

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/321793813>

Développement d'un système automatisé de détection et de priorisation des signaux de sécurité adapté aux bases de donn....

Thesis · October 2017

CITATIONS

0

READS

18

1 author:



Mickael Arnaud

University of Bordeaux

23 PUBLICATIONS 54 CITATIONS

SEE PROFILE

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Addition of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors to sulphonylureas and risk of hypoglycaemia:
Systematic review and meta-analysis [View project](#)



A Method for the Minimization of Competition Bias in Signal Detection from Spontaneous Reporting
Databases [View project](#)

Développement d'un système automatisé de détection et de priorisation des signaux de sécurité adapté aux bases de données médico-administratives

Mickael Arnaud

► To cite this version:

Mickael Arnaud. Développement d'un système automatisé de détection et de priorisation des signaux de sécurité adapté aux bases de données médico-administratives. Médecine humaine et pathologie. Université de Bordeaux, 2017. Français. <NNT : 2017BORD0715>. <tel-01661585>

HAL Id: tel-01661585

<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01661585>

Submitted on 12 Dec 2017

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

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

THÈSE PRÉSENTÉE
POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR DE

L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

École Doctorale Sociétés, Politique, Santé Publique
Pharmacologie option Pharmaco-épidémiologie, Pharmacovigilance

Par Mickael ARNAUD

**Développement d'un système automatisé de détection et de
priorisation des signaux de sécurité adapté aux bases de données
médico-administratives**

Sous la direction de Francesco SALVO

Soutenue le 23 Octobre 2017

Membres du jury :

M. BEGAUD, Bernard	Professeur, Université de Bordeaux	Président
Mme MORIDE, Yola	Professeure, Université de Montréal	Rapporteur
M. FAILLIE, Jean-Luc	Praticien Hospitalier, Université de Montpellier	Rapporteur
Mme TUBERT-BITTER, Pascale	Directrice de Recherche, Inserm U1018	Examineur
M. MOORE, Nicholas	Professeur, Université de Bordeaux	Examineur
M. SALVO, Francesco	Maître de Conférences, Université de Bordeaux	Directeur

UNITE DE RECHERCHE

Université de Bordeaux

Centre de recherche Bordeaux Population Health, Inserm UMR 1219

Equipe « Médicaments et santé des populations »

Université de Bordeaux

Site de Carreire, Bâtiment Pharmacie, 4^{ème} tranche, 3^{ème} étage. Case 121

146 rue Léo Saignat

33076 Bordeaux cedex, France

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Bernard Bégaud

Je vous suis extrêmement reconnaissant, Professeur, d'avoir accepté de présider ce jury. Cela a toujours été un grand honneur pour moi de travailler dans votre équipe de recherche, et j'espère que ce travail sera digne de la tradition d'excellence qui prévaut depuis longtemps dans votre équipe en matière de détection des signaux.

A Mme le Professeure Yola Moride

Je suis très honoré que vous ayez accepté de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Jean-Luc Faillie

Je suis honoré que vous ayez accepté d'être rapporteur. J'ai pu découvrir, au cours de ce travail, la complexité des traitements antidiabétiques dont vous êtes un expert reconnu.

A Mme le Docteur Pascale Tubert-Bitter

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de participer à ce jury et de me permettre ainsi de bénéficier de votre grande expertise en matière de détection de signaux.

A Monsieur le Professeur Nicholas Moore

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse. J'ai pu apprécier, au cours de ce travail, l'apport de votre contribution en matière de détection de signaux. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Francesco Salvo

Ciccio, je te remercie d'avoir accepté de me diriger pour ce travail de thèse, de m'avoir poussé à rechercher à améliorer la rédaction de mes articles (qui comme tu le sais n'est pas le côté que j'affectionne le plus), et surtout, pour les innombrables surnoms, tous plus loufoques les uns que les autres, que tu m'as donné depuis que l'on travaille ensemble.

A Monsieur le Professeur Antoine Pariente

Antoine, tu seras resté dans l'ombre de cette thèse jusqu'à la fin. Je te remercie sincèrement de m'avoir confié ce sujet de recherche dont j'ai pu m'épanouir pleinement durant cette dernière année de thèse. Je te suis surtout profondément reconnaissant de la confiance que tu m'accordes depuis que je suis arrivé dans cette équipe. J'espère continuer à m'en montrer digne.

A Charlotte Salmon et Matthieu Ansaloni

Je vous remercie tous les deux chaleureusement pour votre contribution dans ce travail de thèse. Travailler avec vous deux a été très enrichissant et, surtout, cela fut un très grand plaisir.

A mes (ex-)collègues de pharmaco-épidémiologie

Chers collègues Drugs-Safe, Plot, Pharmaco, et Tondu, je suis heureux de vous avoir rencontré, et pour certains, d'avoir appris à vous connaître et avoir pu travailler avec vous.

A mes amis et à ma famille

Merci pour tous les bons moments passés avec vous, pour avoir été présents pour m'aider à me changer les idées lorsque cela était nécessaire, pour vos encouragements et votre soutien indéfectible durant ces trois années de thèse.

A Cécile

RESUME

L'amélioration de la surveillance de la sécurité des médicaments grâce à l'utilisation des bases de données médico-administratives est source de nombreuses promesses. L'objectif de cette thèse était de développer un système automatisé de détection et de priorisation des signaux de sécurité adapté aux bases de données médico-administratives, pour la surveillance de la sécurité des médicaments des maladies chroniques. Les antidiabétiques non insuliniques (ANI) ont été sélectionnés comme cas d'étude pour le développement et l'évaluation de ce système. Nous avons d'abord étudié le profil d'utilisation des ANI en France, et avons retrouvé un fort mésusage des inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) ainsi qu'un risque accru de non observance avec ces derniers. Nous avons ensuite réalisé deux revues de la littérature qui nous ont permis de sélectionner, pour la détection, la méthode *sequence symmetry analysis*, et de construire, pour la priorisation, notre algorithme que nous avons structuré autour de la force, la nouveauté, l'impact du signal de sécurité, et les modalités d'utilisation du médicament. Nous avons enfin évalué, d'une part, les performances du système développé, dans une étude pilote sur les ANI qui a montré des résultats satisfaisants et permis d'identifier un nouveau signal de sécurité entre les inhibiteurs de la DPP-4 et les événements thromboemboliques veineux, et d'autre part, son acceptabilité auprès des décideurs de santé qui l'ont jugé positivement. Ces résultats nous invitent à poursuivre nos recherches sur l'amélioration et la validation du système développé.

Mots clés Pharmacovigilance, pharmaco-épidémiologie, signal de sécurité, diabète de type 2

Titre Développement d'un système automatisé de détection et de priorisation des signaux de sécurité adapté aux bases de données médico-administratives

ABSTRACT

The improvement of the surveillance of the drug safety by using healthcare databases is waited with hope for a decade. The objective of this thesis was to develop an automated system combining detection and prioritization of safety signals from healthcare databases, for the surveillance of drugs used in chronic diseases. Noninsulin glucose-lowering drugs (NIGLDs) were selected as a case study for the development and the assessment of the system. Firstly, we studied the patterns of use of the NIGLDs in France, and we found a large misuse with the dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) inhibitors and a higher risk of non-observance with their use. Secondly, we conducted two literature review, which allows us to select the *sequence symmetry analysis* for the detection and to develop our algorithm for the prioritization that we based on strength, novelty, impact of the safety signal, and patterns of drug use. Thirdly, we assessed the performance of the system, in a pilot study on NIGLDs that showed satisfying results and identified a new safety signal with the use of DPP-4 inhibitors and venous thromboembolic events, as well as its acceptability among stakeholders that judged it positively. These results invite us to pursue our researches to improve and to validate the developed system.

Keywords Pharmacovigilance, pharmacoepidemiology, safety signal, type 2 diabetes

Title Developing an automated system combining detection and prioritization safety signal detection from healthcare databases

TABLE DES MATIERES

Remerciements	2
Résumé	4
1 Introduction	9
1.1 Contexte	10
1.1.1 Surveiller la sécurité des médicaments : une nécessité	10
1.1.2 Notification spontanée : la pierre angulaire de la surveillance de la sécurité des médicaments	11
1.1.3 Bases de données médico-administratives : une source de données prometteuse	14
1.2 Problématique	15
1.3 Objectifs de la thèse	17
2 Utilisation des antidiabétiques non insuliniques (ANI) en France	19
2.1 Contexte	20
2.2 Evolution de l'incidence d'utilisation des ANI en France	21
2.2.1 Résumé de l'article	21
2.2.3 Article publié : <i>Trends in the incidence of use of noninsulin glucose-lowering drugs between 2006 and 2013 in France</i>	22
2.2.2 Discussion des principaux résultats	42
2.3 Mauvaise observance aux antidiabétiques en France	43
2.3.1 Résumé de l'étude	43
2.3.2 Rapport de l'étude : <i>Risque de mauvaise observance aux antidiabétiques chez des patients nouvellement traités en 2013 en France</i>	44
2.4 Conclusion sur l'utilisation des ANI en France	66

3	Proposition d'un système automatisé de détection et de priorisation des signaux de sécurité	67
3.1	Contexte	68
3.2	Identification de la méthode à utiliser pour la détection automatisée des signaux de sécurité dans les bases de données médico-administratives	69
3.2.1	Résumé de l'article	69
3.2.3	Article publié : <i>Methods for safety signal detection in healthcare databases: a literature review</i>	70
3.2.3	Discussion des principaux résultats	96
3.3	Identification des éléments clés à prendre en considération pour la priorisation des signaux de sécurité	98
3.3.1	Résumé de l'étude	98
3.3.2	Rapport de l'étude : <i>Stratégies de priorisation des signaux de sécurité : une revue de la littérature</i>	99
3.4	Définition du système automatisé de détection et de priorisation des signaux de sécurité	120
3.4.1	Définition de la détection des signaux de sécurité dans le système automatisé	120
3.4.2	Définition de la priorisation des signaux de sécurité dans le système automatisé	121
4	Evaluation du système automatisé de détection et de priorisation des signaux de sécurité	126
4.1	Contexte	127
4.2	Application du système automatisé de détection et de priorisation des signaux de sécurité aux ANI	128
4.2.1	Résumé de l'article	128
4.2.2	Article soumis : <i>An automated system combining signal detection and prioritization from healthcare databases: a pilot study</i>	129
4.2.3	Discussion des principaux résultats	151

4.3	Acceptabilité de l'algorithme de priorisation automatisée des signaux de sécurité auprès des décideurs en matière de santé	153
4.3.1	Résumé de l'étude	153
4.3.2	Rapport de l'étude : <i>Evaluation de l'acceptabilité de l'algorithme de priorisation automatisée des signaux de sécurité auprès des décideurs en matière de santé</i>	154
4.4	Conclusion sur l'évaluation du système automatisé de détection et de priorisation des signaux de sécurité	168
5	Conclusion et perspectives	169
	Références	173
	Annexes	185

1 INTRODUCTION

1.1 Contexte

1.1.1 Surveiller la sécurité des médicaments : une nécessité

« *No drug which is pharmacologically effective is without hazard. Furthermore, not all hazards can be known before a drug is marketed* » (Sir D. Dunlop, 1968).¹

« *All drugs are dangerous, some may also be useful.* » (N. Moore, 2005).²

S'il est admis de tous dans la communauté médicale que la survenue d'événements indésirables est inhérente à l'utilisation d'un médicament, il est malheureusement moins souvent admis que de nouveaux événements indésirables peuvent également émerger une fois le médicament mis sur le marché, et ce en dépit de son évaluation lors des essais cliniques préalables. La survenue d'événements indésirables médicamenteux est un fardeau majeur en santé publique avec plus de 130 000 hospitalisations et 18 000 décès par an en France.³⁻⁵ Le manque d'éducation et de culture des prescripteurs concernant le médicament est une cause importante de la survenue d'événements indésirables médicamenteux évitables, notamment en France.⁶

Classiquement, trois types d'événements indésirables médicamenteux sont distingués selon leur nature et leur fréquence de survenue⁷ :

- *les événements indésirables de type A* : leur survenue est *a priori* en rapport avec une propriété pharmacologique connue du médicament ; ils sont relativement communs, dose-dépendant, et peuvent être étudiés expérimentalement ; en outre, ils peuvent être souvent évités en adaptant le dosage du médicament en fonction du patient (ex. bronchoconstriction sous bêta-bloquants) ;
- *les événements indésirables de type B* : leur survenue n'est pas *a priori* en rapport avec une propriété pharmacologique connue du médicament ; ils sont rares, non dose-dépendant, et liés à un ou plusieurs facteurs de risque inhérents à certains patients (ex. anomalie du métabolisme, *etc.*) ; ils sont inattendus et généralement imprévisibles (ex. réactions hépatotoxiques) ;
- *les événements indésirables de type C* : leur survenue est essentiellement associée à des médicaments utilisés de manière chronique ; ils surviennent aléatoirement, parfois après une longue période de latence ; ils concernent des événements relativement fréquents dans la population et n'affectent généralement qu'une petite fraction des utilisateurs ; le lien causal avec le médicament est souvent difficile à identifier (ex. cancers du sein avec les contraceptifs oraux).

Les essais cliniques, en raison de leur but et de leur nature, ne permettent principalement que d'identifier des événements indésirables de type A, et ne peuvent donc pas prétendre pourvoir établir complètement la sécurité d'emploi d'un médicament avant sa commercialisation. D'une part, ceux-ci ont pour objectif de prouver l'efficacité d'un nouveau médicament en démontrant sa supériorité face à un placebo ou, généralement, son équivalence face au médicament de référence dans l'indication évaluée ; la surveillance d'événements indésirables, si elle est

obligatoire, reste ainsi secondaire. D'autre part, ils n'incluent au mieux que quelques milliers de patients, drastiquement sélectionnés afin d'éviter les populations fragiles (enfants, femmes enceintes ou en âge de procréer, personnes âgées, personnes polyopathologiques), de sorte qu'il existe souvent un décalage, parfois important, entre la population considérée dans le cadre de l'essai clinique et la population utilisatrice du médicament en vie réelle.^{8,9} Par ailleurs, ils sont programmés pour être réalisés sur une période relativement courte, même lorsque le médicament évalué a pour vocation à traiter une maladie chronique qui, par définition, sera utilisé sur le (très) long terme ; il est donc pratiquement impossible d'identifier, par exemple, un cancer induit par un médicament. Dernier aspect, les patients inclus dans un essai clinique sont suivis et surveillés de manière optimale (dosage, posologie, et observance au médicament évalué, risque faible d'interactions médicamenteuse dû à l'absence ou presque de médicaments concomitants) afin de maximiser l'efficacité du traitement évalué. La situation diffère quelque peu en vie réelle de soins et, de ce fait, remet en question l'efficacité et la sécurité véritable des médicaments une fois ceux-ci mis sur le marché.

Augmenter la taille de la population incluse et la durée des essais cliniques pour identifier les événements indésirables médicamenteux de type B et C est toutefois considéré comme délétère pour la santé de la population. Cela conduirait à retarder la mise sur le marché un médicament qui pourrait avoir un impact bénéfique important en termes de santé publique, et entraînerait une inflation des coûts de réalisation qui serait nécessairement répercuté sur le prix de remboursement du médicament et pourrait mettre à mal les systèmes assurantiels. Le scandale du thalidomide au début des années 1960 – un hypnotique et antiémétique utilisé chez la femme enceinte notamment et qui a conduit à la naissance de dizaine de milliers de nouveau-nés atteints de phocomélie – a cependant profondément marqué les esprits et reste encore à ce jour le plus grand désastre sanitaire lié à un médicament.¹⁰ Il a bouleversé la manière d'appréhender les risques médicamenteux et a conduit à des changements majeurs. Les agences de régulation ont, d'une part, obtenu le pouvoir d'exiger au promoteur d'un essai clinique de surveiller spécifiquement un risque donné. La mise en place de systèmes de pharmacovigilance a, d'autre part, émergé à travers le monde pour surveiller plus activement la sécurité des médicaments après leur commercialisation.¹¹

1.1.2 Notification spontanée : la pierre angulaire de la surveillance de la sécurité des médicaments

La surveillance de la sécurité des médicaments est définie comme une forme de recherche non interventionnelle de santé publique consistant en un ensemble de processus ayant pour but de collecter, compiler, interroger, analyser, et interpréter de manière systématique et en continu les données sur les risques médicamenteux dans le but de les identifier, évaluer, comprendre, et communiquer pour *in fine* les éviter ou, du moins, réduire leur impact.¹² La notification spontanée est devenue, dès les années 1960, la pierre angulaire de la surveillance de la sécurité des médicaments autour de laquelle se sont structurés les systèmes de pharmacovigilance. La

notification spontanée désigne l'action de rapporter, principalement par des professionnels de santé et parfois par des patients, un cas potentiel d'événement indésirable médicamenteux au système de pharmacovigilance.¹³ Actuellement, de nombreux pays se sont dotés d'un système de notification spontanée, auxquels s'ajoutent des entités supranationales telles que l'agence européenne du médicament et l'*Uppsala Monitoring Center* chargé de la pharmacovigilance pour l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).¹¹

L'information rapportée peut alors être utilisée de manière brute, ou bien analysée et validée, généralement par un pharmacologue clinicien,¹⁴ de sorte à ce que la notification soit informative et fiable. En France, la déclaration des événements indésirables graves ou inattendus, suspectés d'avoir été causés par un médicament, est obligatoire pour les professionnels de santé.¹⁵ La déclaration des événements indésirables est également obtenue à travers une recherche active et incitative auprès des services de soin d'un hôpital, ou directement, auprès des professionnels de santé. Par ailleurs, la France se distingue des autres pays ayant mis en place un système de pharmacovigilance reposant sur la notification spontanée, en établissant systématiquement l'imputabilité du médicament dans la survenue de l'événement indésirable à l'aide d'une méthode originale basée sur des critères sémiologiques, chronologiques, et bibliographiques.¹⁶ De par son organisation et la grande qualité de ses données des cas notifiés, le système français constitue une référence au niveau mondial.

La notification spontanée suppose que l'observateur d'un événement indésirable le détecte, connaisse la structure de surveillance à laquelle il doit le notifier, et soit convaincu de l'intérêt de lui signaler le cas qu'il observe. Elle repose donc sur la seule motivation de l'observateur et est, de ce fait, sujette à de nombreux biais, en particulier de sélection.¹³ Identifier un événement indésirable médicamenteux n'est pas une tâche aisée, surtout pour ceux de type B et C, et peut devenir bien plus délicate lorsque la victime n'est pas la personne ayant pris le médicament.¹⁷ Avoir le réflexe de suspecter le médicament est primordial mais nécessite d'être bien entraîné. Certains événements sont relativement faciles à identifier comme les réactions anaphylactiques survenant rapidement après la prise d'un médicament ou encore les syndromes de Lyell qui sont d'origine quasi-exclusivement médicamenteuses, et sont ainsi fréquemment notifiés.¹⁸ Les prescripteurs sont également plus enclins à déclarer un cas si celui-ci concerne un médicament récent, tandis qu'ils perçoivent peu l'intérêt de notifier un événement indésirable déjà connu, qu'il soit grave ou non.¹⁹ La médiatisation d'un risque médicamenteux entraîne transitoirement une notification intense des cas observés, parfois très anciens, ainsi que des cas du même événement indésirable liés à des médicaments appartenant à la même classe que celui ciblé par les médias.²⁰ Il n'est ainsi pas surprenant d'observer une très forte sous-notification (seulement 5 % des événements indésirables médicamenteux graves déclarés en France) ou une notification sélective importante.²¹⁻²⁴

En dépit de ces limites, la notification spontanée a réussi à démontrer sa capacité à identifier de nouveaux événements indésirables médicamenteux.²⁵ L'augmentation au cours du temps des cas notifiés, en raison de l'augmentation des médicaments commercialisés et de leur utilisation,

et de l'élargissement des soins pris en charge par les systèmes assurantiels, a conduit de nombreux systèmes de pharmacovigilance à réviser leur approche. L'identification des signaux de sécurité, *i.e.* des possibles associations causales inconnues ou insuffisamment documentées entre un médicament et un événement indésirable,²⁶ est ainsi passée progressivement d'une évaluation manuelle des cas notifiés par des experts à une approche reposant sur des méthodes statistiques.²⁷ Les premières recherches se sont focalisées sur la manière d'approximer un risque à partir du nombre de cas notifiés en passant outre les biais de sélection dus à la sous-notification ou à la notification sélective, et l'absence de connaissance sur le nombre d'utilisateurs du médicament.²⁸⁻³² Sont apparues ensuite les méthodes de détection basées sur les analyses de disproportionnalité.³³ Celles-ci ont été initialement utilisées pour évaluer des associations particulières,^{34,35} puis grâce à l'avancée des outils informatiques, comme méthodes de *data mining* permettant l'analyse systématique et automatisée des bases de données où sont inclus les cas notifiés.³⁶

Les systèmes de pharmacovigilance ont rapidement eu un attrait important pour ces méthodes, certains ont même développé des cadres dédiés à leur application pour l'analyse en routine des données de notifications spontanées au début des années 2000.³⁷⁻⁴⁰ Les évaluations concernant ces nouvelles méthodes ont permis de montrer leur plus grande aptitude à identifier des signaux de sécurité pertinents, en termes de nombre et de rapidité, que l'approche traditionnelle.^{41,42} Cependant, de nouvelles limites sont rapidement apparues avec leur usage. Elles génèrent en effet un très grand nombre d'associations suspectes, dont la majeure partie est peu pertinente car les associations détectées sont soit déjà connues, soit infondées et résultant uniquement de la chance ou d'un des biais affectant les analyses.^{20,43-45} Plus gênant encore est l'absence de détection de certaines associations liées à la notification sélective des événements indésirables médicamenteux.⁴⁶⁻⁴⁸ Des outils ont toutefois été développés pour contrôler cette limite mais ils n'ont pas encore été mis en place en routine et leur impact réel reste donc incertain.⁴⁹⁻⁵¹

Si la notification spontanée reste encore actuellement le meilleur moyen de révéler de nouveaux signaux de sécurité, sa nature et ses limites ne lui permettent de détecter essentiellement que des événements indésirables de type A ou B, et très difficilement ceux de type C.^{52,53} Le retrait de la commercialisation du rofécoxib au milieu des années 2000 par le laboratoire Merck, en raison d'un doublement du risque d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral alors que des dizaines de millions de personnes avaient été exposées, a mis en lumière les failles des systèmes de pharmacovigilance reposant principalement sur la notification spontanée.⁵⁴ Ce scandale a marqué les esprits dans la communauté médicale et une large introspection des pharmacovigilants a été conduite pour tenter d'améliorer la surveillance de la sécurité des médicaments.^{55,56} L'accès grandissant à de larges bases de données médico-administratives a été vu comme une opportunité nouvelle et prometteuse tout en offrant la possibilité d'être davantage proactif.

1.1.3 Bases de données médico-administratives : une source de données prometteuse

L'utilisation secondaire des données médico-administratives pour la surveillance en routine la sécurité des médicaments n'est pas innée car, étant donné que celles-ci sont collectées dans un but de remboursement de soins ou de suivi des patients et non pour les événements indésirables médicamenteux, l'identification de nouveaux signaux de sécurité nécessite de faire appel aux méthodes de pharmaco-épidémiologie qui étaient rarement utilisées par les pharmacovigilants jusque-là.⁵⁷ Néanmoins, la représentativité et la taille de la population couverte par ces données, et les nombreuses informations longitudinales concernant chaque patient, permettent de pallier les limites liées à la notification spontanée et, de par leur nature, offrent la possibilité de détecter les événements indésirables de type C.⁵⁸ Par ailleurs, les principales limites liées à ces données – validité des expositions et des événements, manque de données cliniques, présence de biais de confusion mesurée et non mesurée – ont pu être écartées ou réduites.^{59,60} Le potentiel de ces données est donc immense mais nécessite de développer les outils adéquats pour la surveillance car le risque de produire de nombreux signaux de sécurité faux-positifs ou, pire encore, faux négatifs est lui aussi immense.⁶¹

De nombreux consortiums ont ainsi été créés vers la fin des années 2000 à travers le monde, souvent à l'initiative des autorités publiques, dans le but d'établir de nouveaux systèmes de surveillance de la sécurité des médicaments à partir des données médico-administratives. En Europe, le projet EU-ADR a été lancé en 2008 et a été fondé par la Commission Européenne au travers de son 7^{ème} programme-cadre pour la recherche et le développement technologique,⁶² auquel a suivi plus récemment le projet IMI-PROTECT.⁶³ Aux Etats-Unis, le réseau Sentinel, composé de partenaires publics et privés, a été mis en place suite à la loi *FDA Amendments Act* de 2007, et le projet Mini-Sentinel a été constitué pour développer ce réseau.^{64–66} Le consortium OMOP a également vu le jour aux Etats-Unis avec pour objectif de développer spécifiquement les outils nécessaires pour la mise en place d'un tel système de surveillance⁶⁷ ; il s'est récemment agrandi et est devenu un consortium international rebaptisé OHDSI.⁶⁸ Au Canada, le réseau CNODES a été établi pour conduire des études de sécurité au sein de réseau de bases de données médico-administratives issues de ses provinces, des Etats-Unis, et du Royaume-Uni.⁶⁹ Enfin, le réseau ASPEN a été créé en Asie, dont la nature et les objectifs sont similaires aux autres consortiums.⁷⁰

Actuellement, seuls les réseaux Sentinel et CNODES sont opérationnels en routine mais ils ne permettent de conduire uniquement pour l'instant que des études d'évaluation des signaux de sécurité qui ont été détectés par ailleurs.

1.2 Problématique

Schématiquement, dans les systèmes de pharmacovigilance, le processus d'identification et de vérification des signaux de sécurité peut être décomposé en cinq étapes allant de leur détection jusqu'à la mise en place d'une action de régulation lorsque nécessaire⁷¹ :

- *détection* : l'association, analysée à l'aide d'une méthode de *data mining*, est considérée comme un signal de sécurité si la valeur de la statistique associée à cette méthode s'écarte de la valeur attendue de telle sorte qu'elle dépasse un seuil fixé, convenu comme devant attirer l'attention ;
- *priorisation* : consiste à hiérarchiser, en tenant compte de multiples facteurs, l'ensemble des signaux de sécurité identifiés selon leur probabilité de conduire *in fine* à une alerte et/ou à une action de régulation ;
- *validation* : la plausibilité de chaque signal de sécurité est validée manuellement par des pharmaciens à partir de leurs expertises et de la littérature scientifique ; si celle-ci est validée, le signal de sécurité est considéré comme « confirmé » ;
- *évaluation* : la causalité du signal de sécurité est ensuite déterminée au travers d'une investigation approfondie par la conduite d'une étude pharmaco-épidémiologique *ad hoc* ; si celle-ci est certifiée, le signal de sécurité est « validé » ;
- *évaluation bénéfice-risque du médicament* : la balance bénéfice-risque du médicament concerné par un signal de sécurité validé est réévalué au regard du nouveau risque établi et peut amener les régulateurs à prendre des actions si nécessaire (ex. retrait du marché, restriction de l'indication).

Les développements nécessaires à la mise en place d'un système de surveillance de la sécurité des médicaments reposant sur les bases de données médico-administratives concernent les trois étapes *détection*, *priorisation*, et *évaluation* ; les deux autres étant indépendantes de la source de données associée au signal de sécurité.

Au moment d'initier ce travail de thèse, les consortiums internationaux créés pour établir ces nouveaux systèmes de surveillance, outre les difficultés techniques à combiner plusieurs bases de données médico-administratives distinctes en un réseau commun pour la surveillance,⁷²⁻⁷⁹ avaient travaillé quasi-exclusivement sur les aspects *détection* – EU-ADR, OMOP, AsPEN, et à un degré moindre IMI-PROTECT⁸⁰⁻⁹² – ou *évaluation* – Sentinel et CNODES⁹³⁻⁹⁹ – des signaux de sécurité. Par ailleurs, malgré l'immense travail effectué sur la détection des signaux de sécurité, aucun consensus ne se dégagait sur la méthode la plus performante pour réaliser cette tâche dans les bases de données médico-administratives. Il existait donc un espace de recherche particulièrement intéressant à développer concernant ces deux aspects. En revanche, l'aspect *priorisation* avait été particulièrement délaissé ; seul EU-ADR avait tenté une première expérience en proposant un algorithme de priorisation automatisée testé uniquement sur les signaux de sécurité liés à des infarctus du myocarde.¹⁰⁰ Cette étape est pourtant cruciale dans

le processus d'identification et de vérification des signaux de sécurité, comme l'ont montré les précédentes expériences acquises avec la notification spontanée, puisqu'elle constitue le premier filtre permettant de sélectionner les signaux de sécurité les plus pertinents *a priori* en termes de santé publique.

La surveillance à partir des bases de données médico-administratives concerne avant tout la sécurité des médicaments utilisés dans le traitement des maladies chroniques puisque ce sont eux qui sont susceptibles d'être suivis en manière plus précise sur des données longitudinales et d'induire des événements indésirables de type C qui sont les plus à même d'être révélés avec ce type de données. De plus, l'utilisation de ces médicaments est devenue considérable ces dernières années,¹⁰¹ du fait, entre autres, de l'allongement de l'espérance de vie, des progrès thérapeutiques permettant de contrôler certaines pathologies auparavant létales (ex. SIDA), des mauvaises habitudes alimentaires et la sédentarisation favorisant la survenue de conditions altérant la santé des populations. En France, par exemple, les maladies chroniques touchent près de 20 % de la population.¹⁰² Ainsi, un défaut de sécurité associé à l'un de ces médicaments, même si l'événement indésirable touche une petite partie des utilisateurs, peut rapidement recouvrir un impact majeur en termes de santé publique. Parallèlement, le marché de ces médicaments représente en enjeu économique majeur pour les laboratoires pharmaceutiques. Certains d'entre eux n'hésitent d'ailleurs pas à masquer des informations néfastes concernant leurs médicaments pour pouvoir les commercialiser, comme ce fut le cas avec le rofécoxib pour lequel le risque accru d'infarctus du myocarde était connu du laboratoire avant même sa commercialisation,¹⁰³ le benfluorex où sa nature amphétaminique avait été déguisée sous la forme d'un antidiabétique,¹⁰⁴ ou encore la pioglitazone dont la structure réelle avait été cachée et le risque de cancer de la vessie fortement minimisé dans les essais cliniques.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ La surveillance de la sécurité des médicaments utilisés dans le traitement des maladies chroniques est donc d'autant plus nécessaire.

Le travail pressenti dans ce travail de thèse sur la détection et la priorisation des signaux de sécurité dans les bases de données médico-administratives étant avant tout exploratoire, il nous paraissait important de focaliser, dans un premier temps, sur une classe de médicaments en particulier. Les antidiabétiques non insuliniques (ANI) ont été sélectionnés comme cas d'étude car la situation entourant ces médicaments – commercialisation et suspension de différentes molécules, changement des recommandations – paraissait propice à l'identification de nouveaux signaux de sécurité pouvant revêtir un enjeu majeur de santé publique.

1.3 Objectifs de la thèse

L'objectif général de ce travail de thèse consistait au développement d'un système automatisé de détection et de priorisation des signaux de sécurité adapté aux bases de données médico-administratives, dans le cadre d'une surveillance de la sécurité des médicaments utilisés pour traiter des maladies chroniques.

La première étape a été d'étudier l'utilisation des ANI afin de pouvoir interpréter par la suite correctement les résultats obtenus par le système automatisé de détection et de priorisation des signaux de sécurité lors de son application sur ces médicaments :

- dans une première étude, nous avons décrit l'évolution de l'incidence d'utilisation des ANI entre 2006 et 2013 en France afin de mesurer si les changements opérés autour de ces médicaments durant cette période avait impacté leur utilisation ;
- dans un second travail, nous avons cherché à déterminer s'il existait des différences en termes de mauvaise observance aux traitements antidiabétique en fonction de l'ANI utilisé en 1^{ère} intention.

La deuxième étape pour atteindre l'objectif général de cette thèse a consisté à définir le système automatisé de détection et de priorisation des signaux de sécurité au regard des connaissances sur le sujet dans la littérature scientifique :

- dans une première revue de la littérature, nous avons étudié et comparé les méthodes de détection de signaux de sécurité développées pour une application dans des bases de données médico-administratives afin de sélectionner celle qui nous apparaissait la plus appropriée pour cette tâche ;
- de la même manière, nous avons conduit une seconde revue de la littérature portant sur les stratégies mises en place pour la priorisation des signaux de sécurité détectés à partir des bases de données de notifications spontanées afin d'identifier les critères les plus pertinentes dans l'optique de la construction d'un algorithme de priorisation automatisée adapté aux données longitudinales.

La dernière étape a consisté enfin à évaluer le système automatisé de détection et de priorisation des signaux de sécurité que nous avons développé dans l'étape précédente :

- nous avons évalué, dans une étude pilote focalisée sur les ANI, la capacité du système développé à détecter et à prioriser rétrospectivement des signaux de sécurité connus, ainsi qu'à faire émerger de nouveaux signaux de sécurité pertinents ;
- nous avons enfin évalué l'acceptabilité de l'algorithme de priorisation automatisée des signaux de sécurité auprès des décideurs en matière de santé.

Ces six études ont fait l'objet de deux articles scientifiques acceptés et d'un troisième soumis, toutes dans des revues internationales à comité de relecture, et ont également conduit à une communication orale et trois communications affichées présentées dans des congrès nationaux et internationaux. L'ensemble des publications et des communications est listé en Annexe.

2 UTILISATION DES ANTIDIABETIQUES NON INSULINIQUES (ANI) EN FRANCE

2.1 Contexte

Le traitement pharmacologique du diabète de type 2 a considérablement évolué cette dernière décennie. Deux nouvelles classes d'ANI appartenant à la famille des incrétines – les inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) et les analogues du *glucagon-like* peptide-1 (GLP-1) – ont été introduites sur le marché à partir de 2008, dans un contexte de forte attente des prescripteurs pour de nouvelles alternatives thérapeutiques. En parallèle, des alertes de sécurité avaient émergé quant à l'utilisation des thiazolidinediones. Celles-ci ont conduit à la suspension de la commercialisation de la rosiglitazone en 2010 dû notamment à un risque accru d'insuffisances cardiaques,^{108,109} et à la suspension de la pioglitazone en 2011 en France dû notamment à une augmentation de la survenue des cancers de la vessie.^{110,111} Dans le même temps, les premiers résultats d'importants essais cliniques sur l'intensification du contrôle glycémique et sur les risques associés étaient publiés.^{112–116} Ces changements ont amené la Haute Autorité de Santé (HAS) à révisé les recommandations sur la stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 en 2013.¹¹⁷

L'arrivée de nouveaux médicaments sur le marché est inévitablement associée à la survenue d'événements indésirables non détectés dans les essais cliniques, tandis que le bouleversement des pratiques pouvait avoir induit de nouveaux problèmes de sécurité avec des médicaments plus anciens. Ce contexte paraissait ainsi *a priori* particulièrement propice à l'émergence de nouveaux signaux de sécurité et laissait apparaître les ANI comme une classe médicamenteuse idéale pour tester le système automatisé de détection et de priorisation des signaux de sécurité développé dans le cadre de cette thèse. Afin de pouvoir bien comprendre le comportement du système et en interpréter correctement les résultats, il nous paraissait indispensable, en amont de son développement et de son application, d'étudier les modalités d'utilisation de ces médicaments en vie réelle de soins. Nous avons ainsi mesuré deux paramètres fondamentaux dans l'étude de l'utilisation d'un médicament, à savoir l'incidence de son utilisation et son observance, au travers de deux travaux.

La première étude sur l'évolution de l'incidence d'utilisation des ANI entre 2006 et 2013 en France, réalisée dans cette première partie de thèse, a fait l'objet d'une publication en 2017 dans la revue *Fundamental and Clinical Pharmacology*. La seconde étude portant sur le risque de mauvaise observance aux ANI selon le médicament initié en 1^{ère} intention est issue en partie du travail réalisé par Charlotte Salmon, étudiante de Master 1 en épidémiologie à l'ISPED (Bordeaux), que j'ai dirigé lors de son stage de fin d'année.

2.2 Evolution de l'incidence d'utilisation des ANI en France

2.2.1 Résumé de l'article

Objectif

Décrire l'évolution de l'incidence d'utilisation des ANI entre 2006 et 2013 en France.

Méthodes

Des études transversales répétées à un rythme annuel entre 2006 et 2013 ont été réalisées dans l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB), une base de données médico-administrative correspondant à un échantillon au 1/97^{ème} représentatif de la population française couverte par le système d'Assurance Maladie. Les ANI considérés étaient la metformine, les sulfamides hypoglycémisants, les inhibiteurs de l' α -glucosidase, les thiazolidinediones, les inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4), les glinides, et les analogues du GLP-1. Les nouveaux utilisateurs de ces médicaments étaient définis comme les patients n'ayant reçu aucune délivrance d'ANI (nouveaux utilisateurs « 1^{ère} intention ») ou n'ayant reçu aucune délivrance d'un médicament de la même classe d'ANI (nouveaux utilisateurs « autre intention ») dans l'année précédant la date de la première délivrance identifiée dans l'année étudiée. Les incidences d'utilisation et les intervalles de confiance à 95 % (IC₉₅ %) associés ont été estimés pour 1 000 personnes.

Résultats

Parmi les 507 043 personnes incluses dans l'EGB en 2006, 2 036 ont été identifiées comme des nouveaux utilisateurs « 1^{ère} intention » d'ANI et 2 192 comme nouveaux utilisateurs « autre ligne », ce qui correspondait à une incidence d'utilisation, respectivement, de 4,0 ‰ (IC₉₅ % 3,8–4,2) et de 4,3 ‰ (4,1–4,5). L'incidence d'utilisation des ANI en 1^{ère} intention avait augmenté jusqu'en 2010 pour atteindre une valeur de 5,3 4,0 ‰ (5,1–5,5), avant de décroître à 4,2 ‰ (4,0–4,4) en 2013. De manière parallèle, l'incidence « autre intention » d'utilisation des ANI avait augmenté jusqu'à une valeur de 8,0 ‰ (7,8–8,2) en 2010, avant de revenir à 5,3 ‰ (5,1–5,5) en 2013. Cette réduction était principalement due aux inhibiteurs de la DPP-4 dont l'incidence « autre intention » d'utilisation avait été quasiment divisée par deux entre 2010 et 2013. Dans le même temps, l'initiation des sulfamides hypoglycémisants et des glinides avait augmenté.

Conclusion

L'incidence d'utilisation des ANI s'est nettement réduite en France après avoir atteint un pic d'initiation de ces médicaments en 2010. Depuis cette date, il semble que les prescripteurs aient préféré se tourner vers des traitements moins récents pour lesquels la sécurité d'utilisation est bien connue.

2.2.2 Article publié : *Trends in the incidence of use of noninsulin glucose-lowering drugs between 2006 and 2013 in France*

Arnaud M, Bezin J, Bégaud B, Pariente A, Salvo F. Trends in the incidence of use of noninsulin glucose-lowering drugs between 2006 and 2013 in France. Fundam Clin Pharmacol. 2017. ePub 2017 Jun 2.

Introduction

Diabetes is a major cause of morbidity and mortality,^{1–5} and its prevalence has constantly increased worldwide since 1980 owing to the aging of the population and an increase in obesity.^{6,7} The World Health Organization estimates the actual number of persons affected by it to be 350 million, of whom 90% suffer from type 2 diabetes.⁸ In France, diabetes is the most prevalent chronic disease with about three million patients treated pharmacologically in 2012.⁹

A number of noninsulin glucose-lowering drugs (NIGLDs) exist for reducing glycaemic values in type 2 diabetes. They act by various mechanisms and usually end up being combined as the disease progresses. In the last two decades, the pharmacological options for the management of type 2 diabetes have greatly changed. In addition to metformin and sulfonylureas, both marketed for long, the first derivate of metiglinide (repaglinide) became available in 1998. Thiazolidinediones (rosiglitazone and pioglitazone) were then marketed in mid-2000 and in 2008, the first molecules belonging to two new incretin-based NIGLD classes, the dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) inhibitors (sitagliptine) and the glucagon-like peptidase-1 (GLP-1) analogues (exenatide), were launched. In the meantime, important safety alerts emerged that concerned thiazolidinediones. Rosiglitazone was associated with an increased risk of congestive heart failure, myocardial infarction and death.^{10,11} Its marketing authorization was suspended in Europe in 2010,¹² and its use was restricted in the United States, the Food and Drug Administration considering that the safety data available were not consistent enough.¹³ Almost at the same time the other marketed thiazolidinedione, pioglitazone, was associated with an increased risk of bladder cancer,^{14,15} and other adverse events (e.g. macular edema, fracture^{16,17}), thus its use was restricted in several countries,¹⁸ and suspended in France.¹⁹

Since these changes, few studies have studied the potential modifications that might have occurred in the use of NIGLDs.^{20–25} The objective of this study was thus to describe trends in the incident use of NIGLDs between 2006 and 2013 in France, i.e. the period during which incretin-based therapies emerged and thiazolidinediones were withdrawn.

Material and methods

Study design and data source

Repeated cross-sectional studies on NIGLD new users were performed annually from 2006 to 2013 within the *Echantillon Généraliste des Bénéficiaires* (EGB) electronic healthcare database. The EGB is a 1/97th permanent representative sample on age and sex of the population covered by the French national healthcare insurance system.^{26,27} It contains individual, anonymous and comprehensive data from beneficiaries of the general scheme, which includes salaried workers and their dependents, unemployed, and retired salaried workers, with the exception of civil servants and nonworking students (77% of the French population).

Briefly, it contains socio-demographic data including age, sex, geographic location, and a proxy for low income with the *couverture médicale universelle complémentaire* status; outpatient drug health reimbursements including dates of delivery and drug identifiers (pharmaceutical specialty codes and anatomical therapeutic chemical (ATC) classification codes);²⁸ prescriber's specialization; hospitalization data including dates of discharge, duration, and diagnoses coded according to the international classification of diseases, 10th revision;²⁹ some medical data with the *Affection de Longue Durée* (ALD) status indicating the presence of a severe disease leading to a long-term treatment (e.g. diabetes, stroke). Numerous drug utilization studies using the EGB database have been published.^{30–33}

Definition of exposure and study population

Exposure to NIGLDs was identified from ATC codes and was considered according to the following drug classes: metformin (A10BA02), sulfonylureas (A10BB), α -glucosidase inhibitors (A10BF), thiazolidinediones (A10BG), DPP-4 inhibitors (A10BH), glinides (A10BX02), GLP-1 analogues (A10BX04, A10BX07). Exposure to fixed combinations of NIGLDs was considered in each corresponding drug class (e.g. fixed combination “metformin and sitagliptin” was considered for both exposure to metformin and exposure to DPP-4 inhibitors).

For each year of interest, new users were identified from all persons with at least one delivery of a NIGLD during the time period covered. The first date of delivery of a drug belonging to a selected NIGLD class for the year being studied constituted the index date of the patient. Among the identified NIGLD users for the year, the new users of each NIGLD class of interest corresponded to users with no delivery for drugs belonging to the same NIGLD class during the 365 days preceding the index date. First-line new users were defined as NIGLD new users without any delivery of NIGLDs, whatever the class during this 365-day period; NIGLD new users were considered as add-on/switch new users otherwise.

Statistical analysis

For each year of interest, the incidence rate of use of NIGLDs per 1,000 persons, with corresponding 95% confidence intervals (95%CI), was estimated among the first-line and the add-on/switch new users. It was first estimated globally for any NIGLD new use, then individually for each NIGLD class. Baseline characteristics of NIGLD new users were studied for each year of interest. Comorbidities were studied considering data for ALDs and hospitalizations (with regard to the main diagnosis informed) for the six-month period prior index date, or up to six months after this date for the specific ALD “diabetes”; concomitant drugs were detailed only for cardiovascular drugs and painkillers delivered during the six months before the index date. All analyses were performed using the R statistical software (version 3.2.2; R foundation for statistical computing, Vienna, Austria).

Results

Characteristics of NIGLD new users

In 2013, a total of 2,278 first-line new users and 2,827 add-on/switch new users of NIGLDs were identified in the French EGB database. As no major differences were found for NIGLD new users' characteristics between the years covered by the study period, the description of new users identified for the year 2013 is reported here.

Most first-line new users received metformin for the initial pharmacologic management of type 2 diabetes. Their mean age was 59.0 years (standard deviation: 14.8) and 52.5% were male (Table 1); 48.2% had an ALD "diabetes" at baseline. The other most represented long-lasting comorbidities concerned coronary heart disease (7.2%), malignant tumors (7.2%) and hypertension (6.3%). During the six months preceding treatment initiation, 15% of first-line metformin new users had been hospitalized; 45.7% had at least one reimbursement of a lipid-lowering agent, 45.7% an angiotensin-converting-enzyme inhibitor or an angiotensin II receptor blocker; 56.3% used a non-opioid analgesic, and 33.1% a non-steroidal anti-inflammatory drug. With the exception of the GLP-1 analogues, first-line new users initiating their type 2 diabetes therapy with other NIGLD classes were older and more likely to have comorbidities than those receiving metformin. The users of glinides as a first-line drug were the oldest (mean age: 67.5 years) and were affected more frequently by renal impairment (e.g. 4.8% of the patients were considered as requiring long-haul treatment for renal injury vs. 0.3% for metformin). Although they were the youngest (mean age: 54.0 years; standard deviation: 20.1), first-line new users of GLP-1 analogues had roughly similar characteristics to those of the glinides and they were particularly more likely to use a lipid-lowering agent (54.5% of the patients; Table 1).

Compared to first-line new users, patients initiating an add-on/switch treatment were older whatever the NIGLD class considered (Table 2). The add-on/switch new users of GLP-1 analogues were the youngest (mean age: 60.2 years, standard deviation: 9.9), followed by sulfonylureas (mean age: 61.7 years, standard deviation: 11.7), and DPP-4 inhibitors (mean age: 63.4 years, standard deviation: 12.5). Add-on/switch new users of metformin and glinides were the oldest (mean age: 67.8, standard deviation: 12.9; and mean age: 67.7, standard deviation: 12.5; respectively). Add-on/switch new users of glinides were more frequently affected by comorbidities, were more hospitalized, and more frequently used the concomitant treatments of interest (cardiovascular drugs and painkillers) than those using metformin as an add-on/switch drug. As for first-line new users, add-on/switch new users of GLP-1 analogues appeared to have a higher cardiovascular risk profile than the other NIGLD add-on/switch new users (Table 2).

Annual incidence rate of NIGLD use from 2006 to 2013

Among the 507,043 persons included in the EGB in 2006, 2,036 were identified as NIGLD first-line new users, which corresponded to an incidence of use of 4.0‰ (95%CI 3.8–4.2). The

incidence of use increased constantly up to 2010 (5.3‰; 5.1–5.5) and then decreased to 4.2‰ (4.0–4.4) in 2013. Trends were similar for the overall incidence of NIGLD add-on/switch new use; it was estimated to be 4.3‰ (4.1–4.5) in 2006, it increased to 8.0‰ (7.8–8.2) in 2010 and then decreased to 5.3‰ (5.1–5.5) in 2013 (Figure 1). The trends differed across the NIGLD classes, either for first-line (Figure 2) or add on/switch new use (Figure 3). A post-hoc analysis assessing the incidence of use of insulins as add-on/switch therapy between 2006 and 2013 was performed; it was found constantly increased during the study period from 2.3‰ in 2006 to 3.9‰ in 2014.

In 2006, metformin was the most prescribed NIGLD for initiating type 2 diabetes treatment with an incidence of use of 2.3‰ (2.2–2.4), corresponding to 58% of first-line new users. It increased to 3.9‰ in 2010 (3.7–4.1) and then declined to 3.4‰ (3.2–3.6) in 2013 (Figure 2). At the end of the study period, 80% of patients initiated a first-line treatment with metformin. At the beginning of the study period, sulfonylureas were the second most popular first-line treatment option (34% of new users) with an incidence of use of 1.4‰ (1.3–1.5). After decreasing to 2011, this incidence remained stable until the end of the study period (0.6‰ [0.5–0.7]), when 15% of incident users of NIGLD started their treatment with a sulfonylurea. The incidence of use of DPP-4 inhibitors as first-line treatment increased from 2008 (first year of their marketing) to 2010, when it reached 0.4‰ (0.3–0.5). At this time, DPP4-inhibitors were the third most frequent option for initiating a first-line treatment (7% of first-line new users). Of these, a third (n=64; 35%) were initiated as a fixed combination with metformin. The use of glinides as first-line treatment remained stable at 0.2‰ (0.2–0.2; 5% of first-line new users) over the study period and the use of α -glucosidase inhibitors and of GLP-1 analogues was marginal (<2% of first-line new users).

Concerning add-on/switch new users, thiazolidinediones were the most prescribed NIGLD in 2006 for initiating a new treatment for type 2 diabetes (33% of add-on/switch new users), corresponding to an incidence of use of 1.4‰ (1.3–1.5). Their use started to decline in 2008, two years before the new regulations were implemented (Figure 3). From their launch in 2008, DPP4-inhibitors were the most prescribed NIGLD for initiating an add-on/switch treatment. Their incidence of use as add-on/switch drug increased to 4.5‰ (4.3–4.7) in 2010, when 57% of add-on/switch NIGLD new users were receiving DPP4-inhibitors. Thereafter, it decreased to 1.9‰ (1.8–2.0) in 2013 (37% of add-on/switch new users).

The incidence of use of sulfonylureas as add-on switch therapy was stable until 2009 (1.1‰ [1.0–1.2]). Thereafter it increased to 1.6‰ (1.5–1.7) in 2013, when 31% of add-on/switch NIGLD new users were receiving sulfonylureas. Metformin, the reference drug for first-line treatment, was used for add-on/switch by 28% of patients in 2006 (incidence of use of 1.2‰ [1.1–1.3]). In 2013, in correlation with its overall increase in first-line new use, its use as an add-on/switch decreased to 17% of NIGLD new users (incidence of 0.9‰ [0.8–1.0]). The incidence of use of glinides as an add-on/switch treatment increased constantly during the study period and reached an incidence of 0.8‰ (0.7–0.9) in 2013, when it was used as an add-

on/switch NIGLD by 16% of patients. The incidence of use of GLP-1 analogues increased to 0.6‰ in 2010 (0.5–0.7) and then remained stable until the end of the study period (9% add-on/switch new users). On the other hand use of α -glucosidase inhibitors decreased to 0.2‰ (0.2–0.2) in 2013 (4% of add-on/switch new users).

Discussion

This study of incidence of NIGLD use found two distinct phases in initiating a new drug for type 2 diabetes. During the first comprised between 2006 and 2010, the incidence of use constantly increased, when NIGLD were prescribed both as first-line and as add-on/switch treatment. During the second phase which started in 2010, it markedly decreased. Furthermore, metformin and sulfonylureas remained the most prescribed drugs for the initiation of type 2 diabetes treatment, the predominance of metformin being even reinforced over the study period for first-line new use. Prescribers' preferences for add-on or switch also varied. After a rapid initial increase in use, incretin-based therapies, the most recently promoted drugs for the management of type 2 diabetes, experienced a sharp decrease in incident use between 2010 and 2013. This biphasic trend was mainly due to changes in DPP-4 inhibitor use. These appeared promptly and were widely adopted by French prescribers between 2008 and 2010, before being equally promptly and rapidly set aside after 2010 when prescribers somehow preferred to revert to the older sulfonylureas or to glinides when initiating a second-line treatment.

The trend reported herein in the global incidence of use of NIGLDs is in line with a study reported by the French Institute for Public Health Surveillance, which highlighted a slowing down in the increase of use of anti-diabetic drugs during the 2010-2012 period compared to 2000-2009, which had been explained by the reduction in the number of new users.⁹ Other studies from Ireland and Southern Italy also found a slowing down in the rate of NIGLD prescription after 2010.^{24,25} The present study shows that the initiation of NIGLD classes was overall in line with the last versions of the international recommendations,^{34,35} and that adherence to recommendations even improved over the study period.

Metformin was found to be the first NIGLD option for a first-line treatment. Its use increased throughout the period with a peak reached in 2010 when it seemed to have replaced the sulfonylureas, the use of which as first NIGLD therapy constantly decreased until 2010. The trends in the incidence of first-line use of metformin and sulfonylureas observed in the present study are consistent with those found in previous studies.^{20,21,23,24} The successive recommendations issued by French and international authorities during the study period,^{34–36} and spread by the French Society of Diabetes among prescribers,³⁷ all suggesting the use of metformin as first-line treatment and sulfonylureas as add-on/switch preferential treatment, could have influenced the observed trend in NIGLDs prescriptions. Nevertheless, in 2013, one-fifth of the patients still initiated their type 2 diabetes with a NIGLD other than metformin. Yet, it is unlikely that all these patients had contraindications to metformin and, consequently, at least a part of misuse or inappropriate use of NIGLDs could be assumed.

As in other countries,^{20,21,23,24} the incidence in use of DPP-4 inhibitors rapidly increased, becoming the third NIGLD class as first-line treatment after two years of market life. The fixed combinations with metformin, marketed in 2010, corresponded to a third of all first-line initiations of DPP-4 inhibitors, constituting a clearly inappropriate use as recommendations advocate its initial use as a monotherapy.^{34,35}

Throughout the study period, glinides were preferentially initiated in elderly, and over a third of patients starting their treatment with glinides were aged ≥ 75 years. This could be explained by the fact that glinides are the sole NIGLD class which is not contraindicated in patients with renal failure impairment. In this study, the patients initiating this antidiabetic therapies were much more likely to have been previously hospitalized for a renal impairment or to have an ALD for renal injury than the patients initiating another NIGLD. Nonetheless, no data are available concerning either its efficacy or safety in this category of patients.³⁸ The effectiveness of glinides in the elderly is therefore crucially in need of assessment. More generally, information about real-world effectiveness of NIGLDs in elderly remains partial and needs further investigations.^{39,40} These patients often suffer from multiple chronic diseases and the choice of the most pertinent treatment scheme can be tricky. This is a primary concern, and our study found that elderly represent about one-fifth of the first-line new users (data not shown).

The large reduction in the global incidence of use of NIGLDs for adding or replacing another anti-diabetic drug after 2010 indicated that prescribers were less likely to initiate multi-therapies. This is probably related to the safety problems encountered in intensive glucose-lowering in people with type 2 diabetes. The ACCORD (Action to Control Cardiovascular Disease in Diabetes) trial was prematurely stopped owing to the increased mortality possibly related to the unfavorable effect of hypoglycemia in susceptible participants such as those with underlying coronary diseases.^{41,42} An alternative hypothesis could be related to the supplementary efforts for detecting new type 2 diabetes patients or uncontrolled ones, which could have accompanied the launch of incretin-based-therapies, with a subsequent and logical regression towards the mean in the incidence of NIGLD new use. Part of the reduction of adding or replacing one NIGLD with another one could also be due to a shift towards insulin therapy, which was found, in a post-hoc analysis, to be constantly increased during the study period as add-on/switch therapy. These results are in line with other French studies in which also the prevalence of use of insulin was increased during the last decade.^{43,44}

The DPP-4 inhibitors were particularly affected by this decrease, as the incidence of their use as add-on/switch was halved between 2010 and 2013. The withdrawal of the thiazolidinediones in 2010-2011 owing to unresolved safety issues may have contributed to fueling the distrust of prescribers towards these “novel” drugs. The increase in the incidence of use of the sulfonylureas, and to a lesser extent the glinides after 2010, which are both older and well-known therapies with better safety as assessed by longer marketing time, tends to support this hypothesis. A recent study conducted in Portugal also found an increase of sales of sulfonylureas concomitantly with a decrease of those of the DPP-4 inhibitors after the

withdrawal of rosiglitazone.⁴⁵ Sulfonylureas and DPP-4 inhibitors provide barely the same efficacy in bitherapy or tritherapy,³⁴ but they have different safety profile. The main risks of sulfonylureas concern the increased risk of hypoglycemia,⁴⁶ weight increase,⁴⁷ and glyburide was recently related to an increase risk of cancers in long-term and high cumulative doses users.⁴⁸ The risks of DPP-4 inhibitors have been extensively debated since their development, and it still remains uncertain. These drugs are suspected to increase the risk of acute pancreatitis,^{49,50} heart failure,⁵¹ or myopathy.⁵² DPP-4 inhibitors are not related to hypoglycemia when used in monotherapy or with metformin, but when added to sulfonylureas they can increase the risk of hypoglycemia of about 50% in comparison to sulfonylureas alone.⁵³

Though its use as add-on/switch therapy decreased throughout the study period metformin still corresponded to about one-fifth of the add-on/switch new use in 2013, even though it should be used only as a first line. One explanation could be that prescribers first avoided using metformin in patients with slight renal impairment, but reverted to it when they needed to add another glucose-lowering drug, considering that the concern was finally not serious enough to contraindicate metformin.

This study has some limitations. First, the EGB electronic healthcare database was used as it represented a large sample of the French population and was sufficiently powered to observe trends of incident use for all the marketed NIGLDs. However, it included only beneficiaries of the social coverage fund yet the prevalent use of NIGLDs in this population was slightly higher compared to that of the French general population.⁹ Nevertheless, this limitation is not likely to have altered the trends of the incident use of NIGLDs observed between 2006 and 2013. Second, the EGB database did not include inpatient NIGLD deliveries so it was not possible to identify first NIGLD initiations that occurred during a period of hospitalization but which were not tolerated by the patients.²⁶⁻²⁸ However, the hospitalizations for diabetes in the six months preceding the first prescription of a first-line treatment can be considered as negligible, at least from 2012. Moreover, the EGB database did not include NIGLD deliveries from establishments specialized in the accommodation of dependent old persons. Thus, the incidence of use of NIGLDs might have been underestimated when initiated as add-on/switch therapy. However, this is unlikely for first-time initiations as such establishments cater only for the elderly. Finally, as the actual indication for the reimbursed drugs was unknown, it is possible that some non-diabetic patients received NIGLDs as when metformin is prescribed for fasting hyperglycemia or GLP-1 analogues for weight loss in obese patients.⁵⁴

Conclusion

In conclusion, after reaching a peak in 2010, the incidence of use of NIGLDs has markedly decreased in France. Since then and the withdrawal of thiazolidinediones, prescribers seem to have reverted to older and well-known therapies. Metformin has reinforced its predominance as a first-line drug for type 2 diabetes, while sulfonylureas and DPP-4 inhibitors are preferred

as add-on or for replacing another drug(s). The other drug classes remain marginal and were used mainly in special populations such as the elderly for glinides or younger patients at high cardiovascular risk for GLP-1 analogues.

References

1. Danaei G, Lawes CM, Vander Hoorn S, Murray CJ, Ezzati M. Global and regional mortality from ischaemic heart disease and stroke attributable to higher-than-optimum blood glucose concentration: comparative risk assessment. *The Lancet* 2006; 368: 1651–1659.
2. Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1995; 18: 258–268.
3. Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Predictors of stroke in middle-aged patients with non-insulin-dependent diabetes. *Stroke* 1996; 27: 63–68.
4. Nakagami T. Hyperglycaemia and mortality from all causes and from cardiovascular disease in five populations of Asian origin. *Diabetologia* 2004; 47: 385–394. doi:10.1007/s00125-004-1334-6.
5. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405–412.
6. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2· 7 million participants. *The Lancet* 2011; 378: 31–40.
7. Zimmet P, Alberti K, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001; 414: 782–787.
8. World Health Organization (ed.). *Global report on diabetes*. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2016.
9. Mandereau-Bruno L, Denis P, Fagot-Campagna A, Fosse-Edorh S. Prevalence of people pharmacologically treated for diabetes and territorial variations in France in 2012. *Bull Epidemiol Hebd* 2014: 493–9.
10. Lipscombe LL, Gomes T, Lévesque LE, Hux JE, Juurlink DN, Alter DA. Thiazolidinediones and cardiovascular outcomes in older patients with diabetes. *Jama* 2007; 298: 2634–2643.
11. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356: 2457–2471. doi:10.1056/NEJMoa072761.
12. European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends suspension of Avandia, Avandamet and Avaglim. 2010. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/09/WC500096996.pdf. Accessed October 12, 2016.
13. United States Food and Drug Administration. United States Food and Drug Administration. FDA significantly restricts access to the diabetes drug Avandia. 2010. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm226956.htm>. Accessed October 12, 2016.
14. Neumann A, Weill A, Ricordeau P, Fagot JP, Alla F, Allemand H. Pioglitazone and risk of bladder cancer among diabetic patients in France: a population-based cohort study. *Diabetologia* 2012; 55: 1953–1962. doi:10.1007/s00125-012-2538-9.
15. Piccinni C, Motola D, Marchesini G, Poluzzi E. Assessing the association of pioglitazone use and bladder cancer through drug adverse event reporting. *Diabetes Care* 2011; 34: 1369–1371. doi:10.2337/dc10-2412.

16. Fong DS, Contreras R. Glitazone use associated with diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2009; 147: 583–586.e1. doi:10.1016/j.ajo.2008.10.016.
17. Douglas IJ, Evans SJ, Pocock S, Smeeth L. The risk of fractures associated with thiazolidinediones: a self-controlled case-series study. Keech A (ed.). *PLoS Med* 2009; 6: e1000154. doi:10.1371/journal.pmed.1000154.
18. European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends new contra-indications and warnings for pioglitazone to reduce small increased risk of bladder cancer. 2011. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/07/WC500109176.pdf. Accessed October 12, 2016.
19. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Use of medications containing pioglitazone (Actos®, Competact®) suspended. Available at: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Suspension-de-l-utilisation-des-medicaments-contenant-de-la-pioglitazone-Actos-R-Competact-R-Communique>. Accessed October 12, 2016.
20. Clemens KK, Shariff S, Liu K, et al. Trends in antihyperglycemic medication prescriptions and hypoglycemia in older adults: 2002-2013. *PloS One* 2015; 10: e0137596.
21. Desai NR, Shrank WH, Fischer MA, et al. Patterns of medication initiation in newly diagnosed diabetes mellitus: quality and cost implications. *Am J Med* 2012; 125: 302.e1-302.e7. doi:10.1016/j.amjmed.2011.07.033.
22. Hampp C, Borders-Hemphill V, Moeny DG, Wysowski DK. Use of antidiabetic drugs in the U.S., 2003–2012. *Diabetes Care* 2014; 37: 1367–1374. doi:10.2337/dc13-2289.
23. Kohro T, Yamazaki T, Sato H, et al. Trends in antidiabetic prescription patterns in Japan from 2005 to 2011. *Int Heart J* 2013; 54: 93–97.
24. Rafaniello C, Arcoraci V, Ferrajolo C, et al. Trends in the prescription of antidiabetic medications from 2009 to 2012 in a general practice of Southern Italy: A population-based study. *Diabetes Res Clin Pract* 2015; 108: 157–163. doi:10.1016/j.diabres.2014.12.007.
25. Zaharan NL, Williams D, Bennett K. Prescribing of antidiabetic therapies in Ireland: 10-year trends 2003–2012. *Ir J Med Sci* 2014; 183: 311–318. doi:10.1007/s11845-013-1011-1.
26. De Roquefeuil L, Studer A, Neumann A, Merlière Y. L'échantillon généraliste de bénéficiaires: représentativité, portée et limites. *Prat Organ Soins* 2009; 40: 213–223.
27. Tuppin P, de Roquefeuil L, Weill A, Ricordeau P, Merlière Y. French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. *Rev DÉpidémiologie Santé Publique* 2010; 58: 286–290. doi:10.1016/j.respe.2010.04.005.
28. Palmaro A, Moulis G, Despas F, Dupouy J, Lapeyre-Mestre M. Overview of drug data within French health insurance databases and implications for pharmacoepidemiological studies. *Fundam Clin Pharmacol* 2016; 30: 616–624. doi:10.1111/fcp.12214.
29. Bezin J, Girodet P-O, Rambelomanana S, et al. Choice of ICD-10 codes for the identification of acute coronary syndrome in the French hospitalization database. *Fundam Clin Pharmacol* 2015; 29: 586–591. doi:10.1111/fcp.12143.
30. Bénard-Larivière A, Jové J, Lassalle R, Robinson P, Droz-Perroteau C, Noize P. Drug use in French children: a population-based study. *Arch Dis Child* 2015; 100: 960–965. doi:10.1136/archdischild-2014-307224.

31. Bezin J, Pariente A, Lassalle R, et al. Use of the recommended drug combination for secondary prevention after a first occurrence of acute coronary syndrome in France. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70: 429–436. doi:10.1007/s00228-013-1614-5.
32. Blin P, Dureau-Pournin C, Foubert-Samier A, et al. Parkinson's disease incidence and prevalence assessment in France using the national healthcare insurance database. *Eur J Neurol* 2015; 22: 464–471. doi:10.1111/ene.12592.
33. Bongue B, Laroche ML, Gutton S, et al. Potentially inappropriate drug prescription in the elderly in France: a population-based study from the French National Insurance Healthcare system. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67: 1291–1299. doi:10.1007/s00228-011-1077-5.
34. Haute Autorité de la Santé. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. 2013. Available at: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_reco_diabete_type_2.pdf. Accessed October 12, 2016.
35. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. *Diabetes Care* 2012; 35: 1364–1379. doi:10.2337/dc12-0413.
36. Haute Autorité de la Santé, Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Type 2 diabetes treatment: French recommendations for good practice. *Diabetes Metab* 2006; 32: 643–648.
37. Marre M. Présentation de la traduction par la Société Francophone du Diabète de la prise de position émise par l'Association Américaine du Diabète (ADA) et l'Association Européenne pour l'Étude du Diabète (EASD) sur la prise en charge de l'hyperglycémie chez les patients diabétiques de type 2 : une stratégie centrée sur le patient. *Médecine Mal Métaboliques* 2012; 6: I–II. doi:10.1016/S1957-2557(12)70659-4.
38. Summary characteristics of NovoNorm, INN-repaglinide. 2016. Available at: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20120420122109/anx_122109_fr.pdf. Accessed October 12, 2016.
39. Doucet JA, Bauduceau B, Le Floch J-P, Verny C, The SFD/SFGG Intergroup. Medical treatments of elderly, French patients with type 2 diabetes: results at inclusion in the GERODIAB Cohort. *Fundam Clin Pharmacol* 2016; 30: 76–81. doi:10.1111/fcp.12160.
40. Bucher S, Bauduceau B, Benattar-Zibi L, et al. Primary care management of non-institutionalized elderly diabetic patients: The S.AGES cohort – Baseline data. *Prim Care Diabetes* 2015; 9: 267–274. doi:10.1016/j.pcd.2014.07.004.
41. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010; 340: b4909.
42. Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2011; 364: 818–828.
43. Bauduceau B, Doucet J, Le Floch J, Verny C. Gerodiab cohort: a French study to evaluate the link between glycaemic control and morbidity-mortality of type 2 diabetic patients aged 70 years and older. Overall results at inclusion. *Bull Epidemiol Hebd* 2013. 37–38 485–491.
44. Druet C, Roudier C, Romon I, et al. Échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques, Entred 2007-2010. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire ; Régime social des indépendants : INPES, 2012.

45. Herdeiro MT, Soares S, Silva T, Roque F, Figueiras A. Impact of rosiglitazone safety alerts on oral antidiabetic sales trends: a countrywide study in Portugal. *Fundam Clin Pharmacol* 2016; 30: 440–449. doi:10.1111/fcp.12207.
46. Schopman JE, Simon ACR, Hoefnagel SJM, Hoekstra JBL, Scholten RJPM, Holleman F. The incidence of mild and severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sulfonylureas: a systematic review and meta-analysis: Hypoglycaemia with Sulfonylureas. *Diabetes Metab Res Rev* 2014; 30: 11–22. doi:10.1002/dmrr.2470.
47. Hemmingsen B, Schroll JB, Lund SS, et al. Sulphonylurea monotherapy for patients with type 2 diabetes mellitus. In: The Cochrane Collaboration (ed.) *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2013. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009008.pub2>. Accessed May 17, 2017.
48. Tuccori M, Wu JW, Yin H, Majdan A, Azoulay L. The use of glyburide compared with other sulfonylureas and the risk of cancer in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38: 2083–2089. doi:10.2337/dc15-1358.
49. Faillie J-L, Babai S, Crépin S, et al. Pancreatitis associated with the use of GLP-1 analogs and DPP-4 inhibitors: a case/non-case study from the French Pharmacovigilance Database. *Acta Diabetol* 2014; 491–7. doi:10.1007/s00592-013-0544-0.
50. Avenin G, Bertrand M, Dray-Spira R, Zureik M. Exposition aux incrétinomimétiques et risque de cancer du pancréas chez les patients atteints de diabète de type 2. 2016. Available at: ansm.sante.fr/content/download/99173/1259183/version/2/file/DEF. Accessed May 4, 2017.
51. Li L, Li S, Deng K, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of heart failure in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomised and observational studies. *BMJ* 2016; i610. doi:10.1136/bmj.i610.
52. Labat V, Arnaud M, Miremont-Salamé G, Salvo F, Bégaud B, Pariente A. Risk of myopathy associated with DPP-4 inhibitors in combination with statins: a disproportionality analysis using data from the WHO and French spontaneous reporting databases. *Diabetes Care* 2017; 40: e27–e29. doi:10.2337/dc16-1822.
53. Salvo F, Moore N, Arnaud M, et al. Addition of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors to sulphonylureas and risk of hypoglycaemia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016; i2231. doi:10.1136/bmj.i2231.
54. United States Food and Drug Administration. FDA approves weight-management drug Saxenda. 2014. Available at: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm427913.htm>. Accessed October 12, 2016.

Table 1 Characteristics of first-line new users of noninsulin glucose-lowering drugs in 2013

	Metformin n=1,814 (%)	Sulfonylureas n=348 (%)	α-glucosidase inhibitors n=56 (%)	DPP-4 inhibitors n=185 (%)	Glinides n=125 (%)	GLP-1 analogues n=22 (%)
Mean (SD) age in years at index date	59.0 (14.8)	59.7 (16.1)	62.5 (14.9)	61.9 (17.4)	67.5 (16.3)	54.0 (20.1)
Age in years						
≤ 44 years	278 (15.3)	55 (15.8)	7 (12.5)	24 (13.0)	13 (10.4)	5 (22.7)
45-64 years	873 (48.1)	160 (46.0)	29 (51.8)	76 (41.1)	35 (28.0)	10 (45.5)
65-74 years	386 (21.3)	64 (18.4)	5 (8.9)	36 (19.5)	28 (22.4)	5 (22.7)
≥ 75 years	277 (15.3)	69 (19.8)	15 (26.8)	49 (26.5)	49 (39.2)	2 (9.1)
Male	952 (52.5)	202 (58.0)	29 (51.8)	95 (51.4)	53 (42.4)	12 (54.5)
CMU-c status at index date	157 (8.7)	33 (9.5)	4 (7.1)	22 (11.9)	5 (4.0)	2 (9.1)
ALD status at six months after index date						
ALD for type 1 and type 2 diabetes	874 (48.2)	135 (38.8)	9 (16.1)	81 (43.8)	59 (47.2)	19 (86.4)
ALD for stroke	38 (2.1)	3 (0.9)	1 (1.8)	7 (3.8)	4 (3.2)	2 (9.1)
ALD for severe arteriopathy	52 (2.9)	12 (3.4)	0 (0.0)	9 (4.9)	4 (3.2)	1 (4.5)
ALD for heart failure, rhythm disorder, or severe cardiomyopathy	73 (4.0)	15 (4.3)	3 (5.4)	11 (5.9)	13 (10.4)	1 (4.5)
ALD for chronic liver disease	19 (1.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	3 (1.6)	1 (0.8)	0 (0.0)
ALD for hypertension	115 (6.3)	20 (5.7)	6 (10.7)	8 (4.3)	16 (12.8)	4 (18.2)
ALD for coronary heart disease	131 (7.2)	27 (7.8)	3 (5.4)	15 (8.1)	15 (12.0)	0 (0.0)
ALD for respiratory disease	39 (2.1)	11 (3.2)	1 (1.8)	4 (2.2)	6 (4.8)	1 (4.5)
ALD for renal injury	6 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (1.6)	6 (4.8)	0 (0.0)
ALD for malignant tumors	131 (7.2)	31 (8.9)	3 (5.4)	11 (5.9)	20 (16.0)	0 (0.0)
Global	1,231 (67.9)	210 (60.3)	22 (39.3)	113 (61.1)	98 (78.4)	20 (90.9)

Table 1 (continued)

	Metformin n=1,814 (%)	Sulfonylureas n=348 (%)	α -glucosidase inhibitors n=56 (%)	DPP-4 inhibitors n=185 (%)	Glinides n=125 (%)	GLP-1 analogues n=22 (%)
Hospitalization during six months before index date						
Related to diabetes	16 (0.9)	3 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.8)	2 (9.1)
Related to cardiovascular disease	43 (2.4)	7 (2.0)	0 (0.0)	7 (3.8)	7 (5.6)	1 (4.5)
Related to respiratory disease	18 (1.0)	3 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	10 (8.0)	0 (0.0)
Related to tumors	25 (1.4)	2 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.5)	7 (5.6)	0 (0.0)
Related to liver disease	4 (0.2)	2 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Related to renal disease	6 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	5 (4.0)	0 (0.0)
Global	272 (15.0)	56 (16.1)	9 (16.1)	33 (17.8)	50 (40.0)	5 (22.7)
At least one reimbursement during six months before index date						
Cardiovascular drugs						
Anticoagulants	149 (8.2)	28 (8.0)	4 (7.1)	15 (8.1)	28 (22.4)	0 (0.0)
Platelet inhibitors	396 (21.8)	81 (23.3)	12 (21.4)	56 (30.3)	36 (28.8)	7 (31.8)
Diuretics	280 (15.4)	65 (18.7)	6 (10.7)	46 (24.9)	47 (37.6)	5 (22.7)
Beta-blockers	459 (25.3)	90 (25.9)	14 (25.0)	45 (24.3)	42 (33.6)	5 (22.7)
Calcium channel blockers	296 (16.3)	73 (21.0)	11 (19.6)	37 (20.0)	30 (24.0)	5 (22.7)
ACE inhibitors or ARBs	829 (45.7)	155 (44.5)	30 (53.6)	87 (47.0)	64 (51.2)	9 (40.9)
Other antihypertensive drugs	83 (4.6)	12 (3.4)	4 (7.1)	13 (7.0)	16 (12.8)	1 (4.5)
Lipid-lowering agents	829 (45.7)	160 (46.0)	23 (41.1)	92 (49.7)	61 (48.8)	12 (54.5)
Painkillers						
Non-steroidal anti-inflammatory	609 (33.6)	127 (36.5)	17 (30.4)	67 (36.2)	24 (19.2)	7 (31.8)
Opioids	346 (19.1)	77 (22.1)	6 (10.7)	44 (23.8)	27 (21.6)	3 (13.6)
Non-opioid analgesics	1,022 (56.3)	190 (54.6)	31 (55.4)	102 (55.1)	76 (60.8)	14 (63.6)

ACE: angiotensin-converting-enzyme; ALD: affection de longue durée (long-term disease); ARB: angiotensin II receptor blockers; CMU-c: couverture médicale universelle complémentaire (a proxy of low income); DPP-4: dipeptidylpeptidase-4; GLP-1: glucagon-like peptide-1; SD: standard deviation

Table 2 Characteristics of add-on/switch new users of noninsulin glucose-lowering drugs in 2013

	Metformin	Sulfonylureas	α-glucosidase inhibitors	DPP-4 inhibitors	Glinides	GLP-1 analogues
	n=492 (%)	n=863 (%)	n=123 (%)	n=1,036 (%)	n=453 (%)	n=258 (%)
Mean (SD) age in years at index date	67.8 (12.9)	61.7 (11.7)	65.3 (12.1)	63.4 (12.5)	67.7 (12.5)	60.2 (9.9)
Age in years						
≤ 44 years	25 (5.1)	57 (6.6)	2 (1.6)	72 (6.9)	18 (4.0)	17 (6.6)
45-64 years	170 (34.6)	464 (53.8)	59 (48.0)	467 (45.1)	159 (35.1)	147 (57.0)
65-74 years	127 (25.8)	208 (24.1)	34 (27.6)	294 (28.4)	121 (26.7)	79 (30.6)
≥ 75 years	170 (34.6)	134 (15.5)	28 (22.8)	203 (19.6)	155 (34.2)	15 (5.8)
Male	243 (49.4)	449 (52.0)	58 (47.2)	569 (54.9)	232 (51.2)	120 (46.5)
CMU-c status at index date	25 (5.1)	74 (8.6)	11 (8.9)	68 (6.6)	29 (6.4)	12 (4.7)
ALD status six months after index date						
ALD for type 1 and type 2 diabetes	365 (74.2)	684 (79.3)	97 (78.9)	824 (79.5)	380 (83.9)	222 (86.0)
ALD for stroke	12 (2.4)	10 (1.2)	2 (1.6)	24 (2.3)	8 (1.8)	6 (2.3)
ALD for severe arteriopathy	12 (2.4)	26 (3.0)	7 (5.7)	30 (2.9)	22 (4.9)	6 (2.3)
ALD for heart failure, rhythm disorder, or severe cardiomyopathy	26 (5.3)	31 (3.6)	11 (8.9)	56 (5.4)	31 (6.8)	8 (3.1)
ALD for chronic liver disease	5 (1.0)	11 (1.3)	0 (0.0)	10 (1.0)	6 (1.3)	2 (0.8)
ALD for hypertension	74 (15.0)	85 (9.8)	15 (12.2)	116 (11.2)	63 (13.9)	38 (14.7)
ALD for coronary heart disease	48 (9.8)	57 (6.6)	3 (2.4)	90 (8.7)	38 (8.4)	22 (8.5)
ALD for respiratory disease	8 (1.6)	25 (2.9)	7 (5.7)	28 (2.7)	6 (1.3)	7 (2.7)
ALD for renal injury	6 (1.2)	6 (0.7)	1 (0.8)	6 (0.6)	4 (0.9)	3 (1.2)
ALD for malignant tumors	58 (11.8)	61 (7.1)	5 (4.1)	86 (8.3)	42 (9.3)	14 (5.4)
Global	422 (85.8)	769 (89.1)	111 (90.2)	925 (89.3)	420 (92.7)	245 (95.0)

Table 2 (continued)

	Metformin n=492 (%)	Sulfonylureas n=863 (%)	α -glucosidase inhibitors n=123 (%)	DPP-4 inhibitors n=1,036 (%)	Glinides n=453 (%)	GLP-1 analogues n=258 (%)
Hospitalization during six months before index date						
Related to diabetes	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	6 (0.6)	2 (0.4)	2 (0.8)
Related to cardiovascular disease	18 (3.7)	28 (3.2)	5 (4.1)	39 (3.8)	26 (5.7)	5 (1.9)
Related to respiratory disease	6 (1.2)	13 (1.5)	1 (0.8)	12 (1.2)	9 (2.0)	0 (0.0)
Related to tumors	18 (3.7)	11 (1.3)	1 (0.8)	11 (1.1)	9 (2.0)	4 (1.6)
Related to liver disease	1 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)
Related to renal disease	3 (0.6)	4 (0.5)	1 (0.8)	4 (0.4)	16 (3.5)	0 (0.0)
Global	119 (24.2)	141 (16.3)	19 (15.4)	210 (20.3)	132 (29.1)	60 (23.3)
At least one reimbursement during six months before index date						
Cardiovascular drugs						
Anticoagulants	48 (9.8)	74 (8.6)	10 (8.1)	98 (9.5)	61 (13.5)	18 (7.0)
Platelet inhibitors	172 (35.0)	244 (28.3)	39 (31.7)	341 (32.9)	201 (44.4)	101 (39.1)
Drugs for cardiac therapy	47 (9.6)	62 (7.2)	11 (8.9)	109 (10.5)	63 (13.9)	22 (8.5)
Diuretics	110 (22.4)	139 (16.1)	18 (14.6)	205 (19.8)	125 (27.6)	52 (20.2)
Beta-blockers	172 (35.0)	237 (27.5)	30 (24.4)	334 (32.2)	159 (35.1)	90 (34.9)
Calcium channel blockers	120 (24.4)	158 (18.3)	27 (22.0)	237 (22.9)	127 (28.0)	68 (26.4)
ACE inhibitors or ARBs	293 (59.6)	481 (55.7)	84 (68.3)	591 (57.0)	306 (67.5)	176 (68.2)
Other antihypertensive drugs	33 (6.7)	42 (4.9)	11 (8.9)	72 (6.9)	45 (9.9)	19 (7.4)
Lipid-lowering agents	301 (61.2)	524 (60.7)	81 (65.9)	636 (61.4)	305 (67.3)	188 (72.9)
Painkillers						
Non-steroidal anti-inflammatory	157 (31.9)	289 (33.5)	37 (30.1)	307 (29.6)	132 (29.1)	85 (32.9)
Opioids	107 (21.7)	182 (21.1)	31 (25.2)	212 (20.5)	96 (21.2)	66 (25.6)
Non-opioid analgesics	299 (60.8)	511 (59.2)	75 (61.0)	584 (56.4)	276 (60.9)	162 (62.8)

ACE: angiotensin-converting-enzyme; ALD: affection de longue durée (long-term disease); ARB: angiotensin II receptor blockers; CMU-c: couverture médicale universelle complémentaire (a proxy of low income); DPP-4: dipeptidylpeptidase-4; GLP-1: glucagon-like peptide-1; SD: standard deviation

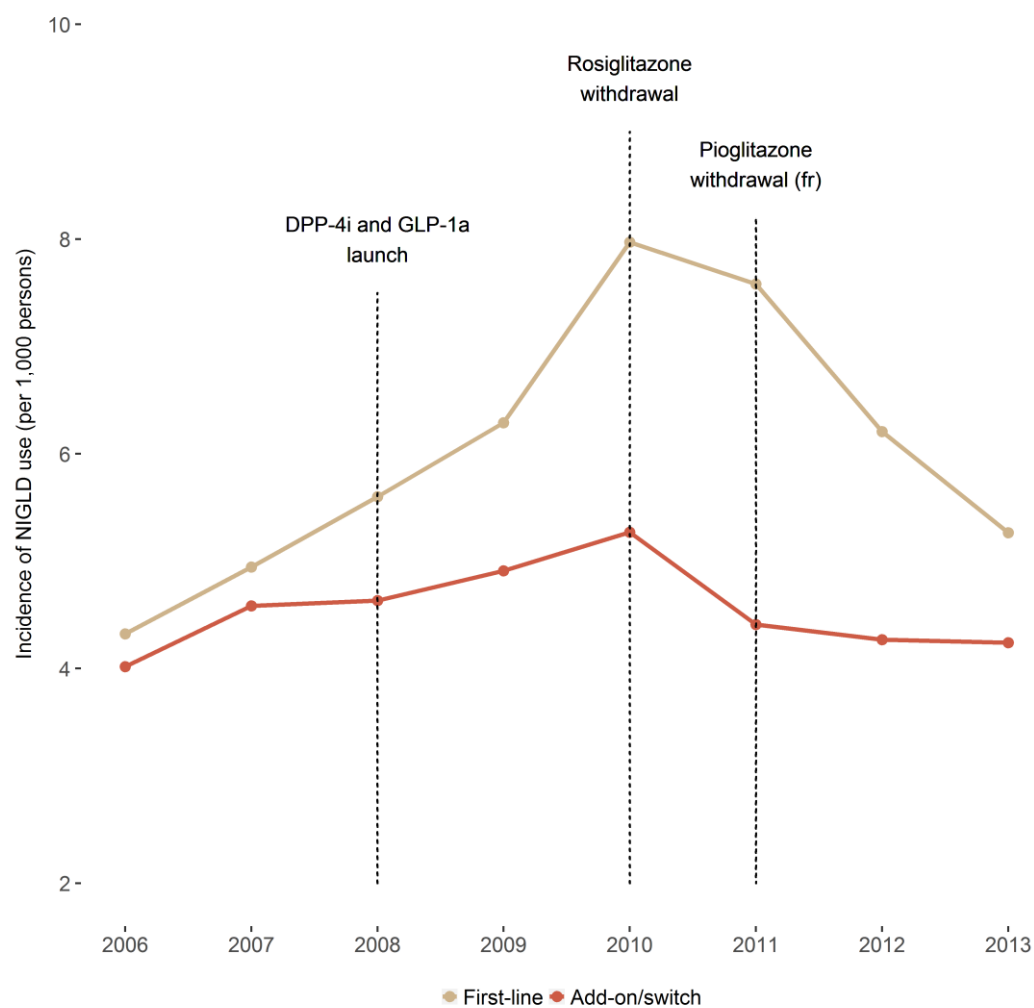


Figure 1 Trends in incidence of use of noninsulin glucose-lowering drugs between 2006 and 2013 in France

DPP-4: dipeptidylpeptidase-4; GLP-1: glucagon-like peptide-1

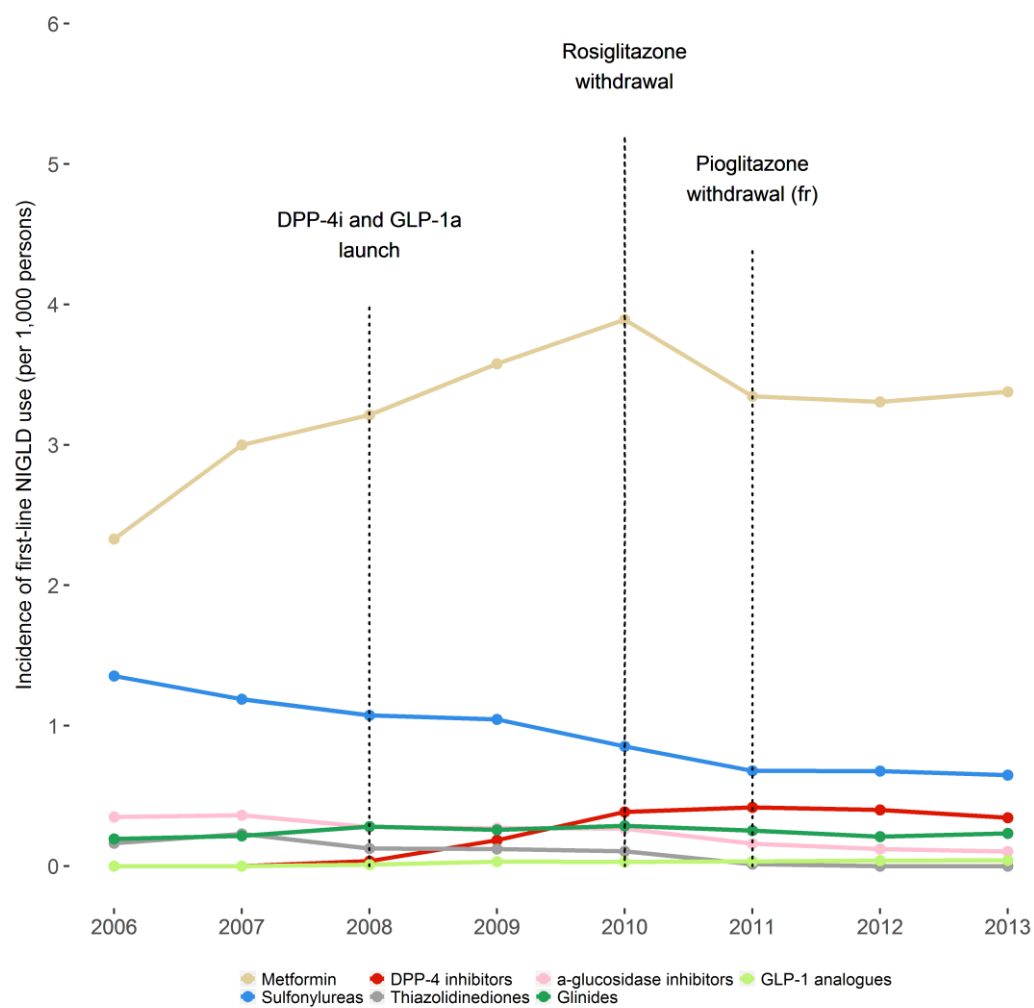


Figure 2 Trends in the first-line incidence of use of noninsulin glucose-lowering drugs classes between 2006 and 2013 in France

DPP-4: dipeptidylpeptidase-4; GLP-1: glucagon-like peptide-1

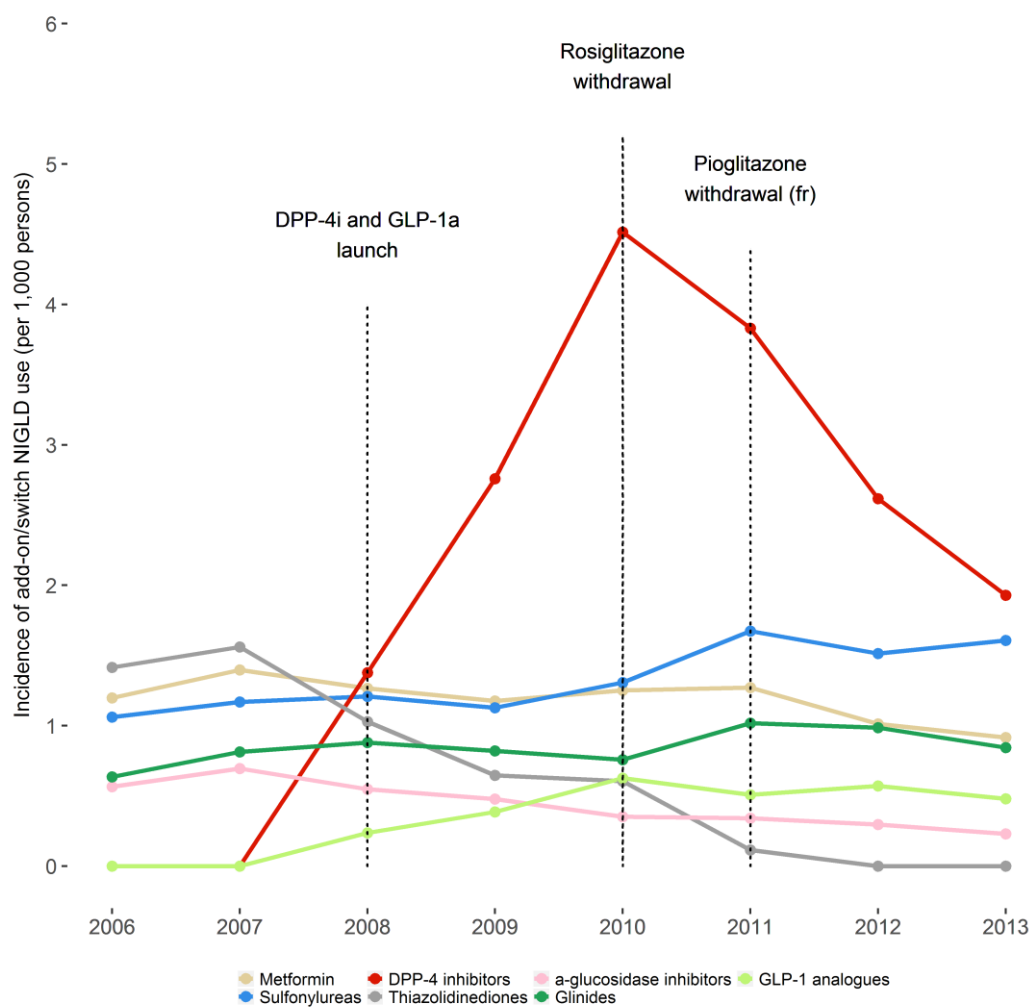


Figure 3 Trends in the add-on/switch incidence of use of noninsulin glucose-lowering drugs classes between 2006 and 2013 in France

DPP-4: dipeptidylpeptidase-4; GLP-1: glucagon-like peptide-1

2.2.3 Discussion des principaux résultats

L'incidence d'utilisation des ANI avait fortement varié entre 2006 et 2013, que ce soit pour une première initiation de traitement (incidence « 1^{ère} intention ») ou dans le cadre d'un ajout ou d'un remplacement d'un ANI par un autre (incidence « autre intention »). Dans les deux cas, l'incidence d'utilisation des ANI avait nettement augmenté jusqu'en 2010, avant de chuter assez brutalement pour revenir en 2013 à des valeurs similaires à celles observées au début de la période d'étude. Cette tendance avait également été retrouvée dans plusieurs pays à travers le monde.¹¹⁸⁻¹²³

Cette évolution était principalement due aux modifications d'utilisation des inhibiteurs de la DPP-4 qui avaient été très rapidement adoptés par les prescripteurs français suite à leur introduction sur le marché en 2008, avant d'être repoussé de manière toute aussi forte et rapide après 2010 en faveur de médicaments plus anciens – les sulfamides hypoglycémiantes et les glinides. Ce revirement brutal des préférences des prescripteurs s'inscrivait dans un contexte de forte défiance envers la sécurité d'emploi des ANI avec les retraits successifs des deux médicaments appartenant aux thiazolidinediones,^{124,125} et à l'arrêt d'un important essai clinique randomisé suite à un excès de mortalité retrouvé chez les patients traités pour atteindre une intensification du contrôle glycémique.^{112,113}

A l'issue de cette étude, la place de chaque ANI dans la stratégie thérapeutique des prescripteurs apparaissait ainsi assez claire. La metformine était le médicament de référence pour l'initiation d'un premier traitement antidiabétique ; les sulfamides hypoglycémiantes avaient renforcé leur place en tant que deuxième option thérapeutique pour l'initiation d'un premier ANI ; les inhibiteurs de la DPP-4 constituaient des médicaments de choix pour l'initiation d'un traitement de deuxième ou troisième intention ; les glinides étaient principalement utilisés chez les personnes âgées probablement en raison du fait qu'ils ne sont pas contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale ; les analogues du GLP-1 et les inhibiteurs de l' α -glucosidase n'étaient quant à eux que marginalement utilisés.

Cette étude a permis par ailleurs de mettre en évidence un mésusage important au regard des recommandations françaises et internationales.^{117,126} En effet, la proportion de patients ayant reçu un premier traitement antidiabétique par un sulfamide hypoglycémiant (15 % des nouveaux utilisateurs « 1^{ère} intention ») paraît trop importante pour une être due uniquement à des contre-indications à la metformine, d'autant que ces deux classes partagent peu ou prou les mêmes contre-indications. Les inhibiteurs de la DPP-4 ne sont recommandés en 1^{ère} intention que dans des cas exceptionnels, uniquement en monothérapie, or pourtant ils représentaient 7 % des primo-initiateurs en 2013. Par ailleurs, l'utilisation de la metformine en 2^{ème} ou 3^{ème} intention – 17 % des initiations dans cette situation en 2013 – contribuait également à une part importante de mésusage.

2.3 Mauvaise observance aux antidiabétiques en France

2.3.1 Résumé de l'étude

Objectif

Comparer le risque de mauvaise observance aux traitements antidiabétiques selon l'ANI initié en première intention chez des patients nouvellement traités en 2013 en France.

Méthodes

Tous les patients ayant débuté en 2013 un premier traitement antidiabétique par la metformine, les sulfamides hypoglycémiants, les inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4), ou les glinides, et avec au moins un an de suivi dans l'Echantillon Généralistes des Bénéficiaires ont été sélectionnés. Pour chaque délivrance d'un médicament antidiabétique identifié à l'aide des codes *Anatomical Therapeutic Chemical* (codes A10A et A10B), une période de couverture était estimée à partir des *Defined Daily Doses* auxquelles un délai de grâce de 30 jours était rajouté. L'observance aux traitements antidiabétiques après 1 an de suivi était évaluée à partir de deux indicateurs : l'adhérence et la persistance. Les patients étaient considérés comme non adhérents s'ils étaient associés à une valeur du *Medication Possession Ratio* < 80 %, et comme non persistants s'ils avaient une période d'au moins 60 jours sans aucun traitement antidiabétique. Le risque de non adhérence et de non persistance aux traitements antidiabétiques selon l'ANI initié a été estimé à l'aide de rapports de côtes (RC) et des intervalles de confiance à 95 % (IC₉₅ %) correspondants, calculés *via* des modèles de régression logistique mixte.

Résultats

La population d'étude incluait 1 737 patients initiés par la metformine, 328 par les sulfamides hypoglycémiants, 172 par les inhibiteurs de la DPP-4, et 117 par les glinides. Le risque de non adhérence était significativement plus élevé chez les patients ayant été initiés par les inhibiteurs de la DPP-4 comparé à ceux ayant été initiés par la metformine (59,3 % *vs.* 52,6 % ; RC = 2,99 (IC₉₅ % 1,13–7,84)). Les patients ayant été initiés par les sulfamides hypoglycémiants n'étaient pas associés significativement à excès de risque de non adhérence (56,7 % *vs.* 52,6 % ; RC = 1,89 (IC₉₅ % 0,92–3,89)), de même pour les patients ayant été initiés par les glinides (45,3 % *vs.* 52,6 % ; RC = 0,91 (0,26–3,19)). Les résultats étaient similaires concernant le risque de non persistance.

Conclusion

La mauvaise observance aux traitements antidiabétiques constitue un problème important en France, et semble affecter particulièrement les patients ayant été initiés par les inhibiteurs de la DPP-4.

2.3.2 Rapport de l'étude : *Risque de mauvaise observance aux antidiabétiques chez des patients nouvellement traités en 2013 en France*

Introduction

La mauvaise observance aux traitements des maladies chroniques en général, et des traitements antidiabétiques en particulier, constitue un véritable défi de santé publique.^{1,2} Ce type de comportement réduit d'une part l'efficacité du traitement utilisé,³ qui peuvent par la suite engendrer des conséquences délétères pour la santé des patients en accélérant la survenue des complications,^{4,5} et entraîne d'autre part un accroissement des coûts économiques due au remboursement des médicaments non consommés, et à l'augmentation et la complexité des hospitalisations liées aux complications.⁶⁻⁸

Si le risque de mauvaise observance aux traitements antidiabétiques a été largement documenté aux Etats-Unis et ailleurs,⁹⁻¹⁷ une seule étude, relativement ancienne, a été conduite sur ce sujet en France.¹⁸ Par ailleurs, peu d'études se sont intéressées à comparer le risque de mauvaise observance en fonction de l'ANI initié pour traiter le diabète de type 2,^{9,15,19-21} notamment avec les inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4).¹⁹ Or, ceux-ci ont été très rapidement adoptés par les prescripteurs après leur commercialisation à partir de 2008 et sont devenus le troisième ANI le plus utilisé pour initier un premier traitement antidiabétique en France,²² malgré que cette pratique ne soit pas recommandée du fait notamment d'un manque de données sur leur sécurité d'utilisation.²³

L'objectif de cette étude était de comparer le risque de mauvaise observance aux traitements antidiabétiques selon l'ANI initié en première intention chez des patients nouvellement traités en 2013 en France.

Méthodes

Source de données

L'EGB est un échantillon permanent représentatif de la population protégée par l'Assurance Maladie française en termes d'âge, de sexe, et de dépense moyenne remboursée de soins.²⁴ Il regroupe actuellement plus de 700 000 bénéficiaires en majorité affiliés au régime général, à l'exception des fonctionnaires et des étudiants (sections locales mutualistes) et doit à terme couvrir l'ensemble des régimes de sécurité sociale française sur une période de 20 ans (les données des assurés affiliés au régime agricole et au régime social des indépendants sont intégrées prospectivement depuis mars 2011). L'EGB contient des informations anonymes et individualisées entre autres sur :

- les caractéristiques sociodémographiques : sexe ; mois et année de naissance ; régime d'affiliation ; département de résidence ; affiliation à la Couverture Maladie Universelle complémentaire (CMU-c) ; date de décès ;
- les données d'affiliation aux Affections de Longue Durée (ALD) : numéros et libellés correspondants ; codes associés à la Classification Internationale des Maladies, dixième révision (CIM-10) ; dates de début et de fin ;

- les données de remboursement de médicaments : codes de la classification *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) ; dosage ; quantité délivrée ; dates de délivrance ;
- les données hospitalières pour les séjours en établissements publics et privés en Médecine, Chirurgie, Obstétrique, Odontologie uniquement : codes CIM-10 des diagnostics principaux, reliés, et associés ; dates d'hospitalisation et durées de séjour.

Cet échantillon permet la réalisation d'études longitudinales et la reconstitution du parcours de soins des patients sur une longue période.

Population de l'étude

La population d'étude correspondait aux nouveaux utilisateurs « 1ère intention » de metformine, de sulfamides hypoglycémiants, d'inhibiteurs de la DPP-4, ou de glinides pour l'année 2013, identifiés précédemment.²² Brièvement, ces patients, affiliés au régime général de l'Assurance Maladie, avaient été sélectionnés car ils n'avaient reçu aucune délivrance d'ANI dans l'année précédant la date de la première délivrance identifiée pour l'année 2013 (date de référence). Ils ont été suivis depuis la date de leur initiation du traitement jusqu'à la survenue du premier des critères d'arrêt suivant (i) la fin de la période d'étude, soit le 31 décembre 2015, (ii) la sortie du régime général de l'Assurance Maladie, ou (iii) le décès. Afin de pouvoir mesurer correctement l'observance aux traitements antidiabétiques après 1 an de suivi, seuls les patients ayant un suivi minimum de 365 jours ont été considérés dans cette étude.

Définition de l'exposition

L'exposition aux traitements antidiabétiques a été identifiée à partir des données de délivrances à l'aide des codes ATC 5^{ème} niveau, puis a été considérée selon les classes médicamenteuses suivantes : la metformine (A10BA), les sulfamides hypoglycémiants (A10BB), les inhibiteurs de la DPP-4 (A10BH), les glinides (A10BX02), les inhibiteurs de l' α -glucosidase (A10BF), les analogues du GLP-1 (A10BX04 et A10BX07), et l'insuline (A10A). Les délivrances de médicaments en associations fixes ont été considérées comme des expositions aux deux classes médicamenteuses correspondantes (ex. l'association fixe 'metformine et saxagliptine' a été considérée comme une exposition à la metformine et comme une exposition aux inhibiteurs de la DPP-4).

Les périodes de couvertures de chaque délivrance de traitement antidiabétique ont été estimées à partir des données des *Defined Daily Doses* éditées par l'Organisation Mondiale de la Santé, auxquelles un délai de grâce de 30 jours était rajouté. Par ailleurs, l'EGB ne permettant pas de connaître les médicaments dispensés durant les séjours hospitaliers, il a été supposé que les patients continuaient d'être exposés à tous leurs médicaments durant cette période.

Définition de l'observance

L'observance aux médicaments antidiabétiques a été évaluée selon deux critères : l'adhérence et la persistance. L'adhérence était mesurée selon l'indicateur *Medication Possession Ratio*

(MPR) qui correspond, dans le cadre de cette étude, à la proportion de jours exposés à au moins un médicament antidiabétique durant l'année suivant la date de référence ; un patient était défini comme non adhérent s'il était associé à un MPR < 80 %, selon le seuil faisant consensus.²⁵ La non persistance aux traitements antidiabétiques a été définie comme la présence d'une période de 60 jours ou plus sans exposition à au moins un médicament antidiabétique.

Analyse statistique

Le risque de non adhérence et de non persistance aux traitements antidiabétiques après 1 an de suivi selon la classe d'ANI initiée (metformine, sulfamides hypoglycémiants, inhibiteurs de la DPP-4, ou glinides) a été estimé à l'aide de rapports de côtes (RC) et des intervalles de confiance à 95 % (IC₉₅ %) correspondants calculés via des modèles de régression logistique mixte. L'utilisation de ce type de modèle statistique permettait de prendre en compte la dépendance intra-individuelle, laquelle était nécessaire étant donné qu'un même sujet pouvait être considéré dans plusieurs groupes s'il avait été initié par une polythérapie. Les facteurs de confusions considérés dans les modèles de régression logistique mixte étaient : l'âge, le sexe, le statut CMU-c, et le nombre de traitements antidiabétiques à la date de référence ; la présence de co-prescriptions et de comorbidités cardiovasculaires, ainsi que des pathologies en lien avec des contre-indications à certaines classes d'ANI dans l'année précédant la date de référence (Annexe 1). Des analyses de sensibilité ont été effectuées pour mesurer le risque de non adhérence et de non persistance après 2 ans de suivi. Les analyses ont été réalisées avec le logiciel SAS® Enterprise Guide 7.1 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA).

Résultats

Caractéristiques des patients

Initialement, la population d'étude comprenait 1 814 patients qui avaient initié leur premier traitement antidiabétique par la metformine, 348 par les sulfamides hypoglycémiants, 185 par les inhibiteurs de la DPP-4, et 125 par les glinides. Après restriction aux seuls patients ayant un minimum de 365 jours de suivi, la population d'étude incluait 1 737 (95,8 %) patients initiés par la metformine, 328 (94,3 %) par les sulfamides hypoglycémiants, 172 (92,9 %) par les inhibiteurs de la DPP-4, et 117 (93,6 %) par les glinides.

Les patients initiés par la metformine, les sulfamides hypoglycémiants, ou les inhibiteurs de la DPP-4 étaient similaires en termes d'âge et avaient majoritairement moins de 65 ans lors de l'initiation (ex. 63,5 %, des patients sous metformine ; Tableau 1). En revanche, les utilisateurs de glinides représentaient une population plus âgée (38,5 % des patients sous glinides étaient âgés de 75 ans et plus lors de l'initiation). Les primo-initiateurs de metformine et des sulfamides hypoglycémiants étaient plus souvent des hommes (respectivement, 52,2 % et 58,2 %) alors qu'ils étaient majoritairement des femmes lorsque le médicament initié était des inhibiteurs de

la DPP-4 ou des glinides (respectivement, 51,1 % et 58,1 %). Par ailleurs, près de neuf patients sur dix avaient été suivis pendant au moins deux ans, quel que soit l'ANI initié.

Les co-prescriptions et comorbidités étaient sensiblement identiques chez les patients initiés par la metformine, les sulfamides hypoglycémiants, et les inhibiteurs de la DPP-4 au moment de l'initiation de leur traitement ; celles-ci étaient en revanche rencontrées plus fréquemment chez les patients initiés sous glinides (Tableau 1). Les principales co-prescriptions retrouvées étaient les diurétiques et les hypolipémiants (respectivement, 37,5 % et 39,6 % des patients initiés par la metformine par exemple). Pour les autres co-prescriptions, la distribution était relativement similaire dans les quatre cohortes d'initiateurs, à l'exception des antiagrégants plaquettaires qui étaient pratiquement trois fois plus chez les utilisateurs de glinides (ex. 10,8 % des patients sous metformine vs. 28,2 % sous glinides). En ce qui concerne les comorbidités, les patients étaient nombreux à souffrir d'une hypertension artérielle (ex. 28,3 % sous metformine et 52,1 % sous glinides), et dans une moindre mesure, de cardiopathies ischémiques et de troubles du rythme. A noter également que les patients initiés par glinides étaient nettement plus susceptibles d'avoir une insuffisance rénale que les autres patients (ex. 3,2 % sous metformine vs. 23,9 % sous glinides).

Séquences de traitements

Les patients suivaient globalement trois profils de séquences de traitements quel que soit l'ANI utilisé en 1^{ère} intention : (i) une exposition continue des traitements avec possiblement l'ajout ou le remplacement par un nouveau traitement antidiabétique, (ii) idem mais avec cette fois une exposition intermittente des traitements antidiabétiques, et (iii) une absence d'exposition à tous traitements antidiabétiques, intervenant en général rapidement après l'initiation (Figures 1–4).

La metformine était principalement initiée en monothérapie (83,9 % des patients) ; lorsqu'elle était initiée en bithérapie (12,9 %), les traitements antidiabétiques préférentiellement associés étaient les sulfamides hypoglycémiants (4,8 %), l'insuline (3,6 %), et les inhibiteurs de la DPP-4 (3,5 % ; Figure 1). Lorsque les patients étaient amenés à utiliser un nouvel antidiabétique en complément ou en remplacement de la metformine (26,7 % des patients), les médicaments privilégiés en 2^{ème} intention concernaient ces mêmes classes, à savoir les inhibiteurs de la DPP-4 (10,9 %), les sulfamides hypoglycémiants (10,4 %), et dans une moindre mesure l'insuline (2,8 %).

Les sulfamides hypoglycémiants et les glinides étaient également majoritairement initiés en monothérapie (58,2 % et 63,3 % respectivement ; Figures 2 et 4). Les initiations en bithérapie étaient néanmoins relativement fréquentes avec ces deux classes d'ANI (30,0 %, et 25,6 % respectivement) ; les sulfamides hypoglycémiants étaient dans ce cas associés principalement à la metformine (26,5 %) tandis que les glinides étaient surtout associés à l'insuline (15,4 %) et à la metformine (8,5 %). Lorsque l'utilisation d'un nouvel antidiabétique était observée chez les patients initiés par les sulfamides hypoglycémiants (22,2 % des patients), les traitements privilégiés en 2^{ème} intention étaient la metformine (12,8 %), les inhibiteurs de la DPP-4 (6,1 %),

ou l'insuline (3,1 %) ; chez les patients initiés par les glinides (22,3 % des patients), ils concernaient l'insuline (10,3 %), la metformine (6,0 %), et les inhibiteurs de la DPP-4 (4,3 %).

Les inhibiteurs de la DPP-4 étaient en revanche majoritairement initiés en bithérapie (47,1 % des patients) ou trithérapie (16,2 %) ; les antidiabétiques préférentiellement associés étaient alors la metformine (52,3 %), les sulfamides hypoglycémiants (12,8 %), et l'insuline (11,6 % ; Figure 3). Chez les patients ayant eu recours à un autre antidiabétique au cours de leur suivi (22,1 % des patients), le choix du traitement en 2^{ème} intention se portait préférentiellement sur la metformine (8,7 %), les sulfamides hypoglycémiants (9,9 %), et l'insuline (4,1 %).

Risque de non observance aux traitements antidiabétiques

Le risque de non adhérence aux traitements antidiabétiques après 1 an de suivi était significativement plus élevé chez les patients ayant été initiés par un inhibiteur de la DPP-4 comparé à ceux ayant été initiés par la metformine (59,3 % vs. 52,6 % ; RC = 2,99 (1,13–7,84) ; Tableau 2). En revanche, les patients initiés par les sulfamides hypoglycémiants ne présentaient pas de risque supplémentaire significatif de non adhérence par rapport à ceux traités en 1^{ère} intention par la metformine (56,7 % vs. 52,6 % ; RC = 1,89 (IC95 % 0,92–3,89)). De même pour les patients ayant été initiés par les glinides (45,3 % vs. 52,6 % ; RC = 0,91 (0,26–3,19)).

Concernant le risque de non persistance aux traitements antidiabétiques après 1 an de suivi, celui-ci était significativement plus élevé chez les patients ayant été initiés par un inhibiteur de la DPP-4 comparé à ceux ayant été initiés par la metformine (41,9 % vs. 27,9 % ; RC = 2,78 (1,07–7,24) ; Tableau 3). L'utilisation en 1^{ère} intention des sulfamides hypoglycémiants était par contre associée à un risque non significatif de non persistance comparée à une initiation par la metformine (36,9 % vs. 27,9 % ; RC = 2,04 (0,98–4,24)). De même pour les patients ayant été initiés par les glinides (34,2 % vs. 27,9 % ; RC = 3,09 (0,87–10,99)).

Les analyses de sensibilité sur le risque de non adhérence et de non persistance aux traitements antidiabétiques après 2 ans de suivi ont fourni des résultats similaires (Annexes 2 et 3).

Discussion

Cette étude a montré que la mauvaise observance aux traitements antidiabétiques représentait un problème important en France avec plus de la moitié des patients nouvellement traités en 2013 pour un diabète de type 2 qui étaient non adhérents à leurs traitements et une proportion de patients non persistants variant entre trois à quatre patients sur dix après 1 an et 2 ans de suivi. Le risque de mauvaise observance différait selon l'ANI initié en 1^{ère} intention, que ce soit en termes d'adhérence ou de persistance. Les patients ayant été initiés par des inhibiteurs de la DPP-4 étaient particulièrement affectés par ce phénomène et présentaient notamment un risque de non adhérence possiblement multiplié par deux ou trois comparés aux patients ayant débuté leur traitement par la metformine qui est l'ANI recommandé en 1^{ère} intention. Les patients ayant

été initiés par des sulfamides hypoglycémiants ou par des glinides semblaient également plus à risque.

Les résultats d'adhérence aux traitements antidiabétiques chez des patients nouvellement traités pharmacologiquement pour un diabète de type 2 en France après 1 an de suivi étaient cohérents avec ceux obtenus dans une étude de terrain réalisée précédemment en France.¹⁸ Ils confirment ainsi que le problème de non adhérence aux antidiabétiques en France se situe dans la fourchette haute comparativement aux résultats retrouvés dans la littérature scientifique pour les autres pays.^{9-17,19-21} Une revue systématique incluant 20 études conduites aux Etats-Unis, au Canada, en Ecosse, et aux Pays-Bas indiquait par exemple que le problème de non adhérence aux traitements antidiabétiques pouvait concerner un à six patients sur dix.¹⁷ Une seconde revue systématique, plus récente, portant sur 12 études réalisées aux Etats-Unis, en Suède, et aux Pays-Bas confirmait la variation de ce phénomène en fonction des populations étudiées.¹¹ Au vu de la très forte proportion de patients non adhérents aux traitements antidiabétiques en France observée dans cette étude, il apparaît nécessaire d'améliorer l'utilisation de ces médicaments en travaillant auprès des patients sur l'éducation thérapeutique,²⁶ et auprès des prescripteurs sur le dépistage et le désamorçage des situations à risque.

Les patients ayant commencé un premier traitement antidiabétique par les inhibiteurs de la DPP-4 étaient particulièrement plus à risque d'être moins bien adhérents à leurs traitements après 1 an de suivi. Ce résultat est cohérent avec une étude précédente réalisée aux Etats-Unis, même si l'ampleur du risque mesuré dans cette étude était bien moindre que celle observée ici.¹⁹ Une des explications possibles est la survenue d'événements indésirables qui est une source reconnue de mauvaise adhérence.²⁷ Le profil de sécurité des inhibiteurs de la DPP-4 reste encore largement incertain. Ils sont en effet suspectés d'augmenter le risque de pancréatites,^{28,29} d'insuffisances cardiaques,^{30,31} de pneumonies,³² ou encore de myopathies.³³ Ils augmentent également le risque de survenue d'hypoglycémies lorsqu'ils sont associés avec les sulfamides hypoglycémiants³⁴ ; cette association a d'ailleurs été retrouvée de manière non négligeable dans cette étude. La possibilité d'un autre événement indésirable encore non identifié comme lié à l'utilisation des inhibiteurs de la DPP-4 ne peut être par ailleurs totalement exclue. Une autre hypothèse vient du fait que les inhibiteurs de la DPP-4 sont majoritairement initiés en bithérapie voire en trithérapie, pratique pourtant non recommandée.²³ Or, cette complexité des traitements (prise de plusieurs médicaments avec différents dosages et/ou posologie) peut s'avérer difficile à gérer pour certains patients, et a été reconnue comme étant une source importante de mauvaise adhérence.³⁵⁻³⁷ Ces résultats renforcent en tout cas les recommandations de bonnes pratiques qui préconisent d'utiliser les inhibiteurs de la DPP-4 en 1^{ère} intention uniquement de manière exceptionnelle et en monothérapie.

Les patients ayant été initiés par les sulfamides hypoglycémiants semblaient également plus à risque de non adhérence aux traitements antidiabétiques comparé à ceux ayant été initiés par la metformine. Si l'association n'a pas été retrouvée significative, il est possible que cela soit dû à un manque de puissance statistique étant donné le faible nombre de patients ayant commencé

un premier traitement antidiabétique par les sulfamides hypoglycémiants considéré dans cette étude. La littérature scientifique est divergente quant à la présence d'un excès de risque avec cet ANI puisque deux études retrouvaient un résultat similaire à cette étude,^{9,15} contre une en faveur d'une absence de risque,¹⁹ et une en faveur d'un effet protecteur.¹⁴ Il existe néanmoins des hypothèses pouvant étayer la possibilité d'un risque de non adhérence avec les sulfamides hypoglycémiants. En effet, l'une des raisons régulièrement évoquées quant à l'intermittence de la prise des traitements antidiabétiques est la prise de poids ou la survenue d'hypoglycémies qui sont des événements indésirables fréquents avec ces molécules.²⁷

L'absence d'excès de risque avec les glinides est en revanche plutôt surprenante étant donné qu'ils ont des propriétés pharmacologiques similaires à celles des sulfamides hypoglycémiants et sont, de fait, confrontés aux mêmes principaux événements indésirables. Une des explications possibles vient du fait que les patients initiés en 1^{ère} intention par les glinides possèdent un profil bien différent de ceux initiés par les sulfamides hypoglycémiants. Ils sont notamment plus âgés et possèdent plus de comorbidités chroniques qui sont des facteurs d'une meilleure utilisation des traitements antidiabétiques,^{9,10} possiblement en raison du fait que ces patients sont plus à même de percevoir la nécessité de prendre correctement le traitement pour éviter ou retarder la survenue de complications futures.³

En ce qui concerne le problème de non persistance aux antidiabétiques, il est plus difficile de comparer les résultats observés avec ceux retrouvés dans la littérature scientifique car certaines études considéraient un changement de médicaments comme un critère de non persistance, contrairement à notre étude présente. Néanmoins, parmi les études comparables à notre étude sur la définition de la non persistance, la majorité d'entre elles identifiait également qu'environ trois à quatre patients nouvellement traités par un ANI étaient concernés par le problème de non persistance.^{9,15,20,21,38,39} Les patients ayant été initiés par les inhibiteurs de la DPP-4 étaient significativement plus à risque d'être affectés par ce problème, tandis que ceux initiés par les sulfamides hypoglycémiants et par les glinides semblaient également plus susceptibles d'arrêter leurs traitements. Comme évoqué pour le problème de non adhérence, l'une des explications à ce phénomène de non persistance est certainement la présence d'événements indésirables survenant à court terme vu que l'arrêt des traitements était observé généralement après une ou deux délivrances.

L'étude présentée ici comporte certaines limites, la majorité étant inhérente à l'utilisation des de l'EGB.²⁴ Premièrement, les données de posologie des médicaments délivrés n'étant pas disponibles dans l'EGB, il a été nécessaire d'estimer les périodes de couvertures à partir de posologies standards estimées avec les *Defined Daily Doses*, or celles-ci peuvent grandement varier d'un patient à l'autre dans le cas des traitements antidiabétiques. Une approche conservative a été choisie pour réduire cette incertitude en ajoutant systématiquement un délai de grâce de 30 jours à chaque période de couverture estimée. L'EGB ne fournissant pas non plus de données sur les médicaments dispensés à l'hôpital, il a été supposé que les patients restaient exposés durant leur séjour. Sachant que les hospitalisations sont peu fréquentes et que

leurs durées sont majoritairement inférieures à deux semaines,⁴⁰ il paraît peu probable que cette limite puisse altérer les résultats issus de cette étude. Un aspect supplémentaire à considérer est que cette étude reposait sur des données de délivrances de médicaments, lesquelles peuvent théoriquement surestimer leur utilisation réelle ; néanmoins il a été montré que ce risque était très limité dans le cas des antidiabétiques en France.⁴¹ Il est également possible que certains patients aient été classés comme non observants à tort s'ils avaient été hospitalisés pour un long séjour ou étaient entrés en institution (psychiatriques, pour personnes âgées dépendantes) car les données ne sont plus tracées dans l'EGB dans ces cas-là. Toutefois plus de neuf patients sur dix identifiés comme non persistants dans cette étude continuaient à recevoir des délivrances d'autres médicaments (résultats non montrés).

Conclusion

En conclusion, cette étude a permis de mettre en évidence un problème important de mauvaise observance aux traitements antidiabétiques en France avec notamment plus d'un patient sur deux présentant un défaut d'adhérence à ses médicaments après 1 an de suivi. Les patients ayant été initiés par des inhibiteurs de la DPP-4 étaient particulièrement affectés par ce phénomène, avec un risque de non adhérence possiblement multiplié par deux ou trois comparé à la metformine qui est le traitement de référence. Une meilleure communication sur l'importance de l'éducation thérapeutique et sur les recommandations d'utilisation des antidiabétiques apparaît ainsi nécessaire pour résorber le manque d'observance.

Références

1. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353: 487–497.
2. Brown MT, Bussell J, Dutta S, Davis K, Strong S, Mathew S. Medication adherence: truth and consequences. *Am J Med Sci* 2016; 351: 387–399.
3. Rozenfeld Y, Hunt JS, Plauschinat C, Wong KS. Oral antidiabetic medication adherence and glycemic control in managed care. *Am J Manag Care* 2008; 14: 71–75.
4. Ho PM, Rumsfeld JS, Masoudi FA, et al. Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1836–1841.
5. Böhm M, Schumacher H, Laufs U, et al. Effects of nonpersistence with medication on outcomes in high-risk patients with cardiovascular disease. *Am Heart J* 2013; 166: 306–314.e7. doi:10.1016/j.ahj.2013.04.016.
6. Salas M, Hughes D, Zuluaga A, Vardeva K, Lebmeier M. Costs of medication nonadherence in patients with diabetes mellitus: a Systematic review and critical analysis of the literature. *Value Health* 2009; 12: 915–922. doi:10.1111/j.1524-4733.2009.00539.x.
7. Reginster J-Y. Adherence and persistence: impact on outcomes and health care resources. *Bone* 2006; 38: 18–21. doi:10.1016/j.bone.2005.11.013.
8. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care* 2005; 43: 521–530. doi:10.1097/01.mlr.0000163641.86870.af.
9. O’Shea MP, Teeling M, Bennett K. An observational study examining the effect of comorbidity on the rates of persistence and adherence to newly initiated oral anti-hyperglycaemic agents. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013; 22: 1336–1344. doi:10.1002/pds.3535.
10. Curkendall SM, Thomas N, Bell KF, Juneau PL, Weiss AJ. Predictors of medication adherence in patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin* 2013; 29: 1275–1286. doi:10.1185/03007995.2013.821056.
11. Iglay K, Cartier SE, Rosen VM, et al. Meta-analysis of studies examining medication adherence, persistence, and discontinuation of oral antihyperglycemic agents in type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2015; 31: 1283–1296. doi:10.1185/03007995.2015.1053048.
12. Farr AM, Sheehan JJ, Curkendall SM, Smith DM, Johnston SS, Kalsekar I. Retrospective analysis of long-term adherence to and persistence with DPP-4 inhibitors in US adults with type 2 diabetes mellitus. *Adv Ther* 2014; 31: 1287–1305. doi:10.1007/s12325-014-0171-3.
13. Farr AM, Sheehan J, Davis BM, Smith D. Comparison of adherence and persistence among adults with type 2 diabetes mellitus initiating saxagliptin or linagliptin. *Patient Prefer Adherence* 2016; Volume 10: 1471–1479. doi:10.2147/PPA.S112598.
14. Hansen RA, Farley JF, Droege M, Maciejewski ML. A retrospective cohort study of economic outcomes and adherence to monotherapy with metformin, pioglitazone, or a sulfonylurea among patients with type 2 diabetes mellitus in the united states from 2003 to 2005. *Clin Ther* 2010; 32: 1308–1319. doi:10.1016/j.clinthera.2010.07.011.
15. Simard P, Presse N, Roy L, et al. Persistence and adherence to oral antidiabetics: a population-based cohort study. *Acta Diabetol* 2015; 52: 547–556. doi:10.1007/s00592-014-0692-x.

16. Kurtyka K, Nishikino R, Ito C, Brodovicz K, Chen Y, Tunceli K. Adherence to dipeptidyl peptidase-4 inhibitor therapy among type 2 diabetes patients with employer-sponsored health insurance in Japan. *J Diabetes Investig* 2016; 7: 737–743. doi:10.1111/jdi.12474.
17. Cramer JA. A systematic review of adherence with medications for diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1218–1224. doi:10.2337/diacare.27.5.1218.
18. Tiv M, Viel J-F, Mauny F, et al. Medication adherence in type 2 diabetes: the ENTRED study 2007, a French population-based study. Malaga G (ed.). *PLoS ONE* 2012; 7: e32412. doi:10.1371/journal.pone.0032412.
19. Flory J, Gerhard T, Stempniewicz N, Keating S, Rowan CG. Comparative adherence to diabetes drugs: an analysis of electronic health records and claims data. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19: 1184–1187. doi:10.1111/dom.12931.
20. Guénette L, Moisan J, Breton M-C, Sirois C, Grégoire J-P. Difficulty adhering to antidiabetic treatment: factors associated with persistence and compliance. *Diabetes Metab* 2013; 39: 250–257. doi:10.1016/j.diabet.2012.12.005.
21. Grimes RT, Bennett K, Tilson L, Usher C, Smith SM, Henman MC. Initial therapy, persistence and regimen change in a cohort of newly treated type 2 diabetes patients: Antidiabetic therapy use in the treatment naive. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 79: 1000–1009. doi:10.1111/bcp.12573.
22. Arnaud M, Bezin J, Bégaud B, Pariente A, Salvo F. Trends in the incidence of use of noninsulin glucose-lowering drugs between 2006 and 2013 in France. *Fundam Clin Pharmacol* 2017. doi:10.1111/fcp.12298.
23. Haute Autorité de la Santé. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. 2013. Available at: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_reco_diabete_type_2.pdf. Accessed October 12, 2016.
24. Bezin J, Duong M, Lassalle R, et al. The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017. doi:10.1002/pds.4233.
25. Andrade SE, Kahler KH, Frech F, Chan KA. Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006; 15: 565–574. doi:10.1002/pds.1230.
26. Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, et al. Interventions for enhancing medication adherence. In: The Cochrane Collaboration (ed.) *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2014. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000011.pub4>. Accessed August 1, 2017.
27. Pollack MF, Purayidathil FW, Bolge SC, Williams SA. Patient-reported tolerability issues with oral antidiabetic agents: associations with adherence; treatment satisfaction and health-related quality of life. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87: 204–210. doi:10.1016/j.diabres.2009.11.023.
28. Faillie J-L, Babai S, Crépin S, et al. Pancreatitis associated with the use of GLP-1 analogs and DPP-4 inhibitors: a case/non-case study from the French Pharmacovigilance Database. *Acta Diabetol* 2014; 491–7. doi:10.1007/s00592-013-0544-0.
29. Faillie J-L, Azoulay L, Patenaude V, Hillaire-Buys D, Suissa S. Incretin based drugs and risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes: cohort study. *BMJ* 2014; 348: g2780–g2780. doi:10.1136/bmj.g2780.

30. Li L, Li S, Deng K, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of heart failure in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomised and observational studies. *BMJ* 2016; i610. doi:10.1136/bmj.i610.
31. Filion KB, Azoulay L, Platt RW, et al. A multicenter observational study of incretin-based drugs and heart failure. *N Engl J Med* 2016; 374: 1145–1154. doi:10.1056/NEJMoa1506115.
32. Faillie J-L, Filion KB, Patenaude V, Ernst P, Azoulay L. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 379–385.
33. Labat V, Arnaud M, Miremont-Salamé G, Salvo F, Bégaud B, Pariente A. Risk of myopathy associated with DPP-4 inhibitors in combination with statins: a disproportionality analysis using data from the WHO and French spontaneous reporting databases. *Diabetes Care* 2017; 40: e27–e29. doi:10.2337/dc16-1822.
34. Salvo F, Moore N, Arnaud M, et al. Addition of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors to sulphonylureas and risk of hypoglycaemia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016; i2231. doi:10.1136/bmj.i2231.
35. Clifford S, Barber N, Horne R. Understanding different beliefs held by adherers, unintentional nonadherers, and intentional nonadherers: Application of the Necessity–Concerns Framework. *J Psychosom Res* 2008; 64: 41–46. doi:10.1016/j.jpsychores.2007.05.004.
36. de Vries ST, Keers JC, Visser R, et al. Medication beliefs, treatment complexity, and non-adherence to different drug classes in patients with type 2 diabetes. *J Psychosom Res* 2014; 76: 134–138. doi:10.1016/j.jpsychores.2013.11.003.
37. Stack R, Bundy C, Elliott R, New, Gibson, Noyce. Patient perceptions of treatment and illness when prescribed multiple medicines for co-morbid type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther* 2011; 127. doi:10.2147/DMSO.S17444.
38. Penning-van Beest FJA, van der Bij S, Erkens JA, Kessabi S, Groot M, Herings RMC. Effect of non-persistent use of oral glucose-lowering drugs on HbA1c goal attainment. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 2523–2529. doi:10.1185/03007990802336335.
39. Hertz RP, Unger AN, Lustik MB. Adherence with pharmacotherapy for type 2 diabetes: a retrospective cohort study of adults with employer-sponsored health insurance. *Clin Ther* 2005; 27: 1064–1073.
40. Bezin J, Girodet P-O, Rambelomanana S, et al. Choice of ICD-10 codes for the identification of acute coronary syndrome in the French hospitalization database. *Fundam Clin Pharmacol* 2015; 29: 586–591. doi:10.1111/fcp.12143.
41. Noize P, Bazin F, Dufouil C, et al. Comparison of health insurance claims and patient interviews in assessing drug use: data from the Three-City (3C) Study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009; 18: 310–319. doi:10.1002/pds.1717.

Tableau 1 Description des caractéristiques sociodémographiques et médicales des patients ayant initié un premier traitement antidiabétique par la metformine, les sulfamides hypoglycémiants, les inhibiteurs de la DPP-4, et les glinides en 2013

	Metformine (N = 1 737), N (%)	Sulfamides hypoglycémiants (N = 328), N (%)	Inhibiteurs de la DPP-4 (N = 172), N (%)	Glinides (N = 117), N (%)
Age*				
≤ 44 ans	262 (15,1)	50 (15,2)	21 (12,2)	13 (11,1)
45–64 ans	841 (48,4)	155 (47,3)	72 (41,9)	33 (28,2)
65–74 ans	371 (19,2)	72 (19,2)	33 (19,2)	26 (22,2)
≥ 75 ans	263 (15,1)	33 (18,3)	46 (26,8)	45 (38,5)
Hommes*	907 (52,2)	191 (58,2)	84 (48,9)	49 (41,9)
Statut CMU-c*	190 (10,9)	44 (13,4)	27 (15,7)	8 (6,8)
Durée de suivi				
12–23 mois	40 (2,3)	11 (3,4)	11 (6,4)	12 (10,3)
24–29 mois	750 (43,2)	147 (44,8)	63 (36,6)	43 (36,7)
≥ 30 mois	947 (54,5)	170 (51,8)	98 (57,0)	62 (53,0)
Co-prescriptions**				
Anticoagulants	443 (25,5)	75 (22,9)	55 (32,0)	36 (30,8)
Antiagrégants plaquettaires	188 (10,8)	38 (11,6)	21 (12,2)	33 (28,2)
Diurétiques	651 (37,5)	130 (39,6)	69 (40,1)	60 (51,3)
Hypolipémiants	848 (48,8)	149 (45,4)	85 (49,4)	58 (49,6)
Inhibiteurs calciques	441 (25,4)	89 (27,1)	48 (27,9)	30 (25,6)
Vasodilatateurs	73 (4,2)	14 (4,3)	6 (3,5)	11 (9,4)
Comorbidités**				
Artériopathies	27 (1,6)	5 (1,5)	7 (4,0)	6 (5,1)
Cardiopathies ischémiques	197 (11,3)	34 (10,4)	27 (15,7)	26 (22,2)
Hypertension artérielle	491 (28,3)	84 (25,6)	61 (35,5)	61 (52,1)
Insuffisance cardiaque	18 (1,0)	4 (1,2)	4 (2,3)	0 (0,0)
Insuffisance hépatique	7 (0,4)	3 (0,9)	0 (0,0)	2 (1,7)
Insuffisance rénale	56 (3,2)	11 (3,4)	23 (13,4)	28 (23,9)
Insuffisance respiratoire	44 (2,5)	13 (3,9)	8 (4,7)	8 (6,8)
Maladies cérébrovasculaires	77 (4,4)	12 (3,7)	10 (5,8)	21 (18,0)
Troubles du rythme	143 (8,2)	32 (9,8)	20 (11,6)	25 (21,4)

*Mesuré à la date de référence

** Mesuré dans les 365 jours précédant la date de référence

DPP-4 : dipeptidylpeptidase-4 ; CMU-c : couverture médicale universelle complémentaire

Tableau 2 Risque de non adhérence aux traitements antidiabétiques après 1 an de suivi chez des patients ayant initié un premier traitement antidiabétique en 2013 selon le médicament initié

	Non adhérents N (%)	RC brut (IC ₉₅ %)	RC ajusté (IC ₉₅ %)*
Médicament initié			
Metformine	913 (52,6)	—	—
Sulfamides hypoglycémiants	186 (56,7)	1,52 (0,73–3,18)	1,89 (0,92–3,89)
Inhibiteurs de la DPP-4	102 (59,3)	1,69 (0,64–4,44)	2,99 (1,13–7,84)
Glinides	43 (45,3)	0,42 (0,12–1,51)	0,91 (0,26–3,19)

*Ajusté sur l'âge, le sexe, le statut CMU-c, et le nombre de médicaments antidiabétiques à la date de référence ; la prise d'anticoagulants, antiagrégants plaquettaires, diurétiques, hypolipémiants, inhibiteurs calciques, et vasodilatateurs dans l'année précédant la date de référence ; la présence d'artériopathies, cardiopathies ischémiques, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, insuffisance hépatique, insuffisance rénale, insuffisance respiratoire, maladies cérébrovasculaires, et troubles du rythme dans l'année précédant la date de référence

RC : rapport de cotes ; IC₉₅ % : intervalle de confiance à 95 % ; DPP-4 : dipeptidylpeptidase-4 ; CMU-c : couverture médicale universelle complémentaire

Tableau 3 Risque de non persistance aux traitements antidiabétiques après 1 an de suivi chez des patients ayant initié un premier traitement antidiabétique en 2013 selon le médicament initié

	Non persistants N (%)	RC brut (IC ₉₅ %)	RC ajusté (IC ₉₅ %)*
Médicament initié			
Metformine	484 (27,9)	—	—
Sulfamides hypoglycémiants	121 (36,9)	2,10 (1,09–4,07)	2,04 (0,98–4,24)
Inhibiteurs de la DPP-4	72 (41,9)	2,51 (1,07–5,85)	2,78 (1,07–7,24)
Glinides	40 (34,2)	2,03 (0,67–6,16)	3,09 (0,87–10,99)

*Ajusté sur l'âge, le sexe, le statut CMU-c, et le nombre de médicaments antidiabétiques à la date de référence ; la prise d'anticoagulants, antiagrégants plaquettaires, diurétiques, hypolipémiants, inhibiteurs calciques, et vasodilatateurs dans l'année précédant la date de référence ; la présence d'artériopathies, cardiopathies ischémiques, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, insuffisance hépatique, insuffisance rénale, insuffisance respiratoire, maladies cérébrovasculaires, et troubles du rythme dans l'année précédant la date de référence

RC : rapport de côtes ; IC₉₅ % : intervalle de confiance à 95 % ; DPP-4 : dipeptidylpeptidase-4 ; CMU-c : couverture médicale universelle complémentaire

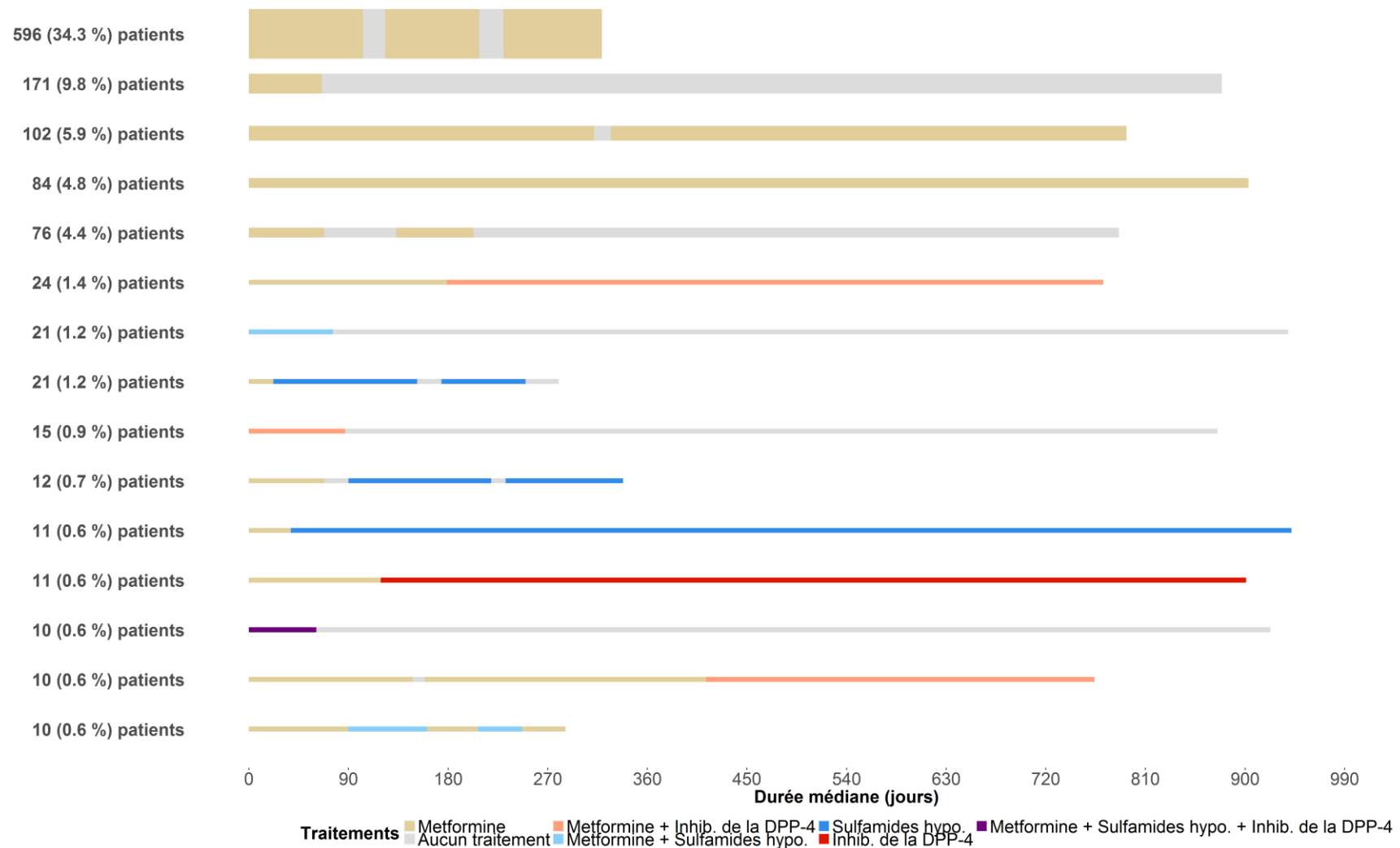


Figure 1 Séquences de traitements les plus fréquemment rencontrés chez les patients ayant initié leur traitement antidiabétique par la metformine

DPP-4: dipeptidylpeptidase-4

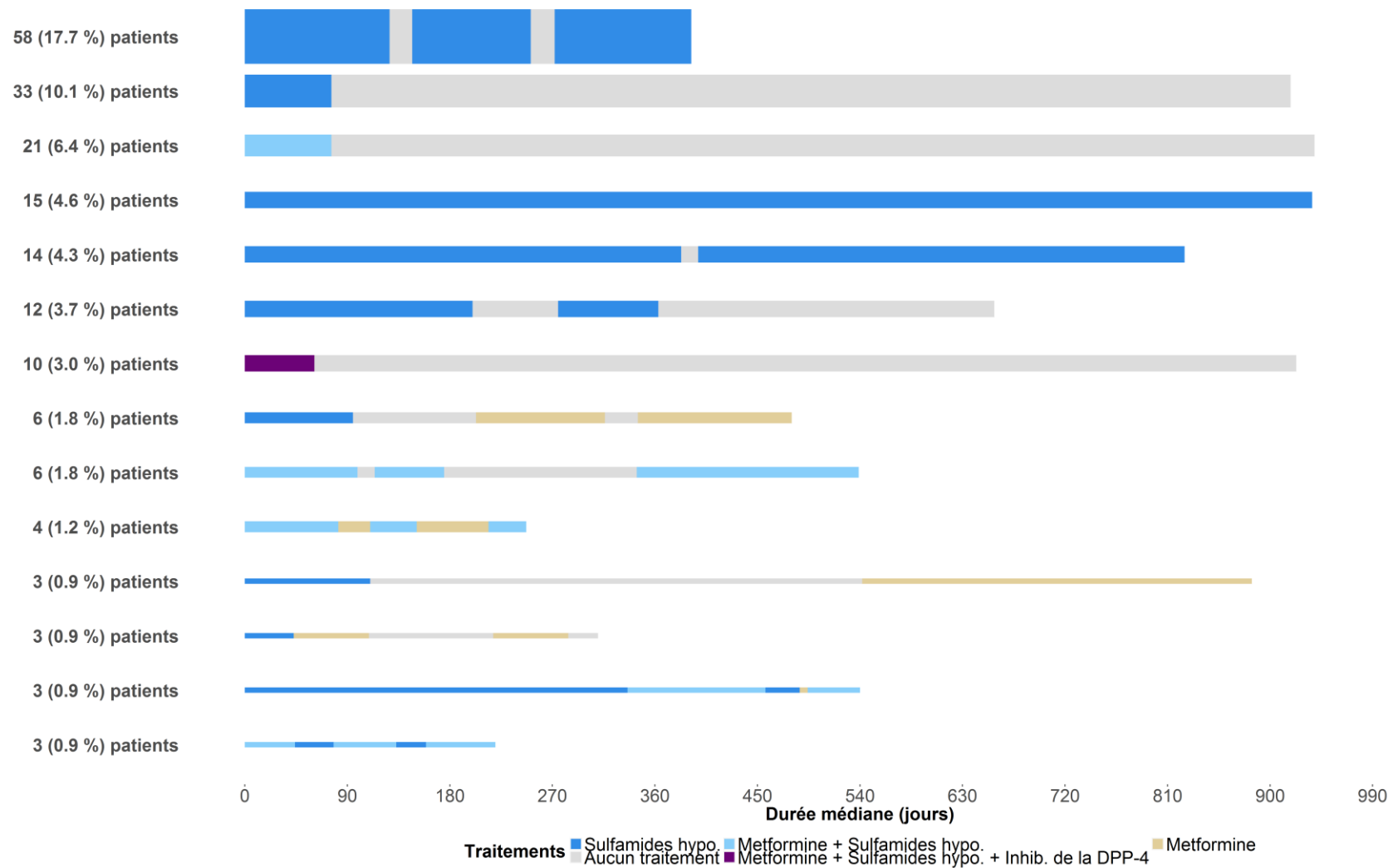


Figure 2 Séquences de traitements les plus fréquemment rencontrés chez les patients ayant initié leur traitement antidiabétique par les sulfamides hypoglycémiantes
DPP-4: dipeptidylpeptidase-4

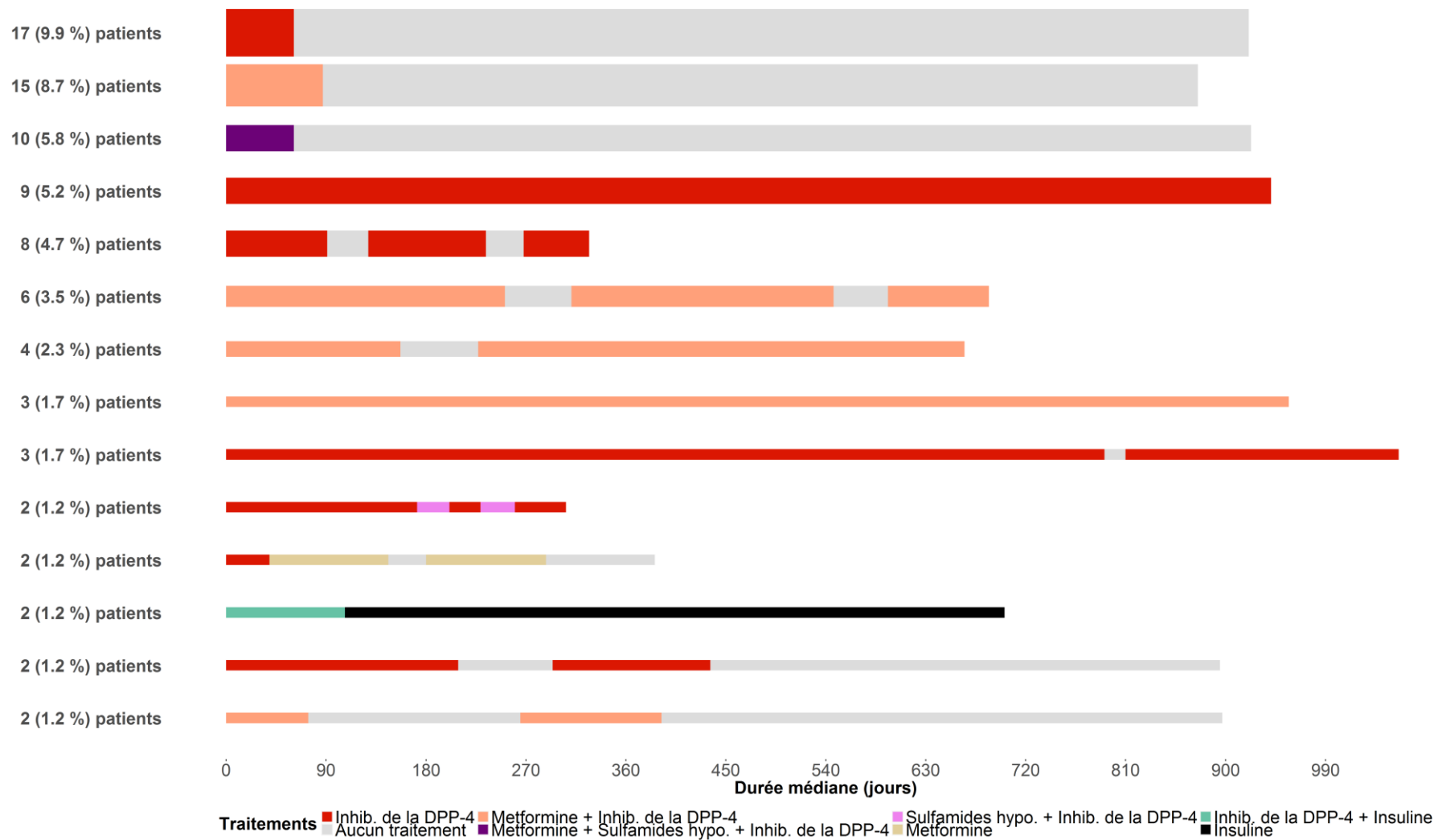


Figure 3 Séquences de traitements les plus fréquemment rencontrés chez les patients ayant initié leur traitement antidiabétique par les inhibiteurs de la DPP-4

DPP-4 : dipeptidylpeptidase-4

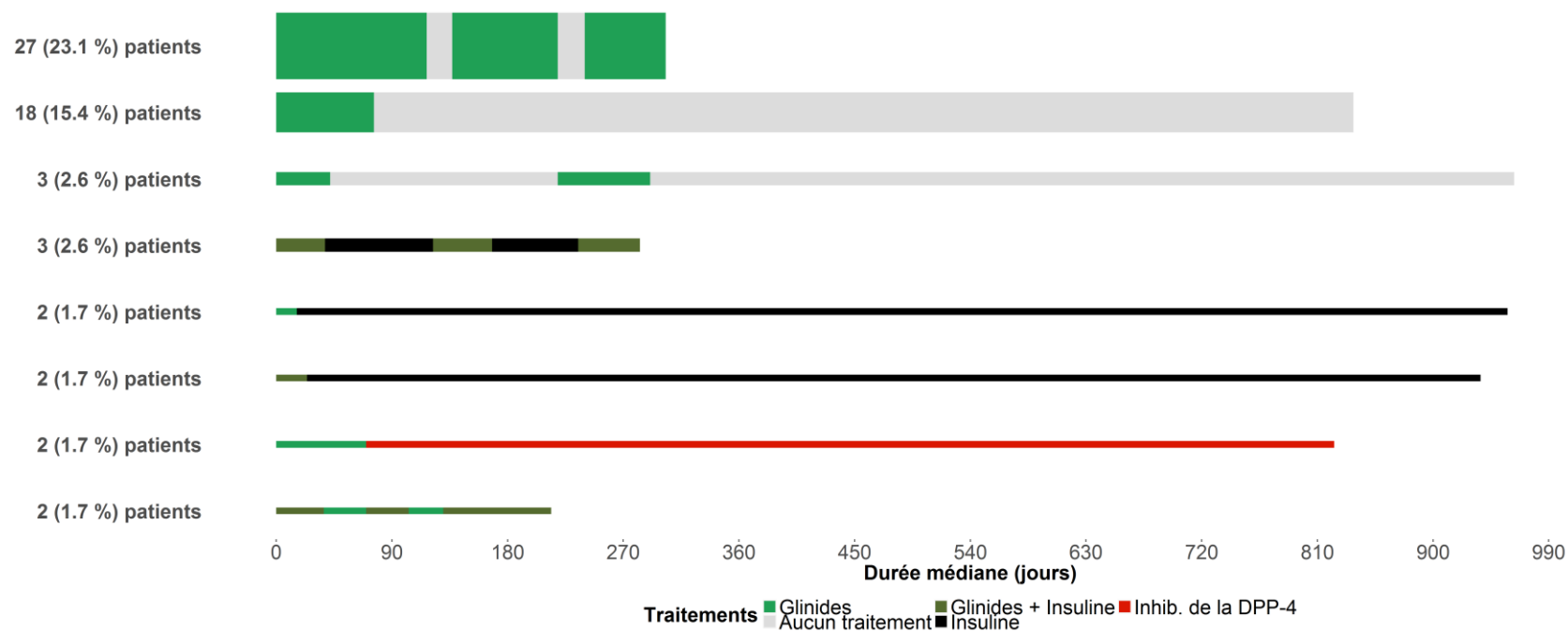


Figure 4 Séquences de traitements les plus fréquemment rencontrés chez les patients ayant initié leur traitement antidiabétique par les glinides

DPP-4 : dipeptidylpeptidase-4

Annexe 1 Liste des codes d'identifications des co-prescriptions et comorbidités d'intérêts

	Codes ALD	Codes CIM-10	Codes ATC
Co-prescriptions			
Anticoagulants	—	—	B01AA, B01AB, B01AE, B01AF, B01AX
Antiagrégants plaquettaires	—	—	B01AC
Diurétiques	—	—	C03, C02L, C07B, C07C, C07D, C09BA, C09DA, C09BX01, C09DX01, C09DX03, C09XA52, C09XA54, C01DA
Hypolipémiants	—	—	C10
Inhibiteurs calciques	—	—	C08, C09BB, C09DB, C07FB02, C07FB03, C10BX03
Vasodilatateurs	—	—	C01D
Comorbidités			
Artériopathies	3	I74, I77	—
Cardiopathies ischémiques	13	I20 - I25	—
Hypertension artérielle	12	I10 - I15	—
Insuffisance cardiaque	5	I50, I110, I13	—
Maladies cérébrovasculaires	1	I60 - I69	—
Troubles du rythme	5	I47 - I49, R00	C01B
Insuffisance hépatique	6	K71 - K73	—
Insuffisance rénale	19	N17 - N19	—
Insuffisance respiratoire	14	J44	—

ALD : affections de longue durée ; CIM-10 : classification internationale des maladies, 10^{ème} révision ; ATC : anatomical therapeutic chemical

Annexe 2 Risque de non adhérence aux traitements antidiabétiques après 2 ans de suivi chez des patients ayant initié un premier traitement antidiabétique en 2013 selon le médicament initié

	Non adhérents N (%)	RC brut (IC ₉₅ %)	RC ajusté (IC ₉₅ %)*
Médicament initié			
Metformine	888 (52,3)	—	—
Sulfamides hypoglycémiants	180 (56,6)	1,53 (0,72–3,23)	1,92 (0,93–3,99)
Inhibiteurs de la DPP-4	96 (59,6)	1,85 (0,68–5,03)	3,20 (1,18–8,71)
Glinides	48 (45,7)	0,47 (0,13–1,76)	0,98 (0,26–3,63)

*Ajusté sur l'âge, le sexe, le statut CMU-c, et le nombre de médicaments antidiabétiques à la date de référence ; la prise d'anticoagulants, antiagrégants plaquettaires, diurétiques, hypolipémiants, inhibiteurs calciques, et vasodilatateurs dans l'année précédant la date de référence ; la présence d'artériopathies, cardiopathies ischémiques, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, insuffisance hépatique, insuffisance rénale, insuffisance respiratoire, maladies cérébrovasculaires, et troubles du rythme dans l'année précédant la date de référence

RC : rapport de côtes ; IC₉₅ % : intervalle de confiance à 95 % ; DPP-4 : dipeptidylpeptidase-4 ; CMU-c : couverture médicale universelle complémentaire

Annexe 3 Risque de non persistance aux traitements antidiabétiques après 2 ans de suivi chez des patients ayant initié un premier traitement antidiabétique en 2013 selon le médicament initié

	Non persistants N (%)	RC brut (IC ₉₅ %)	RC ajusté (IC ₉₅ %)*
Médicament initié			
Metformine	467 (27,5)	—	—
Sulfamides hypoglycémiants	116 (36,5)	2,05 (1,05–3,99)	2,03 (0,97–4,27)
Inhibiteurs de la DPP-4	67 (41,6)	2,65 (1,10–6,37)	2,94 (1,09–7,92)
Glinides	37 (35,2)	2,34 (0,75–7,45)	3,71 (0,98–14,02)

*Ajusté sur l'âge, le sexe, le statut CMU-c, et le nombre de médicaments antidiabétiques à la date de référence ; la prise d'anticoagulants, antiagrégants plaquettaires, diurétiques, hypolipémiants, inhibiteurs calciques, et vasodilatateurs dans l'année précédant la date de référence ; la présence d'artériopathies, cardiopathies ischémiques, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, insuffisance hépatique, insuffisance rénale, insuffisance respiratoire, maladies cérébrovasculaires, et troubles du rythme dans l'année précédant la date de référence

RC : rapport de côtes ; IC₉₅ % : intervalle de confiance à 95 % ; DPP-4 : dipeptidylpeptidase-4 ; CMU-c : couverture médicale universelle complémentaire

2.4 Conclusion sur l'utilisation des ANI en France

Les modifications des options pharmacologiques et des pratiques médicales survenues cette dernière décennie pour traiter un diabète de type 2 ont profondément impacté l'utilisation des ANI. Celles-ci ont eu plutôt tendance à favoriser les médicaments anciens avec la metformine en 1^{ère} intention et les sulfamides hypoglycémiants comme première alternative. Il est également à noter que l'utilisation des glinides s'était accrue au cours de ces dernières années, en particulier chez les personnes âgées bien qu'il n'existe actuellement aucune données sur l'efficacité de cette classe d'ANI dans cette population particulièrement fragile. Concernant les médicaments récemment commercialisés, si les analogues du GLP-1 apparaissent n'être utilisés que marginalement, les inhibiteurs de la DPP-4 ont en revanche pris rapidement une place prépondérante comme option thérapeutique. Ces molécules n'occupent pourtant qu'une place réduite dans les dernières recommandations émises par la HAS en 2013,¹¹⁷ notamment à cause d'un manque de données suffisantes concernant leur sécurité d'utilisation. Le profil de sécurité des inhibiteurs de la DPP-4 reste actuellement encore incertain avec la suspicion de la survenue de nombreux événements indésirables liés à leur utilisation.^{99,127-132} Cette première étude a permis de confirmer que le contexte autour des ANI était propice à l'identification de nouveaux signaux de sécurité.

Notre seconde étude d'utilisation a permis de mettre en évidence l'ampleur importante de la mauvaise observance aux traitements antidiabétiques en France. Si ce problème était retrouvé quel que soit le l'ANI utilisé en 1^{ère} intention pour traiter un diabète de type 2, il était toutefois apparu que les nouveaux utilisateurs des inhibiteurs de la DPP-4 étaient davantage susceptibles d'être affectés par ce phénomène avec un risque de défaut d'observance multiplié par deux ou trois comparé aux patients ayant été initiés par la metformine. L'une des explications possibles à ce défaut accru d'observance aux traitements antidiabétiques est le fait que ces médicaments étaient majoritairement initiés en bithérapie voire en trithérapie. Ceci constitue non seulement un usage clairement inapproprié de ces traitements, mais est également source d'augmentation de la survenue d'événements indésirables qui est un facteur important de mauvaise observance. Ces résultats sont ainsi en faveur d'un possible problème de sécurité lié aux inhibiteurs de la DPP-4 et tendent à indiquer le besoin de porter une attention particulière à ces médicaments lors de la recherche de signaux de sécurité. D'autant que, au vu de la forte utilisation des inhibiteurs de la DPP-4 retrouvée à travers notre première étude d'utilisation, si des événements indésirables graves liés à ces médicaments étaient identifiés, ceux-ci pourraient avoir un fort impact en termes de santé publique.

3 PROPOSITION D'UN SYSTEME AUTOMATISE DE DETECTION ET DE PRIORISATION DES SIGNAUX DE SECURITE

3.1 Contexte

Afin de pouvoir proposer un système automatisé innovant et performant pour la détection et la priorisation des signaux de sécurité dans les bases de données médico-administratives, il nous paraissait impératif de réaliser en amont un état de l'art pour pouvoir s'appuyer sur les résultats des recherches effectuées jusqu'à présent. Nous avons ainsi, dans cette deuxième partie de thèse, conduit une première revue de la littérature qui a consisté à identifier les méthodes qui ont été explorées pour la détection de signaux de sécurité dans les bases de données médico-administratives et à comparer leur performances afin d'identifier celle qui nous semblait la plus adéquate pour cette tâche. Cette étude a fait l'objet d'une publication en 2017 dans la revue *Expert Opinion on Drug Safety*.

De manière analogue, nous avons réalisé une seconde revue de la littérature qui s'est quant à elle focalisée sur les différentes stratégies qui ont été mises en place pour prioriser les signaux de sécurité, et notamment les algorithmes de priorisation automatisée, afin d'en identifier les éléments clés à considérer pour modéliser le processus complexe de priorisation afin de pouvoir construire notre propre algorithme de priorisation automatisée. Au moment où nous terminions cette revue, Pacurariu *et al.* du consortium EU-ADR publiaient un travail similaire dans la revue *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*.¹³³ Si leur travail est inévitablement proche de celui présenté ci-après, notre revue est néanmoins plus complète et plus détaillée avec plusieurs stratégies supplémentaires identifiées.

3.2 Identification de la méthode à utiliser pour la détection automatisée des signaux de sécurité dans les bases de données médico-administratives

3.2.1 Résumé de l'article

Introduction

La disponibilité croissante des bases de données médico-administratives a conduit à explorer leur utilisation comme sources de données complémentaires pour la détection de signaux de sécurité pour pallier les limites inhérentes à la notification spontanée.

Objectif

Réaliser une revue de la littérature des méthodes proposées pour la détection de signaux de sécurité dans les bases de données médico-administratives ainsi que de leurs performances.

Résultats

Quinze méthodes de *data mining* ont été identifiées. Elles reposaient sur les analyses de disproportionnalité, les schémas d'étude utilisés traditionnellement en pharmaco-épidémiologie (ex. les schémas d'études auto-contrôlés), des analyses de la symétrie des séquences (*sequence symmetry analysis*, SSA), l'évaluation statistique séquentielle, des règles associatives temporelles, l'apprentissage automatique supervisée (*supervised machine learning*, SML), et sur des arbres de décisions. Au regard des performances de détection, les schémas auto-contrôlés, la méthode SSA, et l'approche SML semblent les plus intéressantes. Dans l'optique d'une détection de signaux de sécurité réalisée en routine dans les bases de données médico-administratives, des aspects non statistiques doivent également être pris en compte. La méthode SSA repose sur un principe simple facilitant sa compréhension et son application, est dédiée à l'analyse standardisée de données longitudinales, et permet de fournir une estimation du risque. Les deux autres approches – schémas auto-contrôlés et SML – ne combinent pas ces trois capacités.

Conclusion

La méthode SSA apparaît la plus appropriée pour la détection de signaux de sécurité dans les bases de données médico-administratives.

3.2.3 Article publié : *Methods for safety signal detection in healthcare databases: a literature review*

Arnaud M, Bégaud B, Thurin N, Moore N, Pariente A, Salvo F. Methods for safety signal detection in healthcare databases: a literature review. Expert Opin Drug Saf. 2017; 16(6):721-732.

Introduction

Since the early 70's, spontaneous reporting (SR) has been the cornerstone of signal detection in drug safety surveillance.¹⁻³ SR works well for rare and acute adverse drug reactions (ADR), such as bullous eruptions, agranulocytosis, or hepatotoxicity.⁴ Most drug withdrawals during the last decades were based on SR, which often provided the only information available.^{5,6} Nevertheless, SR is plagued by certain limits such as under- or selective reporting or the absence of information about the actual number of exposed patients that can potentially hamper or delay the identification of these safety signals.⁷⁻¹⁰ It also appears poorly efficient in identifying ADRs concerning events which are not *a priori* evocative of drug causation: pulmonary infections related to proton pump inhibitors,^{11,12} or myocardial infarction induced by rofecoxib.¹³⁻¹⁵ Although signal detection based on SR is still improving,¹⁶⁻¹⁹ the availability of large healthcare databases, which allows to follow cohorts of several million persons, open opportunities, complementary to SR, for drug safety surveillance and signal detection.^{20,21}

Several initiatives have thus emerged worldwide: “the Exploring and Understanding Adverse Drug Reactions by integrative mining of clinical records and biomedical knowledge (EU-ADR)”²² and “the Pharmacoepidemiological Research on Outcomes of Therapeutics by a European Consortium (PROTECT)”²³ projects in Europe, the Sentinel System^{24,25} and the Observational Medical Outcomes Partnership (OMOP)^{26,27} in the United States, or again the Asian Pharmacoepidemiology Network (AsPEN) in Asia.^{28,29}

This perspective of setting up new post-marketing monitoring systems using the information available in healthcare databases gave birth to a broad range of approaches. The purpose of this paper was to provide a commented overview of the methods proposed so far for signal detection in healthcare databases.

Methods proposed for safety signal detection in healthcare databases

All the data mining method proposed for drug safety signal detection in healthcare databases are detailed in the following sections; theirs strengths and weaknesses are summarized in Table 1. They are classified in the following categories: disproportionality analysis, traditional pharmacoepidemiological designs, sequence symmetry analysis (SSA), sequential statistical testing, temporal association rules (TAR), supervised machine learning (SML), and tree-based scan statistic. Although other and more complex classifications could be as valuable, we use this one as it reflects the fundamental differences in the design of the methods and respects the thinking of their designers.

The disproportionality analysis approach

Disproportionality analysis methods were originally developed on SR databases. In this approach, all spontaneous reports are displayed in the form of a large contingency table with dimensions corresponding to all the drugs and events encountered at least once. The information

is then aggregated into a 2x2 contingency table to compute the ratio of the observed-to-expected count of reports associated with each drug-event association. Four main methods are currently used in SR databases (*e.g.* the Gamma Poisson Shrinker (GPS) is used by the United States Food and Drug Administration³⁰), and differ with respect to the manner in which disproportionality is measured, and in which low counts are accounted for in the analysis.^{30–33}

SR-like methods

The main issue when transposing these methods to healthcare databases was to determine how to generate drug safety reports from longitudinal data. Curtis *et al.* considered, for each patient, each month of the observation time as a pseudo-report including drug exposures and events which occurred during this month, or drug exposures without any event associated, or events which occurred in the absence of drug exposure.³⁴ For Choi *et al.*^{35,36} and Kim *et al.*³⁷ the observation time starts with drug prescription and ends after twelve weeks; only events which occurred in this period are considered as “reports”. Zorych *et al.* proposed to consider the duration of drug exposure as the observation time, whatever its duration, and experimented three ways to build the 2x2 contingency table used for the disproportionality analyses.³⁸ The first considered each patient only once in the contingency table. Classification depended whether or not the patient had experienced the event during drug exposure. The two other approaches corresponded to that experimented in Curtis *et al.*,³⁴ and in Choi *et al.*^{35,36} and Kim *et al.*³⁷

Longitudinal Gamma Poisson Shrinker (LGPS)

Schuemie proposed an alternative method in which the exposure and non-exposure periods are expressed in patient-days to exploit better the information available in longitudinal data.³⁹ This approach was tested in combination with the GPS, and called longitudinal GPS (LGPS). The LGPS includes a minimalist adjustment on age and sex to control for basic confounders. The author proposed to combine the LGPS with the longitudinal evaluation of observational profiles of adverse events related to drugs (LEOPARD) method aiming to discard spurious signals related to a protopathic or indication bias. The principle is to compare rates of prescriptions during a fixed time-window before and after the occurrence of the event; if this rate is greater after the event than before, LEOPARD considers the association as related to protopathic or indication bias.³⁹

The traditional pharmacoepidemiological approach

OMOP, and to a lesser extent EU-ADR, have tested several methods based on traditional pharmacoepidemiological study designs.^{40–44} These designs, which have been extensively used for *ad hoc* studies, consist in a two-step process: (i) to identify prospectively or retrospectively two groups of patients based on exposures (cohort approach) or events (case based), and (ii) to compare the rate of the drug-event association in these groups. Statistical tools are usually available with these designs to control for putative confounders (*e.g.* co-prescriptions).

New user cohort design

The basic principle of the new user cohort designs is: (i) to follow prospectively cohorts of patients from the start of a first drug exposure: a first cohort would include patients newly exposed to the drug of interest, while another cohort includes patients newly exposed to another drug (generally, a drug sharing the same indication); (ii) to compare the rate of occurrence of the event(s) of interest in these two cohorts.

This approach has been extensively explored, as the cohort design provides many solutions for addressing confounders such as adjusting incidence rate ratio for age and sex by using Mantel-Haenszel adjustment,⁴³ or using propensity scores or high-dimensional propensity scores to weigh a Cox proportional hazards model or to adjust by means of a classical logistic regression model,^{40,45} or to match patients in both cohorts. Penalized logistic regression models were also tested (*e.g.* the lasso regression⁴⁶); these models handle a large number of covariates by selecting those with the highest confounding ability and by including them in a classical logistic regression model.^{40,45}

Matched case-control designs

The basic principle of matched case-control designs is: (i) starting from a given date to analyze retrospectively prior drug exposure(s) among two groups of subjects matched on confounders (*e.g.* age, sex). The first group includes patients that have experienced the event of interest (*i.e.* the “cases”), and the second patients free of this event (*i.e.* the “controls”); (ii) to compare the odds of exposure to the drug(s) of interest in these two groups.

The availability of large healthcare databases popularized the use of case-control designs nested in a cohort of patients, which improves the comparability across groups. Though the use of propensity scores or disease risk scores to control for numerous confounders is theoretically possible, these two statistical tools have apparently not been tested in signal detection using a matched case-control design.^{40,43,47} In addition to the classical matched case-control design, a more original and complex approach was also tested, called multi-set case-control estimation, which enables to estimate odds ratio simultaneously for multiple events and multiple drug exposures.⁴⁰

Self-controlled designs

The self-controlled designs differ from the previous ones in that only one cohort of patients is considered and each patient is his/her own control. The effect of a drug on the occurrence of an event is measured for each patient by comparing the event rate in exposed periods to that in unexposed periods. Self-controlled designs implicitly control for all time-invariant (*e.g.* chronic comorbidities) and patient-invariant confounders (*e.g.* genetic risk factors).

Three different self-controlled designs have been investigated in the framework of safety signal detection.^{40,48,49} The self-controlled case series (SCCS) design considers only patients that have been both exposed to the drug and have experienced the event of interest at least once. As

patients are followed prospectively, this design can be considered as a cohort analysis. Statistical tools through penalized regression models were developed to apply high dimensional multivariate adjustment with the SCCS to control for time-varying confounders (*e.g.* acute diseases).^{40,48}

The case-crossover (CC) design is similar to the SCCS, but uses a case-control approach in the sense that drug exposure is explored retrospectively. However, contrary to the SCCS, no specific statistical tool has been yet developed to control for time-varying confounders.⁴⁰

The self-control cohort (SCC) design differs from the SCCS and the CC: it considers all the exposed patients whether or not they have experienced the event of interest. In this design, incidence rate ratios correspond to the ratio of event incidence rates during/after *vs.* before the start of drug exposure. As for the CC, the SCC cannot handle time-varying confounders, except by stratification.^{40,49}

The sequence symmetry analysis (SSA) method

The basis of this method was introduced by Petri *et al.* in 1988,⁵⁰ and was conceptualized by Hallas in 1996.⁵¹ Its aim is to compare the sequence of the initiation of two drug exposures A et B within a given time-window, where drug exposure A is the drug exposure of interest and drug exposure B used as a surrogate for the potential adverse event. If drug exposure A induces the prescription of drug exposure B as a consequence of an ADR, the number of patients that initiated drug exposure A first and drug exposure B in second are expected to exceed the number of patients that initiated drug exposure B before drug exposure A.

This *crude sequence ratio* is, by essence, not affected by confounders that are stable over time, but sensitive to changes in prescribing trends. For instance, if reimbursements for drug exposure A increased during the study period while those for drug exposure B remained stable, this trend would, by itself, result in an excess of sequences where drug exposure A precedes drug exposure B; this could hamper the detection of a potential signal. Hallas proposed an adjustment for correcting such temporal trends by dividing the crude sequence ratio by the *null-effect sequence ratio*, which is the sequence ratio that would have been expected from the trends in drug use if drug exposures A and B were independent.⁵¹

Tsiropoulos *et al.* slightly modified the computation of the null-effect sequence ratio to account for shorter observation time windows between the initiations of the two studied drugs.⁵² The same authors also validated the use of hospitalization diagnoses instead of drug reimbursements for adverse event selection.⁵²

The sequential statistical testing approach

The group of sequential statistical testing methods aims to test sequentially (*e.g.* on a monthly basis) the null hypothesis – the event rate is higher among exposed patients compared to unexposed – on prospective cohort data, as it could be done in a routine signal detection activity. Each new analysis takes into account the number of new patients exposed and unexposed to the

drug of interest since the last analysis, and the increment in exposure time for patients already included in the previous analysis. A signal is raised if the test statistic exceeds a pre-defined critical value, which is chosen so that the overall type I error is maintained at $\alpha=0.05$ across the multiple tests to reduce the generation of false positives.

The maximized sequential probability ratio test (maxSPRT)

Brown *et al.* tested the maxSPRT, which was already implemented in vaccine safety monitoring.⁵³ This method consists in applying sequentially the log likelihood ratio (LLR) test statistic, which is computed using a large cohort of historical controls. Kulldorf *et al.* suggested to collect events simultaneously from exposed and unexposed patients to fit better situations in which the use of a cohort of historical controls is not suitable, as for example for signal detection of newly marketed drugs.⁵⁴ In the proposed approach, an exposure matching with a fixed matching ratio (1:M) is used to control for confounding. Cook *et al.* proposed a generalized LLR test statistic, which is computed considering all the patients instead of only those that experienced the event, as this provides a more reliable estimate when the event of interest becomes frequent.⁵⁵

The conditional sequential sampling procedure (CSSP)

CSSP was developed by Li *et al.*⁵⁶ because maxSPRT failed to handle chronic drug exposures.⁵⁵ In this approach, the population is first stratified in two groups depending on whether the persons are exposed or not. The two groups are stratified a second time according to the categories of each confounder considered in the analysis. The cumulative drug exposure and the number of events are then computed, within each stratum, since the previous analysis. The total number of adverse events only observed among the persons exposed up to the time analysis corresponds to the test statistic, and is compared to a critical value computed using a conditional sequential sampling procedure and corresponding to the number of events that would be expected to occur considering all the patients in each stratum.

The temporal association rules (TAR) approach

In the context of signal detection, TAR algorithms consider the following two rules: (i) the event must follow drug exposure, (ii) the event must occur during a pre-specified time-window (*i.e.* the period considered at risk). For a given drug, all potential events are mined sequentially, and a correlation score is computed using a measure of interestingness.

MUTARA/HUNT

Jin *et al.* proposed the MUTARA (mining the unexpected TARs given the antecedent) algorithm that incorporates a third rule specifying that the event must occur “unexpectedly”.⁵⁷ For each user of the drug of interest, a reference period is set before the start of drug exposure. If the event studied is observed in that particular period, the authors consider that it is expected to also find this event after the start of exposure. In that case, it is considered that the event has few chances to be an ADR; thus all its occurrences are excluded from the patient data. Computation of the correlation score is then performed in the filtered data.

As this measure of interestingness appeared to be prone to detect spurious signals due to protopathic or indication bias,⁵⁷ the authors incorporated a new metric corresponding to the ratio of the rank of the signal based on the correlation score calculated in the whole data to that calculated in the filtered data. The method was renamed “highlighting unexpected TARs negating TARs (HUNT)”.⁵⁸

Temporal Pattern Discovery (TPD)

Norén *et al.* implemented the temporal pattern discovery (TPD) method, which considers several control periods prior to the start of drug exposure in order to adjust for systematic variability in event rates over time.⁵⁹ These control periods consider both the same patient and another patient using a drug sharing similar indication with the drug of interest. As measure of interestingness, TPD uses the ratio of the expected-to-observed ratio for the time-at-risk period to that for the control period; this ratio is computed for each control period and the minimal value is then selected. To make them more robust against random variability when event counts become small, the ratios are transformed: (i) a constant is added both to the nominator and the denominator in order to pull the ratios toward a value of 1 (*i.e.* absence of association), (ii) a base 2 logarithm is applied to the transformed ratios to make the distribution more regular.⁵⁹

Fuzzy logic rule-based

An approach combining TAR algorithm with fuzzy logic was proposed by Ji *et al.* to add the degree of causality between the drug and the event in the TAR definition.^{60–62} A first individual score of causality is computed for each case of the drug-event association using fuzzy rules. This score takes into account: temporality, existence of other explanations, dechallenge, and rechallenge. For instance, the fuzzy rule *temporality* considers the temporal association as *likely*, *possible*, or *unlikely* depending on the duration between the start of the exposure and the event occurrence. Similarly, the fuzzy rule *dechallenge* concludes in *likely* if the patient is still alive after the discontinuation of the drug of interest. A score is attributed to each value of the fuzzy rules; for example, each *likely* value corresponds to a score of one. All the individual scores are combined to provide a global score of causality for each drug-event association, and then included in the computation of the measure of interestingness.

The supervised machine learning (SML) approach

The basis of the SML algorithms can basically be divided in two parts (Figure 1). The first consists in training a classifier (*e.g.* a random forest model) by using a reference set that includes drug-event associations a priori known as being related or not-related. For each association, a vector of pre-determined parameters corresponding to proxies for this association is extracted from the sample of data used for training. All the vectors constitute the input data of the classifier, which is programmed to select the best parameters that identify the true associations of the reference set by using a re-sampling method and an impurity criterion. The second part consists in extracting the selected parameters for each drug-event association screened from the sample of data used for testing, and to apply the trained classifier to predict those associations that could be new ADRs.

Reps *et al.* proposed a first SML version in which the parameters required for the random forest model classifier were six risk ratio values generated from six simple cohort studies.⁶³ Although these cohort studies used identical at-risk population and a fixed time-at-risk period, different control populations and control periods were considered. No statistical adjustment for controlling for confounders was used. Three additional parameters were included to indicate the deviation of the strength of the association when varying the setting control.

The same authors proposed another SML version, which included parameters inspired from Bradford-Hill's causality criteria to make the method less prone to detect spurious ADRs.⁶⁴ For each drug-event association screened, twenty-seven parameters were computed based on the age, sex of the patients, the drug dosage, and the number of co-medications: seventeen parameters referred to five of Bradford-Hill's criteria – strength, temporality, experimentation, biological gradient, specificity – while the other ten indicated the deviation of some of the previous parameters when varying the event definition according to the International Classification of Diseases, 10th revision (ICD-10).

The tree-based scan statistic method

The fundamental principle of the tree-based scan statistic method proposed by Kulldorff *et al.* is to map a tree according to the basis of the hierarchical structure of classifications used for coding events⁶⁵: *the root* corresponds to the broadest definition of a given event; *the nodes* correspond to the different sub-level definitions; *the leaves* correspond to the codes with the finest definitions; *the branches* link the three elements together (Figure 2a). For each leaf, the observed and the age and sex-adjusted expected number of exposed persons that experienced the selected event is computed. Then, all the possible samples of a given root-node-leaf event pathway are tested simultaneously using the LLR test statistic (Figure 2b). The method uses Monte-Carlo based p-values to formally adjust the p-values for multiple testing due to the many overlapping definitions of the events to maintain the overall type I error at $\alpha=0.05$.⁶⁶

Performance assessment

The performance for signal detection of the methods above presented are detailed in Table 2 and briefly discussed below.

The OMOP and EU-ADR collaborative projects mainly assessed the methods based on disproportionality analyses and traditional pharmacoepidemiological designs, and concluded that the former ones were less efficient, notably when compared to self-controlled designs, which achieved the best performance.^{40,41,43,44} They also compared the methods based on sequential statistical approach, which appeared to perform worse than a random signal detection.⁴⁰ The TPD method seemed to perform quite well,^{41,44} but the work of Reps *et al.* showed that the TAR algorithms performed as poorly as disproportionality based methods.⁶⁷ However, all these results should be considered with caution as the reference sets used for the computations suffered from several limitations such as their small size,^{40,43} the fact that some drug classes were too heterogeneous to be pooled (*e.g.* antibiotics),⁴⁰ or that adverse events were inadequately defined.^{41,44} More details about these methodological limitations can be found elsewhere.^{68–71}

Concerning SSA, it showed values of sensitivity and specificity suggesting that it performs as well as, or even better than, the self-controlled designs.⁷² Other studies provided information that strengthens the confidence in the generalization of the results of signal detection based on SSA in healthcare databases.^{73–76} A simulation study demonstrated that the SSA provided reliable effect estimates when one varied the prevalence of use and the trend of use of the drug implied in the signal,⁷⁴ while two other studies indicated that this method could produce similar effect estimates in healthcare databases covering larger and various populations.^{73,75} A more recent study even led to discover new safety signals, which appear biologically plausible, and are supported by the presence of few case reports (*e.g.* histamine antagonists and heart failure).⁷⁶

Reps *et al.* assessed separately the performance of the two SML versions in the THIN database, both providing values of performances that exceeded those of the self-controlled designs^{63,64}; even if they might have been inflated by the reference sets used. Indeed, for the version using the Bradford-Hill's criteria,⁶⁴ the authors built a reference set that included only 10% of true associations; such imbalance between true and false associations automatically increases the method's ability for prediction.⁷⁷ For the other SML version,⁶³ the reference set included as true associations commonly observed adverse events whatever the drug used (*e.g.* nausea), and events that are unlikely to be related to drugs as false associations (*e.g.* dog bite).

Unlike the other methods, the tree-based scan statistic method was not tested with a reference set, but it is noteworthy that one study applied this method to detect new safety signals in healthcare databases, and identified a signal that justified further investigation.⁶⁵

Conclusion

A wide range of data-mining methods has been explored for safety signal detection in healthcare databases. Methods currently used in pharmacovigilance – *e.g.* disproportionality analyses – or in pharmacoepidemiology – *e.g.* traditional study designs combined with statistical tools for controlling for confounding – have been adapted and tested. More specifically, the availability of large amount of longitudinal data provided the opportunity to develop dedicated methods such as SSA or sequential statistical testing methods. This new opportunity for signal detection in pharmacovigilance research has also attracted the attention on data mining methods used in other scientific fields such as artificial intelligence, and gave birth to methods based on TAR algorithms, the SML approach, and the tree-based scan statistic. Although numerous studies attempted to assess the performance of these methods, consensus about the best approach to use is far from being reached.

Expert opinion

Comparing the retrieved data mining methods described is difficult, as their performance was evaluated using different reference standards. For instance, to identify events of interest, OMOP developed an algorithm based on ICD-9 diagnostic hospitalization codes, and/or diagnostic or therapeutic procedure codes, and/or laboratory results²⁷; conversely, AsPEN considered drug use as a surrogate for adverse events identification.⁷⁵ Nonetheless, from the performance assessments, the self-controlled designs, the SSA, and the SML approach seem the most interesting candidates for safety signal detection in healthcare databases. The two former approaches provided a slightly lower performance for safety signal detection than the latter approach, but it is noteworthy that they were assessed much more intensively. The self-controlled designs^{39–45,47–49} and the SSA^{50–52,72–76} have been assessed using different healthcare databases, both empirically and through simulation studies. By contrast, the two version of the SML approach have been studied once and using one healthcare database.^{63,64} The evidence supporting the performance of the self-controlled designs and SSA appears therefore much more reliable.

Nevertheless, stating about the best method to use between these three should look beyond the only statistical characteristics by considering pragmatic aspects. In the perspective of routine signal detection, the choice of what methods to use should be based on the three following questions:

- Does the method achieve the goals expected for signal detection?
- Is the method understandable (*e.g.* principle, meaning of the results) by stakeholders?
- Does the method provide a guidance to help stakeholders to handle the massive amount of detected signals expected in certain situations?

Does the method achieve the goals expected for signal detection?

By definition, signal detection consists in screening all drug-event associations recorded in a database, without *a priori* assumptions regarding their potential relationship, in order to highlight those that could be considered as true associations, *i.e.* signals with a special interest to those that are unexpected ADRs (in nature or in frequency).⁷⁸ In contrast with the SSA and the SML approaches, the self-controlled designs, and more generally the traditional pharmacoepidemiological designs, were originally developed to assess specific drug-event associations, with settings (*e.g.* time-at-risk period) tuned to the knowledge about this association. An application to a large-scale screening considering all possible types of drug-event associations will probably not appear soon, especially as this would imply to override some assumptions required when applying the self-controlled designs such as the event needs to be recurrent, and its occurrences must be independent.⁷⁹

Is the method understandable by stakeholders?

All signal detection methods were designed to be highly sensitive, in the sense that the thresholds for detection are set low in order to avoid missing a real drug safety concern. Once a signal is detected, its assessment is crucial and is generally made by persons qualified in pharmacovigilance, pharmacoepidemiology, by clinicians, or decision-maker with a medical background, but seldom by statisticians. Therefore, to be able to adequately decide which signals should be further investigated, a prerequisite is that these stakeholders understand at least the basic principles of the method which generated them. In that perspective, the SML approach, which is based upon complex statistical concepts, has good chance to be viewed as a “black box”. The results provided could thus have a lower acceptability compared to self-controlled designs, which are well-known methods, and to the SSA, the principle of which is straightforward to understand.

Does the method provide a guidance to help stakeholders handle the massive amount of signals expected in certain situations?

Although signal detection is not yet performed routinely in healthcare databases, in that context, thousands of signals would be reasonably expected, which would inevitably congest and slow down the signal strengthening and decision-making processes. For instance, Reps *et al.* detected up to 67,000 signals with MUTARA.⁶⁷ To handle this tremendous amount of signals, stakeholders should be guided in determining what signals are worthy of further investigation. From this point of view, one may assume that methods providing a risk estimate for each drug-event association are more appealing, than those providing probabilities of association. Indeed, only the former quantify the potential strength of the association, which is probably the most relevant information to consider for decision-making. Considering this criterion, the SML approach could be considered less appropriate for routine safety signal detection in healthcare databases.

Conclusion

When combining the three aspects discussed above, the SSA appears to be the most suitable method for signal detection in healthcare databases. It is dedicated to longitudinal data and developed for large-scale and standardized applications. Its simple and understandable concept allows non-statisticians to grasp it rapidly, and to be confident in the results provided. It includes self-controlled analyses, which are likely to reduce the detection of false positives. It is of course plagued by some limitations. The SSA is *per se* unable to prevent the detection of spurious signals related to protopathic or indication biases, a limitation inherent to signal detection in longitudinal data, but solutions to discard these signals have been developed. For instance, Avillach *et al.* implemented a method able to retrieve well-established drug-event associations from the Medline database.⁸⁰ The comparison of these associations with the signals detected could rule out spurious signals related to protopathic or indication biases. As many drugs tend to be used in specific sequences when diseases progress, the SSA could lead to flag up some fallacious associations. The adjustment of the sequence symmetry estimations for trend prescribing over time is likely to minimize this issue, even if not fully cancelling its effects. Likewise, medical events that affect the likelihood of future prescriptions of the drug can bias the sequence symmetry estimation towards the identification of a risk. This issue should not be perceived as a matter of concern, as it will not impact sensitivity. Anyhow, a careful clinical reviewing of the detected signal is absolutely needed to take full advantage of automated safety signal detection. The inability of the SSA to capture “death” event should not be seen as a major limitation, as it can assess other risks (hospitalization or other hard outcomes⁷⁶), which provide valuable information from the public health perspective.

Perspectives

Signal detection from healthcare database is already possible, but is not yet used for routine surveillance of drug safety. In this perspective, a further challenge will be represented by methods helping for signal management, as developing complementary methods for signal prioritization. These could be based on criteria usually considered as relevant during the decision making process. Healthcare databases could provide automatically the potential public health impact of signals through information such as incidence of drug use or the incidence of events, which cannot be provided by SR, and that could help in selecting signals justifying a more thorough evaluation. Such a prioritization method is thus crucial to imagine routine safety signal detection activities.

References

1. Moore N. The past, present and perhaps future of pharmacovigilance: homage to Folke Sjoqvist. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(S1):33–41.
2. Hauben M, Norén GN. A decade of data mining and still counting. *Drug Saf*. 2010;33(7):527–534.
3. Almenoff JS, Pattishall EN, Gibbs TG, DuMouchel W, Evans SJW, Yuen N. Novel statistical tools for monitoring the safety of marketed drugs. *Clin Pharmacol Ther*. 2007;82(2):157–66.
4. Bégaud B, Moride Y, Tubert-Bitter P, Chaslerie A, Haramburu F. False-positives in spontaneous reporting: should we worry about them? *Br J Clin Pharmacol*. 1994;38(5):401–404.
5. Olivier P, Montastruc J-L. The nature of the scientific evidence leading to drug withdrawals for pharmacovigilance reasons in France. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006;15(11):808–12.
6. Paludetto M-N, Olivier-Abbal P, Montastruc J-L. Is spontaneous reporting always the most important information supporting drug withdrawals for pharmacovigilance reasons in France? *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012;21(12):1289–94.
7. Bégaud B, Martin K, Haramburu F, Moore N. Rates of spontaneous reporting of adverse drug reactions in France. *JAMA*. 2002;288(13):1588.
8. Moride Y, Haramburu F, Requejo AA, Bégaud B. Under-reporting of adverse drug reactions in general practice. *Br J Clin Pharmacol*. 1997;43(2):177–181.
9. Pariente A, Gregoire F, Fourrier-Reglat A, Haramburu F, Moore N. Impact of safety alerts on measures of disproportionality in spontaneous reporting databases the notoriety bias. *Drug Saf*. 2007;30(10):891–898.
10. Hartnell NR, Wilson JP. Replication of the Weber effect using postmarketing adverse event reports voluntarily submitted to the United States Food and Drug Administration. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*. 2004;24(6):743–749.
11. Johnstone J, Nerenberg K, Loeb M. Meta-analysis: proton pump inhibitor use and the risk of community-acquired pneumonia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Mar 4;31(11):1165–77.
12. Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, Ugarte-Gil C, Drummond MB, Crowell TA. Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. *Plos One*. 2015;10(6):e0128004.
13. Avorn J. Evaluating drug effects in the post-vioxx world: there must be a better way. *Circulation*. 2006;113(18):2173–6.
14. Topol EJ. Failing the public health—rofecoxib, Merck, and the FDA. *N Engl J Med*. 2004;351(17):1707–1709.
15. Fontanarosa PB. Postmarketing surveillance—lack of vigilance, lack of trust. *JAMA*. 2004;292(21):2647.
16. Arnaud M, Salvo F, Ahmed I, Robinson P, Moore N, Bégaud B, et al. A method for the minimization of competition bias in signal detection from spontaneous reporting databases. *Drug Saf*. 2016;39(3):251–60.
17. Ahmed I, Pariente A, Tubert-Bitter P. Class-imbalanced subsampling lasso algorithm for discovering adverse drug reactions. *Stat Methods Med Res*. 2016; published online 25 april 2016, doi: 10.1177/0962280216643116.
18. Juhlin K, Ye X, Star K, Norén GN. Outlier removal to uncover patterns in adverse drug reaction surveillance - a simple unmasking strategy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22(10):1119-29.

19. Maignen F, Hauben M, Hung E, Holle LV, Dogne J-M. A conceptual approach to the masking effect of measures of disproportionality. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014;23(2):208–17.
20. Schneeweiss S, Avorn J. A review of uses of health care utilization databases for epidemiologic research on therapeutics. *J Clin Epidemiol.* 2005;58(4):323–37.
21. Norén GN, Hopstadius J, Bate A, Edwards IR. Safety surveillance of longitudinal databases: methodological considerations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011;20(7):714–7.
22. Trifirò G, Fourrier-Reglat A, Sturkenboom MC, Diaz Acedo C, Van Der Lei J, Díaz Acedo C. The EU-ADR project: preliminary results and perspective. *Stud Health Technol Inf.* 2009;148:43–49.
23. Wisniewski AFZ, Bate A, Bousquet C, Brueckner A, Candore G, Juhlin K, et al. Good signal detection practices: evidence from IMI PROTECT. *Drug Saf.* 2016;39(6):469–90.
24. Platt R, Carnahan RM, Brown JS, Chrischilles E, Curtis LH, Hennessy S, et al. The U.S. Food and Drug Administration's Mini-Sentinel program: status and direction. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012;21:1–8.
25. U.S. Food and Drug Administration. Mini-Sentinel. 2014. Available at: <http://www.mini-sentinel.org> [Last accessed 13 December 2016]
26. Stang PE, Ryan PB, Racoosin JA, Overhage JM, Hartzema AG, Reich C, et al. Advancing the science for active surveillance: rationale and design for the Observational Medical Outcomes Partnership. *Ann Intern Med.* 2010;153(9):600–606.
27. Observational Medical Outcomes Partnership. Available at: <http://omop.org> [Last accessed 13 December 2016]
28. AsPEN collaborators, Andersen M, Bergman U, Choi N-K, Gerhard T, Huang C, et al. The Asian Pharmacoepidemiology Network (AsPEN): promoting multi-national collaboration for pharmacoepidemiologic research in Asia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013;22(7):700–4.
29. Asian Pharmacoepidemiological Network. Available at: <http://aspennet.asia/index.html> [Last accessed 13 December 2016]
30. Dumouchel W. Bayesian data mining in large frequency tables, with an application to the FDA spontaneous reporting system. *Am Stat.* 1999 Aug;53(3):177–90.
31. Bate A, Lindquist M, Edwards IR, Olsson S, Orre R, Lansner A, et al. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. *Eur J Clin Pharmacol.* 1998;54(4):315–321.
32. Moore N, Kreft-Jais C, Haramburu F, Noblet C, Andrejak M, Ollagnier M, et al. Reports of hypoglycaemia associated with the use of ACE inhibitors and other drugs: a case/non-case study in the French pharmacovigilance system database. *Br J Clin Pharmacol.* 1997 Nov;44(5):513–8.
33. Evans SJW, Waller PC, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2001;10(6):483–6.
34. Curtis JR, Cheng H, Delzell E, Fram D, Kilgore M, Saag K, et al. Adaptation of bayesian data mining algorithms to longitudinal claims data: coxib safety as an example. *Med Care.* 2008;46(9):969–75.
35. Choi N-K, Chang Y, Choi YK, Hahn S, Park B-J. Signal detection of rosuvastatin compared to other statins: data-mining study using national health insurance claims database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010;19(3):238–46.

36. Choi N-K, Chang Y, Kim J-Y, Choi Y-K, Park B-J. Comparison and validation of data-mining indices for signal detection: using the Korean national health insurance claims database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011;20(12):1278–86.
37. Kim J, Kim M, Ha J-H, Jang J, Hwang M, Lee BK, et al. Signal detection of methylphenidate by comparing a spontaneous reporting database with a claims database. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2011;61(2):154–60.
38. Zorych I, Madigan D, Ryan P, Bate A. Disproportionality methods for pharmacovigilance in longitudinal observational databases. *Stat Methods Med Res.* 2013;22(1):39–56.
39. Schuemie MJ. Methods for drug safety signal detection in longitudinal observational databases: LGPS and LEOPARD. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011;20(3):292–9.
40. Murphy SN, Castro V, Colecchi J, Dubey A, Gainer V, Herrick C, et al. Partners healthcare OMOP study report. 2011. Available at: <http://omop.org>. [Last accessed 13 December 2016]
41. Ryan PB, Stang PE, Overhage JM, Suchard MA, Hartzema AG, DuMouchel W, et al. A comparison of the empirical performance of methods for a risk identification system. *Drug Saf.* 2013;36(S1):143–58.
42. Ryan PB, Schuemie MJ. Evaluating performance of risk identification methods through a large-scale simulation of observational data. *Drug Saf.* 2013;36(S1):171–80.
43. Schuemie MJ, Coloma PM, Straatman H, Herings RM, Trifirò G, Matthews JN, et al. Using electronic health care records for drug safety signal detection: a comparative evaluation of statistical methods. *Med Care.* 2012;50(10):890–897.
44. Schuemie MJ, Gini R, Coloma PM, Straatman H, Herings RMC, Pedersen L, et al. Replication of the OMOP experiment in Europe: evaluating methods for risk identification in electronic health record databases. *Drug Saf.* 2013;36(S1):159–69.
45. Ryan PB, Schuemie MJ, Gruber S, Zorych I, Madigan D. Empirical performance of a new user cohort method: lessons for developing a risk identification and analysis system. *Drug Saf.* 2013;36(S1):59–72.
46. Tibshirani R. Regression shrinkage and selection via the Lasso. *J R Stat Soc Ser B Methodol.* 1996;58(1):267–88.
47. Madigan D, Schuemie MJ, Ryan PB. Empirical performance of the case–control method: lessons for developing a risk identification and analysis system. *Drug Saf.* 2013;36(S1):73–82.
48. Suchard MA, Zorych I, Simpson SE, Schuemie MJ, Ryan PB, Madigan D. Empirical performance of the self-controlled case series design: lessons for developing a risk identification and analysis system. *Drug Saf.* 2013;36(S1):83–93.
49. Ryan PB, Schuemie MJ, Madigan D. Empirical performance of a self-controlled cohort method: lessons for developing a risk identification and analysis system. *Drug Saf.* 2013;36(S1):95–106.
50. Petri H, De Vet HCW, Naus J, Urquhart J. Prescription sequence analysis: a new and fast method for assessing certain adverse reactions of prescription drugs in large populations. *Stat Med.* 1988;7(11):1171–1175.
51. Hallas J. Evidence of depression provoked by cardiovascular medication: a prescription sequence symmetry analysis. *Epidemiology.* 1996;7(5):478–84.
52. Tsiropoulos I, Andersen M, Hallas J. Adverse events with use of antiepileptic drugs: a prescription and event symmetry analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009;18(6):483–91.

53. Brown JS, Kulldorff M, Chan KA, Davis RL, Graham D, Pettus PT, et al. Early detection of adverse drug events within population-based health networks: application of sequential testing methods. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007;16(12):1275–84.
54. Kulldorff M, Davis RL, Kolczak† M, Lewis E, Lieu T, Platt R. A maximized sequential probability ratio test for drug and vaccine safety surveillance. *Seq Anal.* 2011;30(1):58–78.
55. Cook AJ, Tiwari RC, Wellman RD, Heckbert SR, Li L, Heagerty P, et al. Statistical approaches to group sequential monitoring of postmarket safety surveillance data: current state of the art for use in the Mini-Sentinel pilot. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012;21:72–81.
56. Li L. A conditional sequential sampling procedure for drug safety surveillance. *Stat Med.* 2009;28(25):3124–38.
57. Jin H, Chen J, Kelman C, He H, McAullay D, O’Keefe CM. Mining unexpected associations for signalling potential adverse drug reactions from administrative health databases. Ng W-K, Kitsuregawa M, Li J, Chang K, editors. *Adv Knowl Discov Data Min.* 2006;3918:867–76.
58. Jin H, Chen J, He H, Kelman C, McAullay D, O’Keefe CM. Signaling potential adverse drug reactions from administrative health databases. *IEEE Trans Knowl Data Eng.* 2010;22(6):839–53.
59. Norén GN, Hopstadius J, Bate A, Star K, Edwards IR. Temporal pattern discovery in longitudinal electronic patient records. *Data Min Knowl Discov.* 2010;20(3):361–87.
60. Ji Y, Massanari RM, Ager J, Yen J, Miller RE, Ying H. A fuzzy logic-based computational recognition-primed decision model. *Inf Sci.* 2007;177(20):4338–53.
61. Ji Y, Ying H, Dews P, Mansour A, Tran J, Miller RE, et al. A potential causal association mining algorithm for screening adverse drug reactions in postmarketing surveillance. *IEEE Trans Inf Technol Biomed.* 2011;15(3):428–37.
62. Ji Y, Ying H, Tran J, Dews P, Mansour A, Michael Massanari R. A method for mining infrequent causal associations and its application in finding adverse drug reaction signal pairs. *IEEE Trans Knowl Data Eng.* 2013;25(4):721–33.
63. Reps JM, Garibaldi JM, Aickelin U, Soria D, Gibson JE, Hubbard RB. Signalling paediatric side effects using an ensemble of simple study designs. *Drug Saf.* 2014;37(3):163–70.
64. Reps JM, Garibaldi JM, Aickelin U, Gibson JE, Hubbard RB. A supervised adverse drug reaction signalling framework imitating Bradford Hill’s causality considerations. *J Biomed Inform.* 2015;56:356–68.
65. Kulldorff M, Dashevsky I, Avery TR, Chan AK, Davis RL, Graham D, et al. Drug safety data mining with a tree-based scan statistic. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013;22(5):517–23.
66. Kulldorff M, Fang Z, Walsh SJ. A tree-based scan statistic for database disease surveillance. *Biometrics.* 2003;59(2):323–331.
67. Reps JM, Garibaldi JM, Aickelin U, Soria D, Gibson J, Hubbard R. Comparison of algorithms that detect drug side effects using electronic healthcare databases. *Soft Comput.* 2013;17(12):2381–97.
68. Gruber S, Chakravarty A, Heckbert SR, Levenson M, Martin D, Nelson JC, et al. Design and analysis choices for safety surveillance evaluations need to be tuned to the specifics of the hypothesized drug-outcome association. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016;25:973–81.
69. Gagne JJ, Schneeweiss S. Comment on “Empirical assessment of methods for risk identification in healthcare data: results from the experiments of the Observational Medical Outcomes Partnership.” *Stat Med.* 2013;32(6):1073–4.

70. Hennessy S, Leonard CE. Comment on: “Desideratum for evidence-based epidemiology.” *Drug Saf.* 2015;38(1):101–3.
71. Hansen RA, Gray MD, Fox BI, Hollingsworth JC, Gao J, Zeng P. How well do various health outcome definitions identify appropriate cases in observational studies? *Drug Saf.* 2013;36(S1):27–32.
72. Wahab IA, Pratt NL, Wiese MD, Kalisch LM, Roughead EE. The validity of sequence symmetry analysis (SSA) for adverse drug reaction signal detection. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013;22(5):496–502.
73. Pratt NL, Ilomäki J, Raymond C, Roughead EE. The performance of sequence symmetry analysis as a tool for post-market surveillance of newly marketed medicines: a simulation study. *BMC Med Res Methodol.* 2014;14(1):1.
74. Pratt N, Andersen M, Bergman U, Choi N-K, Gerhard T, Huang C, et al. Multi-country rapid adverse drug event assessment: the Asian Pharmacoepidemiology Network (AsPEN) antipsychotic and acute hyperglycaemia study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013;22:915–24.
75. Pratt N, Chan EW, Choi N-K, Kimura M, Kimura T, Kubota K, et al. Prescription sequence symmetry analysis: assessing risk, temporality, and consistency for adverse drug reactions across datasets in five countries. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2015;24(8):858–64.
76. Wahab IA, Pratt NL, Ellett LK, Roughead EE. Sequence symmetry analysis as a signal detection tool for potential heart failure adverse events in an administrative claims database. *Drug Saf.* 2016;39(4):347–54.
77. Blagus R, Lusa L. Class prediction for high-dimensional class-imbalanced data. *BMC Bioinformatics.* 2010;11(1):523.
78. The Uppsala Monitoring Centre. Practical Pharmacovigilance. Signal definition. 2013. Available at: <http://www.who-umc.org> [Last accessed 13 December 2016]
79. Whitaker HJ, Paddy Farrington C, Spiessens B, Musonda P. Tutorial in biostatistics: the self-controlled case series method. *Stat Med.* 2006;25(10):1768–1797.
80. Avillach P, Dufour J-C, Diallo G, Salvo F, Joubert M, Thiessard F, et al. Design and validation of an automated method to detect known adverse drug reactions in MEDLINE: a contribution from the EU–ADR project. *J Am Med Inform Assoc.* 2013;20(3):446–452.
81. Ryan PB, Schuemie MJ, Welebob E, Duke J, Valentine S, Hartzema AG. Defining a reference set to support methodological research in drug safety. *Drug Saf.* 2013;36(S1):33–47.
82. Coloma PM, Avillach P, Salvo F, Schuemie MJ, Ferrajolo C, Pariente A, et al. A reference standard for evaluation of methods for drug safety signal detection using electronic healthcare record databases. *Drug Saf.* 2013;36(1):13–23.

Table 1 Strengths and limitations of the methods tested for safety signal detection on healthcare databases

Method	Strengths	Limitations
Disproportionality analysis		
SR-like methods ³⁸	Easy to implement	Does not provide risk estimates
	Can incorporate shrinkage for preventing detecting some spurious signals related to very rare events	Loss of information due to aggregated data Unable to handle numerous confounders Sensitive to protopathic and indication biases
LGPS-LEOPARD ⁴³	Provides risk estimates	Loss of information due to aggregated data
	Easy to implement	Unable to handle numerous confounders
	Uses shrinkage for preventing detecting spurious some signals related to very rare events	Sensitive to protopathic and indication biases (theoretically addressed when associated with the LEOPARD method)
Traditional pharmacoepidemiological designs		
New user cohort design ⁴⁵	Provides risk estimates	Needs very large dataset to have enough power to detect signals related to rare events
	Allows controlling for high dimensional confounding	Difficulties to determine the settings as these are not supposed to be standardized for all the drug-event associations screened
Matched case-control design ⁴⁷	Provides risk estimates	Needs very large dataset to have enough power to detect signals related to rare events
	Allows controlling for some confounders thanks to matching and nesting	Does not control for numerous confounders Difficulties to determine the settings as these are not supposed to be standardized for all the drug-event associations
SCCS design ⁴⁸	Provides risk estimates	Theoretically inappropriate for chronic drug use and for non-recurrent events
	Robust to confounders that are stable over time	Difficulties to determine the settings as these are not supposed to be standardized for all the drug-event associations
	Allows controlling for high dimensional time-varying confounding	Sensitive to protopathic and indication biases

Table 1 (continued)

Method	Strengths	Limitations
Traditional pharmacoepidemiological designs		
CC design ⁴⁰	Provides risk estimates Robust to confounders that are stable over time	Theoretically inappropriate for chronic drug use and for non-recurrent events Does not address time-varying confounding Difficulties to determine the settings as these are not supposed to be standardized for all the drug-event associations Sensitive to protopathic and indication biases
SCC design ⁴⁹	Provides risk estimates Robust to confounders that are stable over time	Theoretically inappropriate for chronic drug use and for non-recurrent events Does not address time-varying confounding Difficulties to determine the settings as these are not supposed to be standardized for all the drug-event associations Sensitive to protopathic and indication biases Inapplicable for death
Sequence symmetry analysis⁵¹		
	Provides risk estimates Robust towards confounders that are stable over time Easy to understand and to implement	Sensitive to protopathic and indication biases Does not address time-varying confounding Inapplicable for death
Sequential statistical testing		
MaxSPRT ^{53,54}	Maintains type I error at 0.05 across multiple testing	Does not provide risk estimates Loss of information due to aggregated data Inappropriate for chronic exposure and for very rare events Loses information when using matching, otherwise requires large historical data Sensitive to protopathic and indication biases Computational load

Table 1 (continued)

Method	Strengths	Limitations
Sequential statistical testing		
CSSP ⁵⁶	Maintains type I error at 0.05 across multiple testing Works well for rare events	Does not provide risk estimates Unable to handle numerous confounders Sensitive to protopathic and indication biases Difficulties to maintain type I error at 0.05 across multiple testing when there are many strata Computational heaviness
Temporal association rule		
MUTARA / HUNT ^{57,58}	Incorporates a filter that prevents detecting expected signals	Does not provide risk estimates Sensitive to protopathic and indication biases Does not have a natural threshold for discriminating positive to negative signals Inapplicable for death
TPD ⁵⁹	Robust to confounders that are stable over time Calibrated for systematic differences between time-at-risk and control periods Uses shrinkage for preventing detecting some spurious signals related to very rare events	Does not provide risk estimates Difficulties to address time-varying confounding Inapplicable for death
Fuzzy logic ⁶⁰	Based on imputability criteria for signal detection	Does not provide risk estimates Difficulties to define the imputability criteria for an automated use Sensitive to protopathic and indication biases Does not have a natural threshold for discriminating positive to negative signals

Table 1 (continued)

Method	Strengths	Limitations
Supervised machine learning^{63,64}		
	Based on Bradford-Hill's causality criteria that make the method more robust to the detection of false positive signals	Does not provide risk estimates Needs both large data and a large reference set for training efficiently the random forest model
	Performance for signal detection should improve with increased data	Needs to set up one random forest model per drug screened Sensitive to protopathic and indication biases Computational load
Tree-based scan statistic⁶⁵		
	Maintains type I error at 0.05 across multiple testing	Does not provide risk estimates Unable to handle confounders
	Tests simultaneously different event definitions	Sensitive to protopathic and indication biases Inapplicable for the death event

SR: spontaneous report; LGPS: longitudinal gamma poisson shrinker; LEOPARD: longitudinal evaluation of observational profiles of adverse events related to drugs; SCCS: self-controlled case series; CC: case-crossover; SCC: self-controlled cohort; maxSPRT: maximized sequential probability ratio test; CSSP: conditional sequential sampling procedure; TAR: temporal association rules; MUTARA: mining the unexpected TARs given the antecedent; HUNT: highlighting TARs negating TARs; TPD: temporal pattern discovery

Table 2 Performance for safety signal detection

Study	Main settings used for the performance assessment	Results
Murphy et al. ⁴⁰	<p><i>Data source:</i> 6 private claims databases and 4 private electronic healthcare records databases covering a population of 190 million persons living in the United States</p> <p><i>Reference set:</i> 9 positive and 44 negative controls, covering:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Exposure:</i> angiotensin-converting-enzyme inhibitors, amphotericin B, antibiotics, antiepileptics, benzodiazepines, beta-blockers, bisphosphonates, tricyclic antidepressants, typical antipsychotics, warfarin - <i>Events:</i> angioedema, aplastic anemia, acute liver injury, bleeding, myocardial infarction, hip fracture, mortality after myocardial infarction, renal failure, gastrointestinal ulcer hospitalization <p><i>Main performance criteria:</i> area under the receiver operating characteristics curve (AUC)</p>	<p><i>SR-like:</i> 0.63</p> <p><i>New user design:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Weighted Cox model:</i> 0.47 - <i>HDPS:</i> 0.68 - <i>Bayesian regression model:</i> 0.64 <p><i>Matched case-control design:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Classical:</i> 0.61 - <i>Multi-set estimations:</i> 0.57 <p><i>Self-controlled design:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>SCCS:</i> 0.57 - <i>CC:</i> 0.61 - <i>SCC:</i> 0.53 - <i>MaxSPRT:</i> 0.23 - <i>CSSP:</i> 0.38 - <i>TPD:</i> 0.65
Ryan et al. ⁴¹	<p><i>Data source:</i> 4 private claims databases and 1 private electronic healthcare records database covering a population of 74 million persons living in the United States</p> <p><i>Reference set:</i> 165 positive ADRs and 234 negative controls:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Exposure:</i> 183 drugs, more details in ⁸¹ - <i>Events:</i> acute liver injury, acute myocardial infarction, acute kidney injury, upper gastrointestinal bleeding <p><i>Main performance criteria:</i> AUC</p>	<p><i>SR-like:</i> 0.53</p> <p><i>LGPS-LEOPARD:</i> 0.58</p> <p><i>New user design (HDPS):</i> 0.54</p> <p><i>Classical matched case-control design:</i> 0.69</p> <p><i>SCCS:</i> 0.71</p> <p><i>SCC:</i> 0.81</p> <p><i>TPD:</i> 0.75</p>

Table 2 (continued)

Study	Main settings used for the performance assessment	Results
Schuemie <i>et al.</i>⁴⁴	<p><i>Data source:</i> 3 public claims databases and 3 electronic healthcare records databases covering a population of 11 million persons living in Italy, Netherlands, or Denmark</p> <p><i>Reference set:</i> 165 positive ADRs and 234 negative controls:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Exposure:</i> 183 drugs, more details in ⁸² - <i>Events:</i> acute liver injury, acute myocardial infarction, acute kidney injury, upper gastrointestinal bleeding <p><i>Main performance criteria:</i> AUC</p>	<p><i>SR-like:</i> 0.60</p> <p><i>LGPS-LEOPARD:</i> 0.59</p> <p><i>New user design (HDPS):</i> 0.61</p> <p><i>Classical matched case-control design</i> 0.59</p> <p><i>SCCS:</i> 0.67</p> <p><i>SCC:</i> 0.75</p> <p><i>TPD:</i> 0.67</p>
Reps <i>et al.</i>⁶⁷	<p><i>Data source:</i> the THIN electronic healthcare records covering a population of 11 million persons living in the United Kingdom</p> <p><i>Reference set:</i> NA</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Exposure:</i> drugs belonging to the following drug classes: non-steroidal anti-inflammatory drugs, tricyclic antidepressants, penicillins, quinolones, calcium channel blocker drugs, and sulfonylureas - <i>Events:</i> all ICD-9 codes - <i>Validation of drug-event pairs:</i> ADRs listed or not in the British National Formulary <p><i>Main performance criteria:</i> AUC</p>	<p><i>SR-like:</i> 0.55</p> <p><i>TPD:</i> 0.57</p> <p><i>MUTARA:</i> 0.60</p> <p><i>HUNT:</i> 0.57</p>
Reps <i>et al.</i>⁶³	<p><i>Data source:</i> the THIN electronic healthcare database covering a population of 11 million persons living in the United Kingdom</p> <p><i>Reference set:</i> 64 positive ADRs and 141 negative ADRs</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Exposure:</i> three drugs belonging to the penicillin drug class - <i>Events:</i> NA <p><i>Main performance criteria:</i> AUC</p>	<p><i>SML using an ensemble of simple studies:</i> 0.81</p>

Table 2 (continued)

Study	Main settings used for the performance assessment	Results
Reps et al. ⁶⁴	<p><i>Data source:</i> the THIN database covering a population of 11 million persons living in the United Kingdom</p> <p><i>Reference set:</i> 405 positive ADRs and 3,844 negative controls</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Exposure:</i> : angiotensin-converting-enzyme inhibitors, amphotericin B, antibiotics, antiepileptics, benzodiazepines, beta-blockers, bisphosphonates, tricyclic antidepressants, typical antipsychotics, warfarin - <i>Events:</i> events possibly related to angioedema, aplastic anemia, acute liver injury, bleeding, myocardial infarction, hip fracture, mortality after myocardial infarction, renal failure, gastrointestinal ulcer hospitalization <p><i>Main performance criteria:</i> AUC</p>	<i>SML using the Bradford-Hill's criteria:</i> 0.86
Wahab et al. ⁷²	<p><i>Data source:</i> the DVA public claims database covering a population of 250.000 persons living in Australia</p> <p><i>Reference set:</i> 44 positive ADRs and 121 negative controls</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Exposure:</i> perindopril, ramipril, irbesartan, amlodipine, carvedilol, metformin, strontium ranelate, rabeprazole, risperidone, donepezil, raloxifene, tramadol, meloxicam, celecoxib, venlafaxine, citalopram, mirtazapine, escitalopram, sertraline - <i>Events:</i> 28 events, more details in ⁷² <p><i>Main performance criteria:</i> sensitivity (Se), specificity (Sp), positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV)</p>	SSA: Se=61%; Sp=93%; PPV=77%; NPV=87%

SR: spontaneous report; HDPS: high dimensional propensity score; SCCS: self-controlled case series; CC: case-crossover; SCC: self-controlled cohort; maxSPRT: maximized sequential probability ratio test; CSSP: conditional sequential sampling procedure; TPD: temporal pattern discovery; LGPS: longitudinal gamma poisson shrinker; LEOPARD: longitudinal evaluation of observational profiles of adverse events related to drugs; TAR: temporal association rules; MUTARA: mining the unexpected TARs given the antecedent; HUNT: highlighting TARs negating TARs; SML: supervised machine learning; SSA: sequence symmetry analysis

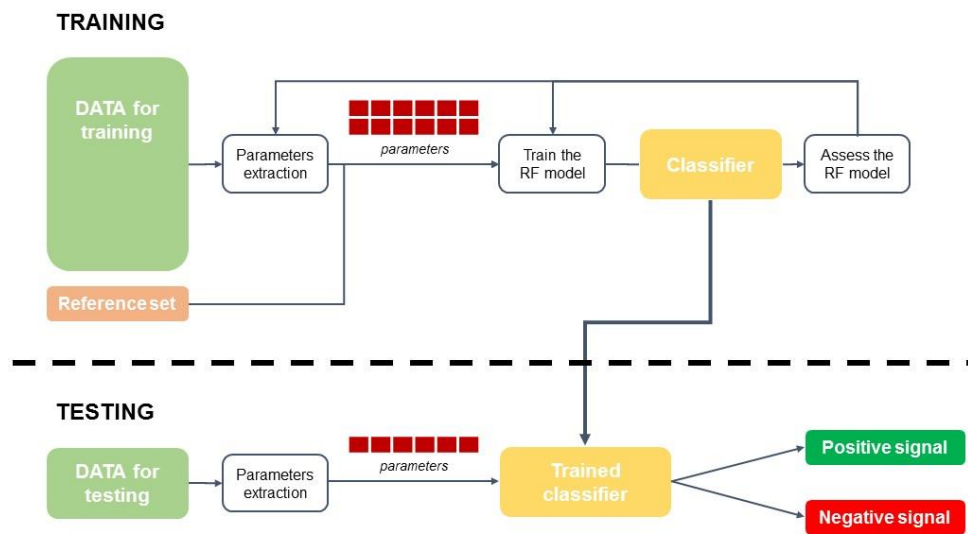


Figure 1 Basis of the supervised machine learning algorithms

The first part consists of training a classifier by using a reference set that includes drug-event associations known to be related or unrelated. For each association, a vector of pre-determined parameters, which correspond to proxies of the association, is extracted from the sample of data used for training. All the vectors constitute the input data of the classifier, which is trained using a re-sampling method and an impurity criterion to select the parameters that provide the best ability for the correct identification of the associations included in the reference dataset. The second part consists to extract from the sample of data used for testing the selected parameters for each possible drug-event association, and to then apply the trained classifier to identify those associations that could be new adverse drug reactions.

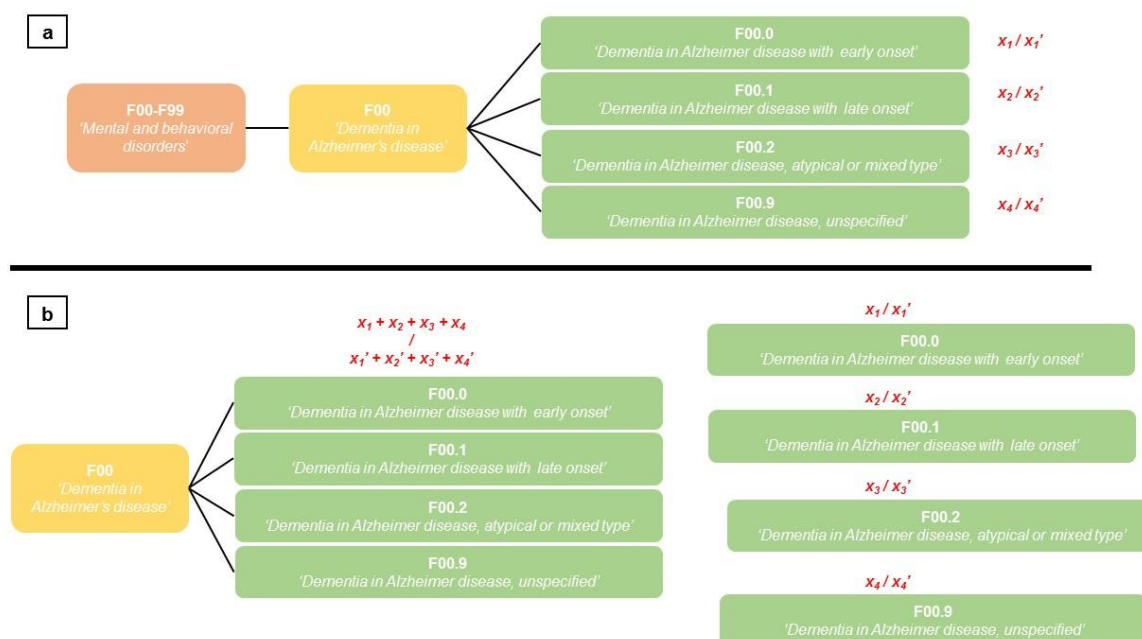


Figure 2 Example of application of the tree-based scan method to the Alzheimer's disease

The root is in brown; the node in yellow; the leaves in green; the branches in solid black lines;

X_1, X_2, X_3, X_4 correspond to the observed numbers of patients that experienced the event;

X_1', X_2', X_3', X_4' correspond to the expected numbers of patients that should have experienced the event.

The basis of tree-based scan method is to map the international classification of diseases, 10th revision on the model of a tree. The part of that tree related to the Alzheimer's disease is drawn here: the root corresponds to the broadest definition of this disease; the nodes correspond to the different sub-level definitions; the leaves correspond to the most specific diagnoses related to this disease; and the branches link the three elements together (Figure 2a).

All the associations between a given drug exposure and each potential element of the tree are tested simultaneously using the log likelihood ratio test statistic to assess different levels of the Alzheimer's disease definition (Figure 2b).

3.2.4 Discussion des principaux résultats

Une large panoplie de méthodes de *data mining* a été explorée et évaluée pour la détection des signaux de sécurité dans les bases de données médico-administratives avec quinze méthodes reposant sur sept approches différentes identifiées.^{80,135–148} Bien qu'il soit difficile de comparer des performances qui ont été estimées dans des cadres différents (ex. médicaments, événements, indicateurs de performance),^{82,85,86,90,140,147,149–151} les méthodes reposant sur les schémas d'études auto-contrôlés,^{139–141} l'analyse de la symétrie des séquences (SSA),¹⁴² ou l'apprentissage automatique supervisé (SML)¹⁴⁷ apparaissent néanmoins être les plus performantes pour réaliser cette tâche. Dans la perspective d'une utilisation en routine de l'une de ces méthodes pour la détection des signaux de sécurité, il est néanmoins indispensable de tenir compte, outre les performances statistiques, d'aspects pragmatiques.

Le premier point à considérer revient sur l'essence même de la détection de signaux de sécurité qui consiste à analyser toutes les associations possibles entre un médicament et un événement, sans hypothèse *a priori* sur la relation causale de ces associations, afin d'identifier celles qui sont inattendues en termes de connaissance ou de fréquence.¹⁵² Sur cet aspect, les méthodes fondées sur les approches SSA et SML surpassent les méthodes reposant sur les schémas d'études auto-contrôlés car ces dernières ne sont pas définies pour une application standardisée puisque, au contraire, elles requièrent des conditions sur la nature de l'événement, et nécessitent d'être calibrées selon l'association évaluée.¹⁵³

Le deuxième aspect à soulever à notre sens est la compréhensibilité auprès des décideurs en matière de santé de la méthode utilisée pour la détection automatisée de signaux car, *in fine*, ce sont eux qui auront la charge de la décision sur les signaux de sécurité qui devront être investigués. Pour pouvoir prendre la bonne décision, il est nécessaire que ces derniers comprennent au moins le principe de la méthode ayant permis de faire émerger les signaux de sécurité. Or, les décideurs en matière de santé sont rarement des statisticiens aguerris. Si les méthodes reposant sur les schémas d'études auto-contrôlés sont bien connues et intégrées par les décideurs, et si l'approche SSA, qui se base sur un principe très simple, ne présente pas de difficultés pour l'appréhender, il en est tout autre pour l'approche SML qui se fonde sur des concepts statistiques complexes. Cette dernière pourrait de fait être perçue comme une « boîte noire » dont les résultats fournis pourraient être accueillis avec une certaine méfiance par les décideurs.

Enfin, la troisième caractéristique importante à prendre en compte est la capacité de ces trois méthodes à fournir des éléments qui aideront ensuite à prioriser les signaux de sécurité détectés en vue de leur vérification et de leur validation. Ici encore, les méthodes reposant sur les schémas d'études auto-contrôlés et l'approche SSA semblent les plus intéressantes car elles permettent d'obtenir une estimation du risque lié au signal de sécurité – critère éminemment important dans le processus de décision – alors que l'approche SML n'offre qu'une probabilité d'association qui ne permet pas de quantifier la force de l'association.

Au regard de ces trois aspects, l'approche SSA apparaît être la méthode la plus appropriée pour réaliser la détection de signaux dans les bases de données médico-administratives. Elle a l'avantage d'être spécifiquement développée pour une application standardisée à large échelle de l'analyse de données longitudinales, de reposer sur un principe facile à comprendre et à mettre en œuvre, et de fournir une première information clé quant à l'intérêt de lancer une investigation sur un signal de sécurité.^{142,154} En outre, ses bonnes performances statistiques peuvent s'expliquer par le fait que ses analyses sont auto-contrôlées et ajustées sur les tendances temporelles de délivrances de médicaments et/ou de survenues des événements.^{90,151} De l'autre côté, ses principaux défauts peuvent être minimisés. Des outils ont été développés pour écarter automatiquement les signaux de sécurité dont la détection résulte probablement d'un biais protopathique ou d'un biais d'indication, qui sont inhérent à la détection de signaux de sécurité sur des données longitudinales.¹⁵⁵ Son incapacité, par définition, à détecter des signaux de sécurité liés à un excès de risque de mortalité ne doit pas être vue comme une limite majeure car la méthode SSA peut évaluer d'autres risques ayant un impact significatif en termes de santé publique.¹⁵⁶

3.3 Identification des éléments clés à prendre en considération pour la priorisation des signaux de sécurité

3.3.1 Résumé de l'étude

Introduction

La priorisation des signaux de sécurité, une fois ceux-ci détectés, est une tâche multifactorielle et complexe qui vise à identifier ceux nécessitant d'être validés en priorité pour pouvoir lancer, si nécessaire, une investigation approfondie le plus rapidement possible. Elle constitue ainsi une étape cruciale dans le processus de gestion des signaux de sécurité.

Objectif

Réaliser une revue de la littérature des stratégies de priorisation des signaux de sécurité détectés en focalisant sur les critères considérés ainsi que sur les algorithmes développés pour effectuer cette tâche automatiquement.

Résultats

Quatorze stratégies ont été proposées pour la priorisation des signaux de sécurité et reposaient essentiellement sur les indicateurs clés que sont la force, la nouveauté, ou l'impact du signal de sécurité. Parmi ces stratégies, huit correspondaient à des algorithmes permettant de prioriser automatiquement les signaux de sécurité ; sept d'entre eux étaient adaptés spécifiquement aux signaux issus de la notification spontanée, tandis que l'autre était dédié aux signaux détectés dans les bases de données médico-administratives. Ces algorithmes divergeaient sur le choix des indicateurs et des critères à sélectionner, la manière de les considérer – normalisation ou catégorisation des critères – pour les combiner entre eux, et sur leur fonction – attribution d'un score pondéré selon le degré d'importance du critère, filtrage ou classement des signaux de sécurité – pour la priorisation.

Conclusion

Il apparaît indispensable de considérer la force, la nouveauté, et l'impact du signal de sécurité pour la priorisation.

3.3.2 Rapport de l'étude : *Stratégies de priorisation des signaux de sécurité : une revue de la littérature*

Introduction

L'un des objectifs de la surveillance en pharmacovigilance est d'évaluer les nouveaux signaux de sécurité qui ont été détectés afin de pouvoir mettre en place aussi rapidement que possible des mesures visant à éliminer le risque, ou du moins, à l'atténuer.¹ Le processus intervenant entre ces deux aspects – la détection et l'évaluation du signal – est long et crucial puisqu'il consiste en la vérification et en la validation du signal au travers de la collecte du maximum d'informations pertinentes sur le sujet et d'une analyse détaillée du possible lien de causalité entre le médicament et l'événement indésirable suspectés d'être associés.² Afin de maximiser les ressources pour la gestion des signaux de sécurité *a priori* pertinents, il est nécessaire de discriminer ces derniers des nombreux autres signaux détectés ayant peu d'intérêt.

La priorisation des signaux de sécurité est une tâche complexe dont la décision repose à la fois sur des aspects cliniques, épidémiologiques, et pharmacologiques, mais également en tenant compte dans certains cas de contraintes de régulation. La plupart des systèmes de surveillance de la sécurité des médicaments ont mis en place des stratégies de priorisation, automatisée ou non automatisée, afin d'améliorer la transparence et la standardisation de leur processus de décision, de réduire les biais liés aux experts qui sont en charge de cette tâche, ainsi que les temps de traitement.^{3–16} Ces stratégies sont essentiellement adaptées à la notification spontanée qui constitue depuis des décennies la principale source d'information pour l'identification des potentiels risques médicamenteux.^{17,18}

L'objectif de cette revue de la littérature était ainsi, d'une part, de détailler les différents critères considérés dans les stratégies mises place pour la priorisation des signaux de sécurité, et d'autre part, de focaliser plus spécifiquement sur les algorithmes qui ont été développés pour effectuer cette tâche automatiquement.

Les critères considérés pour la priorisation des signaux de sécurité

De très nombreux et divers critères sont considérés dans les différentes stratégies qui ont été mises en place ou proposées pour effectuer une priorisation des signaux de sécurité une fois ceux-ci détectés.^{3–16} Il est néanmoins possible de regrouper la majorité de ces critères selon trois indicateurs clés conceptualisés initialement par Waller et Lee en 1999 avec le concept SNIP³: (i) la force du signal de sécurité, (ii) la nouveauté du signal de sécurité, et (iii) l'impact du signal de sécurité en termes de santé public. Les quelques autres critères ne pouvant être classés au sein de l'un de ces trois indicateurs ont été présentées dans cette revue de la littérature dans une même catégorie. Le tableau 1 liste l'ensemble des critères inclus dans les stratégies de priorisation des signaux de sécurité.

Critères liés à la force du signal

La force du signal représente l'ensemble des informations soutenant la possibilité d'une relation causale entre le médicament et l'événement indésirable concerné par le signal de sécurité. Cette

catégorie apparaît incontournable pour effectuer la priorisation comme en atteste le fait qu'elle soit systématiquement incluse dans le processus de décision.³⁻¹⁶ Néanmoins, aucun critère ne semble faire consensus sur son indispensabilité dans les stratégies de priorisation. Les critères les plus fréquemment considérés correspondent à la valeur de la mesure d'association (mesure de disproportionnalité ou mesure de risque),^{5,7,8,11,14,15} la présence d'éléments en faveur d'une plausibilité biologique (ex. hypothèse sur le mécanisme d'action)^{3,7,9-12} et/ou en faveur d'un lien causal (ex. un cas avec un rechallenge positif),^{3,7-9,14,15} ou encore le fait que le signal ait été identifié dans plusieurs sources (type d'étude et/ou différents pays).^{3,6,9,11,15,16} Parmi les autres critères considérés, il est possible de noter la prise en compte de la possibilité d'un signal lié à un effet classe médicamenteuse,^{3,7,8,13} ou la qualité des données ayant conduit à la détection du signal.^{3,7,10,16}

Critères liés à la nouveauté du signal

Les stratégies de priorisation incluant cette catégorie ont cherché à considérer, pour déterminer l'aspect 'nouveau', les différentes facettes d'un signal de sécurité, *i.e.* le fait qu'il pourrait constituer une nouvelle association potentiellement causale ou qu'un de ses aspects ait changé bien que la causalité de l'association soit connue.¹⁹ Les critères considérés dans cette catégorie concernent ainsi la présence d'un nouveau signal, *i.e.* l'événement indésirable n'est pas indiqué dans le résumé des caractéristiques du médicament ou retrouvé associé au médicament dans la littérature.^{3-6,8,9,12,14} Ils incluaient également la présence d'un signal dont la fréquence ou le risque lié au signal a augmenté durant une période restreinte.^{3,5,6,8,9,15} Dans certaines stratégies, cet indicateur clé a visé uniquement le médicament, et plus particulièrement le fait que le signal soit associé à un médicament récemment commercialisé.^{4,6,9,11,15,16}

Critères liés à l'impact du signal en termes de santé publique

Trois aspects sont principalement considérés pour mesurer l'impact d'un signal en termes de santé publique. Deux d'entre eux concernent la gravité intrinsèque de l'événement indésirable identifiée généralement à l'aide d'une liste d'événements prédéfinie (ex. *WHO-ART critical terms list*),^{3-6,8-10,15} et sur la sévérité des cas notifiés mesurée en termes de séquelles et/ou de létalité causées par l'événement indésirable.^{3-11,15,16} Le troisième aspect regroupe un ensemble de critères visant à estimer le nombre de personnes potentiellement touchées par ce signal, soit en comptabilisant le nombre de cas notifiés,^{3,6-9,11,14-16} soit en calculant le nombre de cas attribuables au médicament,^{9,11,12} ou soit encore en regardant la prévalence d'utilisation du médicament.^{9-11,14} Il est à noter que dans les stratégies récemment mises en place par les systèmes de surveillance de la sécurité des médicaments, ces dernières ont inclus un critère ciblant spécifiquement les populations fragiles (enfants, femmes enceintes, et personnes âgées) qui pourraient être affectées par le signal.^{9-11,16}

Les autres critères considérés

D'autres critères n'appartenant à aucune des trois principales catégories sont parfois considérés dans les stratégies de priorisation des signaux de sécurité qui ont été mises en place par certains régulateurs, qu'ils s'agissent d'agences publiques ou de laboratoires pharmaceutiques. Ainsi, il est possible de constater que l'intérêt du signal ou de l'une de ses composantes (ex. médicament suspecté) auprès des décideurs soit un critère pris en considération pour prioriser les signaux de sécurité.^{8,9,11} Egalement, l'absence d'alternatives thérapeutiques au médicament concerné par le signal,⁹⁻¹¹ ou la possibilité de mesures rapides pouvant permettre de prévenir la survenue des cas^{3,9,11} sont des critères parfois considérés. Enfin, une stratégie s'est attaché à tenir compte, dans sa prise de décision pour la priorisation des signaux de sécurité, des perceptions de la population vis-à-vis du signal, plus précisément s'il pouvait y avoir un quelconque aspect de celui-ci pouvant présenter une source d'inquiétude (ex. l'événement indésirable concerne un effet tératogène, absence de consensus auprès des experts).¹¹

Les algorithmes de priorisation automatisée des signaux de sécurité

Les algorithmes de priorisation automatisée des signaux de sécurité qui ont été développés sont présentés succinctement dans les sections suivantes, et leurs caractéristiques principales sont résumées dans le tableau 2.

Impact Analysis

Waller *et al.* présentèrent en 2005 un algorithme de priorisation semi-automatisée, appelé *Impact Analysis*.⁷ Cet algorithme a été développé empiriquement à partir d'exemples, puis a été testé et validé par un comité d'experts en pharmacovigilance.²⁰ Il est actuellement toujours utilisé en routine par l'agence de régulation du Royaume-Uni.

L'algorithme *Impact Analysis* est centré uniquement sur la force et l'impact du signal de sécurité, lesquels comprennent chacun un critère principal et deux critères secondaires visant à moduler l'influence du critère principal. Chaque critère est catégorisé en quatre ou cinq classes qui sont chacune d'entre elles associés à un score qui varie entre 20 et 100 pour les critères principaux, et entre 0,2 et 1 pour les critères secondaires (Annexe 1).

Pour chaque catégorie clé, le produit des scores des trois critères fournit un score global compris entre 1 et 100. Les signaux de sécurité sont ensuite classés en quatre groupes de priorité pour l'étape de validation – priorité élevée, nécessite plus d'information, priorité faible mais à vérifier, priorité nulle – en fonction des valeurs des scores obtenus aux deux catégories clés.

Regulatory Pharmacovigilance Prioritisation System (RPPS)

En 2013, l'agence de régulation du Royaume-Uni introduit un second algorithme de priorisation des signaux de sécurité semi-automatisé, appelé RPPS,¹¹ et utilisé de manière complémentaire à l'algorithme *Impact Analysis*. L'algorithme RPPS s'intéresse aux signaux de sécurité qui ont été préalablement validés, et a pour but de prioriser ceux nécessitant une évaluation plus approfondie.

L'algorithme RPPS repose sur la force et l'impact du signal de sécurité, comme l'algorithme *Impact Analysis* mais en considérant des critères différents, ainsi que deux autres catégories de critères ayant trait aux obligations réglementaires de l'agence et aux perceptions du public. Chaque indicateur est composé de quatre critères défini de sorte à fournir une valeur de 1 si la condition du critère est validé, et 0 sinon. Chaque critère est également pondéré selon son importance en termes de priorisation définie par jugement d'experts, avec une valeur du poids variant entre 1 et 4 (Annexe 2).

Les signaux de sécurité sont priorisés en fonction de la valeur d'un score global de priorité correspondant à la somme pondérée des scores individuels de chaque critère : (i) priorité élevée si le score global est ≥ 14 , (ii) priorité accrue si le score global est compris entre 6–13, et (iii) priorité standard sinon.

Uppsala Monitoring Center (UMC) triage algorithms

L'UMC, qui est responsable du programme de surveillance du médicament pour l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), a été la première organisation à utiliser en routine un algorithme de priorisation automatisée à partir de 2001.⁶ Parmi les neuf algorithmes testés, trois d'entre eux ont été retenus pour leur capacité à réduire drastiquement le nombre de signaux de sécurité à gérer. Une évaluation auprès d'un comité d'experts en pharmacovigilance a permis de valider le processus.²¹

Ces trois algorithmes allaient du plus basique avec un seul critère inclus à des compositions plus complexes avec sept critères, et reposaient sur les trois indicateurs clés (Annexe 3). Ils prenaient par ailleurs en considération des obligations propres aux missions de l'UMC, comme la volonté de surveiller des signaux de sécurité 'internationaux', *i.e.* ayant été notifiés dans plusieurs pays. Leur champ d'action avait été de plus légèrement étendu suite à leur évaluation en ciblant également les événements indésirables affectant le fœtus ou le nouveau-né par exemple.²²

Ces trois algorithmes de priorisation automatisée avaient été conçus comme des filtres. Les signaux de sécurité étaient sélectionnés pour le processus de vérification et de validation si tous les critères d'au moins l'un des trois algorithmes étaient validés.

vigiRank

L'UMC modifie sa stratégie de gestion des signaux de sécurité en 2014 en utilisant désormais l'algorithme *vigiRank* développé par Caster *et al.* qui permet de réaliser simultanément une détection et une priorisation automatisée.¹⁶ Cet algorithme a par ailleurs réussi à démontrer ses bonnes performances lors d'évaluations rétrospective et prospective.^{16,23}

L'algorithme *vigiRank* inclut cinq critères identifiés comme prédisant statistiquement la présence d'un vrai signal de sécurité *via* l'utilisation d'un modèle de régression logistique lasso. Les critères sont catégorisés de sorte à avoir une valeur comprise entre 0 et 1 (à l'exception d'un qui a une valeur entre -1 et 0), et sont pondérés selon une valeur estimée statistiquement par le modèle lasso (Annexe 4). Afin de limiter le nombre d'associations à analyser, un premier filtre est effectué pour sélectionner les associations d'intérêt ayant trait à des événements indésirables graves, des médicaments récemment commercialisés, et touchant des populations spécifiques.

Les signaux de sécurité ne sont pas classés par groupe de priorité ; ils sont simplement rangés par ordre décroissant selon la valeur du score *vigiRank* correspondant à la somme pondérée des scores individuels de chaque critère.

Pharmacological Score for Signals of disproportionate reporting Prioritization (PS-SP)

Salvo *et al.* proposèrent en 2014 l'algorithme PS-SP permettant une priorisation automatisée des signaux de sécurité détectés dans les bases de données de notifications spontanées en vue de faciliter le travail de vérification et de validation.¹³

L'algorithme PS-SP repose uniquement sur la force du signal de sécurité, et inclut cinq critères identifiés par un comité d'experts en pharmacovigilance au travers d'une approche Delphi. Il a pour particularité de focaliser sur l'effet classe médicamenteuse (effet classe thérapeutique et effet classe pharmacologique) tout en essayant de réduire l'impact du biais de compétition.²⁴ Les critères sont normalisés de sorte que leur valeur soit comprise entre 0 et 1 afin de les rendre comparable entre eux et de pouvoir les combiner ; ils sont également pondérés d'un coefficient d'une valeur allant de 0 et 1 en fonction de leur importance définie par le comité d'experts en termes de priorisation (Annexe 5).

Les signaux sont ensuite simplement rangés par ordre décroissant selon leur valeur du score PS-SP correspondant à la somme pondérée des scores individuels de chaque critère. Aucun seuil n'a été défini pour discriminer les signaux de sécurité prioritaires des non prioritaires.

Multi-Attribute Decision Analysis (lab MADA)

Cet algorithme a été développé par le laboratoire pharmaceutique Johnson & Johnson pour fournir un outil d'aide à la décision à ses spécialistes chargés de la priorisation des signaux de sécurité détectés dans sa bases de données de notifications spontanées en vue de leur

validation.⁸ Il a été testé et évalué sur trois classes médicamenteuses, et a montré une concordance modérée avec les experts.

Cet algorithme de priorisation semi-automatisée des signaux a été structuré en deux étapes, comme pour l'algorithme *vigiRank*. La première étape consiste à classer manuellement les signaux détectés comme priorité faible s'ils résultent probablement d'un biais d'indication ; les autres signaux sont classés comme priorité modérée s'ils sont connus, et priorité élevée s'ils sont inconnus. La seconde étape consiste ensuite à ranger les signaux de sécurité, au sein de chaque groupe, par ordre décroissant de leur score global de priorité qui correspond à la somme pondérée des scores associés aux neuf critères répartis entre les trois indicateurs clés (Annexe 6).

Il n'est pas en revanche clairement précisé si, à la suite de cette étape, les signaux de sécurité peuvent migrer vers un autre groupe de priorité.

Multi-Attribute Decision Analysis (Thai MADA)

L'agence de régulation du médicament thaïlandaise a récemment développé un algorithme, similaire à celui proposé par Levitan *et al.* présenté ci-avant,⁸ permettant d'automatiser la priorisation des signaux de sécurité. L'évaluation de cet algorithme auprès des experts en pharmacovigilance a montré que celui-ci pouvait fournir une aide satisfaisante dans le processus de vérification et validation.

L'algorithme repose sur les trois indicateurs clés pour la priorisation des signaux de sécurité, et chacun d'entre eux est représenté par deux critères (Annexe 7). Un score d'importance a été initialement mesuré pour chaque critère à partir des opinions des experts de l'agence et a ensuite été transformé en une valeur de poids de sorte à ce que la somme des poids soit égale à 1. Un score global de priorité est calculé à partir de la somme des scores individuels de chaque critère ; les signaux de sécurité sont ensuite rangés par ordre décroissant de ce score.

De manière analogue à l'application de l'algorithme *vigiRank*, l'agence de régulation du médicament thaïlandaise sélectionne en amont de la priorisation les signaux de sécurité d'intérêt au regard de la valeur de leur mesure d'association, du nombre, de la qualité, et de la sévérité des cas notifiés.

L'algorithme du consortium EU-ADR

Le consortium EU-ADR présenta en 2013 le premier algorithme de priorisation spécifiquement dédiée aux signaux de sécurité détectés dans les bases de données médico-administratives.¹² Il repose sur un ensemble de filtres dont l'automatisation implique des procédés complexes à effectuer en pratique. Cet algorithme n'a pour le moment pas fait l'objet d'une validation.

La priorisation des signaux de sécurité est réalisée selon un processus structuré en deux étapes reposant sur les trois indicateurs clés, à savoir la force, la nouveauté, et l'impact du signal de sécurité. La première étape consiste à appliquer quatre filtres successifs visant à sélectionner

les signaux de sécurité qui ne résultent pas de biais protopathique ou d'autres biais de confusion, qui ne sont pas référencés dans la littérature scientifique, et pour lesquels des éléments existent pour étayer une plausibilité biologique. A l'issue de cette étape, les signaux sélectionnés sont ceux nécessitant d'être investigués de manière plus approfondie, et dont l'ordre de priorité est définie, dans la seconde étape, selon le nombre de cas d'événements indésirables retrouvés en excès chez les utilisateurs du médicament comparé à l'attendu dans la population non exposée.

Discussion

Modéliser une décision de priorisation afin d'effectuer celle-ci automatiquement n'est pas une tâche aisée car cela implique de prendre en considération une multitude de facteurs ainsi que de définir les niveaux de relation existant entre ces facteurs. Au regard des résultats de la littérature présentée ci-avant, la réflexion menant à la modélisation de ce processus, et donc à la conception ou à l'amélioration d'un algorithme de priorisation automatisée, doit à notre sens reposer sur les trois questions suivantes :

- quels sont les critères à sélectionner ?
- de quelle manière les critères doivent-ils être considérés pour pouvoir les combiner ?
- quelle fonction attribuer aux critères ?

Quels sont les critères à sélectionner ?

Les algorithmes développés jusqu'à présent, à l'exception d'un, étant destinés à prioriser les signaux de sécurité issus des bases de données de notification spontanée, il n'est pas étonnant de constater que, pour représenter la force du signal de sécurité, peu d'entre eux aient recouru à utiliser des critères liés à la force d'association – critères *a priori* majeurs pour cette catégorie – puisque celle-ci ne peut prétendre à être correctement mesurée à partir de cette source de données.²⁵ A la place, les algorithmes ont surtout pris en considération la force des éléments en faveur d'une association causale (ex. rechallenge positif, plausibilité biologique) qui est facile à évaluer lorsque les cas notifiés ont été bien renseignés. En ce qui concerne l'indicateur clé relatif à la nouveauté du signal de sécurité, les critères focalisaient préférentiellement sur le caractère récent du médicament associé au signal et sur l'augmentation de la fréquence de notification du signal. En revanche, il est plutôt curieux que le fait que le signal ne soit pas encore connu ait été si peu pris en considération alors que cette caractéristique est l'essence même du signal. Une hypothèse est que l'identification de la nouveauté d'un signal est une tâche difficile à automatiser car elle nécessite de faire appel aux techniques très pointues de *text mining* récemment développées comme celle utilisée dans l'algorithme proposé par EU-ADR.²⁶ L'impact du signal de sécurité a été presque systématiquement représentée par la gravité intrinsèque de l'événement indésirable concerné par le signal qui était évaluée à partir d'une liste d'événements établie au préalable (ex. WHO-ART *critical terms list*), et/ou de sa sévérité qui peut être établie facilement à partir des cas notifiés. Un autre aspect apparaissait également

important à prendre en considération et concernait l'estimation de la population – population générale ou population spécifique (ex. les enfants) – potentiellement affectée par le signal à travers divers critères comme la prévalence d'utilisation du médicament.

De quelle manière les critères doivent-ils être considérés pour pouvoir les combiner ?

Prioriser les signaux de sécurité implique de combiner les nombreux facteurs sélectionnés entre eux. Si tous les critères sont de même dimension ou naturellement binaire (ex. le statut vital) – situation rarement observée toutefois – la combinaison ne présente pas de difficultés. Dans le cas contraire, il est nécessaire au préalable de les considérer sur un même pied d'égalité. Deux approches sont utilisées pour pallier ce problème – la normalisation ou la catégorisation des critères – mais celles-ci présentent toutes deux des limites. La première approche, qui a été proposée uniquement dans l'algorithme PS-SP, est très sensible aux valeurs extrêmes et peut réduire considérablement l'influence de ce critère. Par exemple, bien que la metformine soit l'antidiabétique le plus utilisé,²⁷ sa prévalence d'utilisation reste faible comparée à celle du paracétamol ; la normalisation de ce critère conduirait à attribuer une valeur nulle à un signal associé à la metformine alors que sa prévalence d'utilisation est loin d'être négligeable. En ce qui concerne la catégorisation des critères, celle-ci nécessite de définir des catégories, or ces choix induisent obligatoirement une certaine subjectivité, même pour des critères qui semblent *a priori* moins sensibles à ce problème (ex. la connaissance d'un signal peut être déterminée soit à travers la littérature scientifique, soit à l'aide des résumés des caractéristiques des produits). Néanmoins l'influence de cette limite peut être réduite si les choix effectués sont déterminés par consensus au sein de plusieurs experts, et peut expliquer que cette approche ait été préférentiellement utilisée dans les algorithmes de priorisation automatisée.

Quelle fonction attribuer aux critères ?

Les critères sélectionnés sont principalement utilisés pour attribuer un score aux signaux de sécurité pondéré selon leur degré d'importance dans le processus de décision, tandis que dans certains cas, ils ont été utilisés en vue de filtrer ou classer les signaux de sécurité entre eux. Toutefois, ici également, toutes les approches proposées présentent des limites. Le classement des signaux de sécurité selon la valeur d'un critère, et même plus généralement selon la valeur d'une métrique donnée, est certainement l'approche la moins pertinente car elle conduit à forcer la discrimination de signaux qui peuvent en réalité être considérés comme comparables en termes clinique, pharmacologique, ou de santé publique. En ce qui concerne l'utilisation d'un critère pour filtrer les signaux de sécurité, cette approche est certes efficace pour réduire le nombre de signaux de sécurité à gérer, mais elle peut sembler tout de même radicale. Par exemple, l'algorithme proposé par EU-ADR écarte définitivement les signaux de sécurité déjà cités dans la littérature scientifique alors que ceux-ci peuvent ne pas être encore validés. En outre, ce choix écarte d'office les signaux de sécurité dont l'association est connue mais dont la fréquence de survenue a augmenté, aspect pourtant défini comme un signal de sécurité.¹⁹ Pour réduire ce problème, l'UMC avait d'ailleurs dû, dans son premier algorithme, intriquer

plusieurs sous algorithmes qui se combinaient entre eux. Enfin, la troisième approche qui concerne la fonction d'attribution d'un score implique de définir en amont le poids du critère. Le choix peut être réalisé de manière purement statistique mais au risque de revêtir une absence de pertinence clinique – comme cela peut être perçu avec l'algorithme *vigiRank* qui propose des valeurs de poids allant jusqu'à la deuxième décimale – ou au contraire par le jugement d'un expert. Dans le deuxième cas, si le jugement peut avoir, comme pour la catégorisation, un côté subjectif, une décision par consensus de plusieurs experts tend toutefois à réduire ce biais.

Conclusion

De nombreuses stratégies de priorisation des signaux de sécurité ont été développées au cours de ces deux dernières décennies, essentiellement par les principaux systèmes de surveillance de la sécurité des médicaments, afin de pouvoir faire face plus efficacement à l'afflux massif d'informations à traiter. Trois aspects – la force, la nouveauté, et l'impact du signal – ont été rapidement identifiés comme des indicateurs clés pour pouvoir effectuer la priorisation, et ont été synthétisés par Waller et Lee en 1999 avec le concept SNIP '*Strength, Novelty, and clinical Importance of the signal, and potential for Prevention*'. Toutes les stratégies mises en place par la suite se sont inspirées de ce concept en intégrant, entièrement ou en partie, ces trois catégories clés. En revanche, les critères considérés pour représenter ces indicateurs divergent nettement selon les stratégies. Les algorithmes développés pour automatiser le processus de priorisation ont vu le jour ces dernières années, et certains d'entre eux sont actuellement utilisés en routine par des systèmes de surveillance de la sécurité du médicament. Aucun consensus n'existe encore sur la manière de considérer les critères pour les combiner entre eux et sur la fonction à leur attribuer.

Références

1. Aronson JK, Hauben M, Bate A. Defining “surveillance” in drug safety. *Drug Saf* 2012; 35: 347–357.
2. Meyboom RH, Egberts AC, Edwards IR, Hekster YA, de Koning FH, Gribnau FW. Principles of signal detection in pharmacovigilance. *Drug Saf* 1997; 16: 355–365.
3. Waller PC, Lee EH. Responding to drug safety issues. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1999; 8: 535–552. doi:10.1002/(SICI)1099-1557(199912)8:7<535::AID-PDS456>3.0.CO;2-D.
4. van Puijenbroek EP, van Grootheest K, Diemont WL, Leufkens HG, Egberts AC. Determinants of signal selection in a spontaneous reporting system for adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 579–586.
5. Meyboom RH, Lindquist M, Egberts AC, Edwards IR. Signal selection and follow-up in pharmacovigilance. *Drug Saf* 2002; 25: 459–465.
6. Ståhl M, Lindquist M, Edwards IR, Brown EG. Introducing triage logic as a new strategy for the detection of signals in the WHO Drug Monitoring Database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004; 13: 355–363. doi:10.1002/pds.894.
7. Waller P, Heeley E, Moseley J. Impact analysis of signals detected from spontaneous adverse drug reaction reporting data. *Drug Saf* 2005; 28: 843–850.
8. Levitan B, Yee CL, Russo L, Bayney R, Thomas AP, Klinecicz SL. A model for decision support in signal triage. *Drug Saf* 2008; 31: 727–735.
9. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP): module IX - signal management. 2012. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129138.pdf.
10. United States Food and Drug Administration. Classifying significant postmarketing drug safety issues. Fed Regist 2012. Available at: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM295211.pdf>.
11. Seabroke S, Wise L, Waller P. Development of a novel regulatory pharmacovigilance prioritisation system: an evaluation of its performance at the UK Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. *Drug Saf* 2013; 36: 1025–1032. doi:10.1007/s40264-013-0081-3.
12. Coloma PM, Schuemie MJ, Trifirò G, et al. Drug-induced acute myocardial infarction: identifying “prime suspects” from electronic healthcare records-based surveillance system. Pant AB (ed.). *PLoS ONE* 2013; 8: e72148. doi:10.1371/journal.pone.0072148.
13. Salvo F, Raschi E, Moretti U, et al. Pharmacological prioritisation of signals of disproportionate reporting: proposal of an algorithm and pilot evaluation. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70: 617–625. doi:10.1007/s00228-014-1657-2.
14. Sottosanti L, Ferrazin F. Italian pharmacovigilance system. In: Mann’s pharmacovigilance. Third edition. Chichester, West Sussex, UK: John Wiley & Sons Inc, 2014.
15. Jamekornkul C, Chaisumritchoke ST. Developing a signal triage algorithm for Thai national adverse drug reaction database. *Thai J Pharm Sci* 2016; 40. Available at: <http://www.thaiscience.info/journals/Article/TJPS/10984249.pdf>. Accessed August 9, 2017.

16. Caster O, Sandberg L, Bergvall T, Watson S, Norén GN. *vigiRank* for statistical signal detection in pharmacovigilance: first results from prospective real-world use. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017. doi:10.1002/pds.4247.
17. Olivier P, Montastruc J-L. The nature of the scientific evidence leading to drug withdrawals for pharmacovigilance reasons in France. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006; 15: 808–812. doi:10.1002/pds.1248.
18. Paludetto M-N, Olivier-Abbal P, Montastruc J-L. Is spontaneous reporting always the most important information supporting drug withdrawals for pharmacovigilance reasons in France? *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012; 21: 1289–1294. doi:10.1002/pds.3333.
19. Hauben M, Aronson JK. Defining “signal” and its subtypes in pharmacovigilance based on a systematic review of previous definitions. *Drug Saf* 2009; 32: 99–110.
20. Heeley E, Waller P, Moseley J. Testing and implementing signal impact analysis in a regulatory setting. *Drug Saf* 2005; 28: 901–906.
21. Ståhl M, Edwards IR, Bowring G, Kiuru A, Lindquist M. Assessing the impact of drug safety signals from the WHO database presented in “SIGNAL.” *Drug Saf* 2003; 26: 721–727.
22. Lindquist M. Use of triage strategies in the WHO signal-detection process. *Drug Saf* 2007; 30: 635–637.
23. Caster O, Juhlin K, Watson S, Norén GN. Improved statistical signal detection in pharmacovigilance by combining multiple strength-of-evidence aspects in *vigiRank*: retrospective evaluation against emerging safety signals. *Drug Saf* 2014; 37: 617–628. doi:10.1007/s40264-014-0204-5.
24. Arnaud M, Salvo F, Ahmed I, et al. A method for the minimization of competition bias in signal detection from spontaneous reporting databases. *Drug Saf* 2016; 39: 251–260. doi:10.1007/s40264-015-0375-8.
25. Hennessy S. Disproportionality analyses of spontaneous reports. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004; 13: 503–504. doi:10.1002/pds.995.
26. Avillach P, Dufour J-C, Diallo G, et al. Design and validation of an automated method to detect known adverse drug reactions in MEDLINE: a contribution from the EU–ADR project. *J Am Med Inform Assoc* 2013; 20: 446–452.
27. Arnaud M, Bezin J, Bégaud B, Pariente A, Salvo F. Trends in the incidence of use of noninsulin glucose-lowering drugs between 2006 and 2013 in France. *Fundam Clin Pharmacol* 2017. doi:10.1111/fcp.12298.

Tableau 1 Critères considérés pour la priorisation des signaux de sécurité

Indicateur clé / Critère	Stratégies de priorisation (N = 14)	
	N	Références
Force du signal		
Mesure d'association	6	5,7,8,11,14,15
Plausibilité biologique	6	3,7,9–12
Nombre de sources indiquant le signal	6	3,6,9,11,15,16
Élément en faveur d'un lien causal (ex. rechallenge positif)	6	3,7–9,14,15
Effet classe médicamenteuse	4	3,7,8,13
Qualité des données/sources soutenant le signal	4	3,7,10,16
EI connu pour être induit par un médicament	3	5,6,8
Limite inférieure de l'IC ₉₅ %	2	7,13
Contrôle des biais	2	3,12
EI rare	2	5,6
Limite supérieure de l'IC ₉₅ %	1	10
Nouveauté du signal		
Nouveau signal détecté	7	3–6,8,9,12,14
Augmentation de la fréquence ou du risque du signal	6	3,5,6,8,9,15
Nouveau médicament	5	4,6,9,11,15,16
Impact du signal		
Sévérité des cas	11	3–11,15,16
Nombre de cas notifiés / Taux de notification du cas	8	3,6–9,11,14,15
Gravité intrinsèque de l'EI	8	3–6,8–10,15
Populations fragiles concernés (enfants, femmes enceintes, personnes âgées)	4	9–11,16
Prévalence du médicament dans la population	4	9–11,14
Nombre de cas attribuables	3	9,11,12
Nombre de notifications du médicament	1	16
Possibilité de complications dus à l'EI	1	9
Fréquence de l'EI	1	11
Autres critères		
Intérêt des parties prenantes* pour le médicament et/ou l'EI concernant le signal	3	8,9,11
Absence d'alternatives thérapeutiques au médicament	3	9–11
Prévention possible du signal	3	3,9,11
Obligations réglementaires	1	11
Perceptions de la population	1	11
Modalités de délivrance du médicament (ex. en vente libre)	1	10

*inclus les autorités de santé, les parlementaires, le laboratoire commercialisant le médicament, les médias

IC₉₅ % : intervalle de confiance à 95 % ; EI : Événement indésirable

Tableau 2 Caractéristiques principales des algorithmes de priorisation automatisée des signaux de sécurité

	Impact Analysis ⁷	RPPS ¹¹	UMC triage algorithms ^{6,22}	VigiRank ^{16,23}	PS-SP ²⁴	Lab MADA ⁸	Thai MADA ¹⁵	EU-ADR ¹²
Indicateur clé								
Force du signal	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Nouveauté du signal			✓	✓		✓	✓	✓
Impact du signal	✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓
Autre		✓				✓		
Considération des critères								
Catégorisation	✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓
Normalisation					✓			
Utilisation des critères								
Attribution d'un score pondéré	✓	✓		✓	✓	✓	✓	
Filtrer			✓	✓		✓	✓	✓
Classer								✓
Résultats de la priorisation								
Catégorisation par niveaux de priorité	✓	✓	✓			✓		
Classement par ordre décroissant de priorité				✓	✓		✓	✓
Validation	✓	✓	✓	✓		✓	✓	
Utilisé en routine (présent ou passé)	✓	✓	✓	✓			✓	

Annexe 1 Indicateurs et critères inclus dans l'algorithme *Impact Analysis*

Indicateur clé / Critère	Catégorie	Score
Force du signal		
Mesure d'association (<i>PRR</i>) + limite inférieure de l' <i>IC</i> _{95 %}	> 20	100
	> 15–20	80
	> 10–15	60
	> 5–10	40
	≤ 5	20
Qualité des données soutenant le signal	Forte	1,0
	Plutôt forte	0,8
	Moyenne	0,6
	Plutôt faible	0,4
	Faible	0,2
Plausibilité biologique (<i>nombre d'éléments en faveur</i>)	3	1,00
	2	0,75
	1	0,50
	0	0,25
Impact en termes de santé public		
Nombre de cas notifiés (<i>par année</i>)	> 10	100
	> 6–10	80
	> 3–6	60
	> 1–3	40
	≤ 1	20
Sévérité de l'EI (<i>mortalité + séquelles</i>)	<i>En termes de mortalité</i>	
	> 20 % des cas notifiés	0,5
	> 10–20 % des cas notifiés	0,4
	> 5–10 % des cas notifiés	0,3
	> 1–5 % des cas notifiés	0,2
	≤ 1 % des cas notifiés	0,1
	<i>En termes de séquelles</i>	
	Majeures permanentes	0,5
	Majeures transitoires	0,4
	Mineures permanentes	0,3
	Mineure transitoires	0,2
	Absence	0,1
Taux de notification (<i>année n-1</i>)	> 1 pour 1 000	1,00
	> 1 pour 10 000 à 1 pour 1 000	0,75
	> 1 pour 100 000 à 1 pour 10 000	0,50
	≤ 1 pour 100 000	0,25

PRR : Proportional Reporting Ratio ; *IC*_{95 %} : intervalle de confiance à 95 % ; *EI* : Événement indésirable

Annexe 2 Indicateurs et critères inclus dans l'algorithme RPPS

Indicateur clé / Critère	Définition	Poids
Force du signal		
Mesure d'association	Valeur de risque déjà observé : EBGM > 10 et/ou RR > 3	2
Nombre de sources indiquant le signal	Au moins deux types de sources de données indiquent un risque	4
Qualité des sources soutenant le signal	Au moins une étude provenant d'un RCT ou d'une méta-analyse indique un risque	4
Plausibilité biologique	Existence de preuves d'une plausibilité biologique	2
Impact en termes de santé publique		
Prévalence d'utilisation	Prévalence d'utilisation du médicament > 1 pour 100 000 à l'année n-1	3
Fréquence de l'EI	Fréquence estimée de l'EI $\geq 1\ 000$ parmi les utilisateurs du médicament	2
Sévérité de l'EI	Score $\geq 0,7$ dans le critère issu de l'algorithme <i>Impact Analysis</i>	4
Nombre de cas notifiés	≥ 20 cas notifiés ou ≥ 3 cas notifiés associés à un décès	1
Autre (obligations réglementaires)		
Intérêt des autorités de santé	Intérêt récent porté par le Ministère de la santé ou les autorités publiques en charge de la santé concernant le médicament	1
Intérêt des parlementaires	Question récente soulevée par les parlementaires sur le médicament	1
Obligations européennes	Le Royaume Uni est en charge de la surveillance du médicament pour le compte de l'Union Européenne	3
Intérêt du laboratoire	Une demande du titulaire de l'AMM du médicament pourrait avoir une influence sur le signal	2
Autre (perceptions de la population)		
Intérêt des médias	Intérêt récent des médias concernant le médicament	3
Perceptions (1)	≥ 2 facteurs d'anxiété possible dans la population parmi les suivants : <i>EI mortel ; des populations fragiles touchées (ex. enfants, femmes enceintes) ; absence de moyens de prévention du signal ; concerne un cancer, un effet tératogène, un suicide, ou un handicap mental majeur ; absence d'hypothèse scientifique ; absence de consensus au sein des experts ; concerne une nouvelle classe médicamenteuse</i>	4
Perceptions (2)	Mauvaise perception de la population sur la sécurité du médicament qui pourrait entraîner un risque dû à un changement de comportement	1
Perceptions (3)	Autre élément susceptible de causer une inquiétude dans la population	3

RPPS : Regulatory Pharmacovigilance Prioritisation System ; EBGM : Empirical Bayes Geometric Mean ; RR : Risque Relatif ; RCT : 'Randomized Clinical Trial' ; EI : Événement indésirable ; AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

Annexe 4 Indicateurs et critères inclus dans l'algorithme *UMC triage algorithms*

Algorithme	Indicateur clé / Critère
Algorithme <i>Serious reactions and new drugs</i>	Force du signal
	Nombre de sources indiquant le signal (<i>au moins deux pays</i>)
	EI rare (<i>moins de dix cas notifiés</i>)
	Nouveauté du signal
	Nouveau signal détecté
	Nouveau médicament (<i>moins de deux ans</i>)
Algorithme <i>Rapid reporting increase</i>	Impact du signal
	Gravité de l'EI
	Sévérité de l'EI (<i>au moins cas notifié avec un décès</i>)
	Force du signal
	Nombre de sources indiquant le signal (<i>au moins deux pays</i>)
	Nouveauté du signal
Algorithme <i>Special interest</i>	Nouveau signal détecté
	Augmentation du risque du signal (<i>multiplié par deux</i>)
	Force du signal
	EI connu pour être induit par un médicament

EI : Evénement indésirable

Annexe 5 Indicateurs et critères inclus dans l'algorithme vigiRank

Indicateur clé / Critère	Catégorie	Score	Poids
Force du signal			
Qualité des données soutenant le signal (nombre de cas notifiés informatifs)	≥ 5	1	1,22
	4	0,9	
	3	0,7	
	2	0,4	
	≤ 1	0	
Signal détecté	Oui	1	0,77
	Non	0	
Qualité des données soutenant le signal (nombre de notifications incluant le résumé du cas)	≥ 5	1	0,56
	4	0,9	
	3	0,7	
	2	0,4	
	≤ 1	0	
Nombre de sources indiquant le signal (nombre de pays)	≥ 8	1	0,22
	7	0,9	
	6	0,7	
	5	0,4	
	≤ 4	0	
Impact du signal			
Nombre de notifications du médicament (trois dernières années)	≥ 4	0	1,06
	3	-0,1	
	2	-0,4	
	1	-0,7	
	0	-1	

Annexe 6 Indicateurs et critères inclus dans l'algorithme PS-SP

Indicateur clé / Critère	Poids
Force du signal	
Limite inférieure de l'IC ₉₅ %	0,95
Taux de notification (<i>Taux de notifications du signal parmi l'ensemble des notifications concernant le médicament associé à ce signal</i>)	0,70
Effet classe médicamenteuse + Limite inférieure de l'IC ₉₅ % (<i>Limite inférieure de l'IC₉₅ % de la mesure d'association calculée uniquement sur les notifications concernant les médicaments appartenant à la même classe pharmacologique que le médicament d'intérêt</i>)	0,70
Effet classe médicamenteuse + Limite inférieure de l'IC ₉₅ % (<i>Limite inférieure de l'IC₉₅ % de la mesure d'association calculée uniquement sur les notifications concernant les médicaments appartenant à la même classe thérapeutique que le médicament d'intérêt</i>)	0,50
Taux de notification + Contrôle des biais (<i>Taux de notification de l'EI parmi l'ensemble des notifications concernant cet événement indésirable associé avec à un médicament qui est non connu pour induire celui-ci ou qui n'est pas indiqué pour son traitement</i>)	0,50

PS-SP : Pharmacological Score for Signals of disproportionate reporting Prioritization ; EI : Événement indésirable ; IC₉₅ % : intervalle de confiance à 95 %

Annexe 7 Indicateurs et critères inclus dans l'algorithme *Lab MADA*

Indicateur clé / Critère	Poids
Force du signal	
Élément en faveur d'un lien causal (<i>Au moins un cas avec un rechallenge positif</i>)	0 ou 0,40
Effet classe médicamenteuse	0,15
Mesure d'association	0,15
EI connu pour être induit par un médicament	0,10
Nouveauté du signal	
Augmentation de la fréquence de notification des cas	0,10
Impact du signal	
Gravité de l'EI	0,20
Sévérité des cas	0,125
Nombre de cas notifiés	0,05
Autre	
Intérêt des parties prenantes pour le médicament et/ou l'EI concernant le signal	0,125

MADA : Multi-Attribute Decision Analysis ; EI : Evénement indésirable

Annexe 8 Indicateurs et critères inclus dans l'algorithme *Thai MADA*

Indicateur clé / Critère	Poids
Force du signal	
Élément en faveur d'un lien causal (<i>Au moins un cas avec un rechallenge positif</i>)	0,14
Nombre de sources indiquant le signal (<i>au moins deux pays</i>)	0,13
Nouveauté du signal	
Nouveau médicament	0,18
Augmentation de la fréquence de notification des cas	0,13
Impact du signal	
Sévérité de l'EI (global)	0,22
Sévérité de l'EI (décès uniquement)	0,20

MADA : Multi-Attribute Decision Analysis ; EI : Evénement indésirable

3.4 Définition du système automatisé de détection et de priorisation des signaux de sécurité

3.4.1 Définition de la détection des signaux de sécurité dans le système automatisé

Au regard des résultats de notre première revue de la littérature, nous avons sélectionné la méthode SSA pour réaliser la détection de signaux de sécurité dans les bases de données médico-administratives. Celle-ci compte parmi les méthodes ayant les meilleures performances statistiques, et a l'avantage supplémentaire de reposer sur un principe simple tout en étant dédiée à des applications standardisées, facilitant, d'une part, sa mise en œuvre, et permettant, d'autre part, d'offrir une plus grande confiance dans les résultats obtenus.

Pour rappel, le principe de la méthode SSA consiste à comparer, durant la période d'étude, le nombre de personnes ayant eu la séquence « médicament en 1^{er}, événement en 2nd » au nombre de personnes ayant eu la séquence « événement en 1^{er}, médicament en 2nd » durant une période de temps p donnée.^{142,154} Le rapport entre les deux types de séquences est appelé *crude sequence ratio* (CSR). Afin de contrôler les évolutions temporelles de l'utilisation des médicaments et de la survenue des événements au cours de la période d'étude, un second rapport des séquences est calculé en supposant une absence de relation entre le médicament et l'événement – appelé *null-effect sequence ratio* (NSR). Le rapport entre le CSR et le NSR correspond à la mesure de risque associée à la méthode SSA ; celle-ci est appelée *adjusted sequence ratio* (ASR) et peut-être assimilée à un rapport de taux d'incidences. Un signal de sécurité est détecté si la limite inférieure de l'IC_{95 %} de l'ASR est supérieure à 1.

Dans l'optique d'une utilisation en routine du système automatisé de détection et de priorisation des signaux de sécurité, nous nous sommes placés dans le cadre d'une analyse réalisée à un rythme trimestrielle ; cette périodicité a montré son efficacité pour identifier des signaux de sécurité.¹⁵⁷ Pour chaque analyse de détection, nous avons fixé à 12 mois la période de temps p pour considérer les séquences qui a été évaluée comme la plus performante,¹⁵¹ et paraît de plus adéquate pour une recherche de signaux de sécurité sur des médicaments utilisés pour traiter des maladies chroniques. En outre, afin d'éviter la détection de signaux de sécurité pour lesquels aucun nouvel élément n'est apparu au cours des trimestres ou pour lesquels le nombre de cas exposés est trop faible pour y accorder une valeur, nous avons choisi de limiter l'analyse des couples médicament/événement uniquement à ceux respectant les deux critères suivant :

- un cas exposé est observé durant le trimestre d'analyse, *i.e.* si une personne a subi l'événement d'intérêt durant le trimestre d'analyse et a initié le médicament d'intérêt dans les 12 mois précédent ;
- au moins trois cas exposés sont observés dans la période d'étude jusqu'au trimestre d'analyse.

En ce qui concerne les calculs conduisant à identifier un signal de sécurité, nous nous sommes reposés sur les choix opérés par les auteurs ayant précédemment utilisé la méthode SSA pour

la détection de signaux. Ainsi, le dénominateur associé au CSR sera fixé à 0,49 dans le cas où aucune séquence « événement en 1^{er}, médicament en 2nd » n'est observée,¹⁵⁴ tandis que l'IC₉₅ % associé à l'ASR sera calculé par la méthode du bootstrap (500 répliques).^{90,156}

La figure 1 résume la manière dont nous décidés d'appliquer la méthode SSA pour détecter les signaux de sécurité dans les bases de données médico-administratives.

3.4.2 Définition de la priorisation des signaux de sécurité dans le système automatisé

Au regard des résultats de notre seconde revue de la littérature sur les stratégies de priorisation de signaux de sécurité, et à l'issue de trois réunions permettant d'obtenir *in fine* un consensus auprès de trois experts renommés en matière de pharmacovigilance et de détection de signaux de sécurité – Dr Francesco Salvo, Pr Antoine Pariente, et Pr Bernard Bégaud – nous avons pu définir l'algorithme appelé *Longitudinal-SNIP* (L-SNIP).

Cet algorithme, dérivé du concept 'SNIP' de Waller et Lee¹⁵⁸ pour être adapté aux signaux de sécurité issus de données longitudinales, repose sur quatre indicateurs clés : (i) la force du signal (*strenght*, S), (ii) la nouveauté du signal (*novelty*, N), (iii) l'impact du signal (*impact*, I), et (iv) les modalités d'utilisation du médicament concerné par le signal (*patterns of drug use*, P). Nous avons inclus quinze critères pour représenter ces quatre axes ; ceux-ci reposent, à notre sens, sur les divers aspects de la prise de décision, à savoir notamment sur des aspects scientifiques et médicaux, mais également sur des considérations économiques et sur les perceptions de la population :

- *force du signal de sécurité* : mesure d'association, limite inférieure de l'IC₉₅ %, précision du risque estimé ;
- *nouveauté du signal de sécurité* : nouveau signal, nouveau médicament, augmentation du risque au cours du temps ;
- *impact du signal de sécurité* : gravité intrinsèque de l'événement,¹⁵⁹ nombre de cas attribuables, coût moyen d'une hospitalisation pour l'événement ;
- *modalités d'utilisation du médicament concerné par le signal de sécurité* : l'événement ne correspond pas à une indication du médicament, prévalence et incidence d'utilisation, et augmentation de l'incidence d'utilisation du médicament, proportion de personnes fragiles (enfants et femmes en âge de procréer) parmi les utilisateurs.

Certains critères ont été inclus car ils sont apparus incontournables pour la priorisation des signaux de sécurité à l'issue de notre revue de la littérature (ex. la gravité intrinsèque de l'événement). La méthode SSA permettant de fournir une estimation de la force d'association, il nous paraissait évident de focaliser sur cet aspect pour les critères représentant la force du signal, d'autant plus que les critères souvent considérés pour cet indicateur sont peu pertinents dans le cadre de données médico-administratives (ex. un rechallenge positif) ou difficilement automatisable (ex. une plausibilité biologique). Afin de limiter la portée des biais d'indication

et protopathique affectant la méthode SSA, le critère « l'événement ne correspond pas à une indication du médicament » a été inclus. L'utilisation de données de consommations de soins exhaustives d'une population donnée nous donnait par ailleurs l'opportunité de sélectionner des critères relatifs aux modalités d'utilisation des médicaments (ex. la prévalence d'utilisation) qui n'étaient pas exploitables dans les algorithmes adaptés à la notification spontanée. Bien que le volet économique n'ait jamais été considéré pour la priorisation, il nous paraissait nécessaire d'inclure un critère sur cet aspect ; le coût des hospitalisations a été préféré à celui du médicament car il nous semblait plus significatif en termes d'impact pour la santé publique. Enfin, les critères concernant les populations fragiles ont porté uniquement sur les enfants et les femmes en âge de procréer ; un critère sur les personnes âgées n'a pas été retenue car il n'aurait été que peu discriminant étant donné que cette population représente la majeure partie de la population affectées par des maladies chroniques.

Nous avons décidé de catégoriser chaque critère sélectionné en deux ou trois catégories, chacun associée à un score de 0, 0,5, ou 1. Nous avons également pondéré les critères selon un coefficient de 1 à 4 en fonction de leur importance, de notre point de vue, dans le processus de décision pour la priorisation des signaux de sécurité. La somme pondérée des scores individuels de chaque critère forme le score L-SNIP qui permet de prioriser les signaux de sécurité entre eux. Afin de faciliter le processus de validation de la pertinence des signaux de sécurité détectés, les signaux associés à un score L-SNIP parmi le top X % des scores sont identifiés comme *priorité élevée* ; ce seuil sera déterminé au vu des résultats de l'évaluation du système automatisé de détection et de priorisation des signaux de sécurité.

Le tableau 1 précise les définitions des critères sélectionnés, ainsi que leur catégorisation, et leur pondération.

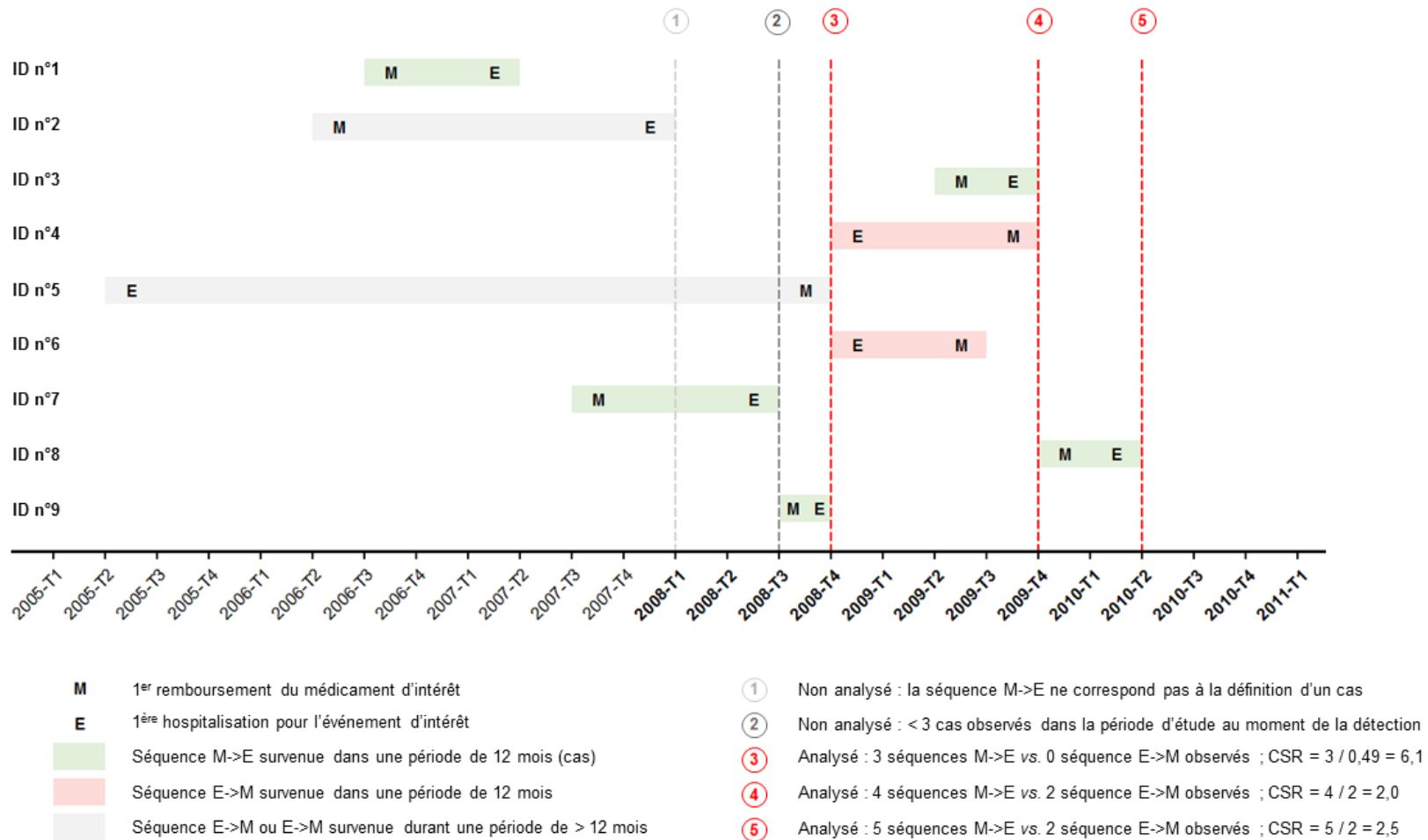


Figure 1 Application de la méthode SSA dans le système de détection et de priorisation automatisée des signaux de sécurité dans les bases de données médico-administratives

M : médicament ; *E* : événement ; *CSR* : crude sequence ratio

Tableau 1 Définition des critères inclus dans l'algorithme de priorisation automatisée L-SNIP

Indicateur / critère	Définition	Catégories	Score	Poids
Force du signal				
Risque estimé	Valeur de l’ASR	> 3	1	3
		Entre 1,5 et 3	0.5	
		< 1,5	0	
Risque minimal	Valeur de la limite inférieure de l’IC ₉₅ % de l’ASR	> 2	1	4
		Entre 1,5 et 2	0.5	
		< 1,5	0	
Précision du risque estimé	Etendue de l’IC ₉₅ % de l’ASR	< 3	1	2
		Entre 3 et 6	0.5	
		> 6	0	
Nouveauté du signal				
Nouveau signal	Signal de sécurité non mentionné dans le RCP français ou européen du médicament concerné	Oui	1	4
		Non	0	
Nouveau médicament	Durée d’ancienneté de commercialisation du médicament	< 6 ans	1	2
		Entre 6 et 10 ans	0.5	
		> 10 ans	0	
Augmentation du risque au cours du temps	Evolution de l’ASR entre le trimestre d’analyse et les trois trimestres précédents	> 50 %	1	1
		Entre 0 % et 50 %	0.5	
		< 0 %	0	

ASR : *adjusted sequence ratio* ; IC₉₅ % : *intervalle de confiance à 95 %* ; RCP : *résumé des caractéristiques du produit*

Table 1 (suite)

Indicateur / critère	Définition	Catégorie	Score	Poids
Impact du signal				
Gravité intrinsèque de l'événement	Gravité établie à partir de la liste des événements médicalement important définis par MedDRA®	Oui	1	4
		Non	0	
Nombre de cas attribuables	Nombre de cas d'événements potentiellement attribuables au médicament	> 1 000 cas	1	2
		Entre 200 et 1 000 cas	0,5	
		< 200 cas	0	
Coût moyen d'une hospitalisation pour l'événement	Coût moyen d'une hospitalisation pour l'événement	> 6 000 €	1	2
		Entre 3 000 € et 6 000 €	0,5	
		< 3 000 €	0	
Modalités d'utilisation du médicament				
l'événement ne correspond pas à une indication du médicament	L'événement n'est pas mentionné dans le RCP du médicament comme l'une de ses indications	Oui	1	4
		Non	0	
Proportion d'enfants parmi les utilisateurs	Proportion d'enfants âgés de 0 à 15 ans parmi les utilisateurs du médicament	≥ 10 %	1	3
		< 10 %	0	
Proportion de femmes en âge de procréer parmi les utilisateurs	Proportion de femmes âgées de 15 à 49 ans parmi les utilisateurs du médicament	≥ 10 %	1	3
		< 10 %	0	
Prévalence d'utilisation	Prévalence d'utilisation du médicament à l'année d'analyse	> 1/100 personnes	1	2
		Entre 0,1/100 et 1/100 personnes	0,5	
		< 0,1/100 personnes	0	
Incidence d'utilisation	Incidence d'utilisation du médicament à l'année d'analyse	> 1/1 000 personnes	1	2
		Entre 0,1/1 000 et 1/1 000 personnes	0,5	
		< 0.1/1,000 personnes	0	
Augmentation de l'incidence d'utilisation	Augmentation de l'incidence d'utilisation du médicament entre l'année d'analyse et les deux années précédentes	> 20 %	1	1
		Entre 0 % and 20 %	0,5	
		< 0 %	0	

4 EVALUATION DU SYSTEME AUTOMATISE DE DETECTION ET DE PRIORISATION DES SIGNAUX DE SECURITE

4.1 Contexte

Après avoir défini notre système automatisé de détection et de priorisation des signaux de sécurité adapté aux bases de données médico-administratives et dans le cadre d'une surveillance de la sécurité des médicaments utilisés pour traiter des maladies chroniques, il nous incombait désormais, dans cette dernière partie de thèse, d'en évaluer ses performances. Nous avons ainsi tenté, dans une première étude pilote focalisée sur les ANI et appliquée aux données de l'EGB, de mesurer, rétrospectivement, la capacité du système à détecter et à identifier comme *priorité élevée* des signaux de sécurité avant que ceux-ci n'aient été mentionnés dans les résumés des caractéristiques des médicaments correspondants, ainsi que sa capacité à révéler de nouveaux signaux de sécurité pertinents. Cette étude a été soumise pour publication à la revue *Drug Safety* et actuellement en 2^{ème} soumission.

Par ailleurs, il nous paraissait nécessaire de mesurer l'opinion des décideurs en matière de santé sur le système développé pour déterminer si, dans la perspective future où celui-ci serait utilisé en routine pour identifier des nouveaux signaux de sécurité, ces derniers seraient prêts à en accepter les résultats fournis et donc à en tenir compte dans leur agenda. Nous avons donc, dans la dernière étude de cette thèse, conduit une enquête par questionnaire auprès des différentes personnes impliquées, directement ou indirectement, dans la prise de décision concernant le médicament pour évaluer leur acceptabilité de l'algorithme L-SNIP utilisé pour la priorisation des signaux de sécurité, qui est la partie du système la plus sujet à débat dû aux choix, forcément quelque peu subjectifs, que nous avons effectué. Cette étude a été réalisée en collaboration avec Matthieu Ansaloni, politologue au centre Emile Durkheim de Sciences Po Bordeaux.

4.2 Application du système automatisé de détection et de priorisation des signaux de sécurité aux ANI

4.2.1 Résumé de l'article

Objectif

Proposer et évaluer un système automatisé de détection et de priorisation des signaux de sécurité adapté aux bases de données médico-administratives et applicable aux médicaments utilisés pour traiter des maladies chroniques.

Méthodes

Toutes les personnes présentes dans l'EGB pendant au moins un an entre 2005 et 2015 ont été considérées. Les ANI ont été sélectionnés comme exemples de médicaments utilisés pour traiter des maladies chroniques. Les remboursements ont été considérés comme des substituts de l'exposition médicamenteuse et les hospitalisations comme des substituts de la survenue d'un événement indésirable. La détection de signaux de sécurité a été lancée trimestriellement entre 2008 et 2015 à l'aide de la méthode *sequence symmetry analysis*. Les associations ANI/événements étaient analysées uniquement si au moins un cas exposé était survenu durant le trimestre et si au moins trois cas exposés étaient identifiés au moment de l'analyse. Les signaux de sécurité détectés étaient ensuite priorisés à l'aide de l'algorithme L-SNIP reposant sur la force, la nouveauté, et l'impact du signal de sécurité, et sur les modalités d'utilisation du médicament ; ceux associés à un score L-SNIP dans le top 10 % étaient identifiés comme *priorité élevée*. Les résumés des caractéristiques des produits (RCP) ont été utilisés pour déterminer si les signaux de sécurité étaient déjà mentionnés au moment de leur détection.

Résultats

Entre 2008 et 2012, 717 signaux de sécurité ont été détectés, dont 632 (88,1 %) n'étaient pas mentionnés dans les RCP correspondants au moment de leur première détection. Parmi ceux-ci, 9 (1,4 %) avaient par la suite été inscrits dans les RCP. L'application de l'algorithme L-SNIP avait identifié 4 d'entre eux comme *priorité élevée*. Sur les 81 signaux de sécurité identifiés comme *priorité élevée* à partir de 2013, trois concernaient les inhibiteurs de la DPP-4 et des événements thromboemboliques veineux.

Conclusion

Le système automatisé de détection et de priorisation des signaux de sécurité proposé apparaît prometteur pour la surveillance en routine de la sécurité des médicaments utilisés pour traiter des maladies chroniques au regard des résultats obtenus avec les ANI.

4.2.2 Article soumis : *An automated system combining signal detection and prioritization from healthcare databases: a pilot study*

Arnaud M, Bégaud B, Thiessard F, Jarrion Q, Bézin J, Pariente A, Salvo F. An automated system combining signal detection and prioritization from healthcare databases: a pilot study. Drug Safety (2^{ème} soumission)

Introduction

The major drug safety issues that have arisen in recent decades all concern drugs used for the treatment of chronic diseases and adverse events a priori not evocative of a drug causation. For example, rofecoxib, a non-steroidal anti-inflammatory drug expected to convey a much lower risk of gastrointestinal bleeding, was found to increase the risk of myocardial infarction, once millions of people had already been exposed.^{1,2} The proton pump inhibitors, which are used to prevent or treat various gastrointestinal disorders such as peptic ulcer and its complications, were among the most prescribed drugs in the mid-2000s, notably as they were deemed to have a good safety profile. However, they were secondarily shown to increase the risk of community-acquired pneumonia,^{3,4} and osteoporosis-related fractures.⁵⁻⁷ In the late 2000s, important safety alerts emerged concerning the thiazolidinediones, a class of noninsulin glucose-lowering drugs (NIGLDs), and showed that rosiglitazone was associated with an increased risk of cardiovascular events,^{8,9} while pioglitazone could induce bladder cancers.¹⁰⁻¹²

Current systems of drug surveillance, which are essentially based on spontaneous reporting, are relatively inefficient when it comes to detecting signals involving diseases or events relatively common in the general population and for which a drug causation is not a priori suspected. The access to huge longitudinal data through healthcare databases is useful in this respect by allowing large cohorts to be followed over time. Research in this area has burgeoned for over a decade with the launching of several initiatives worldwide,¹³⁻¹⁷ some of which have focused on signal detection applied to healthcare databases.¹⁸⁻²¹ Even if they are potentially helpful for identifying safety signals that would have been ignored by using traditional methods, one can expect that the mining methods they use generate huge numbers of potential signals, which then need to be validated or disproved. Without any doubt, when they will be performed routinely, these approaches will need to be combined with an automated prioritization process aiming to select those signals that need to be firstly verified and validated and, if necessary, rapidly conduct an in-depth investigation.

Numerous algorithms have been developed for the automated prioritization of safety signals detected from spontaneous reporting databases, and some of these are currently used in routine.²²⁻²⁸ They are all based – entirely or in part – on the three key indexes for the prioritization decision, i.e. the strength, the novelty, and the impact of the safety signal. The importance of these indexes were outlined as of 1999 by Waller and Lee with the SNIP concept ‘Strength, Novelty, and clinical Importance of the signal, and potential for Prevention’.²⁹ However, the algorithms dedicated to prioritization of safety signals detected in longitudinal data are scarce with only one attempt to date.³⁰

The objective of this pilot study was to propose and to assess an automated system combining the detection and prioritization of safety signals identified in healthcare databases and involving treatments of chronic diseases.

Methods

Data source

The Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB) claims database is a 1/97th permanent representative sample of the population covered by the French national healthcare insurance system.³¹ It contains individual, anonymous and comprehensive outpatient drug reimbursement and hospitalization data from beneficiaries of the general scheme, which includes salaried workers and their dependents, unemployed, and retired salaried workers, with the exception of civil servants and non-working students (77% of the French population). Drugs are coded according to the anatomical therapeutic chemical (ATC) classification and hospitalization diagnoses according to the international classification of diseases, 10th revision (ICD-10).

Population, exposure, and event definitions

All persons present in the EGB for at least one year between 2005 and 2015 were considered. Noninsulin glucose lowering drugs (NIGLDs) were selected as examples of treatments of chronic diseases. Reimbursements were considered as surrogates for drug exposure. Active substances were identified through ATC classification of blood glucose-lowering drugs, excluding insulins (ATC code: A10B). In the event of fixed combinations of NIGLDs, the exposure was considered in each corresponding active substance (e.g. a fixed combination “metformin and sitagliptin” was considered for both exposure to metformin and to sitagliptin). For each patient and for each NIGLD considered, only the first reimbursement was selected, if it occurred after a 12-month run-in period, to ascertain that it was an incident drug exposure. Hospitalization diagnoses were considered as surrogates for adverse events and were identified by ICD-10 codes grouped according to the first three characters (e.g. I26: pulmonary embolism). Hospitalizations associated with codes X85 to Z99 were not considered as they concerned diagnostic tests that could not be predictive of adverse events. Similarly to the incident drug exposure, it was assumed that the first occurrence of a hospitalization associated with a diagnosis related to the ICD-10 code of interest, if it occurred after a 12-month run-in period, could be considered as an incident event. This approach has been validated in previous studies using SSA.^{32,33}

Signal detection

Sequence symmetry analysis (SSA) was selected for signal detection analyses on the basis of a literature review that focused on the comparison of performance of methods used for that purpose.³⁴ SSA is dedicated to longitudinal data and developed for large-scale standardized applications, and provided good detection performance, notably by considering self-controlled analyses and controlling for temporal trends, which allow to partly preserve the detection of spurious associations.

SSA aims at comparing the number of patients who presented, over a given time-window, the sequence “drug in 1st, event in 2nd” during the study period to that of patients who presented

the reverse sequence “event in 1st, drug in 2nd”.^{35,36} The crude ratio of these two types of sequences is, by essence, not affected by confounders that are constant over time, but is sensitive to changes in prescription and hospitalization trends. To address this issue, an adjustment for correcting such temporal trends is applied by dividing the crude sequence ratio by the null-effect sequence ratio. The latter is the sequence ratio that would have been expected from the trends if the drug and the event were considered independently. The corrected sequence ratio obtained after this adjustment is termed the adjusted sequence ratio (ASR).³⁷

Signal detection was performed quarterly from 2008 to 2015 considering a time-window of 12 months for the pre- and post- drug initiation periods.³⁸ In each analysis, NIGLD/event associations were screened if: (i) a new exposed case occurred during the quarter, i.e. if a patient was hospitalized for the event of interest in the quarter and initiated the NIGLD of interest in the previous 12 months, and (ii) at least three exposed cases had already been observed at the time of the analysis. If no sequence “event in 1st, drug in 2nd” was observed, the value 0.49 was assigned to compute the crude sequence ratio.³⁷ NIGLD/event associations were considered as signals if the lower limit of the bootstrapped (500 replicates) 95% confidence interval (95% CI) of the ASR exceeded 1.³²

Signal prioritization

The principal algorithms for the prioritization of signals derived from spontaneous reporting data were reviewed.^{22–30,39–43} The principle of the SNIP strategy developed by Waller and Lee²⁹ was adapted to build an algorithm for the prioritization of safety signals detected from longitudinal healthcare data, the Longitudinal-SNIP (L-SNIP), which is based on strength of the signal (S), novelty of the signal (N), potential impact of the signal (I), and patterns of drug use (P). The L-SNIP algorithm included a total of 15 criteria related to scientific, medical, economic aspects and factors potentially conditioning perception of the signal:

- *Strength*: the risk estimate, the minimal risk (the lower limit of 95% CI), precision of the risk estimate;
- *Novelty*: absence of the signal in the Summary of the Product Characteristics (SPC), drug seniority, and an increase in risk over time;
- *Impact*: the signal concerns an important medical event according to MedDRA® classification (i.e. those events that per se can result in death, life-threatening, prolonged-hospitalization, or persistent disability),⁴⁴ the potential number of attributable cases, and the cost of hospitalization for this event;
- *Patterns of drug use*: the event is not related to the drug indications, the proportion of drug users among frail populations (children; childbearing women), the prevalence of drug use, the incidence of drug use, and the evolution of the incidence of drug use between the year of the analysis and the two previous years.

All the criteria were grouped into two or three categories, each being associated with a score of 0, 0.5, and 1. Thereafter they were weighted using a coefficient that ranged from 1 to 4 according to their assumed importance for a decision-making process (Table 1). All these steps (i.e. selection, scoring, and weighting of the criteria) were performed on the basis of a consensus between three senior experts in signal detection (BB, FS, AP) and after the analysis of the existing literature. The signals in the top 10% of the L-SNIP scores, which corresponded to the weighted sum of the scores of the 15 criteria, were identified as high priority for the validation process.

The L-SNIP algorithm was assessed by its ability to identify as of high-priority the signals that were detected before they were mentioned in the SPC of the drug considered; annual versions of French SPCs were used for the identification of the signals concerned by the SPC changes. Only signals detected between 2008 and 2012 were considered for this assessment to provide sufficient hindsight (four years) allowing for most of the adverse events to be strengthened and mentioned in the SPC.

Signals detected and prioritized between 2013 and 2015 were screened to find any potentially relevant new safety issue. Their potential causal relationship of the prioritized safety signals was judged by three senior experts (BB, FS, AP) based on their experience and the results of the signal detection. For those that seemed relevant on this basis, complementary analyses were performed to ascertain whether the signals were specific to the drug or the drug class, and to the event or the group of related events.

All analyses were performed using SAS Enterprise Guide 7.1 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA).

Results

Trends of signal detection/prioritization between 2008 and 2015

Globally, 3,526 NIGLD/event associations were screened at least once between the first quarter of 2008 (2008-Q1) and the end of the study period in 2015-Q4. Among these, 294 (8.3%) were detected only once as signals and 646 (18.3%) at least twice during the study period. Among these safety signals, 166 (17.6%) were considered at least once as of high priority.

Over the study period, the number of NIGLD/event associations screened increased from 547 in 2008-Q1 to 981 in 2012-Q1. This number remained stable up to 2013-Q4, before decreasing to 854 associations screened in 2015-Q4 (Figure 1). Concomitantly, the number of signals detected, as well as the number of signals identified as high priority, increased between 2008-Q1 and 2012-Q1, from 93 to 182 and from 13 to 19, respectively. These numbers remained stable up to the end of the study period with 186 and 18 signals in 2015-Q4, respectively.

Assessment of L-SNIP algorithm

Between 2008 and 2012, a total of 717 safety signals were detected at least once, including 632 (88.1%) that were not mentioned in the SPC when detected for the first time. Among these, 9 (1.4%) were subsequently added in the SPC. The application of the L-SNIP algorithm resulted in identifying 4 of these 9 safety signals as of high priority (Table 2). The signals identified concerned gastric ulcer and duodenal ulcer related to metformin, acute renal failure and unspecified kidney failure related to sitagliptin.

The remaining five signals were subsequently mentioned in the SPCs of the concerned drugs: paroxysmal tachycardia related to gliclazide, other cardiac arrhythmias related to gliclazide, syncope and collapse related to glibenclamide, pain in throat and chest related to repaglinide, and cervical disc disorders related to sitagliptin. A detailed analysis revealed that these signals were not flagged as of high priority because they did not concern medical events considered as important (3/5), were associated with a low value of the lower limit of the 95% CI of the ASR (5/5), or were related to a small number of potentially attributable cases (5/5) (Figure 2).

Identification of new relevant signals

Between 2013 and 2015, a total of 599 signals were detected at least once, including 81 (13.5%) identified as of high priority. None of these are currently mentioned in the SPCs. They were screened in depth and three of them appeared to be of interest. All concerned DPP-4 inhibitors and the occurrence of venous thromboembolic events, and shared a similar detection profile with a strengthening of the risk estimate over time (Figure 3). The association between vildagliptin and pulmonary embolism was screened over five different quarters during the study period, and was found significant for the last four screenings. It was identified as of high priority in 2015-Q1 (7 cases; ASR 7.3, 95%CI 2.1-13.0), and in 2015-Q4 (8 cases; ASR 8.3, 95%CI 3.1-15.5). Pulmonary embolism was also found to be associated with saxagliptin, the association being identified as of high priority for the second screening in 2013-Q2 (4 cases; ASR 8.7, 95%CI 2.1-9.3). The third signal concerned “venous thromboembolism and thrombosis” (not otherwise specified) with sitagliptin. The signal strengthened over time to finally reach 5 cases and an ASR of 10.0 (1.9-10.4) in 2015-Q3. A fourth signal (not identified as of high priority) was detected during the study period and concerned vildagliptin and phlebitis/thrombophlebitis. This association was screened 9 times and remained stable and significant in the last five screenings. In 2015-Q4 it concerned 13 cases with an ASR of 3.1 (1.6-11.0) (Figure 3). Complementary analyses were performed to further assess this signal. An analysis of DPP-4 inhibitors and arterial thromboembolic events identified two signals during the study period, but their profile of detection fluctuated between significance and non-significance over time. A further search on signals related to venous thromboembolic events retrieved two other signals (one for acarbose and another for gliclazide) that shared a similar profile of detection to that observed with DPP-4 inhibitors but with a lower strength of ASR, and a lower 95% CI value that constantly remained at the limit of significance (see electronic supplementary materials (ESM) 1 and 2).

Discussion

This pilot study aimed at improving the tools used for signal generation in longitudinal healthcare databases by proposing an automated system combining both detection and prioritization of signals related to treatments of chronic diseases. In the proposed approach, signal detection was performed quarterly and the detected signals were subsequently prioritized according to their relevancy by using the L-SNIP algorithm combining 15 criteria based on the strength, novelty and potential impact of the signal, and on the patterns of use of the drug concerned. The assessment of this algorithm showed that it performed satisfactorily, as it identified as of high priority four of the nine signals detected before they were listed in the SPC. The proposed system also identified a new signal with the use of the DPP-4 inhibitors and the risk of venous thromboembolic events, which deserve to be investigated with further ad-hoc and more robust studies.

Signal detection was performed quarterly, a periodicity already adopted by the Uppsala Monitoring Center for signal detection from the spontaneous reporting database VigiBase.⁴⁵ The European Medicines Agency has used shorter intervals (monthly or twice a month),⁴⁶ but this does not seem to perform better than quarterly screening.⁴⁷ In a pragmatic perspective, associations were screened only if a new exposed case was identified during the quarter considered and if at least three similar drug-event associations were found in the study population, a strategy previously shown to offer the best compromise.⁴⁷ Signal detection was performed using SSA as it offers an interesting balance between good detection performance, notably by including self-controlled analyses and controlling for temporal trends to minimize the detection of false positive associations, and ease of use.³⁴ Despite these considerations, this system detects a large number of signals. This was expected, as it is typically encountered with automated safety signal detection from either spontaneous reports or healthcare data. As it is intended to be used as a routine method, events were retrieved through the “native” ICD-10 classification without any form of grouping codes related to the same given disease. It is obvious that grouping ICD-10 codes would reduce the number of signals related to spurious or duplicate events (e.g. acute renal failure vs. unspecified kidney failure). For routine purposes, it would be worth defining a priori medical events that are likely to be captured in healthcare databases, and then selecting the codes that seem the most appropriate for their identification.^{48,49} The use of grouped codes, at least for the most relevant drug-related disorders such as those proposed by the EU-ADR project,⁵⁰ could be useful in this perspective.

The assessment of the L-SNIP algorithm, which was developed to prioritize safety signals raised from longitudinal data, was performed pragmatically by evaluating whether the signals were detected before they were mentioned in the respective SPCs of the corresponding drugs. This strategy has been previously considered as more relevant than the use of reference sets with labeled adverse drug reactions as positive controls and spurious drug-event associations as negative controls for evaluating performance, even if it precluded the computation of sensitivity and specificity.^{51,52} Furthermore, using the existing reference sets, like those built by

OMOP or EU-ADR, was not possible, as they are not specific to the NIGLDs.^{53,54} Limiting these reference sets only to the NIGLDs would decrease their size and lead to an imbalance between the true positives and the true negatives, which would inevitably induce a biased estimation of performance.⁵⁵ In this pilot study, although the assessment was based on a small number of signals, the L-SNIP algorithm seems performing satisfactory. It managed to identify as of high priority only four of the nine signals detected between 2008 and 2012 and before they were mentioned in the SPCs. Nevertheless, it has to be outlined that, of the five undetected signals, three were not considered as medically important according to MedDRA®.⁴⁴ The absence of prioritization could thus not be seen as a major issue from a public health point of view. The other two are more concerning. These were associated with very low values of the lower limit of the 95%CI, which is a major criterion in the L-SNIP algorithm; altering the categorization of this criterion to capture these two signals would certainly lead to render the criterion unselective. Further enhancements would be needed to increase the performance of the L-SNIP algorithm.

The assessment of the prioritization algorithm also consisted in measuring its ability to find new signals relevant enough for further investigation to be required. The L-SNIP algorithm prioritized venous thromboembolic events related to the use of DPP-4 inhibitors. Three different signals concerning pulmonary embolism, venous embolism and thrombosis were considered as of high priority at least once during the study period. They also shared a similar profile of detection that could suggest an actual relationship, notably with a strengthening of the risk estimate after the occurrence in patients exposed to DPP-4 inhibitors. Complementary analyses also suggested a possible role of DPP-4 inhibitors in venous thromboembolism: (i) a fourth detected signal concerned phlebitis and thrombophlebitis but it was not identified as of high priority; (ii) there was an absence of signal of arterial thromboembolic events related to DPP4-inhibitors, (iii) only two non-prioritized signals concerned venous thromboembolic events related to other NIGLDs. No pre-clinical or clinical data can support or rule out this association. This absence of external evidence concerning the signals detected in this study, as well as the large number of patients exposed to DPP4-inhibitors,⁵⁶ call for an urgent and more robust investigation.

The L-SNIP was not able to prioritize cardiac failure related to rosiglitazone in the top 10% signals, as this event was already mentioned in its SPC in 2008. Nevertheless, this signal was detected from the beginning of the study period, and at least once a year up to the withdrawal of rosiglitazone, with ASR values around 4 (data not shown). It is also possible that the L-SNIP algorithm would have been identified this signal as of high priority if the signal detection would have been applied earlier than 2008. The algorithm was designed to prioritize preferentially the signals as of the first observed cases were observed to promptly verify and to validate them; it was assumed that, with the time passing, prioritizing these signals should be harder to avoid congesting the signal management process with already known events or event related to indication or protopathic biases. The L-SNIP was also unable to detect bladder cancers related to pioglitazone, possibly owing to a limitation of SSA to detect cancers. In fact, the method of

signal detection considered a 12-month period to identify exposed cases. While this period seems appropriate for most of the adverse events that can be captured from healthcare databases, it could be too short for detecting drug-related cancers that have late effects. Consequently, cancers need specific tailored methods to be detected.

The criteria included in the L-SNIP algorithm were selected on the basis of the information available in healthcare databases and with a view to developing an automated and efficient system of prioritization that can be easily combined with signal detection. Some criteria were derived from the algorithms of prioritization applied to signals detected in spontaneous report databases. For example, the criterion “drug seniority” was considered hereby, as it was previously demonstrated that safety signals where the suspected drug was shorter than 5 years marketed were associated with their prioritization by the experts of the Dutch Medicines Agency.³⁹ The access to longitudinal healthcare data allowed us to consider criteria based on patterns of drug use, e.g. prevalence or incidence of drug use, which information lacks in algorithms based on spontaneous reporting data. The criterion “event not related to drug indications” was added to reduce the impact of protopathic and indication biases, which are well-known shortcomings of signal detection performed on healthcare databases.³⁴ In addition, the number of criteria considered in the L-SNIP algorithm was limited to make it more discriminant. In that respect, some criteria classically used for signal prioritization were not included since we considered them as being less relevant in this context (e.g. “positive rechallenge”²⁴) or because they are hardly automatable (e.g. “biological plausibility”²⁵). Criteria relative to scientific and medical issues were given pride of place, since it was assumed that they are of greater importance in the decision-making process than economic factors or public perception. Using a single criterion for economic factors seemed reasonable. Similarly the cost of hospitalizations induced by the event was preferred to the cost of the drug itself. Furthermore, only two criteria focusing on frail populations (children and childbearing women) were retained. The elderly were not included in the algorithm as chronic diseases are frequent in this population, so this criterion would not have been discriminant.

To combine the 15 L-SNIP criteria, each was first transformed into a score based on a consensual analysis of the scientific literature by three senior experts in signal detection. Techniques classically used to perform this task (e.g. normalization²⁷, ranking²⁶) were not applicable, as the selected criteria referred to different dimensions of the signal, i.e. criteria specific to the signal itself (e.g. “minimal potential risk”), or only to the drug involved in the signal (e.g. “seniority of the drug”). A consensus for weighting the criteria was also sought by considering their relevancy for the decision-making process. Among the weighting processes retrieved in the literature,^{24–28} the one considering a 1:4 ratio between the least and the most important criterion was chosen.²⁵ The other processes use a much more leaner ratio (up to the second decimal),^{24,27} making the clinical relevancy of the weights questionable. To limit the number of signals to be managed, a threshold, arbitrarily set to the top 10% of the highest values of the priority score obtained from the signals detected in the quarter, was introduced to focus on signals of prime interest. The use of different cut-offs at 15% and 20% did not increase the

number of prioritized signals (data not shown), while larger cut-offs seemed unsuitable for an algorithm that aimed to select the most relevant signals among the huge number of those detected.

Conclusion

The automated system combining signal detection and prioritization from healthcare databases proposed for the routine surveillance of drugs used for treating chronic diseases provided satisfactory results in this pilot study conducted on NIGLDs. The L-SNIP algorithm seemed to prioritize correctly the relevancy of signals detected. Further research is needed to validate this system in a wider range of drug classes and using different definitions of events. Meanwhile, an investigation is urgently required to support or rule out a strong signal concerning the use of DPP-4 inhibitors and the risk of venous thromboembolic events demonstrated in this study.

References

1. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001; 286: 954–959.
2. Lévesque LE, Brophy JM, Zhang B. The risk for myocardial infarction with cyclooxygenase-2 inhibitors: a population study of elderly adults. *Ann Intern Med* 2005; 142: 481. doi:10.7326/0003-4819-142-7-200504050-00113.
3. Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing R-J, Dieleman J, Stricker BH, Jansen JB. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA* 2004; 292: 1955–1960.
4. Johnstone J, Nerenberg K, Loeb M. Meta-analysis: proton pump inhibitor use and the risk of community-acquired pneumonia. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 1165–1177. doi:10.1111/j.1365-2036.2010.04284.x.
5. Yang Y-X, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006; 296: 2947–2953.
6. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcif Tissue Int* 2006; 79: 76–83. doi:10.1007/s00223-006-0021-7.
7. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie WD. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *Can Med Assoc J* 2008; 179: 319–326. doi:10.1503/cmaj.071330.
8. Lipscombe LL, Gomes T, Lévesque LE, Hux JE, Juurlink DN, Alter DA. Thiazolidinediones and cardiovascular outcomes in older patients with diabetes. *JAMA* 2007; 298: 2634–2643.
9. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356: 2457–2471. doi:10.1056/NEJMoa072761.
10. Neumann A, Weill A, Ricordeau P, Fagot JP, Alla F, Allemand H. Pioglitazone and risk of bladder cancer among diabetic patients in France: a population-based cohort study. *Diabetologia* 2012; 55: 1953–1962. doi:10.1007/s00125-012-2538-9.
11. Tuccori M, Filion KB, Yin H, Yu OH, Platt RW, Azoulay L. Pioglitazone use and risk of bladder cancer: population based cohort study. *BMJ* 2016; i1541. doi:10.1136/bmj.i1541.
12. Hillaire-Buys D, Faillie J-L. Pioglitazone and the risk of bladder cancer. *BMJ* 2012; 344: e3500–e3500. doi:10.1136/bmj.e3500.
13. Coloma PM, Schuemie MJ, Trifirò G, et al. Combining electronic healthcare databases in Europe to allow for large-scale drug safety monitoring: the EU-ADR Project. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011; 20: 1–11. doi:10.1002/pds.2053.
14. Wisniewski AFZ, Bate A, Bousquet C, et al. Good signal detection practices: evidence from IMI PROTECT. *Drug Saf* 2016; 39: 469–490. doi:10.1007/s40264-016-0405-1.
15. Platt R, Carnahan RM, Brown JS, et al. The U.S. Food and Drug Administration’s Mini-Sentinel program: status and direction. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012; 21: 1–8. doi:10.1002/pds.2343.
16. Stang PE, Ryan PB, Racoosin JA, et al. Advancing the science for active surveillance: rationale and design for the Observational Medical Outcomes Partnership. *Ann Intern Med* 2010; 153: 600–606.
17. Andersen M, Bergman U, Choi N-K, et al. The Asian Pharmacoepidemiology Network (AsPEN): promoting multi-national collaboration for pharmacoepidemiologic research in Asia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013; 22: 700–704. doi:10.1002/pds.3439.

18. Ryan PB, Stang PE, Overhage JM, et al. A comparison of the empirical performance of methods for a risk identification system. *Drug Saf* 2013; 36: 143–158. doi:10.1007/s40264-013-0108-9.
19. Schuemie MJ, Gini R, Coloma PM, et al. Replication of the OMOP experiment in Europe: evaluating methods for risk identification in electronic health record databases. *Drug Saf* 2013; 36: 159–169. doi:10.1007/s40264-013-0109-8.
20. Pratt N, Andersen M, Bergman U, et al. Multi-country rapid adverse drug event assessment: the Asian Pharmacoepidemiology Network (AsPEN) antipsychotic and acute hyperglycaemia study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013; 915–24. doi:10.1002/pds.3440.
21. Kulldorff M, Dashevsky I, Avery TR, et al. Drug safety data mining with a tree-based scan statistic. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013; 22: 517–523. doi:10.1002/pds.3423.
22. Ståhl M, Lindquist M, Edwards IR, Brown EG. Introducing triage logic as a new strategy for the detection of signals in the WHO Drug Monitoring Database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004; 13: 355–363. doi:10.1002/pds.894.
23. Waller P, Heeley E, Moseley J. Impact analysis of signals detected from spontaneous adverse drug reaction reporting data. *Drug Saf* 2005; 28: 843–850.
24. Levitan B, Yee CL, Russo L, Bayney R, Thomas AP, Klineciewicz SL. A model for decision support in signal triage. *Drug Saf* 2008; 31: 727–735.
25. Seabroke S, Wise L, Waller P. Development of a novel regulatory pharmacovigilance prioritisation system: an evaluation of its performance at the UK medicines and healthcare products regulatory agency. *Drug Saf* 2013; 36: 1025–1032. doi:10.1007/s40264-013-0081-3.
26. Caster O, Juhlin K, Watson S, Norén GN. Improved statistical signal detection in pharmacovigilance by combining multiple strength-of-evidence aspects in vigiRank: retrospective evaluation against emerging safety signals. *Drug Saf* 2014; 37: 617–628. doi:10.1007/s40264-014-0204-5.
27. Salvo F, Raschi E, Moretti U, et al. Pharmacological prioritisation of signals of disproportionate reporting: proposal of an algorithm and pilot evaluation. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70: 617–625. doi:10.1007/s00228-014-1657-2.
28. Jamekornkul C, Chaisumritchoke ST. Developing a signal triage algorithm for Thai national adverse drug reaction database. *Thai J Pharm Sci* 2016; 40.
29. Waller PC, Lee EH. Responding to drug safety issues. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1999; 8: 535–552. doi:10.1002/(SICI)1099-1557(199912)8:7<535::AID-PDS456>3.0.CO;2-D.
30. Coloma PM, Schuemie MJ, Trifirò G, et al. Drug-induced acute myocardial infarction: identifying “prime suspects” from electronic healthcare records-based surveillance system. Pant AB (ed.). *PLoS ONE* 2013; 8: e72148. doi:10.1371/journal.pone.0072148.
31. Bezin J, Duong M, Lassalle R, et al. The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017. doi:10.1002/pds.4233.
32. Wahab IA, Pratt NL, Ellett LK, Roughead EE. Sequence symmetry analysis as a signal detection tool for potential heart failure adverse events in an administrative claims database. *Drug Saf* 2016; 39: 347–354. doi:10.1007/s40264-015-0391-8.
33. Pratt NL, Ilomäki J, Raymond C, Roughead EE. The performance of sequence symmetry analysis as a tool for post-market surveillance of newly marketed medicines: a simulation study. *BMC Med Res Methodol* 2014; 14: 1.

34. Arnaud M, Bégaud B, Thurin N, Moore N, Pariente A, Salvo F. Methods for safety signal detection in healthcare databases: a literature review. *Expert Opin Drug Saf* 2017; 16: 721–732. doi:10.1080/14740338.2017.1325463.
35. Petri H, De Vet HCW, Naus J, Urquhart J. Prescription sequence analysis: a new and fast method for assessing certain adverse reactions of prescription drugs in large populations. *Stat Med* 1988; 7: 1171–1175.
36. Hallas J. Evidence of depression provoked by cardiovascular medication: a prescription sequence symmetry analysis. *Epidemiology* 1996; 7: 478–484.
37. Tsiropoulos I, Andersen M, Hallas J. Adverse events with use of antiepileptic drugs: a prescription and event symmetry analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009; 18: 483–491. doi:10.1002/pds.1736.
38. Wahab IA, Pratt NL, Wiese MD, Kalisch LM, Roughead EE. The validity of sequence symmetry analysis (SSA) for adverse drug reaction signal detection. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013; 22: 496–502. doi:10.1002/pds.3417.
39. Van Puijenbroek EP, Van Grootheest K, Diemont WL, Leufkens HG, Egberts AC. Determinants of signal selection in a spontaneous reporting system for adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 579–586.
40. Meyboom RH, Lindquist M, Egberts AC, Edwards IR. Signal selection and follow-up in pharmacovigilance. *Drug Saf* 2002; 25: 459–465.
41. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP): module IX - signal management. 2012. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129138.pdf. Accessed August 18, 2017.
42. United States Food and Drug Administration. Classifying significant postmarketing drug safety issues. *Fed Regist* 2012. Available at: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM295211.pdf>.
43. Sottosanti L, Ferrazin F. Italian pharmacovigilance system. In: Mann's pharmacovigilance. Third edition. Chichester, West Sussex, UK: John Wiley & Sons Inc, 2014.
44. European Medicines Agency. Inclusion/exclusion criteria for the “Important medical events” list. 2017. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2016/08/WC500212100.pdf. Accessed August 18, 2017.
45. Lindquist M. Use of triage strategies in the WHO signal-detection process. *Drug Saf* 2007; 30: 635–637.
46. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). 2012. Available at: 2017-08-18. Accessed May 26, 2017.
47. Lerch M, Nowicki P, Manlik K, Wirsching G. Statistical signal detection as a routine pharmacovigilance practice: effects of periodicity and resignalling criteria on quality and workload. *Drug Saf* 2015; 38: 1219–1231. doi:10.1007/s40264-015-0345-1.
48. Avillach P, Coloma PM, Gini R, et al. Harmonization process for the identification of medical events in eight European healthcare databases: the experience from the EU-ADR project. *J Am Med Inform Assoc* 2012; 20: 184–192.

49. Cutrona SL, Toh S, Iyer A, et al. Design for validation of acute myocardial infarction cases in Mini-Sentinel. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012; 21: 274–281. doi:10.1002/pds.2314.
50. Trifiro G, Pariente A, Coloma PM, et al. Data mining on electronic health record databases for signal detection in pharmacovigilance: which events to monitor? *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009; 18: 1176–1184. doi:10.1002/pds.1836.
51. Norén GN, Caster O, Juhlin K, Lindquist M. Zoo or savannah? Choice of training ground for evidence-based pharmacovigilance. *Drug Saf* 2014; 37: 655–659. doi:10.1007/s40264-014-0198-z.
52. Norén GN, Caster O, Juhlin K, Lindquist M. Authors' reply to Harpaz et al. Comment on: "Zoo or savannah? Choice of training ground for evidence-based pharmacovigilance." *Drug Saf* 2015; 38: 115–116. doi:10.1007/s40264-014-0246-8.
53. Ryan PB, Schuemie MJ, Welebob E, Duke J, Valentine S, Hartzema AG. Defining a reference set to support methodological research in drug safety. *Drug Saf* 2013; 36: 33–47. doi:10.1007/s40264-013-0097-8.
54. Coloma PM, Avillach P, Salvo F, et al. A reference standard for evaluation of methods for drug safety signal detection using electronic healthcare record databases. *Drug Saf* 2013; 36: 13–23. doi:10.1007/s40264-012-0002-x.
55. Hanczar B, Hua J, Sima C, Weinstein J, Bittner M, Dougherty ER. Small-sample precision of ROC-related estimates. *Bioinformatics* 2010; 26: 822–830. doi:10.1093/bioinformatics/btq037.
56. Arnaud M, Bezin J, Bégaud B, Pariente A, Salvo F. Trends in the incidence of use of noninsulin glucose-lowering drugs between 2006 and 2013 in France. *Fundam Clin Pharmacol* 2017. doi:10.1111/fcp.12298.
57. Avillach Paul, Mougin Fleur, Joubert Michel, et al. A semantic approach for the homogeneous identification of events in eight patient databases: a contribution to the European EU-ADR project. *Stud Health Technol Inform* 2009; 190–194. doi:10.3233/978-1-60750-044-5-190.
58. Avillach P, Dufour J-C, Diallo G, et al. Design and validation of an automated method to detect known adverse drug reactions in MEDLINE: a contribution from the EU–ADR project. *J Am Med Inform Assoc* 2013; 20: 446–452.

Table 1 Criteria included in prioritization algorithm

Criteria	Definition	Weight	Categories	Score
Strength of signal				
Risk estimate	Value of ASR	3	> 3	1
			Between 1.5 and 3	0.5
			< 1.5	0
Minimal risk	Value of lower limit of 95% CI of ASR	4	> 2	1
			Between 1.5 and 2	0.5
			< 1.5	0
Precision of risk estimate	Range of 95%CI of ASR	2	< 3	1
			Between 3 and 6	0.5
			> 6	0
Novelty of signal				
Absence in SPC	Signal not mentioned in French or European SPC at the year of the detection	4	Yes	1
			No	0
Drug seniority	Duration of drug on market at the year of the detection	2	< 6 years	1
			Between 6 and 10 years	0.5
			> 10 years	0
Increase in risk over time	Evolution of ASR between the time of the detection and the three previous screening analyses	1	> 50%	1
			Between 0% and 50%	0.5
			< 0%	0

ASR: adjusted sequence ratio; 95% CI: 95% confidence interval; SPC: summary of product characteristics

Table 1 (continued)

Criteria	Definition	Weight	Categories	Score
Impact of signal				
Important medical event according to MedDRA®	ICD-10 codes aligned to those included in important medical event terms list of MedDRA® ¹⁵⁹ dictionary using <i>Unified Medical Language System</i> ^{155,160}	4	Yes	1
			No	0
Potential number of attributable cases	Number of attributable cases potentially related to drug use at the year of analysis	2	> 1,000 cases	1
			Between 200 and 1,000 cases	0.5
			< 200 cases	0
Cost of hospitalization for event	Mean cost of hospitalization associated with diagnosis corresponding to event	2	> 6,000€	1
			Between 3,000€ and 6,000€	0.5
			< 3,000€	0
Patterns of drug use				
Event not related to drug indications	Event not mentioned in SPC as indication of drug	4	Yes	1
			No	0
Drug use in children	Proportion of children aged 0-15 years among drug users	3	≥ 10%	1
			< 10%	0
Drug use in childbearing women	Proportion of women aged 15-49 years among drug users	3	≥ 10%	1
			< 10%	0
Prevalence of drug use	Prevalence of drug use in the year of detection	2	> 1/100 persons	1
			Between 0.1/100 and 1/100 persons	0.5
			< 0.1/100 persons	0
Incidence of drug use	Incidence of drug use in the year of detection	2	> 1/1,000 persons	1
			Between 0.1/1,000 and 1/1,000 persons	0.5
			< 0.1/1,000 persons	0
Increase in incidence of drug use over time	Evolution of incidence of drug use between the year of detection and the two previous years	1	> 20%	1
			Between 0% and 20%	0.5
			< 0%	0

Table 2 Signals detected before being mentioned in SPCs

Drug	Event	Time of first detection	Time of first identification as high priority	Year of mention in SPC
Sitagliptin	Unspecified kidney failure	2010-Q1	2010-Q1	2011
Sitagliptin	Acute renal failure	2009-Q1	2009-Q1	2011
Metformin	Duodenal ulcer	2009-Q4	2009-Q4	2010
Metformin	Gastric ulcer	2008-Q2	2008-Q4	2010
Gliclazide	Paroxysmal tachycardia	2008-Q3	--	2009
Gliclazide	Other cardiac arrhythmias	2008-Q3	--	2009
Sitagliptin	Cervical disc disorders	2011-Q4	--	2013
Repaglinide	Pain in throat and chest	2008-Q3	--	2014
Glibenclamide	Syncope and collapse	2009-Q4	--	2013

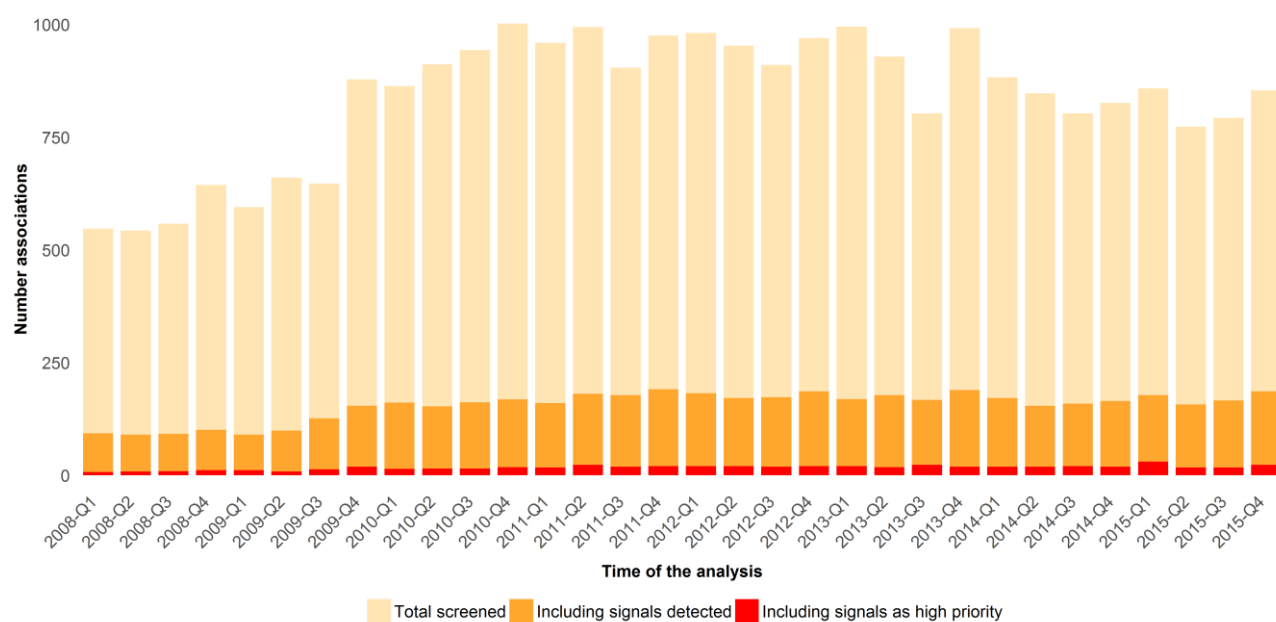


Figure 1 Global trend of signal detection and prioritization between 2008 and 2015

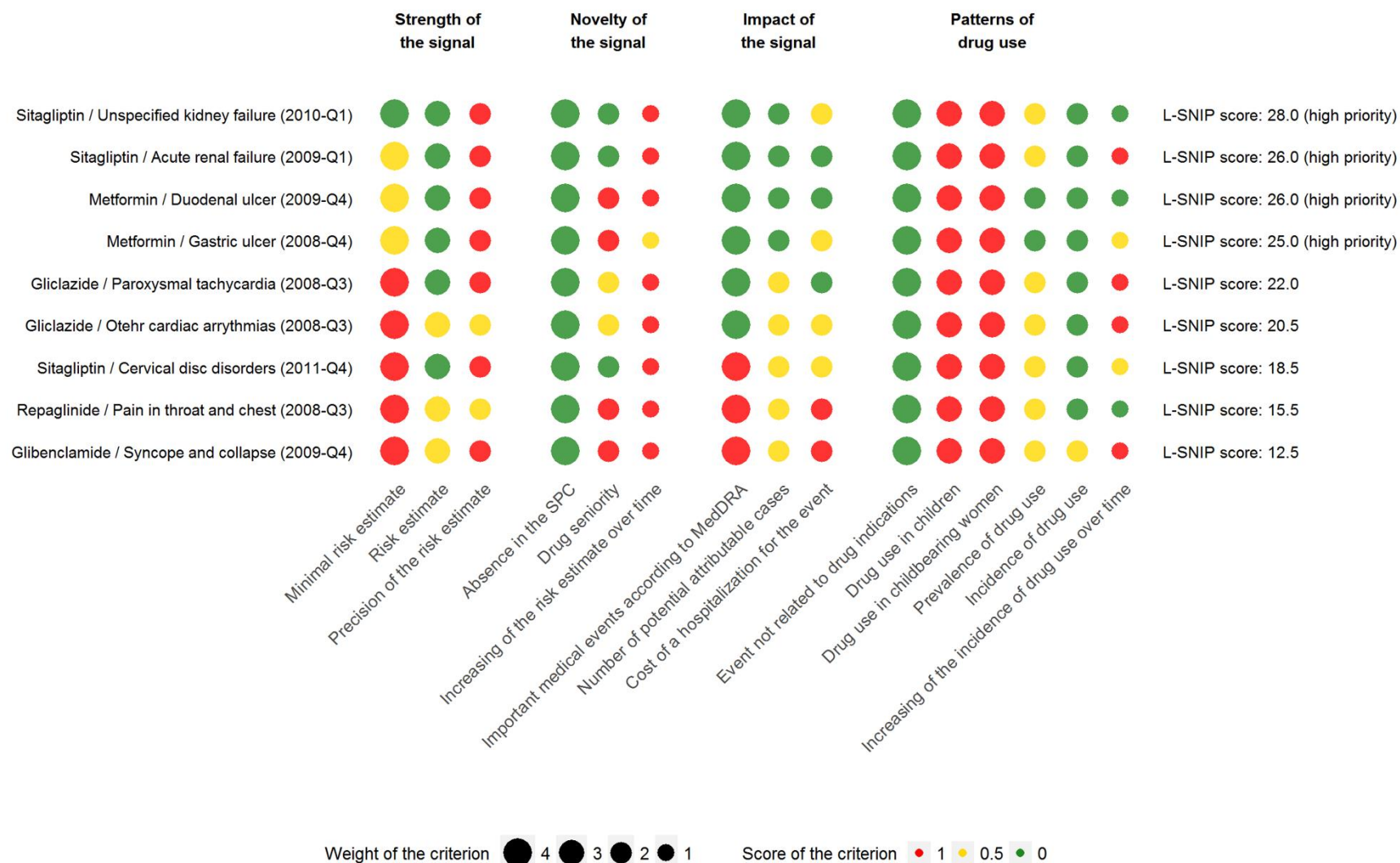


Figure 2 Detailed analysis of prioritization of signal detected before being mentioned in SPCs

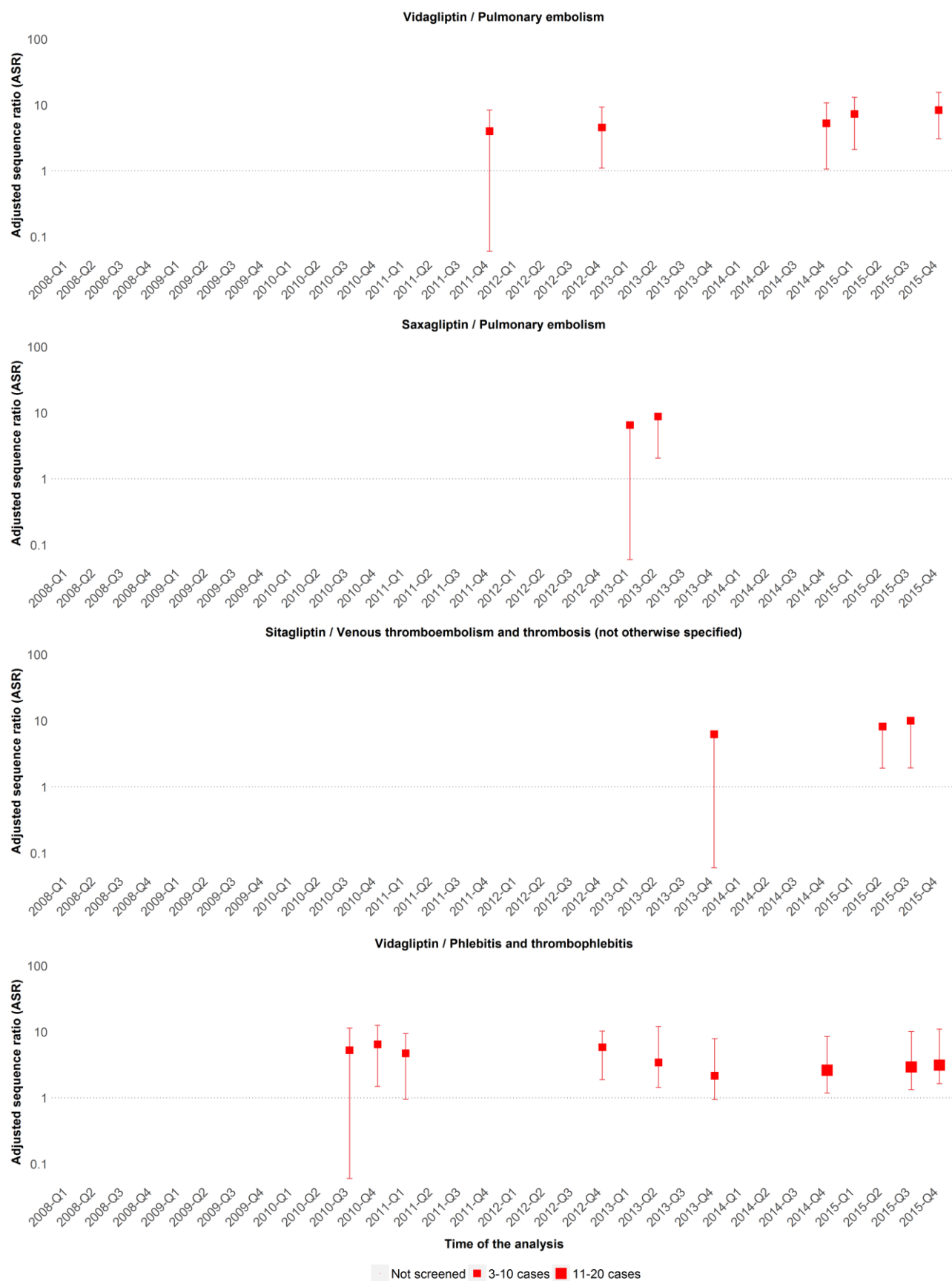
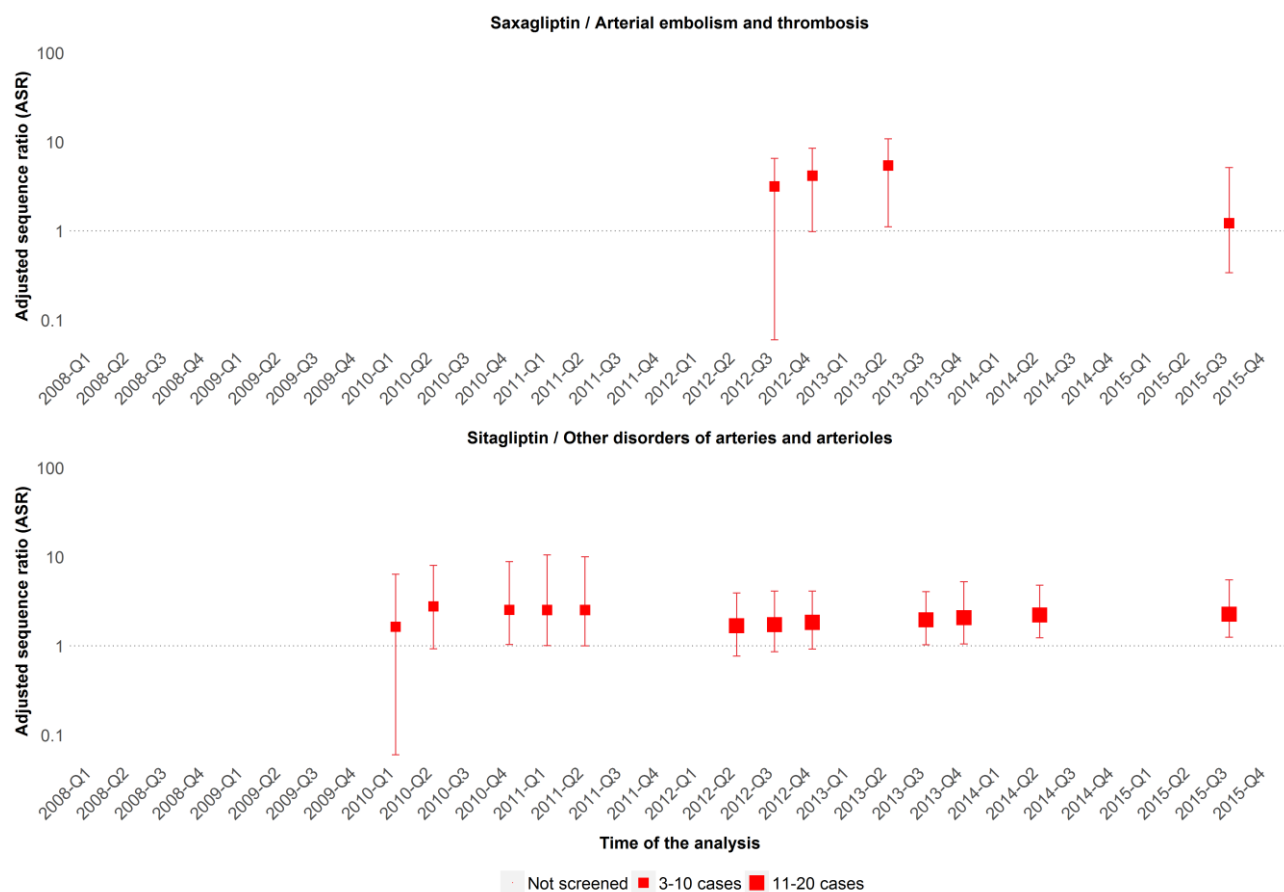
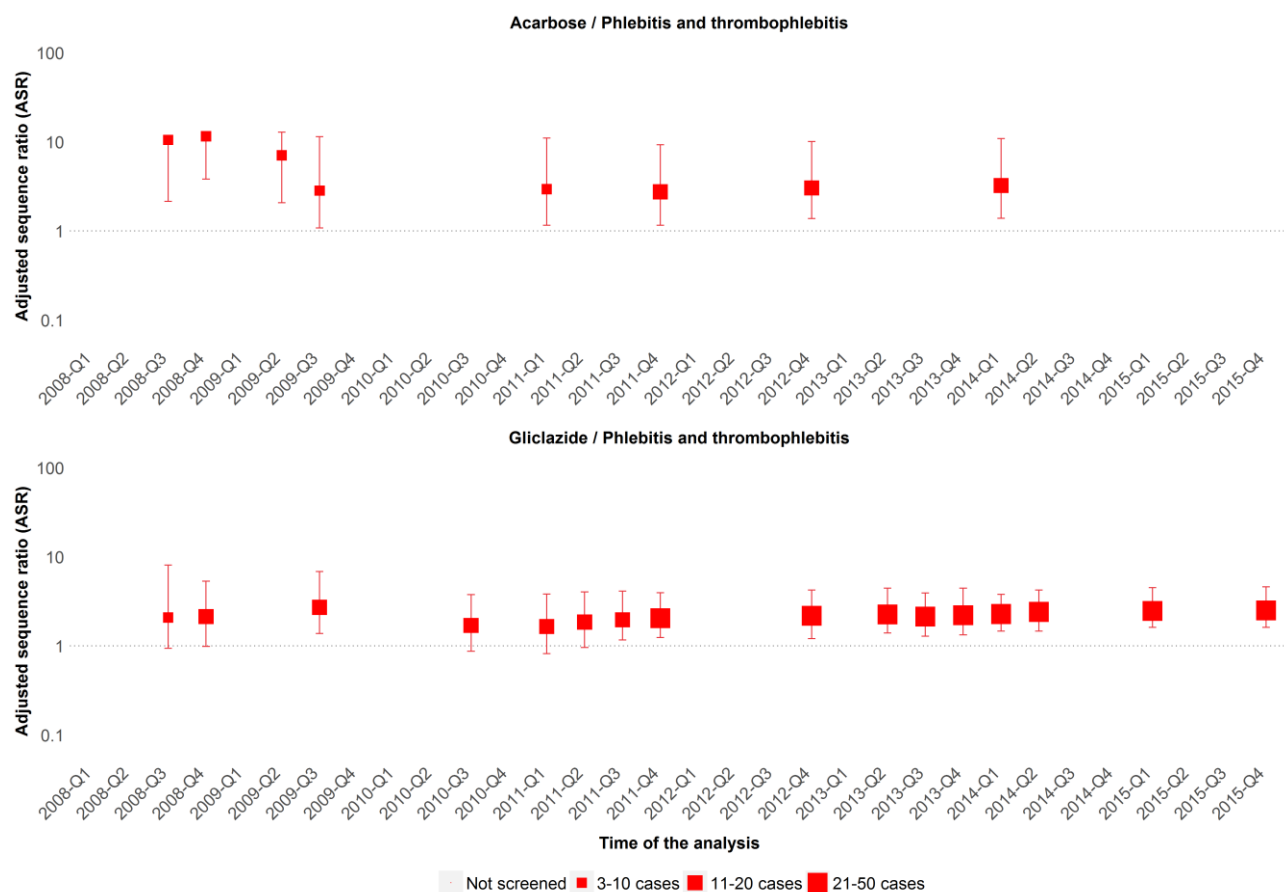


Figure 3 Results of signal detection for signals related to DPP-4 inhibitors with venous thromboembolism events



ESM 1 Results of signal detection for signals related to DPP-4 inhibitors with arterial thromboembolism events



ESM 2 Results of signal detection for signals related to NIGLDs other than DPP-4 inhibitors with venous thromboembolism events

4.2.3 Discussion des principaux résultats

Cette étude pilote visait à évaluer un système automatisé de détection et de priorisation des signaux de sécurité adapté aux bases de données médico-administratives et à la surveillance de la sécurité des médicaments utilisés pour le traitement de maladies chroniques. Dans le système proposé, les analyses de détection sont réalisées trimestriellement et les signaux de sécurité détectés sont ensuite classés selon leur niveau de pertinence *via* l'algorithme de priorisation L-SNIP qui comprend 15 critères reposant sur la force, la nouveauté, et l'impact du signal, ainsi que sur les modalités d'utilisation du médicament. L'évaluation de l'algorithme L-SNIP a indiqué que celui-ci fournissait des performances prometteuses en identifiant comme *priorité élevée* quatre des neuf signaux détectés avant leur inscription dans les RCP. De plus, le système proposé a permis de mettre en évidence un nouveau signal de sécurité consistant et cohérent d'un point de vue pharmacologique avec l'utilisation des inhibiteurs de la DPP-4 et la survenue d'événements thromboemboliques veineux.

Dans cette étude pilote, les événements indésirables, identifiés par les diagnostics hospitaliers, étaient considérés sous leur codage CIM-10 à trois caractères qui présente l'avantage d'être facile à mettre en œuvre et de pouvoir réaliser une détection de signaux sur tous types d'événements sans hypothèse *a priori*. Néanmoins, cette manière de définir les événements, outre le fait qu'elle représente une moindre pertinence d'un point de vue de santé publique, a conduit à détecter un nombre élevé de signaux de sécurité notamment dû à l'identification de signaux liés à des événements similaires (ex. insuffisance rénale aiguë *vs.* défaillance du rein). Dans une perspective d'utilisation du système en routine, il pourrait être judicieux de définir des événements importants à surveiller et susceptibles d'être détectés dans les bases de données médico-administratives, et de sélectionner ensuite les termes permettant leur identification. Les travaux réalisés dans ce sens paraissent toutefois pour le moment insuffisants sur les données françaises, les algorithmes d'identification de pathologies la CNAM-TS sont trop spécifiques pour de la détection de signaux et présentent davantage d'intérêt pour une étude *ad hoc*.¹⁶¹

L'évaluation de l'algorithme L-SNIP a été réalisée de manière pragmatique en déterminant si les signaux étaient détectés et identifiés comme *priorité élevée* avant leur inscription dans les RCP des médicaments correspondants. Cette stratégie a été précédemment identifiée comme plus pertinente que l'utilisation d'un set de référence incluant des associations vérifiées comme contrôles positifs et des associations erronées comme contrôles négatifs pour l'évaluation des performances.^{162,163} De plus, il n'était pas possible d'utiliser les sets de référence existants car ceux-ci ne sont pas spécifiques aux ANI,^{81,87,88} et les restreindre aux seuls médicaments d'intérêt aurait grandement réduit leur taille et créé des déséquilibres en termes de nombre de vrais positifs et vrais négatifs, et aurait inévitablement biaisé les estimations de performances.¹⁶⁴ Dans cette étude pilote, l'algorithme L-SNIP a montré des résultats satisfaisants en identifiant comme *priorité élevée* quatre des neuf signaux qui avaient été détectés entre 2008 et 2012 avant leur inscription dans les RCP. D'autant qu'il est à noter que, parmi les cinq signaux non priorisés, trois concernaient des événements non graves selon MedDRA® ; leur absence de

priorisation ne devrait donc représenter pas un problème majeur de santé publique. Le défaut de priorisation des deux autres signaux de sécurité est plus préoccupant, néanmoins il est à souligner que ceux-ci étaient associés à des très faibles valeurs de la limite inférieure de l'IC₉₅ %, or une modification du critère correspondant pour capturer ces deux signaux aurait réduit considérablement l'intérêt de ce critère.

L'algorithme L-SNIP a aussi été évalué sur sa capacité à faire émerger des nouveaux signaux de sécurité pertinents. Sur cet aspect, les résultats semblent également concluants avec la mise en évidence d'un potentiel risque d'événements thromboemboliques veineux liés à l'utilisation des inhibiteurs de la DPP-4. Trois signaux de sécurité liés à des risques d'embolies pulmonaires ou de thromboses veineuses ont été identifiés comme *priorité élevée*. Ils possédaient tous trois des profils similaires au regard des résultats de la détection de signaux, avec un renforcement systématique du signal à chaque nouveau cas rencontré. Les analyses complémentaires ont permis d'identifier un quatrième signal détecté bien que celui-ci n'ait pas été considéré comme prioritaire, et tendaient à indiquer l'existence d'une association spécifique entre les inhibiteurs de la DPP-4 et les événements thromboemboliques veineux. Par ailleurs, aucune données cliniques ou précliniques n'est disponible dans la littérature scientifiques pour venir étayer ou infirmer l'existence de cette association. Ces résultats appellent donc au lancement rapide d'une étude d'investigation de ce signal de sécurité.

L'algorithme L-SNIP n'a en revanche pas réussi à prioriser le risque d'insuffisance cardiaque liés à l'utilisation de la rosiglitazone,^{108,109} car il était déjà inscrit dans le RCP dès 2008. Le système avait néanmoins été capable de détecter ce signal de sécurité dès la première analyse en 2008-T1, puis au moins une fois par an jusqu'au retrait de la rosiglitazone, avec une valeur de risque estimée autour de 4. Il est en outre raisonnable de penser que l'algorithme aurait pu le prioriser si la détection avaient été lancée avant 2008 car celui-ci a été conçu de sorte à prioriser préférentiellement les signaux de sécurité dès les premiers cas observés afin de les valider au plus vite, et à rendre plus difficile leur priorisation par la suite pour éviter de congestionner le processus avec des signaux déjà validés. Par ailleurs, l'algorithme L-SNIP n'a pas non plus réussi à prioriser le risque de cancer de la vessie avec la pioglitazone.^{110,111} Dans ce cas précis, l'explication vient certainement de la difficulté à la méthode SSA à détecter des signaux liés à des cancers du fait qu'elle considère une période de 12 mois pour identifier des cas exposés. Si cette période est satisfaisante pour la plupart des événements indésirables pouvant être capturés dans les bases de données médico-administratives,¹⁵¹ elle paraît cependant réduite pour la détection de cancers consécutifs à la prise de médicaments. La détection de tels signaux paraît ainsi devoir nécessiter une méthode de détection spécifique.

4.3 Acceptabilité de l'algorithme de priorisation automatisée des signaux de sécurité auprès des décideurs en matière de santé

4.3.1 Résumé de l'article

Objectif

Evaluer l'acceptabilité de l'algorithme de priorisation automatisée des signaux de sécurité L-SNIP auprès des décideurs en matière de santé.

Méthodes

Une enquête par questionnaire diffusée sur internet a été réalisée dans le but de mesurer le parcours étudiant et professionnel des enquêtés, leurs perceptions des risques médicamenteux, leur manière de prioriser des signaux de sécurité à partir d'exemples fictifs (voir section ci-après), et leur appréciation, de manière indirecte, de l'algorithme L-SNIP. La population cible visée était les responsables des agences publiques en lien avec le médicament, les personnes travaillant dans les structures hospitalières (ex. les centres régionaux de pharmacovigilance, CRPV) et susceptibles d'avoir des activités d'expertise pour lesdites agences, les journalistes, les responsables de laboratoires pharmaceutiques, et les représentants d'associations de patients. Les enquêtés étaient soumis à un exercice de priorisation de dix signaux de sécurité fictifs liés à des médicaments utilisés sur le long terme, à partir des informations considérées par l'algorithme L-SNIP. Ils étaient amenés à classer chaque signal selon trois niveaux de priorité : immédiate, modérée, nulle. La valeur modale établie pour chaque signal par les répondants a été considérée et le classement obtenu a été comparé à celui issu de l'algorithme L-SNIP. La concordance des classements entre les deux approches a été mesurée à l'aide du coefficient de corrélation de Kendall (τ).

Résultats

Environ 150 personnes ont été sollicitées pour répondre à l'enquête, dont 32 ont renseigné le questionnaire. Parmi celles-ci, 15 travaillait – actuellement ou précédemment – dans un CRPV, 8 au sein d'une agence publique, 5 dans les médias, 4 dans un laboratoire pharmaceutique, et 1 dans une association de patients. La comparaison des résultats des classements de priorisation indiquait une corrélation positive plutôt bonne entre les répondants et l'algorithme L-SNIP ($\tau = 0,59$). Les deux tiers des répondants étaient favorables à l'utilisation d'un algorithme reposant sur les informations proposées pour les aider dans leur classement et ont estimé que celles-ci étaient satisfaisantes mais non suffisantes.

Conclusion

L'algorithme L-SNIP semble pouvoir jouer un rôle significatif auprès des décideurs en matière de santé pour les aider dans leur prise de décision.

4.3.2 Rapport de l'étude : *Evaluation de l'acceptabilité de l'algorithme de priorisation automatisée des signaux de sécurité auprès des décideurs en matière de santé*

Introduction

L'algorithme L-SNIP a été développé dans le but de prioriser automatiquement les signaux de sécurité liés à des médicaments utilisés dans le traitement de maladies chroniques et ayant été détectés dans des bases de données médico-administratives.¹ Il repose sur quatre axes clés représentés par quinze critères tenant compte des divers aspects de la prise de décision, à savoir principalement sur des aspects scientifiques et médicaux, mais également sur des considérations économiques et sur les perceptions de la population :

- force du signal de sécurité (*Strength*, S) : mesure d'association, limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 %, précision du risque estimé ;
- nouveauté du signal de sécurité (*Novelty*, N) : nouveau signal, nouveau médicament, augmentation du risque au cours du temps ;
- impact du signal de sécurité (*Impact*, I) : gravité intrinsèque de l'événement, nombre de cas attribuables, coût moyen d'une hospitalisation pour l'événement ;
- modalités d'utilisation du médicament concerné par le signal de sécurité (*Patterns of drug use*, P) : l'événement ne correspond pas à une indication du médicament, prévalence et incidence d'utilisation, et augmentation de l'incidence d'utilisation du médicament, proportion de personnes fragiles (enfants et femmes en âge de procréer) parmi les utilisateurs.

L'algorithme L-SNIP a été évalué dans une étude pilote focalisée sur les antidiabétiques non insuliniques, dans laquelle il a réussi à prioriser quatre des neuf signaux de sécurité détectés avant leur entrée dans les résumés des caractéristiques des produits correspondants, et a mis en évidence un nouveau signal de sécurité robuste entre les inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 et la survenue d'événements thromboemboliques veineux.¹ Si ces résultats apparaissaient satisfaisants sur le plan scientifique, il importait de déterminer si cet algorithme pouvait dès lors avoir sa place auprès des décideurs en matière de santé.

L'objectif de cette étude était ainsi d'évaluer l'acceptabilité de l'algorithme de priorisation automatisée des signaux de sécurité L-SNIP auprès des décideurs en matière de santé.

Méthodes

Population cible

La population cible visée par cette étude concernait, d'une part, les agents pour lesquels la prise de décision publique fait partie intégrante de leurs missions, à savoir les responsables des agences ou de l'administration publique en charge de la santé (ex. l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé), et les personnes travaillant dans les structures hospitalières (ex. les centres régionaux de pharmacovigilance, CRPV) et susceptibles d'avoir des activités d'expertise pour lesdites agences publiques. D'autre part, les journalistes,

les responsables de laboratoires pharmaceutiques, et les représentants d'associations de patients étaient également ciblés du fait de leur influence démontrée par le passé. Le journalisme médical peut avoir une part importante dans la construction des problèmes de santé publique, y compris ceux sur les médicaments.^{2,3} Le rôle des associations de patients dans les changements d'agenda des pouvoirs publics en matière de santé a été par exemple récemment mis en avant en France avec la problématique des malformations congénitales liées à l'utilisation de valproate de sodium chez les femmes enceintes.⁴ Enfin, les laboratoires pharmaceutiques, étant propriétaires des produits, sont libres d'arrêter la production d'un médicament sans autorisation préalable des agences publiques ; un des exemples emblématiques est le cas du rofécoxib en 2004.⁵

Le questionnaire

Une enquête par questionnaire a été réalisée pour atteindre la population cible. Celui-ci visait à mesurer le parcours étudiant et professionnel des enquêtés, leurs perceptions des risques médicamenteux, leur manière de prioriser des signaux de sécurité à partir d'exemples fictifs (voir ci-après), et leur appréciation, indirectement, de l'algorithme L-SNIP. Le questionnaire a été diffusé en ligne entre avril et juin 2017 à l'aide du logiciel Sphinx®, permettant de garantir l'anonymat des enquêtés. Les personnes susceptibles d'appartenir à la population cible de cette étude ont été contactées une première fois par e-mail, puis ont été systématiquement relancées toutes les deux semaines. La société française de pharmacologie et de thérapeutique, et l'association française des journalistes médicaux grand public avaient par ailleurs accepté de diffuser le questionnaire auprès de leurs membres.

Signaux de sécurité fictifs

Dix signaux de sécurité fictifs associés à des médicaments utilisés pour traiter des maladies chroniques ou susceptibles d'être utilisés sur le long terme étaient soumis aux enquêtés ; afin de renforcer l'aspect fictif, les noms des médicaments étaient substitués par leurs indications (Tableau 1) :

- *cas 1* : médicament pour un diabète de type 2 et troubles cognitifs ;
- *cas 2 et 3* : médicament pour un diabète de type 2 et maladie de Crohn ;
- *cas 4* : médicament pour la prévention du thrombo-embolisme veineux et hypotension orthostatique ;
- *cas 5* : médicament pour l'hypertension artérielle et pour la prévention de l'infarctus du myocarde, et migraine ;
- *cas 6* : médicament pour les troubles sévères du sommeil et fracture du col du fémur ;
- *cas 7* : médicament pour l'épilepsie et tachycardie ventriculaire ;
- *cas 8* : médicament pour la schizophrénie et anorexie ;

- *cas 9* : médicament utilisé comme contraception orale et anémie par carence en fer ;
- *cas 10* : médicament pour l'asthme et troubles du sommeil.

Les informations considérées dans l'algorithme de priorisation automatisée L-SNIP suivantes étaient également fournies pour étayer les signaux de sécurité fictifs : année de mise sur le marché du médicament, population exposée au médicament (utilisateurs prévalents et incidents), coût moyen d'une hospitalisation pour l'événement, estimation préliminaire du risque lié au signal de sécurité, nombre d'événements potentiellement attribuables au médicament, connaissance préalable du risque. Les autres informations n'ont pas été présentées pour des raisons pratiques de lisibilité du tableau dans le questionnaire en ligne.

Comparaison des classements de priorisation enquêtés vs. l'algorithme L-SNIP

Les enquêtés étaient amenés à prioriser, à l'aide des informations proposées, les dix signaux de sécurité fictifs selon l'échelle de priorité suivante : *immédiate* si une étude devait être lancée dans les plus brefs délais, *modérée* si elle devait être lancée dans l'année qui suivait, et *nulle* si aucune étude de confirmation n'était nécessaire.

L'algorithme L-SNIP a été appliqué sur les signaux de sécurité fictifs et le score de priorité L-SNIP obtenu pour chacun a été considéré au regard des résultats de la priorisation des signaux de sécurité du dernier trimestre 2014.¹ Afin de correspondre avec l'échelle de priorité soumise aux enquêtés, l'échelle initialement associée avec le score L-SNIP a été modifiée par consensus pour introduire une troisième catégorie ; les signaux fictifs étaient ainsi classés comme priorité : *immédiate* si le score de priorité L-SNIP était dans le top 10 %, *modérée* s'il était dans le top 20–50 %, et *nulle* s'il était au-delà.

La valeur modale du niveau de priorité de chaque signal de sécurité fictif établi par les enquêtés a été sélectionnée pour résumer le classement de priorisation selon l'approche par les décideurs en matière de santé. Ce classement a ensuite été comparé aux résultats de la priorisation issus de l'algorithme L-SNIP, et leur niveau de concordance a été estimé à l'aide du coefficient de corrélation de Kendall.⁷ Ce coefficient varie entre -1 et 1, où -1 signifie une absence totale de concordance tandis qu'une valeur de 1 signifie une concordance parfaite des classements entre les deux approches. Des analyses de sensibilité ont été réalisées en considérant les résultats de priorisation par catégories d'acteurs décideurs en matière de santé s'ils concernaient au moins cinq personnes. Les analyses ont été réalisées avec le logiciel SAS® Enterprise Guide 7.1 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA).

Résultats

Profil des répondants et perception des risques médicamenteux

Environ 150 personnes ont été sollicitées pour répondre à l'enquête, dont 32 ont renseigné le questionnaire. Parmi celles-ci, la majorité travaillait – actuellement ou précédemment – dans

un établissement hospitalier (81,3 %), notamment dans un CRPV (46,9 % ; Tableau 2). En outre, un quart des répondants officiait au sein d'une agence ou d'une administration publique en lien avec la santé (25,0 %), tandis qu'un plus faible nombre de personnes déclarait avoir (eu) une activité dans les médias (15,6 %), pour un laboratoire pharmaceutique (12,5 %), ou pour une association de patients (3,1 %).

Les répondants étaient principalement âgés de 45–64 ans (53,1 %), et indiquaient avoir des missions d'expertises pour le compte des agences publiques de santé (65,6 %). Elles déclaraient majoritairement comme principal diplôme un titre de médecine (43,8 %) ou de pharmacie (28,1 %). La moitié d'entre elles avaient par ailleurs de solides connaissances en pharmacologie de par leur cursus étudiant (50,0 %), contre seulement un peu plus d'un quart en épidémiologie ou en pharmaco-épidémiologie (28,1 %).

Les répondants étaient particulièrement partagés quant à la difficulté d'identifier des risques médicamenteux puisqu'un tiers d'entre eux jugeaient cet exercice plutôt facile, un autre moyennement facile, et le dernier plutôt difficile (Tableau 2). Néanmoins, ils considéraient que la prise en charge actuelle de ces risques étaient globalement satisfaisante ou assez satisfaisante pour près de neuf personnes sur dix.

Comparaison des classements de priorisation répondants vs. algorithme L-SNIP

Globalement, la priorisation des signaux de sécurité fictifs était hétérogène entre les répondants (Tableau 3). Seulement quatre signaux de sécurité fictifs recueillaient une majorité concernant son niveau de priorité : les cas 2 et 3 comme priorité immédiate (53,1 % dans les deux cas), et les cas 1 et 9 comme priorité modérée (68,8 % et 56,3 %, respectivement). Le niveau de priorité des cas 4 et 10 était partagé entre modérée et nulle, tandis que celui des cas 6 et 7 balançait entre modérée et immédiate. Les deux derniers cas divisaient les personnes répondantes puisque leurs voies se répartissaient de manière assez uniforme entre les trois niveaux de priorité. L'application de l'algorithme L-SNIP avait quant à lui identifié un seul signal de sécurité fictif comme priorité immédiate (cas 6), cinq comme priorité modérée (cas 2, 3, 5, 7, et 9), et quatre comme priorité nulle (cas 1, 4, 8, 10 ; Tableau 3).

En considérant l'ensemble des répondants, la comparaison des résultats de priorisation indiquait une corrélation positive plutôt bonne entre ces derniers et l'algorithme L-SNIP avec un coefficient de corrélation de Kendall τ de 0,59. Les analyses de sensibilité sur différents profils de répondants indiquaient une meilleure concordance des classements avec les personnes travaillant dans les agences publiques ($\tau = 0,67$), tandis que celle-ci était plus faible en considérant uniquement les personnes travaillant dans les CRPV ($\tau = 0,39$) ou dans les médias ($\tau = 0,42$).

Appréciation de l'algorithme L-SNIP

Les répondants ont, pour une majorité d'entre eux (62,5 %), exprimé une opinion favorable quant à l'utilisation d'un algorithme de priorisation automatisée reposant sur les informations

fournies pour les aider dans leur classement. Ces informations ont, à l'exception du coût d'une hospitalisation, été jugées utiles pour effectuer la priorisation des risques médicamenteux, avec un niveau d'importance accordé à ces informations en adéquation avec les poids affectés aux critères correspondants dans l'algorithme L-SNIP (Tableau 4). Cependant, les répondants les estimaient insuffisantes pour pouvoir prendre une décision sur la nécessité d'étayer un signal de sécurité (62,5 % des répondants ont jugé les informations peu ou pas satisfaisantes). Ils indiquaient avoir besoin, pour consolider leur classement, notamment d'informations complémentaires issues de la littérature scientifique (52,3 %), en particulier de la notification spontanée (37,5 %), et de savoir si une alerte avait été lancée par une agence de régulation du médicament (21,9 %). Il est à noter également que certaines personnes mentionnaient le besoin d'avoir des données qui sont incluses dans l'algorithme L-SNIP comme l'intervalle de confiance à 95 % de l'estimation du risque (12,5 %), ou encore la gravité de l'événement indésirable (15,6 %).

Discussion

Dans cette étude visant à mesurer l'acceptabilité de l'algorithme L-SNIP auprès des décideurs en matière de santé, un exercice de priorisation de signaux de sécurité fictifs a été soumis aux enquêtés et à l'algorithme. La comparaison des résultats indiquait une concordance plutôt bonne entre les classements des deux approches ($\tau = 0,59$). Elle était légèrement meilleure lorsque seules les personnes travaillant dans les agences publiques étaient considérées, et était plus faible avec les personnes travaillant dans les CRPV ou dans les médias. Les répondants ont par ailleurs jugé utiles les informations proposées pour effectuer la priorisation et ont montré un intérêt favorable à l'utilisation de l'algorithme L-SNIP pour les aider dans leur décision.

Contrairement à d'autres études qui avaient ciblé uniquement des experts en pharmacovigilance pour valider leur algorithme de priorisation de signaux de sécurité,⁸⁻¹² il a été choisi ici de considérer l'ensemble des acteurs impliqués, directement ou indirectement, dans la prise de décision concernant le médicament afin de refléter au mieux la situation réelle. Afin de faciliter la collecte d'informations auprès d'une population aussi hétérogène et sur un sujet aussi sensible, il a été décidé de réaliser une enquête par questionnaire en ligne qui offrait l'avantage de garantir l'anonymat des répondants. Ce choix impliquait néanmoins l'impossibilité d'établir une position consensus entre l'ensemble des répondants quant à la détermination du niveau de priorité des signaux de sécurité fictifs qui leur étaient soumis. Or, il était nécessaire de résumer l'opinion de ces derniers pour pouvoir comparer leur classement de priorisation à celui établi par l'algorithme L-SNIP. La valeur modale du niveau de priorité déterminée pour chaque signal par les répondants a été choisie comme indicateur plutôt que la valeur médiane¹⁰ car elle était la plus à même de représenter la position de consensus. Si l'utilisation de cet indicateur de substitution doit amener à la prudence quant à l'examen des résultats, ceux-ci tendent tout de même à indiquer une concordance plutôt bonne entre le classement issu de l'algorithme L-SNIP et celui issu des répondants, avec près de la moitié des signaux de sécurité fictifs qui classaient de

manière identique dans les deux approches. Pour les signaux fictifs divergents, les répondants avaient tendance à se positionner préférentiellement pour un choix de priorité modérée alors que l'algorithme L-SNIP discriminait davantage les signaux vers un niveau de priorité nulle. Une explication possible à cette relative indétermination de la part des répondants pourrait être la peur d'écarter à tort un signal de sécurité.

La concordance des résultats de priorisation des signaux de sécurité fictifs était légèrement meilleure lorsque seules les personnes travaillant dans les agences publiques étaient considérées alors qu'elle apparaissait plus faible avec les personnes travaillant dans les CRPV ou les médias. Ces différences peuvent s'expliquer que ces deux dernières catégories d'acteurs sont peu habitués à manipuler des données pharmaco-épidémiologiques dans leur pratique quotidienne. Dans le cas des CRPV, l'imputabilité des cas individuels notifiés constitue le cœur de leur activité. Elle nécessite de recourir essentiellement à des connaissances en lien avec la pharmacologie clinique, comme en atteste les critères déclarés pour identifier un risque médicamenteux. L'exercice de priorisation, pour lequel seules des données pharmaco-épidémiologiques étaient fournies, *i.e.* ayant trait des informations au niveau populationnel, a ainsi pu les placer dans une position inconfortable et déstabilisante. Un responsable d'un CRPV indiquait d'ailleurs en commentaire à propos de cet exercice « *il faut être un PhD d'épidémiologie pour y répondre* », montrant ainsi que l'analyse des signaux de sécurité fictifs pouvait se révéler ardue pour des non spécialistes. Cette difficulté a sans aucun doute dû davantage se manifester chez les journalistes, même pour ceux ayant un cursus médical. A titre d'exemple, une personne a systématiquement attribué une priorité nulle à chaque signal fictif, laissant transparaître son incapacité à analyser les données proposées.

Les personnes ayant répondu à l'enquête ont dans l'ensemble jugées utiles les informations qui leur ont été soumises pour prioriser des signaux de sécurité, globalement et individuellement, tandis que certaines ont également exprimé le souhait d'avoir des informations concernant la gravité de l'événement indésirable et l'intervalle de confiance du risque, validant ainsi la majorité des critères retenus dans l'algorithme L-SNIP. Seul le critère relatif au coût moyen d'une hospitalisation pour l'événement indésirable a été jugé négativement. Il est néanmoins à noter que la plupart des répondants concernait des experts scientifiques pour qui la dimension économique dans la priorisation d'un risque peut être perçue comme absurde ou tabou. Par ailleurs, l'appréciation du degré d'importance des informations fournies pour la priorisation est globalement en accord avec les valeurs de pondération des critères correspondants dans l'algorithme L-SNIP, et vient donc, ici encore, valider les choix retenus. Les critères plébiscités par les répondants comme le risque potentiel mesuré et la connaissance préalable du risque sont des critères pour lesquels un poids important a été affecté dans l'algorithme. Il en est de même pour l'incidence et la prévalence d'utilisation du médicament suspecté, ainsi que l'ancienneté de commercialisation du médicament qui sont considérées comme de moindre importance pour la priorisation des signaux de sécurité dans les deux approches. En revanche, il semble y avoir un décalage entre l'algorithme L-SNIP et les enquêtés concernant les critères portant sur le

nombre de cas attribuables puisque ces derniers ont exprimé une opinion largement favorable, laissant penser que ce critère est peut-être sous-évalué dans l'algorithme L-SNIP.

De manière générale, l'algorithme de priorisation automatisée des signaux de sécurité L-SNIP a été accueilli plutôt favorablement par les répondants avec près des deux tiers d'entre eux indiquant qu'ils aimeraient avoir à disposition cet outil pour les aider dans leur prise de décision. Néanmoins, ils ont également clairement souligné que pour juger de la priorisation d'un signal de sécurité en terme de rapidité d'investigation à conduire, si les informations considérées dans l'algorithme L-SNIP sont utiles pour se forger une opinion, celles-ci sont toutefois insuffisantes et doivent être complémenter par d'autres sources de données, en premier lieu les données de notifications spontanées, pour pouvoir étayer le signal. Une personne indiquait par exemple en commentaire : *« un classement automatisé est un classement automatisé. Il ne se suffit pas à lui-même. Il ne remplace en aucun cas l'œil expert du pharmacologue clinicien qui est à même de déterminer la priorité en prenant en compte des aspects pharmaco-épidémiologiques mais aussi des données pharmacologiques fondamentales et cliniques »*. Nous souscrivons bien entendu à cette orientation. La priorisation automatisée des signaux de sécurité doit avant tout conduire à leur validation par des experts, lesquels pourront ensuite statuer sur le lancement ou d'une étude de confirmation. Il est possible que la formulation de la finalité de la priorisation proposée aux enquêtés ait pu laisser penser que cette étape préalable à l'investigation – la validation du signal de sécurité – soit annexe. Au regard de la population ayant répondu à l'enquête qui se compose principalement de pharmacologues, ceci peut expliquer en partie le jugement exprimé par certains au sujet de l'algorithme L-SNIP.

Cette étude présente des forces et des limites. Les personnes ayant répondu à l'enquête étaient en aveugle de l'opinion des autres répondants et de l'existence l'algorithme L-SNIP, ce qui a permis de garantir l'indépendance des opinions émises et renforce ainsi les résultats favorables recueillis à travers cette enquête. Il est toutefois difficile d'estimer le degré d'extrapolation de ces résultats en raison du nombre limité de personnes ayant renseigné le questionnaire. Celui-ci était relativement long à remplir du fait de nombreuses questions ouvertes (les répondants ont passé en moyenne 25 min), ce qui permis de collecter des informations riches au sujet des enquêtés mais a pu décourager certains qui n'ont pas ce temps à consacrer pour ce type d'enquête. Par ailleurs, sa technicité a limité le nombre de répondants, ce qui peut expliquer que certaines catégories d'acteurs visées n'aient pas ou peu été touchées, comme les personnes travaillant dans les associations de patients qui sont probablement les moins connaisseurs du domaine parmi le panel d'acteurs visés. Le nombre de personnes ayant arrêté de remplir le questionnaire en cours est impossible à estimer car le logiciel Sphinx® utilisé pour diffuser le questionnaire en ligne ne permettant pas de collecter cette information. Une autre limite est que du fait de l'hétérogénéité de la population cible visée en termes de connaissances sur la pharmacovigilance, la pharmacologie, et l'épidémiologie, il a été nécessaire d'adapter les intitulés des questions de sorte à ce que chacun puisse comprendre le sens des questions posées. Il est possible que cela ait pu induire des imprécisions ou des ambiguïtés dans certains intitulés,

notamment pour les experts du domaine pour qui le sens précis des termes a une signification, et donc conduire à une mauvaise interprétation des questions ou de leurs finalités.

Conclusion

L'algorithme de priorisation automatisée des signaux de sécurité L-SNIP semble pouvoir jouer un rôle significatif auprès des décideurs en matière de santé pour les aider dans leur prise de décision au vu de la concordance des résultats de priorisation entre les deux approches et des jugements favorables émis par ces derniers sur la nature et la composition de cet algorithme.

Références

1. Arnaud M, Bégaud B, Thiessard F, et al. An automated system combining signal detection and prioritization from healthcare databases: a pilot study. *Drug Saf Soumis*.
2. Ansaloni M, Pariente A, Smith A. Power shifts in the regulation of medicines: an inter-field analysis of a French agency. *Crit Policy Stud* 2017; 1–21. doi:10.1080/19460171.2017.1314220.
3. Marchetti D. Quand la santé devient médiatique: les logiques de production de l'information dans la presse. Grenoble: Presses universitaires de Grenoble, 2010.
4. Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé. Nouvelles conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base de valproate et dérivés (Dépakine®, Dépakote®, Dépamide®, Micropakine® et génériques) du fait des risques liés à leur utilisation pendant la grossesse - Lettre aux professionnels de santé. 2015. Available at: <http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Nouvelles-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-des-specialites-a-base-de-valproate-et-derivees-Depakine-R-Depakote-R-Depamide-R-Micropakine-R-et-generiques-du-fait-des-risques-lies-a-leur-utilisation-pendant-la-grossesse-Lettre-aux-professionnels-de-sante>. Accessed August 21, 2017.
5. Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé. Retrait mondial de la spécialité Vioxx®. 2004. Available at: [http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Retrait-mondial-de-la-specialite-Vioxx-R/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Retrait-mondial-de-la-specialite-Vioxx-R/(language)/fre-FR). Accessed August 21, 2017.
6. Bezin J, Duong M, Lassalle R, et al. The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017. doi:10.1002/pds.4233.
7. Kendall MG. Rank correlation methods. 4th ed. London: Griffin, 1970.
8. Heeley E, Waller P, Moseley J. Testing and implementing signal impact analysis in a regulatory setting. *Drug Saf* 2005; 28: 901–906.
9. Seabroke S, Wise L, Waller P. Development of a novel regulatory pharmacovigilance prioritisation system: an evaluation of its performance at the UK medicines and healthcare products regulatory agency. *Drug Saf* 2013; 36: 1025–1032. doi:10.1007/s40264-013-0081-3.
10. Levitan B, Yee CL, Russo L, Bayney R, Thomas AP, Klinecicz SL. A model for decision support in signal triage. *Drug Saf* 2008; 31: 727–735.
11. Ståhl M, Edwards IR, Bowring G, Kiuru A, Lindquist M. Assessing the impact of drug safety signals from the WHO database presented in “SIGNAL.” *Drug Saf* 2003; 26: 721–727.
12. Jamekornkul C, Chaisumritchoke ST. Developing a signal triage algorithm for Thai national adverse drug reaction database. *Thai J Pharm Sci* 2016; 40.

Tableau 1 Liste des dix signaux de sécurité fictifs soumis aux enquêtes et les informations associées pour leur priorisation

Indication du médicament	Année de mise sur le marché	Population exposée*		Événement étudié	Coût moyen d'une hospitalisation*	Estimation préliminaire du risque (RR**)	Si risque avéré : nombre de cas attribuables / total	Connaissance préalable du risque
		Utilisateurs prévalents	Utilisateurs incidents					
Diabète type 2	1997	313 000	54 000	Troubles cognitifs	4 200 €	1,9	230 / 55 000	Inconnu
Diabète type 2	2008	651 000	98 000	Maladie de Crohn	2 900 €	1,9	80 / 9 000	Inconnu
Diabète type 2	1959	2 248 000	207 000	Maladie de Crohn	2 900 €	1,6	180 / 9 000	Inconnu
Prévention du thrombo-embolisme veineux	2011	41 000	40 000	Hypotension orthostatique	4 900 €	2,8	70 / 62 000	Connu mais risque accru
Hypertension artérielle & prévention infarctus du myocarde	1975	363 000	32 000	Migraine	2 000 €	3,6	280 / 20 000	Inconnu
Troubles sévères du sommeil	1987	2 219 000	518 000	Fracture du col du fémur	7 700 €	1,7	1 800 / 67 000	Connue mais risque accru
Epilepsie	1996	63 000	21 000	Tachycardies ventriculaires	6 800 €	1,3	10 / 43 000	Inconnu
Schizophrénie	2007	27 000	11 000	Anorexie	3 000 €	3,3	10 / 8 000	Connue mais risque accru
Contraceptif oral	1985	2 578 000	544 000	Anémie par carence en fer	4 600 €	1,5	5 420 / 145 000	Connue mais risque accru
Asthme	1982	37 000	7 900	Troubles du sommeil (insomnie à narcolepsie)	3 900 €	2,0	30 / 115 000	Connue mais risque accru

*Estimations pour la France en 2014

** Risque relatif, RR : correspond à la multiplication du risque lié à l'exposition. Exemple : $RR = 2,6$ signifie que les utilisateurs d'un médicament ont 2,6 fois plus de risque de présenter l'événement que les non-utilisateurs.

Tableau 2 Profil des personnes ayant répondu à l'enquête et leur perception des risques médicamenteux

	Répondants (N = 32), N (%)
Age	
≤ 44 ans	12 (37,5)
45–54 ans	8 (25,0)
55–64 ans	9 (28,1)
≥ 65 ans	3 (9,4)
Organisation (actuelle ou passée)	
Etablissement hospitalier	26 (81,3)
CRPV	15 (46,9)
Département de pharmacologie (CRPV exclus)	4 (12,5)
Autre	10 (31,3)
Agence ou administration publique	8 (25,0)
Laboratoire pharmaceutique	4 (12,5)
Média	5 (15,6)
Association de patients	1 (3,1)
Activité d'expertise pour les agences publiques	21 (65,6)
Principal diplôme	
Médecin	14 (43,8)
Pharmacien	9 (28,1)
Scientifique	4 (12,5)
Autre	1 (3,1)
Non renseigné	4 (12,5)
Diplôme spécifique	
Pharmacologie	16 (50,0)
Epidémiologie / pharmaco-épidémiologie	9 (28,1)
Difficulté d'identification des risques médicamenteux	
Difficile	11 (34,4)
Moyenne	11 (34,4)
Facile	10 (31,3)
Satisfaction de la prise en charge actuelle des risques médicamenteux	
Satisfaisante	10 (31,3)
Assez satisfaisante	18 (56,3)
Peu satisfaisante	4 (12,5)

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

Tableau 3 Priorisation des dix signaux de sécurité fictifs selon les personnes ayant répondu à l'enquête et selon l'algorithme L-SNIP

Indication du médicament	Événement indésirable	Priorisation répondants (N = 32)			Priorisation L-SNIP
		Immédiate	Modérée	Nulle	
Diabète type 2	Troubles cognitifs	5	21	4	Nulle
Diabète type 2	Maladie de Crohn	16	10	4	Modérée
Diabète type 2	Maladie de Crohn	16	9	5	Modérée
Prévention du thrombo-embolisme veineux	Hypotension orthostatique	3	14	13	Nulle
Hypertension artérielle & prévention infarctus du myocarde	Migraine	7	13	10	Modérée
Troubles sévères du sommeil	Fracture du col du fémur	14	12	4	Immédiate
Epilepsie	Tachycardies ventriculaires	14	14	2	Modérée
Schizophrénie	Anorexie	8	15	7	Nulle
Contraceptif oral	Anémie par carence en fer	2	18	10	Modérée
Asthme	Troubles du sommeil (insomnie à narcolepsie)	2	15	13	Nulle

Tableau 4 Opinions émises au sujet des informations proposées pour la priorisation des signaux de sécurité, et le poids des critères correspondant dans l'algorithme L-SNIP

	Opinion des répondants (N = 32)				Poids du critère correspondant dans L-SNIP*
	Non pas du tout	Plutôt non	Plutôt oui	Oui tout à fait	
Indication du médicament	2	7	20	3	--
Année de mise en marché	5	10	12	5	2
Population exposée (prévalents)	1	6	14	11	2
Population exposée (incidents)	1	4	17	10	2
Évènement étudié	1	2	11	18	4
Coût moyen d'une hospitalisation	11	14	7	0	2
Estimation préliminaire du risque	1	0	17	14	3
Si risque avéré : nombre de cas attribuable/total	1	1	18	12	2
Connaissance préalable du risque	1	3	20	8	4

*Le poids pouvait prendre les valeurs 1, 2, 3, ou 4, où 1 signifiait un faible niveau d'importance et 4 un très fort niveau d'importance dans la priorisation du risque médicamenteux.

4.4 Conclusion sur l'évaluation du système automatisé de détection et de priorisation des signaux de sécurité

Le système automatisé de détection et de priorisation des signaux de sécurité a démontré des résultats encourageants lors de son application sur les données de l'EGB dans cette première étude pilote focalisée sur les ANI. L'évaluation pragmatique des performances de détection et de priorisation du système réalisée dans cette étude a permis de démontrer, rétrospectivement, la capacité de l'algorithme L-SNIP à prioriser correctement les signaux de sécurité détectés selon leur degré de pertinence pour le processus de validation de ces signaux. Il a réussi en outre à faire émerger un nouveau signal de sécurité consistant avec l'utilisation des inhibiteurs de la DPP-4 et le risque d'événements thromboemboliques veineux. Ce signal de sécurité doit être mis en perspective avec les résultats retrouvés dans la première partie de thèse où un fort usage et un fort mésusage de ces médicaments avaient été identifiés en France, et laissaient déjà planer un possible problème majeur de sécurité. L'ensemble de ces résultats atteste de la cohérence du signal de sécurité identifié et appelle à une investigation urgente pour confirmer l'existence du risque et son impact potentiel en termes de santé publique.

Par ailleurs, l'enquête par questionnaire que nous avons réalisée dans cette dernière partie de thèse auprès des différentes personnes impliquées, directement ou indirectement, dans la prise de décision concernant le médicament pour évaluer l'acceptabilité de ces derniers au sujet de l'algorithme L-SNIP utilisé pour la priorisation automatisée des signaux de sécurité a également fourni des résultats positifs. Il est en effet apparu que l'algorithme L-SNIP réussissait à prioriser les signaux de sécurité détectés de manière relativement similaire à celle des personnes ayant répondu à l'enquête. Ces dernières ont dans l'ensemble jugé favorablement les informations considérées dans l'algorithme pour prioriser les signaux de sécurité et ont accueilli avec intérêt la possibilité d'avoir à leur disposition un tel outil pour les aider dans leur prise de décision. Les résultats de cette enquête laissent donc présager que le système proposé pour la détection et la priorisation des signaux de sécurité pourrait jouer un rôle significatif auprès des décideurs de santé dans la perspective d'une utilisation en routine pour la surveillance de la sécurité des médicaments utilisés pour traiter les maladies chroniques.

Les résultats très positifs issus de ces deux études d'évaluation tendent ainsi à valider les choix effectués pour établir notre système automatisé de détection et de priorisation des signaux de sécurité adapté aux bases de données médico-administratives.

5 CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Le système automatisé de détection et de priorisation des signaux de sécurité que nous avons développé dans le cadre de ce travail de thèse, et à l'issue de deux revues de la littérature ayant permis d'identifier les éléments clés à sélectionner, s'appuie sur une méthode de détection – la méthode SSA – simple, dédiée à l'analyse de données longitudinales, et efficiente, et sur un algorithme de priorisation – l'algorithme L-SNIP – reposant sur la force, la nouveauté, l'impact, les modalités d'utilisation du médicament pour classer les signaux de sécurité détectés. Sa première application dans une étude pilote focalisée sur les médicaments ANI a démontré des performances prometteuses en vue d'une application en routine pour la surveillance de la sécurité des médicaments. En outre, le système développé a réussi à faire émerger un signal de sécurité confirmé entre les inhibiteurs de la DPP-4 et les événements thromboemboliques veineux, lequel apparaît d'autant plus urgent d'investiguer au vu des résultats des études d'utilisation que nous avons mené initialement au cours de cette thèse et qui retrouvaient un usage et un mésusage important de cette classe de médicaments en France.

Les travaux effectués dans cette thèse étaient avant tout exploratoires et n'ont permis de réaliser que partiellement l'immense travail de recherche et de développement nécessaire pour aboutir à un outil opérationnel en routine. Néanmoins, les résultats prometteurs observés dans notre étude pilote sur les ANI, ainsi que le retour favorable des décideurs en matière de santé au sujet de l'algorithme L-SNIP, nous confortent dans les choix effectués pour établir notre système automatisé de détection et de priorisation des signaux de sécurité adapté aux bases de données médico-administratives, et nous invitent à continuer le travail entrepris.

Parmi les perspectives d'amélioration possible, il sera évidemment indispensable de mesurer le comportement du système automatisé de détection et de priorisation appliqué à d'autres classes médicamenteuses que les ANI, voire directement à tous les médicaments utilisés pour traiter des maladies chroniques et les autres médicaments utilisés sur le long terme (ex. les contraceptifs oraux). Par ailleurs, comme entrevu dans notre étude pilote, il semble également nécessaire de mieux définir les événements de sorte à réduire le nombre de signaux de sécurité détectés dont une partie correspondait en fait à des doublons. Il pourrait ainsi être judicieux de définir les événements importants d'un point de vue de santé publique et identifiables dans les bases de données médico-administratives, et de sélectionner les termes associés à ces événements. Néanmoins, dans une perspective d'application en routine d'une telle option, cela présuppose qu'il ne sera plus possible d'analyser systématiquement toutes les associations possibles entre un médicament et un événement. Un tel choix nécessitera donc de réfléchir précisément aux finalités de la mise en place d'un système de surveillance de la sécurité des médicaments reposant sur les bases de données médico-administratives.

Une autre piste d'amélioration à envisager concerne le calcul de l'IC₉₅ % du risque estimé *via* la méthode SSA qui est calculé par bootstrap (500 répliquions), comme réalisé dans les dernières études sur la détection de signaux avec cette méthode,^{90,92,156,165} mais qui présente l'énorme inconvénient d'allonger les temps d'analyses. A titre d'exemple, dans notre étude pilote, une analyse de détection, pour un trimestre donné, et sur les ANI uniquement, nécessitait environ

36h. Dans l'optique d'une détection en routine et à large échelle, ces temps d'analyse ne sont pas envisageables. L'avantage du bootstrap est de passer outre l'hypothèse de normalité de la distribution de la valeur du risque estimé, ce qui, dans un contexte de détection de signaux où souvent seuls quelques cas sont observés, permet de stabiliser le calcul de l'IC₉₅ %. Néanmoins, afin de réduire drastiquement les temps d'analyse, il serait intéressant de déterminer si le calcul de l'IC₉₅ % par l'approche initialement utilisée, *i.e.* en supposant une normalité de la distribution du risque,^{142,154} fournit des résultats acceptables au regard de ceux obtenus par bootstrap. Une autre approche à explorer également, peut-être plus pertinente encore, serait le calcul de l'IC₉₅ % en supposant une loi de distribution de Poisson qui propose une meilleure estimation que la loi Normale lorsque le nombre de cas est faible, et dont le calcul peut être réalisé très rapidement.¹⁶⁶

Afin d'améliorer la qualité de détection en réduisant le nombre de faux signaux de sécurité détectés, il pourrait être intéressant de stratifier les analyses de détection sur l'âge et/ou le sexe puis d'estimer le risque global *via* la méthode de Mantel-Haenszel, ce qui aurait l'avantage de mieux contrôler ses deux facteurs de confusion.¹⁶⁷ Dans le même ordre d'idées, il est à noter que, pour une association médicament/événement donnée, si l'événement réduit la probabilité de recevoir par la suite le médicament (ex. un patient souffrant d'un cancer sera certainement traité différemment d'un patient exempt d'une telle pathologie), alors la méthode SSA peut conduire à identifier à tort cette association comme un signal de sécurité. Afin de réduire l'impact de cette limite, un groupe contrôle externe pourrait être considéré pour pouvoir ajuster le risque estimé avec le médicament d'intérêt, comme il est réalisé avec les méthodes *Temporary Pattern Discovery*¹³⁵ ou *Priori Event Rate Ratio*.¹⁶⁸ Ce groupe contrôle serait constitué d'utilisateurs d'un médicament indépendant du médicament d'intérêt, sinon il y aurait un risque de considérer les mêmes patients dans les deux groupes (ex. cas avec les statines et les bêta-bloquants qui sont très souvent prescrits ensemble¹⁶⁹) ; il aurait également une structure d'âge similaire aux utilisateurs du médicament d'intérêt pour contrôler ce facteur de confusion. La seule limite potentielle de cette approche est que si les deux médicaments considérés – médicament d'intérêt et médicament contrôle – sont tous les deux réellement associés à l'événement d'intérêt, alors le risque ajusté associé au médicament d'intérêt correspondant au rapport des deux estimations de risque pourrait devenir non significatif, et donc de ne pas être détecté comme un signal de sécurité.

Concernant les perspectives de validation du système développé, l'estimation des performances de détection et de priorisation des signaux de sécurité au moyen des indicateurs classiquement utilisés que sont la sensibilité, la spécificité, et les valeurs prédictive positive et négative paraît indispensable pour compléter le premier travail effectué dans notre étude pilote. L'utilisation de sets de référence, nécessaires pour mesurer empiriquement ces indicateurs, est toutefois toujours sujette à caution car ceux-ci sont rarement dépourvus de limites comme cela est le cas par ailleurs avec ceux existants.¹⁷⁰⁻¹⁷³ De plus, les résultats d'une évaluation rétrospective des performances ne sont pas toujours superposables à ceux qui pourraient être obtenus de manière prospective. Une alternative serait de mesurer ces indicateurs à travers une étude de simulation qui aurait l'avantage de passer outre ces limites en définissant arbitrairement des vrais et des

faux signaux de sécurité. Néanmoins, comme dans toute étude de simulation, la difficulté réside principalement dans la création d'un jeu de données réaliste.

Par ailleurs, il convient également de considérer un aspect technique important qui pourrait réduire la viabilité du système automatisé de détection et de priorisation des signaux de sécurité développé pour la surveillance en routine de la sécurité des médicaments en France. En effet, dans cette optique, l'application du système aux bases de données médico-administratives françaises ne pourront être réalisées qu'à travers le portail SNIIRAM pour des raisons de sécurité.¹⁷⁴ Le rapatriement des données sur un ordinateur en local, qui a été possible dans le cadre de ce travail de thèse car il concernait une seule classe de médicaments, semble difficile à envisager dans le cadre d'une application à large échelle sans extraire la quasi-totalité de la population incluse dans les bases de données. Or, l'analyse systématique de chaque association possible entre un médicament et un événement donné a en effet toutes les chances de saturer les serveurs – de faible puissance par ailleurs – alloués pour la manipulation et l'analyse de ces bases de données. Un second aspect à considérer est la périodicité de l'alimentation des données hospitalières dans ces bases de données – celles-ci sont intégrées à un rythme annuel avec un décalage d'un à deux ans (par exemple, les données disponibles actuellement couvrent la période jusqu'au 31 décembre 2015) – qui contre-indique pour le moment la possibilité d'une identification précoce des signaux de sécurité et questionne sur la réactivité d'un système de surveillance qui reposerait sur ces bases de données.

Il serait enfin intéressant de réfléchir à la place d'un système de surveillance reposant sur les bases de données médico-administratives au côté de celui reposant sur la notification spontanée qui reste actuellement la pierre angulaire de la surveillance de la sécurité du médicament en France et dans le monde. Il est évident que les deux systèmes sont complémentaires puisqu'ils sont adaptés pour identifier des événements indésirables de nature distincte. Certaines études ont essayé de combiner les résultats de la détection issus des deux systèmes de surveillance dans le but de renforcer la validité des signaux détectés,¹⁷⁵⁻¹⁷⁷ tandis que d'autres proposaient d'utiliser les données médico-administratives pour supporter les signaux de sécurité détectés dans les bases de données de notifications spontanées.^{178,179} Il est difficile de fournir pour le moment une solution sur la manière d'interconnecter efficacement les deux systèmes tant cette problématique n'a été qu'effleurée jusqu'à présent. Il ne fait cependant aucun doute que cette question sera source de nombreuses recherches dans un proche avenir.

REFERENCES

1. Andrews EB, Mann RD (eds.). Introduction: updated from second edition. In: *Mann's Pharmacovigilance*. Third edition. Chichester, West Sussex, UK: John Wiley & Sons Inc, 2014.
2. Moore N. Assessing drug safety. *BMJ* 2005; 330: 539–540. doi:10.1136/bmj.330.7490.539-b.
3. Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Bégaud B. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. *BMJ* 2000; 320: 1036.
4. Lacoste-Roussillon C. Incidence of serious adverse drug reactions in general practice: a prospective study. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 458–462. doi:10.1067/mcp.2001.116145.
5. Les médicaments causent “au moins 18 000 morts par an en France.” *Le Monde* 2013.
6. Bégaud B, Costagliola D. *Rapport sur la surveillance et la promotion du bon usage du médicament en France*. Ministère des affaires sociales et de la santé ; p57.
7. Meyboom RH, Egberts AC, Edwards IR, Hekster YA, de Koning FH, Gribnau FW. Principles of signal detection in pharmacovigilance. *Drug Saf* 1997; 16: 355–365.
8. Gouverneur A, Salvo F, Berdai D, Moore N, Fourrier-Réglat A, Noize P. Inclusion of elderly or frail patients in randomized controlled trials of targeted therapies for the treatment of metastatic colorectal cancer: a systematic review. *J Geriatr Oncol* 2017. doi:10.1016/j.jgo.2017.08.001.
9. Martin K, Bégaud B, Latry P, Miremont-Salamé G, Fourrier A, Moore N. Differences between clinical trials and postmarketing use. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 57: 86–92. doi:10.1046/j.1365-2125.2003.01953.x.
10. Eriksson T (ed.). Thalidomide in Mann's Pharmacovigilance. In: *Mann's Pharmacovigilance*. Third edition. Chichester, West Sussex, UK: John Wiley & Sons Inc, 2014.
11. Jones JK, Kingery E (eds.). History of pharmacovigilance. In: *Mann's Pharmacovigilance*. Third edition. Chichester, West Sussex, UK: John Wiley & Sons Inc, 2014.
12. Aronson JK, Hauben M, Bate A. Defining “surveillance” in drug safety. *Drug Saf* 2012; 35: 347–357.
13. Bégaud B. *Dictionnaire de pharmaco-épidémiologie*. 3. éd. Bordeaux: ARME-Pharmacovigilance Ed, 1998.
14. Moore N. The role of the clinical pharmacologist in the management of adverse drug reactions. *Drug Saf* 2001; 24: 1–7.
15. Moore N, Paux G, Bégaud B, *et al.* Adverse drug reaction monitoring: doing it the French way. *The Lancet* 1985; 2: 1056–8.
16. Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France. *Thérapie* 1985; 40: 111–118.
17. Moore N, Paux G, Noblet C, Andrejak M. Spouse-related drug side-effects. *The Lancet* 1988; 1: 468.
18. Thiessard F, Roux E, Miremont-Salamé G, *et al.* Trends in spontaneous adverse drug reaction reports to the French pharmacovigilance system (1986—2001). *Drug Saf* 2005; 28: 731–740.
19. Tubert-Bitter P, Haramburu F, Bégaud B, Chaslerie A, Abraham E, Hagry C. Spontaneous reporting of adverse drug reactions: who reports and what? *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1998; 7: 323–329. doi:10.1002/(SICI)1099-1557(199809/10)7:5<323::AID-PDS374>3.0.CO;2-8.
20. Pariente A, Gregoire F, Fourrier-Réglat A, Haramburu F, Moore N. Impact of safety alerts on measures of disproportionality in spontaneous reporting databases: the notoriety bias. *Drug Saf* 2007; 30: 891–898.

21. Haramburu F, Bégaud B, Moride Y. Temporal trends in spontaneous reporting of unlabelled adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44: 299–301.
22. Moride Y, Haramburu F, Requejo AA, Bégaud B. Under-reporting of adverse drug reactions in general practice. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 43: 177–181.
23. Bégaud B, Martin K, Haramburu F, Moore N. Rates of spontaneous reporting of adverse drug reactions in France. *JAMA* 2002; 288: 1588.
24. Eland IA, Belton KJ, Van Grootheest AC, Meiners AP, Rawlins MD, Stricker BC. Attitudinal survey of voluntary reporting of adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 623.
25. Rossi AC. Discovery of adverse drug reactions: a comparison of selected phase IV studies with spontaneous reporting methods. *JAMA* 1983; 249: 2226. doi:10.1001/jama.1983.03330400072029.
26. Delamothe T. Reporting adverse drug reactions. *BMJ* 1992; 304: 465.
27. Moore N. The past, present and perhaps future of pharmacovigilance: homage to Folke Sjoqvist. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69: 33–41. doi:10.1007/s00228-013-1486-8.
28. Tubert P, Bégaud B. Random models for margins of a 2x2 contingency table and application to pharmacovigilance. *Stat Med* 1991; 10: 991–999.
29. Tubert P, Bégaud B, Haramburu F, Péré JC. Spontaneous reporting: how many cases are required to trigger a warning? *Br J Clin Pharmacol* 1991; 32: 407–408.
30. Tubert P, Bégaud B, Péré JC, Haramburu F, Lellouch J. Power and weakness of spontaneous reporting: a probabilistic approach. *J Clin Epidemiol* 1992; 45: 283–286.
31. Tubert-Bitter P, Bégaud B, Moride Y, Chaslerie A, Haramburu F. Comparing the toxicity of two drugs in the framework of spontaneous reporting: a confidence interval approach. *J Clin Epidemiol* 1996; 49: 121–123.
32. Pierfitte C, Bégaud B, Lagnaoui R, Moore ND. Is reporting rate a good predictor of risks associated with drugs? *Br J Clin Pharmacol* 1999; 47: 329–331.
33. Moore N, Thiessard F, Bégaud B. The history of disproportionality measures (reporting odds ratio, proportional reporting rates) in spontaneous reporting of adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005; 14: 285–286. doi:10.1002/pds.1058.
34. Moore N, Noblet C, Joannidès R, Ollagnier M, Imbs JL, Lagier G. Cough and ACE inhibitors. *The Lancet* 1993; 341: 61.
35. Moore N, Kreft-Jais C, Haramburu F, *et al.* Reports of hypoglycaemia associated with the use of ACE inhibitors and other drugs: a case/non-case study in the French pharmacovigilance system database. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44: 513–518.
36. Almenoff JS, Pattishall EN, Gibbs TG, DuMouchel W, Evans SJW, Yuen N. Novel statistical tools for monitoring the safety of marketed drugs. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 82: 157–166. doi:10.1038/sj.clpt.6100258.
37. Bate A, Lindquist M, Edwards IR, *et al.* A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 315–321.
38. Dumouchel W. Bayesian data mining in large frequency tables, with an application to the FDA spontaneous reporting system. *Am Stat* 1999; 53: 177–190. doi:10.1080/00031305.1999.10474456.
39. Evans SJW, Waller PC, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2001; 10: 483–486. doi:10.1002/pds.677.

40. Van Puijenbroek EP, Van Grootheest K, Diemont WL, Leufkens HG, Egberts AC. Determinants of signal selection in a spontaneous reporting system for adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 579–586.
41. Lindquist M, Ståhl M, Bate A, Edwards IR, Meyboom RH. A retrospective evaluation of a data mining approach to aid finding new adverse drug reaction signals in the WHO international database. *Drug Saf* 2000; 23: 533–542.
42. Hauben M, Reich L. Potential utility of data-mining algorithms for early detection of potentially fatal/disabling adverse drug reactions: a retrospective evaluation. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 378–384. doi:10.1177/0091270004273936.
43. Grégoire F, Pariente A, Fourrier-Reglat A, Haramburu F, Bégaud B, Moore N. A signal of increased risk of hypoglycaemia with angiotensin receptor blockers caused by confounding. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 66: 142–145. doi:10.1111/j.1365-2125.2008.03176.x.
44. Pariente A, Daveluy A, Larivière-Bénard A, Miremont-Salame G, Bégaud B, Moore N. Effect of date of drug marketing on disproportionality measures in pharmacovigilance. *Drug Saf* 2009; 32: 441–447.
45. Avillach P, Salvo F, Thiessard F, *et al.* Pilot evaluation of an automated method to decrease false-positive signals induced by co-prescriptions in spontaneous reporting databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014; 23: 186–194. doi:10.1002/pds.3454.
46. Pariente A, Didailler M, Avillach P, *et al.* A potential competition bias in the detection of safety signals from spontaneous reporting databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010; 19: 1166–1171. doi:10.1002/pds.2022.
47. Pariente A, Avillach P, Salvo F, *et al.* Effect of competition bias in safety signal generation. *Drug Saf* 2012; 35: 855–864.
48. Salvo F, Leborgne F, Thiessard F, Moore N, Bégaud B, Pariente A. A potential event-competition bias in safety signal detection: results from a spontaneous reporting research database in France. *Drug Saf* 2013; 36: 565–572. doi:10.1007/s40264-013-0063-5.
49. Arnaud M, Salvo F, Ahmed I, *et al.* A method for the minimization of competition bias in signal detection from spontaneous reporting databases. *Drug Saf* 2016; 39: 251–260. doi:10.1007/s40264-015-0375-8.
50. Juhlin K, Ye X, Star K, Norén GN. Outlier removal to uncover patterns in adverse drug reaction surveillance - a simple unmasking strategy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013; 22: 1119–29. doi:10.1002/pds.3474.
51. Maignen F, Hauben M, Hung E, Holle LV, Dagne J-M. A conceptual approach to the masking effect of measures of disproportionality. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014; 23: 208–217. doi:10.1002/pds.3530.
52. Olivier P, Montastruc J-L. The nature of the scientific evidence leading to drug withdrawals for pharmacovigilance reasons in France. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006; 15: 808–812. doi:10.1002/pds.1248.
53. Paludetto M-N, Olivier-Abbal P, Montastruc J-L. Is spontaneous reporting always the most important information supporting drug withdrawals for pharmacovigilance reasons in France? *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012; 21: 1289–1294. doi:10.1002/pds.3333.
54. Avorn J. Two centuries of assessing drug risks. *N Engl J Med* 2012; 367: 193–197.
55. Avorn J. Evaluating drug effects in the post-vioxx world: there must be a better way. *Circulation* 2006; 113: 2173–2176. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.625749.
56. Edwards IR. What are the real lessons from Vioxx? *Drug Saf* 2005; 28: 651–658.

57. Faillie J-L, Montastruc F, Montastruc J-L, Pariente A. Pharmacoepidemiology and its input to pharmacovigilance. *Therapie* 2016; 71: 211–216. doi:10.1016/j.therap.2016.02.016.
58. Norén GN, Edwards IR. Opportunities and challenges of adverse drug reaction surveillance in electronic patient records. *Pharmacovigil Rev* 2010; 4: 17–20.
59. Schneeweiss S, Avorn J. A review of uses of health care utilization databases for epidemiologic research on therapeutics. *J Clin Epidemiol* 2005; 58: 323–337. doi:10.1016/j.jclinepi.2004.10.012.
60. Schneeweiss S. Understanding secondary databases: a commentary on “Sources of bias for health state characteristics in secondary databases.” *J Clin Epidemiol* 2007; 60: 648–650. doi:10.1016/j.jclinepi.2006.10.019.
61. Gagne JJ, Fireman B, Ryan PB, *et al.* Design considerations in an active medical product safety monitoring system. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012; 21: 32–40. doi:10.1002/pds.2316.
62. Coloma PM, Schuemie MJ, Trifirò G, *et al.* Combining electronic healthcare databases in Europe to allow for large-scale drug safety monitoring: the EU-ADR Project. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011; 20: 1–11. doi:10.1002/pds.2053.
63. Wisniewski AFZ, Bate A, Bousquet C, *et al.* Good signal detection practices: evidence from IMI PROTECT. *Drug Saf* 2016; 39: 469–490. doi:10.1007/s40264-016-0405-1.
64. Behrman RE, Benner JS, Brown JS, McClellan M, Woodcock J, Platt R. Developing the Sentinel system—a national resource for evidence development. *N Engl J Med* 2011; 364: 498–499.
65. Platt R, Wilson M, Chan KA, Benner JS, Marchibroda J, McClellan M. The new Sentinel Network—improving the evidence of medical-product safety. *N Engl J Med* 2009; 361: 645–647.
66. Platt R, Carnahan RM, Brown JS, *et al.* The U.S. Food and Drug Administration’s Mini-Sentinel program: status and direction. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012; 21: 1–8. doi:10.1002/pds.2343.
67. Stang PE, Ryan PB, Racoosin JA, *et al.* Advancing the science for active surveillance: rationale and design for the Observational Medical Outcomes Partnership. *Ann Intern Med* 2010; 153: 600–606.
68. Hripcsak G, Duke JD, Shah NH, *et al.* Observational Health Data Sciences and Informatics (OHDSI): opportunities for observational researchers. *Stud Health Technol Inform* 2015; 216: 574.
69. Suissa S, Henry D, Caetano P, *et al.* CNODES: the Canadian network for observational drug effect studies. *Open Med* 2012; 6: e134.
70. Andersen M, Bergman U, Choi N-K, *et al.* The Asian Pharmacoepidemiology Network (AsPEN): promoting multi-national collaboration for pharmacoepidemiologic research in Asia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013; 22: 700–704. doi:10.1002/pds.3439.
71. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP): module IX - signal management. 2012. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129138.pdf. Accessed August 18, 2017.
72. Gagne JJ. Common models, different approaches. *Drug Saf* 2015; 38: 683–686. doi:10.1007/s40264-015-0313-9.
73. Avillach P, Coloma PM, Gini R, *et al.* Harmonization process for the identification of medical events in eight European healthcare databases: the experience from the EU-ADR project. *J Am Med Inform Assoc* 2012; 20: 184–192.
74. Avillach P, Joubert M, Thiessard F, *et al.* Design and evaluation of a semantic approach for the homogeneous identification of events in eight patient databases: a contribution to the European EU-ADR project. *Stud Health Technol Inform* 2010; 160: 1085–1089.

75. van Mulligen EM, Fourrier-Reglat A, Gurwitz D, *et al.* The EU-ADR corpus: annotated drugs, diseases, targets, and their relationships. *J Biomed Inform* 2012; 45: 879–884. doi:10.1016/j.jbi.2012.04.004.
76. Reisinger SJ, Ryan PB, O'Hara DJ, *et al.* Development and evaluation of a common data model enabling active drug safety surveillance using disparate healthcare databases. *J Am Med Inform Assoc* 2010; 17: 652–662. doi:10.1136/jamia.2009.002477.
77. Overhage JM, Ryan PB, Reich CG, Hartzema AG, Stang PE. Validation of a common data model for active safety surveillance research. *J Am Med Inform Assoc* 2012; 19: 54–60. doi:10.1136/amiajnl-2011-000376.
78. Curtis LH, Weiner MG, Boudreau DM, *et al.* Design considerations, architecture, and use of the Mini-Sentinel distributed data system: USE OF THE MINI-SENTINEL DISTRIBUTED DATABASE. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012; 21: 23–31. doi:10.1002/pds.2336.
79. Klungel OH, Kurz X, de Groot MCH, *et al.* Multi-centre, multi-database studies with common protocols: lessons learnt from the IMI PROTECT project. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2016; 25: 156–165. doi:10.1002/pds.3968.
80. Schuemie MJ. Methods for drug safety signal detection in longitudinal observational databases: LGPS and LEOPARD. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011; 20: 292–299. doi:10.1002/pds.2051.
81. Schuemie MJ, Coloma PM, Straatman H, *et al.* Using electronic health care records for drug safety signal detection: a comparative evaluation of statistical methods. *Med Care* 2012; 50: 890–897.
82. Schuemie MJ, Gini R, Coloma PM, *et al.* Replication of the OMOP experiment in Europe: evaluating methods for risk identification in electronic health record databases. *Drug Saf* 2013; 36: 159–169. doi:10.1007/s40264-013-0109-8.
83. Trifiro G, Pariente A, Coloma PM, *et al.* Data mining on electronic health record databases for signal detection in pharmacovigilance: which events to monitor? *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009; 18: 1176–1184. doi:10.1002/pds.1836.
84. Ferrajolo C, Coloma PM, Verhamme KMC, *et al.* Signal detection of potentially drug-induced acute liver injury in children using a multi-country healthcare database network. *Drug Saf* 2014; 37: 99–108. doi:10.1007/s40264-013-0132-9.
85. Ryan PB, Stang PE, Overhage JM, *et al.* A comparison of the empirical performance of methods for a risk identification system. *Drug Saf* 2013; 36: 143–158. doi:10.1007/s40264-013-0108-9.
86. Ryan PB, Schuemie MJ. Evaluating performance of risk identification methods through a large-scale simulation of observational data. *Drug Saf* 2013; 36: 171–180. doi:10.1007/s40264-013-0110-2.
87. Ryan PB, Madigan D, Stang PE, Marc Overhage J, Racoosin JA, Hartzema AG. Empirical assessment of methods for risk identification in healthcare data: results from the experiments of the Observational Medical Outcomes Partnership. *Stat Med* 2012; 31: 4401–4415. doi:10.1002/sim.5620.
88. Ryan PB, Schuemie MJ, Welebob E, Duke J, Valentine S, Hartzema AG. Defining a reference set to support methodological research in drug safety. *Drug Saf* 2013; 36: 33–47. doi:10.1007/s40264-013-0097-8.
89. Pratt N, Andersen M, Bergman U, *et al.* Multi-country rapid adverse drug event assessment: the Asian Pharmacoepidemiology Network (AsPEN) antipsychotic and acute hyperglycaemia study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013; 915–24. doi:10.1002/pds.3440.
90. Pratt NL, Ilomäki J, Raymond C, Roughead EE. The performance of sequence symmetry analysis as a tool for post-market surveillance of newly marketed medicines: a simulation study. *BMC Med Res Methodol* 2014; 14: 1.

91. Roughead EE, Chan EW, Choi N-K, *et al.* Variation in association between thiazolidinediones and heart failure across ethnic groups: retrospective analysis of large healthcare claims databases in six countries. *Drug Saf* 2015; 38: 823–831. doi:10.1007/s40264-015-0318-4.
92. Roughead EE, Chan EW, Choi N-K, *et al.* Proton pump inhibitors and risk of *Clostridium difficile* infection: a multi-country study using sequence symmetry analysis. *Expert Opin Drug Saf* 2016; 15: 1589–1595. doi:10.1080/14740338.2016.1238071.
93. Toh S, Avorn J, D’Agostino RB, *et al.* Re-using Mini-Sentinel data following rapid assessments of potential safety signals via modular analytic programs. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013; n/a-n/a. doi:10.1002/pds.3478.
94. Toh S, Reichman ME, Houstoun M, *et al.* Multivariable confounding adjustment in distributed data networks without sharing of patient-level data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013; 22: 1171–1177. doi:10.1002/pds.3483.
95. Toh S, Reichman ME, Houstoun M, *et al.* Comparative risk for angioedema associated with the use of drugs that target the renin-angiotensin-aldosterone system. *Arch Intern Med* 2012; 172: 1582. doi:10.1001/2013.jamainternmed.34.
96. McClure DL, Raebel MA, Yih WK, *et al.* Mini-Sentinel methods: framework for assessment of positive results from signal refinement. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014; 23: 3–8. doi:10.1002/pds.3547.
97. Rassen JA, Schneeweiss S. Using high-dimensional propensity scores to automate confounding control in a distributed medical product safety surveillance system. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012; 21: 41–49. doi:10.1002/pds.2328.
98. Renoux C, Lix LM, Patenaude V, *et al.* Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors and the risk of AKI: a cohort study of eight administrative databases and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10: 1716–1722. doi:10.2215/CJN.11271114.
99. Filion KB, Azoulay L, Platt RW, *et al.* A multicenter observational study of incretin-based drugs and heart failure. *N Engl J Med* 2016; 374: 1145–1154. doi:10.1056/NEJMoa1506115.
100. Coloma PM, Schuemie MJ, Trifirò G, *et al.* Drug-induced acute myocardial infarction: identifying “prime suspects” from electronic healthcare records-based surveillance system. Pant AB (ed.). *PLoS ONE* 2013; 8: e72148. doi:10.1371/journal.pone.0072148.
101. Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé. *Analyse des ventes de médicaments en France en 2013., 2014.* Available at: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3df7b99f8f4c9ee634a6a9b094624341.pdf. Accessed August 30, 2017.
102. Santé Publique France. Maladies chroniques et traumatismes. Available at: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes>.
103. Fontanarosa PB. Postmarketing surveillance, lack of vigilance, lack of trust. *JAMA* 2004; 292: 2647. doi:10.1001/jama.292.21.2647.
104. Noize P, Sauer M, Bruneval P, *et al.* Valvular heart disease in a patient taking benfluorex. *Fundam Clin Pharmacol* 2006; 20: 577–578. doi:10.1111/j.1472-8206.2006.00441.x.
105. Faillie J-L, Hillaire-Buys D. Examples of how the pharmaceutical industries distort the evidence of drug safety: the case of pioglitazone and the bladder cancer issue. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2016; 25: 212–214. doi:10.1002/pds.3925.
106. Hillaire-Buys D, Faillie J-L, Montastruc J-L. Pioglitazone and bladder cancer. *The Lancet* 2011; 378: 1543–1544.

107. Hillaire-Buys D, Faillie J-L, Montastruc J-L, Petit P. Stay vigilant: a glitazone (pioglitazone) can hide a glitazar! *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68: 1681–1683. doi:10.1007/s00228-012-1299-1.
108. Lipscombe LL, Gomes T, Lévesque LE, Hux JE, Juurlink DN, Alter DA. Thiazolidinediones and cardiovascular outcomes in older patients with diabetes. *JAMA* 2007; 298: 2634–2643.
109. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356: 2457–2471. doi:10.1056/NEJMoa072761.
110. Hillaire-Buys D, Faillie J-L. Pioglitazone and the risk of bladder cancer. *BMJ* 2012; 344: e3500–e3500. doi:10.1136/bmj.e3500.
111. Neumann A, Weill A, Ricordeau P, Fagot JP, Alla F, Allemand H. Pioglitazone and risk of bladder cancer among diabetic patients in France: a population-based cohort study. *Diabetologia* 2012; 55: 1953–1962. doi:10.1007/s00125-012-2538-9.
112. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, *et al.* The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010; 340: b4909.
113. Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, *et al.* Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2011; 364: 818–828.
114. Zoungas S, de Galan BE, Ninomiya T, *et al.* Combined effects of routine blood pressure lowering and intensive glucose control on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: new results from the ADVANCE trial. *Diabetes Care* 2009; 32: 2068–2074. doi:10.2337/dc09-0959.
115. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, *et al.* Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med* 2010; 363: 1410–1418.
116. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, *et al.* Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129–139.
117. Haute Autorité de la Santé. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. 2013. Available at: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_reco_diabete_type_2.pdf. Accessed October 12, 2016.
118. Clemens KK, Shariff S, Liu K, *et al.* Trends in antihyperglycemic medication prescriptions and hypoglycemia in older adults: 2002-2013. *PloS ONE* 2015; 10: e0137596.
119. Desai NR, Shrank WH, Fischer MA, *et al.* Patterns of medication initiation in newly diagnosed diabetes mellitus: quality and cost implications. *Am J Med* 2012; 125: 302.e1-302.e7. doi:10.1016/j.amjmed.2011.07.033.
120. Hampp C, Borders-Hemphill V, Moeny DG, Wysowski DK. Use of antidiabetic drugs in the U.S., 2003–2012. *Diabetes Care* 2014; 37: 1367–1374. doi:10.2337/dc13-2289.
121. Kohro T, Yamazaki T, Sato H, *et al.* Trends in antidiabetic prescription patterns in Japan from 2005 to 2011. *Int Heart J* 2013; 54: 93–97.
122. Rafaniello C, Arcoraci V, Ferrajolo C, *et al.* Trends in the prescription of antidiabetic medications from 2009 to 2012 in a general practice of Southern Italy: A population-based study. *Diabetes Res Clin Pract* 2015; 108: 157–163. doi:10.1016/j.diabres.2014.12.007.
123. Zaharan NL, Williams D, Bennett K. Prescribing of antidiabetic therapies in Ireland: 10-year trends 2003–2012. *Ir J Med Sci* 2014; 183: 311–318. doi:10.1007/s11845-013-1011-1.
124. European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends suspension of Avandia, Avandamet and Avaglim. 2010. Available at:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/09/WC500096996.pdf. Accessed October 12, 2016.

125. European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends new contra-indications and warnings for pioglitazone to reduce small increased risk of bladder cancer. 2011. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/07/WC500109176.pdf. Accessed October 12, 2016.
126. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, *et al.* Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012; 35: 1364–1379. doi:10.2337/dc12-0413.
127. Faillie J-L, Babai S, Crépin S, *et al.* Pancreatitis associated with the use of GLP-1 analogs and DPP-4 inhibitors: a case/non-case study from the French Pharmacovigilance Database. *Acta Diabetol* 2014; 491–7. doi:10.1007/s00592-013-0544-0.
128. Faillie J-L, Azoulay L, Patenaude V, Hillaire-Buys D, Suissa S. Incretin based drugs and risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes: cohort study. *BMJ* 2014; 348: g2780–g2780. doi:10.1136/bmj.g2780.
129. Li L, Li S, Deng K, *et al.* Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of heart failure in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomised and observational studies. *BMJ* 2016; i610. doi:10.1136/bmj.i610.
130. Faillie J-L, Filion KB, Patenaude V, Ernst P, Azoulay L. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 379–385.
131. Labat V, Arnaud M, Miremont-Salamé G, Salvo F, Bégaud B, Pariente A. Risk of myopathy associated with DPP-4 inhibitors in combination with statins: a disproportionality analysis using data from the WHO and French spontaneous reporting databases. *Diabetes Care* 2017; 40: e27–e29. doi:10.2337/dc16-1822.
132. Salvo F, Moore N, Arnaud M, *et al.* Addition of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors to sulphonylureas and risk of hypoglycaemia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016; i2231. doi:10.1136/bmj.i2231.
133. Pacurariu AC, Coloma PM, Gross-Martirosyan L, Sturkenboom MC, Straus SM. Decision making in drug safety—a literature review of criteria used to prioritize newly detected safety issues. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017; 26: 327–334. doi:10.1002/pds.4128.
134. U.S. Food and Drug Administration. Mini-Sentinel. 2014. Available at: <http://www.mini-sentinel.org/>. Accessed April 26, 2016.
135. Norén GN, Hopstadius J, Bate A, Star K, Edwards IR. Temporal pattern discovery in longitudinal electronic patient records. *Data Min Knowl Discov* 2010; 20: 361–387. doi:10.1007/s10618-009-0152-3.
136. Zorych I, Madigan D, Ryan P, Bate A. Disproportionality methods for pharmacovigilance in longitudinal observational databases. *Stat Methods Med Res* 2013; 22: 39–56. doi:10.1177/0962280211403602.
137. Ryan PB, Schuemie MJ, Gruber S, Zorych I, Madigan D. Empirical performance of a new user cohort method: lessons for developing a risk identification and analysis system. *Drug Saf* 2013; 36: 59–72. doi:10.1007/s40264-013-0099-6.
138. Madigan D, Schuemie MJ, Ryan PB. Empirical performance of the case–control method: lessons for developing a risk identification and analysis system. *Drug Saf* 2013; 36: 73–82. doi:10.1007/s40264-013-0105-z.
139. Suchard MA, Zorych I, Simpson SE, Schuemie MJ, Ryan PB, Madigan D. Empirical performance of the self-controlled case series design: lessons for developing a risk identification and analysis system. *Drug Saf* 2013; 36: 83–93. doi:10.1007/s40264-013-0100-4.

140. Murphy SN, Castro V, Colecchi J, *et al.* *Partners healthcare OMOP study report.*, 2011. Available at: http://omop.org/sites/default/files/PHCS_Final_OMOP_StudyReport.pdf. Accessed August 10, 2016.
141. Ryan PB, Schuemie MJ, Madigan D. Empirical performance of a self-controlled cohort method: lessons for developing a risk identification and analysis system. *Drug Saf* 2013; 36: 95–106. doi:10.1007/s40264-013-0101-3.
142. Hallas J. Evidence of depression provoked by cardiovascular medication: a prescription sequence symmetry analysis. *Epidemiology* 1996; 7: 478–484.
143. Brown JS, Kulldorff M, Chan KA, *et al.* Early detection of adverse drug events within population-based health networks: application of sequential testing methods. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16: 1275–1284. doi:10.1002/pds.1509.
144. Li L. A conditional sequential sampling procedure for drug safety surveillance. *Stat Med* 2009; 28: 3124–3138. doi:10.1002/sim.3689.
145. Jin H, Chen J, Kelman C, He H, McAullay D, O’Keefe CM. Mining unexpected associations for signalling potential adverse drug reactions from administrative health databases. Ng W-K, Kitsuregawa M, Li J, Chang K (eds.). *Adv Knowl Discov Data Min* 2006; 3918: 867–876.
146. Ji Y, Massanari RM, Ager J, Yen J, Miller RE, Ying H. A fuzzy logic-based computational recognition-primed decision model. *Inf Sci* 2007; 177: 4338–4353. doi:10.1016/j.ins.2007.02.026.
147. Reps JM, Garibaldi JM, Aickelin U, Soria D, Gibson JE, Hubbard RB. Signalling paediatric side effects using an ensemble of simple study designs. *Drug Saf* 2014; 37: 163–170. doi:10.1007/s40264-014-0137-z.
148. Kulldorff M, Dashevsky I, Avery TR, *et al.* Drug safety data mining with a tree-based scan statistic. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013; 22: 517–523. doi:10.1002/pds.3423.
149. Reps JM, Garibaldi JM, Aickelin U, Soria D, Gibson J, Hubbard R. Comparison of algorithms that detect drug side effects using electronic healthcare databases. *Soft Comput* 2013; 17: 2381–2397. doi:10.1007/s00500-013-1097-4.
150. Reps JM, Garibaldi JM, Aickelin U, Gibson JE, Hubbard RB. A supervised adverse drug reaction signalling framework imitating Bradford Hill’s causality considerations. *J Biomed Inform* 2015; 56: 356–368. doi:10.1016/j.jbi.2015.06.011.
151. Wahab IA, Pratt NL, Wiese MD, Kalisch LM, Roughead EE. The validity of sequence symmetry analysis (SSA) for adverse drug reaction signal detection. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013; 22: 496–502. doi:10.1002/pds.3417.
152. Hauben M, Aronson JK. Defining “signal” and its subtypes in pharmacovigilance based on a systematic review of previous definitions. *Drug Saf* 2009; 32: 99–110.
153. Whitaker HJ, Paddy Farrington C, Spiessens B, Musonda P. Tutorial in biostatistics: the self-controlled case series method. *Stat Med* 2006; 25: 1768–1797.
154. Tsiropoulos I, Andersen M, Hallas J. Adverse events with use of antiepileptic drugs: a prescription and event symmetry analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009; 18: 483–491. doi:10.1002/pds.1736.
155. Avillach P, Dufour J-C, Diallo G, *et al.* Design and validation of an automated method to detect known adverse drug reactions in MEDLINE: a contribution from the EU–ADR project. *J Am Med Inform Assoc* 2013; 20: 446–452.
156. Wahab IA, Pratt NL, Ellett LK, Roughead EE. Sequence symmetry analysis as a signal detection tool for potential heart failure adverse events in an administrative claims database. *Drug Saf* 2016; 39: 347–354. doi:10.1007/s40264-015-0391-8.

157. Lerch M, Nowicki P, Manlik K, Wirsching G. Statistical signal detection as a routine pharmacovigilance practice: effects of periodicity and resigalling criteria on quality and workload. *Drug Saf* 2015; 38: 1219–1231. doi:10.1007/s40264-015-0345-1.
158. Waller PC, Lee EH. Responding to drug safety issues. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1999; 8: 535–552. doi:10.1002/(SICI)1099-1557(199912)8:7<535::AID-PDS456>3.0.CO;2-D.
159. European Medicines Agency. Inclusion/exclusion criteria for the “Important medical events” list. 2017. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2016/08/WC500212100.pdf. Accessed August 18, 2017.
160. Avillach Paul, Mougin Fleur, Joubert Michel, *et al.* A semantic approach for the homogeneous identification of events in eight patient databases: a contribution to the European EU-ADR project. *Stud Health Technol Inform* 2009; 190–194. doi:10.3233/978-1-60750-044-5-190.
161. Quantin C. Etude des algorithmes de définition de pathologies dans le système national d’information inter-régimes de l’assurance maladie (SNIIRAM). 2015.
162. Norén GN, Caster O, Juhlin K, Lindquist M. Zoo or savannah? Choice of training ground for evidence-based pharmacovigilance. *Drug Saf* 2014; 37: 655–659. doi:10.1007/s40264-014-0198-z.
163. Norén GN, Caster O, Juhlin K, Lindquist M. Authors’ reply to Harpaz et al. Comment on: “Zoo or savannah? Choice of training ground for evidence-based pharmacovigilance.” *Drug Saf* 2015; 38: 115–116. doi:10.1007/s40264-014-0246-8.
164. Hanczar B, Hua J, Sima C, Weinstein J, Bittner M, Dougherty ER. Small-sample precision of ROC-related estimates. *Bioinformatics* 2010; 26: 822–830. doi:10.1093/bioinformatics/btq037.
165. Pratt N, Chan EW, Choi N-K, *et al.* Prescription sequence symmetry analysis: assessing risk, temporality, and consistency for adverse drug reactions across datasets in five countries. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015; 24: 858–864. doi:10.1002/pds.3780.
166. Bégaud B, Martin K, Abouelfath A, Tubert-Bitter P, Moore N, Moride Y. An easy to use method to approximate Poisson confidence limits. *Eur J Epidemiol* 2005; 20: 213–216. doi:10.1007/s10654-004-6517-4.
167. Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst* 1959; 22: 719–748.
168. Uddin MJ, Groenwold RHH, van Staa TP, *et al.* Performance of prior event rate ratio adjustment method in pharmacoepidemiology: a simulation study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015; 24: 468–477. doi:10.1002/pds.3724.
169. Bezin J, Pariente A, Lassalle R, *et al.* Use of the recommended drug combination for secondary prevention after a first occurrence of acute coronary syndrome in France. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70: 429–436. doi:10.1007/s00228-013-1614-5.
170. Gruber S, Chakravarty A, Heckbert SR, *et al.* Design and analysis choices for safety surveillance evaluations need to be tuned to the specifics of the hypothesized drug-outcome association. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2016; 973–81. doi:10.1002/pds.4065.
171. Gagne JJ, Schneeweiss S. Comment on “Empirical assessment of methods for risk identification in healthcare data: results from the experiments of the Observational Medical Outcomes Partnership.” *Stat Med* 2013; 32: 1073–1074. doi:10.1002/sim.5699.
172. Hansen RA, Gray MD, Fox BI, Hollingsworth JC, Gao J, Zeng P. How well do various health outcome definitions identify appropriate cases in observational studies? *Drug Saf* 2013; 36: 27–32. doi:10.1007/s40264-013-0104-0.

173. Hennessy S, Leonard CE. Comment on: “Desideratum for evidence-based epidemiology.” *Drug Saf* 2015; 38: 101–103. doi:10.1007/s40264-014-0252-x.
174. Bezin J, Duong M, Lassalle R, *et al.* The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017. doi:10.1002/pds.4233.
175. Li Y, Ryan PB, Wei Y, Friedman C. A method to combine signals from spontaneous reporting systems and observational healthcare data to detect adverse drug reactions. *Drug Saf* 2015; 38: 895–908. doi:10.1007/s40264-015-0314-8.
176. Harpaz R, Vilar S, DuMouchel W, *et al.* Combining signals from spontaneous reports and electronic health records for detection of adverse drug reactions. *J Am Med Inform Assoc* 2013; 20: 413–419. doi:10.1136/amiajnl-2012-000930.
177. Reps JM, Aickelin U. Incorporating spontaneous reporting system data to aid causal inference in longitudinal healthcare data. In: *Data Mining Workshop (ICDMW), 2014 IEEE International Conference on*. IEEE, 2014; 119–126. Available at: <http://ieeexplore.ieee.org/abstract/document/7022588/>. Accessed August 31, 2017.
178. Star K, Watson S, Sandberg L, Johansson J, Edwards IR. Longitudinal medical records as a complement to routine drug safety signal analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015; 24: 486–494. doi:10.1002/pds.3739.
179. Pacurariu AC, Straus SM, Trifirò G, *et al.* Useful interplay between spontaneous ADR reports and electronic healthcare records in signal detection. *Drug Saf* 2015; 38: 1201–1210. doi:10.1007/s40264-015-0341-5.

ANNEXES

A.1 Publications et communications issues du travail de thèse

Publications

- **Arnaud M**, Bezin J, Bégaud B, Pariente A, Salvo F. Trends in the incidence of use of noninsulin glucose-lowering drugs between 2006 and 2013 in France. *Fundam Clin Pharmacol*. 2017. ePub 2017 Jun 2.
- **Arnaud M**, Bégaud B, Thurin N, Moore N, Pariente A, Salvo F. Methods for safety signal detection in healthcare databases: a literature review. *Expert Opin Drug Saf*. 2017; 16(6):721-732.
- **Arnaud M**, Bégaud B, Thiessard F, Jarrion, Q, Bezin J, Pariente A, Salvo F. An automated system combining signal detection and prioritization from healthcare databases: a pilot study. *Drug Safety* (2^{ème} soumission).

Communication orale

- **Arnaud M**, Bezin J, Bégaud B, Pariente A, Salvo F. Trends in the incidence of use of noninsulin glucose-lowering drugs between 2006 and 2013 in France. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016; 25 (S3):27. 32nd International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management, Dublin (Ireland), 25-28 August 2016.

Communications affichées

- **Arnaud M**, Bezin J, Bégaud B, Pariente A, Salvo F. Trends in the incidence of use of noninsulin glucose-lowering drugs between 2006 and 2013 in France. *Fundam Clin Pharmacol*. 2016; 30 (S1):30. 20^{ème} Congrès annuel de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique, Nancy (France), 19-21 avril 2016.
- **Arnaud M**, Bégaud B, Thiessard F, Pariente A, Salvo F. A method of prioritization of safety signals detected in healthcare databases. 17th Annual Meeting of the International Society of Pharmacovigilance, Liverpool (UK), 15-18 October 2017.
- **Arnaud M**, Bégaud B, Thiessard F, Pariente A, Salvo F. A potential safety signal of venous thromboembolic events with the use of DPP-4 inhibitors. 17th Annual Meeting of the International Society of Pharmacovigilance, Liverpool (UK), 15-18 October 2017.

Rapports pour des organismes publics

- **Arnaud M**, Bezin J, Bégaud B, Pariente A, Salvo F. Utilisation des Antidiabétiques non-insuliniques en France : Etude U.OAD. *Rapport à l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé. Octobre 2016.*
- **Arnaud M**, Bégaud B, Thiessard F, Jarrion, Q, Bezin J, Pariente A, Salvo F. Identification de problèmes de sécurité potentiels liés à l'utilisation des antidiabétiques non insuliniques : Etude S.OAD. *Rapport à l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé. Juillet 2017.*
- **Arnaud M**, Ansaloni M, Salvo F, Pariente A. Perceptions des décideurs en matière de santé à propos d'un algorithme de priorisation automatisée des risques médicamenteux : Etude PRISME. *Rapport à l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé. Juillet 2017.*

A.2 Autres publications et communications

Publications

- **Arnaud M**, Salvo F, Ahmed I, Robinson P, Moore N, Bégaud B, Pariente A. A method for the minimization of competition bias in signal detection from spontaneous reporting databases. *Drug Saf.* 2016 Mar;39(3):251–60.
- **Arnaud M**, Bezin Julien, Bégaud B, Pariente A, Salvo F. Noninsulin glucose-lowering drugs and risk of trauma: a nested case control study from a French national claims database. *Journal of Internal Medicine (en soumission)*.
- Labat V, **Arnaud M**, Miremont-Salamé G, Salvo F, Bégaud B, Pariente A. Risk of myopathy associated with DPP-4 inhibitors in combination with statins: a disproportionality analysis using data from the WHO and French spontaneous reporting databases. *Diabetes Care.* 2017 Mar;40(3):e27–9.
- Salvo F, Moore N, **Arnaud M**, Robinson P, Raschi E, De Ponti F, et al. Addition of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors to sulphonylureas and risk of hypoglycaemia: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2016 May 3;i2231.
- Montastruc F, Salvo F, **Arnaud M**, Bégaud B, Pariente A. Signal of gastrointestinal congenital malformations with antipsychotics after minimising competition bias: a disproportionality analysis using data from Vigibase®. *Drug Saf.* 2016 Jul;39(7):689–96.
- Pageot C, Bezin J, Smith A, **Arnaud M**, Salvo F, Haramburu F, Bégaud B, Pariente A. Impact of medicine withdrawal on reporting of adverse events involving therapeutic alternatives: a study from the French spontaneous reporting database. *Drug Saf.* 2017. *ePub* 2017 Jun 29.
- Bioulac S, Micoulaud-Franchi, JA, **Arnaud M**, Sagaspe P, Moore N, Salvo F, Philip P. Risk of motor vehicle accidents related to sleepiness at the wheel: a systematic review and meta-analysis. *Sleep* 2017.
- Salvo F, Pariente A, Shakir S, Robinson P, **Arnaud M**, Thomas S, et al. Sudden cardiac and sudden unexpected death related to antipsychotics: A meta-analysis of observational studies. *Clin Pharmacol Ther.* 2016 Mar;99(3):306–14.
- Gouverneur A, Claraz P, Rousset M, **Arnaud M**, Fourrier-Réglat A, Pariente P, Aparicio T, Miremont-Salamé G, Noize P. Comparative safety of targeted therapies for metastatic colorectal cancer between elderly and younger patients: a study using the international pharmacovigilance database. *Targeted Oncology (soumis)*

Communications orales

- **Arnaud M**, Salvo F, Ahmed I, Robinson P, Moore N, Bégaud B, Pariente A. A method for the minimization of competition bias in signal detection from spontaneous reporting databases. *Drug Safety* 29:867. 14th Annual Meeting of the International Society of Pharmacovigilance, Tianjin (Chine), 19-22 October 2014.
- **Arnaud M**, Salvo F, Ahmed I, Robinson P, Moore N, Bégaud B, Pariente A. A method for the minimization of competition bias in signal detection from spontaneous reporting databases. *Fundam Clin Pharmacol.* 2015; 29 (S1):17. 19^{ème} Congrès annuel de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique, Caen (France), 21-23 Avril 2015.

Communications affichées

- **Arnaud M**, Salvo F, Ahmed I, Robinson P, Moore N, Bégaud B, Pariente A. A method for the minimization of competition bias in signal detection from spontaneous reporting databases. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2016; 24 (S3):549. 31st International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management, Boston (USA), 22-26 August 2016.
- **Arnaud M**, Bezin Julien, Bégaud B, Pariente A, Salvo F. Noninsulin glucose-lowering drugs and risk of trauma: a nested case control study from a French national claims database. 33rd International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management, Montréal (Canada), 26-30 August 2017.
- **Arnaud M**, Bezin Julien, Bégaud B, Pariente A, Salvo F. Noninsulin glucose-lowering drugs and risk of trauma: a nested case control study from a French national claims database. *Fundam Clin Pharmacol.* 2017; 31 (S1):23. 21^{ème} Congrès annuel de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique, Rouen (France), 19-21 avril 2016. Prix du meilleur poster modéré « Session pharmacologie du diabète »
- **Arnaud M**, Bezin Julien, Bégaud B, Pariente A, Salvo F. Risque de traumatisme grave suite à la prise d'antidiabétiques non insuliniques. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2017; 65:S28. XXX^{ème} congrès national Emois, Nancy (France), 23-24 Mars 2017.

Rapports pour des organismes publics

- **Arnaud M**, Bezin J, Bégaud B, Pariente A, Salvo F. Risque de traumatisme grave suite à la prise d'antidiabétiques non insuliniques : Etude R.OAD. *Rapport à l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé.* Octobre 2016.

- **Arnaud M**, Pariente A, Salvo F. Procédures de nettoyage, recodage, et formatage de la Base Nationale de Pharmacovigilance nécessaires à la mise en place d'une activité de détection automatisée de signaux : description des problèmes rencontrés et de leur résolution avec les données couvrant la période du 1er janvier 2000 au 28 juillet 2016. *Rapport à l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé. Décembre 2016.*
- **Arnaud M**, Panes A, Pariente A, Salvo F. Procédures de nettoyage, recodage, et formatage de la Base Nationale de Pharmacovigilance nécessaires à la mise en place d'une activité de détection automatisée de signaux : description des problèmes rencontrés et de leur résolution avec les données couvrant la période du 1er janvier 2000 au 10 avril 2016. *Rapport à l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé. Mai 2016.*
- **Arnaud M**, Pariente A, Salvo F. Procédures de nettoyage, recodage, et formatage de la Base Nationale de Pharmacovigilance nécessaires à la mise en place d'une activité de détection automatisée de signaux : description des problèmes rencontrés et de leur résolution avec les données couvrant la période du 1er janvier 2000 au 02 janvier 2015. *Rapport à l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé. Mai 2015.*
- **Arnaud M**, Pariente A, Salvo F. Procédures de nettoyage, recodage, et formatage de la Base Nationale de Pharmacovigilance nécessaires à la mise en place d'une activité de détection automatisée de signaux : description des problèmes rencontrés et de leur résolution avec les données couvrant la période du 1er janvier 2000 au 28 février 2014. *Rapport à l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé. Janvier 2015.*