

# Pharmaco-épidémiologie : identification des besoins, bases de données, critères de qualité des études

## Table Ronde des Rencontres nationales de pharmacologie clinique Septembre 2000

---

M. Vray<sup>\*</sup>, D. Szafir<sup>\*\*</sup>, P. Jaillon<sup>\*\*\*</sup> et les participants à la Table Ronde n° 3 de Giens XVI<sup>+</sup>

<sup>\*</sup>Hôpital Paul Brousse, Service des Maladies Infectieuses, 14 avenue Paul Vaillant Couturier, 94804 Villejuif Cedex, France ; <sup>\*\*</sup>Produits Roche, Service de Pharmacovigilance, 52 boulevard du Parc, 92521 Neuilly-sur-Seine Cedex, France ; <sup>\*\*\*</sup>CHU Saint-Antoine, Service de Pharmacologie, 27 rue de Chaligny, 75012 Paris, France

**Résumé :** Des données de référence sur les pathologies, leur prise en charge, les facteurs de risque, et sur l'usage des médicaments en situation réelle sont nécessaires. En France, il n'existe pas de bases de données avec enregistrement systématique d'un ensemble de données associant des informations sur les médicaments et la morbidité/mortalité. En revanche, il existe de nombreuses études centrées sur les pathologies, leur prise en charge ou sur les médicaments. Un répertoire permettant d'identifier ces bases de données et leur mode d'accès est souhaitable. Les études pharmaco-épidémiologiques doivent répondre à des critères de qualité spécifiques à l'épidémiologie qui doivent être prévus dès leur conception. Le protocole doit être élaboré avec un comité scientifique comportant des personnes formées à l'épidémiologie. Au préalable, un comité d'experts intégrant des compétences en épidémiologie, devrait donner un avis sur la « recevabilité » du protocole, c'est-à-dire sur l'objectif et la méthodologie utilisée. Le recueil des données doit faire l'objet d'un contrôle de qualité spécifique à l'étude et à ses objectifs. Des recoupements avec d'autres sources de données sont recommandés lorsque c'est possible. Le coordinateur de chaque étude doit adresser un rapport final aux investigateurs et s'engager à publier les résultats.

**Mots-clés :** Pharmaco-épidémiologie, critères de qualité, recommandations, bases de données, identification des besoins.

### Pharmaco-epidemiology: Identification's needs, databases and studies quality criteria

**Summary :** Reference data on pathologies, their management, risk factors and the use of drugs in real life is necessary. In France, there are no existing databases of a set of systematically recorded data which associates information on drugs and morbidity/mortality. In contrast, there are a great number of studies focused on pathologies, their management or on drugs. A directory who would be able to identify these databases and a way of accessing them would be desirable. The pharmaco-epidemiology studies must answer epidemiological specific quality criteria which must be planned at study conception. The protocol must be developed with a scientific committee in which there is epidemiological experienced people. Prerequisite, a committee of experts who has epidemiological competence should give advice on the « acceptability » of the protocol, that is on the aim and the methodology. Data collection must be the subject of specific quality control of both the study and its aims. Cross-checking with other sources of data is recommended when possible. The coordinator of each study must send a final report to investigators and publish the results.

**Keys words :** Pharmaco-epidemiology, quality criteria, recommendations, databases, identification's needs.

---

<sup>+</sup>E. Autret-Leca (CHR Bretonneau, Tours), B. Bégaud (CHU de Bordeaux), D. Berdaï (Pfizer, Orsay), N. Billon (Sanofi Synthélabo, Le Plessis Robinson), P. Blin (ICARE, Massy Palaiseau), B. Bons (Glaxo Wellcome, Marly le Roi), G. Bréart (INSERM, Paris), A. El Hasnaoui (Glaxo Wellcome, Marly le Roi), P. Fender (CNAM, Paris), A. Fourrier (ARME-P, Bordeaux), G. France (Wyeth-Lederlé, Puteaux), S. Goni (ESAI, Paris la Défense), J. Goujard (INSERM, Paris), D. Guillemot (INSERM, Villejuif), J-M. Hotton (Pfizer, Orsay), F. Ichou (Aventis, Paris La Défense), J-L. Imbs (Institut de Pharmacologie, Strasbourg), E. Jacqz Aigrain (Hôpital R. Debré, Paris), V. Lamarque (Novartis Pharma, Rueil Malmaison), M. Lapeyre (CHU de Toulouse), P. Lechat (Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris), H. Le Louët (Ministère de la Santé, Paris), P-P. Sagnier (Bayer PLC, Grande Bretagne), C. Sermet (CREDES, Paris), T. Simon (CHU St Antoine, Paris), E. Van Ganse (Hôpital E. Herriot, Lyon), D. Vasmant (Aventis, Paris la Défense), D. Vesque (Pharmacia & Upjon, St Quentin en Yvelines), T. Vial (Hôpital E. Herriot, Lyon)

## Introduction

La pharmaco-épidémiologie est « une discipline mettant en application les méthodes et/ou le raisonnement épidémiologique pour évaluer, généralement sur de grandes populations, l'efficacité, le risque et l'usage des médicaments ». (1)

Bien qu'il soit nécessaire de disposer d'études expérimentales spécifiques, la pharmaco-épidémiologie se veut observationnelle, ce qui s'inscrit dans une volonté de s'écarter le moins possible de la réalité afin de ne pas perturber les comportements habituels de prescription et de prises médicamenteuses.

Cette discipline concerne autant les approches descriptives (prévalence, incidence, mortalité, morbidité, impact sur la qualité de vie) que les approches étiologiques (étude des facteurs de risque et du risque iatrogène). (2, 3,4)

L'objectif principal de cette table ronde était de définir des critères de qualités spécifiques aux études pharmaco-épidémiologiques et de faire des recommandations pour leur mise en place.

Au préalable, il nous a paru nécessaire de :

- définir les besoins principaux en pharmaco-épidémiologie des différents acteurs susceptibles d'être impliqués à un moment ou à un autre dans la préparation, l'élaboration, le suivi, la validation ou l'exploitation d'une étude de pharmaco-épidémiologie.

- identifier les bases de données existantes et d'en définir leur mode d'accès.

### 1. Besoins des différents acteurs impliqués dans le domaine de la pharmaco-épidémiologie

Le médicament est un bon témoin de l'état de santé d'une population qui permet d'améliorer la connaissance d'une pathologie. (5)

Quelle que soit l'origine des partenaires concernés, les autorités de santé, organismes d'assurance maladie, chercheurs ou industriels, le constat est le même, à savoir la nécessité de disposer de données de référence en épidémiologie (prévalence, incidence des pathologies et facteurs de risque en fonction des populations) qui font malheureusement défaut dans de nombreux domaines thérapeutiques.

Au-delà de la connaissance de l'histoire naturelle de la maladie et de ses conséquences, il faut également évaluer la prise en charge de la pathologie et identifier les pratiques d'utilisation des médicaments dans la pratique courante. Cette démarche conduit à une identification plus précise des patients utilisateurs et de l'observance d'un traitement de même que des médicaments prescrits et leurs pratiques de prescription.

Des études doivent être mises en place pour identifier les facteurs qui influencent la réponse thérapeutique et pour identifier les besoins non ou insuffisamment satisfaits. Celles-ci sont d'ailleurs d'une grande valeur et s'avèrent utiles pour le développement de nouvelles molécules ou indications et le développement de nouvelles thérapies, modalités d'utilisation ou d'administration.

La mesure de l'impact du bénéfice collectif qui repose sur des critères de morbi-mortalité et les facteurs impliqués dans ce bénéfice doivent être évalués.

Enfin la pharmacovigilance trouve toute sa place dès l'obtention d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) d'un médicament et complète l'évaluation de la tolérance l'ayant précédée (étude pré AMM).

En effet, le profil de tolérance d'un médicament établi au cours des essais thérapeutiques est par nature éloigné de ce que seront les conditions réelles de son utilisation de par la méthodologie qui est imposée au cours de ces essais (sélection des patients, nombre de patients, médicaments associés, durée limitée du traitement etc...)

Les événements rares ne peuvent effectivement être détectés que par des méthodes différentes à savoir la notification spontanée ou les études de pharmaco-épidémiologie faisant appel à une population beaucoup plus importante, non sélectionnée et incluant l'analyse de la co-prescription, des co-facteurs et les impacts écologiques.

Ces données sont indispensables dans tous les domaines de santé publique et plus particulièrement pour les médicaments générant des coûts élevés, ayant une forte exposition ou pouvant faire l'objet d'un mésusage.

Toutes ces données constituent un pré-requis indispensable à la mise en place d'études pharmaco-économiques de bonne qualité.

## 2. Identification et accès aux bases de données

Les bases de données, au sens d'un enregistrement systématique d'un ensemble de données, recueillies en routine, existent dans plusieurs pays, associant des informations à la fois sur les médicaments et sur des critères de morbidité/mortalité. Les plus connues comme la General Practice Research Database au Royaume-Uni ou la Saskatchewan au Canada ont largement montré leur intérêt pour la recherche et la santé publique.(6)

En France, il n'existe malheureusement pas de bases de données de ce type. En revanche, nous avons des sources de données centrées sur les pathologies et/ou leur prise en charge ou sur les médicaments issues d'études réalisées par différents acteurs.

Référencer ces données est indispensable. En effet, avant de mettre en place une étude de pharmaco-épidémiologie « ad hoc », en général longue et coûteuse, il est important de vérifier que des données existantes ne permettent pas déjà de répondre à la question que l'on se pose. Si en général, ces sources de données permettent rarement de répondre totalement à une problématique donnée, elles peuvent, en revanche, servir de base à des études ultérieures. De plus, la mise en place d'un système de croisement de fichiers permettrait d'accroître nos possibilités de répondre à de nombreuses questions de pharmaco-épidémiologie dans plusieurs domaines comme, par exemple, la pharmacovigilance. Mais il faudrait, au préalable, en France, régler les problèmes techniques et légaux et qu'une décision gouvernementale soit prise. Malgré l'existence de sources de données actuelles en France, la difficulté rencontrée par les chercheurs, les industriels et surtout les institutionnels spécifiques (AFSSAPS, Observatoire des prescriptions, CNAM...) est de les identifier. Un répertoire de toutes ces sources de données, de toutes les études réalisées, accessible à tous devrait être mis en place.

Il existe déjà un répertoire papier, réalisé par ARME-P, avec à terme, l'objectif d'en faire un fichier électronique.

L'INSERM a, quant à elle, créé un site Internet ([www.inserm.fr](http://www.inserm.fr)) qui recense ses études et fournit les éléments suivants : l'objectif et le type d'étude, le nombre de sujets concerné et la personne responsable de l'étude à contacter. L'accès à ces données nécessite l'élaboration d'un cahier des charges soumis à un appel d'offre.

D'autre part, la CNAM a prévu de rendre accessibles et anonymes ses données nationales. Toutefois, pour des raisons légales et techniques (anonymat et propriété) cet objectif ne pourra être atteint immédiatement. Cependant, la CNAM accepte, en attendant, de répondre à des demandes précises dans la mesure de ses priorités et possibilités.

Pour les industriels, seule une mise à disposition des données sur la base du volontariat est envisageable.

C'est donc une collaboration interdisciplinaire et inter institutionnelle qui devrait être mise en place à l'image de la pharmaco-épidémiologie qui est une discipline nécessairement transversale.

## 3. Critères de qualité des études pharmaco-épidémiologiques

La Pharmaco-épidémiologie est, en France, une discipline actuellement en plein développement avec pour preuve, les besoins exprimés tant par des décideurs publics que par les industriels du médicament. Dans la perspective d'utilisation des résultats produits par ces études pour des décisions de santé publique, la Pharmaco-épidémiologie se doit de se doter de toutes les garanties de fiabilité nécessaires à ces objectifs en définissant des critères de qualité. Ces critères de qualité, spécifiques aux études épidémiologiques (Bonnes Pratiques d'Epidémiologie), ne sont pas directement superposables à ceux des essais cliniques. En effet, l'épidémiologie est une science de l'observation qui même dans ses approches les plus expérimentales que sont les essais d'intervention n'appartient pas au domaine expérimental qui définit les essais thérapeutiques.

Les critères de qualité des études pharmaco-épidémiologiques s'appliquent, quels que soient le promoteur et son statut, de la conception du protocole jusqu'à l'achèvement de l'étude, rapport et publication des résultats compris. Ils doivent être prévus dès la conception de l'étude.

### Protocole

Le protocole doit être élaboré par un comité scientifique comportant des personnes ayant une formation et une compétence en épidémiologie reconnues par l'ensemble de la profession. Il doit comprendre tous les éléments nécessaires à la compréhension et à la réalisation de l'étude. Il est toutefois difficile de lister de façon exhaustive tous les points qui doivent figurer dans le protocole d'une étude pharmaco-épidémiologique car celui-ci doit être adapté à l'objectif de l'étude et à son contexte.

Néanmoins, on peut citer parmi les éléments indispensables : la justification de l'étude et la définition précise de l'objectif, la définition de la population-cible et son mode de recrutement. Une estimation de la taille de l'échantillon nécessaire comportant les éléments déterminants du calcul doit être fournie.

La sélection et le mode de recrutement des professionnels de santé doivent se faire en fonction de l'objectif de l'étude. La recevabilité d'une étude pharmaco-épidémiologique est d'autant plus grande qu'elle est réalisée indépendamment de la force de vente d'un laboratoire pharmaceutique. Plus généralement, il ne doit pas y avoir de conflit d'intérêt entre l'objectif de l'étude et les individus chargés de recueillir les données ou de promouvoir l'étude. En effet, la participation des visiteurs médicaux peut conduire, même à leur insu, à sélectionner des investigateurs, voire des patients, sur des critères directement liés au médicament que le visiteur est chargé de promouvoir. En pratique, la force de vente ne peut s'impliquer dans les études centrées sur un médicament précis, au risque de communiquer des résultats biaisés. En revanche, et certains laboratoires le revendiquent, ils peuvent avoir un rôle à jouer pour motiver les investigateurs ou pour assumer certaines tâches logistiques de l'étude.

### **Document de recueil de l'information**

Le document de recueil des informations, élaboré avec le comité scientifique de l'étude, doit comporter les données nécessaires et suffisantes pour répondre à l'objectif. Il est recommandé que, préalablement au démarrage de l'étude, ce document soit testé auprès des personnes susceptibles de le remplir.

### **Expertise de l'étude**

Avant la mise en place de ces études, il est souhaitable qu'un comité d'experts intégrant des compétences en épidémiologie, donne un avis sur leur « recevabilité », c'est-à-dire sur l'objectif et la méthodologie utilisée pour y répondre. L'observatoire de la prescription du médicament à l'AFSSAPS pourrait jouer ce rôle en assurant un label de qualité, au moins au niveau de la conception, des études qui serviront à la réévaluation d'un médicament par la commission de la Transparence ou toute autre autorité réglementaire.

### **Motivation des investigateurs**

Une assurance de qualité passe par la motivation des personnes participant à l'étude. Des réunions de mise en place ou autres moyens en fonction des objectifs et du contexte de l'étude, au cours desquelles le cahier des charges de l'étude leur est présenté, sont nécessaires.

### **Procédures de contrôle de qualité**

Des contrôles de qualité spécifiques à l'étude et à ses objectifs doivent être mis en place en respectant le protocole. Ils doivent permettre de vérifier la sélection des investigateurs et des patients, particulièrement lorsque la représentativité de l'échantillon est nécessaire, et le recueil des données.

Les investigateurs doivent être informés qu'un contrôle de qualité sera mis en place pendant l'étude et qu'ils devront présenter les documents nécessaires à ces contrôles.

Il est impossible de définir de façon stricte les procédures de contrôle à mettre en place, tant elles peuvent varier en fonction de l'étude, du type de recueil, et des populations impliquées (médecins, pharmaciens ou patients, recueil par téléphone, voie télématique ou recueil papier...).

Dans tous les cas, les données collectées au cours de l'étude seront rapportées dans le plus bref délai possible et de manière précise.

Un contrôle par téléphone, courrier ou autre moyen télématique sera mis en place systématiquement pour vérifier la qualité et l'authenticité des données recueillies.

Le caractère systématique de visites de contrôle sur site, conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques des essais thérapeutiques est plus discutable au moins pour deux raisons :

1. Les études épidémiologiques sont généralement sujettes aux biais. L'étude des biais d'information constitue une des premières étapes de l'analyse de ces études. Un des objectifs du contrôle de qualité est de les évaluer afin d'interpréter de façon optimale les résultats observés. Par ailleurs, alors que dans un essai thérapeutique on se préoccupe en général peu de l'extrapolation des résultats à la population générale, cette question constitue une des raisons d'être de la pharmaco-épidémiologie. Dans certaines études descriptives, la validité des résultats repose pour beaucoup sur la représentativité de l'échantillon sélectionné et il est souvent plus important, dans ce contexte, de comprendre comment, pourquoi et de combien l'échantillon sur lequel la mesure a été réalisée s'écarte de la population à laquelle on souhaite extrapoler les résultats. Conclure, par exemple, à l'innocuité d'un médicament à partir d'un échantillon de médecins prescripteurs biaisé, par exemple ceux qui ont le plus l'habitude d'utiliser le médicament, n'est pas très rassurant même si les données recueillies sont d'une qualité parfaite.
2. Il n'est pas toujours dans les habitudes des personnes participant à des études pharmaco-épidémiologiques d'enregistrer systématiquement leurs actes. Dans ces conditions, il peut être difficile de confronter les données sources aux données recueillies dans les cahiers d'observation. De plus, imposer de telles méthodes pourrait avoir pour conséquence une modification de la pratique réelle. Lorsque, par exemple, l'objectif d'une étude est de savoir comment un médicament est prescrit en situation réelle, il est sûrement préférable d'avoir accès à

d'autres sources d'information comme les ordonnances récupérées auprès des pharmaciens ou directement auprès des patients. De même, lorsque l'on s'intéresse au décès, il peut être préférable de confronter les données rapportées par les cliniciens à d'autres sources de données plus fiables comme le registre national des décès.

Ainsi, en fonction des objectifs de l'étude, il pourra être nécessaire de mettre en place des procédures spécifiques pour contrôler l'authenticité des données recueillies. Le problème doit dans tous les cas être discuté avant la mise en place de l'étude et les procédures écrites doivent être portées à la connaissance de tous les participants à l'étude.

Malgré toutes ces remarques, et quelles que soient les modalités de recueil, la question de la qualité de l'information reste primordiale puisque déterminante de l'interprétation des résultats. Le biais de recueil et la puissance de l'étude en sont le corollaire. Il est sûrement raisonnable de recommander dans un premier temps un contrôle structuré sur un échantillon aléatoire des sites impliqués dans l'étude et sur un échantillon aléatoire des patients dans le but de vérifier l'existence des patients et les paramètres principaux. Si lors de ces contrôles, des incohérences majeures sont observées, des visites systématiques sur l'ensemble des sites devront alors être réalisées. Ce contrôle sur site devra être effectué par un personnel formé à la recherche épidémiologique (Attache de Recherche en Epidémiologie ou Assistants de Recherche Clinique formés à cet effet ou autres personnes qualifiées).

Il est notamment important de réaliser que ce contrôle de qualité semble à un certain nombre de personnes absolument indispensable lorsque l'étude pharmaco-épidémiologique porte sur une cohorte de patients suivis pendant longtemps par des médecins dans l'exercice courant de leur profession.

Des expériences récentes ont en effet montré que dans ce cas la qualité du recueil des informations laissait à désirer et que l'absence d'informations authentifiées sur des données-clés de l'étude pouvait mener à des conclusions totalement erronées.

Les études pharmaco-épidémiologiques peuvent faire l'objet d'un audit à la demande du promoteur. Cet audit, compétent en épidémiologie et indépendant de la structure ayant en charge l'étude, doit être réalisé dans la structure chargée de recueillir les données de l'étude et, si nécessaire, auprès d'un échantillonnage de médecins tirés au sort.

Enfin, les personnes responsables des études pharmaco-épidémiologiques doivent, dans tous les cas, adresser un rapport final aux investigateurs qui résume les principaux résultats et ils doivent s'engager à publier ces résultats dans des revues scientifiques à Comité de lecture dans lesquelles les articles sont soumis à l'analyse des pairs.

## Conclusion

Les études pharmaco-épidémiologiques apportent aujourd'hui des informations indispensables sur la prescription médicale courante et permettent d'approcher, en situation réelle, une estimation valable du rapport bénéfice/risque d'un traitement médicamenteux. A ce titre, ces études paraissent indispensables pour les réévaluations des dossiers de médicaments par les commissions officielles, AMM et transparence. Encore faut-il que les autorités de santé exigent des promoteurs des études qu'elles soient réalisées dans les meilleures conditions de qualité. L'authenticité et la fiabilité des données des études pharmaco-épidémiologiques doivent être supportées par une méthodologie adaptée à leurs conditions de réalisation. Il faut également faire comprendre aux promoteurs que la qualité a un coût qu'ils doivent prendre en charge lors de la réalisation de ces études. Sinon, les résultats risquent de ne pas être pris au sérieux et ni les firmes pharmaceutiques ni le monde médical n'en tireront bénéfice.

1. Begaud B. Dictionnaire de pharmaco-épidémiologie : 3<sup>ème</sup> édition, Bordeaux, *Arme-pharmacovigilance Editions* 1998.
2. Begaud B, Dangoumau J. Pharmaco-épidémiologie : définition, problèmes, méthodologie. *Thérapie* 2000; 55: 113-117.
3. Abenhaim L, Moore N, Begaud B. The role of pharmacoepidemiology in pharmacovigilance : A Conference at the 6th ESOP Meeting, Budapest, 28 September 1998. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1999; 8: S1-S7.
4. Sagnier PP. Industrie et pharmacoépidémiologie. *Rev Med Interne* 1993; 14: 946-947.
5. Guillemot D, Maison P, Carbon C, *et al.* Enjeux de la pharmaco-épidémiologie en France. *Presse Med* 1999; 28: 493-499.
6. Carcia-Rodriguez LA, Gutthann SP. Use of the UK General Practice Research Database for pharmacoepidemiology. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45: 418-425.