FICHE COURS 8 BIOMEDECINE QUANTITATIVE : PHARMACO-EPIDEMIOLOGIE

1. La Pharmaco-épidémiologie

|  |  |
| --- | --- |
| Définition | Discipline mettant en application le raisonnement et les méthodes épidémiologiques pour évaluer, généralement sur de grandes populations et en conditions réelles d’utilisation :  - L’efficacité / le bénéfice  - Le risque / la toxicité  - Les conditions d’utilisation du médicament |
| Méthodes  Ces études sont observationnelles (≠interventionnelles dans les essais cliniques) | * Epidémiologie étiologique :   - Evaluation des bénéfices et des risques en situation réelle  - Objectif : mettre en évidence et estimer le lien entre l’exposition à un médicament (=prendre le médicament) et soit la survenue ultérieure d’une EF et/ou d’un EI   * Epidémiologie descriptive/évaluative :   - Evaluation de l’utilisation en situation réelle  - Objectif : estimer la fréquence, décrire les pratiques d’utilisation et comparer aux pratiques optimales définies dans l’AMM. |
| Intérêt | * Accroitre les connaissances sur le médicament et son rapport B/R * Peut aboutir à :   - l’élaboration de recommandations de bon usage  - la modification du RCP voire un retrait d’AMM pour optimiser les bénéfices et/ou minimiser les risques |
| Contexte | Après commercialisation du médicament = essais cliniques de phase IV post-AMM |

1. Epidémiologie descriptive/évaluative

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Enquêtes descriptives | Enquêtes évaluatives |
| Définition | Enquêtes **transversales** : portent sur une population (ensemble des personnes traitées par M dans une zone géographique donnée) définie dans laquelle on recueille les informations à **un** **seul moment donné** pour chaque individu | Comparaison des conditions d’utilisation "réelles" **vs. "théoriques"** (définies par l’AMM ou les recommandations scientifiques) |
| Méthode | Sondage élémentaire  Sondage en grappe  Sondage à 2 degrés |  |
| Objectif | Estimation des fréquences et conditions d’utilisation | mettre en évidence et quantifier le mésusage (ou bon usage) du médicament |

1. Enquêtes étiologiques

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Enquêtes étiologiques comparatives** | | | |
| Etudes épidémiologiques « classiques » | Enquêtes exposés-non exposés = cohorte | | - Prospectif  - 2 groupes : exposés/non exposés au médicament (M)  - mesure de l’efficacité de M (=guérison)  - Peut aussi s’intéresser aux EI |
| Enquête cas-témoins | | - Rétrospectif  - 2 groupes : malades et non malades  - recherche a posteriori dans l’historique du malade de l’exposition au médicament |
| Enquête cas-témoin nichée dans une cohorte | | - Constitution d’une cohorte et suivi prospectif pendant la durée de la cohorte des facteurs d’exposition sans savoir si les gens seront malades ou pas.  - Identification des cas (=les malades) à la fin du suivi et sélection de l’échantillon témoin parmi les « non-cas » |
| Etudes « case only designs », + spécifiques  Intérêts :  - comparaison intra-patient,  - cout moindre, adapté à utilisation de bases de données importantes,  - prise en compte des facteurs de confusion fixes dans le temps et ± ceux variants dans le temps.  - « pourquoi maintenant » ? | Cas cross-over = cas-croisé | | - Comparaison chez un même patient de l’exposition durant un intervalle (à risque) précédant immédiatement la survenue d’un EI avec l’exposition durant un intervalle + éloigné dans le temps (intervalle témoin).  - Etude seulement chez les cas  - Nécessite :   * exposition transitoire * événement aigu * risque associé à l’exposition augmente et diminue rapidement |
| Cas cross-over avec contrôle temporel (CTC) | | - études cas-croisées + prise en compte d’une tendance temporelle dans la modification de l’exposition (cad une modification dans le temps des tendances de prescription de M)  -utilisation d’un groupe contrôle indépendant (sans l’EI) |
| Self Controlled Case Series (SCCS) | | - Compare l’incidence d’un EI entre une période à risque (post exposition) et une période contrôle (développé pour voire les EI liés aux vaccins).  - Même idée que les cas croisées mais ressemble plus à des cohortes  - Nécessite :   * événement rare/récurrent * indépendance entre 2 événements si récurrents * exposition intermittente * mortalité à court terme non modifiée par les événements |
| **Enquêtes étiologiques non comparatives** | | | |
| Enquête de cohorte | | - prospective  - 1 seul groupe : exposé au médicament  - Mesure de l’efficacité ou du risque et comparaison par rapport a la guérison spontanée dans la pop générale | |

IV. Notion de biais et de causalité

## Définition : Erreur systématique (et non aléatoire) qui altère l’interprétation de la relation entre l’exposition (prise du médicament) et la survenue d’un effet favorable ou indésirable.

|  |  |
| --- | --- |
| **Biais de sélection** | les échantillons sélectionnés diffèrent entre eux (ou l’échantillon sélectionné diffère de la population dont il est issu) sur un autre critère que la prise de M ou l’EF/EI |
| **Biais de mesure (ou classement)** | erreur systématique dans la mesure de l’exposition (prise de M) ou de l’EF/EI. |
| **Biais de confusion** | présence d’un facteur tiers lié à la fois à l’exposition au médicament et à l’EF/EI |
| **Biais d’information = biais de mémoire** | l’information que l’on obtient sur l’exposition des patients au médicament est possiblement pas mesurée de la même manière chez tout le monde |
| **Biais protopathique (= biais de causalité inversée)** | l’exposition (M) d’intérêt est utilisée (sans le savoir) pour traiter un effet secondaire lié à l’EI étudiée. |
| **Biais de détection** | un EI est diagnostiqué préférentiellement dans le groupe exposé au médicament qui est potentiellement lié à cet EI |
| **Biais du patient sain** | l’état de santé du patient influence l’événement d’intérêt |
| **Channeling bias (=biais d’indication)** | l’indication du traitement est elle-même liée à la survenue de l’événement étudié |

Afin de prendre en compte le facteur de confusion on peut recourir à une **analyse par score de propension** qui consiste en briser le lien entre facteur de confusion et exposition. Comparaison de sujets partageant une même probabilité d’être traités (conditionnellement à diverses covariables mesurées avant la mise au traitement).

* Critères de Hill de causalité :

- temporalité : exposition avant l’événement

- force de l’association (RR ou OR élevés)

- cohérence interne et validité des résultats

- spécificité de la cause et de l’effet

- relations dose-réponse (ou dose-effet) entre exposition et fréquence de l’événement

- vraisemblance

- cohérence avec connaissances antérieures

- plausibilité biologique

- analogie

1. Pharmacovigilance

* Définition : Ensemble des techniques d’identification, d’évaluation et de prévention des risques d’effet indésirable des médicaments.
* Notification spontanée : Surveillance passive par regroupement des cas d’EI survenant à l’échelon d’un territoire, centralisé par l’ANSM

- Intérêts : faible coût, indéfini dans le temps, suivi de tous les médicaments dans les conditions réelles d’utilisation

- Limites : sous notification, exhaustivité, représentativité des cas, connaissance de la pop

* Le signal : information rapportée sur une possible relation causale entre un EI et un médicament, relation étant inconnue ou partiellement documentée auparavant.
* Les registres : enregistrement continu et exhaustif des cas d’une pathologie donnée dans une région géographique donnée, support à des études épidémiologiques visant à améliorer les connaissances concernant cette pathologie. Implique de définir a priori la pathologie et d’avoir accès à toutes les sources d’information.

- Intérêts : exhaustif, mesure de l’incidence et de la morbi-mortalité associée, génération d’alertes, évaluation des pratiques et des interventions, recherches étiologiques, sélection des cas pour études cas-témoins, sélection des sujets malades pour une étude de cohorte.

* Données disponibles : Bases contenant des millions de combinaisons possibles entre médicaments et événements (PMSI, Assurance Maladie)

- Limites : plusieurs médicaments en jeu, codage du diagnostic sujet à caution, comorbidité, observations incomplètes, exposition plus ou moins détaillée.