

Détection automatique de signaux en pharmacovigilance : Approche statistique fondée sur les comparaisons multiples.

Les systèmes de pharmacovigilance ont pour objectif de découvrir le plus précocement possible l'existence d'effets indésirables de médicaments après leur mise sur le marché. Ils reposent généralement sur l'analyse de notifications de cas suspects rapportés par des spécialistes de santé à des instances de pharmacovigilance. Face au flux très important de ces notifications spontanées, plusieurs systèmes de pharmacovigilance nationaux ou internationaux ont développé des méthodes statistiques pour la détection automatique de signaux, un signal étant défini comme une association statistique entre un effet et un médicament pouvant conduire à une enquête plus approfondie de la part des experts en pharmacovigilance. Parmi les principales méthodes, on trouve les méthode ROR (*reporting odds ratio*), PRR (*proportional reporting ratio*), BCPNN (*Bayesian confidence propagation neural network*) et GPS (*gamma Poisson shrinker*). La France pour sa part n'utilise pas encore d'outil de détection automatique.

Toutes ces méthodes sont fondées sur différents modèles de probabilité. Elles reposent aussi sur différentes règles de décision basées sur des statistiques d'intérêt associées à des seuils de détection. Une limite de ces méthodes réside précisément dans l'arbitraire des seuils utilisés.

Dans ce travail nous proposons d'étendre l'ensemble de ces méthodes au cadre statistique des comparaisons multiples. Cette approche permet d'une part de déterminer des seuils de détection sur la base d'un critère statistique tenant compte de la multiplicité des comparaisons réalisées : le FDR (*false discovery rate*). D'autre part, elle nous conduit à proposer des statistiques d'intérêt alternatives, à savoir le degrés de signification (*p-value*) dans le cas des méthodes fréquentistes ROR et PRR et la probabilité *a posteriori* de l'hypothèse nulle testée dans le cas des méthodes bayésiennes BCPNN et GPS.

A travers une étude par simulations et une application sur les données de pharmacovigilance française incluant notamment une évaluation des méthodes en utilisation séquentielle à partir de cas d'alertes réels, nous démontrons l'intérêt de l'approche proposée, en particulier lorsqu'elle est appliquée au modèle de la méthode GPS.

Remarque : Ces travaux sont développés dans la thèse d'Ismail Ahmed. La partie « extension des méthodes fréquentistes au cadre des comparaisons multiples » a été récompensée par le prix Norbert Marx