



HAL
open science

Effets de classe médicamenteux : comparaison à partir des bases de pharmacovigilance

Amaury Humbert

► **To cite this version:**

Amaury Humbert. Effets de classe médicamenteux : comparaison à partir des bases de pharmacovigilance. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-03931096

HAL Id: dumas-03931096

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03931096>

Submitted on 9 Jan 2023

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

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



THESE

Pour l'obtention du Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

Effets de classe médicamenteux : comparaison à partir des bases de pharmacovigilance

Présentée par
HUMBERT Amaury

**Soutenue publiquement le 15 juin 2022
devant le jury composé de**

M. Michel BOULOUARD	Docteur en Pharmacie / Professeur des Universités / Faculté des Sciences Pharmaceutiques	Président du jury
Mme Sophie FEDRIZZI	Docteur en Pharmacie / Praticien hospitalier Centre Régional de Pharmacovigilance, CHU de Caen	Examineur
M. Edouard RUAULT	Docteur en Pharmacie / Pharmacien d'officine assistant	Examineur

Thèse dirigée par Sophie FEDRIZZI

LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS

Directeur de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques

Professeur Michel BOULOUARD

Assesseurs

Professeur Pascale SCHUMANN-BARD

Professeur Anne-Sophie VOISIN-CHIRET

Directrice administrative

Madame Sarah CHEMTOB

Directrice administrative adjointe

Madame Emmanuelle BOURDON

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BOULOUARD Michel	Physiologie, Pharmacologie
BUREAU Ronan	Biophysique,
Chémoinformatique	
COLLOT Valérie	Pharmacognosie
DALLEMAGNE Patrick	Chimie médicinale
DAUPHIN François	Physiologie, Pharmacologie
DELEPEE Raphaël	Chimie analytique
FABIS Frédéric	Chimie organique
FRERET Thomas	Physiologie, Pharmacologie
GARON David	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
GIARD Jean-Christophe	Bactériologie, Virologie
MALZERT-FREON Aurélie	Pharmacie galénique
ROCHAIS Christophe	Chimie organique
SCHUMANN-BARD Pascale	Physiologie, Pharmacologie
SICHEL François	Toxicologie
SOPKOVA Jana	Biophysique, Drug design
VOISIN-CHIRET Anne-Sophie	Chimie médicinale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

ANDRE Véronique – HDR	Biochimie, Toxicologie
BOUET Valentine – HDR	Physiologie, Pharmacologie
CAILLY Thomas – HDR	Chimie bio-inorganique, Chimie organique
DENOYELLE Christophe – HDR	Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie, Cancérologie

DHALLUIN Anne	Bactériologie, Virologie, Immunologie
ELDIN de PECOULAS Philippe – HDR	Parasitologie, Mycologie médicale
GROO Anne-Claire	Pharmacie galénique
KIEFFER Charline	Chimie médicinale
KRIEGER Sophie (Praticien hospitalier) – HDR	Biologie clinique
LAPORTE-WOJCIK Catherine	Chimie bio-inorganique
LEBAILLY Pierre – HDR	Santé publique
LECHEVREL Mathilde – HDR	Toxicologie
LEGER Marianne	Physiologie, Pharmacologie
LEPAILLEUR Alban – HDR	Modélisation moléculaire
N'DIAYE Monique	Parasitologie, Mycologie médicale, Biochimie clinique
PAIZANIS Eleni	Physiologie, Pharmacologie
PEREIRA-ROSENFELD Maria de Fatima	Chimie organique et thérapeutique
POTTIER Ivannah	Chimie et toxicologie analytiques
PREVOST Virginie – HDR	Chimie analytique, Nutrition, Education thérapeutique du patient
QUINTIN Jérôme	Pharmacognosie
RIOULT Jean-Philippe	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
SINCE Marc	Chimie analytique
VILLEDIEU Marie – HDR	Biologie et thérapies innovantes des cancers
<u>PROFESSEUR AGREGE (PRAG)</u>	
PRICOT Sophie	Anglais
<u>PERSONNEL ASSOCIE A TEMPS PARTIEL (PAST)</u>	
SAINT-LORANT Guillaume	Pharmacie clinique
SEDILLO Patrick	Pharmacie officinale
RICHARD Estelle	Pharmacie officinale
<u>ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE</u>	
JOURDAN Jean-Pierre	

Enseignants titulaires du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Remerciements

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur **Michel Boulouard** , vous me faites l'honneur de présider le jury de ma thèse et de juger mon travail. Soyez assuré de mon profond respect et de mes plus sincères remerciements.

Madame le Docteur **Sophie Fedrizzi**, je tiens tout particulièrement à te remercier d'avoir accepté de diriger ma thèse malgré les quelques retournements de situation qu'il y a eu. Un grand merci pour ta patience et ton écoute. Ne change rien.

Monsieur le Docteur en pharmacie d'officine **Edouard Ruault**, en somme MERCI d'avoir accepté d'être dans ce jury et de porter autant d'intérêt à ce travail.

Aux équipes avec lesquelles j'ai travaillé,

A celle de la pharmacie Villedieu, Pharmacie de St-Vigor, Pharmacie Decoutère et la grande pharmacie de Cerisy la Forêt, merci d'avoir pu m'apporter votre savoir et votre bonne humeur.

A l'ensemble de l'équipe du CRPV de Caen, merci de m'avoir fait découvrir cette discipline très intéressante.

A ma famille,

Maman, merci pour ton soutien sans faille tout au long de mes études. Toujours prête à nous rendre service et nous soutenir dans les moments plus difficiles. Ton courage à toujours été un exemple pour moi.

Papa, même si tu nous disais de ne pas faire ce métier, malheureusement pour toi, tu as su me le faire apprécier. Et non, je ne serai pas boucher comme tu l'espérais 😊

Merci de m'avoir épaulé et guidé durant toutes ces années. Et encore désolé pour toutes les derouillées que tu as prise au tennis.

Corinne, merci d'être la super « belle-mère » que tu es. Merci d'avoir été toujours présente et attentionnée. Toi aussi, comme le Padre tu m'as fait aimer ce beau métier, merci de m'apporter ton expérience professionnelle.

Eric, je suis toujours autant impressionné par ton courage au travail : RESPECT. Merci pour tout ce que tu m'as apporté ! Mon seul regret : tout dégoût pour l'Olympique Lyonnais.

A Marine, Steph Snow, Marius et Juliette, vous êtes une superbe famille. Restez comme vous êtes.

A Mathis et Nathan, je suis très fière de vous deux. Vous êtes des supers frères.

A Papy Alain et Mamie Nicole, je ne pouvais pas espérer mieux que de vous avoir comme grands-parents. Toujours disponibles et à l'écoute, toujours prêt à nous remettre une frite de frite et une vingt-quatrième d'œufs. Merci d'avoir fait tout votre possible pour nous.

A Papy Guy et Mamie Titi, merci pour votre soutien et votre bonne humeur. Toujours un plaisir de partager des moments avec vous.

A la famille Danos (Gilles, Catherine, Marie et Tito, Clara et Eli) merci pour votre gentillesse et votre soutien tout au long de nos études. Encore merci Clara pour la traduction.

A mes Amis,

Au caporal, sergent-chef de la photocopieuse de la 14ème division des sapeurs-pompiers de Coquerie et de Balléré, une sacrée belle rencontre que j'ai fait là ! Promis on y retournera voir le videur qui t'a refoulé sur le Port... Colère que t'étais ce jour là ! Et à la santé du con qui paies, tu me dois un évier.

Je ne peux qu'ensuite citer ton bout de femme comme tu l'appelles, un grand merci pour ton hébergement gracieusement offert pendant nos études. Encore désolé pour les paillasons et les fleurs... et désolé de t'avoir battu en chimie gé.

A mon toto (allergique à la mayo de père en fils), toujours présent pour partir guster par tout temps. Merci pour les soirées à rentrer déchenillés. Que des bons moments passés avec toi. Je te souhaite le meilleur.

Aux membres de la BAC (Germain, François et Toto), vous m'avez toujours fait rêver lors de nos interventions. Merci pour ces années de services.

A Juju et Robin, Merluce et Mel, Danaë et François, Mathilde et Gregoose, merci pour tous les bons moments passés ensemble.

Et Enfin à la team Médecine,

Clément (le méchant bouc) et Margot qui célèbrent aujourd'hui leur sixième année de mariage guestié. Benji de Faltri, Mogwane (tite sœur) et ruben adhésif, Sebite et Margaux, Aline (qui confond l'alcool et l'eau) et Dad'ju, Patchi et la grand (rat)Mucho Merci pour tous ces bons et beaux moments passés ensembles.

A ma Lulu d'amour, la meilleure pour la fin,

Aucun regret, j'ai bien fait de ne rien lâcher lors de cette fameuse soirée à « la brouette fleurie »... Une tite femme en or que j'ai déniché. Je suis si fière de toi, ma grande pharmacienne hospitalière. Muchas Gracias pour le bonheur que m'apportes au quotidien. Je t'aime fort.

Table des matières

1. ORGANISATION DE LA PHARMACOVIGILANCE EN FRANCE	16
1.1. QUI PEUT SIGNALER?	16
1.2. COMMENT SIGNALER?	18
1.3. ANALYSE DES DECLARATIONS	18
1.4. IMPUTABILITE INTRINSEQUE	18
1.5. IMPUTABILITE EXTRINSEQUE	20
1.6. DEVENIR DES DECLARATIONS	23
2. ORGANISATION DE LA PHARMACOVIGILANCE AUX ETATS-UNIS.....	24
3. LES INHIBITEURS DE L'ENZYMES DE CONVERSION (IEC)	25
3.1. NOMBRE DE PATIENTS TRAITES PAR IEC	25
3.2. FONCTIONNEMENT DU SYSTEME RENINE ANGIOTENSINE ALDOSTERONE (SRAA).....	26
3.3. L'ENZYMES DE CONVERSION	27
3.4. MECANISME D'ACTION.....	28
3.5. PHARMACOCINETIQUE	28
3.6. INDICATIONS.....	28
3.7. EFFETS INDESIRABLES	32
3.8. LA TOUX	33
3.9. ANGIOEDEME	35
4. LES STATINES.....	37
4.1. MECANISME D'ACTION.....	37
4.2. PHARMACOCINETIQUE	38
4.3. INDICATIONS.....	39
4.4. EFFETS INDESIRABLES	41
5. OBJECTIF PRINCIPAL.....	42
6. MATERIEL ET METHODE	42
7. RESULTATS	44
7.1. TOUX SOUS IEC.....	44
7.2. ANGIOEDEME SOUS IEC	53
7.3. MYALGIE SOUS INHIBITEURS DE L'HMG-COA REDUCTASE	62

8. DISCUSSION	75
8.1. LE NOMBRE DE CONSOMMANTS	75
8.2. LE NOMBRE DE NOTIFICATION	76
9. CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	79
10. BIBLIOGRAPHIE.....	80

Liste des abréviations :

ADME : Absorption, Distribution, Métabolisation et Elimination

AT I : Angiotensine I

AT II : Angiotensine II

ATP : Adénosine TriPhosphate

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AO : Angioœdème

ATC: Anatomique, Thérapeutique, Chimique

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BK : Bradykinine

CML : Cellule Musculaire Lisse

CPK : Creatine Phospho Kinase

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

CSP : Code de la Santé Publique

DDL : Degré de Liberté

EI : Effets Indésirable

EIG : Evènement Indésirable Grave

E-U : Etats-Unis

FAERS : FDA Adverse Event Reporting Systems

FDA : Food and Drug Administration

HAS : Haute autorité de Santé

HLT : High Level Term

HLGT : High Level Group Term

IDM : Infarctus du Myocarde

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

LLT : Lowest Level Term

LDL : Low Density Lipoprotein

MeDRA : Medical Dictionary for Regulatory

NO: Monoxyde d'Azote

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PT : Preferred Term

KHBM : Kalicréine de Haut Poids Moléculaire

KPBM : Kalicréine de Bas Poids Moléculaire

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SOC : System Organ Class

SRAA : Système Rénine Angiotensine Aldostérone

TG : triglycérides

Liste des figures

Figure 1 Champs d'application de la pharmacovigilance.....	15
Figure 2- Organisation de la pharmacovigilance en France	16
Figure 3 Fréquence des déclarations en fonction de la profession en France (source Vigibase)	17
Figure 4 Tableau de décision des critères chronologiques, sémiologiques et score d'imputabilité intrinsèque.....	19
Figure 5 Organisation pharmacovigilance aux E-U.....	24
Figure 6 Fonctionnement du SRAA (source pharmacomédicale)	27
Figure 7 Recommandation de la prise de l'insuffisance cardiaque chronique selon Vidal Recos.....	30
Figure 8 Effets indésirables les plus fréquents dans le monde avec les IEC. Données de Vigibase.....	32
Figure 9 Prise en charge thérapeutique des dyslipidémies (source vidalrecos).....	40
Figure 10 Effets indésirables les plus rapportés sous Statine (source Vigibase)	41
Figure 11 Notification de la survenue de toux sous IEC en France entre 2016 et 2018	44
Figure 12 Taux de notification par année et par molécule en France	46
Figure 13 Taux de notifications moyen par molécule.....	47
Figure 14 Nombre de notification par molécule aux E-U	50
Figure 15 Représentation du taux de notification par année et par molécule.....	51
Figure 16 Taux moyen de notification de toux par molécule au E-U.....	52
Figure 17 Pourcentage de déclaration d'AO par IEC	53
Figure 18 Nombre de notification par molécule.....	54
Figure 19 Taux de notification par année et par molécule.....	55

Figure 20 Taux de notification moyen en France en fonction de l'IEC prescrit	56
Figure 21 Nombre de déclaration par molécule aux Etats-Unis sur la période d'étude	58
Figure 22 Taux de notification par année et par molécule.....	59
Figure 23 Taux de notification moyen d'AO en fonction de l'IEC consommé	60
Figure 24 Pourcentage de déclaration de myalgie pour chaque statine en France depuis le début de leur commercialisation (source Vigibase)	64
Figure 25 Notification par molécule en France entre 2016 et 2018	66
Figure 26 Représentation du taux de notification par molécule sur la période 2016 à 2018	67
Figure 27 Taux de notification moyen par molécule	68
Figure 28 Nombre de notification par molécule et par molécule	71
Figure 29 Taux de notification par molécule et par année.....	72
Figure 30 Taux de notification de myalgie en fonction de la statine consommée	73

Liste des tableaux

Tableau 1 Définition du score bibliographique	20
Tableau 2 Critères de gravité des EI	21
Tableau 3 Nombre de consommateurs en France par molécule.....	25
Tableau 4 AMM des IEC par molécule	29
Tableau 5 Exemple d'association des IEC	31
Tableau 6 Profils pharmacocinétiques des statines	38
Tableau 7 Comparaison du nombre moyen de cas de toux sous IEC	48
Tableau 8 Nombre de consommateurs aux E-U	49
Tableau 9 Comparaison du nombre moyen de cas par molécule aux E-U.....	52

Tableau 10 Nombre de cas moyen en fonction de l'IEC consommé	57
Tableau 11 Comparaison du nombre de cas moyen après la prise d'IEC	61
Tableau 12 Definition des SMAS selon l'American college of cardiology	62
Tableau 13 Nombre de consommant par molécule et par année en France.....	65
Tableau 14 Comparaison du nombre de cas moyen	69
Tableau 15 Nombre de consommant par molécule et par année au E-U	70
Tableau 16 Comparaison du nombre moyen de cas et de non cas au EU.....	74

Introduction :

Ces dernières années, la survenue d'un effet indésirable dû à la prise d'une substance médicamenteuse représente une part non négligeable des hospitalisations. Une étude menée en 2008 a montré que 5,3% des séjours à l'hôpital étaient liés à l'apparition d'un Effet Indésirable (EI) (1). En 2020, environ un quart des effets indésirables déclarés ont mené à une hospitalisation ou à la prolongation d'une hospitalisation (2). Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), dans certains pays, les réactions indésirables liées aux médicaments sont une cause importante de mortalité. Parmi les molécules les plus fréquemment incriminées dans les notifications de pharmacovigilance on retrouve notamment des molécules très fréquemment prescrites telles que le paracétamol, la levothyroxine ou encore l'acide acétylsalicylique (2).

L'OMS définit le terme « effet indésirable » comme étant la survenue non voulue et nocive d'un événement suite à la prise d'un médicament. Il se produit aux doses normalement utilisées chez l'homme que ce soit pour la prophylaxie, le traitement ou le diagnostic d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique.

La pharmacovigilance est une discipline ayant pour objectif de sécuriser l'utilisation des médicaments en France, en Europe et dans le monde. Depuis 1967, plus de 26 000 000 de cas ont été saisis dans Vigibase, base de données mondiale de pharmacovigilance.

Le champ d'application de la pharmacovigilance est large et s'applique aux produits suivants (figure 1) :

- Pour les médicaments et produits devant faire l'objet de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) prévue par [l'article L. 5121-8](#)
- Pour les médicaments sous ATU (mentionnés à [l'article L. 5121-12](#)),)
- Pour les médicaments homéopathiques mentionnés à [l'article L. 5121-13](#)
- Pour les médicaments traditionnels à base de plantes, mentionnés à [l'article L. 5121-14-1](#)
- Pour les produits de contraste
- Pour les allergènes préparés spécialement pour un seul individu mentionné à [l'article L. 4211-6](#).

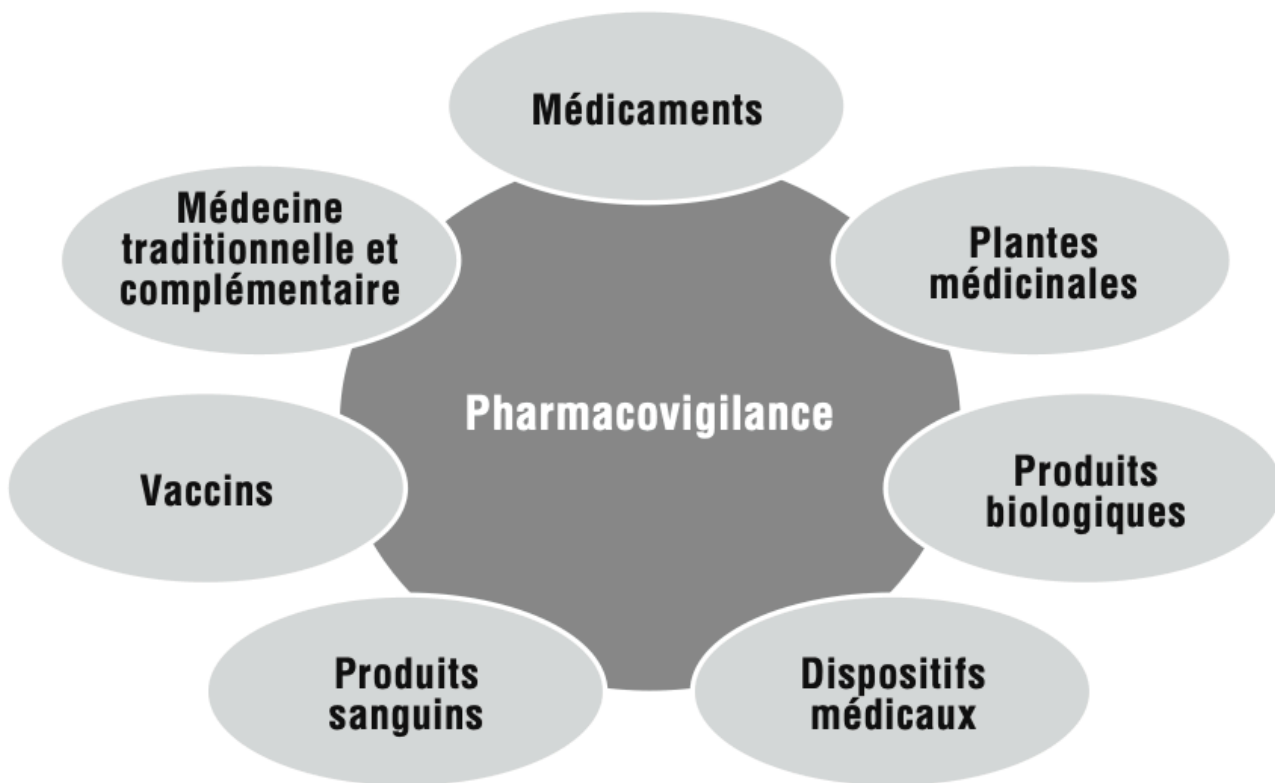


Figure 1 Champs d'application de la pharmacovigilance

1. Organisation de la pharmacovigilance en France

En France, la pharmacovigilance est une discipline organisée à différentes échelles comme nous le montre la figure 2 :

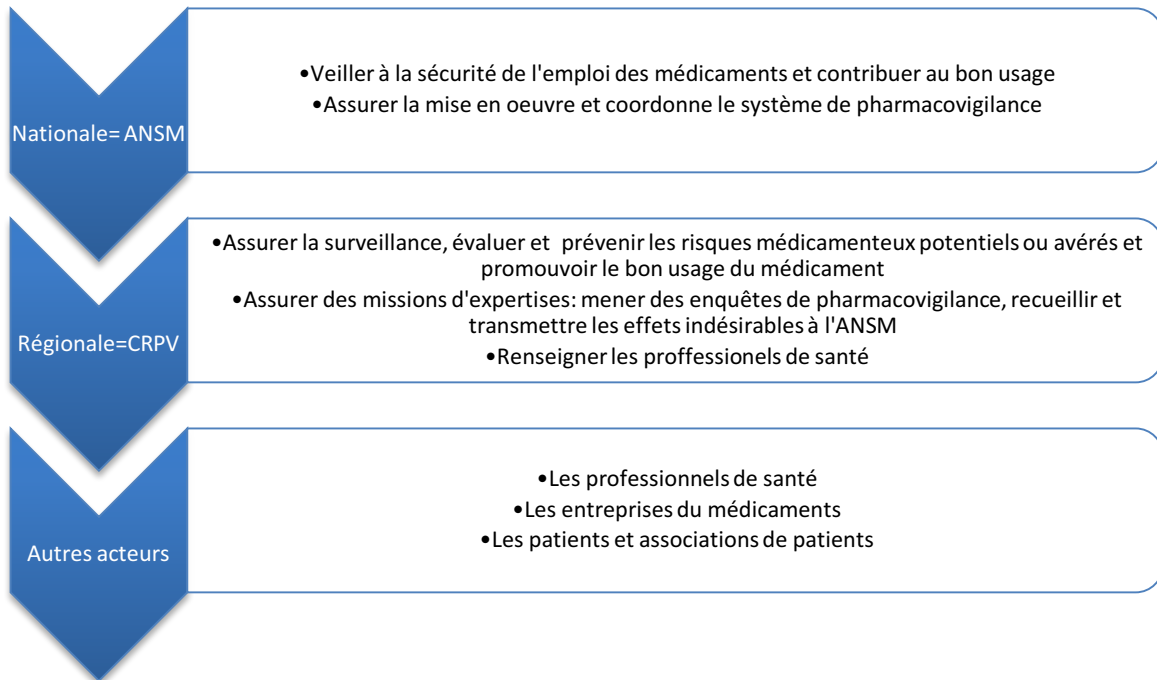


Figure 2- Organisation de la pharmacovigilance en France

Il existe en France 31 Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) répartis sur tout le territoire travaillant en réseau, le Réseau Français des CRPV (<https://www.rfcrpv.fr>).

1.1. Qui peut signaler?

En France, la déclaration des effets indésirables est régie par les articles R.5121-150 à R.5121-180 du Code de la Santé Publique (CSP) : « Le médecin, le chirurgien-dentiste, la sage-femme ou le pharmacien déclare immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou à un produit mentionné à l'article [R. 5121-150](#), dont il a connaissance, au Centre Régional de Pharmacovigilance».

Les patients peuvent signaler directement au CRPV l'apparition d'éventuels effets indésirables suite à la prise de médicaments.

Comme le montre la figure 3, la plupart des déclarations ont été faites par les médecins, les patients ou associations de patients et les pharmaciens (2).

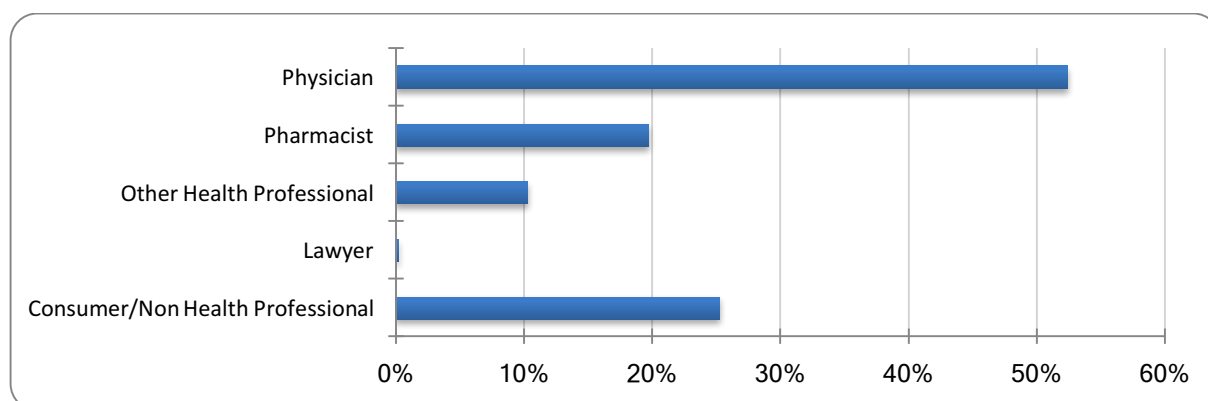


Figure 3 Fréquence des déclarations en fonction de la profession en France (source Vigibase)

La déclaration des effets indésirables est obligatoire pour les professionnels de santé et doit se faire dans les plus brefs délais. Les entreprises pharmaceutiques ont elles aussi l'obligation de signaler tout effet indésirable dans les 15 jours s'il s'agit d'un événement indésirable grave ou dans les 90 jours s'il s'agit d'un EI non grave.

Un Effet Indésirable Grave (EIG) est défini et cité dans le décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012 comme étant « un effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importantes ou durables, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale »

1.2. Comment signaler?

Le signalement des effets indésirables au CRPV peut se faire de différentes manières :

- Appel au CRPV de sa région qui prend en compte la déclaration.
- Par courrier au CRPV.
- Sur papier libre adressé au CRPV.
- Via le formulaire disponible sur le site de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr/documents/referance/declarer-un-effet-indesirable>
- Sur le site du ministère via le portail de signalement des événements indésirables graves : Signalement-sante.gouv.fr.

1.3. Analyse des déclarations

Les déclarations de pharmacovigilance sont analysées et documentées. La méthode Begaud (3), basée sur des critères chronologiques, sémiologiques et bibliographiques permet d'établir un score d'imputabilité (4). On distingue l'imputabilité intrinsèque de l'imputabilité extrinsèque :

- Imputabilité intrinsèque : relation de cause à effet entre la survenue d'un effet indésirable et la prise de médicament. Elle est basée sur 3 critères chronologiques et 4 critères sémiologiques.
- Imputabilité extrinsèque : recherche bibliographique et croisement avec les cas enregistrés dans les bases de pharmacovigilance.

1.4. Imputabilité intrinsèque

Les critères chronologiques prennent en compte :

- Le délai de survenue de l'effet indésirable : C
 - L'évolution à l'arrêt du médicament :
 - L'effet lors d'une éventuelle réintroduction : R
- Permet d'obtenir un score chronologique C : C0 (exclue) à C3 (fortement vraisemblable)

Les critères sémiologiques sont basés sur :

- Les signes cliniques évocateurs.
- Les facteurs favorisants éventuels.
- D'autres étiologies non médicamenteuses.
- La réalisation d'examens complémentaires spécifiques fiable : L

→ Permet d'obtenir un score sémiologique S : S1 (douteuse) à S3 (vraisemblable)

Le croisement des scores chronologiques et sémiologiques permet d'obtenir l'imputabilité intrinsèque I (figure 4) :

- I0= exclue
- I1= possible
- I2= plausible
- I3= vraisemblable
- I4= très vraisemblable

METHODE D'IMPUTABILITE DES EFFETS INDESIRABLES MEDICAMENTEUX

Tableau I : Table de décision des critères chronologiques

Administration du médicament*	Apparition de l'évènement					
	Délai très suggestif		Délai compatible		Délai incompatible	
Arrêt du médicament **	Réadministration du médicament *** (R)					
	R(+)	R(0)	R(-)	R(+)	R(0)	R(-)
Evolution suggestive: régression de l'évènement coïncidant avec cet arrêt **	C3	C3	C1	C3	C2	C1
	C3	C2	C1	C3	C1	C1
	C1	C1	C1	C1	C1	C1
Evolution non concluante: régression paraissant au contraire plus spontanée ou provoquée par un traitement symptomatique non spécifique réputé efficace sur ces troubles ou évolution incertaine, ou malade insuffisante, de lésions de type irréversible (ou médicament arrêté)						
Evolution non suggestive: absence de régression d'un évènement de type réversible (ou régression complète malgré la poursuite du médicament)						

Tableau II : score sémiologique

Sémiologie (clinique et paraclinique)	Evocatrice du rôle de ce médicament (et/ou facteur très favorisant bien validé)			Autres éventualités sémiologiques		
Autre explication non médicamenteuse	Examen complémentaire spécifique fiable (L)					
	L(+)	L(0)	L(-)	L(+)	L(0)	L(-)
Absence (après bilan approprié)	S3	S3	S1	S3	S2	S1
Possible (non recherchée ou présente)	S3	S2	S1	S3	S1	S1

Tableau III : score d'imputabilité intrinsèque

Chronologie	Sémiologie		
	S1	S2	S3
C0	I0	I0	I0
C1	I1	I1	I2
C2	I1	I2	I3
C3	I3	I3	I4

Figure 4 Tableau de décision des critères chronologiques, sémiologiques et score d'imputabilité intrinsèque

1.5. Imputabilité extrinsèque

La recherche bibliographique et l'interrogation des différentes bases de pharmacovigilance permettent de déterminer l'imputabilité extrinsèque.

Critère bibliographique	
B3 : Effet notoire/décrit	Référencé dans les ouvrages de référence (RCP, Vidal, Martindale...
B2 : Effet non notoire dans les documents usuels	Publié à une ou deux reprises avec une séméiologie différente ou un médicament voisin.
B1 : effet non décrit	Non décrit dans la littérature.
B0 : effet non décrit	Non décrit après recherche exhaustive dans la littérature.

Tableau 1 Définition du score bibliographique

1.5.1 Classification

Il existe une classification des différents effets indésirables basée sur la :

- Prévisibilité
- Gravité
- Fréquence

L'effet est dit de type A lorsqu'il est prévisible c'est à dire lié aux propriétés pharmacologiques, connues lors de la mise sur le marché du médicament et rapporté dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du médicament.

Il est dit de type B lorsqu'il est imprévisible : la nature, la sévérité ou encore l'évolution ne correspondent pas à celle mentionnée dans les RCP.

1.5.2 Gravité

La classification de l'effet indésirable peut être faite selon la sévérité du trouble qu'il va entraîner :

<u>Gravité</u>	<u>Description</u>	<u>Exemple</u>
Légère	Réaction légère qui n'entraîne pas d'hospitalisation ou ne prolonge pas une hospitalisation. L'arrêt du médicament n'est pas nécessaire.	Somnolence sous Oxoméazine
Modérée	Prolongation d'une hospitalisation. L'effet n'est ni grave, ni léger. L'arrêt du médicament est recommandé.	Toux sous Ramipril
Grave	La vie du patient est en danger et nécessite l'arrêt du médicament avec traitement spécifique de l'EI. Il peut y avoir des séquelles graves ou une incapacité totale et durable.	Hémorragie sous Apixaban
Létale	Décès du patient.	Choc anaphylactique sous Amoxicilline

Tableau 2 Critères de gravité des EI

1.5.3 Fréquence d'apparition

Les EI peuvent être aussi classés selon leur fréquence d'apparition :

- Très fréquent $\geq 1/10$
- Fréquent $\geq 1/100$
- Peu fréquent $\geq 1/1\ 000$
- Rare $\geq 1/10\ 000$
- Très rare $\geq 1/100\ 000$

Cette classification est obligatoire et doit apparaître dans le RCP des médicaments.

Les EI recueillis au sein des CRPV sont codés selon le dictionnaire MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory). Cette classification se décompose en 5 niveaux (5) :

- **SOC** : System Organ Class : représente le concept le plus large pour l'extraction des données.
- **PT** : Preferred Term : descripteur distinct ou concept médical unique.
- **HLT** : High Level Term : catégorie à laquelle sont liés les PT selon des critères anatomiques, pathologiques, physiologiques, étiologiques ou fonctionnels.
- **HLGT** : High Level Group Term : regroupe un ensemble de HLT.
- **LLT** : Lowest Level Term : niveau le plus bas en terminologie, relié à un seul PT.

Cette classification universelle permet de coder tous les effets indésirables afin de pouvoir ensuite les exploiter. La classification internationale Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC) est reconnue par l'OMS. Elle permet la répartition des médicaments à partir de 14 classes Anatomiques :

- A : Voie digestive et métabolisme
- B : Sang et organes hématopoïétiques
- C : Système cardiovasculaire
- D : Médicament dermatologique
- G : Système génito-urinaire et hormone
- H : Hormone Systémique, hormones sexuelles exclues
- J : Anti-infectieux généraux à usage systémique
- L : Antinéoplasique et Immunomodulateur
- M : Muscle et squelette
- N : Système Nerveux
- P : Antiparasitaire, insecticides
- R : Système respiratoire
- S : Organes sensoriels
- V : Divers

1.6. Devenir des déclarations

Chaque déclaration faite au CRPV est enregistrée dans une base de données française. Cette base communique avec les systèmes de surveillance européens de pharmacovigilance (Eudravigilance) et la base de l'OMS (Vigibase). Les cas sont ensuite transmis sous forme de rapport de cas individuel de sécurité.

La compilation des différentes bases, alimentées par un grand nombre de pays permet d'alerter les autorités compétentes lors de la survenue de pic de signalement d'effets indésirables.

2. Organisation de la pharmacovigilance aux Etats-Unis

Depuis 1993, l'organisation de la pharmacovigilance aux Etats-Unis est proche de celle de la France (Figure 5). En effet, devant la sous notification des évènements indésirables graves (99%), la Food and Drug Administration (FDA) a mis en place un système de notifications encadrée appelé MEDWatch.

Ce système de notification basé sur la déclaration volontaire permet aux professionnels de santé, patients, consommateurs, et industriels de rapporter plus facilement à la FDA, la survenue d'évènements indésirables potentiellement liés à la prise d'un médicament, d'un dispositif de diagnostic *in vitro*, d'un dispositif médical, d'un complément alimentaire, d'un produit cosmétique ou encore lié à la prise de nourriture ou additifs gérés par la FDA. Il est aussi possible de notifier aux industriels les cas de pharmacovigilance. Ces cas sont ensuite rapportés par les industriels à la FDA. Ils sont analysés afin de déterminer si la survenue de l'EI peut être en lien avec la prise du produit rapporté. L'objectif est de pouvoir surveiller et émettre des alertes sanitaires si la notification d'un produit devient trop importante. Les cas sont ensuite collectés dans la base publique FDA Adverse Event Reporting Systems (FAERS). Elle réunit tous les cas notifiés et permet à n'importe qui de rechercher une information sur la causalité entre la survenue d'un évènement indésirable et la prise d'un ou plusieurs produits gérés par la FDA (médicament, compléments alimentaires, produits cosmétiques ...)

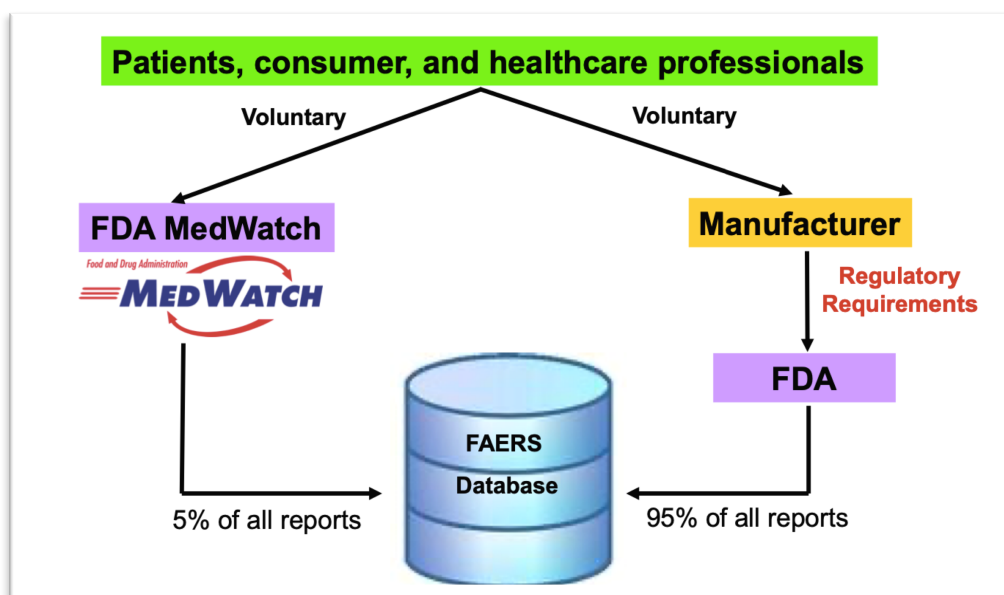


Figure 5 Organisation pharmacovigilance aux E-U

3. Les Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)

3.1. Nombre de patients traités par IEC

Entre 2016 et 2018 plus de 9 millions de patients ont été traités par IEC en ville (via le circuit officinal). Neuf IEC sont principalement utilisés en France: Ramipril, Perindopril, Captopril, Trandolapril, Fosinopril, Lisinopril, Enalapril, Zofenopril, Quinapril.

La répartition du nombre de consommateurs est présentée dans le tableau 3.

Molécule	Année	Nombre de consommateurs
Ramipril	2018	1 398 193
	2017	1 376 680
	2016	1 326 494
Enalapril	2018	189 282
	2017	192 794
	2016	192 143
Lisinopril	2018	87 539
	2017	94 543
	2016	1 005 70
Captopril	2018	24 154
	2017	26 545
	2016	30 289
Perindopril	2018	1 167 413
	2017	1 175 676
	2016	1 161 618
Fosinopril	2018	29 473
	2017	34 991
	2016	38 483
Trandolapril	2018	53 849
	2017	58 653
	2016	67 231
Quinapril	2018	15 046
	2017	19 946
	2016	19 217
Benazepril	2018	14 148
	2017	14 572
	2016	16 709

Tableau 3 Nombre de consommateurs en France par molécule

Entre 2016 et 2018, la consommation des IEC est en augmentation de plus 8%. Le nombre de consommant n'est pas le même entre chaque représentant de la classe. Le Ramipril et le Perindopril sont les deux molécules les plus prescrites.

Le Ramipril est la seule molécule dont la consommation a augmenté entre 2016 et 2018. Le Perindopril a un nombre de consommant qui varie avec une augmentation entre 2016 et 2017 mais une diminution entre 2017 et 2018. Les autres molécules voient leur nombre de consommant diminuer sur la période de 2016 à 2018.

3.2. Fonctionnement du Système Rénine Angiotensine Aldostérone (SRAA)

Le SRAA est un mécanisme permettant la régulation de la pression sanguine et du flux sanguin rénal (figure 6). Ce système physiologique a été découvert en 1893 par Robert Tigersedt.

Une diminution de la perfusion rénale entraîne la sécrétion de rénine par les cellules juxtaglomérulaires. La rénine est une enzyme permettant la transformation de l'angiotensinogène produit dans le foie en Angiotensine I (AT I), ayant des propriétés vasoconstrictrices. L'angiotensine I est ensuite métabolisé en Angiotensine II (AT II) au niveau des poumons par l'intermédiaire de l'enzyme de conversion.

L'angiotensine II a deux effets majeurs de part:

- Sa fixation au niveau des récepteurs à l'AT I et II situés au niveau de l'endothélium vasculaire
- La libération d'aldostérone qu'elle va entraîner

La fixation de l'AT II au niveau des récepteurs à l'angiotensine I entraîne une stimulation du système sympathique, la prolifération des cellules musculaires lisses (CML) ainsi qu'une vasoconstriction ayant pour conséquence d'augmenter la pression sanguine. En parallèle, la fixation sur les récepteurs à l'AT II va entraîner une vasodilatation par l'intermédiaire du monoxyde d'azote (NO) ainsi qu'un effet antiprolifératif des cellules musculaires lisses (CML). L'angiotensine II a aussi un effet sur le processus inflammatoire.(6)(7)(8).

La libération d'aldostérone entraîne une activation des pompes sodium-potassium Adénosine TriPhosphate (ATP)-dépendantes entraînant une rétention de sodium, une

déplétion de potassium et conduisant à une augmentation du volume plasmatique et donc de la pression artérielle.

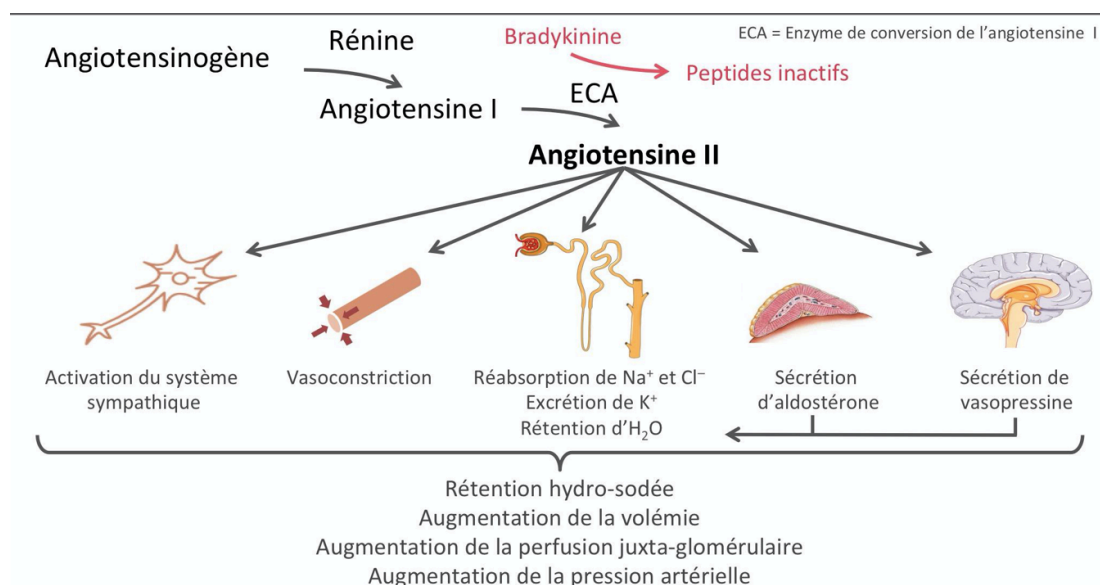


Figure 6 Fonctionnement du SRAA (source pharmacomédicale)

3.3. L'enzyme de conversion

L'enzyme de conversion appartient à la famille des métallopeptidases, c'est une carbopeptidase. Elle est localisée principalement au niveau des membranes des cellules endothéliales, dans les cellules épithéliales ou neuro-épithéliales. Son action principale est de cliver la partie C-terminale de l'angiotensine I (décapeptide). Ce clivage donne alors naissance à l'angiotensine II (octapeptide) responsable des effets physiologiques.

L'enzyme de conversion a également un rôle important dans la dégradation de la bradykinine. En effet, elle permet la transformation de la bradykinine en un métabolite inactif. Nous verrons dans un prochain paragraphe les conséquences du blocage de la dégradation de la bradykinine.

3.4. Mécanisme d'action

Le blocage de l'enzyme de conversion se fait par un mécanisme de saturation, on parle d'inhibiteur compétitif. Cette inhibition va entraîner notamment :

1. Une inhibition de la transformation de l'angiotensine I en angiotensine II
2. Une inhibition de la dégradation de la bradykinine

La diminution de la concentration en angiotensine II a pour conséquence une diminution de la sécrétion d'aldostérone ainsi qu'une diminution de la sécrétion de vasopressine. La diminution d'aldostérone et de vasopressine se caractérise au niveau rénal par :

- Une baisse de la volémie liée à une diminution de la réabsorption des ions sodium et chlorure
- Une réabsorption de potassium responsable d'une hyperkaliémie
- Une diminution de la perfusion juxtaglomérulaire

L'ensemble de ces actions entraînant une baisse de la pression artérielle. Par ailleurs, la baisse de la concentration en angiotensine II entraîne une diminution de la stimulation du système sympathique et une diminution des résistances périphériques.

3.5. Pharmacocinétique

De nombreux représentants de la classe des IEC sont des pro-drogues, c'est-à-dire qu'ils sont transformés en forme active après hydrolyse hépatique.

Tous les IEC n'ont pas la même demi-vie. Cela influence le rythme d'administration.

L'élimination a lieu principalement par voie urinaire ou hépatique. Une adaptation des doses en fonction de la clairance rénale est nécessaire en cas d'insuffisance rénale.

3.6. Indications

Les IEC sont des médicaments utilisés en cardiologie dans la prise en charge de l'hypertension artérielle, de l'insuffisance cardiaque, de la néphropathie diabétique avec ou sans hypertension et en post infarctus du myocarde (IDM). Tous n'ont pas l'AMM pour ces indications. Le tableau suivant récapitule pour chaque IEC les AMM obtenues.

	<u>HTA</u>	<u>Insuffisance cardiaque</u>	<u>Post IDM</u>	<u>Néphropathie diabétique</u>
<u>Ramipril</u>	X	X	X	X
<u>Trandolapril</u>	X		X	
<u>Enalapril</u>	X	X	X	
<u>Lisinopril</u>	X	X	X	X
<u>Captopril</u>	X	X	X	X
<u>Perindopril</u>	X	X	X	
<u>Fosinopril</u>	X	X		
<u>Quinapril</u>	X	X		
<u>Benazepril</u>	X			

Tableau 4 AMM des IEC par molécule

Les IEC font partie des traitements de première intention dans la prise en charge de l'hypertension artérielle. Ils ont leurs places quelques soient les comorbidités du patient, en monothérapie ou associé à d'autres antihypertenseurs. Le choix de l'IEC peut dépendre du profil pharmacodynamique recherché.(9)

La néphropathie diabétique est une complication fréquente du diabète. Elle est due à une anomalie de filtration glomérulaire entraînant une filtration anormale de l'albumine. Cette protéine présente dans le sang est indispensable à la régulation de la pression oncotique. Sa diminution dans le sang et son augmentation dans les urines augmente le risque de maladie cardiovasculaire. Par leur mécanisme d'action, les IEC vont diminuer la filtration glomérulaire et donc l'albuminurie. Les IEC sont une des seules classes thérapeutiques à avoir montré une efficacité dans la prise en charge de la néphropathie diabétique.(10)

Dans la prise en charge du post infarctus, les IEC font partie du protocole BASIC proposé par l'HAS en 2007 :

- B : Béta-bloquant
- A : Antiagrégant plaquettaire
- S : Statines
- I : IEC
- C : Contrôle des facteurs de risque

Dans l'insuffisance cardiaque, les IEC sont le traitement de première intention à privilégier en association aux règles hygiéno-diététiques. Ils sont recommandés lorsque la fraction d'éjection ventriculaire est inférieure à 40%. Ils sont à initier le soir à la dose la plus faible possible et doivent être augmenté progressivement jusqu'à obtenir la dose optimale (figure 7).

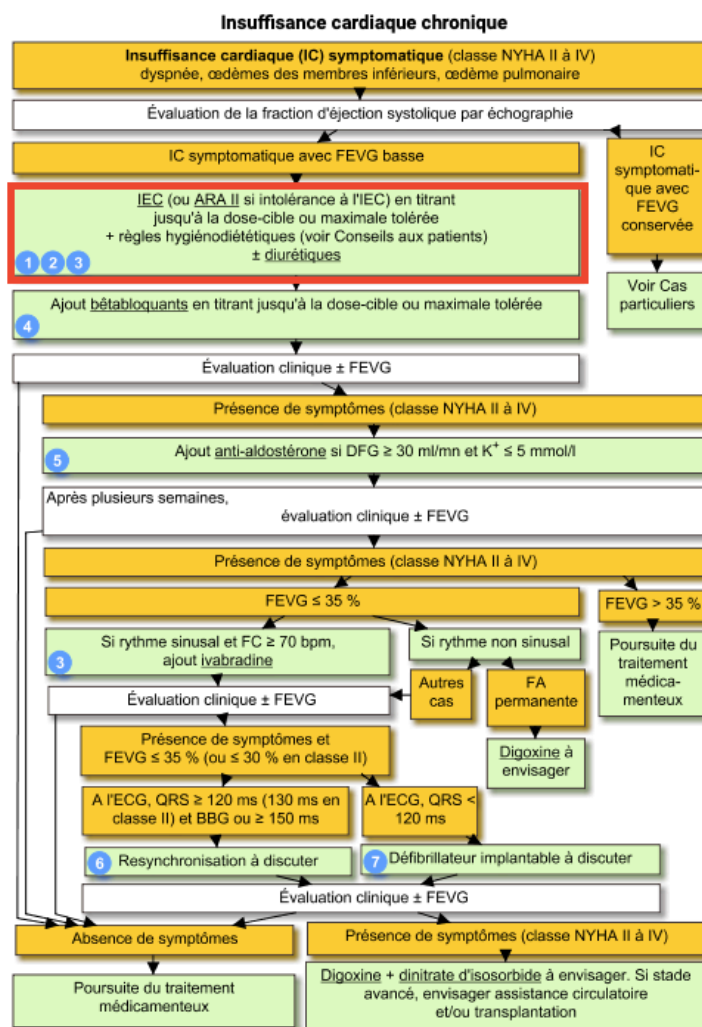


Figure 7 Recommandation de la prise de l'insuffisance cardiaque chronique selon Vidal Recos

Suivant l'indication et la pathologie traitée, les IEC peuvent être associés au sein d'une même spécialité (tableau 5).

	Classe thérapeutique	Exemple d'association
IEC +	Diurétique	Perindopril+indapamide (Preterax®)
	Bêtabloquant	Perindopril+Bisoprolol (Cosimpres®)
	Inhibiteur calcique	Perindopril+Amlodipine(Coveram®)

Tableau 5 Exemple d'association des IEC

3.7. Effets indésirables

Depuis 1980, 208 281 cas de pharmacovigilance ont été rapportés suite à la prise d'un IEC dans Vigibase. Au 1^{er} Janvier 2022, les effets indésirables le plus fréquemment rapportés sont la toux (26,8%) et l'angioedème (AO) (8,8%) (figure 8). Selon le résumé des caractéristiques du produit (RCP) leur fréquence d'apparition est de 1%.

Le mécanisme d'action permet d'expliquer en partie la survenue de ces deux effets indésirables.

Le reste des EI notifiés (hypotension, maux de tête, éruption cutanée...) n'est pas spécifique de la classe des IEC.

Effets indésirables les plus rapportés

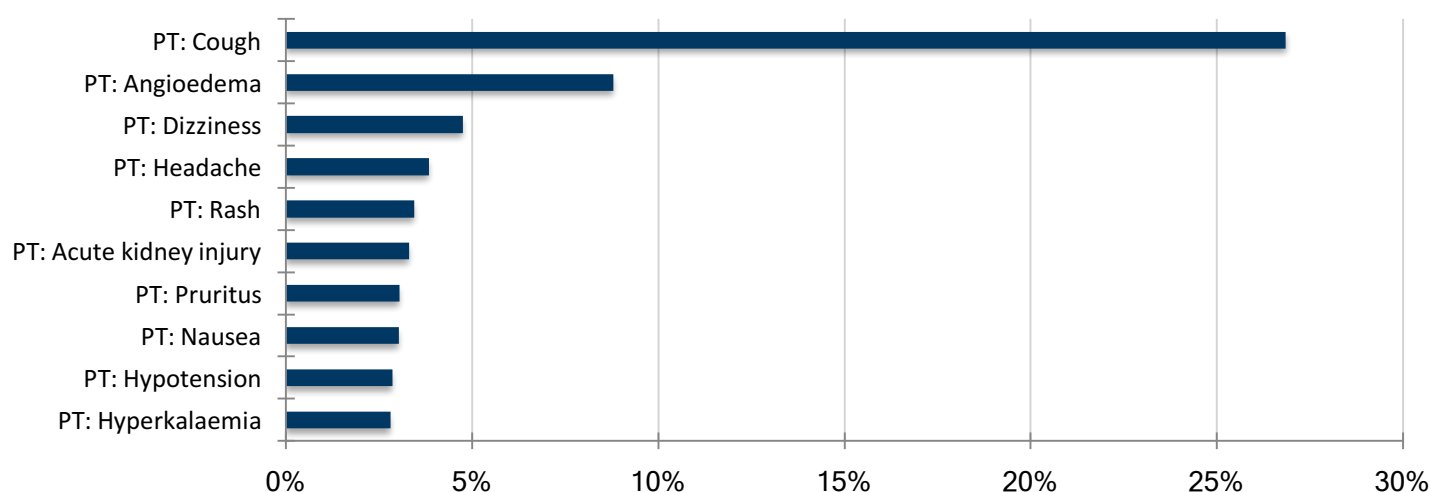


Figure 8 Effets indésirables les plus fréquents dans le monde avec les IEC. Données de Vigibase

3.8. La toux

De nombreuses études décrivent une toux sèche et chronique pouvant être modérée à sévère (11). Suivant les données des différentes études, l'incidence de survenue est estimée entre 2,5 et 11%.(12)(13)

Depuis 1986, environ 1500 cas de toux ont été notifiés dans Vigibase. Soixante pour cent des cas concernent des femmes dont l'âge est compris entre 45 et 64 ans. La majorité des cas ne présentent pas de critère de gravité particulier. C'est en 2014 qu'il y a eu le plus de cas signalés (226 cas).

Selon l'étude menée en 2017 par Humbert et al. la toux survient dans les 6 mois après l'introduction du traitement. La survenue de la toux serait indépendante de la dose administrée. (9) (12)

Les femmes, les non-fumeurs ainsi que les personnes d'origines asiatiques y seraient plus sensibles (14)(15).

Une des premières causes serait l'accumulation de petits peptides pro-inflammatoires comme la bradykinine ou encore la substance P. Des facteurs génétiques ont aussi été discutés comme pouvant favoriser le déclenchement de la toux (13).

3.8.1 Implication de la bradykinine

La bradykinine (BK) est un peptide de 9 acides aminés appartenant à la famille des kinines. Les kinines sont des peptides pro-inflammatoires qui favorisent la perméabilité vasculaire. L'activité de la BK est médiée par des récepteurs à 7 domaines trans-membranaires, rB1 et rB2. La stimulation des récepteurs rB2 au niveau pulmonaire serait responsable en partie de la survenue de la toux. (16)

L'inhibition de la dégradation de la bradykinine par les IEC entraîne une accumulation au niveau pulmonaire et donc le déclenchement de la toux.

3.8.2 Un lien avec la génétique

La génétique pourrait également être impliquée dans la survenue de la toux. On estime que 16% de la population mondiale est porteuse homozygote du gène codant pour l'enzyme de conversion qui aurait pour conséquence une concentration plus basse de l'enzyme de conversion. Cette diminution pourrait entraîner une accumulation plus importante de bradykinine, prostaglandines et substance P. Cet effet serait majoré par la prise d'inhibiteur de l'enzyme de conversion. (11)

Cette variation génétique semble plus importante dans la population japonaise comme a pu le montrer l'équipe de Furaya et *al.* (13).

3.9. Angioedème

Le premier cas d'angioedème sous IEC a été observé en 1984 chez un patient traité par Captopril. L'angioedème sous IEC est le deuxième effet indésirable le plus rapporté dans les bases de pharmacovigilance. Il représente 10% des signalements. Deux tiers des angioedèmes rapportés dans les services d'urgences seraient imputables aux IEC (17). Selon les différentes études, l'incidence pourrait varier entre 0,1% et 0,9% des patients traités par IEC.

L'âge, le sexe et l'ethnie ne seraient pas des facteurs prédisposant à la survenue d'un angioedème. Cependant il a été montré que dans la population Afro-Américaine, l'incidence était plus élevée, pouvant atteindre 2% des patients traités (18). Dans cette même étude, l'équipe américaine de Donal R Miller *et al.* a mis en évidence que les IEC étaient 4 fois plus impliqués que les bêtabloquants.

Aucune relation n'a été montrée entre la dose administrée et l'apparition d'un angioedème.

3.9.1 Définition de l'angioedème

L'angioedème est un symptôme clinique lié à une fuite de plasma à travers les vaisseaux sanguins de l'hypoderme ou des muqueuses. Cliniquement, il en résulte un œdème localisé, délimité, blanchâtre, mou, déformant et pouvant être douloureux (17). De nombreuses localisations peuvent être atteintes. Les zones fréquemment rapportées sont la face, les organes génitaux, et les mains (19). L'atteinte des muqueuses pharyngées ou laryngées sont souvent de mauvais pronostic. Des cas d'atteintes digestives ont été décrits avec les IEC (20).

L'apparition de l'AO survient le plus souvent au début de l'instauration du traitement. La plupart des études ont montré qu'il survenait dans le premier mois après la mise en place de l'IEC (21)(22).

3.9.2 Physiopathologie

L'AO sous IEC serait dû comme pour la toux, à l'accumulation de bradykinine. Ce nanopeptide appartient au système kinine-kallicréine impliqué dans les processus des réactions inflammatoires. Son précurseur est le kininogène de haut poids moléculaire (KHPM) et de bas poids moléculaire (KBPM) synthétisé par le foie. Les kalicréines, protéase à serine, transforment le KHPM et KBPM en bradykinine. La métabolisation de la bradykinine fait intervenir deux voies :

- Kinase I : formation de la des-Arg-bradykinine → métabolite actif.
- Kinase II = enzyme de conversion : formation de fragments inactifs.

D'autres voies sont aussi impliquées dans la dégradation de la bradykinine en métabolite inactif et font intervenir l'aminopeptidase P et la carboxypeptidase N.

Comme évoqué précédemment, les effets de la bradykinine sont multiples et variés suivant le type de récepteur sur lequel elle se fixe.

- rB2 : récepteur constitutionnel
 - Artériole → libération de monoxyde d'azote (NO) qui provoque une vasodilatation et extravasation tissulaire.
 - Veinules post-capillaire : extravasation de plasma.
 - Système cardiovasculaire : anti-ischémique, antiprolifératif, anti-fibrotique.
- rB1 : non constitutionnel (exprimé lors de l'inflammation)
 - Participe à la vasodilatation par libération de NO.

En bloquant l'enzyme de conversion, les IEC inhibent la dégradation de la bradykinine. Son accumulation peut entraîner un angioœdème pouvant être fatal suivant les localisations et s'il n'est pas pris en charge rapidement.

4. Les Statines

Les statines ou inhibiteurs de l'hydroxyméthylglutaryl-CoA (HMG-CoA) réductase appartiennent à la famille des hypocholestérolémifiants. Elles appartiennent à la classe ATC C10 « Agent réduisant les lipides sériques ». La première statine commercialisée est la Lovastatine en 1987 par le laboratoire Merck.

4.1. Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action des statines est bien connu. Il consiste en l'inhibition de l'HM-CoA réductase enzyme essentielle dans la synthèse du cholestérol hépatique.

L'origine du cholestérol est double. Il est apporté à 50% par l'alimentation et est synthétisé *de novo* à partir de l'Acétyl-CoA. Cette synthèse endogène se déroule en 4 étapes distinctes. Les statines en inhibant l'action de l'HMG-CoA réductase bloquent la première étape qui consiste en la transformation du 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA en mévalonate. Cette étape est limitante dans la synthèse du cholestérol endogène (23).

On observe sous l'action des statines une augmentation des récepteurs au Low Density Lipoprotein (LDL) à la surface des hépatocytes. Cela a pour conséquence une amplification du captage et du métabolisme des LDL-c.(23). La dégradation hépatocytaire des LDL entraîne donc une diminution du cholestérol dans l'organisme.

En résumé, les statines ont une action en :

- Bloquant la synthèse *de novo* du cholestérol.
- Bloquant la synthèse des triglycérides.
- Diminuant le nombre de LDL-c en augmentant leur dégradation.
- Diminuant les lipoprotéines riches en triglycérides.

Les statines ont de multiples effets liés à leur action sur le cholestérol (LDL-c) et les triglycérides. En effet, une baisse de ces deux paramètres diminue le risque de formation de plaque d'athérome et favorise la stabilisation des plaques d'athéromes existantes (11). L'effet recherché est une diminution de la formation de thrombose (action anti-thrombotique (24)), permettant une augmentation de la perfusion myocardique (25).

4.2. Pharmacocinétique

Les statines n'ont pas toutes les mêmes propriétés pharmacocinétiques. Les paramètres Absorption, Distribution, Métabolisation et Elimination (ADME) sont variables d'une statine à une autre. (26)

Certaines molécules comme la Simvastatine ou la Lovastatine sont des prodrogues, qui doivent subir une hydrolyse hépatique pour être active.

La demi-vie est variable : l'Atorvastatine et la Rosuvastatine sont les deux molécules ayant les demi-vies les plus longues (14h et 20h)

La plupart des statines sont métabolisées par le cytochrome P450. L'isoenzyme peut varier d'une statine à une autre :

- CYP 3A4 : Lovastatine, Simvastatine et Atorvastatine.
- CYP 2C9 : Fluvastatine.

Le tableau ci-dessous présente les principales caractéristiques ADME de chaque statine :

Molécule	Atorvastatine	Fluvastatine	Pravastatine	Rosuvastatine	Simvastatine
Absorption (biodisponibilité) (%)	12%	10-29%	18%	37%	5%
Distribution	Lipophile	Lipophile	Hydrophile	Hydrophile	Lipophile
Métabolisation	CYP3A4	CYP2C9	Sulfation	CYP2C9	CYP3A4
T1/2 (h)	15-30	0,5-2,3	1.3-2.8	20.8	2-3
Elimination majoritaire	Fèces (70%) Urinaire (2%)	Fèces (90%) Urinaire (6%)	Fèces (71%) Urinaire (20%)	Fèces (90%) Urinaire (10%)	Fèces (58%) Urinaire (13%)

Tableau 6 Profils pharmacocinétiques des statines

4.3. Indications

Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase ont une place importante dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des hypercholestérolémies (figure 9). Ils sont indiqués en seconde intention, après la mise en place de mesures hygiéno-diététiques :

- Dans les hypercholestérolémies essentielles de type IIA chez l'adulte et chez l'enfant de plus de 6 ans dans les formes hétérozygotes.
- Dans les hyperlipidémies mixtes IIB chez l'adulte et enfant à partir de 6 ans.
- Dans les hypercholestérolémies essentielles IIA chez l'adulte et enfant à partir de 6 ans.
- Participe à la réduction du risque d'évènement cardiaque chez les patients à risque.

Tout comme les IEC, les statines font partie du protocole BASIC dans la prise en charge post infarctus du myocarde. Les statines sont également indiquées dans la prévention secondaire de l'infarctus du myocarde.

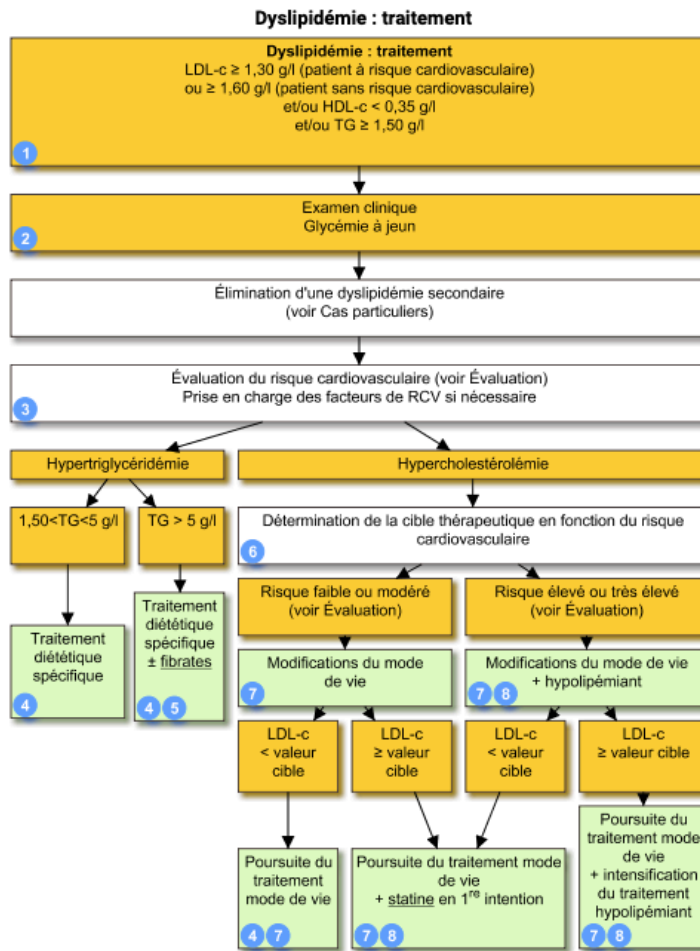


Figure 9 Prise en charge thérapeutique des dyslipidémies (source vidalrecos)

Les inhibiteurs de l'HMG-Coa réductase peuvent être associés au sein d'un même comprimé à un autre hypolipémiant comme l'Ezetimibe, ou à un inhibiteur calcique tel que l'Amlodipine.

4.4. Effets indésirables

Entre 2016 et 2018, 150 000 notifications d'effets indésirables impliquant les statines ont été signalées dans le monde (source Vigibase). Plus de la moitié des cas sont survenus aux Etats-Unis.

Les effets indésirables les plus notifiés sont présentés dans la figure 10 ci-dessous. Parmi eux, on retrouve la survenue de myalgie, de prurit et de flushing (rougeur cutanée).

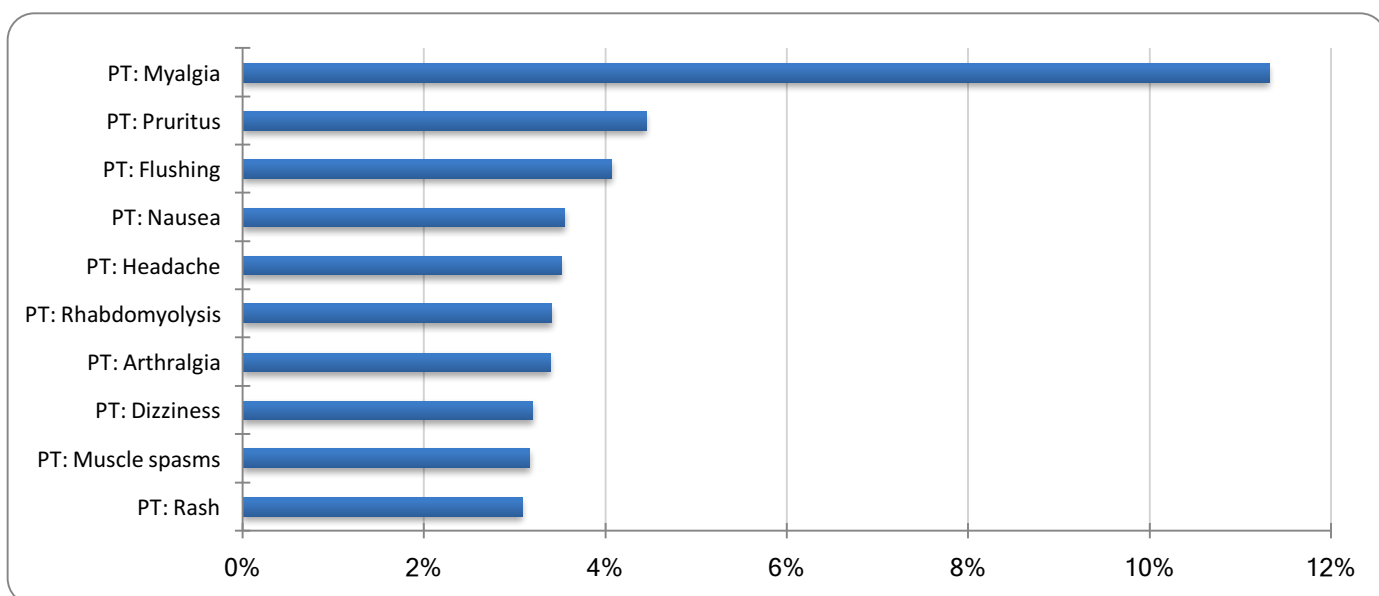


Figure 10 Effets indésirables les plus rapportés sous Statine (source Vigibase)

Etude des taux de notifications de deux classes médicamenteuses (IEC et Statines) en France et aux Etats-Unis entre 2016 et 2018.

5. Objectif principal

Le but de notre étude est de déterminer l'existence d'un effet indésirable de classe médicamenteuse, au sein des IEC et des Statines, puis de définir si le taux de notification est le même pour chaque molécule de la classe thérapeutique.

L'effet indésirable de classe est défini comme étant la survenue d'un signal commun, hérité par chacune des molécules de la classe thérapeutique. Nous nous sommes intéressés à deux grandes classes thérapeutiques, les IEC (C09A) et les inhibiteurs de l'HMG-CoA-réductase (C10A). Nous avons étudié comme effets indésirables :

- La survenue de toux et d'angioœdème sous IEC
- La survenue de myalgie sous statines

6. Matériel et méthode

Nous avons mené une étude rétrospective observationnelle des cas de pharmacovigilance signalés dans la base mondiale Vigibase entre 2016 et 2018, période pour laquelle il existe des données récentes sur la consommation des IEC et Statines en France et aux Etats-Unis. Vigibase est la plateforme mondiale de recueil des effets indésirables pilotée par l'OMS. Deux millions trois cent cinquante mille déclarations y sont répertoriées. Elle permet de croiser de nombreuses données : médicaments, interaction, sexe, gravité, date, pays, effets indésirables (classification MedDRA). Pour notre étude, nous avons utilisé le terme PT de la classification MedDRA :

- IEC (C09A)
 - Survenue de toux : PT=Cough
 - Angioœdème : PT= Angioedema
- Statine (C10A)
 - Myalgie : PT=Myalgia

Afin de pouvoir répondre à notre objectif principal, nous avons utilisé le taux de notification. En pharmacovigilance il est défini comme étant le rapport entre le nombre de cas rapportés et le nombre de consommateurs sur une période donnée. Dans un premier temps, nous avons déterminé et analysé le taux de notification par année et par pays. Dans un second temps, nous nous sommes intéressés au taux de notification moyen. Il est défini comme étant le rapport entre le nombre moyen de cas sur les 3 années de l'étude et le nombre moyen de consommant.

Un consommant est défini comme étant une personne ayant eu au moins un remboursement du médicament concerné par l'Assurance Maladie sur l'année. Cet indicateur est issu des bases de données de l'Assurance Maladie en France et dans la base de données MEPS aux Etats-Unis.

La base Open Medic est une base de données publiques disponible depuis 2002. Elle permet d'obtenir des données sur les médicaments remboursés en pharmacie de ville par les différents régimes d'Assurance Maladie en France. De nombreuses données sont disponibles sur cette base. Pour notre étude, nous avons utilisé le nombre de consommant par année.

L'équivalent d'Open Médic aux Etats-Unis est la base de données MEPS. Elle fournit des statistiques sur les dépenses totales et le nombre de personnes ayant acheté des médicaments sur ordonnance par classe thérapeutique. Les données disponibles s'étendent de 1996 à 2018. Nous retrouvons dans cette base, les données extraites des chiffres de pharmacie de ville.

Après avoir extrait toutes ces données, nous avons utilisé le logiciel Excel afin de pouvoir les exploiter. Le logiciel BiostatGv nous a permis d'exploiter les résultats en réalisant différents tests statistiques.

7. Résultats

7.1. Toux sous IEC

7.1.1 En France

Depuis 1986, environ 1500 cas de toux ont été notifiés dans la base VIGIBASE. Soixante pour cent des cas concernent des femmes dont l'âge est compris entre 45 et 64 ans. La majorité des cas ne présente pas de critère de gravité particulier. C'est en 2014 qu'il y a eu le plus de cas signalés (226 cas).

a) Déclaration

Sur les 3 ans de l'observation, 185 notifications de toux ont été signalées au réseau de pharmacovigilance en France.

La figure 11 présente le nombre cas notifiés en fonction de la molécule. Cette figure montre que quatre-vingt-dix pour cent des déclarations concernent le Ramipril et le Perindopril. L'Enalapril est aussi retrouvé dans les notifications mais avec une importance plus faible. En effet, seuls 12 cas sur les 186 rapportés lui sont imputables. Pour les autres molécules, le nombre de déclaration est inférieur à 5.

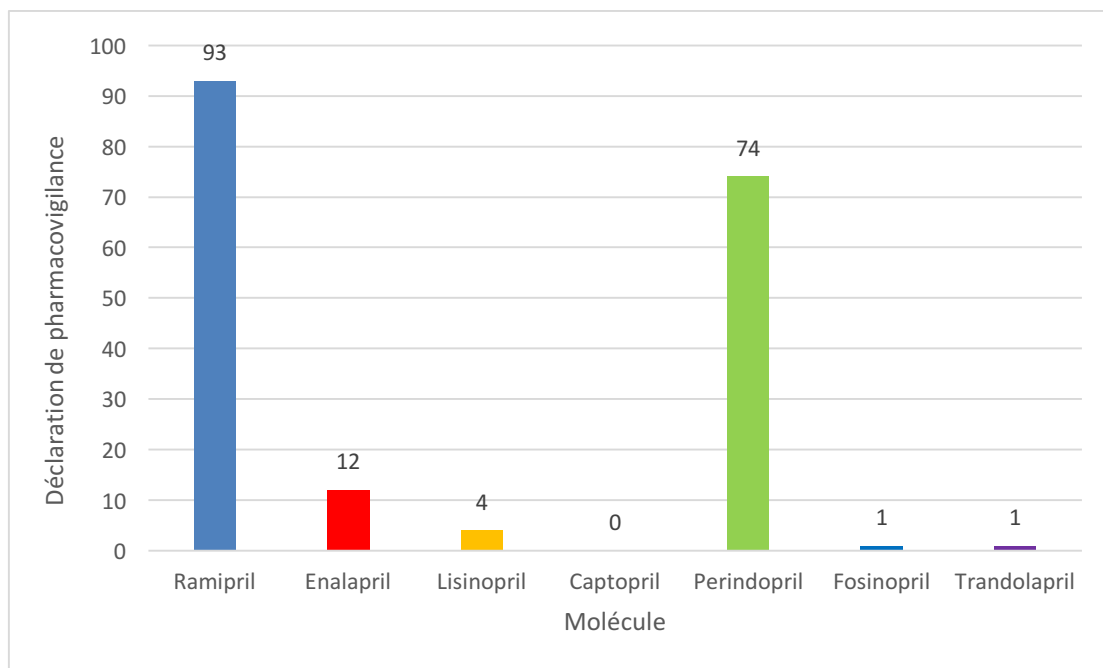


Figure 11 Notification de la survenue de toux sous IEC en France entre 2016 et 2018

b) Taux de notifications

La figure 12 représente le taux de notification par médicament entre 2016 et 2018. Nous pouvons remarquer que :

- le Ramipril a un taux de notifications en 2016 et 2018 qui est identique : 25 cas pour 10 000 consommateurs. On note une légère baisse en 2017, puisque le taux diminue à 17 cas pour 10 000 patients traités pas Ramipril.
- le Perindopril a un taux de notifications un peu plus bas en 2016 et 2017, ne dépassant pas les 25 cas pour 10 000 consommateurs. Une hausse du taux de notification est perceptible en 2018, dépassant le taux du Ramipril
- Aucune notification n'est à signaler pour le Captopril et le Lisinopril en 2016. Le Lisinopril a un taux stable en 2017 et 2018 de 20 cas pour 10 000 consommateurs.
- Le Trandolapril a un taux de notifications plus faible avec 17 cas pour 10 000 consommateurs. Aucun cas n'est notifié en 2016.
- Le Captopril n'est jamais rapporté dans les notifications.

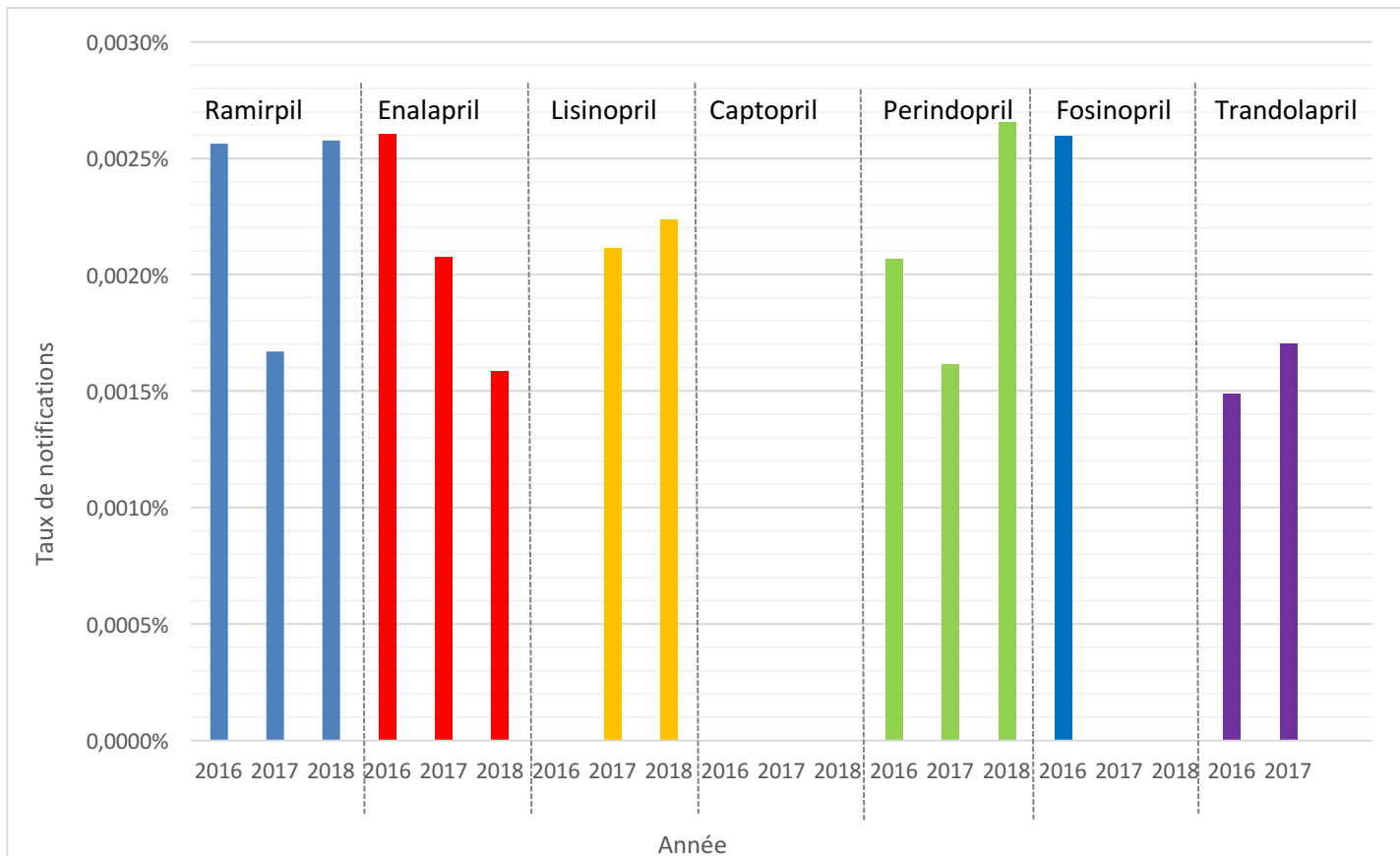


Figure 12 Taux de notification par année et par molécule en France

Les taux de notifications sont différents et fluctuants d'une année à l'autre pour presque toutes les molécules utilisées en France. Certaines variations sont comparables entre les molécules, par exemple le Périndopril et le Ramipril qui ont une diminution de leur taux de notification en 2017 par rapport aux autres années. L'Enalapril a un taux de notification décroissant sur la période. Le taux de notification est nul pour le Captopril car aucun effet indésirable n'a été notifié durant la période de l'étude.

c) Taux de notification moyen

La figure 13 représente le taux de notification moyen par molécule sur la période 2016 à 2018. Le Perindopril, le Ramipril et l'Enalapril ont un taux de notification moyen comparable : 20 cas pour 10 000 consommateurs.

Le Lisinopril, le Fosinopril et le Trandolapril ont un taux de notification moins important, inférieur à 15 cas pour 10 000 consommateurs.

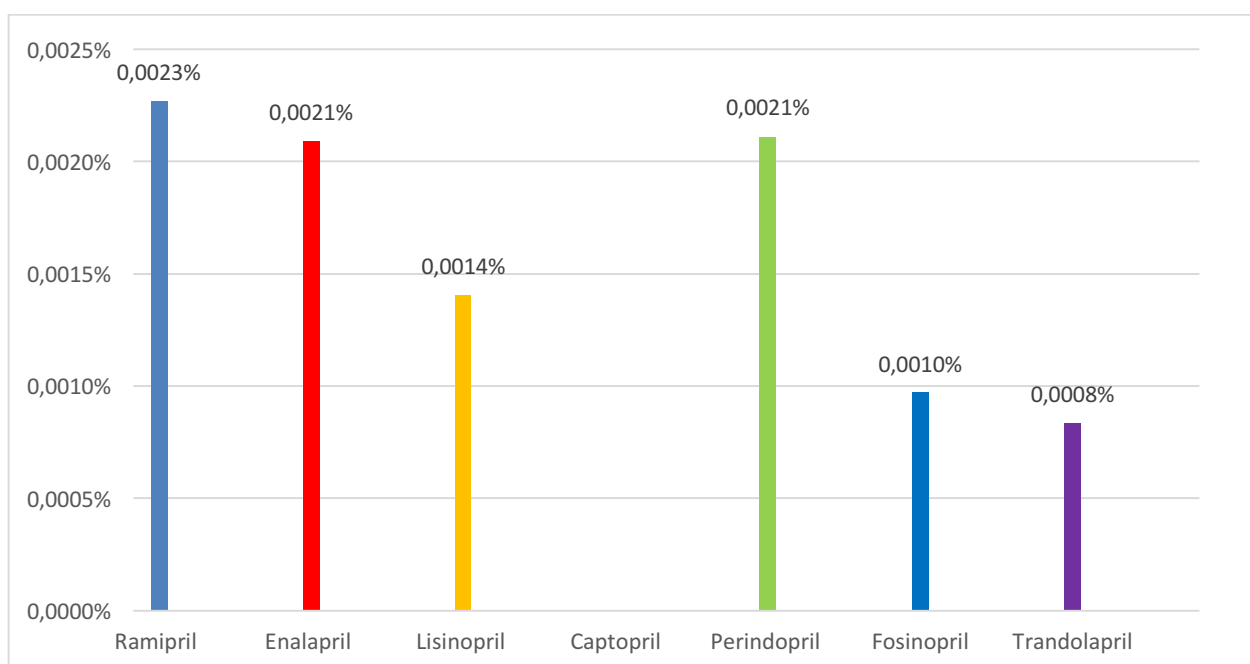


Figure 13 Taux de notifications moyen par molécule

Afin de déterminer s'il existe un lien entre la prise d'une molécule en particulier et la survenue de la toux, nous avons réalisé le test du χ^2 (Ki2).

Le tableau n°6 décrit l'effectif moyen du nombre de cas rapportés et l'effectif moyen de consommant n'ayant pas déclaré de toux, en fonction de la molécule prescrite. Afin de répondre aux conditions de validité du test du χ^2 , nous avons regroupé les molécules pour lesquelles le nombre de cas était inférieur à 5.

	Nombre de cas moyens	Moyenne du nombre de non cas
Ramipril	31	1 414 083
Perindopril	25	1 168 236
Enalapril/Lisinopril/Captopril/Fosinopril et Trandolapril	6	393 529

Tableau 7 Comparaison du nombre moyen de cas de toux sous IEC

La valeur du X^2 calculée est de 0,65 avec une P_{valeur} de 0,72. La valeur du X^2 théorique au risque $\alpha = 5\%$ à 2 ddl est de 3,84.

La comparaison des taux moyens de notifications ne montre pas de lien de dépendance entre l'apparition de la toux et la molécule utilisée en France sur la période étudiée.

7.1.2 Aux Etats-Unis

a) Nombre de déclaration

Aux Etats-Unis, les trois premiers effets indésirables les plus rapportés depuis 1981, sont l'angioedème (14,5%), la toux (9,2%) et l'hypersensibilité (7,4%). Trente pour cent des déclarations concernent des patients dont l'âge varie entre 45 ans et 64 ans. Il y a un sexe ratio en défaveur des femmes. (47% vs 41%).

b) Nombre de consommateurs

Le nombre de consommateurs aux Etats-Unis est deux fois plus important qu'en France. En effet on recense plus de 70 000 000 patients traités par un IEC.

Les pratiques de prescriptions sont différentes aux Etats-Unis. Quatre IEC sont prescrits :

- Le Ramipril
- Le l'Enalapril
- Le Lisinopril
- Le Benazepril

Le tableau 8 présente le nombre de consommateurs par année.

Molécule	Année	Nombre de consommant
Ramipril	2018	951 000
	2017	1 070 000
	2016	8 720 00
Enalapril	2018	1 076 000
	2017	1 240 000
	2016	1 410 000
Lisinopril	2018	19 870 000
	2017	19 971 000
	2016	21 023 000
Benazepril	2018	1 193 000
	2017	1 542 000
	2016	1 246 000

Tableau 8 Nombre de consommateurs aux E-U

Les Etats-Unis et la France n'utilisent pas les mêmes IECs. Le Lisinopril représente 85% des prescriptions, c'est la molécule la plus consommée aux Etats-Unis entre 2016 et 2018 alors qu'en France c'est le Ramipril qui est l'IEC le plus prescrit.

L'Enalapril et le Benazepril représentent une part des prescriptions plus importante que le Ramipril.

c) Nombre de déclaration

D'après le graphique 14, nous pouvons voir que le Lisinopril est largement retrouvé dans les déclarations de pharmacovigilance. Le Ramipril et le Benazepril sont retrouvés en nombre équivalent dans les notifications. L'Enalapril a le nombre de déclaration le plus faible sur la période de notre étude.

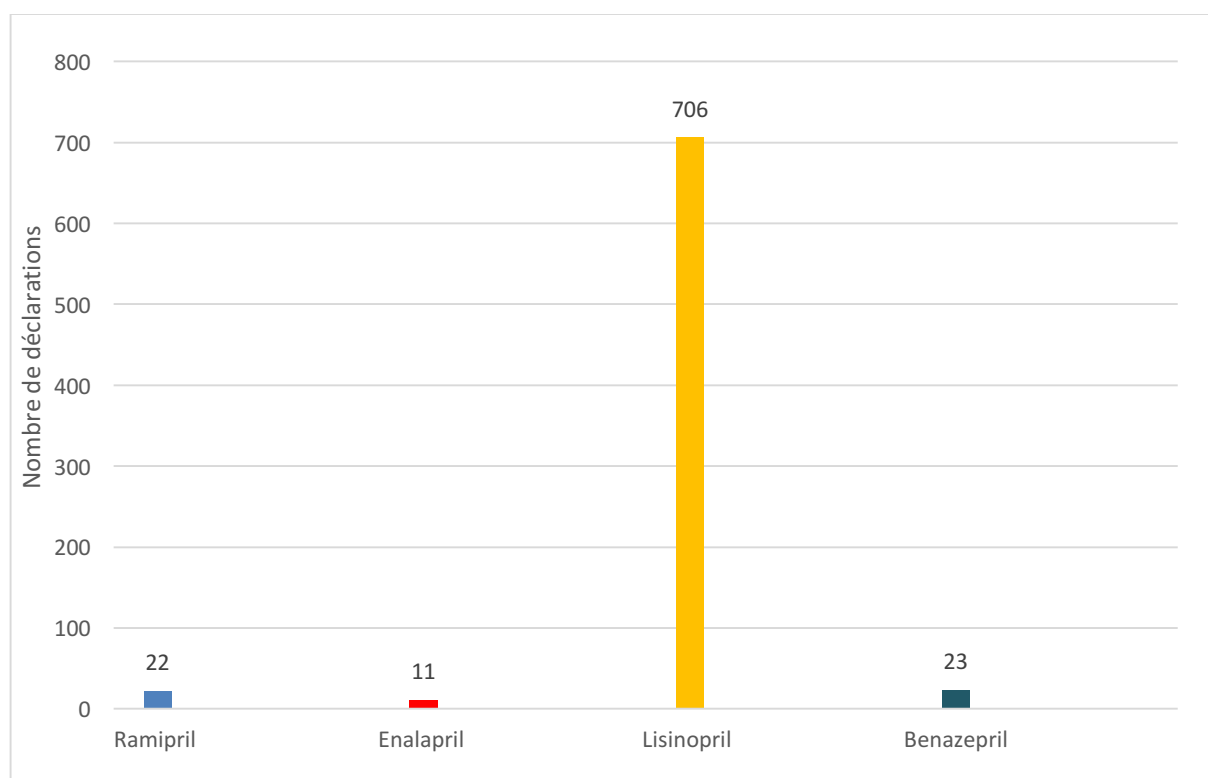


Figure 14 Nombre de notification par molécule aux E-U

d) Taux de notification

D'après la figure 15, Le Lisinopril, l'Enalapril et le Bénazepril ont un taux de notifications qui a doublé en 2018 par rapport aux autres années.

Le Ramipril est la molécule pour laquelle le taux de notification reste stable sur les trois années étudiées. Pour les autres molécules, on constate que le taux de notification a augmenté entre 2016 et 2018.

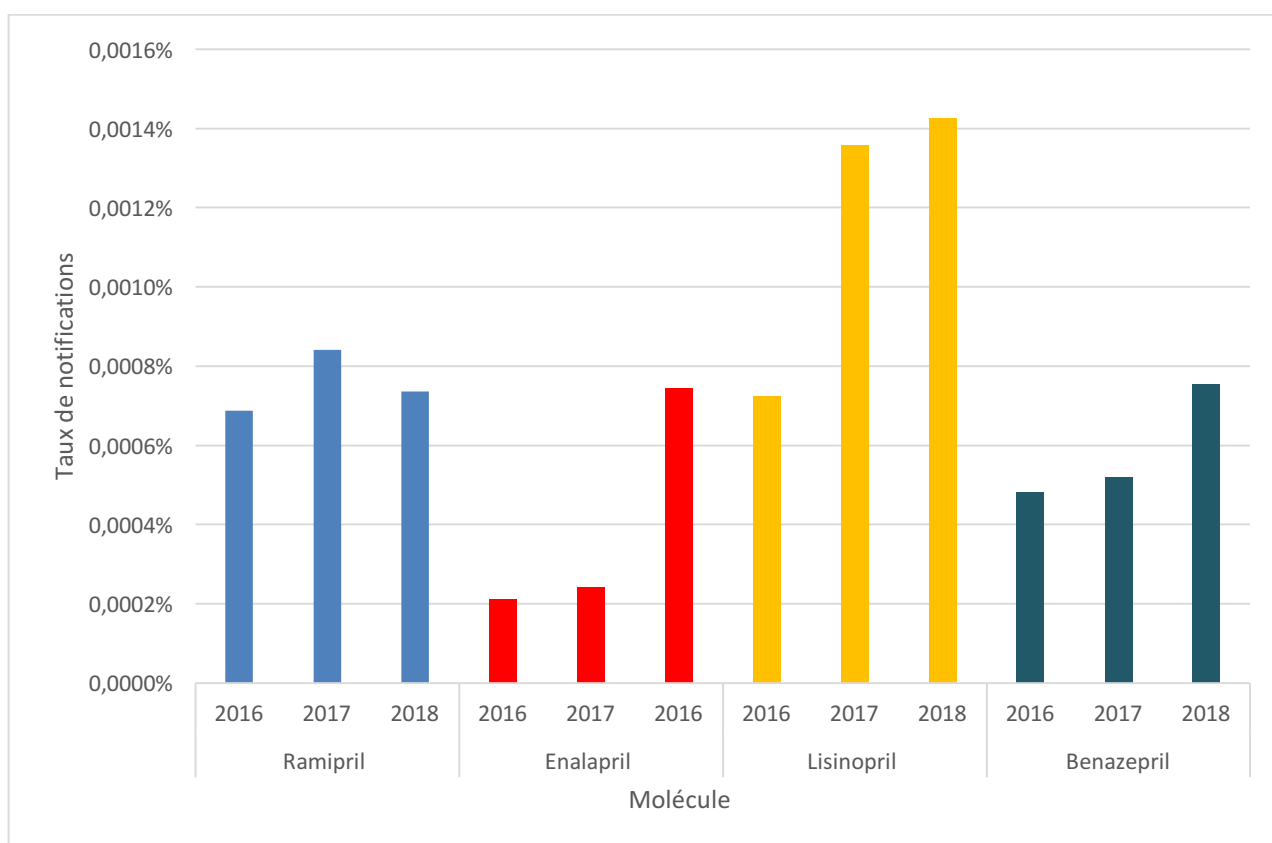


Figure 15 Représentation du taux de notification par année et par molécule

e) **Taux de notification moyen**

La figure 16 représente le taux de notification moyen par molécule aux Etats-Unis. Le Lisinopril semble être la molécule la plus impliquée dans la survenue de toux. Son taux moyen de notification est deux fois supérieur à celui du Bénazépril et trois fois supérieur à celui de l'Enalapril.

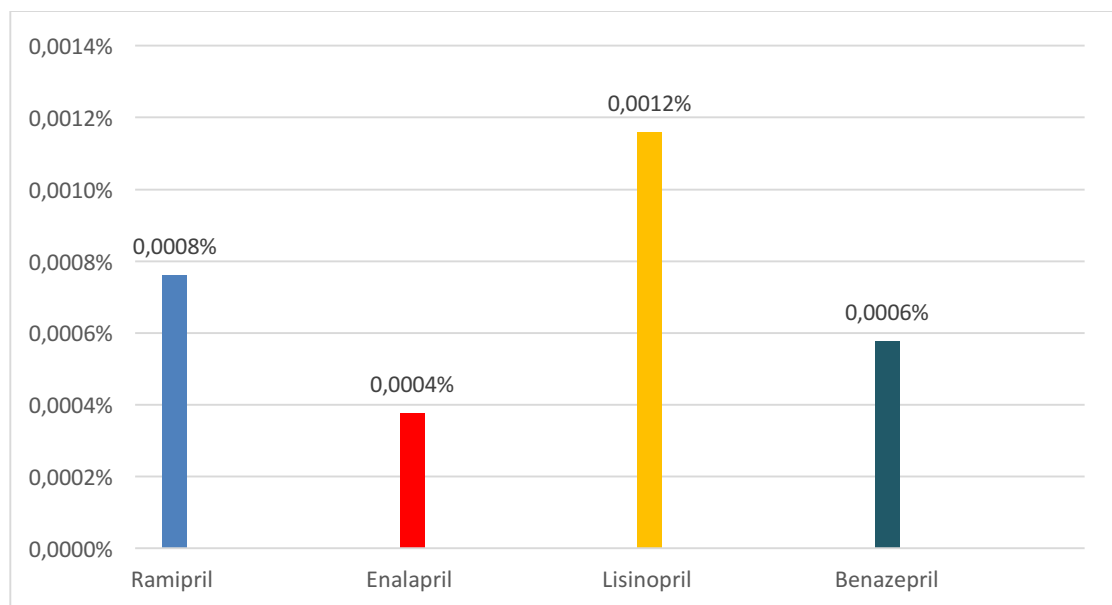


Figure 16 Taux moyen de notification de toux par molécule au E-U

Le tableau 9 présente le nombre de cas et de non-cas moyens aux Etats-Unis par molécule sur la période 2016-2018. Le nombre moyen de cas suite à la prise de Ramipril étant inférieur à 5, nous avons effectué un regroupement avec l'Enalapril afin de pouvoir ensuite effectuer le test d'indépendance du χ^2 .

	Nombre moyen de cas	Nombre moyen de non cas
Ramipril	7	964 326
Enalapril	5	1 241 996
Lisinopril	235	20 287 765
Benazepril	8	1 326 992

Tableau 9 Comparaison du nombre moyen de cas par molécule aux E-U

Aux Etats-Unis, il semble y avoir un lien entre la survenue de toux après la prise d'IEC et la molécule utilisée. En effet le χ^2 calculé (10,41) est supérieur au χ^2 théorique (7,815) à 3 ddl (degré de liberté) au risque alpha = 5% et avec une P_{value} à 0,015. Le Lisinopril est la molécule qui donne le plus de cas de toux aux Etats-Unis.

7.2. Angioedème sous IEC

7.2.1 Epidémiologie de l'AO

D'après la base de données Vigibase, tous les IEC ne sont pas impliqués avec la même fréquence dans la survenue d'angioedème. En effet, comme en témoigne le graphique 18 montrant le pourcentage de cas rapportés dans le monde en fonction de l'IEC, le Lisinopril semble être plus impliqué dans la survenue d'AO que les autres molécules. La majorité des cas signalés proviennent des Etats-Unis qui comptabilisent 42,8% des cas mondiaux d'AO. Dans les autres pays, le nombre de cas est inférieur à 10%. Pour rappel les Etats-Unis utilisent principalement le Lisinopril alors qu'en France le Ramipril et le Périndopril sont les molécules les plus utilisées.

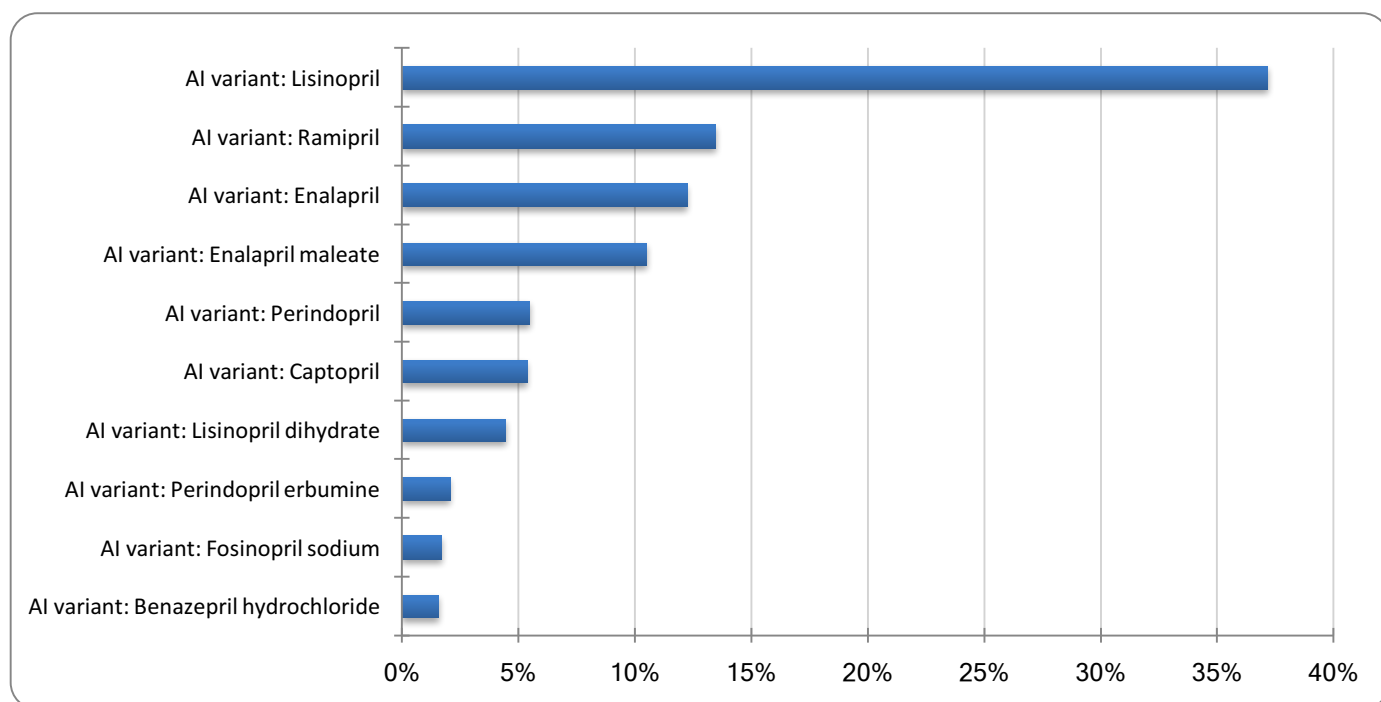


Figure 17 Pourcentage de déclaration d'AO par IEC

7.2.2 En France

Entre 2016 et 2018, trois cent vingt-six cas d'AO ont été rapportés. Le graphique 18 représente le nombre de cas cumulés en fonction de chaque molécule. La majorité des cas déclarés fait suite à la prise de Ramipril et de Périndopril. Même si les déclarations sont plus faibles avec les autres IEC utilisés en France, elles font tout de même l'objet de notifications.

Le nombre de déclaration suite à un AO est plus important que le nombre de notifications pour la toux. (326 vs 185).

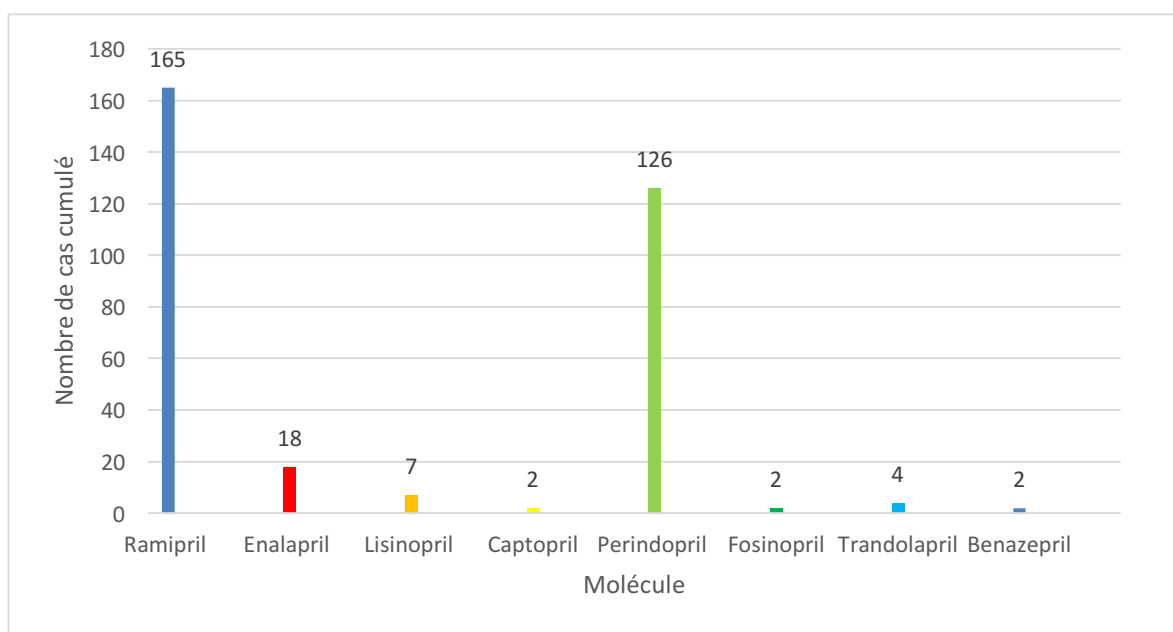


Figure 18 Nombre de notification par molécule

a) Taux de notification

Le taux de notifications varie chaque année. Certaines molécules comme l'Enalapril, le Lisinopril, le Captopril, le Trandolapril et le Bénazepril passent de taux de notification nul à élevé pouvant dépasser les 70 cas pour 10 000 consommateurs.

Pour les deux principaux IEC utilisés en France (le Ramipril et le Perindopril), les taux de notifications fluctuent chaque année de 30 à 50 cas pour 10 000 consommateurs.

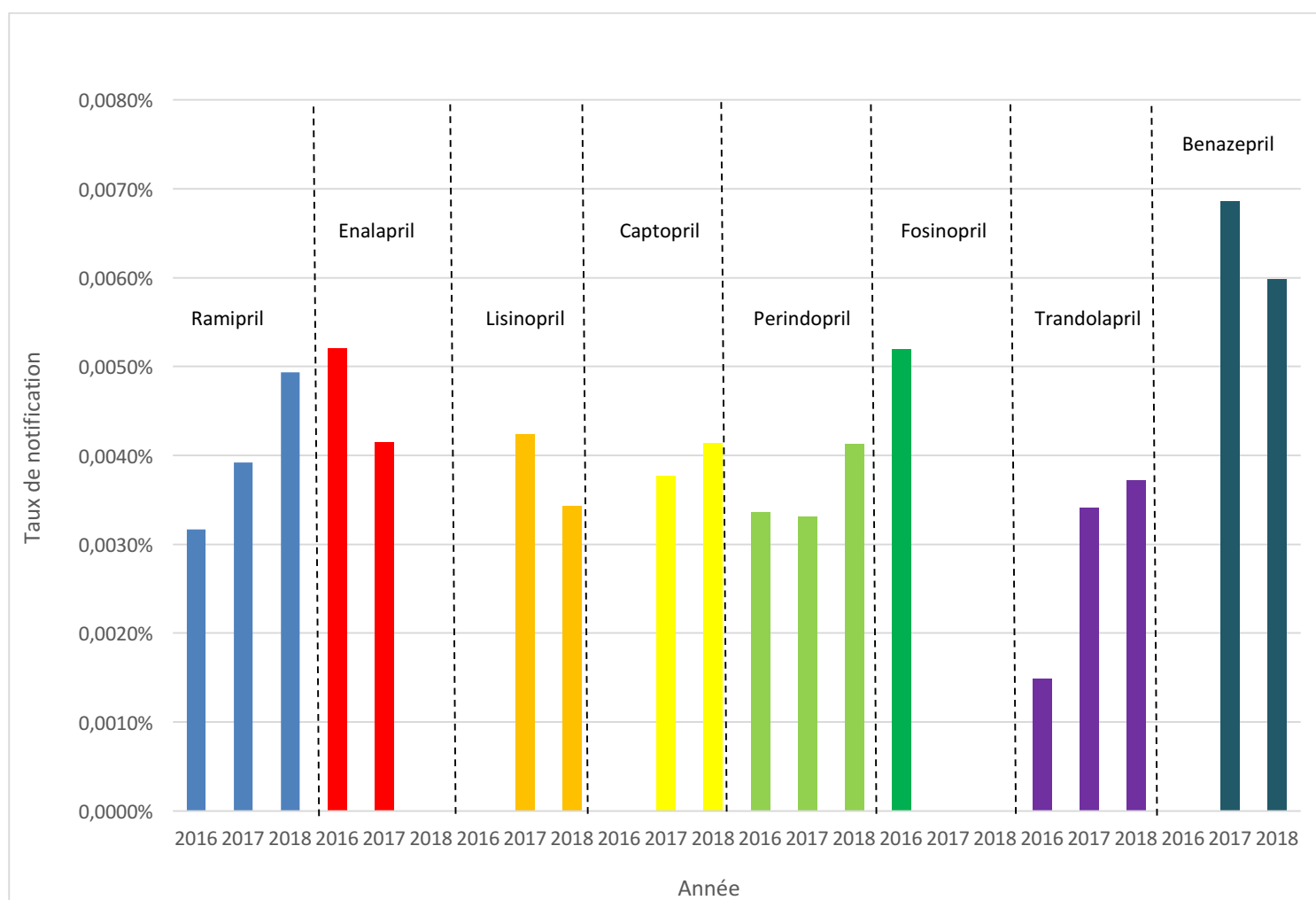


Figure 19 Taux de notification par année et par molécule

b) Taux de notification moyen

D'après le graphique 20, représentant le taux moyen de notification d'AO après la prise d'IEC en France, nous constatons que toutes les molécules présentent un taux de notification moyen supérieur à 20 cas pour 10 000 consommateurs. Le Bénazepril et le Ramipril ont les taux de notifications les plus élevés alors que le Lisinopril a le taux le plus bas sur la période étudiée. Le Bénazepril est la molécule ayant le taux le plus élevé alors que c'est l'une des molécules les moins consommées en France entre 2016 et 2018.

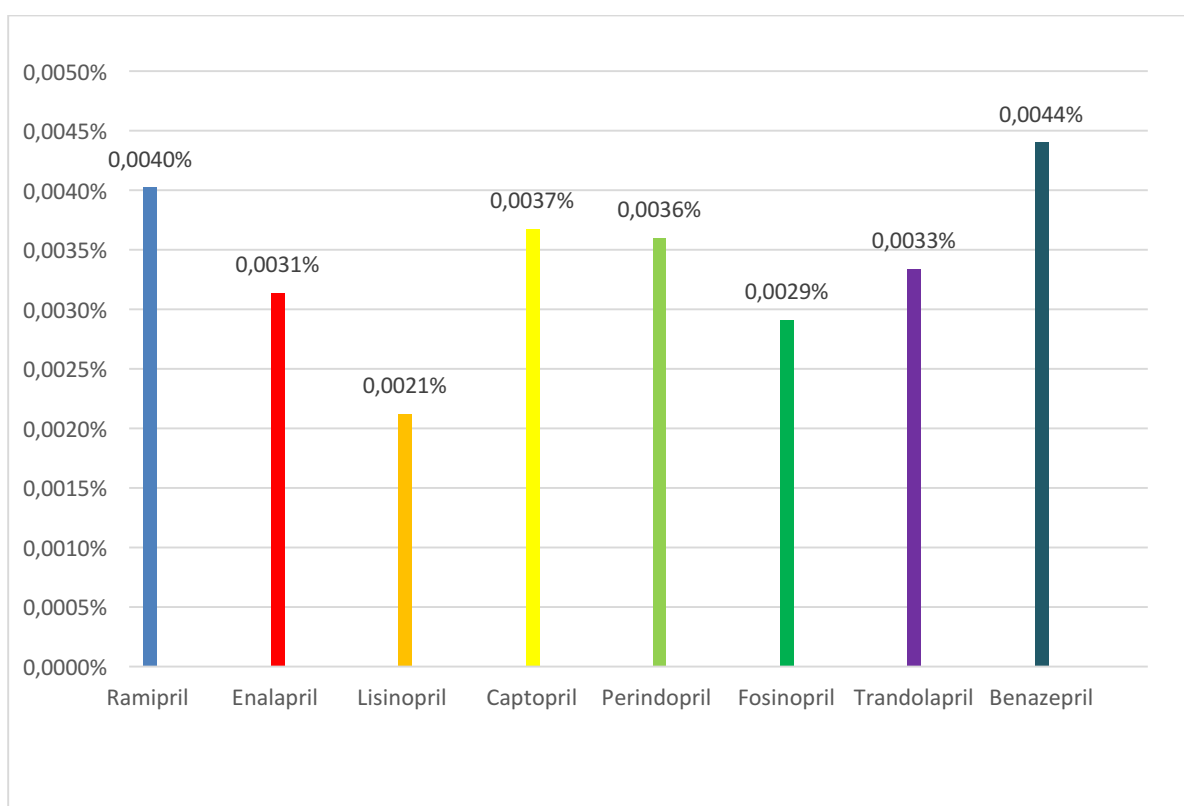


Figure 20 Taux de notification moyen en France en fonction de l'IEC prescrit

Afin de pouvoir établir un éventuel lien entre la survenue d'AO suite à la prise d'un IEC en particulier, nous avons réalisé un test du χ^2 . Les résultats sont regroupés dans le tableau n°10 ci-dessous.

	Moyenne des cas	Moyennes des non cas
Ramipril	55	1 367 058
Enalapril	6	191 400
Lisinopril/Captopril/Fosinopril/Trandolapril	7	196 262
Perindopril	42	1 166 194

Tableau 10 Nombre de cas moyen en fonction de l'IEC consommé

Le χ^2 calculé est de 0,54 avec une P_{value} à 0,90. Cette valeur est inférieure au χ^2 théorique à 3 ddl pour un risque $\alpha=0,05\%$. Nous ne pouvons pas établir de lien en France, sur la période 2016-2018, entre la survenue d'un AO et la prise d'un IEC en particulier.

7.2.3 Aux Etats-Unis

Aux Etats-Unis, 1400 notifications de pharmacovigilance concernant la survenue d'un AO sous IEC ont été rapportés sur la période 2016 à 2018.

D'après Vigibase, 70% des cas rapportés concernent des hommes. Dans la moitié des cas, ce sont des hommes dont l'âge est compris entre 45 et 64 ans.

D'après le graphique 21 reprenant le nombre de déclarations entre 2016 à 2018 en fonction de chaque molécule, nous pouvons voir que le Lisinopril est la molécule majoritairement retrouvée dans les notifications aux Etats-Unis. Le nombre de cas déclaré est proche pour le Benazepril et l'Enalapril. Le Ramipril ne comptabilise que 10 cas sur cette période.

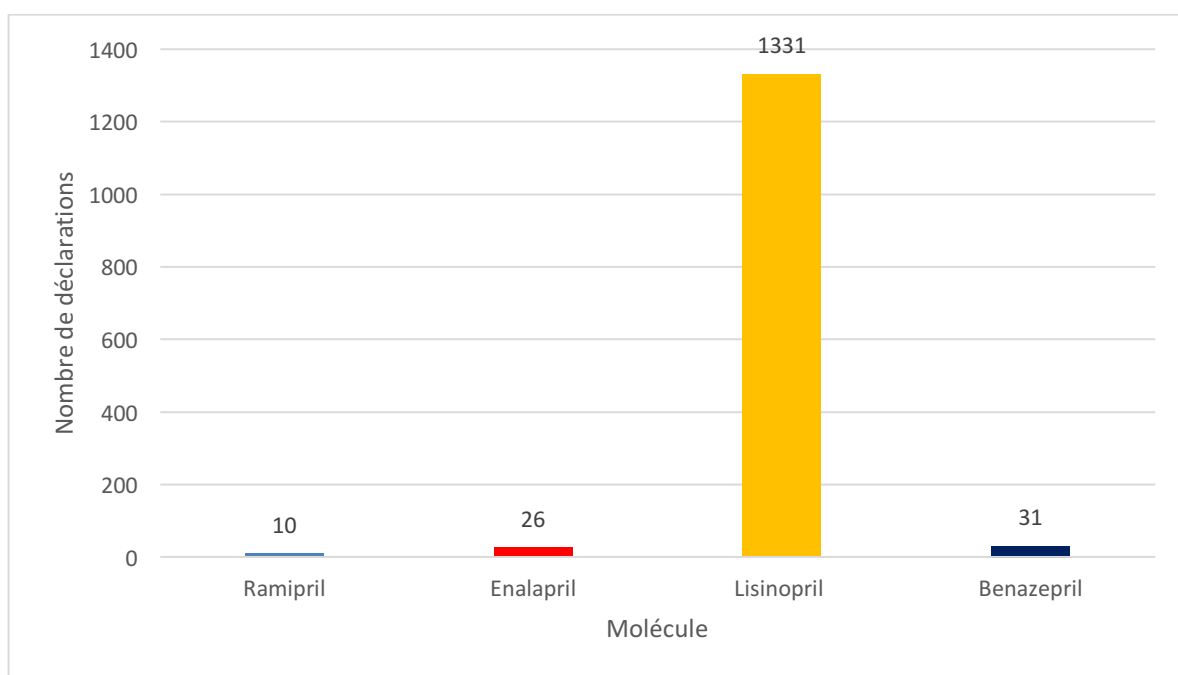


Figure 21 Nombre de déclaration par molécule aux Etats-Unis sur la période d'étude

a) Taux de notification

D'après le graphique 22 représentant le taux de notification par année et pour chaque IEC, nous remarquons que :

- Le taux de notification est stable d'une année sur l'autre pour le Lisinopril. Il est compris entre 20 et 25 cas pour 10 000 consommateurs.
- Le constat est le même pour le Ramipril, avec un taux de notification qui est plus bas : 5 cas pour 10 000 consommateurs.
- Les taux varient plus pour le Bénazepril et l'Enalapril.

A noter qu'en 2018, l'Enalapril a un taux assez important de 17 cas pour 10 000 consommant alors qu'il est inférieur à 5 cas les autres années.

La variation est moins importante pour le Bénazepril, avec un taux de notification proche de 10 cas pour 10 000 consommateurs sauf en 2017 où il est en-dessous des 5 cas.

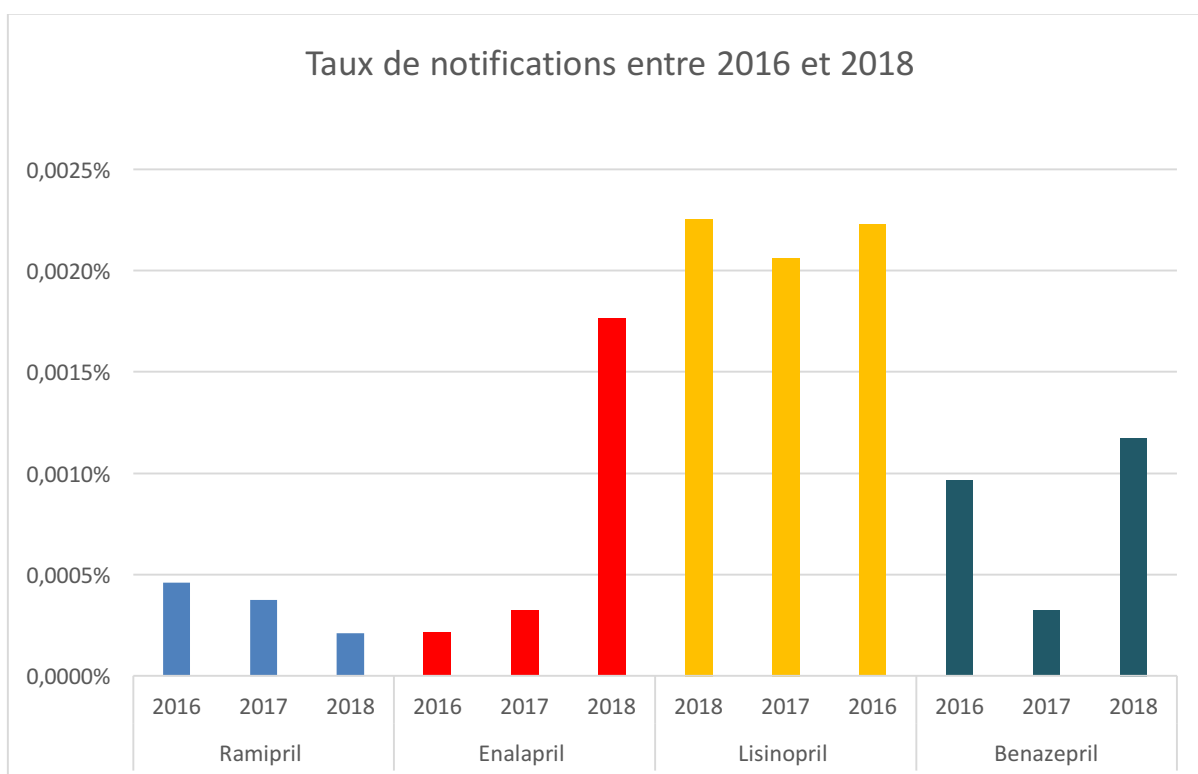


Figure 22 Taux de notification par année et par molécule

b) Taux de notification moyen

La figure 23 représente le taux de notification moyen d'AO sous IEC aux Etats-Unis sur la période 2016 à 2018.

Le Lisinopril a le taux de notification moyen le plus important aux Etats-Unis avec 22 cas pour 10 000 consommateurs entre 2016 et 2018. L'Enalapril et le Bénazepril ont un taux de notification proche avec 8 cas pour 10 000 consommateurs. Enfin, le Ramipril a le taux de notification le plus bas avec seulement 3 cas pour 10 000 consommateurs.

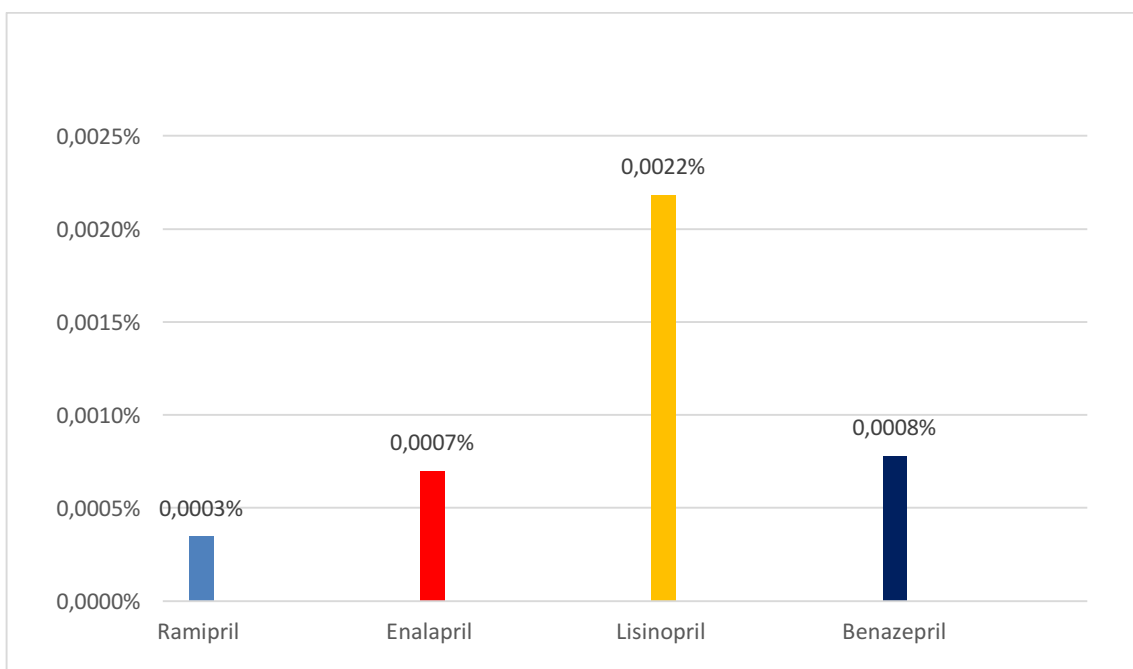


Figure 23 Taux de notification moyen d'AO en fonction de l'IEC consommé

Le tableau suivant représente le nombre de cas moyen et de non cas aux E-U.

	Nombre moyen de cas	Nombre moyen de non cas
Lisinopril	444	20 326 556
Benazepril	10	1 326 990
Ramipril/Enalapril	12	2 206 654

Tableau 11 Comparaison du nombre de cas moyen après la prise d'IEC

Entre 2016 et 2018, nous constatons un lien entre l'IEC utilisé et la survenue d'un AO. Le X^2 calculé (37,78) est supérieur au X^2 théorique (5,991) pour alpha égal à 5% à 2 ddl avec une P_{value} de $6,25 \times 10^{-9}$.

7.3. Myalgie sous inhibiteurs de l'HMG-Coa Reductase

La potentielle toxicité des statines est reconnue par la communauté scientifique. Un des effets indésirables le plus souvent retrouvé est la survenue de myalgies ou douleurs musculaires. On peut retrouver dans la littérature le terme de « Syndrome Musculaire Attribué aux Statines » (SMAS) (27). Il n'existe pas de définition précise du SMAS établit par les différents comités scientifiques. L'Association et le Collège de Cardiologie américaines recommandent de se baser sur les antécédents, les signes cliniques et l'élévation des créatine phospho kinase (CPK) (28).

Terminologie	Définition
Myalgie	Douleurs musculaires sans élévation des CPK
Myosite	Symptômes musculaires avec faiblesse musculaire et élévation des CPK < 10x limite supérieure
Rhabdomyolyse	Symptôme musculaire avec une élévation significative des CPK > 10X limite supérieure et une élévation de la créatinine

Tableau 12 Définition des SMAS selon l'American college of cardiology

De nombreuses autres substances médicamenteuses et non médicamenteuses peuvent entraîner la survenue de douleurs musculaires comme les anti-inflammatoires, les fibrates, les neuroleptiques, les antirétroviraux, l'alcool, la consommation de drogues ...

L'incidence de survenue de myalgie sévère est faible dans le monde. Elle survient chez moins de 0,1% des patients traités par une statine en monothérapie (29). Cependant, l'apparition de troubles musculaires dit bénins (sans gravité) peut atteindre selon les différentes études 7% (30) (31).

Il existe un effet dose-dépendant à la survenue de myalgie. Différentes équipes ont montré que plus le dosage sanguin de statine était élevé plus le risque était important. (32)

D'après l'étude Française PRIMO, l'âge, le sexe ainsi que l'IMC ne sont pas des facteurs de risques augmentant la survenue des troubles musculaires. En revanche, la présence de douleurs musculaires avant l'initiation de la statine augmenterait par 10

le risque de survenue de myalgies. Il a aussi été montré dans cette étude qu'il existait un risque plus important de myalgies avec la Simvastatine prise à de fortes posologies.

L'association à des molécules inhibitrices du CYP3A4 (antifongiques azolés, Ciclosporine, Amiodarone, macrolides...) augmente le risque de myalgie liée aux statines. De plus la lipophilie de la molécule a un impact sur la survenue de douleurs musculaires. Une lipophilie plus importante augmente le risque de myopathie. (27)

Il existe plusieurs hypothèses physiopathologiques pouvant expliquer la survenue de douleurs musculaires suite à la prise de statines.

- Dysfonction mitochondriale liée à la diminution du coenzyme Q10.
- Diminution du cholestérol contenu dans les myocytes.
- Diminution de l'isoprénoïde.
- Augmentation de l'Atrogine 1 impliqué dans l'atrophie musculaire.

7.3.1 En France

D'après les données de Vigibase, la survenue de myalgie en France est estimée à 14 000 cas depuis le début de leur mise sur le marché. Cela représente 4,4% de cas dans le monde.

D'après le graphique 24 qui représente la fréquence en pourcentage des déclarations en fonction de la statine utilisée, nous remarquons que l'Atorvastatine est la molécule la plus rapportée dans les notifications en France. En effet 33% des notifications lui sont imputables.

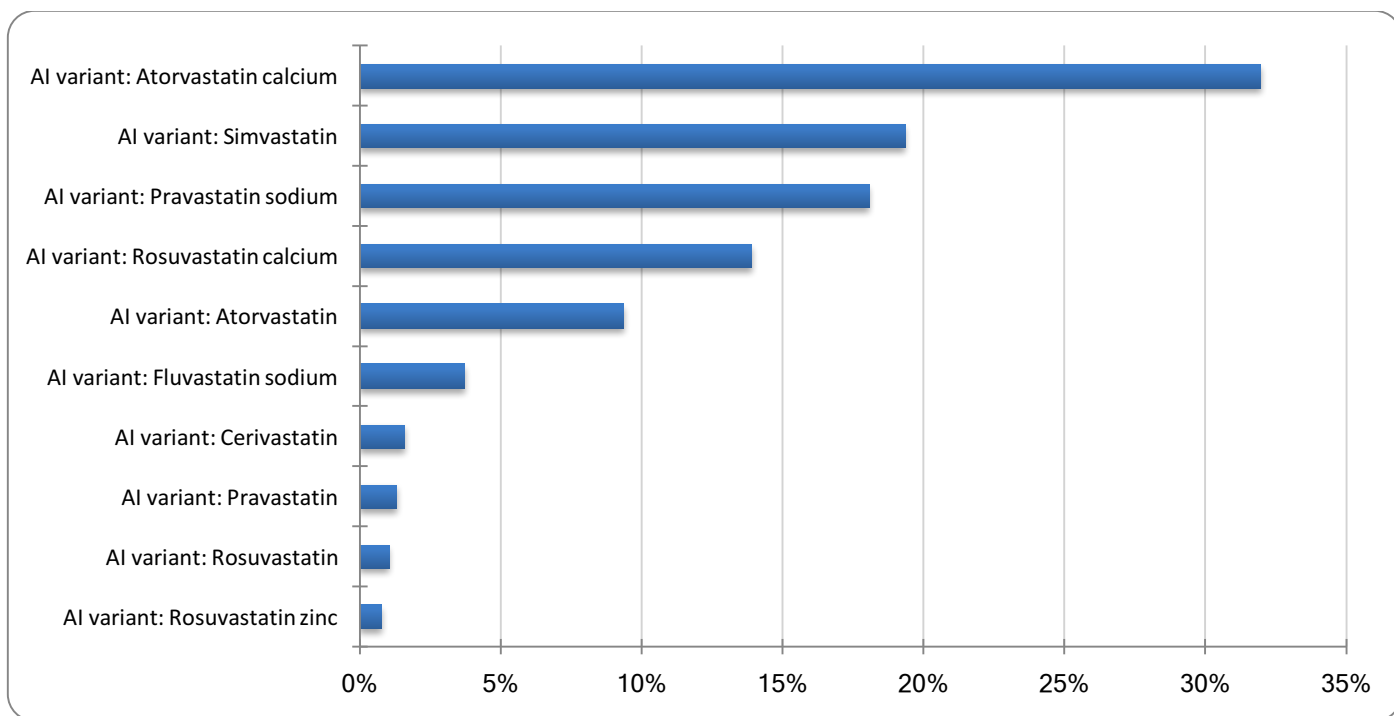


Figure 24 Pourcentage de déclaration de myalgie pour chaque statine en France depuis le début de leur commercialisation (source Vigibase)

a) **Nombre de consommateurs**

Entre 2016 et 2018, plus de 20 000 000 personnes ont eu une prescription de statine. Le tableau 13 décrit le nombre de consommateurs par année et par molécule.

Molécule	année	Nombre de consommateurs
Atorvastatine	2018	2 864 122
	2017	2 813 421
	2016	2 672 623
Simvastatine	2018	1 045 599
	2017	1 123 836
	2016	1 158 939
Rosuvatatine	2018	1 550 870
	2017	1 404 807
	2016	1 532 779
Pravastatine	2018	1 280 471
	2017	1 127 527
	2016	1 188 103
Fluvastatine	2018	156 241
	2017	177 786
	2016	192 503

Tableau 13 Nombre de consommant par molécule et par année en France

L'Atorvastatine est la molécule la plus prescrite en France. Son nombre de consommateurs est en évolution entre 2016 et 2018. La Rosuvastatine, la Simvastatine et la Pravastatine ont un nombre de consommant proche. La Fluvastatine n'est presque pas utilisée en France par rapport aux autres molécules, sa consommation est en baisse entre 2016 et 2018.

b) Nombre de notification

Le graphique 25 expose le nombre de notification sur la période 2016-2018 en fonction de chaque statine. Nous pouvons remarquer que :

- L'Atorvastatine est la statine la plus rapportée dans les déclarations : 127 cas.
- La Rosuvastatine est la deuxième molécule la plus rapportée dans les notifications.
- La Pravastatine et la Simvastatine ont un nombre de cas rapportés similaire avec une trentaine de cas sur la période de l'étude.
- La Fluvastatine est moins rapportée dans les déclarations avec 13 cas.

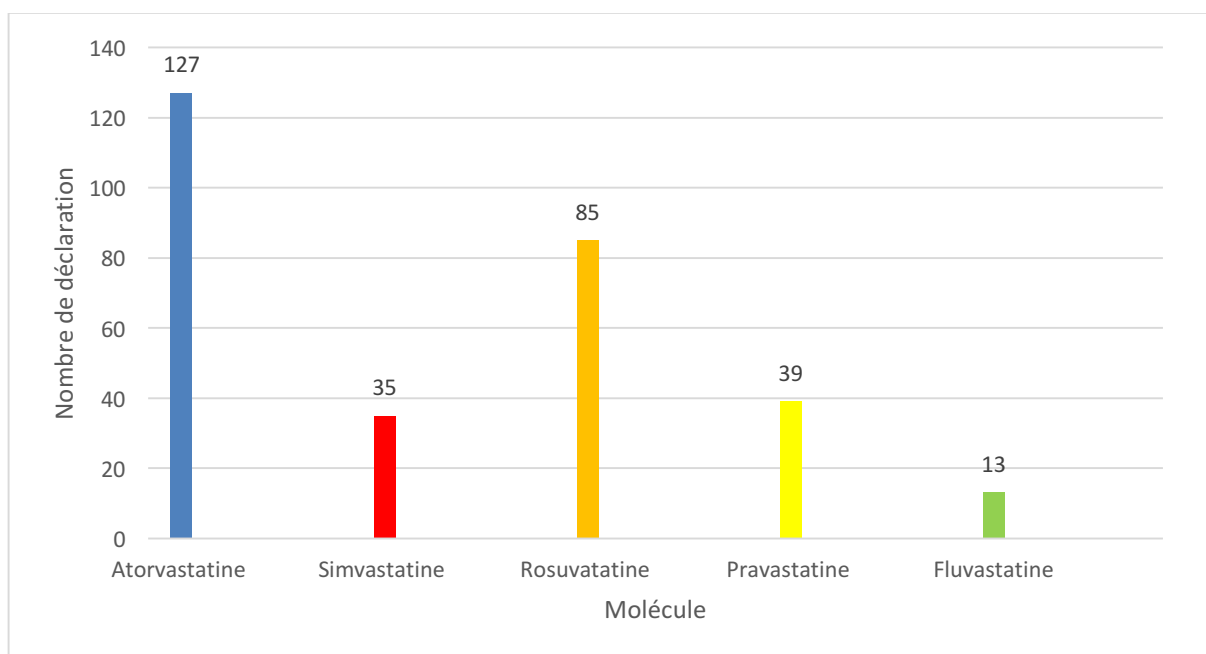


Figure 25 Notification par molécule en France entre 2016 et 2018

c) Taux de notification

Sur le graphique 26, représentant le nombre de notifications par année pour 10 000 consommateurs nous observons que :

- L'Atorvastatine, la Rosuvastatine et la Fluvastatine ont des taux de notifications comparables : 15 à 20 cas pour 10 000 consommateurs
- La Pravastatine et la Simvastatine ont des taux de notifications moins élevés avec un taux de notifications situé entre 10 et 15 notifications pour 10 000 consommateurs.
- La fluvastatine a un taux de notification qui double en 2017, atteignant les 33 cas pour 10 000 consommateurs.

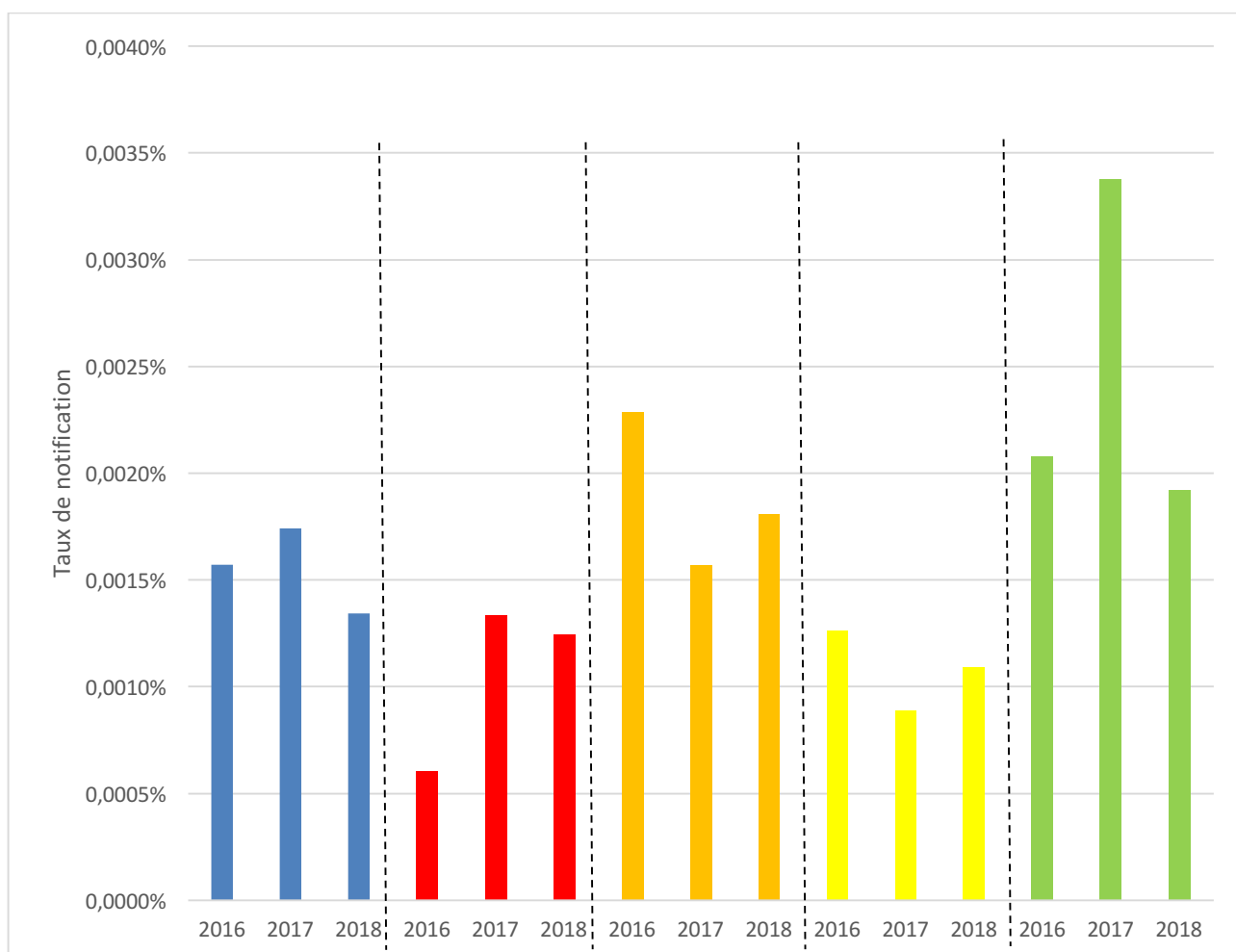


Figure 26 Représentation du taux de notification par molécule sur la période 2016 à 2018

d) Taux de notification moyen de myalgie en France

La figure 27 décrit le taux de notification moyen en France en fonction de la molécule utilisée sur la période 2016 à 2018. Chacune des statines utilisées en France a un taux de notification moyen supérieur à 10 cas pour 10 000 consommateurs. La Fluvastatine possède le taux de notification moyen le plus important en France.

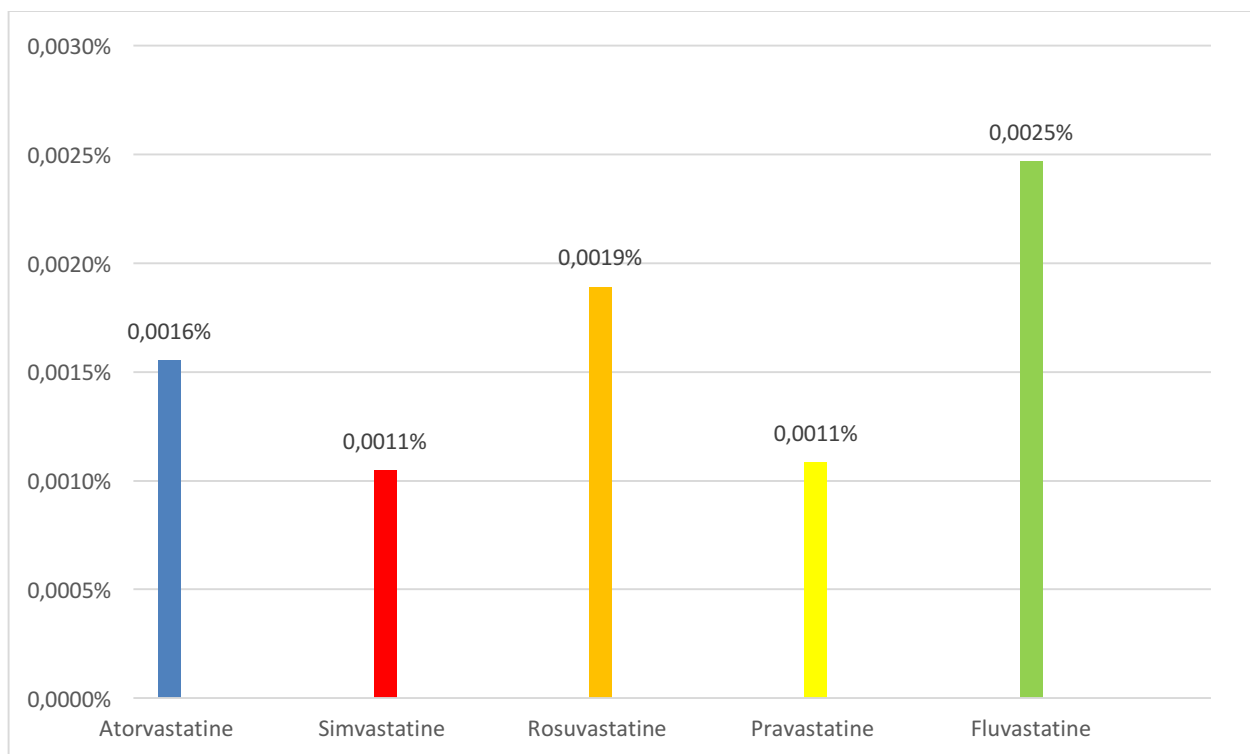


Figure 27 Taux de notification moyen par molécule

Afin de pouvoir décrire un lien de dépendance entre la survenue de myalgie et l'utilisation d'une molécule, nous avons réalisé un test du X^2 .

Le tableau suivant reprend le nombre moyen de cas et de non cas en fonction de la statine consommée. Nous avons regroupé la Pravastatine et la Fluvastatine afin que les effectifs soient supérieurs à 5.

	Nombre cas moyen	Nombre moyen de non cas
Atorvastatine	42	2 722 680
Simvastatine	12	1 109 446
Rosuvastatine	28	1 496 124
Pravastatine/Fluvastatine	17	1 374 193

Tableau 14 Comparaison du nombre de cas moyen

Le X^2 calculé (3,37) est inférieur au X^2 théorique (7,815) avec une P_{value} de 0,33. Nous ne pouvons donc pas établir de lien de dépendance significatif entre l'apparition de myalgie et une statine en particulier en France sur la période étudiée.

7.3.2 Aux Etats-Unis

Aux Etats-unis, la survenue de myalgie est aussi l'effet indésirable le plus rapporté avec les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. Depuis 1988, dix-huit mille cas de myalgies ont été rapportés (2). Il existe un sex-ratio en défaveur des femmes aux Etats-Unis (2).

a) Nombre de consommateurs

Le tableau 15 représente le nombre de consommateurs par année et par molécule aux Etats-Unis.

Molécule	Année	Nombre de consommateurs
Atorvastatine	2018	23 368 000
	2017	21 246 000
	2016	19 325 000
Simvastatine	2018	10 391 000
	2017	11 441 000
	2016	13 157 000
Rosuvastatine	2018	5 258 000
	2017	4 316 000
	2016	4 089 000
Pravastatine	2018	5 430 000
	2017	5 352 000
	2016	5 040 000

Tableau 15 Nombre de consommant par molécule et par année au E-U

L'Atorvastatine est la statine la plus prescrite aux Etats-Unis comme en France. Elle représente la moitié des prescriptions. La Simvastatine est la seconde statine la plus prescrite, avec deux fois moins de consommateurs que l'Atorvastatine. La consommation de Simvastatine est en baisse en 2018. La Rosuvastatine et la Pravastatine sont moins prescrites. La Fluvastatine n'est pas utilisée aux Etats-Unis.

b) Nombre de déclarations

Le nombre de déclarations entre 2016 et 2018 est plus important pour l'Atorvastatine. Elle est retrouvée dans 835 notifications. Ce chiffre est deux fois plus important que celui de la Rosuvastatine qui est la seconde statine la plus impliquée dans la survenue de myalgies. Le nombre de cas concernant la Simvastatine est divisé par deux par rapport à celui de la Rosuvastatine. Enfin la Pravastatine est la moins impliquée avec 135 notifications entre 2016 et 2018.

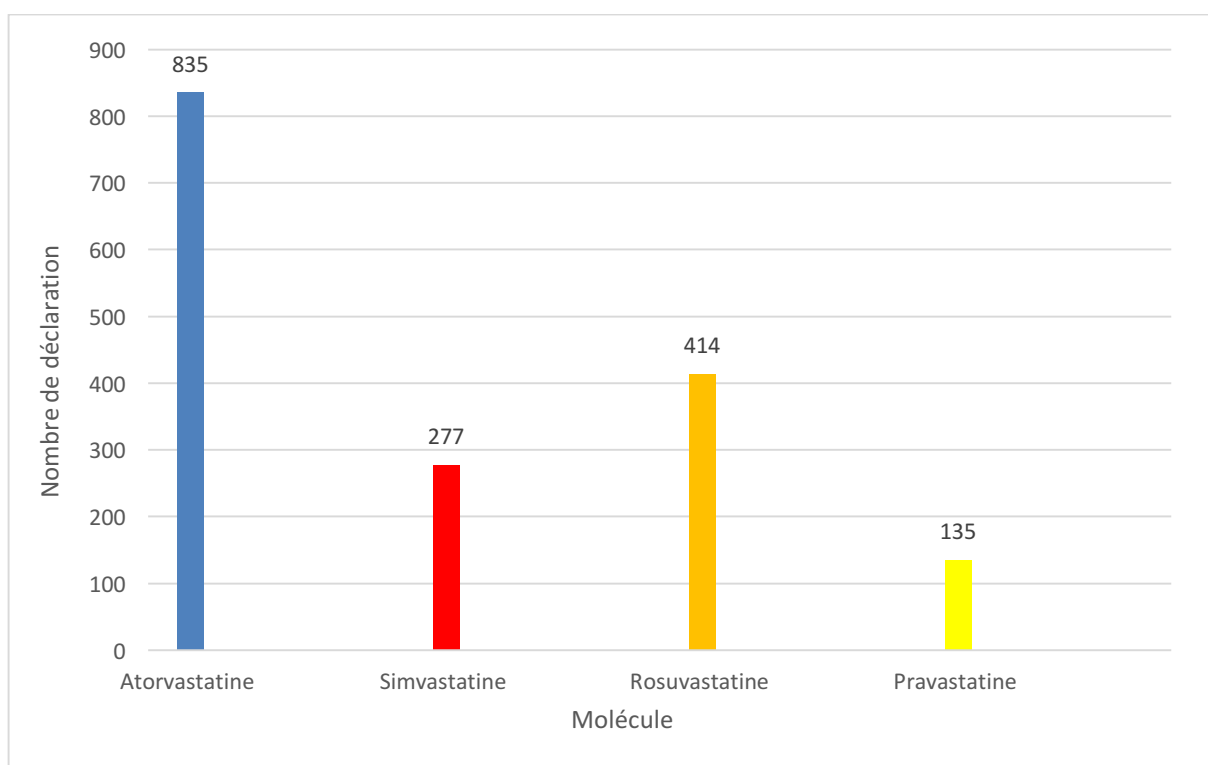


Figure 28 Nombre de notification par molécule et par molécule

c) Taux de notifications par année

La figure 29 montre que le taux de notification de la Rosuvastatine par année est plus important que pour les autres molécules. Son nombre de cas est au minimum de 23 cas pour 10 000 consommateurs.

Le taux de notifications de l'Atorvastatine varie moins entre 2016 et 2018, il est de 13 cas pour 10 000 consommateurs. La Pravastatine a un nombre de cas en évolution entre 2016 et 2018. Enfin la Simvastatine a le taux qui varie le plus sur la période de l'étude. Pour l'Atorvastatine, la Simvastatine et la Rosuvastatine, nous pouvons remarquer un pic du taux de notifications en 2017.

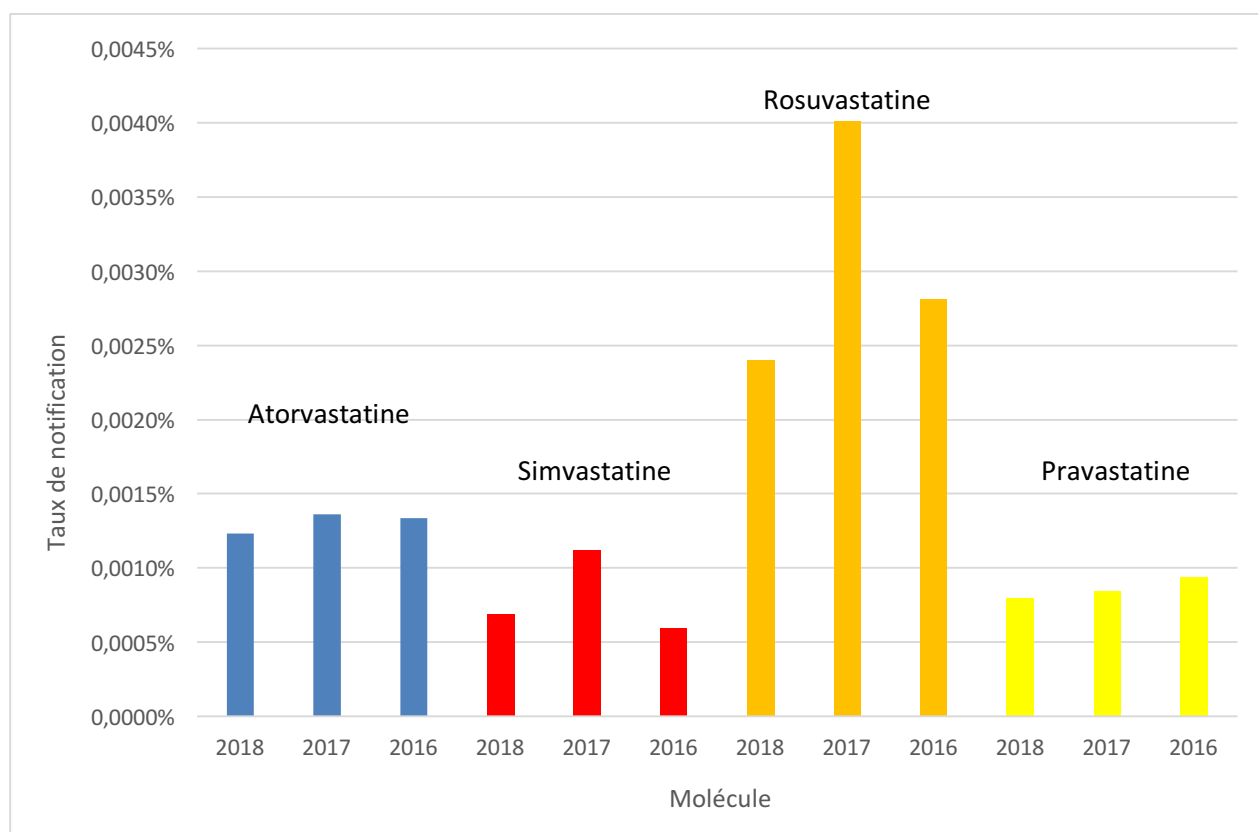


Figure 29 Taux de notification par molécule et par année

d) Taux de notification moyen

La figure 30 met en évidence le taux de notification moyen par molécule sur la période 2016 à 2018. La Rosuvastatine a un taux moyen de notification supérieur aux autres molécules de la classe thérapeutique. Il est deux fois supérieur à celui de la Rosuvastatine, qui est la molécule la plus consommée. La Pravastatine et la Simvastatine ont un taux moyen comparable qui est d'environ 8 cas pour 10 000 consommateurs.

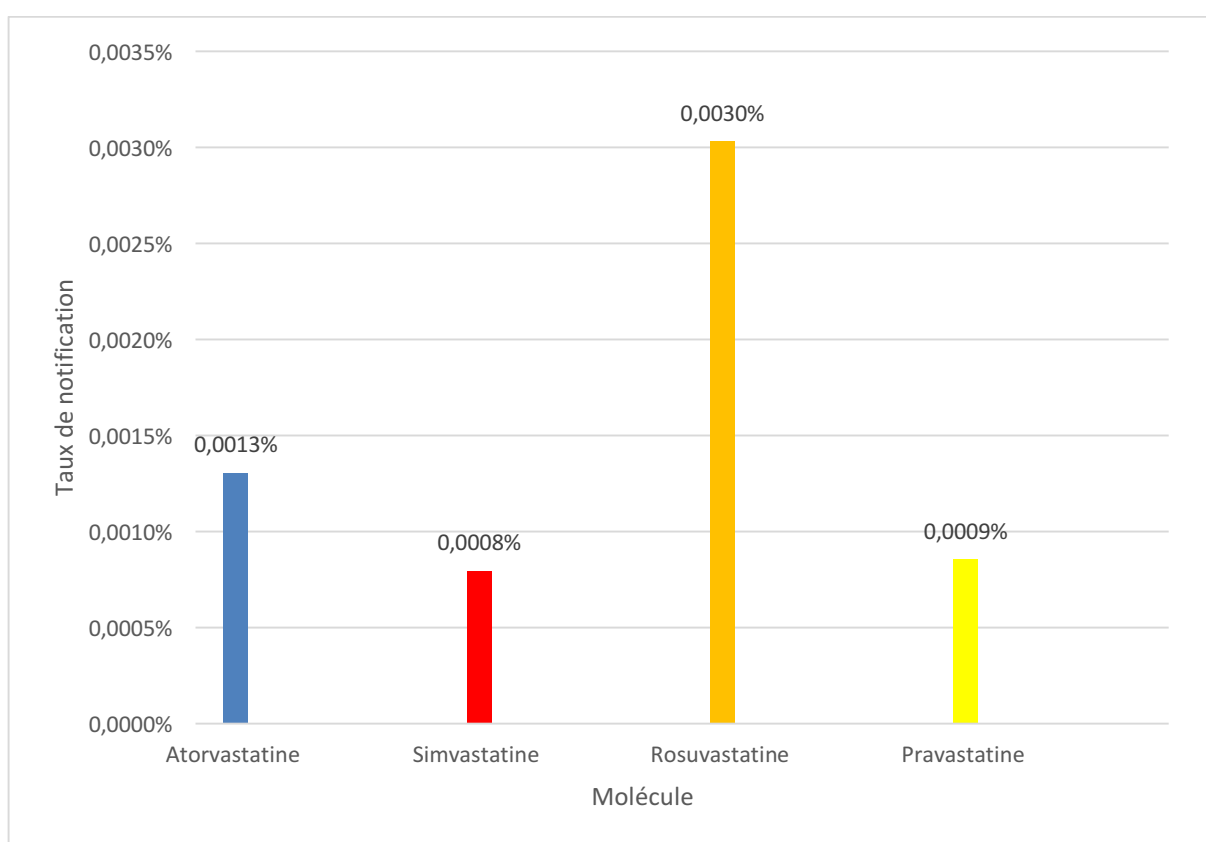


Figure 30 Taux de notification de myalgie en fonction de la statine consommée

La tableau 16 expose le nombre de cas moyen et le nombre moyen de non cas observés après la prise de statines.

	Nombre moyen de cas	Nombre moyen de non cas
Atorvastatine	278	21 31 2722
Simvastatine	92	11 662 908
Rosuvastatine	138	4 554 195
Pravastatine	45	5 273 955

Tableau 16 Comparaison du nombre moyen de cas et de non cas au EU

Le X^2 calculé (137,23) est supérieur au X^2 théorique (7,815) avec une P_{value} de $1,48 \times 10^{-29}$.

Les résultats du test du X^2 , permettent de confirmer statistiquement qu'il existe une corrélation entre la survenue de myalgie et la statine prescrite aux Etats-Unis. L'Atorvastatine est la molécule la plus à risque de déclencher la survenue de myalgie aux E-U.

8. Discussion

Les résultats de notre étude montrent qu'il existe un lien entre la survenue de la toux et de l'angioedème sous IEC ainsi que la survenue de myalgies sous Statine. Le terme « effet de classe » peut être utilisé car le signal est porté par la majorité des molécules de la classe thérapeutique. Cependant, les taux de notifications sont différents entre chaque molécule d'une même classe thérapeutique. Deux paramètres peuvent faire varier les taux de notification, le nombre de cas notifié et le nombre de consommant.

8.1. Le nombre de consommateurs

En France le nombre de consommateurs est plus important pour le Ramipril et le Périndopril : ils représentent 85% des prescriptions. Aux Etats-Unis, le Lisinopril est majoritairement utilisé (85% des consommations). Néanmoins, il n'existe actuellement aucune étude ayant montré une efficacité supérieure d'un IEC par rapport à un autre. Toutes les molécules ne possèdent pas les mêmes AMM. Dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque, les dernières guidelines européennes recommandent l'utilisation de 5 IEC : le Captopril, l'Enalapril, le Lisinopril, le Ramipril et le Trandolapril. Dans la prise en charge et la prévention de la néphropathie diabétique, trois molécules ont montré une efficacité : le Ramipril (33), l'Enalapril (34) et le Trandalopril (35) (qui ne possède pas d'AMM pour cette indication). Aucune étude isolée ne montre une efficacité supérieure d'un IEC par rapport à un autre dans la prise en charge de l'HTA ou dans la prise en charge post infarctus du myocarde.

La répartition du nombre de consommateurs est plus homogène dans la classe thérapeutique des statines. En France et aux Etats-Unis, c'est l'Atorvastatine qui est la molécule la plus utilisée. L'American College of Cardiology a émis des recommandations permettant d'orienter le choix vers une Statine plus qu'une autre. En effet suivant les objectifs du taux de LDL-C à atteindre la statine et la dose choisie ne seront pas les mêmes.

- Pour une diminution rapide de plus de 50% des LDL-C il faut privilégier l'Atorvastatine (40mg/j à 80mg/j) et la Rosuvastatine (20 à 40 mg/j).
- Pour une diminution modérée de 30 à 49%, il faudra privilégier l'Atorvastatine (10-20mg.j), la Rosuvastatine(5-10mg/j), la Simvastatine (20-40mg/j), la Pravastatine (40-80mg/j) ou la Fluvastatine à 80mg/j.
- Pour une diminution <30% il faudra privilégier la Pravastatine à 10mg/j.

8.2. Le nombre de notification

Les résultats montrent que l'apparition d'un AO suite à la prise d'un IEC, est plus notifiée que la toux. En effet, sur la période étudiée et pour l'ensemble des molécules, le nombre de déclaration pour la survenue d'une AO est quatre fois supérieur au nombre de déclaration concernant la toux. Comme l'a montré Pariente et *al.* dans son étude, cette tendance peut s'expliquer par le fait que plus un effet indésirable est grave et peu connu plus il est notifié aux réseaux de pharmacovigilance.

La survenue de la toux après la prise d'un IEC n'est pas notifiée avec la même fréquence pour chacune des molécules. En France, trois IEC portent le signal avec une intensité plus importante : le Ramirpil, le Périndopril et l'Enalapril (environ 20 cas pour 10 000 consommateurs). Aux Etats-Unis, le Lisinopril a le taux de notification le plus important avec 12 cas pour 10 000 consommateurs. En France, nous n'avons pas pu mettre en relation de lien entre l'apparition de toux et un IEC en particulier. Nous n'avons pas pu comparer nos résultats à ceux de la littérature puisque aucune étude n'a été menée afin de pouvoir imputer une molécule plus qu'une autre dans la survenue de toux.

L'ensemble des molécules peuvent être responsables de l'apparition d'un AO. En France, le Bénazepril est la molécule qui a le plus fort taux de notifications cumulé avec 45 cas pour 10 000 consommateurs. Nous n'avons pas pu montrer statistiquement qu'il existe une molécule pour laquelle la survenue d'AO est plus importante que pour les autres représentants. Aux Etats-Unis, le Lisinopril a le plus fort taux de notifications. (22 cas pour 10 000 consommateurs)

La survenue de myalgie après la prise de statine est un effet commun à l'ensemble des statines. Pour chacune des statines étudiées, le taux de notification est d'au minimum de 10 cas pour 10 000 consommateurs. Même si les taux de notification semblent être différents pour chaque statine, il n'existe statistiquement aucun lien entre l'apparition de myalgie et la prise d'une statine en particulier.

Les RCP mentionne la survenue d'AO, de toux et de myalgie comme fréquent (1%) pour toutes les molécules. Les différences observées avec les chiffres du RCP peuvent s'expliquer par la sous notification en pharmacovigilance qui représente une part importante de cas non pris en compte dans le calcul des taux de notifications. D'après

une revue systématique menée en 2006 dans Drug Safe, la fréquence de sous notification en France est estimée à 94%. Aux Etats-Unis, d'après cette même étude, la sous notification atteindrait un taux proche de 98%. Une seconde étude menée par l'équipe de Y.Moride et *al.* a estimé que seulement 1 effet indésirable sur 24 000 était réellement rapporté au CRPV.

En France, la déclaration des effets indésirables est une obligation pour tout professionnel de santé alors qu'aux Etats-Unis, elle n'est basée que sur le volontariat. Différents auteurs ont tenté d'expliquer les causes possibles du manque de participation à la notification des EI :

- Manque de temps et de formation des professionnels de santé sur la notification des effets indésirables.
- Manque de connaissance sur les réseaux de CRPV.
- Les effets non graves et connus (toux sous IEC) ont tendance à être moins rapportés que les effets graves et non connus (AO sous IEC) (36).
- La survenue d'un effet indésirable, n'est considérée que très rarement comme pouvant être liée à la prise d'un médicament. Dans la plupart des cas, le professionnel va attribuer cet effet indésirable à l'évolution de la maladie.

Un autre facteur important à prendre en compte est la médiatisation (dans les revues scientifiques, publications, télévision, réseaux sociaux...) de l'effet indésirable lié au médicament. On parle alors de biais de notoriété. Il entraîne une augmentation des cas notifiés sur la période de médiatisation (37). Cela peut entraîner un effet ricochet (ripple effect) qui se caractérise par une augmentation du nombre de cas pour les autres médicaments d'une même classe thérapeutique. A priori, il n'y a pas eu ce biais durant la période de notre étude.

Il est important de prendre en compte les limites de notre étude dans l'exploitation des résultats. Une des premières limites est l'approximation du nombre d'exposé par rapport au nombre de consommateurs issus des bases de données de l'Assurance Maladie. Nous avons considéré qu'à partir du moment où le patient a eu au minimum une délivrance, celui-ci est exposé au médicament. Or, nous savons que l'observance n'est pas toujours très bonne chez les patients. La posologie, la dose ou la durée d'exposition n'ont pas été pris en compte dans notre recueil de données. Ce sont trois paramètres qui pourraient avoir une influence sur l'apparition de l'effet indésirables

recherché. L'étude n'est pas ciblée sur une catégorie de la population en particulier, elle porte sur la population générale quel que soient l'âge, le sexe ou la nationalité. Les paramètres ADME peuvent être modifiés par l'état physiologique ou la pharmacogénétique du patient. Cela peut avoir pour conséquence une augmentation de l'apparition des effets indésirables. Enfin, afin de pouvoir réaliser l'analyse statistique des résultats, nous avons dû regrouper des valeurs entre elles afin de pouvoir respecter les conditions de validité du test du X^2 .

La force principale de notre étude est que nous avons utilisé des sources de données officielles et représentatives. Le nombre de cas a été déterminé à partir des données de Vigibase qui compile l'ensemble des déclarations dans le monde. Aucun cas notifié aux centres de pharmacovigilance n'a été oublié.

9. Conclusion et perspectives

En France, sur la période 2016-2018, nous ne pouvons pas conclure qu'un IEC est plus impliqué qu'un autre dans la survenue de toux ou d'AO. Le constat est le même pour la survenue de myalgie sous statine.

Aux Etats-Unis, l'interprétation des résultats est différente. L'analyse statistique des résultats montre un lien de dépendance entre la survenue de la toux, d'AO et l'IEC prescrit. La survenue de myalgie dépend la statine consommée. Une telle différence observée pourrait être due à la fois à la sous notification et aux pratiques de prescriptions différentes entre ces deux pays.

La comparaison des taux de notifications observés en France et aux Etats-Unis n'est pas possible étant donné que l'analyse statistique dans chaque pays ne tend pas vers la même conclusion.

Afin de pouvoir conclure sur l'imputabilité d'une molécule plus qu'une autre dans la survenue d'un effet de classe, il serait intéressant de mener une étude sur une population plus importante et sur une période plus longue.

Cette étude pourrait alors servir d'outil aux prescripteurs afin de prescrire la molécule la plus adaptée au patient.

10. Bibliographie

1. Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother.* juill 2008;42(7):1017-25.
2. VigiLyze [Internet]. Disponible sur: <https://vigilyze.who-umc.org>
3. Miremont-Salamé G, Théophile H, Haramburu F, Bégaud B. Imputabilité en pharmacovigilance : de la méthode française originelle aux méthodes réactualisées. *Therapies.* avr 2016;71(2):171-8.
4. Théophile H, André M, Arimone Y, Haramburu F, Miremont-Salamé G, Bégaud B. An updated method improved the assessment of adverse drug reaction in routine pharmacovigilance. *J Clin Epidemiol.* oct 2012;65(10):1069-77.
5. Guide d'introduction a MeDRA version 23.0. 2020.
6. Gradman AH, Arcuri KE, Goldberg AI, Ikeda LS, Nelson EB, Snively DB, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel study of various doses of losartan potassium compared with enalapril maleate in patients with essential hypertension. *Hypertens Dallas Tex* 1979. juin 1995;25(6):1345-50.
7. Fryer RM, Segreti J, Banfor PN, Widomski DL, Backes BJ, Lin CW, et al. Effect of bradykinin metabolism inhibitors on evoked hypotension in rats: rank efficacy of enzymes associated with bradykinin-mediated angioedema: Bradykinin-mediated angioedema: enzyme efficacy. *Br J Pharmacol.* mars 2008;153(5):947-55.
8. Marceau F, Hess JF, Bachvarov DR. The B1 receptors for kinins. *Pharmacol Rev.* sept 1998;50(3):357-86.
9. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2059286/fr/prise-en-charge-de-l-hypertension-arterielle-de-l-adulte.
10. Réalités Cardiologiques • N° 213 – Cahier 1 • Janvier 2006. In.
11. Yeo W. ACE inhibitor cough: a genetic link? *The Lancet.* janv 1991;337(8734):187.
12. Ravid D, Lishner M, Lang R, Ravid M. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors

and Cough: A Prospective Evaluation in Hypertension and in Congestive Heart Failure. *J Clin Pharmacol.* nov 1994;34(11):1116-20.

13. Furuya K, Yamaguchi E, Hirabayashi T, Itoh A, Hizawa N, Ohnuma N, et al. Angiotensin-I-converting enzyme gene polymorphism and susceptibility to cough. *The Lancet.* févr 1994;343(8893):354.

14. Os I, Bratland B, Dahlöf B, Gisholt K, Syvertsen JO, Tretli S. Female Preponderance for Lisinopril-Induced Cough in Hypertension. *Am J Hypertens.* nov 1994;7(11):1012-5.

15. Gibson GR. Enalapril-Induced Cough. *Arch Intern Med.* 1 déc 1989;149(12):2701.

16. Bas M, Adams V, Suvorava T, Niehues T, Hoffmann TK, Kojda G. Nonallergic angioedema: role of bradykinin. *Allergy.* août 2007;62(8):842-56.

17. Makar AB, McMartin KE, Palese M, Tephly TR. Angioœdèmes, IEC et sartans. *Biochem Med.* juin 1975;13(2):117-26.

18. Miller DR, Oliveria SA, Berlowitz DR, Fincke BG, Stang P, Lillienfeld DE. Angioedema Incidence in US Veterans Initiating Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. *Hypertension.* juin 2008;51(6):1624-30.

19. Beaudouin E, Morisset M, Kanny G, Moneret-Vautrin DA. Angio-œdèmes iatrogènes : particularités cliniques. *Rev Médecine Interne.* juin 2006;27:S73-5.

20. Oudit G, Girgrah N, Allard J. ACE Inhibitor-Induced Angioedema of the Intestine: Case Report, Incidence, Pathophysiology, Diagnosis and Management. *Can J Gastroenterol.* 2001;15(12):827-32.

21. Pillans PI, Coulter DM, Black P. Angiooedema and urticaria with angiotensin converting enzyme inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol.* 14 oct 1996;51(2):123-6.

22. Sabroe RA, Black AK. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and angio-oedema. *Br J Dermatol.* févr 1997;136(2):153-8.

23. Vidal.

24. Davignon J, Laaksonen R. Low-density lipoprotein-independent effects of

statins: *Curr Opin Lipidol.* déc 1999;10(6):543-60.

25. J.Davignon, L.Mabile. Mécanismes d'action des statines et leurs effets pléiotropes. In.

26. Igel M, Sudhop T, von Bergmann K. Metabolism and drug interactions of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A-reductase inhibitors (statins). *Eur J Clin Pharmacol.* août 2001;57(5):357-64.

27. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J.* 1 mai 2015;36(17):1012-22.

28. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, Kopecky SL, Parker BA. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol.* mai 2014;8(3):S58-71.

29. James M Backes, Patricia A Howard, Janelle F Ruisinger, and Patrick M Moriarty. Does Simvastatin Cause More Myotoxicity Compared with Other Statins?

30. Bertolini S. Efficacy and safety of atorvastatin compared to pravastatin in patients with hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* avr 1997;130(1-2):191-7.

31. Lambrecht LJ, Malini PL. Efficacy and tolerability of simvastatin 20 mg vs pravastatin 20 mg in patients with primary hypercholesterolemia. European Study Group. *Acta Cardiol.* 1993;48(6):541-54.

32. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KAA, White HD, et al. Early Intensive vs a Delayed Conservative Simvastatin Strategy in Patients With Acute Coronary Syndromes: Phase Z of the A to Z Trial. *JAMA.* 15 sept 2004;292(11):1307.

33. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet Lond Engl.* 22 janv 2000;355(9200):253-9.

34. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes

and nephropathy. *N Engl J Med.* 4 nov 2004;351(19):1952-61.

35. Ruggenenti P, Fassi A, Iliева AP, Bruno S, Iliев IP, Brusegan V, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 4 nov 2004;351(19):1941-51.

36. Moride Y, Haramburu F, Requejo AA, Bégaud B. Under-reporting of adverse drug reactions in general practice. *Br J Clin Pharmacol.* févr 1997;43(2):177-81.

37. Pariente A, Gregoire F, Fourrier-Reglat A, Haramburu F, Moore N. Impact of Safety Alerts on Measures of Disproportionality in Spontaneous Reporting Databases: The Notoriety Bias. *Drug Saf.* 2007;30(10):891-8.

VU, LE PRESIDENT DU
JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

TITRE

EFFETS DE CLASSE MEDICAMENTEUX : COMPARAISON A PARTIR DES BASES DE PHARMACOVIGILANCE

Résumé

En 2020, un quart des effets indésirables observés suite à la prise de médicament ont conduit à une hospitalisation ou à la prolongation d'une hospitalisation. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les inhibiteurs de l'hydroxyméthylglutaryl-CoA réductase sont deux grandes classes thérapeutiques très prescrites et fréquemment rapportées dans les notifications de pharmacovigilance. Dans notre étude rétrospective observationnelle, menée entre 2016 et 2018, nous nous sommes intéressés à des effets indésirables connus suite à la prise de ces médicaments: la toux et l'angioedème suite à la prise d'IEC et la survenue de myalgie après la consommation d'une statine.

L'objectif de notre étude est d'identifier l'existence d'un effet de classe et de déterminer si une molécule de la classe thérapeutique est plus impliquée qu'une autre. Nous nous sommes appuyés sur les données de consommation issues de la base OpenMedic gérée par l'Assurance-Maladie en France et des données MEPS aux Etats-Unis. Le nombre de notification est issu de Vigibase, pilotée par l'OMS.

L'analyse, en France et aux Etats-Unis a confirmé l'existence de deux effets de classe au sein des IEC (toux et angioedème) et d'un effet de classe (myalgie) pour les statines. Cependant, au sein d'une même classe thérapeutique, nous n'avons pas démontré de différence significative des taux de notification pour ces effets indésirables.

Une étude menée sur une période plus importante et prenant en compte la dose et la posologie des médicaments permettrait de confirmer nos résultats.

TITLE

Drug-related Class Effect: Comparison From Pharmacovigilance Data Bases

Summary

In 2020, a quarter of the side effects observed after taking medicine resulted in hospitalization or the extension of a hospitalization. the inhibitors of angiotensin-converting enzyme and HMG-CoA reductase are two main therapeutic categories prescribed very often and frequently reported in the pharmacovigilance notifications. In this observation-based retrospective study, conducted from 2016 to 2018, we focused on known side effects following the administration of these drugs: cough and angioedema after taking ACE inhibitors, and myalgia after taking a statin.

The aim of this study is to identify the existence of a class effect and determine if a molecule from the therapeutic category is has more impact than another. We used consumption data available on OpenMedic, managed by the French National Health Care system, and the MEPS database in the United States. The number of notifications comes from WHO's VigiBase tool.

In France and in the United States, the analysis confirmed the existence of two class effects for the ACE inhibitors (cough and angioedema) and one class effect for the statins (myalgia). However, we could not show a significant difference on the notifications rate related to side effects within the same therapeutic category.

A study conducted on a longer period of time and including the dosage and the posology of the drugs might confirm our results.

Mots-clés

Pharmacovigilance, base de pharmacovigilance, effet de classe, classe thérapeutique, étude rétrospective