



Exploration de la corrélation entre le risque d'effet indésirable médicamenteux issu de méta-analyses et les mesures de disproportionnalité issues de la base de pharmacovigilance de l'OMS

Camille Petit

► To cite this version:

Camille Petit. Exploration de la corrélation entre le risque d'effet indésirable médicamenteux issu de méta-analyses et les mesures de disproportionnalité issues de la base de pharmacovigilance de l'OMS. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-02349278

HAL Id: dumas-02349278

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02349278>

Submitted on 5 Nov 2019

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.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

Année : 2018

**EXPLORATION DE LA CORRELATION ENTRE LE RISQUE D'EFFET
INDESIRABLE MEDICAMENTEUX ISSU DE META-ANALYSES ET LES
MESURES DE DISPROPORTIONNALITE ISSUES DE LA BASE DE
PHARMACOVIGILANCE DE L'OMS**

MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE
PHARMACIE HOSPITALIERE-PRATIQUE ET RECHERCHE

Conformément aux dispositions du décret N° 90-810 du 10 septembre 1990, tient lieu de

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLOME D'ÉTAT

Camille PETIT

[Données à caractère personnel]

MÉMOIRE SOUTENU PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE
GRENOBLE

Le : 17/10/2018

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

M. Le Professeur Christophe RIBUOT

Membres :

M. Le Docteur Charles KHOURI (Directeur de thèse)

M. Le Professeur Jean-Luc CRACOWSKI

M. Le Professeur Michel TOD

Mme Le Docteur Hélène PLUCHART

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les mémoires ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Michel SEVE**

Vice-doyen et Directrice des Etudes :
Mme Christine DEMEILLIERS

Année 2018 - 2019

ENSEIGNANTS - CHERCHEURS

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
PU-PH	ALLENET	BENOIT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS
PU	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MAST	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS
MCF	BATANDIER	CECILE	LBFA – INSERM U1055
PU-PH	BEDOUC	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS
MCF	BELAIDI-CORSAT	ELISE	HP2, Inserm U1042
MAST	BELLET	BEATRICE	-
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS
DCE	BOULADE	MARINE	SyMMES
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	IAB – CRI INSERM U823
DCE	BOUVET	RAPHAEL	HP2 – INSERM U1042
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	BRIANCON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS
MCU-PH	BUSSER	BENOIT	Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309
MCF	CAVAILLES	PIERRE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
AHU	CHANOINE	SEBASTIEN	Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309, Equipe d'épidémiologie environnementale
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
DCE	COUCHET	MORGANE	LBFA – INSERM U1055
Professeur Émérite	DANEL	VINCENT	-
PU	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF Emérite	DELETRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON
MCF	DEMEILLERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
PU-PH	FAURE	PATRICE	HP2 – INSERM U1042
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042
PRCE	FITE	ANDREE	-
AHU	GARNAUD	CECILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-
MCU-PH	GERMI	RAPHAELE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale
MCF	GEZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	GODIN-RIBUOT	DIANE	HP2 – INSERM U1042
Professeure Emérite	GRILLOT	RENEE	-
MCF Emérite	GROSSET	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	GUIEU	VALERIE	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	HENNEBIQUE	AURELIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS
DCE	LE	CONG ANH KHANH	CERMAV
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-
AHU	MAZET	ROSELINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	MELO DI LIMA	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553
AHU	MINOVES	MELANIE	-
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA - INSERM U1055
DCE	MONTEMAGNO	CHRISTOPHER	LRB- INSERM U1039
DCE	MOULIN	SOPHIE	HP2 – INSERM U1042
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	PLUCHART	HELENE	TIMC-IMAG – UMR 5525 CNRS, ThEMAS
MCF	RACHIDI	WALID	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042
PAST	RIEU	ISABELLE	-
Professeure Émérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	-
PU-PH	SEVE	MICHEL	LBFA – INSERM U1055
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
DCE	TAHER	RALEB	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCF	VANHAVERBEKE	CECILE	DPM – UMR 5063 CNRS
DCE	VERNET	CELINE	Université de Berkley
DCE	VRAGNIAU	CHARLES	UVHCI
PU	WOESSIDJEW	DENIS	DPM – UMR 5063 CNRS

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches

BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIB : Centre d'Innovation en Biologie

CRI : Centre de Recherche INSERM

CNRS : Centre National de Recherche Scientifique

DCE : Doctorants Contractuels Enseignement

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institute for Advanced Biosciences

IBS : Institut de Biologie Structurale

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes

LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine

LPSS : Laboratoire Parcours Santé Systémique

LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques

MAST : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel

MCF : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

PAST : Professeur Associé à Temps Partiel

PRAG : Professeur Agrégé

PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement

PU : Professeur des Universités

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers

SyMMES : Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Energie et la Santé

TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation

UMR : Unité Mixte de Recherche

UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

REMERCIEMENTS

A Monsieur le **Professeur Christophe Ribuot**,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury. Veuillez croire en l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le **Docteur Charles Khouri**,

Pour m'avoir proposé ce travail. Merci pour ta disponibilité, tes conseils avisés, ta patience et ta sérénité à toute épreuve. C'est tellement agréable de travailler avec toi.

A Messieurs les **Professeurs Jean Luc Cracowski et Michel Tod**,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

A Madame le **Docteur Hélène Pluchart**

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être membre de mon jury. Qui l'aurait cru ? Je te remercie pour tes conseils et ton aide dans cette dernière ligne droite.

A **toutes les équipes** avec lesquelles j'ai eu la chance de travailler durant ces 5 années d'internat qui sont passées beaucoup trop vite.

A l'équipe des DMS de Saint-Etienne, je vous remercie de m'avoir appris ce qu'était la rigueur stéphanoise. Merci de m'avoir accompagnée en ce début d'internat.

A l'équipe de la pharmacie du GHM, merci à Dorothée, Stéphanie, Virginie, Isabelle de m'avoir si bien encadrée et à tous les préparateurs pour avoir rendu la pause thé un moment convivial. Merci à tous d'avoir fait de ce semestre un des meilleurs.

A l'équipe de Sainte-Justine, et spécialement à JFB de m'avoir fait confiance. Fait que grâce à toi, je garde un excellent souvenir de cet internède canadien.

A l'équipe de l'ICL, je vous remercie de cet excellent semestre en votre compagnie. Restez comme vous êtes (de vrais Bisounours) !

A l'équipe du CHU de Grenoble, merci au service d'hématologie de m'avoir accueillie alors que je n'étais qu'un bébé interne, à l'équipe des DM pour m'avoir fait découvrir et aimer ce secteur, à Claire, Prudence, Armance et Etienne pour l'intégration dans la team PUI pendant près d'un an. Ce fut un réel plaisir de travailler avec vous. Sans oublier l'équipe des préparateurs (Sévil, Nicole, Charline, Pascale, Cyrielle, Isabelle, Anne-Cécile, Isabelle, Pascale, Hocine, Karine...)

A l'équipe de Villefranche, j'ai beaucoup appris à vos côtés et travailler avec vous tous a été un privilège. Merci pour votre accueil toujours chaleureux et votre enthousiasme communicatif. Mention spéciale à l'équipe de gériatrie et au Dr Maréchal qui égaie la visite chaque jeudi matin. Je vous remercie pour l'accueil dans le service. Merci à tous d'avoir fait de ce semestre une fin en beauté.

A ma grande famille, pour votre présence et pour les moments de bonheur passés et futurs.

A mes parents, merci de m'avoir mise au monde, nourrie, logée, habillée et éduquée jusqu'à mon indépendance (en même temps la loi vous y obligeait !). Blague à part, merci pour votre soutien sans faille et d'avoir fait ce que je suis devenue.

A ma petite sœur devenue grande, merci de m'avoir supportée tout au long de ta vie et encore ce n'est pas fini !

A Matthieu, tu es bien sûr plus qu'un coloc'. Merci à cet internat qui nous a permis de nous rencontrer. Merci de ton soutien et de me faire voir la vie du bon côté. A notre future vie Bourguignonne !

A Aline, ma copine de bac à sable, elle est loin l'époque des couettes et de la corde à sauter mais je sais que je peux toujours compter sur toi !

A Justine, depuis ce premier jour de lycée jusqu'à cette coloc' « normande-lyonnaise », je finis en beauté ma vie d'interne. Merci pour ton petit grain de folie rafraichissant. Mention spéciale à Pierre pour ces 3 mois de colocation.

Aux multiples rencontres du Canada, à Fabiola et ses chouquettes, à Jeremy et nos parties de tennis, à Justice d'avoir essayé de me faire aimer la poutine, à nos réunions

coloc interminables. Merci d'avoir partagé ces moments ensemble au pays des caribous. Dédicace spéciale à la team URPP : Anaïs, Sophie, Marine, Pierre-André, Julien, Christel, Sophie, Maud. A nos multiples fins de semaine à travers le Québec, les Etats-Unis et maintenant en France. Merci à vous d'avoir fait de cette parenthèse dans mon internat une belle aventure.

Aux filles de l'équipe de tennis, à Jean Ré et Lucie, merci de m'avoir accueillie dans votre équipe.

Aux cop' du lycée et de la fac, à Amélie, Anaïs et Marie, pour avoir partagé ensemble les bancs du lycée puis les années de fac et pour toutes celles à venir.

Aux amis de Cularo rencontrés à peu de choses près le premier jour de mon internat, le King, Braymond, Michou, Aude, Pluch, Julian, Astrid, Dudu, Manou, Sofia, Pradou, Pierrot, Nico, Emilie sans oublier kiki mais aussi GVG, Nemoz, Aude, Thomas, La Truff, VTH, Ségo, Romain, à nos soirées passées et futures. Mille mercis pour notre formidable amitié.

A la team PUI, à Karen, ma belle rencontre alsacienne, Dudu, Julianne pour m'avoir supporté pendant 2 semestres, Marie et ta joie de vivre, Amelle, Marine, Déborah, Laura, Cécilia, Audrey.

A tous mes co-internes ou internes côtoyés durant mon internat : Lucie, Aranud, Dorothée, Aurélie, Elise, Agathe, Anne-lise, Florent, Mathilde, Louise, Alicia, Elisa, Maelle, Monia... d'avoir contribué de près ou de loin à faire de mon internat une belle aventure.

Et à toutes ces rencontres de ces 5 dernières années !

TABLE DES MATIERES

INDEX DES FIGURES ET TABLEAUX	8
LISTE DES ABREVIATIONS	9
INTRODUCTION.....	11
Exploration of the correlation between risk of adverse drug reactions from meta-analyses and measures of disproportionate reporting from the WHO pharmacovigilance database	19
Introduction.....	19
Material and methods.....	21
1. Data sources	21
1.1. Selection of meta-analyses	21
1.2. Pharmacovigilance database.....	21
1.3. Adverse drug reactions	22
2. Analyses.....	23
2.1. Disproportionality analyses	23
2.2. Correlation analysis	24
Results.....	25
1. Meta-analyses selection	25
2. Description of adverse drug reactions	26
3. Disproportionality analyses	27
4. Correlation analysis	30
Discussion.....	34
Conclusion	37
SUPPLEMENTARY MATERIALS	38
DISCUSSION ET CONCLUSION GENERALE.....	40
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	47

INDEX DES FIGURES ET TABLEAUX

Tableau 1. Probabilité d’observer au moins 1 cas d’un effet indésirable en fonction de la taille de l’échantillon et de la probabilité de survenue de l’évènement.....	14
Table 2. Description of 13 selected adverse drug reactions	27
Table 3. Criteria used for disproportionality analyses.....	28
Figure 1. Heat map of Pearson coefficients according to adverse drug reactions and primary and secondary disproportionality analyses and correlation sensitivity analyses.	30
Figure 2. Heat map representing the variation in Pearson correlation coefficient between each secondary disproportionality analysis against the primary analysis.	31
Figure 3. Examples of the best and the worst correlations between measures of association from meta-analyses and ROR of each ADR and drug class in the primary analysis	33
Table 4. Two by two contingency table used in disproportionality analysis	38
Table 5. Results of p-values from correlation measures for each adverse drug reaction	39
Figure 4. Relationships among patients exposed to drugs, experiencing ADRs and actual reporting	42

LISTE DES ABREVIATIONS

ADR : Adverse drug reaction

BCPN : Bayesian Confidence Propagation Neural network

BMJ: British Medical Journal

CI: Confidence interval

CIOMS: Council for International Organizations of Medical Sciences

DA : Disproportionality analysis

EI : Effet indésirable

EIM : Effet indésirable médicamenteux

EMA : Agence Européenne du Médicament – European Medicines Agency

EVDAS : EudraVigilance Data Analysis System

EPS: Extrapyrimalidal Syndrome

FDA: Food and Drug Administration

FAERS : FDA Adverse Event Reporting System

GI: Gastrointestinal

HLGT : High Level Group Term

IC: Information component

ICSR : Individual case safety report

JAMA: Journal of the American Medical Association

LLT : Lowest Level Term

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities

MA : Meta-analysis

NEJM : New England Journal of Medicine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PV : Pharmacovigilance

PRR : Proportional Reporting Ratio

PT : Preferred Term

ROR : Reporting Odds Ratio

SMQ : Standardized Medical Queries

SOC: System Organ Classes

SRS : Spontaneous reporting system

UMC : Uppsala Monitoring Center

WHO : World Health Organization

INTRODUCTION

L'évaluation de la sécurité d'un médicament est indispensable à toutes les étapes de son développement. Ainsi, avant l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament, des études précliniques et cliniques sont nécessaires pour évaluer son efficacité, son profil de sécurité et le rapport bénéfice-risque de son utilisation dans la population. Après sa commercialisation, des systèmes de pharmacosurveillance reposant principalement sur la notification spontanée des effets indésirables et sur la détection de signaux de sécurité dans les bases de pharmacovigilance constituent la pierre angulaire de la détection précoce des effets indésirables médicamenteux (EIM), nouveaux par leur nature, leur sévérité et/ou leur fréquence (1).

Classiquement, trois types d'EIM sont distingués selon leur nature et leur fréquence de survenue (2,3) :

- *les effets indésirables attendus (ou de type A)*

Leur survenue est à priori l'expression d'une propriété pharmacologique connue du médicament. Ils sont généralement fréquents, dose-dépendants, reproductibles lors des études expérimentables et souvent déjà identifiés durant les essais cliniques avant la commercialisation du médicament. Par exemple, la sécheresse buccale observée avec un neuroleptique aux propriétés anticholinergiques ou les hémorragies sous anticoagulants.

- *les effets indésirables inattendus (ou de type B)*

Leur survenue n'est pas à priori la conséquence d'un effet pharmacodynamique connu du médicament. Ils sont rares (c'est-à-dire moins de 1 cas sur 1000), non dose-dépendants et liés à un ou plusieurs facteurs de risque inhérents à certains patients (ex. anomalies du métabolisme). Ils sont donc inattendus et généralement imprévisibles (ex. hépatite sous isoniazide, anémie aplasique sous chloramphénicol). Leur caractère

imprévisible les rend difficilement détectables à la phase de développement du médicament et sont généralement identifiés après sa commercialisation.

- *les effets indésirables retardés (ou de type C)*

Leur survenue est essentiellement associée à une prise chronique d'un médicament. Ils surviennent de façon aléatoire, parfois après une longue période de latence. Ils concernent des événements relativement fréquents dans la population et n'affectent généralement qu'une petite fraction des utilisateurs. Le lien causal avec le médicament est souvent difficile à identifier (ex. cancers du sein avec les contraceptifs oraux ou valvulopathies avec le Benfluorex, Médiator[®]).

Les essais cliniques en raison de leur but et de leur nature permettent essentiellement de détecter les effets indésirables attendus (ou de type A). Ils ne peuvent pas prétendre pouvoir établir complètement la sécurité d'emploi d'un médicament avant sa commercialisation. En effet, les essais cliniques sont avant tout conçus pour évaluer l'efficacité d'un nouveau médicament par rapport à un placebo ou à un médicament de référence dans une indication donnée; la surveillance des effets indésirables, même si elle est obligatoire, reste un objectif secondaire. Par ailleurs, ils n'incluent au mieux que quelques milliers de patients, drastiquement sélectionnés afin d'éviter les populations fragiles (enfants, femmes enceintes ou en âge de procréer, personnes âgées, personnes polyopathologiques), de sorte que l'échantillon de patients inclus dans un essai clinique est rarement représentatif de la population utilisatrice du médicament en vie réelle (4,5). De plus, les patients inclus dans un essai clinique sont suivis et surveillés de manière optimale (dosage, posologie, observance, risque faible d'interactions médicamenteuses dû à l'absence ou presque de médicaments concomitants) afin de maximiser l'efficacité du traitement évalué. La situation diffère quelque peu en vie réelle et, de ce fait, modifie l'efficacité et la sécurité véritable des médicaments mis sur le marché. Dernier aspect, la

durée des essais cliniques, souvent courte, est inadéquate pour évaluer la sécurité d'un médicament utilisé à long terme dans une maladie chronique (4). Il est donc pratiquement impossible d'identifier, par exemple, un cancer induit par un médicament. La taille de la population incluse et la durée des essais cliniques ne permettent pas d'identifier l'ensemble des EIM, particulièrement ceux qui sont inattendus et rares mais qui peuvent être potentiellement graves. Même les plus grands essais cliniques ne permettent pas de garantir, avec une puissance suffisante, la détection d'un effet indésirable (EI) dont la probabilité de survenue est très faible (3) (Tableau 1) . Augmenter la taille de la population incluse et la durée des essais cliniques pour identifier les EIM de type B et C est toutefois considéré comme délétère pour la santé de la population. Cela conduirait à retarder la mise sur le marché d'un médicament qui pourrait avoir un impact bénéfique important en termes de santé publique. Ainsi, la combinaison de plusieurs essais cliniques en une méta-analyse permet d'augmenter artificiellement la puissance statistique et de réaliser des analyses en sous-groupes (6,7). La méta-analyse permet donc potentiellement de détecter des EI liés à un médicament ou à une classe de médicaments qui sont trop rares pour être mis en évidence dans les études originelles en raison d'un défaut de puissance statistique (8,9).

Tableau 1. Probabilité d’observer au moins 1 cas d’un effet indésirable en fonction de la taille de l’échantillon et de la probabilité de survenue de l’évènement.

Nombre de sujets	Probabilité de survenue de l’évènement						
	1/100	2/1 000	1/1 000	2/10 000	1/10 000	2/100 000	1/100 000
100	0,63	0,39	0,095	0,05	0,01	0,005	0
500	0,99	0,63	0,39	0,095	0,05	0,01	0,005
1 000	1	0,99	0,63	0,39	0,095	0,05	0,01
5 000	1	1	0,99	0,63	0,39	0,095	0,05
10 000	1	1	1	0,99	0,63	0,39	0,095
50 000	1	1	1	1	0,99	0,63	0,39
100 000	1	1	1	1	1	0,99	0,63

Extrait de Bouvenot.G et al., « Essais cliniques : théorie, pratique et critique », chapitre XIII

Bien que les études précliniques et cliniques puissent suffire à nous donner un aperçu du profil de sécurité d’un médicament, le réel impact clinique sur les patients ne peut pas être connu avant son utilisation à grande échelle. Le scandale du thalidomide, au début des années 1960, en est un parfait exemple. Il a bouleversé la manière d’appréhender les risques médicamenteux et a ainsi conduit à la mise en place de systèmes de pharmacovigilance à travers le monde pour surveiller activement la sécurité des médicaments après leur commercialisation (10,11). Le principal objectif de la pharmacovigilance (PV) est la détection de signaux de sécurité relatifs aux EIM, c’est-à-dire l’identification de potentiels EIM, nouveaux par leur nature, leur sévérité et/ou leur fréquence (1,12). Elle permet donc de réévaluer la balance bénéfice-risque des médicaments après leur mise sur le marché, en condition réelle d’utilisation. Dans la littérature, le terme « signal » est débattu. L’Organisation mondiale de la Santé (OMS) définit un signal comme « une information rapportée concernant une possible relation de cause à effet entre la survenue d’un évènement et la prise d’un médicament; la

relation étant inconnue ou incomplètement documentée jusqu'alors » (13). Souvent, un nombre limité de cas notifiés suffit à générer un signal qui nécessite d'être investigué.

Actuellement, de nombreuses bases de PV reposent sur un système de notification spontanée telles que la base européenne EudraVigilance sous la responsabilité de l'Agence Européenne du Médicament (EMA), la base américaine de la Food and Drug Administration (FDA) ou encore la base mondiale de l'OMS (Vigibase[®]) gérée par l'Uppsala Monitoring Center (UMC). Ces bases, largement utilisées pour la détection de signaux de sécurité, reposent donc sur une notification volontaire par les professionnels de santé et/ou les patients de cas potentiels d'EIM au système de pharmacovigilance. Ainsi, chaque cas d'EIM expérimenté par les patients n'est pas systématiquement notifié, la qualité et l'exhaustivité des informations des cas notifiés sont très hétérogènes selon le rapporteur. Certains effets sont relativement faciles à identifier comme les réactions anaphylactiques survenant rapidement après la prise d'un médicament ou encore les syndromes de Lyell qui sont d'origine quasi-exclusivement médicamenteuses, et sont donc fréquemment notifiés. En revanche, l'identification de certains EIM n'est pas une tâche aisée, surtout pour ceux de type B et C. Les professionnels de santé sont également plus enclins à déclarer un cas si celui-ci concerne un médicament récent, tandis qu'ils perçoivent peu l'intérêt de notifier un EI déjà connu, qu'il soit grave ou non (14). La notification spontanée est, de ce fait, sujette à de nombreux biais, en particulier de sélection. Par ailleurs, la médiatisation d'un évènement indésirable entraîne temporairement une notification intense des cas observés, parfois très anciens, ainsi que des cas du même effet indésirable liés à des médicaments appartenant à la même classe que celui ciblé par les médias (biais de notoriété ou biais de média) (15). Les bases de notification spontanée sont donc soumises à une sous-notification ou à une notification sélective importante (16–20). La

critique la plus importante reste cependant la quasi-impossibilité d'estimer l'incidence d'un effet indésirable, à la différence des essais cliniques (18). En dépit de ces limites, la notification spontanée a réussi à démontrer sa capacité à identifier de nouveaux EIM, particulièrement s'ils sont rares (19).

Différentes approches statistiques en pharmacovigilance ont été développées pour la détection de signaux de sécurité à partir des cas spontanément notifiés dans les bases de pharmacovigilance, notamment les analyses de disproportionnalité. Ces dernières permettent de comparer le nombre de cas observés d'un EIM par rapport au nombre de cas attendus afin de mettre en évidence un EIM rapporté plus souvent qu'il n'est attendu. Plusieurs mesures de disproportionnalité sont utilisées en pharmacovigilance mais il n'existe pas de gold standard en termes de performance, d'efficacité et de fiabilité (12,21–23). Deux types de méthodes de disproportionnalité se distinguent :

- *les méthodes fréquentistes ou classiques*

Elles mesurent l'association entre un médicament et un effet indésirable basée sur une augmentation relative de la proportion de cas individuels liés à un effet indésirable. Ces mesures sont basées sur le même principe de calcul en utilisant un tableau de contingence 2x2 (19,24). Le Reporting Odds Ratio (ROR) et le Proportional Reporting Ratio (PRR) sont deux mesures classiques de disproportionnalité largement utilisées, notamment le PRR est utilisé en routine par EudraVigilance Data Analysis System (EVDAS) pour la détection de signaux (25–27) Bien que ces différentes approches présentent des propriétés différentes, elles donnent des résultats similaires lorsque le nombre de cas observés est supérieur ou égal à 3 (21,23).

- *les méthodes bayésiennes*

Citons, par exemple, le Multi-item Gamma Poisson Shrinker (MGPS) utilisé par la FDA (28) et le Bayesian Confidence Propagation Neural network (BCPN) (29). Ces mesures, basées sur le théorème de Bayes, permettent d'estimer la probabilité (probabilité à posteriori) qu'un événement suspect survienne avec l'utilisation d'un médicament suspect donné (12). Depuis 1998, l'OMS utilise la méthode BCPN avec le calcul de l'Information Component (IC) pour la détection de signaux de sécurité.

Que ce soit les méthodes classiques ou bayésiennes, chaque mesure de disproportionnalité doit être interprétée avec un intervalle de confiance. Typiquement, un signal est considéré comme positif si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% est supérieure à 1 (30). Toutefois, l'ensemble de ces mesures ne permettent pas la quantification du risque de survenue d'un EIM; elles donnent seulement une indication approximative de la force du signal (12).

Les analyses de disproportionnalité, associées aux méthodes de data mining, permettent l'analyse systématique et automatisée des bases de données dans lesquelles sont inclus les cas notifiés (31). Si la notification spontanée reste encore actuellement le meilleur moyen de révéler de nouveaux signaux de sécurité, sa nature et ses limites ne lui permettent d'identifier essentiellement que des EIM de type A ou B, et très difficilement ceux de type C. Toutefois, la détection d'un signal à partir des bases de PV est soumise à de nombreux biais, qui s'ils ne sont pas maîtrisés peuvent conduire à des erreurs d'interprétation sur de potentiels liens de causalité entre la survenue d'un EI et la prise d'un médicament. La détection d'un signal n'implique pas assurément une relation causale entre le médicament et l'EI. Par conséquent, ces mesures de disproportionnalité ne peuvent pas être utilisées comme la seule approche pour évaluer le risque d'un EIM.

La détermination de la causalité d'un signal de sécurité nécessite une investigation approfondie par la conduite d'une étude pharmaco-épidémiologique *ad hoc*.

Par ailleurs, malgré les nombreux biais inhérents aux bases de PV reposant sur la notification spontanée, certaines études suggèrent une corrélation entre la mesure de disproportionnalité et le risque relatif d'un EIM issu des essais cliniques (32). De plus, de nombreuses études récentes utilisent les mesures de disproportionnalité comme une approximation du risque relatif d'un effet indésirable (33–35). Cependant, cette utilisation nouvelle des bases de PV et l'influence des différents biais et méthodes de calcul des mesures de disproportionnalité sur l'approximation du risque d'EIM reste actuellement à explorer.

Dans ce travail, nous nous proposons donc d'approfondir l'exploration de la corrélation entre les risques relatifs de certains EIM issus de méta-analyses et les mesures de disproportionnalité calculées à partir de la base mondiale de pharmacovigilance de l'OMS (Vigibase[®]).

Exploration of the correlation between risk of adverse drug reactions from meta-analyses and measures of disproportionate reporting from the WHO pharmacovigilance database

Introduction

Disproportionality analyses are statistical methods widely used by national drug agencies, industries and researchers for safety signal detection in pharmacovigilance spontaneous reporting systems (SRS) databases. They aim at quantifying the extent to which a drug-event pair is reported more often than it would be randomly expected. A signal, called also “signal disproportionate reporting” (SDR), is a statistical association that does not imply a causal relationship between the administration of the drug and the occurrence of the adverse event (27). Generally, disproportionality analyses cannot be used to assess a drug-relative risk because they don’t provide risk quantification (36). Nevertheless, Maciá-Martinez and colleagues explored the link between disproportionality analyses and relative risks estimated in epidemiological studies and meta-analyses and found a significant correlation (32). Moreover, several studies recently used a mixed pharmacoepidemiological-pharmacodynamic design to explore the pathophysiology of some adverse drug reactions hypothesizing a correlation between the measures of disproportionality and relative risks between and among a drug class (33–35).

First, the relationship between an adverse drug reaction (ADR) relative risk and a reporting risk among a drug class has never been formally assessed. However, the ADR typology (severity, frequency, time to onset) and, because of the worldwide heterogeneity of national pharmacovigilance systems (i.e. reporter qualification varies

between region and countries), the region of reporting could affect the rate of reporting on an ADR. Secondly, disproportionality analyses are subjected to several bias, which if are uncontrolled could modify disproportionality effect sizes and subsequently affect the correlation with the relative risk (36). The time after drug approval can affect drug reporting: classically, the number of ADRs reported increases in the first 18-month period after drug approval then declines thereafter (Weber effect) (37) and some drugs or ADRs could be impacted by media attention (notoriety bias) (15). A competition between the studied drug or event with other drugs or events widely reported could also affect disproportionality effect sizes (competition bias) (38). Moreover, confounding is an important concern in every epidemiological study, and it is even more important in disproportionality analysis owing to the absence of control group.

Several strategies to minimize the above mentioned bias have been developed (e.g. time trend analysis, exclusion of competitors, subgroup analysis...) but their impact on the relationship between disproportionality effect sizes and relative risks has never been studied.

To further address these questions, we extracted all the meta-analyses published during the last 5 years in seven high impact journals and selected those exploring ADR risks among a drug class. We thereafter compared and correlated effect sizes obtained from meta-analyses to disproportionality analyses with several calculation and bias minimization methods to assess their impact on the correlation.

Material and methods

1. Data sources

1.1. Selection of meta-analyses

We extracted all meta-analyses (MAs) published since August 2013 in seven high impact journals: NEJM, JAMA, Plos Medicine, BMJ, JAMA Internal Medicine, Lancet and Annals of Internal Medicine. Then, all MAs evaluating the safety of a pharmacological drug class on specific adverse drug reactions were selected. All effect sizes from the selected MAs were extracted. Only MAs of randomized controlled trials, including at least 5 different pharmacological treatments were included. When several drug dosages were compared for a given drug, they were meta-analyzed to obtain a summary measure.

1.2. Pharmacovigilance database

Vigibase[®] is the World Health organization's (WHO) global safety database of individual case safety reports (ICSRs). Managed by the Uppsala Monitoring Center, it gathers ICSRs of suspected adverse effects of medicines reported by national pharmacovigilance centers since 1968. This database contained over 17 millions ICSRs from 131 member countries and 29 associated members of the WHO Programme for International Drug Monitoring. VigiBase[®] provides ICSRs with patient information such as gender, age, medical history, country, drug and concomitant drug taken with chronological information, indication of the drug, adverse effects and its severity and outcomes (39).

1.3. Adverse drug reactions

In Vigibase[®], all ADRs are coded according to the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). MedDRA classifies the medical terms into 5 hierarchical levels arranged from the very general the System Organ Classes (SOC), High Level Group Terms (HLGT), High Level Terms (HLT), Preferred Terms (PT), to the very specific Lowest Level Terms (LLT). It also includes more than one hundred “Standardized Medical Queries” (SMQ) which are a collection of MedDRA terms grouped together corresponding to a clinical syndrome (40). In the present study, we identified SMQ and MedDRA terms corresponding to ADRs extracted from meta-analyses. We characterized each ADR by its frequency, severity and time to onset. The frequency was determined based on Micromedex[®] data and ranked according to the scale recommended by the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS): Very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\,000$ to $< 1/1\,000$); very rare ($< 1/10,000$) (41). The severity of an ADR was determined by calculating the proportion of serious cases over 1000 ICSRs reported with the drug class in Vigibase[®]. A serious adverse event was defined as any event that was fatal, life-threatening, caused hospitalization, resulted in persistent or significant disability or incapacity, required intervention to prevent permanent damage or caused congenital anomalies (42). An ADR was quoted as serious if more than 50% of reports were serious. An ADR was considered immediate if it occurred in the first month following drug exposure and delayed in other situations. ADRs were also distinguished into types A, B and C. Type A adverse effects are relatively common, dosage-related because they are related to the pharmacological effects of the drug. They are generally identified before marketing. As for those of type B, they are often allergic or idiosyncratic reactions and

occur in few patients (e.g less than 1 per 1000). They are usually serious. Their unpredictable and unexpected character makes them difficult to detect during clinical trials. Finally, type C adverse effects are associated with a chronic intake of a drug. Occurring randomly, sometimes after a long period of latency, a causal relationship with drug is often difficult to identify (2). Furthermore, for each ADR, a potential protopathic and media bias were searched. A protopathic bias occurs when a drug is initiated in response to the first symptoms of an undiagnosed disease that will cause the studied ADR (43). To assess influence of media safety alerts on the reporting rate of an ADR, we retrieved FDA drug safety alerts (15). Then, we compared the proportion of ADR of interest reported 6 months before and after the index date.

2. Analyses

2.1. Disproportionality analyses

Several disproportionality methods have been developed and are currently applied in pharmacovigilance databases but no gold standard in terms of performance, accuracy and reliability has been established (21,22). In the present study, disproportionality analyses (DAs) were performed using the Reporting Odds Ratio (ROR) method for each drug and ADR from meta-analyses. This method compares the proportion of a specific ADR reported for a given drug with the proportion of the same ADR associated for all others drugs used as non-cases (25). The ROR is estimated with its 95% confidence interval (CI). Traditionally, a minimum of three individual cases is required as signaling criteria to perform and claim disproportionality (21,23,30) . Thus, drug-adverse effect pairs for which the number of cases was lower than 3 were excluded from analysis. Details for the calculation of ROR and 95% CI are available in supplementary material (Appendix A).

To explore factors that may influence the correlation between RORs and the estimates measures of association from meta-analyses, different DAs were realized considering several confounders. All DAs were performed using spontaneous reporting data from Vigibase[®]. First, a primary DA was performed for each drug or drug class considered as suspect at the publication date of each MA. Only cases reported before the date of the publication of the MA were included to minimize the notoriety bias. Then, several secondary DAs were performed: i) we added the concomitant reports to the studied drug; ii) we assessed the influence of time on the market on the reporting rate (37,44). Thus, DA was carried out in standardizing the time on the market of different drugs five years after approval date; iii) DA was adjusted on the reporting continent (North America: Canada and USA) because the region of reporting could also affect the rate of reporting of an ADR; iv) restricting signal detection within a therapeutic area may improve signal detection and limits indication bias (i.e. the preferential prescription of drugs in patient at higher risk of an event) (12,36,45). Thus, DA was performed within clinical areas or drug classes; v) excluding competitors to take into account potential drug-event competition bias. In the present study, competitors were identified using the competition index at the PT level with a cut off at 5% (38,46,47). When a competitor was identified, ICSRs involving drug competitors were removed from the database; vi) when a media safety alert significantly affected the rate of reporting of an ADR, we realized a DA on the publication date of the alert.

2.2. Correlation analysis

The influence of media attention on the rate of reporting was assessed by comparing the proportion of the ADR of interest reported 6 months before and 6 months after the date of the first media alert using a Chi-2 test. We performed a linear regression analysis and we calculated Pearson correlation coefficients and t-tests of the

regression slope. A Pearson r correlation coefficient was considered low if >0.1 , medium if >0.3 and high if >0.5 (48).

In addition to the several DAs above described, we performed three “sensitivity analyses”:

- We transformed in natural logarithms both values to reduce heteroscedasticity (49).

- To take in account the variability associated with the point estimate, we correlated the lower boundary of both values.

- We excluded outliers identified through Cook’s distance. A distance superior to 4 (number of data points) was considered significant (50).

All analyses were performed using R statistical software (Version 1.0.143). In all statistical tests, a p -value <0.05 was considered significant.

Results

1. Meta-analyses selection

Among the 425 meta-analyses published those last five years in the 7 selected high impact journals, 43 assessed the safety of several pharmacological interventions together. However, only five meta-analyses assessed the risk of specific ADR and were selected. The reasons for exclusion were the presence of only pooled results ($n=8$), no safety analysis or no specific ADR ($n=21$), no enough drug groups ($n=8$) and only combined treatment results ($n=1$). Studied drug classes were anti-psychotics, anti-depressants, anti-hypertensives, oral anticoagulants and anti-diabetics.

2. Description of adverse drug reactions

These 5 network meta-analyses evaluated 13 ADRs. For each ADR identified, variables that can influence the ROR values are described below (Table 2).

We found three FDA drug safety alerts; the first about the increased risk of suicide with antidepressants and two others about droperidol and haloperidol associated with a risk of torsade de pointes and QTc prolongation. In October 2004, the FDA issued a black-box warning on antidepressants indicating that they were associated with an increased risk of suicidal thinking, feeling, and behavior in young people (51). Six months after this safety alert, the number of spontaneous reports involving an antidepressant in the occurrence of a suicidal ideation significantly increased ($p < 0,05$). In December 2001, FDA released a warning on droperidol because of reported cases of QT-interval prolongation that were associated with droperidol use, which led to torsade de pointes and death. Likewise, the number of cases reported in Vigibase[®] significantly increased ($p < 0,05$). Contrariwise, safety alert in 2007 on haloperidol was not followed by an increase in spontaneous reporting database (52).

Table 2. Description of 13 selected adverse drug reactions

Adverse drug reaction	Frequency	Seriousness	Time to onset	Type	Protopathic bias	Media bias
Weight gain	Very Common	NS	D	A	Yes	No
<u>Extrapyramidal syndrome</u>	Very common	S	D/I	A	No	No
<u>Prolactin increase</u>	Common	NS	D	A	No	No
<u>QTc prolongation</u>	Uncommon	S	I	A	No	Yes
Sedation	Very common	NS	I	A	Yes	No
<u>Hyperkalemia</u>	Common	S	D/I	A	No	No
Presyncope	Common	S	I	A	No	No
Cough	Common	NS	D/I	A	Yes	No
Oedema	Common	NS	I	A	Yes	No
Suicide	Uncommon	S	D	B	Yes	Yes
Intracranial bleeding	Uncommon	S	I	A	No	No
<u>Gastrointestinal bleeding</u>	Common	S	I	A	No	No
Hypoglycemia	Common	NS	I	A	No	No

ADRs highlighted present the best correlation ($r > 0,5$). *D: Delayed- I: Immediate- NS: Non serious - S: Serious.*

3. Disproportionality analyses

Table 3 presents the criteria (MedDRA terms, cases selection, drug class, drug competitors) used in ROR calculations in Vigibase®.

Table 3. Criteria used for disproportionality analyses

Meta-analysis (Reference)	Adverse drug reaction	MedDRA Term(s) (Hierarchy level)	Cases selection Patient age Date of inclusion	Restricted population (ATC classification)	Drug competitor(s)
Leucht, 2013 (53)	Weight gain	Weight increased (PT)	18 to $\geq$ 75 years old 27/06/2013	Antipsychotics (N05A)	Levonorgestrel
	Extrapyramidal syndrome	Extrapyramidal syndrome (SMQ narrow)			Metoclopramide
	Prolactin increase	Hyperprolactinaemia (PT) Blood prolactin increased (PT)			Fluoxetine
	QTc prolongation	Electrocardiogram QT prolonged (PT)			None
	Sedation	Sedation (PT)			None
Palmer, 2015 (54)	Hyperkalemia	Hyperkalaemia (PT)	18 to $\geq$ 75 years old 23/05/2015	Cardiovascular system (classe C)	Potassium
	Presyncope	Presyncope (PT)			None
	Cough	Cough (PT)			Influenza vaccine
	Oedema	Oedema peripheral (PT) Localised oedema (PT) Oedema (PT)			None

Cipriani, 2016 (55)	Suicide	Suicidal ideation (PT)	0 to 20 years old 08/06/2016	Antidepressants (N06A)	Isotretinoin Atomoxetine Montelukast
López-López, 2017 (56)	Gastrointestinal bleeding Intracranial bleeding	Gastrointestinal haemorrhage (PT) Haemorrhage intracranial (PT)	18 to $\geq$ 75 years old 28/11/2017	Antithrombotic agents (B01A)	Warfarine Warfarine Alteplase Heparin
Palmer, 2016 (57)	Hypoglycemia	Hypoglycaemia (PT)	18 to $\geq$ 75 years old 19/07/2016	Drugs used in diabetes (A10)	None

ATC: Anatomical Therapeutic Chemical – PT: Preferred terms – SMQ: Standardized Medical Queries

4. Correlation analysis

Results of correlation analysis are synthetized in heat maps below (figure 1 and figure 2).

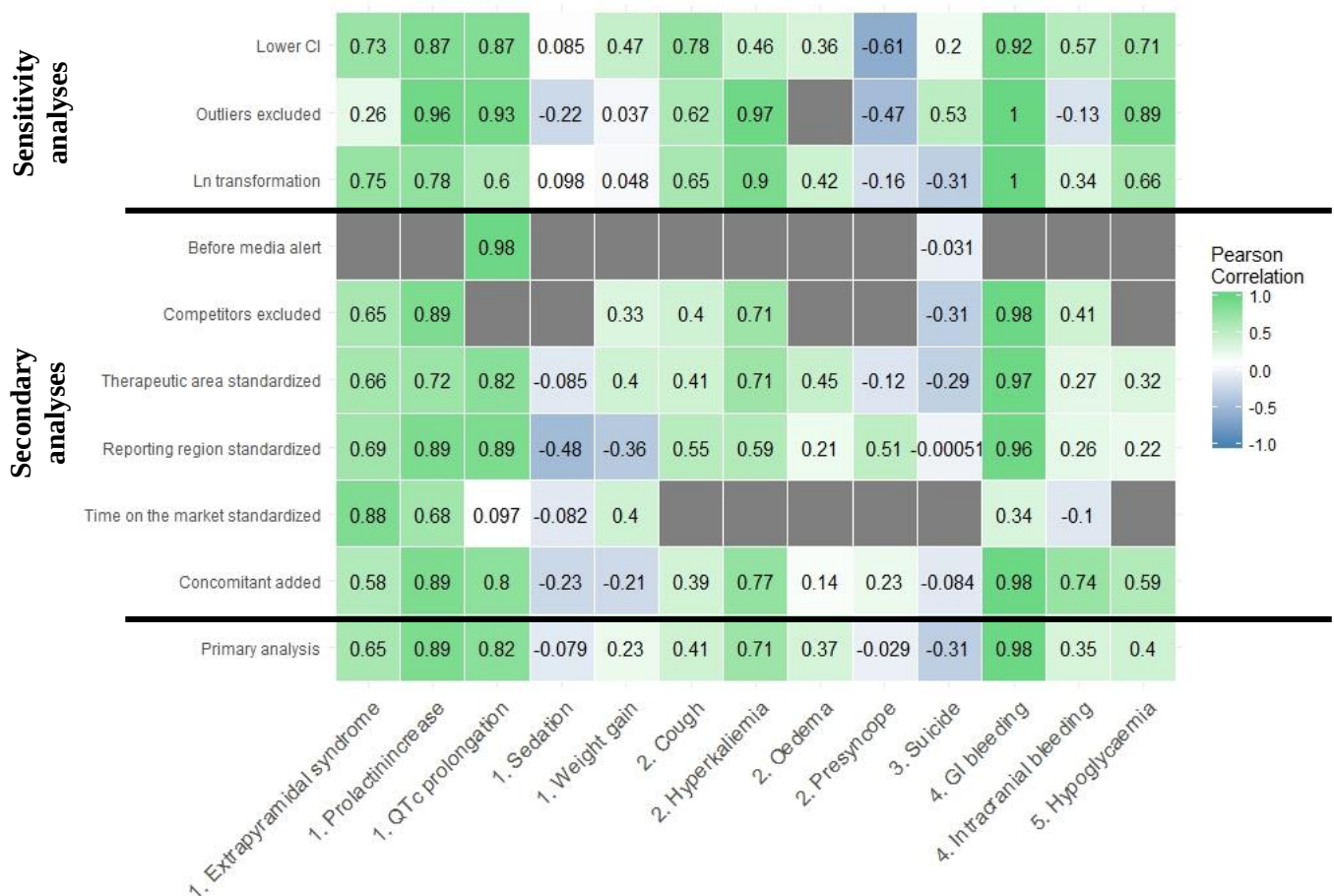


Figure 1. Heat map of Pearson coefficients according to adverse drug reactions and primary and secondary disproportionality analyses and correlation sensitivity analyses. *CI: Confidence interval - GI: Gastrointestinal*

Overall, we found a correlation between effect sizes from meta-analyses and the RORs calculated using each drug considered as suspect at the publication date of each meta-analysis for 10 of the 13 ADRs studied. The correlation was high for 5 ADRs, medium for 4 ADRs and low for one. Examples of the best and the worst correlations between relative risks from meta-analyses and RORs of an ADR for drug class are presented in Figure 3. The t tests of the regression slope provided significant results for

6 ADRs namely extrapyramidal syndrome (EPS), prolactin increase, QTc prolongation, hyperkalemia, oedema and gastrointestinal bleeding. All results and p-values are presented in Appendix B. Three ADRs were not correlated with the effect sizes extracted from meta-analyses: sedation with antipsychotics, presyncope with antihypertensive drugs and suicide with antidepressants.

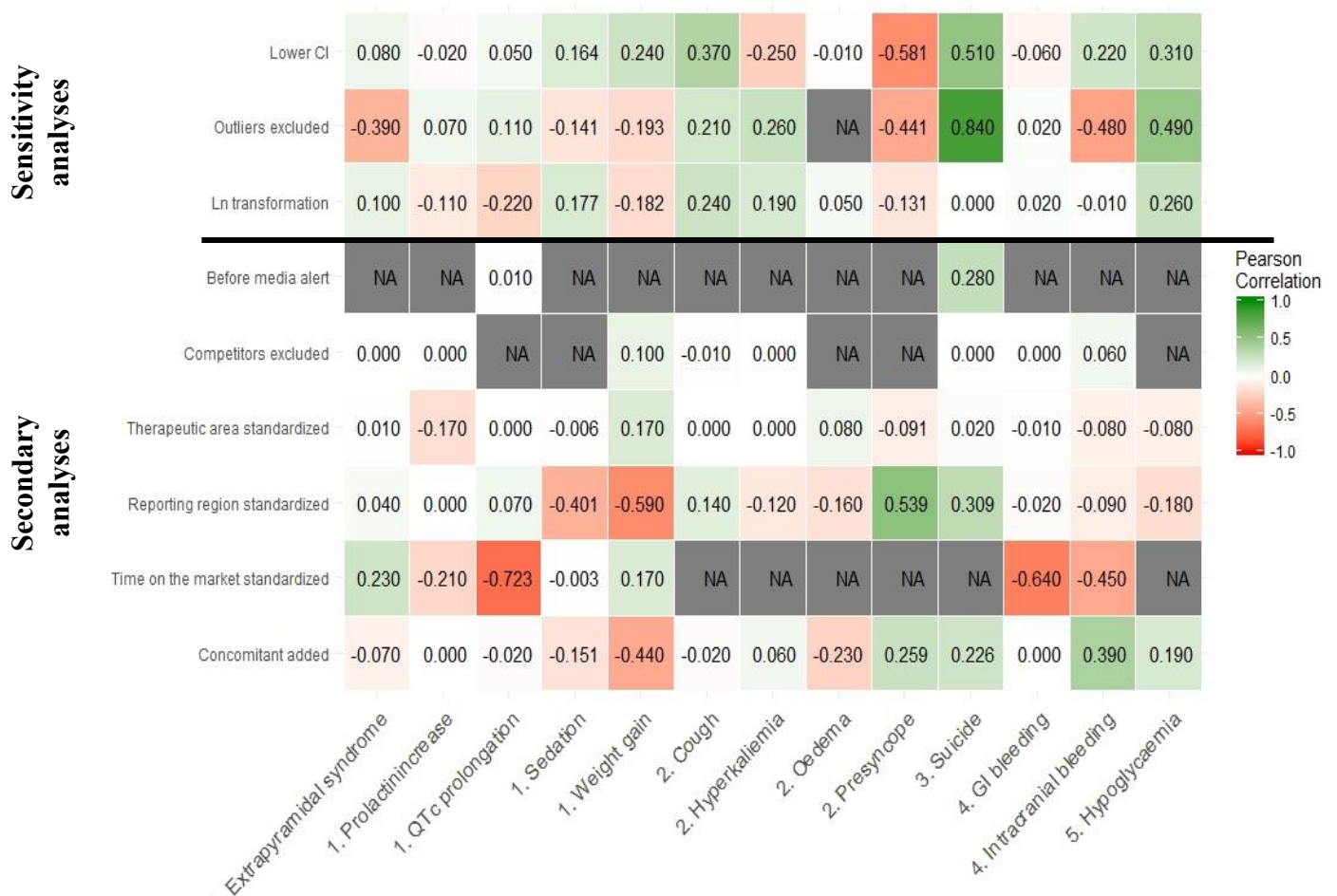


Figure 2. Heat map representing the variation in Pearson correlation coefficient between each secondary disproportionality analysis against the primary analysis.

None of the different methods of ROR calculation (time, region or population standardization, drug considered concomitant, excluding competitors) provoked a systematical improvement of Pearson correlation coefficient. Using the lower boundary of the confidence intervals for the ROR and the MA effect size provided better results than the standard calculation on 8 of the 13 ADRs. Moreover, the t tests of the regression slope provided significant results for 7 ADRs (EPS, prolactin increase, QTc prolongation, cough, presyncope, gastrointestinal bleeding and hypoglycemia). Natural logarithm transformation did not show special interest. Excluding outliers provided the most different results compared to the main analysis.

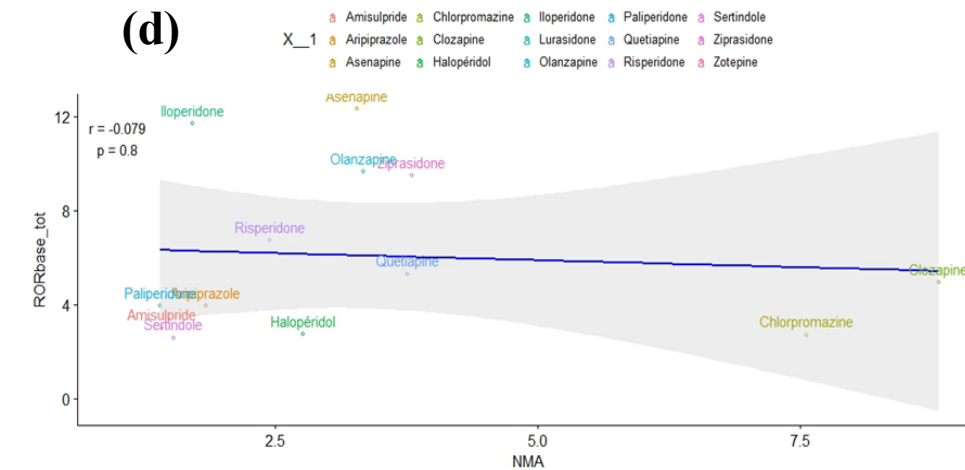
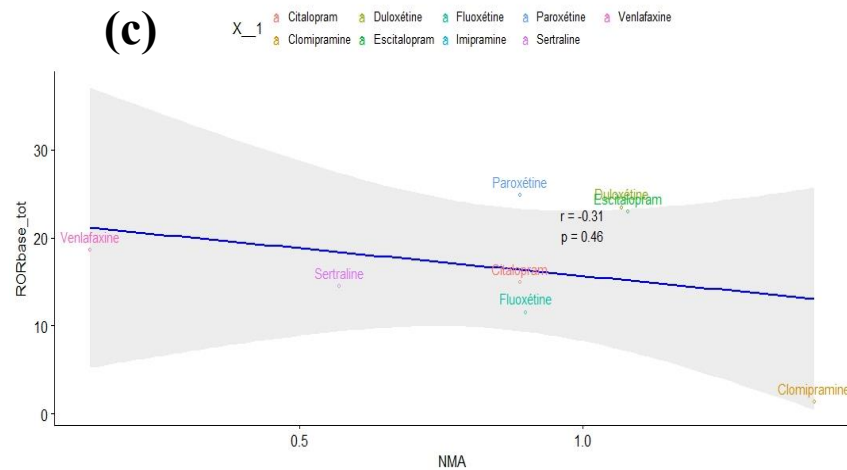
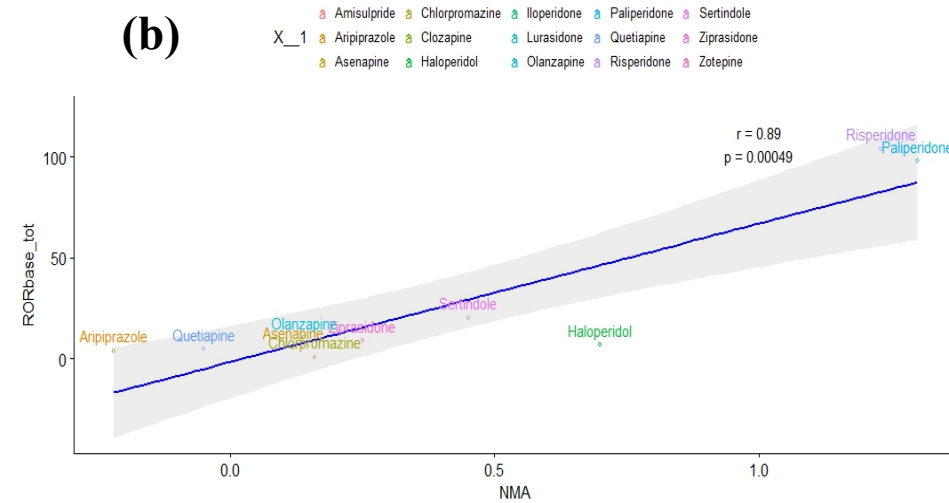
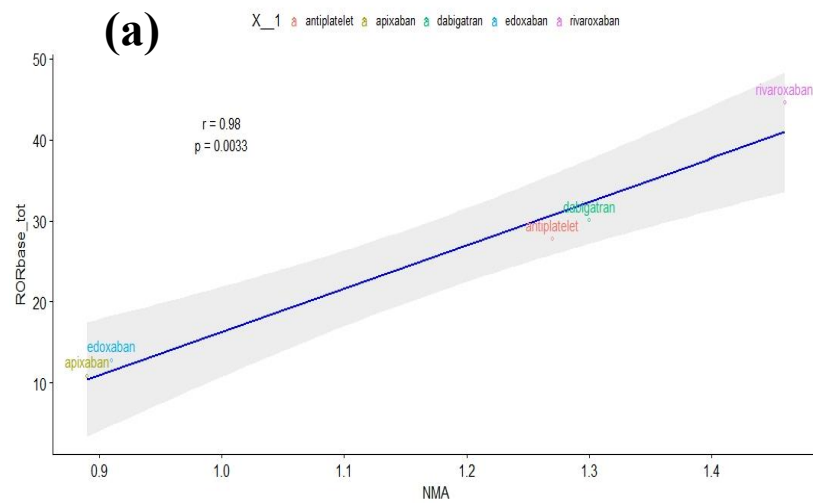


Figure 3. Examples of the best and the worst correlations between measures of association from meta-analyses and ROR of each ADR and drug class in the primary analysis: (a) Anticoagulants and gastrointestinal bleeding, (b) Antipsychotics and prolactin increase, (c) Antidepressants and suicide, (d) Antipsychotics and sedation. NMA: network meta-analysis - ROR: reporting odds ratio - r : correlation coefficient - p : p -value.

Discussion

To our knowledge, this is the first study exploring correlation between ADR risk from clinical trials and several disproportionality measures from pharmacovigilance databases taking into account several bias. We showed a correlation for 10 out of the 13 ADRs studied in the primary analysis. A significant correlation between effect sizes obtained from meta-analyses and RORs was found for 6 of them with a classic linear regression model. Among the 5 best correlated ADRs, i.e. those for which the Pearson correlation coefficient is greater than 0.5, 4 were considered as serious (i.e. more than 50% of reports were serious). Those are gastrointestinal (GI) bleeding, QTc prolongation, EPS and hyperkalemia. These are all type A, pharmacological and dose related, ADRs (2). The frequency and the time to onset of ADRs don't seem to strongly influence the correlation whereas the suspicion of protopathic bias does. Indeed, the five ADRs, for which it can exist a protopathic bias, have weak correlations or a total absence of correlation for 2 of them (sedation and suicide). This is particularly highlighted in the first meta-analysis in which sedation and weight gain, frequently induced by multifactorial etiologies and drugs are far less correlated than prolactin increase, EPS and QTc prolongation.

Furthermore, we showed that secondary analyses could strongly modify the effect sizes from DAs. Among the 6 secondary DAs performed, adding reports considered concomitant should be avoided because the correlation decreased for the majority of ADRs. The standardization of the time on the market provided heterogeneous results. This analysis was carried only for ADRs from meta-analyses related to a specific drug and not a drug class, therefore only 2 meta-analyses. More power should thus be necessary to robustly assess its usefulness. Performing the DA before media safety alerts improved the correlations for the two affected ADRs and

could be interesting when a media bias is suspected. Otherwise, standardization on the reporting region widely affected the correlation in both ways and provided the best correlation measures in 4 ADRs. Further explorations of the factors conditioning these variations are mandatory. Results from DA performed within a clinical area or a drug class are close to the primary analysis. This DA seems interesting when a protopathic bias is suspected for a given drug. Indeed, all correlations were similar or improved compared to the primary analysis in all 5 ADRs with a suspicion of protopathic bias. Moreover, by limiting the analysis to a population of patients that presumably share common risk factors and diseases, this approach could address some confusion factors. Lastly, excluding competitors did not improved the correlation between effect sizes from meta-analyses and RORs whereas has been shown to improve signal detection (38,46).

Among the 3 sensitivity analyses performed, the exclusion of outliers resulted in the wider variation in Pearson's coefficient highlighting the importance of this analysis in order to test the robustness of the results. The correlation between the lower boundary of the confidence intervals of RORs and relative risks extracted from meta-analyses can be interesting when the CIs are large. For example, the ADR “weight gain” uncorrelated in primary analysis was correlated using lower boundary of both values. However, natural logarithm transformations did not proved usefulness.

In this study, whereas a correlation seems to frequently exist between RORs and relative risks from meta-analysis, the ROR values systematically overestimated these relative risks and should not replace them. This finding is similar to the study conducted by Maciá-Martinez and colleagues (32) and should be related to the absence of control group or to the preferential reporting of already reported ADRs. However, it seems possible to use DAs to hierarchize an ADR risk among a drug or a therapeutic class

under the condition to thoroughly explore the different bias affecting the DA. This could be useful when epidemiological studies are not yet available or not feasible given the scarcity or the typology of some ADRs.

This study suffers from several limitations. First, only one pharmacovigilance database was studied and these results should be replicated in other databases, essentially national and more homogenous databases. Furthermore, it should be interesting to compare these results with some Bayesian estimates of disproportionality such as the Multi-item Gamma Poisson Shrinker or the Bayesian Confidence Propagation Neural network which probably significantly differ from frequentist methods. We selected only meta-analyses to extract the most accurate risk estimates. However, safety data from clinical trials are generally insufficient to assess drug-related risk. Indeed, the lack of power, the exclusion of patients with multiple comorbidities and short-term follow-up don't allow them to identify rare adverse effects (type B) and/or adverse effects with a long latency (type C). All ADRs studied here were type A ADRs (i.e. pharmacological and dose-related adverse effects) except suicide with antidepressants while SRS databases are known to be mainly helpful in detecting type B adverse effects (i.e. effects that are often allergic or idiosyncratic reactions, characteristically occurring in only a minority of patients and usually unrelated to dosage and that are serious, unexpected and unpredictable) and unusual type A ADRs (2). It would be of interesting to conduct this study with large epidemiological studies exploring other types and scarce ADRs which could be better correlated with pharmacovigilance data.

Conclusion

This study provides further evidence that a correlation exists between effect sizes obtained from meta-analyses and from disproportionality analyses for adverse drug reaction risks. In the absence of better estimates, DAs could be used to hierarchize an ADR risk among a drug or a therapeutic class. This study also emphasized that DA methods widely affect this correlation and have to be, a priori, well justified and designed. Further work is needed to understand the ADR and DA factors that affect this relationship.

SUPPLEMENTARY MATERIALS

APPENDIX A: ROR calculation and its 95% confidence interval

The Reporting Odds Ratio (ROR) is the odds of exposure to the drug among the reports concerning adverse event of interest (cases) divided by the odds of exposure for all other adverse events reports in the database (non-cases).

Table 4. Two by two contingency table used in disproportionality analysis

	Reports with adverse event of interest	Reports with all other adverse events	Total
Reports with drug of interest	a	b	a + b
Reports with all other drugs	c	d	c + d
Total	a + c	b + d	a + b + c + d

The ROR can be expressed as

$$\text{ROR} = \frac{(a/c)}{(b/d)} = \frac{ad}{bc}$$

The standard error of ln(ROR) and 95 confidence interval can be calculated by :

$$\text{SE}(\ln \text{ROR}) = \sqrt{\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}\right)}$$

$$95\% \text{CI} = e^{\ln(\text{ROR}) \pm 1.96 \sqrt{\left(\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}\right)}}$$

APPENDIX B: Results of p-values from correlation measures

A result is considered as significant if p-value <0,05. In the table below, the significant results are presented in green.

Table 5. Results of p-values from correlation measures for each adverse drug reaction

	Suspect	Concomitant	Time on the market	Region reporting	Therapeutic area	Lower CI	Competitor
Weight gain	0.23	0.46	0.22	0.25	0.14	0.08	0.23
Extrapyramidal syndrome	9.10 ⁻⁴	0.02	0.88	0.01	0.01	2,2.10 ⁻³	0.01
Prolactin increase	5.10 ⁻⁴	0.00	0.09	3.10 ⁻³	0.02	1.10 ⁻³	5.4.10 ⁻⁴
QTc prolongation	3.5.10 ⁻³	0.01	0.81	1.5.10 ⁻³	3.6.10 ⁻³	1.2.10 ⁻³	
Sedation	0.80	0.45	0.82	0.14	0.78	0.78	
Hyperkalemia	0.05	0.02		0.05	0.05	0.26	0.05
Presyncope	0.93	0.49		0.11	0.72	0.05	
Cough	0.21	0.24		0.08	0.21	4,7.10 ⁻³	0.22
Oedema	0.26	0.68		0.53	0.17	0.28	
Suicide	0.46	0.83	0.47	0.99	0.49	0.64	0.46
Intracranial bleeding	0.27		0.90	0.74	0.90	0.32	0.50
GI bleeding	3.3.10 ⁻³		0.66	0.01	0.13	0.03	3.2.10 ⁻³
Hypoglycemia	0.22	0.05		0.52	0.33	0.02	

DISCUSSION ET CONCLUSION GENERALE

Il s'agit, à notre connaissance, de la première étude explorant la corrélation entre les risques relatifs d'effets indésirables médicamenteux obtenus de méta-analyses d'essais cliniques et les mesures de disproportionnalité issues de bases de pharmacovigilance au sein d'une même classe thérapeutique. Les analyses de disproportionnalité sont basées sur le calcul du ROR en utilisant la base internationale de pharmacovigilance Vigibase[®]. Parmi les 13 effets indésirables étudiés, 10 présentent un risque relatif et une mesure de disproportionnalité corrélés dont 6 significativement avec la méthode de régression linéaire classique. Il s'agit pour 4 d'entre-eux d'EIM de type A sérieux (c'est-à-dire que plus de 50% des cas notifiés sont graves) : allongement de l'intervalle QT, hyperkaliémie, hémorragie gastro-intestinale et le syndrome extrapyramidal.

La fréquence et le délai d'apparition des EIM ne semblent pas influencer cette corrélation. Au contraire, les EIM pour lesquels il existe un biais protopathique présentent une corrélation faible voire même une absence de corrélation pour 2 EIM (sédation et suicide). Il semblerait que les EIM d'origine multifactorielle comme la prise de poids ou la sédation soient les moins bien corrélés.

Nous avons également montré que les analyses secondaires peuvent fortement modifier la corrélation obtenue lors de l'analyse principale. Parmi les 6 analyses secondaires réalisées, l'analyse avec les médicaments concomitants diminue la corrélation pour la plupart des EIM. Les résultats obtenus lors de l'analyse effectuée au sein de la même classe thérapeutique sont relativement similaires à ceux de l'analyse principale. Quant à l'analyse temporelle effectuée 5 ans après la mise sur le marché du médicament, elle fournit des données hétérogènes. Cette dernière a seulement été réalisée à partir de 2 méta-analyses, ainsi le manque de puissance peut expliquer cette

hétérogénéité. La standardisation sur la région rapportant les cas notifiés affecte de façon variable la corrélation. Lorsqu'un biais de média est suspecté, il est nécessaire de réaliser une analyse de disproportionnalité avant la diffusion de l'alerte de sécurité. Enfin, alors que l'exclusion des médicaments compétiteurs a montré une amélioration de la détection des signaux de sécurité (38,46) , elle n'améliore pas ici la corrélation entre les risques relatifs issus des méta-analyses et les RORs calculés. De futures investigations concernant ces facteurs confondants sont nécessaires pour évaluer la robustesse de ces résultats.

Ainsi, ce travail montre qu'il est possible d'approximer le risque relatif de certains EIM par une analyse de disproportionnalité, notamment si ces EIM sont rares et sérieux. Une analyse de sensibilité est nécessairement requise pour évaluer la robustesse des résultats. Dans notre étude, l'analyse avec l'exclusion des « valeurs aberrantes » semble la plus intéressante.

Dans cette étude, alors qu'une corrélation semble exister entre les RORs et les risques relatifs des méta-analyses, les RORs ont systématiquement surestimé ces risques relatifs et ne devraient pas les remplacer. Cette constatation, similaire à l'étude menée par Maciá-Martinez et al. (32), est liée à l'absence de groupe contrôle ou à la notification sélective de cas d'EIM déjà connus et rapportés. Cependant, les analyses de disproportionnalité pourraient être utilisées pour hiérarchiser le risque d'EIM parmi une classe médicamenteuse sous réserve d'explorer les différents biais affectant les analyses de disproportionnalité.

Par ailleurs, notre travail présente de nombreuses limites, ne serait-ce que par la nature même des bases de pharmacovigilance. En effet, ces dernières reposant sur un système de notification spontanée sont soumises à de nombreux biais, notamment celui de la sous-notification qui empêche l'estimation de l'incidence d'un EIM. La figure 4

illustre très bien cette problématique de sous-notification des EI dans les bases de PV. L'exactitude, la précision et le nombre de cas signalés varient en fonction de nombreux facteurs. L'augmentation du taux de signalement après les alertes de sécurité des médias, dans notre étude, souligne cette variabilité (biais de média ou biais de notoriété).

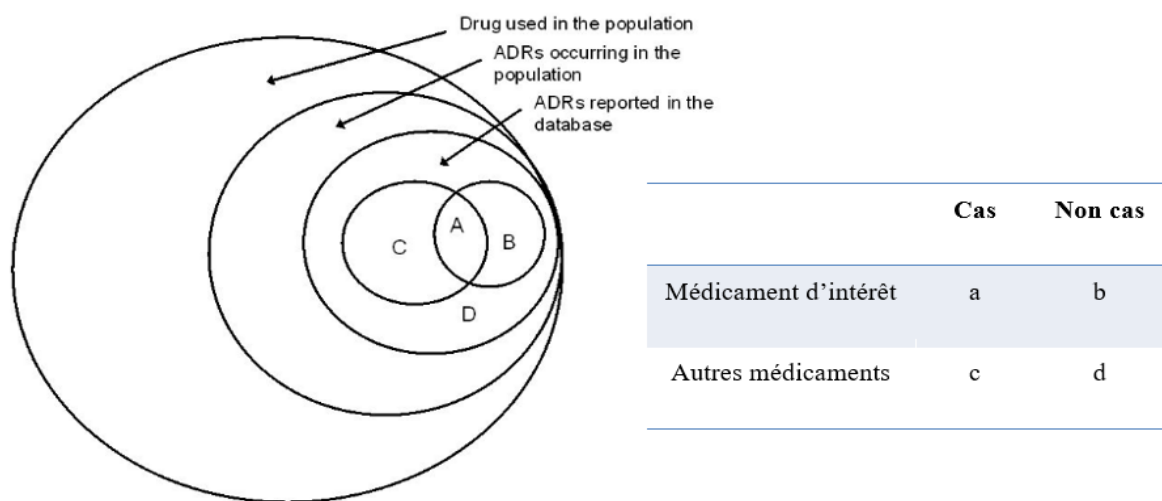


Figure 4. Relationships among patients exposed to drugs, experiencing ADRs and actual reporting (used to calculate disproportionality). Areas of circles do not necessarily reflect the precise proportion and relationships existing among circles. *Extrait de Poluzzi et al., 2012. Data mining in pharmacovigilance*

Par ailleurs, la base mondiale de pharmacovigilance (Vigibase[®]), recensant les cas d'EIM de plus de 130 pays, est particulièrement sujette au biais de classification, c'est-à-dire à la mauvaise classification des cas entre les pays, où différentes catégories professionnelles gèrent la caractérisation et l'enregistrement des cas dans les bases de données nationales de pharmacovigilance.

Nous avons extrait les estimations de risque d'EIM à partir de méta-analyses. Cependant, les données de sécurité issues des essais cliniques sont généralement insuffisantes pour évaluer le risque d'EIM. En effet, le manque de puissance,

l'exclusion de patients présentant de multiples comorbidités et une durée courte de suivi ne permettent pas aux essais cliniques d'identifier des EIM rares et imprévisibles (de type B) et/ou des EIM survenant après une période de latence (de type C). L'ensemble des EIM étudiés ici sont quasi-tous des EI attendus (de type A); c'est-à-dire dose-dépendants, généralement liés à une propriété pharmacologique du médicament et identifiés durant la phase de développement des médicaments (2) alors que les systèmes de notification spontanée permettent principalement de détecter des EIM de type B. Seule la corrélation des mesures de disproportionnalité avec les données issues de méta-analyses d'essais cliniques a été évaluée dans ce travail. Il serait intéressant de réaliser une étude semblable avec de larges études épidémiologiques explorant des EIM rares qui pourraient être mieux corrélés aux données de pharmacovigilance.

Par ailleurs, les analyses de disproportionnalité ont seulement été réalisées dans la base internationale de pharmacovigilance de l'OMS. Même s'il s'agit de la plus grande base de PV à travers le monde, de futures études dans d'autres bases de PV sont nécessaires pour évaluer la performance de notre méthode, par exemple, dans la base européenne EudraVigilance ou la base américaine de la FDA (FAERS).

Dans la littérature, aucune des mesures de disproportionnalité, aussi bien celles issues des méthodes fréquentistes que bayésiennes, n'a prouvé sa supériorité par rapport aux autres pour la détection des signaux de sécurité (12,21–23). Dans notre étude, l'analyse de disproportionnalité est basée sur une méthode fréquentiste ; à savoir celle du calcul du ROR. Bien que les méthodes de disproportionnalité soient similaires en termes de performance, d'efficacité et de fiabilité, il serait pertinent de réaliser cette étude avec des mesures bayésiennes telles que le MGPS ou le BCPN afin de vérifier que nos résultats soient transposables d'une méthode à l'autre. Enfin, les termes MedDRA associés aux EIM issus des méta-analyses ont été sélectionnés de telle sorte qu'ils soient

le plus proches des termes utilisés dans les méta-analyses sans toutefois être strictement identiques.

Ainsi, notre étude souffre de plusieurs faiblesses et nécessiterait de combiner plusieurs approches : utilisation d'autres source de données, de différentes méthodes statistiques et d'autres bases de pharmacovigilance.

THÈSE SOUTENUE PAR : Camille PETIT

TITRE :

EXPLORATION DE LA CORRELATION ENTRE LE RISQUE D'EFFET INDESIRABLE MEDICAMENTEUX ISSU DE META-ANALYSES ET LES MESURES DE DISPROPORTIONNALITE ISSUES DE LA BASE DE PHARMACOVIGILANCE DE L'OMS

CONCLUSION :

Les bases de pharmacovigilance reposant sur des systèmes de notification spontanée sont essentielles pour la surveillance de la sécurité d'un médicament après sa commercialisation. Elles permettent via différents outils analytiques comme les analyses de disproportionnalité de détecter précocement des effets indésirables médicamenteux, nouveaux par leur sévérité, leur fréquence et/ou leur nature. Bien qu'elles soient soumises à de nombreux biais, les analyses de disproportionnalité sont des outils précieux pour la détection d'effets indésirables rares et imprévisibles. Récemment, ces analyses ont été utilisées pour établir une approximation du risque d'un effet indésirable, cependant très peu d'études ont démontré cette hypothèse.

Cette étude consiste donc à explorer la corrélation entre le risque d'un effet indésirable médicamenteux estimé à partir de méta-analyses d'essais cliniques et les mesures de disproportionnalité calculées à partir des données de la base de pharmacovigilance de l'OMS (Vigibase[®]).

Nous avons alors extrait toutes les méta-analyses évaluant les effets indésirables au sein d'une classe médicamenteuse publiées ces 5 dernières années dans des revues scientifiques à fort impact factor. Parmi les 43 références retrouvées, seules 5 méta-analyses concernant différentes classes médicamenteuses (les antipsychotiques, les antihypertenseurs, les antidépresseurs, les anticoagulants oraux et les antidiabétiques)

ont pu être incluses dans notre étude. Plusieurs analyses de disproportionnalité ont été réalisées à partir de Vigibase[®] afin de minimiser l'importance des différents biais inhérents à ce type de base. Les Reporting Odds Ratios (ROR) ont été calculés pour chaque effet indésirable et classe de médicaments. Enfin, la corrélation entre les risques relatifs des effets indésirables issus des méta-analyses et les ROR calculés a été évaluée.

Dans cette étude, nous avons montré que, pour certains types d'effets indésirables, le risque relatif issu des données des essais cliniques pouvait être corrélé avec la mesure de disproportionnalité calculée à partir de la base de pharmacovigilance de l'OMS, notamment pour les effets indésirables rares et graves. Nous avons également mis en évidence que les effets indésirables multifactoriels sont particulièrement peu corrélés aux risques relatifs calculés à partir de méta-analyses. Plusieurs analyses secondaires et de sensibilité ont également montré leur intérêt dans l'approximation du risque d'effet indésirable.

Cependant, considérant les biais inhérents au système de notification spontanée, ces premiers résultats nécessitent d'être confirmés par de futures investigations.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 26/09/2018

LE DOYEN



Pr. Michel SEVE

1e 21/10/18

Pour la Présidente et par délégation Le Doyen de Pharmacie Pr. Michel SEVE

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE



Pr. Christophe Ribuo

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Hauben M, Madigan D, Gerrits CM, Walsh L, Van Puijenbroek EP. The role of data mining in pharmacovigilance. *Expert Opin Drug Saf.* 2005 Sep;4(5):929–48.
2. Meyboom RH, Egberts AC, Edwards IR, Hekster YA, de Koning FH, Gribnau FW. Principles of signal detection in pharmacovigilance. *Drug Saf.* 1997 Jun;16(6):355–65.
3. Bouvenot G, Vray M. *Essais cliniques : Théorie, pratique et critique*. 4ème édition. Paris: Lavoisier; 2006.
4. Martin K, Bégaud B, Latry P, Miremont-Salamé G, Fourrier A, Moore N. Differences between clinical trials and postmarketing use. *Br J Clin Pharmacol.* 2004 Jan;57(1):86–92.
5. Zink RC, Marchenko O, Sanchez-Kam M, Ma H, Jiang Q. Sources of Safety Data and Statistical Strategies for Design and Analysis: Clinical Trials. *Ther Innov Regul Sci.* 2018;52(2):141–58.
6. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), Report of CIOMS Working Group X. Evidence Synthesis and Meta-Analysis for Drug Safety. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2016.
7. Berlin JA, Crowe BJ, Whalen E, Xia HA, Koro CE, Kuebler J. Meta-analysis of clinical trial safety data in a drug development program: answers to frequently asked questions. *Clin Trials Lond Engl.* 2013 Feb;10(1):20–31.
8. Lane PW. Meta-analysis of incidence of rare events. *Stat Methods Med Res.* 2013 Apr;22(2):117–32.
9. Greco T, Zangrillo A, Biondi-Zoccai G, Landoni G. Meta-analysis: pitfalls and hints. *Heart Lung Vessels.* 2013;5(4):219–25.
10. Eriksson T (ed.). *Thalidomide in Mann's Pharmacovigilance*. In: *Mann's Pharmacovigilance*. Third edition. Chichester, West Sussex, UK: John Wiley & Sons Inc, 2014.
11. Jones JK, Kingery E (eds.). *History of pharmacovigilance*. In: *Mann's Pharmacovigilance*. Third edition. Chichester, West Sussex, UK: John Wiley & Sons Inc, 2014.
12. Poluzzi E, Raschi E, Piccinni C, Fabrizio De Ponti F. Data Mining Techniques in Pharmacovigilance: Analysis of the Publicly Accessible FDA Adverse Event Reporting System (AERS). In: Karahoca; editor. *Data Mining Applications in Engineering and Medicine*. [Internet] Intechopen; 2012. [cited 2018 Aug 09]. Available from: <https://www.intechopen.com/books/data-mining-applications-in-engineering-and-medicine/data-mining-techniques-in-pharmacovigilance-analysis-of-the-publicly-accessible-fda-adverse-event-re>

13. World Health Organization. WHO Pharmaceuticals Newsletter Issue No. 1, [Internet] 2012 [Cited 2018 Sept 8]. Available from: <https://www.who-umc.org/media/164092/general-information-about-signal-published-in-who-pn.pdf>.
14. Tubert-Bitter P, Haramburu F, Bégaud B, Chaslerie A, Abraham E, Hagry C. Spontaneous reporting of adverse drug reactions: who reports and what? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 1998 Sep;7(5):323–9.
15. 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.
16. Haramburu F, Bégaud B, Moride Y. Temporal trends in spontaneous reporting of unlabelled adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol.* 1997 Sep;44(3):299–301.
17. Moride Y, Haramburu F, Requejo AA, Bégaud B. Under-reporting of adverse drug reactions in general practice. *Br J Clin Pharmacol.* 1997 Feb;43(2):177–81.
18. Izem R, Sanchez-Kam M, Ma H, Zink R, Zhao Y. Sources of Safety Data and Statistical Strategies for Design and Analysis: Postmarket Surveillance. *Ther Innov Regul Sci.* 2018;52(2):159–69.
19. Bate A, Lindquist M, Edwards IR. The application of knowledge discovery in databases to post-marketing drug safety: example of the WHO database. *Fundam Clin Pharmacol.* 2008 Apr;22(2):127–40.
20. Hazell L, Shakir SAW. Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review. *Drug Saf.* 2006;29(5):385–96.
21. Van Puijenbroek EP, Bate A, Leufkens HGM, Lindquist M, Orre R, Egberts ACG. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2002 Jan;11(1):3–10.
22. Montastruc J-L, Sommet A, Bagheri H, Lapeyre-Mestre M. Benefits and strengths of the disproportionality analysis for identification of adverse drug reactions in a pharmacovigilance database. *Br J Clin Pharmacol.* 2011 Dec;72(6):905–8.
23. Wisniewski AFZ, Bate A, Bousquet C, Brueckner A, Candore G, Juhlin K, et al. Good Signal Detection Practices: Evidence from IMI PROTECT. *Drug Saf.* 2016;39:469–90.
24. Candore G, Juhlin K, Manlik K, Thakrar B, Quarcoo N, Seabroke S, et al. Comparison of statistical signal detection methods within and across spontaneous reporting databases. *Drug Saf.* 2015 Jun;38(6):577–87.
25. Rothman KJ, Lanes S, Sacks ST. The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2004 Aug;13(8):519–23.

26. Evans SJ, Waller PC, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2001 Nov;10(6):483–6.
27. European Medicines Agency. Guideline on the use of Statistical Signal Detection Methods in the EudraVigilance Data Analysis System [Internet]. 2006 [cited 2018 Sept 8] Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/11/WC500011434.pdf.
28. Szarfman A, Machado SG, O'Neill RT. Use of screening algorithms and computer systems to efficiently signal higher-than-expected combinations of drugs and events in the US FDA's spontaneous reports database. *Drug Saf.* 2002;25(6):381–92.
29. Bate A, Lindquist M, Edwards IR, Olsson S, Orre R, Lansner A, et al. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. *Eur J Clin Pharmacol.* 1998 Jun;54(4):315–21.
30. European Medicines Agency. Screening for adverse reactions in EudraVigilance. [Internet] 2016 Dec [cited 2018 Sept 8] Available from : https://www.ema.europa.eu/documents/other/screening-adverse-reactions_eudravigilance_en.pdf
31. Almenoff JS, Pattishall EN, Gibbs TG, DuMouchel W, Evans SJW, Yuen N. Novel statistical tools for monitoring the safety of marketed drugs. *Clin Pharmacol Ther.* 2007 Aug;82(2):157–66.
32. Maciá-Martínez M-A, de Abajo FJ, Roberts G, Slattery J, Thakrar B, Wisniewski AFZ. An Empirical Approach to Explore the Relationship Between Measures of Disproportionate Reporting and Relative Risks from Analytical Studies. *Drug Saf.* 2016 Jan;39(1):29–43.
33. Mahé J, de Campaigno EP, Chené A-L, Montastruc J-L, Despas F, Jolliet P. Pleural adverse drugs reactions and protein kinase inhibitors: Identification of suspicious targets by disproportionality analysis from Vigibase. *Br J Clin Pharmacol.* 2018 Oct;84(10):2373–83.
34. Patras de Campaigno E, Bondon-Guitton E, Laurent G, Montastruc F, Montastruc J, Lapeyre-Mestre M, et al. Identification of cellular targets involved in cardiac failure caused by PKI in oncology: an approach combining pharmacovigilance and pharmacodynamics. *Br J Clin Pharmacol.* 2017 Jul;83(7):1544–55.
35. Nguyen TTH, Pariente A, Montastruc J-L, Lapeyre-Mestre M, Rousseau V, Rascol O, et al. An original pharmacoepidemiological-pharmacodynamic method: application to antipsychotic-induced movement disorders. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(3):612–22.
36. Raschi E, Poluzzi E, Salvo F, Pariente A, De Ponti F, Marchesini G, et al. Pharmacovigilance of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: What a clinician

should know on disproportionality analysis of spontaneous reporting systems. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD*. 2018 Jun;28(6):533–42.

37. Hoffman KB, Dimbil M, Erdman CB, Tatonetti NP, Overstreet BM. The Weber effect and the United States Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System (FAERS): analysis of sixty-two drugs approved from 2006 to 2010. *Drug Saf*. 2014 Apr;37(4):283–94.

38. Pariente A, Avillach P, Salvo F, Thiessard F, Miremont-Salamé G, Fourrier-Reglat A, et al. Effect of competition bias in safety signal generation: analysis of a research database of spontaneous reports in France. *Drug Saf*. 2012 Oct 1;35(10):855–64.

39. Uppsala Monitoring Centre. *VigiBase* [Internet]. [cited 2018 Sep 15]. Available from: <https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/>

40. Introductory Guide MedDRA Version 21.0 [Internet] 2018 Mar [cited 2018 Sept 15]. Available from: https://www.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_21_0_english.pdf

41. The Council for International. Organizations of Medical Sciences. Reporting Adverse Drug Reactions: Definitions of Terms and Criteria for their Use. [Internet] 2000 [cited 2018 Sept 8]. Available from: https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/reporting_adverse_drug.pdf.

42. World Health Organization. Safety of Medicines - A Guide to Detecting and Reporting Adverse Drug Reactions - Why Health Professionals Need to Take Action. [Internet] 2002. [cited 2018 Sept 8]. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh2992e/>

43. Faillie J-L. Indication bias or protopathic bias? *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Oct;80(4):779–80.

44. Weber, J.C.P. (1984) Epidemiology of adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: Rainsford, K.D. and Velo, G.D., Eds., Side-effects of anti-inflammatory drugs, advances in inflammation research. Raven Press, New York, 1-7. - References - Scientific Research Publishing [Internet]. [cited 2018 Sep 9]. Available from: [http://www.scirp.org/\(S\(lz5mqp453edsnp55rrgjt55\)\)/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=946494](http://www.scirp.org/(S(lz5mqp453edsnp55rrgjt55))/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=946494)

45. Grundmark B, Holmberg L, Garmo H, Zethelius B. Reducing the noise in signal detection of adverse drug reactions by standardizing the background: a pilot study on analyses of proportional reporting ratios-by-therapeutic area. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014 May;70(5):627–35.

46. Arnaud M, Salvo F, Ahmed I, Robinson P, Moore N, Bégaud B, et al. A Method for the Minimization of Competition Bias in Signal Detection from Spontaneous Reporting Databases. *Drug Saf*. 2016 Mar;39(3):251–60.

47. Montastruc F, Salvo F, Arnaud M, Bégaud B, Pariente A. Signal of Gastrointestinal Congenital Malformations with Antipsychotics After Minimising Competition Bias: A Disproportionality Analysis Using Data from Vigibase(®). *Drug Saf.* 2016;39(7):689–96.
48. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Second Edition. 567 p.
49. Linnet K. Evaluation of regression procedures for methods comparison studies. *Clin Chem.* 1993 Mar;39(3):424–32.
50. Cook RD. Detection of Influential Observation in Linear Regression. *Technometrics.* 1977;19(1):15–8.
51. U.S. Food and Drug Administration. Suicidality in Children and Adolescents Being Treated With Antidepressant Medications. [Internet] 2004 Oct 15 [cited 2018 Sept 03]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm161679.htm>
52. U.S. Food and Drug Administration. Information for healthcare professionals: Haloperidol (marketed as Haldol, Haldol Decanoate and Haldol Lactate). [Internet] 2007 September [cited 2018 Sept 03]. Available from: <http://psychrights.org/Drugs/haloperidolDearHealthCareProf070917.htm>
53. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet Lond Engl.* 2013 Sep 14;382(9896):951–62.
54. Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, Craig JC, Tonelli M, Salanti G, et al. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. *Lancet Lond Engl.* 2015 May 23;385(9982):2047–56.
55. Cipriani A, Zhou X, Del Giovane C, Hetrick SE, Qin B, Whittington C, et al. Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. *Lancet Lond Engl.* 2016 Aug 27;388(10047):881–90.
56. López-López JA, Sterne JAC, Thom HHZ, Higgins JPT, Hingorani AD, Okoli GN, et al. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. *The BMJ [Internet].* 2017 Nov 28 [cited 2018 Sep 30];359. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5704695/>
57. Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, Johnson DW, Tonelli M, Craig JC, et al. Comparison of Clinical Outcomes and Adverse Events Associated With Glucose-Lowering Drugs in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA.* 2016 Jul 19;316(3):313–24.



Serment de Galien



« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».