



NETWORK OF CENTRES OF  
EXCELLENCE  
IN NEURODEGENERATION  
(COEN)



Aix\*Marseille  
université

PL1- Consommation de psychotropes dans les pathologies neurodégénératives : comment optimiser ?

## Impact des modifications d'AMM : apport de la pharmacoépidémiologie & Illustrations avec le méprobamate

Pr Joëlle MICALLEF

Aix Marseille Université, Institut des Neurosciences des Systèmes, INSERM 1106  
Service de Pharmacologie Clinique & Pharmacovigilance, APHM

Congrès Société Francophone de Psychogériatrie et de Psychiatrie de la  
Personne Agée (SF3PA)  
Marseille 20 Sept 2018

# UNE ÉVALUATION EN PLUSIEURS ÉTAPES VERS L'AMM



10 000 molécules

100 molécules testées

10 candidats

AMM

médicament

Isolement de la molécule

Caractérisation de la molécule

Essais cliniques I, II & III

Pharmacovigilance, études de phase IV

Phase de recherche

Phase de test

Phase de développement chez l'homme

Phase de commercialisation

0

5 ans

10 ans

15 ans

20 ans

10 ans de R&D

2 à 3 ans de procédures administratives

Dépôt du brevet

Expiration du brevet

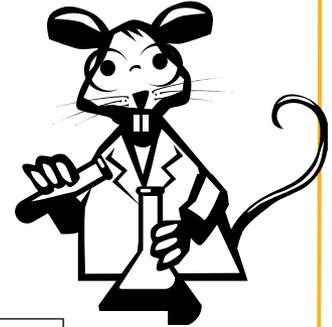


## RECEPTEUR

## MÉDICAMENT

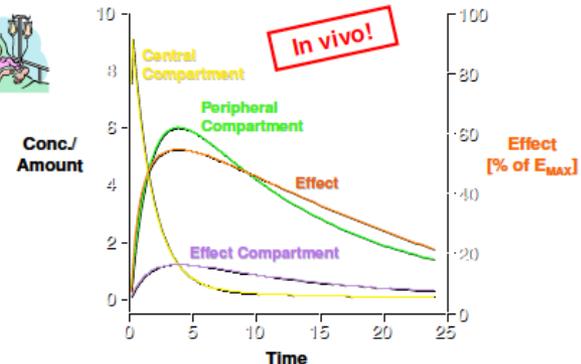
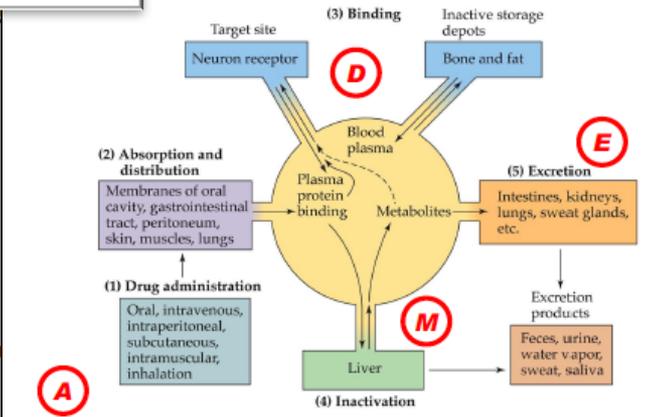
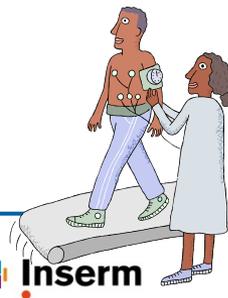
Produit  
(molécule)

## ANIMAL

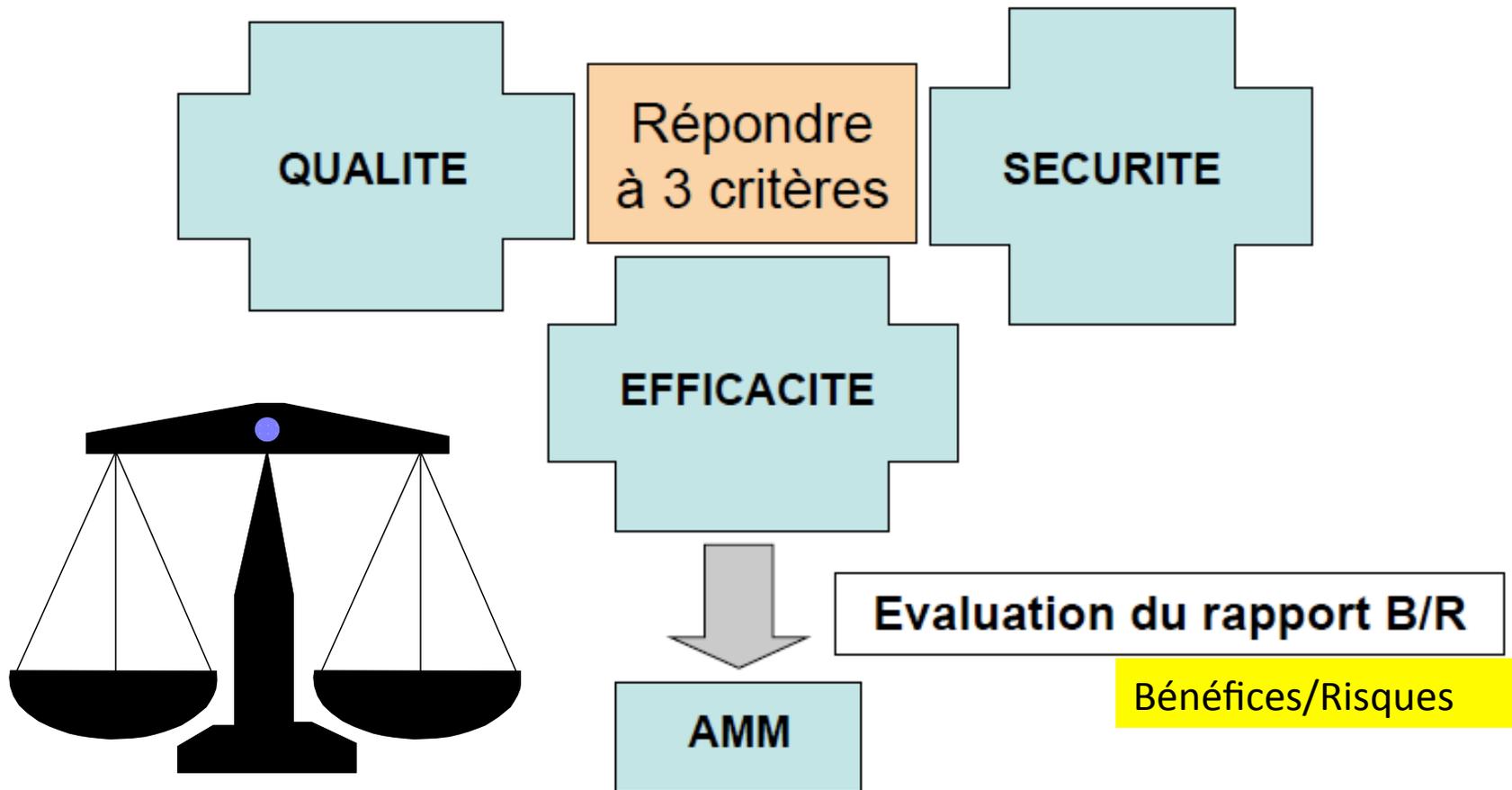


De la PK/PD à la zone thérapeutique

## HOMME



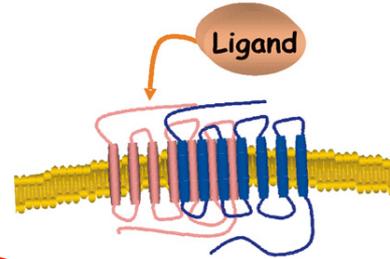
# DES DONNES EXPERIMENTALES AU SERVICE DES 3 PILIERS DE L'AMM D'UN MEDICAMENT



# UN ENVIRONNEMENT REGLEMENTAIRE



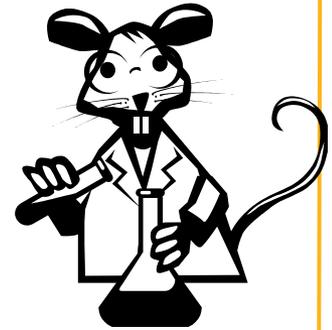
**RECEPTEUR**



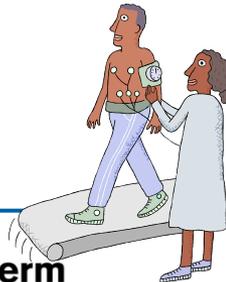
**MÉDICAMENT**

*Candidat  
Médicament*

**ANIMAL**



**HOMME**



- Le médicament est-il efficace ?
- Qui doit utiliser le médicament ?
- Comment doit-on utiliser ce médicament ?

Etudes expérimentales

Etudes pré-AMM  
 Etudes pré-cliniques  
 Essais cliniques

Résumé des caractéristiques du Produit (R.C.P.)



Accueil | Glossaire | Aide

## BASE DE DONNÉES PUBLIQUE DES MÉDICAMENTS



Visiter [\[medicaments.gouv.fr\]](http://medicaments.gouv.fr)

Dernière mise à jour le 27/09/2013

La base de données publique des médicaments permet au grand public et aux professionnels de santé d'accéder à des données et documents de référence sur les médicaments commercialisés ou ayant été commercialisés durant les deux dernières années en France.

Cette base de données administratives et scientifiques sur les traitements et le bon usage des produits de santé est mise en œuvre par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), en liaison avec la Haute Autorité de santé (HAS) et l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM), sous l'égide du ministère des Affaires sociales et de la santé.

Utilisez le formulaire ci-dessous pour accéder aux informations officielles sur les médicaments :

Rechercher par médicament dont le nom

Commence par  
 Contient

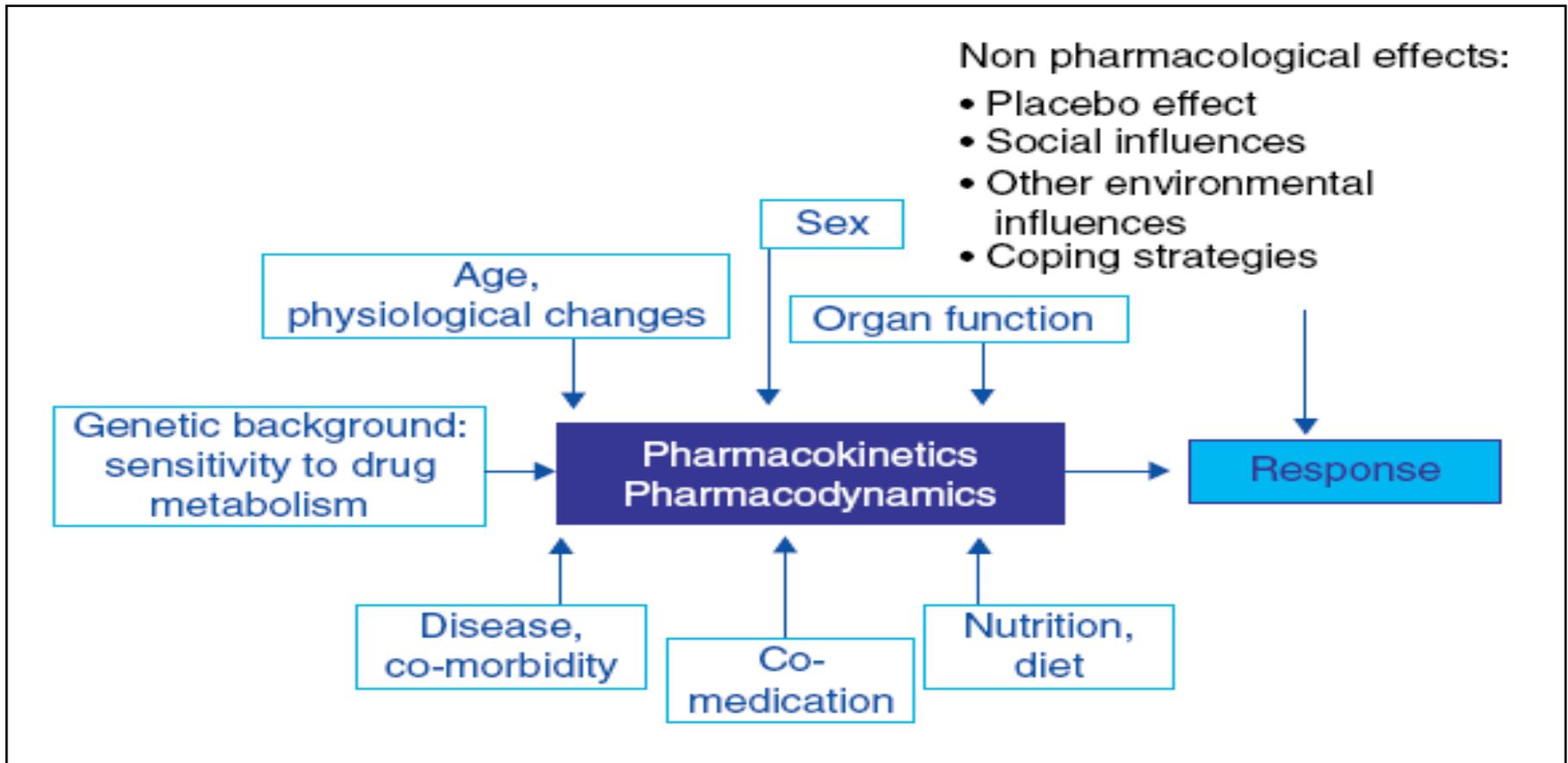
Rechercher par substance active dont le nom

Commence par  
 Contient

Médicaments commençant par  
 A|B|C|D|E|F|G|H|I|J|K|L|M|N|O|P|Q|R|S|T|U|V|W|X|Y|Z|0-9

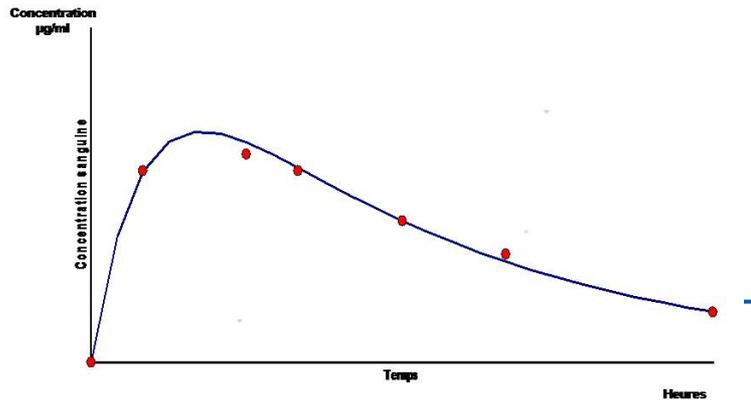
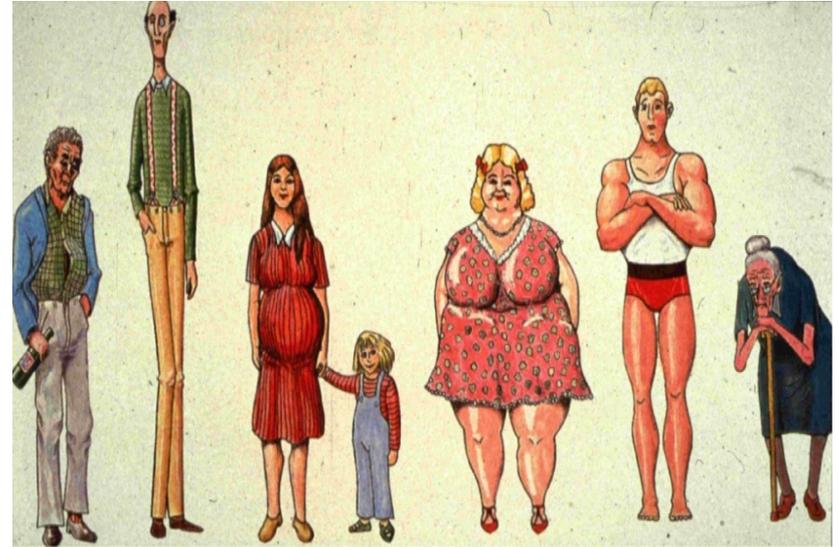
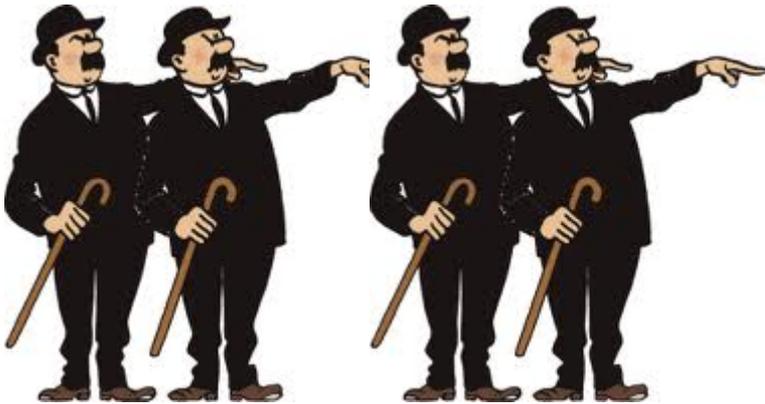
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

# La réponse à un médicament : un processus multi-factoriel

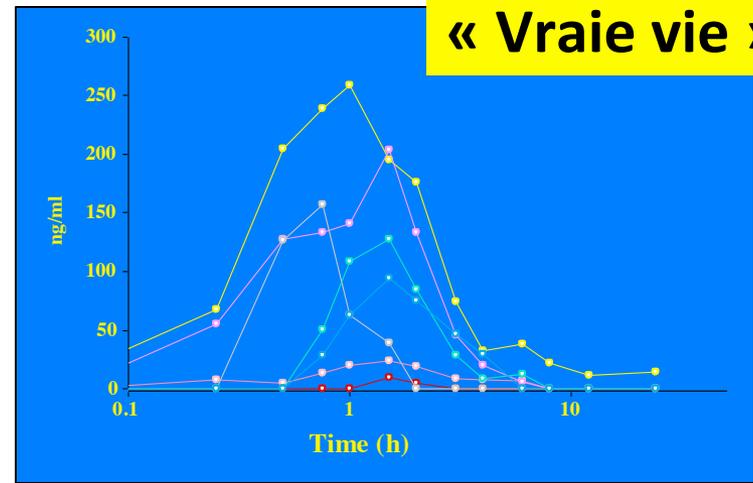


# La réponse à un médicament : un processus multi-factoriel...lissé dans les essais cliniques, par sécurité...

## Essais cliniques



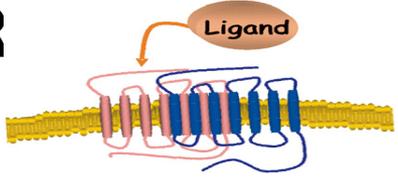
## « Vraie vie »



« Vraie vie »

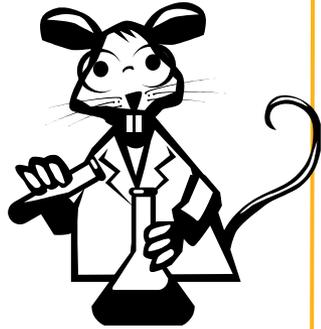


RECEPTEUR

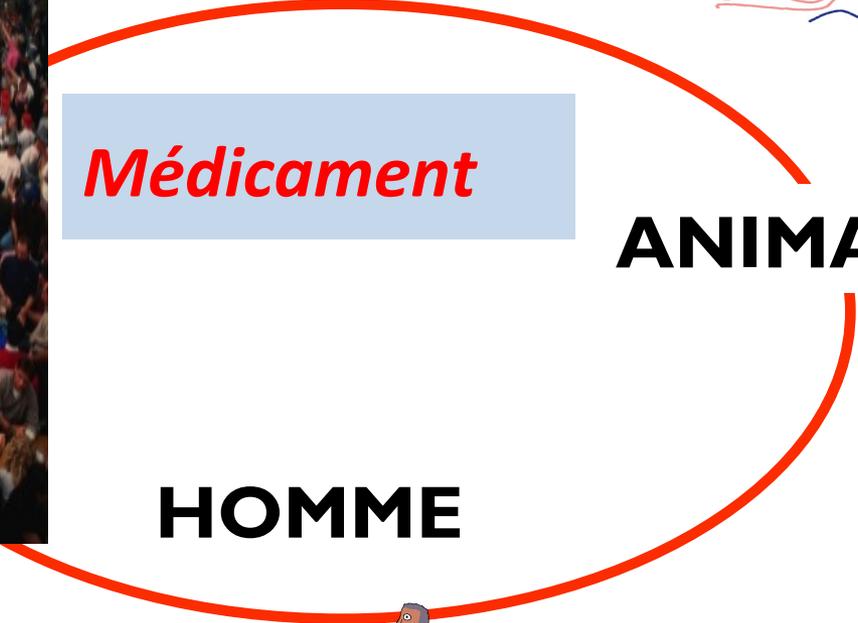


*Médicament*

ANIMAL

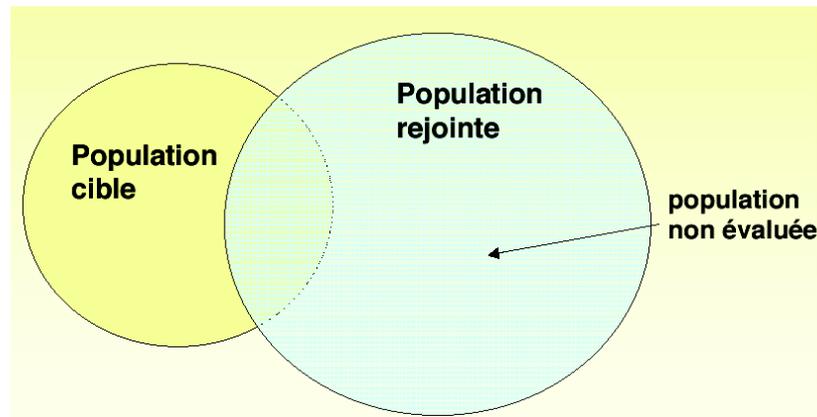


HOMME



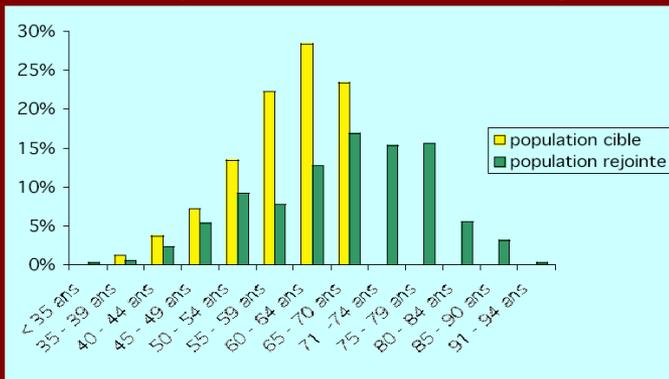


## Differences between clinical trials and postmarketing use



Karin Martin,<sup>1</sup> Bernard Bégaud,<sup>1</sup> Philippe Latry,<sup>2</sup> Ghada Miremont-Salamé,<sup>1</sup> Annie Fourrier<sup>1</sup> & Nicholas Moore<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Département de Pharmacologie, Université Victor Segalen, Bordeaux 2. Bordeaux and <sup>2</sup>Service médical d'Aquitaine. CNAM-TS. Bordeaux, France

### Zocor® : comparaison des populations cibles et rejointes en fonction de l'âge



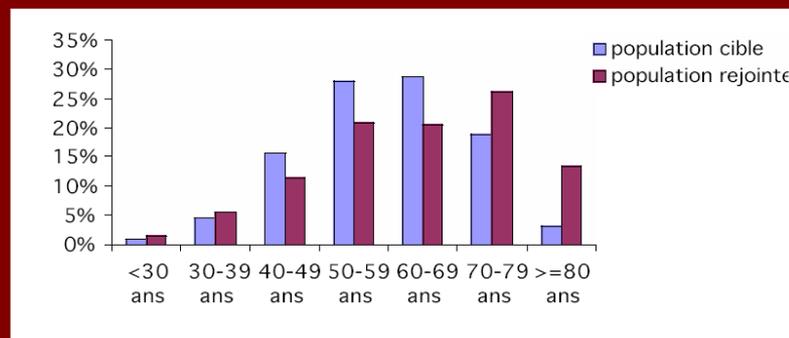
- Sex ratio Homme/Femme = 4,6/1

- Contre-indications = 43,4% [39,1;47,7%]<sub>95%</sub>

Martin, Master PEP-U2

19

### Celebrex® : comparaison des deux populations en fonction de l'âge



- Sex ratio Homme/Femme = 0,43/0,52

- Contre-indications = 37,4% [33,2;41,6]<sub>95%</sub>

# Underrepresentation of Elderly People in Randomised Controlled Trials. The Example of Trials of 4 Widely Prescribed Drugs

Cécile Konrat<sup>1</sup>, Isabelle Boutron<sup>1,2,3,4\*</sup>, Ludovic Trinquart<sup>1,2,4</sup>, Guy-Robert Auleley<sup>5</sup>, Philippe Ricordeau<sup>6</sup>, Philippe Ravaud<sup>1,2,3,4</sup>

**1** INSERM U738, Paris, France, **2** Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP), Hôpital Hôtel Dieu, Centre d'Epidémiologie Clinique, Paris, France, **3** Université Paris Descartes, Faculté de Médecine, Paris, France, **4** French Cochrane Center, Paris, France, **5** Département de la Recherche Clinique, Institut National du Cancer (INCa), Paris, France, **6** Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS), Paris, France

## Abstract

**Background:** We aimed to determine the representation of elderly people in published reports of randomized controlled trials (RCTs). We focused on trials of 4 medications—pioglitazone, rosuvastatin, risedronate, and valsartan—frequently used by elderly patients with chronic medical conditions.

**Methods and Findings:** We selected all reports of RCTs indexed in PubMed from 1966 to April 2008 evaluating one of the 4 medications of interest. Estimates of the community-based “on-treatment” population were from a national health insurance database (SNIIR-AM) covering approximately 86% of the population in France. From this database, we evaluated data claims from January 2006 to December 2007 for 1,958,716 patients who received one of the medications of interest for more than 6 months. Of the 155 RCT reports selected, only 3 studies were exclusively of elderly patients (2 assessing valsartan; 1 risedronate). In only 4 of 37 reports (10.8%) for pioglitazone, 4 of 22 (18.2%) for risedronate, 3 of 29 (10.3%) for rosuvastatine and 9 of 67 (13.4%) for valsartan, the proportion of patients aged 65 or older was within or above that treated in clinical practice. In 62.2% of the reports for pioglitazone, 40.9% for risedronate, 37.9% for rosuvastatine, and 70.2% for valsartan, the proportion of patients aged 65 or older was lower than half that in the treated population. The representation of elderly people did not differ by publication date or sample size.

**Conclusions:** Elderly patients are poorly represented in RCTs of drugs they are likely to receive.

# Consommation d'antipsychotiques chez les sujets atteints de maladie d'Alzheimer et maladies apparentées de la cohorte PACA-Alz 2010

*Sylvie Bonin-Guillaume<sup>1,2</sup>, Gaëlle Martin<sup>2</sup>, Joseline Zafack<sup>3</sup>, Gaétan Gentile<sup>4</sup>, Véronique Allaria-Lapierre<sup>5</sup>,  
Vincent Sciortino<sup>5</sup>, Xavier Thirion<sup>3</sup> et Joëlle Micallef<sup>1,6</sup>*

# Spécialités contenant du méprobamate seul : Suspension des autorisations de mise sur le marché (AMM) à compter du 10 janvier 2012

Madame, Monsieur, Cher Confrère

A la suite de la procédure nationale de réévaluation par l'Afssaps du bénéfice/risque des spécialités contenant du méprobamate seul, et dans l'attente des résultats de l'évaluation européenne en cours, l'Afssaps vous informe **de la suspension des AMM à compter du 10 janvier 2012** des médicaments suivants<sup>1</sup> :

- **EQUANIL 250 mg comprimés enrobés et EQUANIL 400 mg comprimés enrobés sécables** du laboratoire Sanofi-Aventis France ;
- **MEPROBAMATE RICHARD 200 mg, comprimé et MEPROBAMATE RICHARD 400 mg, comprimé** des laboratoires M. RICHARD.

Un suivi national de pharmacovigilance mené sur la période de juillet 2009 à mars 2011 a en effet confirmé :

- le risque de coma et de décès encouru par les patients en cas de surdosage et la survenue d'effets indésirables graves notamment chez les patients âgés de plus de 65 ans et ce, malgré les mesures prises de minimisation du risque, dont la diminution du nombre de comprimés par boîte ;
- un mésusage notamment lié au non-respect de l'indication et des durées de traitement.

## L'Afssaps vous demande donc :

- de ne plus instaurer de traitement avec ces spécialités ;
- d'informer vos patients actuellement traités que ces médicaments ne seront plus disponibles à compter du 10 janvier 2012 ;
- d'envisager dès à présent une autre prise en charge des patients ;
- d'arrêter progressivement le traitement.

Afin de prévenir ou limiter un effet rebond ou les effets d'un syndrome de sevrage, l'Afssaps rappelle que l'arrêt du traitement doit toujours être progressif, quelle que soit son ancienneté, et ce, plus particulièrement chez les utilisateurs au long cours. Le sevrage peut s'étendre de quelques semaines à plusieurs mois. L'Afssaps vous invite à vous reporter à ses recommandations détaillées concernant les modalités d'arrêt d'un hypnotique<sup>2</sup> figurant dans la Mise au Point publiée le 25 juillet 2011.

Nous vous rappelons que des alternatives thérapeutiques sont disponibles.

Enfin, il vous est rappelé que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez [coordonnées disponibles sur le site internet de l'Afssaps (<http://www.afssaps.fr>) ou dans les premières pages du Dictionnaire VIDAL].

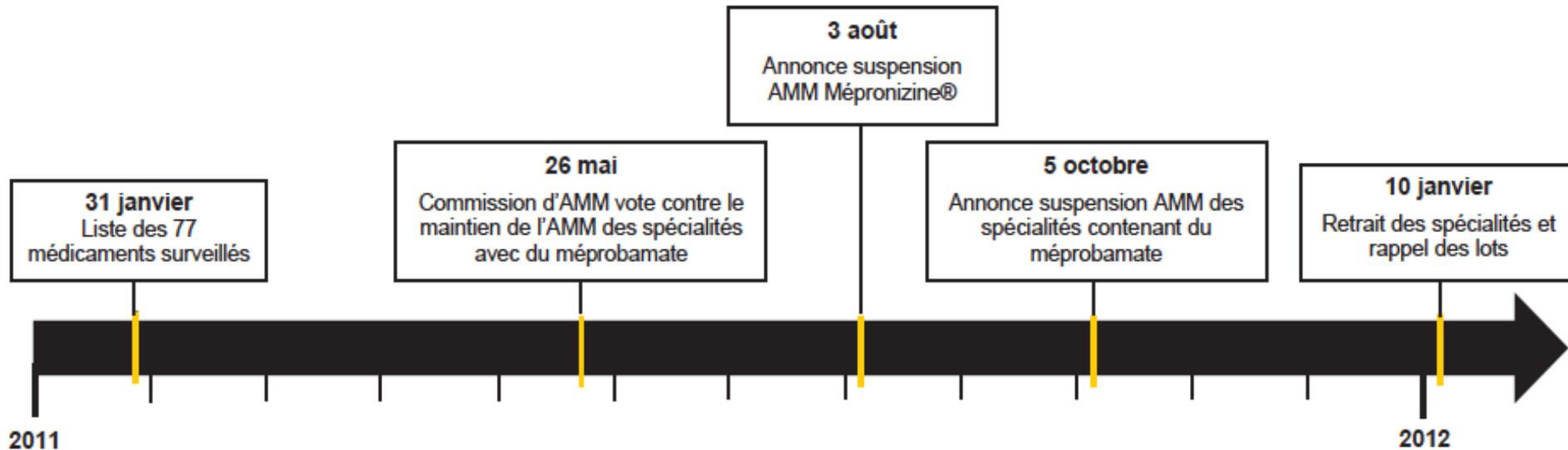


Figure 1 : Chronologie des interventions de l'Afssaps l'année du retrait des spécialités ne contenant que du méprobamate

*Boucherie Q , L. Lagarde 2, S. Bonin-guillaume 3, O. Blin 1, J. Micallef. Use of meprobamate in older people: impact of health authorities measure. FCP 2015*

*Lagarde L. Retrait du Meprobamate : evolution de la consommation dans la cohorte PACA ALZ entre 2009-2013. Thèse d'exercice, Novembre 2014, Faculté de Médecine*

**Objectif principal : évaluer l'impact des annonces des autorités de santé sur la prévalence d'utilisation du méprobamate chez des patients déments**

Objectif secondaire : d'évaluer le report ou pas sur d'autres molécules

# Matériels et méthodes (1)

- ❑ Etude menée sur la cohorte PACA-Alzheimer :
  - ❑ Base de données de l'Assurance Maladie PACA-Corse
  - ❑ Cohorte rétrospective sur les années 2009 à 2012 en régions PACA et Corse
  
- ❑ Critères d'inclusion :
  - ❑ Avoir au moins un remboursement de galantamine, rivastigmine, donepezil ou mémantine
  - ❑ Et/ou être bénéficiaire de l'ALD-15 (MAAD)
  
- ❑ Variables analysées :
  - ❑ Assurés : âge, sexe
  - ❑ Médicaments: date de délivrances, code CIP, quantité
  - ❑ Prescriptions : date de prescription, spécialité du prescripteur
  - ❑ Hospitalisations : date, durée

**Aucune extraction de données nominatives**

# Matériels et méthodes (2)

- ❑ Quantification de l'impact des annonces des autorités de santé avec des modèles ARIMA (Auto-Regressive Integrated Moving Average)
- ❑ Etude de la popularité des termes « meprobamate » et « equanil » à partir de l'outil Google Trends®
  - ❑ Territoires français (outre-mer compris)
  - ❑ Recherches effectuées dans le champ « santé »

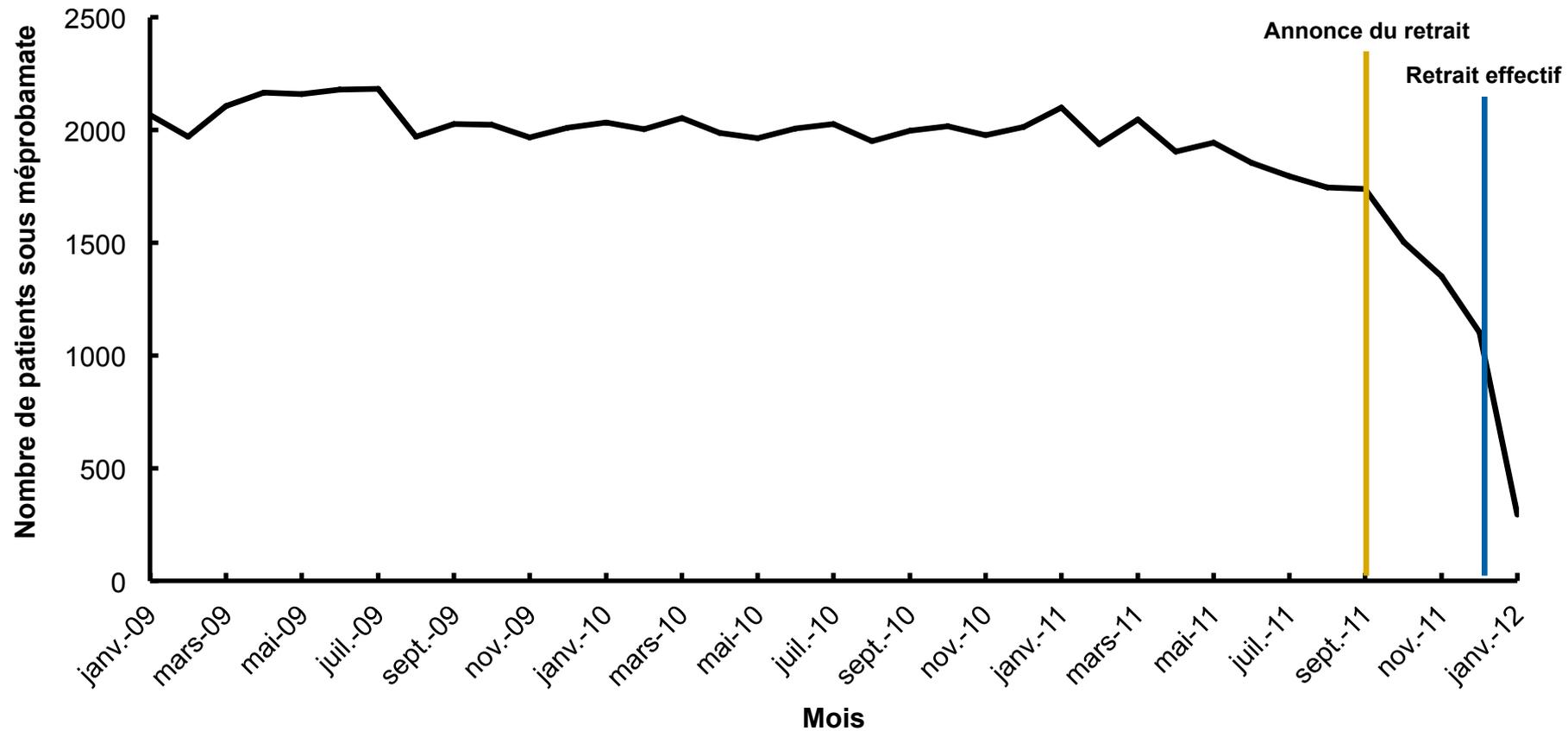
# Résultats (1)

☐ comparaison entre utilisateurs de méprobamate et non utilisateurs dans la cohorte PACA-Alz en 2011

	Non utilisateurs (n= 30 531) (%)	Utilisateurs de méprobamate (n= 4 165) (%)	p
Plus de 85 ans	41,8	42,7	0,25
Sexe ♀	74,1	66,2	<0,001
ALD – 15	63,2	62,9	0,62
Anti-Alzheimer			
Mémantine	30,6	43,3	<0,001
Anticholinestérasiques	45,3	56,5	<0,001
Benzodiazépines	41,3	57,3	<0,001
Anxiolytiques	37,2	47,2	<0,001
<b>Hypnotiques</b>	<b>22,8</b>	<b>39,0</b>	<b>&lt;0,001</b>
Antidépresseurs	45,6	57,8	<0,001
<b>Neuroleptiques</b>	<b>22,8</b>	<b>52,5</b>	<b>&lt;0,001</b>

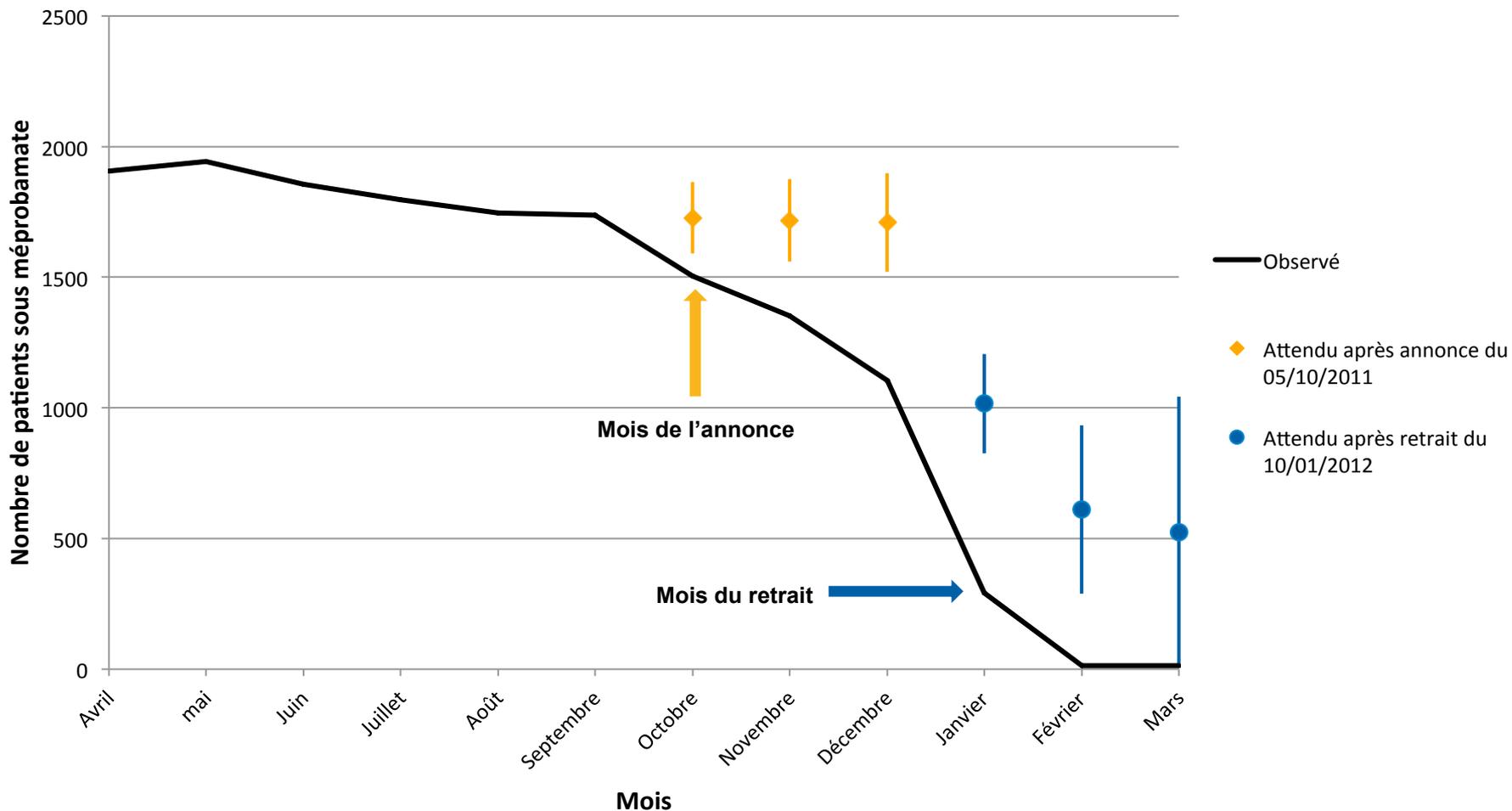
# Résultats (2)

## Nombre d'utilisateurs mensuels de méprobamate au sein de la cohorte PACA-Alz entre le 01/01/2009 et le 01/02/2012



# Résultats (3)

## Nombre de patients sous méprobamate observé et attendu par mois entre Avril 2011 - Mars 2012



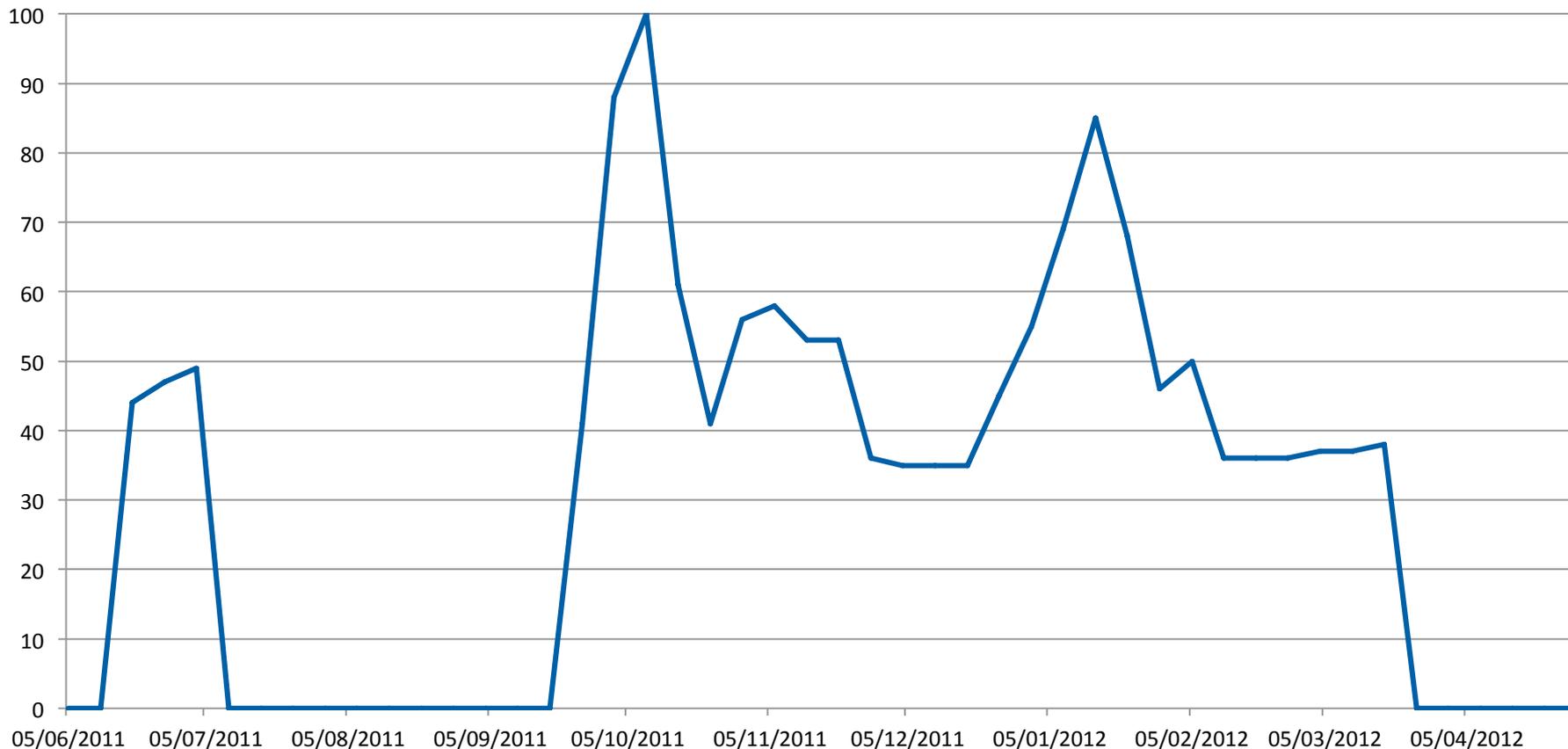
# Résultats (4)

## ☐ Facteurs prédictifs de l'arrêt

	Octobre		Novembre		Décembre		Janvier	
	OR	OR	IC95%	OR	IC95%	OR	IC95%	
hommes	1	0,9	0,7 - 1,4	0,7	0,6 - 1,3	1,2	0,8 - 1,7	
≥ 85 ans	1	0,8	0,6 - 1,1	0,9	0,7 - 1,3	0,8	0,6 - 1,1	
Anti-Alzheimer	1	1,2	0,8 - 1,7	<b>1,4</b>	<b>1,1 - 2,0</b>	<b>2,5</b>	<b>1,6 - 3,8</b>	
> 3 délivrances de méprobamate les 2 mois précédant l'annonce	1	1,5	0,9 - 2,4	<b>1,7</b>	<b>1,1 - 2,5</b>	<b>1,8</b>	<b>1,1 - 3,2</b>	
> 6 consultations/visites les 6 mois précédant l'annonce	1	1,1	0,7 - 1,6	0,8	0,6 - 1,1	0,7	0,5 - 1,1	

# Résultats (5)

## Evolution de la "popularité" des termes meprobamate et equanil entre juin 2011 et juin 2012 (Données Google Trend™)



**Annonce du retrait**  
**Inserm**

**Retrait effectif**

# Résultats (6)

□ Profil des patients 6 mois après leur dernière délivrance de méprobamate en fonction du délai de leur arrêt

	Octobre (n=267) OR	Novembre (n=414) OR (IC95%)	Décembre (n=904) OR (IC95%)	Janvier (n=259) OR (IC95%)
<b>Sexe</b> ♀	1	0,9 [0,7 – 1,3]	0,9 [0,7 – 1,3]	0,7 [0,5 – 1,0]
<b>≥85 ans</b>	1	0,9 [0,6 – 1,2]	1,0 [0,8 – 1,3]	0,8 [0,6 – 1,2]
<b>Hospitalisations</b>	1	<b>0,6 [0,4 – 0,9]</b>	0,7 [0,5 – 1,0]	0,7 [0,5 – 1,1]
<b>Antidépresseurs</b>	1	0,9 [0,5 – 1,8]	<b>0,4 [0,2 – 0,7]</b>	<b>0,4 [0,2 – 0,9]</b>
<b>Benzodiazépines à demie-vie courte</b>	1	1,0 [0,7 – 1,6]	1,1 [0,8 – 1,6]	<b>1,9 [1,2 – 2,9]</b>
<b>Benzodiazépines à demie-vie longue</b>	1	0,8 [0,5 – 1,4]	1,3 [0,8 – 2,0]	<b>1,5 [1,0 – 2,6]</b>
<b>Anxiolytiques (hors BZD)</b>	1	<b>1,6 [1,1 – 2,4]</b>	<b>2,0 [1,4 – 2,9]</b>	<b>2,5 [1,6 – 3,7]</b>

- ❑ Anticipation du retrait dès le mois de l'annonce
  
- ❑ Les patients qui ont plus de 3 délivrances les 2 mois précédant l'annonce et qui consomment des anti-Alzheimer arrêtent plus tardivement
  
- ❑ Pharmacologie sociale
  - ❑ 1<sup>er</sup> Pic de « popularité » au moment de l'annonce du retrait
  - ❑ 2<sup>ème</sup> Pic de « popularité » au moment du retrait effectif

# Discussion/Conclusion (2)

- ❑ Augmentation de la part des nouveaux utilisateurs de psychotropes
  - ❑ Population fortement exposée aux psychotropes avant et après l'arrêt
  - ❑ Quelle que soit l'anticipation du retrait
  - ❑ Plus importante et plus diverse lorsque la dernière délivrance est intervenue tardivement
  
- ❑ Benzodiazépines
  - ❑ Principalement à demi – vie courte
  - ❑ Groupe janvier → augmentation des utilisateurs de benzodiazépines à demi –vie longue
  
- ❑ Hydroxyzine
  - ❑ Antihistaminique (H1) d'action centrale et périphérique
  - ❑ Effets atropiniques centraux et périphérique
  - ❑ Déconseillé chez le sujet âgé mais encore plus chez le sujet dément

# Étude des reports de prescription : objectifs, méthodes et limites

Thérapie 2007 Janvier-Février; 62 (1): 31-38  
DOI: 10.2515/therapie:2007011

© 2007 Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique

Vincent Pradel, Joëlle Micallef et Olivier Blin

CPCET et Pharmacologie Clinique, Institut des Neurosciences Cognitives de la Méditerranée, Faculté de Médecine, Hôpital de la Timone, AP-HM, Marseille, France

Texte reçu le 1 juillet 2005 ; accepté le 29 janvier 2007

## Mots clés :

report de prescription ;  
étude d'utilisation  
du médicament ;  
pharmacoépidémiologie ;  
pharmacoéconomie ;  
méthodes

**Résumé** – La prise en compte des reports de prescription en pharmacologie et en pharmacoéconomie. L'étude des reports de prescription est essentielle dans les études d'utilisation du médicament. Les reports de prescription (au niveau des prescriptions du marché des médicaments) ou au niveau individuel (au niveau de cette distinction fondamentale, nous proposons dans ce travail de distinguer les reports de prescription, en présentant les objectifs, les données nécessaires et les méthodes spécifiques à l'étude des reports de prescription).

## Conclusion

L'étude des reports de prescription est une question fondamentale pour tous les acteurs du marché pharmaceutique (industriels, payeurs, organismes de surveillance et de régulation). Avec

le développement des bases de données, la principale limite de ce champ de recherche n'est plus le manque de données mais l'utilisation de méthodes adaptées et la prise en compte des limites propres à chaque type d'étude. Dans un marché du médicament soumis à des modifications rapides et importantes (multiplication des alertes de pharmacovigilance, accélération de la mise sur le marché des médicaments à la durée de vie de plus en plus courte) l'étude des reports de prescription est vraisemblablement appelée à se développer.

- Le remboursement de la plupart des dépenses de santé à toute personne affiliée à un régime d'Assurance Maladie en France
- **Une des plus grandes bases de données médico-administratives en population générale au monde, couvrant près de 65 millions de personnes**
  - loin devant la Clinical Practice Research Datalink britannique (environ 5 millions d'individus)
  - la Régie de l'Assurance Maladie du Québec (environ 4 millions d'individus)
  - ou celles des pays nord-européens

Haut Conseil de la Santé Publique. Pour une meilleure utilisation des bases de données administratives et médico-administratives nationales pour la santé publique et la recherche 2012.