

# Evaluation des médicaments commercialisés : Pharmacoépidémiologie (2)

**Pr Agnès Sommet**

Université de Toulouse



Santé

1



# Plan

- Introduction
  - Évaluation post AMM des médicaments
  - Définition et objectifs de la pharmacoépidémiologie
  - Place dans le développement du médicament
- Types d'études en pharmacoépidémiologie
  - Etudes d'utilisation du médicament
  - Études du risque médicamenteux
    - Études de cohorte
    - Études cas-témoins
    - Cohortes ou cas témoins à partir du croisement de bases de données



# Rappel : les 3 grands principes des essais cliniques

## I. Comparaison :

- Qui dit évaluation dit comparaison

## II. Signification : la différence observée est elle réelle?

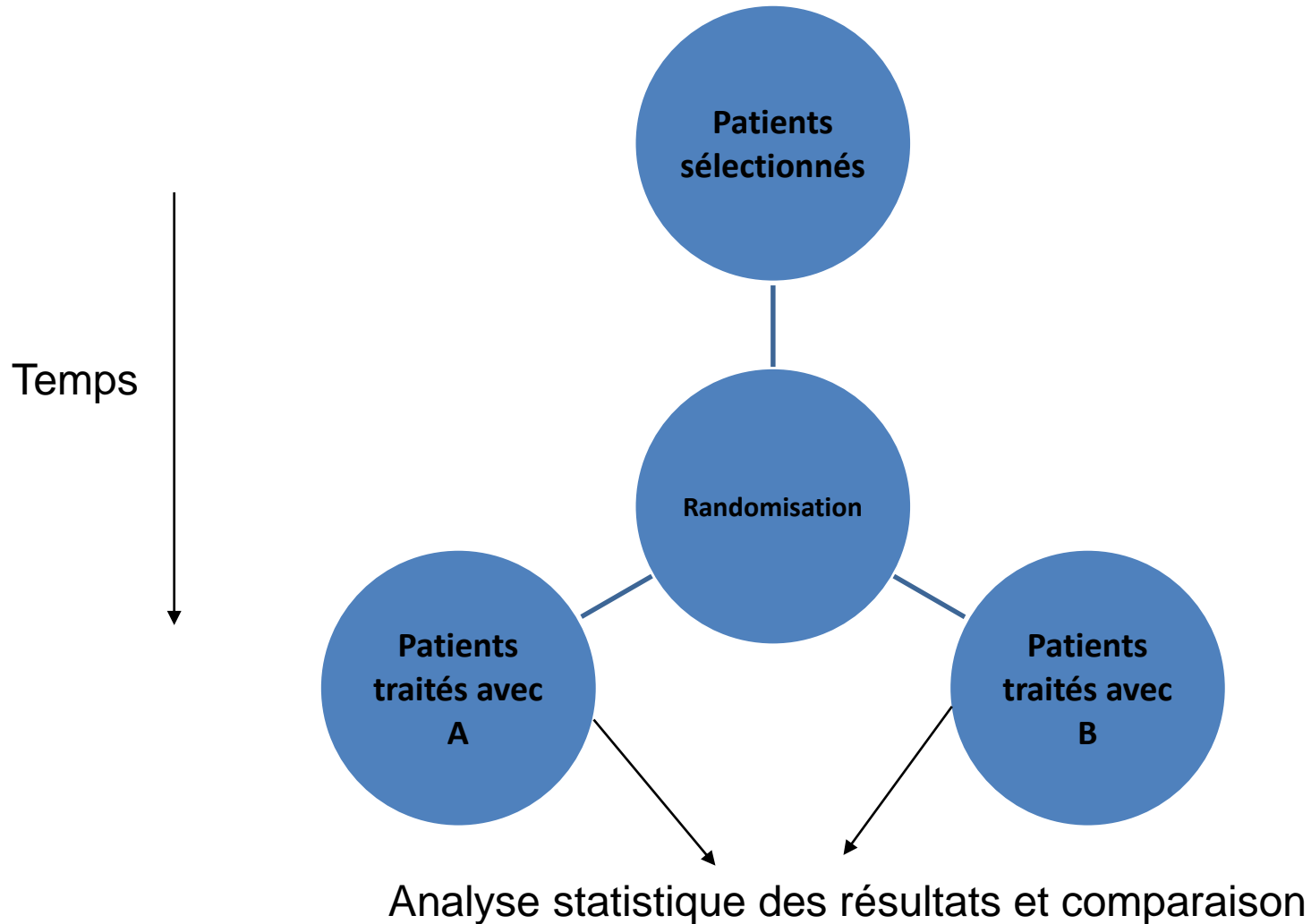
- Test statistique

## III. Causalité : la différence est elle imputable au traitement?

- Comparabilité des groupes : tirage au sort (randomisation), administration des traitements en insu (« aveugle »)



# Schéma d'un essai clinique



# Mesure du risque lié au médicament

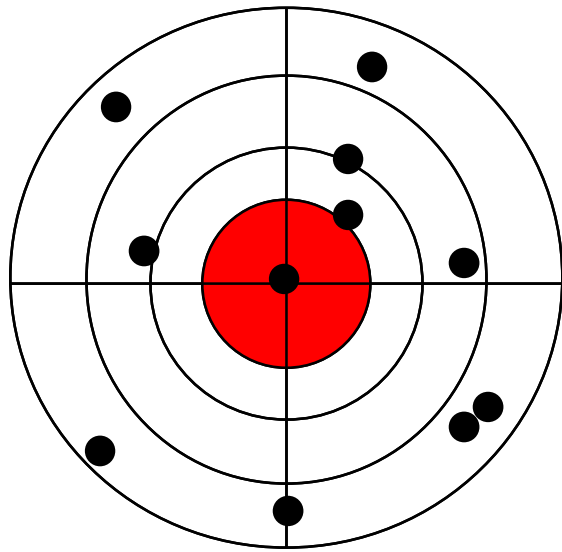
- Repose sur des études le plus souvent « observationnelles »
  - En raison des 5 « trop » des essais cliniques
    - Mesure des effets du médicament sans intervenir sur l'exposition à ce médicament (choisi par le médecin et utilisé par le patient en fonction de facteurs et de motivations non maîtrisés par l'observateur)
    - S'oppose au contexte des essais cliniques, dans lesquels l'exposition au médicament a été contrôlée par l'expérimentation (tirage au sort) ⇒ tend à contrôler les biais



Définition d'un biais :

Erreur **systematique** entre une estimation et la véritable valeur du paramètre estimé.

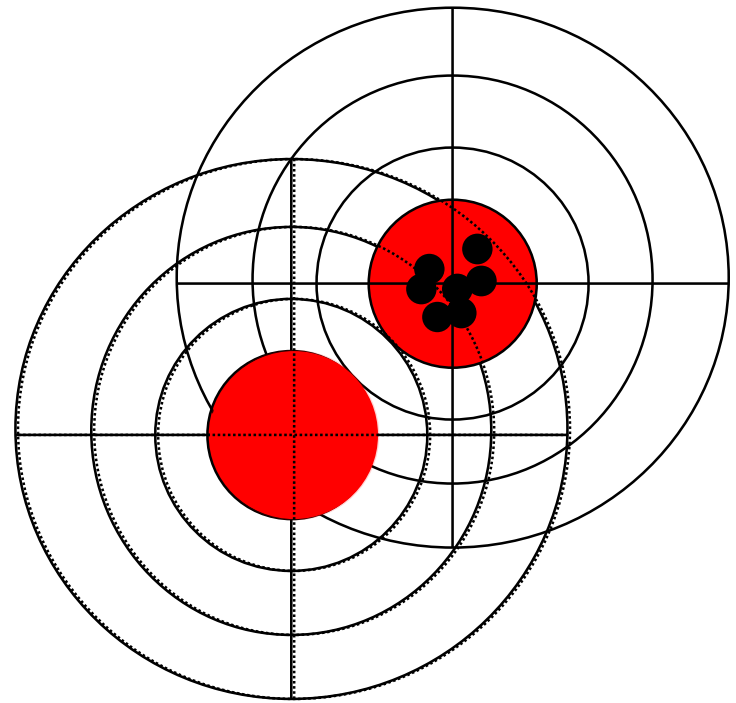
Se reproduit à l'identique et ne se compense pas en moyenne (contrairement à erreur aléatoire)



Erreur aléatoire

Précision

Qualité



Erreur systematique

Justesse

Biais



# Mesure du risque lié au médicament

- Recherche d'un lien de causalité :
  - Etudes observationnelles « classiques »
    - cohortes
      - Prospectives ou rétrospectives
    - cas-témoins
      - Toujours rétrospectives
  - Études expérimentales
    - Modèles type des essais cliniques comparatifs
      - Pour identifier un risque
      - Pour vérifier l'impact d'une intervention (par exemple la mise à disposition d'un médicament) sur un phénomène de santé
        - » Parfois, études quasi-expérimentales (schéma de comparaison avant-après, ici-ailleurs)



# Plan

- Introduction
  - Évaluation post AMM des médicaments
  - Définition et objectifs de la pharmacoépidémiologie
  - Place dans le développement du médicament
- Types d'études en pharmacoépidémiologie
  - Etudes d'utilisation du médicament
  - Études du risque médicamenteux
    - Études de cohorte
    - Études cas-témoins
    - Cohortes ou cas témoins à partir du croisement de bases de données





# Étude de cohorte : description



- Ensemble d'individus partageant un événement à un moment donné et dans un lieu donné
- Population source
  - aire géographique
  - pathologie donnée
  - patients traités par un médicament donné
- Mise en évidence du lien éventuel entre une **exposition** (à un médicament) et un **événement** (effet indésirable)
- Idéalement, on contrôle la cohorte par comparaison à un groupe similaire de patients non exposés (non traités) : étude de cohorte « **exposés/non exposés** »



# Étude de cohorte : description

**cohorte simple  
(exposés)**



**Apparition de la maladie ?**

**cohorte témoin  
(non exposés)**

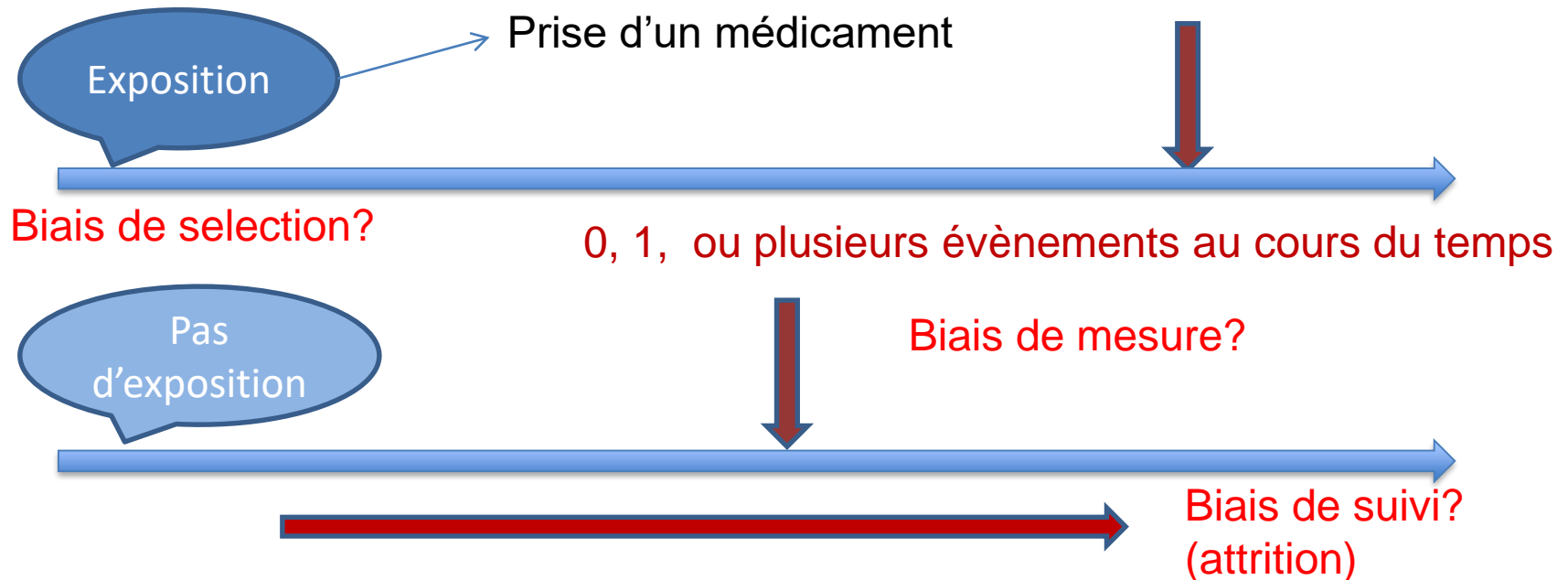


**Apparition de la maladie ?**



# Étude de cohorte

- Suivi longitudinal      PROSPECTIF OU RETROSPECTIF



Comparaison des taux d'incidence de l'évènement dans la cohorte exposée au médicament et dans la cohorte non exposée



# Étude de cohorte

- Avantages
  - Permet de prendre en compte plusieurs événements survenant après l'exposition à un médicament donné
  - Minimise certains biais (mémorisation)
- Inconvénients
  - Difficulté de contrôle des **biais de sélection** (choix des individus non exposés)
  - Difficulté de contrôle des **biais de mesure** pour le suivi des événements (fonction de l'exposition)
  - Difficulté de contrôle des **biais de suivi** (recueil des données)
  - Biais de **confusion** (3<sup>ème</sup> facteur associé à l'exposition et à l'effet)
  - Financement, durée
    - Approche mal adaptée pour étudier un effet indésirable rare et/ou retardé



# Plan

- Introduction
  - Évaluation post AMM des médicaments
  - Définition et objectifs de la pharmacoépidémiologie
  - Place dans le développement du médicament
- Types d'études en pharmacoépidémiologie
  - Etudes d'utilisation du médicament
  - Études du risque médicamenteux
    - Études de cohorte
    - Études cas-témoins
    - Cohortes ou cas témoins à partir du croisement de bases de données



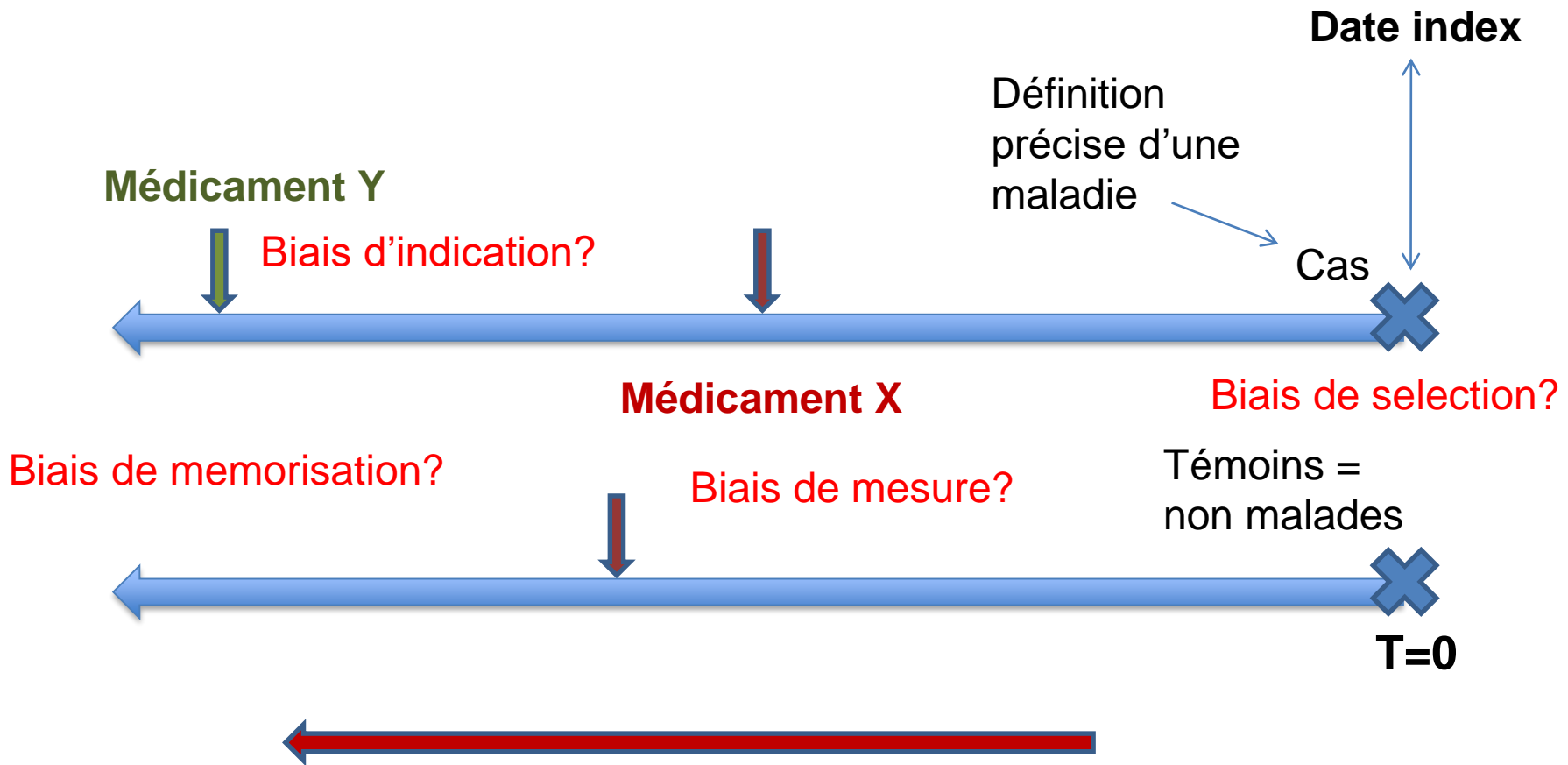
# Étude cas-témoins

- Logique inverse des études de cohortes : on part de l'événement à étudier et on recherche les expositions antérieures
- Toujours rétrospectives
- Identification d'individus atteints d'une maladie : **cas**
- Recherche d'une population identique en tout point sauf qu'ils ne sont pas atteints de la maladie : **témoins**



# Étude cas-témoins

TOUJOURS RETROSPECTIF



# Étude cas-témoins

- Définition des individus
  - Définition des cas avec des critères de définition de la maladie stricts
  - Définition des témoins: population représentative de celle d'où proviennent les cas
    - comparables en tous points aux cas
    - La population de témoins sert de référence pour estimer l'exposition au médicament dans la population
- Mesure de l'exposition au médicament
  - À partir d'une date index définie pour les cas et les témoins
  - Difficulté de mesure de l'exposition médicamenteuse (durée, dose, délai compatible pour l'apparition de l'effet)





# Étude cas-témoins

- Avantages :
  - Adapté à la recherche d'association entre une maladie rare (potentiellement effet indésirable) et un médicament
  - Permet d'explorer plusieurs expositions concomitantes en plus du ou des médicaments
  - Études rapides, moins coûteuses que les études de cohorte
- Inconvénients :
  - Pas de calcul d'incidence possible (puisqu'on fixe le nombre de malades)
  - Biais de sélection, de mesure...
    - Biais de mémorisation (exposition), qui peut être différentiel (mémorisation différente chez les cas et les témoins)
  - Biais d'indication du médicament



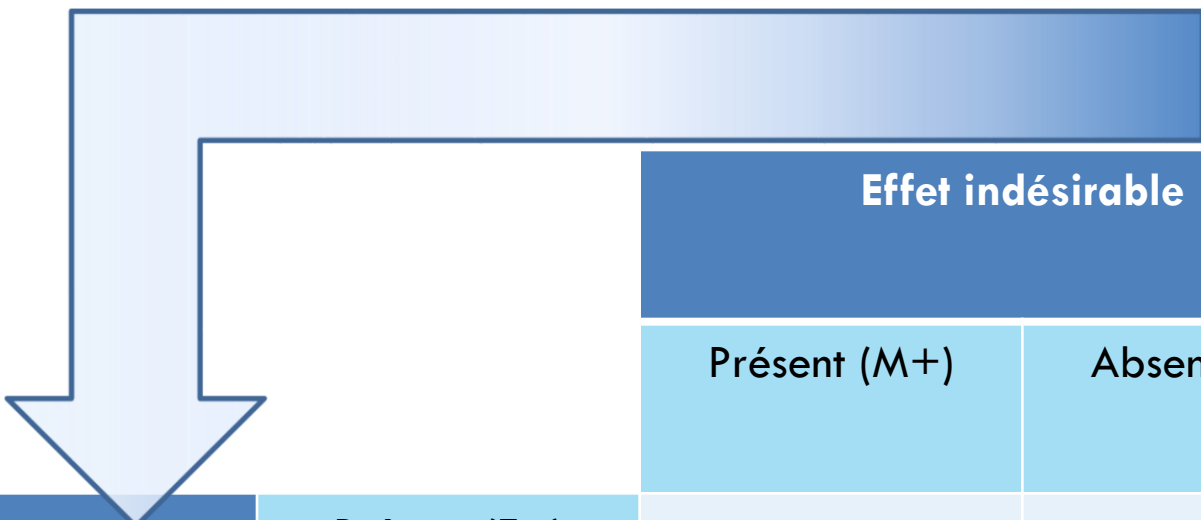
# Étude de cohorte : estimation du risque

		Effet indésirable	
		Présent (M+)	Absente (M-)
Médicament	Présent (E+)	a	b
	Absent (E-)	c	d

Risque relatif :  $a/(a+b) / c/(c+d)$



# Étude cas-témoins : estimation du risque



		Effet indésirable	
		Présent (M+)	Absente (M-)
Médicament	Présent (E+)	a	b
	Absent (E-)	c	d

**Odds ratio (rapport des cotes) :  $a \times d / b \times c$**



# Interprétation du RR ou du RC (OR)

Si  $RR=1$ , pas d'association

Si  $RR<1$ , alors l'exposition diminue le risque d'apparition de l'évènement

Si  $RR>1$ , alors l'exposition augmente le risque d'apparition de l'évènement

Si  $RC=1$ , pas d'association

Si  $RC<1$ , alors l'exposition est moins souvent retrouvée chez les malades

Si  $RC>1$ , alors l'exposition est plus souvent retrouvée chez les malades

- RR et RC sont des estimateurs du risque comparés à la valeur 1
- Nécessité d'un test statistique : la fréquence de la maladie est significativement augmentée par l'exposition au médicament d'un facteur égal au RR
- Estimateurs présentés avec leur intervalle de confiance à 95%, correspondant à l'intervalle de valeurs dans laquelle le RR réel a 95% de chances de se trouver



# Critères de causalité d'une étude observationnelle (Bradford Hill 1965)

- Association statistiquement significative
- Force de l'association (valeur de l'indicateur de risque RR ou RC)
- Temporalité (exposition précède l'effet sans ambiguïté)
- Spécificité de la relation exposition-maladie
- Relation « dose-effet »
- Consistance et validité des résultats
- Cohérence avec les connaissances antérieures
- Plausibilité biologique (mécanisme d'action connu)
- Analogie (expérience in vitro, chez l'animal)



# Plan

- Introduction
  - Évaluation post AMM des médicaments
  - Définition et objectifs de la pharmacoépidémiologie
  - Place dans le développement du médicament
- Types d'études en pharmacoépidémiologie
  - Etudes d'utilisation du médicament
  - Études du risque médicamenteux
    - Études de cohorte
    - Études cas-témoins
    - Cohortes ou cas témoins à partir du croisement de bases de données



# Croisement de bases de données

- Croisement de bases de données d'exposition aux médicaments (bases de prescription ou de remboursement) avec des bases de données de morbidité (données médicales hospitalières, registres de maladies, données de mortalité...)
- Très largement développé sur le continent Nord-Américain et en Europe du Nord avec l'extension de bases de données couvrant une large population sur une période étendue
- En France, nombre croissant d'études sur les bases de données de l'Assurance Maladie (66 millions d'habitants)



[ACTUALITÉS](#)[SNDS](#)[COMMENT ACCÉDER AUX DONNÉES ?](#)[EXEMPLES D'UTILISATIONS](#)

Accueil







## INTÉGRATION DES CAUSES DE DÉCÈS DANS LE SNDS

Les causes médicales de décès sont désormais disponibles dans le SNDS. Elles complètent les données individuelles de recours aux soins des bénéficiaires. Les bases seront progressivement enrichies...

Publié par : DREES | 28 Décembre 2017

## ACCÈS RAPIDES

-  [Qu'est-ce que le SNDS ?](#) >
-  [Les acteurs du SNDS](#) >
-  [Protection de la donnée](#) >
-  [Présentation des publications](#) >

## IMPACT DU NOUVEAU CADRE JURIDIQUE SUR L'UTILISATION DES DONNÉES DU PMSI

L'accès aux données de santé est désormais encadré par l'article 193 de la loi n° 2016-41, qui rappelle le caractère personnel, confidentiel, sensible et à intérêt public des données du SNDS et ses bases le composant. Ces obligations listent les directives à suivre relatives à l'utilisation des



## OUVERTURE DE LA PROCÉDURE D'ACCÈS AUX DONNÉES DE SANTÉ

De nouvelles modalités d'accès sont mises en place afin d'accompagner les utilisateurs tout le long du processus de demande. Une adresse mail ainsi qu'un numéro de téléphone ont été mis en place pour répondre à tous besoins.

## ENTRETIENS AVEC DES EXPERTS

Cette rubrique présente des entretiens avec des experts de divers horizons en santé publique, ils apporteront des éclairages sur les opportunités nouvelles qu'offre le SNDS pour analyser et améliorer la santé de la population...

## OPEN DATA

-  [Data.Drees](#) >
-  [OPEN DATA Assurance Maladie](#) >
-  [Causes de décès](#) >







Méthodologie  
et technique



Médico-économique  
et sociale



Parcours et  
offre de soins



Epidémiologie  
et vigilance

## Publications | **Epidémiologie et vigilance**

Étude 'en vie réelle' du bénéfice/risque à court terme des nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran, rivaroxaban) chez les patients débutant un traitement et non précédemment traités par des antivitamines K.



Exposition à l'acide valproïque et ses dérivés au cours de la grossesse en France de 2007 à 2014



Vaccins anti-HPV et risque de maladies auto-immunes : étude pharmaco-épidémiologique



Association entre taux de chômage et suicide par sexe et classe d'âge en France métropolitaine, 2000-2010



Les risques de décès un an après un accident vasculaire cérébral



Quel risque de décès un an après une fracture du col du fémur ?



# Croisement de bases de données

- Possibilité de reconstituer des schémas d'étude pharmacoépidémiologique classique
  - Études de cohortes
  - Études cas-témoins
- Avantages
  - Recueil de l'exposition médicamenteuse indépendante de l'étude et complète (médicaments prescrits et délivrés) : pas de biais de mémorisation
  - Le plus souvent à visée médico-administrative (remboursement des soins)
  - Grand nombre de sujets directement disponible (plusieurs milliers-millions)
  - Limitation du **biais d'attrition** (perdus de vue limités car enregistrés dans la base de données indépendamment de l'étude)



# Croisement de bases de données

- Inconvénients
  - Pas de contact direct avec les patients
  - Difficultés pour évaluer l'intensité ou la sévérité des pathologies ou des facteurs associés
  - Souvent pas de données sur des caractéristiques propres au sujet (consommation de tabac, d'alcool, taille, poids...)
  - Mêmes limites que études classiques (sélection des témoins)



# Exemple: étude de cohorte reconstituée à partir de base de données

- **Pioglitazone and risk of bladder cancer among diabetic patients in France: a population-based cohort study**
  - Étude réalisée dans la base de données du SNIIRAM : couvre les soins de santé des 65 millions de Français
  - Reconstitution de cohortes à partir des bases de remboursement de l'assurance maladie : patients diabétiques traités par médicaments
  - Pioglitazone : hypoglycémiant oral, avec doutes sur effet carcinogène chez l'animal (cancer de l'urothelium, vessie)
- Comparaison de la fréquence d'hospitalisation pour cancer de la vessie combinée à une prise en charge thérapeutique spécifique (chirurgie et/ou chimiothérapie intravésicale) selon l'exposition ou non à la pioglitazone



# Exemple: étude de cohorte reconstituée à partir de base de données

- 1 491 060 sujets (40-69 ans) diabétiques en 2006 (ensemble de diabétiques français traités cette année là)
  - 155,535 sujets exposés à la pioglitazone
- Risque de cancer de la vessie
  - Risque relatif=1.22 (IC à 95% [1.05–1.43])
    - Durée d'exposition (<360 jours) RR = 1.05 (0.82, 1.36)
    - Durée d'exposition (>360 et < 719 jours) RR = 1.34 (1.02, 1.75)
    - Durée d'exposition (>720 jours) RR = 1.36 (1.04, 1.79)



# Exemple: étude de cohorte reconstituée à partir de base de données

- Arguments en faveur d'une relation causale
  - Association statistiquement significative (mais risque faible)
  - Relation « dose-effet », niveau de risque proportionnel à durée d'exposition
- Pioglitazone retirée du marché français en raison du rapport bénéfice-risque devenu défavorable (juin 2011)
  - autres médicaments d'intérêt comparable sans risque de cancer de la vessie



# Conclusion

- Évaluation du médicament poursuivie tout au long de la vie du médicament
- Nécessité d'évaluation post-AMM
  - Pharmacoépidémiologie : vérification du rapport bénéfice-risque, connaissance des modes d'utilisation, confirmation et quantification d'un risque d'effet indésirable du médicament
  - À partir de ces données, prise en compte du coût mis en œuvre pour atteindre un objectif → Pharmacoéconomie



**Merci de votre attention**

