

UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2010

THESE N°: 56

PHARMACOEPIDEMOLOGIE :
BASES ET APPLICATIONS

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mme. Khouloud BELAGUIDE

Née le 09 Juin 1985 à Casablanca

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES: Pharmacopépidémiologie – Etudes observationnelles.

JURY

Mr. R. ABOUQAL

Professeur de Réanimation Médicale

PRESIDENT

Mr. Y. CHERRAH

Professeur de Pharmacologie

RAPPORTEUR

Mme. K. ALAOUI

Professeur de Pharmacologie

Mr. A. TARIB

Professeur de Pharmacie Clinique

JUGES

قال الله تعالى بعد أعوذ بالله من الشيطان الرجيم :

« صنع الله الذي أتقن كل شيء إنه خبير بما تفعلون »

سورة النمل/ الآية 88

وفي الحديث :

« عن أبي هريرة رضي الله عنه عن النبي صلى الله عليه وسلم قال:

ما أنزل الله داءً إلا أنزل له شفاءً »

صحيح البخاري - كتاب الطب

يقول سيدي ابن عطاء الله السكندري المتوفى 709 هـ / 1309 م في حكمه :

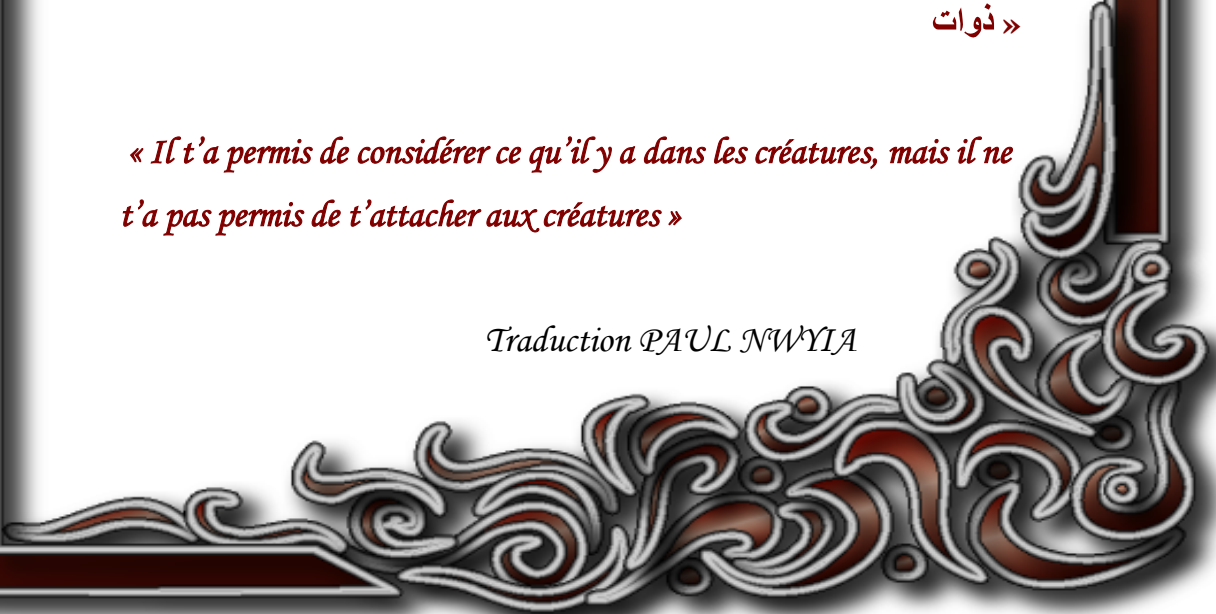
سنة

أباح لك أن تنظر ما في المكوّنات ، و ما أذن لك أن تقف مع المكوّنات »

« ذوات

« *Il t'a permis de considérer ce qu'il y a dans les créatures, mais il ne t'a pas permis de t'attacher aux créatures* »

Traduction PAUL N'WYIA





**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen :	Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines	Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Ali BEN OMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général :	Monsieur El Hassan AHELLAT

PROFESSEURS :

Décembre 1967

1. Pr. TOUNSI Abdelkader Pathologie Chirurgicale

Février, Septembre, Décembre 1973

2. Pr. ARCHANE My Idriss* Pathologie Médicale
3. Pr. BENOMAR Mohammed Cardiologie
4. Pr. CHAOUI Abdellatif Gynécologie Obstétrique
5. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

6. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Février 1977

7. Pr. AGOUMI Abdelaziz Parasitologie
8. Pr. BENKIRANE ép. AGOUMI Najia Hématologie
9. Pr. EL BIED ép. IMANI Farida Radiologie

Février Mars et Novembre 1978

10. Pr. ARHARBI Mohamed Cardiologie
11. Pr. SLAOUI Abdelmalek Anesthésie Réanimation

Mars 1979

12. Pr. LAMDOUAR ép. BOUAZZAOUI Naima Pédiatrie

Mars, Avril et Septembre 1980

13. Pr. EL KHAMLIHI Abdeslam Neurochirurgie
14. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

- 15. Pr. BENOMAR Said*
- 16. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid
- 17. Pr. EL MANOUAR Mohamed
- 18. Pr. HAMMANI Ahmed*
- 19. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih
- 20. Pr. SBIHI Ahmed
- 21. Pr. TAOBANE Hamid*

Anatomie Pathologique
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

- 22. Pr. ABROUQ Ali*
- 23. Pr. BENOMAR M'hammed
- 24. Pr. BENSOUA Mohamed
- 25. Pr. BENOSMAN Abdellatif
- 26. Pr. CHBICHEB Abdelkrim
- 27. Pr. JIDAL Bouchaib*
- 28. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie-Cardio-Vasculaire
Anatomie
Chirurgie Thoracique
Biophysique
Chirurgie Maxillo-faciale
Physiologie

Novembre 1983

- 29. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
- 30. Pr. BALAFREJ Amina
- 31. Pr. BELLAKHDAR Fouad
- 32. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
- 33. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

- 34. Pr. BOUCETTA Mohamed*
- 35. Pr. EL OUEDDARI Brahim El Khalil
- 36. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
- 37. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
- 38. Pr. NAJI M'Barek *
- 39. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

- 40. Pr. BENJELLOUN Halima
- 41. Pr. BENSALD Younes
- 42. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
- 43. Pr. IHRAI Hssain *
- 44. Pr. IRAQI Ghali
- 45. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

- 46. Pr. AJANA Ali
- 47. Pr. AMMAR Fanid
- 48. Pr. CHAHED OUAZZANI ép.TAOBANE Houria
- 49. Pr. EL FASSY FIIHRI Mohamed Taoufiq
- 50. Pr. EL HAITEM Naïma
- 51. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
- 52. Pr. EL YAACOUBI Moradh
- 53. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
- 54. Pr. LACHKAR Hassan
- 55. Pr. OHAYON Victor*
- 56. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

57. Pr. BENHMAMOUCH Mohamed Najib
58. Pr. DAFIRI Rachida
59. Pr. FAIK Mohamed
60. Pr. FIKRI BEN BRAHIM Noureddine
61. Pr. HERMAS Mohamed
62. Pr. TOULOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

63. Pr. ABIR ép. KHALIL Saadia
64. Pr. ACHOUR Ahmed*
65. Pr. ADNAOUI Mohamed
66. Pr. AOUNI Mohamed
67. Pr. AZENDOUR BENACEUR*
68. Pr. BENAMEUR Mohamed*
69. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
70. Pr. CHAD Bouziane
71. Pr. CHKOFF Rachid
72. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH
73. Pr. HACHIM Mohammed*
74. Pr. HACHIMI Mohamed
75. Pr. KHARBACH Aïcha
76. Pr. MANSOURI Fatima
77. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
78. Pr. SEDRATI Omar*
79. Pr. TAZI Saoud Anas
80. Pr. TERHZZAZ Abdellah*

Cardiologie
Chirurgicale
Médecine Interne
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Pédiatrique
Médecine-Interne
Urologie
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie
Anesthésie Réanimation
Ophtalmologie

Février Avril Juillet et Décembre 1991

81. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
82. Pr. ATMANI Mohamed*
83. Pr. AZZOUZI Abderrahim
84. Pr. BAYAHIA ép. HASSAM Rabéa
85. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
86. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
87. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdelatif
88. Pr. BENSOUDA Yahia
89. Pr. BERRAHO Amina
90. Pr. BEZZAD Rachid
91. Pr. CHABRAOUI Layachi
92. Pr. CHANA El Houssaine*
93. Pr. CHERRAH Yahia
94. Pr. CHOKAIRI Omar
95. Pr. FAJRI Ahmed*
96. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
97. Pr. KHATTAB Mohamed
98. Pr. NEJMI Maati
99. Pr. OUAALINE Mohammed*

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Ophtalmologie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

100. Pr. SOULAYMANI ép. BENCHEIKH Rachida
101. Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

- 102. Pr. AHALLAT Mohamed
- 103. Pr. BENOUDA Amina
- 104. Pr. BENSOUA Adil
- 105. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
- 106. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
- 107. Pr. CHAKIR Nouredine
- 108. Pr. CHRAIBI Chafiq
- 109. Pr. DAOUDI Rajae
- 110. Pr. DEHAYNI Mohamed*
- 111. Pr. EL HADDOURY Mohamed
- 112. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
- 113. Pr. FELLAT Rokaya
- 114. Pr. GHAFIR Driss*
- 115. Pr. JIDDANE Mohamed
- 116. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
- 117. Pr. TAGHY Ahmed
- 118. Pr. ZOUHDI Mimoun

- Chirurgie Générale
- Microbiologie
- Anesthésie Réanimation
- Radiologie
- Gastro-Entérologie
- Radiologie
- Gynécologie Obstétrique
- Ophtalmologie
- Gynécologie Obstétrique
- Anesthésie Réanimation
- Neurochirurgie
- Cardiologie
- Médecine Interne
- Anatomie
- Gynécologie Obstétrique
- Chirurgie Générale
- Microbiologie

Mars 1994

- 119. Pr. AGNAOU Lahcen
- 120. Pr. AL BAROUDI Saad
- 121. Pr. ARJI Moha*
- 122. Pr. BENCHERIFA Fatiha
- 123. Pr. BENJAAFAR Nouredine
- 124. Pr. BENJELLOUN Samir
- 125. Pr. BENRAIS Nozha
- 126. Pr. BOUNASSE Mohammed*
- 127. Pr. CAOUI Malika
- 128. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
- 129. Pr. EL AMRANI ép. AHALLAT Sabah
- 130. Pr. EL AOUDAD Rajae
- 131. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
- 132. Pr. EL HASSANI My Rachid
- 133. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
- 134. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
- 135. Pr. ERROUGANI Abdelkader
- 136. Pr. ESSAKALI Malika
- 137. Pr. ETTAYEBI Fouad
- 138. Pr. HADRI Larbi*
- 139. Pr. HDA Ali*
- 140. Pr. HASSAM Badredine
- 141. Pr. IFRINE Lahssan
- 142. Pr. JELTHI Ahmed
- 143. Pr. MAHFOUD Mustapha
- 144. Pr. MOUDENE Ahmed*
- 145. Pr. MOSSEDDAQ Rachid*
- 146. Pr. OULBACHA Said
- 147. Pr. RHRAB Brahim

- Ophtalmologie
- Chirurgie Générale
- Anesthésie Réanimation
- Ophtalmologie
- Radiothérapie
- Chirurgie Générale
- Biophysique
- Pédiatrie
- Biophysique
- Endocrinologie et Maladies Métabolique
- Gynécologie Obstétrique
- Immunologie
- Traumatologie Orthopédie
- Radiologie
- Médecine Interne
- Chirurgie Cardio- Vasculaire
- Chirurgie Générale
- Immunologie
- Chirurgie Pédiatrique
- Médecine Interne
- Médecine Interne
- Dermatologie
- Chirurgie Générale
- Anatomie Pathologique
- Traumatologie Orthopédie
- Traumatologie Orthopédie
- Neurologie
- Chirurgie Générale
- Gynécologie Obstétrique

- 148. Pr. SENOUCI ép. BELKHADIR Karima
- 149. Pr. SLAOUI Anas

- Dermatologie
- Chirurgie Cardio-vasculaire

Mars 1994

- 150. Pr. ABBAR Mohamed*
- 151. Pr. ABDELHAK M'barek
- 152. Pr. BELAIDI Halima
- 153. Pr. BARHMI Rida Slimane
- 154. Pr. BENTAHILA Abdelali
- 155. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
- 156. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
- 157. Pr. CHAMI Ilham
- 158. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
- 159. Pr. EL ABBADI Najia
- 160. Pr. HANINE Ahmed*
- 161. Pr. JALIL Abdelouahed
- 162. Pr. LAKHDAR Amina
- 163. Pr. MOUANE Nezha

- Urologie
- Chirurgie - Pédiatrie
- Neurologie
- Gynécologie Obstétrique
- Pédiatrie
- Gynécologie -Obstétrique
- Traumatologie -Orthopédie
- Radiologie
- Ophtalmologie
- Neurochirurgie
- Radiologie
- Chirurgie Générale
- Gynécologie Obstétrique
- Pédiatrie

Mars 1995

- 164. Pr. ABOUQUAL Redouane
- 165. Pr. AMRAOUI Mohamed
- 166. Pr. BAIDADA Abdelaziz
- 167. Pr. BARGACH Samir
- 168. Pr. BELLAHNECH Zakaria
- 169. Pr. BEDDOUCHE Amoqrane*
- 170. Pr. BENAZZOUZ Mustapha
- 171. Pr. CHAARI Jilali*
- 172. Pr. DIMOU M'barek*
- 173. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
- 174. Pr. EL MESNAOUI Abbes
- 175. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
- 176. Pr. FERHATI Driss
- 177. Pr. HASSOUNI Fadil
- 178. Pr. HDA Abdelhamid*
- 179. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
- 180. Pr. IBRAHIMY Wafaa
- 182. Pr. BENOMAR ALI
- 183. Pr. BOUGTAB Abdesslam
- 184. Pr. ER RIHANI Hassan
- 185. Pr. EZZAITOUNI Fatima
- 186. Pr. KABBAJ Najat
- 187. Pr. LAZRAK Khalid (M)
- 188. Pr. OUTIFA Mohamed*

- Réanimation Médicale
- Chirurgie Générale
- Gynécologie Obstétrique
- Gynécologie Obstétrique
- Urologie
- Urologie
- Gastro-Entérologie
- Médecine Interne
- Anesthésie Réanimation
- Anesthésie Réanimation
- Chirurgie Générale
- Oto-Rhino-Laryngologie
- Gynécologie Obstétrique
- Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
- Cardiologie
- Urologie
- Ophtalmologie
- Neurologie
- Chirurgie Générale
- Oncologie Médicale
- Néphrologie
- Radiologie
- Traumatologie Orthopédie
- Gynécologie Obstétrique

Décembre 1996

- 189. Pr. AMIL Touriya*
- 190. Pr. BELKACEM Rachid
- 191. Pr. BELMAHI Amin
- 192. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
- 193. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
- 194. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
- 195. Pr. GAMRA Lamiae
- 196. Pr. GAOUZI Ahmed
- 197. Pr. MAHFOUDI M'barek*
- 198. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid

- Radiologie
- Chirurgie Pédiatrie
- Chirurgie réparatrice et plastique
- Ophtalmologie
- Chirurgie Générale
- Parasitologie
- Anatomie Pathologique
- Pédiatrie
- Radiologie
- Chirurgie Générale

199. Pr. MOHAMMADI Mohamed
 200. Pr. MOULINE Soumaya
 201. Pr. OUADGHIRI Mohamed
 202. Pr. OUZEDDOUN Naima
 203. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Médecine Interne
 Pneumo-phtisiologie
 Traumatologie – Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie

Novembre 1997

204. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
 205. Pr. BEN AMAR Abdesselem
 206. Pr. BEN SLIMANE Lounis
 207. Pr. BIROUK Nazha
 208. Pr. BOULAICH Mohamed
 209. Pr. CHAOUIR Souad*
 210. Pr. DERRAZ Said
 211. Pr. ERREIMI Naima
 212. Pr. FELLAT Nadia
 213. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
 214. Pr. HAIMEUR Charki*
 215. Pr. KADDOURI Nouredine
 216. Pr. KANOUNI NAWAL
 217. Pr. KOUTANI Abdellatif
 218. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 219. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 220. Pr. NAZZI M'barek*
 221. Pr. OUAHABI Hamid*
 222. Pr. SAFI Lahcen*
 223. Pr. TAOUFIQ Jallal
 224. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie – Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Neurologie
 O.RL.
 Radiologie
 Neurochirurgie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie – Pédiatrique
 Physiologie
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Neurologie
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

225. Pr. BENKIRANE Majid*
 226. Pr. KHATOUI Ali*
 227. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
 Cardiologie
 Anatomie Pathologique

Novembre 1998

228. Pr. AFIFI RAJAA
 229. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
 230. Pr. ALOUANE Mohammed*
 231. Pr. LACHKAR Azouz
 232. Pr. LAHLOU Abdou
 233. Pr. MAFTAH Mohamed*
 234. Pr. MAHASSINI Najat
 235. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 236. Pr. MANSOURI Abdelaziz*
 237. Pr. NASSIH Mohamed*
 238. Pr. RIMANI Mouna
 239. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Gastro - Entérologie
 Pneumo-phtisiologie
 Oto- Rhino- Laryngologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Neurochirurgie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo Faciale
 Anatomie Pathologique
 Neurologie

Janvier 2000

240. Pr. ABID Ahmed*
 241. Pr. AIT OUMAR Hassan
 242. Pr. BENCHERIF My Zahid
 243. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd

Pneumo-phtisiologie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Pédiatrie

244. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
245. Pr. CHAOUI Zineb
246. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
247. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
248. Pr. EL FTOUH Mustapha
249. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
250. Pr. EL OTMANYAzzedine
251. Pr. GHANNAM Rachid
252. Pr. HAMMANI Lahcen
253. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
254. Pr. ISMAILI Hassane*
255. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
256. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
257. Pr. TACHINANTE Rajae
258. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

259. Pr. AIDI Saadia
260. Pr. AIT OURHROUIL Mohamed
261. Pr. AJANA Fatima Zohra
262. Pr. BENAMR Said
263. Pr. BENCHEKROUN Nabih
264. Pr. BOUSSELMANE Nabile*
265. Pr. BOUTALEB Najib*
266. Pr. CHERTI Mohammed
267. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
268. Pr. EL HASSANI Amine
269. Pr. EL IDGHIRI Hassan
270. Pr. EL KHADER Khalid
271. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
272. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
273. Pr. HSSAIDA Rachid*
274. Pr. MANSOURI Aziz
275. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
276. Pr. RZIN Abdelkader*
277. Pr. SEFIANI Abdelaziz
278. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Neurologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Ophtalmologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Génétique
Réanimation Médicale

PROFESSEURS AGREGES :

Décembre 2001

279. Pr. ABABOU Adil
280. Pr. AOUD Aicha
281. Pr. BALKHI Hicham*
282. Pr. BELMEKKI Mohammed
283. Pr. BENABDELJLIL Maria
284. Pr. BENAMAR Loubna
285. Pr. BENAMOR Jouha
286. Pr. BENELBARHDADI Imane
287. Pr. BENNANI Rajae
288. Pr. BENOUACHANE Thami
289. Pr. BENYOUSSEF Khalil
290. Pr. BERRADA Rachid
291. Pr. BEZZA Ahmed*
292. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi

Anesthésie-Réanimation
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Rhumatologie
Anatomie

293. Pr. BOUHOUCHE Rachida
 294. Pr. BOUMDIN El Hassane*
 295. Pr. CHAT Latifa
 296. Pr. CHELLAOUI Mounia
 297. Pr. DAALI Mustapha*
 298. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 299. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
 300. Pr. EL HIJRI Ahmed
 301. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 302. Pr. EL MADHI Tarik
 303. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 304. Pr. EL OUNANI Mohamed
 305. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
 306. Pr. ETTAIR Said
 307. Pr. GAZZAZ Miloudi*
 308. Pr. GOURINDA Hassan
 309. Pr. HRORA Abdelmalek
 310. Pr. KABBAJ Saad
 311. Pr. KABIRI El Hassane*
 312. Pr. LAMRANI Moulay Omar
 313. Pr. LEKEHAL Brahim
 314. Pr. MAHASSIN Fattouma*
 315. Pr. MEDARHRI Jalil
 316. Pr. MIKDAME Mohammed*
 317. Pr. MOHSINE Raouf
 318. Pr. NABIL Samira
 319. Pr. NOUINI Yassine
 320. Pr. OUALIM Zouhir*
 321. Pr. SABBAH Farid
 322. Pr. SEFIANI Yasser
 323. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
 324. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie
 Urologie

Décembre 2002

325. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 326. Pr. AMEUR Ahmed*
 327. Pr. AMRI Rachida
 328. Pr. AOURARH Aziz*
 329. Pr. BAMOU Youssef *
 330. Pr. BELGHITI Laila
 331. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 332. Pr. BENBOUAZZA Karima
 333. Pr. BENZEKRI Laila
 334. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
 335. Pr. BERADY Samy*
 336. Pr. BERNOUSSI Zakiya
 337. Pr. BICHA Mohamed Zakarya
 338. Pr. CHOHO Abdelkrim *
 339. Pr. CHKIRATE Bouchra
 340. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 341. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
 342. Pr. EL BARNOUSSI Leila
 343. Pr. EL HAOURI Mohamed *
 344. Pr. EL MANSARI Omar*

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Gynécologie Obstétrique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Rhumatologie
 Dermatologie
 Gastro – Enterologie
 Médecine Interne
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale

345. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 346. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 347. Pr. HADDOUR Leila
 348. Pr. HAJJI Zakia
 349. Pr. IKEN Ali
 350. Pr. ISMAEL Farid
 351. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 352. Pr. KRIOULE Yamina
 353. Pr. LAGHMARI Mina
 354. Pr. MABROUK Hfid*
 355. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 356. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 357. Pr. MOUSTAINE My Rachid
 358. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 359. Pr. OUJILAL Abdelilah
 360. Pr. RACHID Khalid *
 361. Pr. RAISS Mohamed
 362. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 363. Pr. RHOU Hakima
 364. Pr. RKIOUAK Fouad*
 365. Pr. SIAH Samir *
 366. Pr. THIMOU Amal
 367. Pr. ZENTAR Aziz*
 368. Pr. ZRARA Ibtisam*

Janvier 2004

369. Pr. ABDELLAH El Hassan
 370. Pr. AMRANI Mariam
 371. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 372. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 373. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 374. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 375. Pr. BOULAADAS Malik
 376. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 377. Pr. CHERRADI Nadia
 378. Pr. EL FENNI Jamal*
 379. Pr. EL HANCHI Zaki
 380. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 381. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 382. Pr. HACHI Hafid
 383. Pr. JABOUIRIK Fatima
 384. Pr. KARMANE Abdelouahed
 385. Pr. KHABOUZE Samira
 386. Pr. KHARMAZ Mohamed
 387. Pr. LEZREK Mohammed*
 388. Pr. MOUGHIL Said
 389. Pr. NAOUMI Asmae*
 390. Pr. SAADI Nozha
 391. Pr. SASSENOU Ismail*
 392. Pr. TARIB Abdelilah*
 393. Pr. TIJAMI Fouad
 394. Pr. ZARZUR Jamila

Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Néphrologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

395. Pr. ABBASSI Abdelah
396. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
397. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
398. Pr. ALLALI fadoua
399. Pr. AMAR Yamama
400. Pr. AMAZOUZI Abdellah
401. Pr. AZIZ Nouredine*
402. Pr. BAHIRI Rachid
403. Pr. BARAKAT Amina
404. Pr. BENHALIMA Hanane
405. Pr. BENHARBIT Mohamed
406. Pr. BENYASS Aatif
407. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
408. Pr. BOUKALATA Salwa
409. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
410. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
411. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
412. Pr. HAJJI Leila
413. Pr. HESSISSEN Leila
414. Pr. JIDAL Mohamed*
415. Pr. KARIM Abdelouahed
416. Pr. KENDOUCI Mohamed*
417. Pr. LAAROUSSI Mohamed
418. Pr. LYACOUBI Mohammed
419. Pr. NIAMANE Radouane*
420. Pr. RAGALA Abdelhak
421. Pr. REGRAGUI Asmaa
422. Pr. SBIHI Souad
423. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
424. Pr. ZERAIDI Najia

- Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Néphrologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Ophtalmologie
Cardiologie
Ophtalmologie
Radiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Ophtalmologie
Cardiologie
Chirurgie Cardio Vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Anatomie Pathologique
Histo Embryologie Cytogénétique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

425. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
426. Pr. AFIFI Yasser
427. Pr. AKJOUJ Said*
428. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
429. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
430. Pr. BENCHEIKH Razika
431. Pr. BIYI Abdelhamid*
432. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
433. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
434. Pr. CHEIKHAOUI Younes
435. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
436. Pr. DOGHMI Nawal
437. Pr. ESSAMRI Wafaa
438. Pr. FELLAT Ibtissam
439. Pr. FAROUDY Mamoun
440. Pr. GHADOUANE Mohammed*
441. Pr. HARMOUCHE Hicham
442. Pr. HNAFI Sidi Mohamed*
443. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
444. Pr. JROUNDI Laila
445. Pr. KARMOUNI Tariq

- Rhumatologie
Dermatologie
Radiologie
Dermatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie – Pédiatrique
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie

- 446. Pr. KILI Amina
- 447. Pr. KISRA Hassan
- 448. Pr. KISRA Mounir
- 449. Pr. KHARCHAFI Aziz*
- 450. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
- 451. Pr. MANSOURI Hamid*
- 452. Pr. NAZIH Naoual
- 453. Pr; OUANASS Abderrazzak
- 454. Pr. SAFI Soumaya*
- 455. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
- 456. Pr. SEFIANI Sana
- 457. Pr. SOUALHI Mouna
- 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo-Phtisiologie
 Pneumo-Phtisiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES
PROFESSEURS

- 1. Pr. ALAMI OUHABI Naima
- 2. Pr. ALAOUI KATIM
- 3. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
- 4. Pr. ANSAR M'hammed
- 5. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
- 6. Pr. BOURJOUANE Mohamed
- 7. Pr. DRAOUI Mustapha
- 8. Pr. EL GUESSABI Lahcen
- 9. Pr. ETTAIB Abdelkader
- 10. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
- 11. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
- 12. Pr. REDHA Ahlam
- 13. Pr. TELLAL Saida*
- 14. Pr. TOUATI Driss
- 15. Pr. ZELLOU Amina

Biochimie
 Pharmacologie
 Histologie – Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Applications Pharmaceutiques
 Microbiologie
 Chimie Analytique
 Pharmacognosie
 Zootechnie
 Pharmacologie
 Chimie Organique
 Biochimie
 Biochimie
 Pharmacognosie
 Chimie Organique

* *Enseignants Militaires*



Dédicaces



A la mémoire de mes grands parents :

J'aurais bien voulu que vous soyez auprès de moi en ce moment, mais le destin a voulu que vous nous quittiez très tôt.

Que ce travail soit une prière pour le repos de vos âmes.

Que Dieu, le tout puissant, vous accorde sa clémence et sa miséricorde.

A mon père :

Tu as été par excellence le complice de mes rêves les plus ambitieux, tes conseils judicieux m'ont guidé tout au long de ma carrière.

Tu es un véritable homme de cœur et de raison qui sait combiner le sens des responsabilités avec la capacité de donner, de mille et une façons. Source indispensable de bien-être et réserve inépuisable de savoir-faire, ton éducation ferme et correcte, m'a guidé tout au long de mon parcours.

Être ta fille a toujours fait ma fierté

Que ce travail puisse exprimer mon amour et ma gratitude pour la bienveillance avec laquelle tu m'as toujours entouré.

A ma mère :

À l'indispensable et merveilleuse compagne, confidente, complice, éducatrice et collaboratrice que tu réussis à être chaque jour de l'année.

Tu es la générosité incarnée, comme un ange qui est là, toujours présent, qui veille sur moi, qui m'apprend à aimer.

Quand j'étais plus jeune, je tenais pour acquis tout l'amour que je recevais à travers tes paroles, tes gestes et tes sourires.

Mais aujourd'hui je sais que d'avoir une mère aussi dévouée et attentionnée que toi représente un privilège plus rare qu'on ne le croit. Je t'offre aujourd'hui ce modeste travail pour confirmer toute l'importance que tu revêts à mes yeux, la place unique que tu occupes dans ma vie, en ta qualité de mère et d'amie. Je t'aime beaucoup.

A mon mari

Dédicace à une personne très spéciale, à mon mari, que grâce à lui ce travail a été réalisé, grâce au temps qu'il a bien voulu m'accorder, par amour pour moi et par respect vis-à-vis de mon objectif.

Je me dois de considérer ma réussite comme une œuvre commune, une œuvre de notre couple. Merci.

A ma sœur

Sœur, amie et confidente très précieuse, tu sais déjà à quel point tu comptes pour moi.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon amour profond, en espérant te voir grimper au sommet des échelons

A mes très chers frères

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon amour et de mon estime. Sachez que vous comptez énormément pour moi.

Que vos vies soient un grand succès, et que vos rêves soient tous exaucés.

A mes oncles et leurs familles :

Que ce travail vous apporte l'estime et la gratitude que je porte à votre égard, et soit la preuve du désir que j'avais de vous honorer.

A mes tantes et leurs familles :

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de mon affection et de mon profond respect.

Puisse Dieu vous donner santé et bonheur dans votre vie familiale.

A mes cousins et cousines :

J'espère que vous Trouverez dans ce travail l'expression de mes sentiments les plus sincères.

A tous les membres de la famille

Hayani Dhibi :

Avec l'expression de mon profond dévouement et tout mon attachement.

A mon honorable professeur

M. Ahid Samir

Vous nous avez fait l'honneur de nous guider dans ce travail avec bienveillance et rigueur.

Vous nous avez toujours recueillis avec gentillesse et sympathie.

Par vos conseils toujours judicieux, tout au long de l'élaboration de ce travail, par vos remarques et par votre patience, vous avez été pour nous un soutien constant.

Veillez trouvez ici, le témoignage respectueux de notre profonde reconnaissance et admiration.

A mes meilleures amies:

Khadija Amrani, Karima Saji, Fatima Boulkam, Meriem Benchaib, Sara Knari, Wafae Elfatwaki, Amal Belgaid, Ghita Benzakour.

En témoignage de mon attachement profond, sincère et sans égale, mon amour et ma gratitude pour votre soutien, je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur et de longue vie.

A tous mes maîtres et professeurs de la

Faculté de Pharmacie

A tous mes anciens professeurs

*A tous ceux et celles qui ont contribué de près ou de loin
à la réalisation de ce travail*

*A tous ceux et celles qui me sont chers et que j'ai involontairement omis de citer.
L'oubli des noms n'est pas celui des cœurs.*

A tous ceux connus ou inconnus qui vont feuilleter un jour ce travail



Remerciements



A Notre Maître et Président de thèse

Monsieur Redouane ABOUQAL

Professeur de Réanimation Médicale

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de notre jury.

Votre culture scientifique et votre simplicité exemplaire sont pour nous un objet d'admiration et de profond respect.

Veillez accepter, cher maître, dans ce travail nos sincères remerciements et toute la reconnaissance que nous vous témoignons.

A Notre Maître et Rapporteur de Thèse

Monsieur Yahia CHERRAH

Professeur de Pharmacologie

Nous sommes très touchés par l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de nous confier ce travail.

Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, et nous avons trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui nous a reçu en toute circonstance avec sympathie sourire et bienveillance et ce malgré vos nombreuses occupations.

Votre compétence, votre dynamisme, votre rigueur et vos qualités humaines et professionnelles ont suscité en nous une grande admiration et un profond respect.

Nous voudrions être dignes de la confiance que vous nous avez accordée, et nous vous prions cher Maître, de trouver ici le témoignage de notre sincère reconnaissance et profonde gratitude.

A Notre Maître et Juge de thèse

Madame Katim ALAOUI

Professeur de Pharmacologie

Votre présence au sein de notre honorable jury, constitue pour nous un grand honneur.

Votre compétence professionnelle ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de tous.

Qu'il nous soit permis de présenter à travers ce travail, le témoignage de notre grand respect et l'expression de notre profonde reconnaissance.

A Notre Maître et Juge de thèse

Monsieur Abdelilah TARIB

Professeur de Pharmacie Clinique

Nous sommes très sensibles par l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

Vos qualités humaines et professionnelles sont pour nous un objet d'admiration et de profond respect.

Permettez-nous cher maître, de vous exprimer notre profonde gratitude et notre grande estime.



Liste des abréviations



ADELFF	: Association Des Epidémiologistes de Langue Française
AINS	: Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
CCNE	: Comité National d’Ethique pour les sciences de la vie et de la santé
CCTIRS	: Comité Consultatif sur le Traitement de l’Information en matière de Recherche dans le domaine de Santé
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
CIOMS	: Conseil International des Organisations en Sciences Médicales
CMPV	: Centre Marocain de Pharmacovigilance
CNDP	: Commission Nationale de contrôle de la protection des Données à caractère Personnel
CNIL	: Commission Nationale de l’Informatique et des Libertés
FE	: Fraction étiologique du risque
FP	: Fraction préventive du risque
HIPAA	: Health Insurance Portability and Accountability Act
IC	: Intervalle de Confiance
IEA	: International Epidemiological Association
IF	: Impact Factor
INIST	: Institut National de l’Information Scientifique
IRB	: International Review Board
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
OR	: Odds – Ratio
RR	: Risque Relatif
Var	: Variance



Table des matières



Introduction	1
1- Définition	3
2- Historique.....	5
3- Champs d'application	7
Aspects réglementaires et législatifs en pharmacoépidémiologie	12
Sources de données en pharmacoépidémiologie.....	24
1- Littérature et Internet	26
2- Bases de données	35
3- Registres.....	41
4- Observatoires du médicament.....	43
5- Notifications de pharmacovigilance	43
6- Etude épidémiologiques ad-hoc	45
Approches méthodologiques en pharmacoépidémiologie	46
1- Etudes transversales	47
2- Etudes de cohortes	58
3- Etudes cas-témoins.....	71
4- Etudes écologiques.....	78
5- Autres types d'études	80
Notions de biais en pharmacoépidémiologie	84
1- Définition	85
2- Types	86
3- Correction.....	96

Mise en place d'une étude pharmacoépidémiologique	111
1- Revue de littérature et formulation d'objectifs	112
2- Définition de la population étudiée et calcul de la taille d'échantillon	113
3- Rédaction de protocole	118
4- Demande de financement et évaluation des coûts	136
5- Réalisation de l'étude.....	139
6- Gestion des données.....	142
7- Communication et publication des résultats	142
Conclusion.....	146
Résumés	
Annexes	
Bibliographie	



Introduction



L'arrivée d'un nouveau médicament s'accompagne de la publication et de la communication des résultats d'essais contrôlés permettant de démontrer l'efficacité et la tolérance du produit.

Les conclusions que l'on peut tirer de ces essais sont très régulièrement et quasi inévitablement limitées par certaines caractéristiques propres de ces études.

Afin d'avoir une population homogène et une information de qualité, les patients inclus dans les essais sont en général triés sur le volet afin notamment d'éviter des personnes ayant des pathologies associées trop nombreuses ou trop graves, ou de limiter les abandons ou les sorties d'études intempestives. De plus, les prescriptions doivent suivre une procédure rigoureuse, la prise des médicaments est surveillée pour éviter les problèmes de non adhérence, et le suivi optimisé.

Ainsi, il y a toujours lieu de discuter la transposabilité des résultats de tels essais à une situation clinique réelle et leur généralisation à l'ensemble de la population.

Et il est donc nécessaire de disposer d'éléments plus objectifs et plus convaincants, ce qui est le but principal de la pharmacoépidémiologie qui s'impose comme une science incontournable de l'évaluation du médicament avec des techniques en constante innovation dans l'objectif de produire des connaissances pour évaluer le bénéfice et le risque de l'exposition à un médicament en situation réelle.

Objectifs :

Notre travail consiste dans un premier lieu à définir la pharmacoépidémiologie, rappeler son histoire et à dévoiler ces champs d'applications.

En deuxième lieu, nous traiterons les aspects réglementaires et législatifs de cette discipline, les sources de données utilisées dans ce domaine.

Ensuite, un chapitre sera consacré aux différentes approches méthodologiques incluant les diverses méthodes appliquées en pharmacoépidémiologie.

Suivi d'un autre chapitre, où seront détaillés les différents biais pouvant intervenir et les moyens de les corriger.

Nous consacrerons un dernier chapitre pour présenter les différentes étapes nécessaires à la mise en place d'une étude pharmacoépidémiologique.

1-Définition :

La pharmacoépidémiologie peut être définie comme la discipline mettant en application les méthodes et/ou le raisonnement épidémiologique(s) pour évaluer, généralement sur de grandes populations, l'efficacité, le risque et l'usage des médicaments [1].

La pharmacoépidémiologie regroupe deux disciplines différentes : La pharmacologie (l'étude des interactions entre les médicaments et les organismes vivants) et l'épidémiologie (l'étude des rapports existants entre les maladies ou tout autre phénomène biologique et divers facteurs (mode de vie, milieu ambiant ou social, particularités individuelles) susceptibles d'exercer une influence sur leur fréquence, leur distribution et leur évolution) [1].

Cette science d'évaluation relativement récente fait appel à des études observationnelles visant à déterminer les effets favorables et défavorables des médicaments dans la pratique courante après leur autorisation de mise sur le marché et d'apporter un éclairage précieux sur la façon dont ils sont réellement utilisés permettant ainsi de compléter l'évaluation des médicaments effectuée avant l'Autorisation de mise sur le marché (A.M.M) [2].

Cette autorisation ne peut être délivrée qu'après évaluation de la qualité, de la sécurité, et de l'efficacité de la spécialité pharmaceutique au cours des trois phases des essais cliniques qui sont réalisés selon les standards scientifiques et qui amènent des informations incontournables et indispensables à l'acceptation d'une nouvelle molécule.

Cependant ces essais cliniques souffrent nécessairement de lacunes dont on peut citer par exemple leur courte durée et le suivi d'un nombre limité de malades ce qui ne permet pas de détecter les effets indésirables rares et ceux qui ne s'observent qu'en cas de traitement prolongé [3].

De ce fait on ne peut réellement juger l'intérêt et l'apport d'un nouveau médicament par rapport à ces prédécesseurs qu'après plusieurs mois voire années d'utilisation en pratique courante tout en utilisant des éléments plus objectifs et plus convaincants [4]. Ce qui est le but principal des études pharmaco-épidémiologiques.

La réalisation de telles études requiert l'utilisation d'outils, structures, méthodes et de bases de données afin d'obtenir des résultats fiables et valides permettant de démontrer l'association entre la prise d'un médicament et un événement clinique et sur lesquels seront prises de grandes décisions réglementaires.

2-Historique :

Si l'on attribue la naissance sémantique du terme pharmacoépidémiologie à un article de D.H. Lawson paru dans le *British Medical Journal* en 1984 [5], il convient de garder à l'esprit que la nouveauté du terme ne recouvrait pas une nouveauté absolue dans l'action.

En effet la nécessité des études pharmacoépidémiologiques est apparue au début des années 1960 lors de l'épidémie de malformations liée à la prise de thalidomide par des femmes enceintes [4]. Ce médicament a été commercialisé en 1956 en tant que sédatif et pour soulager les nausées des femmes enceintes. Cependant la thalidomide a été identifiée comme présentant un risque tératogène énorme se manifestant par des malformations à type de phocomélie [6], qui est une malformation congénitale caractérisée par l'absence du segment proximal (bras ou cuisse) et/ou du segment moyen (avant-bras ou jambe) d'un membre, chez plusieurs milliers d'enfants. Ce qui a suscité son retrait du marché mondial en 1961.

Au cours des années suivantes, d'autres études pharmacoépidémiologiques ont permis de renforcer l'intérêt de telles analyses en démontrant la réalité d'associations entre la prise des médicaments et des événements cliniques passés inaperçus dans le cadre plus strict et plus limité des essais contrôlés.

En terme d'effets indésirables, on peut ainsi citer comme exemple la survenue d'adénocarcinomes vulvaires chez des jeunes filles dont les mères avaient été traitées par le diéthylstilbestrol durant leur grossesse. Cet œstrogène de synthèse non stéroïdien a été prescrit de 1938 à 1977 pour prévenir les fausses couches précoces et tardives, les morts fœtales in utero, les toxémies gravidiques et la menace d'accouchement prématuré [7,8]. L'épidémie de

syndromes éosinophilie-myalgie liés à la consommation de tryptophane dans les années 1989 où il a été commercialisé en tant que supplément alimentaire [9]. Les cas d'hypertension artérielle pulmonaire primitive associés à la prescription de dexfenfluramine comme anorexigène qui ont été colligés entre novembre 1985 et septembre 1994 en France ou bien la survenue d'atteintes valvulaires aux Etats-Unis causées par le Fenfluramine en 1997 [10], ce qui a motivé la suspension des autorisations de mise sur le marché de ces derniers et le retrait de tous les autres anorexigènes amphétaminiques en octobre 1999.

Deux années plus tard, la cérivastatine utilisée en tant que hypolipémiant a été retirée du marché suite à l'apparition d'un risque de rhabdomyolyse [11].

On assista par la suite au retrait du rofécoxib en 2004 dont l'utilisation a été associée au risque d'augmentation d'infarctus du myocarde [12].

D'après ces exemples d'effets indésirables, on constate clairement que depuis les années 1960 l'emploi thérapeutique de molécules a suscité l'intérêt des pharmacoépidémiologistes qui ont contribué par leurs études à l'évaluation du risque, de l'efficacité et de l'usage des médicaments.

Les résultats de leurs études ont sans aucun doute aidé à promouvoir l'utilisation rationnelle des médicaments qui mènent à une meilleure qualité de soins de santé.

La pharmacoépidémiologie apparaît donc aujourd'hui comme une science à part entière, dotée d'une société internationale (International Society for Pharmaco-epidemiology, basée aux Etats-Unis) et de revues spécifiques (Pharmaco-epidemiology and drugs safety).

3-Champs d'application :

La pharmacoépidémiologie a trois principaux aspects qui sont les suivants :

- ◆ La pharmacoépidémiologie comme outil sécuritaire ;
- ◆ La pharmacoépidémiologie comme outil d'évaluation des prescriptions et consommation ;
- ◆ La pharmacoépidémiologie comme outil d'évaluation des coûts.

1- La pharmacoépidémiologie comme outil sécuritaire :

Quand un médicament arrive sur le marché, ses effets indésirables ont été étudiés lors des essais cliniques de phase III. Cependant, les conclusions que l'on peut tirer de ces essais sont très régulièrement limitées par certaines caractéristiques propres de ces études.

En effet, il est rare que le nombre de patients inclus soit très important ce qui ne permet pas de repérer les effets indésirables d'incidence faible. De plus la population choisie doit être homogène pour des raisons statistiques et logistiques mais malheureusement elle n'est pas représentative de la population générale qui va consommer le médicament du fait qu'il n'y a pas une prise en compte des patients souffrant d'autres pathologies que celle concernée par le médicament à l'étude, ni des personnes âgées ou des enfants et aussi les patients recevant plusieurs autres médicaments [3].

Ainsi il y a toujours lieu de discuter la transposabilité des résultats de tels essais à une situation clinique réelle et leur généralisation à l'ensemble de la population [4].

Ces constatations justifient le développement nécessaire des études pharmaco-épidémiologiques qui détermineront les effets favorables ou fâcheux des médicaments sur les populations réellement utilisatrices et s'attacheront à préciser ses effets cliniquement pertinents (qualité de vie, morbidité, mortalité) en faisant appel à une population beaucoup plus importante, non sélectionnée et incluant l'analyse de la co-prescription, des cofacteurs et les impacts écologiques [13].

2- La pharmacoépidémiologie comme outil d'évaluation des prescriptions et consommation :

Les études pharmacoépidémiologiques peuvent se situer à plusieurs niveaux dans le processus d'utilisation du médicament. Ce processus est, a priori, simple : le produit prescrit est acheté puis consommé.

Il conduit logiquement à des études de prescription et des études de consommation.

Ces études visent à connaître l'utilisation du médicament et les modalités de cette utilisation dans le but d'apprécier son efficacité et sa tolérance et, éventuellement, la mise en évidence d'un mésusage par rapport aux recommandations.

2-1 Les études de prescription :

Les études de prescription ont pour objectif la description (qualité, attitude) des acteurs de santé ou des utilisateurs d'un médicament et celle des conditions dans lesquelles ce médicament est utilisé.

Afin de bien mener ces études, il faut tout d'abord comprendre le mécanisme de prescription qui inclue la décision thérapeutique et les

justifications d'utilisation qui correspondent aux indications reconnues. Il s'agit également de connaître la place du médicament dans les stratégies thérapeutiques ou détecter les changements stratégiques éventuels [14].

Ensuite, il est très important de définir la population cible et de caractériser les sujets réellement traités par un médicament. Ainsi, la population cible est la population visée par une intervention de santé publique, en particulier celle susceptible de bénéficier d'un traitement. Susceptible, parce que pour des sujets présentant telle ou telle caractéristique, il a été démontré que le médicament était efficace et avait une tolérance acceptable.

Par définition, tous les sujets qui ne présentent pas ces caractéristiques ne pourront pas forcément bénéficier ou tolérer le médicament de la même façon.

Quant aux sujets réellement traités, ces derniers représentent la population rejointe [1]. Celle-ci peut différer de la population-cible visée par les indications officielles accordées à ce médicament.

L'idéal serait que la population rejointe soit totalement superposable à la population cible. Dans la réalité, la situation est forcément plus complexe.

Une fraction plus ou moins importante de la population rejointe répondra aux critères de définition de la population cible. Pour le reste de la population, certains sujets seront traités à tort : Indications non prévues par l'AMM, présence de pathologies contre-indiquant l'utilisation du médicament, co-prescription avec des médicaments contre-indiqués, etc.

D'autres sujets seront traités dans les indications prévues par l'AMM, sans co-prescriptions à risque mais seront plus âgés ou présentant des co-morbidités non étudiées dans les essais cliniques, etc [15].

Les écarts entre la population cible et la population rejointe peuvent avoir des conséquences se traduisant par [15] :

- Un faible impact du médicament pour la santé publique.
- Un retard ou un défaut de prise en charge médicamenteuse.
- Des coûts inutiles pour la collectivité
- Un risque non négligeable de d'effets indésirables.

Enfin, les études de prescription détermineront les modalités effectives d'utilisation du médicament, à savoir la posologie, le respect des contre-indications, la surveillance du traitement, les modalités d'administration et le respect des conditions d'arrêt du traitement.

Ces études peuvent consister en des enquêtes descriptives et d'audit thérapeutique [14].

2-2 Les études de consommation :

Ces études visent à l'obtention d'informations sur les quantités, les volumes d'utilisation et les profils des médicaments utilisés. Elles visent aussi l'évaluation de la population effectivement traitée.

Les principales informations qu'elles peuvent produire sont les suivants :

- ◆ Le niveau de consommation en quantité d'une spécialité, d'un principe actif, d'une famille, d'une classe, à un moment donné, et évolution au cours de la période d'étude ;
- ◆ La part de marché en quantité, d'une spécialité, d'un principe actif, d'une famille de médicaments au sein d'une classe pharmacothérapeutique à un moment donné, et évolution au cours de la période d'étude ;

- ◆ Ressemblances et dissemblances des niveaux et des structures de consommation entre populations, à un moment donné ;
- ◆ Analyse des posologies moyennes de traitement, avec éventuellement, leurs fluctuations dans le temps et leurs variations entre populations ;
- ◆ Mise en évidence des phénomènes de substitution et de complémentarité entre médicaments ou groupes de médicaments ;
- ◆ Evolution des consommations ;
- ◆ Prévisions à court terme des niveaux de consommation par l'extrapolation des tendances [14].

3- La pharmacoépidémiologie comme outil d'évaluation des coûts :

La dimension économique est devenue indissociable de la médecine de soins. La pharmacoéconomie tient une place grandissante dans l'évaluation de l'ensemble des conséquences médico-économiques imputables à l'usage d'un médicament.

L'analyse pharmacoéconomique est une évaluation économique dont au moins une des options étudiées est de nature pharmacologique. Elle identifie, mesure et compare les coûts (ressources consommées) et les conséquences (bénéfices, avantages) [16].

La pharmacoéconomie propose des analyses de type multicritère permettant de faciliter la décision thérapeutique. Elle concerne non seulement le praticien, mais aussi les pouvoirs publics et l'industrie pharmaceutique [17].



*Aspects réglementaires et
législatifs en
Pharmacoépidémiologie*

Les études pharmacoépidémiologiques sont des études observationnelles qui n'engendrent pas de modification de la prise en charge médicale habituelle des personnes concernées, et ne portent pas atteinte à l'intégrité physique ou psychique du patient par conséquent ces études ne s'inscrivent pas dans le champ d'application des lois relatives à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales.

En revanche, les études pharmacoépidémiologiques conduisent à la constitution de fichiers informatiques comportant des informations nominatives ou indirectement nominatives sur les personnes participant aux études.

Ces informations (données démographiques, données de santé, données familiales, paramètres biologiques, expositions, etc.) sont recueillies soit rétrospectivement, soit prospectivement.

A ce niveau, plusieurs dispositifs interviennent afin de protéger la vie privée et la confidentialité des informations des personnes impliquées dans la recherche.

Ces dispositifs constituent un corps de règles résultant, outre de la loi, de règlements internes de sociétés savantes, de principes émanant d'instances représentatives et enfin de règles de bonnes pratiques entre professionnels [18] .

En France :

Au cours des deux dernières décennies, la France a adopté des lois sur la protection des données qui régissent l'utilisation des renseignements personnels :

- La Loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés [19].

La Loi n° 78-17 porte de façon générale sur la collecte, l'enregistrement et la conservation des renseignements personnels, elle s'applique aux traitements automatisés de données à caractère personnel ainsi qu'aux traitements non automatisés de données à caractère personnel contenues ou appelées à figurer dans des fichiers [18]. Elle est entrée en vigueur avant la plupart des normes internationales sur la protection des données mentionnées.

Le contrôle de l'application de cette loi et de son respect est assuré par la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) à laquelle tout protocole d'étude pharmacoépidémiologique traitant des données nominatives doit être soumis pour avis [20].

La CNIL est une autorité administrative indépendante dotée de pouvoirs de contrôles importants qui accomplit des formalités préalables à tout traitement automatisé de données [21].

Elle a pour rôle :

- ▶ Protéger la vie privée et les libertés individuelles et publiques :
 - La CNIL s'assure que les informations utilisées dans les traitements automatisés sont adéquates, pertinentes et non excessives par rapport aux finalités pour lesquelles elles sont enregistrées.
 - Elle veille notamment à ce que les informations relatives aux origines raciales, aux opinions politiques, philosophiques ou religieuses, aux appartenances syndicales, à la santé, à la vie sexuelle des personnes, aux infractions et condamnations, ne paraissent pas dans les fichiers.

► Protéger l'identité humaine :

La CNIL donne son avis pour toute consultation du répertoire national d'identification des personnes physiques et limite l'utilisation du numéro Insee (numéro de Sécurité sociale) dans les traitements.

► Garantir le droit d'accès :

La CNIL veille à l'accès au fichier intéressant la sûreté de l'état, la Défense et la sécurité publique et encadre l'accès aux informations détenues par les Renseignements généraux.

► Instruire les plaintes :

La CNIL reçoit et instruit les plaintes, réclamations et pétitions dont peut saisir, par simple lettre, tout citoyen. En cas d'instruction de la plainte, la suite peut aller du simple avertissement à la saisie du parquet, à l'origine d'un jugement en pénal, pouvant aboutir à des amendes ou des peines d'emprisonnement.

► Informer, conseiller :

La CNIL informe et conseille tous les organismes qui ont recours au traitement automatisé de données concernant l'identité humaine, et elle publie chaque année un rapport d'activité remis au Président de la République et au Parlement.

► Recenser les fichiers :

La CNIL recense l'ensemble des créations de traitement informatisé concernant des personnes provenant du secteur public ou du secteur privé.

► Contrôler :

La CNIL dispose de pouvoirs d'investigations qui lui permettent de vérifier que la loi est respectée par les responsables de traitements informatisés [22].

Lorsqu'il s'agit de données médicales, l'avis du Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS) est requis pour soumettre le dossier à la CNIL.

Le comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé est composé de personnes compétentes en matière de recherche dans le domaine de la santé, de l'épidémiologie, de la génétique et de la biostatistique, il a pour rôle d'émettre un avis sur :

- La méthodologie de la recherche au regard des dispositions de la présente loi ;
- La nécessité du recours à des données nominatives à caractère personnel;
- La pertinence des données nominatives à caractère personnel par rapport à l'objectif de la recherche [23].

Démarches réglementaires à effectuer :

Il faut obtenir un avis favorable du Comité consultatif sur le traitement de l'information dans le domaine de la santé, la demande adressé à ce dernier doit être en trois exemplaires, en recommandé avec avis de réception. Le CCTIRS dispose alors d'un mois pour transmettre son avis. A défaut de réponse dans ce délai, l'avis est réputé favorable. Une fois l'avis favorable du CCTIRS obtenu, il faut saisir la Commission nationale informatique et liberté (CNIL) d'une demande de mise en œuvre de traitement automatisé (Figure 1).

Pour cela, il faut remplir le formulaire CERFA n°10769*01 que l'on peut obtenir en contactant la CNIL.

Le formulaire est à compléter et renvoyer en un exemplaire en recommandé avec avis de réception accompagné d'un double de l'avis du CCTIRS ou de la preuve de sa non réponse (avis de réception).

La CNIL dispose alors de deux mois renouvelables une fois pour se prononcer. Passé ce délai, le silence de la CNIL vaut décision de rejet de mise en oeuvre du traitement automatisé des données [24].

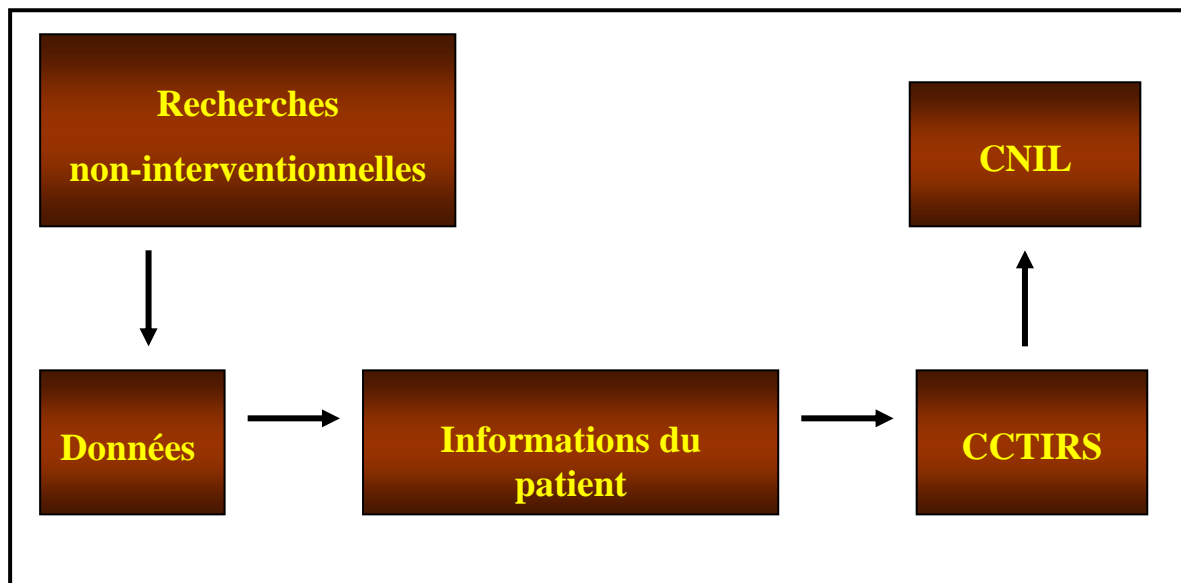


Figure 1: Organigramme des démarches juridiques à effectuer en France par l'investigateur pour réaliser une étude pharmacoépidémiologique [25].

Après l'obtention des avis du CCTIRS et du CNIL, l'étude pharmaco-épidémiologique doit faire l'objet d'une soumission à la Commission Ordinale de l'ordre des Médecins pour l'application de l'Article L 4113-6 du code de la

Santé Publique [26], du fait que les médecins observateurs seront rémunérés pour leur participation.

● **La Loi n° 2004-801 du 6 aout 2004 :**

La loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés a été modifiée par la loi n° 2004-801 du 6 aout 2004 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel afin de l'harmoniser avec le droit européen, c'est-à-dire avec la directive européenne du 24 octobre 1995 relative à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données.

A cette occasion, les grands principes de la protection des données ont été réaffirmés et les pouvoirs accordés à la CNIL ont été globalement renforcés, surtout en matière de contrôles et de sanctions [18].

● **La charte des bonnes pratiques épidémiologiques :**

Les bonnes pratiques épidémiologiques ont été élaborées par l'association des épidémiologistes de langue française (Adelf) vers la fin des années 1990 rappelant celle de l'International Epidemiological Association (IEA) au niveau international , elles constituent un ensemble de recommandations professionnelles concernant la pratique des études épidémiologiques, périodiquement mis a jour, largement inspiré des principes et recommandations internationales [27].

Elles permettent de suivre les principes éthiques acceptés par tous, tout en maintenant une bonne qualité de l'épidémiologie. Elles sont proposées comme référence pour toutes les formes de l'investigation épidémiologique. Selon ces

recommandations, la protection des données à caractère personnel doit être assurée par l'élaboration des normes de travail qui réduisent au maximum les risques de rupture de la confidentialité.

Aux états unis :

Les lois et les mesures fédérales américaines qui régissent la protection des renseignements personnels sont différentes de celles des autres pays tout en étant semblables. Depuis plus d'un quart de siècle, les lois fédérales imposent diverses normes juridiques au gouvernement fédéral pour le traitement des renseignements personnels.

Il n'y a pas aux Etats-Unis, une loi d'ensemble, omnibus, régissant la protection des données. Ils ont plutôt tendance à élaborer des normes fédérales détaillées de protection de la vie privée applicables à divers secteurs de la société [28].

- *Les Federal Privacy of Personal Health Information Rule de l'an 2000 (Règle fédérale de protection des renseignements personnels sur la santé).*

Les *Standards for Privacy of Individually Identifiable Health Information* (les Normes de protection des renseignements sur la santé d'individus identifiables), appelées également les Normes de l'HIPAA ont pour objet de protéger le caractère confidentiel des données sur la santé aux États-Unis. Elles ont été adoptées par le gouvernement fédéral américain qui, depuis quelques années, s'intéresse de plus en plus à la protection des droits liés à la vie privée et aux opérations à caractère administratif de la santé.

En effet, en 1996, le Congrès américain a adopté une loi fédérale, il s'agit du Health Insurance Portability and Accountability Act of 1996 (HIPAA) qui prévient l'utilisation ou la divulgation, intentionnelle ou non intentionnelle des renseignements personnels protégés sur la santé [29].

Cette loi Fédérale a deux règlements qui sont le Privacy Rule (règlement sur la confidentialité) et le Security Rule (règlement sur la sécurité) [29].

- *Le Federal Privacy Act de 1974 (Loi fédérale sur la vie privée) :*

Le *Federal Privacy Act* de 1974 régit la collecte, l'utilisation et la dissémination des renseignements personnels par les institutions fédérales.

La loi s'applique aux renseignements personnels en général, y compris aux renseignements sur la santé. Elle part du principe que les individus ont le droit d'être informés des renseignements personnels que le gouvernement possède à leur sujet et de la façon dont ils seront utilisés, et ils ont le droit de consulter ces renseignements. La Loi oblige les organisations à adopter des pratiques équitables de traitement de l'information, notamment à assurer la protection des dossiers et leur confidentialité. Ces pratiques sont fondées sur le *Code of Fair Information Practice Principles* institué en 1973 par le Ministère américain de la Santé [28].

Aux Etats-Unis, le modèle «Institutional review board /Independent ethics committee » assure un niveau de protection scientifique et éthique largement équivalent à la combinaison CCTIRS-CNIL en vigueur en France.

L'épidémiologiste doit soumettre son protocole de recherche pour revue indépendante à un International Review Board (IRB) qui est un groupe désigné

formellement pour superviser et suivre les recherches, il s'engage à maintenir la confidentialité, et sauvegarder les droits et la santé des individus [18].

Au Maroc:

Le Maroc dispose d'une loi nationale qui protège les données personnelles, c'est la Loi n° 08-09 (Voir Annexes) relative à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel qu'on peut utiliser comme plate-forme et cadre réglementaire régissant les études pharmacoépidémiologiques.

Cette loi promulguée par le Dahir n°1.09.15 en date du 18 février 2009, a été publiée au Bulletin officiel n°5711 du 23 février 2009 suivie de son Décret n° 2-09-165, en date du 21 mai 2009 qui a été publié au Bulletin Officiel n° 5744 du 18 Juin 2009 et place le Maroc parmi les premiers pays arabes et africains disposant d'un système de protection aussi complet, et le positionne parmi les destinations sûres du point de vue de la circulation des données personnelles.

La loi 08-09 vise à la protection de l'identité, des droits et des libertés individuelles et collectives ainsi que de la vie privée, contre toutes les atteintes susceptibles de les affecter par l'usage de l'informatique. Ce dispositif protecteur porte sur certaines données à caractère personnel, y compris les données de santé, à l'occasion de certaines opérations de traitement et comporte plusieurs composantes complémentaires [30].

La loi 08-09 est à rapprocher à la loi française Informatique et Libertés. Elle crée une Commission nationale de contrôle de la protection des données à

caractère personnel (CNDP), dont le rôle est similaire à celui de la CNIL française, et qui dispose de pouvoirs importants.

La CNDP est chargée de mettre en œuvre et de veiller au respect des dispositions de la présente loi et des textes pris pour son application.

Composée d'un président et six membres, cette commission a pour rôle :

- ▶ Informer toutes les personnes concernées de leurs droits et obligations;
- ▶ Donner ses avis au gouvernement, parlement et autorités compétentes;
- ▶ Recevoir les plaintes des personnes concernées [30].

Il faut signaler que la loi 08-09 harmonise le droit marocain avec la législation de l'Union Européenne en ce qui concerne le traitement des données personnelles.

Outre le respect du droit à la confidentialité assuré par les dispositions et règlements, le droit à l'information et un consentement doivent être pris en compte.

Toute personne participante à une étude pharmacoépidémiologique peut accepter ou refuser que ces données personnelles fassent l'objet d'un traitement.

Il faut veiller à ce qu'une information suffisante soit fournie de façon à ce que, lorsque l'entretien avec l'investigateur est effectué, les personnes n'aient pas l'impression d'avoir été entraînées dans une direction autre que celle où elles croyaient aller et où elles auraient refusé leur participation.

L'investigateur présente l'étude à la personne et l'informerá notamment de la nature et de la finalité de l'étude, des données collectées, des personnes physiques ou morales destinataires de ces données, et de son droit d'accès, de

rectification ou d'opposition au traitement de ces données [27,30,31]. L'évaluation et l'appréciation de ces aspects éthiques sont assurées par les comités d'éthique qui contribuent à la sauvegarde de la dignité et des droits des participants d'une étude.

En France par exemple, l'éthique au plan institutionnel et officiel est représentée par le seul comité national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé (CCNE) défini dans le premier article de la Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique [32].

Il existe aussi des comités locaux dits « d'éthique », créés de façon spontanée au sein des hôpitaux ou des grands instituts.

Au Maroc, il existe des comités d'éthique pour la recherche biomédicale des facultés de Médecine et de pharmacie de Casablanca et Rabat.

La composition, le fonctionnement, la méthodologie d'évaluation des projets de recherche de ces comités sont conformes aux Lignes Directrices Opérationnelles de l'Organisation Mondiale de la Santé et le Conseil international des Organisations en Sciences Médicales (OMS/ CIOMS) [33].

Ces Comités ont été sollicités pour de nombreux projets de recherche mais leur existence n'est pas légiférée [34].

Il faut signaler que les comités d'éthique donnent leur avis sur les projets d'expérimentation ou de recherche.



*Sources de données en
pharmacoépidémiologie*



La mise en place d'une étude de pharmacoépidémiologie nécessite plusieurs prérequis : 1) réaliser une analyse de la littérature afin de savoir si une étude similaire ou sur la même thématique que celle prévue existe déjà ; 2) recenser les informations disponibles sur les pathologies et /ou leur prise en charge et sur les médicaments telles que le pourcentage de la population exposée à ce dernier, la répartition par sexe et tranche d'âge, etc [35].

De nombreuses informations sont collectées, certaines de façon permanente, répétée, ou ponctuelle et d'autres de façon exhaustive.

Au cours des dernières années, le développement des moyens de traitement, de stockage et de diffusion de l'information ont facilité le développement de systèmes d'informations permanents et exhaustifs [36].

Les différentes sources de données permettent à la fois d'obtenir des informations plus ou moins détaillées sur l'exposition au médicament (nombre de boîtes prescrites, vendues, remboursées, données démographiques sur la population traitée) et sur les données de morbidité des pathologies d'intérêt avec lesquelles interfèrent ces médicaments.

On distingue principalement les sources de données suivantes :

- **Littérature et internet :**
 - Bases de données bibliographiques ;
 - Sites des agences gouvernementales et des sociétés savantes.
- **Bases de données ;**
- **Registres ;**
- **Observatoires du médicament ;**

- Notifications de pharmacovigilance ;
- Etudes épidémiologiques ad hoc.

1- Littérature et Internet:

1-1 Bases de données :

a- Définition :

Une base de données peut être définie comme un ensemble de données logiquement reliées entre elles et accessibles au moyen d'un logiciel spécialisé appelé système de gestion de bases de données (SGBD), qui possède des propriétés permettant une gestion très efficace des informations, particulièrement pour l'interrogation, la consultation et les mises à jour [37,38].

Une base de données est produite par une institution, une société commerciale ou un service de documentation pour répertorier, organiser et indexer un ensemble de données bibliographiques concernant différents types de documents. Elles peuvent présenter des références d'articles de revues (base de dépouillement d'articles de périodiques), d'ouvrages publiés ou de littérature grise (documents non publiés ou à un nombre restreint d'exemplaires) [39].

b- Exemples des principales bases de données bibliographiques :

Il existe de nombreuses bases de données bibliographiques. Certaines bases sont spécialisées dans l'indexation d'articles de périodiques axés sur un thème spécifique ; d'autres répertorient les revues appartenant à différents groupes commerciaux de l'édition ; d'autres encore sont mises à disposition par des organismes nationaux ou internationaux qui souhaitent ouvrir leur fond documentaire pour améliorer la diffusion des connaissances qu'ils produisent ; d'autres encore n'indexent qu'une catégorie de documents (publications

scientifiques primaires ou secondaires) ou encore se différencient par l'origine géographique d'édition des publications indexées (États-Unis, Europe, Asie, etc.) ; enfin, certaines se spécialisent dans la réutilisation de notices bibliographiques fournies par d'autres et y ajoutent des facilités d'interrogations [40].

On va présenter des exemples de bases qui couvrent de larges champs de la médecine et qu'il est généralement profitable de consulter quelle que soit la question médicale à laquelle on souhaite répondre.

On distingue les bases de données bibliographiques internationales françaises et étrangères.

b-1 Les bases de données bibliographiques internationales françaises :

Les bases de données les plus fréquemment utilisées et performantes sont celles éditées par l'Institut national de l'information scientifique (INIST-CNRS) et la base documentaire de la banque de données en santé publique (BDSP).

► **Les bases de l'INIST : Les bases Pascal, Francis et articles@INIST**

◆ **Pascal :**

Pascal est une base de données multilingue et multidisciplinaire couvrant les sciences, les technologies et la médecine. Elle a été élaborée par l'institut national de l'information scientifique et technique du Centre national de la recherche scientifique.

PASCAL offre une indexation bibliographique qui enrichit plus de 17 millions de notices depuis 1973. Les sources couvertes comprennent les articles, ouvrages et actes de colloques, mémoires, brevets et rapports. L'indexation trilingue de PASCAL permet des recherches en français, anglais et espagnol. L'accès à la base Pascal peut se faire par différents moyens auprès de

distributeurs ayant acquis les droits d'utilisation (OVID Technologies®, Dialog, DataStar, etc.) [41].

◆ **Francis :**

Francis est une base de données bibliographique produite elle aussi par l'INIST, elle propose une indexation bibliographique détaillée avec plus de 2,5 millions de notices depuis 1972 et couvre principalement le champ des sciences humaines et sociales, ce qui limite son intérêt dans le cadre d'une recherche sur un sujet strictement médical. L'accès à la base Francis est payant et se fait via un distributeur partenaire (OVID Technologies® le plus souvent) [42].

◆ **Article@INIST:**

Article@INIST est une interface d'interrogation en accès libre du fond documentaire de l'INIST. Ce fond documentaire couvre la littérature internationale en science, technologie, médecine, sciences humaines, sociales et économiques. Il compte plus de 26 000 titres de périodiques dont 6600 collections en cours, 75 000 rapports scientifiques, 115 000 comptes rendus de congrès français et internationaux, 125 000 thèses. Article@INIST est couplé avec un service permettant de commander les documents en version intégrale auprès de l'INIST [40].

▶ **La base documentaire de la banque de données en santé publique (BDSP)**

La BDSP est un réseau français de coopération pour la mise en ligne de sources d'information en santé publique. Créé à l'initiative de la Direction générale de la santé, il développe depuis 1993 des services d'information en ligne destinés aux professionnels des secteurs sanitaire et social.

Elle met à disposition une base de données bibliographiques composée de références ajoutées par les membres de ces réseaux. En 2008, cette base totalisait plus de 370 000 notices décrivant soit des articles de périodiques, soit des documents issus de la littérature grise [43].

b-2 Les bases de données bibliographiques internationales étrangères :

◆ **Medline et Pubmed:**

Medline (*Medical literature analysis and retrieval system online*) est une base bibliographique maintenue par la National Library of Medicine. Elle répertorie, en 2008, plus de 16 millions de références issues d'environ 5100 journaux scientifiques différents, ayant tous une thématique en rapport avec les sciences de la vie. La plupart des références indexées sont postérieures à l'année 1950, mais quelques-unes sont antérieures à cette date.

Depuis 1995, la National Library of Medicine a mis en ligne gratuitement la base Medline qui est devenue un sous-ensemble d'un service d'accès à une bibliographie encore plus vaste, baptisé PubMed, développé par le *National Center for Biotechnology Information* (NCBI). PubMed inclut Medline et indexe environ 1,4 millions de références supplémentaires. Son interface web est <http://www.pubmed.org> [40,44].

◆ **Cochrane Library :**

La Cochrane Library est une base de données britannique publiée pour la première fois au début de l'année 1993, elle est le fruit d'une collaboration internationale de professionnels de la santé qui s'est fixée pour objectif de produire et de maintenir à jour des revues systématiques de la littérature et

d'autres ressources destinées à soutenir les approches fondées sur la médecine factuelle.

La collaboration Cochrane est composée de plus de 90 groupes thématiques chargés d'alimenter et de consolider les connaissances contenues dans les différentes bases de données de la Cochrane Library. Elle comprend plusieurs bases de données publiées par Wiley InterScience® :

- La *Cochrane database of systematic reviews* (CDSR): Elle contient plus de 5300 revues systématiques et protocoles de soins élaborés par la collaboration Cochrane. Chaque revue évalue l'efficacité d'une intervention de santé spécifique dans le cadre d'une pathologie ou un problème sanitaire donné.
- La *Database of abstract of reviews of effects* (DARE) contient plus de 8000 citations de revues systématiques déjà publiées par d'autres et évaluées par la collaboration Cochrane. Ces revues systématiques portent sur des sujets qui ne sont pas traités dans la CDSR.
- Le *Cochrane central register of controlled trials* (CENTRAL) référence plus de 533000 articles présentant les résultats d'essais cliniques contrôlés.
- Le *Cochrane methodology register* (CMR) rassemble plus de 10000 citations d'articles, de livres et d'actes de congrès, consacrés aux méthodes utilisées pour la conduite d'essais contrôlés et la préparation de revues systématiques.
- la *Health technology assessment database* (HTA) regroupe environ 7500 références vers des études centrées sur l'évaluation de

technologies utilisées en santé et leur impact sur le plan médical, social, éthique et économique.

- la *NHS economic evaluation database* (NHSEED) base composée de plus de 23400 résumés d'articles concernant l'évaluation économique des interventions de santé.

La Cochrane Library est accessible dans son intégralité seulement sur abonnement via l'adresse suivante : <http://www.cochrane.org> [45].

◆ **Embase :**

Embase est une base de données bibliographique internationale en science de la vie et de la santé, sciences biomédicales et pharmacie. Elle est Produite par l'éditeur néerlandais Elsevier aux Pays-Bas, cette base biomédicale en langue anglaise est l'équivalente de Medline avec une couverture beaucoup plus européenne. La couverture chronologique de l'Embase remonte à l'année 1974 et les nouveaux articles d'environ 4800 périodiques provenant de 70 pays y sont hebdomadairement indexés. Cela représente plus de 600000 notices bibliographiques ajoutées chaque année.

Il existe différentes interfaces d'interrogation de l'Embase car cette base est accessible uniquement sur souscription payante auprès d'un fournisseur qui l'intègre dans sa propre interface utilisateur. Sur le Web, OVID Technologies® et Embase.com® proposent un accès couplé avec la base Medline [40].

On cite aussi les bases Biosis previews, Current Content, Healthstar, web of sciences.

Les bases de données bibliographiques comprennent les références des articles publiés dans les revues, ces dernières constituent une source

d'information pour les professionnels et chercheurs désirant entamer une étude pharmacoépidémiologique.

Ces revues apportent aux lecteurs tous les outils d'une formation permanente de haut niveau par le biais de ses éditoriaux, articles originaux, mises au point, communications brèves, lettres à la rédaction et mouvements thérapeutiques.

Les auteurs qui contribuent à ces revues sont en général des universitaires, spécialistes ou experts du domaine. Dans bien des cas, ces revues comportent ce qu'on appelle des « comités de lecture » composés d'experts, qui assurent que les articles publiés se conformeront aux exigences propres au périodique et à la discipline en général.

Exemples de revues traitant des sujets relatifs à la pharmacoépidémiologie [46].

- ◆ The Journal of the American Medical Association (2008 Impact Factor = 31.718)
- ◆ British Medical Journal (2008 IF = 12.827)
- ◆ Archives of Internal Medicine (2008 IF = 9.11)
- ◆ Clinical Infectious Diseases (2008 IF = 8.266)
- ◆ Canadian Medical Association Journal (2008 IF = 7.5)
- ◆ The Medical Journal of Australia (2008 IF = 3.320)
- ◆ Clinical Therapeutics (2008 IF = 3.064)
- ◆ Pharmacoepidemiology Drug Safety (2008 IF = 2.516)
- ◆ European Journal of Clinical Pharmacology (2008 IF = 2.497)
- ◆ The Annals of Pharmacotherapy (2008 IF = 2.305)
- ◆ American Journal of Managed Care (2008 IF = 2.22)
- ◆ American Journal of Health-System Pharmacy (2008 IF = 1.763)

1-2 Sites des agences gouvernementales et des sociétés savantes :

► *Les agences gouvernementales :*

Au niveau des sites des agences gouvernementales, on trouve plusieurs informations disponibles sur le médicament regroupant des études et des statistiques [47].

En France :

- Ministère de la santé (www.sante.gouv.fr)
- Haut Conseil de la santé publique (www.hcsp.ensp.fr)
- CNAMTS : La caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (www.ameli.fr)
- Inserm : Institut national de la santé et de la recherche médicale (www.inserm.fr)
- Insee : Institut national de la statistique et des études économiques (www.insee.fr)
- INED: Institut national des études démographiques (www.ined.fr)
- InVS : Institut de veille sanitaire (www.invs.sante.fr)
- INPES : Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (www.cfes.sante.fr)
- HAS: Haute autorité de santé (www.has-sante.fr)
- AFSSAPS: Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (www.afssaps.sante.fr/)

A l'étranger :

- Ministères de la santé

- OMS : Organisation mondiale de la santé (www.who.int)
- Communauté européenne : Santé publique (<http://ec.europa.eu/health>)
- Organisation for economic co-operation and development (www.oecd.org)
- Kingsfund Institute (www.kingsfund.org.uk)
- University of York-Centre for Health Economic (www.york.ac.uk/inst/che)
- The National Bureau of Economic Research (www.nber.org)
- National Institutes of Health (www.nih.gov)
- Center for Disease Control and Prevention (www.cdc.gov)
- Agency for Healthcare Research and Quality (www.ahrq.gov)
- Food and Drug Administration (www.fda.gov)
- International Network of Agencies for Health Technologies Assessment: INAHTA (www.inahta.org)

► **Les sociétés savantes :**

Les sociétés savantes sont des associations de professionnels qui leur permettent de se rencontrer, de partager, confronter et exposer le résultat de leurs recherches, de se confronter avec d'autres spécialistes et de diffuser leurs travaux via une revue, des conférences, séminaires, colloques, expositions et autres réunions scientifiques.

Elles mettent en place des revues, des registres ainsi que des observatoires qui sont des sources de données importantes.

Il existe plusieurs sociétés savantes selon la discipline dont elles relèvent.

Exemple :

- Société Marocaine des Sciences Médicales.
- Société Marocaine de pharmacologie.
- Société Marocaine de pharmacovigilance.
- Société Française de pharmacologie et de thérapeutique.
- Société Française de santé publique.
- American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics.

2-Bases de données :

L'un des principaux développements méthodologiques en pharmacoépidémiologie a été l'émergence de bases de données de taille et de qualité substantielles.

La constitution de ces bases informatisées qui regroupent des informations cliniques ou administratives relevées de façon systématique a grandement facilité la réalisation des études observationnelles. Elles comportent des informations démographiques, les motifs des consultations, les diagnostics, les prescriptions, les motifs d'hospitalisations éventuelles [48].

On peut classer les bases de données en deux groupes, les bases de données médicales et administratives.

■ Bases de données médicales : Elles proviennent des dossiers électroniques cliniques maintenus par les médecins dans le cadre de la prestation de soins. Le médecin saisit les informations recueillies auprès du patient, comme les antécédents médicaux, les antécédents de tabagisme, les procédures effectuées par le médecin généraliste et les informations sur les médicaments prescrits.

■ Bases de données administratives : Elles sont utilisées principalement pour le paiement, la comptabilité et les autres fonctions fiscales liées à la prestation de soins aux patients [49].

Ces bases de données existent dans plusieurs pays (Tableau 1 et 2), certains sont en avance car ils disposent de bases de données médico-administratives liées au système public d'assurance maladie. Parmi les pays disposant d'un système de santé public et unique on peut citer dans ce domaine certaines provinces canadiennes (le Québec et le Saskatchewan) et le Royaume-Uni avec son fichier des médecins généralistes. Parmi les pays ayant des assurances-maladies privées : HMO (Health Maintenance Organization), tels les Etats-Unis, on dispose de bases de données limitées aux seuls assurés [4].

En France, il n'existe pas de bases de données de ce type, on trouve juste des sources de données centrées sur les pathologies ou sur les médicaments issues d'études réalisées par différents acteurs [13].

Tableau 1 : Bases de données de prescription utilisées à des fins pharmaco-épidémiologiques dans le monde.

Bases de données	Pays	Caractéristiques
MEDIC-GP	Australie	Elle est instaurée en 1994 avec une population de 55000 de personnes (150 médecins de cinq états) Données : laboratoire, radiologie, prescriptions médicamenteuses, effets indésirables, allergie
GPRN	Australie	Mise en service en 2000, avec 600000 (297 médecins représentatifs des états), données sur laboratoires, radiologie, prescription.
MEDIPLUS	Allemagne	Prescription de 400 praticiens représentatifs des médecins généralistes et de médecine interne, données : données démographiques, de prescription, diagnostic
NPD	Danemark	Instaurée en 1990 avec 5.2 M de personnes, données sur : de prescriptions, données agrégées sur les médicaments délivrés à l'hôpital.
BIFAP	Espagne	Instaurée en 2000, elle est encore à son stade expérimental. but : 300 médecins généralistes et pédiatres, données sur : données démographiques, de prescription, diagnostic, biologie, hôpital, décès.
Hungarium National Health Fund Administration	Hongrie	Elle concerne la population entière
HSD	Italie	Instaurée en 1996 avec nombre de personnes > 800000 (> 550 médecins), données démographiques, de prescription, diagnostic, hôpital

PEDIANET	Italie	Instaurée en 2000, nombre de personnes > 179000 enfants de 0 à 14 ans (120 médecins), données démographiques, de prescription, diagnostic, hôpital.
NIN-GP	Pays Bas	Mise en service en 1996 avec 360000 patients (93 cabinets), données démographiques, de prescription, diagnostic
GPRD	Royaume-Uni	Instaurée en 1987, nombre de personnes 3M (= 5% de la population totale) (1500 médecins), données sociodémographiques, prescriptions, événements, biologie, événements conduisant à une modification de la thérapeutique, données hospitalières.
Qresearch	Royaume-Uni	Instaurée en 2004, avec un nombre de personnes de 3.5M (500 médecins), données démographiques, de prescriptions, diagnostic.
WRS	Royaume-Uni	Mise en service en 1967, avec 750000 personnes (80 cabinets).
RNZCGP	Nouvelle Zélande	Instaurée en 1989, avec 2.1M (450 médecins), données démographiques, de prescription, diagnostic.
IMPP	Nouvelle Zélande	Instaurée en 1977, avec 265000, 1M de prescriptions, données additionnées à une partie de pharmacovigilance

Tableau 2 : Bases de données de remboursement utilisées en pharmacoépidémiologie

Bases de données	Pays	Caractéristiques
KMIC	Corée	Instaurée en 1978, elle comprend des employés du gouvernement, des écoles et pensionnaires des écoles = 4.7M en 1996 (11% de la population), données démographiques et de prescription
BEACH	Australie	Echantillon randomisé des 100 prescriptions consécutives issues de 100 médecins généralistes sur un intervalle d'un an, données sur : les caractéristiques des patients, raison de consultation, problèmes managés, médicaments prescrits, pathologie, image radiologique.
Saskatchewan	Canada	Mise en service en 1975, avec 2.2M de personnes, elle fournit des données : de dispensation, hospitalières, registre cancers.
RAMQ	Canada	Instaurée en 1978, nombre de personnes 3.5M, elle fournit des données d'hospitalisation, registres de maladie spécifique.
HPHC	Angleterre	Instaurée en 1994, 1.1M (en janvier 2000), elle fournit des données de dispensation
OPED PDNJ	Danemark	Instaurées en 1990, avec 500000 personnes, elles donnent une idée sur les registres de prescriptions remboursées à partir des pharmacies.
MEMO	Ecosse	Mise en service en 1989, avec 400000 personnes, données sur : données longitudinales, sur médicaments dispensés, admissions à l'hôpital, registres de cancers, colposcopie et endoscopie, analyses biochimiques.

Harvard Pilgrim Health Care	Grande Bretagne	Mise en service en 1969, 1.1M.
GMS	Irlande	Mise en service en 1988, nombre de personnes 1.24M (1/3 de la population).
SISR FVG	Italie	Elle contient 1.2M (> 550 médecins), données sur : prescription, diagnostic, hôpital, décès et données démographiques.
NorPD	Norvège	Instaurée en 2004, elle comprend 3.6M de personnes (=78% de la population) , données sur : médicaments prescrits remboursés ou non, données sur les patients, identifiant médecin et pharmacien, information sur médicament.
Medicaid Database	USA	Instaurée en 1965, avec 3 à 6M de personnes, elle fournit des données sur : médicaments dispensés, pathologies, registre de cancers, analyses biologiques et radiologiques.
Group Health Cooperative of Pudget Sound	USA	Mise en service en 1947, 415-460000 de personnes, données sur pharmacie, hôpital, laboratoire, radiologie.
Kaiser Permanent Medical Care Program	USA	Instaurée en 1964 avec 2.8 M d'inscrits
United Health Group	USA	Mise en service en 1974, 13M de personnes, elle fournit des données de douze unités géographiques

Avantages et limites des bases de données [50] :

◆ **Avantages :**

- Les bases de données fournissent des données pré-enregistrées réellement observationnelles ;
- Elles sont basées sur un large nombre de patients ;
- Elles incluent des données à la fois sur les médicaments et les maladies ;
- Elles limitent les biais d'information ;
- Les coûts sont généralement faibles.

◆ **Limites :**

- Absence d'informations complètes sur les facteurs de confusion ;
- Validité des données incertaine, spécialement pour le diagnostic ;
- Elles ne sont pas toujours représentatives de la population générale ;

3- Registres :

3-1 Définition :

Un registre est défini comme un recueil continu et exhaustif de données nominatives intéressant un ou plusieurs événements de santé dans une population géographiquement définie. Il est constitué à des fins de recherche épidémiologique et de santé publique, par une équipe ayant les compétences appropriées [51].

L'extension de ces registres reste limitée car leur tenue est une opération très coûteuse. Pratiquement n'existent que des registres concernant des maladies

suffisamment graves et importantes pour qu'un tel effort d'enregistrement permanent soit justifié [52].

Ainsi, les principales maladies étudiées sont celles pour lesquelles une analyse détaillée de la morbidité est très demandée comme le cancer, le sida, la tuberculose, les maladies associées à une mort prématurée, les maladies à mortalité élevée et celles nécessitant des soins de longue durée.

Exemple : Les deux registres régionaux de Cancer de Casablanca et Rabat permettent de disposer des données sur l'épidémiologie descriptive des cancers.

3-2 Missions :

Les registres de morbidité constituent à la fois un outil irremplaçable pour la surveillance sanitaire et des bases de données d'une très grande qualité pour la recherche en santé publique. Ils ont pour rôle [51] :

- d'enregistrer tous les cas et donc de déterminer les taux d'incidence et de prévalence, généralement par âge et par sexe ;
- d'apporter une aide à la recherche épidémiologique descriptive et analytique ;
- d'observer et d'évaluer les actions de santé (dépistages, prévention...) ;
- d'apporter une aide à la recherche clinique, en particulier pour mettre en évidence les facteurs pronostiques (étude de la survie des patients) ;
- d'évaluer les stratégies thérapeutiques.

4-Observatoires du médicament :

L'observatoire du médicament est un observatoire destiné à l'étude des médicaments après sa mise sur le marché. Cet observatoire n'est pas unique, mais regroupe un ensemble de structures publiques et privées pouvant travailler ensemble ou séparément.

L'observatoire du médicament est un outil précieux de la pharmacoépidémiologie.

L'observatoire du médicament a pour mission :

- d'observer et d'analyser les pratiques quotidiennes de prescription et de consommation des médicaments.
- d'étendre les connaissances acquises lors des phases pré-AMM.
- de contribuer à la validation de nouvelles thérapeutiques et par conséquent à l'extension d'AMM de médicament ayant déjà une AMM.
- de contribuer à l'évaluation médicoéconomique des produits de santé [51].

5-Notifications de pharmacovigilance:

La notification spontanée des effets indésirables des médicaments par les professionnels de santé constitue la pierre angulaire de tout système de pharmacovigilance, et représente une source importante d'informations en pharmacoépidémiologie.

Elle permet la surveillance de tous les médicaments nouveaux et anciens, cette surveillance s'opère à grande échelle puisque 70 pays disposent actuellement de centres nationaux de pharmacovigilance. L'initiation par l'OMS

dés les années 60 d'un réseau international a permis à la pharmacovigilance d'atteindre ses objectifs à savoir déclencher rapidement l'alerte dès la validation d'un effet indésirable grave.

Au Maroc, le recueil des effets indésirables médicamenteux est assuré par le Centre Marocain de Pharmacovigilance (CMPV) qui lui sont communiqués par :

- Les professionnels de santé (médecins, pharmaciens, médecins dentistes, sages femmes et infirmiers).
- Les centres régionaux de pharmacovigilance.
- Le Centre Anti Poison.
- Les laboratoires fabricants des produits de santé.
- Le public.

Le centre marocain procède par la suite à l'élaboration d'une banque de données sur les notifications qui lui sont parvenues et l'envoi de tous les cas au Centre International de Pharmacovigilance [53].

La déclaration des effets indésirables doit se faire sur la fiche de notification conçue à cet effet et comportant les éléments essentiels à savoir :

- ◆ Nom prénom, âge, sexe, Adresse et téléphone.
- ◆ Antécédents personnels cliniques, accidents médicamenteux antérieurs.
- ◆ Le(s) médicament(s) ou autres produits de santé suspect(s).
- Date de début et d'arrêt du traitement.
- Posologie et voie administration.
- Motif de la prescription.

- ◆ Description de l'effet indésirable, délai d'apparition après la prise médicamenteuse, arrêt du médicament, traitement correcteur, notion de ré-administration avec ou sans rechute si elle a été effectuée.
- ◆ Diagnostics différentiels avec les données des examens effectués en vue d'étayer le diagnostic, facteurs associés favorisant l'apparition de l'effet indésirable.
- ◆ Gravité et Evolution de l'effet indésirable.

La fiche jaune de notification est mise à la disposition des professionnels de santé, par les délégations médicales, les directions du CHU, l'ordre national des médecins et les syndicats des pharmaciens [53].

6-Etudes épidémiologiques ad hoc :

Une étude ad hoc est une étude spécifiquement conçue en fonction d'un objectif précis, généralement pour répondre à une question unique.

Les études ad hoc s'opposent en cela aux études à objectifs multiples (*multipurpose studies*) qui tentent de répondre à plusieurs questions, parfois fort différentes ou aux re-analyses de données antérieurement collectées dans un autre but [1].

On distingue comme études épidémiologiques ad hoc : les études de cohortes, les études cas-témoins et les études transversales. Ces études vont être détaillées dans le chapitre suivant.



*Approches
méthodologiques
en pharmacoépidémiologie*

La pharmacoépidémiologie telle qu'elle a été définie précédemment, met en application les méthodes épidémiologiques observationnelles pour évaluer l'efficacité, le risque et l'usage des médicaments.

L'approche pharmacoépidémiologique est généralement observationnelle en ce sens qu'elle se fixe pour objectif de décrire la réalité telle qu'elle est, sans intervention sur le cours naturel des choses.

Les études épidémiologiques d'observation utilisées en pharmacoépidémiologie sont :

- ◆ Les études transversales ;
- ◆ Les études de cohorte ;
- ◆ Les études cas-témoins ;
- ◆ Les études écologiques ;
- ◆ Autres études : les études cas-témoins intra-cohorte, les études cas-cohortes, les études cas crossover, les études cas-populations.

1- Les études transversales:

1-1 Définition :

Les enquêtes transversales sont des études épidémiologiques principalement descriptives, évaluatives et parfois analytiques.

Elles permettent de mesurer la prévalence d'une variable (exposition, événement, maladie, etc.) dans une population à un instant donné.

En pharmaco-épidémiologie, les études transversales peuvent être, par exemple, utilisées pour mesurer :

- ⊕ La prévalence d'une maladie ou d'un événement dans une population ;

- ⊕ La prévalence d'une exposition comme la consommation d'un médicament.

Ces enquêtes se déroulent sur une période brève (un jour, une semaine, un mois, etc) et donne une image « flash » du phénomène étudié dans la population choisie. Elles sont appelées transversales car elles constituent en quelque sorte une coupe du phénomène à un moment donné [54].

Les enquêtes transversales peuvent être reproduites dans le temps (à intervalle régulier ou non) et dans l'espace, elles autorisent aussi des comparaisons temporo-spatiales à la recherche de tendances évolutives, et ouvre souvent des voies de recherche intéressantes [55].

1-2 Principe:

Le principe des enquêtes transversales est d'évaluer, à un moment donné, la fréquence de l'exposition et de recenser le nombre de cas. Elles sont exploitées dans une perspective étiologique pour vérifier l'hypothèse suivante : Si une caractéristique est responsable (ou protège) d'un problème de santé, alors la prévalence de ce problème est plus élevée (ou plus faible) chez les personnes exposées à cette caractéristique que chez les autres [56].

Pour cela, on choisit un échantillon issu soit de l'ensemble de la population, soit d'un échantillon représentatif, sans être sélectionné ni sur l'exposition ni sur la maladie. Ainsi les sujets inclus dans l'étude sont ceux qui sont présents au moment de l'enquête [57] et le recueil de l'information sur l'exposition et la maladie se fait au moment de l'inclusion des sujets.

Dans ces enquêtes, l'investigation est menée dans un hôpital, au sein d'une autre collectivité ou en population générale, l'enquêteur relève à l'aide d'un

questionnaire le nombre de cas de maladies et les caractéristiques principales des malades (démographiques, familiales, facteurs de risque, traitement,...).

Il peut avoir recours à d'autres modalités d'enquêtes comme les : auto-questionnaires par voie postale, entretien téléphonique, contact télématique, exploitation de registres de morbidité ou de mortalité [55].

1-2-1 Choix de l'échantillon :

Le choix de l'échantillon est primordial et conditionne la faisabilité de l'étude, il doit être représentatif de la population à laquelle seront extrapolés les résultats, sinon ces derniers seront faussés par le biais de sélection.

Une enquête transversale est caractérisée par un échantillon issu soit de l'ensemble de la population, soit d'un échantillon représentatif.

Dans le premier cas, on parle d'enquête transversale exhaustive qui a pour objectif de dénombrer la totalité des individus et /ou des cas de maladie de la population. Cependant ce type d'enquête reste lourd et coûteux ; d'où la nécessité du choix d'un échantillon représentatif. Ce dernier est habituellement beaucoup plus petit que la population considérée ce qui offre l'avantage d'opérer beaucoup plus simplement et d'obtenir des résultats plus rapides à un coût bien moindre et d'effectuer un recueil beaucoup plus soigneux ce qui permet de disposer de données de meilleure qualité [52].

Pour qu'un échantillon soit considéré comme représentatif de la population, il suffit que toute personne appartenant à celle-ci puisse appartenir à l'échantillon avec une probabilité connue. Concrètement, cela signifie qu'on tire au sort les individus de l'échantillon parmi l'ensemble de la population. Cette

opération de constitution d'un échantillon par tirage au sort est appelée sondage aléatoire (on dit parfois que l'échantillon est un échantillon aléatoire) [52].

Méthodes d'échantillonnage :

Le sondage aléatoire correspond à des méthodes de tirage de l'échantillon où chaque unité de la population a une probabilité positive et connue d'être sélectionnée. Ces méthodes permettent non seulement d'estimer les paramètres de la population, mais encore d'obtenir une mesure de l'erreur susceptible d'avoir été commise [58].

Les trois types d'échantillonnage aléatoire les plus courants sont :

- L'échantillonnage aléatoire simple ;
- L'échantillonnage stratifié ;
- L'échantillonnage par grappes.

a)- L'échantillonnage aléatoire simple :

L'échantillonnage aléatoire simple est basé sur le principe que tous les éléments de la population ont une probabilité égale de faire partie de l'échantillon. La population considérée est généralement finie. Soit N le nombre d'unités qui composent la population considérée. Au cours d'un tirage aléatoire, on attribuera à chaque unité de la population la même probabilité d'être choisie soit $1/N$. En prévalent au hasard un échantillon de taille n d'une population de N unités, les valeurs obtenues pour les n tirages sont aléatoires. Et le rapport n/N représentera la probabilité d'inclusion π_i d'un individu de la population dans un échantillon de taille n .

Si l'extraction est réalisée sans remettre les unités tirées dans la population, il s'agit d'un échantillon sans remplacement. Si, en revanche, l'extraction est faite avec remise, l'échantillon est avec remplacement [58].

Pour effectuer un échantillonnage aléatoire simple, il faut d'une part, avoir accès au préalable à une liste complète des éléments de la population et d'autre part, utiliser une méthode de tirage qui garantisse la même probabilité de sélection à tous les éléments de la liste [58].

Nombre de sujets nécessaire en cas de sondage aléatoire simple :

Les formules qui permettent le calcul du nombre minimal de sujets nécessaire pour estimer un paramètre dans le cadre des sondages aléatoires simples sans remise figurent dans l'encadré suivant [59] :

	Calcul exact	Calcul approché
Moyenne	$n \geq \frac{z_{1-\alpha/2}^2 N V_x^2}{z_{1-\alpha/2}^2 V_x^2 + (N-1)\varepsilon^2}$	$n \geq \frac{z_{1-\alpha/2}^2 V_x^2}{\varepsilon^2}$
Proportion	$n \geq \frac{z_{1-\alpha/2}^2 N p_y (1-p_y)}{(N-1)\varepsilon^2 p_y^2 + z_{1-\alpha/2}^2 p_y (1-p_y)}$	$n \geq \frac{z_{1-\alpha/2}^2 (1-p_y)}{\varepsilon^2 p_y}$

Ce nombre dépend de :

N : nombre d'individus dans la population-source.

ε : Précision ou différence relative entre la valeur θ du paramètre dans la population et celle dans l'échantillon

$Z_{1-\alpha/2}$: valeur associée au degré de confiance de l'information $1-\alpha/2$ obtenu sur la table de la loi normale centrée réduite.

p_y : Proportion de sujets porteurs de la caractéristique y que l'on cherche à estimer.

V_x : coefficient de variation ou rapport entre l'écart-type et la moyenne de la variable.

Dans la mesure où V_x ou p_y sont inconnus, les données d'une étude pilote ou d'une étude conduite dans un autre site sont nécessaires pour calculer le nombre de sujets.

Exemple [59] : *On souhaite conduire une étude pour estimer la posologie quotidienne moyenne prescrite pour un nouvel anti-inflammatoire non stéroïdien par les médecins généralistes de Gironde et la proportion de sujets atteint de polyarthrite traités par ce nouvel AINS.*

Selon le fichier des prescriptions informatisées disponibles auprès du régime général de l'assurance Maladie de la Gironde, on sait que 10000 demandes de remboursement ont été faites depuis la commercialisation et que 50% soit 5000 prescriptions provenaient d'un médecin généraliste.

Les résultats d'une étude similaire conduite dans un département voisin ayant inclus 250 prescriptions de médecins généralistes estiment la posologie moyenne de l'AINS à 11.0 mg (écart-type : 3.4 mg) et la proportion des patients traités atteints de polyarthrite rhumatoïde à 70%.

On veut déterminer le nombre minimal de prescriptions à inclure pour déterminer ces deux paramètres avec une confiance de 95% et une précision relative de 5%.

Selon les formules précédentes, le nombre de prescriptions nécessaire pour estimer la posologie est de :

⊕ Selon la formule exacte :

$$\frac{(1.96)^2 \times 5000 \times \left[\frac{(250-1)}{250} \times \frac{(3.4)^2}{(11)^2} \right]}{(1.96)^2 \times \frac{(250-1)}{250} \times \frac{(3.4)^2}{(11)^2} + (5000-1) \times (0.05)^2} = 142.09 = 143$$

⊕ Selon la formule approchée :

$$\frac{(1.96)^2 \times \left[\frac{(250-1)}{250} \times \frac{(3.4)^2}{(11)^2} \right]}{(0.05)^2} = 146.22 = 147$$

Le nombre de sujets nécessaire pour estimer la proportion des sujets atteints de polyarthrite traités par ce nouvel anti-inflammatoire est de :

⊕ Selon la formule exacte :

$$\frac{(1.96)^2 \times 5000 \times 0.7 \times 0.3}{[(5000-1) \times (0.05)^2 \times (0.7)^2] + [(1.96)^2 \times 0.7 \times 0.3]} = 582.02 = 583$$

⊕ Selon la formule approchée :

$$\frac{(1.96)^2 \times 0.3}{(0.05)^2 \times 0.7} = 658.56 = 659$$

b)- L'échantillonnage aléatoire stratifié :

Lorsqu'on utilise l'échantillonnage stratifié, on divise la population en groupes homogènes (appelés strates), qui sont mutuellement exclusifs, puis on sélectionne à partir de chaque strate des échantillons indépendants.

Chaque strate est considérée comme une sous-population d'individus homogènes vis-vis de la variable de stratification [60].

La constitution des strates se heurte au problème de choix de la variable de stratification. Ainsi sur la variable à utiliser, on peut dire que la meilleure est la plus discriminante, c'est-à-dire qui permet de réaliser au mieux des groupes homogènes, dans lesquels la dispersion de la variable étudiée est réduite. Ce choix nécessite donc de disposer d'informations annexes issues d'études pilotes, d'autres études ou de la consultation d'experts [61].

c)- L'échantillonnage aléatoire en grappes :

La technique de l'échantillonnage en grappes entraîne la division de la population en groupes ou en grappes comme son nom l'indique. Suivant cette technique, on sélectionne au hasard un certain nombre de grappes pour représenter la population totale, puis on englobe dans l'échantillon toutes les unités incluses à l'intérieur des grappes sélectionnées. On n'inclut dans

l'échantillon aucune unité de grappes non sélectionnées; ces unités sont représentées par celles tirées de grappes sélectionnées [62].

L'échantillonnage en grappes permet de réduire les coûts et de simplifier la mise en place des enquêtes cependant ce plan de sondage est souvent moins précis du fait de l'homogénéité fréquente des individus composant les grappes [62].

Dans ce cas, la sélection d'un sous-ensemble de grappes aboutit à un échantillon non représentatif de la population-source.

Les grappes doivent être composées de sujets hétérogènes ; elles doivent être disjointes, c'est-à-dire qu'un sujet appartient obligatoirement à une grappe et seulement à cette grappe [59].

1-2-2 Mesure de prévalence :

Les études transversales, après examen d'une population à un moment précis, fournissent des données sur la prévalence d'une variable (événement, exposition ou maladie).

Mesure de la prévalence :

La prévalence est un indicateur de base de la mesure de la fréquence des nouveaux cas d'effets indésirables dans la population.

Au sens strict, la prévalence d'un effet indésirable est la proportion P des personnes d'une population (d'effectif n) qui sont atteintes par cet effet indésirable, incluant les cas nouveaux et anciens (en nombre c). (Prévalence = c / n) [63].

Elle peut être liée à l'incidence qui exprime la fréquence des nouveaux cas d'un effet indésirable donné observé durant un laps de temps au sein d'une population déterminée (si la population est stationnaire et la prévalence est faible (10%)) par la relation suivante [64] :

$$\text{Prévalence} = \text{Incidence} \times \text{durée moyenne de la maladie}$$

La prévalence peut être utilisée pour étudier l'association entre un facteur de risque constitué par la prise du médicament et la survenue d'un effet indésirable.

Pour cela on divise d'abord la population en groupes d'individus exposés au facteur de risque et non exposés. Et ensuite on calcule et on compare la prévalence de la conséquence entre les deux groupes. On calculera aussi le rapport de prévalence (prévalence de la conséquence étudiée chez les sujets exposés rapportée à celle des sujets non-exposés) [65]. Ce qui permet de passer au calcul du risque relatif en utilisant la relation qui lie la prévalence à l'incidence lorsque la prévalence de la survenue de l'effet indésirable est faible chez les non-exposés (< 10%).

$$\begin{aligned} \text{RR} &= I \text{ exposés} / I \text{ non-exposés} \\ &= (P \text{ exposés} / d \text{ exposés}) / (P \text{ non-exposés} / d \text{ non-exposés}) \end{aligned}$$

P : prévalence
d : durée

Dans l'hypothèse de similitude entre les durées de l'affection chez les personnes exposée et non exposés, le risque relatif équivaut alors au rapport de prévalence chez les exposés et les non-exposés.

Dans le cas où l'échantillonnage conduit à comparer l'exposition d'un groupe de cas présents (incidents et prévalents) et d'un groupe de témoins, on se rapportera à la méthodologie des études cas-témoins pour l'estimation de l'odds ratio [36].

1-3 Avantages et limites des enquêtes transversales :

Le principal avantage de ce type d'enquêtes est de permettre de « faire le point » à un instant donné. De plus, ces études sont de réalisation très aisée, peu coûteuse et généralement de courte durée.

Cependant elles présentent d'importantes limites méthodologiques qui restreignent la portée de leurs résultats [66] :

- Les enquêtes transversales sont inadaptées à l'étude d'affections rare ou brèves.
- Elles ne permettent pas de suivre les patients dans le temps ce qui a pour conséquence l'absence de données chronologiques sur la relation exposition/ événement. Dans ce type d'enquête, l'exposition et l'état de santé sont en principe mesurés de façon contemporaine. De ce fait, un argument essentiel en faveur du sens causal d'une association statistique, lorsqu'elle est observée, ne peut être apporté : l'antériorité du facteur étudié sur l'affection. Au contraire, le « facteur » présumé n'est parfois qu'une conséquence de celle-ci.

- Les études transversales concernent les seuls cas présents au moment de l'enquête, elles excluent donc les décès et les cas ayant guéri.

Le constat, dans une telle enquête, d'une liaison statistique entre un facteur et un problème de santé rend toutefois nécessaire la réalisation d'enquêtes de cohorte ou cas-témoins, avant toute interprétation dans un sens causal.

2- Les études de cohortes :

2-1 Définition :

L'étude de cohorte a pour but de rechercher l'existence d'une relation entre la survenue d'un problème de santé dans une population et la présence d'un facteur suspecté de pouvoir influencer cette survenue [67].

Le terme de cohorte désigne un groupe de sujets sélectionnés en fonction d'une (ou plusieurs) caractéristique(s) commune(s) et suivis dans le temps dans le but d'identifier, de décrire ou de quantifier un phénomène [1].

Selon le moment de l'inclusion des sujets au sein de la cohorte, on distingue :

- ⊕ Les cohortes fixes, dites encore fermées, dans laquelle toutes les personnes de la cohorte sont incluses au début de l'étude, sur une courte période, sans inclusion nouvelle au –delà ;
- ⊕ Les cohortes dynamiques, dites encore ouvertes dans lesquelles l'inclusion des personnes se poursuit au fur et à mesure que les premières personnes sont suivies, le temps de participation de chacune au suivi étant variable [36].

En pharmacoépidémiologie, les sujets sont généralement identifiés en fonction de leur exposition à un médicament (ou à une classe de médicaments)

et le phénomène étudié peut être une efficacité thérapeutique, un événement indésirable, un comportement ou tout autre critère pertinent pour l'évaluation des modifications induites par ce médicament dans cette population.

2-2 Types d'études de cohortes :

Il existe trois types d'études de cohorte selon la période étudiée par rapport à la date d'inclusion des sujets. Ainsi les cohortes peuvent être prospectives, rétrospectives ou ambispectives.

2-2-1 Etude de cohorte prospective :

C'est une cohorte dont les membres sont identifiés sur la base d'un événement survenant dans le temps présent et suivis dans le futur [68].

Dans ce type, le début de l'étude coïncide alors avec le moment d'inclusion des sujets [57].

Une enquête initiale est réalisée auprès de chaque personne susceptible d'être incluse, afin de vérifier que le problème de santé à étudier n'est pas déjà présent, (auquel cas la personne est exclue de la cohorte) et pour mesurer l'exposition actuelle aux facteurs devant être analysés [67].

Ce type d'étude, avec recueil prospectif des données, est intéressant et utile quand le délai supposé entre l'exposition au facteur de risque et l'apparition de la maladie est relativement bref et si l'incidence de la maladie est élevée.

2-2-2 Etude de cohorte rétrospective :

Une cohorte rétrospective, également, appelée cohorte historique est constituée d'une population qui a été identifiée et suivie à partir de données recueillies antérieurement [1]. A partir de ces données archivées, on peut

reconstituer l'histoire de l'exposition et l'histoire médicale des sujets à partir de la date d'inclusion [57]. Cette dernière est donc antérieure à la réalisation de l'étude.

Ce type d'étude nous permet d'obtenir des résultats plus rapides pour des pathologies ayant un temps de latence important et des expositions qui sont rares.

2-2-3 Etude de cohorte ambispective :

Une cohorte ambispective désignée aussi par historico-prospective sera celle dont l'événement déterminant aura eu lieu dans le passé, que l'on aura suivie jusqu'au présent et que l'on continuera à suivre dans le futur [68].

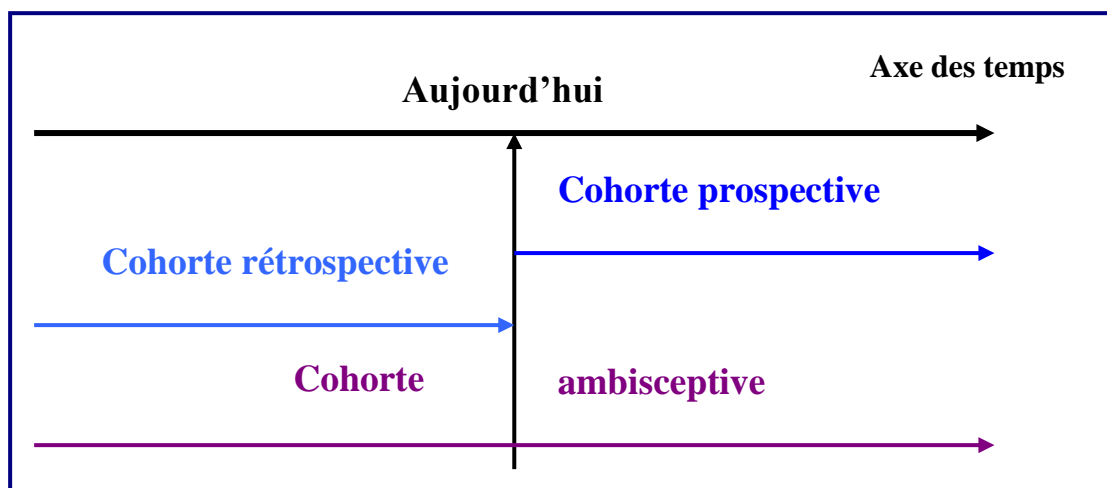


Figure 2 : Répartition sur une échelle temporelle des différents temps d'enquêtes de cohortes.

2-3 Principe des études de cohorte :

Dans une étude de cohorte, il s'agit de comparer des groupes de sujets pour mettre en évidence l'association entre une maladie et une exposition, ou pour préciser les modalités de cette association. Pour cela, il existe deux différents types d'enquêtes :

► **Enquêtes exposés-non exposés :**

Dans ce type d'enquête, on sélectionne une cohorte de personnes exposées à un facteur de risque (prise de médicament) et une cohorte de personnes strictement non exposées à ce facteur de risque [55].

On suit régulièrement les cohortes pendant une période de temps définie comme la période d'observation, qui en règle s'étend sur des années. Le suivi est assuré au moyen d'auto-questionnaires de santé, de consultations médicales systématiques, d'exams biologiques ou radiologiques réguliers.

Le but essentiel de ce suivi est d'évaluer une efficacité thérapeutique, un événement indésirable.

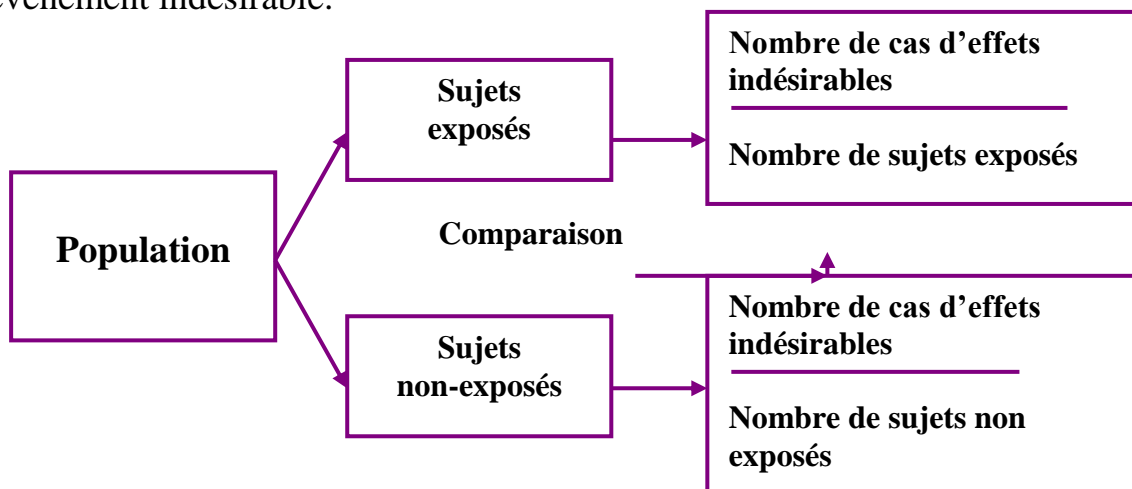


Figure 3: Données recueillies dans les enquêtes de cohorte prospective [69].

► Enquêtes sur échantillon représentatif :

Dans ces études, l'investigateur constitue de manière aléatoire un échantillon représentatif de la population étudiée et recherche dans cette population les sujets exposés et ceux qui ne le sont pas. Il surveille cette population et enregistre au cours du temps la survenue de la maladie étudiée.

Ce type d'étude ne peut être réalisé que si la maladie et l'exposition sont fréquentes [70].

Dans ces deux types d'enquêtes, la difficulté réside dans le choix de la population étudiée et dans la constitution de cet échantillon du fait qu'ils ont un impact majeur sur l'étude, ce qui nous amène à aborder la notion de la constitution de la cohorte.

2-3-1 Constitution de la cohorte :

La constitution d'une cohorte se fait soit par le biais des bases de données ou le travail sur le terrain. Pour la première catégorie, elle ne peut se concevoir que dans les pays, régions, provinces ou organismes, où les actes médicaux et pharmaceutiques sont systématiquement enregistrés dans des bases de données informatisées, accessibles et utilisables pour des analyses pharmaco-épidémiologiques [68].

Le choix d'une cohorte est avant tout déterminé en fonction de l'hypothèse étiologique qu'on veut tester par l'enquête, il est caractérisé par :

- La présence d'une exposition (fréquente ou intense) ;
- La facilité du recueil de données ou la motivation des personnes pour participer à l'étude [67].

L'inclusion des personnes devra respecter des critères qui sont les suivants :

- Critères relatifs à l'exposition : on détermine sa nature précise, son niveau et son ancienneté ;
- Possibilité d'un suivi ultérieur dans les enquêtes prospectives ;
- Possibilité d'accès aux données recueillies surtout pour les enquêtes rétrospectives ;
- Vérification de l'état de santé des personnes qui ne doivent pas être atteintes de la maladie étudiée avant leur inclusion ;
- Date d'entrée dans la cohorte qui sera prise en compte pour calculer le temps de participation de chaque personne [36].

2-3-2 Mesure de l'exposition :

Dans une étude de cohorte, il est important de définir l'exposition, à partir de plusieurs informations, (durée, intensité, nature, date de début et date de fin de l'exposition, paramètres biologiques). Pour un médicament par exemple considéré comme un facteur de risque, on détermine : La nature, classe thérapeutique, posologie, durée du traitement, les associations sans oublier de préciser s'il s'agit d'un traitement incident ou prévalent.

2-3-3 Suivi de la cohorte :

La distinction entre cohorte de courte et de longue durée n'a pas, en soi, d'intérêt. Ce qui est important, c'est de définir et d'obtenir la bonne durée de suivi vis-à-vis du problème posé. Ce que l'on pourra observer ou estimer dans une cohorte dépendra largement du temps de suivi de chacun de ses membres.

On distingue deux grandes catégories de cohortes [68] :

- ⊕ Cohorte à temps de suivi fixe : Dans laquelle chaque sujet est suivi pendant un laps de temps fixe (donc égal pour tous les sujets) mis à part les sujets perdus de vue, les décédés ou ayant développé l'événement indésirable que l'on étudie ;
- ⊕ Cohorte à temps de suivi dynamique : Dans laquelle les sujets sont suivis durant un temps variable après leur inclusion.

Du fait de la variabilité des temps de participation des sujets inclus dans la cohorte, on calcule alors le temps effectif pour lequel chaque individu a participé à l'étude, le temps étant découpé en unités (semaines, mois, années) : le dénominateur est estimé en Personnes-Semaines, Personnes-Mois, Personnes-Années [67].

Ce dénominateur représente, pour chaque personne exposée de la population, le nombre d'années ou en général d'unités de temps pendant lesquelles elle a été exposée et suivie jusqu'à la survenue de l'affection, du décès, de la perte de vue ou de la fin du suivi [36].

Ce temps est appelé temps populationnel.

Exemple :

Pour 10 sujets d'une cohorte d'une durée prévue de 10 mois : 5 ont été suivis pendant 6 mois, 4 pendant 8 mois et 1 pendant 10 mois. Le temps populationnel que l'on peut calculer ici est de $(5 \times 6) + (4 \times 8) + (1 \times 10) = 72$ personnes-mois.

2-3-4 Mesure de l'association Facteur de risque-Maladie :

Les études de cohortes sont des études étiologiques comparant des groupes de sujets pour mettre en évidence l'association entre un effet indésirable et la prise de médicament , ou pour préciser les modalités de cette association [70].

La surveillance de l'apparition éventuelle de l'effet indésirable dans chacun des deux groupes permet de mesurer son incidence chez les exposés et les non-exposés [71].

La comparaison de ces deux taux d'incidence authentifie l'implication du facteur d'exposition dans la genèse de la maladie et permet de quantifier le risque qui lui est attribuable en calculant le Risque Relatif [55].

Le risque relatif mesure les conséquences individuelles de la présence ou non d'un facteur de risque (prise de médicament).

Il est mesuré par le rapport du risque absolu ou taux d'incidence chez les sujets exposés au facteur de risque sur le taux d'incidence chez les sujets non-exposés (voir tableau 3).

Le risque absolu représente le rapport du nombre de nouveaux cas de survenue d'effet indésirable sur l'effectif de la population étudiée pendant une période donnée.

Calcul du risque relatif :

Tableau 3 : Enquêtes exposés-non exposés [72]

	Malades	Non malades	Taux d'incidence
Exposés	a	b	$a / a+b$
Non exposés	c	d	$c / c+d$

D'après le tableau, on calcule le risque relatif comme suit :

$$\text{Risque Relatif} = \frac{\text{Taux d'incidence des exposés}}{\text{Taux d'incidence des non-exposés}} = \frac{(a / a+b)}{(c / c+d)}$$

Interprétation du risque relatif :

Le risque relatif va de 0 à $+\infty$. Si le risque relatif est compris entre 0 et 1, le facteur est protecteur et donc il minore la probabilité d'occurrence de la maladie.

C'est le cas des vaccins : par exemple, le taux d'incidence de la rougeole chez les sujets vaccinés (exposés) est inférieur à celui observé chez les sujets non vaccinés (ou non exposés).

- ▶ Un risque relatif inférieur à 1 mesure l'intensité de la protection conférée par le vaccin.
- ▶ Un risque relatif égal à 0 traduit une protection totale puisque le taux d'incidence d'effet indésirable chez les sujets vaccinés est nulle [73].
- ▶ Un risque relatif de 1 signifie que la variable étudiée n'est ni un facteur protecteur ni un facteur de risque, on dit qu'il est sans influence sur l'apparition de l'effet indésirable.
- ▶ Un risque relatif est significativement supérieur à 1 si le facteur entraîne une augmentation de l'incidence de l'effet indésirable chez les exposés.

Il faut interpréter correctement un risque relatif. Ainsi, un risque relatif infini ne signifie pas un risque fréquent : Il signifie seulement un risque de maladie qui n'a été décelé que chez les sujets exposés au médicament [73].

Risque relatif et intervalle de confiance :

Malheureusement la valeur calculée du risque relatif n'est cependant qu'une estimation ponctuelle qui ne peut pas donner entièrement satisfaction, puisqu'en raison des fluctuations d'échantillonnage, elle change d'un échantillon à l'autre. Il est nécessaire de connaître son degré de précision. On peut, pour cela, donner un intervalle de valeurs possibles plutôt qu'une seule variable. Cet intervalle est appelé l'intervalle de confiance [74].

L'intervalle de confiance exprime fondamentalement, comme son nom l'indique, la confiance que l'on peut attribuer à un résultat expérimental.

Il peut être calculé pour différents niveaux de confiance (90%, 95%, 99%) mais généralement on le calcule pour un niveau de confiance de 95%, c'est-à-dire qu'il y a 95% de chances que la « vraie » valeur se trouve entre les bornes de cet intervalle.

Intervalle de confiance :

Par définition, l'intervalle de confiance contient toutes les valeurs qui sont des valeurs acceptables de la vraie valeur de la moyenne ou de la proportion pour un degré de confiance donné [75].

En utilisant les données du tableau 3, l'intervalle de confiance peut être exprimé par la relation suivante [76] :

$$\begin{aligned} \text{IC du risque relatif à 95\%} &= \exp \left\{ \log (\text{RR}) \pm 1,96 \sqrt{1/a - 1/(a+b) + 1/c - 1/(c+d)} \right\} \\ &= \exp \left\{ \log (\text{RR}) \pm 1,96 \sqrt{b/a(a+b) + d/c(c+d)} \right\} \end{aligned}$$

Interprétation de l'intervalle de confiance [77] :

- ◆ Lorsque le risque relatif est supérieur à 1 et que l'intervalle de confiance ne contient pas 1, le facteur étudié est un facteur de risque ;
- ◆ Lorsque le risque relatif est strictement inférieur à 1 et que l'intervalle de confiance ne contient pas 1, le facteur est alors un facteur de protection (par exemple un vaccin) ;
- ◆ Lorsque le risque est égal à 1 ou que l'intervalle de confiance comprend 1, il n'y a pas de liaison entre le facteur étudié et la survenue de la maladie.

2-3-5 Mesures d'impact :

Le risque relatif mesure la force d'une liaison entre un facteur d'exposition et la survenue d'un événement au niveau de l'individu mais ne renseigne pas sur l'impact de ce facteur dans la survenue de cette maladie à l'échelle d'une population. Les mesures d'impact permettent de calculer la proportion de cas attribuables au facteur de risque étudié et le nombre de cas évités si ce facteur de risque est supprimé [78].

Les mesures d'impact permettent d'estimer l'importance d'un facteur en terme de santé publique et elles n'ont de sens que s'il existe une relation causale entre le facteur de risque et la survenue de l'événement [78]. Elles sont représentées par la fraction étiologique et la fraction préventive.

Fraction étiologique du risque :

La fraction étiologique dans le groupe exposé (FEe) est la proportion de cas que l'on peut attribuer au facteur de risque dans le groupe exposé.

La fraction étiologique peut s'écrire de cette façon [78] :

$$\mathbf{FEe = RR-1 / RR \text{ avec RR : risque relatif}}$$

La fraction étiologique est comprise entre 0 et 1. Elle peut être présentée comme une fraction, ou multipliée par 100 et exprimée sous forme d'un pourcentage. Une FEe proche de 0 signifie que le facteur étudié joue un rôle très faible dans la survenue de la maladie. Une FEe proche de 1 indique que le facteur étudié est responsable de la quasi totalité des cas chez les exposés [78].

Cette fraction étiologique peut être calculée dans la population (FEp) et représentera donc la proportion des cas dans les deux groupes exposés et non-exposés que l'on peut attribuer au facteur étudié. Elle se calcule de la façon suivante [69] :

$$\mathbf{FEp = Epop (RR - 1) / 1 + Epop (RR - 1)}$$

Epop: La proportion de sujets exposés dans la population considérée

Exemple :

Si le risque relatif d'agranulocytose lié à la prise d'un médicament est de 5 et si 1 % de la population est exposée à ce médicament, la fraction étiologique du risque dans cette population est :

$$\mathbf{FEp = 0.01 (5 - 1) / 1 + 0.01 (5 - 1) = 0.038}$$

Cela signifie que 3,8 % des cas d'agranulocytose survenant dans cette population sont attribuables à ce médicament et seraient donc évités en cas de suppression de l'exposition [1].

Fraction préventive du risque :

La fraction préventive du risque (FPe) se calcule de façon analogue à la fraction étiologique lorsque le facteur étudié est un facteur protecteur, par exemple un vaccin, une chimioprophylaxie ou toute autre action de prévention.

FPe est la proportion de cas qui seraient survenus en excès si le facteur protecteur n'avait pas été présent. On l'exprime par la relation suivante :

$$FPe = 1 - RR$$

Elle est comprise entre 0 et 1 et elle ne peut être calculée que si le facteur étudié est un facteur protecteur et donc si le risque relatif est statistiquement différent et inférieur de 1 (la borne supérieur de l'intervalle de confiance doit être strictement inférieure à 1) [78].

Une Fraction préventive du risque chez les exposés proche de 0 signifie que le facteur étudié joue un rôle très faible dans la prévention de la maladie.

Lorsqu'elle est proche de 1, cela signifie que la quasi-totalité des cas ont été évités par ce facteur protecteur.

La fraction préventive dans la population est égale à :

$$FPp = E_{pop} (1 - RR)$$

E_{pop}: La proportion de la population exposée au facteur préventif.

2-4 Avantages et limites des études de cohortes :

Leur avantage est une meilleure évaluation de l'exposition, la possibilité d'étudier plusieurs pathologies. Elles permettent en outre une estimation directe des taux d'incidence et donc du risque relatif de maladie [57].

Un autre avantage est l'utilisation de personnes-années, ce mode de comptage permet de déterminer avec précision le nombre de personnes ayant participé à l'étude, et d'intégrer leur durée de participation [79].

Leurs inconvénients sont principalement leur coût lié aux effectifs et à la durée du suivi qui sont d'autant plus importants lorsque l'incidence de la pathologie est faible.

Du fait de la longue durée d'observation, les enquêtes de cohorte rencontrent deux problèmes majeurs dans le recueil de l'information qui lèsent les analyses :

Les non-réponses épisodiques et surtout les perdus de vue, c'est-à-dire des personnes dont on cesse d'avoir des nouvelles avant la fin de l'étude.

De plus, elles ne peuvent s'appliquer qu'à des maladies relativement communes [55].

3- Les études cas-témoins :

3-1 Définition :

Les études cas-témoins sont des études épidémiologiques étiologiques qui cherchent à mettre en évidence de façon rétrospective une relation entre une exposition à divers facteurs de risque potentiels et un état de santé.

Elles consistent à comparer cette mesure de l'exposition entre :

- Le groupe des personnes malades, atteintes du problème de santé étudié : Les cas ;
- Et le groupe des personnes indemnes de ce problème de santé : Les témoins [79].

Dans une étude cas-témoin la sélection se fait en fonction de la présence ou de l'absence de l'événement et l'observation consiste à recueillir de l'information sur les antécédents d'exposition [80].

En pharmaco-épidémiologie, les études cas-témoins sont particulièrement intéressantes pour étudier l'association entre la prise d'un médicament et un événement indésirable de faible probabilité de survenue et/ou d'apparition retardée.

3-2 Principe des études cas-témoins :

3-2-1 Définition des cas :

L'inclusion des patients est une étape cruciale de l'enquête cas-témoin. Il faut choisir une définition précise de l'événement et de définir les critères d'inclusion des cas [55]. Les cas à inclure peuvent être des nouveaux cas (cas incidents), diagnostiqués récemment, ou des cas déjà connus depuis une période plus ou moins longue (cas prévalents) [81].

En principe une étude cas-témoins avec cas incidents est toujours préférable, son analyse étant moins sujette à certaines erreurs. On doit envisager en effet que les cas prévalents ont pu modifier leur mode de vie depuis le début de leur affection, il peut être alors difficile de distinguer rétrospectivement [36]:

- des facteurs ayant précédé le début de l'affection, causes possibles de celle-ci ;
- et des facteurs apparus ultérieurement, qui peuvent être des conséquences, et non des causes de l'affection.

En outre les cas prévalents peuvent concerner des personnes dont l'affection est installée depuis très longtemps, de sorte qu'il leur serait particulièrement difficile de se souvenir de faits ayant précédé l'apparition de leur affection.

Si le choix se porte malgré tout sur les cas prévalents, il faut vérifier que leur exposition est similaire, quelle que soit l'ancienneté de l'affection [36].

Le recrutement des cas peut se faire soit à partir de la population générale, les cas peuvent être connus par un registre, découverts par un dépistage, un diagnostic ou bien à partir d'une structure de soins (hôpital).

3-2-2 choix des témoins :

C'est le point méthodologique le plus délicat et le plus important d'une étude cas-témoins. Les témoins sont définis comme des personnes indemnes de l'affection qui définit les cas, bien que la survenue de cette affection ait été possible chez eux et qui doivent être issus de la même population d'origine que les cas [81].

On distingue les témoins recrutés :

- ⊕ Dans la population générale, ce choix se fait en ayant recours à des bases de sondage qui sont les listes électorales et l'annuaire téléphonique.

- ⊕ Parmi les patients à l'hôpital : Les témoins peuvent être des visiteurs, des familles des cas, ou bien des témoins malades admis dans le même établissement pour une autre affection que les cas [59].

La recherche des témoins liés aux cas est un procédé commode : parents, voisins, amis, etc. Cette méthode conduit à inclure des cas et des témoins habitant souvent la même zone géographique, et qui présentent des similitudes intéressantes (sociales, liées au mode de vie..).

On peut choisir les témoins de telle façon qu'ils soient appariés aux cas, cet appariement doit être limité à un faible nombre de caractéristiques (exemple âge, sexe).

Cette technique permet de s'assurer que l'âge ou le sexe n'affecteront pas l'association entre le facteur de risque et la maladie.

Dans le cas où c'est difficile de trouver des témoins qui correspondent aux caractéristiques des cas, on peut multiplier les témoins recrutés pour chaque cas.

Cette méthode permet d'apprécier l'influence éventuelle du choix des témoins sur les résultats de la comparaison [36].

Enfin Les témoins doivent avoir le même risque potentiel d'exposition que les cas et le même risque de développer la maladie que les cas.

3-2-3 Mesure de l'association Facteur de risque-Maladie :

Les études cas-témoins étant basées sur la sélection des sujets en fonction de leur statut vis à vis de la maladie, il n'est donc pas possible de déterminer la proportion des sujets exposés qui développeront la maladie, et donc on ne peut calculer le risque relatif comme dans une enquête de cohorte.

En revanche, une autre mesure de l'association entre le facteur et le problème de santé peut être utilisée ; elle repose sur la « cote » C.

La cote ou Odd est le rapport de deux probabilités complémentaires : la probabilité p de survenue d'un événement divisée par la probabilité (1-p) que cet événement ne survienne pas (Odd = $p / 1 - p$) [82].



Dans les études cas-témoins, on calcule généralement la cote d'exposition au facteur de risque.

La cote d'exposition est calculée en divisant la proportion de sujets exposés par la proportion de sujets non exposés. Cette cote est calculée séparément chez les cas et chez les sujets témoins. Le rapport des cotes ou Odds ratio est calculé en divisant la cote chez les cas par la cote chez les sujets témoins [80].

Estimation de l'Odds ratio :

On calcule l'Odds ratio à partir des données du tableau suivant :

Tableau 4 : Les notations utiles dans une enquête cas-témoins.

Echantillon	Cas	Témoins
Exposés	a	b
Non-exposés	c	d
Mesure	 Proportion d'exposés $a / (a+c)$	 Proportion d'exposés $b / (b+d)$

Dans ces enquêtes, le nombre total de cas (a+c) et celui des témoins (b+d) sont fixés par le chercheur. L'Odds ratio est le rapport des cotes chez les cas et chez les témoins :

- Cote d'exposition chez les cas : $a / (a+c) / 1 - a / (a+c) = a/c$
- Cote d'exposition chez les témoins : $b / (b+d) / 1 - b / (b+d) = b/d$
- Odds ratio = $(a/c) / (b/d) = ad/bc$.

Il faut bien entendu accompagner l'Odds-ratio par son intervalle de confiance (IC) à 95%, lequel peut être obtenu avec la formule suivante [73] :

$$\begin{aligned}
 \text{IC à 95\%} &= \exp \left\{ \log(\text{OR}) \pm 1,96 \sqrt{\text{Var}(\log \text{OR})} \right. \\
 &= \exp \left\{ \log(\text{OR}) \pm 1,96 \sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d} \right.
 \end{aligned}$$

Var (log OR) :
est la variance
du logarithme
de l'Odds-ratio

[Interprétation de l'Odds-ratio avec son intervalle de confiance :](#)

En règle générale, quand un facteur est significatif, son intervalle de confiance ne comporte pas la valeur 1 [70].

Lorsque l'Odds-ratio est inférieur à 1 et que son intervalle de confiance ne comprend pas la valeur 1, le facteur étudié est dit « protecteur ». Les personnes présentant ce facteur ont moins de chance de développer la pathologie étudiée que les personnes ne le présentant pas.

Inversement, s'il est supérieur à 1 et que l'intervalle de confiance ne comprend pas la valeur 1, il s'agit d'un facteur de risque. Les personnes exposées à ce facteur développent plus la maladie étudiée que les non-exposées.

Enfin, si l'intervalle de confiance comprend la valeur 1, soit le facteur n'a aucun effet sur la pathologie étudiée, soit l'étude n'est pas suffisamment puissante et n'a pu mettre en évidence d'effet [79].

3-2-4 Mesure d'impact :

Comme pour le rapport de cotes, on détermine chacune des deux fractions du risque : étiologique et préventive chez les exposés et dans la population.

Tableau 5 : Calcul des fractions étiologique et préventive chez les exposés et en population dans les études cas-témoins

	Fraction étiologique	Fraction préventive
Chez les cas	$FE_e = OR - 1 / OR$	$FP_e = 1 - OR$
En population	$FE_p = E_{pop} (OR - 1) / 1 + E_{pop} (OR - 1)$	$FP_p = E_{pop} (1 - OR)$

3-3 Avantages et limites des études cas-témoins :

Avantages :

Les enquêtes cas-témoins représentent un intérêt considérable pour plusieurs raisons :

- ◆ Elles sont irremplaçables pour étudier des affections de faible incidence ;
- ◆ Elles sont essentielles pour l'analyse de problème de santé dont l'histoire naturelle comporte une longue phase d'induction, comme par exemple les cancers, pour lesquels la recherche de facteurs de risque par une enquête de cohorte nécessiterait de nombreuses années ;

- ◆ Elles sont de réalisation rapide et leur coût est relativement faible ;
- ◆ Elles présentant l'avantage de pouvoir inclure un nombre plus faible de sujets.
- ◆ Elles permettent d'étudier simultanément plusieurs facteurs de risque d'une maladie [36].

Limites :

- ◆ La difficulté du choix de la population témoin qui doit être aussi comparable que possible à la population des cas ;
- ◆ La difficulté à recueillir de façon fiable et précise une exposition antérieure et parfois ancienne ;
- ◆ Ce type d'enquête ne permet pas d'estimer l'incidence de la maladie. Les risques relatifs de maladie en fonction de l'exposition ne peuvent donc être calculés ;
- ◆ Les études cas-témoins sont sujettes à différents types d'erreurs (biais) du fait qu'elles font appel à la mémoire, à des données archivées (les critères de diagnostic peuvent évoluer avec le temps) [56].

4- Les études écologiques :

4-1 Définition :

Une étude écologique est toute étude ou analyse basée, non pas sur une ou plusieurs population(s) sélectionnée(s) individu par individu, en fonction des critères prévus par le protocole, mais sur des données populationnelles globales (données agrégées), disponibles à l'échelon d'une région ou d'un pays et généralement non collectées dans ce but [83].

Contrairement aux précédentes, les études écologiques permettent de tester une hypothèse. Elles partent de données déjà colligées au niveau de populations, et essaient de les mettre en relation [84].

Ces données recueillies portent sur la fréquence au sein de groupes, d'un problème de santé, d'une part, et de l'exposition à un facteur de risque, d'autre part.

Exemple : En Nouvelle Zélande, une équipe de chercheurs avait observé, sur des statistiques nationales, une augmentation de la mortalité par asthme proportionnelle à celle du nombre de prescriptions d'un nouvel antiasthmatique. Ceci pouvait correspondre à un risque particulier associé à cet antiasthmatique mais également à une augmentation de l'incidence de l'asthme sévère dans le pays ayant entraîné la prescription de ce médicament [85,86].

4-2 Types :

Deux types d'études écologiques sont utilisés :

- Etudes de corrélation spatiale (ou géographique) : Elles permettent la recherche d'une liaison entre la fréquence d'un facteur de risque et celle du problème de santé entre différents groupes observés au même moment : unités spatiales (pays, départements, communes, etc) ou autres (professions, écoles, entreprises etc.) ;
- Etudes dites en séries chronologiques : Elles consistent à rechercher une liaison entre les variations de fréquence d'un facteur de risque au cours du temps et celle du problème de santé les jours suivants. Cette analyse nécessite le recours à des modèles statistiques spécialisées [56].

4-3 Avantages et limites :

Les études écologiques présentent l'avantage d'être rapidement réalisables et peu onéreuses. Bien qu'elles permettent d'émettre des hypothèses, les études écologiques sont caractérisées par l'absence d'information sur les caractéristiques des individus et les conditions de leur éventuelle exposition au facteur de risque étudié ce qui les rend sujettes à de nombreux biais et erreurs d'interprétation [65].

A part le fait qu'il est impossible de faire des extrapolations individuelles à partir de leurs résultats, une étude écologique ne permet pas l'analyse des facteurs confondants, de même elle présente des risques de biais écologique défini par l'existence de facteurs de risques différents dans les groupes de populations comparés.

5- Autres types d'études :

5-1 Les études cas-témoin intra-cohorte :

Une étude cas-témoin intra-cohorte appelée également étude cas-témoin nichée est une étude cas-témoin, pour laquelle, les cas et les témoins sont sélectionnés à partir d'une cohorte qui a déjà été suivie sur une période de temps.

Les sujets de la cohorte ayant présenté un événement au cours du suivi de cohorte (cas) sont comparés, quant à leur exposition au facteur de risque étudié, à des sujets de la cohorte n'ayant pas présenté cet événement (témoins).

Les groupes cas et témoins sont, comme dans une étude cas-témoins classique, généralement rendus comparables, par appariement ou ajustement, vis-à-vis de certaines variables pouvant agir comme facteurs de confusion. De

même, l'obtention d'une puissance statistique suffisante peut demander d'assortir chaque cas à plusieurs témoins [1].

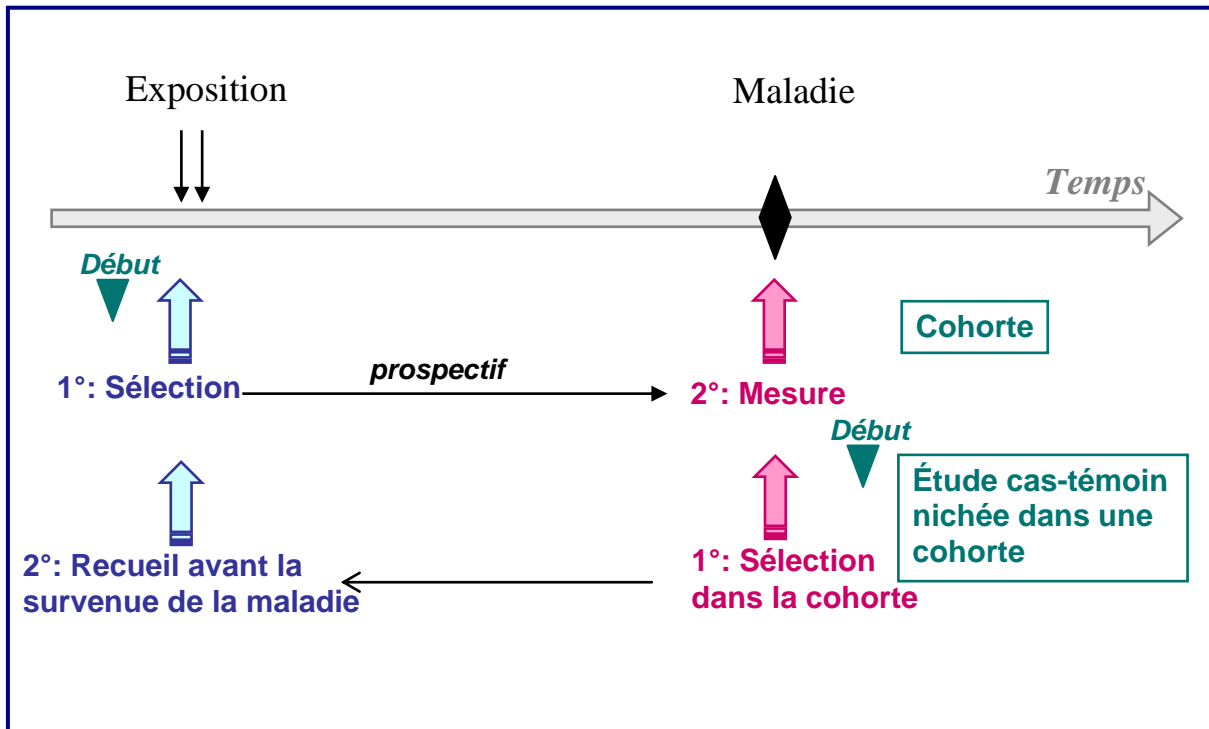


Figure 4: Étude cas-témoin intra-cohorte

5-2 Les études cas-cohortes :

Une étude cas-cohorte est un plan d'étude épidémiologique dans lequel la population des sujets ayant présenté un événement donné au cours d'un suivi de cohorte est comparée, quant à son statut d'exposition durant la période de suivi, à une population témoin tirée au sort parmi l'ensemble des sujets présents au début de cette période de suivi [1].

La constitution d'une étude cas-cohorte comporte deux étapes : la sélection de tous les cas de la cohorte et d'un échantillon aléatoire d'un nombre prédéfini d'une sous-cohorte dans la cohorte initiale [87].

L'étude cas-cohorte ressemble à une version réduite de la cohorte, avec tous les cas ajoutés, et elle diffère de l'étude cas-témoins intra-cohorte par le fait que les témoins ne sont pas appariés aux cas de la cohorte mais sélectionnés par le hasard en début de suivi [87].

Ceci rend l'analyse statistique plus complexe mais présente l'avantage de faciliter la sélection des témoins (absence d'appariement préalable) et de pouvoir utiliser la même population-témoin pour d'autres comparaisons au sein de la cohorte.

L'approche cas-cohorte peut être appliquée à une population de très grande taille, par exemple les habitants d'une région. Cette généralisation est possible si l'on a les moyens :

- ◆ d'identifier tous les nouveaux cas d'une maladie survenant dans cette région entre une date t_0 et une date t_j ;
- ◆ de sélectionner, par un processus aléatoire, une population témoin parmi les sujets résidant dans la région à la date t_0 ;
- ◆ de connaître précisément l'exposition éventuelle de cette population témoin de t_0 à t_j [1].

5-3 Les études cas-crossover :

Dans une étude cas-crossover, on compare les expositions survenues dans une période précédant immédiatement l'événement étudié appelée la "période à risque", qui, comme dans une analyse cas-témoin, est la durée d'effet de l'exposition, aux expositions survenues dans une ou plusieurs périodes antérieures de même taille nommée (s)la ou les "périodes témoins" [88].

Il s'agit donc d'une analyse appariée dans laquelle chaque cas est son propre témoin. Comme dans une analyse cas-témoin, plus le nombre de fenêtres témoins est important, meilleure est la puissance de l'analyse.

Du fait de l'appariement, l'étude cas-crossover contribue à l'élimination du biais lié à la sélection des témoins [89]. L'étude cas-crossover a été initialement développée pour étudier les effets transitoires et immédiats d'une exposition de courte durée sur un événement aigu [90].

5-4 Les études cas-population :

Une étude cas-population est une approche de type cas-cohorte menée à l'intérieur d'une cohorte constituée par la population d'un territoire géographique. Les caractéristiques des cas survenus dans la population sont comparées à celles d'un échantillon prélevé au hasard dans la population-source ou à celles de l'ensemble des sujets de cette population (ceci suppose de disposer de statistiques démographiques, sanitaires ou de consommation pour l'ensemble de cette population) [1].

La validité de l'approche suppose la mise en place d'un système de surveillance capable d'identifier de manière exhaustive les cas de l'événement survenus au sein de la population.

Elle présente l'avantage de recueillir des données sur l'exposition uniquement parmi des cas mais elle ne permet la prise en compte des facteurs de confusion.



*Notions de Biais
en pharmacoépidémiologie*



1-Définition :

Les biais, plaies de la pharmacoépidémiologie, sont une source d'angoisse pour le chercheur, de polémiques et discussions pas toujours aimables.

Un biais est une erreur de raisonnement ou de procédure amenant à une représentation faussée de la réalité. Il revêt un caractère systématique et altère l'estimation dans un sens donné [1].

Ces erreurs méthodologiques sont très graves, elles compromettent la validité de l'enquête et empêchent l'interprétation juste des résultats. Il faut les distinguer des erreurs aléatoires qui n'entraînent qu'un manque de précision sur le paramètre estimé [55].

Le biais est habituellement plus grave que l'imprécision, car il est préférable d'avoir une valeur ayant un intervalle de confiance trop large, qu'une valeur fautive car trop basse ou trop élevée.

L'imprécision peut cependant avoir des conséquences très fâcheuses, car elle diminue la puissance de l'étude : Ainsi, on peut ne pas mettre en évidence un risque relatif effectivement supérieur à 1, parce que la mesure du facteur de risque, par exemple, a été entachée d'erreurs aléatoires aboutissant à une mauvaise précision, et que de ce fait les tests statistiques ne seront pas significatifs [52].

Ainsi, en présence de nombreux biais, on ne peut plus étudier correctement l'association causale entre un facteur d'exposition et l'apparition d'une maladie car les biais entraînent une distorsion de la réalité. L'effet d'un biais induit une surestimation de l'association ou à l'inverse une sous-estimation.

2-Types de biais :

Il est habituel de regrouper les biais proprement dits en trois grandes catégories :

- ⊕ Les biais de sélection ou biais d'échantillonnage ;
- ⊕ Les biais d'information ou de mesure ;
- ⊕ Les biais de confusion.

2-1 Les biais de sélection :

Le biais de sélection est une distorsion de l'estimation de l'association entre un facteur de risque (par exemple, la prise d'un médicament) et la survenue d'un événement découlant d'une mesure faite sur un échantillon non représentatif de sa population-source ou de la population à laquelle les résultats seront extrapolés [1].

Il y a biais de sélection si l'événement étudié risque, du fait d'une erreur systématique de sélection, d'être sur- ou sous-représenté dans l'échantillon étudié.

Exemple : Il y a biais de sélection dans les études de cohorte si le recrutement des sujets exposés (et des sujets non-exposés) est lié à la présence de la maladie, et dans les études cas-témoins, si le recrutement des cas (et des témoins) est lié à la présence de l'exposition au facteur étudié.

Les principaux biais qui peuvent se rencontrer dans ce domaine sont les suivants :

- Biais de non-réponse
- Biais d'admission ou de Berkson

- Biais de notoriété
- Biais de survie sélective
- Biais de surveillance ou biais de diagnostic

2-1-1 Biais de non-réponse :

Les non-réponses peuvent être plus ou moins fréquentes selon que les personnes sont ou non exposées, sont malades ou non malades.

Les non-répondants sont des sujets qui refusent de participer à une étude ou que l'on ne retrouve pas alors qu'ils avaient été sélectionnés initialement. Le biais sera d'autant plus important si ces sujets non-répondants diffèrent de la population source. En effet, certaines personnes ne sont pas retrouvées ou refusent de participer parce qu'elles sont décédées ou malades.

Afin d'estimer ou de corriger le biais, il est recommandé de rechercher les caractéristiques des sujets non-répondants et de les comparer à celle des répondants [52].

2-1-2 Biais d'admission ou de Berkson

C'est un biais de sélection dans lequel un sujet a une probabilité différente d'être hospitalisé ou admis dans une structure participant au recrutement des sujets d'une étude, selon qu'il présente, ou non, une caractéristique liée au paramètre que l'on se propose de mesurer [91].

Le paramètre risque donc d'être sur- ou sous-représenté dans l'échantillon d'étude par rapport à la population-source, ce qui fausse la mesure projetée.

Ce type de biais peut altérer l'estimation de la relation exposition/événement faite à partir d'une étude cas-témoins.

Une étude cas témoins qui se déroule en milieu hospitalier présente ce biais qui résulte de probabilités différentes d'être admis à l'hôpital pour les cas exposés et non-exposés et pour les témoins exposés et non-exposés. Les cas exposés ont une forte probabilité d'être admis encore les témoins sont peut être hospitalisés à cause de la présence du facteur [69].

La force de l'association entre l'exposition et la survenue de la maladie risque ainsi d'être artificiellement augmentée.

Dans ce cas les sujets hospitalisés ne sont pas représentatifs de la population générale.

Exemple :

Si dans une étude cas-témoins ayant pour but d'évaluer l'association entre la prise d'un médicament et la survenue d'une atteinte hépatique, les cas sont sélectionnés dans un service d'hépatologie spécialisé dans les atteintes hépatiques médicamenteuses ; la probabilité d'exposition des cas à un médicament risque d'être anormalement élevée, ce qui pourra faire conclure à une association plus forte qu'elle ne l'est en réalité.

L'effet serait inverse si c'étaient les atteintes hépatiques de cause inconnue qui étaient préférentiellement hospitalisées. Les médicaments réputés hépatotoxiques risqueraient d'être sous-représentés dans cet échantillon de cas hospitaliers.

2-1-3 Biais de notoriété :

Le biais de notoriété est un biais de sélection dans lequel un cas a une plus forte probabilité d'être signalé à l'enquêteur s'il est exposé à un facteur connu ou perçu comme pouvant être la cause de l'événement étudié.

Ce biais est classique dans les études cas-témoins, par exemple dans une étude menée sur les hémorragies digestives. Le clinicien peut avoir tendance à signaler préférentiellement les cas pour lesquels une prise d'anti-inflammatoires a été retrouvée.

2-1-4 Biais de survie sélective :

Le biais de survie sélective est celui qui peut être induit par l'étude de cas prévalents. Si l'exposition modifie la durée de survie des cas ou des témoins, l'observation de données de prévalence conduira à une mesure biaisée du rapport des taux d'incidence. Supposons, par exemple, que les exposés décèdent plus rapidement que les non exposés, alors un groupe de cas prévalents comptera un plus grand nombre de non-exposés.

En d'autres termes, il y aura sur-représentation des cas les plus longs, c'est-à-dire des non-exposés [69].

Exemple :

Si un médicament induit des troubles du rythme cardiaque d'évolution fatale immédiate, les cas exposés (traités par ce médicament) auront une probabilité plus faible que les cas non-exposés de vivre suffisamment longtemps pour être interrogés. Ceci amènera probablement à sous-estimer l'exposition chez les cas, donc le risque lié à ce médicament. Les conséquences seraient inverses si les troubles du rythme induits par ce médicament avaient une mortalité précoce plus faible que ceux induits par d'autres étiologies.

2-1-5 Biais de surveillance ou biais de diagnostic :

Il y a biais de diagnostic si le facteur, outre le lien qu'il puisse avoir la maladie, influence directement la détection de la maladie.

Dans une enquête cas-témoins, un cas a une probabilité différente d'être diagnostiqué selon qu'il est exposé ou non à ce facteur.

Exemple : Si des femmes prenant des contraceptifs oraux ont plus tendance à pratiquer un examen des seins (soit personnellement, soit par un médecin ou une infirmière) et à subir des mammographies que d'autres femmes, on peut introduire un biais de diagnostic. En effet la mise en évidence d'une association positive entre contraception orale et survenue du cancer du sein, peut simplement s'expliquer par le fait que les femmes utilisant des contraceptifs oraux subissent plus souvent des bilans de santé, d'où une plus grande probabilité de diagnostiquer un cancer du sein.

Afin de minimiser ce biais de diagnostic, il est conseillé de connaître la fréquence des examens mammaires pour chaque participante et de prendre en compte au moment de l'analyse, les éventuels effets liés à une surveillance accrue des femmes sous contraception orale [65].

2-2 Les biais d'information ou de mesure :

Le biais d'information est une distorsion de l'estimation de l'association entre un facteur de risque (la prise de médicament) et la survenue d'un événement indésirable, due à une différence systématique dans la façon dont l'information concernant le paramètre mesuré est recueillie selon les groupes comparés [1].

Cette distorsion est causée par des erreurs de classement. Celles-ci peuvent être différentielles ou non-différentielles pour les groupes à comparer.

Une erreur de classement est dite non-différentielle si le processus de classement a la même sensibilité et la même spécificité sur les deux groupes à comparer. Autrement l'erreur de classement est dite différentielle [69].

➤ **Erreurs de classement non-différentielles :**

Elles se produisent avec la même probabilité selon les groupes (même probabilité d'être mal classé en malade ou non-malade si le sujet est exposé ou non, même probabilité d'être mal classé en exposé ou non-exposé si le sujet est malade ou pas).

Les erreurs de classement non différentielles sont très souvent de nature aléatoire, et peuvent être dues à la mauvaise qualité des instruments de mesure ou à des erreurs matérielles. Une erreur de classement non différentielle produit toujours un biais allant dans le sens d'une non-association entre maladie et facteur de risque [52].

➤ **Erreurs de classement différentielles :**

Elles se produisent si la probabilité de l'erreur de classement n'est pas la même selon les groupes.

Elles ont lieu par exemple dans les enquêtes cas-témoins si la recherche de l'exposition est réalisée de façon plus soignée chez les cas que chez les témoins, ou si dans une enquête exposés/ non exposés le diagnostic de la maladie n'est pas réalisé avec les mêmes critères chez les exposés et les non-exposés, l'estimation du risque relatif ou de l'odds ratio sera biaisée [66].

Il faudra donc s'assurer que, dans toute l'enquête, les mesures concernant la maladie et l'exposition soient réalisées avec les mêmes méthodes et la même procédure, que le sujet soit exposé ou non, cas ou témoin.

Avec ce type d'erreurs, la mesure d'association se trouve biaisée sans que l'on puisse connaître le sens (surestimation ou sous-estimation).

Les erreurs de classement différentielles regroupent les biais de subjectivité de l'enquêteur, et les biais de mémorisation.

a) Biais de subjectivité de l'enquêteur :

C'est un biais d'information dans lequel un enquêteur interroge de manière systématiquement différente les sujets selon qu'ils appartiennent à l'un ou à l'autre des groupes comparés [92].

Ce biais est classique dans les études cas-témoins, quand l'enquêteur connaît le statut cas ou témoin du sujet interrogé ou examiné, il peut lui suggérer inconsciemment des réponses concernant ses expositions. Un enquêteur recherchera avec plus de précisions les expositions passées d'un sujet s'il a connaissance de son statut malade. De la même façon, quand un examinateur a connaissance de l'exposition d'un sujet, il peut examiner plus précisément un sujet exposé qu'un sujet non exposé [93].

Le fait de rechercher avec plus d'insistance une exposition chez les malades que chez les non-malades (ou de rechercher la présence de pathologies de manière plus soutenue chez des sujets exposés que chez des sujets non exposés) sous-estime les expositions chez les non malades (ou la présence de pathologies chez les non exposés). Ceci a pour conséquence de surestimer la relation entre exposition et maladie.

b) Biais de mémorisation :

C'est un biais d'information dans lequel les sujets ont toute chance de se souvenir avec une acuité différente de l'événement ou de l'exposition étudiés selon le groupe de comparaison auquel ils appartiennent.

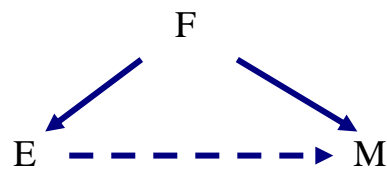
Dans les enquêtes cas-témoins par exemple, la recherche de faits passés comporte fréquemment des erreurs liées à la mémoire défaillante, qui peuvent être plus ou moins fréquentes selon l'état de santé des personnes.

Un cas souviendra parfois plus facilement d'une exposition ancienne, parce qu'il se sent plus concerné qu'un témoin qui fera moins d'efforts. Ou inversement, il pourra avoir tendance à minimiser une exposition s'il omet volontairement de répondre à certaines questions ou répond faussement (prévarication pour des raisons « morales », consommation de drogues...) [55].

On peut rapprocher de ce phénomène de mémoire sélective, ceux qu'on rencontre dans les études portant sur les maladies à évolution fatale ; il peut arriver qu'une proportion non négligeable des cas soient décédés au moment de l'enquête ; on est alors amené souvent à interroger d'autres répondants (conjoint, membres de la famille) qui évidemment ne répondent pas tout à fait de la même façon [52].

2-3 Les biais de confusion :

Le biais de confusion est une erreur systématique dans l'estimation d'une mesure d'association entre le facteur de risque étudié et la maladie, du fait d'un défaut de prise en compte d'un facteur de confusion. Un facteur de confusion est un facteur lié à la fois à l'exposition et à la maladie étudiée [93].



Ainsi, dans la notation ci-dessus, on peut conclure à tort à une association directe et causale entre E (exposition) et M (maladie) alors qu'elles sont en fait associées par l'intermédiaire du facteur de confusion (âge, sexe, environnement, alcool, tabac, café..).

Le facteur de confusion interfère dans les résultats et déforme la relation réelle entre la maladie et l'exposition soit en la créant artificiellement ou en l'amplifiant, soit à l'inverse, en la réduisant ou en la faisant disparaître.

L'absence de prise en compte de possibles facteurs de confusion peut fortement biaiser l'estimation de l'association exposition/événement [86].

Exemple : *Dans les années 1980, une étude a montré une forte association entre la prise de contraceptifs oraux et le risque de mélanome malin. Il est apparu par la suite que les femmes qui utilisaient des contraceptifs oraux s'exposaient davantage au soleil que les non-utilisatrices ; l'ajustement sur le temps d'exposition solaire a réduit de manière importante la valeur du rapport de cotes (odds ratio) quantifiant la force de l'association entre mélanome malin et contraceptif oral. L'exposition au soleil, associée à la fois à la probabilité de prise d'un contraceptif oral et de survenue d'un mélanome malin, agissait dans cette étude en tant que facteur de confusion [94].*

L'estimation faussée de l'association entre la prise de médicament et la survenue d'un événement indésirable peut être également causée par d'autres cas particuliers de biais de confusion qui sont : Le biais d'indication et le biais protopathique.

◆ **Biais d'indication :**

Le biais d'indication survient quand un médicament donné (ou une classe de médicaments donnée) est préférentiellement prescrit(e) à des sujets ayant à priori un risque plus faible ou plus élevé de présenter l'événement considéré [1].

Par exemple les médecins prescrivent préférentiellement le traitement supposé protecteur à leurs patients qui sont les plus à risque d'être atteints. Il conduit à une sous-estimation de l'effet protecteur du traitement évalué, car on observe une augmentation du risque de la pathologie que l'on cherche à éviter dans le groupe traitée [95].

◆ **Biais protopathique :**

Le biais protopathique est une distorsion de l'estimation de l'association entre la prise d'un médicament et la survenue d'un effet indésirable liée au fait que le début de l'exposition à un facteur de risque (par exemple, un traitement médicamenteux) est, en fait, postérieur à la survenue de l'événement ou tout au moins à celle de ses premières manifestations [1].

Exemple : *Un médicament cardiovasculaire peut être accusé, à tort, de provoquer des fibroses pulmonaires s'il est fréquemment prescrit dès l'apparition d'une dyspnée d'effort qui constitue, en fait, le premier signe d'une fibrose débutante.*

3-Correction des biais :

Les biais proviennent d'un défaut de conception ou de réalisation de l'étude épidémiologique et conduisent à une distorsion de l'estimation d'un effet.

De ce fait, il est très important de les prendre en compte, les maîtriser et de les contenir dans des limites acceptables.

3-1 Correction des biais de sélection :

Les biais de sélection qui consistent à travailler sur un échantillon non représentatif de la population source ont des conséquences qui ne sont pas rattrapables, même si le chercheur réalise son erreur et fait appel à l'analyse statistique la plus sophistiquée, de ce fait ces biais de sélection doivent être minimisés à la phase de conception de l'enquête, parce qu'ils peuvent être difficilement corrigés ultérieurement.

On utilise les stratégies suivantes :

- La réalisation d'un échantillonnage aléatoire des cas et des témoins (ou exposés et non exposés) parmi la liste des sujets constituant la population source assure sa représentativité.
- La sélection des cas incidents est préférable pour éviter le biais de survie sélective [96].
- L'appariement qui est une procédure visant à rendre deux groupes aussi comparables que possible quant à la distribution de certaines variables. Il consiste à sélectionner, pour chaque sujet inclus, un ou plusieurs sujet(s) témoin(s) comparable(s) vis-à-vis de la variable (âge, sexe, lieu de résidence, etc).

- ➔ La stratification : C'est une approche consistant à diviser un échantillon, une population en plusieurs sous-groupes selon la répartition d'un critère donné (âge, statut socio-économique, nombre de médicaments consommés, etc.), il s'agit d'un appariement en strates [36].
- ➔ La réduction du nombre des non-répondants et perdus de vue en multipliant les investigations, en insistant auprès des personnes qui refusent et en réunissant un sous-ensemble d'informations concernant les non-répondants et les perdus de vue, afin de pouvoir décrire leurs caractéristiques essentielles (sexe, âge, etc.) et de les comparer à celles des sujets restés dans l'étude [52].

3-2 Correction des biais de mesure :

Les biais de mesure ou d'information doivent à leur tour être résolus au stade de la conception de l'enquête, étant donné que leur présence affecte irrémédiablement la validité de l'étude.

La lutte contre ces biais repose sur plusieurs techniques qui permettent de faciliter la collecte objective des informations [96].

- ➔ Sélection dans les groupes comparés de personnes aptes à répondre à des questions (pour limiter des données manquantes) ;
- ➔ Recueil de faits objectifs plutôt que des déclarations subjectives, sujettes à diverses interprétations (par exemple, on mesure la pression artérielle au lieu de poser la question « êtes-vous hypertendu ? ») ;
- ➔ Réalisation de mesure « en aveugle », l'enquêteur ne sachant pas s'il interroge un cas ou un témoin, une personne exposée ou non afin d'éviter le biais de subjectivité de l'enquêteur.

- Compléter les réponses fournies par le sujet par des données venant d'autres sources (dossiers médicaux, fiches de carrière en milieu de travail, etc.) afin de minimiser le biais de mémorisation.
- Eviter de donner des indications trop explicites à la personne interrogée sur l'hypothèse étudiée dans l'enquête : Cette clause est contradictoire avec le principe de transparence des objectifs poursuivis par l'enquête, à laquelle les personnes ont droit ;
- Mise en œuvre rigoureuse du principe de standardisation de toutes les mesures effectuées : utilisation de questionnaires validés et testés, étalonnage des appareils de mesure, centralisation des dosages biologiques, formation des enquêteurs à l'interrogatoire, lieu similaire d'interrogation, etc.

3-3 Correction des biais de confusion :

Contrairement aux biais précédents, les biais de confusion peuvent être pris en compte aussi bien au moment de l'élaboration de l'étude que lors de l'analyse des résultats.

On commence par le repérage des facteurs de confusion par l'analyse systématique de la littérature avant le début de toute étude pharmacoépidémiologique. Cette analyse permet en effet de connaître l'ensemble des facteurs liés à l'apparition de la maladie, qui sont donc potentiellement des facteurs de confusion [15].

➤ **Au moment de l'élaboration de l'étude :**

A la phase de conception de l'étude, la prise en compte des facteurs de confusion peut se faire par deux façons qui sont la restriction et l'appariement [65].

➤ ***La restriction :***

Elle consiste à ne sélectionner qu'une catégorie de sujets qui se ressemblent entre eux par rapport au facteur de confusion. Par exemple, si dans une étude, on limite la participation aux non-fumeurs, il faudra éliminer tout effet de confusion potentiel du tabac.

➤ ***L'appariement :***

Lors de la constitution des groupes, l'enquêteur peut avoir recours à la méthode d'appariement sur le facteur de confusion dont on veut neutraliser l'influence. Par exemple, si dans une étude cas-témoins on pense que l'âge peut agir comme facteur de confusion, il est souhaitable de rendre les deux groupes, cas et témoins, comparables quant à la distribution des âges. Ceci peut être réalisé en sélectionnant, pour chaque cas recruté, un ou plusieurs témoin(s) d'âge identique. L'appariement peut se faire soit individuellement ou par strates.

Cette procédure peut se heurter cependant à d'évidents problèmes de faisabilité si les facteurs suspects sont relativement nombreux. Pour cela, l'enquêteur doit limiter l'appariement aux deux ou trois principaux facteurs.

➤ **Au moment de l'analyse des résultats :**

Lors de l'analyse statistique, la prise en compte des facteurs de confusion se fait par la réalisation de stratification, standardisation et l'utilisation de techniques d'analyse multivariée [66].

➤ *La stratification:*

La stratification permet de déterminer la force de l'association séparément pour chaque catégorie homogène et bien définie (strate), par rapport à la variable de confusion. Par exemple, si l'âge est un facteur de confusion, la relation sera évaluée pour chaque tranche d'âge.

Elle est effectuée en deux étapes: La première consiste à analyser l'association entre l'exposition et la maladie avant stratification et estimer les valeurs des risques relatifs et odds-ratio bruts, la deuxième étape consiste à calculer ces taux au niveau de chaque strate (i), les résultats obtenus seront regroupés à l'aide d'un élément de pondération adéquat donnant une mesure globale sommaire de la relation entre l'exposition et la maladie qui sera ajustée sur les effets du facteur de confusion. Il ya plusieurs façons de mettre en commun les résultats en une estimation globale. La méthode la plus courante repose sur le test du Chi-carré de Mantel-Haenszel qui propose une formule du Rapport des taux (risque relatif ou odd-ratio) ajusté facile à calculer :

$$\theta_a = \frac{\sum W_i \theta_i}{\sum W_i}$$

θ_a : La mesure d'association ajustée

(RRa ou ORa), et la moyenne pondérée des θ_i .

W_i : Les poids respectifs de chaque θ_i

Calcul du risque relatif ajusté :

Exemple :

On considère l'enquête de cohorte suivante avec la répartition des 11000 sujets de la population selon l'exposition et la maladie, comme le montre le tableau suivant :

Tableau 6 : Exemple d'une étude de cohorte.

	Malades	Non-malades	Total
Exposés	184	816	1000
Non exposés	680	9320	10000

⇒ **Calcul du risque relatif brut :**

$$\text{Risque relatif brut} = 184 \div 1000 / 680 \div 10000 = 2.7$$

⇒ **Calcul des risques relatifs dans chaque strate :**

Après stratification sur l'âge (considéré comme facteur de confusion), on obtient les données suivantes résumées dans le tableau suivant :

Tableau 7 : Données d'une étude de cohorte après stratification

Strate 1 < 25 ans			Strate 2 25-40 ans			Strate 3 ≥ 40 ans		
M+	M-		M+	M-		M+	M-	
E+	16	184	E+	48	240	E+	120	380
E-	200	4800	E-	252	2760	E-	240	1760
RR ₁ = 2			RR ₂ = 2			RR ₃ = 2		

⇒ **Calcul du risque relatif ajusté:**

On effectue une transformation logarithmique de la relation : $\theta_a = \frac{\sum W_i \theta_i}{\sum W_i}$

Ainsi on obtient :

- $\ln(RR_a) = \frac{\sum_i W_i \ln(RR_i)}{\sum_i W_i}$
 - $W_i = 1 / \text{Var}(\ln RR_i)$
 - $\text{Var}(\ln RR_i) = \frac{c_i}{n_{i1}} * a_i + \frac{d_i}{n_{i0}} * b_i$
- ai : Nombre des exposés malades
 bi : Nombre des exposés non malades

ci : Nombre des non-exposés malades
 di : Nombre des non-exposés non malades

noi : Nombre total des non-exposés
 ni1 : Nombre total des exposés

Calcul du Ln (RRa) :

- ◆ $\ln(RR_1) = \ln(2) = 0.7$; $W_1 = 1 / [184/200 * 16 + 4800/5000 * 200]$
 $= 16.05$
- ◆ $\ln(RR_2) = \ln(2) = 0.7$; $W_2 = 1 / [240/300 * 48 + 2760/3000 * 252]$
 $= 51.02$
- ◆ $\ln(RR_3) = \ln(2) = 0.7$; $W_3 = 1 / [380/500 * 120 + 1760/2000 * 240]$
 $= 100.10$
- ◆ $\ln(RR_a) = \frac{[16.05 * 0.7 + 51.02 * 0.7 + 100.10 * 0.7]}{16.05 + 51.02 + 100.10} = 0.7$

Calcul de l'intervalle de confiance :

Intervalle de confiance de $\ln(RRa)$ est donc $= \ln(RRa) \pm 1.96 \sqrt{\text{Var}(\ln RRa)}$
(Avec $\text{Var}(\ln RRa) = 1 / 16.05 + 51.02 + 100.10 = 0.006$)

Intervalle de confiance de $\ln(RRa)$ est $= 0.7 \pm 1.96 \sqrt{0.006} = [0.55 ; 0.85]$

Le risque relatif est égal à :

$$RR \text{ ajusté} = e^{0.7} [e^{0.55}; e^{0.85}] = 2 [1.73 ; 2.33]$$

Interprétation :

Dans cet exemple, l'âge est un facteur de confusion car :

- La relation brute entre l'exposition et la maladie ($RR = 2.7$) est différente de la relation dans les différentes classes d'âge ($RR = 2$).
- L'âge est lié à la fois à l'exposition et à la maladie.

Remarque : Pour que le calcul du risque relatif ait un sens, il faut que les valeurs observées pour les différentes strates du facteur de confusion ne diffèrent pas. En d'autres termes, il ne doit pas y avoir d'interaction entre le facteur de confusion et le facteur d'exposition sur le risque.

L'ajustement de Mantel-Haenszel permet d'éliminer ou de minimiser l'influence des facteurs de confusion lors de l'étude de l'association entre l'exposition à un facteur de risque et la survenue d'un événement.

Cependant avec ce type d'ajustement on ne peut prendre en compte qu'un faible nombre de facteurs de confusion et qui doivent être des variables qualitatives.

➤ **Standardisation:**

La standardisation des taux est une méthode épidémiologique classique qui permet de rendre deux ou plusieurs taux, estimés dans des populations différentes, comparables vis-à-vis d'une variable dont la distribution diffère dans ces populations [97].

Dans la pratique, l'âge est un facteur d'ajustement fréquent. La standardisation selon l'âge est souvent utilisée dans les études comparatives de mortalité, car la structure d'âge a un impact important sur la mortalité totale d'une population [97].

Il existe deux méthodes principales de standardisation qui dépendent du standard utilisé : Soit la distribution d'une population (méthode directe), soit un ensemble de taux spécifiques (méthode indirecte).

a) Standardisation directe :

La standardisation directe, ou méthode de la population type, consiste à calculer, dans la population étudiée, le taux que l'on observerait si la variable avait, dans cette population, la même distribution que dans une population choisie comme référence.

Pour ce on choisit une même population de référence P pour la comparaison, dont on connaît les effectifs par classe d'âge P_i , pour chaque classe d'âge i on applique les taux spécifiques SA_i et SB_i de deux populations A et B à comparer, aux effectifs P_i correspondants : On obtient les nombres de décès (fictifs) qui se seraient produits si SA_i et SB_i s'étaient appliqués à la même population P : en rapportant ces effectifs à P, on obtient des taux comparatifs pour A et B , qui peuvent être comparés entre eux [56] :

$$\text{TA standardisé} = \sum (P_i * SA_i) / P \quad ; \quad \text{TB standardisé} = \sum (P_i * SB_i) / P$$

L'étude comparative de taux ajustés peut être réalisée de diverses façons : l'on peut calculer la différence absolue entre les taux, leur proportion, ou le pourcentage de différence entre eux. Cette comparaison n'est évidemment valable que lorsque le même standard a été utilisé pour calculer les taux ajustés [97].

b) Standardisation indirecte :

La standardisation indirecte ou méthode des taux types, consiste à calculer un nombre attendu d'événements dans chacun des sous-groupes de la population étudiée. Ce nombre attendu est le produit de l'effectif de chaque sous-groupe par le taux correspondant de la population de référence.

Le rapport du nombre observé au nombre attendu d'événements est appelé rapport comparatif d'incidence (*standardized incidence ratio* ou SIR) ou rapport comparatif de mortalité (*standardized mortality ratio* ou SMR).

La somme des événements attendus divisée par l'effectif total de la population étudiée permet d'obtenir le taux indexé pour la variable considérée [97].

➤ ***Analyse multivariée :***

L'analyse multivariée désigne l'ensemble des méthodes d'analyse statistique qui consiste à mettre en rapport simultanément plusieurs variables et à examiner la nature de leurs relations. Elle est particulièrement utile lorsqu'il s'agit de corriger l'effet de plusieurs facteurs de confusion à la fois.

Elle se sert d'une panoplie de techniques qui sont :

- ✱ Régression logistique
- ✱ Régression linéaire
- ✱ Régression de Poisson
- ✱ Modèle de COX

Le principal critère de choix d'un modèle multivarié est la nature de la variable à expliquer (Y).

a) Régression logistique :

La régression logistique est une procédure consistant à prédire la valeur d'une variable dépendante à partir de celles d'une ou plusieurs variable(s) explicative(s) en utilisant un modèle mathématique appelé modèle logistique [98].

Elle s'utilise lorsque la variable à expliquer (variable dépendante Y) est qualitative, le plus souvent binaire. Les variables explicatives (variables indépendantes X_i) peuvent être par contre soit qualitatives, soit quantitatives. La variable dépendante est habituellement la survenue ou non d'un événement (maladie ou autre) et les variables indépendantes sont celles susceptibles d'influencer la survenue de cet événement c'est-à-dire les variables mesurant l'exposition à un facteur de risque ou à un facteur protecteur, ou variable représentant un facteur de confusion [98].

L'intérêt majeur de cette technique est de quantifier la force de l'association entre chaque variable indépendante et la variable dépendante, en tenant compte de l'effet des autres variables intégrées dans le modèle.

Définition du modèle logistique :

Il s'agit d'une modélisation mathématique de la relation entre une variable dépendante Y et une ou plusieurs variable(s) explicative(s) X ;

Le modèle étant du type : $Y = 1 / 1 + e^{-(\alpha + \beta X)}$

Où e est la base du logarithme népérien.

Le modèle logistique est très utilisé en épidémiologie, pour plusieurs raisons :

- ✱ La fonction logistique décrit une courbe sigmoïde, entre 0 et 1, qui représente de manière adéquate un grand nombre de relations observées en pratique (comme la relation entre la densité d'exposition et la probabilité de survenue d'un événement),
- ✱ Les variables explicatives introduites peuvent être de type qualitatif (dichotomique) ou quantitatif ;
- ✱ Le coefficient β permet d'estimer la force de l'association entre la maladie et la variable étudiée. Par exemple, dans les analyses étudiant la probabilité de survenue d'un événement en fonction de la présence ($X = 1$) ou de l'absence ($X = 0$) d'une exposition, on peut montrer que le coefficient β est égal au logarithme du rapport des cotes d'exposition (odds ratio), donc : $\beta = \text{Ln}(\text{odds ratio})$ et $\text{odds ratio} = e^\beta$;
- ✱ Le modèle logistique se prête aisément à des analyses multivariées. On peut ainsi prédire la probabilité de survenue d'un événement en fonction de la valeur de plusieurs variables X_1, X_2, \dots, X_j (de type qualitatif ou quantitatif):

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(\alpha + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_j X_j)}}$$

b) Régression linéaire :

La régression linéaire a pour objectif d'explorer les relations entre :

- ◆ Une variable quantitative Y à expliquer ;
- ◆ Une série de variables explicatives quantitatives : X1, X2, ..., XP

Si la variable à prédire (Y) est continue la régression linéaire multiple sera utilisée. Le modèle linéaire suivant est utilisé :

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k$$

Où les X sont les différents prédicteurs. Les β sont les coefficients affectés à chaque prédicteur, c'est-à-dire la « pente » de la relation linéaire entre le prédicteur (X) et la variable à prédire (Y). Les β sont testés par rapport à zéro afin de voir si leur contribution est significative pour expliquer la variable Y. Ils peuvent également être présentés avec leur intervalle de confiance à 95 % [99].

c) Régression de Poisson :

La régression de Poisson est une procédure consistant à prédire la valeur d'une variable dépendante à partir de celle(s) d'une ou plusieurs variable(s) explicative(s), en utilisant un modèle mathématique dérivé de l'équation de Poisson.

La variable à prédire Y est le nombre d'événements sur un intervalle de temps donné (exemple nombre de crise d'asthme par semaine) [99].

L'équation exponentielle permet de prédire le nombre d'événements Y sur l'intervalle de temps considéré (t_i) :

$$Y = t_i e^{(\beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3)}$$

Cette équation correspond au modèle linéaire suivant :

$$\ln(Y/t_i) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3$$

Où les X sont les différents prédicteurs et les e^β les risques relatifs ajustés de l'occurrence de l'événement lorsque le prédicteur est présent. Les β sont testés par rapport à zéro afin de voir si leur contribution est significative pour expliquer la variable Y .

Lorsque les intervalles d'observation ne sont pas constants, le modèle linéaire suivant est utilisé : $\ln(Y) = \ln(t_i) + \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3$

d) Modèle de COX :

Le modèle de COX est un modèle mathématique utilisé dans les analyses de survie et permettant de prédire la probabilité qu'un événement survienne à un instant t chez un sujet en sachant qu'il en était indemne auparavant, en fonction de la valeur d'un nombre donné de variables X_1, X_2, \dots, X_j ; Ces variables

agissant sur le risque de façon multiplicative et indépendante en fonction du temps [100].

Par exemple, si $\lambda_0(t)$ est le taux d'incidence qui serait mesuré à l'instant t pour des valeurs nulles des variables X_1 et X_2 , le taux d'incidence à l'instant t pour des valeurs données de X_1 et X_2 , est prédit par : $\lambda(t) = \lambda_0(t) e^{\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2}$

On voit que lors de la comparaison de deux groupes (en considérant qu'ils ne diffèrent que par la valeur d'une seule variable explicative : $X_1 = 1$ ou 0), le rapport des risques instantanés à chaque intervalle demeure constant et vaut e^{β_1} [100].



*Mise en place d'une
étude
pharmacoépidémiologique*

Le présent chapitre traite des aspects pratiques relatifs à l'élaboration, à la planification et à la conduite d'une étude pharmacoépidémiologique.

Avant qu'une étude puisse être entreprise, un important travail de préparation est nécessaire. Les détails administratifs et organisationnels doivent précéder le travail sur le terrain.

1- Revue de littérature et formulation d'objectifs :

La première étape de la conception d'une étude pharmacoépidémiologique, consiste à avoir une « idée » de l'étude à réaliser. Il s'agit d'une idée créatrice libre sur laquelle, naturellement, on ne peut donner ni indications, ni conseils pratiques.

Elle germe généralement de l'expérience professionnelle ou de besoin de répondre à une question particulière. Lorsqu'on a une idée sur la nature de l'étude que l'on souhaite entreprendre, il faut déterminer l'état des connaissances à ce sujet et s'assurer grâce à une bibliographie critique, que le problème n'a pas déjà été abordé et résolu [101].

L'étude de la bibliographie permet de conclure à la pertinence de l'enquête et de connaître les difficultés rencontrées par les auteurs pour les intégrer dans la construction de l'enquête et de consulter les répertoires sur les recherches en cours [101].

La recherche bibliographique peut se faire, en ayant recours aux bases de données bibliographiques qui ont été détaillées au chapitre relatif aux sources des données en pharmacoépidémiologie et sur des études non publiées (mémoire, thèse, rapport ...).

Une fois ces informations rassemblées, il faut poser les hypothèses de travail de façon claire et réaliste. Il faut les exprimer sous forme de questions claires, simples, auxquelles on peut répondre. Toutes les hypothèses principales ou secondaires, envisageables, doivent être formulées dès le début de l'étude, afin de garantir le recueil des données pertinentes.

La formulation de l'hypothèse et de l'objectif de l'étude va conditionner le choix de la structure de l'étude ainsi que de la population cible [102].

2-Définition de la population étudiée et calcul de la taille d'échantillon :

Il est essentiel de délimiter avec précision la collectivité où est réalisée l'étude, cette collectivité s'appellera la population cible.

L'échantillonnage est réalisé le plus souvent par tirage au sort, ce qui garantit que tout sujet appartenant à la population peut faire partie de l'échantillon avec une probabilité connue. Cela permet de garantir la représentativité de l'échantillon pour certaines caractéristiques par rapport à la population dont il extrait. Et permettra ainsi d'extrapoler les résultats obtenus sur l'échantillon à la population.

Calcul de la taille d'échantillon :

Le calcul du nombre de sujets nécessaires est toujours une phase particulière-ment critique dans la conception d'une étude pharmacoépidémiologique, le nombre de sujets nécessaires étant un compromis entre le désir de garantir une puissance statistique suffisante et des contraintes de durée et de financement [15].

Dès la conception de l'étude, il faut vérifier que le nombre de sujets candidats au recrutement sera suffisant pour apporter une réponse aux principaux objectifs de recherche.

Une étude de petite dimension est parfois inadaptée à la mise en évidence d'importants effets sur les conséquences étudiées, ou n'en donne qu'une estimation trop imprécise, quelle que soit la qualité du plan d'étude.

En revanche, une étude de trop grande taille entraîne un gaspillage de ressources, mais cette situation se rencontre rarement dans la réalité [101].

Calcul de la taille de l'échantillon de base :

Trois facteurs déterminent essentiellement la taille de l'échantillon pour une enquête faite dans la population, qui sont :

- La prévalence estimative de la variable étudiée (l'effet indésirable).
- Le niveau de confiance visé.
- La marge d'erreur acceptable.

Pour un modèle d'enquête fondé sur un échantillon aléatoire simple, on peut calculer la taille d'échantillon requise en appliquant la formule suivante [103] :

Formule:

$$n = \frac{t^2 \times p(1-p)}{m^2}$$

n = taille d'échantillon requise

t = niveau de confiance à 95% (valeur type de 1,96)

p = prévalence estimative de l'effet indésirable

m = marge d'erreur à 5% (valeur type de 0,05)

Le calcul d'une taille d'échantillon pour la comparaison de deux risques demande de préciser auparavant cinq éléments fondamentaux:

➤ *L'hypothèse nulle :*

Pour une comparaison entre deux risques on considère comme l'hypothèse nulle l'égalité des risques, elle est notée H_0 et formulée de façon à être rejetée en faveur de l'hypothèse alternative.

➤ *L'hypothèse alternative :*

Dans la réalisation d'un test d'hypothèse, l'hypothèse alternative est l'hypothèse qui sera acceptée si la règle de décision conduit à rejeter l'hypothèse nulle.

Elle est généralement notée par H_1 et selon laquelle il y a une différence entre les deux risques. On distingue trois cas de figure :

Considérons p_1 et p_2 les deux risques qu'on veut comparer :

➤ $H_1 : p_1 \neq p_2$. Dans ce cas, le rejet de l'hypothèse nulle d'égalité des risques fera conclure à leur différence sans chercher à savoir si $p_1 > p_2$ ou $p_1 < p_2$. Ceci correspond à un test bilatéral qui sera choisi chaque fois que l'on est incapable de préciser à l'avance si, en cas de rejet de H_0 , p_1 sera plus grand ou plus petit que p_2 ,

➤ $H_2 : p_1 < p_2$, il s'agit ici d'un test unilatéral, à préférer si l'on pense que p_1 ne peut qu'être inférieur à p_2 en cas de rejet de H_0 . Le choix d'un test unilatéral a l'avantage de nécessiter une taille d'échantillon plus faible qu'un test bilatéral.

➤ $H_2 : p_1 > p_2$, il s'agit là encore d'un test unilatéral appelant les mêmes remarques que précédemment [104].

➤ ***Risque de première espèce α :***

Le risque α de première espèce représente la probabilité de rejeter l'hypothèse H_0 , et donc d'accepter l'hypothèse alternative H_1 alors que H_0 est vraie. C'est la Pierre angulaire des tests statistiques. On convient d'une valeur seuil que l'on estime négligeable en pratique. La valeur de 5% est la plus communément acceptée en biostatistique. La valeur $1-\alpha$ (95%), définit le niveau de confiance dans la conclusion du test [105].

➤ ***Risque de deuxième espèce β :***

Le risque β correspond à la probabilité d'accepter l'hypothèse nulle H_0 , alors que H_1 est vraie.

La valeur $1-\beta$ est appelée puissance du test et représente la probabilité qu'un test rejette l'hypothèse nulle spécifiée quand celle-ci est fausse.

Le choix de la valeur de la puissance est affaire de logique, pour la plupart des applications en pharmacoépidémiologie, une puissance de 0.8 ou 0.9 semble raisonnable [105].

➤ ***Risque relatif minimal :***

Le calcul de la taille d'échantillon nécessaire dépend de la valeur minimale de la différence des risques que l'on veut mettre en évidence. En pratique, on choisit la plus faible valeur susceptible d'avoir des conséquences en termes de santé publique [104].

Après avoir fixé ces paramètres fondamentaux pour le calcul d'un nombre nécessaire de sujets, il conviendra de choisir la formule de calcul la plus appropriée.

La formule la plus communément proposée est celle de Schlesselman dont l'utilisation est fastidieuse et nécessite qu'elle soit programmée sur un calculateur [106, 107, 108]:

- ◆ Pour les études de cohortes :

$$n = \frac{1}{[p(1-RR)]^2} \left[Z_{1-\alpha/2} \sqrt{(1+1/k)U(1-U)} + Z_{1-\beta} \sqrt{pRR(1-pRR) + p(1-p)/k} \right]^2$$

Avec :

- ◆ n : Nombre de sujets à inclure dans le groupe exposé,
- ◆ p : Probabilité de survenue de l'événement sous l'hypothèse nulle,
- ◆ RR : Risque relatif associé à l'exposition,
- ◆ $Z_{1-\alpha/2}$: Le fractile d'ordre $1-\alpha/2$ de la loi normale, il est à remplacer par $Z_{1-\alpha}$ si l'on choisit un test unilatéral.
- ◆ K : Rapport du nombre de sujets dans le groupe de référence sur le nombre de sujets dans le groupe exposé (par exemple $k=2$ si l'on prévoit un groupe de référence deux fois plus grand que le groupe exposé),
- ◆ $U = Kp + pRR / k + 1$

Les valeurs de $Z_{1-\alpha/2}$ et $Z_{1-\alpha}$ et $Z_{1-\beta}$ peuvent être lues dans la table de répartition de la loi normale centrée réduite.

◆ Pour les études cas-témoins:

$$n = \frac{1}{(p-V)^2} \left[Z_{1-\alpha} \sqrt{(1+1/k) U (1-U)} + Z_{1-\beta} \sqrt{p(1-p)/k + V(1-V)} \right]^2$$

p : Prévalence de l'exposition dans le groupe témoin

K : Rapport du nombre de sujets dans le groupe témoin sur le nombre de sujets dans le groupe exposé

$$U = \frac{p}{K+1} \left[k + \frac{RR}{1+p(RR-1)} \right]$$

$$V = \frac{pRR}{1+p(RR-1)}$$

3-Rédaction de protocole:

a) Définition du protocole :

Le protocole est la pierre angulaire d'un projet d'étude pharmacoépidémiologique : C'est le document dans lequel le but de l'étude, la méthode, la population étudiée et les analyses prévues sont décrits. Les questions administratives et juridiques, les difficultés possibles et les limites, les délais de

réalisation, les modalités de communication des résultats sont aussi abordées dans le protocole.

Il faut écrire et suivre un bon protocole qui doit refléter les principes éthiques de base de la pharmacoépidémiologie [27].

b) Objectifs principaux du protocole:

Les principaux objectifs du protocole sont :

- ◆ Justifier le besoin de réaliser l'étude, c'est-à-dire expliquer, dans l'état actuel des connaissances, pourquoi l'étude doit être entreprise.
- ◆ Définir les objectifs de l'étude et montrer qu'ils correspondent au besoin reconnu.
- ◆ Démontrer que les méthodes proposées pour atteindre les objectifs sont adéquates.
- ◆ Démontrer la faisabilité de l'étude proposée, c'est-à-dire que l'étude peut aboutir avec succès dans un temps déterminé et avec les moyens disponibles.
- ◆ Démontrer que l'investigateur a les compétences voulues pour conduire l'étude proposée.
- ◆ Démontrer que les dispositions visant à protéger les données personnelles des participants sont prévues et conformes à la réglementation [27].

Le protocole doit être écrit avant que l'étude ne débute et rédigé conformément aux instructions de l'organisme de financement auquel il sera adressé.

c) Contenu du protocole:

On énumère les éléments les plus fréquemment cités dans un protocole :

- * Un titre décrivant l'objet de l'étude.
- * Le nom, l'adresse et les titres, fonctions et expérience du responsable de l'étude et des autres membres de l'équipe.
- * Le nom, l'adresse et les titres des sous-traitants.
- * Le nom, l'adresse et les titres du responsable du traitement automatisé des données, et des autres personnes qui auront accès aux données.
- * Un résumé des engagements ou activités des membres de l'équipe chargés de l'étude d'où pourrait résulter un conflit d'intérêts.
- * L'identité du/des financeur(s).
- * Un résumé du projet appelé synopsis.
- * L'origine et la nature des données nominatives et leur justification.
- * L'exposé des hypothèses de l'investigation, la manière dont ces hypothèses peuvent être testées (et avec quel degré de précision) par les méthodes mises en œuvre dans le protocole d'étude.
- * Préciser s'il s'agit d'une étude préliminaire.
- * Une revue de la littérature (un tiers doit pouvoir évaluer le contexte et l'intérêt de l'étude, et d'évaluer la méthodologie).
- * Les résultats de toute étude pilote.
- * Une description complète et suffisamment précise des méthodes de l'étude proposée y compris sa conception et la stratégie d'ensemble, les procédures prévues pour sélectionner les sujets, et les procédures de saisie des données et de vérification.
- * La justification de la taille d'échantillon.

- * Les variables d'intérêt choisies en fonction des objectifs de l'étude, comprenant notamment une explication de leurs limites.
- * La description des méthodes de recueil des données.
- * La description des méthodes statistiques d'analyse.
- * La description des principales limites.
- * La description des critères utilisés pour l'interprétation des résultats.
- * La description des modalités d'information des personnes et de respect de leur droit d'opposition préalablement à toute collecte de données, sauf dérogation justifiée et acceptée par l'autorité de protection des données personnelles.
- * La description des procédures suivies pour protéger les sujets contre des risques éventuels, y compris celles liées à la protection de leurs droits, et les procédures de contrôle de la qualité de l'étude qui seront utilisées pour protéger la confidentialité, l'intégrité des données et assurer la qualité de leur collecte.
- * La description des risques éventuels que l'étude prévue pourrait impliquer pour les sujets.
- * La description des procédures de contrôle de qualité et de vérification prévues.
- * Le calendrier de l'étude.
- * Les conditions prévues de communication des résultats de l'étude.
- * Les procédures de classement et d'archivage.
- * L'évaluation complète et raisonnablement détaillée du budget requis pour l'ensemble de l'étude et sa publication.

- ✱ Une déclaration précisant le ou les individu(s) ou entité(s) qui auront la propriété des documents liés à l'étude avant et après que ces documents auront été classés et archivés.
- ✱ La preuve de l'accord des instances habilitées à délivrer les autorisations et avis pour la réalisation de l'étude.

d) Plan du protocole:

Le protocole définit les principales étapes de l'étude et encadre sa conduite ;

Il doit comporter une page de garde avec au minimum :

- ◆ Le nom du promoteur : Il s'agit de la personnalité morale (hôpital, industrie pharmaceutique, organisme de recherche...) qui va assumer la responsabilité juridique de l'étude.
- ◆ Le titre du protocole, le nom de l'investigateur principal, sa discipline, et le n° de version (pour suivre les modifications).
- ◆ Une table des matières.
- ◆ Une page résumant l'étude comportant la liste des investigateurs, les principales caractéristiques de l'étude, sa durée, le nombre approximatif de patients à inclure, le montant, ainsi que les contraintes légales et le résumé de l'étude.
- ◆ L'exposé proprement dit du protocole de recherche avec les rubriques suivantes :

1- Introduction :

Elle comporte le contexte et la justification de l'étude, on trouve un bref rappel de l'état des connaissances sur la question qui justifiera la nécessité

d'entreprendre le projet envisagé, en indiquant clairement son originalité et la signification potentielle des résultats attendus. Le projet de recherche peut constituer la suite logique de travaux antérieurs entrepris par l'équipe ou d'une étude pilote initiale. Ce paragraphe doit mentionner les résultats des précédentes études.

La justification de l'étude doit se fonder sur les connaissances scientifiques internationales les plus récentes sur le sujet [102].

2- Objectifs :

La détermination des objectifs est une étape clé dans l'élaboration d'une étude. L'objectif représente l'essence d'une enquête. Il détermine presque entièrement les modalités de l'étude. L'objectif doit répondre à la question soulevée précédemment. À cet objectif dit principal, peuvent s'adjoindre des objectifs secondaires, en nombre nécessairement restreint.

Les objectifs de l'étude doivent être clairement formulés, précis [102].

◆ L'objectif principal :

Il sera identifié sans ambiguïté ; ceci est important car le nombre de sujets nécessaires sera calculé pour répondre à l'objectif principal et ne doit pas varier au cours de l'essai ni a fortiori au vu des résultats.

◆ Les objectifs secondaires :

Ils sont facultatifs et doivent être clairement identifiés en tant que tels.

3- Plan expérimental et méthodologie :

Dans cette rubrique, on décrit la stratégie de recherche retenue pour atteindre les objectifs de l'étude.

3-1 Schéma général de l'étude :

Il comporte le type d'étude envisagé en fonction des objectifs et des moyens disponibles, ainsi il peut s'agir d'une étude de cohorte, étude cas-témoin ou bien transversale.

Il faut mentionner auprès de quelle population cette étude a été réalisée (échantillon aléatoire de médecins libéraux, services hospitaliers, bases de données), les modalités de recrutement des patients, les modalités de suivis.

3-2 Plan d'échantillonnage :

A ce niveau, on définit la population étudiée (médecins, pharmaciens et patients) puis les critères d'inclusion et non-inclusion des patients.

3-2-1 Médecins participants :

Le recrutement des médecins d'une étude pharmacoépidémiologique est un critère important de validité méthodologique.

Pour garantir la taille et la représentativité de l'échantillon, le nombre de participants doit être maîtrisé [109].

Il faut indiquer le nombre de médecins participants, ces derniers seront constitués par tirage au sort dans une base de sondage nationale.

Ils recevront une lettre pour leur proposer l'étude, sur la base d'une rémunération.

3-2-2 Pharmaciens participants :

Les pharmaciens participent surtout aux enquêtes effectuées au niveau des officines, ou les pharmacies hospitalières.

3-2-3 Population étudiée :

Ce paragraphe doit définir la population source d'où est extrait l'échantillon lors de la réalisation pratique de l'étude et la population cible à laquelle les résultats de l'étude seront extrapolés.

La population de l'étude sera identifiée par les médecins participant à l'étude pendant la période d'inclusion.

3-2-4 Critères d'inclusion et de non-inclusion [110]:

Les critères d'inclusion permettant de définir de façon non équivoque les patients à inclure dans l'étude en termes de caractéristiques démographiques, de stade ou forme clinique de la maladie à étudier. Toujours penser que l'extrapolation des résultats ne pourra se faire qu'à cette population.

Les critères de non-inclusion empêchent d'enrôler les patients dans l'étude :

- ◆ Chez qui le protocole ne pourrait pas se dérouler dans des conditions acceptables (exemple : patients dont on suppose qu'ils ne seront pas compliants au traitement ou au suivi).
- ◆ Qui présenteraient des contre-indications à ce qui est prévu dans le protocole.

Ces critères sont à détailler exhaustivement de façon à ce qu'il n'existe aucune difficulté sur la décision à prendre lors de l'inclusion des sujets.

3-3 Recueil des données et définition des critères de jugement :

Il faut recueillir l'information nécessaire pour répondre aux objectifs auprès des médecins et des patients.

⊕ Chaque médecin participant remplira un formulaire nominatif de participation et complétera les informations suivantes :

- ◆ Les coordonnées du médecin (téléphone, fax, email, cachet du spécialiste).
- ◆ Ses caractéristiques (sexe, âge, année d'installation, secteur d'exercice, fréquentation de la formation médicale continue) ;
- ◆ L'accord ou non de participation, et si non le ou les motifs de non participation.

⊕ Les médecins devront expliquer l'étude aux patients, leur remettre la lettre d'information et recueillir leur consentement.

Par la suite les patients feront l'objet de recueil de données médicales nominatives par le biais de questionnaire lors de l'inclusion et après.

Le recueil portera sur les informations suivantes :

- ◆ Les initiales du patient (premières lettres du nom et du prénom) ;
- ◆ La date de la consultation ;
- ◆ Les critères d'inclusion et de non-inclusion ;
- ◆ Les caractéristiques générales du patient : Sexe, âge, poids, taille, niveau d'étude, appréciation du niveau social, activité professionnelle ;
- ◆ La description de l'effet indésirable ;
- ◆ Les antécédents ;
- ◆ Prise en charge thérapeutique.

Critères de jugement :

Ils permettent de mesurer l'efficacité d'un traitement ou la survenue d'un événement indésirable dans une étude pharmacoépidémiologique.

L'idéal est d'avoir un seul critère de jugement, dit « critère de jugement principal ».

Pour mesurer l'effet de la prise du médicament, on peut utiliser comme critères de jugement : Un indicateur de santé (morbidité, mortalité, survie), un critère de coût (coût d'un traitement par rapport à un autre, coût d'une stratégie diagnostique par rapport à une autre, ...) ou de qualité de vie. Celle-ci est mesurée à l'aide de questionnaires standardisés qui permettent d'établir des échelles de qualité de vie [73].

Elaboration d'un questionnaire :

Le questionnaire est un outil spécifique de recueil de données, sa conception représente une phase cruciale de la réalisation d'une étude pharmacoépidémiologique, qui nécessite l'expérience et le point de vue de différentes personnes.

En premier lieu on effectue une revue de la littérature qui nous permet d'isoler des informations portant sur tous les domaines de connaissance d'un problème de santé [111].

Dans certains cas, lorsque le thème sur lequel porte l'enquête est mal connu, la réalisation d'enquêtes préalables est justifiée, car on ne sait ni quelles questions poser, ni comment les poser. Ces enquêtes qualitatives sont faites d'entretiens ouverts avec les personnes, qui peuvent être enregistrées sur

magnétophone, et permettent d'identifier les points pertinents et d'en déduire des questions.

À partir de là, il devient possible d'élaborer un questionnaire standardisé [36].

A- Principes généraux pour la conception d'un questionnaire :

● **Contenu :**

Le questionnaire doit être aussi bref que possible, chaque question devait être justifiée dans le cadre des objectifs de l'étude. Il est essentiel de vérifier que l'on peut facilement obtenir à partir de ce questionnaire, les variables requises pour l'analyse.

● **Types de questions :**

Il existe deux catégories principales de questions :

● Les questions ouvertes laissent la possibilité à la personne interrogée de répondre avec ses propres termes qu'il ne faut pas modifier lors de l'enregistrement. On utilisera les questions ouvertes pour l'obtention de résultats numériques (par ex. l'âge, la date de naissance) et pour des questions proposant un large éventail de réponses possibles (ex. pays de naissance).

● Les questions fermées offrent des possibilités de réponses réduites. Dans ce cas, le questionnaire doit énumérer toutes les réponses possibles.

Les questionnaires contiennent une majorité de questions fermées afin de réduire la possibilité d'erreur de la part de l'enquêteur et du sujet, ainsi que les erreurs relatives à l'interprétation et/ou au codage, et faciliter ainsi le traitement des données [112].

● **Enoncé et ordre des questions :**

Il faut rédiger les questions avec des termes techniques. L'énoncé ne doit pas suggérer une réponse plutôt qu'une autre. Il faut donc éviter les mots suggestifs qui orientent les questions. Chaque question ne doit contenir qu'une seule idée à la fois, se rapportant à un moment bien défini.

Les questions doivent suivre un ordre logique, reflétant dans la mesure du possible la séquence naturelle à laquelle s'attendent les personnes lorsqu'elles abordent le thème concerné. Chaque thème doit débiter par l'idée générale avant d'aborder les détails [65].

● **Présentation du questionnaire :**

La présentation du questionnaire est un aspect important, qu'il soit rempli par le sujet lui-même ou par un enquêteur. Lorsque la présentation est agréable, elle attire l'attention et motive le sujet pour remplir le questionnaire de façon exacte. La première page, séparée du reste du questionnaire, comportera une introduction brève, des notes d'explication et des instructions pour répondre aux questions. Si le questionnaire est trop long, on peut le diviser en plusieurs parties, chacune traitant d'un thème spécifique, afin de faciliter le recueil des données par les enquêteurs ou les participants à l'étude. Toutes les questions seront numérotées.

Les questions facultatives seront clairement indiquées, avec des instructions claires et des explications appropriées offrant la possibilité de sauter certaines questions non pertinentes et de répondre à des questions arborescentes. Pour les questions itératives, il est préférable d'adopter une présentation sous forme de tableau.

Il faut prévoir un espace à la fin du questionnaire pour toute information complémentaire ou commentaire que le sujet souhaiterait apporter [65, 113].

B- Evaluation d'un questionnaire :

Les questionnaires doivent subir deux types d'évaluation : le pré-test et la détermination de la validité.

- ***Prétest :***

Il représente une partie essentielle de la conception de tout questionnaire.

Il consiste à tester une ébauche du questionnaire sur des échantillons de sujets représentatifs de la population à étudier.

Cette procédure permet de repérer les questions qui sont mal comprises, ambiguës ou qui sous-entendent que certaines réponses sont moins souhaitables ou qu'elles ont un caractère hostile. Le prétest doit être réalisé dans les mêmes conditions que celles prévues pour l'administration de la version finale du questionnaire. Il est souvent nécessaire d'effectuer plusieurs prétests avant d'aboutir à la version définitive d'un questionnaire [112,114].

- ***Détermination de la validité :***

Avant de débiter une étude proprement dite, il faut toujours déterminer la validité d'un questionnaire comme moyen de mesure des variables qui nous intéressent, en le testant sur un échantillon de sujets. Il faut pour cela comparer les résultats du questionnaire avec ceux d'un test étalon. Par exemple, les dossiers hospitaliers valideront les questions concernant les hospitalisations et interventions chirurgicales antérieures. Il est souvent difficile et onéreux de valider un questionnaire et c'est parfois impossible en l'absence d'un test étalon approprié.

Cette évaluation permet l'obtention d'un questionnaire dont les qualités essentielles sont l'acceptabilité, la fiabilité et la validité [115].

4- Déroulement pratique du protocole :

Il faut décrire en pratique, pour un patient donné, les différents temps du protocole.

4-1 Visite de sélection :

Elle intervient après la vérification des critères d'inclusion et d'exclusion des patients. A la fin de cette visite, le consentement écrit du patient est obtenu.

Décrire qui sera responsable de cette visite, où elle aura lieu et quels sont les examens complémentaires qui seront effectués.

4-2 Organisation de suivi :

A ce niveau il faut décrire et justifier les différents temps du suivi, qui sera en charge de celui ci et quels sont les examens qui seront faits à tous les patients. Faire un tableau récapitulatif des différents examens qui seront réalisés durant le suivi. Il faut signaler comment sera organisé le suivi.

5- Traitement des données :

Dans cette rubrique, on trouve les méthodes d'analyse statistique utilisées ainsi que le calcul du nombre de sujets nécessaires.

● *Analyse statistique :*

Avant le début de l'analyse statistique on élabore un plan d'analyse qui permet de la structurer pour répondre aux objectifs.

La première étape de l'analyse statistique correspond à la description de la population et des variables analysées. Elle comportera :

- ◆ Une analyse descriptive des médecins participants. La représentativité des médecins participants sera évaluée par rapport à la population nationale des médecins généralistes.
- ◆ Une analyse descriptive des modalités de prise en charge de l'effet indésirable en condition réelle de prescription : caractéristiques des patients traités, stratégie thérapeutique en première intention, actes médicaux réalisés et consommation de soins en rapport avec l'effet indésirable.
- ◆ Une évaluation de l'efficacité en situation réelle des principales stratégies thérapeutiques de première intention.
- ◆ Une recherche de facteurs prédictifs de l'efficacité en situation réelle, parmi les caractéristiques initiales (démographique, pathologique, stratégie thérapeutique initiale).

Les données des questionnaires seront saisies en double saisie, avec contrôle des cohérences.

L'analyse des données sera réalisée à l'aide des logiciels. L'ensemble des variables du questionnaire de l'étude sera analysé. Les données manquantes seront signalées.

L'analyse descriptive des variables qualitatives et ordinales comportera l'effectif et la fréquence de chaque modalité. Celle des variables quantitatives comportera la moyenne, la médiane, l'écart-type, les quartiles et les valeurs extrêmes. L'intervalle de confiance à 95% sera présenté pour les paramètres les plus pertinents.

L'analyse des données se décomposera en deux étapes : l'analyse univariée puis l'analyse multivariée [101,116].

6- Considérations éthiques et légales :

↻ Confidentialité des données :

La réalisation d'une étude pharmacoépidémiologique implique quasiment toujours la constitution de fichiers de données directement ou indirectement nominatives donc la mise en place de ces fichiers nécessite l'accord des commissions de protection des données à caractère personnel.

↻ Information des sujets et consentement éclairé :

L'investigateur doit recueillir un consentement éclairé du patient, après lui avoir transmis une information claire, loyale sur les objectifs et les moyens de l'enquête, sur la totale liberté sur l'adhésion du patient à ladite enquête et sur la possibilité de se rétracter à tout moment. Celui-ci doit signer une notice précisant qu'il a reçu et compris l'information sur l'étude.

↻ Conseil national de l'ordre des médecins :

L'étude pharmacoépidémiologique doit faire l'objet d'une soumission au conseil national de l'ordre des médecins du fait de leur rémunération pour leur participation, ces derniers doivent transmettre un exemplaire de la convention signée avec les promoteurs à leur conseil départemental de l'ordre.

↻ Recommandations de bonnes pratiques en pharmacoépidémiologie :

L'étude pharmacoépidémiologique doit être conduite selon les recommandations de déontologie et de bonnes pratiques en épidémiologie et les lignes directrices pour les bonnes pratiques en pharmacoépidémiologie.

♣ Conflits d'intérêt:

Il ne faut pas oublier de signaler les conflits d'intérêt, les investigateurs ne doivent pas avoir de conflit d'intérêt dissimulé à leurs collaborateurs, financeurs ou sujets étudiés. Ils doivent faire état aux comités d'éthiques de leurs conflits d'intérêts, réels, apparents ou potentiels [27].

7- Financement :

Il faut signaler par qui l'étude a été financée et dans le cadre de quelle convention.

8- Calendrier prévisionnel :

Un calendrier peut être présenté pour deux aspects de l'étude. Premièrement, l'inclusion et le suivi d'un individu doit souvent respecter un calendrier précisant l'intervalle prévu entre deux observations. Ce calendrier individuel est un outil fondamental de standardisation des procédures de recherche, notamment quand de nombreux centres et investigateurs seront impliqués dans l'étude. C'est aussi un outil de flexibilité, car il peut indiquer les écarts de temps tolérés dans l'application des procédures. Deuxièmement, le calendrier général de l'étude permet d'annoncer les durées prévues des différentes phases qui sont :

- ◆ Réunion éventuelle de tous les centres investigateurs.
- ◆ Démarches réglementaires et éthiques.
- ◆ Inclusion des patients.
- ◆ Recueil et gestion des données.
- ◆ Analyse statistique et publication des résultats.

De situer les besoins en personnel dans le temps et de prévoir la fin de l'étude, donc la disponibilité des résultats. Ce dernier point est essentiel pour garantir que l'étude ne sera pas obsolète avant d'être finie [80].

La rédaction du protocole d'une étude pharmacoépidémiologique est prise en charge par une équipe projet responsable qui travaille en étroite collaboration avec des experts reconnus dans le domaine.

L'équipe projet se compose d' :

- Un responsable scientifique
- Un chef de projet
- Un chargé d'étude
- Un gestionnaire de bases de données
- Un statisticien.

Le protocole par la suite doit être revu et approuvé par un comité scientifique comportant des personnes compétentes dans les domaines : pharmacoépidémiologie, clinique et statistique et reconnues par l'ensemble de la profession.

Ce comité aura pour mission de valider le protocole de l'étude et d'en vérifier l'application. Notamment il s'assurera que les investigateurs proposent bien l'étude à l'ensemble des patients éligibles, que le sujet éligible n'est inclus que s'il a signé au préalable le formulaire de consentement. Il y étudiera éventuellement les modifications à y apporter en cours d'étude. Il centralisera les résultats en fin d'étude, les analysera et prendra en charge leur publication dans une revue scientifique après les avoir soumis à l'ensemble des investigateurs.

4-Demande de financement et évaluation des coûts :

Une fois la rédaction du protocole de l'étude est achevée, il faut réunir les fonds nécessaires à sa réalisation. Si le coût global du projet est faible, on peut alors envisager la réalisation de l'étude avec les ressources disponibles. Cependant, de nombreuses enquêtes pharmacoépidémiologiques sont très coûteuses et nécessitent un soutien financier important.

Dans un premier temps, on identifie les organismes de financement susceptibles d'être intéressés par le projet de recherche.

Les organismes concepteurs dans le domaine de la recherche peuvent être publics : Les organismes de recherche (les centres hospitaliers universitaires, les facultés), les agences, les ministères, les conseils régionaux et non publics : Les fondations et sociétés savantes.

Ces organismes peuvent financer les projets de recherche soit par des bourses, des fonds propres ou bien des subventions.

Une fois l'organisme de financement identifié, il faut se procurer auprès de ce dernier les formulaires de demande de financement.

Le contenu de ces formulaires doit être soigneusement lu, afin de vérifier le domaine d'intérêt de l'organisme et les dates limites pour les soumissions des candidatures. A ce stade, il est souvent utile de contacter les organismes de financement potentiels, afin de déterminer si la proposition d'étude peut réellement les intéresser, si le projet sort du cadre de leur domaine d'intérêt, il est inutile de poursuivre [65].

Il faut vérifier si les organismes de financement réclament des documents spécifiques (par exemple, déclaration de la part de tous les collaborateurs devant

participer à l'étude, confirmation de l'autorisation accordée par le comité d'éthique) qui peuvent demander un certain temps.

Par la suite, il faut évaluer les dépenses et frais qui seront couverts par les sources de financement.

Le suivi de l'évolution des dépenses est assuré par l'établissement d'un livre de comptes qui facilite la présentation de leur état à l'organisme de financement.

Pour ce faire, il faut prendre en compte l'ensemble des sources de coûts qui sont [18,117]:

➤ Coûts de personnels :

Ils représentent la part de loin la plus importante du coût des études. Il s'agit des honoraires des épidémiologistes, investigateurs, personnels réalisant le codage, la saisie et le contrôle qualité des données, personnels responsables de l'encadrement des groupes, statisticiens, experts du comité scientifique et secrétariat.

➤ Coûts de matériels :

Il faut signaler tout type de matériel à utiliser, à savoir :

- Papier, enveloppes, crayons
- Ordinateurs et les différents logiciels : système d'exploitation, logiciel de gestion de données, logiciel statistique, logiciel de traitement de texte, et logiciel anti-virus.
- Achat ou location d'imprimante photocopieuse.
- Matériel de bureaux : bureaux, armoires, télécopieur, etc.

➤ Coûts de fonctionnement :

Les frais de fonctionnement concernent :

- Impression des documents
- Les frais postaux
- Les frais de déplacement du personnel
- Archivage
- Téléphone utilisé pour le monitoring.

Une fois l'estimation des dépenses courantes est faite, on vérifie si l'organisme prend en charge les frais généraux.

Par la suite on adresse le dossier de l'étude à l'organisme de financement.

Il doit contenir les éléments suivants :

- Projet :
 - Résumé
 - Protocole :
 - Introduction
 - Méthode
 - Analyse statistique
 - Bibliographie
- Equipes participantes
- Budget détaillé

Dès sa réception par l'organisme de financement, le dossier fait l'objet d'une révision par des experts en la matière, qui évaluent le projet soumis selon les critères suivants :

- ◆ Le sujet abordé dans le projet est-il d'une grande importance ?
- ◆ Le plan d'étude est-il approprié ?
- ◆ Les candidats sont-ils qualifiés pour mener à bien le projet de recherche ?
- ◆ Le montant du budget est-il raisonnable ?

L'évaluation des projets de recherche se fait pour établir un classement des candidats et le financement est accordé aux projets les mieux classés.

5-Réalisation de l'étude

L'étude est entamée par le recrutement des médecins, pharmaciens, patients et bases de données.

Pour le recrutement des médecins, ces derniers acceptant de participer à l'étude recevront les documents nécessaires à la réalisation de l'étude :

- ◆ Le protocole de l'étude
- ◆ L'avis du conseil national de l'ordre des médecins en deux exemplaires (dont un à adresser au conseil département de l'ordre des médecins).
- ◆ Une convention investigateur en trois exemplaires (une pour le centre coordinateur, une pour le conseil départemental et une pour le médecin) avec une enveloppe T pour le retour d'un exemplaire au centre coordinateur.

- ◆ Cinq dossiers patients avec une note d'information, un formulaire de participation patient en double exemplaire, un questionnaire patient, un auto-questionnaire et une enveloppe T à l'adresse du centre coordinateur.
- ◆ Un relevé d'honoraires pour retourner la note d'honoraire et les questionnaires en fin d'étude.

Pour le recrutement des patients, à partir de la date de début de l'étude, ils seront inclus par les médecins selon des critères d'inclusion.

Lors de l'inclusion d'un patient, le médecin doit :

- Remettre au patient une note d'information
- Expliquer les modalités de l'étude et notamment de suivi
- Remettre au patient un auto-questionnaire en lui expliquant la façon de le remplir et en lui demandant de le renvoyer au centre coordinateur au moyen de l'enveloppe T jointe.
- Compléter la partie inclusion du questionnaire patient.
- Renvoyer la partie inclusion au centre coordinateur.

Recueil des données :

Les données recueillies ne doivent concerner que ce qui a été défini dans le protocole.

Le recueil se fait soit par téléphone, questionnaires ou à partir des bases de données.

Un suivi régulier de l'avancement du recueil de données est généralement organisé sous forme de cahier de suivi ou équivalent informatisé, avec

notamment, mention des dates des examens et de questionnaires et des dates des relances. En cas d'enquête prospective prolongée, il est recommandé d'organiser des réunions périodiques avec les participants de l'étude afin d'éviter un désistement progressif [102].

Les données collectées au cours d'une étude pharmacoépidémiologique doivent faire l'objet d'un contrôle de la qualité qui doit être mis en œuvre dans le plus bref délai possible, de manière précise et intelligible [118].

Codage et saisie des données :

Une fois collectées, les données seront converties sous une forme adaptée à l'analyse informatique.

On attribue ainsi un code numérique à chacune des réponses possibles dans le formulaire de recueil des données. Par exemple, on code le sexe comme 1 pour les hommes et 2 pour les femmes ; seuls les chiffres 1 et 2 sont saisis dans le fichier informatique. Les données sous forme numérique (par exemple, le nombre d'enfants) ne nécessitent pas de codage, puisqu'on saisit directement le chiffre exact.

On établit un manuel de codage qui réunit tous les chiffres utilisés pour le codage et leurs règles d'application, ce dernier sera distribué à tous les responsables d'entretiens et aux opérateurs de saisie et de codage des données [65].

Une fois les réponses codées, on procède à leur saisie informatique à partir des formulaires, cette tâche est effectuée par des organismes spécialisés en utilisant des logiciels spécifiques permettant des contrôles au moment de la saisie [119].

6- Gestion des données :

Cette étape correspond à l'analyse des données qui consiste à éditer les tableaux et à calculer les paramètres (moyenne, écart type, mesure d'association...) prévus à la phase de planification. L'édition systématique des tableaux est recommandée comme première séquence de l'analyse. L'intérêt de cette démarche est au moins double. Cela permet d'examiner les effectifs correspondant aux modalités de chaque variable pour apprécier la faisabilité des croisements planifiés entre variables. Cela permet aussi de déceler des transcriptions erronées lors de la saisie des données ou à l'occasion du codage. Ces erreurs doivent alors être corrigées avant l'édition d'autres tableaux.

Ensuite, se décline la présentation des résultats de l'analyse et les diverses comparaisons, dont notamment la réponse à la question posée (ou aux questions posées) constituant l'objectif de l'enquête.

7-Communication et publication des résultats :

Les résultats d'une étude pharmacoépidémiologique doivent être valorisés et mis à la disposition de la communauté scientifique sous forme de publications scientifiques.

Il est recommandé d'établir dans le protocole qui publiera, l'ordre des noms d'auteurs, sur quelle partie du sujet et dans quelle revue. De même des communications orales dans des congrès scientifiques ou des manifestations professionnelles seront envisagées. Les résultats, même « négatifs » (absence de mise en évidence de lien entre facteur d'exposition et effet sur la santé) sont dignes d'intérêt et méritent d'être publiés. Ils participent également à la connaissance du sujet et peuvent faire progresser la recherche, dans le sens où

les résultats d'une seule étude ne peuvent permettre de conclure la recherche mais alimentent le débat scientifique [101].

Rédaction du rapport d'enquête

La rédaction du rapport d'enquête peut être considérée comme l'étape ultime de l'exploitation des données. Un rapport doit être bien présenté et avoir une structure bien définie. Il comporte les parties suivantes [31] :

- Titre : Il reproduit une image miniature de l'ensemble du rapport, il exprime clairement le sujet sans être trop long, et le maximum d'information avec le minimum de mots.
- Résumé : Le résumé doit être concis (150 à 300 mots) mais informatif, il présente le rapport sous une forme très condensée. Un résumé expose l'objectif principal de l'enquête, les éléments méthodologiques importants du protocole, les résultats essentiels avec des données numériques en guise de conclusion. Un résumé doit être écrit après la rédaction des autres parties du rapport.
- Introduction : Elle expose la justification du travail.
- Matériels et méthodes : Cette partie comporte :
 - Critères de sélections des sujets,
 - Modalités de tirage au sort,
 - Structure des groupes en fonction de caractéristiques de personnes, de temps, de lieu...
 - Définitions et classifications utilisées,
 - Structure d'étude, variables étudiées,
 - Modalités de collecte et de contrôle des données, logiciels adopté,
 - Mesure d'associations statistiques et épidémiologiques utilisées.

- Résultats : Ils doivent être présentés simplement, progressivement dans un ordre logique avec des commentaires succincts. La construction de tableaux et de figures allège le texte et fait que cette partie est relativement facile à rédiger.
- Discussion : Tous les résultats sont interprétés cette partie pour leur donner un sens. Les comparaisons avec les résultats d'autres études sont effectuées aussi à ce niveau. Au terme de la discussion, des orientations pour l'avenir peuvent être succinctement dégagées.
- Références : Elles sont généralement numérotées selon l'ordre de leur première apparition dans le texte ou dans les tableaux.

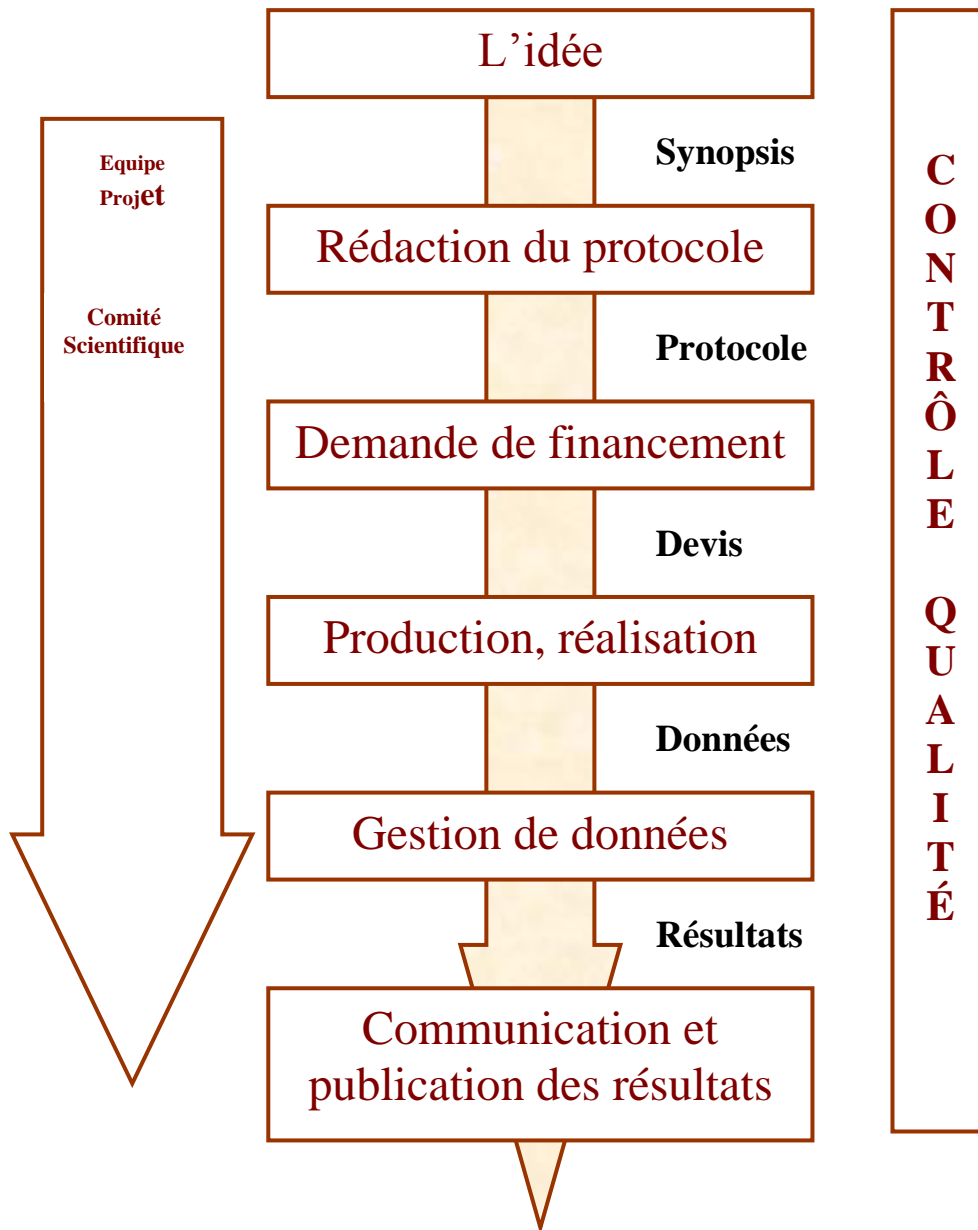


Figure 5: Etapes de réalisation d'une étude pharmacoépidémiologique



Conclusion



Les études pharmacoépidémiologiques 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.

Cependant, cette discipline est confrontée à plusieurs défis à savoir les possibilités de financement limitées, les restrictions réglementaires, les préoccupations de confidentialité, les possibilités de formation limitées et l'insuffisance des ressources en personnel.

Relever ces défis est affaire de tous les secteurs de santé publique, y compris les industries et les gouvernements. Le rapprochement entre ces différents partenaires permet d'appuyer et de soutenir le développement continu des études pharmacoépidémiologiques d'une grande rigueur scientifique afin de maximiser le bénéfice et minimiser le risque inhérent à tous les médicaments.



Résumés



Résumé

Titre : Pharmacoépidémiologie : Bases et Applications

Auteur: Khouloud BELAGUIDE.

Mots clés : Pharmacoépidémiologie, études observationnelles.

Rapporteur : Professeur Yahia CHERRAH.

La pharmacoépidémiologie est une discipline visant à étudier l'utilisation des médicaments et l'évaluation de leurs effets bénéfiques ou indésirables sur de larges populations. Ce sont des études observationnelles post-AMM qui sont apparues au début des années soixante du siècle dernier après le drame des malformations liées à la prise de thalidomide.

La réalisation d'une étude pharmacoépidémiologique requiert le respect de lois et le suivi d'une démarche réglementaire, permettant d'assurer la confidentialité et la protection des données personnelles issues de ces études et nécessite de disposer d'informations solides sur les médicaments et les pathologies en ayant recours aux différentes sources de données disponibles.

La pharmacoépidémiologie reprend les méthodes propres à l'épidémiologie où le facteur d'exposition est constitué par la prise du médicament et dont les principaux types utilisés sont les études de cohortes, cas-témoins et transversales.

L'application de ces méthodes doit se faire selon des critères de qualité prévus dès la conception d'une étude pharmacoépidémiologique, afin de minimiser l'effet des biais amenant à des conclusions erronées. La correction de ces biais se fait par plusieurs méthodes selon le type de biais. Ils sont divisés en : biais de sélection relatifs au choix d'un échantillon non représentatif de sa population-source, biais d'information renvoyant à la façon dont l'information sur le para-mètre mesuré est recueillie et biais de confusion dus aux facteurs de confusion.

Abstract

Title: Pharmacoepidemiology : Bases and Applications

Author: Khouloud BELAGUIDE

Keywords: Pharmacoepidemiology, Observational studies.

Pharmacoepidemiology is a discipline that studies the use of drugs and evaluation of their beneficial or adverse effects on a large populations.

These are post-marketing observational studies that have emerged in the early sixties after the tragedy of thalidomide's use associated malformations.

Conducting a pharmacoepidemiological study requires compliance with laws and monitoring a regulatory approach in order to ensure confidentiality and protection of personal data, it also requires good knowledge about drugs and diseases using the different available data sources.

Pharmacoepidemiology incorporates epidemiology methods where the exposure factor is constituted by drug intake which the main types used are cohort, case-control and cross-sectional studies.

The application of these methods must be done according to quality criteria determined at the pharmacoepidemiology study conception, in order to minimize the effect of bias leading to false conclusions.

Depending on the type of bias, the bias control can be done is several ways. They are divided into:

Selection Bias relative to the choice of an unrepresentative sample of the population-source.

Information Bias referring to the parameter's way information that is collected.

Confounding Bias due to confounding factors.

ملخص

العنوان : علم الوبائيات الدوائية : قواعد و تطبيقات
من طرف : خلود بلعكيد
المقرر: الأستاذ يحيى الشراح
الكلمات الأساسية: دراسات معايينة - الوبائيات الدوائية

الوبائيات الدوائية علم يسعى جاهدا إلى دراسة إستعمال الأدوية و تقييم الآثار الإيجابية و السلبية لها على مجموعة كبيرة من السكان.

إنها دراسات قائمة على الملاحظة و المراقبة عند رصد آثار الأدوية بعد تسويقها، و قد ظهرت في مطلع الستينات من القرن الماضي بعد مأساة التشوهات الخلقية الناتجة عن إستعمال الثاليتوميد.

لتنفيذ دراسة في الوبائيات الدوائية يجب إحترام القوانين و اتباع إجراءات تنظيمية من أجل ضمان السرية و حماية المعطيات الشخصية المنبثقة من هذه الدراسات، و يقتضي بالضرورة الحصول على معلومات مثينة حول الأدوية و الأمراض باللجوء إلى مختلف مصادر المعلومات المتوفرة.

والملاحظ أن هذا العلم يعتمد على الأساليب الخاصة بعلم الأوبئة و التي يكون فيها عامل المعارضة هو إستعمال الدواء، و هي متفرعة إلى دراسات كتائب، دراسات حالات - شواهد و دراسات مستعرضة

إن العمل التطبيقي لهذه الأساليب يقتضي إعماله وفق معايير الجودة التي يتم تحديدها قبل الشروع في أية دراسة في الوبائيات الدوائية، بغية التخفيف من آثار الإنحرافات التي تؤدي إلى نتائج خاطئة.


تصحيح هذه الإنحرافات يكون بطرق متعددة حسب نوعها.

و هي تنقسم إلى: إنحرافات الإنتقاء المتعلقة باختيار عينة لا تمثل الساكنة - الأصل التي أخذت منها هذه الأخيرة، إنحرافات الإخبار الراجعة إلى الطريقة التي جمعت بها المعلومة حول الثابتة المدروسة وأخيرا إنحرافات الغموض الناتجة عن وجود عوامل اللبس.




Annexes





*Références
bibliographiques*



- [1]. **Begaud B.** Dictionnaire de pharmacoépidémiologie. 3^{ème} édition, Arme-pharmacovigilance Ed, Bordeaux, 1998.
- [2]. **Samy S.** Apport des études pharmacoépidémiologiques dans l'évaluation du risque thérapeutique. *Revue du Rhumatisme* 2006; 73:1018-1020.
- [3]. **Montastruc J.L.** Les cinq « Trop » des essais cliniques : Plaidoyer pour une pharmacoépidémiologie pour tous. *Rev Prescrire* 2006 ; 26(273) : 471.
- [4]. Pharmaco-épidémiologie : Les enseignements de la « vrai vie ». *Rev du Rhumatisme* 2004 ; 71 : 333-336.
- [5]. **Lawson DH.** Pharmacoepidemiology : a new discipline. *BMJ* 1984; 289:940- 941.
- [6]. **Combe B.** Le thalidomide : Vers de nouvelles indications ? *Rev Rhum* 2001; 68 : 951-7.
- [7]. **Amour M.-C., Mokdad A., Mayenga J.-M., Belaisch-Allart J.** Amélioration du pronostic obstétrical des femmes porteuses d'un utérus distilbène par une prise en charge adaptée. *Gynécologie Obstétrique et Fertilité* 2004 ; 32 :942–949.
- [8]. **Veurink M. , Koster M. , Lolkje T.W.** The history of DES, lessons to be learned. *Pharm World Sci* 2005; 27: 139–143.
- [9]. **Daniels. S.-R., HUDSON J.-I., Horwitz R.-I.** Epidemiology of potential association between L-Tryptophane ingestion and Eosinophilia-Myalgia syndrome. *J CUn Epidemiol* 1995; 48 (12): 1413-1427.

- [10]. **Godeau P., Cherin P., Tellier P.** Hypertension artérielle pulmonaire et valvulopathies induites par les fenfluramines ? Hypothèses ou certitudes ? Mythe ou réalité ? Rev Méd Interne 1998 ; 19 : 700-3.
- [11]. **Vergely N., Leca V., Antoine J.-C., Germain N. , Khalfallah Y. , Estour B.** Rhabdomyolyse métabolique au cours d'un traitement par statine. La Revue de médecine interne 2009 ; 30 :711–713.
- [12]. **VIOXX** et complications cardiovasculaires : une affaire de famille ? Revue du Rhumatisme 2005 ; 72 : 1–3.
- [13]. **Vray M. , Szafir D. , Jaillon P.** Pharmacoépidémiologie : identification des besoins, bases de données, critères de qualité des études. Thérapie 2001 ; 56 (4) : 349-353.
- [14]. **Ferry S.** L'usage du médicament. Tec & Doc ; 2000.
- [15]. La lettre Arme-pharmacovigilance 1989-2003 Réflexions sur la pharmacoépidémiologie. ARME-Pharmacovigilance-Bordeaux ; 2004.
- [16]. **Crochard-Lacour A., Lelorier J.** Introduction à la pharmacoéconomie PUM ; 2000, p.12.
- [17]. **Béresniak A., Bouvenot G.** Utilisation de la pharmacoéconomie en antibiothérapie. Méd Mal Infect 2000 ; 30 : 133-40.
- [18]. **Valleron A.-J.** Epidémiologie humaine, conditions de son développement en France, et rôle des mathématiques. EDP Sciences ; 2006.
- [19]. La Loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. www.legifrance.gouv.fr

- [20]. **Fresson J., Zureik M., Bonaïti C.**, les membres du CCTIRS. La protection des données de santé en épidémiologie. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* 2010 ; 58 : S12.
- [21]. **Vulliet-Tavernier S.** La CNIL et la protection des données médicales nominatives. *Méd et Droit* 1996 ; 20 : 2-5.
- [22]. **Cherin P.** La Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL). *La Revue de Médecine Interne* 1997 ; 18 : 512.
- [23]. **Lechopier N.** Recherche et non-recherche. Les valeurs à l'œuvre dans l'évaluation des protocoles épidémiologiques. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* 2010 ; 58 : 41-48.
- [24]. **Claudot F., Fresson J., Coudane H., Guillemin F., Demoré B., Alla F.** Recherche en épidémiologie clinique : quelles règles appliquer ? *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* 2008 ; 56 : 63-70.
- [25]. **Claudot F., Alla F., Essevaz-Roulet M.** Aspects éthiques et réglementaires de la recherche en épidémiologie clinique. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* 2004 ; 52: 297-301.
- [26]. **www.legifrance.gouv.fr.** Code de la santé publique.
- [27]. Recommandations de déontologie et bonnes pratiques en épidémiologie (version France - 2007). *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* 2008 ; 56 : S121-S148.
- [28]. **www.irsc.ca.** Sélection de normes juridiques internationales et étrangères régissant la protection des renseignements personnels dans le contexte de la recherche en santé, Décembre 2001.

- [29]. **S.-J. Nass, L.-A. Levit, L.-O. Gostin.** Beyond the HIPAA Privacy Rule: Enhancing Privacy, Improving Health Through Research. Éd National Academies Press, 2009.
- [30]. **www.technologies.gov.ma.** Projet de Loi 08-09 relative à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel.
- [31]. Guidelines for good pharmacoepidemiology practices. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005; 14: 589-95.
- [32]. **www.chu-toulouse.fr.** Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique.
- [33]. **www.medramo.ac.ma.** Comité d'Ethique pour la Recherche Biomédicale, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat.
- [34]. **Abda N., Elrghazi K., Tachfouti N., Berrahou M., Nejari C.** La recherche clinique : qu'en est-il au Maroc ? *Revue d'Épidémiologie et de Santé* 2009 ; 57(Suppl 1) : S3.
- [35]. **Martin K., Latry P., Moride Y., Bégaud B.** Où trouver des données pour la pharmacoépidémiologie en France? *Revue d'épidémiologie et de Santé publique* 2007 ; 55 : 58-63.
- [36]. **Czernichow P., Chaperon J., Le Coutour X.** *Épidémiologie Abrégés. Connaissances et pratique* .Masson ; 2001.
- [37]. **Larrousse N., Innocenti E.** *Création de bases de données.* Pearson Education France ; 2006, p.2.

- [38]. **Moszer I.** Bases de données génomiques microbiennes : Principes, méthodes et applications. Annales de l'Institut Pasteur/Actualités 2002 ; 11 : 85-103.
- [39]. **Mouillet E.** La recherche bibliographique en médecine et santé publique: guide d'accès. Elsevier Masson ; 2005, p.43.
- [40]. **Dufour J.-C., Mancini J., Fieschi M.** Recherche de données factuelles. Journal de Chirurgie 2009 ; 146 :355—367.
- [41]. **www.inist.fr**
- [42]. **Péguiron F.** L'intelligence économique au service des acteurs de l'université : la question du partage de l'information sur les campus. L'Harmattan ; 2008, p.61.
- [43]. **www.bdsp.tm.fr**
- [44]. **Eveillard P., Hannedouche T.** Recherche bibliographique médicale avec Medline–Pubmed. Une approche pratique basée sur l'exemple. Néphrologie et Thérapeutique 2007 ; 3 : 475–485.
- [45]. **Clarkson J.-E., Bonetti D.** Dissemination of Cochrane Resources Beyond the Library. Journal of Evidence Based Dental Practice 2008; 8: 195-202.
- [46]. **www.hepatoweb.com.** Impact factor 2008.
- [47]. **www.irdes.fr.** Sources d'information et méthodologie de recherche documentaire

- [48]. **Chalumeau M., Gendrel D., Bréart G., Pons G.** Exemple de pharmaco-épidémiologie en pédiatrie hospitalière : tolérance des fluoroquinolones. Archives de pédiatrie 2004 ; 11 : 500-502.
- [49]. **Hennessy S.** Use of Health Care Databases in Pharmacoepidemiology. Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology 2006; 98: 311-313.
- [50]. **Strom B.-L., Velo G.-P., North Atlantic Treaty Organization, Scientific Affairs Division.** Pharmacoepidemiology studies using large databases. In: Drug epidemiology and post marketing surveillance. Springer ; 1992, p.68.
- [51]. **Bousquet P.J., Dreyfus I., Daures J.-P., Demoly P.** Observatoires de santé, observatoires du médicament, vigilance et registres. Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique 2004 ; 44 : 659-663.
- [52]. **Golberg M.** L'épidémiologie sans peine .2^{ème} édition .PUQ ; 1991.
- [53]. **www.capm.ma.** Bonnes pratiques de pharmacovigilance.
- [54]. **Cazaban M., Duffour J., Fabbro-Peray P.** Santé publique : Abrégés. Connaissances et pratique. Elsevier Masson ; 2005.
- [55]. **Malek K., Mino J.-C., Lacombe K.** Santé publique: médecine légale, médecine du travail. Estem ; 2000.
- [56]. **Czernichow P.** Santé et environnement, Maladies transmissibles. Elsevier Masson ; 2006.
- [57]. **Gachot B., Sabbah L., Autier J., Collectif, Kluger N.** Module 7: Santé et environnement-Maladies transmissibles. Estem ; 2004.
- [58]. **Dodge Y.** Premiers pas en statistique. 2^{ème} édition. Springer ; 2006.

- [59]. **Fourrier-Reglat A., Jutand M.-A, Dussaix A.-M.** Initiation aux méthodes de sondage : application à la pharmacoépidémiologie. Arme-Pharmacovigilance- Bordeaux ; 2006.
- [60]. **Py B.** La statistique sans formule mathématique. Pearson Education France ; 2007, p.25.
- [61]. **Ardilly P.** Les techniques de sondage. 2^{ème} édition. TECHNIP ; 2006.
- [62]. **LAURENT C., ETARD J.-F.** Le sondage en grappes : implications de la méthode d'analyse sur les conclusions de l'enquête. Rev Epidemiol Sante Publique 2005 ; 53 : 43-50.
- [63]. **Institut National d'Etudes Démographiques.** Les déterminants de la mortalité. INED ; 2002, p.29.
- [64]. Incidence et prévalence : Deux indicateurs exigeants. Revue du Rhumatisme 2005 ; 72 :7-9.
- [65]. **I.-DS.Silva.**Epidémiologie du cancer: principes et méthodes. IARC ; 1999.
- [66]. **Delepine, Catilina P.** Médecine et risque au travail: Guide du médecin en milieu de travail. Elsevier Masson ; 2009.
- [67]. **Blanchot-Isola C.** L'étude de cohorte ou de suivi. La Revue Sage-Femme 2008 ; 7 : 276—279.
- [68]. **Bégaud B., Chaslerie A., Fourrier A., Haramburu F., Miremont G.** Etudes de cohortes en pharmacovigilance. 2^{ème} édition. Arme-Pharmacovigilance Bordeaux ; 1995.

- [69]. **Bernard P.-M, Lapointe C.** Mesures statistiques en épidémiologie. PUQ ; 1987.
- [70]. **Bastuji-Garin S.** Notions d'épidémiologie utiles en dermatologie . EMC - Dermatologie-Cosmétologie 2005 ; 2 (3) : 119-131
- [71]. **Jolly D., Ankri J., Czernichow P., Guillemin F.** Lecture critique articles médicaux. Elsevier Masson ; 2009, p.4-5.
- [72]. **Gordis L.** Epidemiology. 4^{ème} édition.Elsevier Health Sciences ; 2009, p.204
- [73]. **Huguier M., Flahault A.** Biostatistiques au quotidien. 2^{ème} édition. Elsevier Masson ; 2003.
- [74]. **Bouyer J.** Méthodes statistiques: médecine-biologie. 2^{ème} édition. Estem ; 1996, p.79
- [75]. **Mélot C.** Qu'est ce qu'un intervalle de confiance ? Rev Mal Respir 2003 ; 20 : 599-601.
- [76]. **Dodge Y.** Statistique: dictionnaire encyclopédique. 2^{ème} édition. Springer ; 2004, p.466.
- [77]. **Ollivier L., Michel R., Spiegel A., Boutin J-P.** Les mesures d'associations en épidémiologie. Med Trop 2003 ; 63 : 75-78
- [78]. **Ollivier L., Michel R., Spiegel A., Boutin J-P.** Les mesures d'impact en épidémiologie. Med Trop 2004 ; 64 : 71-74.
- [79]. **Bousquet P.J., Bousquet J., Daures J.P, Demoly P.** Les principales études épidémiologiques d'observation. Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique 2004 ; 44 : 509-515.

- [80]. **Salmi L.-R.** Lecture critique et communication médicale scientifique: comment lire, présenter, rédiger et publier une étude clinique ou épidémiologique. Elsevier Masson ; 2002
- [81]. **Aviva Petrie, Caroline Sabin .** Medical statistics at a glance. 2^{ème} édition. Wiley-Blackwell; 2005, p. 40
- [82]. **Morabia A.** Risque relatif et Odds ratio. Rev Mal Respir 2003 ; 20 :757-9
- [83]. **Clavel J., Lacour B.** Méthodes épidémiologiques. In Epidémiologie des cancers de l'enfant. Springer ; 2009, p.130.
- [84]. **Duhaut P., Le Page L., Boutin D., Ducroix J.P.** Les grands types d'études cliniques 1 : de la description à l'analyse. La Revue de médecine interne 2006; 27:137–139.
- [85]. **Pearce N.** The use of beta agonists and the risk of death and near death from asthma. Journal of Clinical Epidemiology 2009; 62: 582-587.
- [86]. **Bonita R., Beaglehole R., Kjellström T., World Health Organization.** Basic epidemiology. 2ème édition. World Health Organization; 2006, p.41.
- [87]. **Suissa S.** Novel Approaches to Pharmacoepidemiology Study Design and Statistical Analysis. In :Textbook of pharmacoepidemiology. John Wiley and Sons; 2006.
- [88]. **R.M. Merrill.** Introduction to Epidemiology. 5ème edition .Jones and Bartlett Learning; 2009, p.195.
- [89]. **Salas M., Stricker B.** Research Methods for pharmacoepidemiology Studies. In: Essentials of Clinical Research.Springer; 2008.

- [90]. **Viboud C., Boëlle P.Y., Kelly J., Auquier A., Schlingmann J., Roujeau J.C., Flahault A.** Comparison of the statistical efficiency of case–crossover and case–control designs: Application to severe cutaneous adverse reactions. *Journal of Clinical Epidemiology* 2001; 54: 1218–1227.
- [91]. **M. S. Porta,** International Epidemiological Association. A dictionary of epidemiology. 5^{ème} édition. Oxford University Press US; 2008, p.17.
- [92]. **Szklo M., F. J. Nieto.** Epidemiology: beyond the basics .2^{ème} édition. Jones & Bartlett Learning; 2007, p.119.
- [93]. **Bourgard E., Demange V., Aubry C.** L'épidémiologie en santé au travail III : clés pour une lecture efficace d'études épidémiologiques analytiques. *Doc Med Trav*, 2008, 114, 174-188.
- [94]. **www.who.int/fr.** Série de rapports techniques : contraception orale et tumeurs.
- [95]. **Ringa V.** Femmes, médecins et ménopauses. 2^{ème} édition. Elsevier Masson ; 2003, p.12.
- [96]. **B. L. Strom, S. E. Kimmel .** Textbook of pharmacoepidemiology. John Wiley & Sons; 2006.
- [97]. La Standardisation: Une Méthode épidémiologique Classique pour la Comparaison des Taux. Extrait - *Bulletin Épidémiologique / Organisation panaméricaine de la Santé* 2002 ; 23 :1-5.
- [98]. **Preux P.M., Odermatt P., Perna A., Marin B., Vergnenègre A.** Qu'est-ce qu'une régression logistique ? *Rev Mal Respir* 2005 ; 22 : 159-62.

- [99]. **Mélot C.** Les analyses multivariées. Rev Mal Respir 2005 ; 22 :687-90.
- [100]. **Timisit J.-F, Alberti C., Chevet S.** Le modèle de COX. Rev Mal Respir 2005 ;22 :1058-64.
- [101]. **Bourgkard E., Demange V., Aubry C.** L'épidémiologie en santé au travail (II) : Étapes d'une étude épidémiologique en milieu professionnel. Doc Med Trav 2008; 113: 7-19.
- [102]. **Descatha A., Geoffroy-Perez B., Leclerc A., M. Goldberg M.** Enquêtes épidémiologiques en milieu de travail: quelques bases pour le médecin du Travail. Archives des maladies professionnelles et de l'environnement 2005;66(4):343-351.
- [103]. **Food and Agriculture Organization.** Conduite de petites enquêtes nutritionnelles: manuel de terrain. Food & Agriculture Org. ; 1992.
- [104]. **Bégaud B., Tubert-Bitter P., Manfredi R., Moride Y.** Taille d'échantillon nécessaire pour mettre en évidence une différence entre deux risques. In : Etudes de cohorte en pharmacovigilance. 2^{ème} édition. Arme-Pharmacovigilance Bordeaux ; 1995.
- [105]. **Riou B., Landaisz P.** Principes des tests d'hypothèse en statistique : α , β , p. Ann Fr Anesth Réanim 1998 ; 17 : 1168-80.
- [106]. **Strom Brian L.** Sample Size Considerations for Pharmacoepidemiology Studies. In: Textbook of Pharmacoepidemiology. John Wiley and Sons; 2006.
- [107]. **Strom Brian L.** The promise of Pharmacoepidemiology. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.1987;27:71-86.

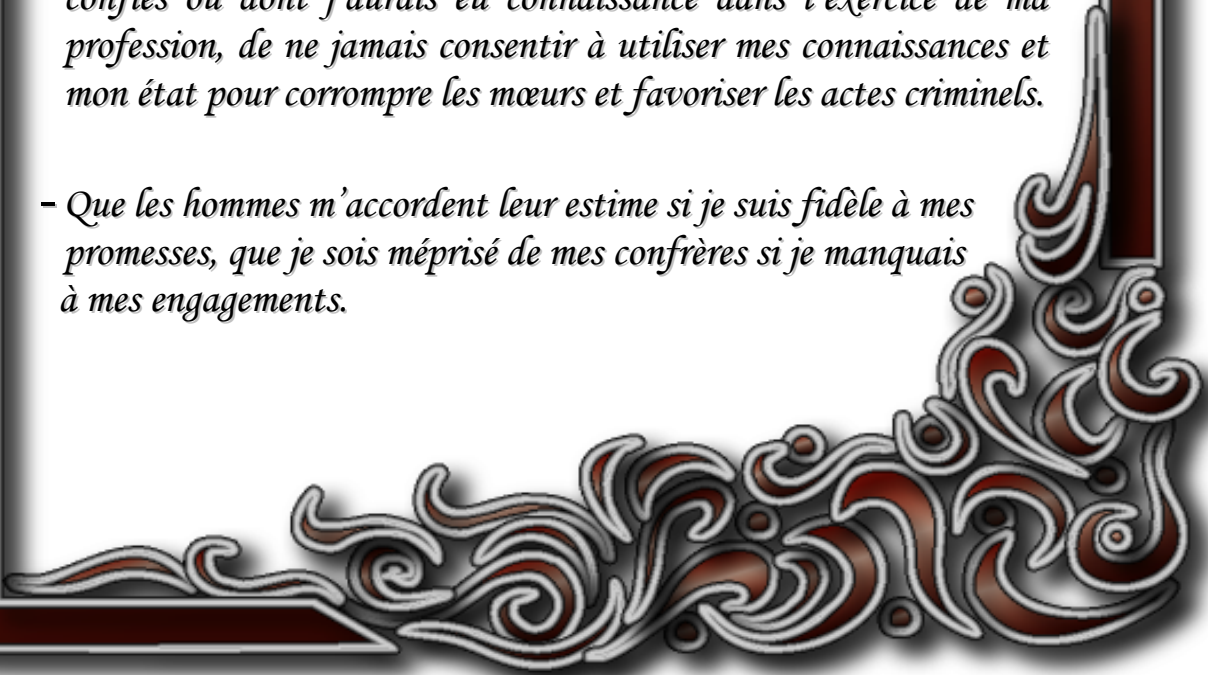
- [108].**Tuber-Bitter P. Manfredi R., Lellouch J., Begaud B.** Sample size calculations for risk equivalence testing in pharmacoepidemiology. *Journal of Clinical Epidemiology* 2000; 53:1268-1274.
- [109].**Schmidely N., Barleta M.-H., Chartiera M., Mariea P., Blinb P.** Impact du process de recrutement dans une étude pharmaco-épidémiologique sur la constitution de l'échantillon de médecins. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* 2007 ; 55: S16–S17.
- [110].**Housset B.** Apprentissage de l'exercice médical. 2^{ème} édition. Elsevier Masson ; 2008. p-45.
- [111].**Nguyen L., Raheison C., M.-C.Bozonnat, Lheureux M., Nocent C.,Tunon-de-Lara J.-M, Taytard A.** *Rev Mal Respir* 2003;20 :871-82.
- [112].**Gregg M.B.** *Field epidemiology*. 2^{ème} édition .Oxford University Press US ; 2002 .
- [113].**Russel A. Jones, Burnay N.** *Méthodes de recherche en sciences humaines*. De Boeck Université ; 1999, p-189.
- [114].**Nicholas Joseph Talley, G. Richard Locke, Yuri A. Saito.** *GI epidemiology* Wiley-Blackwell ; 2007.
- [115].**Kauffman F., Annesi-Maesano I., Liard R., Paty E., Faraldo B., Neukirch F. M.-H Dizier.** Construction et validation d'un questionnaire en épidémiologie respiratoire. *Rev Mal Respir* 2002; 19: 323-333.
- [116]. **www.inserm.fr.** Protocole d'étude épidémiologique Zofar .

- [117]. **Goldberg M., Zins M., Lert F.** Proposition pour la création d'une plateforme scientifique et technique pluri-organismes pour l'aide à la gestion de cohortes et de grandes enquêtes épidémiologiques. Projet Plastico 2007. www.inserm.fr
- [118]. **Papoz L.** Qualité des données dans les études épidémiologiques, *Gérontologie et société* 2001 ; 99 :25-36.
- [119]. **Altpeter E., Burnaud B., Capkun G., Al.** Bonnes pratiques en épidémiologie: Recommandations fondamentales. *Soz.-Präventivmed* 2005 ; 50 :20-23.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à législation en vigueur aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne pas dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

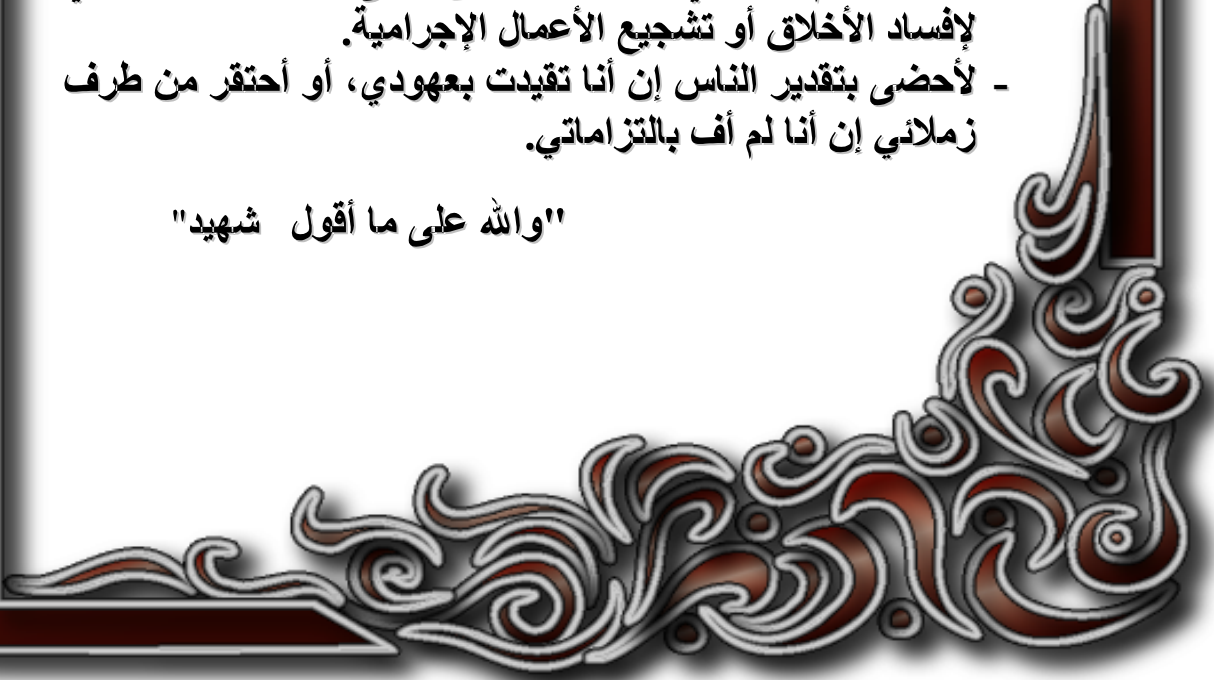
قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأحس بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"



**علم الوبائيات الدوائية:
قواعد وتطبيقات**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيدة: خلود بلعكيد

المزداة في: 06 يونيو 1985 بالدار البيضاء

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: علم الوبائيات الدوائية – دراسات معاينة.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

السيد: رضوان أبوقال

أستاذ في الإنعاش الطبي

السيد: يحيى الشراح

أستاذ في علم الصيدلة

السيدة: كاتم العلوي

أستاذة في علم الصيدلة

السيد: عبد الإله طريب

أستاذ في الصيدلة السريرية