional de pharmacovigilance
DES	diéthylstilbestrol
PPAR	<i>peroxisome proliferator-activated receptor</i>
RCP	résumé des caractéristiques du produit
VIGOR	<i>Vioxx gastrointestinal outcome research study</i>

## Introduction

La surveillance de la sécurité du médicament est une préoccupation constante pour les autorités de santé, les firmes pharmaceutiques, les professionnels de santé, et la population générale des utilisateurs. Cette surveillance s'exerce avec des méthodes variées depuis les premières phases précoces de développement des médicaments. Organotoxicité, mutagenèse et cancérogenèse par exemple, sont ainsi étudiées au cours des étapes précliniques. Par la suite, les études cliniques comporteront systématiquement des objectifs de sécurité, à l'ambition malheureusement souvent hypotrophiée en comparaison à l'étude de l'efficacité.

De fait, si le médicament réussit à survivre à ces différentes étapes de développement, c'est plus parce que l'on aura failli à mettre en évidence un risque que parce que l'on aura réussi à véritablement en écarter. Le consensus à ce sujet ne souffre aucune controverse : les étapes de développement précédent la commercialisation d'un médicament, et en particulier les essais cliniques de phase III, sont très insuffisants quand il s'agit de mettre en évidence des problèmes de sécurité liés à l'emploi d'un médicament. La très fameuse « règle de 3 » issue de la loi de Poisson explique à elle seule une bonne part de cette insuffisance : pour avoir 95 % de chance d'observer ne serait-ce qu'un cas d'un événement indésirable de fréquence  $1/n$ , il faut pouvoir disposer d'un échantillon d'une taille au moins égale à  $3n$ . Il faut donc réunir dans un essai, pour un traitement, au moins 1500 sujets pour un événement dont l'incidence dans la population est de  $1/500$ , 3000 si cette incidence est de  $1/1000$ , 30 000 si elle est de  $1/10\ 000$ .

Mettre en évidence des différences de risques pour ces événements indésirables, quand leur effectif offre le plus souvent à grand-peine la possibilité d'observer un cas unique dudit effet, est donc une quasi-impossibilité pour les essais cliniques. En outre, quand bien même le risque apparaît comme extrêmement probable, une interprétation insuffisante des résultats statistiques conduit parfois à le qualifier (pudiquement) de non significatif, et à se contenter à tort de cette ré-assurance statistique.

La surveillance de la sécurité du médicament, pour les effets non directement liés à son mécanisme d'action principal, repose donc essentiellement sur les actions d'évaluation pouvant être menées après la commercialisation du produit et sa diffusion dans la population générale, auprès d'un public beaucoup plus large et plus divers dans ses caractéristiques que celui des essais cliniques, et chez lequel l'utilisation du médicament (durée, posologie, observance...) est elle-même beaucoup plus variable. Ces actions de surveillance du médicament après sa mise sur le marché relèvent de deux branches de la pharmacologie, la pharmacovigilance et la pharmaco-épidémiologie, souvent placées à tort en opposition ou en compétition. Le périmètre de ces deux disciplines de la pharmacologie clinique est vaste. Par souci de simplification, nous considérerons uniquement pour cet article la pharmacovigilance à travers sa mission d'étude de la sécurité des médicaments basée sur l'analyse individuelle, clinique, des notifications d'effets indésirables médicamenteux, et la pharmaco-épidémiologie comme l'étude populationnelle de l'utilisation et des risques liés à l'utilisation des médicaments.

L'objectif de cet article, en dépassant ces représentations clivantes, est de montrer l'apport de la pharmaco-épidémiologie à la surveillance du médicament, et sa très grande complémentarité avec la pharmacovigilance dans cet exercice.

## Un monde sans pharmaco-épidémiologie : l'intérêt de la pharmacovigilance

Afin de démontrer apports et complémentarité entre ces deux branches de la pharmacologie, nous avons choisi de nous placer dans un premier temps dans des situations,

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2578622>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2578622>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)