

Thèse de Doctorat

Fanny FEUILLET

*Mémoire présenté en vue de l'obtention du
grade de Docteur de l'Université de Nantes
sous le label de L'Université Nantes Angers Le Mans*

École doctorale : 502 - Biologie Santé

Discipline : Biologie, Médecine et Santé

Spécialité : Pharmacoépidémiologie

Unité de recherche : EA4275 SPHERE

Soutenue le 9 novembre 2015

Thèse N° : (10)

Développement et évaluation d'outils méthodologiques applicables à la caractérisation de la pharmacodépendance

JURY

Rapporteurs : **Joëlle MICALLEF**, MCU-PH, Aix Marseille Université
Jacques BENICHO, PU-PH, Université de Rouen

Examineurs : **Pascale TUBERT-BITTER**, DR INSERM, Université Paris-Saclay
Antoine PARIENTE, PU-PH, Université de Bordeaux
Silvy LAPORTE, MCU-PH, Université Jean-Monnet, Saint Etienne

Directeur de Thèse : **Véronique SEBILLE-RIVAIN**, PU-PH, Université de Nantes

Co-directeur de Thèse : **Caroline VICTORRI-VIGNEAU**, MCU-PH, Université de Nantes

RÉSUMÉ

La consommation de médicaments psychotropes peut entraîner un risque d'abus et de dépendance. Ce travail a pour objectif de proposer des outils méthodologiques et statistiques adaptés à la caractérisation des consommations problématiques lors des études en phase IV (post-marketing). Dans un premier travail, nous comparons deux méthodes de classification (classification ascendante hiérarchique et analyse en classes latentes) avec pour objectif de déterminer des classes de sujets avec des comportements de consommation similaires. Dans un second travail, nous appliquons l'analyse en classes latentes dans le but de qualifier, quantifier et comparer les modalités de consommation des médicaments zolpidem et zopiclone. Dans un troisième travail, nous développons puis validons, par une étude de simulation, un algorithme permettant de détecter des augmentations permanentes de dose à partir de données longitudinales de délivrances. Enfin dans un quatrième travail, nous présentons la création d'un outil informatique et statistique permettant de générer automatiquement le profil de dépendance d'un médicament ou d'une substance, à partir de la base de données d'addictovigilance française. L'application et le développement de ces différentes méthodologies viennent apporter des résultats complémentaires pour la connaissance des comportements de consommation et de nouveaux outils pour aider à la prise de décision dans le champ de la santé publique.

Mots clés : Pharmacodépendance ; Troubles de la consommation ; Données de délivrance ; Classes latentes ; Algorithme ; Augmentation de dose ; Simulations

ABSTRACT

Psychotropic drug consumption can lead to a risk of abuse and addiction. This work aims to provide methodological and statistical tools to characterize substance use disorder during postmarketing studies. In a first work, we compare two classification methods (agglomerative hierarchical clustering and latent class analysis) with the objective of determining clusters of subjects with similar consumption characteristics. In a second work, we apply latent class analysis in order to characterize, quantify and compare zolpidem and zopiclone drug consumption. In a third work, we develop and validate, by a simulation study, an algorithm for detecting permanent dose increase using longitudinal dispensing data. Finally in a fourth work, we present the creation of a computer and statistical program to automatically generate a dependency profile of a drug or substance, from the French addictovigilance database. The application and development of these methodologies provide additional results to understand consumer behavior and new tools to help decision making in the public health domain.

Key words: Pharmacodependence ; Substance use disorder ; Dispensing data; Latent classes ; Algorithm ; Dose increase ; Simulations

REMERCIEMENTS

Je remercie le Docteur Joëlle Micallef et le Professeur Jacques Bénichou qui m'ont fait l'honneur d'être rapporteurs de cette thèse. Merci au Professeur Antoine Pariente et au Docteur Pascale Tubert-Bitter d'avoir accepté d'examiner ce travail. Des remerciements particuliers au Docteur Silvy Laporte pour avoir accepté de juger ce travail ainsi que pour son suivi aux différentes étapes de ce travail par sa participation à mon comité de thèse, en collaboration avec le Docteur Cécile Proust-Lima que je remercie également. Vous avez toute ma reconnaissance.

Merci à Véronique Sébille, pour ta patience, ta disponibilité, tes conseils précieux et tes nombreux encouragements depuis mon arrivée dans l'EA. Au-delà de cette thèse, c'est une grande chance d'avoir débuté dans le monde professionnel avec toi. Un grand bravo pour l'équipe de recherche que tu as su construire, basée sur des valeurs autant scientifiques qu'humaines. Une ambiance excellente, un dynamisme quotidien sont autant de raisons qui rendent un cadre de travail idéal et motivent à poursuivre l'aventure !

Merci à Caroline Victorri-Vigneau, pour tes nombreux encouragements, ta générosité ainsi que ton enthousiasme débordant et communicatif. Tu as su rendre chaque étape de ce travail accessible et j'ai l'impression d'avoir acquis une certaine confiance grâce à toi au cours de ses années de thèse. A présent, j'accepte de te croire, cette thèse est bien écrite ! Et ce n'est pas fini, il y a tant de projets en cours.

Merci à Jean-Benoit Hardouin, pour ta disponibilité, ton sens de la pédagogie exceptionnel et ta bonne humeur contagieuse. Ton nom ne figure pas officiellement sur la première page de ce manuscrit mais tu as contribué en grande partie à ce travail (il manque un copyright sur les schémas..). J'espère sincèrement que des projets communs se poursuivront !

Merci à l'ensemble de mes collègues de l'EA : Myriam, Murielle, Emmanuelle, Alice, Marie-Cécile, Florence, Marine, Etienne, Yohann, Katy, Florent, Denis, Marie-Anne, Bastien, Fatou, Morgane, Marie, Gaëlle.

Pour vos encouragements, la disponibilité de chacun, le partage des connaissances scientifiques et les échanges amicaux. Ce cadre de travail idéal c'est aussi grâce à vous tous, c'est un vrai plaisir de travailler quotidiennement avec vous !

Je remercie spécialement Lise Bellanger, chercheur associé à l'EA, pour ta contribution et tes précieux conseils lors de notre projet commun sur la première partie de cette thèse.

Merci à l'équipe du CEIP : Marie, Marylène, Hélène, François.

Pour votre accueil estival, vos encouragements et vos relectures avisées de mon manuscrit. Un clin d'œil particulier à Laura Wainstein, Emilie Peron et Fanny Perrouin qui ont largement contribué à ce travail.

Merci à mes parents et à ma sœur, relecteurs minutieux, pour vos conseils et encouragements au cours de cette thèse et pour tout le reste.

Merci à mes amis, pour votre compréhension, vos mots (et gâteaux !) d'encouragement. Un merci tout particulier à Corinne pour ta relecture attentive.

Et merci à Maxime, pour ton calme et ta patience au quotidien... Promis pas de VTThèse pour les prochaines vacances !

VALORISATIONS SCIENTIFIQUES

Publications issues de la thèse

Feuillet F, Bellanger L, Hardouin JB, Victorri-Vigneau C, Sébille V (2015) On comparison of clustering methods for pharmacoepidemiological data. *J Biopharm Stat.* 25(4): 843:56

Victorri-Vigneau C, Feuillet F, Wainstein L, Grall-Bronnec M, Pivette J, Chaslerie A, Sébille V, Jolliet P (2013) Pharmacoepidemiological characterisation of zolpidem and zopiclone usage. *Eur J Clin Pharmacol.* 69(11):1965-72

Feuillet F, Victorri-Vigneau C, Hardouin JB, Sébille V (2015) An innovative approach for detecting dose increase using French reimbursement databases: the DIESE algorithm (permanent Dose Increase using FrEnch reimburSement databasEs [soumis])

Perrouin F, Feuillet F, Rousselet M, Gérardin M, Jolliet P, Hardouin JB, Victorri-Vigneau C (2015) Usefulness of addictovigilance clinical assessment: example of the comparison of Z-drugs [soumis]

Feuillet F, Victorri-Vigneau C, Rousselet M, Perrouin F, Peron E, Hardouin JB (2015) Drug profiles characterization using an addictovigilance database [en cours]

Publications en lien avec la thèse

Wainstein L, Victorri-Vigneau C, Sébille V, Hardouin JB, Feuillet F, Pivette J, Chaslerie A, Jolliet P (2011) Pharmacoepidemiological characterization of psychotropic drugs consumption using a latent class analysis. *International Clinical Psychopharmacology*, 26(1): 54-62.

Guerlais M, Grall-Bronnec M, Feuillet F, Gérardin M, Jolliet P, Victorri-Vigneau C (2015) Dependence on prescription benzodiazepines and Z-drugs among young to middle-aged patients in France. *Substance Use & Misuse*, 50(3): 320-327.

Peron E, Hardouin JB, Sébille V, Feuillet F, Chaslerie A, Pivette J, Jolliet P, Victorri-Vigneau C (2015) Application of a cox model across a refunds database: a new approach to compare selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) [soumis]

Etcheverrigaray F, Bétaud C, Feuillet F, Grall-Bronnec M, Jolliet P, Victorri-Vigneau C (2015) Characterization of pharmacists' different profiles regarding Opioid Substitution Treatments (OST) [soumis]

Communications orales

Feuillet F, Rousselet M, Perrouin F, Péron E, Hardouin JB, Victorri-Vigneau C. Caractérisation de profils de pharmacodépendance à partir d'une base de données de surveillance. *Congrès d'épidémiologie clinique et biostatistique (EPICLIN)*, Montpellier (France), 21 mai 2015.

Feuillet F, Victorri-Vigneau C, Hardouin JB, Sébille V. Validation d'un algorithme de détection de l'augmentation de la dose pour la consommation de médicaments psychotropes. *Congrès d'épidémiologie clinique et biostatistique (EPICLIN)*, Bordeaux (France), 16 mai 2014.

Communications affichées

Feuillet F, Hardouin JB, Wainstein L, Victorri-Vigneau C, Jolliet P, Sébille V. Caractérisation pharmaco-épidémiologique de patients consommateurs de médicaments psychotropes : Apport des modèles à classes latentes. *Journées Scientifiques de l'Université de Nantes*, Nantes (France), 8 juin 2009.

Feuillet F, Victorri-Vigneau C, Hardouin JB, Pivette J, Chaslerie A, Sébille V, Jolliet P. Latent class analysis: a new approach to characterize psychotropic drug consumption. *29th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management (ICPE)*, Montreal (Canada), August 25-28 2013.

Feuillet F, Victorri-Vigneau C, Hardouin JB, Sébille V. A validation algorithm for detecting dose increase from longitudinal data of psychotropic drug users using Monte Carlo simulation. *International Society for Clinical Biostatistics (ISCB) 35th Annual Conference*, Vienna (Austria), 24-28 August 2014.

Table des matières

I	INTRODUCTION	11
I.1	Contexte général	11
I.1.1	Etat des lieux de la consommation des médicaments psychotropes	11
I.1.2	Définition des notions d'abus et de pharmacodépendance	13
I.1.3	Surveillance et évaluation de la pharmacodépendance	15
I.1.4	Intérêt des études en post-marketing	16
I.2	Bases de données médico-administratives	18
I.2.1	Etat des lieux des bases existantes	18
I.2.2	Avantages et limites du SNIIRAM.....	20
I.3	Définitions de <i>proxy</i>.....	22
I.3.1	Nomadisme médical et pharmaceutique.....	22
I.3.2	Surconsommation	23
I.3.3	Sélection des populations d'analyse	25
I.4	Caractérisation de profils de consommation.....	26
I.4.1	Analyses factorielles.....	26
I.4.2	Analyse en classes latentes	27
I.5	Objectifs de la thèse	29
II	MATERIEL ET METHODES	31
II.1	Sources de données	31
II.1.1	Bases de données de l'Assurance Maladie	31
II.1.2	Base de données d'addictovigilance.....	38
II.2	Méthodes utilisées	40
II.2.1	Identification de profils de patients.....	40
II.2.2	Identification de l'évènement « augmentation de la dose ».....	47
III	APPLICATIONS ET RESULTATS.....	57
III.1	Comparaison de deux méthodes de classification	57
III.1.1	Résumé	57
III.1.2	Publication n°1 - « On comparison of clustering methods for pharmacoepidemiological data »	57
III.1.3	Synthèse	72
III.2	Caractérisation de la consommation de zolpidem et zopiclone.....	74
III.2.1	Résumé	74
III.2.2	Publication n°2 - « Pharmacoepidemiological characterisation of zolpidem and zopiclone usage »	74
III.2.3	Synthèse	83
III.3	Développement et validation d'un algorithme de détection de l'augmentation de dose	86
III.3.1	Résumé	86

III.3.2	Publication n°3 – « An innovative approach for detecting dose increase using French reimbursement databases: the DIESE algorithm »	86
III.3.3	Synthèse	100
III.4	Développement d'un outil de caractérisation des profils de dépendance	102
III.4.1	Intérêt de l'outil PROMESS	102
III.4.2	Méthodologie	103
III.4.3	Exemple d'application	116
III.4.4	Synthèse	125
IV	DISCUSSION ET PERSPECTIVES.....	128
IV.1	Discussion générale	128
IV.2	Perspectives	132
	BIBLIOGRAPHIE.....	136
	TABLE DES TABLEAUX	152
	TABLE DES FIGURES	153
	ANNEXE A – FICHE DE RECUEIL DES NOTIFICATIONS SPONTANÉES.....	154
	ANNEXE B – MANUEL UTILISATEUR DU MACRO-PROGRAMME DIESE	156
	ANNEXE C – INTERFACES DE L'OUTIL PROMESS	160

I Introduction

I.1 Contexte général

Le phénomène d'abus et de dépendance à des substances psychoactives constitue un problème de santé publique important dans de nombreux pays. Ces substances psychoactives peuvent être illicites telles que le cannabis, la cocaïne ou l'héroïne mais cela concerne également des médicaments détournés de leur usage médical. En particulier, les médicaments psychotropes, du fait de leurs propriétés psychoactives, peuvent entraîner un mésusage et des risques d'abus, de dépendance ou de détournement. Au niveau européen, les sources institutionnelles permettent d'évaluer et de suivre les tendances de consommation de ces médicaments : la France est parmi les pays les plus consommateurs. Au-delà de l'aspect purement quantitatif, renseigné par les données de consommation, il apparaît indispensable de caractériser les modalités de consommation, de comprendre les phénomènes pouvant expliquer les utilisations chroniques. L'approfondissement de cette recherche apparaît aujourd'hui comme un axe incontournable des politiques de santé publique mises en place autour de l'utilisation des médicaments psychotropes. Il semble important de développer la méthodologie des études en pharmaco-épidémiologie permettant d'évaluer les modalités d'utilisation des médicaments à potentiel d'abus et la prévalence des risques associés. Plusieurs études soulignent la part faible de recherche sur ce sujet par comparaison avec les travaux réalisés aux Etats-Unis (1,2).

I.1.1 Etat des lieux de la consommation des médicaments psychotropes

Selon la définition donnée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), « *un psychotrope est une substance chimique qui agit sur le système nerveux central en induisant des modifications de la perception, des sensations, de l'humeur ou de la conscience. Les psychotropes sont notamment utilisés dans le traitement de la douleur, en anesthésie ou dans le traitement de l'anxiété ou de l'insomnie.* » (3). Les principaux médicaments psychotropes sont les tranquillisants ou anxiolytiques, les somnifères ou hypnotiques, les neuroleptiques ou antipsychotiques, les antidépresseurs et les thymorégulateurs.

L'apparition de ces médicaments psychotropes dans la deuxième moitié du XXème siècle a considérablement amélioré la prise en charge des troubles psychiatriques, permettant ainsi de réduire les conséquences psycho-sociales qui leur sont associées. Initialement limités aux troubles les plus sévères, leur utilisation a rapidement été élargie à des troubles de moindre gravité et leur usage s'est peu à peu banalisé. Déjà en 1996, Edouard Zarifian soulignait dans

la « Mission générale concernant la prescription et l'utilisation des médicaments psychotropes » que cette banalisation était particulièrement marquée en France (4).

En France, selon les études réalisées entre 1996 et 2010, la prévalence de l'épisode dépressif caractérisé est estimée entre 5% à 7.8% en population générale (5). Selon l'enquête Baromètre santé 2010, près d'un français sur cinq déclare avoir consommé au moins un médicament psychotrope dans l'année (6). Les sujets consommateurs de médicaments psychotropes sont majoritairement des femmes (21 % *versus* 13 % chez les hommes) (6). On observe une augmentation de la prévalence de sujets consommant des médicaments psychotropes en fonction de l'âge puis une stabilisation voire une diminution pour la tranche d'âge supérieure à 75 ans (6,7).

Les comparaisons européennes réalisées à partir de l'étude ESEMeD (European Study of the Epidemiology of Mental Disorders)¹ font ressortir une prévalence plus élevée d'épisodes dépressifs caractérisés et de troubles anxieux en France par rapport aux autres pays : 3.9% dans l'ensemble des pays *versus* 6.0% en France (5,8). La prévalence de la consommation de médicaments psychotropes en France est également supérieure à la prévalence moyenne des autres pays européen : 18.6% des sujets français interrogés ont pris au moins une fois un anxiolytique ou hypnotique au cours des douze derniers mois *versus* 10.2% dans les autres pays européens (6.0% *versus* 3.5% pour les antidépresseurs) (7,9).

Au niveau international, une étude réalisée par l'OMS entre 2001 et 2003 a estimé la prévalence des troubles de la santé mentale en population générale (10), à partir de la définition donnée par le DSM-IV (11). Cette définition inclus les troubles anxieux, les troubles de l'humeur, les troubles du contrôle des impulsions et les troubles liés à une substance. Les résultats varient entre 4.3% à Shanghai et 26.4% aux Etats-Unis (Figure 1).

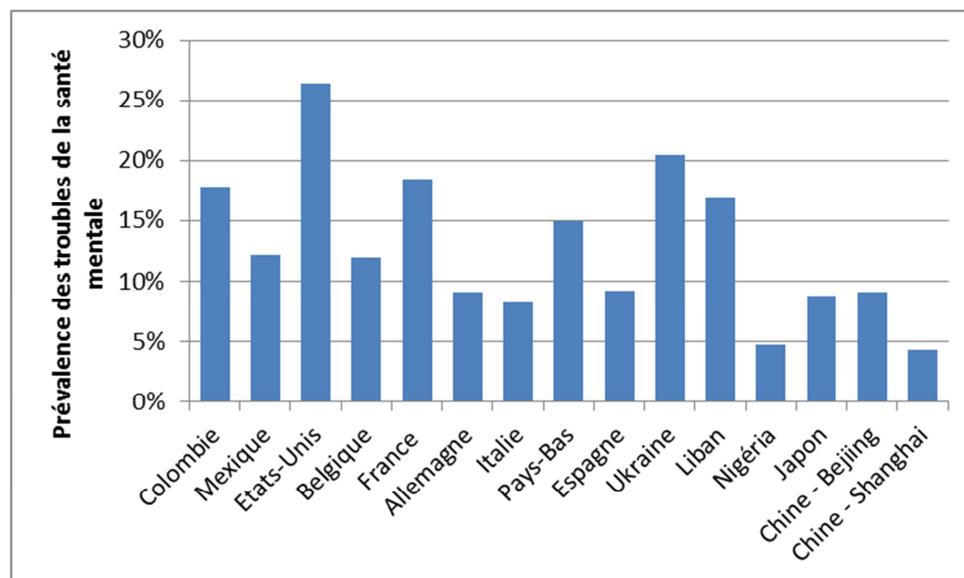


Figure 1. Prévalence des troubles de la santé mentale, définis selon le DSM-IV, dans 14 pays – Données issues de l'étude WHO World Mental Health Surveys (10)

¹ Etude européenne menée entre 2001 et 2003 sur l'épidémiologie des troubles mentaux en population générale, dans 6 pays (Allemagne, Belgique, Espagne, France, Italie, Pays-Bas)

1.1.2 Définition des notions d'abus et de pharmacodépendance

En France, le Code de la Santé Publique donne les définitions suivantes de l'abus de la pharmacodépendance :

- **La pharmacodépendance** représente « *l'ensemble des phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques d'intensité variable, dans lesquels l'utilisation d'une ou plusieurs substances psychoactives devient hautement prioritaire et dont les caractéristiques essentielles sont le désir obsessionnel de se procurer et de prendre la ou les substances en cause et leur recherche permanente* » ;
- **L'abus de substance psychoactive** représente « *l'utilisation excessive et volontaire, permanente ou intermittente, d'une ou plusieurs substances psychoactives, ayant des conséquences préjudiciables à la santé physique ou psychique* » ;
- **La pharmacodépendance grave ou abus grave de substance psychoactive** représente « *la pharmacodépendance ou l'abus de substance psychoactive, soit légal, soit susceptible de mettre en danger ou d'entraîner une invalidité ou une incapacité, de provoquer ou de prolonger une hospitalisation ou de se manifester par une anomalie ou une malformation congénitale* ».

Au niveau international, le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux de l'Association Américaine de Psychiatrie, le DSM-IV (11), propose une classification des modes de consommation des substances psychoactives en fonction de l'abus (Tableau 1) et de la dépendance (Tableau 2).

Tableau 1. Critères d'abus d'une substance (DSM-IV, édition française)

A – Mode d'utilisation inadéquat d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance cliniquement significative, caractérisée par la présence d'au moins une des manifestations suivantes au cours d'une période de 12 mois :

1. Utilisation répétée d'une substance conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison (par exemple absences répétées ou mauvaises performances au travail du fait de l'utilisation de la substance, absences, exclusions temporaires ou définitives de l'école, négligence des enfants ou des tâches ménagères)
2. Utilisation répétée d'une substance dans des situations où cela peut être physiquement dangereux (par exemple lors de la conduite d'une voiture ou en faisant fonctionner une machine sous l'influence d'une substance)
3. Problèmes judiciaires répétés lié à l'utilisation d'une substance (par exemple arrestations pour comportement anormal en rapport avec l'utilisation de la substance)
4. Utilisation de la substance malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets de la substance (par exemple dispute avec le conjoint à propos des conséquences de l'intoxication, bagarres)

B – Les symptômes n'ont jamais atteint pour cette classe de substance, les critères de la dépendance à une substance

Tableau 2. Critères de dépendance à une substance (DSM-IV, édition française)

Mode d'utilisation inapproprié d'une substance, entraînant une détresse ou un dysfonctionnement cliniquement significatif, comme en témoignent trois (ou plus) des manifestations suivantes, survenant à n'importe quel moment sur la même période de 12 mois :
<ol style="list-style-type: none">1. Existence d'une tolérance, définie par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :<ol style="list-style-type: none">a) besoin de quantités nettement majorées de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiréb) effet nettement diminué en cas d'usage continu de la même quantité de substance2. Existence d'un syndrome de sevrage, comme en témoigne l'une ou l'autre des manifestations suivantes :<ol style="list-style-type: none">a) syndrome de sevrage caractéristique de la substanceb) la même substance (ou une substance apparentée) est prise dans le but de soulager ou d'éviter les symptômes de sevrage3. La substance est souvent prise en quantité supérieure ou sur un laps de temps plus long que prévu4. Un désir persistant ou des efforts infructueux sont faits pour réduire ou contrôler l'utilisation de la substance.5. Un temps considérable est passé à faire le nécessaire pour se procurer la substance, la consommer ou récupérer de ses effets.6. D'importantes activités sociales, occupationnelles ou de loisirs sont abandonnées ou réduites en raison de l'utilisation de la substance.7. L'utilisation de la substance est poursuivie malgré l'existence d'un problème physique ou psychologique persistant ou récurrent déterminé ou exacerbé par la substance.

En pratique, il est parfois difficile de distinguer l'abus et la dépendance. La nouvelle version du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-V) (12), parue en 2013, propose de combiner ces deux termes en un seul trouble de sévérité graduée : « *Substance Use Disorder (SUD)* ». En français, on peut traduire ce terme comme un « trouble lié à l'utilisation de substance ». Un score de gravité, basé sur 11 items peut être calculé en fonction du nombre d'items présents (Tableau 3).

Des auteurs européens ont réalisé une revue systématique de la littérature sur l'abus des médicaments en Europe (13) : les principaux médicaments concernés sont les antalgiques, les traitements de substitution aux opiacés et les hypnotiques sédatifs (les benzodiazépines n'étaient pas inclus dans cette étude).

En France, une expertise collective a été conduite en 2012 par l'INSERM (Institut national de la santé et de la recherche médicale) sur les consommations de médicaments psychotropes, les mésusages et pharmacodépendances associés (7). Divers facteurs semblent favoriser la survenue de la dépendance : la durée du traitement, la dose utilisée, les antécédents d'autres dépendances médicamenteuses ou non, y compris alcoolique et l'association de plusieurs benzodiazépines (14). En particulier, les benzodiazépines (anxiolytiques-hypnotiques) sont à haut risque de pharmacodépendance en cas de consommation chronique (15).

Tableau 3. Critères de trouble lié à l'utilisation d'une substance (DSM-V)

<p>Mode d'utilisation inapproprié d'une substance, entraînant une détresse ou un dysfonctionnement cliniquement significatif, comme en témoignent trois (ou plus) des manifestations suivantes, survenant à n'importe quel moment sur la même période de 12 mois :</p>
<ol style="list-style-type: none">1. La substance est souvent prise en quantité supérieure ou sur un laps de temps plus long que prévu2. Un désir persistant ou des efforts infructueux sont faits pour réduire ou contrôler l'utilisation de la substance3. Un temps considérable est passé à faire le nécessaire pour se procurer la substance, la consommer ou récupérer de ses effets4. Existence d'un craving ou d'une envie intense de consommer la substance5. L'utilisation répétée de la substance conduit à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison6. Existence d'une utilisation de la substance malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets de la substance7. D'importantes activités sociales, occupationnelles ou de loisirs sont abandonnées ou réduites en raison de l'utilisation de la substance.8. Existence d'une utilisation répétée de la substance dans des situations où cela peut être physiquement dangereux9. L'utilisation de la substance est poursuivie malgré l'existence d'un problème physique ou psychologique persistant ou récurrent déterminé ou exacerbé par la substance.10. Existence d'une tolérance, définie par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :<ol style="list-style-type: none">a) besoin de quantités nettement majorées de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiréb) effet nettement diminué en cas d'usage continu de la même quantité de substance11. Existence d'un syndrome de sevrage, comme en témoigne l'une ou l'autre des manifestations suivantes :<ol style="list-style-type: none">a) syndrome de sevrage caractéristique de la substanceb) la même substance (ou une substance apparentée) est prise dans le but de soulager ou d'éviter les symptômes de sevrage

I.1.3 Surveillance et évaluation de la pharmacodépendance

L'évaluation du potentiel d'abus ou de dépendance est fondamentale en termes de santé publique car elle donne les moyens aux autorités de santé de prendre les mesures nécessaires pour limiter le risque.

En France, le recueil et l'évaluation des cas de pharmacodépendance médicamenteuse ou de substances illicites, sont une des missions de l'ANSM. Pour mener à bien cette mission, l'ANSM coordonne un réseau de 13 Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et l'Addictovigilance (CEIP-A) : ces structures médicales du secteur public sont implantées au sein de centres hospitalo-universitaires (CHU) et sont spécialisées en pharmacologie clinique ou expérimentale, en toxicologie analytique ou en épidémiologie.

Les CEIP-A exercent trois missions principales : recueillir et évaluer les cas de pharmacodépendance (notifications spontanées), informer les professionnels de santé et mener des travaux de recherche (16).

Au niveau européen, la surveillance du potentiel d'abus et de dépendance des médicaments psychotropes ou des stupéfiants correspond aux missions de deux institutions : l'EMCDDA (*European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction*) et l'EMA (*European Medicines Agency*). L'EMCDDA est chargé de collecter, analyser et diffuser les informations alors que l'EMA est chargée de l'évaluation des médicaments (2).

Aux Etats-Unis, la FDA (*Food and Drug Administration*) dispose d'un système de surveillance des effets indésirables liés à la prise de médicaments mais non spécifique de l'abus : la base de données AERS (*Adverse Event Reporting System*) collecte les notifications émanant des professionnels de santé (17). Deux systèmes de surveillance et d'évaluation multi-sources sont mis en place : RADARS (*Research Abuse, Diversion and Addiction-Related Surveillance*) qui intègre des données sur les analgésiques et les stimulants (18) et NAVIPPRO (*National Addiction Vigilance Intervention and Prevention Program*) qui collecte les données sur les médicaments opiacés (19).

Au niveau mondial, l'Organisation des Nations Unies établie la liste des stupéfiants et psychotropes et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) est responsable de l'évaluation des propriétés pharmacologiques et du potentiel d'abus des substances présentes sur cette liste (2).

1.1.4 Intérêt des études en post-marketing

Les essais cliniques, même lorsqu'ils sont réalisés de façon rigoureuse, n'ont pas pour objectif d'évaluer le potentiel d'abus et de dépendance d'un médicament. En effet, le nombre de patients inclus est insuffisant et la durée d'étude trop courte pour repérer les effets indésirables rares. Les patients à risque de dépendance sont souvent exclus car ils ne correspondent pas à la population cible (20,21). De plus, l'administration des traitements dans les essais cliniques est protocolisée, l'identification d'évènements tels que les augmentations de doses n'est alors pas possible.

Avant la mise sur le marché d'un médicament, son mécanisme d'action et l'analogie avec d'autres classes dont le potentiel d'abus et de dépendance est connu, permettent dans une certaine mesure de prédire le potentiel d'abus et de dépendance. Cependant, des facteurs individuels sont également à prendre en compte dans le risque de survenue d'une

dépendance : génétique, exposition antérieure à des substances psychoactives licites ou illicites, etc. (7).

Ces constatations justifient la mise en place d'études post-marketing qui interviennent par définition après la mise sur le marché d'un médicament ; elles sont aussi appelées études de phase IV. Plusieurs publications ont montré l'intérêt fondamental de la surveillance et de l'évaluation du potentiel d'abus ou de dépendance d'un médicament après sa commercialisation (20,22,23). Ces études permettent d'estimer l'efficacité et le risque en situation réelle d'utilisation du médicament.

En 2006 le rapport de l'Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé (OPEPS), sur le bon usage des médicaments psychotropes insistait sur la nécessité de disposer d'informations quantitatives détaillées sur les doses et co-prescriptions au sein d'un échantillon de consommateurs, afin d'identifier des sous-groupes de consommateurs et de déterminer leurs caractéristiques (24). Comme le rapport le préconisait, l'accès aux données de l'Assurance Maladie peut largement contribuer à améliorer le niveau de connaissance sur l'usage des médicaments psychotropes en France, à travers la réalisation d'études pharmaco-épidémiologiques. Ces informations sont indispensables pour évaluer l'impact de mesures visant à modifier l'utilisation des médicaments psychotropes dans notre pays. Le rapport du Ministère des Affaires Sociales et de la Santé, sur la surveillance et la promotion du bon usage du médicament en France paru en 2013 abonde en ce sens en proposant d'organiser et de faciliter l'accès aux autorités sanitaires et aux chercheurs (*« dont le rôle d'appui méthodologique et de lanceurs d'alerte est essentiel »*) à ces données de santé (25).

Dans cette perspective, plusieurs CEIP-A ont mis en place un partenariat avec les Caisses locales et régionales de l'Assurance Maladie et bénéficient de l'accès aux bases de données. De nombreux travaux ont ainsi été développés par les CEIP-A dans le champ de l'évaluation de la pharmacodépendance, utilisant diverses approches épidémiologiques (études en population générale, études de cohorte,...) et méthodologiques (développement d'indicateurs de mésusage des médicaments, méthodes de classification,...). Ces données, analysées à travers l'expertise pharmacologique des CEIP-A, ont ainsi permis d'apporter une nouvelle source d'informations sur le potentiel d'abus et de dépendance de différentes substances en permettant d'étudier des comportements difficilement accessibles par les enquêtes déclaratives (26).

I.2 Bases de données médico-administratives

Les utilisations potentielles des bases de données médico-administratives, recueillies initialement pour la facturation, sont multiples en recherche et en santé publique. Trois domaines d'utilisation sont définis (27) :

- La gestion du système de santé et la recherche sur les services de santé (observation des états de santé, analyse des pratiques, évaluation des politiques, études médico-économique, etc.) ;
- L'évaluation des produits de santé en vie réelle et la pharmaco-épidémiologie (sécurité du médicament, « comparative effectiveness research », etc.) ;
- L'épidémiologie et la surveillance sanitaire (épidémiologie environnementale, épidémiologie étiologique, veille sanitaire, etc.).

I.2.1 Etat des lieux des bases existantes

En France

Les données concernant les consommations de soins sont regroupées au sein du système national d'information inter-régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM), créé en 1999 par la loi de financement de la sécurité sociale (article L.161-28-1). Il regroupe actuellement les données collectées par l'ensemble des organismes gérant un régime de base d'assurance maladie (régime général, régimes agricoles, indépendants, autres) ainsi que les informations relatives à l'activité hospitalière (Programme de médicalisation des systèmes d'information - PMSI). De façon plus détaillée, le SNIIRAM contient (28) :

- des données sur les patients telles que l'âge, le sexe, le bénéfice de la couverture maladie universelle complémentaire (CMU-C), la commune et le département de résidence, ainsi qu'éventuellement le diagnostic d'affection de longue durée (ALD) et la date de décès ;
- toutes les prestations remboursées dans le cadre des soins réalisés en médecine de ville: les informations disponibles sur le prestataire de soins et éventuellement le prescripteur (spécialité, mode d'exercice, sexe, âge, département d'implantation), le codage détaillé (médicaments, actes techniques des médecins, dispositifs médicaux, prélèvement biologiques) ainsi que la date des soins et les montants remboursés par l'Assurance maladie et payés par les patients;
- des données sur la consommation de soins en établissement : données relatives aux séjours facturés directement à l'Assurance maladie, principalement par les cliniques privées et les données du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) pour l'ensemble des établissements sanitaires. Les données sur les pathologies traitées sont disponibles dans le SNIIRAM au travers des données issues du service médical ou des diagnostics hospitaliers du PMSI.

La liste des organismes habilités à accéder au SNIIRAM est déterminée par arrêté. En particulier, l'accès aux données individualisées exhaustives est réservé à quelques organismes : régimes d'assurance maladie, InVS (Institut de Veille Sanitaire), ARS (Agences Régionales de Santé), HAS (Haute Autorité de Santé) et ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé).

Depuis 2005, un échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) au 100e de la population protégée permet de réaliser des études longitudinales à partir des parcours individuels des patients. Cet échantillon est ouvert à un nombre plus important d'organismes et notamment aux chercheurs (Inserm, CNRS).

En Europe

À l'échelle de l'Europe, les données disponibles varient beaucoup en termes de disponibilité, de volume et de contenu. Dans le but de réaliser des études de santé publique au niveau européen, un projet d'homogénéisation et de mise en commune est en cours : *the Public Health Research Infrastructure for Sharing of health and Medical Administrative data* (PHRIMA) (29).

En Suède et au Danemark, des bases de données nationales gérées par une seule institution concernent la totalité de la population et un grand nombre d'informations comme les consultations y compris en soins primaires et les hospitalisations, le statut vaccinal, les traitements, les registres de cancers, les causes de décès, les statuts socio-économique et migratoire. Ces bases peuvent être enrichies grâce à l'utilisation d'un identifiant unique et sont accessibles pour la recherche (30).

Au Royaume-Uni, les bases de données administratives sont gérées par le système de santé national (*National Health Service - NHS*). Les données recueillies concernent tous les aspects du système de santé : soins, prise en charge du patient (dont les diagnostics portés par les médecins pour les patients suivis en ville), structure de soins etc. L'ensemble de ces informations est accessible au personnel du NHS.

Aux Etats-Unis

Medicaid est un programme qui fournit une assurance maladie aux personnes à faible revenus et *Medicare* est un programme qui s'adresse aux personnes de 65 ans et plus ainsi qu'aux personnes avec un handicap ou souffrant d'insuffisance rénale terminale nécessitant une dialyse ou une transplantation. Elles contiennent le même type de données que le SNIIRAM mais également le code CIM (Classification Internationale des Maladies) de la maladie diagnostiquée.

1.2.2 Avantages et limites du SNIIRAM

L'accès aux bases de données médico-administratives présente des avantages certains pour la recherche médicale et la santé publique : des données exhaustives et valides permettant la réalisation d'études post-marketing dans des situations de vie réelle et l'étude des événements rares ainsi qu'un accès plutôt rapide et à faible coût (31).

Le SNIIRAM a quelques avantages spécifiques au système de santé français : il couvre la quasi-totalité de la population française, grâce au monopole pharmaceutique l'ensemble des médicaments sont délivrés par les pharmacies et les taux de remboursement des médicaments sont identiques pour tous les régimes de sécurité sociale (32).

Cependant, le SNIIRAM présente également de nombreuses limites, et notamment l'absence de certaines données importantes en recherche médicale et en santé publique : pas de données cliniques (diagnostic de consultation, IMC, niveau tensionnel, résultats d'exams complémentaires), pas de notion relative aux antécédents personnels ou familiaux (consommation de tabac, d'alcool), pas de données sociales hors CMU, pas de données environnementales.

Pour pallier à ce manque de données cliniques, plusieurs solutions sont proposées dans la littérature :

- La mise en œuvre de méthodes statistiques permettant de prendre en compte les facteurs de confusion : modèles structuraux marginaux (33), variables instrumentales (34) ;
- L'utilisation de variables *proxy*, indicateur estimé indirectement à partir des données disponibles : par exemple pour estimer une durée de traitement, la différence entre des dates de délivrances est calculée (35) ;
- Le développement de modèles prédictifs construits à partir de sous-échantillons avec l'information connue : une étude a permis de valider un modèle permettant d'identifier des patients traités pour une maladie de Parkinson (36,37) ;
- L'appariement avec d'autres sources de données (cohortes, enquêtes, registres) : la cohorte épidémiologique « généraliste » Constances a pour objectif d'inclure 200.000 volontaires âgés de 18 à 69 ans, tirés au sort parmi les assurés du régime général de la sécurité sociale (38). Le cadre juridique est très contraint pour la mise en place de ce type d'études.

Dans le champ de l'évaluation de l'abus et de la pharmacodépendance, ces bases de données peuvent apporter une importante contribution pour identifier des typologies de consommations, estimer leur fréquence ou évaluer l'impact des mesures (réglementaires, prévention) (26,39,40). Pour répondre à ces besoins, le développement et/ou l'évaluation d'indicateurs spécifiques (*proxy*) et de méthodologies adaptées sont nécessaires.

Dans le cadre de nos travaux sur la caractérisation de la pharmacodépendance à partir des bases de données médico-administratives nationales, nous nous sommes intéressés aux différents indicateurs de mésusage qui ont été développés à partir de ces données ainsi qu'aux méthodes existantes pour définir des profils de consommation.

I.3 Définitions de *proxy*

I.3.1 Nomadisme médical et pharmaceutique

Le nomadisme médical (« *doctor shopping* ») se définit comme l'utilisation de prescriptions issues de plusieurs prescripteurs différents par un même patient, pour un même médicament et sur la même période (41). De la même façon, le nomadisme pharmaceutique (« *pharmacy shopping* ») se définit comme l'utilisation de délivrances issues de plusieurs pharmacies différentes par un même patient, pour un même médicament et sur la même période.

Le fait d'avoir recours à plusieurs prescripteurs ou plusieurs pharmacies sur une même période n'est pas toujours un problème et peut s'expliquer par un déménagement, des congés etc. Mais ces comportements de consommation peuvent aussi indiquer un mésusage puisque le cumul des différentes prescriptions peut permettre au patient d'obtenir une quantité de médicament supérieure à la dose thérapeutique initialement prescrite. Aux Etats-Unis, ce comportement de consommation est considéré comme l'un des principaux moyens de détournement de médicaments sur ordonnance (42,43).

Les bases de données médico-administratives comprennent généralement, pour chaque délivrance : un numéro de patient, un numéro de prescripteur, la date de délivrance et la quantité délivrée. L'indicateur retenu pour mesurer le nomadisme médical (ou pharmaceutique) est le nombre de prescripteurs (pharmacies) par patient : il est régulièrement appliqué sur les bases de données de délivrances françaises (44–48), aux Etats-Unis (43,49–52), aux Pays-Bas (53), en Norvège (54), en Australie (55) ou en Chine (56). Dans certaines études, un seuil est défini : plus de trois pharmacies différentes au cours d'une période de six mois pour une étude française (46) ; au moins deux pharmacies différentes au cours d'une année pour une étude aux Pays-Bas (53). Les différences de définition de ce seuil d'un pays à l'autre sont liées au fonctionnement du système de santé : par exemple aux Pays-Bas chaque patient est « affilié » à une pharmacie (7).

Cependant, la simple estimation du nombre de prescripteurs (ou nombre de pharmacies) au cours d'une période présente quelques limites (57) : cet indicateur ne permet pas de différencier lorsque les prescripteurs sont successifs ou concomitants ; le choix d'un seuil est variable en fonction de la durée d'étude et du pays ; on ne différencie pas la quantité réellement prescrite et la quantité obtenue grâce au nomadisme.

En ce sens, un indicateur de polyprescription a été proposé à partir du SNIIRAM (58). L'objectif est de mesurer les recours concomitants à plusieurs médecins pour la prescription d'un médicament et de calculer la proportion de médicament obtenue par polyprescription.

Cet indicateur a été appliqué sur les bases françaises dans différents contextes : consommation d'opiacés (41,59–61), de benzodiazépines (62,63) ou d'antidépresseurs (64).

I.3.2 Surconsommation

Pour estimer la présence d'un comportement de surconsommation, il est nécessaire d'estimer dans un premier temps la posologie journalière délivrée puis la comparer à une dose de référence préalablement définie.

Estimation de la posologie journalière

La posologie journalière est estimée à partir de la durée du traitement et de la quantité délivrée du médicament. De façon générale, la durée du traitement est calculée à partir de la différence entre la première délivrance et la dernière délivrance, sur la période d'étude. La variation entre les différentes définitions proposées est due à la prise en compte ou non de la quantité délivrée lors de la dernière délivrance.

Dans la majorité des publications, la posologie journalière correspond à la somme des quantités délivrées moins la quantité délivrée lors de la dernière délivrance, divisée par le délai entre la dernière et la première délivrance (41,58,65–67).

Afin de prendre en compte la dernière délivrance, une étude propose de calculer la somme des quantités délivrées divisée par le délai entre la dernière et la première délivrance plus 28 jours (35). Ces 28 jours correspondent à la réglementation française, où un traitement pour une maladie chronique est délivré, le plus souvent, pour une période de 28 jours.

Cependant, la limite principale de ces méthodes de calcul est qu'elles ne permettent pas de gérer les interruptions de traitement. Il est en effet difficile de définir à partir de quel délai entre deux délivrances on peut considérer qu'il y a une interruption de traitement. Dans ce cas de figure, la posologie journalière est sous-estimée.

Dose de référence

Pour comparer l'utilisation d'un médicament à l'échelle d'une population, l'OMS recommande d'utiliser la Dose Définie Journalière (DDJ), ou Defined Daily Dose (DDD) en anglais. Cette unité correspond à la posologie journalière théorique d'une substance médicamenteuse utilisée dans son indication principale pour un adulte de 70 kg. Sa valeur est définie par le *Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* de l'OMS pour chaque nouvelle substance ajoutée à la classification ATC² (7,68).

² La classification ATC (Anatomique, Thérapeutique et Chimique) est un système de classification des médicaments défini par l'OMS : les médicaments sont divisés en plusieurs groupes selon l'organe ou le système sur lequel ils agissent et selon leurs propriétés chimiques, pharmacologiques et thérapeutiques.

La DDJ permet d'obtenir un indicateur de consommation standardisé. Pour les études en population générale, les auteurs restituent le plus souvent le nombre de DDJ pour 1000 habitants/jour (34,61,69).

Cet indicateur est également appliqué au niveau individuel, la quantité délivrée pour chaque patient est alors exprimée en nombre de DDJ remboursées correspondant à la quantité délivrée (en mg) divisée par la valeur de DDJ (en mg) (60,64,70–75). Dans certaines études, l'indicateur calculé est le nombre de DDJ pour une période donnée : nombre de DDJ pour 30 jours (76), nombre de DDJ pour une semaine (54).

Cette méthodologie permet de convertir et de normaliser les données de délivrance pour des comparaisons au niveau international. Cependant, pour certains médicaments les doses recommandées varient en fonction des indications et ces recommandations peuvent être hétérogènes en fonction des pays, alors qu'il n'existe qu'une seule valeur de DDJ.

Indicateur de surconsommation : le facteur F

Lors de travaux antérieurs au sein de l'EA 4275, un indicateur de surconsommation a été appliqué : le facteur F (35,77). Ce critère est utilisé pour étudier le dépassement de la posologie maximale recommandée et quantifier l'importance du phénomène de surconsommation.

Il se définit comme le rapport entre la posologie moyenne journalière du patient et la dose maximale recommandée par le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit³). Pour un patient donné, si le facteur F est inférieur ou égal à 1, on considère que le médicament est bien utilisé ; par contre si le facteur F est supérieur à 1 alors on peut suspecter un problème de surconsommation (mésusage de prescription, abus ou détournement).

Toutefois, la valeur seuil de 1 peut être remise en cause pour certains médicaments notamment lorsqu'une majorité des prescripteurs dépassent la dose recommandée. A ce titre, une étude a utilisé la théorie des valeurs extrêmes au travers du modèle *Peak Over Threshold* (POT) pour déterminer un seuil plus précis spécifique à une substance donnée (78). Pour le médicament zolpidem, ce modèle a permis de définir un seuil de surconsommation pour la valeur 2.

Le choix de cette valeur seuil doit être défini spécifiquement en fonction de l'objectif de chaque étude : la valeur standard 1 correspond à une déviation par rapport à la réglementation tandis que la valeur définie par le modèle POT correspond à un comportement de consommation extrême.

³ Les RCP sont publiés par l'ANSM. Tous les produits pharmaceutiques ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) ont un RCP et une notice, disponibles sur le site internet de l'ANSM.

1.3.3 Sélection des populations d'analyse

Patients observants

D'après les définitions françaises proposées par Lamouroux (79), l'observance représente « *la dimension comportementale et mesurable d'une pratique de soin qui consiste à suivre la thérapeutique prescrite, ce qui englobe le traitement, mais aussi l'ensemble des régimes associés et les styles de vie* » ; le terme anglo-saxon *compliance* correspond lui « *à une conformité à la prescription sans tenir compte du degré réel d'adhésion du patient* » ; alors que l'adhérence thérapeutique « *s'intéresse au point de vue du patient, à sa coopération active* ».

L'observance peut être évaluée à partir de critères cliniques objectifs tels que des dosages plasmatiques des médicaments ou à partir de critères subjectifs comme le recueil de déclarations de patients au moyen de questionnaires ou d'entretiens semi-directifs (79). C'est donc une notion complexe, qui fait intervenir la perception des patients et donc non mesurable directement à partir de données de prescription et/ou de délivrances. Il existe de nombreuses disparités sur la terminologie et les méthodes utilisées pour définir l'observance à partir des bases de données médico-économiques (80). Des *proxy* sont développés afin d'estimer cette notion à partir des posologies journalières, par exemple l'indicateur MPR (*Medical Possession Ratio*), exprimé en pourcentage, qui correspond au rapport entre le nombre de comprimés délivrés et le nombre de jour de consommation (80–82). Cependant ces estimations se réduisent à l'information suivante : est-ce que le patient a la possibilité d'avoir son traitement tous les jours ?

Concomitance des traitements

On considère la concomitance des traitements comme la prise de deux traitements (ou plus) en même temps. La définition de cet indicateur varie fortement d'un médicament à l'autre puisque la notion de demi-vie (temps nécessaire pour que la quantité d'une substance contenue dans un système biologique soit diminuée de la moitié de sa valeur initiale) est importante et très hétérogène.

Cette mesure n'est pas calculable à partir des données de délivrances mais les études pharmaco-épidémiologiques essayent de s'en approcher en définissant des règles de décision, propres au contexte de l'étude, à partir des dates de délivrance des différents médicaments (le même jour, le même mois etc.).

I.4 Caractérisation de profils de consommation

Les indicateurs de mésusage suivants peuvent permettre de définir des groupes de consommateurs au sein des populations étudiées : déviants vs non déviants à partir de l'indicateur de polyprescription (41,58), usage « rationnel » vs usage « non rationnel » selon le nombre de prescripteurs ou de pharmacies différent(e)s (47), patients en « sur-utilisation » à partir du nombre de DDJ (76) ou surconsommants vs non surconsommants selon le facteur F (35).

Néanmoins, ces approches s'appuient sur un seul indicateur indépendamment des autres comportements de consommation. De plus, les insuffisances de ces indicateurs ont été énoncées précédemment : choix de valeur seuil, gestion des interruptions de traitement, mesure de prises concomitantes etc. Afin de prendre en compte simultanément plusieurs comportements de consommation et ainsi ne pas être limité à la caractérisation de deux groupes de consommateurs distincts, différentes méthodologies ont été appliquées dans la littérature. Ces méthodes permettant d'identifier des typologies de consommation et d'estimer leurs prévalences au sein de la population étudiée.

I.4.1 Analyses factorielles

Au niveau national, les méthodes de classification basées sur les analyses factorielles sont majoritairement utilisées pour définir des typologies à partir des données de l'Assurance Maladie.

Dans plusieurs études, la méthodologie proposée correspond à l'application d'une analyse des correspondances multiples (ACM) en préalable à une classification ascendante hiérarchique (CAH). L'ACM permet de mettre en évidence des regroupements des modalités de différentes variables, puis la CAH permet de caractériser des sous-groupes d'individus à partir des coordonnées des individus obtenues par l'analyse factorielle. Cette méthodologie a permis d'estimer la prévalence des comportements déviants notamment chez les consommateurs de buprénorphine (59,67) et de méthylphénidate (83).

Une approche utilisant l'ACM et la méthode de classification des nuées dynamiques a permis d'identifier des molécules dites « émergentes » dans le champ de l'abus et du mésusage comme le clonazépam (66) ou le trihexyphénidyle (65).

Une analyse en composantes principales (ACP) permet d'obtenir un score composite de détournement afin de comparer plusieurs benzodiazépines (84).

Dans le but de repérer les patients non observants parmi les consommateurs de statines (médicaments utilisés pour faire baisser la cholestérolémie), une ACP associée à une

classification par la méthode K-means a permis de définir 6 groupes distincts de consommateurs (70).

Les différents sous-groupes obtenus sont ensuite comparés avec des tests statistiques classiques (Khi2, Student).

Ces méthodes permettent de mettre en évidence différents sous-groupes de sujets à partir de leur données de consommation (nombre de médecins différents consultés pour la prescription du médicament étudié, nombre de pharmacies différentes, nombre total de délivrances et nombre total de DDJ). Ces sous-groupes peuvent ensuite être caractérisés à partir des données sociodémographiques disponibles (âge, sexe, région ou département). Ces classifications peuvent être appliquées sur un ou plusieurs médicaments et permettent notamment de suivre l'évolution au cours du temps des phénomènes connus ou émergents.

1.4.2 Analyse en classes latentes

L'analyse en classes latentes (LCA pour *Latent Class Analysis*) est une méthode statistique permettant d'identifier des groupes d'individus ayant un ensemble de variables observées similaires. On postule l'existence d'une variable latente, non observable directement mais dont on peut mesurer ou observer les effets (85).

Cette méthodologie est largement appliquée pour définir des sous-groupes de patients avec des comportements de consommation similaires, notamment dans le champ de l'addiction (drogues, médicaments). En 1995, McCutcheon publiait une étude ayant pour objectif de définir différents profils de consommateurs de drogues parmi une population d'adolescents (86). A partir de cette même méthodologie, de nombreuses études définissent des sous-groupes de consommateurs d'alcool (87–98), de tabac (99), de substances illicites telles que la cocaïne ou l'héroïne (100–105) ou plus généralement de polyconsommateurs (106–119). La méthode LCA est aussi appliquée pour définir des sous-populations parmi les patients atteints de pathologies mentales, telles que la dépression (120,121), l'anorexie (122), la schizophrénie (123–126) ou les troubles bipolaires (127). Souvent l'objectif est d'identifier des troubles de la consommation de substances qui peuvent exister dans ces populations particulières mais également d'identifier les liens existants entre troubles mentaux et prise de substances illicites (128,129). La littérature concernant les facteurs de risque de transmission du VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine) utilise également l'analyse en classes latentes, principalement pour définir des sous-groupes de patients en fonction de leurs comportements à risque : sexualité, consommation de substances illicites (130–139). La majorité de ces études sont réalisées à partir d'enquêtes spécifiques. Par exemple aux Etats-Unis, les études réalisées à partir des données de l'enquête *National Survey on Drug*

Use and Health (NSDUH) établissent des typologies de consommateurs à partir de l'analyse en classes latentes (101,140–142).

L'ensemble de ces études permet de définir des typologies précises et d'estimer les prévalences de chaque sous-groupe. Le plus fréquemment, l'objectif est d'isoler le ou les sous-groupe(s) le(s) plus à risque afin de mieux cibler les campagnes de prévention.

L'intérêt de ce type de modèle est d'une part la prise en compte de plusieurs comportements de consommation ou facteurs de risque et d'autre part la notion de variable latente qui peut correspondre aux « troubles de la consommation » qui ne sont pas mesurables directement mais dont on peut observer les effets à travers les comportements de consommation.

De façon plus générale, l'analyse en classes latentes est également appliquée dans le champ du cancer pour identifier des sous-groupes de patients en fonction de données sociodémographiques et/ou cliniques (143–145). Dans ce contexte, l'objectif est d'adapter les traitements en fonction des sous-groupes de patients (médecine personnalisée). Cette méthode permet également de définir des phénotypes différents notamment pour les pathologies respiratoires (146,147).

Dans la majorité de ces études, l'application de LCA permet de décrire les classes latentes obtenues en donnant la prévalence pour chacune de ces classes et la répartition des variables observées (comportements de consommation par exemple). Dans un second temps, un modèle de régression logistique (multinomiale dans le cas où plus de 2 classes latentes sont définies) permet d'évaluer les associations entre ces classes latentes et des covariables qui ne participent pas à la construction du modèle et à l'estimation des paramètres (caractéristiques sociodémographiques par exemple) (88,91,93,106,107).

Certaines études associent l'analyse en classes latentes avec d'autres méthodes statistiques : *Latent Transition Analysis* (LTA) qui correspond à l'extension longitudinale de la LCA et permet d'estimer des probabilités de transition entre les classes latentes (95,116,148) ; modèle de Cox pour estimer l'âge d'apparition de la maladie en considérant les probabilités d'appartenance aux classes latentes comme facteurs explicatifs (102);

I.5 Objectifs de la thèse

Une forte collaboration existe depuis plusieurs années entre l'équipe de recherche EA 4275-SPHERE « bioStatistics, Pharmacoepidemiology and Human sciEnces REsearch » de l'Université de Nantes et le Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et l'Addictovigilance du CHU de Nantes. L'ensemble des travaux présentés dans cette thèse sont issus de cette collaboration, ils débutent par une réflexion menée avec les professionnels du CEIP-A

Cette thèse a pour objectif de contribuer au développement et à l'évaluation de méthodologies permettant d'apporter de nouveaux résultats complémentaires dans le champ de la pharmaco-épidémiologie et plus précisément dans la caractérisation des consommations problématiques de substances (pharmacodépendance). C'est avant tout un travail d'adaptation et d'application, dans un contexte nouveau, d'outils statistiques déjà existants. Ces différents outils et méthodes nous ont permis d'estimer les prévalences de consommation, d'identifier les comportements des consommateurs, de détecter l'évènement « augmentation de dose » et de caractériser la dépendance médicamenteuse.

L'application des méthodes présentées dans cette thèse se situe dans le cadre particulier de la consommation de médicaments psychotropes et utilisent les bases de données régionales de l'Assurance Maladie et la base d'addictovigilance du CEIP-A de Nantes. Les bases de données régionales de l'Assurance Maladie nous sont accessibles dans le cadre d'une collaboration entre le CEIP-A de Nantes et le Service Médical Régional de l'Assurance Maladie des Pays de la Loire.

Plan du mémoire

Dans le chapitre II, nous présenterons le matériel et les méthodes utilisés au cours des différents travaux. Nous détaillerons ici les données utilisées dans les bases de données, les choix réalisés pour la sélection des populations d'étude et la définition des variables. Nous expliquerons les méthodes appliquées pour caractériser des profils de consommateurs : la classification ascendante hiérarchique (CAH) et l'analyse en classes latentes (LCA). Puis nous définirons les différentes étapes de développement et de validation de notre algorithme de détection de l'augmentation de dose.

Le chapitre III est constitué de chacune des publications réalisées ou soumises au cours de cette thèse. La première partie présente le travail de comparaison des méthodes de classification CAH et LCA appliqué aux données de délivrance du bromazépam (publication n°1). La deuxième partie présente une application de la méthode LCA avec pour objectif la caractérisation de la consommation de zolpidem et zopiclone (publication n°2). La troisième

partie présente les résultats de l'étude de simulations réalisée pour la validation de l'algorithme de détection de l'augmentation de dose (publication soumise n°3). Une quatrième partie, sous un format différent puisque la publication méthodologique est en cours d'écriture, présente le travail réalisé au cours du projet PROMESS (PROfil des Médicaments Et SubstanceS) financé par l'ANSM. Ce projet avait pour objectif de créer un outil informatique et statistique permettant de générer automatiquement le profil de dépendance d'un médicament ou d'une substance, à partir de la base de données d'addictovigilance.

Enfin dans le chapitre IV, nous synthétiserons les différents résultats obtenus et discuterons de nos perspectives de travail.

II Matériel et méthodes

II.1 Sources de données

II.1.1 Bases de données de l'Assurance Maladie

II.1.1.1 Base ERASME

Chaque CPAM (Caisse Primaire d'Assurance Maladie) dispose d'une base de données ERASME (Extraction Recherches Analyses pour un Suivi Médico-Economique). Toutes les prestations remboursées aux assurés sociaux du régime général, soit environ 86% de la population française, y sont enregistrées depuis 1997 (149). Les données sont conservées pendant 24 mois plus le mois en cours.

Les populations sources des publications n°1 et n°2 présentées dans cette thèse sont issues des données du système ERASME des Pays de la Loire. La région des Pays de la Loire est la 5ème région française avec une population de 3 millions d'habitants.

II.1.1.2 Base SNIIRAM

Le système national d'information inter-régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) regroupe actuellement les données collectées par l'ensemble des organismes gérant un régime de base d'assurance maladie (régime général, régimes agricoles, indépendants, autres) ainsi que les informations relatives à l'activité hospitalière (Programme de médicalisation des systèmes d'information - PMSI) (28). Les données individuelles des bénéficiaires sont restituées dans la base des Données de Consommation Inter-Régimes (DCIR) et sont accessibles pour 3 ans au-delà de l'année en cours. La restitution de ces données a pour objectif la réalisation d'études sur la consommation des soins.

La population source de la publication n°3 présentée dans cette thèse est issue des données du DCIR au niveau régional (Pays de la Loire).

II.1.1.3 Informations disponibles

Pour l'ensemble des travaux de recherche, une première étape, réalisée en collaboration entre le CEIP de Nantes et le Service Médical Régional de l'Assurance Maladie des Pays de la Loire, a permis de définir les besoins spécifiques de chaque étude : la sélection de la population cible ainsi que les données nécessaires. Les requêtes ont ensuite été effectuées au sein du service médical puis nous ont été transmises pour les analyses.

Les requêtes contiennent des informations concernant :

- le bénéficiaire : numéro anonyme, âge, sexe, département de résidence, présence d'une affection de longue durée (ALD), bénéficiaire de la couverture maladie universelle complémentaire (CMU-C), informations relatives au décès (mois/année) ;
- les médicaments remboursés : date de prescription, date de délivrance, nom du médicament, DCI (Dénomination Commune Internationale), classe ATC (système de classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique), posologie, quantité délivrée (nombre de boîtes) ;
- les prescripteurs : numéro anonyme, spécialité ;
- les pharmacies d'officine : numéro anonyme.

II.1.1.4 Médicaments étudiés

Au cours des différentes études réalisées, les requêtes sur les bases de données de l'Assurance Maladie ont concerné les médicaments suivants :

Bromazépam

Le bromazépam est un médicament psychotrope anxiolytique appartenant à la classe des benzodiazépines. Le nom commercial du princeps en France est le LEXOMIL®. Il est indiqué dans le traitement des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes ainsi que dans la prévention et le traitement des manifestations du sevrage alcoolique. D'après les recommandations, la posologie journalière se situe entre 6 et 18 mg en ambulatoire, et la durée maximale de traitement ne doit pas excéder douze semaines (150).

Le bromazépam est parmi les benzodiazépines les plus prescrits (15). D'après l'enquête annuelle OPPIDUM (Observatoire des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse), il présente des risques d'abus et de détournement importants, se situant au 3ème rang pour la majorité des indicateurs de détournement : souffrance à l'arrêt de la substance, cas d'abus et de pharmacodépendance, obtention illégale, dose consommée parfois supérieure à deux fois celle recommandée dans l'AMM.

Les données de consommation du bromazépam sont utilisées dans notre publication n°1.

Zolpidem – zopiclone

Le zolpidem et le zopiclone sont des médicaments psychotropes hypnotiques, apparentés aux benzodiazépines. Les noms commerciaux des princeps en France sont respectivement STILNOX® et IMOVANE®. Ils sont indiqués dans le traitement des insomnies transitoires ou occasionnelles. La posologie habituelle chez l'adulte de moins de 65 ans est de 10 mg par jour pour le zolpidem et 7,5 mg par jour pour le zopiclone. La durée de traitement recommandée est de quelques jours à quatre semaines au maximum (151,152).

Le zolpidem est l'hypnotique le plus consommé en France. Son potentiel d'abus et de dépendance a été mis en évidence (153,154), il fait partie des cinq benzodiazépines ou apparentés faisant le plus l'objet d'abus par les patients suivis par les médecins généralistes (15).

Les données de consommation du zolpidem et du zopiclone sont utilisées dans notre publication n°2.

Citalopram

Le citalopram est un médicament antidépresseur appartenant à la classe des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). Le nom commercial du princeps en France est le SEROPRAM®. Il est indiqué dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs ou des troubles paniques. La posologie recommandée varie entre 10 et 40 mg par jour. La durée de traitement est habituellement de l'ordre de 6 mois (155).

A ce jour, aucun phénomène d'abus et dépendance n'a été mis en évidence pour ce traitement. Cependant, la réponse clinique individuelle en fonction de la dose en fait un traitement pour lequel une augmentation de dose est un évènement plausible.

Les données de consommation du citalopram sont utilisées dans notre publication n°3.

Inhibiteurs de l'aromatase

Les inhibiteurs de l'aromatase (anastrozole, letrozole, exemestane) représentent une classe de médicaments prescrits comme traitement adjuvant du cancer du sein chez la femme ménopausée avec des récepteurs hormonaux positifs. Pour chacune de ces molécules, la posologie recommandée est de 1 comprimé par jour. Ce traitement est prescrit pour une durée fixe de 5 ans (156). En cas d'intolérance au traitement, un changement de molécule est recommandé mais aucun ajustement de dose n'est à envisager (ou nécessaire).

Les données de consommation des inhibiteurs de l'aromatase sont utilisées dans notre publication n°3.

II.1.1.5 Critères de sélection des populations d'analyse

Patients primo traités

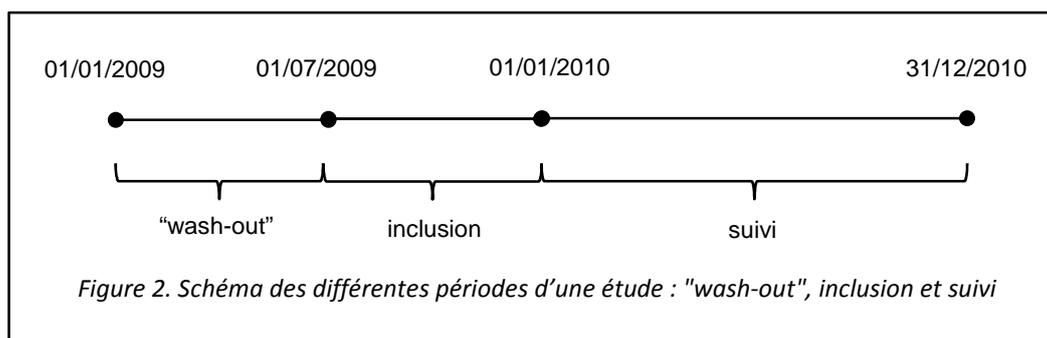
Dans le but d'identifier les patients qui initient un nouveau traitement (primo traités) ou traités pour un nouvel épisode, nous avons élaboré des requêtes permettant de sélectionner uniquement les patients n'ayant reçu aucune délivrance du traitement étudié ou de la pathologie étudiée au cours du semestre précédant la date d'inclusion dans l'étude. Par exemple pour le citalopram, les délivrances prises en compte sur cette période peuvent concerner uniquement le traitement étudié ou tous les traitements de la classe pharmacologique (par exemple, tous les traitements antidépresseurs). Ce délai de 6 mois sans traitement correspond à la période de « wash-out » (Figure 2).

Période d'inclusion

La période d'inclusion représente la période durant laquelle chaque patient reçoit sa première délivrance. La durée de cette période est généralement de 6 mois, elle permet de garantir pour chaque patient le suivi minimum prévu dans l'étude. D'après l'exemple de la Figure 2, la date d'inclusion pour chaque patient sera comprise entre le 1^{er} juillet et le 31 décembre 2009.

Période de suivi

La période de suivi correspond à la durée minimum de l'étude. A partir de l'exemple de la Figure 2, l'étude prévoit un suivi de 1 an pour chaque patient (date d'inclusion + 365 jours). Un patient inclus le 31 décembre 2009 sera donc suivi jusqu'au 31 décembre 2010.



Usage régulier vs occasionnel

Lors de notre travail sur la caractérisation de la consommation de zolpidem et zopiclone (publication n°2), nous avons cherché à identifier la présence d'un usage régulier de ces traitements. D'après les recommandations, la durée de traitement à partir de ces molécules doit être la plus courte possible, donc en théorie cet usage régulier ne devrait pas exister.

Nous avons défini un usage régulier à partir des trois critères suivants :

- Le nombre de délivrances observées ($N_{observé}$) sur la période de suivi doit être supérieur à 1.

$$N_{observé} > 1$$

- Le nombre de délivrances observées sur la période de suivi doit être au moins égal au nombre de délivrances théoriques ($N_{théorique}$).

$$N_{observé} \geq N_{théorique}$$

Ce nombre de délivrances théoriques est défini en fonction de la durée de traitement observée ($T_{observé}$) et de la durée de traitement théorique ($T_{théorique}$).

$$N_{théorique} = \frac{T_{observé}}{T_{théorique}}$$

$$T_{observé} = Date_{dernière\ délivrance} - Date_{première\ délivrance}$$

$$T_{théorique} = 56\ jours$$

D'après la réglementation française, le traitement pour une maladie chronique est délivré pour une période de 28 jours maximum. Dans le cas particulier du zolpidem et du zopiclone, les comprimés sont bi-sécables. Pour avoir au minimum un demi-comprimé par jour, un patient aura besoin d'une nouvelle délivrance tous les 56 jours (2×28 jours), ce délai correspond à la durée de traitement théorique. On considère donc que le nombre de délivrances théoriques est de 1 délivrance par période de 2 mois.

- La posologie moyenne journalière (PMJ) doit être au moins égale à la dose minimum.

$$PMJ \geq Dose_{minimum}$$

La posologie moyenne journalière est définie en fonction de la quantité délivrée (Qt) et de la durée de traitement observée.

$$PMJ = \frac{Qt_{totale} - Qt_{dernière\ délivrance}}{T_{observé}}$$

La dose minimum correspond à la plus petite dose possible du médicament étudié, en fonction de la galénique et du dosage. Par exemple, le zolpidem est commercialisé

sous la forme de comprimés bi-sécables de 10 mg : la dose minimum est donc de 5 mg.

Lorsque l'un des trois critères précédents n'est pas respecté, on considère que le patient a un usage occasionnel du traitement.

Cette définition d'une population de consommateurs occasionnels ou réguliers a été appliquée dans la publication n°2.

II.1.1.6 Variables créées - proxy

Médecin prescripteur

La spécialité du médecin prescripteur est une information disponible pour chaque délivrance. Durant la période d'étude, un patient peut avoir des prescriptions émanant de prescripteurs différents (établissement de santé, médecin généraliste, médecin spécialiste). Afin de catégoriser cette information pour l'ensemble du suivi, nous avons considéré que le patient bénéficiait d'un suivi spécialisé lorsqu'au moins une délivrance émanait d'un spécialiste.

Nomadisme pharmaceutique

A partir du numéro anonyme des pharmacies, il est possible de déterminer pour chaque patient le nombre de pharmacies ayant délivré le traitement étudié sur une période donnée. Le seuil choisi pour définir un nomadisme pharmaceutique est de plus de trois pharmacies différentes pour une période d'étude de 6 mois.

Nomadisme médical

De la même façon que pour le nomadisme pharmaceutique, un patient sera considéré en nomadisme médical s'il a obtenu des délivrances par plus de trois prescripteurs différents sur une période d'étude de 6 mois.

Conformité aux recommandations

Lors d'une étude antérieure concernant la consommation de benzodiazépines (46), nous avons défini une variable permettant d'évaluer la cohérence entre la consommation observée et les recommandations officielles liées à sa classe thérapeutique : un patient n'était pas en conformité avec les recommandations s'il avait reçu au moins deux benzodiazépines ou apparentés différents simultanément au cours de la période de suivi.

Cette variable est appliquée dans la publication n°1. Cependant, d'après cette définition, la conformité est évaluée en regard de l'ensemble de la période de suivi, sans prendre en compte la prise concomitante des différents traitements.

Afin de prendre en compte cette notion, cette définition a été améliorée lors de notre travail sur la caractérisation de la consommation de zolpidem et zopiclone (publication n°2) : un patient est considéré en non-conformité avec les recommandations s'il a reçu au moins deux anxiolytiques-hypnotiques différents au cours de la même période de traitement. La période de traitement correspond à la période entre la première et la dernière délivrance du traitement étudié.

Pathologie mentale associée

Dans le cadre de notre étude sur la caractérisation de la consommation de zolpidem et zopiclone (publication n°2), un patient est considéré comme souffrant d'une pathologie mentale associée s'il a reçu au moins un thymorégulateur et/ou au moins un neuroleptique et/ou au moins un traitement de substitution aux opiacés et/ou au moins deux délivrances d'antidépresseurs au cours de la période de suivi. Ces substances correspondent aux traitements des pathologies psychiatriques les plus fréquentes (dépression, troubles bipolaires, psychoses, dépendance majeure aux opiacés). Pour la dépression, nous avons pris en compte la présence de deux délivrances d'antidépresseurs au cours de la période de suivi, car les études montrent que 30% des patients n'ont qu'une seule délivrance (15).

Facteur de surconsommation

Le facteur de surconsommation, ou « facteur F », est défini en fonction de la posologie moyenne journalière (*PMJ*) et de la dose maximale recommandée pour le médicament étudié, toutes indications confondues.

$$\text{Facteur } F = \frac{PMJ}{Dose_{maximum}}$$

La valeur seuil de cet indicateur pour définir un comportement de surconsommation a été fixée à 1.

II.1.2 Base de données d'addictovigilance

II.1.2.1 Notifications spontanées

Selon les articles R5132-97 et R5132-116 du Code de la Santé Publique, la déclaration des notifications de pharmacodépendance ou d'abus grave liés à la prise de substances ou plantes ayant un effet psychoactif ainsi que tout autre médicament ou produit est obligatoire pour les professionnels de santé.

Les CEIP-A reçoivent et évaluent les notifications des professionnels de santé situés sur leur territoire d'intervention.

Une notification est une déclaration de pharmacodépendance pour laquelle plusieurs caractéristiques doivent être identifiées :

- un notificateur (professionnel de santé) ;
- un patient ou usager de substance(s) psychoactive(s) (au minimum, sexe et âge réel ou estimé) ;
- une ou plusieurs substance(s) et/ou médicament(s) ;
- au moins une modalité de consommation ou un effet en rapport avec une situation d'abus ou de dépendance.

Les notifications sont recueillies sur une fiche de recueil présentée en Annexe A.

La base de données du CEIP-A de Nantes concerne les notifications pour la région Pays de la Loire. Elle est alimentée quotidiennement depuis janvier 2008. Cette base contient également des notifications concernant la substance « paroxétine » qui ont été recueillies dans le cadre d'une étude spécifique. Cette substance n'est pas identifiée comme entraînant une dépendance mais ces notifications ont été conservées afin d'avoir la possibilité de les utiliser comme « témoin négatif » lorsque l'on souhaite faire des comparaisons.

Le 4^{ème} travail présenté dans cette thèse utilise les données des notifications spontanées du CEIP-A de Nantes.

II.1.2.2 Questionnaire d'évaluation de la pharmacodépendance

Dans le cadre d'un PHRC national, un questionnaire permettant d'évaluer les notifications reçues a été développé puis validé au CEIP-A de Nantes (157,158). Il est rempli pour chaque substance présente sur une notification. Ce questionnaire d'évaluation de la pharmacodépendance repose sur les 7 items de la définition officielle de la dépendance par le DSM IV (11) auxquels a été ajouté un item évaluant un comportement de transgression.

Liste des items

- Item 1 : Tolérance, définie par « *le besoin de quantités plus fortes pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré ou par un effet diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité de substance* » ;
- Item 2 : Symptôme de sevrage à l'arrêt ou substitution pour les éviter, caractérisé par « *un syndrome de sevrage caractéristique de la substance ou la prise de la même substance (ou d'une proche) pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage* » ;
- Item 3 : Dose supérieure ou durée supérieure à ce qui était prévu, définies par « *la prise en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévue* » ;
- Item 4 : Désir ou essai infructueux d'arrêter la consommation, défini par « *le désir persistant ou effort infructueux pour diminuer ou contrôler l'utilisation de la substance* » ;
- Item 5 : Temps passé pour obtenir, consommer ou récupérer de l'utilisation du (des) médicament(s) ou substance(s), défini par le fait que « *beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir la substance, à utiliser le produit ou à récupérer de ses effets* » ;
- Item 6 : Problèmes relationnels ou professionnels liés à la consommation, définis par les « *activités sociales, professionnelles ou de loisirs qui sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation de la substance* » ;
- Item 7 : Persistance de la consommation malgré des problèmes de santé causés par cette consommation, définie par « *l'utilisation de la substance poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par la substance* » ;
- Item 8 : Comportement de transgression, défini par rapport au mode d'obtention ou à l'usage.

Calcul du score de pharmacodépendance

Chaque item est ensuite coté à 1 quand il est présent et à 0 quand il est absent. Pour chaque substance présente sur une notification, la somme des 8 items permet d'obtenir un score total sur 8 caractérisant le profil de dépendance lié à l'utilisation de la substance.

Ce score total est composé de deux sous-scores sur 4 :

- un sous-score évaluant les signes physiques et compulsifs de la dépendance (items 1 à 4) ;
- un sous-score évaluant les conséquences dommageables de la dépendance (items 5 à 8).

II.2 Méthodes utilisées

II.2.1 Identification de profils de patients

II.2.1.1 Définition d'un profil de consommation

Dans un objectif de caractérisation de la consommation de médicaments psychotropes, il est intéressant de prendre en compte simultanément plusieurs indicateurs de consommation. Nous avons défini un profil de consommation comme étant la concaténation de plusieurs comportements de consommation : des patients ayant un même profil de consommation ont exactement les mêmes comportements de consommation.

Chacune des six variables binaires définies dans le paragraphe II.1.1.6 permet de caractériser un comportement de consommation : surconsommation, nomadisme médical, nomadisme pharmaceutique, spécialité du prescripteur, conformité avec les recommandations et pathologie mentale associée. Il existe donc théoriquement 2^6 soit 64 profils de consommation différents. La Figure 3 illustre un exemple de profil de consommation en considérant un codage à 1 pour la présence d'un comportement de consommation donné et un codage à 0 pour l'absence de ce type de comportement de consommation.

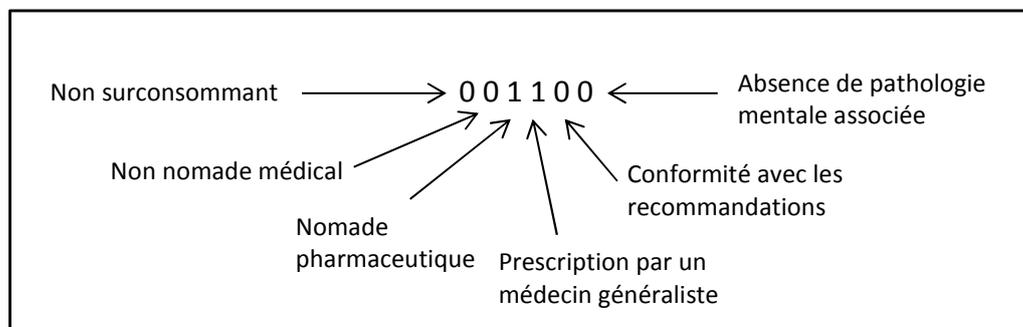


Figure 3. Exemple de représentation d'un profil de consommation

Dans nos travaux, deux méthodes ont été appliquées pour identifier des profils de patients avec des comportements de consommations similaires : la classification ascendante hiérarchique (CAH) et l'analyse en classes latentes (LCA).

II.2.1.2 Classification ascendante hiérarchique

Les techniques de classification visent à classer n individus, caractérisés par p variables (X_1, X_2, \dots, X_p) en m sous-groupes aussi homogènes que possible.

Le principe de la classification ascendante hiérarchique (CAH) est de construire des sous-groupes par agglomération successive d'éléments deux à deux (individus ou groupe d'individus). L'algorithme fournit une hiérarchie des partitions qui se présente sous la forme d'un arbre hiérarchique, appelé dendrogramme : on regroupe les deux individus les plus proches qui forment un sommet, il ne reste plus que $n - 1$ individus et on réitère le processus jusqu'au regroupement complet de tous les individus. Pour mesurer la distance entre les groupes, nous avons utilisé le critère Ward (159,160).

Chaque coupure de ce dendrogramme fournit une partition ayant d'autant moins de sous-groupes et des sous-groupes d'autant moins homogènes que l'on coupe plus haut. Le choix du nombre de classes est déterminé *a posteriori* à partir d'une coupure sur le dendrogramme en fonction de la distance la plus grande entre deux partitions.

Dans le cas où les variables observées sont qualitatives (présence/absence d'un comportement de consommation), une analyse des correspondances multiples (ACM) est appliquée comme une étape préalable à la CAH. Dans notre contexte, l'ACM permet d'obtenir des variables quantitatives qui résument l'information : les composantes principales, correspondant aux coordonnées des profils de consommateurs sur les axes factoriels. La CAH est ensuite appliquée de façon classique sur ces nouvelles variables.

Cette méthodologie a été appliquée dans le cadre du travail de comparaison avec l'analyse en classes latentes pour définir des sous-groupes de consommateurs de médicaments psychotropes présentant des comportements de consommation similaires (publication n°1), puis avec l'outil PROMESS sur la base de données de pharmacodépendance pour définir des sous-populations de scores de pharmacodépendance (chapitre III.4).

II.2.1.3 Analyse en classes latentes

L'analyse en variables latentes a été introduite par Lazarfeld vers 1950 (161). Cette méthodologie postule l'existence d'une variable latente, non observable directement mais dont on peut mesurer ou observer les effets (variables observées).

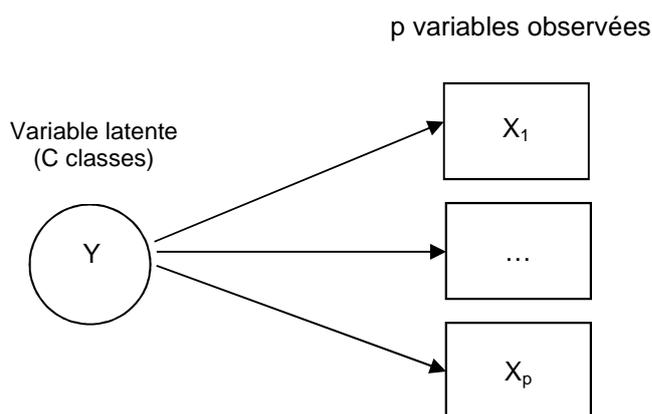
Selon la terminologie proposée par Bartholomew et Knott (162), l'analyse en classes latentes (LCA pour Latent Class Analysis) permet d'identifier des sous-groupes d'individus (correspondant à des classes latentes) à partir de données qualitatives (absence ou présence des symptômes, etc.).

Ces modèles à classes latentes reposent sur une hypothèse fondamentale : les variables observées sont indépendantes conditionnellement aux classes latentes, c'est-à-dire qu'elles sont indépendantes dans chaque classe latente. On suppose que les associations entre les variables observées sont dues au fait que les individus appartiennent à des classes latentes différentes (85,163).

Modèle théorique dans le cas dichotomique

Un modèle à classes latentes est défini par (85) :

- p variables observées dichotomiques (X_1, X_2, \dots, X_p) prenant les valeurs 0 ou 1
- $x_i = (x_{i1}, \dots, x_{ip})$ le vecteur réponse de l'individu i ($i = 1, \dots, n$)
- Y : variable latente à C classes



Deux types de probabilités sont obtenues sous ce modèle :

- π_m : probabilité a priori d'appartenir à la classe latente m ($m = 1, \dots, C$). Ces probabilités sont appelées « probabilités de classe latente » et correspondent à la prévalence de la classe m .
- p_{jm} : probabilité que $X_j = 1$ ($j = 1, \dots, p$) pour un individu de la classe m . Ces probabilités sont appelées « probabilités conditionnelles ».

Lorsque les probabilités d'appartenance aux classes (π_m) sont observées, la probabilité conjointe que l'individu i soit dans la classe latente m et qu'il ait le vecteur réponse x_i est la suivante, sous l'hypothèse d'indépendance conditionnelle :

$$\Pr(X_{i1} = x_{i1}, \dots, X_{ip} = x_{ip}, Y = m) = \Pr(X_{i1} = x_{i1}, \dots, X_{ip} = x_{ip} / Y = m) \pi_m = \prod_{j=1}^p \Pr(X_{ij} = x_{ij} / Y = m) \pi_m$$

Dans le cas où les réponses sont binaires on peut utiliser la loi binomiale :

$$\Pr(X_i = x_i, Y = m) = \pi_m \cdot \prod_{j=1}^p p_{jm}^{x_{ij}} (1 - p_{jm})^{1-x_{ij}}$$

Le modèle est donc défini par la fonction suivante, qui correspond à la probabilité marginale de réponse (probabilité pour un individu i d'avoir le vecteur réponse x_i) :

$$\Pr(X_i = x_i) = \sum_{m=1}^C \pi_m \prod_{j=1}^p p_{jm}^{x_{ij}} (1 - p_{jm})^{1-x_{ij}}$$

Après construction du modèle, on obtient ainsi la probabilité *a posteriori* qu'un individu de vecteur x_i appartienne à la classe latente m (probabilité d'assignation d'un individu à une classe) :

$$\Pr(Y = m / X_i = x_i) = \frac{\Pr(X_i = x_i, Y = m)}{\Pr(X_i = x_i)} = \frac{\pi_m \prod_{j=1}^p p_{jm}^{x_{ij}} (1 - p_{jm})^{1-x_{ij}}}{\sum_{m=1}^C \pi_m \prod_{j=1}^p p_{jm}^{x_{ij}} (1 - p_{jm})^{1-x_{ij}}}$$

Estimation des paramètres

Les paramètres sont estimés par la méthode du maximum de vraisemblance avec un algorithme EM (Expectation Maximization).

La log-vraisemblance du modèle s'écrit :

$$l = \sum_{i=1}^n \ln \left(\sum_{m=1}^C \pi_m \prod_{j=1}^p p_{jm}^{x_{ij}} (1 - p_{jm})^{1-x_{ij}} \right)$$

Par maximisation de celle-ci, on obtient l'estimation des paramètres :

$$\hat{\pi}_m = \frac{\sum_{i=1}^n \Pr(Y = m / X_i = x_i)}{n}$$

$$\hat{p}_{jm} = \frac{\sum_{i=1}^n x_{ij} \Pr(Y = m / X_i = x_i)}{n \hat{\pi}_m}$$

Ajustement et choix du modèle

Le nombre de classes latentes est déterminé en testant successivement l'ajustement des modèles à $1, 2, \dots, m$ classes latentes. C'est un modèle particulier de mélange de distributions, pour lequel le test classique du rapport de vraisemblance pour comparer des modèles entre eux n'est pas toujours approprié. En effet, lorsque le nombre de classes diffère, nous ne sommes pas dans le cas de modèles emboîtés. Il est ainsi préférable de rechercher le modèle le plus parcimonieux en minimisant l'AIC (Akaike information criterion) ou le BIC (Bayesian information criterion), des critères basés sur la vraisemblance pénalisée.

$$AIC = -2\ln(l) + 2(m(p+1) - 1)$$

$$BIC = -2\ln(l) + \ln(n) \cdot (m(p+1) - 1)$$

Les résultats entre BIC et AIC diffèrent parfois de façon importante. En règle générale, l'AIC a tendance à surestimer le nombre de classes du modèle (164). L'interprétabilité des classes est un critère de sélection important et un nombre de classes trop élevé complique cette interprétation. Nous avons donc fait le choix de ne prendre en compte que le critère BIC.

Maximums locaux

Le modèle d'analyse en classes latentes ne fait pas d'hypothèse a priori sur la distribution des variables observées. Cependant, il conduit souvent à plusieurs solutions, qu'on nomme des maximums locaux. Ces maximums locaux sont liés à la complexité du modèle, c'est-à-dire que le risque de rencontrer ce problème augmente lorsqu'on augmente le nombre de classes et/ou le nombre de variables observées.

Pour contourner le problème des maximums locaux, nous avons testé chaque modèle avec 50 valeurs initiales des paramètres différentes (165). Dans un premier temps, nous avons sélectionné le meilleur modèle à 1 classe latente, en minimisant le critère BIC, puis le meilleur modèle à 2 classes latentes etc... jusqu'au modèle à m classes latentes. A partir de ces m modèles obtenus, nous avons sélectionné le meilleur d'entre eux, toujours par minimisation du critère BIC.

Hypothèse d'indépendance conditionnelle

L'hypothèse d'indépendance conditionnelle, qui suppose que les variables observées sont indépendantes dans chaque classe latente, peut être inappropriée pour certaines applications. En effet, cette hypothèse peut être erronée, notamment lorsque les variables observées sont très liées. Des moyens peuvent être mis en œuvre pour contourner ces difficultés et les prendre en compte lors de l'analyse (166–168).

La dépendance locale au sein de ces modèles s'évalue à partir du calcul des résidus bivariés (BVR) pour chaque paire d'items. A partir du tableau croisé 2*2 on calcule le χ^2 de Pearson que l'on divise par le nombre de degré de liberté du modèle.

$$BVR = \frac{\chi^2_{Pearson}}{ddl}$$

Avec :

$$\chi^2_{Pearson} = \sum_{i,j} \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}}$$

- O_{ij} : les effectifs observés de la table de contingence croisant les variables i et j
- E_{ij} : les effectifs correspondants, prédits par le modèle, sous l'hypothèse d'indépendance locale :

$$E_{ij} = \left(\sum_{m=1}^C \pi_m \left(p_{im}^{x_i} (1 - p_{im})^{1-x_i} \right) \left(p_{jm}^{x_j} (1 - p_{jm})^{1-x_j} \right) \right) * N$$

Lorsque que ces résidus sont supérieurs à 1, on considère que les deux variables ne sont pas indépendantes dans chaque classe latente. Pour prendre en compte cette dépendance locale, le modèle doit être modifié par l'inclusion d'effets directs. Cela consiste à combiner les deux variables observées dépendantes en une seule, donc à créer une variable à quatre modalités. Le Tableau 4 illustre ce cas de figure avec deux variable A et B qui demeureraient liées au sein d'une classe latente et pour lesquelles une nouvelle variable AB serait créée pour pallier ce problème.

Tableau 4. Principe pour la construction d'un effet direct

Nouvelle variable	Variables observées	
	A	B
AB		
1	1	1
2	1	2
3	2	1
4	2	2

Description des classes latentes

Les probabilités d'appartenance aux classes puis les probabilités conditionnelles permettent une première description des classes latentes. Des covariables « inactives », qui ne participent pas à la construction du modèle et à l'estimation des paramètres, peuvent également compléter l'interprétation des classes latentes : pour les variables quantitatives, on peut calculer la moyenne et l'écart-type dans chaque classe latente, par pondération sur les probabilités postérieures.

Cependant, cette description est réalisée sans affecter chaque individu à une classe latente donnée. Dans certains cas l'affectation peut être nécessaire, par exemple dans notre travail de comparaison entre l'analyse en classes latentes et la classification ascendante hiérarchique. La solution est alors d'utiliser la probabilité modale : chaque individu est affecté à la classe pour laquelle il a la probabilité *a posteriori* maximum.

Cette méthodologie a été appliquée dans les publications n°1 et 2, avec pour objectif la caractérisation des groupes de consommateurs de médicaments psychotropes présentant des comportements de consommation similaires. Dans ce contexte, nous faisons l'hypothèse que la variable latente représente les « troubles de la consommation », non observables directement, mais dont on peut observer les effets à travers les comportements de consommations spécifiques identifiables dans les bases de données de l'Assurance Maladie *via* l'utilisation de *proxy*.

Le logiciel Latent Gold 4.5 a été utilisé pour ces analyses.

II.2.2 Identification de l'évènement « augmentation de la dose »

Dans le contexte général des maladies chroniques, une augmentation de la posologie est un évènement qui peut signifier un manque d'efficacité d'un traitement ou un phénomène de tolérance. En effet, en cas d'échec thérapeutique le praticien prescripteur dispose de trois stratégies pharmacologiques différentes : augmenter les doses de la molécule, changer de molécule ou associer une nouvelle molécule à la première.

A partir des bases de données de l'Assurance Maladie, plusieurs définitions sont proposées afin d'estimer la posologie moyenne d'un traitement sur une période donnée (paragraphe I.3.2). Cependant, ces estimations seules ne permettent pas d'observer les changements de dose au cours de cette période, par exemple les augmentations de dose. Nous avons proposé un algorithme qui permet d'identifier l'évènement « augmentation permanente de dose » à partir de données longitudinales de délivrance : l'algorithme DIESE (permanent Dose Increase using frEnch reimbursement databases).

Ce travail correspond à la publication n°3 dont l'objectif est de valider cet algorithme DIESE.

II.2.2.1 Sélection des patients observants

La notion d'observance est un critère primordial pour cet objectif d'identification d'une augmentation de dose. Si l'on considère que cet évènement marque un manque d'efficacité ou une mauvaise tolérance à un traitement, il faut pouvoir affirmer que le patient reçoit bien son traitement.

Pour définir une population observante à partir des données de délivrance, nous nous sommes basés sur les règles administratives françaises : un traitement pour une maladie chronique est délivré, le plus souvent, pour une période de 28 jours, et un renouvellement d'ordonnance peut avoir lieu après 14 jours (délai accepté par l'assurance maladie). Dans le cas où un patient reçoit à nouveau son traitement 14 jours après sa première délivrance, il peut ensuite attendre $28 + 14$, soit 42 jours, pour recevoir sa prochaine délivrance, sans manquer une dose (Figure 4).

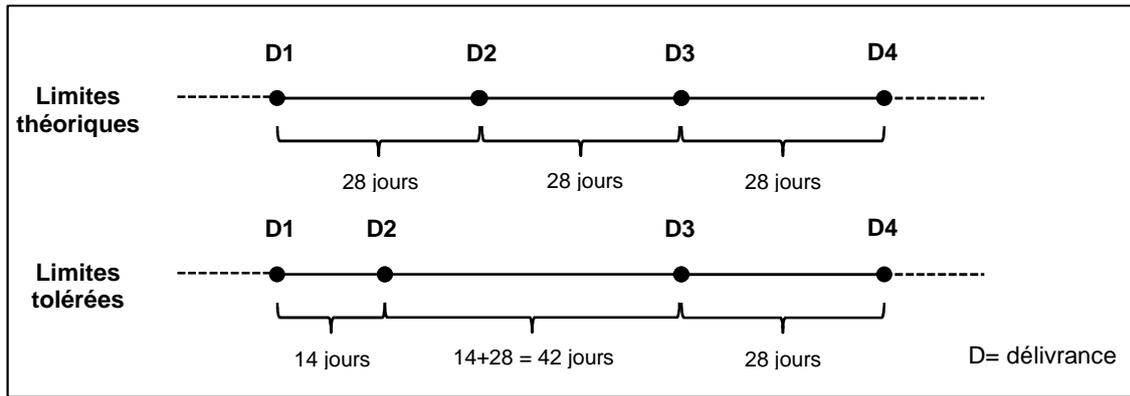


Figure 4. Représentation schématique de l'observance

La condition pour qu'un patient soit considéré comme observant sur la période d'étude est donc de n'avoir aucun délai entre deux délivrances qui soit supérieur à 42 jours.

II.2.2.2 Définition de l'algorithme d'augmentation des doses

Données initiales

Les données initiales nécessaires à l'application de l'algorithme DIESE sont, pour chaque délivrance d'un patient, un identifiant unique, une date de délivrance et la quantité délivrée. Lorsque plusieurs délivrances sont effectuées à la même date, on fait la somme des quantités délivrées pour n'obtenir qu'une quantité délivrée par date.

Période d'ajustement thérapeutique

Les deux premières délivrances de chaque patient ne sont pas prises en compte par l'algorithme : cette période est considérée comme une période d'ajustement thérapeutique, c'est-à-dire le délai durant lequel le prescripteur adapte la dose. On ne peut pas parler de manque d'efficacité ou de phénomène de tolérance sur cette période d'initiation du traitement.

Moyennes mobiles

Le calcul des doses par l'algorithme est basé sur la méthodologie des moyennes mobiles. Une moyenne mobile permet de « lisser » une série de valeurs exprimées en fonction du temps (série temporelle ou chronologique). Elle permet d'éliminer les fluctuations les moins significatives. On calcule des moyennes mobiles d'ordre 1, d'ordre 2, d'ordre 3, etc. L'ordre

étant le nombre de périodes (années, trimestres, mois...) sur lesquelles la moyenne mobile est calculée (169).

Dans notre contexte, les périodes sont représentées par les délais entre les délivrances et les valeurs que l'on souhaite lisser correspondent aux quantités délivrées. Définir la moyenne mobile d'ordre 3 consiste à calculer, pour chaque délivrance d , la moyenne des quantités délivrées lors des trois délivrances $d-1$, d et $d+1$.

La Figure 5 représente les trajectoires de trois patients à partir de l'évolution des quantités délivrées à chaque date de délivrance. Le patient n°1 obtient une première délivrance le 02/03/2010 puis une seconde délivrance le 11/08/2010, il y a donc un délai de 162 jours entre ces deux délivrances : ce patient n'est pas observant, il ne sera pas inclus dans notre étude. D'après la courbe représentant le patient n°2, celui-ci semble avoir une trajectoire « classique » avec une délivrance tous les 28 jours environ et une seule délivrance pour laquelle la quantité délivrée est supérieure à celle des autres délivrances. Le patient n°3 a lui aussi un parcours de patient observant, selon notre définition, mais on observe une augmentation générale des quantités délivrées dans le temps.

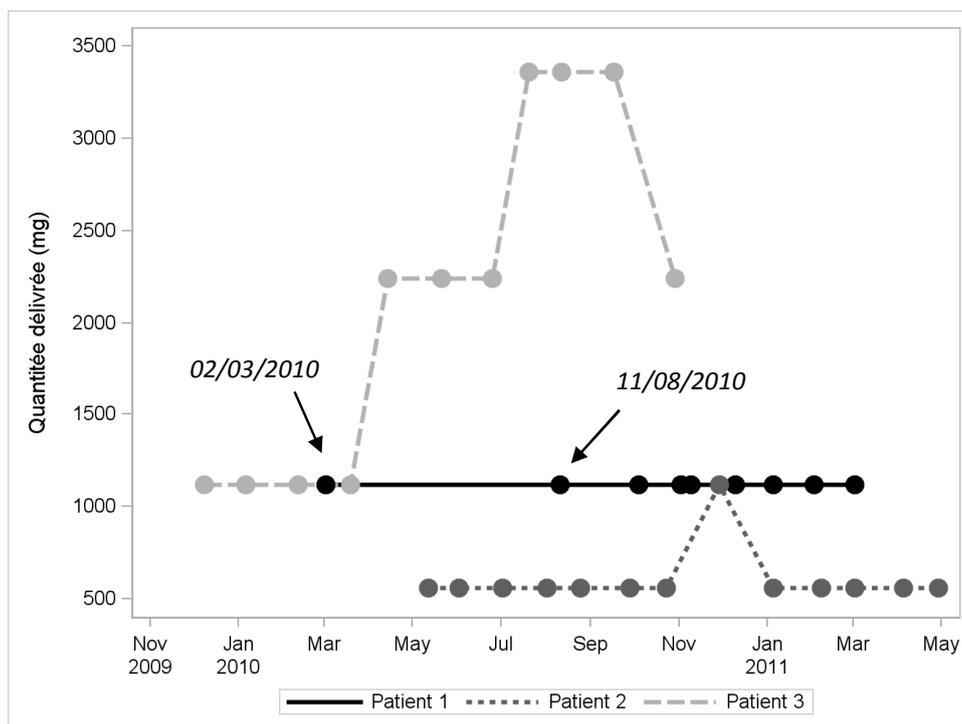


Figure 5. Exemples de trajectoires patients : quantités délivrées en fonction du temps (délivrances de citalopram)

La Figure 6 représente le calcul des doses moyennes journalières par la méthode des moyennes mobiles de l'ordre 1 à 4, à partir des délivrances du patient n°3 (Figure 5). Cet exemple permet d'illustrer le « lissage » des données : plus l'ordre augmente, plus les données sont lissées et donc le pic observé est moins important.

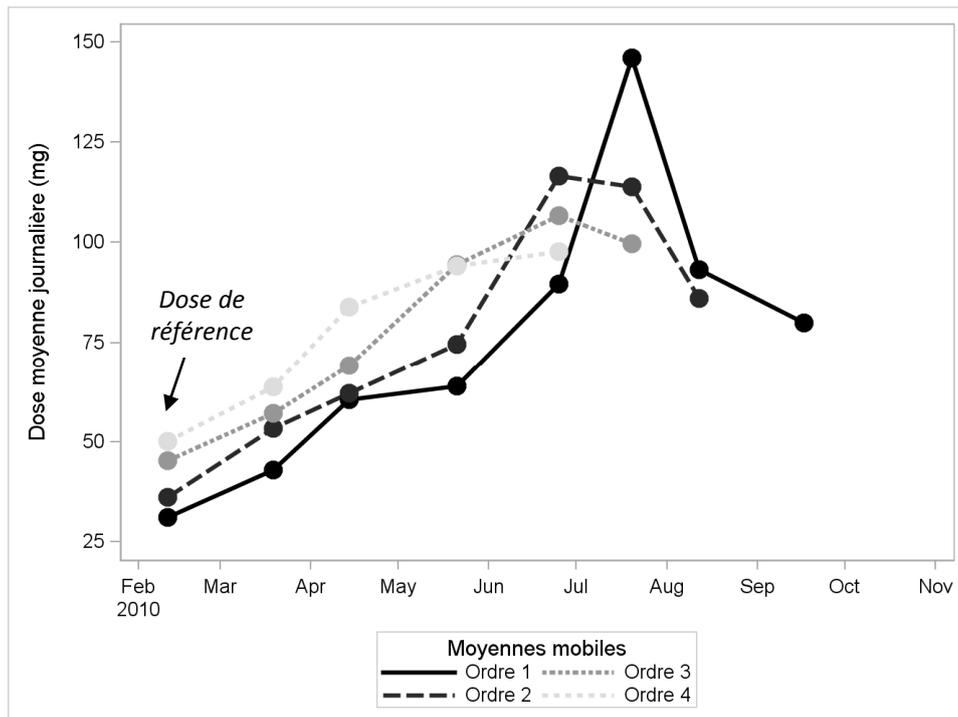


Figure 6. Exemples de calcul de doses moyennes journalières par la méthode des moyennes mobiles d'ordre 1 à 4 (délivrances de citalopram)

Dose de référence

La dose de référence correspond à la première moyenne mobile calculée sur la série chronologique. A partir de l'exemple de la Figure 6, la dose de référence vaut 31 mg avec une moyenne mobile d'ordre 1, 36 mg avec une moyenne mobile d'ordre 2, 45 mg avec une moyenne mobile d'ordre 3 et 50 mg avec une moyenne mobile d'ordre 4.

Dose seuil de détection

La dose seuil de détection (S) représente une quantité au-delà de laquelle on va considérer qu'il existe une augmentation de dose. Elle est définie en fonction de la plus petite dose possible du médicament étudié (d), selon la galénique et le dosage.

$$S = \frac{d \times 28}{42} = \frac{d}{1.5}$$

- $d \times 28$ correspond à la quantité minimum délivrée par le pharmacien, puisqu'un traitement pour une maladie chronique est délivré pour une période de 28 jours ;
- 42 jours correspond au délai maximum entre deux délivrances sans manquer un jour de traitement (paragraphe II.2.2.1) ;

- La valeur 1.5 correspond à un facteur de pondération qui permet, à partir de la dose minimum (d), de définir une marge acceptable par rapport au délai théorique de 28 jours et donc de prendre en compte les variations de délais entre les délivrances.

Dans notre étude de validation de l'algorithme, nous avons testé plusieurs valeurs du facteur de pondération : 1, 1.25, 1.5 et 2. Ces valeurs correspondent aux variations de délais entre les délivrances que l'on accepte, respectivement entre 14 et 28 jours, entre 14 et 35 jours, entre 14 et 42 jours et entre 14 et 56 jours.

Si l'on prend l'exemple du citalopram, médicament commercialisé sous la forme de comprimés de 20 mg sécables en deux, on a donc la plus petite dose possible : $d = 10 \text{ mg}$. La dose seuil de détection varie en fonction du facteur de pondération (Tableau 5).

Tableau 5. Variation de la dose seuil de détection en fonction du facteur de pondération – Exemple du citalopram

	Facteur de pondération			
	1	1.25	1.5	2
Dose seuil de détection	$S = 10 \text{ mg}$	$S = 8 \text{ mg}$	$S = 6.67 \text{ mg}$	$S = 5 \text{ mg}$

Chaque moyenne mobile calculée (à chaque temps de délivrance) sera comparée à la dose de référence par rapport à cette dose seuil de détection.

Règles de détection

L'objectif de l'algorithme DIESE est de pouvoir détecter une augmentation permanente de dose, c'est-à-dire une augmentation qui ne soit pas « isolée », observée uniquement pour une délivrance. Pour prendre en compte cette notion, nous avons défini trois règles de détection, à partir desquelles on considère qu'il y a une augmentation permanente de dose lorsque :

- 1) au moins deux moyennes mobiles non consécutives dépassent la dose seuil ;
- 2) au moins deux moyennes mobiles non consécutives mais qui se touchent dépassent la dose seuil ;
- 3) au moins 3 moyennes mobiles consécutives dépassent la dose seuil.

Ces règles de détection sont schématisées par la Figure 7 : les accolades en trait plein représentent les moyennes mobiles qui dépassent la dose seuil par rapport à la dose de référence et les accolades en tirets représentent les moyennes mobiles qui ne dépassent pas la dose seuil.

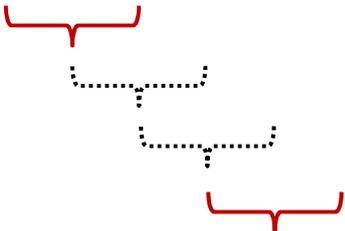
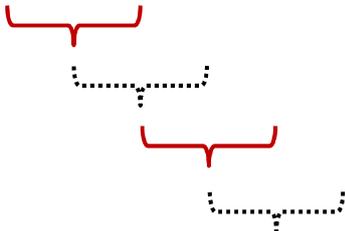
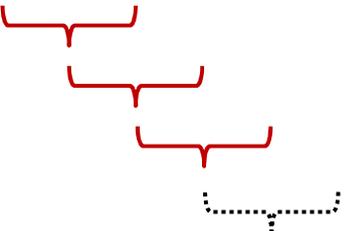
Règle 1 Au moins 2 périodes non consécutives	Règle 2 Au moins 2 périodes non consécutives mais qui se touchent	Règle 3 Au moins 3 périodes consécutives
		

Figure 7. Représentation schématique des trois règles de détection d'une augmentation de dose permanente

II.2.2.3 Etude de simulations

Principe général

La méthode de simulations de Monte-Carlo est une méthode qui utilise des tirages aléatoires pour estimer une valeur numérique approchée (170).

Notre objectif est de valider les propriétés métrologiques de l'algorithme DIESE, c'est-à-dire sa capacité à détecter correctement les augmentations de dose permanentes. Pour cela, nous avons cherché à estimer deux indicateurs à l'aide d'une étude de simulations :

- La sensibilité, correspondant à la probabilité de détecter une augmentation quand elle existe ;
- La spécificité, correspondant à la probabilité de ne pas détecter d'augmentation quand il n'y en a réellement pas.

Paramètres de l'algorithme

Cette étude de simulation nous a permis de tester et comparer les différentes valeurs des paramètres de l'algorithme : 4 méthodes de calcul de dose par les moyennes mobiles (ordre 1 à 4), 4 valeurs pour le facteur de pondération (1, 1.25, 1.5 et 2), trois règles de détection pour détecter une augmentation de dose permanente (Figure 7). Au total, cela représente 48 versions possibles de l'algorithme.

Jeux de données simulés

Pour cette étude de simulation, nous avons créé six populations fictives correspondant à des scénarios différents quant à l'évolution de la dose (Figure 8).

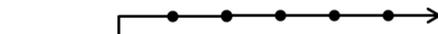
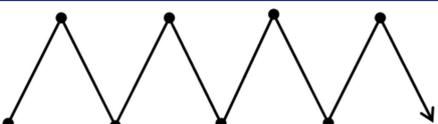
Jeux de données simulés		Description	Mesure attendue
1	Dose = x 	Aucune augmentation de dose : la dose est identique pour toutes les délivrances.	Manque de spécificité = proportion d'augmentations détectées à tort
2	Dose = x + %  Dose = x	Augmentation permanente de dose: la dose augmente à partir d'une délivrance donnée et reste au même niveau jusqu'à la fin de l'étude.	Sensibilité = proportion d'augmentations permanentes détectées
3	Dose = x + %  Dose = x	Variations de dose : la dose augmente une délivrance sur deux.	Taux d'erreur = proportion d'augmentations non permanentes détectées
4	Dose = x + %  Dose = x	Variations de dose : la dose augmente une délivrance sur trois.	
5	Dose = x + %  Dose = x	Variations de dose : la dose augmente une délivrance sur six.	
6	Dose = x + %  Dose = x	Variations de dose : la dose augmente pour une seule délivrance.	

Figure 8. Représentation schématique des six jeux de données simulés

Pour chacun de ces jeux de données simulés :

- 1 million de patients sont créés afin d'avoir un nombre d'observations suffisant. Ces patients correspondent à une population fictive ;
- Chaque patient a 13 délivrances par an afin de se situer dans le cas d'une observance idéale (une délivrance tous les 28 jours) ;
- Les délais entre les délivrances sont tirés aléatoirement à partir de la distribution des délais dans la base citalopram des patients observants (tels que définis au paragraphe II.2.2.1). Ces délais sont donc compris entre 14 et 42 jours (Figure 9) ;
- Pour chaque patient, le numéro de délivrance à partir de laquelle débute l'augmentation est tiré aléatoirement à partir de la distribution des numéros de délivrances où débute l'augmentation de dose, dans la base citalopram⁴ (Figure 10).

⁴ L'augmentation de dose a été déterminée à partir de la version initiale de l'algorithme, issue des hypothèses pharmacologiques : moyennes mobiles d'ordre 2, règle de détection n°1 et facteur de pondération à 1.5.

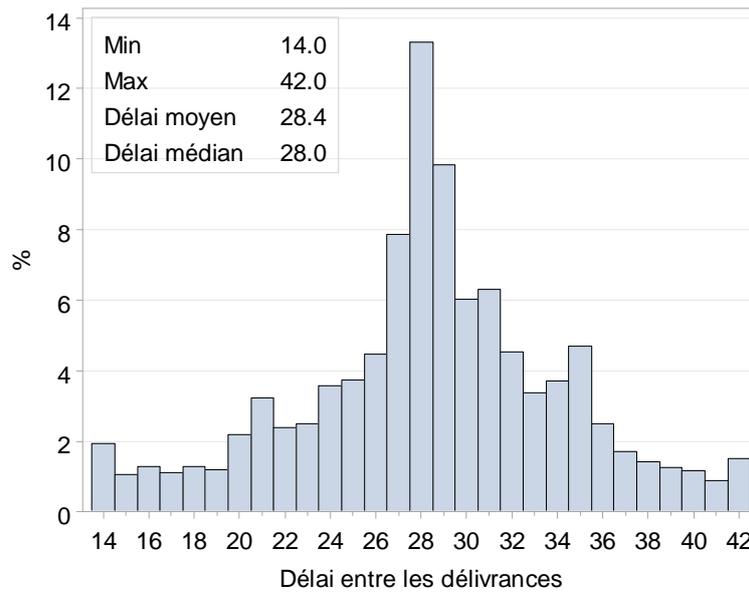


Figure 9. Distribution des délais entre les délivrances

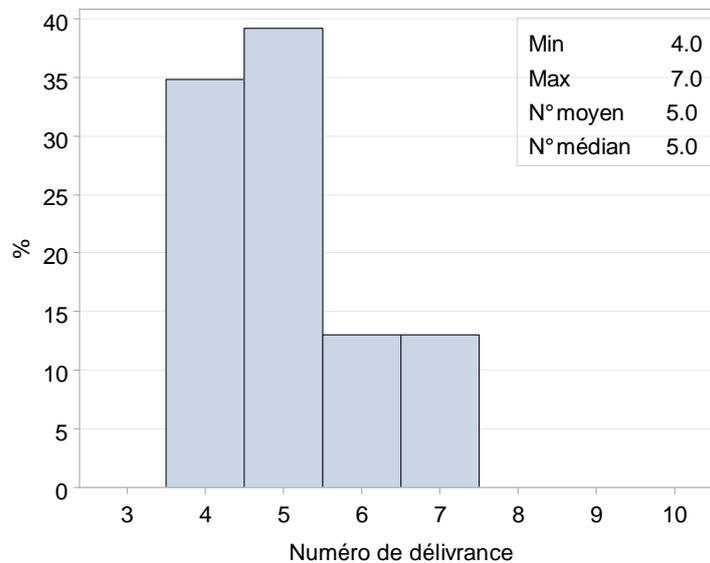


Figure 10. Distribution des numéros de délivrances où débute l'évènement « augmentation de dose »

Paramètres de simulation

Pour chaque jeu de données simulé, nous avons fait varier deux paramètres :

- Le pourcentage d'augmentation peut prendre les valeurs : 25%, 50% et 100%.
En prenant l'exemple du citalopram et des schémas de la Figure 8, on peut considérer que la dose de départ équivaut à un comprimé, soit $x = 20 \text{ mg}$. Lors d'une augmentation, la dose ($x + \%$) prend alors la valeur de 25 mg pour une augmentation de 25%, 30 mg pour une augmentation de 50% et 40 mg pour une augmentation de 100% ;

- La durée de la période d'étude varie entre 9, 12, 15 et 18 mois. Le nombre de délivrances par patient est adapté à chaque période d'étude.

Au total, cela représente 64 jeux de données différents :

- 4 durées d'étude pour le jeu de données n°1 (pas d'augmentation de dose) ;
- 3 pourcentages d'augmentation et 4 durées d'étude pour les jeux de données n°2 à 6 (Figure 8).

Moment de la détection de l'augmentation

Les premières étapes de notre étude de simulation (publication n°3) ont montré que la méthode des moyennes mobiles d'ordre 2 obtenait de meilleurs résultats en termes de sensibilité et de spécificité. Nous nous sommes alors posé la question du moment de détection de l'augmentation.

En effet, lorsque l'algorithme détecte une augmentation de dose, celle-ci se situe dans un intervalle qui inclut 2 délivrances. Il est donc intéressant de connaître précisément à partir de quelle délivrance l'augmentation a eu lieu. Dans le cas où l'algorithme détecte une augmentation de dose avec la méthode des moyennes mobiles d'ordre 2, nous avons défini la règle de décision suivante :

- On calcule la dose de référence par la méthode des moyennes mobiles d'ordre 1 ;
- On calcule la dose de la première délivrance de l'intervalle par la méthode des moyennes mobiles d'ordre 1 ;
- Si la différence entre ces deux doses est supérieure à la dose seuil de détection (exemple Tableau 5) alors la détection de l'augmentation a lieu lors de la première délivrance de l'intervalle ;
- Sinon la détection de l'augmentation a lieu lors de la deuxième délivrance de l'intervalle.

La Figure 11 reprend l'exemple du patient n°3 (Figure 5 et Figure 6) en représentant ses quantités délivrées de citalopram en fonction du temps (trait plein noir) et l'estimation de ses doses moyennes journalières par la méthode des moyennes mobiles d'ordre 2 (trait pointillé grisé). En choisissant comme paramètres de l'algorithme un facteur de pondération de 1.5 (soit 6.67 mg pour le citalopram) et la règle de détection n°1 (au moins deux périodes non consécutives dépassent la dose seuil), une augmentation de dose est détectée lors de l'intervalle contenant les délivrances D4 et D5.

En suivant notre règle de décision pour définir le moment de l'augmentation : la dose de référence est égale à 31 mg et la dose moyenne journalière pour la délivrance D4 est égale à 43 mg. La différence est supérieure à 6.67 mg, on conclut donc que l'augmentation de dose débute lors de la 4^{ème} délivrance pour ce patient.

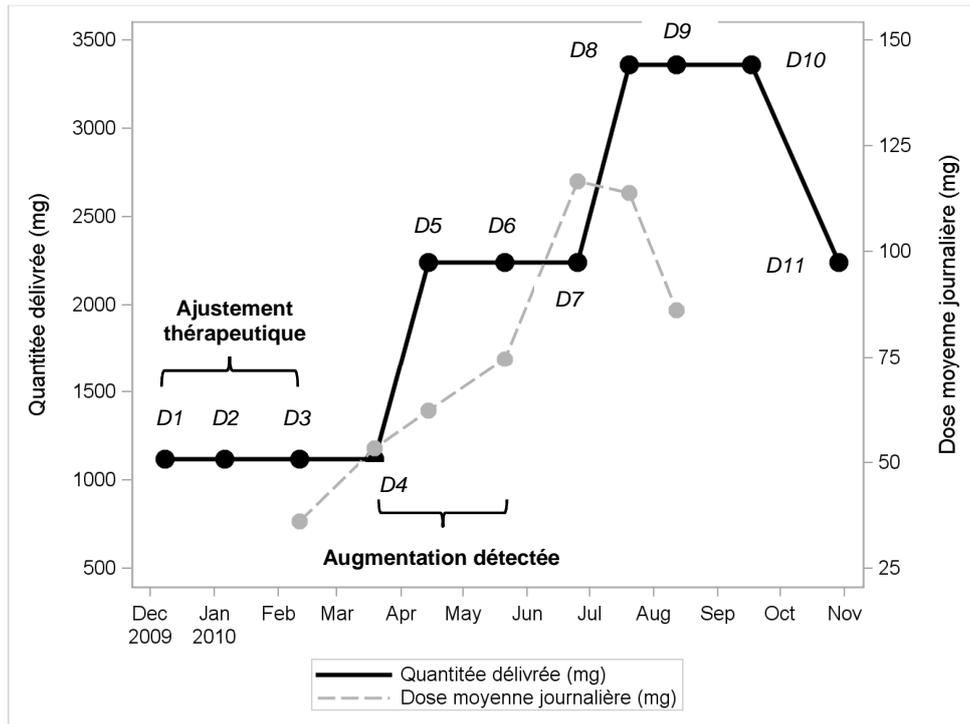


Figure 11. Exemple d'une trajectoire patient : quantités délivrées en fonction du temps – Calcul du moment de détection de l'augmentation

III Applications et résultats

III.1 Comparaison de deux méthodes de classification

III.1.1 Résumé

Ce premier travail a pour objectif la comparaison de deux méthodes de classification, classiquement appliquées pour définir des typologies de patients dans le champ de l'addictologie : la classification ascendante hiérarchique (CAH) et l'analyse en classes latentes (LCA). D'après la littérature, la LCA est très peu appliquée sur des données de délivrances et ces deux méthodes n'ont pas été mises face à face dans ce contexte. Dans cette étude, l'intérêt de ces méthodes est de déterminer des classes d'individus avec des caractéristiques similaires, à partir de variables définissant des comportements de consommation.

Ces deux méthodes sont comparées à partir de données de délivrances du bromazépam, selon le nombre de classes obtenu et la stabilité au cours du temps (par comparaison des classifications obtenues entre deux années successives). L'interprétation pharmacologique des classes est également prise en compte. La concordance entre les deux classifications obtenues a été évaluée à partir du coefficient de Kappa et des indices de Rand et de Jaccard.

A partir de notre exemple, la concordance observée entre ces deux méthodes est très élevée. La CAH est une méthode qui présente une grande stabilité dans le temps et permet d'obtenir des classes très homogènes. L'approche inférentielle de la LCA est intéressante car elle semble permettre l'identification plus précise des comportements déviants les plus extrêmes.

III.1.2 Publication n°1 - « On comparison of clustering methods for pharmacoepidemiological data »

Feuillet F, Bellanger L, Hardouin JB, Victorri-Vigneau C, Sébille V (2015) On comparison of clustering methods for pharmacoepidemiological data. *J Biopharm Stat.* 25(4): 843:56

ON COMPARISON OF CLUSTERING METHODS FOR PHARMACOEPIDEMIOLOGICAL DATA

Fanny Feuillet^{1,2}, Lise Bellanger³, Jean-Benoit Hardouin^{1,2},
Caroline Victorri-Vigneau^{1,4}, and Véronique Sébille^{1,2}

¹EA 4275 SPHERE Biostatistics, Pharmacoepidemiology and Human Sciences Research, University of Nantes, Nantes, France

²Plateforme de Biométrie, Cellule de promotion de la recherche clinique, Nantes University Hospital, Nantes, France

³UMR CNRS 6629, University of Nantes, Nantes, France

⁴Centre for Evaluation and Information on Pharmacodependence, Nantes University Hospital, Nantes, France

The high consumption of psychotropic drugs is a public health problem. Rigorous statistical methods are needed to identify consumption characteristics in post-marketing phase. Agglomerative hierarchical clustering (AHC) and latent class analysis (LCA) can both provide clusters of subjects with similar characteristics. The objective of this study was to compare these two methods in pharmacoepidemiology, on several criteria: number of clusters, concordance, interpretation, and stability over time. From a dataset on bromazepam consumption, the two methods present a good concordance. AHC is a very stable method and it provides homogeneous classes. LCA is an inferential approach and seems to allow identifying more accurately extreme deviant behavior.

Key Words: Agglomerative hierarchical clustering; Clusters comparison; Clusters stability; Drug dependence; Multiple correspondence analysis; Latent class analysis.

1. INTRODUCTION

France has one of the highest recorded rates of psychotropic drug use (anxiolytics, hypnotics, antidepressants) compared to other countries and this constitutes a national public health problem. Initially limited to the most severe disorders, their use has now been extended to less serious disorders and has gradually become commonplace. According to epidemiological surveys, more than one person over three has already used a psychotropic drug during his life (Gasquet et al., 2005; Briot, 2006). Particularly, benzodiazepines were one of the most prescribed psychotropic drugs worldwide (bromazepam for example). This class of psychotropic drugs is indicated for the treatment of anxiety disorders or sleep disorders. However, many studies reported their abuse and dependence potential (Cadet-Taïrou et al., 2008). Overconsumption can have serious health, social and economic consequences.

Received October 18, 2012; Accepted February 7, 2014

Address correspondence to Fanny Feuillet, EA 4275 SPHERE Biostatistics, Pharmacoepidemiology and Human Sciences Research, University of Nantes, 1 rue Gaston Veil BP 53508, 44035 Nantes Cedex 1, France; E-mail: fanny.feuillet@univ-nantes.fr

Indeed, various studies suggest the existence of a link between consumption of benzodiazepines and dementia (Verdoux et al., 2005; Billioti de Gage et al., 2012). Other risks are highlighted as memory disorders or withdrawal syndrome. There is also a problematic use of benzodiazepines with abuse among drug users (Cavalié and Richard, 2012). Therefore, monitoring of misuse, abuse, and dependence is recommended. To assess these risks, the Centre for Evaluation and Information on Pharmacodependence (CEIP) has been commissioned in France. The three main missions of the CEIP are: (i) to collect data and assess the potential of dependence on psychoactive drugs, (ii) to provide information on the risk of abuse or dependence of psychoactive substances, and (iii) to carry out research.

For pharmacodependence assessment, health authorities insist on the importance of obtaining quantitative information on dose and co-prescriptions of consumers, to identify their consumption characteristics (Briot, 2006). In this context of post-marketing surveillance of psychotropic drugs use, it has been emphasized that it would be interesting to use statistical methods to identify profiles of psychotropic drugs users. Health authorities rely on these pharmacoepidemiological studies to quantify drug dependence and to implement effective measures to reduce psychotropic drug consumption and associated risks.

The use of data from the General Health Insurance Scheme (GHIS) is recommended by health authorities. The GHIS covers 80% of the French population. Our database however excludes farmers and independent professions (about 20%). These large databases contain all reimbursement of dispensing for a given drug.

Identification of different consumption behavior could help to characterize the consumption of psychotropic drugs, to better target existing problems. Several clustering methods are available to make clusters of subjects that have similar characteristics.

Latent class analysis (LCA) was proposed by Lazarsfeld (1950) as an inferential statistical method, used to identify groups of individuals (McCutcheon, 1987). It postulates the existence of a latent variable, not directly observable but whose effects can be observed. This method is based on the assumption of local independence, meaning that manifest observed variables are associated because the population is a mixture of two or more classes. Accordingly, the associations between these variables should be explained by the class membership. A growing number of epidemiological studies have applied this method in order to determine subtypes of users of different psychoactive drugs (Chung et al., 2006; Reboussin et al., 2006; Agrawal et al., 2007; Kendler et al., 2013).

Agglomerative hierarchical clustering (AHC) is one of the leading data descriptive methods. It is aimed at grouping individuals with similar pattern of responses from quantitative data. The objective is to class individuals into groups that are as homogeneous as possible (Anderberg, 1973). AHC was applied to group clonazepam users, based on data from health reimbursement system. This study allowed differentiating and describing two subgroups of consumers: subjects with or without a deviant behavior (Frauger et al., 2006, 2003). AHC was also applied in a slightly different context (use of statins) (Latry et al., 2010) but with the same objective to characterize a drug consumption.

Application of these methods in a context of post-marketing phase is very important. Indeed, pharmacodependence cannot be assessed in clinical trials, because it is a rare side effect and patients at risk of addiction are excluded from these trials.

Can we identify a method, between LCA or AHC, or a combination of both, that would be most appropriate to characterize drug consumption behavior? What are the most interesting properties of each method regarding this objective? The aim of this study is to compare the application of these two clustering methods, commonly used in a pharmacodependence context. Each method was performed to identify and characterize

groups of users with similar consuming behaviors, using available variables describing subject's bromazepam consumption. In this paper, we compare and analyze properties of each method. Comparison of obtained partitions (number of clusters, pharmacoepidemiological interpretation) and stability over time are used as evaluation criteria.

2. MATERIAL AND METHODS

2.1. Material

2.1.1. Data. In France, all benefits reimbursed to patients affiliated to the GHIS are registered to make up an extensive database of all drugs dispensing in France. From the population affiliated to the GHIS in the Pays de Loire region (more than 3.5 million inhabitants), we had selected the subjects who were aged over 18 years and who had received at least two dispensing of bromazepam at two different times during the first half of 2008. Two dispensing were needed to calculate an average daily consumption. The same criteria were used on the first half of 2009.

2.1.2. Studied Drug. The drug bromazepam belongs to the benzodiazepines class and is mainly marketed under the name of Lexomil[®]. It is recommended for symptomatic treatment of severe and/or incapacitating anxiety manifestations and for prevention and treatment of delirium tremens and other signs of alcohol withdrawal. In the literature, it has been observed that a significant proportion of users display misuse behavior, looking for positive effects. These effects correspond to removed inhibitions, often in combination with other substances such as alcohol or cannabis (Cadet-Taïrou et al., 2008).

2.1.3. Assessment and Measures. Each clustering method (AHC and LCA) was performed on six available binary variables describing subject's bromazepam consumption behavior, defined by pharmacological experts (Wainstein et al., 2011):

- Overconsumption: a consumption factor (CF) was defined as the estimated average daily consumption divided by the maximum recommended daily dose. Average daily consumption (in mg/days) is equal to the delivered quantity divided by the length of treatment. The threshold for overconsumption was defined by a value of the CF greater than 1.
- General practitioner prescription: psychotropics drugs could be prescribed by a general practitioner or by a specialist. If at least one prescription was made by a specialist then a specialist prescription was considered.
- Doctor shopping behavior: patients may develop a behavior known as “doctor shopping,” which means that the same patient obtained several dispensing of bromazepam prescribed by different physicians in the same time frame. The threshold for “doctor shopping” was defined by more than 3 prescribing physicians during the 6-months study period.
- Pharmacy shopping behavior: patients may also develop a behavior known as “pharmacy shopping,” which means that the same patient consults several pharmacies who deliver bromazepam in the same time frame. The threshold for “pharmacy shopping” was defined by more than 3 pharmacies who delivered the drug during the 6-months study period.

French practice guidelines on the suitable use of psychotropic drugs help physicians to prescribe them as well as possible associations. From these guidelines, two binary variables have been created:

- Prescription in agreement with practice guidelines relating to the therapeutic class of the studied psychotropic drug. A patient was not in compliance with the guidelines if he/she had received one or more other benzodiazepines than bromazepam during the study period.
- Prescription in agreement with practice guidelines relating to other classes of associated psychotropic drugs. A patient was not in compliance with the guidelines if he/she had received two delivering of antidepressant drugs and/or two delivering of antipsychotic drugs and/or two delivering of maintenance treatment (methadone or buprenorphine) during the study period.

These binary variables were used to define consumption profiles.

2.2. Methods

2.2.1. Latent Class Analysis. LCA is a statistical method based on a formal model. It is a particular mixture model, suitable for categorical data. It aims at identifying subgroups of individuals from categorical data. It postulates the existence of a latent variable, not directly observable but whose effects can be observed, such as consumption behavior (McCutcheon, 1987).

A latent class model is defined by p manifest observed binary variables (X^1, X^2, \dots, X^p) , Y the latent variable with C classes and $x_i = (x_i^1, \dots, x_i^p)$ a vector of binary responses for individual i ($i = 1, \dots, n$). We consider x_i as the response profile for individual i (indicators of consumption behavior through manifest observed variables).

LCA is characterized by two sets of parameters (McCutcheon 1987; Hagenaars and McCutcheon, 2002):

1. Class probability: $\pi_m = Pr(Y = m)$, is the probability of being in latent class m ($m = 1, \dots, C$)
2. Conditional probability: $p_{jm} = Pr(X^j = 1 | Y = m)$ with $j = 1, \dots, p$, is the probability that an individual in latent class m is involved with behavior X^j

This method is based on the assumption of local independence, that is, conditional on latent class membership, the manifest variables are mutually independent of each other. As a consequence, it is hypothesized that the associations between consumption behaviors (manifest variables) should only be explained by the class membership (individuals belong to different latent classes) (McCutcheon, 1987; Magidson and Vermunt, 2004).

Parameters are estimated by the method of maximum likelihood with an expectation maximization algorithm. The log likelihood is defined as

$$l(\pi_m, p_{jm} | x_i) = \sum_{i=1}^n \ln \left(\sum_{m=1}^C \pi_m \prod_{j=1}^p p_{jm}^{x_i^j} (1 - p_{jm})^{1-x_i^j} \right)$$

The first aim of LCA is to determine the smallest number of latent class C that could explain the relationships observed among the manifest variables. Model selection

was applied to statistically assess the fit of different latent class models with 2, 3, . . . up to the maximum plausible number of latent classes, defined to be 8. This choice is defined taking into account pharmacological knowledge of an expert in the field, possibilities of interpretation and also statistical consideration (the small number of available variables to define classes). To take into account problems related to local optima, we repeated this procedure by using 100 random starting values and selected the most parsimonious model that had an acceptable fit to the observed data (Magidson and Vermunt, 2004). Bayesian information criterion (BIC) was useful to comparing and selecting models. Model with the lowest BIC value was selected (Nylund et al., 2007).

In case of local dependence, manifest variables were assumed to be associated within latent classes. To identify this situation we used a diagnostic index called bivariate residual (BVR), that corresponds to Pearson chi-square statistic divided by the degrees of freedom. A BVR value larger than 1 suggested existence of local dependence between the two variables studied (Magidson and Vermunt, 2004). To take into account detected local dependencies, we included direct effects parameters. To do so, we combined each pair of dichotomous variables (responsible for the local dependence) into one item, with four response categories. This new item was included in the latent class model (Owen and Videras, 2006).

The final step was to classify subjects into appropriate latent classes. Information about an individual's class membership can be expressed through a set of posterior probabilities. We obtained the posterior probability that an individual i with x_i response vector belongs to latent class m . An individual was assigned in the class where he/she had the highest estimated posterior probability (modal assignment).

$$\hat{Pr}(Y = m | X_i = x_i) = \frac{\hat{\pi}_m \prod_{j=1}^p \hat{p}_{jm} * x_i^j (1 - \hat{p}_{jm})^{1-x_i^j}}{\sum_{m=1}^C \hat{\pi}_m \prod_{j=1}^p \hat{p}_{jm} * x_i^j (1 - \hat{p}_{jm})^{1-x_i^j}}$$

The software Latent Gold, version 4.5, was used for latent class model fitting.

2.2.2. Multiple Correspondence Analysis and Agglomerative Hierarchical Clustering. The second method used to identify structure in the data was agglomerative hierarchical clustering (AHC), which provides clusters from a given dissimilarity matrix (Benzécri, 1973). But, the original variables describing user's consumption behavior were coded as binary variable. It was necessary in a primary step to use multiple correspondence analysis (MCA) to produce factor projections. MCA is very popular in the French literature and has reached a high level of development and use (Lebart et al., 2000). It appears to be the counterpart of principal component analysis (PCA) for categorical data, used to detect and represent underlying structures in a dataset as points in a low-dimensional space.

MCA is an extension of correspondence analysis applied to the whole dataset, coded as binary variables called indicator matrix. Suppose that there are p variables, each variable j having J_j categories, with $J = \sum_{j=1}^p J_j$ denoting the total number of categories. The indicator matrix, denoted \mathbf{Z} is composed of J columns. The total inertia of the indicator matrix is

$$Inertia(\mathbf{Z}) = \sum_{j=1}^p \left(\frac{J_j - 1}{p} \right) = \frac{J - p}{p} = \frac{J}{p} - 1$$

Thus, the total inertia depends only on the average number of modalities per variables. In our case, the variables have all the same number of modalities ($\forall j, J_j = 2$) and therefore $Inertia(\mathbf{Z}) = 1$.

Since $J - p$ is the dimensionality of \mathbf{Z} , the average inertia per dimension, is $\frac{1}{p}$. In practice, the value $\frac{1}{p}$ serves as a threshold for deciding which axes are worth interpreting (analogous to the threshold of 1 for the eigen-values in PCA). The values in the remaining dimensions, therefore, tend to be small and may be dropped with minimal loss of information. As PCA, MCA could be used for dimensionality reduction or data table approximation in a lower dimension. With all axes, we reconstructed exactly the data matrix. If we dropped a part of the axes, we partially reconstructed it and implicitly assumed that the neglected part was "noise" similar to a random part of a model of reconstitution of the matrix data. To approximate the data table, we decided to retain a number of axes leading to at least 60% of the total inertia, even if some retained axes generate a proportion of inertia less than $\frac{1}{p}$.

In a second step, AHC with Ward's method (Ward, 1963), was applied on the data table approximation represented by the first MCA axes. Hierarchical clustering is a nested set of partitions represented by a dendrogram. The agglomerative algorithm begins with n subclusters, each containing a single data point, and at each stage merges the two most similar groups to form a new cluster. The algorithm proceeds until all the data are in a single cluster. Ward's method is appropriate for the clustering of points in Euclidean space (Lebart et al., 2000). Its aim is to minimize the total within-group sum of squares. The optimal number of clusters was determined visually by the best cut on the dendrogram: large changes in fusion levels were taken to indicate the best cut.

MCA and AHC were performed using SAS 9.2 software.

2.2.3. Comparison of Partitions and Stability. The n consumers of bromazepam were divided into k different response profiles ($k \leq 2^6$), defined from the p binary available variables previously described ($p = 6$). Therefore, each response profile contained a different number of consumers.

The two methods (LCA and AHC) were compared according to several criteria: number of clusters, concordance between clusters coming from both methods and stability over time. To select the number of clusters, BIC criterion was used for LCA, and mainly by visual analysis of the dendrogram for AHC.

To measure concordance between clusters, confusion matrix was constructed between partitions obtained with the two methods. Confusion matrix corresponds to a two-way frequency table with LCA partition and AHC partition. Then concordance between the two partitions was calculated using coefficients measures:

- a. Kappa coefficient is a measure of concordance between two qualitative partitions, taking into account the proportion of agreement due to chance (Cohen, 1960).
- b. Jaccard and Rand index measures the percentage of agreement between the two partitions (Hubert and Arabie, 1985). These coefficients have a value between 0 and 1, with 0 indicating that the two data clusters have a poor agreement and a value of 1 implies perfect agreement.

Coefficients of concordance were calculated on the number of users. For confusion matrix, results are also presented as response profiles in order to facilitate interpretation.

A pharmacological stability was expected between 2008 and 2009, since prescription guidelines were not modified during this time frame. To evaluate this stability over

time, each clustering method was performed in 2008 and in 2009. A confusion matrix was constructed including LCA clusters in 2009 and LCA clusters in 2008. Kappa coefficient was used to measure concordance between the two years. Since the number of consumers was different between the two years, this coefficient was calculated from the number of response profiles. The same reasoning was used for AHC.

To assess homogeneity of each partition, intra-class inertia was used. This overall measure of classes' homogeneity corresponds to average inertia of the C classes, weighted by the corresponding size.

3. RESULTS

3.1. Description

These samples include data from 40,644 bromazepam users in 2008 and 44,756 in 2009, which represents 53 responses profiles each year. With the 6 dichotomous observed variables, that described consumption behaviors, there were $2^6 = 64$ possible responses profiles; so, 11 were not represented in our samples. Table 1 shows characteristics of these users for the two years. In 2009, among these users, about 74% were women and average age was 62 years. More than four out of five times, the prescription was made by a general practitioner. Overconsumption proportion was low (1.2% of users had a CF greater than 1), as were doctor shopping (0.4%) and pharmacy shopping (1.3%). Nearly 40% of prescriptions were not in agreement with practices guidelines related to the therapeutic class of bromazepam and 6% were not in agreement with practices guidelines related to other classes of associated psychotropic drugs. In 2008, we observed similar proportions for all observed variables. Prevalence of consumption behaviors appears to be stable between the two years.

3.2. Latent Class Analysis

Using LCA, the best-fitting model was the 4-class model. For both years, local dependencies were detected for four pairs of items that were included as direct effects: "kind of prescribing physicians" with "doctor shopping," "prescription in agreement with practice guidelines relating to the therapeutic class" with "consumption factor" and with "doctor shopping," "prescription in agreement with practice guidelines relating to other classes,"

Table 1 Description of characteristics and consumption behaviors among bromazepam users in 2008 and 2009

	2008	2009
	$n = 40644$	$n = 44756$
Age (mean \pm std)	62.0 \pm 15.2	62.4 \pm 15.2
Female	73.7%	73.6%
Overconsumption	1.1%	1.2%
« Doctor shopping »	0.4%	0.4%
« Pharmacy shopping »	1.2%	1.3%
General practitioner prescription	85.9%	86.0%
Not in agreement to the therapeutic class	39.2%	38.1%
Not in agreement to other classes	7.2%	6.1%

Table 2 Description of latent class models after modal assignment – 2008 and 2009

	2008				2009			
	Class 1	Class 2	Class 3	Class 4	Class 1	Class 2	Class 3	Class 4
<i>Class repartition (%)</i>	58.0	33.1	8.6	0.4	61.0	30.6	8.1	0.4
Overconsumption (%)	0.0	1.4	4.4	76.6	0.2	1.3	4.0	79.8
« Doctor shopping » (%)	0.0	0.0	1.8	55.8	0.0	0.0	2.4	51.4
« Pharmacy shopping » (%)	0.5	0.7	3.6	96.8	0.5	0.9	3.9	95.6
General practitioner prescription (%)	90.6	100.0	1.7	51.3	90.3	100.0	1.2	57.9
Not in agreement to the therapeutic class (%)	0.0	95.0	88.0	73.4	0.0	100.0	88.7	79.8
Not in agreement to other classes (%)	0.0	12.8	34.0	24.0	2.2	7.3	29.4	21.3

and “consumption factor”. Table 2 shows the four clinical subtypes of users of bromazepam that were identified from latent class model after users assignment. Proportion of users in each class is given (class distribution) and proportion of each measured variable in each class. Prevalence were similar between both years, therefore we can do the same interpretation. To illustrate, we give here the results for 2009. Class 1 was the most prevalent subtype (61%), characterized by an absence of “doctor shopping” or “pharmacy shopping behaviors” and an absence of overconsumption behavior. The prescriptions of psychotropic drugs came mostly from general practitioners (90%) and were in agreement with the practice guidelines. Class 2 was also a prevalent group (31%), prescriptions stemmed from a general practitioner and were not in agreement with practice guidelines related to benzodiazepines. This class comprised users who could have developed a tolerance after a chronic use. This consumption could be at risk of abuse or dependence in the long term. Class 3 (8%) comprised individuals receiving psychotropic drugs associations with non-agreement of the prescription with the practice guidelines (89%). However this prescription more often stemmed from a specialist (99%). These users may suffer from a resistant or severe mental disorder requiring a larger association of psychotropic drugs not always in agreement with first line guidelines. Lastly, Class 4 was a minority subtype (0.4%). A substantial proportion of these individuals displayed “doctor shopping behavior” (51%), “pharmacy shopping behavior” (96%) and overconsumption behavior (80%). These behaviors are considered as fraudulent and suggest a compulsive use of bromazepam (Wainstein et al., 2011). Therefore, Class 1 was defined as “non-problematic users, Class” 2 as “at risk users,” Class 3 as “users with a probable mental disorder” and Class 4 as “compulsive users”. Similar proportions were determined in 2008.

3.3. Agglomerative Hierarchical Clustering

Using MCA, we retained the first three components that explain 60% of the variance and there was the largest jump between the third and the fourth eigenvalue. Then, AHC was performed on these three components, which were assumed to retain enough information. From dendrogram and statistical index, we retained four groups of users. Table 3 shows the description of the characteristics of the four classes determined by AHC method. For 2009, Class 1 (53%) represented general practitioner prescription, in agreement with practice guidelines. Class 2 (28%) represented general practitioner prescription with at least one association of benzodiazepines: all patients prescriptions were not in agreement with

Table 3 Description of clusters by agglomerative hierarchical clustering – 2008 and 2009

	2008				2009			
	Class 1	Class 2	Class 3	Class 4	Class 1	Class 2	Class 3	Class 4
<i>Class repartition (%)</i>	52.3	28.1	17.4	2.2	53.3	27.7	16.7	2.4
Overconsumption (%)	0.0	0.0	0.0	51.4	0.0	0.0	0.0	50.2
« Doctor shopping » (%)	0.0	0.0	0.0	17.0	0.0	0.0	0.0	18.1
« Pharmacy shopping » (%)	0.0	0.0	0.0	53.8	0.0	0.0	0.0	53.9
General practitioner prescription (%)	100.0	100.0	24.2	60.0	100.0	100.0	21.2	61.7
Not in agreement to the therapeutic class (%)	0.0	100.0	55.3	66.7	0.0	100.0	52.2	69.4
Not in agreement to other classes (%)	0.0	0.0	38.8	21.8	0.0	0.0	33.6	19.5

practice guidelines related to the therapeutic class. These two classes differ only on patients prescription and not from patients consumption behavior. Class 3 (17%) was characterized by users with a specialist prescription (79%) and not in agreement with practice guidelines (52% related to benzodiazepines and 34% related to other classes). As with previous classes, there was no overconsumption and doctor or pharmacy shopping behavior. Among consumers of Class 4 (2%), there were 50% of overconsumption, 18% of “doctor shopping” behavior, and 54% of “pharmacy shopping” behavior. Results were similar for both years of the study.

3.4. Comparison of Partitions and Stability

Four classes were obtained according to each method, and for both years of the study. These classes allowed to define different levels of consumption. However, there were some noticeable differences. Intra-class inertia was lower for AHC method: 1.2 against 2.7 for LCA. Therefore, AHC partition was more homogeneous. Especially in Classes 1 and 2 (Table 3), there is a very clear and exclusive ranking: prevalence of consumer behaviors are either 0% or 100%. In contrast, partition by LCA is more nuanced: prevalence of consumer behaviors are closest to 10% or 90%.

Tables 4 and 5 represent the confusion matrix between LCA and AHC, showing a different distribution of profiles according to the method. For example in 2009, the four LCA clusters contained 6, 5, 21 and 21, profiles whereas AHC clusters contained 1, 1, 6, and 45 profiles. In AHC, Classes 1 and 2 were more homogeneous, since all individuals have the same profile, but Class 4 was much more heterogeneous with 45 different profiles. For example, in 2009 (Table 5), AHC Class 1 represents 23,838 patients with the same profile: no overconsumption, no doctor shopping, no pharmacy shopping, prescription by a general practitioner, and in agreement with recommendations. AHC Class 2 represents 12,414 patients with no overconsumption, no doctor shopping, no pharmacy shopping, prescription by a general practitioner, in agreement with practice guidelines related to others classes of associated psychotropic drugs but not in agreement with practice guidelines related to the benzodiazepine class. This means that patients of Class 2 may receive simultaneously another benzodiazepine or hypnotic drug.

On the diagonal, there were profiles classified in the same way by both methods and therefore profiles “misclassified” were outside the diagonal. We observe that these misclassified profiles represent few individuals. Indeed, in 2009, half of the

Table 4 Confusion matrix between LCA partition and AHC partition (data from 2008) with number of responses profiles and number of users

		LCA clusters				Total
		Class 1	Class 2	Class 3	Class 4	
AHC clusters	Class 1	1 21236	0 0	0 0	0 0	1 21236
	Class 2	0 0	1 11435	0 0	0 0	1 11435
	Class 3	1 2218	2 1708	3 3145	0 0	6 7071
	Class 4	2 112	4 291	18 345	21 154	45 902
	Total	4 23566	7 13434	21 3490	21 154	53 40644

Kappa coefficient = 0.80; Rand indice = 0.89; Jaccard indice = 0.77.

Table 5 Confusion matrix between LCA partition and AHC partition (data from 2009) with number of responses profiles and number of users

		LCA clusters				Total
		Class 1	Class 2	Class 3	Class 4	
AHC clusters	Class 1	1 23838	0 0	0 0	0 0	1 23838
	Class 2	0 0	1 12414	0 0	0 0	1 12414
	Class 3	2 3246	1 970	3 3234	0 0	6 7450
	Class 4	3 197	3 305	18 369	21 183	45 1054
	Total	6 27281	5 13689	21 3603	21 183	53 44756

Kappa coefficient = 0.80; Rand indice = 0.88; Jaccard indice = 0.76.

profiles were considered as misclassified but they represented only 12% of the consumers. Most of non-concordant profiles are between Class 3 for LCA and Class 4 for AHC. This represent 18 different profiles, which correspond to 369 users in 2009 (Table 5). It is a mixture of profiles for which it is complicated to tell the difference between them. Indeed, the boundary between a user with a severity of mental disorder (Class 3) and a user with a compulsive behavior (Class 4) is sometimes difficult to define without additional data. Kappa coefficient indicated a good level of concordance between the two clustering methods (80%). Rand and Jaccard index confirms this result, with respectively 88% and 76% of agreement. Results in 2008 were similar.

Stability over time was represented on Table 6 for LCA and on table for AHC. In line with previous results, misclassified profiles were outside the diagonal. In LCA confusion matrix, only 4 over 53 profiles were not in the same class both years, and Kappa coefficient indicated a very good level of concordance (89%). For AHC, all profiles were classified in the same way in 2008 and 2009, so there was a perfect agreement (Kappa = 100%).

Table 6 Confusion matrix between LCA partition in 2008 and LCA partition in 2009 with number of responses profiles

		LCA clusters 2009				Total
		Class 1	Class 2	Class 3	Class 4	
LCA clusters 2008	Class 1	4	0	0	0	4
	Class 2	2	4	1	0	7
	Class 3	0	1	20	0	21
	Class 4	0	0	0	21	21
	Total	6	5	21	21	53

Kappa coefficient = 0.89.

Table 7 Confusion matrix between AHC partition in 2008 and AHC partition in 2009 with number of responses profiles

		AHC clusters 2009				Total
		Class 1	Class 2	Class 3	Class 4	
AHC clusters 2008	Class 1	1	0	0	0	1
	Class 2	0	1	0	0	1
	Class 3	0	0	6	0	6
	Class 4	0	0	0	45	45
	Total	1	1	6	45	53

Kappa coefficient = 1.00.

4. DISCUSSION

In this paper, we compared two clustering methods aimed at characterizing drug consumption behavior. Evaluation criteria were the number of clusters obtained by each method, clusters interpretation from a pharmacological perspective, and concordance between the two methods.

The same number of clusters were identified with both methods defining four clinical subtypes of bromazepam users. A good agreement was observed regarding the interpretation of the two first classes. This result indicates an overall consistency between these two clustering methods.

A high stability over time was observed, between 2008 and 2009, for both methods. AHC showed the highest performance regarding this criterion since a perfect concordance was observed: each consumption profile was affected to the same class in 2008 and 2009.

Four different levels of consumptions for each clustering method could be defined. Quantitatively, the consistency between these two methods was high, with 80% of agreement. But a blind interpretation of the results of each method showed several differences. In both cases, a first class was identified corresponding to an adequate consumption of the drug. AHC had the advantage of being more homogeneous, since only one consumer profile was represented: general practitioner prescription, in agreement with practices guidelines, no doctor or pharmacy shopping, and no overconsumption. The same observation can be made for the second class provided by each method. According to AHC partition, only users with a general practitioner prescription and not in agreement with practice guidelines related to benzodiazepines, represented Class 2. With LCA partition, this second

class was less homogeneous also including 1% of overconsumption and 7% of prescription not in agreement with other therapeutic classes. Heterogeneity appeared in Class 4 of the AHC with 45 different profiles (23 profiles with LCA). This class of the AHC does not seem to only characterize extreme deviant behaviors but include several types of consumer behavior: 18% of doctor shopping (51% with LCA), 54% of pharmacy shopping (96% with LCA), and 50% of overconsumption (80% with LCA). Indeed, these three variables (doctor and pharmacy shopping, overconsumption) were most relevant to define the patient's behavior while others variables rather characterized the prescription. Moreover, these variables also clearly underline possible deviant behavior. When these three deviant behaviors are jointly observed, such a pattern may be considered an extreme deviant behavior. LCA seems to allow a clearer identification of extreme deviant behavior in comparison to AHC and so, better quantifying the risk of stronger addiction (Wainstein et al., 2011). Non-concordant profiles (grouped in Class 4 with AHC but in class 3 with LCA) illustrate this particular point. Indeed looking more closely at these profiles, it could be noticed that 94% of them displayed only one deviant behavior which does not correspond to an extreme deviant behavior. Moreover, all patients in LCA Class 4 have at least one deviant behavior (only 82% in AHC). Proportion of patients with these three deviant behaviors is higher with LCA than with AHC (27% vs. 5%). This latter information is valuable to answer the need of the health authorities to characterize and distinguish deviant or extreme deviant behavior. Existing tools collect cases of drug abuse or pharmacodependence (notified by health professionals). These clustering methods can provide supplementary information: an estimate of the prevalence of pharmacodependence in real conditions of use.

From a statistical point of view, each of these clustering methods has advantages and limits. A major difference between AHC and LCA is that the latter provides an inferential approach. This means that a statistical model is postulated for the study population (Hagenaars and McCutcheon, 2002) and relies on some hypotheses, particularly local independence. Additionally, there are more formal adjustment criteria to make decisions about the number of clusters, as AIC or BIC criteria. LCA is a probability-based classification, which means cases are classified into clusters based upon membership probabilities (posterior probabilities) estimated directly from the model. There is a notion of error for class assignment with class probability and conditional probability. The greatest benefit of LCA is the opportunity to infer result to another population, from posterior probabilities. However, modal assignment is a limit of this type of model. Indeed, if two posterior probabilities are close for the same patient, this latter may be misclassified. LCA may require large computation times and may not be appropriate if the dataset contains many categorical variables. Also, explanatory variables were binary in our study, but if the number of modalities becomes important, interpretation of conditional probabilities may reveal more difficult.

AHC is a descriptive method that is hypothesis free. In contrast to LCA, decision about the number of clusters is based on graphical choice and pharmacological interpretation and not on a statistical index (as BIC). According to our results, it is a very stable method over time. A posteriori, a sensitivity analysis was performed using K-means algorithm, a nonhierarchical clustering method. For this algorithm, number of classes must be defined a priori. In a first time, the four clusters centers were initialized randomly. Results were unstable: they varied depending on the starting values. In a second step, this algorithm was applied to assess the robustness of the AHC. Cluster centers defined by the AHC were used as initial value. No change was observed compared to AHC partition: classes remain stable by applying a nonhierarchical analysis. This methodology validates stability and

homogeneity of AHC. However, this partition defined by AHC concerns a specific sample and there is no notion of statistical inference or probability. As a consequence, these results cannot be generalized and do not allow classification of new individuals. If the aim is to reclassify individuals, an additional step is required after AHC. Indeed, from classes defined by AHC, we can use supervised classification methods on a new sample, as discriminant analysis. This point is an advantage for LCA that is jointly a clustering and classification method.

This study is performed on a single drug, so it is not possible to generalize these results. To continue this work, it would be interesting to apply these methods to other psychotropic drugs, in collaboration with pharmacological experts. This could confirm additional contribution of LCA for defining classes, and especially the identification of extreme behavior. Simulation studies could be a possibility to explore more thoroughly the properties of the two methods.

Several limits inherent to databases could be taken in consideration. A first limitation is representativeness of the sample that excludes farmers and independent professions. These social categories may have a different behavior with regard to the consumption of psychotropic drugs. However, the aim of this study was to compare two methods, and they are applied to the same population. A second limitation is that available variables were related to observed behaviors and not to clinical variables. Definition of explanatory variables can also be a source of error. Data of doctor or pharmacy shopping were censored because we do not have the entire history of each patient. Therefore, there was an underestimation of doctor shopping or pharmacy shopping. Moreover, the CF threshold was taken to be equal to one and this choice is possibly not optimal (Bellanger et al., 2013). Measure of benzodiazepine compliance could be improved to take into account concomitance between dispensing. But it is one of the limits of the database that contains only aggregated data. And variables used for definition of consumer behavior were binary, causing a waste of information. To keep all information, a latent profiles model could be used; it is a latent variable model with categorical latent variable and continuous observed variables. Another axis of research, which would be interesting, would be to apply latent transition analysis, the longitudinal version of LCA. This method could assess evolution of consumer's profiles over time and transitions between latent classes.

To conclude, in our context, we observed that the main interest of AHC is higher stability. It is an attractive method for a descriptive work and provides homogeneous classes. LCA constitutes an inferential approach and provides the possibility of reclassification of individuals using the same model. In a pharmacodependence approach, an interesting matter is to characterize extreme deviant behavior and LCA seems to allow identifying them more accurately.

REFERENCES

- Agrawal, A., Lynskey, M., Madden, P., et al. (2007). A latent class analysis of illicit drug abuse/dependence: Results from the national epidemiological survey on alcohol and related conditions. *Addiction* 102(1):94–104.
- Anderberg, M. (1973). *Cluster Analysis for Applications*. New York: Academic Press.
- Bellanger, L., Victorri-Vigneau, C., Pivette, J., Jolliet, P., Sébille, V. (2013). Discrimination of psychotropic drugs over-consumers using a threshold exceedance based approach. *Statistical Analysis and Data Mining* 6(2):91–101.
- Benzécri, J. (1973). *L'analyse des données*. Paris: Dunod.

- Billioti de Gage, S., Begaud, B., Bazin, F., Verdoux, H., Dartigues, J., Peres, K., Kurth, T., Pariente, A. (2012). Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ* 27:345–57.
- Briot, M. (2006). Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé. Rapport sur le bon usage des médicaments psychotropes. Technical report, Assemblée nationale.
- Cadet-Taïrou, A., Gandilhon, M., Toufik, A., et al. (2008). Highlights from 2006 and initial observations from 2007. The eighth national report from the recent trends and new drugs system (trend). Technical report, Saint-Denis: OFDT.
- Cavalié, P., Richard, N. (2012). Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. Technical report, Saint-Denis: ANSM.
- Chung, H., Flaherty, B., Schafer, J. (2006). Latent class logistic regression: application to marijuana use and attitudes among high school seniors. *Journal of the Royal Statistical Society: Series A (Statistics in Society)* 169(4):723–743.
- Cohen, J. (1960). A coefficient of agreement for nominal scales. *Educational Psychology Measurement* 20:37–46.
- Frauger, E., Thirion, X., Chanut, C., et al. (2003). Misuse of trihexyphenidyl (artane[®], parkinane[®]): Recent trends. *Thérapie* 58(6):541–547.
- Frauger, E., Pradel, V., Natali, F., et al. (2006). Misuse of clonazepam (rivotril[®]): Recent trends. *Thérapie* 61(1):49–55.
- Gasquet, I., Nègre-Pagés, L., Fourrier, A., et al. (2005). Usage de psychotropes et troubles psychiatriques en France: Résultats de l'étude épidémiologique esemed/mhedeA 2000/(esemed) en population générale. *Encephale* 31:195–206.
- Hagenaars, J., McCutcheon, A. (2002). *Applied Latent Class Analysis*, 1st ed. Cambridge, UK: Cambridge University Press.
- Hubert, L., Arabie, P. (1985). Comparing partitions. *Journal of Classification* 2(1):193–218.
- Kendler, K., Ohlsson, H., Sundquist, K., Sundquist, J. (2013). A latent class analysis of drug abuse in a national Swedish sample. *Psychological Medicine* FirstView:1–10.
- Latry, P., Martin-Latry, K., Labat, A., Molimard, M., Peter, C. (2010). Use of principal component analysis in the evaluation of adherence to statin treatment: A method to determine a potential target population for public health intervention. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 25(4): 528–533.
- Lebart, L., Piron, M., Morineau, A. (2000). *Statistique Exploratoire Multidimensionnelle*. 3rd ed. Paris: Dunod.
- Magidson, J., Vermunt, J. (2004). *The Sage Handbook of Quantitative Methodology for the Social Sciences*. Thousand Oaks, CA: Sage.
- McCutcheon, A. (1987). *Latent Class Analysis*. Newbury Park, CA: Sage.
- Nylund, K., Asparouhov, T., Muthén, B. (2007). Deciding on the number of classes in latent class analysis and growth mixture modeling: A Monte Carlo simulation study. *Structural Equation Modeling: A Multidisciplinary Journal* 14(4):535.
- Owen, A., Videras, J. (2006). Reconsidering social capital: A latent class approach. *Empirical Economics* 37:555–582.
- Reboussin, B., Song, E., Shrestha, A., et al. (2006). A latent class analysis of underage problem drinking: Evidence from a community sample of 16–20 year olds. *Drug and Alcohol Dependence* 83(3):199–209.
- Verdoux, H., Lagnaoui, R., Begaud, B. (2005). Is benzodiazepine use a risk factor for cognitive decline and dementia? A literature review of epidemiological studies. *Psychological Medicine* 35:307–315.
- Wainstein, L., Victorri-Vigneau, C., Sébille, V., et al. (2011). Pharmacoepidemiological characterization of psychotropic drugs consumption using a latent class analysis. *International Clinical Psychopharmacology* 26(1):54–62.
- Ward, J. (1963). Hierarchical grouping to optimize an objective function. *Journal of the American Statistical Association* 48:236–244.

III.1.3 Synthèse

Intérêt de cette comparaison

La classification ascendante hiérarchique est une méthode largement utilisée en pharmaco-épidémiologie (paragraphe I.4.1), et notamment en France dans le contexte de caractérisation de la consommation de médicaments à partir des bases de données de l'Assurance Maladie. Au niveau international, l'analyse en classes latentes est une méthode de référence dans le champ de l'addiction aux drogues ou aux médicaments (paragraphe I.4.2) permettant de définir des typologies de consommateurs et ainsi orienter les campagnes de prévention. Ces deux méthodes statistiques sont donc appliquées dans des contextes très proches et avec des objectifs similaires.

Notre objectif étant d'estimer la prévalence des différents profils de consommateurs de médicaments psychotropes, et en particulier d'identifier les consommations problématiques, nous nous sommes intéressés à ces méthodes : quels sont les avantages de l'une ou l'autre ? Peuvent-elles être complémentaires ? Pour tenter de répondre à ces questions, nous avons analysé à nouveau une partie des données utilisées lors d'une étude antérieure ayant pour objectif de caractériser la consommation de trois médicaments psychotropes : bromazépam, paroxétine et zolpidem (46).

Apports de l'analyse en classes latentes

L'apport principal de la LCA est la notion de probabilité : notamment la probabilité *a posteriori* qu'un individu avec un profil de consommation particulier appartienne à une classe latente donnée. Cette probabilité permet d'estimer la « chance » pour chaque patient d'appartenir à une classe ou une autre sans pour autant l'affecter à une seule classe. Cet aspect est important puisqu'il reflète mieux la réalité : certains profils de consommation sont difficilement classables, même par des experts dans le domaine. En parallèle de ce travail de comparaison, nous avons fait l'expérience suivante : nous avons transmis à plusieurs pharmacologues la description des quatre classes obtenues pour les consommateurs de bromazépam (très proche avec les deux méthodes) ainsi que la liste des profils discordants entre les deux méthodes, et nous leur avons demandé de les classer. Il est apparu qu'il était difficile d'obtenir un consensus pour ces profils particuliers (qui représentent généralement très peu d'individus).

Ces probabilités *a posteriori* peuvent également permettre d'extrapoler les résultats à une population plus large.

Limites pour la définition des comportements de consommation

Les définitions des *proxy* utilisés pour définir les profils de consommation peuvent être contestables :

- Nous avons choisi d'inclure dans le modèle uniquement des variables binaires qui ont nécessité le choix de seuils (surconsommation, nomadisme) et ont donc entraîné une perte d'information. Cependant, cette perte d'information nous a paru relative par rapport aux bénéfices en termes d'interprétation du modèle.
- Dans la classe des consommateurs « non problématiques » certains consommateurs ont seulement deux délivrances au cours de la période de suivi : peut-on vraiment les considérer comme des consommateurs de la substance étudiée ?
- On considère qu'un patient bénéficie d'un suivi spécialisé lorsqu'au moins une délivrance émane d'un spécialiste : si un patient obtient une seule délivrance émanant d'un spécialiste sur un suivi d'un an, complété par des délivrances émanant d'un médecin généraliste, peut-on vraiment considérer qu'il bénéficie d'un suivi spécialisé ?
- Pour évaluer la conformité entre la consommation observée et les recommandations officielles nous avons défini deux variables de « conformité aux recommandations ». Ces variables correspondent en réalité plutôt à une sévérité de pathologie et/ou une difficulté de prise en charge. Selon les recommandations officielles, en cas de problème (inefficacité, intolérance) avec l'antidépresseur primo-prescrit, un changement de molécule est conseillé voir une association avec un autre antidépresseur. Ces variables ont été travaillées et affinées, il s'agit en effet d'une non-conformité si nous sommes dans le cadre d'une primo prescription d'un nouvel épisode dépressif.
- De plus, la présence d'autres molécules est évaluée sur l'ensemble de la période de suivi, sans prendre en compte la prise concomitante de ces différents traitements.

Limites méthodologiques

D'un point de vue méthodologique, la limite principale de ce premier travail est vraisemblablement son application dans un contexte très restreint (données de délivrances de l'Assurance Maladie qui ne correspondent pas forcément à une réelle consommation) et sur un seul jeu de données, non nécessairement reproductible.

L'apport était néanmoins intéressant dans notre contexte spécifique nous permettant de prendre des décisions sur les choix méthodologiques pour les travaux de recherche suivants (application de la LCA pour la comparaison des molécules zolpidem et zopiclone). Cependant, la généralisation de ces résultats n'est pas possible à partir de cette unique comparaison. Une étude de simulation aurait pu apporter des résultats plus généraux sur la comparaison de ces deux méthodes de classification.

Une étude, publiée en 2015, a réalisé des simulations dans le but de comparer trois méthodes de classification : classification ascendante hiérarchique, classification k-means and analyse en classes latentes (171). Ces classifications sont appliquées à partir de variables binaires et pour de petits échantillons (simulation de jeux de données entre 20 et 500 observations). Les résultats indiquent que ces trois méthodes permettent d'obtenir des partitions similaires.

III.2 Caractérisation de la consommation de zolpidem et zopiclone

III.2.1 Résumé

Ce deuxième travail est une application de l'analyse en classes latentes ayant pour objectif la comparaison des molécules zolpidem et zopiclone en termes de modalités de consommation.

Pour chaque molécule, des sous-groupes de consommateurs avec des caractéristiques similaires sont identifiés parmi la population des consommateurs réguliers. Pour le zolpidem, quatre sous-groupes sont caractérisés : 1) des consommateurs « non problématiques » (prescription en médecine générale, pas de nomadisme médical ou pharmaceutique, conformité avec les recommandations concernant les associations d'hypnotiques, plus faible taux de surconsommation, peu de pathologies mentales associées) 2) des consommateurs qui pourraient avoir développé une tolérance aux effets hypnotiques (non-conformité avec les recommandations concernant les associations d'hypnotiques, prévalence élevée de troubles psychiatriques associés) avec une prescription en médecine générale 3) des consommateurs qui pourraient avoir développé une tolérance aux effets hypnotiques (non-conformité avec les recommandations concernant les associations d'hypnotiques, prévalence élevée de troubles psychiatriques associés) avec une prescription en médecine spécialisée 4) des consommateurs problématiques (développement de comportement de fraude, utilisation excessive, non adéquation avec les recommandations). Pour le zopiclone, on retrouve les trois premiers sous-groupes mais la classe des consommateurs problématiques n'est pas identifiée.

Cette analyse suggère l'existence de comportements d'abus et de dépendance pour la consommation de la molécule zolpidem, mais non mis en évidence pour la molécule zopiclone. L'analyse en classes latentes permet ici de différencier deux molécules à partir de comportements de consommation.

III.2.2 Publication n°2 - « Pharmacoepidemiological characterisation of zolpidem and zopiclone usage »

Victorri-Vigneau C, Feuillet F, Wainstein L, Grall-Bronnec M, Pivette J, Chaslerie A, Sébille V, Jolliet P (2013) Pharmacoepidemiological characterisation of zolpidem and zopiclone usage. *Eur J Clin Pharmacol.* 69(11): 1965-72

Pharmacoepidemiological characterisation of zolpidem and zopiclone usage

Caroline Victorri-Vigneau · F. Feuillet · L. Wainstein ·
M. Grall-Bronnec · J. Pivette · A. Chaslerie · V. Sébille ·
P. Jolliet

Received: 18 April 2013 / Accepted: 1 July 2013 / Published online: 23 July 2013
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Abstract

Purpose Zolpidem and zopiclone are two widely used non-benzodiazepine hypnotics whose usage seems to be associated to pharmacodependence. However, to our knowledge, there has as yet been no published epidemiological study which has compared their abuse or dependence potential. We used a pharmacoepidemiological approach to identify and characterise zolpidem and zopiclone users in real life situations.

Methods Regular users of zolpidem or zopiclone were identified in the database of a French regional health insurance organisation. A latent class analysis (LCA) was used to identify different subgroups of users of these two hypnotics.

Results The study cohort comprised 25,168 patients who regularly used zolpidem and 21,860 who regularly used zopiclone. The results of the latent class analysis, which enables subgroups with similar patterns of response to be identified, revealed four clinical subtypes of users of zolpidem: non-problematic users,

users with associations with hypnotics/anxiolytics or with associated mental disorders, and problematic users. Only three subgroups were identified for zopiclone, and LCA did not discriminate a special class of problematic users for this drug.

Conclusion Our analysis indicates that there is a subclass of zolpidem user suggestive of abuse; this was not the case for zopiclone. This methodology is very interesting because it allows analysis of databases and determination of a specific signature of drugs potentially leading to abuse or dependence.

Keywords Zolpidem · Zopiclone · Pharmacodependence · Abuse · Pharmacoepidemiology

Introduction

Zolpidem and zopiclone are non-benzodiazepine hypnotics which bind to the benzodiazepine binding site on the gamma-aminobutyric acid-A receptors. These drugs are short-acting hypnotics which are clinically effective, safe and well tolerated, and they also have favourable pharmacokinetic profiles for use as hypnotics (rapidly absorbed and eliminated); all of these properties have contributed to their popularity. They have the same indications: occasional or transitory insomnia. They are thought to be safer drugs than benzodiazepines based on the results of initial clinical trials which reported no evidence of abuse or dependence potential [1].

To the contrary, the World Health Organisation (WHO) considered that the frequency of zolpidem abuse and dependence is similar to that of benzodiazepine and on July 15 2002 transferred zolpidem, but not zopiclone, to the list of Schedule IV drugs of the 1971 Convention (for drugs which induce dependence, similar to benzodiazepines) [2, 3]. In France, the package information for zolpidem and zopiclone was comprehensively modified by the health authorities in 2004. Specifically, this information for both drugs now includes the

C. Victorri-Vigneau · L. Wainstein · P. Jolliet
Department of Clinical Pharmacology, Center for Evaluation and Information on Pharmacodependence, Nantes University Hospital, Nantes, France

C. Victorri-Vigneau · F. Feuillet · L. Wainstein ·
M. Grall-Bronnec · V. Sébille · P. Jolliet
EA4275 Biostatistics, Pharmacoepidemiology and Subjective Measures in Health Science, Nantes University, Nantes, France

F. Feuillet · V. Sébille
Biometric Platform, Nantes University Hospital, Nantes, France

J. Pivette · A. Chaslerie
Regional Department of Health Insurance Medical Service of Pays de la Loire, Nantes, France

C. Victorri-Vigneau (✉)
Service de Pharmacologie Clinique, Institut de Biologie,
9, quai moncoussu, 44093 Nantes cedex, France
e-mail: caroline.vigneau@chu-nantes.fr

sentence: “A pharmacodependence may materialise even at therapeutic doses, and/or for subjects who do not show an individualised risk factor”.

Pharmacodependence is a situation characterised by the loss of control over self. The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV (DSM-IV) defined seven criteria for qualifying a pharmacodependent situation: (1) tolerance; (2) withdrawal; (3) taking the substance often in larger amounts or over a longer period than was intended; (4) persistent desire or unsuccessful efforts to cut down or control substance use; (5) spending a great deal of time in activities necessary to obtain or use the substance or to recover from its effects; (6) giving up social occupational or recreational activities because of substance use; (7) continuing the substance use with the knowledge that it is causing or exacerbating a persistent or recurrent physical or psychological problem. A patient who meets at least three of these seven criteria can be diagnosed to have pharmacodependence syndrome.

Despite evidence of this risk, very few pharmacoepidemiological studies assessing the use of zolpidem and zopiclone in real life conditions have been carried out. The French authorities have highlighted that the lack of pharmacoepidemiological studies is currently an obstacle to the implementation of effective measures to reduce psychotropic drug use and associated risks [4].

Within this framework, we carried out a pharmacoepidemiological study aimed at identifying and characterising groups of regular users of zolpidem and zopiclone in real life conditions.

Methods

Population

Most French residents are affiliated to a general health insurance scheme which partly reimburses consultation fees and pharmaceutical expenses to patients. This health insurance system covers 87 % of the French general population. In France, hypnotics have to be prescribed for 28 days (maximum), they can be delivered for a 28-day period (maximum) and they are reimbursed. All reimbursements in France are registered on extensive prescription databases. Such databases can be used by researchers to study (sub)populations who have received a specific drug, and in the past they have been used to assess drug dependence potential [5–12].

In our study we identified patients who had received at least one dispensation for zolpidem or zopiclone between February and July 2010 (6-month period) from among the population affiliated to the general health insurance scheme of the Pays de la Loire region. Thus, our study comprised two populations, one for each studied drug, which were similarly selected.

Selection of the studied populations: regular users of studied drug

We selected all regular users (whatever their treatment period during the study period) exposed to zopiclone or zolpidem.

To characterise a regular user of one of these hypnotics, two criteria had to be met.

- The number of times which the patient was dispensed the drug was equal to or higher than the number of times that the drug needed to be dispensed to provide the drug during the treatment period. The theoretical number of dispensing has been defined by the time of dispensing (measured in number of days as the difference between the date of the last delivery of each drug and the date of the first delivery of the drug) divided by 56. Indeed, pharmacies in France may not dispense quantities which cover more than 28 days of prescription at each presentation of the patient. In the case of half-pill use, the patient will have to go to the pharmacist every 56 days.
- The estimate of the average daily dose should be 5 mg for zolpidem and 3.75 mg for zopiclone (half a DDD) or more. These doses are equivalent to the smaller one which refers to half-pills per day and correspond to a medication possession ratio (MPR) which is calculated as the number of days of supply obtained excluding last refill divided by the number of days between the first and last dispensing of 0.5.

Application of these two criteria enable persistency to be evaluated as a function of the MPR and as a function of the gaps between refills. As such individuals can be approached whose prescriptions are not in agreement with the approval recommendations that specify “occasional or transitory insomnia”.

“Occasional usage” is considered here to describe the drug use of patient who has had the drug dispensed only once or who did not meet at least one criterion described previously.

Assessment of zolpidem and zopiclone usage

The database provides information on patients, prescribing physicians, pharmacies which have delivered the studied drug, number of dispensations and dosage of dispensing drugs.

Six categorical variables have been created in the database to identify usage behaviours:

1. Prescribing physicians:
 - drugs can be prescribed by general practitioners or by specialists.
2. Doctor shopping:
 - patient behaviour characterised by the patient consulting with several physicians who prescribe the study drug during the same time frame. The threshold for doctor

shopping was defined by the patient consulting more than three different prescribing physicians during the 6-month study period.

3. Pharmacy shopping:

this patient behaviour is characterised by the patients consulting several pharmacies which deliver the study drug during the same time frame. The threshold for pharmacy shopping was defined by the patient visiting more than three different pharmacies delivering the study drug during the 6-month study period.

4. Excess use:

The excess use was defined by a MPR > 1.

5. Agreement with French practice guidelines concerning hypnotics:

doctors did not adhere to practice guidelines if a patient had received, in addition to zolpidem or zopiclone, any other anxiolytic–hypnotic drug over the same period (simultaneous use).

6. Associated psychiatric disorders:

mental disorders were characterised by the dispensation of at least one thymoregulator and/or at least one neuroleptic and/or at least one opioid maintenance therapy (buprenorphine or methadone) and/or at least two deliveries of antidepressant drugs during the 6-month study period.

Statistical analysis: latent class analysis

Subpopulations of zopiclone or zolpidem users were identified by latent class analysis (LCA) which can be used to identify subgroups with similar patterns of response [13]. LCA uses categorical data to classify individuals into groups, corresponding to the latent classes. The objective of LCA is to find the smallest number of groups that best describe the associations among a set of observed indicators. In LCA, the number of classes is determined by the Bayesian information criterion (BIC) which is then used to compare and select models. We fitted 1-class to 6-class models for each drug and selected the model with the lowest BIC value. For this purpose, we used the Latent Gold (ver. 4.5) software. (Statistical Innovations, Belmont, MA)

LCA is characterised by two parameters: (1) the probability of being in each class, which provides an estimate of the prevalence of each latent class; (2) the conditional response probability, corresponding to the probability that an individual in a given class will show some particular usage behaviour. This method has already been used in the field of dependence [12, 14–16]. The main difference between agglomerative hierarchical clustering and LCA is that the latter provides an inferential approach and it produces a probability-based classification.

LCA used the six created variables to assess usage of the study drugs. Sociodemographic characteristics and quantitative variables were introduced as covariates, but they do not participate in the construction of the model. To describe the

association between latent classes and these covariates, we calculated means and standard deviations (SD) (or proportions) weighted on posterior probability for each covariate in each latent class. Analysis of variance or chi-square tests were used to compare means or proportions, respectively.

Results

Description of populations

Zolpidem During the study period, 61,636 individuals received at least one dispensation of zolpidem, of whom 25,168 (40.8 %) were categorised as regular users according to our criteria. Characteristics of the population of regular zolpidem users were: (1) an average age of 63.7 years, (2) predominance of women ($n=17,716$; 70.4 % of population); (3) prescribing doctors were mainly general practitioners (78.3 %, $n=19,703$); (4) 31.2 % ($n=7,843$) of patients had a MPR > 1 (average MPR 0.97, range 0.5–56). A very small proportion of patients were identified as “doctor shopping” (0.99 %, $n=249$) and “pharmacy shopping” (2.1 %, $n=526$). The number of different pharmacies who had dispensed zolpidem to a patient reaches 55, and 50.5 % ($n=12,719$) of patients were dispensed another benzodiazepine over the study period. Among this population, 46.1 % ($n=11,596$) of the patients presented an associated psychiatric disorder.

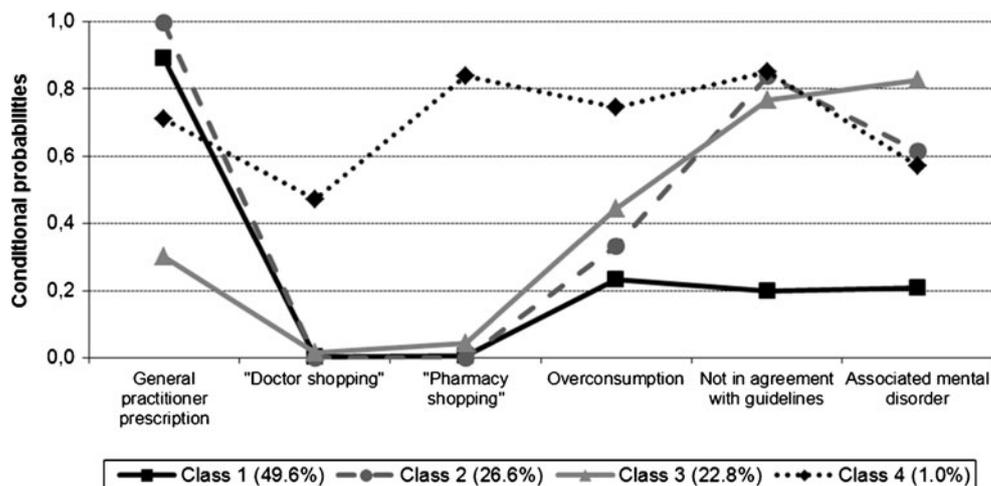
Zopiclone During the study period, 46,152 individuals received at least one dispensation of zopiclone, of whom 21,860 (47.4 %) were categorised as regular users according to our criteria. Characteristics of the population of regular zopiclone users were: (1) average age of 63.8 years; predominance of women ($n=13,999$; 64 % of population); (3) prescribing doctors were mainly general practitioners (71.7 %, $n=15,670$); (4), 32.8 % ($n=7,174$) of patients had a MPR > 1 (average MPR 0.98, range 0.5–42). A very small proportion of patients were identified as “doctor shopping” (1.1 %, $n=247$) and “pharmacy shopping” (1.7 %, $n=367$). The number of different pharmacies who had dispensed zopiclone to a patient reaches 27, and 49.9 % ($n=10,899$) of patients were dispensed another benzodiazepine over the study period. Among this population, 51.2 % ($n=11,184$) of the patients presented an associated psychiatric disorder.

Latent class analysis

Zolpidem The best fitting model was a four-class model using the BIC. The characteristics of each latent class are presented graphically in Fig. 1. Descriptions of covariate characteristics of individuals assigned to each class are given in Table 1.

We identified four clinical subtypes of zolpidem users. Class 1 is the most prevalent (50 %) subtype and is characterised by

Fig. 1 Estimated probabilities in the four latent class model of zolpidem users



the absence of a doctor or pharmacy shopping and a prescription provided by a general practitioner prescription (89 %). Users in this group conform with the guidelines; they have the lowest rate of excess use and associated psychiatric disorders. They are older than individuals of other classes, and they have a lower number of drug dispensations during the period. Average daily dose is also the lowest of all the classes. Class 2 represents the second most prevalent class (27 %). Women are more highly represented in this class than in the other classes. The main differences between class 1 and class 2 individuals is that the latter do not conform with the guidelines (84 %) and 62 % present an associated mental disorder. In comparison with class 2, class 3 is characterised by prescriptions stemmed essentially from specialists (70 %). In this class, the number of dispensations is higher than that in class 1 and 2, as is average daily dose. Class 4 is a minority subtype (1 %). A large proportion of the

individuals in this class showed doctor shopping behaviour (47 %), pharmacy shopping behaviour (84 %), and excess use behaviour (75 %). Compared to the other classes, class 4 individuals are younger, average daily dose is higher (average MPR 2.1) and the number of dispensations is twofold higher [10.8 (class 4) vs. nearly 5 (other classes)].

Zopiclone The best fitting model was a three-class model using the BIC. The characteristics of each latent class are presented graphically in Fig. 2. Descriptions of covariate characteristics of individuals assigned to each class are given in Table 2.

Class 1 is the most prevalent (60 %) and comprises individuals whose prescriptions stemmed from general practitioners (85 %), with a low rate of excess use and non-agreement with guidelines; the usage by these patients was not associated with a doctor or pharmacy shopping behaviour. Individuals from

Table 1 Description of characteristics of the four latent classes^a of zolpidem users

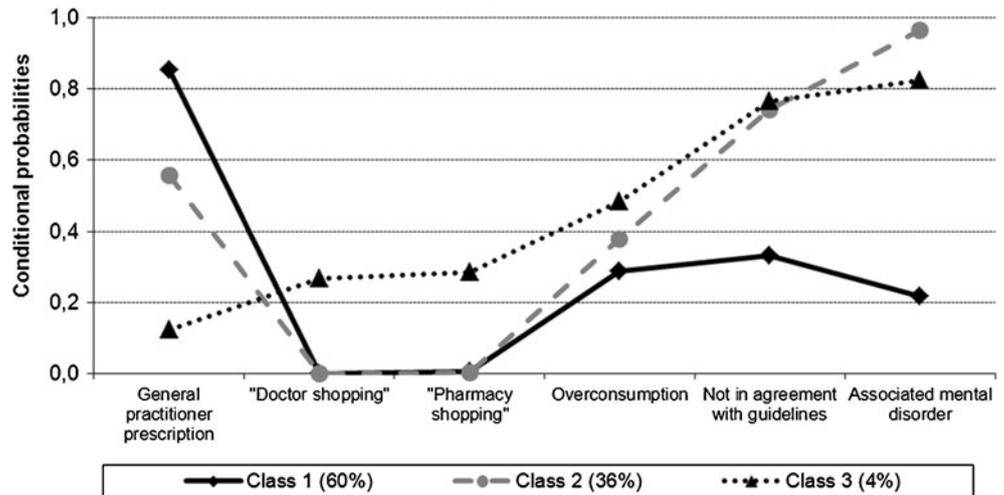
Model characteristics	Class 1	Class 2	Class 3	Class 4	P value
Class probability	0.496	0.266	0.228	0.01	
Gender					<0.0001
Male (%)	31.25	26.13	30.16	27.88	
Female (%)	68.75	73.87	69.84	72.12	
Age (years)	66.37 (10.94)	63.52 (8.26)	58.59 (7.93)	49.93 (1.56)	<0.0001
Number of prescribing physicians	1.24 (0.35)	1.17 (0.22)	1.69 (0.35)	3.36 (0.24)	<0.0001
Number of pharmacies which delivered zolpidem	1.28 (0.41)	1.30 (0.28)	1.53 (0.45)	5.29 (0.49)	<0.0001
Number of zolpidem prescriptions dispensed	4.19 (1.26)	4.56 (0.98)	5.02 (1.11)	10.79 (0.99)	<0.0001
Daily dose (mg/day)	8.98 (5.41)	9.67 (2.96)	10.75 (3.67)	20.91 (2.36)	<0.0001
MPR	0.90 (0.54)	0.97 (0.30)	1.08 (0.37)	2.09 (0.24)	<0.0001

MPR, Medication possession ratio

Data are presented as weighted means, with the standard deviation (SD) given in parenthesis for quantitative variables and as weighted proportions for categorical variables

^a See text for description of latent classes for zolpidem

Fig. 2 Estimated probabilities in the three latent class model of zopiclone users



this class are older than those in other classes. Class 2 (36 %) is characterised by the highest rates of non-agreement with guidelines and of associated psychiatric disorder. Class 3 is a minority subgroup (4 %). Individuals are characterised by a specialist follow-up (88 %). Individuals of this group are the only ones to display doctor shopping behaviour (27 %) and pharmacy shopping (29 %). This class has the highest rate of excess use. Non-agreement with guidelines and associated psychiatric disorder are comparable with those of class 2.

Discussion

The aim of this study was to identify and characterise groups of users of zolpidem and zopiclone in real life conditions in order to identify a potential difference in drug abuse between these two drugs.

Any evaluation of abuse and pharmacodependence is difficult for a number of reasons. Prior to drug approval, only clinical trial data are available. However, clinical trials have limited follow-up periods and sample size, and they exclude patients displaying risk factors for abuse or pharmacodependence, all conditions which do not allow abuse behaviours to be identified. Post-approval surveillance, which collects spontaneous notifications from healthcare professionals, also does not enable quantification of this risk. There is a strong need for pharmacoepidemiological tools to identify specific behaviours and estimate their prevalence. Health insurance databases are important sources of public health information on patients in normal settings and therefore possibly presenting with several conditions and receiving various treatments. Such databases have, however, a number of limitations. First, although they are based on drug reimbursement data, they might not reflect actual usage. Indeed, the delivered drug may not be consumed and may eventually be given away or sold

Table 2 Description of characteristics of the three latent classes^a of zopiclone users

Model characteristics	Class 1	Class 2	Class 3	P value
Class probability	0.60	0.36	0.04	
Gender				<0.0001
Male (%)	36.91	33.98	39.82	
Female (%)	63.09	66.02	60.18	
Age (years)	66.77 (12.47)	59.93 (10.55)	54.10 (3.34)	<0.0001
Number of prescribing physicians	1.25 (0.39)	1.44 (0.37)	2.54 (0.29)	<0.0001
Number of pharmacies which delivered zopiclone	1.28 (0.45)	1.35 (0.37)	2.52 (0.40)	<0.0001
Number of zopiclone prescriptions dispensed	4.45 (1.43)	4.84 (1.18)	6.34 (1.00)	<0.0001
Daily dose (mg/day)	7.06 (3.86)	7.64 (3.47)	9.26 (1.76)	<0.0001
MPR	0.94 (0.52)	1.02 (0.46)	1.23 (0.24)	<0.0001

Data are presented as weighted means, with the SD given in parenthesis for quantitative variables and as weighted proportions for categorical variables

^a See text for description of latent classes for zolpidem

again. We therefore measured buying patterns. Secondly, such databases lack clinical and sociodemographical data, which limited our ability to define the classes determined by LCA. For example, we were unable to determine which factors could have influenced the prescribers' choice of medication. Allocation of the treatment is certainly linked to patient's comorbidity or history. Thirdly, databases have no information on the illicit use of drugs by patients. Despite these limitations, health insurance databases still provide the best reflection of drug usage in real conditions among the French general population [17, 18].

Our data analysis identified variables that suggest abuse and/or dependence. In the case of fraudulent behaviour, patients switch from one pharmacy to another to obtain their drug of choice. For zolpidem, we observed that for zolpidem, the number of different pharmacies who have dispensed the drug to a patient reaches 55 versus 27 different pharmacies for zopiclone. We found "pharmacy shopping" behaviour to be higher for zolpidem than for zopiclone (2.1 vs. 1.7 %, respectively). Moreover the MPR reached higher values for zolpidem (some patients receiving about 56-fold the MPR) than for zopiclone (42-fold) even if the excess use behaviour seemed to be less frequent: MPR>1 for 31.1 and 32.8 % of zolpidem and zopiclone patients, respectively.

The LCA used six variables linked to usage behaviours. Transformation of the original variables, especially dichotomization, could have caused a loss of information. Nevertheless, the application of these variables considerably improved our interpretation of prescription and usage behaviour. Two of our variables are linked to the severity of mental disorder: general practitioner prescription and associated psychiatric disorder. Two others variables are linked with transgression behaviour: "doctor shopping" and "pharmacy shopping". These behaviours, even if they are legally possible in France, are generally linked to fraudulent behaviours. Agreement with guidelines and excess use, however, are more difficult to interpret through database information.

There is an obvious link between the use of excessive doses of psychotropic drugs and potential drug dependence/addiction. Excess use is one of the terms in the DSM-IV definition of drug dependence. However, affirming a case of pharmacodependence requires a clinical approach that takes into account several aspects. Nevertheless, we can hypothesize that very high dosage is linked to tolerance and difficulties to stop treatment, both of which are terms of the DSM-IV definition for drug dependence.

Non-agreement with guidelines can indicate an insufficient efficacy of hypnotic or drug dependence.

In 1991 a first set of rules put a limit on the duration of prescriptions for psychotropic drugs. These were further developed in 1993 and implemented in 1995 as a step to reduce healthcare expenses within the framework of good practices.

These rules emphasize the necessity to reevaluate the prescriptions of hypnotic and anxiolytic drugs. They set various criteria: (1) banning of treatments involving the concomitant use of two anxiolytic or two hypnotic drugs; (2) prescriptions for anxiolytic drugs could not exceed 4–12 weeks and those for hypnotic drugs could not exceed 2–4 weeks; (3) initial prescription had to begin with the lowest dose and not exceed the maximum recommended dose. In 2006, the French Health Authority (HAS) edited the guidelines "Management of Patients with Insomnia in General Practices" in order to deal with the avoidance of some errors. Among these, the practice of systematically prescribing or re-prescribing a hypnotic drug and/or associating two anxiolytic or two hypnotic drugs was highlighted.

In our analysis, we identified four clinical subtypes of users of zolpidem. Individuals in class 1 (the most prevalent) seem to represent non-problematic users of zolpidem although there is a regular use of the drug. Individuals in class 2 and 3 comprise users who could have developed tolerance to hypnotic effects and who then could require the addition of another anxiolytic/hypnotic drug. In these two latter classes, the prevalence of associated psychiatric disorder was the highest. The difference between class 2 and 3 is the follow-up: in class 2, it is the general practitioner alone who follows up the patient, while in class 3 it is the specialist associated with general practitioner. Individuals in class 4 could represent problematic users: they displayed fraudulent behaviours, excess use and a non-agreement with guidelines. Based on these results, we could hypothesize that this class corresponds to individuals who present abuse and or dependence to zolpidem. A potential for zolpidem dependence has already been described [19]. In that study, zolpidem was found to present a high potential for abuse, and two distinct types of population were identified among the pharmacodependent patients: the first one seeks an euphoria, exaltation, anxiolytic effect instead of a hypnotic effect with very high dose use, and the second one includes patients who were treated for insomnia and given the drug for its sedative effect [19].

Three clinical subtypes of users were identified for zopiclone. Interpretation of these groups is be similar to that for zolpidem, with the exception of class 3. Even though we did find a follow-up by the psychiatrist in these patients, non-agreement with guidelines and associated severity of mental disorder, fraudulent behaviour and excess use also appear in this class 3. Nevertheless, LCA did not discriminate a special class of problematic users for this drug. We can therefore conclude that the user profiles are different for the two drugs and that for zolpidem, but not zopiclone, we identified a class of problematic users. This difference is also found in the literature, with reports of dependence being more frequent for zolpidem than for zopiclone. Over the last few years, numerous cases of zolpidem abuse or dependence have been reported in various European countries and the USA [19–41].

With respect to zopiclone, related phenomena seem to be less described [42–46].

Conclusion

The results of this study reveal that by selecting patients according to a simple criterion (regular users) and using an appropriate statistical analysis, the usage behaviour of patients can be described. For zolpidem, our analysis identified a class suggestive of drug abuse. This methodology is very interesting because it can obtain a specific signature for those drugs potentially leading to abuse or dependence based on an analysis of databases.

Conflict of interest Pascale Jolliet declares consulting fees. Other authors declare that they have no conflict of interest.

References

- Holm KJ, Goa KL (2000) Zolpidem: an update of its pharmacology, therapeutic efficacy and tolerability in the treatment of insomnia. *Drugs* 59(4):865–889
- LRP (2002) Dependence aux hypnotiques: zolpidem et zopiclone aussi. *Rev Prescr* 20:675–676
- LRP (2002) Zolpidem : classé comme psychotrope à risque d'abus. *Rev Prescr* 22:819
- Briot M (2006) Report on the appropriate use of psychotropic drugs in France. Assemblée Nationale, ISSN 1249-3872; no. 3187. Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé, Assemblée Nationale, Paris
- Frauger E, Pauly V, Natali F et al (2011) Patterns of methylphenidate use and assessment of its abuse and diversion in two French administrative areas using a proxy of deviant behaviour determined from a reimbursement database: main trends from 2005 to 2008. *CNS Drugs* 25(5):415–424
- Frauger E, Pauly V, Thirion X et al (2009) Estimation of clonazepam abuse liability: a new method using a reimbursed drug database. *Int Clin Psychopharmacol* 24(6):318–324
- Micaleff J, Jolliet P, Victorri-Vigneau C et al (2008) First meeting of the French CEIP (centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance). Assessment of the abuse and pharmacodépendance potential during drug development. *Thérapie* 63(1):55–65
- Pauly V, Pradel V, Frauger E et al (2011) Evolution of opioids reimbursement since 2004 from the National Database of the General Health Insurance System. *Thérapie* 66(4):369–372
- Pradel V, Frauger E, Thirion X et al (2009) Impact of a prescription monitoring program on doctor-shopping for high dosage buprenorphine. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 18(1):36–43
- Victorri-Vigneau C, Larour K, Simon D et al (2009) Creating and validating a tool able to detect fraud by prescription falsification from health insurance administration databases. *Thérapie* 64(1):27–31
- Victorri-Vigneau C, Sebillé V, Gerardin M et al (2011) Epidemiological characterization of drug overconsumption: the example of antidepressants. *J Addict Dis* 30(4):342–350
- Wainstein L, Victorri-Vigneau C, Sebillé V et al (2011) Pharmacoeconomic characterization of psychotropic drugs consumption using a latent class analysis. *Int Clin Psychopharmacol* 26(1):54–62
- McCutcheon (1987) Latent class analysis. Sage university paper series on quantitative applications in the social sciences. Series no. 07-064. Sage, Newbury Park
- Moss HB, Chen CM, Yi HY (2007) Subtypes of alcohol dependence in a nationally representative sample. *Drug Alcohol Depend* 91(2–3):149–158
- Reboussin BA, Song EY, Shrestha A et al (2006) A latent class analysis of underage problem drinking: evidence from a community sample of 16–20 year olds. *Drug Alcohol Depend* 83(3):199–209
- Agrawal A, Lynskey MT, Madden PA et al (2007) A latent class analysis of illicit drug abuse/dependence: results from the National Epidemiological Survey on Alcohol and Related Conditions. *Addiction* 102(1):94–104
- Martin-Latry K, Begaud B (2010) Pharmacoepidemiological research using French reimbursement databases: yes we can! *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 19(3):256–265
- Latry P, Molimard M, Begaud B et al (2010) How reimbursement databases can be used to support drug utilisation studies: example using the main French national health insurance system database. *Eur J Clin Pharmacol* 66(7):743–748
- Victorri-Vigneau C, Dailly E, Veyrac G et al (2007) Evidence of zolpidem abuse and dependence: results of the French Centre for Evaluation and Information on Pharmacodépendance (CEIP) network survey. *Br J Clin Pharmacol* 64(2):198–209
- Krueger TH, Kropp S, Huber TJ (2005) High-dose zolpidem dependence in a patient with chronic facial pain. *Ann Pharmacother* 39(4):773–774
- Sethi PK, Khandelwal DC (2005) Zolpidem at supratherapeutic doses can cause drug abuse, dependence and withdrawal seizure. *J Assoc Physicians India* 53:139–140
- Quaglio G, Lugoboni F, Fornasiero A et al (2005) Dependence on zolpidem: two case reports of detoxification with flumazenil infusion. *Int Clin Psychopharmacol* 20(5):285–287
- Brunelle E, Rotily M, Lancon C et al (2005) Zolpidem: intravenous misuse in drug abusers. *Addiction* 100(9):1377–1378
- Liappas IA, Papageorgiou CC, Rabavilas AD (2006) Abnormal auditory N400 in a case of zolpidem dependence, during a working memory test. *Eur Psychiatry* 21(2):135–137
- Djezzar S, Dugarin J, Dally S (2006) Zolpidem and dextromoramide abuse with increased metabolism. *Am J Addict* 15(5):405–406
- Cubala WJ, Landowski J (2007) Seizure following sudden zolpidem withdrawal. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 31(2):539–540
- Askew JP (2007) Zolpidem addiction in a pregnant woman with a history of second-trimester bleeding. *Pharmacotherapy* 27(2):306–308
- Huang MC, Lin HY, Chen CH (2007) Dependence on zolpidem. *Psychiatry Clin Neurosci* 61(2):207–208
- Mariani JJ, Levin FR (2007) Quetiapine treatment of zolpidem dependence. *Am J Addict* 16(5):426
- Benyamina A, Dublanchet O, Karila L et al (2007) Intravenous zolpidem abuse: a case for serotonin depletion. *Am J Addict* 16(6):534
- Svitek J, Heberlein A, Bleich S et al (2008) Extensive craving in high dose zolpidem dependency. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32(2):591–592
- Sharan P, Bharadwaj R, Grover S et al (2007) Dependence syndrome and intoxication delirium associated with zolpidem. *Natl Med J India* 20(4):180–181
- Jana AK, Arora M, Khess CR et al (2008) A case of zolpidem dependence successfully detoxified with clonazepam. *Am J Addict* 17(4):343–344
- Boucher A, Assaad S, Pariset C et al (2008) Digital ischemia following injection of a crushed tablet of zolpidem: tardive improvement with iloprost. *Thérapie* 63(6):463–467
- Pitchot W, Anseau M (2009) Zolpidem dependence and withdrawal seizure. *Rev Med Liege* 64(7–8):407–408

36. Chen CY, Shiah IS, Lee WK et al (2009) Dependence on quetiapine in combination with zolpidem and clonazepam in bipolar depression. *Psychiatry Clin Neurosci* 63(3):427–428
37. Spyridi S, Diakogiannis I, Nimatoudis J et al (2009) Zolpidem dependence in a geriatric patient: a case report. *J Am Geriatr Soc* 57(10):1962–1963
38. Damm J, Eser D, Moeller HJ et al (2010) Severe dependency on zolpidem in a patient with multiple sclerosis suffering from paraspasticity. *World J Biol Psychiatry* 11(2 Pt 2):516–518
39. Aggarwal A, Sharma DD (2010) Zolpidem withdrawal delirium: a case report. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 22(4):451–o.e27–451.e28
40. Wang LJ, Ree SC, Chu CL et al (2011) Zolpidem dependence and withdrawal seizure—report of two cases. *Psychiatr Danub* 23(1):76–78
41. Oulis P, Nakkas G, Masdrakis VG (2011) Pregabalin in zolpidem dependence and withdrawal. *Clin Neuropharmacol* 34(2):90–91
42. Cimolai N (2007) Zopiclone: is it a pharmacologic agent for abuse? *Can Fam Physician* 53(12):2124–2129
43. Hajak G, Muller WE, Wittchen HU et al (2003) Abuse and dependence potential for the non-benzodiazepine hypnotics zolpidem and zopiclone: a review of case reports and epidemiological data. *Addiction* 98(10):1371–1378
44. Fung HT, Lai CH, Wong OF et al (2009) Hemolytic anemia after zopiclone overdose. *Clin Toxicol (Phila)* 47(9):902–903
45. Wong CP, Chiu PK, Chu LW (2005) Zopiclone withdrawal: an unusual cause of delirium in the elderly. *Age Ageing* 34(5):526–527
46. Haasen C, Mueller-Thomsen T, Fink T et al (2005) Zopiclone dependence after insomnia related to torticollis. *Int J Neuropsychopharmacol* 8(2):309–310

III.2.3 Synthèse

L'intérêt principal de cette étude est l'interprétation pharmacologique et la mise en évidence d'une classe de consommateurs problématiques de zolpidem (développement de comportement de fraude, utilisation excessive, non adéquation avec les recommandations), mais non présente chez les consommateurs de zopiclone.

D'un point de vue méthodologique, nous avons cherché à améliorer l'application de l'analyse en classes latentes en ciblant plus précisément la population d'étude (usage régulier) et en améliorant la définition des comportements de consommation, notamment la prise en compte de la concomitance des traitements. L'intérêt de cette étude est de pouvoir mettre en avant une discrimination inter-médicament à partir de données similaires, notamment concernant les biais liés aux définitions des comportements de consommation, pour deux médicaments d'une même classe pharmacologique.

Une bonne estimation de l'usage occasionnel

D'après le dernier rapport de l'ANSM proposant un état des lieux de la consommation des benzodiazépines en France (15), plus de la moitié des utilisateurs de benzodiazépines n'ont qu'une seule délivrance au cours du suivi. Nous retrouvons ce chiffre dans notre étude sur la caractérisation des consommateurs de zolpidem et de zopiclone, où 59% des consommateurs de zolpidem et 53% des consommateurs de zopiclone ont un usage occasionnel. Cependant, cette définition de la consommation occasionnelle (paragraphe II.1.1.5) n'est pas généralisable et doit être définie au cas par cas : la durée de prescription préconisée étant variable en fonction des médicaments et des indications thérapeutiques.

Définition de la variable latente

L'analyse en classes latentes postule l'existence d'une variable latente, non observable directement mais dont on peut mesurer ou observer les effets (variables observées). Nous avons fait l'hypothèse que ce concept non mesurable représentait les « troubles liés à l'utilisation d'une substance ». Ce concept est celui défini dans la nouvelle version du DSM-V (12), en anglais « *Substance Use Disorder* » (SUD), il regroupe les diagnostics d'abus de substance et de dépendance à une substance définis dans la précédente version, le DSM-IV (11). Ce concept est large, malgré tout on pressent qu'il sous-tend certains comportements et modalités de consommations que nous approchons dans les bases de remboursement en utilisant nos *proxy*. L'interprétation doit néanmoins être prudente, car il reste des biais et notamment le fait qu'il soit impossible d'attester la prise réelle par le patient des médicaments délivrés.

Choix méthodologiques

La description des classes latentes peut être effectuée à partir des probabilités conditionnelles ou après affectation de chaque individu à une classe selon sa probabilité modale. Dans la littérature, la méthode de classement selon la probabilité modale est utilisée de manière prédominante (172–174). Suite à ce classement, il est alors possible de décrire les classes latentes en utilisant les covariables (par exemple, variables socio-démographiques qui ne participent pas à la construction du modèle) à partir d'une régression logistique. Dans cette perspective, nous avons réalisé une régression logistique multinomiale incluant l'âge et le sexe comme variables explicatives des classes latentes. Celle-ci ne nous a cependant pas apporté d'informations supplémentaires par rapport à la description des classes réalisée à partir de la pondération sur les probabilités postérieures. En comparant les descriptions des classes latentes obtenues par les deux méthodes de description, nous avons observé une dispersion bien supérieure avec la classification selon la probabilité modale. Nous avons donc opté pour la première méthode qui permet de conserver la notion de probabilité, apport intéressant de cette méthodologie.

Une limite de cette classification est l'absence de pondération différente entre les comportements de consommation. En effet, on considère chaque comportement au même niveau et c'est l'addition de ces comportements qui augmente la gravité des troubles de la consommation. On peut se poser la question de la pertinence de prendre en compte de façon identique une non-conformité avec les recommandations et la présence d'un nomadisme médical.

Définition du nomadisme

Les choix réalisés pour définir les comportements de consommation « nomadisme médical » et « nomadisme pharmaceutique » restent discutables. Nous avons défini un seuil équivalent à plus de trois prescripteurs (pharmacies) différent(e)s par patient. Il n'existe pas de seuil de référence, ce choix est basé sur la durée de notre étude, nos travaux antérieurs et l'expérience clinique. Nous avons donc considéré qu'il était envisageable qu'un patient consulte habituellement deux médecins (généraliste et spécialiste) et que, sur une période de six mois, il parte en voyage et ait besoin de consulter un troisième médecin. Il est ainsi raisonnable de supposer qu'à partir de quatre prescripteurs, un patient sera considéré comme nomade. Nous avons considéré que cette situation était transposable aux pharmacies. Ce choix de 4 prescripteurs différents qui va entraîner le patient dans notre concept de « nomadisme » peut être critiquable à l'heure où les médecins se regroupent en cabinet médical, avec une présence sur certains jours et un dossier médical partagé. Ainsi un patient peut logiquement, en consultant au même endroit, avoir plusieurs médecins. Mais même si dans cette situation on ne peut pas parler de nomadisme intentionnel, la question de la pertinence de la prise en charge et de la responsabilité du suivi du patient se pose, notamment pour les consommations de psychotropes, les effets étant plus difficilement objectivables que pour d'autres médicaments, et la prise en charge nécessite un dialogue et

une connaissance approfondie du patient. La variable concernant le nomadisme pharmaceutique est alors peut être plus pertinente ainsi que son interprétation en tant que comportement du patient.

A partir des descriptions des classes latentes obtenues pour le zolpidem, on observe que le nombre moyen de prescripteurs sur la période d'étude est très proche du nombre moyen de pharmacies dans les trois premières classes (entre 1.2 et 1.7) mais les consommateurs problématiques (classe 4) ont en moyenne 3.4 prescripteurs et 5.3 pharmacies. De plus, tous les patients nomades sont des consommateurs réguliers (0% parmi les consommateurs occasionnels). Ces quelques chiffres appuient nos hypothèses de départ concernant le seuil choisi.

La limite importante de cette définition est l'absence de prise en compte de la concomitance. En effet, si un patient consulte plusieurs prescripteurs à des périodes successives ou de façon concomitante, l'impact en termes de consommation n'est pas du tout le même. Dans le premier cas, on ne peut pas parler de mésusage. Cependant, le modèle de classification permet de prendre en compte plusieurs comportements de consommation, un patient pour lequel on observe uniquement un nomadisme pharmaceutique ne sera pas considéré comme problématique.

Définition de la surconsommation

La définition d'un comportement de consommation à partir du facteur de surconsommation (facteur F) est également questionnable. Nous avons choisi de définir une surconsommation dès lors qu'une déviation par rapport à la réglementation en vigueur était observée, correspondant à la valeur 1 pour le facteur F. Cependant, cet indicateur estime la posologie lissée sur l'ensemble de la période d'étude et ne permet pas d'observer des variations au cours de la période. La posologie initiale peut en effet varier en fonction du diagnostic et une dose élevée ne met pas forcément en évidence un phénomène de tolérance ou de dépendance, pouvant entraîner un comportement déviant. Ces questionnements nous ont amené à réfléchir à une méthodologie qui permettrait de détecter ces variations de dose.

III.3 Développement et validation d'un algorithme de détection de l'augmentation de dose

III.3.1 Résumé

Ce troisième travail a pour objectif de développer et de valider un algorithme pour détecter les augmentations permanentes de dose à partir de données longitudinales de délivrances.

Nous avons défini l'algorithme DIESE (permanent Dose Increase using frEnch reimbursement databasEs) à partir de trois paramètres : le calcul de la dose journalière basé sur la méthode des moyennes mobiles, la dose seuil de détection d'une augmentation basée sur la plus petite dose galénique possible du médicament étudié et la règle de détection pour une augmentation permanente de dose basée sur la cinétique de dépassement de la dose seuil. Une étude de simulations a été réalisée pour estimer la sensibilité, la spécificité et le pourcentage d'erreur de détection de l'algorithme en fonction des différentes valeurs de ces paramètres. Plusieurs scénarios sont proposés, faisant varier le pourcentage d'augmentation observé et la durée de la période de suivi. Deux exemples d'application sur jeux de données réels sont également présentés : citalopram et inhibiteurs de l'aromatase (témoin négatif).

On obtient une sensibilité de 77% et une spécificité de 95% pour la meilleure version de l'algorithme. Un macro-programme SAS a été développé et mis à disposition pour appliquer l'algorithme DIESE sur d'autres données de délivrances.

III.3.2 Publication n°3 – « An innovative approach for detecting dose increase using French reimbursement databases: the DIESE algorithm »

Feuillet F, Victorri-Vigneau C, Hardouin JB, Sébille V (2015). An innovative approach for detecting dose increase using French reimbursement databases: the DIESE algorithm [soumis]

An innovative approach for detecting dose increase using French reimbursement databases: the DIESE algorithm (permanent Dose Increase using FrEnch reimbursement databasEs)

Fanny FEUILLET^(1,2), Caroline VICTORRI-VIGNEAU^(1,3), Jean-Benoit HARDOUIN^(1,2), Véronique SEBILLE^(1,2)

(1) EA 4275 SPHERE - Biostatistics, Pharmacoepidemiology and Human sciences research - University of Nantes, France

(2) Biometric Department - Nantes University Hospital, France

(3) Centre for Evaluation and Information on Pharmacodependence, Nantes University Hospital, France

ABSTRACT

Purpose

For chronic treatments, a permanent dose increase is an interesting event which could reveal treatment inefficiency, treatment tolerance or compulsive use. The aim of this study is to develop and validate an algorithm for detecting permanent dose increase from longitudinal data of dispensing: the DIESE algorithm (permanent Dose Increase using frEnch reimbursement databasEs).

Methods

The algorithm is based on three parameters: dose calculation (using moving average method), dose detection threshold (depending on the minimum dose of the studied drug) and detection rules (depending on detection threshold exceedance regularity). A simulation study was performed to estimate sensitivity and specificity of the algorithm for each parameters value, with different scenarios of percentage of increase and follow-up time. Two illustrative examples are presented.

Result

The optimal version of the algorithm resulted in 77% of sensitivity and 95% of specificity. A percentage of increase greater than 50% of the minimum dose and a sufficiently long follow-up time (one year) are required to reach a sensitivity of at least 55%. A SAS macro-program is proposed to apply the DIESE algorithm.

Conclusions

This DIESE algorithm for detecting permanent dose increase has good properties and constitutes a simple methodology based on moving average method. This tool can be used in addition to other indicators such as discontinuation of treatment, treatment modification or combination with other classes of drug.

KEYWORDS : pharmacoepidemiology ; permanent dose increase ; algorithm ; simulations ; moving average method

1. INTRODUCTION

Post-marketing studies aiming at observing consumption behavior in real conditions of use can be done using French National Insurance Health System database. In the context of chronic treatments, dose progression during treatment period is a crucial issue which could reveal treatment inefficiency, treatment tolerance or compulsive use.

However data that would allow for estimating dose increase, such as treatment period or daily dose, are not directly collected in the French national health insurance information system (SNIIR-AM). A review of the literature indicates that several *proxies* have been developed for these unavailable variables (1). Internationally, the Defined Daily Dose (DDD) is a measuring unit recommended by the WHO for drug utilization studies. The DDD is the assumed average maintenance dose per day when a drug is used for its main indication in adults (2). This indicator is applied on SNIIR-AM for different contexts such as antiasthma medications(3), cholinesterase inhibitors treatments in subjects with dementia (4) or triptan use (5). Generally, daily dose estimation is the delivered quantity during the prescription period divided by its duration. However two main definitions are proposed, differing by the inclusion (6-8) or not (9,10) of the latest dispensing. These definitions are used to assess an average consumption throughout a period, but they do not allow observing changes in dose like a dose increase.

In a previous study, where we compare occurrence of events that could underline a lack of effectiveness or tolerance between several antidepressants (dose increase or occurrence of a new antidepressant) (submitted), a definition of a dose increase was proposed based on pharmacological insights (minimum doses, theoretical delay between two dispensing).

From this first proposal, an algorithm for the detection of permanent doses increase from longitudinal data of dispensing has been developed: the DIESE algorithm (permanent Dose Increase using French reimbursement databases). This algorithm is based on three parameters (dose calculation, dose detection threshold and detection rules) and the identification of the best combination for these is questioned in the present paper. To evaluate the properties of the algorithm, two indicators are measured: sensitivity defined as the probability of detecting an increase when it exists, and specificity defined as the probability of not detecting an increase when it does not exist.

The aim of this report is to choose the most relevant parameters to define the best version of the DIESE algorithm. A simulation study is conducted and two illustrative examples are presented. A SAS macro-program is proposed to apply the DIESE algorithm.

2. MATERIAL & METHODS

2.1 French reimbursement database

In France, all benefits reimbursed to patients affiliated to the National Health Insurance are registered in an extensive database: the French national health insurance information system (SNIIR-AM). This information system contains individualized, anonymous, and exhaustive data on all health spending reimbursements for more than 86% of the population (11).

In this study, data of the SNIIR-AM for patients in the Pays de Loire region (about 3.6 million inhabitants) were used. This database is made up of variables providing information on the patients,

the prescribing physicians, the pharmacies which delivered the studied drugs, the number of dispensing and the dosage of each studied drug. For illustrative purposes, the DIESE algorithm was applied to two classes of drugs.

2.2 Algorithm definition

The DIESE algorithm aims at detecting permanent dose increase from a database detailing, for each patient, the dispensing date and the delivered quantity at each dispensing in a longitudinal follow-up. Figure 1 displays the chronology of dispensing and the steps of the general version of the algorithm. The two first dispensing of each patient are not included to take into account a period of therapeutic adjustment. The objective is to calculate a dose at each time of dispensing using moving average method. A moving average is commonly used for time series data to smooth indicators on defined periods and to limit fluctuations (12).

The DIESE algorithm is defined using the following three parameters:

a) Dose calculation

The average daily reference dose ($M1$) is defined, then average doses are computed for each further dispensing period ($M2, M3 \dots$). In Figure 1, a two periods moving average method is presented. However, one, three or four periods moving average were also considered.

b) Dose detection threshold

Each average dose ($M2, M3 \dots$) is compared to the average daily reference dose ($M1$), according to a defined dose detection threshold (Y) depending on the dosage of the studied drug ($M2 - M1 > Y, M3 - M1 > Y \dots$). In accordance with the French National Health Insurance, a treatment for a chronic disease is delivered for a period of 28 days and can be renewed from 14 days. Consequently a maximum time of 42 days between two dispensing is considered as an acceptable choice. d is defined as the lowest possible dose of the studied drug (according to dosage and galenic form) and the dose detection threshold is defined as:

$$Y = \frac{d * 28}{42} = \frac{d}{1.5}$$

The value 1.5 can be considered as a weighting factor to take into account periods variations and to detect more reliably a dose increase. As an example, galenic form for citalopram drug is a 20mg with a pill breakable in two, so $d = 10mg$ and $Y = 6.67mg$.

Four values were considered for this weighting factor: 1, 1.25, 1.5 and 2.

c) Detection rules

A permanent increase was defined using one of the following three requirements regarding detection threshold exceedance: a dose increase is detected i) if at least two non-consecutive periods without overlap exceeded the detection threshold ii) if at least two non-consecutive periods with overlap exceeded the detection threshold iii) if at least three consecutive periods exceeded the detection threshold. They are represented in Figure 2; periods in bold line represent dispensing periods that exceed the detection threshold.

2.3 Simulation study

2.3.1 Algorithm parameters

Four values were proposed for the dose calculation (one to four periods moving average) and the dose detection threshold (weighting factor = 1, 1.25, 1.5 or 2), and three detection rules were proposed (Figure 2). Therefore there were 48 possible versions of the algorithm. A simulation study was conducted to test and compare all values of these parameters.

2.3.2 Simulated datasets

Six datasets were simulated including each 1,000,000 patients with comparable behaviors concerning the delay of delivery of their drugs. Table 1 gives their graphical representation in the column “Description”.

For all datasets, time between each dispensing was selected randomly according to a time distribution observed in the real database for citalopram (described in paragraph 2.4.1). Minimum time was defined at 14 days, corresponding to French regulation. Dataset 1 represents “no dose increase”: a same dose was applied at each dispensing date. It allows approaching the algorithm’s specificity (probability of not detecting an increase when it does not exist). Dataset 2 represents a persistent dose increase; it allows approaching the algorithm’s sensitivity (probability of detecting an increase when it exists). Datasets 3 to 6 represents non-permanent increase cases and enable to measure detection errors. For each individual, the beginning of the increase was randomly determined according to an observed distribution in the real database for citalopram.

2.3.3 Simulation parameters

Two parameters related to the studied molecule were also studied in our simulation study. Three percentage of increase were considered (except for dataset 1): 25% (for example 20mg to 25mg), 50% (20mg to 30mg) and 100% (20mg to 40mg); and four values were tested for follow-up time: 9, 12, 15 and 18 months. Consequently, we obtained 64 simulated databases.

2.3.4 Time of detection

When a dose increase is detected, it occurs during a given interval whom potentially includes several deliveries. Nevertheless, the algorithm does not precisely identify at what time the increase take place. To illustrate, in Figure 1 (two periods moving average method), if a dose increase is detected for the average dose $M2$, this increase can occurs in dispensing $D4$ or $D5$. For this purpose, simple average doses are computed for each dispensing. In the “increase interval” detected by the algorithm (example $M2$), if a difference between the first dispensing ($D4$) and the reference dose $M1$ (calculated with one period moving average) is greater than Y , $D4$ was considered as the increase time. Otherwise, the second dispensing ($D5$) was considered as the increase time.

2.4 Applications

2.4.1 Citalopram

Citalopram is an antidepressant drug (selective serotonin reuptake inhibitors), prescribed for depressive and anxiety disorders. This drug is marketed as a single galenic form, 20mg tablets breakable in two. Recommended dose varies between 10mg (0.5 tablets) and 60mg (3 tablets) (13). Thus, citalopram is a treatment for which increase is possible.

Patients with citalopram dispensing during six months were included. All patients had no reimbursement of any antidepressant in the six months preceding inclusion, in order to select only newly treated patients for depressive and anxiety disorders.

2.4.2 Aromatase inhibitors

Aromatase inhibitors are a class of drugs prescribed for the treatment of breast cancer. Anastrozole, letrozole or exemestane are molecules used as first-line treatment. Whatever the molecule, the recommended dose is fixed: one pill per day. In case of intolerance to treatment, prescribing physicians can suggest changing the molecule, but a dose increase is not recommended (14). Thus, aromatase inhibitors are treatments for which an increase is not expected. This dataset is used as negative control for the DIESE algorithm.

Patients with only one molecule during one year of treatment were included. All patients had no reimbursement of any aromatase inhibitors in the six months preceding inclusion, in order to select only newly treated patients.

3. RESULTS

3.1 Simulation study

Results for the simulation study are presented in Table 1 for 12 months of follow-up and for two periods moving average method. The simulated dose increase scenarios are represented by lines in the column "Description". Percentage of detected increase is given for each scenario according to the detection rule, the weighting factor and the percentage of simulated increase.

Specificity is estimated from dataset 1, which represent no dose increase. A high specificity, at least 95%, is observed for two to four periods moving average (results not shown), but this value is lower for one period moving average. Weighting factor 1.25 seems to be the best value whatever the detection rule used (specificity ranges between 99% and 100%); weighting factor 2 has a lower specificity, which ranged between 82% and 90%. The detection rule 3 has the best specificity whatever the weighting factor.

Sensitivity is estimated from dataset 2, which represent a permanent dose increase. Whatever the weighting factor used, sensitivity is high with one period moving average (81% to 92%), satisfactory with two periods moving average (51% to 85%) and quite poor with three or four periods moving average (1% to 62%). Weighting factor 2 has the best sensitivity value whatever the detection rule used. Overall, detection rule 1 seems to be best for algorithm's sensitivity. For a dose increase of 50% and 100%, the majority of detections occur at time t . But for a dose increase of 25%, sensitivity is lower and detections are delayed (at time $t+1$ or more).

Datasets 3 to 6 represents non-permanent increase cases and enable to measure detection errors. Detection errors are more important with the detection rule 1, for cases with weighting factor 2 or a high increase (+100%). The error rate is less than 18% for other cases. The high proportion of detection, especially with datasets 3 and 4 (reaching 71%), reflects difficulty in interpreting this type of consumer behavior.

Follow-up time is a simulation parameter which is not reported in the tables. As expected, a sensitivity increase is observed with an increase of the follow-up time. As an example, with two periods moving average, weighting factor 1.5 and detection rule 1, sensitivity ranged between 64% for 9 months of follow-up to 89% for 18 months of follow-up.

3.2 Applications

3.2.1 Citalopram

Table 2 presents results of the algorithm application on the citalopram dataset. In total, 878 patients meet the inclusion criteria. For each weighting factor values, patients were selected according to their times between dispensing. As an example, to employ a weighting factor of 1.5 (in the case of a delivered treatment for 28 days), all times between each dispensing must ranges between 14 and 42 days; to use a weighting factor of 1, all times between each dispensing must ranges between 14 and 28 days. No patient (0%) had a time between dispensing in accordance with a weighting factor of 1 and 233 patients (27%) could be selected for a weighting factor of 2. Dose increases are detected by the three rules. Just as observed in the simulation study, percentage of dose increase is higher with detection rule 1 and increases with a higher weighting factor.

3.2.2 Aromatase inhibitors

Table 3 presents results of the algorithm application on the aromatase inhibitors dataset. In total, 638 patients meet inclusion criteria. This treatment can be delivered up to 90 days; therefore selection of times between dispensing is weighted by duration of dispensing. As an example, to employ a weighting factor of 1.5 and a dispensing for 90 days, times between each dispensing must ranges between 14 and 135 days. No dose increase is detected by the algorithm, except for one patient for the first detection rule combined with a weighting factor of 2.

3.3 Available SAS macro

A SAS macro-program is available at <http://diese.sphere-nantes.fr/> (SAS 9.3; SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) to assess the percentage of the dose increase detected using longitudinal data of dispensing. The required data to run the program are the date of dispensing and the delivered quantity. Only the two periods moving average method is available with this program. Weighting factor parameter and detection rule should be selected; numeric value of the lowest dose of the study drug should be entered. A user manual is proposed in supplementary material.

4. DISCUSSION

The properties of the DIESE algorithm were studied and varied according to the different parameters that were investigated (moving average method, weighting factor, detection rule).

Firstly, several moving average methods were tested (one to four periods). The two-period moving average method appeared to be a good choice; it optimizes the properties of the algorithm and is suitable for a one-year study period. One-period moving average had a low specificity and three or four-periods had a low sensitivity (information is too smoothed).

Secondly, a weighting factor of 1.5 seemed to be valuable. A high specificity was observed (more than 95%) and sensitivity was satisfactory (at least 64% for a dose increase of 50%). Besides, this value of 1.5 can be easily related to real life conditions, in accordance with regulatory times between dispensing given by the French National Health Insurance. Other values could be difficult to justify in practice.

According to the purpose of the research, choice of the detection rule can be discussed. Detection rule 1 has the best sensitivity with 77% of increase detection and specificity is high (95%). Detection rule 2

is more specific (98%) but loses in sensitivity (68%). Finally, detection rule 3 seems to be too much restrictive and not sensitive enough. Choice of a detection rule can depend on available follow-up time since detection rate increases with length of follow-up.

Follow-up time is a parameter which depends on the studied molecule. For our applications on antidepressants (submitted), a 12-months study is more appropriate because the increases occur early in the treatment course at 4 or 5 months.

Sensitivity of the algorithm varies greatly depending on percentage increase: between 24% and 96% (for a weighting factor of 1.5). If percentage increase is less than 50%, the DIESE algorithm appears to be less relevant. This result is interesting in real life conditions; indeed a 50% increase corresponds to half a pill and a 25% increase corresponds to quarter of pill. Many pills are two-breakable while four-breakable pills are unusual.

The limitation of the study is that the sample was highly selected: only adherent patients were retained. Adherent patients were defined as patients whose time between each dispensing was comprised between 14 and 42 days (for a weighting factor of 1.5). In fact, detecting a dose increase is only pertinent for patients who take regularly their treatment.

However, database contains only information on health care expenditures reimbursed: in particular drugs that are reimbursed but not consumed cannot be identified (11). Moreover, several studies have been conducted to measure adherence and shown that a typical adherence rates of 50% (15). Finally, when two deliveries are close together in time, it is impossible to differentiate if that corresponds to a treatment modification (molecule change) or a dose increase.

The interpretation of dose increase can be difficult in practice. Efficacy and searched effect may vary depending on the dose. Some drugs have different approval indications according to the dose prescribed, like quetiapine (16). It is therefore fundamental to put in evidence a longitudinal dose increases.

In practice, the DIESE algorithm provides an interesting tool that can respond to some objectives of post-marketing studies, like effectiveness or tolerance of treatment (dose increase to get the same effect). For example, in addiction studies tolerance is one of the items of the DSM IV and V (17). This increase dose indicator can be used in addition to other indicators such as discontinuation of treatment, treatment modification or combination with another class of drug.

It would also be interesting to develop and validate methods to measure dose decrease. This event can show, depending on the drug, intolerance or dosage reduction before treatment stop.

To conclude, this algorithm is an interesting methodological tool for detecting dose increase in the context of a chronic treatment and for which expected increases are greater than 50% of the minimum dose. But a sufficiently long follow-up time is also necessary to observe events. Moreover, moving average method is a simple methodology and user-friendly software is proposed to apply the DIESE algorithm.

1. Martin-Latry K, Bégaud B. Pharmacoepidemiological research using French reimbursement databases: yes we can! *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010;19(3):256–65.
2. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013. Oslo; 2013.
3. Latry P, Pinet M, Labat A, Magand J-P, Peter C, Robinson P, et al. Adherence to anti-inflammatory treatment for asthma in clinical practice in France. *Clin Ther.* 2008;30:1058–68.
4. Pariente A, Helmer C, Merlière Y, Moore N, Fourier-Réglat A. Prevalence of cholinesterase inhibitors in subjects with dementia in Europe. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008;17(7):655–60.
5. Lugardon S, Roussel H, Sciortino V, Montastruc J, Lapeyre-Mestre M. Triptan use and risk of cardiovascular events: a nested-case-control study from the French health system database. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007;63(8):801–7.
6. Victorri-vigneau C, Basset G, Jolliet P. How a novel programme for increasing awareness of health professionals resulted in a 14% decrease in patients using excessive doses of psychotropic drugs in western France. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006;62(4):311–6.
7. Wainstein L, Victorri-Vigneau C, Sébille V, Hardouin J-B, Feuillet F, Pivette J, et al. Pharmacoepidemiological characterization of psychotropic drugs consumption using a latent class analysis. *Int Clin Psychopharmacol.* 2011;26(1):54–62.
8. Bellanger L, Vigneau C, Pivette J, Jolliet P, Sébille V. Discrimination of Psychotropic Drugs Over-Consumers Using a Threshold Exceedance Based Approach. *Stat Anal Data Min.* 2013;6(2):91–101.
9. Pradel V, Thirion X, Ronfle E, Masut A, Micallef J, Bégaud B. Assessment of doctor-shopping for high dosage buprenorphine maintenance treatment in a French region: development of a new method for prescription database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2004;13(7):473–81.
10. Thirion X, Lapière V, Micallef J, Ronfle E, Masut A, Pradel V, et al. Buprenorphine prescription by general practitioners in a French region. *Drug Alcohol Depend.* 2002;65:197–204.
11. Tuppin P, de Roquefeuil L, Weill A, Ricordeau P, Merlière Y. French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. *Rev Epidemiol Sante Publique.* Elsevier Masson SAS; 2010;58(4):286–90.
12. Lewis J, McGrath R, Seidel L. *Essentials of Applied Quantitative Methods for Health Services.* Paperback. 2009. p. 98–104.
13. Vidal. Citalopram [Internet]. <http://www.vidal.fr/>. 2014 [cited 2014 Dec 17]. Available from: <http://www.vidal.fr/substances/7036/citalopram/>
14. Vidal. Anastrozole [Internet]. <http://www.vidal.fr/>. 2014 [cited 2014 Dec 17]. Available from: <http://www.vidal.fr/substances/17467/anastrozole/>
15. Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, Hobson N, Jeffery R, Keepanasseril A, et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane database Syst Rev.* 2014;(11):CD000011.
16. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology - Mental Health Psychiatry and Clinical Psychology.* Cambridge University Press; 2013. 626 p.
17. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-5.* 5^e ed. Washington DC, editor. 2013.

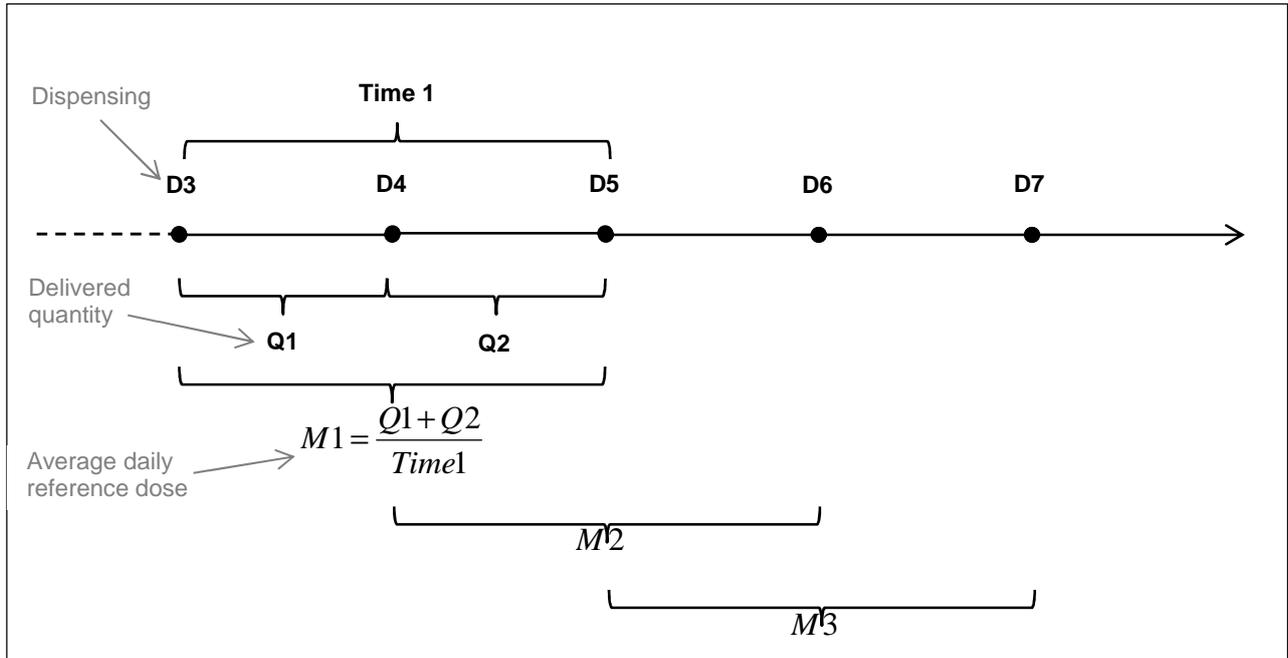


Figure 1. Detailed diagram of the DIESE algorithm

Detection rule 1	Detection rule 2	Detection rule 3
At least two non-consecutive periods without overlap	At least two non-consecutive periods with overlap	At least three consecutive periods

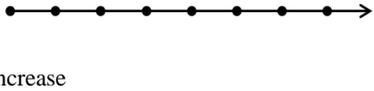
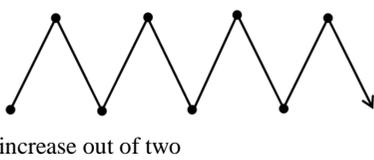
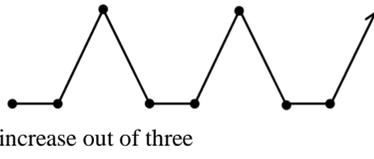
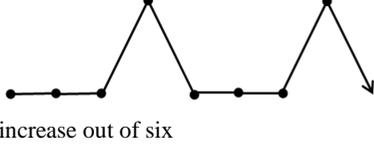
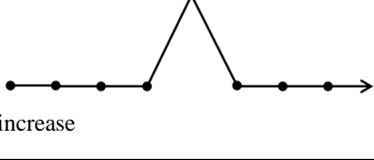
Figure 2. Diagram of the three detection rules

Table 1. Results of the simulation study for each simulated dataset - Percentage of detected permanent dose increase according to detection rule, weighting factor, percentage of increase and time of detection

N° : number of the simulated dataset

t : start of the simulated increase (“Detection < t ”: detection before the start of the simulated increase, “Detection = t ”: detection at the start of the simulated increase, “Detection = $t+1$ ”: detection a time after the start of simulated increase)

Simulated dataset		DETECTION RULE 1												
N°	Description	Weighting factor (WF) % of increase	WF = 1			WF = 1.25			WF = 1.5			WF = 2		
			+25%	+50%	+100%	+25%	+50%	+100%	+25%	+50%	+100%	+25%	+50%	+100%
1	Dose = x  No dose increase	Detection	5%			1%			5%			18%		
		Detection < t												
		Detection = t												
		Detection = t+1	-			-			-			-		
		Detection ≥ t+2												
2	Dose = x + %  Dose = x  Persistent dose increase	Detection	40%	77%	96%	24%	69%	95%	39%	77%	96%	55%	81%	96%
		Detection < t	2%	3%	5%	1%	2%	3%	2%	4%	5%	7%	9%	11%
		Detection = t	9%	31%	73%	6%	36%	79%	13%	43%	78%	22%	46%	72%
		Detection = t+1	9%	17%	9%	6%	14%	7%	10%	16%	7%	13%	16%	8%
		Detection ≥ t+2	21%	25%	10%	11%	16%	6%	14%	15%	5%	12%	11%	5%
3	Dose = x + %  Dose = x  One dose increase out of two	Detection	16%	36%	65%	7%	22%	60%	17%	36%	65%	34%	51%	71%
		Detection < t	1%	3%	5%	1%	1%	3%	2%	3%	5%	6%	8%	10%
		Detection = t	4%	13%	45%	2%	11%	49%	6%	20%	51%	14%	28%	49%
		Detection = t+1	2%	2%	0%	1%	1%	0%	2%	1%	0%	4%	2%	1%
		Detection ≥ t+2	9%	18%	16%	3%	10%	8%	7%	12%	9%	10%	13%	11%
4	Dose = x + %  Dose = x  One dose increase out of three	Detection	12%	29%	60%	5%	17%	56%	13%	29%	60%	29%	43%	64%
		Detection < t	1%	2%	5%	0%	1%	3%	2%	3%	5%	6%	8%	10%
		Detection = t	3%	12%	44%	2%	10%	48%	5%	18%	49%	13%	26%	47%
		Detection = t+1	1%	1%	0%	1%	1%	0%	1%	1%	0%	3%	1%	0%
		Detection ≥ t+2	7%	13%	12%	2%	6%	6%	5%	8%	6%	8%	8%	7%
5	Dose = x + %  Dose = x  One dose increase out of six	Detection	7%	15%	43%	3%	9%	42%	9%	18%	44%	23%	30%	44%
		Detection < t	1%	2%	4%	0%	1%	2%	1%	2%	4%	5%	6%	8%
		Detection = t	3%	9%	38%	1%	6%	40%	4%	13%	39%	11%	20%	35%
		Detection = t+1	1%	1%	0%	0%	0%	0%	1%	1%	0%	2%	1%	0%
		Detection ≥ t+2	3%	4%	2%	1%	1%	0%	2%	2%	0%	5%	3%	1%
6	Dose = x + %  Dose = x  Only one increase	Detection	5%	7%	13%	2%	3%	7%	6%	9%	14%	19%	22%	25%
		Detection < t	1%	1%	1%	0%	0%	1%	1%	1%	2%	5%	6%	6%
		Detection = t	2%	5%	12%	1%	2%	6%	3%	7%	12%	10%	14%	19%
		Detection = t+1	1%	0%	0%	0%	0%	0%	1%	0%	0%	2%	1%	0%
		Detection ≥ t+2	2%	1%	0%	0%	0%	0%	1%	1%	0%	3%	1%	0%

Simulated dataset		DETECTION RULE 2												
N°	Description	Weighting factor (WF) % of increase	WF = 1			WF = 1.25			WF = 1.5			WF = 2		
			+25%	+50%	+100%	+25%	+50%	+100%	+25%	+50%	+100%	+25%	+50%	+100%
1	 <p>No dose increase</p>	Detection	1%			1%			2%			12%		
		Detection < t												
		Detection = t												
		Detection = t+1												
		Detection ≥ t+2												
2	 <p>Persistent dose increase</p>	Detection	24%	64%	92%	15%	60%	92%	28%	68%	93%	43%	72%	92%
		Detection < t	1%	2%	5%	0%	2%	3%	1%	3%	5%	5%	8%	10%
		Detection = t	4%	23%	67%	3%	30%	74%	8%	35%	73%	16%	38%	66%
		Detection = t+1	4%	13%	8%	3%	12%	7%	6%	13%	7%	9%	13%	9%
		Detection ≥ t+2	16%	26%	12%	9%	17%	8%	13%	16%	7%	13%	14%	7%
3	 <p>One dose increase out of two</p>	Detection	6%	22%	55%	3%	14%	54%	10%	26%	59%	24%	40%	63%
		Detection < t	0%	1%	3%	0%	1%	2%	1%	2%	4%	4%	6%	9%
		Detection = t	1%	6%	34%	1%	5%	40%	3%	12%	43%	9%	19%	41%
		Detection = t+1	1%	1%	0%	0%	1%	0%	1%	1%	0%	3%	2%	1%
		Detection ≥ t+2	5%	14%	18%	2%	8%	11%	6%	12%	11%	10%	13%	13%
4	 <p>One dose increase out of three</p>	Detection	4%	13%	46%	2%	8%	44%	7%	17%	49%	19%	31%	53%
		Detection < t	0%	0%	1%	0%	0%	0%	0%	1%	1%	3%	4%	4%
		Detection = t	1%	5%	29%	1%	4%	35%	2%	10%	39%	8%	17%	39%
		Detection = t+1	0%	1%	0%	0%	0%	0%	1%	0%	0%	2%	1%	0%
		Detection ≥ t+2	3%	8%	16%	1%	4%	9%	3%	7%	9%	7%	9%	9%
5	 <p>One dose increase out of six</p>	Detection	2%	4%	9%	1%	2%	5%	4%	6%	10%	14%	16%	19%
		Detection < t	0%	0%	1%	0%	0%	0%	0%	1%	1%	3%	4%	4%
		Detection = t	0%	1%	3%	0%	1%	2%	1%	2%	5%	5%	7%	11%
		Detection = t+1	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	1%	0%	0%
		Detection ≥ t+2	1%	3%	5%	1%	1%	2%	2%	3%	4%	5%	5%	5%
6	 <p>Only one increase</p>	Detection	1%	2%	4%	0%	1%	3%	3%	4%	7%	12%	13%	16%
		Detection < t	0%	0%	1%	0%	0%	0%	0%	1%	1%	3%	4%	4%
		Detection = t	0%	1%	3%	0%	1%	2%	1%	2%	5%	5%	7%	11%
		Detection = t+1	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	1%	1%	0%
		Detection ≥ t+2	1%	1%	1%	0%	0%	0%	1%	1%	1%	3%	2%	1%

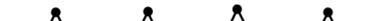
Simulated dataset		DETECTION RULE 3												
N°	Description	Weighting factor (WF)	WF = 1			WF = 1.25			WF = 1.5			WF = 2		
			% of increase			+25%	+50%	+100%	+25%	+50%	+100%	+25%	+50%	+100%
1	Dose = x  No dose increase	Detection	1%			0%			2%			10%		
		Detection < t												
		Detection = t												
		Detection = t+1												
		Detection ≥ t+2												
2	Dose = x + %  Dose = x  Persistent dose increase	Detection	19%	59%	90%	12%	55%	90%	24%	64%	91%	39%	69%	91%
		Detection < t	1%	2%	5%	0%	1%	3%	1%	3%	5%	4%	7%	10%
		Detection = t	3%	20%	65%	2%	27%	72%	6%	33%	71%	14%	35%	65%
		Detection = t+1	3%	10%	6%	2%	9%	5%	5%	10%	6%	8%	11%	7%
		Detection ≥ t+2	14%	27%	13%	7%	18%	9%	12%	18%	9%	13%	15%	9%
3	Dose = x + %  Dose = x  One dose increase out of two	Detection	5%	18%	52%	2%	11%	50%	8%	22%	55%	21%	36%	60%
		Detection < t	0%	1%	3%	0%	0%	2%	1%	1%	3%	3%	5%	8%
		Detection = t	1%	4%	29%	1%	4%	35%	2%	10%	39%	7%	17%	38%
		Detection = t+1	0%	1%	0%	0%	0%	0%	1%	1%	0%	2%	1%	0%
		Detection ≥ t+2	4%	12%	20%	2%	7%	14%	5%	11%	13%	9%	13%	14%
4	Dose = x + %  Dose = x  One dose increase out of three	Detection	3%	5%	7%	1%	2%	4%	4%	6%	8%	14%	17%	18%
		Detection < t	0%	0%	1%	0%	0%	0%	0%	1%	1%	3%	3%	4%
		Detection = t	0%	1%	2%	0%	1%	1%	1%	2%	3%	4%	6%	7%
		Detection = t+1	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	1%	1%	0%
		Detection ≥ t+2	2%	3%	5%	1%	1%	2%	2%	3%	4%	6%	6%	6%
5	Dose = x + %  Dose = x  One dose increase out of six	Detection	2%	3%	6%	1%	1%	3%	3%	4%	7%	11%	13%	15%
		Detection < t	0%	0%	1%	0%	0%	0%	0%	1%	1%	3%	3%	4%
		Detection = t	0%	1%	2%	0%	0%	1%	1%	2%	3%	4%	5%	7%
		Detection = t+1	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	1%	0%	0%
		Detection ≥ t+2	1%	2%	3%	0%	1%	2%	2%	2%	3%	4%	4%	4%
6	Dose = x + %  Dose = x  Only one increase	Detection	1%	1%	3%	0%	1%	2%	2%	3%	5%	10%	11%	13%
		Detection < t	0%	0%	1%	0%	0%	0%	0%	1%	1%	3%	3%	4%
		Detection = t	0%	1%	2%	0%	0%	1%	1%	2%	3%	4%	5%	7%
		Detection = t+1	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	1%	0%	0%
		Detection ≥ t+2	1%	1%	0%	0%	0%	0%	1%	1%	1%	3%	2%	2%

Table 2. Number and percentage for permanent dose increase detection according to detection rules and weighting factors - Citalopram - n (%)

Weighting Factor	WF = 1	WF = 1.25	WF = 1.5	WF = 2
<i>Sample size</i>	<i>n=0</i>	<i>n=52</i>	<i>n=126</i>	<i>n=233</i>
Detection rule 1	-	3 (6%)	8 (6%)	30 (13%)
Detection rule 2	-	2 (4%)	5 (4%)	21 (9%)
Detection rule 3	-	2 (4%)	4 (3%)	16 (7%)

Table 3. Number and percentage for permanent dose increase detection according to detection rules and weighting factors - Aromatase inhibitors - n (%)

Weighting Factor	WF = 1	WF = 1.25	WF = 1.5	WF = 2
<i>Number</i>	<i>n=5</i>	<i>n=187</i>	<i>n=351</i>	<i>n=446</i>
Detection rule 1	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0%)
Detection rule 2	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Detection rule 3	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

III.3.3 Synthèse

Intérêt d'une étude de simulations

Cet algorithme de détection de l'augmentation de dose a été créé initialement à partir de l'expérience des pharmacologues, incluant les règles administratives existantes et « l'intuition » pharmacologique. Cette étude de simulations nous a permis de valider cet algorithme, de faire des choix parmi les différents paramètres possibles (moyennes mobiles, règles de décision) mais en prenant toujours en compte l'interprétation pharmacologique (dose seuil de détection).

L'objectif d'une étude de simulations est d'essayer d'approcher au plus près de la réalité des données. Parmi les jeux de données que nous avons simulés, les deux premiers (augmentation permanente et aucune augmentation) s'interprètent facilement, mais les jeux de données suivants (cas n°3 à 6, représentant des variations) peuvent sembler assez loin de la réalité. Ils peuvent cependant correspondre au cas d'un traitement pour lequel il est parfois difficile d'ajuster le bon dosage à partir de la galénique et des conditionnements existants, par un exemple un hypothyroïdien. Un patient peut avoir besoin chaque jour d'un comprimé plus un autre demi comprimé : il aura donc une boîte supplémentaire délivrée un mois sur deux. Pour cette situation le patient n'est pas dans le cas d'une augmentation de dose permanente, ce cas de simulation (cas n°3) nous permet donc de détecter un taux d'erreur correspondant à la proportion d'augmentations non permanentes détectées.

Un exemple d'application

Notre algorithme propose une sélection de la population observante à partir des délais entre les délivrances du traitement étudié, sans prendre en compte les autres molécules délivrées au cours de la période de traitement.

Il est donc important d'associer à cet évènement d'augmentation de dose d'autres indicateurs tels que le changement de molécule au cours du traitement ou l'ajout d'une nouvelle molécule. Un premier travail d'application a été réalisé au sein de notre équipe de recherche avec pour objectif la comparaison du délai d'apparition d'un évènement qui pourrait révéler un manque d'efficacité et/ou la tolérance entre les cinq principales molécules d'inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (175). Les évènements pris en compte sont : une augmentation de dose (détectée par l'algorithme DIESE optimal) ou l'apparition d'un autre antidépresseur, au cours de la période d'étude (12 mois). Cette étude a montré que pour l'ensemble des patients inclus, 13.8% présentaient au moins un de ces évènements. Les patients avec une délivrance de paroxétine, sertraline ou citalopram en première intention étaient plus susceptibles de présenter un échec thérapeutique précoce par rapport aux patients avec une délivrance d'escitalopram ou fluoxétine.

Limites de l'algorithme

Nous avons souhaité présenter ce travail de façon assez générale et proposer un algorithme de détection de l'augmentation de dose applicable dans le cadre d'un traitement chronique. Cependant l'ensemble des réflexions préalables sont très liées au contexte particulier de la consommation de psychotropes et cela pose quelques limites pour d'autres applications :

- La durée de la période d'étude peut être très variable en fonction du traitement étudié. Notre étude de simulations prend en compte quatre durées d'étude différentes, de 9 à 18 mois, et la méthode des moyennes mobiles d'ordre 2 semble être le meilleur choix dans toutes ces situations. Pour certaines maladies chroniques la durée du traitement peut être bien supérieure (plus de 3 ans), une tolérance peut s'installer après une longue période de traitement ou une évolution de la pathologie (exemple des traitements antihypertenseurs). Il est possible que dans cette situation le choix de l'ordre des moyennes mobiles varie pour être optimal ;
- Nous avons considéré qu'un traitement chronique était délivré pour 28 jours strictement. Il existe certaines exceptions où les traitements sont délivrés pour des périodes de 72 jours tels que les antihypertenseurs, les hypocholestérolémiants ou encore les contraceptifs oraux. Le calcul de la dose seuil de détection, en fonction du facteur de pondération devrait être modifié pour ce type de traitement ;
- Le conditionnement et la galénique des médicaments psychotropes sont assez homogènes : ce sont généralement des boîtes de comprimés sécables en deux ou quatre et disponibles en deux ou trois dosages différents. Dans ce contexte un calcul de dose délivrée reste relativement simple. Ce n'est pas toujours le cas, notamment dans le cas de solutions injectables ou de formes pour applications locales.

Limites dues aux bases de données

La notion d'inefficacité pour un même médicament est étroitement liée à la variation inter individuelle (métabolisme plus ou moins rapide). Cet algorithme est applicable sur des données de délivrance, et en France très peu de données sociodémographiques et aucune donnée clinique précise, ne sont disponibles : il n'est donc pas possible de prendre en compte des facteurs d'ajustement ou de confusion importants dans ce contexte, et notamment un diagnostic précis ou un résultat d'examen (dosage biologique).

III.4 Développement d'un outil de caractérisation des profils de dépendance

En complément des études pharmaco épidémiologiques réalisées à partir des bases de données de délivrance, il est nécessaire de développer et adapter des méthodes statistiques à partir de bases de données contenant des informations cliniques.

Le projet PROMESS (PROfil des Médicaments Et Substances) a pour objectif la mise en place, à partir de la base de données d'addictovigilance (paragraphe II.1.2), d'un outil informatique et statistique permettant de générer automatiquement le profil de dépendance d'un médicament ou d'une substance puis de comparer les profils des différentes substances. Ce projet a obtenu un financement lors de l'appel à projet de l'ANSM en 2012. Dans de ce projet, le but de notre travail a été de proposer des outils méthodologiques qui permettent de représenter graphiquement le score de pharmacodépendance.

Un article présentant cette méthodologie est actuellement en cours de rédaction :

Feuillet F, Victorri-Vigneau C, Rousselet M, Perrouin F, Peron E, Hardouin JB (2015) Drug profiles characterization using an addictovigilance database [en cours]

III.4.1 Intérêt de l'outil PROMESS

Actuellement, chaque CEIP-A dispose d'un système de recueil des notifications émanant des professionnels de santé (paragraphe II.1.2.1) et d'un outil validé permettant d'évaluer ces notifications (paragraphe II.1.2.2). Lors d'une enquête sur une substance, les données émanant de l'ensemble des CEIP-A sont colligées et synthétisées par un CEIP-A rapporteur. Le centre rapporteur va centraliser l'analyse des notifications de l'ensemble du réseau concernant la substance en enquête et assurer la lecture clinique des notifications.

L'outil PROMESS est une application informatique, simple d'utilisation, qui permet d'éditer un rapport de résultats (tableaux et graphiques) à partir de la sélection d'une substance principale à étudier et des substances auxquelles on souhaite la comparer. L'intérêt de cet outil est de proposer des représentations graphiques originales permettant une lecture visuelle du profil de pharmacodépendance de la substance étudiée, en fonction des scores de pharmacodépendance qui lui ont été attribués dans les notifications. Des indices statistiques sont également proposés afin de positionner les substances les unes par rapport aux autres en fonction de leur profil de pharmacodépendance.

L'outil PROMESS a été développé à partir du logiciel SAS Enterprise Guide 4.3®. Une interface permet de sélectionner la substance que l'on souhaite étudier, les substances auxquelles on souhaite la comparer (jusqu'à quatre substances comparatives) et la date de dernière mise à jour de la base de données (au CEIP-A de Nantes, un export de la base des notifications est réalisé tous les mois). Cette interface est présentée en Annexe C.

III.4.2 Méthodologie

Nous présentons dans cette partie des extraits du rapport de résultats obtenu par l'outil automatique PROMESS, ainsi que des explications sur la méthodologie utilisée. Nous prendrons comme exemple le médicament zolpidem, dont l'utilisation est actuellement surveillée par l'ANSM afin d'évaluer son potentiel de pharmacodépendance (15,153). Nous comparerons ce médicament à deux substances « témoins » : l'héroïne et la paroxétine. L'héroïne est une substance illicite pour laquelle le potentiel de dépendance est bien connu. La paroxétine est un médicament antidépresseur de la classe des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine qui ne présente pas de risque de pharmacodépendance.

Dans la version complète du rapport de résultats, pour chaque graphique obtenu le tableau correspondant est donné afin d'avoir les valeurs exactes nécessaires à l'interprétation. Les graphiques peuvent également être édités en langue anglaise afin d'avoir une iconographie disponible directement pour les publications dans des revues internationales.

III.4.2.1 Analyse quantitative

Description de la population

Pour la période d'étude allant de janvier 2008 à avril 2015, 43 notifications concernant la substance zolpidem ont été identifiées, 21 notifications pour la substance paroxétine et 96 notifications pour l'héroïne. Le Tableau 6 présente la description de ces trois populations en termes de sexe et d'âge.

Tableau 6. Outil PROMESS - Description des populations selon le sexe et l'âge

	ZOLPIDEM	HÉROÏNE	PAROXÉTINE
Nombre de notifications	43	96	21
Sexe – Hommes [<i>n (%)</i>]	14 (32.6%)	78 (81.3%)	7 (33.3%)
Sexe – Femmes [<i>n (%)</i>]	29 (67.4%)	16 (16.7%)	14 (66.7%)
Age moyen [<i>moyenne ± écart-type</i>]	46.8 ± 19	30.5 ± 7.7	41.7 ± 12.4
Age moyen – Hommes [<i>moyenne ± écart-type</i>]	44.5 ± 18.4	30.3 ± 7.4	41.1 ± 9.1
Age moyen – Femmes [<i>moyenne ± écart-type</i>]	47.9 ± 19.5	31.3 ± 9.2	41.9 ± 14.1

Répartition des notifications selon le nombre d'items positifs

Deux graphiques permettent d'évaluer la répartition des notifications selon le nombre d'items positifs du score de pharmacodépendance : un diagramme en bâtons et une courbe de pourcentages cumulés.

Sur la Figure 12, l'axe des abscisses représente le nombre d'items positifs et l'axe des ordonnées représente le pourcentage de notifications : 12% des notifications de zolpidem ont 4 items positifs ; la majorité des notifications d'héroïne ont 7 ou 8 items positifs ; l'ensemble des notifications de paroxétine ont entre 0 et 4 items positifs.

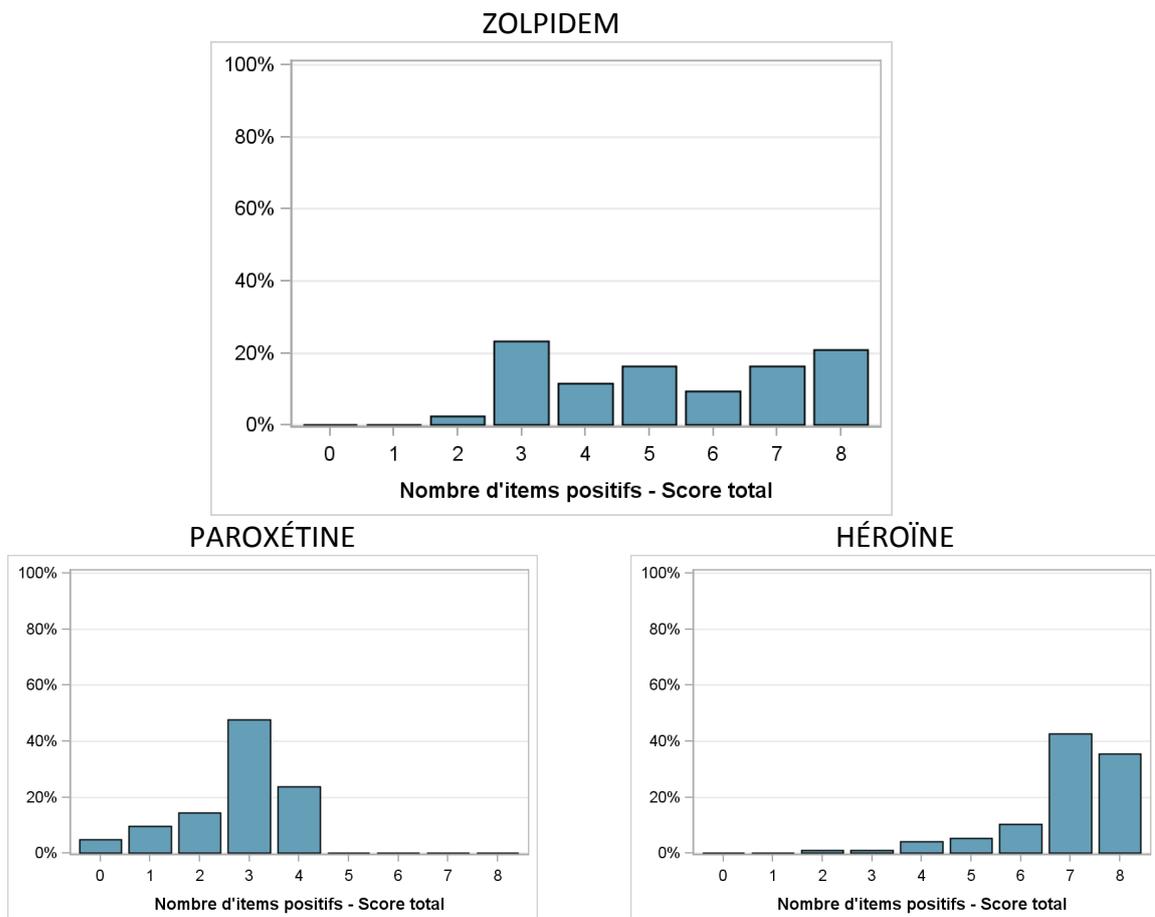


Figure 12. Outil PROMESS - Répartition des notifications selon le nombre d'items positifs

La Figure 13 représente le pourcentage cumulé des notifications selon le nombre d'items positifs. L'aire sous la courbe (Area Under the Curve - AUC) permet d'évaluer la vitesse de croissance de la courbe. Plus la courbe croît rapidement et plus le nombre de notifications avec un score élevé est important. La limite inférieure de l'AUC est de 0 et la limite supérieure est de 1.

Pour la substance zolpidem, 26% des notifications ont 3 items positifs ou moins ce qui correspond à 74% des notifications avec plus de 3 items positifs. Pour les substances témoins, 24% des notifications de paroxétine et 98% des notifications d'héroïne ont plus de 3 items positifs.

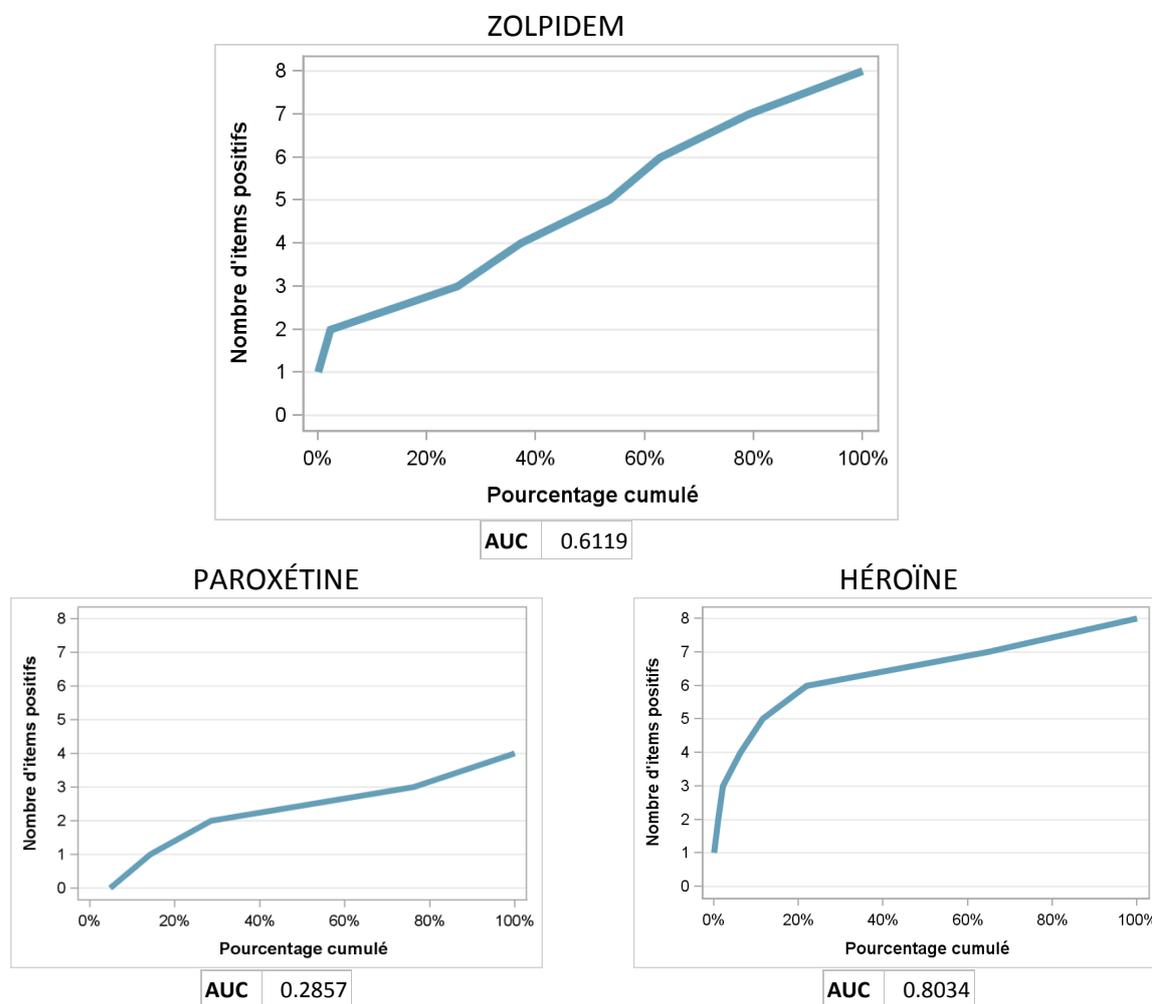


Figure 13. Outil PROMESS - Pourcentage cumulé de la répartition des notifications selon le nombre d'items positifs

Les même types de graphiques (diagrammes en bâtons et courbes de pourcentages cumulés) sont également représentés afin d'analyser la répartition des notifications selon le nombre d'items positifs, pour chacune des deux dimensions du score : « signes physiques et compulsifs de la dépendance » et « conséquences dommageables de la dépendance ». Les diagrammes en bâtons pour chaque dimension sont représentés par les Figure 14 et Figure 15.

Pour la substance zolpidem, 42% des notifications ont 3 items positifs dans la dimension « signes physiques et compulsifs » et 7% des notifications ont 3 items positifs dans la dimension « conséquences dommageables ».

ZOLPIDEM

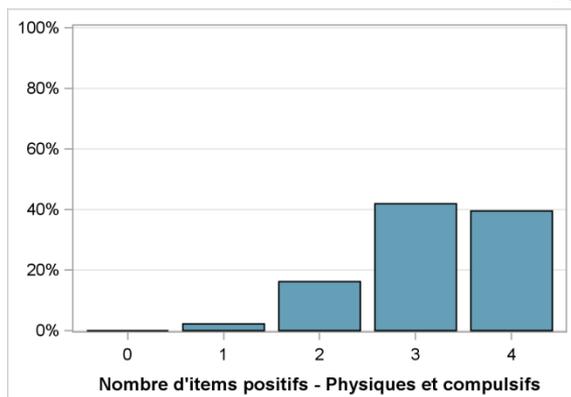


Figure 14. Outil PROMESS - Répartition des notifications selon le nombre d'items positifs – Dimension « Signes physiques et compulsifs »

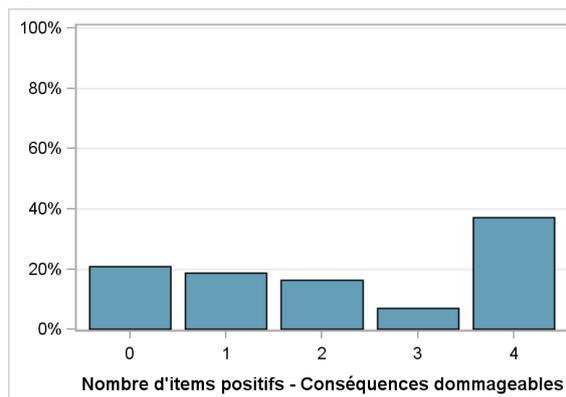


Figure 15. Outil PROMESS - Répartition des notifications selon le nombre d'items positifs – Dimension « Conséquences dommageables »

Les courbes de la Figure 16 représentent les pourcentages cumulés de notifications selon le nombre d'items positifs, pour chacune des deux dimensions. La courbe de pourcentages cumulés correspondant à la dimension « signes physiques et compulsifs » est représentée en trait plein et celle correspondant à la dimension « conséquences dommageables » est représentée en pointillés.

Les AUC sont indiquées pour chaque dimension. Lorsque le rapport des AUC est supérieur à 1, la dimension « signes physiques et compulsifs » a un nombre d'items positifs plus élevé que la dimension « conséquences dommageables ». Donc, la contribution des items évaluant les signes physiques et compulsifs est plus importante que celle des items évaluant les conséquences dommageables.

Pour le zolpidem, dans la dimension « signes physiques et compulsifs » 60% des notifications ont 3 items positifs ou moins, soit 40% des notifications avec plus de 3 items positifs.

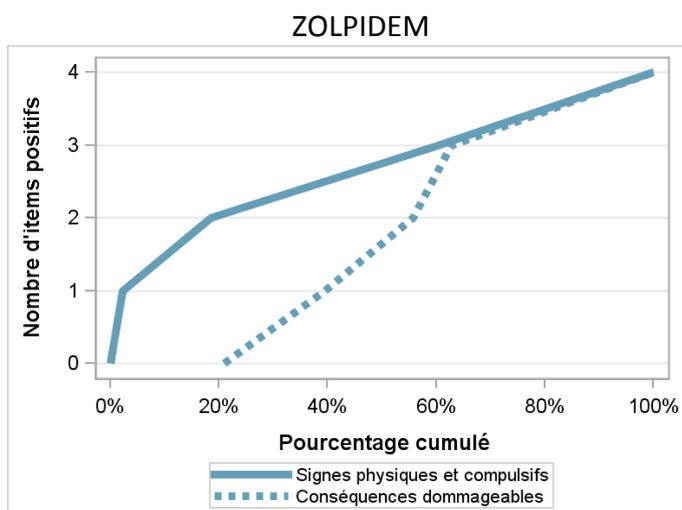


Figure 16. Outil PROMESS - Pourcentage cumulé de la répartition des notifications selon le nombre d'item positif par dimension

AUC – Signes physiques et compulsifs	0.6715
AUC - Conséquences dommageables	0.4535
Rapport des AUC	1.4808

III.4.2.2 Analyse qualitative

Taux de positivité des items

La Figure 17 représente le pourcentage de notifications dans lesquelles l'item est positif. L'axe des abscisses représente les différents items du score et l'axe des ordonnées correspond au pourcentage de notifications ayant l'item positif.

Pour la substance zolpidem, 100% des notifications ont l'item 3 « doses supérieures » positif et 74% des notifications ont l'item 4 « désir arrêt » positif.

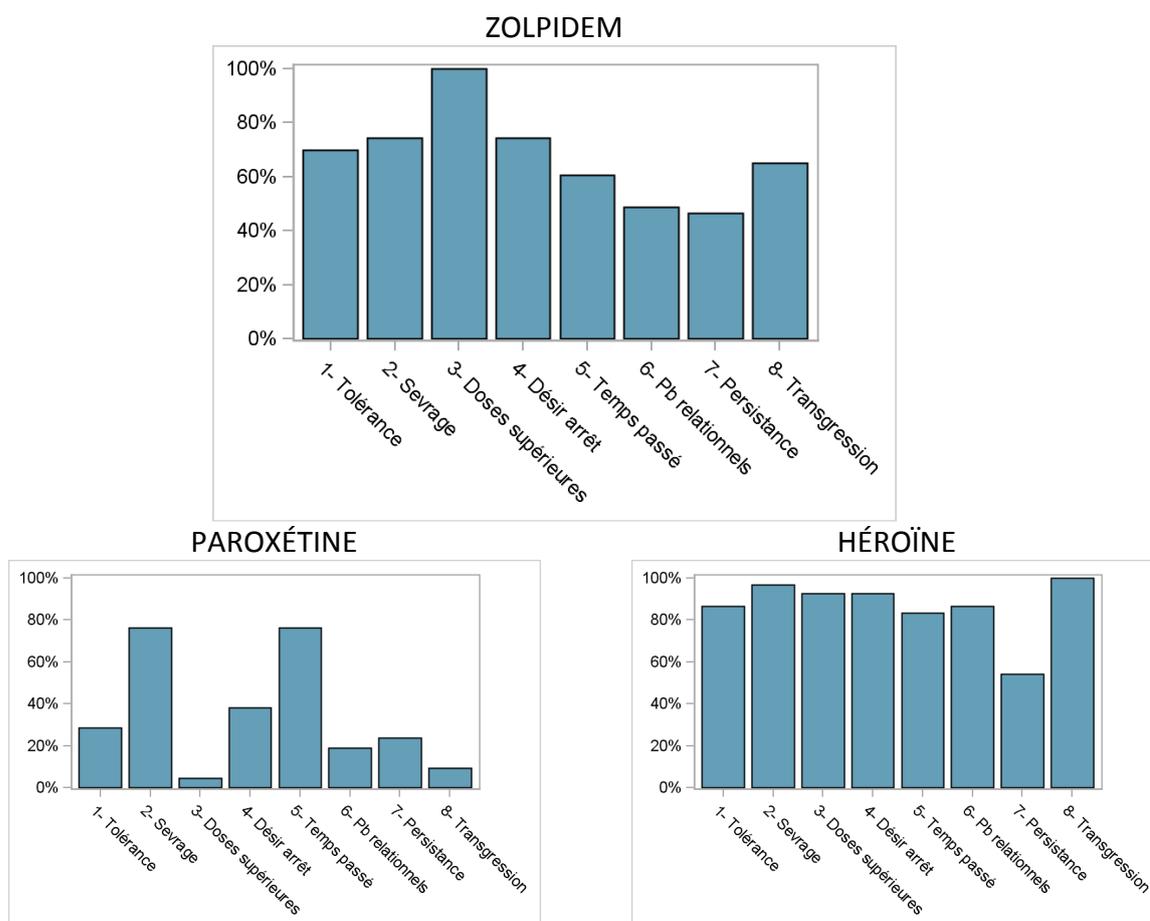


Figure 17. Outil PROMESS - Taux de positivité des items

Ces premières représentations graphiques du score de pharmacodépendance et des sous-scores (analyse quantitative et qualitative) permettent de situer le zolpidem entre deux extrémités : le « témoin positif », l'héroïne, substance pour laquelle la positivité des items est très élevée et le « témoin négatif », la paroxétine, pour laquelle le nombre d'items positifs est au maximum de 4.

III.4.2.3 Analyse d'homogénéité

Une analyse descriptive d'homogénéité est ensuite proposée à l'aide de trois représentations graphiques originales basées sur les deux sous-scores (les signes physiques et compulsifs de la dépendance et les conséquences dommageables de la dépendance) : un graphique sur un plan en deux dimensions, un graphique sur un plan en trois dimensions et une courbe des différences cumulées à la moyenne (courbe CUSUM). Un indice statistique est également proposé : l'aire sous la courbe CUSUM.

Une population est considérée comme homogène lorsque toutes les notifications ont des scores proches.

Représentation graphique sur un plan en deux dimensions

Cette première représentation permet d'obtenir la densité de répartition des notifications en fonction des sous-scores sur un plan en deux dimensions (Figure 18). L'axe horizontal (X) correspond au nombre d'items positifs dans la dimension évaluant les conséquences dommageables. L'axe vertical (Y) correspond au nombre d'items positifs dans la dimension évaluant les signes physiques et compulsifs.

Chaque carré de la représentation graphique correspond à un couple de sous-scores (de 0 à 4 soit 5 modalités par axe et 25 possibilités). A titre d'exemple, le carré en haut à gauche correspondra aux notifications ayant 4 items positifs dans chacune des deux dimensions du score.

L'intensité de la couleur du carré permet d'évaluer la densité de notifications correspondant à un couple de sous-scores donné. Plus le carré est sombre et plus le nombre de notifications est important. Une population très homogène est donc concentrée dans une zone du graphique.

Pour les deux substances témoins, la majorité des notifications se situe dans une zone précise du graphique. Pour l'héroïne, cette zone correspond aux notifications ayant 4 items positifs dans la dimension « signes physiques et compulsifs » et 3 ou 4 items positifs dans la dimension « conséquences dommageables ». Pour la paroxétine, cette zone correspond aux notifications ayant 0 à 2 items positifs dans la dimension « signes physiques et compulsifs » et 0 à 2 items positifs dans la dimension « conséquences dommageables ». Ces deux populations ont donc des scores homogènes, et même très homogènes pour l'héroïne.

Pour le zolpidem, les notifications semblent réparties dans la zone du graphique correspondant à plus de 2 items positifs dans la dimension « signes physiques et compulsifs », avec une zone plus sombre pour 4 items positifs dans les deux dimensions. On observe donc une population assez hétérogène.

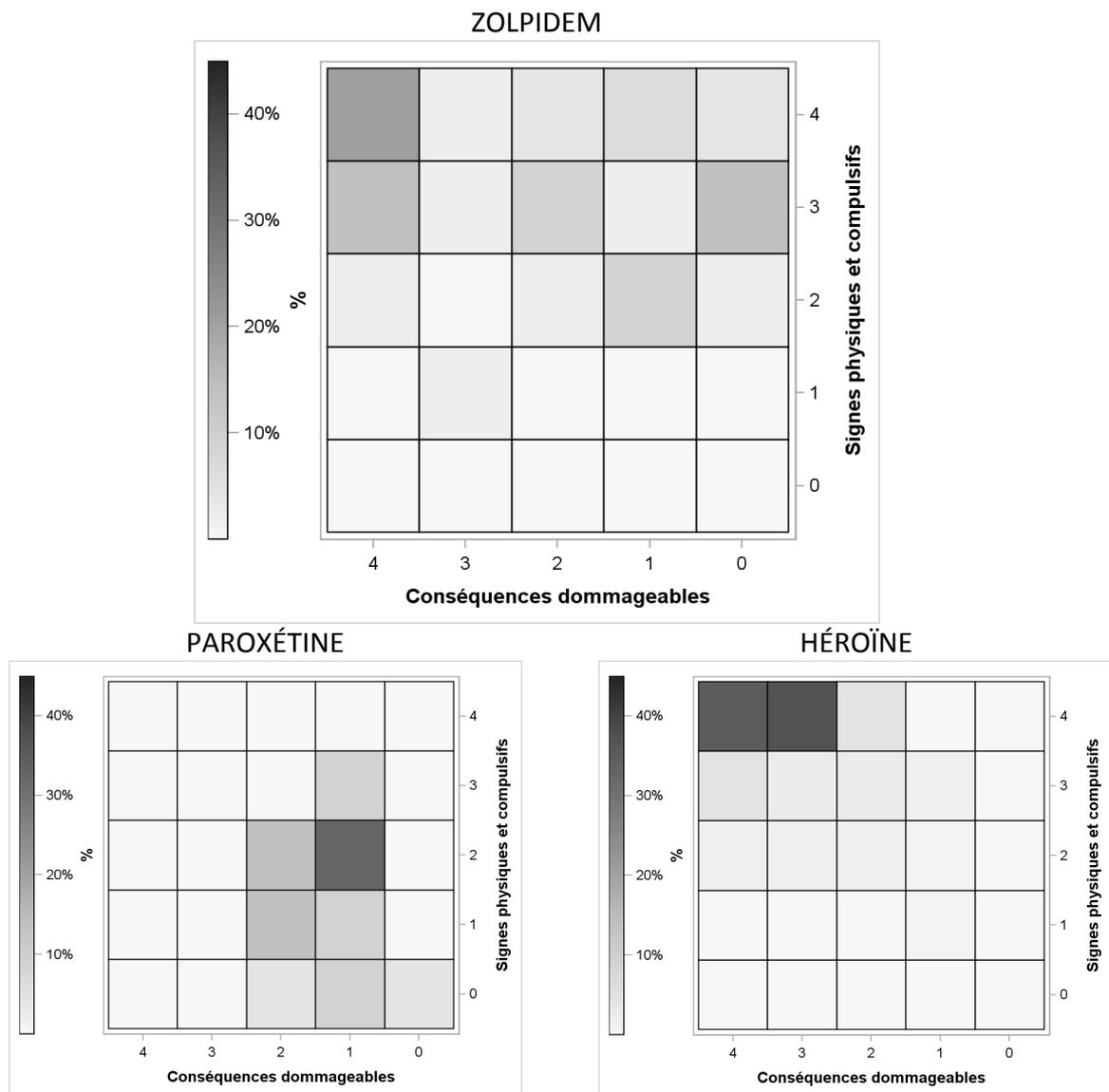


Figure 18. Outil PROMESS - Représentation graphique en deux dimensions de la répartition des scores

Représentation graphique sur un plan en trois dimensions

Cette deuxième représentation permet de visualiser la répartition des notifications en fonction des sous-scores sur un plan à 3 dimensions (Figure 19). L'axe X correspond au nombre d'items positifs dans la dimension évaluant les signes physiques et compulsifs. L'axe Y correspond au nombre d'items positifs dans la dimension évaluant les conséquences dommageables. L'axe Z correspond au pourcentage de notifications pour un couple de sous-scores donné.

La hauteur d'un « pic » est proportionnelle au nombre de notifications. Une population de scores très homogène est représentée par un pic unique sur une zone du graphique. A l'inverse, une population de scores très hétérogène est représentée par un ensemble de « pics » de même hauteur.

Pour les deux substances témoins, on retrouve des « pics » correspondant aux zones plus sombres du graphique sur le plan en deux dimensions. Pour le zolpidem, on observe plusieurs « pics » de hauteurs variées représentant une population assez hétérogène. Le « pic » correspondant aux notifications avec 4 items positifs dans chaque dimension représente environ 20% des notifications de zolpidem.

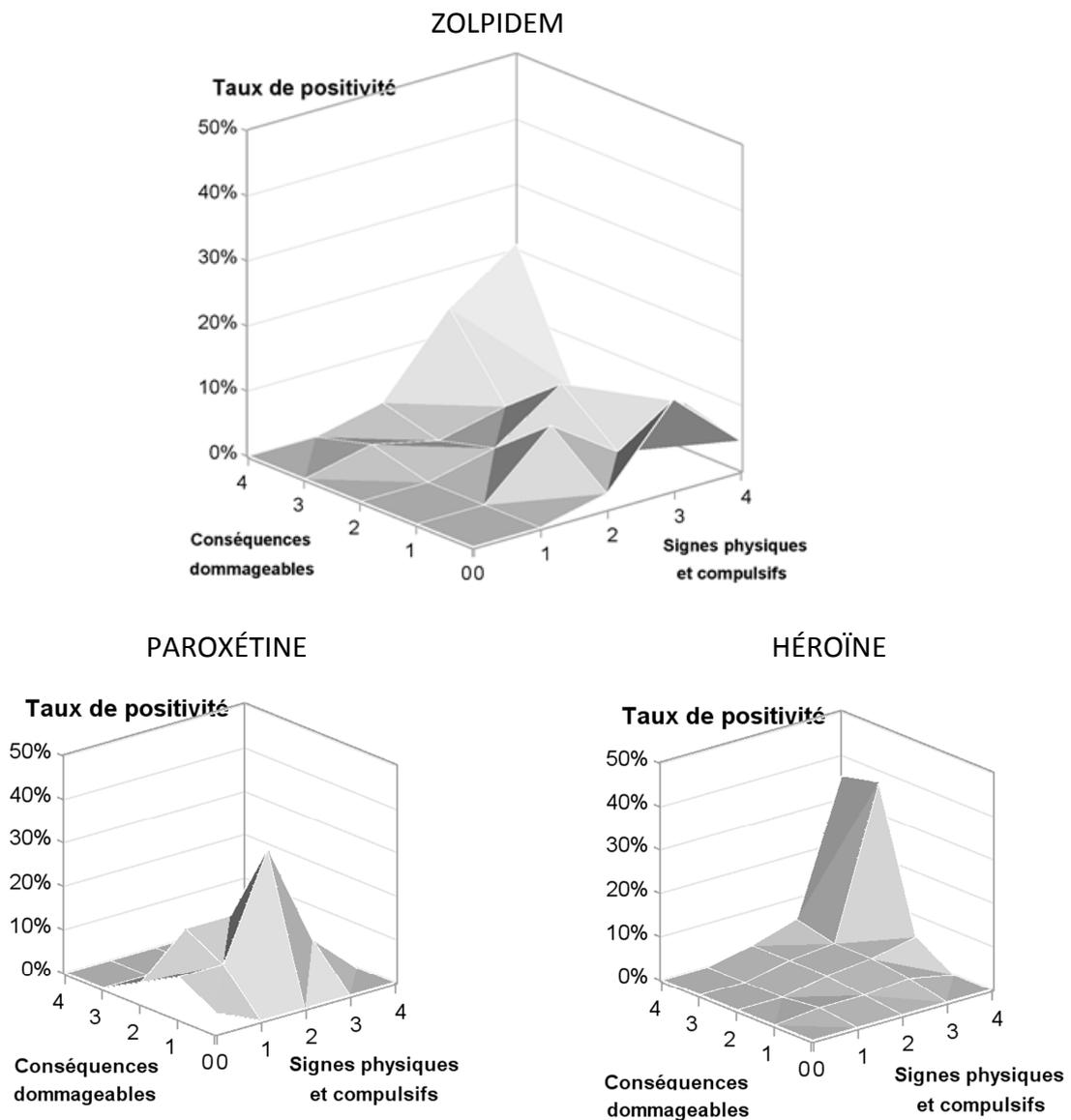


Figure 19. Outil PROMESS - Représentation graphique en trois dimensions de la répartition des scores

Courbe CUSUM

La représentation de la courbe des différences cumulées à la moyenne (courbe CUSUM pour CUMulativ SUM) permet d'estimer un indicateur supplémentaire de l'homogénéité des scores (176–178).

Le Tableau 7 permet d'illustrer les différentes étapes nécessaires à l'estimation de la courbe CUSUM :

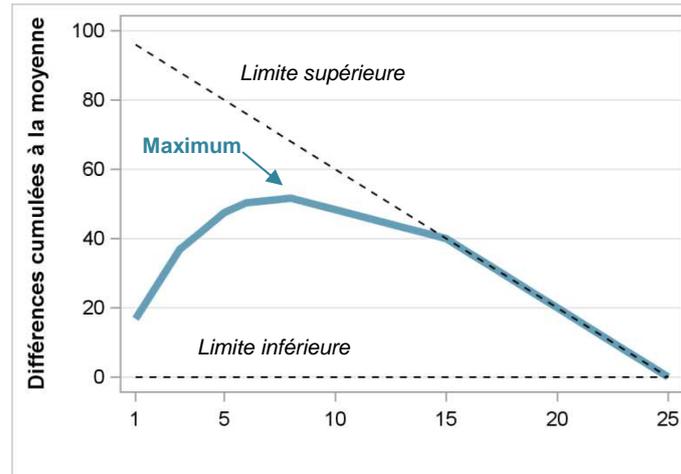
- Les pourcentages de notifications pour chacun des 25 couples de sous-scores possibles sont classés par ordre décroissant ② ;
- Le pourcentage moyen théorique est calculé ③. Il correspond au cas où chaque couple de sous-score aurait la même fréquence, soit dans notre contexte : $100\% / 25 = 4\%$;
- La différence entre chaque pourcentage de notifications et le pourcentage moyen théorique est calculée pour chaque couple de sous-scores ④ ;
- Ces valeurs sont finalement additionnées afin d'obtenir la somme cumulée des différences à la moyenne ⑤.

Tableau 7. Données et étapes de calcul pour l'estimation d'une courbe CUSUM de la substance zolpidem

Identifiant du couple de sous-scores ①	Sous-score Dimension « signes physiques et compulsifs »	Sous-score Dimension « conséquences dommageables »	Nombre de notifications	% de notifications ②	% moyen théorique ③	Différence à la moyenne ④	Somme cumulée des différences ⑤
1	4	4	9	22.5	4	18.5	18.5
2	3	4	6	15.0	4	11.0	29.5
3	2	1	4	10.0	4	6.0	35.5
4	3	2	4	10.0	4	6.0	41.5
5	3	0	4	10.0	4	6.0	47.5
6	4	1	3	7.5	4	3.5	51.0
7	4	0	2	5.0	4	1.0	52.0
8	1	3	1	2.5	4	-1.5	50.5
9	2	4	1	2.5	4	-1.5	49.0
10	2	2	1	2.5	4	-1.5	47.5
11	2	0	1	2.5	4	-1.5	46.0
12	3	3	1	2.5	4	-1.5	44.5
13	3	1	1	2.5	4	-1.5	43.0
14	4	3	1	2.5	4	-1.5	41.5
15	4	2	1	2.5	4	-1.5	40.0
16	0	4	0	0.0	4	-4.0	36.0
17	0	3	0	0.0	4	-4.0	32.0
18	0	2	0	0.0	4	-4.0	28.0
19	0	1	0	0.0	4	-4.0	24.0
20	0	0	0	0.0	4	-4.0	20.0
21	1	4	0	0.0	4	-4.0	16.0
22	1	2	0	0.0	4	-4.0	12.0
23	1	1	0	0.0	4	-4.0	8.0
24	1	0	0	0.0	4	-4.0	4.0
25	2	3	0	0.0	4	-4.0	0.0

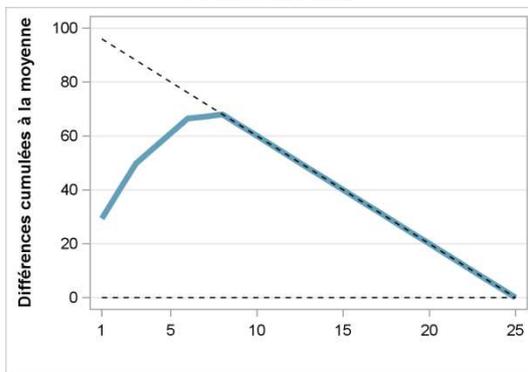
La courbe CUSUM obtenue à partir du Tableau 7 est représentée en bleu sur la Figure 20 pour le zolpidem et les deux substances témoins (héroïne et paroxétine). L'axe des abscisses représente l'identifiant du couple de sous-scores ① et l'axe des ordonnées représente la somme cumulée des différences à la moyenne ⑤.

ZOLPIDEM



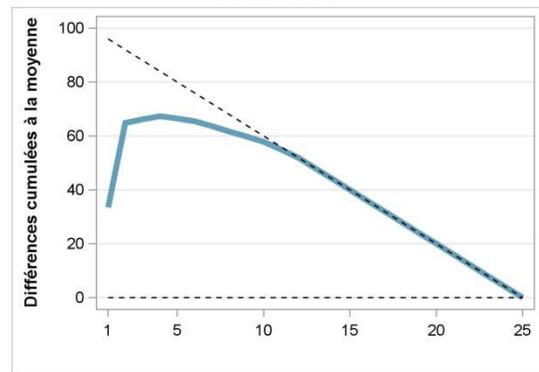
AUC	810
Rapport AUC	70.3%

PAROXÉTINE



AUC	966
Rapport AUC	83.9%

HÉROÏNE



AUC	1009
Rapport AUC	87.6%

Figure 20. Représentation de la courbe CUSUM et de ses limites inférieure et supérieure

Pour interpréter cette courbe CUSUM on s'intéresse au maximum, c'est-à-dire au point à partir duquel la pente s'inverse. On peut considérer que plus ce maximum a une abscisse faible et plus les scores sont homogènes. En effet, si le premier pourcentage de notifications (correspondant au nombre de notifications le plus important) est élevé, donc éloigné du pourcentage moyen théorique, il représente une population très homogène (que l'on peut retrouver par un carré de couleur sombre sur le plan en deux dimensions ou par un pic unique sur le plan en trois dimensions).

L'aire sous la courbe (AUC) est calculée par la méthode des trapèzes. Cette AUC permet d'évaluer l'homogénéité des scores par comparaison aux limites supérieures et inférieures. La limite supérieure correspond à la situation où toutes les notifications ont les mêmes sous-scores, soit 100% pour un couple de sous-scores (complète homogénéité). La limite inférieure correspond à la situation où les pourcentages de notifications sont répartis de façon équivalente sur l'ensemble des 25 couples de sous-scores possibles, soit 4% pour chaque couple de sous-scores (complète hétérogénéité). Les limites de l'AUC sont comprises

entre 0 (complète hétérogénéité) et 1152 (complète homogénéité). Le rapport d'AUC correspond à la valeur de l'AUC pour la substance étudiée divisée par l'AUC de la limite supérieure. Cette valeur permet de situer les substances les unes par rapport aux autres, en fonction de leur homogénéité.

Pour l'héroïne, la précocité du pic ainsi que le rapport de l'AUC en fonction de la limite supérieure sont en faveur de l'homogénéité des scores. En cohérence avec les deux premières représentations graphiques, la population des notifications de zolpidem semble plus hétérogène (70% d'homogénéité).

III.4.2.4 Définition de sous-populations

Classification ascendante hiérarchique

Pour confirmer les analyses précédentes d'homogénéité, nous réalisons une classification ascendante hiérarchique (CAH) pour identifier le nombre de sous-populations en fonction des sous-scores des notifications. L'outil PROMESS, de manière automatique, propose une répartition en « x » sous-population(s) en fonction de la plus grande distance entre deux partitions. Lors de l'édition du rapport de résultats concernant le profil de dépendance d'une substance, l'évaluateur pourra décider d'une répartition en sous-populations, différente de celle proposée par défaut, en fonction de ses connaissances cliniques.

Le dendrogramme pour le zolpidem est présenté par la Figure 21. Sur l'axe des abscisses chaque notification est représentée, puis des regroupements sont effectués à chaque étape de l'algorithme. Le choix automatique de la coupure a été fait à deux partitions.

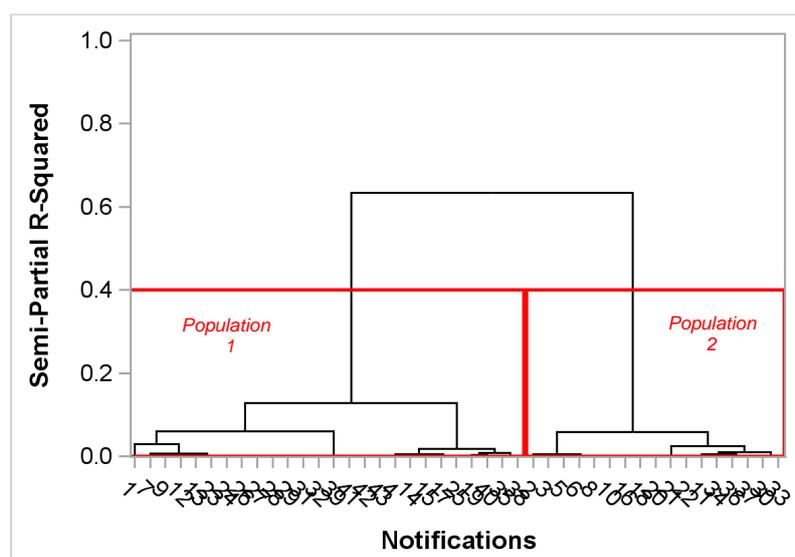


Figure 21. Dendrogramme obtenu par la CAH à partir des deux sous-scores – zolpidem

Les deux sous-populations sont ensuite décrites et comparées selon le sexe, l'âge et le nombre d'items positifs (Tableau 8). Les tests statistiques classiques, paramétriques ou non paramétriques selon les effectifs disponibles, sont appliqués pour les comparaisons (Khi2 ou Fisher, Student ou Wilcoxon). La sous-population n°2 représente 60% des notifications de zolpidem, ce sont des consommateurs plus jeunes et avec un nombre d'items positifs plus élevé.

Ce résultat est cohérent avec l'analyse d'homogénéité qui mettait en évidence une population assez hétérogène pour les notifications de zolpidem.

Tableau 8. Description des sous-populations définies par la CAH - zolpidem

	Population 1 N=17 (40%)	Population 2 N=26 (60%)	P-value
Sexe – Hommes [n (%)]	5 (29%)	9 (35%)	0.72
Age [moyenne ± écart-type]	55.5 ± 18.2	40.8 ± 17.4	0.02
Items positifs [moyenne ± écart-type]	3.5 ± 0.9	6.7 ± 1.3	<0.01

Taux de positivité des items

Les taux de positivité des items sont comparés entre les deux sous-populations (tests du Khi ou tests de Fisher) (Tableau 9). On observe des différences significatives pour les items de la dimension évaluant les conséquences dommageables de la dépendance (items 5 à 8).

Tableau 9. Comparaison des taux de positivité des items entre les sous-populations définies par la CAH - zolpidem

Items	Population 1		Population 2		P-value
	Nb notifications positives	% de positivité	Nb notifications positives	% de positivité	
1 – Tolérance	9	53%	21	81%	0.05
2 – Sevrage	13	76%	19	73%	0.91
3 – Doses ou durées supérieures	17	100%	26	100%	-
4 – Désir arrêt	12	71%	20	77%	0.91
5 – Temps passé	2	12%	24	92%	<0.01
6 – Pb relationnels	0	0%	21	81%	<0.01
7 – Pb de santé	2	12%	18	69%	<0.01
8 – Transgression	4	24%	24	92%	<0.01

III.4.2.5 Comparaison de substances

L'outil PROMESS permet également de comparer les profils de gravité de la dépendance entre différentes substances sur un même graphique. Le nombre de substances à comparer à une substance de référence est au maximum de quatre.

Pour compléter les premiers résultats, nous avons choisi d'afficher les comparaisons entre la substance de référence zolpidem, et les substances héroïne et paroxétine.

Répartition des notifications selon le nombre d'items positifs par substance

Le nombre d'items positifs pour chaque substance est représenté par des diagrammes en bâtons et des courbes de pourcentages cumulés superposés (méthodologie identique à celle appliquée lors de l'analyse quantitative initiale, paragraphe III.4.2.1). Ces représentations permettent une comparaison visuelle des profils de gravité de la dépendance selon les substances.

La répartition du nombre d'items positifs est comparée entre la substance de référence et chaque autre substance. Ces comparaisons sont réalisées par des tests du khi2 (ou tests de Fisher, lorsque les conditions de validité ne sont pas satisfaites).

Les aires sous courbes et leurs intervalles de confiance à 95% sont également calculés pour chaque substance. Les intervalles de confiance sont estimés par la méthode bootstrap (tirage aléatoire avec remise de 1000 échantillons, à partir desquels on estime les 2.5^{ème} et 97.5^{ème} percentiles). Deux intervalles de confiance disjoints peuvent mettre en évidence une différence entre deux substances.

La courbe correspondant à l'héroïne est celle qui croit le plus rapidement (Figure 22). D'après les intervalles de confiance obtenus, le profil de gravité du zolpidem est différent des deux substances témoins.

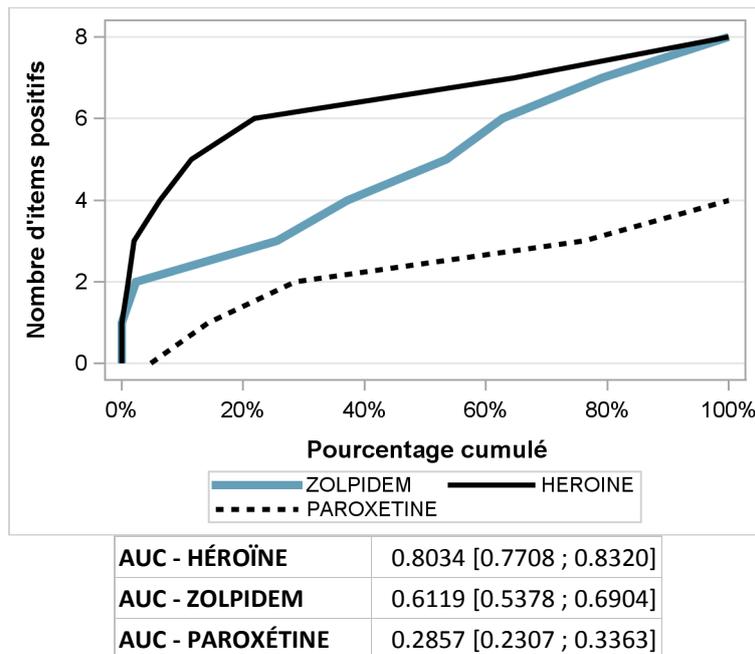


Figure 22. Courbes de pourcentage cumulé de la répartition des notifications selon le nombre d'items positifs

III.4.3 Exemple d'application

Dans la continuité des travaux réalisés par le CEIP-A de Nantes sur la mise en évidence du potentiel d'abus et de dépendance de la molécule zolpidem (153,154,179), les rapports automatiques pour le zolpidem et le zopiclone ont été édités. Ce premier travail de comparaison a fait l'objet d'un article actuellement soumis pour publication :

Perrouin F, Feuillet F, Rousselet M, Gérardin M, Jolliet P, Hardouin JB, Victorri-Vigneau C (2015) Usefulness of addictovigilance clinical assessment: example of the comparison of Z-drugs [soumis]

L'analyse descriptive montre que la proportion de notifications avec un score de dépendance élevé est plus importante pour le zolpidem que pour le zopiclone. En particulier, les items de transgression (item 8) et de dose ou durée supérieures (item 3) ont des pourcentages de positivité plus élevés pour les notifications de zolpidem. Cependant, les effectifs actuellement disponibles ne permettent pas de mettre en évidence de différences significatives (23 notifications de zopiclone et 43 notifications de zolpidem).

La classification ascendante hiérarchique, en cohérence avec l'analyse d'homogénéité, met en évidence deux sous-populations pour les notifications de zolpidem : une première sous-population avec une dépendance sévère qui semble représenter des consommations avec une recherche d'excitation et d'euphorie ; une seconde sous-population qui correspond à une prise de médicament pour traiter l'insomnie mais qui entraîne une tolérance qui oblige

à augmenter les doses ou une durée de traitement supérieure aux recommandations. Il n'y a pas de sous-populations différentes mises en évidence pour les notifications de zopiclone. Ces premiers résultats sont en cohérence avec notre publication n°2 (application de l'analyse en classes latentes sur les données de délivrances de zolpidem et zopiclone) où l'on retrouvait une classe de consommateurs problématiques (développement de comportement de fraude, utilisation excessive, non adéquation avec les recommandations) pour le zolpidem mais pas pour le zopiclone. La différence majeure entre ces deux études se situe dans la population d'étude : avec l'outil PROMESS, on s'intéresse uniquement aux individus ayant une consommation problématique.

Usefulness of addictovigilance clinical assessment in pharmacology: example of the comparison of z-drugs

Fanny PERROUIN^(1,2), Fanny FEUILLET^(2,4), Morgane ROUSSELET^(1,3), Marie GERARDIN^(1,2), Pascale JOLLIET^(1,2), Jean-Benoit HARDOUIN^(2,4), Caroline VICTORRI-VIGNEAU^(1,2)

(1) Pharmacology department, Nantes University Hospital

(2) EA 4275 SPHERE - Biostatistics, Pharmacoepidemiology and Human sciences research - University of Nantes, France

(3) Psychiatry department, Nantes University Hospital

(4) Biometric Department - Nantes University Hospital, France

ABSTRACT

Purpose

In France, a network of “Centre d’Evaluation et d’Information sur la Pharmacodépendance – Addictovigilance” (CEIP-A) is responsible of drug dependence evaluation thanks to a score used to evaluate the substances’ pharmacodependence potential. The aim of this study was to evaluate the dependences' profiles of zopiclone and zolpidem, two benzodiazepines-like agents.

Methods

CEIP-A of Nantes’s database collected notifications received from the first January 2008 to the 28th may 2014. They have been evaluated with a score composed of eight criteria spread in two parts. The first, evaluated physical and compulsive signs of dependence (four criteria) and the second, the dependence’s harmful consequences (four criteria). An informatic tool permits to evaluate all these scores and compare substances using various analyses.

Result

Quantitative analysis shown that more than 20% of zolpidem reports contained 8 positive criteria. For zopiclone, the most common score involved around 3 or 4 positive criteria. Global score comparison highlighted that 38% of the zolpidem’s notifications had a score higher than six versus 17% for zopiclone. The qualitative analysis highlighted for zolpidem that the dose or duration was higher than scheduled in 100% of the reports. This criterion was around 80% in zopiclone reports. The homogeneity analyses indicated that two populations could be identified for zolpidem but only one for zopiclone.

Conclusions

These results were in favor of a more important prevalence of physical and compulsive signs of dependence and dependence’s harmful consequences with zolpidem than with zopiclone. To our knowledge, PROMESS is the first tool which let to directly perform a clinical comparison.

KEYWORDS : zopiclone ; zolpidem ; dependence profile ; safety ; epidemiology

1. INTRODUCTION

In France, observation and assessment of drug abuse and dependence associated with psychoactive medication falls under the responsibility of the national Committee for Narcotics and Psychotropic Drugs. This Committee belongs to the French health authority [1]. In order to assist this committee, a network of thirteen “Centres for Evaluation and Information on Pharmacodependence – Addictovigilance” (CEIP-A) was created [2]. One of the main aims of CEIPs is to collect data and assess the potential for dependence on psychoactive drugs. Healthcare professionals are mandated to provide all reports of drug abuse and/or dependence to the CEIP-A [3].

Zopiclone and zolpidem are two benzodiazepine-like agents also called Z-drugs. These substances are both indicated in the treatment of occasional or transitory insomnia [4, 5]. They were thought to be safer than benzodiazepines, based on the results of clinical trials which reported no evidence of abuse or dependence potential [6]. In 2002, zopiclone and zolpidem were added to list of drugs under surveillance by the French health authority. Post-marketing data revealed tangible dependence potential for both of them. In 2004, the French health authority amended the French monographs and the sentence “*Drug dependence may occur even at therapeutic doses, and/or in subjects not presenting with an individualized risk factor*” was added.

Case reports in literature were concordant as to the dependence potential for both zopiclone and zolpidem. Since 1993, a total of 97 case reports have been identified for zolpidem and 19 for zopiclone [7, 8]. The difference in the number of case reports is due to the fact that zolpidem and zopiclone have two different dependence profiles. An epidemiological comparison of the two drugs has already been made with data from the health insurance database [9]. Results showed the presence of a problematic user class for zolpidem but not for zopiclone. Transgression behaviour in doctor shopping and pharmacy shopping seemed to be more prevalent in the zolpidem group. Signs of tolerance were also more highly present in the zolpidem group with relatively higher doses reported. Zolpidem’s profile appeared to be more serious than that of zopiclone. This information was instructive, however, to our knowledge; there are no clinical comparisons of the two molecules in literature. Clinical appearance is necessary to conduct a proper assessment and make public health decisions.

The aim of this study was to clinically compare zopiclone and zolpidem. Analyses were performed using various methods: qualitative analysis, quantitative analysis and definition of consumer subpopulations.

2. METHODS

2.1. Evaluation of reports on dependence

Following receipt of the reports, healthcare professionals for the CEIP-A evaluated the severity of the drug abuse and/or dependence. Dependence was evaluated according to a validated method [10] based on eight binary criteria, seven of which are found in the definition of dependence in the DSM-IV [11]. The method comprises two parts: the first part evaluates compulsive and physical signs of dependence (criteria 1 to 4); the second part evaluates the harmful consequences of dependence (criteria 5 to 8). The eight criteria are (1) tolerance, (2) withdrawal syndrome or drug substitution to avoid it, (3) doses or period of consumption higher/longer than scheduled, (4) previous desire or unsuccessful attempt to stop consumption, (5) time spent to obtain, use or recover from drug use, (6) social or professional

consumption damage, (7) consumption persistence in spite of drug-induced harm to health, (8) transgression behaviour (to obtain or use the drug).

2.2. Database

A database listed all reports of abuse and/or dependence received by the CEIP-A in the Pays de la Loire region (fifth largest French region with five million inhabitants) between 1st January 2008 and 31st March. Reports concerning zopiclone and zolpidem were selected.

2.3. “PROMESS” tool [12]

Development of this tool was funded by the French Health Authority [12]. It is a statistic and computer tool which can be used to perform statistical analysis on the reports’ database. Analyses are descriptive, with quantitative and qualitative analysis of all criteria of the score. Homogeneity analysis was also performed to identify relevant subpopulations in the overall population represented in the reports. The quantitative analysis describes the population and presents report distribution in bar charts according to the number of positive criteria in the form.

The qualitative analysis presents the criteria positivity rate in bar charts. This made it possible to observe the percentage of reports with positive criteria for each criterion.

The homogeneity analysis was performed using a 3D graph. This graph shows distribution 25 of the reports according to the number of positive criteria in each part of the form. It is the first step to identifying certain subpopulations. Results of the 3D graph have to be compared to the results using hierarchical ascendant classification [13]. This method was used to identify subpopulations.

Different drugs can also be compared using the “PROMESS” tool. In this study, zopiclone and zolpidem were compared to heroin. This substance was chosen as a positive control as the addiction potential of heroin is well known. The comparison only focused on the quantitative analysis, and more precisely on distribution of the reports according to the number of positive criteria in the form. Percentages were compared using chi-square tests or Fisher’s exact test.

3. RESULTS

3.1. Quantitative analysis

3.1.1. Population description

Twenty three reports were identified for zopiclone and 43 for zolpidem. In the reports on zopiclone, there were 17.4% (n = 4) men and 82.6% (n = 19) women; mean age was 49.8 years. In the reports on zolpidem, 32.6% (n = 14) were men and 67.4% were women (n = 29); mean age was 46.8 years.

3.1.2. Report distribution according to the number of positive criteria in the form

Figure 1 shows distribution of the reports received for zopiclone and zolpidem, according to the number of positive criteria in the form. For zolpidem, more than 20% of the reports contained 8 positive criteria. For zopiclone, the most common score involved around 3 or 4 positive criteria.

3.2. Qualitative analysis

3.2.1. Criteria positivity rate

Figure 2 shows the criteria positivity rate in the reports on zopiclone and zolpidem. For zolpidem, 100% of reports contained positive criteria 3 and criteria 1, 2, 4 and 8 were positive in more than 70% of the reports. The only criteria with a positivity rate of less than 60% were criteria 6 and 7. For zopiclone, the most highly represented criteria were criteria 3 with a positivity rate of 80%. Criteria with positivity rate higher than or equal to 60% were criteria 2 and 4. The lowest positivity rate applied to criteria 8 (approximately 20%).

3.3. Homogeneity analysis

3.3.1. 3D graph

Figure 3 shows the 3D graph for distribution of the reports for zopiclone and zolpidem. The X-axis shows the number of positive criteria in the first part of the form assessing the compulsive and physical signs of dependence. The Y-axis shows the number of positive criteria in the second part of the form evaluating the harmful consequences of dependence. The Z-axis shows the percentage of reports.

For zolpidem, a peak in the area of the graph corresponding to the reports with four positive criteria in both parts of the form was observed. 20% of the reports for zolpidem showed this peak. A peak like that observed for zolpidem was identified in the zopiclone graph, however the percentage of reports represented in this area was lower (12%). In the zolpidem graph, three other peaks were observed but they appeared to represent one population only. This part of the graph represented reports with moderate to significant physical signs of dependence (between 1 and 4 positive criteria in the first part of the form) and with mild to moderate signs of harmful consequences (between 0 and 2 positive criteria in the second part of the form).

In the zopiclone reports, a second large peak was identified in the 3D graph area corresponding to reports with 2 positive criteria in the first part of the form and 1 or 2 positive criteria in the second part of the form. The two 3D graphs were not in favour of homogeneity of the population described in the reports received for zopiclone and zolpidem.

3.3.2. Hierarchical ascendant classification

The “PROMESS” tool was used to statistically identify the number of subpopulations corresponding to the different dependence profiles. The hierarchical ascendant classification methodology was used [13]. For zolpidem, there were two subpopulations whereas for zopiclone, no subpopulations were highlighted.

3.4. Comparison of drug dependence profiles

The drugs were compared on the basis of 43 reports for zolpidem, 23 reports for zopiclone and 96 reports for heroin.

3.4.1. Report distribution according to the number of positive criteria in the form

Figure 4 shows the bar chart comparing report distribution according to the number of positive criteria in the form. This figure highlights that heroin was the drug with the highest percentage of reports with eight positive criteria (35%). For zolpidem, 21 % of reports had eight positive criteria while for zopiclone 13% of reports did. Globally, most reports on heroin reports had 7 or 8 positive criteria. The bar charts showed that the number of positive criteria tended to be higher for zolpidem than for zopiclone. Zolpidem was more similar to the heroin profile than zopiclone. The percentage of reports with eight positive criteria was statistically different between zopiclone and heroin ($p = 0.045$) but was not statistically different between zopiclone and zolpidem ($p = 0.519$), and zolpidem and heroin ($p = 0.088$).

The total percentages of report positive criteria for each drug compared are underlined in figure 5. Heroin had the most severe dependence profile as there were more than 6 positive criteria in 78% of the reports. For zolpidem, 37% of the reports had more than 6 positive criteria versus 17% for zopiclone. The zopiclone and zolpidem profiles were fairly similar; however the zolpidem curve was convex while the curve for zopiclone was concave. The convex form was in favour of a more severe dependence profile with a larger proportion of reports with high number of positive criteria. As seen in figure 5, heroin had the most severe dependence profile with a very convex curve. Statistically, the percentage of reports with more than 6 positive 97 criteria was not different between zopiclone and zolpidem ($p = 0.159$). Nevertheless, there was a statistically significant difference between zopiclone and heroin ($p < 0.0001$) and also between zolpidem and heroin ($p < 0.0001$).

4. DISCUSSION

The number of problematic use reports was higher for zolpidem than for zopiclone. The population represented in the zolpidem and zopiclone reports included mainly women, and mean age was around 40 years. This information was consistent with previous studies.

The descriptive analyse showed that the percentage of zolpidem reports with a high score was higher than in the zopiclone reports. This was potentially in favour of more severe cases for zolpidem than for zopiclone; however the difference was not statistically significant. Moreover, it appeared that more harmful consequences were reported for zolpidem than for zopiclone. Indeed, the criteria positivity rate was higher in the second part of the form for zolpidem than for zopiclone. Transgression behaviour (criteria 8) was mostly reported in reports on zolpidem. In literature, problematic routes of administration such as intravenous, intra-arterial or nasal routes were reported for zolpidem, whereas this method of consumption was not reported for zopiclone [8].

A higher dose or longer period of consumption than scheduled (criteria 3) were identified in 100% of reports on zolpidem. This high percentage was not identified for zopiclone. In reports on zolpidem, the doses were higher than for zopiclone. This fact has already been identified in literature [9]

In the total percentages of report positive criteria, the zolpidem dependence profile was seen to be more severe than for zopiclone. The curve was convex for zolpidem and heroin while it was concave for zopiclone. Comparison of the number of reports with more than six positive criteria highlighted significant differences between heroin and both zopiclone and zolpidem. Nevertheless, no difference was observed between zopiclone and zolpidem. Moreover, comparison of the number of reports with

eight positive criteria (more serious reports) demonstrated only difference between zopiclone and heroin but neither between zopiclone and zolpidem nor between zolpidem and heroin. These results were in favour of high drug dependence potential for both zopiclone and zolpidem. It is important to note that the statistical analyses were performed on a small sample of reports. For example, only 23 reports were available for zopiclone. The results may differ with a larger sample.

The French health authority is aware of zolpidem's severe dependence potential and the 126 topic was studied by the French narcotic commission [14]. The members agreed that zolpidem can be prescribed on secure prescription to prevent prescription forging and to minimize abuse and dependence caused by high zolpidem consumption. This type of measure was not taken for zopiclone, indicating the difference in dependence profile between zolpidem and zopiclone.

The homogeneity analysis shows that reports received for zolpidem were in favour of the presence of two subpopulations. The first population was a highly-dependent population, taking zolpidem to experience excitation, euphoria and anxiolysis. Dependence induced by this type of consumption was severe and is identified on the 3D graph peak corresponding to the reports with four positive criteria in each part of the form. The second population represented "normal consumers" taking zolpidem to treat insomnia and thereafter becoming tolerant, requiring to higher doses. For zopiclone, no subpopulation was identified by hierarchical ascendant classification. A study exploring the number of subpopulations for zopiclone and zolpidem has already been conducted [9]. This study used latent class analysis [15] on the health insurance database. Four subpopulations were identified for zolpidem and three for zopiclone. The differences with our study could be easily explained by the fact that the latent class analysis was performed on an overall population, while our study focused only on problematic users. The presence of a subpopulation consuming zolpidem to achieve positive effects was also identified in the latent class analysis study [9]. Focus on problematic users allows for greater efficiency in evaluation, and excludes all normal users. This type of analysis is highly instructive and the reports were more severe than in the overall population.

The "PROMESS" tool rapidly provides information on the dependence or abuse potential for one or several drugs. To this effect, drug dependence profiles could be easily characterised or compared. One of the limitations of this tool was the small number of reports due to the database only compiling reports received in one French region. This tool was financed by the French health authority [12] and will be developed for use with the national database of reports on dependence and/or abuse. The results in this small sample are already very promising, and can only be better in a larger sample. Statistical power may also be greater. The new database will contain all of the 13 CEIP-A's reports covering the entire country.

Pharmaco-epidemiological studies are very important for assessing the safety and use of drugs in the post marketing phase. Clinical trials are informative but they generally do not focus on dependence concerns, and this can be evaluated only with post-marketing data. The limitations of the pharmaco-epidemiological 154 studies include the lack or the absence of clinical data. To our knowledge, "PROMESS" is the only tool available for analysing clinical data.

5. CONCLUSION

Zolpidem and zopiclone are two benzodiazepine-like agents with similar indication but with very different dependence profiles. These two drugs were placed under surveillance by the French health authority to monitor data on abuse and/or dependence relating to them. Data available in the literature and data resulting with the “PROMESS” tool were concordant as to their different dependence profiles. Reports on zolpidem reveal more severe and preoccupying consumption. “PROMESS” was genuinely helpful in analysing the reports and comparing dependence profiles. To our knowledge, “PROMESS” is the only tool for clinically comparing drugs and it could be very useful for evaluating drugs under surveillance and for making public health decisions.

III.4.4 Synthèse

Un outil complémentaire pour le réseau des CEIP-A

L'intérêt initial de ce projet PROMESS était de pouvoir proposer un outil novateur, complémentaire de ceux déjà existants, qui puisse être intégré dans la démarche d'évaluation du potentiel de dépendance des médicaments qui est une des missions de l'ANSM, confiée au réseau des CEIP-A.

Les notifications issues des bases de données d'addictovigilance sont déjà régulièrement utilisées dans des études, en complément des résultats obtenus par les outils spécifiques développées par les CEIP-A (69,153,154,180). Les principaux outils actuellement utilisés pour évaluer la pharmacodépendance sont :

- L'enquête OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur utilisation Médicamenteuse) : c'est un système de recueil anonyme des cas de dépendance dans différentes structures de soins aux toxicomanes. La collecte des cas est réalisée chaque année au niveau national, sous la forme d'une enquête transversale, auprès de patients qui sont sous traitement de substitution ou qui présentent une pharmacodépendance (181) ;
- L'enquête OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible) : c'est un système de recueil qui permet d'identifier les médicaments détournés à partir d'ordonnances falsifiées présentées en pharmacie d'officine et de déterminer les médicaments les plus détournés aux niveaux régional et national. Ce système de recueil est alimenté par des réseaux sentinelles de pharmacies d'officines (182) ;
- La base de données DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances) : c'est un système de recueil national des décès en relation avec l'usage de substances ayant fait l'objet d'abus ou de dépendance. La collecte des cas est effectuée par des laboratoires de toxicologie ;
- L'enquête OPEMA (Observation des Pharmacodépendances En Médecine Ambulatoire) : c'est un système de recueil annuel d'informations en médecine ambulatoire, concernant l'abus et la dépendance aux substances psychoactives, l'état sanitaire et les besoins de santé des patients concernés. Les patients inclus sont des usagers de drogues illicites ou sous traitement de substitution aux opiacés, ou consommant des médicaments dans un contexte d'abus ou de pharmacodépendance (183).

Les notifications étant enregistrées quotidiennement, l'avantage de cet outil PROMESS est de permettre une mise à jour rapide et régulière des résultats. Il permet d'une part, la caractérisation du potentiel de dépendance des substances d'intérêt (tel que le zolpidem) mais également des substances émergentes qui peuvent être positionnées par rapport aux

substances déjà connues (héroïne et paroxétine pour les extrêmes) et repérer ainsi plus rapidement les signaux d'alertes (utilisation de nouveaux produits, nouvelles voies d'administration etc.).

L'objectif de cet outil est donc d'aider à la prise de décision dans le domaine de la santé publique en permettant l'analyse en temps réel des notifications du réseau des CEIP-A. A titre d'exemple, les résultats concernant le zolpidem ont été présentés dans le cadre d'un comité technique de l'ANSM qui propose des mesures réglementaires en s'appuyant sur les conclusions des enquêtes sur les substances.

Limites de la base de données d'addictovigilance

La première limite de cette base de données est le biais de « sous-notification », important malgré le caractère obligatoire de la déclaration des notifications de pharmacodépendance. Une étude a estimé que seuls 0.4% des cas d'hospitalisations liées à l'abus de drogues (illicites ou médicaments) avaient été notifiés dans la base d'addictovigilance (184). Cette sous-notification peut être liée aux difficultés à repérer un comportement d'abus pour les professionnels de santé, les patients ayant tendance à cacher leur comportement (nomadisme médical et/ou pharmaceutique) (185).

L'analyse est donc réalisée uniquement sur les cas notifiés, on peut probablement considérer que l'on dispose des cas les plus graves.

La seconde limite est liée au fait que ces notifications soient anonymes : un même patient peut donc être notifié par différents professionnels de santé (médecin, pharmacien, chirurgien-dentiste ou sage-femme) sans qu'aucun lien ne soit fait entre ces notifications au niveau de la base de données. Cela entraîne donc un biais de sélection qui peut avoir une incidence sur la représentativité de la population, et là aussi les cas les plus graves sont vraisemblablement surreprésentés. Dans le cas où il s'agit d'un même patient mais à des moments différents, une notification est considérée comme le reflet d'une situation à un instant t et non la représentation d'un patient de façon globale. Lorsqu'un même patient pour une même situation est déclaré par plusieurs « notifieurs », on peut considérer qu'il s'agit d'un indicateur de gravité et que l'ensemble des notifications apportent des informations complémentaires. Par exemple, un pharmacien notifiera un mode d'obtention frauduleux alors qu'un médecin notifiera les signes physiques.

Cette base de données d'addictovigilance ne donne donc pas une image représentative et exhaustive de l'ensemble des cas d'abus et de dépendance, mais elle permet de bien décrire les cas les plus graves et de repérer les signaux d'alertes.

La nécessité d'une base d'addictovigilance nationale

Actuellement il n'existe pas de base de données d'addictovigilance nationale : chaque CEIP-A saisit les notifications de sa région dans sa propre base de données. Lors des enquêtes nationales, cela demande un gros travail de mise en commun des différentes bases (variables différentes, formats différents etc.).

L'outil PROMESS a été développé à partir de la base de notifications nantaise, une utilisation sur une base nationale permettrait d'augmenter les effectifs et donc la précision des résultats obtenus. Pour fonctionner et obtenir les résultats présents dans le rapport automatique, les données nécessaires sont uniquement : la positivité ou non de chaque item du score de gravité de la pharmacodépendance (8 items binaires) et les données sociodémographiques (au minimum l'âge et le sexe).

IV Discussion et perspectives

IV.1 Discussion générale

Résumé des travaux

L'objectif principal de cette thèse était de contribuer au développement et à l'évaluation de méthodologies permettant la caractérisation des consommations problématiques de substances. Des méthodes statistiques connues ont été appliquées et adaptées dans un contexte nouveau : application de l'analyse en classes latentes pour définir des profils de consommation à partir des données de délivrances, intégration de la méthode des moyennes mobiles dans un algorithme de détection des augmentations de dose, adaptation des courbes CUSUM en tant qu'indicateur de l'homogénéité des scores de pharmacodépendance. De plus, ces travaux ont été valorisés par le développement d'outils rendant accessibles certaines de ces méthodes à des non statisticiens : programme de l'algorithme DIESE pour la détection des augmentations de dose et outil PROMESS pour afficher les profils de dépendance des substances à partir de la base d'addictovigilance.

Le premier travail nous a permis de mettre face à face deux méthodes de classification, dans le but de définir des typologies de consommateurs de médicaments psychotropes : la classification ascendante hiérarchique (CAH) et l'analyse en classes latentes (LCA). Une concordance élevée a été observée entre les classifications obtenues : ce résultat rassure quant à la cohérence des typologies obtenues. L'intérêt de l'approche inférentielle de LCA (la possibilité d'utiliser une probabilité d'appartenance à une classe plutôt qu'une affectation directe) et l'identification plus précise des comportements déviants les plus extrêmes, à partir de comportements de consommation, ont orienté nos choix méthodologiques pour les travaux suivants.

Ce premier travail a pour objectif la comparaison de deux méthodes de classification, classiquement appliquées pour définir des typologies de patients dans le champ de l'addictologie : la classification ascendante hiérarchique (CAH) et l'analyse en classes latentes (LCA). D'après la littérature, la LCA est très peu appliquée sur des données de délivrances et ces deux méthodes n'ont pas été mises face à face dans ce contexte.

Dans le second travail, l'analyse en classes latentes a permis de mettre en évidence et de quantifier les comportements d'abus et de dépendance pour la consommation de la molécule zolpidem ; ces comportements ne sont pas mis en évidence pour la molécule zopiclone. Cette méthodologie a permis une discrimination des comportements de

consommation à deux niveaux : 1) une discrimination « intra-médicament » puisque pour un même médicament il a été possible de distinguer différents profils de consommation avec leurs spécificités 2) une discrimination « inter-médicament » puisque les résultats obtenus entre les deux médicaments comparés diffèrent et mettent en évidence des modalités de consommation bien distinctes.

Dans le troisième travail nous nous sommes intéressés plus précisément à la variable « dose » primordiale pour déterminer les comportements de consommation. Nous avons développé puis validé un algorithme permettant de détecter la présence d'augmentations de dose au cours d'une période de prescription. La validation a été réalisée grâce à une étude de simulation, méthodologie innovante sur des données de délivrance.

Et enfin le développement de l'outil PROMESS (PROfil des Médicaments Et SubstanceS), à partir de la base de données d'addictovigilance, propose une méthodologie pour l'évaluation du potentiel de dépendance des substances. La présence de données cliniques vient compléter les résultats obtenus à partir des données de délivrance.

Bases de données médico-administratives

Les trois premiers travaux utilisent les bases de données de l'Assurance Maladie en France (SNIIR-AM) : l'accès à ces données présente de nombreux avantages grâce notamment à l'exhaustivité des informations disponibles (31,32,186). Toutes les étapes concernant le recueil des données ne sont pas nécessaires permettant alors un gain de temps considérable ainsi qu'une réduction des coûts. Pour les études post-marketing sur l'utilisation des médicaments, les informations basiques telles que la prévalence ou l'incidence de la consommation de médicaments et les durées de traitement peuvent être estimées facilement : ce sont des indicateurs indispensables pour la surveillance en santé publique. En complément des études sur le terrain, ils permettent de repérer des signaux d'alerte pour la mise en place de mesures de santé publique, par exemple l'utilisation obligatoire d'une ordonnance sécurisée pour la délivrance de certains médicaments (zolpidem).

Cependant, de nombreuses questions méthodologiques se posent concernant la validité des résultats obtenus à partir de ces données. Notamment la sélection des cas (consommateurs d'un médicament), ou plus généralement des populations d'études, est un point important puisque les diagnostics ne sont pas présents dans les bases de données. Ces sélections sont réalisées à partir d'algorithmes basés sur des hypothèses définies *a priori*. Des études sont élaborées afin de mesurer la sensibilité et la spécificité de ces algorithmes, en comparant la population sélectionnée à partir de données de délivrance à un *gold standard* (diagnostic posé par un expert), par exemple pour identifier des patients asthmatiques (187) ou des patients traités pour une maladie de Parkinson (36,37). De façon générale, l'utilisation de ces

données semble appropriée pour indiquer la présence d'un problème de santé spécifique uniquement lorsque l'on peut identifier des médicaments utilisés spécifiquement et systématiquement pour ce problème (188). Mais même dans le cas où une bonne sensibilité de l'algorithme est établie, on peut se poser la question de la pertinence des analyses sur la population sélectionnée en sachant qu'une partie de cette population n'est pas concernée par la pathologie étudiée.

De nombreuses études s'intéressent à définir et valider des algorithmes permettant de mesurer l'observance à partir de données médico-administratives, par exemple pour le diabète (82). Une revue de la littérature montre une grande disparité dans les définitions et les méthodes proposées pour estimer ce concept (80) et malheureusement les études portant sur le traitement ou la prévention des troubles psychiatriques et de l'abus de substance ne sont pas incluses dans cette revue. Les auteurs justifient cette exclusion par le fait que les durées de traitement appropriées peuvent varier en fonction des situations. Cela montre la complexité de définir l'observance pour la consommation de médicaments psychotropes.

De la même façon, les différents *proxy* utilisés pour définir des comportements de consommation sont basés sur des hypothèses provenant de la littérature et/ou des intuitions pharmacologiques. Dans certains cas, il n'est pas possible de mesurer la sensibilité de ces définitions en l'absence de *gold standard* (exemple du nomadisme médical et pharmaceutique). Lorsque l'on s'intéresse à la conformité des délivrances, on se base sur des valeurs théoriques provenant des recommandations officielles du système de santé puis nous posons des hypothèses en fonction de ce qui semble acceptable en termes d'écart par rapport aux recommandations. Dans le cas du système français, il semble évident qu'un patient ne va pas se rendre tous les 28 jours exactement à sa pharmacie pour renouveler son ordonnance : il faut donc accepter une certaine latitude et c'est ici que l'on ne peut faire que des hypothèses (taille de l'intervalle accepté autour des 28 jours). Un *proxy* sera toujours une approximation de ce qu'on souhaite mesurer et non la réalité.

Place des études pharmaco-épidémiologiques à partir des bases médico-administratives

Ces indicateurs obtenus à partir des bases de données médico-administratives sont des outils très utiles pour évaluer les troubles de la consommation de substances mais ils doivent être utilisés et interprétés avec précaution étant donné l'absence de facteurs d'ajustement ou de confusion. En effet, une dépendance ou un comportement d'abus peut être influencé par des facteurs sociaux ou environnementaux (âge, sexe, catégorie socio-professionnelle, antécédents personnels sur le sujet). Les informations obtenues permettent de repérer certaines alertes et d'estimer des prévalences de l'utilisation des médicaments mais elles ne peuvent pas à elles seules permettre de définir des facteurs de risque liés à la

consommation problématique de substances. Il est donc important que ces informations obtenues soient complétées par des études épidémiologiques sur le terrain (études de cohorte). Il sera toujours nécessaire de confronter les résultats de ces études avec celles d'autres études afin d'obtenir un faisceau d'arguments qui permettra de mieux approcher les problématiques liées à l'utilisation des médicaments.

Vers un développement de pharmaco-épidémiologie clinique

Les données cliniques émanant de professionnels de santé représentent un complément indispensable aux données médico-administratives pour la surveillance et l'évaluation des troubles de la consommation de substances. La base de données d'addictovigilance, associée à l'outil PROMESS, est un outil qui doit être pérennisé et adapté au niveau national (et européen) afin de garantir un système d'alerte efficace.

IV.2 Perspectives

Méthodologies complémentaires pour l'identification des comportements de consommation

Dans les travaux présentés sur la caractérisation des comportements de consommation à partir des données de délivrances, nous avons appliqué des méthodes transversales (LCA et CAH). Les classes obtenues représentent des sous-groupes de consommateurs ayant des comportements de consommation supposés similaires et stables au cours de la période étudiée. La méthode *Latent Transition Analysis* (LTA) correspond à l'extension longitudinale de la LCA et présente des perspectives intéressantes à nos travaux. A la place des « classes latentes » on cherche plutôt à définir des « statuts latents » qui ne sont plus stables au cours du temps : un consommateur peut alors changer de statut au cours de la période d'étude. Ce type de modèle permet d'estimer des probabilités de transition correspondant à la probabilité pour un consommateur de passer d'un statut latent x à un temps t vers un statut latent y au temps $t+1$ (189,190). L'étude des transitions entre les classes latentes est un axe de recherche intéressant, qui nous permettrait d'affiner les trajectoires des consommateurs en fonction de leurs comportements de consommation. L'analyse de ces transitions serait très informative et permettrait de mettre en évidence des facteurs explicatifs du changement de statuts. En termes de santé publique, *in fine* on pourrait envisager de prévenir le risque.

Au sein de notre équipe de recherche, des modèles multi-états (chaîne de Markov) avaient été appliqués pour caractériser les transitions de patients suivis en addictologie du statut de « stable » (correspondant à un suivi des traitements de substitution optimal) à « instable ». Ce travail avait permis la mise en évidence de l'importance des antécédents judiciaires, variable non prise en compte dans l'évaluation clinique, dans les transitions péjoratives (191). Plus récemment, ce type de modèle a été utilisé sur des données de délivrances pour définir des états d'exposition à la méthadone et estimer les transitions existantes entre ces différents états (192).

Les comportements de consommation que nous avons inclus dans nos modèles sont des variables binaires qui ont nécessité la définition de seuils, parfois discutables. Si cette binarisation nous a apporté une facilité d'interprétation, elle entraîne cependant une perte d'information. Les modèles à profils latents (LPA) correspondent à des modèles de mélange particuliers et permettent de définir une variable latente qualitative (classes latentes) à partir de variables explicatives quantitatives. A la place des probabilités conditionnelles obtenues avec un modèle LCA (probabilité qu'un comportement de consommation soit présent pour un individu dans une classe donnée), le modèle LPA donne les valeurs moyennes des facteurs dans chaque classe latente (193). L'idée de conserver la valeur quantitative pour des comportements de consommation, tels que le facteur de surconsommation ou le nombre de prescripteurs, est également une piste intéressante.

Apport des simulations

D'après la littérature, les études de simulation sont régulièrement utilisées pour comparer différentes méthodes statistiques mais elles semblent très peu utilisées à partir des données de délivrance.

Ces études consistent, tout d'abord, en une simulation de jeux de données à l'aide de valeurs de paramètres choisies a priori et qui correspondent aux différents types de situations qui peuvent être rencontrées dans les études cliniques. Puis, une analyse des jeux de données simulés est réalisée à l'aide des méthodes dont on souhaite mesurer la pertinence et la précision pour les différents cas simulés. En effet, lorsque les jeux de données sont simulés, les vraies valeurs des différents paramètres sont connues et contrôlées. Dans ce cas, il est alors possible de comparer les vraies valeurs (valeurs simulées des paramètres) et les estimations des paramètres (valeurs estimées des paramètres obtenues lors de l'analyse des jeux de données à l'aide des méthodes que l'on souhaite étudier) et d'en déduire les biais éventuels. Inversement, avec des données réelles les vraies valeurs des différents paramètres des données récoltées ne sont pas connues. On ne peut donc pas calculer les biais, la conclusion est alors entachée d'incertitude et la reproductibilité des résultats est incertaine (194).

Cette méthodologie présente également un grand intérêt pour la validation des algorithmes développés (sélection de populations, *proxy*) et pour lesquels il est souvent difficile de se référer à un *gold standard*. Par exemple, pour valider un algorithme d'identification des patients atteints de la maladie de Parkinson à partir de leur consommation médicamenteuse, une étude propose de valider un modèle prédictif à partir de sous-échantillons où l'information est connue (diagnostic de la maladie de Parkinson) (36,37). Après sélection des individus dans la base de données de délivrance (au moins un médicament en lien avec la pathologie étudiée), ceux-ci étaient directement contactés par téléphone et invités à être examinés par un neurologue afin de confirmer ou non le diagnostic. Ce type d'étude nécessite donc une levée de l'anonymat et soulève des considérations éthiques importantes. Les études de simulation peuvent être une alternative à ces contraintes.

De façon générale, ces études de simulations tentent d'approcher la réalité, mais le plus souvent en la simplifiant. Par exemple, dans notre étude de validation de l'algorithme DIESE, nous avons simulé 1 million de patients alors que les exemples d'application concernent seulement 20% de notre population initiale (moins de 1000 patients). De plus, l'augmentation de dose a été appliquée de façon homogène pour un même jeu de données simulé (augmentation pour tous les patients, pas d'augmentation pour tous les patients, ...). Ce choix supprime la variabilité inter-individuelle.

Applications de l'algorithme DIESE

Suite à la validation de l'algorithme de détection de l'évènement « augmentation de dose » (algorithme DIESE), un premier travail d'application a été réalisé au sein de notre équipe de recherche avec pour objectif la comparaison du délai d'apparition d'un évènement qui pourrait révéler un manque d'efficacité et/ou la tolérance entre les cinq principales molécules d'inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (175).

Il serait intéressant de d'appliquer cet algorithme à d'autres problématiques concernant les maladies chroniques, en dehors du contexte particulier de la consommation de médicaments psychotropes. Une réflexion a débutée sur la consommation des médicaments anti-parkinsoniens afin d'évaluer le mésusage associé. Cependant le nombre de traitements existants est important et les doses recommandées varient en fonction des pathologies, cela complique les hypothèses de départ. Ce travail pourra permettre d'améliorer et d'adapter l'algorithme à des situations plus complexes.

Développement de l'algorithme BEMOL

La diminution des doses est également un évènement intéressant dans les problématiques de rechutes ou les situations de sevrage. Le développement d'un algorithme est envisagé.

Base nationale d'addictovigilance

Au niveau national, le recueil des notifications spontanées des cas d'abus et de pharmacodépendance de substances psychoactives repose sur le réseau des CEIP-A, coordonnés par l'ANSM. Au niveau européen, la base Eudravigilance est hébergée par l'Agence Européenne du Médicament (EMA), elle regroupe les rapports sur les effets indésirables suspectés d'être liés à l'utilisation de médicaments.

Depuis 2010, les cas graves d'abus et de mésusage liés aux médicaments doivent être transmis à la base européenne Eudravigilance et aux laboratoires titulaires de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) concernés. Cette obligation réglementaire n'est actuellement pas remplie pour les cas rapportés au réseau des CEIP-A. En effet, les CEIP-A ne disposent pas d'une base de données permettant l'enregistrement et la transmission à Eudravigilance des cas graves d'addictovigilance.

Actuellement, un projet de mise en œuvre d'une base de données nationale d'addictovigilance est en cours au niveau de l'ANSM, incluant l'évaluation du score de pharmacodépendance. Les bénéfices attendus d'une telle base de données sont d'une part, l'amélioration de la fiabilité des saisies de données en harmonisant le codage des cas. D'autre part, la centralisation et la mise à disposition de ces données françaises qui permettront une meilleure réactivité en vue de l'aide à la décision de sécurité sanitaire.

Le projet PROMESS s'inscrit dans cette démarche, en proposant un outil informatique automatique capable de générer le profil de dépendance d'une substance et de comparer les profils des différentes substances ou médicaments. Les perspectives sur ce projet sont donc de participer à la maintenance et à l'évolution de cet outil afin qu'il soit adapté à la base nationale et qu'il réponde aux attentes en terme d'analyse pour l'aide à la prise de décision.

Bibliographie

1. Bramness JG, Henriksen B, Person O, Mann K. A Bibliometric Analysis of European versus USA Research in the Field of Addiction . Research on Alcohol , Narcotics , Prescription Drug Abuse , Tobacco and Steroids 2001 – 2011. 2014;16–22.
2. Lapeyre-Mestre M, Dupui M. Système de surveillance en addictovigilance : quelles données pharmacoépidémiologiques à l'échelle de l'Europe ? Therapie. 2015;70(2):147–56.
3. ANSM. Glossaire - Stupéfiants et les psychotropes [Internet]. 2015. Available from: [http://ansm.sante.fr/Glossaire/\(filter\)/S](http://ansm.sante.fr/Glossaire/(filter)/S)
4. Zarifian E. Mission générale concernant la prescription et l'utilisation des médicaments psychotropes en France. 1996.
5. Chan Chee C, Gourier-Fréry C, Guignard R, Beck F. État des lieux de la surveillance de la santé mentale en France. Sante Publique (Paris). 2011;23(Sup 6):513–29.
6. Beck F, Gautier A, Guignard R, Richard J-B. Baromètre santé 2010, Attitudes et comportements de santé. St Denis; 2012.
7. INSERM Expertise collective. Médicaments psychotropes - Consommations et pharmacodépendances. Paris; 2012.
8. Alonso J, Ferrer M, Romera B, Vilagut G, Angermeyer M, Bernert S, et al. The European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD / MHEDEA 2000) Project : rationale and methods. 2000;11(2).
9. Gasquet I, Nègre-Pagès L, Fourrier A, Nachbaur G, El-Hasnaoui A, Kovess V, et al. Usage des psychotropes et troubles psychiatriques en France : résultats de l'étude épidémiologique ESEMeD/MHEDEA 2000/ (ESEMeD) en population générale. Encephale. 2005;31(2):195–206.
10. The WHO World Mental Health Survey Consortium. Prevalence, Severity, and Unmet Need for Treatment of Mental Disorders in the World Health Organization. JAMA. 2004;291(21):2581–90.
11. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision (DSM-IV-TR). Medicine & Health Science Books, editor. Washington DC; 2000. 943 p.
12. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-5. 5è ed. Washington DC, editor. 2013. 991 p.

13. Casati A, Sedefov R, Pfeiffer-Gerschel T. Misuse of Medicines in the European Union : A Systematic Review of the. *Eur Addict Res.* 2012;18:228–45.
14. Fourrier A, Letenneur L, Dartigues JF, Moore N, Bégaud B. Benzodiazepine use in an elderly community-dwelling population Characteristics of users and factors associated with subsequent use. *Eur J Clin Pharmacol.* 2001;57(5):419–25.
15. ANSM. Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. Saint Denis; 2013.
16. ANSM. Pharmacodépendance - Organisation [Internet]. 2015. Available from: [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Organisation/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Organisation/(offset)/1)
17. Nordmann S, Frauger E, Pauly V, Rouby F, Mallaret M, Micallef J, et al. Les systèmes d'évaluation de l'abus et de la dépendance des médicaments psychoactifs. *Thérapie.* 2011;66(3):263–72.
18. RADARS Systems [Internet]. 2011 [cited 2015 Aug 13]. Available from: <http://www.radars.org>
19. NAVIPPRO [Internet]. 2015 [cited 2015 Aug 13]. Available from: <http://www.navipro.com>
20. 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;57(1):86–92.
21. Montastruc J-L, Sommet A, Lacroix I, Olivier P, Durrieu G, Damase-Michel C, et al. Pharmacovigilance for evaluating adverse drug reactions: value, organization, and methods. *Jt Bone Spine.* 2006;73(6):629–32.
22. Dart RC. Monitoring risk: Post marketing surveillance and signal detection. *Drug Alcohol Depend.* 2009;105(1):26–32.
23. Arfken CL, Cicero TJ. Postmarketing surveillance for drug abuse. *Drug Alcohol Depend.* 2003;70(3):97–105.
24. Briot M. Rapport sur le bon usage des médicaments psychotropes - Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé. Paris; 2006.
25. Bégaud B, Costagliola D. Rapport sur la surveillance et la promotion du bon usage du médicament en France - Rapport du Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. 2013.
26. Micallef J, Pradel V, Thirion X, Jolliet P, Lapeyre-Mestre M. Utilisation des bases de données de l'Assurance Maladie par les Centres d'Evaluation et d'Information sur la

- Pharmacodépendance : exemples , intérêts et perspectives. *Thérapie*. 2004;59(6):581–8.
27. Alla F. Le Sniiram, un outil pour la recherche et la santé publique. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2015 May;63(2):S51.
 28. Ameli.fr - SNIIRAM [Internet]. 2015 [cited 2015 Jun 14]. Available from: <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/sniiram/finalites-du-sniiram.php>
 29. Burgun A, Oksen D V, Kuchinke W, Prokosch H, Ganslandt T, Buchan I. Proposal for a European Public Health Research Infrastructure for Sharing of health and Medical administrative data (PHRIMA). *Stud Heal Technol Inf*. 2015;216:1005.
 30. Burgun A. Infrastructures de recherche pour l'accès aux bases de données médico-administratives à l'échelle nationale et européenne. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2015;63(2):S51.
 31. Schneeweiss S, Avorn J. A review of uses of health care utilization databases for epidemiologic research on therapeutics. *J Clin Epidemiol*. 2005;58:323–37.
 32. Martin-Latry K, Bégaud B. Pharmacoepidemiological research using French reimbursement databases : yes we can ! *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010;19(3):256–65.
 33. Neumann A, Danchin N, Maura G, Basson M, Weill A, Alla F. Utilisation des modèles structuraux marginaux sur les données chaînées du Sniiram et du PMSI : exemple de l'analyse de l'efficacité de traitements médicamenteux après un infarctus du myocarde. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2014;62:S102.
 34. Gallini A, Legal R, Taboulet F. The influence of drug use in university hospitals on the pharmaceutical consumption in their surrounding communities. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75(4):1142–8.
 35. Victorri-vigneau C, Basset G, Jolliet P. How a novel programme for increasing awareness of health professionals resulted in a 14% decrease in patients using excessive doses of psychotropic drugs in western France. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006;62(4):311–6.
 36. Moisan F, Elbaz A. Maladie de Parkinson parmi les affiliés à la Mutualité sociale agricole dans cinq départements. Modèles prédictifs à partir des bases de remboursement de médicaments. Saint-Maurice; 2012.
 37. Moisan F, Spinosi J, Delabre L, Gourlet V, Mazurie J, Bénatru I, et al. Association of Parkinson's Disease and Its Subtypes with Agricultural Pesticide Exposures in Men: A Cas-Control Study in France. *Env Heal Perspect*. 2015;

38. Zins M, Bonenfant S, Carton M, Coeuret-Pellicer M, Guéguen A, Gourmelen J, et al. The CONSTANCES cohort: an open epidemiological laboratory. *BMC Public Health*. 2010;10:479.
39. Micallef J, Jolliet P, Victorri-Vigneau C, Mallaret M, Richard N. Premières journées nationales de pharmacodépendance (CEIP). Place de la pharmacodépendance dans l'évaluation du médicament. 2008;63(1):55–65.
40. Latry P, Molimard M, Bégaud B, Martin-Latry K. How reimbursement databases can be used to support drug utilisation studies: example using the main French national health insurance system database. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66(7):743–8.
41. Pradel V, Frauger E, Thirion X, Ronfle E, Masut A, Coudert C, et al. Impact of a prescription monitoring program on doctor-shopping for high dosage buprenorphine. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009;18(1):36–43.
42. Horgan C, Prottas J, Tompkins C, Wastila L, Bowden M. Summary and Conclusions of a Review of Prescription Drug Diversion Control Methods. National Institute on Drug Abuse Research Monograph Series - 131. 1993. p. 206–23.
43. Inciardi JA, Surratt HL, Kurtz SP, Cicero TJ. Mechanisms of Prescription Drug Diversion Among Drug- Involved Club- and Street-Based Populations. *Pain Med*. 2007;8(2):171–83.
44. Gérardin-Marais M, Victorri-Vigneau C, Allain-Veyrac G, Chaslerie A, Nicolas M, Sarraf N, et al. Diuretic drug therapy monitoring in the elderly: a cohort study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64(4):433–7.
45. Dif C, Winter G. Buprénorphine haut dosage : suivi de 285 patients pendant trois ans. *Rev Médicale l'Assurance Mal*. 2005;36:143–52.
46. Wainstein L, Victorri-Vigneau C, Sébille V, Hardouin J-B, Feuillet F, Pivette J, et al. Pharmacoepidemiological characterization of psychotropic drugs consumption using a latent class analysis. *Int Clin Psychopharmacol*. 2011;26(1):54–62.
47. Lapeyre-Mestre M, Llau M-E, Gony M, Navel A-M, Bez J, Grau M, et al. Opiate maintenance with buprenorphine in ambulatory care: a 24-week follow-up study of new users. *Drug Alcohol Depend*. 2003;72(3):297–303.
48. Biboulet M, Lapeyre-Mestre M, Gardette V. Comparison of benzodiazepine consumption according to type of buprenorphine use in a group of new users. *Prat Organ des Soins*. 2010;41(3):205–14.
49. Cepeda MS, Fife D, Berwaerts J, Friedman A, Yuan Y, Mastrogiovanni G. Doctor shopping for medications used in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder : shoppers often pay in cash and cross state lines. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2015;41(3):226–9.

50. Katz N, Panas L, Kim M, Audet AD, Bilansky A, Eadie J, et al. Usefulness of prescription monitoring programs for surveillance— analysis of Schedule II opioid prescription data in Massachusetts, 1996–2006. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010;19(2):115–23.
51. Wilsey BL, Fishman SM, Gilson AM, Casamalhuapa C, Baxi H, Lin T-C, et al. An analysis of the number of multiple prescribers for opioids utilizing data from the California Prescription Monitoring Program. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011;20(12):1150–7.
52. Cepeda MS, Fife D, Berwaerts J, Yuan Y, Mastrogiovanni G. Shopping behavior for ADHD drugs: results of a cohort study in a pharmacy database. *Drugs R D.* 2014;14(3):205–11.
53. Buurma H, Bouvy ML, De Smet PAGM, Floor-schreudering A, Leufkens HGM, Egberts ACG. Prevalence and determinants of pharmacy shopping behaviour. *J Clin Pharm Ther.* 2008;33:17–23.
54. Neutel IC, Skurtveit S, Berg C, Sakshaug S. Multiple prescribers in older frequent opioid users – does it mean abuse? *J Popul Ther Clin Pharmacol.* 2013;20(3):397–405.
55. Martyres RF, Clode D, Burns JM. Seeking drugs or seeking help? Escalating “doctor shopping” by young heroin users before fatal overdose. *Med J Aust.* 2004;180(5):211–4.
56. TH L, YY L, HC L, YM L. Doctor shopping behavior for zolpidem among insomnia patients in Taiwan: a nationwide population-based study. *Sleep.* 2015;38(7):1039–44.
57. Simoni-Wastila L, Tompkins C. Balancing diversion control and medical necessity : the case of prescription drugs. *Subst Use Misuse.* 2001;36(9-10):1275–96.
58. Pradel V, Thirion X, Ronfle E, Masut A, Micallef J, Bégaud B. Assessment of doctor-shopping for high dosage buprenorphine maintenance treatment in a French region: development of a new method for prescription database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2004;13(7):473–81.
59. Pauly V, Frauger E, Pradel V, Rouby F, Berbis J, Natali F, et al. Which indicators can public health authorities use to monitor prescription drug abuse and evaluate the impact of regulatory measures? Controlling High Dosage Buprenorphine abuse. *Drug Alcohol Depend.* 2011;113(1):29–36.
60. Pauly V, Pradel V, Pourcel L, Nordmann S, Frauger E, Lapeyre-Mestre M, et al. Estimated magnitude of diversion and abuse of opioids relative to benzodiazepines in France. *Drug Alcohol Depend.* Elsevier Ireland Ltd; 2012;in press.
61. Nordmann S, Pradel V, Lapeyre-Mestre M, Frauger E, Pauly V, Thirion X, et al. Doctor shopping reveals geographical variations in opioid abuse. *Pain Physician.* 2013;16(1):89–100.

62. Frauger E, Pauly V, Pradel V, Rouby F, Arditti J, Thirion X, et al. Evidence of clonazepam abuse liability: results of the tools developed by the French Centers for Evaluation and Information on Pharmacodependence (CEIP) network. *Fundam Clin Pharmacol.* 2011;25(5):633–41.
63. Pradel V, Delga C, Rouby F, Micallef J, Lapeyre-Mestre M. Assessment of abuse potential of benzodiazepines from a prescription database using “doctor shopping” as an indicator. *CNS Drugs.* 2010;24(7):611–20.
64. Rouby F, Pradel V, Frauger E, Pauly V, Natali F, Reggio P, et al. Assessment of abuse of tianeptine from a reimbursement database using “doctor-shopping” as an indicator. *Fundam Clin Pharmacol.* 2012;26(2):286–94.
65. Frauger E, Thirion X, Chanut C, Natali F, Debruyne D, Saillard C, et al. Détournement d’usage du trihexyphénidyle (Artane[®], Parkinane[®]) : tendances récentes. *Thérapie.* 2003;58(6):541–7.
66. Frauger E, Pradel V, Natali F, Thirion X, Reggio P, Micallef J. Détournement d’usage du clonazépam (Rivotril[®]) : tendances récentes. *Thérapie.* 2006;61(1):49–55.
67. Thirion X, Lapierre V, Micallef J, Ronfle E, Masut A, Pradel V, et al. Buprenorphine prescription by general practitioners in a French region. *Drug Alcohol Depend.* 2002;65:197–204.
68. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013. Oslo; 2013.
69. Micallef J, Frauger E, Palmaro A, Boucherie Q, Lapeyre-Mestre M. Example of an investigation of an “emergent” phenomenon in addiction vigilance: the case of methylphenidate. *Thérapie.* 2015;70(2):191–202.
70. Latry P, Martin-Latry K, Labat A, Molimard M, Peter C. Use of principal component analysis in the evaluation of adherence to statin treatment: a method to determine a potential target population for public health intervention. *Fundam Clin Pharmacol.* 2010;25(4):528–33.
71. Pauly V, Pradel V, Frauger E, Micallef J, Thirion X. Evolution of Opioids Reimbursement since 2004 from the National Database of the General Health Insurance System. *Thérapie.* 2011;66(4):369–72.
72. Latry P, Pinet M, Labat A, Magand J-P, Peter C, Robinson P, et al. Adherence to anti-inflammatory treatment for asthma in clinical practice in France. *Clin Ther.* 2008;30:1058–68.
73. Pariente A, Helmer C, Merlière Y, Moore N, Fourier-Réglat A. Prevalence of cholinesterase inhibitors in subjects with dementia in Europe. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008;17(7):655–60.

74. Moore N, Diris H, Martin K, Viale R, Fourrier A, Moride Y, et al. NSAID Use Profiles Derived from Reimbursement Data in France. *Therapie*. 2004;59(5):541–6.
75. Brefel-Courbon C, Grolleau S, Thalamas C, Bourrel R, Allaria-Lapierre V, Loï R, et al. Comparison of chronic analgesic drugs prevalence in Parkinson’s disease, other chronic diseases and the general population. *Pain*. 2009;141(1-2):14–8.
76. Lugardon S, Roussel H, Sciortino V, Montastruc J, Lapeyre-Mestre M. Triptan use and risk of cardiovascular events: a nested-case-control study from the French health system database. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63(8):801–7.
77. Victorri-vigneau C, Sébille V, Gérardin M, Simon D, Pivette J, Jolliet P. Epidemiological Characterization of Drug Overconsumption: The Example of Antidepressants. *J Addict Dis*. 2011;30:342–50.
78. Bellanger L, Victorri-Vigneau C, Pivette J, Jolliet P, Sébille V. Discrimination of Psychotropic Drugs Over-Consumers Using a Threshold Exceedance Based Approach. *Stat Anal Data Min*. 2013;6(2):91–101.
79. Lamouroux A, Magnan A, Vervloet D. Compliance, observance ou adhésion thérapeutique : de quoi parlons-nous ? *Rev Mal Respir*. 2005;22(1):31–4.
80. Andrade SE, Kahler KH, Frech F, Chan KA. Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006;15(8):565–74.
81. Grymonpre R, Cheang M, Fraser M, Metge C. Validity of a Prescription Claims Database to Estimate Medication Adherence in Older Persons. *Med Care*. 2006;44(5):471–7.
82. Vink N., Klungel O., Stolk R., Denig P. Comparison of various measures for assessing medication refill adherence using prescription data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009;18(2):159–65.
83. Frauger E, Pauly V, Natali F, Pradel V, Reggio P, Coudert H, et al. Patterns of Methylphenidate Use and Assessment of its Abuse and Diversion in Two French Administrative Areas Using a Proxy of Deviant Behaviour Determined from a Reimbursement Database: Main Trends from 2005 to 2008. *CNS Drugs*. 2011;25(5):415–24.
84. Pauly V, Frauger E, Pradel V, Nordmann S, Pourcel L, Natali F, et al. Monitoring of benzodiazepine diversion using a multi-indicator approach. *Int Clin Psychopharmacol*. 2011;26(5):268–77.
85. McCutcheon AL. *Latent Class Analysis*. SAGE Publi. University of Nebraska, Lincoln; 1987. 96 p.

86. McCutcheon AL, Thomas G. Patterns of drug use among white institutionalized delinquents in Georgia: evidence from a latent class analysis. *J Drug Educ.* 1995;25(1):61–71.
87. Peacock A, Droste N, Pennay A, Miller P, Lubman DI, Bruno R. Typology of alcohol mixed with energy drink consumers: motivations for use. *Alcohol Clin Exp Res.* 2015;39(6):1083–92.
88. Ting TT, Huang SY, Chen KH, Tseng CI, Lin KM, Chen CY, et al. Effects of genetic variants of ADH1B and ALDH2 and social network on continued alcohol drinking among young adolescents in Taiwan. *Drug Alcohol Depend.* 2015;147:38–45.
89. Kendler KS, Ji J, Edwards AC, Ohlsson H, Sundquist J, Sundquist K. An extended Swedish national adoption study of alcohol use disorder. *JAMA Psychiatry.* 2015 Mar;72(3):211–8.
90. Glass JE, Williams EC, Bucholz KK. Psychiatric comorbidity and perceived alcohol stigma in a nationally representative sample of individuals with DSM-5 alcohol use disorder. *Alcohol Clin Exp Res.* 2014;38(6):1697–705.
91. Sunderland M, Chalmers J, McKetin R, Bright D. Typologies of alcohol consumption on a Saturday night among young adults. *Alcohol Clin Exp Res.* 2014;38(6):1745–52.
92. Tam TW, Mulia N, Schmidt LA. Applicability of Type A/B alcohol dependence in the general population. *Drug Alcohol Depend.* 2014;138:169–76.
93. Castaldelli-Maia JM, Silveira CM, Siu ER, Wang YP, Milhoranca IA, Alexandrino-Silva C, et al. DSM-5 latent classes of alcohol users in a population-based sample: results from the São Paulo Megacity Mental Health Survey, Brazil. *Drug Alcohol Depend.* 2014 Mar;136:92–9.
94. Jackson N, Denny S, Sheridan J, Fleming T, Clark T, Teevale T, et al. Predictors of drinking patterns in adolescence: a latent class analysis. *Drug Alcohol Depend.* 2014;135:133–9.
95. La Flair LN, Reboussin B a, Storr CL, Letourneau E, Green KM, Mojtabei R, et al. Childhood abuse and neglect and transitions in stages of alcohol involvement among women: a latent transition analysis approach. *Drug Alcohol Depend.* 2013 Oct;132(3):491–8.
96. Chung T, Pedersen SL, Kim KH, Hipwell AE, Stepp SD. Racial differences in type of alcoholic beverage consumed during adolescence in the Pittsburgh Girls Study. *Alcohol Clin Exp Res.* 2014 Jan;38(1):285–93.
97. Mancha BE, Hulbert A, Latimer WW. A latent class analysis of alcohol abuse and dependence symptoms among Puerto Rican youth. *Subst Use Misuse.* 2012 Mar;47(4):429–41.

98. Ko JY, Martins SS, Kuramoto SJ, Chilcoat HD. Patterns of alcohol-dependence symptoms using a latent empirical approach: associations with treatment usage and other correlates. *J Stud Alcohol Drugs*. 2010 Nov;71(6):870–8.
99. Nasim A, Blank MD, Cobb CO, Eissenberg T. Patterns of alternative tobacco use among adolescent cigarette smokers. *Drug Alcohol Depend*. 2012;124(1-2):26–33.
100. Witbrodt J, Kaskutas LA, Grella CE. How do recovery definitions distinguish recovering individuals? Five typologies. *Drug Alcohol Depend*. 2015 Mar;148:109–17.
101. Nakawaki B, Crano W. Patterns of substance use, delinquency, and risk factors among adolescent inhalant users. *Subst Use Misuse*. 2015 Jan;50(1):114–22.
102. Stefanis NC, Dragovic M, Power BD, Jablensky A, Castle D, Morgan VA. The effect of drug use on the age at onset of psychotic disorders in an Australian cohort. *Schizophr Res*. 2014;156(2-3):211–6.
103. McIlwraith F, Betts KS, Jenkinson R, Hickey S, Burns L, Alati R. Is low BMI associated with specific drug use among injecting drug users? *Subst Use Misuse*. 2014 Mar;49(4):374–82.
104. Roy E, Richer I, Arruda N, Vandermeerschen J, Bruneau J. Patterns of cocaine and opioid co-use and polyroutes of administration among street-based cocaine users in Montreal, Canada. *Int J Drug Policy*. 2013 Mar;24(2):142–9.
105. Kuramoto SJ, Bohnert AS, Latkin CA. Understanding subtypes of inner-city drug users with a latent class approach. *Drug Alcohol Depend*. 2011 Nov;118(2-3):237–43.
106. Sanudo A, Andreoni S, Sanchez ZM. Polydrug use among nightclub patrons in a megacity: A latent class analysis. *Int J Drug Policy*. 2015;
107. Parker EM, Bradshaw CP. Teen Dating Violence Victimization and Patterns of Substance Use Among High School Students. *J Adolesc Heal*. 2015;
108. Tomczyk S, Hanewinkel R, Isensee B. Multiple substance use patterns in adolescents - A multilevel latent class analysis. *Drug Alcohol Depend*. 2015;
109. Morley KI, Lynskey MT, Moran P, Borschmann R, Winstock AR. Polysubstance use, mental health and high-risk behaviours: Results from the 2012 Global Drug Survey. *Drug Alcohol Rev*. 2015;34(4):427–37.
110. Kelly AB, Chan GC, White A, Saunders JB, Baker PJ, Connor JP. Is there any evidence of changes in patterns of concurrent drug use among young Australians 18-29 years between 2007 and 2010 ? *Addict Behav*. 2014;39(8):1249–52.

111. Hopfer S, Tan X, Wylie JL. A social network-informed latent class analysis of patterns of substance use, sexual behavior, and mental health: Social Network Study III, Winnipeg, Manitoba, Canada. *Am J Public Heal.* 2014;104(5):834–9.
112. Lamont AE, Woodlief D, Malone PS. Predicting high-risk versus higher-risk substance use during late adolescence from early adolescent risk factors using Latent Class Analysis. *Addict Res Theory.* 2014;22(1):78–89.
113. Quek LH, Chan GC, White A, Connor JP, Baker PJ, Saunders JB, et al. Concurrent and simultaneous polydrug use: latent class analysis of an Australian nationally representative sample of young adults. *Front Public Heal.* 2013;1:61.
114. Bohnert KM, Walton MA, Resko S, Barry KT, Chermack ST, Zucker RA, et al. Latent class analysis of substance use among adolescents presenting to urban primary care clinics. *Am J Drug Alcohol Abus.* 2014 Jan;40(1):44–50.
115. Pilatti A, Godoy JC, Brussino SA, Pautassi RM. Patterns of substance use among Argentinean adolescents and analysis of the effect of age at first alcohol use on substance use behaviors. *Addict Behav.* 2013;38(12):2847–50.
116. Hopfer S, Hecht ML, Lanza ST, Tan X, Xu S. Preadolescent drug use resistance skill profiles, substance use, and substance use prevention. *J Prim Prev.* 2013;34(6):395–404.
117. Conway KP, Vullo GC, Nichter B, Wang J, Compton WM, Iannotti RJ, et al. Prevalence and patterns of polysubstance use in a nationally representative sample of 10th graders in the United States. *J Adolesc Heal.* 2013;52(6):716–23.
118. White A, Chan GC, Quek LH, Connor JP, Saunders JB, Baker P, et al. The topography of multiple drug use among adolescent Australians: findings from the National Drug Strategy Household Survey. *Addict Behav.* 2013;38(4):2068–73.
119. Smith GW, Farrell M, Bunting BP, Houston JE, Shevlin M. Patterns of polydrug use in Great Britain: findings from a national household population survey. *Drug Alcohol Depend.* 2011 Jan;113(2-3):222–8.
120. Buhler J, Seemuller F, Lage D. The predictive power of subgroups: an empirical approach to identify depressive symptom patterns that predict response to treatment. *J Affect Disord.* 2014;163:81–7.
121. Rodgers S, Grosse Holtforth M, Muller M, Hengartner MP, Rossler W, Ajdacic-Gross V. Symptom-based subtypes of depression and their psychosocial correlates: a person-centered approach focusing on the influence of sex. *J Affect Disord.* 2014 Mar;156:92–103.

122. Swanson SA, Horton NJ, Crosby RD, Micali N, Sonnevile KR, Eddy K, et al. A latent class analysis to empirically describe eating disorders through developmental stages. *Int J Eat Disord*. 2014 Nov;47(7):762–72.
123. Power BD, Dragovi? M, Rock D. Clusters according to patient need in a long-stay inpatient population with schizophrenia: does executive dysfunction underpin needs-directed care? *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2013;48(4):621–30.
124. Clark SL, Adkins DE, van den Oord EJ. Analysis of efficacy and side effects in CATIE demonstrates drug response subgroups and potential for personalized medicine. *Schizophr Res*. 2011 Nov;132(2-3):114–20.
125. Jaeger S, Pfiffner C, Weiser P, Kilian R, Becker T, Langle G, et al. Adherence styles of schizophrenia patients identified by a latent class analysis of the Medication Adherence Rating Scale (MARS): a six-month follow-up study. *Psychiatry Res*. 2012;200(2-3):83–8.
126. Correll CU, Canas F, Larmo I, Levy P, Montes JM, Fagiolini A, et al. Individualizing antipsychotic treatment selection in schizophrenia: characteristics of empirically derived patient subgroups. *Eur Psychiatry*. 2011 Mar;26(1 Suppl 1):3–16.
127. Tsai HC, Lu MK, Yang YK, Huang MC, Yeh TL, Chen WJ, et al. Empirically derived subgroups of bipolar patients with different comorbidity patterns of anxiety and substance use disorders in an Chinese population. *J Affect Disord*. 2012 Jan;136(1-2):81–9.
128. Ford JD, Grasso DJ, Hawke J, Chapman JF. Poly-victimization among juvenile justice-involved youths. *Child Abus Negl*. 2013 Oct;37(10):788–800.
129. Brannstrom L, Vinnerljung B, Hjern A. Long-term outcomes of Sweden’s Contact Family Program for children. *Child Abus Negl*. 2013;37(6):404–14.
130. Avila D, Keiser O, Egger M, Kouyos R, Boni J, Yerly S, et al. Social meets molecular: Combining phylogenetic and latent class analyses to understand HIV-1 transmission in Switzerland. *Am J Epidemiol*. 2014;179(12):1514–25.
131. Noor SW, Ross MW, Lai D, Risser JM. Use of latent class analysis approach to describe drug and sexual HIV risk patterns among injection drug users in Houston, Texas. *AIDS Behav*. 2014;18 Suppl 3:276–83.
132. Keiser O, Spycher B, Rauch A, Calmy A, Cavassini M, Glass TR, et al. Outcomes of antiretroviral therapy in the Swiss HIV Cohort Study: latent class analysis. *AIDS Behav*. 2012;16(2):245–55.
133. German D, Latkin CA. Social stability and HIV risk behavior: evaluating the role of accumulated vulnerability. *AIDS Behav*. 2012 Jan;16(1):168–78.

134. Konda KA, Celentano DD, Kegeles S, Coates TJ, Caceres CF. Latent class analysis of sexual risk patterns among esquineros (street corner men) a group of heterosexually identified, socially marginalized men in urban coastal Peru. *AIDS Behav.* 2011;15(4):862–8.
135. Green TC, Kershaw T, Lin H, Heimer R, Goulet JL, Kraemer KL, et al. Patterns of drug use and abuse among aging adults with and without HIV: a latent class analysis of a US Veteran cohort. *Drug Alcohol Depend.* 2010;110(3):208–20.
136. McCarty-Caplan D, Jantz I, Swartz J. MSM and drug use: A latent class analysis of drug use and related sexual risk behaviors. *AIDS Behav.* 2014;18(7):1339–51.
137. Watson CA, Weng CX, French T, Anderson BJ, Nemeth C, McNutt LA, et al. Substance abuse treatment utilization, HIV risk behaviors, and recruitment among suburban injection drug users in Long Island, New York. *AIDS Behav.* 2014;18 Suppl 3:305–15.
138. Trenez RC, Scherer M, Duncan A, Harrell PT, Moleko AG, Latimer WW. Latent class analysis of polysubstance use, sexual risk behaviors, and infectious disease among South African drug users. *Drug Alcohol Depend.* 2013 Oct;132(3):441–8.
139. Harrell PT, Mancha BE, Petras H, Trenez RC, Latimer WW. Latent classes of heroin and cocaine users predict unique HIV/HCV risk factors. *Drug Alcohol Depend.* 2012;122(3):220–7.
140. Dean DO, Cole V, Bauer DJ. Delineating prototypical patterns of substance use initiations over time. *Addiction.* 2015;110(4):585–94.
141. Vaughn MG, Fu Q, Perron BE, Wu LT. Risk profiles among adolescent nonmedical opioid users in the United States. *Addict Behav.* 2012;37(8):974–7.
142. Chen LY, Crum RM, Martins SS, Kaufmann CN, Strain EC, Mojtabai R. Patterns of concurrent substance use among nonmedical ADHD stimulant users: results from the National Survey on Drug Use and Health. *Drug Alcohol Depend.* 2014 Sep;142:86–90.
143. Miaskowski C, Cooper BA, Melisko M, Chen LM, Mastick J, West C, et al. Disease and treatment characteristics do not predict symptom occurrence profiles in oncology outpatients receiving chemotherapy. *Cancer.* 2014;120(15):2371–8.
144. Downing A, Twelves C, Forman D, Lawrence G, Gilthorpe MS. Time to begin adjuvant chemotherapy and survival in breast cancer patients: a retrospective observational study using latent class analysis. *Breast J.* 2014;20(1):29–36.
145. Barbosa JA, Muracca E, Nakano E, Assalin AR, Cordeiro P, Paranhos M, et al. Interactions between lower urinary tract symptoms and cardiovascular risk factors determine distinct patterns of erectile dysfunction: a latent class analysis. *J Urol.* 2013;190(6):2177–82.

146. Bochenek G, Kuschill-Dziurda J, Szafraniec K, Plutecka H, Szczeklik A, Nizankowska-Mogilnicka E. Certain subphenotypes of aspirin-exacerbated respiratory disease distinguished by latent class analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Jan;133(1):98–103.
147. Weinmayr G, Keller F, Kleiner A, du Prel JB, Garcia-Marcos L, Batlles-Garrido J, et al. Asthma phenotypes identified by latent class analysis in the ISAAC phase II Spain study. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(2):223–32.
148. Reboussin B a, Green KM, Milam AJ, Furr-Holden DM, Johnson RM, Ialongo NS. The role of neighborhood in urban black adolescent marijuana use. *Drug Alcohol Depend*. 2015 Sep;154:69–75.
149. Tuppin P, de Roquefeuil L, Weill A, Ricordeau P, Merlière Y. French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2010;58(4):286–90.
150. Vidal. Bromazépam [Internet]. <http://www.vidal.fr/>. 2015 [cited 2015 Jun 20]. Available from: http://www.vidal.fr/Medicament/lexomil_roche-10109.htm
151. Vidal. Zolpidem [Internet]. <http://www.vidal.fr/>. 2015 [cited 2015 Jun 20]. Available from: <http://www.vidal.fr/Medicament/stilnox-15568.htm>
152. Vidal. Zopiclone [Internet]. <http://www.vidal.fr/>. 2015 [cited 2015 Jun 20]. Available from: <http://www.vidal.fr/Medicament/imovane-8576.htm>
153. Victorri-Vigneau C, Dailly E, Veyrac G, Jolliet P. Evidence of zolpidem abuse and dependence: results of the French Centre for Evaluation and Information on Pharmacodependence (CEIP) network survey. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;64(2):198–209.
154. Victorri-Vigneau C, Gérardin M, Rousselet M, Guerlais M, Grall-Bronnec M, Jolliet P. An Update on Zolpidem Abuse and Dependence. *J Addict Dis*. 2014;33(1):15–23.
155. Vidal. Citalopram [Internet]. <http://www.vidal.fr/>. 2014 [cited 2014 Dec 17]. Available from: <http://www.vidal.fr/substances/7036/citalopram/>
156. Vidal. Anastrozole [Internet]. <http://www.vidal.fr/>. 2014 [cited 2014 Dec 17]. Available from: <http://www.vidal.fr/substances/17467/anastrozole/>
157. Victorri-Vigneau C, Jolliet P. [Scoring pharmacodependence seriousness: a novel CEIP's evaluation tool]. *Therapie*. 2006;61(6):517–22.
158. Victorri-Vigneau C, Hardouin J-B, Rousselet M, Gérardin M, Guerlais M, Guillou-Landreat M, et al. Multicentre study for the validation of the French addictovigilance network reports assessment tool. 2015;submitted.

159. Lebart L, Morineau A, Piron M. *Statistique exploratoire multidimensionnelle*. Dunod. Paris; 1995. 439 p.
160. Hirano S, Sun X, Tsumoto S. Comparison of clustering methods for clinical databases. *Inf Sci (Ny)*. 2004;159(3-4):155–65.
161. Lazarsfeld P. *The Logical and Mathematical Foundation of Latent Structure Analysis*. Princeton University Press; 1950.
162. Bartholomew D., Knott M. *Latent Variable Models and Factor Analysis*. Wiley. London; 1999.
163. Hagenaars J, McCutcheon AL. *Applied Latent Class Analysis*. Cambridge University Press; 2002.
164. Nylund KL, Asparouhov T, Muthèn BO. Deciding on the Number of Classes in Latent Class Analysis and Growth Mixture Modeling: A Monte Carlo Simulation Study. *Struct Equ Model*. 2007;14(4):535–69.
165. Uebersax J. A Brief Study of Local Maximum Solutions in Latent Class Analysis [Internet]. *Latent Structure Analysis*. 2000. Available from: <http://john-uebersax.com/stat/local.htm>
166. Hagenaars J. Latent Structure Models with Direct Effects between Indicators: Local Dependence Models. *Sociol Methods Res*. 1988;16(3):379–405.
167. Uebersax J. A Practical Guide to Conditional Dependence in Latent Class Models [Internet]. *Latent Structure Analysis*. 2009. Available from: <http://john-uebersax.com/stat/condep.htm>
168. Owen AL, Videras J. Reconsidering social capital: A latent class approach. *Empir Econ*. 2009;37(3):555–82.
169. INSEE. Insee - Définitions et méthodes - Moyenne mobile [Internet]. [cited 2015 Jul 19]. Available from: <http://insee.fr/fr/methodes/default.asp?page=definitions/moyenne-mobile.htm>
170. Bauer W. The Monte Carlo Method. *J Soc Ind Appl Math*. 1958;6(4):438–51.
171. Henry D, Dymnicki AB, Mohatt N, Allen J, Kelly JG. Clustering Methods with Qualitative Data: a Mixed-Methods Approach for Prevention Research with Small Samples. *Prev Sci*. 2015;in press.
172. Agrawal A, Lynskey MT, Madden P a F, Bucholz KK, Heath AC. A latent class analysis of illicit drug abuse/dependence: results from the National Epidemiological Survey on Alcohol and Related Conditions. *Addiction*. 2007;102(1):94–104.

173. Reboussin B a, Song E-Y, Shrestha A, Lohman KK, Wolfson M. A latent class analysis of underage problem drinking: evidence from a community sample of 16-20 year olds. *Drug Alcohol Depend.* 2006;83(3):199–209.
174. Chung H, Flaherty BP, Schafer JL. Latent class logistic regression: application to marijuana use and attitudes among high school seniors. *J R Stat Soc Ser a-Statistics Soc.* 2006;169(4):723–43.
175. Peron E, Hardouin J-B, Sébille V, Feuillet F, Chaslerie A, Pivette J, et al. Application of a cox model across a refunds database: a new approach to compare selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). 2015;submitted.
176. Wohl H. The CUSUM plot: its utility in the analysis of clinical data. *New Engl J Med.* 1977;296(18):1044–5.
177. Chang WR, Mclean IP. CUSUM : A tool for early feedback about performance ? *BMC Med Res Methodol.* 2006;6(8).
178. Kestin IG. A statistical approach to measuring the competence of anaesthetic trainees at practical procedures. *Br J Anesth.* 1995;75:805–9.
179. Victorri-Vigneau C, Feuillet F, Wainstein L, Grall-Bronnec M, Pivette J, Chaslerie A, et al. Pharmacoepidemiological characterisation of zolpidem and zopiclone usage. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69(11):1965–72.
180. Peyriere H, Eiden C, Micallef J, Lapeyre-Mestre M, Faillie JL, Blayac JP. Slow-release oral morphine sulfate abuse: Results of the postmarketing surveillance systems for psychoactive prescription drug abuse in France. *Eur Addict Res.* 2013;19(5):235–44.
181. Frauger E, Moracchini C, Le Boisselier R, Braunstein D, Thirion X, Micallef J. OPPIDUM surveillance program: 20 years of information on drug abuse in France. *Fundam Clin Pharmacol.* 2013;27(6):672–82.
182. Boeuf O, Lapeyre-Mestre M. Survey of forged prescriptions to investigate risk of psychoactive medications abuse in France: results of OSIAP survey. *Drug Saf.* 2007;30(3):265–76.
183. Moracchini C, Orleans V, Miloudi S, Frauger E, Micallef J, Thirion X. [General Practitioners' Contribution to Dependence Assessment: the OPEMA Programme]. *Therapie.* 2012;67(4):397–404.
184. Jouanjus E, Pourcel L, Saivin S, Molinier L, Lapeyre-Mestre M. Use of multiple sources and capture–recapture method to estimate the frequency of hospitalizations related to drug abuse. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012;21(7):733–41.
185. Lapeyre-Mestre M. Addiction médicamenteuse : quelles données pour évaluer et prévenir ? *Psychotropes.* 2013;19:65–80.

186. Moulis G, Palmaro A, Pugnet G, Montastruc J, Sailler L. French health insurance databases: What interest for medical research? *La Rev médecine interne*. Elsevier Masson SAS; 2014;in press.
187. Twiggs JE, Fifield J, Apter AJ, Jackson E a., Cushman R a. Stratifying medical and pharmaceutical administrative claims as a method to identify pediatric asthma patients in a Medicaid managed care organization. *J Clin Epidemiol*. 2002;55(9):938–44.
188. Koné Péfoyo AJ, Rivard M, Laurier C. Importance de la surveillance en santé publique et utilité des données administratives. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2009;57(2):99–111.
189. Lanza ST, Bray BC. Transitions in drug use among high-risk women: an application of latent class and latent transition analysis. *Adv Appl Stat Sci*. 2010 Oct;3(2):203–35.
190. Lanza ST, Patrick ME, Maggs JL. Latent Transition Analysis: Benefits of a Latent Variable Approach to Modeling Transitions in Substance Use. *J Drug Issues*. 2010;40(1):93–120.
191. Guillou-Landreat M, Sebille-Rivain V, Victorri-Vigneau C, Foucher Y, Venisse J, Jolliet P. Buprenorphine prescription compliance: an original observational and longitudinal study. *J Psychoact Drugs*. 2014;46(2):162–7.
192. Boucherie Q, Pauly V, Frauger E, Thirion X, Pradel V, Micallef J. Use of a multi-state model in a claims database: illustration with methadone. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015;24(9):991–8.
193. Salas-Wright, Christopher P. Hernandez L, Maynard BR, Saltzman LY, Vaughn MG. Alcohol Use Among Hispanic Early Adolescents in the United States: An Examination of Behavioral Risk and Protective Profiles. *Subst Use Misuse*. 2014;49(7):864–77.
194. Burton A, Altman DG, Royston P, Holder RL. The design of simulation studies in medical statistics. *Stat Med*. 2006;25(24):4279–92.

Table des tableaux

TABLEAU 1. CRITERES D'ABUS D'UNE SUBSTANCE (DSM-IV, EDITION FRANÇAISE)	13
TABLEAU 2. CRITERES DE DEPENDANCE A UNE SUBSTANCE (DSM-IV, EDITION FRANÇAISE).....	14
TABLEAU 3. CRITERES DE TROUBLE LIE A L'UTILISATION D'UNE SUBSTANCE (DSM-V)	15
TABLEAU 4. PRINCIPE POUR LA CONSTRUCTION D'UN EFFET DIRECT	45
TABLEAU 5. VARIATION DE LA DOSE SEUIL DE DETECTION EN FONCTION DU FACTEUR DE PONDERATION – EXEMPLE DU CITALOPRAM.....	51
TABLEAU 6. OUTIL PROMESS - DESCRIPTION DES POPULATIONS SELON LE SEXE ET L'AGE	103
TABLEAU 7. DONNEES ET ETAPES DE CALCUL POUR L'ESTIMATION D'UNE COURBE CUSUM DE LA SUBSTANCE ZOLPIDEM	111
TABLEAU 8. DESCRIPTION DES SOUS-POPULATIONS DEFINIES PAR LA CAH - ZOLPIDEM	114
TABLEAU 9. COMPARAISON DES TAUX DE POSITIVITE DES ITEMS ENTRE LES SOUS-POPULATIONS DEFINIES PAR LA CAH - ZOLPIDEM.....	114

Table des figures

FIGURE 1. PREVALENCE DES TROUBLES DE LA SANTE MENTALE, DEFINIS SELON LE DSM-IV, DANS 14 PAYS – DONNEES ISSUES DE L'ETUDE WHO WORLD MENTAL HEALTH SURVEYS (10).....	12
FIGURE 2. SCHEMA DES DIFFERENTES PERIODES D'UNE ETUDE : "WASH-OUT", INCLUSION ET SUIVI	34
FIGURE 3. EXEMPLE DE REPRESENTATION D'UN PROFIL DE CONSOMMATION.....	40
FIGURE 4. REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE L'OBSERVANCE	48
FIGURE 5. EXEMPLES DE TRAJECTOIRES PATIENTS : QUANTITES DELIVREES EN FONCTION DU TEMPS (DELIVRANCES DE CITALOPRAM).....	49
FIGURE 6. EXEMPLES DE CALCUL DE DOSES MOYENNES JOURNALIERES PAR LA METHODE DES MOYENNES MOBILES D'ORDRE 1 A 4 (DELIVRANCES DE CITALOPRAM)	50
FIGURE 7. REPRESENTATION SCHEMATIQUE DES TROIS REGLES DE DETECTION D'UNE AUGMENTATION DE DOSE PERMANENTE	52
FIGURE 8. REPRESENTATION SCHEMATIQUE DES SIX JEUX DE DONNEES SIMULES.....	53
FIGURE 9. DISTRIBUTION DES DELAIS ENTRE LES DELIVRANCES	54
FIGURE 10. DISTRIBUTION DES NUMEROS DE DELIVRANCES OU DEBUTE L'EVENEMENT « AUGMENTATION DE DOSE ».....	54
FIGURE 11. EXEMPLE D'UNE TRAJECTOIRE PATIENT : QUANTITES DELIVREES EN FONCTION DU TEMPS – CALCUL DU MOMENT DE DETECTION DE L'AUGMENTATION	56
FIGURE 12. OUTIL PROMESS - REPARTITION DES NOTIFICATIONS SELON LE NOMBRE D'ITEMS POSITIFS.....	104
FIGURE 13. OUTIL PROMESS - POURCENTAGE CUMULE DE LA REPARTITION DES NOTIFICATIONS SELON LE NOMBRE D'ITEMS POSITIFS.....	105
FIGURE 14. OUTIL PROMESS - REPARTITION DES NOTIFICATIONS SELON LE NOMBRE D'ITEMS POSITIFS – DIMENSION « SIGNES PHYSIQUES ET COMPULSIFS »	106
FIGURE 15. OUTIL PROMESS - REPARTITION DES NOTIFICATIONS SELON LE NOMBRE D'ITEMS POSITIFS – DIMENSION « CONSEQUENCES DOMMAGEABLES ».....	106
FIGURE 16. OUTIL PROMESS - POURCENTAGE CUMULE DE LA REPARTITION DES NOTIFICATIONS SELON LE NOMBRE D'ITEM POSITIF PAR DIMENSION	106
FIGURE 17. OUTIL PROMESS - TAUX DE POSITIVITE DES ITEMS.....	107
FIGURE 18. OUTIL PROMESS - REPRESENTATION GRAPHIQUE EN DEUX DIMENSIONS DE LA REPARTITION DES SCORES... ..	109
FIGURE 19. OUTIL PROMESS - REPRESENTATION GRAPHIQUE EN TROIS DIMENSIONS DE LA REPARTITION DES SCORES..	110
FIGURE 20. REPRESENTATION DE LA COURBE CUSUM ET DE SES LIMITES INFERIEURE ET SUPERIEURE	112
FIGURE 21. DENDROGRAMME OBTENU PAR LA CAH A PARTIR DES DEUX SOUS-SCORES – ZOLPIDEM.....	113
FIGURE 22. COURBES DE POURCENTAGE CUMULE DE LA REPARTITION DES NOTIFICATIONS SELON LE NOMBRE D'ITEMS POSITIFS	116

Annexe A – Fiche de recueil des notifications spontanées



SCORE D'ÉVALUATION DE LA PHARMACODÉPENDANCE POUR UNE SUBSTANCE

Évaluation des signes physiques et compulsifs de la dépendance

1/ Tolérance (diminution de l'effet ou augmentation des doses pour obtenir le même effet qu'au début)

Non Oui justifier : NR

2/ Symptômes de sevrage à l'arrêt ou substitution pour les éviter

Non Oui justifier : N'a jamais arrêté NR

3/ Doses supérieures ou durée supérieure à ce qui était prévu

Non Oui justifier : NR

4/ Désir, essai infructueux d'arrêter la consommation

Non Oui, préciser : A - Désir d'arrêter ou de réduire la consommation.

B - Tentative(s) d'arrêt(s) antérieure(s) par ses propres moyens.

C - Tentative(s) d'arrêt(s) antérieure(s) avec encadrement médical.

justifier : NR

Évaluation des conséquences dommageables de la dépendance

5/ Temps passé pour obtenir, consommer ou récupérer de l'utilisation du (des) médicament(s) ou substance(s)

Non Oui, préciser : A - Préoccupation plurimensuelle

B - Préoccupation plurihebdomadaire

C - Préoccupation quotidienne voire pluriquotidienne

justifier : NR

6/ Problèmes relationnels ou professionnels liés à la consommation

Non Oui, préciser : A - Tensions professionnelles, familiales, sociales ou avec le milieu médical.

B - Arrêts de travail, avertissements, isolement familial, signalement du problème.

C - Perte d'emploi, de logement, rupture familiale totale.

justifier : NR

7/ Persistance de la consommation malgré des problèmes de santé causés par la consommation. Par exemple, troubles de la mémoire, chutes dues à la prise de benzodiazépines...

Non Oui justifier : NR

8/ Comportement de transgression (concernant le mode d'obtention ou l'usage)

Non Oui, préciser :

A - Fraude/détournement : exagération des symptômes, nomadisme médical/pharmaceutique, falsification d'ordonnances, consommation de substances illicites ...

B - Utilisation non conforme à (aux) l'indication(s).

C - Détournement de la voie d'administration.

D - Association(s) à visée potentialisante.

justifier : NR

Score

... / ...

... / ...

... / ...

... / ...

... / ...

... / ...

... / ...

... / ...

Total

... / ...

Annexe B – Manuel utilisateur du macro-programme DIESE

Title	DIESE algorithm Dose Increase using frEnch reimbursement databasEs
Version	0.2
Date	2015-07-08
Author	Fanny Feuillet, Jean-Benoit Hardouin, Caroline Victorri-Vigneau, Véronique Sébille
Maintainer	Fanny Feuillet fanny.feUILlet@univ-nantes.fr
Software	SAS 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)
Description	This macro-program aims to assess the percentage of permanent dose increase detected using longitudinal data of dispensing from French national health insurance information system (SNIIRAM). This methodology can be applied to a treatment for a chronic disease, delivered for a period of 28 days in accordance with French regulation. The required data to run the program are the date of dispensing and the delivered quantity. Only the two periods moving average method is available with this macro-program.

1. Input data set

Important initial formatting:

- Input data set should contains one line per dispensing
- Only study drug's dispensing should be retained
- Patients with less than 3 dispensing will be eliminated by the algorithm.

Required variables:

- Unique patient number (numeric or character format)
- Date of dispensing (numeric format)
- Delivered quantity initially calculated for each dispensing (numeric format)

2. Parameter's macro

<i>Table</i>	Name of the input data set
<i>Drug</i>	Name of the study drug
<i>ID</i>	Variable with unique patient number
<i>DispDate</i>	Numeric variable that defines date dispensing
<i>DelivQt</i>	Numeric variable that defines delivered quantity
<i>MinDose</i>	Numeric value of the lowest dose of the study drug (according to dosage and galenic form) - same units as 'DelivQt'
<i>WeightingFactor</i>	Numeric value of weighting factor (choose a value from: 1, 1.25, 1.5, 2) These four values corresponding to an acceptable variation of dispensing periods of respectively 0 day, 1 week, 2 weeks and 4 weeks around the reference of 28 days.
<i>DetectionRule</i>	Numeric value of detection rule (choose a value from: 1, 2, 3) 1) at least 2 non-consecutive periods without overlap exceed the detection threshold 2) at least 2 non-consecutive periods with overlap exceed the detection threshold 3) at least 3 consecutive periods exceed the detection threshold

3. Example

Citalopram data set

VIEWTABLE: Work.Selection_citalopram			
	NUM_BEN	DATE_DELIV	qt_delivre
1	44110034	18DEC2009	1120
2	44110034	15JAN2010	1120
3	44110034	17FEB2010	1120
4	44110034	16MAR2010	1120
5	44110034	14APR2010	1120
6	44110034	22MAY2010	1120
7	44110034	16JUN2010	1120
8	44110034	16JUL2010	1120
9	44110034	17AUG2010	1120
10	44110034	16SEP2010	1120
11	44110034	11OCT2010	1120
12	44110034	10NOV2010	1120
13	44110034	09DEC2010	1120
14	44110060	02APR2010	560
15	44110086	29APR2010	560
16	4411010	02APR2010	560
17	4411010	23APR2010	560

Macro program execution

```
%DIESE(Table=selection_citalopram,  
  ID=NUM_BEN,  
  Drug=Citalopram,  
  DispDate=DATE_DELIV,  
  DelivQt=qt_delivre,  
  MinDose=10,  
  WeightingFactor=1.5,  
  DetectionRule=1);
```

SAS results

DIESE ALGORITHM - Citalopram
Table 1. Algorithm parameters

Moving average method	Two periods
Weighting factor	1.5
Detection rule	1 : At least two non-consecutive periods without overlap
Minimum dose	10

Table 1 summarizes the selected algorithm's parameters. Only two periods moving average method is proposed with this macro-program.

Table 2. Sample size

Number of Observations Read	878
Number of Observations Used	126

Table 2 provides the number of observations read in the input dataset and the number of observations used by the DIESE algorithm according to the selected weighting factor.

Table 3. Percentage of detected permanent dose increase

The FREQ Procedure

Permanent dose increase		
algo_increase	Frequency	Percent
No	118	93.65
Yes	8	6.35

Table 3 provides the frequency and the percentage of detected permanent dose increase by the DIESE algorithm according to the selected parameters. In this example, 8 patients were detected with a permanent increase (6.35%).

Table 4. Time of detection : dispensing number for start of the dose increase

The FREQ Procedure

Dispensing number for start of the dose increase		
algo_num_increase	Frequency	Percent
4	1	12.50
5	3	37.50
6	1	12.50
7	3	37.50

Frequency Missing = 118

Table 4 provides description of the time of detection for all patients detected with a permanent increase. For instance, the permanent increase was detected on the fourth dispensing (algo_num_increase=4) for one patient.

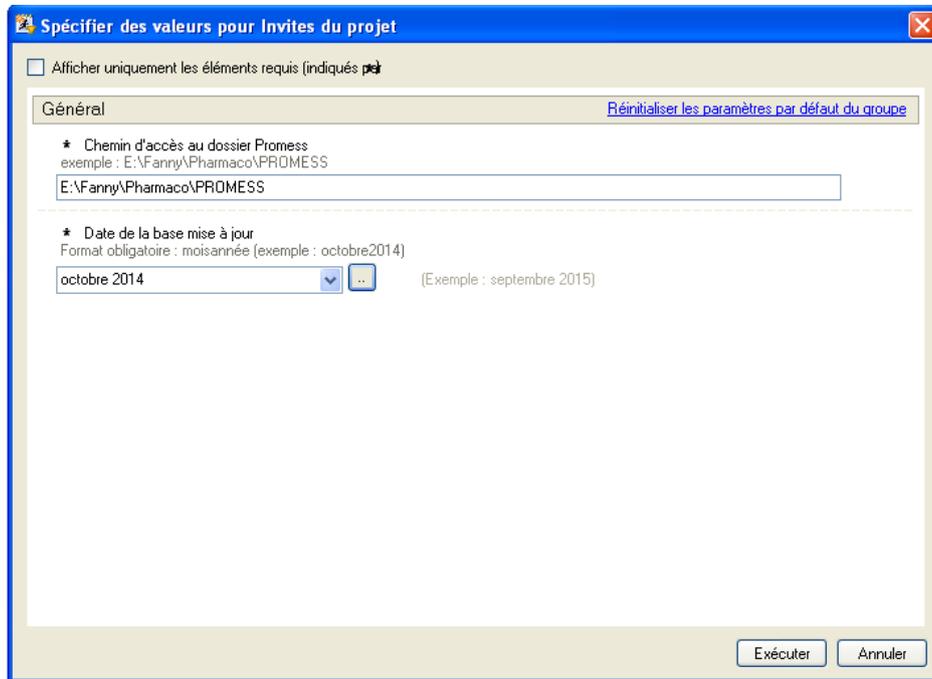
4. References

Feuillet F, Victorri-Vigneau C, Hardouin J-B, Sébille V. An innovative approach for detecting dose increase using French reimbursement databases: the DIESE algorithm (permanent Dose Increase using FrEnch reimburSement databasEs). [Manuscript submitted]

Annexe C – Interfaces de l’outil PROMESS

Outil de mise à jour

Au CEIP-A de Nantes, un export de la base d'addictovigilance est réalisé tous les mois. Une première interface permet de mettre à jour cette base de données (contrôles de cohérence, format des données pour l'analyse).



Ce premier outil permet d'obtenir une description des données disponibles, par substance ou par classe pharmacologique, et par année.

SAS Enterprise Guide - Projet PROMESS MAJ et RAPPORT.egg

Macro MAJ

Arborescence du projet

Flux de processus

Programmes

Macro RAPPORT

Macro MAJ

Ressources

Chargement en cours...

Ajouter Modifier

Nom Utilisé par

ChemPro... Macro RAPPORT (

Choix_med1 Macro RAPPORT (

Choix_med2 Macro RAPPORT (

Choix_med3 Macro RAPPORT (

Choix_med4 Macro RAPPORT (

Choix_med5 Macro RAPPORT (

Date Macro RAPPORT (

Description base de données PROMESS - 01Oct2014

Nombre de notifications (scores sur 24) - Par classes pharmacologiques

Classe pharmacologique	Année							Total
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	
	N	N	N	N	N	N	N	N
ILLICITE	36	66	31	10	191	194	136	664
BZD	11	45	9	2	9	25	26	127
TSO	25	38	16	1	22	17	8	127
HYPNOTIQUE	10	14	7	4	9	6	17	67
ANALGESIQUE MORPHINIQUE MAJEUR	8	7	3	1	12	13	22	66
ATD	2	50	5	.	.	3	3	63
ANALGESIQUE MORPHINIQUE MINEUR	5	6	3	2	6	28	8	60
ANTITUSSIF OPIACE	2	2	1	.	2	3	2	12
OPIACES	8	1	2	11
NL	2	1	5	.	1	.	1	10
ANXIOLYTIQUE	1	.	.	.	1	1	4	7
ANESTHESIQUE GENERAL	1	.	.	.	3	3	.	7
MEOPA	1	3	1	5
ANTIHISTAMINIQUE	1	.	.	1	.	1	2	5
DESINTOXICATION TABAGIQUE	1	2	.	3
NPS	.	.	1	.	1	1	.	3
MYORELAXANT	.	1	1	.	1	.	.	3
ILLICITES	2	1	3
AINS	1	1	2
AUTRE SUBSTANCE NON MEDICAMENTEUSE	.	2	2

Outil d'édition du rapport de résultat

Une seconde interface permet d'éditer le rapport de résultats tel que présenté dans le paragraphe III.4.2. Des listes déroulantes permettent de sélectionner la substance que l'on souhaite étudiée et jusqu'à 4 substances comparatives.

Spécifier des valeurs pour Invites du projet

Afficher uniquement les éléments requis (indiqués par *)

Général [Réinitialiser les paramètres par défaut du groupe](#)

* Choix de la substance principale étudiée
Obligatoire
ZOLPIDEM

* Chemin d'accès au dossier Promess
exemple : E:\Fanny\Pharmaco\PROMESS
E:\Fanny\Pharmaco\PROMESS

* Date de la base mise à jour
Format obligatoire : moisannée (exemple : octobre2014)
octobre 2014 (Exemple : septembre 2015)

Choix de la substance comparative n°1
HÉROÏNE

Choix de la substance comparative n°2
PAROXÉTINE

Choix de la substance comparative n°3

Choix de la substance comparative n°4

Exécuter Annuler

Le rapport de résultat est édité dans le logiciel SAS Enterprise Guide 4.3® et téléchargeable au format RTF.

SAS Enterprise Guide - Projet PROMESS MAJ et RAPPORT.egg

Macro RAPPORT

ETUDE PROMESS
PROfil des Médicaments Et Substances

Molécule étudiée : ZOLPIDEM
Date : 14 octobre 2014

Nombre de notifications disponibles N = 37

1. Analyse quantitative

1.1 Description de la population

Nombre de notifications de ZOLPIDEM	37
Sexe - Hommes	13 (35.1%)
Sexe - Femmes	24 (64.9%)

Thèse de Doctorat

Fanny FEUILLET

Développement et évaluation d'outils méthodologiques adaptés à la caractérisation de la pharmacodépendance

Development and evaluation of methodological tools for pharmacodependence characterization

Résumé

La consommation de médicaments psychotropes peut entraîner un risque d'abus et de dépendance. Ce travail a pour objectif de proposer des outils méthodologiques et statistiques adaptés à la caractérisation des consommations problématiques lors des études en phase IV (post-marketing). Dans un premier travail, nous comparons deux méthodes de classification (classification ascendante hiérarchique et analyse en classes latentes) avec pour objectif de déterminer des classes de sujets avec des comportements de consommation similaires. Dans un second travail, nous appliquons l'analyse en classes latentes dans le but de qualifier, quantifier et comparer les modalités de consommation des médicaments zolpidem et zopiclone. Dans un troisième travail, nous développons puis validons, par une étude de simulation, un algorithme permettant de détecter des augmentations permanentes de dose à partir de données longitudinales de délivrances. Enfin dans un quatrième travail, nous présentons la création d'un outil informatique et statistique permettant de générer automatiquement le profil de dépendance d'un médicament ou d'une substance, à partir de la base de données d'addictovigilance française. L'application et le développement de ces différentes méthodologies viennent apporter des résultats complémentaires pour la connaissance des comportements de consommation et de nouveaux outils pour aider à la prise de décision dans le champ de la santé publique.

Mots clés : Pharmacodépendance ; Troubles de la consommation ; Données de délivrance ; Classes latentes ; Algorithme ; Augmentation de dose ; Simulations

Abstract

Psychotropic drug consumption can lead to a risk of abuse and addiction. This work aims to provide methodological and statistical tools to characterize substance use disorder during postmarketing studies. In a first work, we compare two classification methods (agglomerative hierarchical clustering and latent class analysis) with the objective of determining clusters of subjects with similar consumption characteristics. In a second work, we apply latent class analysis in order to characterize, quantify and compare zolpidem and zopiclone drug consumption. In a third work, we develop and validate, by a simulation study, an algorithm for detecting permanent dose increase using longitudinal dispensing data. Finally in a fourth work, we present the creation of a computer and statistical program to automatically generate a dependency profile of a drug or substance, from the French addictovigilance database. The application and development of these methodologies provide additional results to understand consumer behavior and new tools to help decision making in the public health domain.

Key words: Pharmacodependence ; Substance use disorder ; Dispensing data ; Latent classes ; Algorithm ; Dose increase ; Simulations