



HAL
open science

L'apport de la pharmaco-épidémiologie à la pharmacovigilance

Jean-Luc Faillie, François Montastruc, Jean-Louis Montastruc, Antoine Pariente

► **To cite this version:**

Jean-Luc Faillie, François Montastruc, Jean-Louis Montastruc, Antoine Pariente. L'apport de la pharmaco-épidémiologie à la pharmacovigilance. *Thérapie*, 2016, 71 (2), pp.211 - 216. 10.1016/j.therap.2016.02.015 . hal-01871857

HAL Id: hal-01871857

<https://hal.science/hal-01871857>

Submitted on 6 Apr 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

L'apport de la pharmaco-épidémiologie à la Pharmacovigilance

Jean-Luc Faillie^{1,2}, François Montastruc^{3,4}, Jean-Louis Montastruc^{2,3}, Antoine Pariente^{4,5}.

1. Département de Pharmacologie Médicale et Toxicologie, CHRU de Montpellier.
2. Equipe de pharmaco-épidémiologie de l'UMR Inserm 1027, CIC Inserm 1436, Faculté de Médecine, Toulouse, France.
3. 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, France.
4. Inserm U 657 « Pharmaco-épidémiologie et Impact des Médicaments sur les Populations », Université de Bordeaux, France.
5. Service de Pharmacologie Médicale, CHU de Bordeaux, France.

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 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.

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, mutagénèse et cancérogénèse 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 précèdent 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 $1/1000$, 30000 si elle est de $1/10000$. 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, fictives ou tirées de la littérature, où l'exercice de la pharmacovigilance et les enseignements qu'elle a pu fournir ont été suffisants à la prise de décision de régulation sans aucun recours à la pharmaco-épidémiologie. En effet, dans certaines situations, un faible nombre de cas de pharmacovigilance bien documentés, dont l'imputabilité a été jugée maximale, permet d'établir le lien de causalité avec une forte probabilité. Ceci est particulièrement le cas lorsque des critères chronologiques forts sont présents (par exemple, une réintroduction positive pour les effets transitoires) ou lorsque l'effet observé est très spécifique d'une iatrogénie dans sa typologie et exclut ainsi les autres explications connues. Parallèlement, il existe des situations dans lesquelles l'analyse des notifications spontanées est quasiment le seul moyen à disposition des chercheurs pour étudier le risque médicamenteux. Ceci s'observe lorsque que l'incidence d'un effet indésirable « grave » est très faible et s'associe à une exposition qui est elle-même rare dans la population : l'alerte sera donnée par les cas notifiés au système de pharmacovigilance alors que les études pharmaco-épidémiologiques (même celles basées sur des effectifs très supérieurs à ceux des essais cliniques) seront limitées par manque de puissance statistique. De même, les données de pharmacovigilance sont essentielles à l'évaluation du risque médicamenteux lorsque l'approche pharmaco-épidémiologique, *a fortiori* celle utilisant les bases de données médico-administratives, est confrontée à ses

propres limites structurelles : difficulté d'étudier les médicaments non prescrits et les événements non enregistrés, validité imparfaite de l'information de diagnostics médicaux, non-représentativité des bases de données, absence de certaines données cliniques ou biologiques importantes pouvant jouer le rôle de facteur confondant...

Deux des grands scandales ayant conduits à l'émergence et à la structuration de la pharmacovigilance (ceux liés au thalidomide dans les années 1950, et au di-éthyl-stilbestrol dans les années 1970) sont consécutifs à l'identification de risques médicamenteux par la méthode d'analyse individuelle des cas qui constitue le socle de la pharmacovigilance. Dans les années 1950, le thalidomide, commercialisé dans une cinquantaine de pays comme anti-nauséeux destiné à la femme enceinte, sera impliqué dans la survenue de malformations graves chez l'enfant exposé *in utero*. La mise en évidence du risque tératogénique sera établie sur la base, d'une part, de nombreuses descriptions de cas de malformations, habituellement très rares, et dont la typologie était associée précisément avec le terme lors de l'exposition et d'autre part, du lien mis en évidence entre le nombre de cas rapportés et les ventes de thalidomide (1-3). La mise en évidence des effets néfastes du di-éthyl-stilbestrol (DES) s'est, de manière similaire, appuyée essentiellement sur la spécificité des cas rapportés. Bien qu'inefficace pour prévenir les fausses couches spontanées, le DES, un œstrogène de synthèse, fut largement prescrit aux femmes enceintes dans les années 50. En 1971, une alerte de sécurité est lancée après le constat de plusieurs cas d'adénocarcinomes à cellules claires du vagin, décrits chez jeunes femmes exposées *in utero* au DES. L'effet du médicament est fortement suspecté car ce type de cancer est exceptionnel chez des femmes aussi jeunes(4). L'indication chez la femme enceinte sera abandonnée mais l'histoire se poursuivra jusqu'à nos jours avec des cas de cancer à la troisième génération(5).

Plus proche de nous, la cérvastatine, indiquée depuis 1997 chez les patients présentant une hypercholestérolémie primaire, a été retirée du marché en 2001 par le laboratoire Bayer, suite à 31 cas de rhabdomyolyse fatale associés à la prise de cérvastatine rapportés au système de pharmacovigilance Etats-uniens (21 autres cas seront rapportés dans le monde). Si l'augmentation du risque de myopathie et de rhabdomyolyse est considérée comme un effet de classe des statines, c'est ici la gravité des cas de pharmacovigilance qui a motivé le retrait de la cérvastatine: les rhabdomyolyses fatales étaient 10 à 50 fois plus rapportées qu'avec les autres statines(6).

Sans aller jusqu'au retrait du médicament, on peut aussi citer l'exemple des formes topiques de kétoprofène qui ont fait l'objet en 2010 de mesures visant à réduire le risque de photosensibilité à la suite de cas notifiés de photo-allergies (nécessitant parfois une

hospitalisation) à l'origine d'un signal de pharmacovigilance qui n'était pas observé avec les autres AINS utilisés par voie topique.

Nous pourrions multiplier les exemples dans lesquels l'analyse rationnelle des cas individuels et des données issues de notification spontanée a permis d'identifier le risque et d'en prendre suffisamment la mesure pour permettre la prise de décision. Toutefois, ce n'est pas le cas général, la surveillance de la sécurité du médicament s'appuyant de plus en plus sur la pharmaco-épidémiologie.

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

Cette situation est aujourd'hui fictive, l'apparition de la pharmacovigilance ayant précédé celle de la pharmaco-épidémiologie. Les limites de la pharmacovigilance permettent cependant de souligner l'intérêt complémentaire de la pharmaco-épidémiologie pour la surveillance des risques liés à l'utilisation des médicaments. Ces limites sont, pour les principales, de trois ordres : sous-notification, difficulté d'identification des risques faibles, limite ou impossibilité de quantification des risques.

La pharmacovigilance basée sur l'analyse des cas individuels dépend en grande partie de la déclaration des observations d'effets indésirables ou de suspicion d'effets indésirables par les professionnels de santé et aussi, maintenant, par les patients. La première condition à ces déclarations est l'identification d'un effet indésirable avéré ou potentiel, ce qui ne va pas de soi, et la seconde la perception de l'intérêt de la déclaration par la personne ayant constaté l'effet. Or les professionnels de santé, malgré l'obligation légale qui est la leur, peuvent ne pas déclarer les effets indésirables médicamenteux aux structures officielles, c'est-à-dire les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPVs). Les raisons en sont multiples : il peut s'agir de négligence, d'une formation insuffisante à la pharmacovigilance et à l'intérêt de la déclaration spontanée, d'une méconnaissance de l'obligation légale de déclaration, voire de la crainte d'être ensuite impliqué dans un litige administratif, médical ou juridique. On a aussi évoqué le fait de croire par erreur que seuls des médicaments sûrs étaient mis sur le marché, la peur de déplaire à l'industrie pharmaceutique, la culpabilité d'avoir rendu malade un patient par un médicament prescrit (et ce d'autant plus quand il s'agit d'une prescription hors AMM ou d'un mésusage), l'ambition de collecter ou de publier des séries personnelles de cas cliniques, voire la méfiance vis-à-vis d'une structure officielle, le CRPV, à tort considérée comme plus administrative que médicale. L'impossibilité de trouver des fiches de déclaration d'effets indésirables médicamenteux ne peut être retenue à l'heure de la possibilité de déclaration des effets indésirables médicamenteux sur les sites Internet ou encore via des

applications Smartphone(7). Certains ont aussi évoqué la possibilité du manque de retour de la part des autorités sanitaires par rapport à la déclaration individuelle unique du professionnel de santé. Quels qu'en soient les motifs, c'est dans cette non déclaration d'effets indésirables que réside la principale limite de la pharmacovigilance : la sous notification. De nombreuses études se sont intéressées à la quantification de celle-ci et on admet habituellement que seuls 5 à 10% des effets indésirables médicamenteux sont notifiés(8). Il s'agit d'un phénomène commun à tous les pays qui malheureusement conduit habituellement à retarder la détection du signal et sous-estimer l'ampleur du problème sanitaire. Les notifications d'effets indésirables médicamenteux dépendent également de nombreux facteurs, comme la gravité ou la sévérité de la réaction, l'ancienneté de commercialisation du médicament, l'expérience du médecin. Dans ce cadre, on doit rappeler le biais de notoriété dans lequel les effets indésirables médicamenteux ont une plus forte probabilité d'être rapportés si le facteur causal (ici le médicament) est connu comme pouvant être à l'origine de l'effet indésirable. C'est en particulier le cas à la suite des alertes de pharmacovigilance. D'autres facteurs affectent la notification des effets indésirables médicamenteux : la qualification du médecin déclarant (les spécialistes déclarant plus que les généralistes), le fait de pratiquer dans une structure hospitalière par rapport à la médecine libérale, etc. (9-11). Corriger la sous notification reste généralement difficile : seules une formation et une information adéquate et inlassablement répétée permettent de diminuer ce phénomène, en améliorant les connaissances sur le médicament, ses effets et la reconnaissance de ses effets potentiels, et en améliorant les connaissances sur l'intérêt de la pharmacovigilance.

Secondaire pour partie à cette sous-notification, l'impossibilité pour la pharmacovigilance de quantifier les risques liés à l'utilisation des médicaments. Les données de pharmacovigilance ne portent que sur un échantillon de cas sélectionnés, tous exposés. Les approches de types attendus/observés ou de disproportionnalités qui peuvent être employées (en complétant ces données par des données de ventes et des données d'incidence attendue pour les approches attendus/observés) permettent de rechercher des associations, mais pas de les quantifier, les possibilités de biais étant trop importantes.

Cette quantification est permise par la pharmaco-épidémiologie, qui permet en outre d'identifier avec beaucoup plus d'efficacité des augmentations de risque faibles, et concernant des événements fréquents dans la population en dehors de l'utilisation du médicament. Cette activité d'identification de risques faibles et de quantification de risques liés à l'utilisation de médicament peut être effectuée au moyen d'études de terrain ou, de plus en plus, par l'utilisation des grandes bases de données administratives. Ces bases de données, non

destinées initialement à contribuer à l'étude de la sécurité du médicament, sont malheureusement pauvres en données médicales, au contraire des données de notifications spontanées. Il s'agit là, pour nous, de leur principale limite, un de leurs avantages important en contrepartie étant leur caractère représentatif de la population d'une région, ou d'un pays (à tout le moins pour les bases de données européennes), et l'exhaustivité des renseignements qu'elle peuvent contenir concernant l'ensemble des recours aux soins ayant nécessité une prise en charge financière par le système d'assurance-maladie propriétaire de la base.

C'est ainsi qu'elles ont permis la mise en évidence et la quantification de risques ayant échappé aux systèmes de pharmacovigilance. Nous prendrons deux exemples : celui du risque d'accidents vasculaires cérébraux chez les patients déments sous neuroleptiques dits conventionnels (antipsychotiques) (12) et d'autre part d'infarctus du myocarde sous AINS dits classiques et diclofénac en particulier (13, 14). Dans ces deux cas, le caractère commun de l'événement, son aspect multifactoriel, et, pour l'infarctus, le long délai entre l'initiation du traitement et la survenue de l'effet indésirable rentrent dans le cadre des limites méthodologiques de la notification spontanée. Il convient que, dans les deux cas, les discussions pharmaco-épidémiologiques et physiopathologiques ont été nombreuses avant que de tels risques ne puissent être mis en évidence sur les bases de données. Ce sont ces discussions qui ont permis, après la mise en évidence de risques similaires pour les neuroleptiques dits atypiques et les AINS de type coxibs, d'étendre les études de sécurité pour ces événements à des médicaments apparentés sur le plan pharmacodynamique. En particulier, la propriété thrombogène des AINS traditionnels était ignorée avant les études pharmaco-épidémiologiques sur les coxibs. Elle n'avait pas pu être mise en évidence par la notification spontanée pour les raisons évoquées ci-dessus. Ainsi, un « monde sans pharmacovigilance » n'exclut pas la mise en évidence d'effets indésirables, concernant en particulier des événements dont la fréquence de base dans la population est élevée.

Un monde sans œillères : l'intérêt d'une pharmacologie associant pharmacovigilance et pharmaco-épidémiologie pour la surveillance du médicament

Les exemples cités plus haut illustrent bien le caractère imparfait et donc dangereux pour nos patients d'une approche d'évaluation du risque médicamenteux centrée sur une seule méthode, qu'il s'agisse de la pharmacovigilance au sens le plus strict du terme, c'est-à-dire uniquement la notification spontanée ou encore de la pharmaco-épidémiologie pure et dure avec uniquement l'interrogation de larges bases de données.

L'évaluation du risque médicamenteux est en fait une discipline propre combinant les compétences de la pharmacovigilance *stricto sensu*, de la pharmaco-épidémiologie, mais aussi de la médecine et de la pharmacologie médicale. En effet, garantir la meilleure identification possible des effets indésirables médicamenteux par le biais d'une seule méthodologie est inenvisageable, qu'il s'agisse de la notification spontanée ou du brassage des banques de données. La pratique de la pharmacovigilance au sens large et médical du terme, c'est-à-dire la détection, l'évaluation et la quantification des effets indésirables médicamenteux, correspond de fait à activité de surveillance du médicament ou pharmacosurveillance qui nécessite de tenir compte de toutes les données concernant le médicament : structure chimique, mécanisme d'action sur les différents récepteurs, propriétés pharmacodynamiques de base, principales caractéristiques pharmacocinétiques avec leurs applications aux âges extrêmes de la vie aux interactions médicamenteuses, données des essais précliniques et cliniques, analyse du RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit), notification spontanée, études pharmaco-épidémiologiques, analyse des données de la littérature scientifique, voire maintenant analyse des données issues du web. Dans cette définition moderne de la pharmacovigilance étendue ou pharmacosurveillance, il s'agit bien d'aller, comme cela a déjà été écrit, « des données de base aux bases de données ».

Deux exemples récents illustreront notre propos : un cas de question de sécurité soulevée par des hypothèses pharmacologiques, soutenues par des données de notification spontanée, et confirmée par des études pharmaco-épidémiologiques, et un cas de question de sécurité soulevée par des données de notification spontanée, associée à des hypothèses controversées sur la plan pharmacologique, finalement réfutée par des études pharmaco-épidémiologiques.

Le premier cas de figure correspond, par exemple, à la situation de la pioglitazone et du risque de cancer de la vessie. Les propriétés pharmacodynamiques (agonisme PPAR α/γ), l'interprétation correcte des données animales (mécanisme carcinogénétique non spécifique au rat) et celle non faussée des essais cliniques (essai PROactive), et l'analyse des données issues de la notification spontanée (les cas ne présentant pas d'autres facteurs de risque de cancers et les études de disproportionnalités) permettaient de constituer un faisceau d'arguments solide en faveur de l'existence d'un risque. Celui-ci a été par la suite confirmé par la majorité des études pharmaco-épidémiologiques menées sur le sujet(15, 16).

Le second cas de figure correspond, par exemple, à la situation des anticonvulsivants génériques et du risque de crise convulsive chez des patients épileptiques. Dans cette situation, si les données de notifications spontanées faisaient état de cas de convulsion survenues après passage sous générique (il existe des cas rapportés également sous

anticonvulsivants sans qu'un passage sous générique ait été effectué), les hypothèses pharmacologiques étaient plus controversées. S'il est vrai que la bioéquivalence n'assure pas une stricte similarité pharmacocinétique, il est généralement admis que les différences existantes entre princeps et génériques sont dépourvues de conséquences cliniquement significatives. Après de multiples mises en garde et une forte médiatisation concernant un risque potentiel de récurrence de crise convulsive chez les patients épileptiques après passage au générique, des études pharmaco-épidémiologiques ont permis de rassurer patients et prescripteurs, en démontrant que le sur-risque observé au moment du passage sous générique était en fait observable au moment de toute nouvelle délivrance d'un produit chez les patients épileptiques, que la nouvelle délivrance ait concerné un médicament générique chez un patient sous princeps ou un médicament princeps chez un patient antérieurement sous princeps(17).

Pharmaco-épidémiologie ou pharmacovigilance : les dangers d'un choix

L'imagination de mondes sans pharmacovigilance ou sans pharmaco-épidémiologie n'a été ici réalisée que pour mettre avant les intérêts de l'une ou l'autre approche pour la surveillance du médicament. Il nous paraît cependant important de souligner quels risques l'une ou l'autre de ces situations ferait courir. A l'heure actuelle, nulle activité de détection de signaux utilisant des approches pharmaco-épidémiologiques au sein de larges bases de données ne parvient à égaler les performances obtenues grâce aux techniques de pharmacovigilance utilisant les données de notification spontanée. La pharmacovigilance reste d'ailleurs sans égale pour la détection des risques concernant des événements dont la fréquence de bases est extrêmement faible dans la population en dehors de l'utilisation du médicament. Dans ces situations, si grandes soient-elles, les bases de données médico-administratives peuvent d'ailleurs s'avérer toujours insuffisamment puissantes pour permettre la mise en évidence de risque d'événement rares pour des médicaments peu employés (18). A l'inverse, en l'absence d'arguments pharmacodynamiques ou d'observations préalables issues des essais cliniques, on ne peut se reposer sur la pharmacovigilance pour détecter des effets indésirables concernant des événements fréquents et connaissant des facteurs de risques multiples et bien connus. C'est typiquement le cas des événements cardiovasculaires. A-t-on eu des notifications spontanées d'infarctus du myocarde sous rofecoxib ? Oui. Auraient-elles permis la mise en évidence d'un signal statistique de disproportionnalité évoquant la possibilité d'une association entre le médicament et l'événement ? Oui. Ce signal aurait-il pu précéder les prises de décisions concernant le rofecoxib ? Certainement(19). Ces notifications auraient-elles existées sans les

observations initiales d'infarctus dans les essais VIGOR et APPROVe ? Rien n'est moins sûr. Si pour les expositions rares et les événements rares, la pharmacovigilance reste irremplaçable, elle doit être complétée par la pharmaco-épidémiologie qui, si elle est inconstamment efficace dans les situations précédentes où elle permet parfois cependant de quantifier le risque, est indispensable pour l'identification des augmentations de risque modérées concernant des événements de santé fréquents.

Synthèse

Les capacités de la pharmacovigilance à détecter et à caractériser cliniquement un risque potentiel, en collaboration avec les professionnels de santé, sont inégalables. Elle offre cependant une capacité limitée à conclure à un risque avéré dès lors que celui-ci ne concerne pas un effet spécifique d'un médicament. C'est dans l'approche de cette conclusion que l'apport de la pharmaco-épidémiologie à la pharmacovigilance pour la surveillance du risque médicamenteux est le plus important : par l'utilisation d'un groupe de comparaison adéquat, elle permet d'éliminer ou de diminuer fortement, lorsque les études sont bien construites, la possibilité d'un biais d'indication dans les associations possibles entre médicament et événement. Elle permet ainsi, tout d'abord, de confirmer, ou d'infirmer l'existence des risques potentiels identifiés par la pharmacovigilance. Elle permet, pour les risques confirmés, de préciser l'importance de ces risques et de leur impact sur la santé des populations. En outre et comme cela a été avancé, elle autorise une évaluation du bénéfice du médicament en population que ne permet pas la pharmacovigilance et est ainsi un des éléments essentiels de l'évaluation du bénéfice-risque du médicament après sa commercialisation.

Si nous avons d'ailleurs choisi de ne parler que de risque pour simplifier notre propos, il importe de souligner que cette présentation est réductrice des rôles possibles de la pharmacovigilance et de la pharmaco-épidémiologie. La pharmacovigilance en effet, tout comme l'addictovigilance dans un autre domaine, permet également d'alerter sur des situations à risque d'utilisation lorsqu'elle identifie, au sein des cas qu'elle évalue, des usages ne correspondant à aucune des situations dans lesquelles un médicament a été évalué au cours des études précédant sa commercialisation. Là-encore, la pharmaco-épidémiologie est un complément important, en permettant de quantifier exactement la part du mésusage dans la population générale et la population des utilisateurs d'un médicament, et, presque systématiquement maintenant, d'associer à ces évaluations une identification des caractéristiques des utilisateurs ou des parcours de soins associées à un risque augmenté de mésusage. Et là-encore, la pharmaco-épidémiologie tire avantage des renseignements donnés

par la pharmacovigilance et l'addictovigilance, comme la recherche sur le médicament tire bénéfice de la clinique qui, par les observations qu'elle permet de l'évolution des patients pris en charge, permet de contribuer au développement de nouvelles indications (comme dans le cas du propranolol et des hémangiomes de la face chez l'enfant).

Pour conclure, s'il est évident que l'apport de la pharmaco-épidémiologie à la pharmacovigilance dans la surveillance du risque médicamenteux s'avère important, il est nécessaire, en cette période propice aux décisions manichéennes, de souligner que cet apport est d'autant plus important que la pharmacovigilance fournit par ses observations des hypothèses de recherche à la pharmaco-épidémiologie. Et de comprendre que l'idée d'une méthode supérieure, suffisante à l'évaluation parfaite du médicament après sa commercialisation, relève du fantasme. La surveillance du médicament nécessite, bien au contraire, un exercice concomitant et aussi coordonné que possible de la pharmacovigilance et de la pharmaco-épidémiologie, sachant prendre en compte les particularités pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des médicaments. C'est cet exercice combiné que la pharmacologie médicale développe en France depuis vingt ans, d'abord avec des financements exclusivement dédiés à la pharmacovigilance, aujourd'hui avec des financements concernant principalement à la pharmaco-épidémiologie, demain avec des financements destinés à la surveillance du médicament ?

Références

1. Lenz W. L'histoire de la thalidomide. [cited 2015 28/05/2015]; Available from: <http://www.thalidomide.ca/histoire-de-la-thalidomide/>
2. Rev Prescrire. 2003;23(240):417.
3. Rev Prescrire. 1991;11(108):303-4.
4. Herbst A, Ulfelder H, Poskanzer C. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. N Engl J Med 1971;284:878-81.
5. Tournaire M, Epelboin S, Devouche E. Histoire du diéthylstilbestrol. Therapie. 2014;69.
6. Staffa J, Chang J, Green L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. N Engl J Med. 2002;346:539-40.
7. Abadie D, Chebane L, Bert M, Durrieu G, Montastruc J. Online reporting of adverse drug reactions: a study from a French regional pharmacovigilance center. Therapie. 2014;69:395-400.
8. Bégaud B, Martin K, Haramburu F, Moore N. Rates of spontaneous reporting of adverse drug reactions in France. JAMA. 2002;288:1588.
9. ISDB EU Berlin declaration on pharmacovigilance Available from: http://www.isdbweb.org/documents/uploads/Declaration/Berlin_Declaration_Berlin_Engl.pdf
10. Lopez-Gonzalez E, Herdeiro M, Figueiras A. Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. Drug Saf. 2009;32:19-31.
11. Talbot J, Waller P. Introduction. In: Eds. W, editor. Stephens' detection of new adverse drug reactions. 5th edition. 2004. p1-88.
12. Trifiró G, Sultana J, Spina E. Are the safety profiles of antipsychotic drugs used in dementia the same? An updated review of observational studies. Drug Saf. 2014;37:501-20.
13. Fosbøl E, Gislason G, Jacobsen S, Folke F, Hansen M, Schramm T, Sørensen R, Rasmussen J, Andersen S, Abildstrom S, Traerup J, Poulsen H, Rasmussen S, Køber L, Torp-Pedersen C. Risk of myocardial infarction and death associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) among healthy individuals: a nationwide cohort study. Clin Pharmacol Ther. 2009;85:190-7.
14. Jick S, Kaye J, Jick H. Diclofenac and acute myocardial infarction in patients with no major risk factors. Br J Clin Pharmacol. 2007;64:662-7.
15. Hillaire-Buys D, Faillie J, Montastruc J. Pioglitazone and bladder cancer. Lancet. 2011;1543-4.
16. Faillie JL, Montastruc JL, Hillaire-Buys D. Scientific Evidence and Controversies About Pioglitazone and Bladder Cancer: Which Lessons Can Be Drawn? Drug Saf. 2013;36:693-707.
17. Gagne J, Avorn J, Shrank W, Schneeweiss S. Refilling and switching of antiepileptic drugs and seizure-related events. Clin Pharmacol Ther. 2010;88:347-53.
18. Patadia V, Schuemie M, Coloma P, Herings R, van der Lei J, Straus S, Sturkenboom M, Trifirò G. Evaluating performance of electronic healthcare records and spontaneous reporting data in drug safety signal detection. Int J Clin Pharm. 2015;37:94-104.
19. Sommet A, Grolleau S, Bagheri H, Lapeyre-Mestre M, Montastruc J, and the French Network of Regional Pharmacovigilance Centres. Was the thrombotic risk of rofecoxib predictable from the French Pharmacovigilance Database before 30 September 2004? Eur J Clin Pharmacol. 2008;64:829-34.