

RAPPORT SCIENTIFIQUE DE FIN DE PROJET

Projet « Surveillance de l'abus des médicaments prescrits via le
comportement de doctor shopping »

Coordonnateur : MICALLEF Joëlle

Référence ANSM : AAP-2016-013

N° de convention : 2016S055

A	Résumé du projet.....	3
A.1	Résumé en français.....	3
A.2	Résumé en anglais.....	4
B	Résultats scientifiques	5
B.1	Enjeux et problématique, état de l’art.....	5
B.2	Méthodologie scientifique	10
B.3	Résultats.....	16
B.1	Discussion	35
B.2	Conclusions	38
B.3	Références bibliographiques	39
C	Liste des livrables	44
D	Impact et valorisation du projet	44
D.1	Liste des publications et brevets	44
D.2	Liste des communications	44
D.3	Liste des autres actions de valorisation	46
D.4	Nombre d’actions de valorisation	47
E	Bilan des personnels recrutées en CDD sur les fonds de l’ANSM	48
F	Visa obligatoire du coordonnateur du projet et des partenaires dans le cas d’un projet collaboratif	49

A RESUME DU PROJET

A.1 RESUME EN FRANÇAIS

L'abus de substances psychoactives ne se limite pas aux seules substances illicites, mais concerne également un grand nombre de médicaments (médicaments de substitution aux opiacés, opioïdes, benzodiazépines et apparentées, etc.). Ces médicaments, initialement prescrits puis mésusés, peuvent constituer une porte d'entrée dans l'abus, la pharmacodépendance, et l'addiction. Cette problématique aborde une question par nature cachée, ce qui nécessite des systèmes de surveillance spécifique. La meilleure pratique consiste donc à utiliser plusieurs sources de détection complémentaires dans des populations différentes, et des méthodes réactives, sensibles, et spécifiques. Une telle approche multisource est déjà opérationnelle en France grâce au Réseau français d'addictovigilance. Pour détecter le plus précocement ces abus de médicaments, nous avons également développé une méthode pour identifier et quantifier le doctor shopping à partir des bases de données de l'Assurance maladie. Le doctor shopping est un comportement de recherche de hautes doses (caractérisé par le chevauchement d'ordonnances de plusieurs médecins pour le même médicament) qui peut donc être utilisé comme proxy de l'abus et du détournement des médicaments. Suite au développement de cette méthode sur plus de 15 ans, via plusieurs études régionales et interrégionales portant sur un médicament ou sur une classe pharmacologique, l'objectif de ce travail était de réaliser la première quantification du doctor shopping pour tous les médicaments psychoactifs au niveau national, avec un classement des médicaments selon des indicateurs de doctor shopping, et des analyses selon la formulation et le dosage, en 2010 et 2016.

A partir du Système national des données de santé, patrimoine sans équivalent couvrant les 67 millions d'habitants en France, ce travail permet le classement de tous les médicaments psychoactifs, au niveau national, selon deux indicateurs : la quantité totale de médicament obtenue par doctor shopping (DSQ, exprimé en doses définies journalières (DDD)), et la proportion de médicament obtenue par doctor shopping (DSI, pour Doctor Shopping Indicator, exprimé en %). Ces indicateurs reflétant respectivement l'ampleur et potentiel d'abus du médicament en vie réelle. Afin d'augmenter la précision des résultats, les analyses prennent en compte des déterminants importants de l'abus tels que la formulation et le dosage, et l'évolution entre 2010 et 2016. Cette approche médicament a été complétée par une approche population (nombre et proportion de sujets avec un comportement de doctor shopping), et par une approche sujet appliquée à l'oxycodone et au méthylphénidate.

Ce travail a porté sur 220 médicaments psychoactifs, correspondant à 3358 spécialités compte tenu de toutes les formulations et tous les dosages disponibles. Les analyses ont inclus plus de 267 millions de remboursements pour plus de 37 millions de sujets en 2010, et plus de 229 millions de remboursements pour plus de 35 millions de sujets en 2016. En 2016, les dix médicaments présentant le DSI le plus élevée étaient la buprénorphine, la morphine, le diazépam, la méthadone, le zolpidem, l'oxazépam, le fentanyl, l'oxycodone, le bromazépam, et le clonazépam. Les résultats

concernant le fentanyl et l'oxycodone sont d'autant plus marquants que c'étaient les deux seuls médicaments dont le DSI a augmenté par rapport à 2010. De surcroit, le fentanyl en solution pour pulvérisation nasale avait un DSI à 3,8 %. En 2016, le zolpidem arrivait premier en DSQ avec plus de 2 millions de DDD, suivi par la buprénorphine, l'oxazépam, l'alprazolam, et la codéine. Dans, l'approche population, le tramadol était en première position pour le nombre de sujets avec un comportement de doctor shopping avec plus de 40 000 sujets en 2016, suivi par la codéine, le zolpidem, l'alprazolam et le bromazépam. La méthadone et la buprénorphine étaient largement en tête pour la proportion de sujets avec un comportement doctor shopping avec respectivement 14,3 % et 11,2 %. L'approche sujet a été particulièrement contributive avec les deux exemples pris (oxycodone et méthylphénidate), et a permis de profiler plus précisément ces sujets en termes d'âge, de consommations associées, ou de caractéristiques des médicaments (formulations et dosages).

En conclusion, ce travail permet de fournir une vision multi-indicateurs centrée sur un médicament, et déclinable selon ses différentes formulations et ses différents dosages, afin d'avoir une vision globale de ce comportement par définition dissimulé. Il permet désormais d'en avoir également une vision plus précise grâce au développement de l'approche sujet. Ce travail confirme ainsi éclairage qu'apportent l'ampleur et les caractéristiques de ce comportement de recherche de médicaments psychoactifs en France, en complément des données du Réseau français d'addictovigilance.

A.2 RESUME EN ANGLAIS

The abuse of psychoactive substances is not limited to illicit substances alone, but also involves a large number of medications (opioid maintenance treatments, opioids, benzodiazepines and related drugs, etc.). These medications, initially prescribed and then misused, can open the door to abuse, pharmacodependence, and addiction. This issue addresses a question hidden by nature, which requires specific monitoring systems. The best practice is therefore to use several sources of complementary detection in different populations, as well as reactive, sensitive, and specific methods. Such a multisource approach is already operating in France thanks to the French Addictovigilance Network. In order to detect medication abuse at the earliest stage possible, we have also developed a method to identify and quantify doctor shopping from the French Health Insurance databases. Doctor shopping is a behavior aimed at seeking high doses (characterized by overlapping prescriptions from several doctors for the same medication) that can therefore be used as a proxy for medication abuse and diversion. After having developed this method for more than 15 years, through several regional and inter-regional studies on a medication or a pharmacological class, the objective of this work was to carry out the first quantification of doctor shopping for all psychoactive medications at the national level, with a classification of medications according to doctor-shopping indicators, and analyses according to formulation and dosage, in 2010 and 2016.

Based on the National Health Data System, an unparalleled heritage covering the 67 million inhabitants of France, this work enables the classification of all psychoactive medications, at the national level, according to two indicators: the total quantity of medication obtained per doctor

shopping (DSQ, expressed in defined daily doses (DDD)), and the proportion of medication obtained per doctor shopping (DSI, for Doctor Shopping Indicator, expressed in %). These indicators respectively reflect the extent and potential for abuse of the medication in a real-life setting. In order to increase the accuracy of the results, the analyses take into account important determining factors of abuse such as formulation and dosage, and the evolution between 2010 and 2016. This medication approach was complemented by a population approach (number and proportion of subjects with doctor-shopping behavior), and by a subject approach applied to oxycodone and methylphenidate.

This work covered 220 psychoactive medications, corresponding to 3358 specialties, given all available formulations and dosages. The analyses included more than 267 million reimbursements for more than 37 million subjects in 2010, and more than 229 reimbursements for more than 35 million subjects in 2016. In 2016, the ten medications with the highest DSI were buprenorphine, morphine, diazepam, methadone, zolpidem, oxazepam, fentanyl, oxycodone, bromazepam, and clonazepam. The results for fentanyl and oxycodone are all the more striking because they were the only two medications for which the DSI increased compared to 2010. In addition, fentanyl nasal spray solution had a DSI of 3.8%. In 2016, zolpidem came first in DSQ with over 2 million DDDs, followed by buprenorphine, oxazepam, alprazolam, and codeine. In the population approach, tramadol was first in terms of the number of subjects with doctor-shopping behavior, with more than 40,000 subjects in 2016, followed by codeine, zolpidem, alprazolam and bromazepam. Methadone and buprenorphine were the clear frontrunners for the proportion of subjects with doctor-shopping behavior, with respectively 14.3% and 11.2%. The subject approach was particularly contributive with the two examples taken (oxycodone and methylphenidate), and made it possible to profile these subjects more precisely in terms of age, associated consumption, or medication characteristics (formulations and dosages).

In conclusion, this work provides a multi-indicator view centered on a medication, which can be declined according to its different formulations and dosages, in order to have a global vision of this behavior, by definition hidden. It now also provides a more precise vision thanks to the development of the subject approach. This work thus confirms the insights provided by the extent and characteristics of this behavior of seeking psychoactive medications in France, in addition to the data from the French Addictovigilance Network

B RESULTATS SCIENTIFIQUES

B.1 ENJEUX ET PROBLEMATIQUE, ETAT DE L'ART

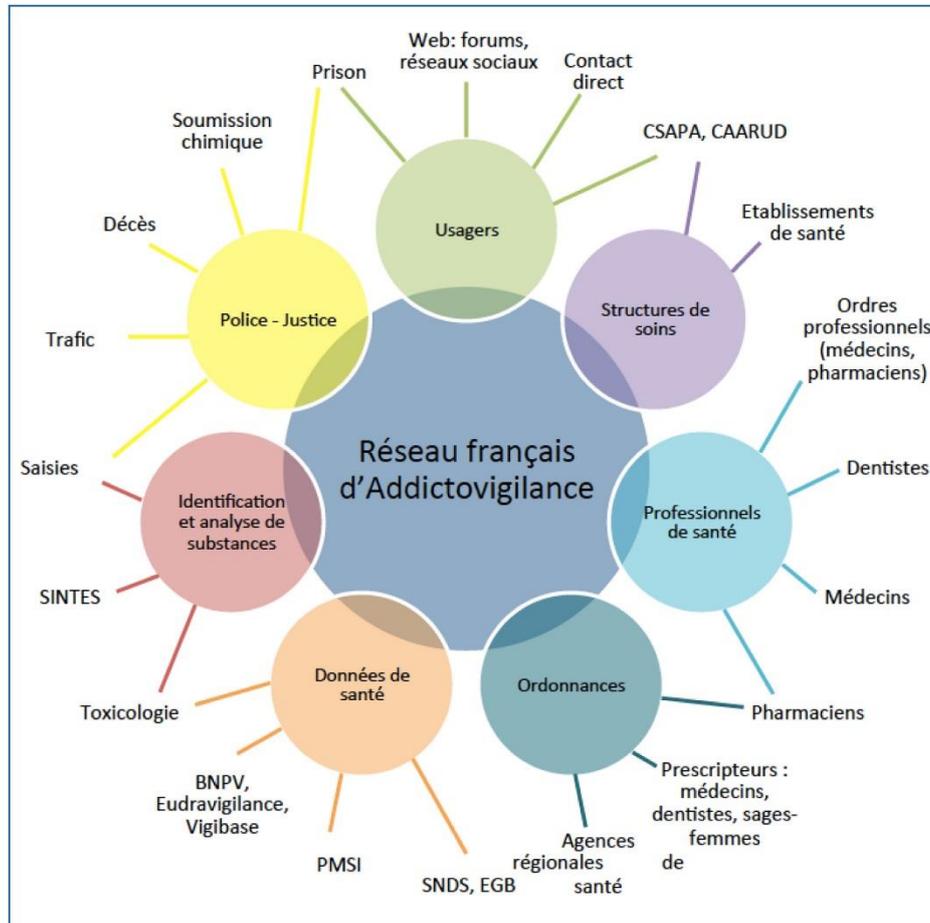
L'abus de substances psychoactives ne se limite pas aux seules substances illicites, mais concerne également un grand nombre de médicaments (médicaments de substitution aux opiacés, opioïdes, benzodiazépines et apparentées, etc.). Ces médicaments, initialement prescrits puis mésusés, peuvent constituer une porte d'entrée dans l'abus, la pharmacodépendance, et l'addiction, voire conduire à des décès. Devant l'ampleur de ce phénomène, des organisations internationales telles que l'International Narcotics Control Board ont estimé que l'abus de médicaments allait dépasser

l'usage des substances illicites (Zarocostas, 2007). L'ampleur de cette situation est telle qu'elle est qualifiée d'épidémique, en particulier aux Etats-Unis (Hernandez and Nelson, 2010; Manubay et al., 2011; McHugh et al., 2015). L'abus de médicaments est également un enjeu majeur de santé publique en France, un des pays les plus consommateurs de médicaments en Europe.

Dans ce contexte, la poursuite de l'évaluation du potentiel d'abus des médicaments après leur mise sur le marché est capitale, d'autant plus en raison des insuffisances des évaluations menées chez l'animal ou lors des études cliniques. Cette évaluation en conditions réelles a de plus l'intérêt de prendre en compte des spécificités nationales ou régionales, telles que l'accessibilité, ou les conditions de prescription et de délivrance des médicaments. La prise en compte de ces spécificités est indispensable pour caractériser l'abus et le mésusage dans un contexte sanitaire donné, afin de concevoir des actions (information, réglementation, etc.) adaptées et donc efficaces.

Ces constats rendent particulièrement pertinent la mise au point de méthodes d'évaluation de l'abus de médicament, et de l'identification le plus précocement possible de médicaments émergents dans le champ de l'addictovigilance. L'évaluation de l'abus des médicaments aborde une question par nature cachée, ce qui nécessite des systèmes de surveillance spécifiques. Une seule source d'information est donc rarement suffisante pour mesurer un phénomène aussi complexe. La meilleure pratique consiste donc à utiliser plusieurs sources de détection complémentaires dans des populations différentes, et des méthodes réactives, sensibles, et spécifiques (Dart, 2009). Une telle approche multisource est déjà opérationnelle en France grâce au Réseau français d'addictovigilance (Baumevielle et al., 2009; Gentile et al., 2018; Jouanjus et al., 2015; Lapeyre-Mestre et al., 2020; Micallef et al., 2019; Peyrière et al., 2016b) (Figure 1), en particulier au travers de ses dispositifs pharmacoépidémiologiques nationaux : le dispositif OSIAP, pour évaluer les vols et les falsifications d'ordonnances (Jouanjus et al., 2018b) ; le dispositif OPPIDUM, pour évaluer les consommations de substances psychoactives chez les usagers de drogues (Frauger et al., 2017) ; le dispositif DRAMES, pour évaluer les décès en relation avec l'abus de substances psychoactives ; le dispositif DTA, pour évaluer les décès en relation avec les médicaments antalgiques ; ou encore le dispositif soumission chimique, pour détecter les substances psychoactives administrées à l'insu de la victime (Djezzar et al., 2009).

Figure 1. Source de données et dispositifs d'informations du Réseau français d'addictovigilance (Jouanjus et al., 2015; Micallef et al., 2019)



Afin de compléter ces approches, notre équipe a mené des travaux, depuis le début des années 2000, sur la mise au point d'indicateurs pour évaluer l'abus de médicaments à partir des bases de données de l'Assurance maladie (Frauger et al., 2016, 2011; Nordmann et al., 2013; Ponté et al., 2018; Pradel et al., 2010, 2009, 2004; Rouby et al., 2012). Ces indicateurs sont basés sur l'identification et la quantification du doctor shopping, un comportement caractérisé par le chevauchement d'ordonnances de plusieurs médecins pour le même médicament. Ces chevauchements d'ordonnance permettent au patient d'obtenir une quantité de médicament supérieure à ce que chaque médecin lui prescrit à titre individuel. Le doctor shopping est ainsi un comportement de recherche de hautes doses, et il peut donc être utilisé comme proxy de l'abus et du détournement des médicaments. Ce détournement est également lié à la question des sources d'approvisionnement du marché noir, car ces patients peuvent aussi bien consommer ces médicaments que les revendre.

Dans le contexte actuel du big data où une quantité toujours croissante de données est accumulée, le développement d'une telle approche utilisable à partir de bases de données de l'Assurance maladie est d'autant plus d'actualité, en complément des approches déjà existantes et opérationnelles du Réseau français d'addictovigilance. Cette dynamique concerne également les

données de santé, et s'est concrétisée en France avec notamment l'ouverture du Système national des données de santé et le projet du Health Data Hub. Ces bases de données couvrant l'ensemble de la population française constituent une des plus grandes bases de données médico-administratives au monde, et sont par conséquent une source de donnée de premier ordre en pharmacoépidémiologie (Bezin et al., 2017; Dupui et al., 2019; Moulis et al., 2015; Micallef et al., 2004).

Cette méthode de surveillance de l'abus et du détournement des médicaments par le doctor shopping a déjà largement démontré sa pertinence comme proxy d'abus dans le contexte français, en fournissant des résultats convergents et complémentaires avec les autres outils du Réseau français d'addictovigilance :

- Cette méthode a été initialement appliquée à la buprénorphine haut dosage (Pradel et al., 2004), puis a montré sa capacité à détecter des changements suite à la mise en place de mesures de sensibilisation (Pradel et al., 2009).
- Appliquée aux benzodiazépines, cette méthode a montré qu'elle était capable de classer les médicaments en fonction de leur potentiel d'abus et de retrouver des déterminants importants de l'abus, telle qu'une préférence pour les dosages élevés et pour certaines formes galéniques (Frauger et al., 2011; Pradel et al., 2010).
- Cette méthode a montré qu'elle pouvait discriminer un médicament en particulier, en identifiant spécifiquement la tianeptine parmi les antidépresseurs (Rouby et al., 2012), ce qui concordait avec l'émergence des cas d'abus et de dépendance rapportés dans la littérature française et internationale (Guillem and Lépine, 2003; Leterme et al., 2003; Vandell et al., 1999).
- Cette méthode a fait émerger pour la première fois en France un signal avec l'oxycodone, en 2008 en Midi-Pyrénées (Nordmann et al., 2013). Ce signal a par la suite été confirmé en 2013 en Provence-Alpes-Côte d'Azur, Corse, et Rhône-Alpes (Ponté et al., 2018). Ce travail a aussi comparé le doctor shopping entre les opioïdes et les benzodiazépines et apparentées, afin d'évaluer le potentiel d'abus des opioïdes au regard des benzodiazépines et apparentées, bien connues pour cette problématique en France.
- Cette méthode a également été intégrée dans une approche multi-indicateurs pour confirmer un signal d'abus pour le méthylphénidate, le quantifier en distinguant les formes immédiates et prolongées, et le caractériser d'un point de vue évolutif entre 2005 et 2011 (Frauger et al., 2016; Micallef et al., 2015).

Jusqu'à présent, ce travail de développement et validation sur deux décennies a toujours été réalisé sur des bases de données d'envergure régionale, et porté sur un médicament ou sur une classe pharmacologique. Plus récemment, nous avons réalisé une étude sur plus de 100 médicaments psychoactifs en utilisant cette méthode du doctor shopping sur une base interrégionale couvrant plus de 12 millions d'habitants (Nordmann et al., 2015). Basé sur l'expérience accumulée et sur cette large étude pilote, l'objectif de ce travail était de réaliser la première quantification du doctor shopping pour

tous les médicaments psychoactifs, avec un classement des médicaments selon des indicateurs de doctor shopping, au niveau national à partir du Système national des données de santé. Afin d'augmenter la précision des résultats, dans le but de cibler au mieux d'éventuelles mesures d'informations ou réglementaires visant à renforcer la sécurité de ces médicaments, les analyses prennent en compte des déterminants importants de l'abus tels que la formulation et le dosage, et l'évolution entre 2010 et 2016.

B.2 METHODOLOGIE SCIENTIFIQUE

1. Source de données

La source des données était le Système National des Données de Santé, l'entrepôt national qui centralise de manière prospective les données individuelles pseudonymisées de l'Assurance maladie, les données d'hospitalisation, et les causes médicales de décès (Tuppin et al., 2017). Au sein du Système National des Données de Santé, la source de données était la base complète de remboursement de l'Assurance maladie (DCIR), qui centralise toutes les délivrances de médicaments remboursés en ville. Puisque la couverture par un régime d'Assurance maladie est obligatoire en France, le DCIR couvre les 67 millions d'habitants de façon permanente et indépendamment de leur statut socio-économique et professionnel. Chaque professionnel de santé et chaque consommateur de soins y est identifié par un pseudonyme persistant dans le temps et dans l'espace.

2. Schéma de l'étude

Cette étude est une étude transversale du comportement de doctor shopping à partir des données de délivrances de médicaments psychoactifs en 2010 et 2016 (données les plus à jour à la date de l'appel à projet). Toutes les délivrances de médicaments psychoactifs ont été extraites du DCIR. Les délivrances où le pseudonyme du prescripteur n'était pas renseigné ont été exclues, car cette variable est indispensable pour l'algorithme de détection et de quantification du doctor shopping (Partie B.2.4).

3. Médicaments étudiés

Les médicaments étudiés étaient les médicaments psychoactifs, définis comme tous les médicaments des classes N, M03B, R01, R05, et R06 de la classification anatomique thérapeutique chimique (ATC), à l'exception des codes N01BA02, N01BB02, N01BB52, N02BA01, N02BA51, N02BE01, N02BE51, N05C, N05CM, N05CM09, N07BA01, N07BA03, et R01B (médicaments ponctuels, à prescription facultative, de phytothérapie, et/ou non psychoactifs). Compte tenu de toutes les formulations et tous les dosages disponibles, cela correspondait à 3358 spécialités.

La classification ATC ne reposant pas sur des critères pharmacologiques, des regroupements ont été réalisés pour renforcer la pertinence pharmacologique des résultats (Tableau 1). Des familles ont été créées (ex : opioïdes, benzodiazépines et apparentées) pour regrouper des médicaments répartis dans des classes ATC différentes. De même, les associations (ex : tramadol/paracétamol) ont été regroupées avec les médicaments sans association correspondants (ex : tramadol). Après regroupements, cela correspondait à 220 médicaments.

Tableau 1. Liste des regroupements et correspondance avec la classification ATC

Médicament étudié	Code ATC	Libellé ATC
Phénobarbital	N03AA02	PHENOBARBITAL
	N05CB02	BARBITURIQUES EN ASSOCIATION AVEC D'AUTRES SUBSTANCES
Oxomémazine	R05FB02	ANTITUSSIFS ET EXPECTORANTS
	R06AD08	OXOMEMAZINE

Prométhazine	N02BE71	PARACETAMOL EN ASSOCIATION AVEC DES PSYCHOLEPTIQUES
	R06AD02	PROMETHAZINE
Méprobamate	N05BC01	MEPROBAMATE
	N05BC51	MEPROBAMATE EN ASSOCIATION
Clorazébate potassique	N05BA05	CLORAZEPATE POTASSIQUE
	N05CX	CLORAZEPATE DIPOTASSIQUE + ACEPROMAZINE
Pseudoéphédrine	R01BA02	PSEUDOEPHEDRINE
	R01BA52	PSEUDOEPHEDRINE EN ASSOCIATION
Lévodopa	N04BA02	LEVODOPA ET INHIBITEUR DE LA DECARBOXYLASE
	N04BA03	LEVODOPA, INHIBITEUR DE LA DECARBOXYLASE ET INHIBITEUR DE LA COMT
Éthylmorphine	R05DA01	ETHYLMORPHINE
	R05DA20	ASSOCIATIONS ANTITUSSIVES
Buprénorphine	N02AE01	BUPRENORPHINE
	N07BC01	BUPRENORPHINE
Codéine	N02AA	ALCALOIDES NATURELS DE L'OPIUM
	N02AA59	CODEINE EN ASSOCIATION
	R05DA04	CODEINE
	R05DA20	ASSOCIATIONS ANTITUSSIVES
	R05FA02	DERIVE DE L'OPIUM ET EXPECTORANTS
Dextropropoxyphène	N02AC04	DEXTROPROPOXYPHENE
	N02AC54	DEXTROPROPOXYPHENE EN ASSOCIATION SAUF AUX PSYCHOLEPTIQUES
Pholcodine	R05DA08	PHOLCODINE
	R05DA20	ASSOCIATIONS ANTITUSSIVES
	R05DB20	ASSOCIATIONS AUTRES ANTITUSSIFS
	R05FA02	DERIVE DE L'OPIUM ET EXPECTORANTS
Tramadol	N02AX02	TRAMADOL
	N02AX52	TRAMADOL EN ASSOCIATION
Caféine	N02BE71	PARACETAMOL EN ASSOCIATION AVEC DES PSYCHOLEPTIQUES
	N06BC01	CAFEINE

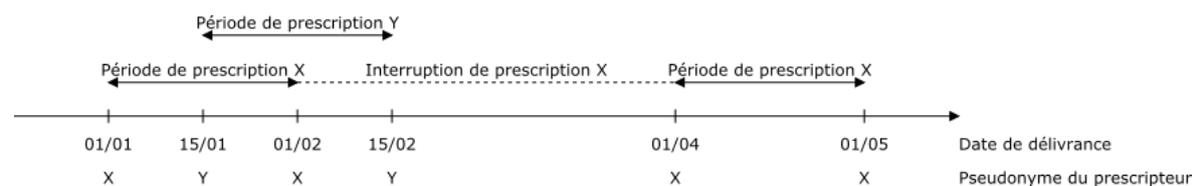
Un référentiel a été construit pour documenter les variables nécessaires au calcul de la quantité de médicament délivrée à partir du nombre de boîtes délivrées, pour chacune des 3358 spécialités. Ce référentiel a été construit sur la base de la table IR_PHA_R du DCIR, et enrichie avec des données de référence provenant de Thésorimed (Thésorimed, 2020) (Partie B.1.2), des résumés des caractéristiques du produit, et de la classification ATC/DDD (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2020). La quantité de médicament délivrée était calculée comme (nombre de boîtes délivrées × dose par unité × nombre d'unité par boîte) / DDD. Les quantités étaient exprimées en doses définies journalières (DDD). La DDD est la dose d'entretien moyenne supposée par jour pour un médicament utilisé pour son indication principale chez l'adulte (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2018).

4. Identification et quantification du doctor shopping

L'identification et la quantification du doctor shopping reposent sur un algorithme en trois étapes prenant en compte les chevauchements de prescriptions, développé depuis le début des années 2000, et qui a déjà largement démontré sa pertinence comme proxy d'abus dans le contexte français (Frauger et al., 2016, 2011; Nordmann et al., 2013; Ponté et al., 2018; Pradel et al., 2010, 2009, 2004; Rouby et al., 2012).

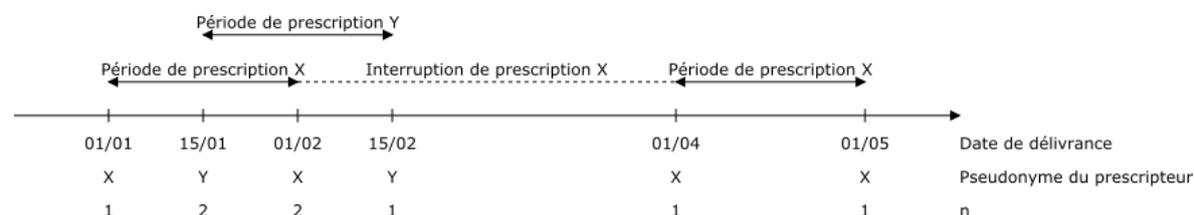
Premièrement, l'algorithme identifie des périodes de prescription en fonction des dates de délivrances (Figure 2). Une période de prescription est définie comme la période entre la première et la dernière délivrance pour chaque prescripteur de chaque sujet. S'il y a plus de 35 jours entre deux délivrances consécutives, la période de prescription est interrompue. Le seuil de 35 jours correspond à la taille de conditionnement la plus fréquente des médicaments (conditionnement de 28 ou 30 unités correspondant généralement à autant de jours de traitement), plus un délai de respectivement 7 ou 5 jours. Il est à noter que la durée de 28 jours correspond également à la durée maximum de prescription des médicaments stupéfiants et assimilés.

Figure 2. Première étape de l'algorithme : identification des périodes de prescription en fonction des dates de délivrances



Deuxièmement, l'algorithme calcule le nombre de périodes de prescription (n) pour chaque délivrance (Figure 3). Lors d'une interruption, une prescription d'un autre prescripteur n'est pas considérée comme un chevauchement pour éviter de surestimer le doctor shopping, par exemple dans le cas du remplacement temporaire d'un prescripteur par un autre.

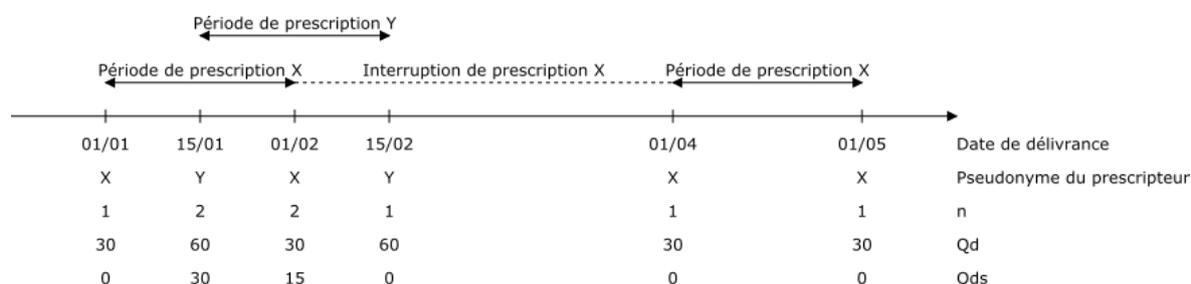
Figure 3. Deuxième étape de l'algorithme : calcul du nombre de périodes de prescription (n) pour chaque délivrance



Troisièmement, l'algorithme calcule la quantité obtenue par doctor shopping (Qds) pour chaque délivrance (Figure 4). Par définition, $Q_d = Q_p + Q_{ds} \Leftrightarrow Q_{ds} = Q_d - Q_p$, où Q_d est la quantité délivrée et Q_p est la quantité qui aurait été délivrée avec un seul prescripteur. S'il n'y a pas de périodes de prescription qui se chevauchent, $Q_d = Q_p$, donc $Q_{ds} = 0$. S'il y a des périodes de prescription qui se chevauchent, $Q_d = Q_p \times n \Leftrightarrow Q_p = Q_d / n$, donc $Q_{ds} = Q_d - Q_d / n$. Il est à noter que la Q_{ds} n'est

pas la quantité totale reçue par un sujet qui fait du doctor shopping, mais seulement la quantité reçue en plus de la Qp. Par conséquent, la Qds exprimée en DDD estime le nombre de jours de traitement obtenus par doctor shopping en plus de la Qp.

Figure 4. Troisième étape de l'algorithme : calcul de la quantité obtenue par doctor shopping (Qds) pour chaque délivrance



5. Analyses statistiques

Approche médicament

La quantification du doctor shopping a été effectuée en 2010 et 2016 pour chaque médicament selon les deux indicateurs suivants (Figure 5) :

- La quantité totale de médicament obtenue par doctor shopping (DSQ), définie comme $\sum Qds$ pour toutes les délivrances du médicament d'intérêt dans la population. Basée sur une quantité, cet indicateur brut permet d'évaluer l'ampleur de l'abus du médicament.
- La proportion de médicament obtenue par doctor shopping (DSI, pour Doctor Shopping Indicator), défini comme $DSQ / \sum Qd \times 100$. Basée sur une proportion, cet indicateur standardisé permet d'évaluer le potentiel d'abus du médicament en vie réelle.

Les résultats sont présentés globalement par ordre décroissant de la DSQ et du DSI en 2016, afin d'obtenir un palmarès des 30 médicaments les plus concernés par le doctor shopping. Les résultats sont ensuite présentés par classe pour les grandes familles de médicaments psychoactifs, afin de détailler davantage le palmarès. L'évolution de 2010 à 2016 est indiquée pour chaque indicateur pour chaque médicament, et a été calculée comme $(\text{valeur 2016} - \text{valeur 2010}) / \text{valeur 2010} \times 100$.

La quantification du doctor shopping a été stratifiée par formulation, voire par dosage, pour les médicaments suivants, en raison de leur actualité en addictovigilance, ou d'un grand nombre de formulations disponibles : méthadone, morphine, fentanyl, oxycodone, tramadol, codéine, diazépam, clonazépam, prégabaline, et prométhazine.

Approche population

Afin de compléter cette approche médicament, une approche population a été développée. Les premiers résultats sont présentés dans ce rapport, au travers des deux indicateurs suivants (Figure 5) :

- Le nombre de sujets avec un comportement de doctor shopping, défini comme le nombre de sujets avec une Qds individuelle > 0 DDD, où la Qds individuelle est définie comme $\sum Qds$ pour toutes les délivrances d'un sujet. Cet indicateur brut est construit par analogie à la DSQ, et permet donc d'évaluer l'ampleur de l'abus du médicament.
- La proportion de sujets avec un comportement de doctor shopping, définie comme nombre de sujets avec un comportement de doctor shopping / nombre de sujets ayant reçu le médicament $\times 100$. Cet indicateur standardisé est construit par analogie au DSI, et permet donc d'évaluer le potentiel d'abus du médicament en vie réelle.

Approche sujet

Cette approche population a été affinée avec une approche sujet. Alors que l'approche médicament et l'approche population fournissent des indicateurs agrégés respectivement pour un médicament ou une population, l'approche sujet repose sur des indicateurs plus fins, au niveau individuel (Qds individuelle), ce qui permet de caractériser le profil des sujets avec un comportement de doctor shopping.

Cette approche sujet a été appliquée à l'oxycodone et au méthylphénidate. Ces travaux ont fait l'objet de deux publications dans PAIN pour l'oxycodone (Soeiro et al., 2020b), et dans Fundamental & Clinical Pharmacology pour le méthylphénidate (Soeiro et al., 2020a) (Partie D.1).

Bilan

Ces trois approches fournissent des indicateurs complémentaires permettant d'évaluer l'abus sous différentes facettes (Figure 5).

Figure 5. Complémentarité des trois approches et des indicateurs de doctor shopping. L'étude des trajectoires de soins (morbi-mortalité) est une perspective (Partie B.1.3).

Indicateurs agrégés					
Approche médicament	<table border="1"> <tr> <td>Quantité totale de médicament obtenue par doctor shopping (DSQ)</td> <td>Proportion de médicament obtenue par doctor shopping (DSI)</td> </tr> </table>	Quantité totale de médicament obtenue par doctor shopping (DSQ)	Proportion de médicament obtenue par doctor shopping (DSI)		
Quantité totale de médicament obtenue par doctor shopping (DSQ)	Proportion de médicament obtenue par doctor shopping (DSI)				
Approche population	<table border="1"> <tr> <td>Nombre de sujets avec un comportement de doctor shopping</td> <td>Proportion de sujets avec un comportement de doctor shopping</td> </tr> <tr> <td>↳ Estimation de l'ampleur de l'abus</td> <td>↳ Estimation du potentiel d'abus</td> </tr> </table>	Nombre de sujets avec un comportement de doctor shopping	Proportion de sujets avec un comportement de doctor shopping	↳ Estimation de l'ampleur de l'abus	↳ Estimation du potentiel d'abus
Nombre de sujets avec un comportement de doctor shopping	Proportion de sujets avec un comportement de doctor shopping				
↳ Estimation de l'ampleur de l'abus	↳ Estimation du potentiel d'abus				
Indicateurs individuels					
Approche sujet	<p>Quantité individuelle de médicament obtenue par doctor shopping (Qds individuelle)</p> <p>↳ Caractérisation de profils de sujets ↳ Etude des trajectoires de soins (morbi-mortalité)</p>				

Les analyses ont été effectuées avec SAS version 9.4 et R version 3.5.2 (R Core Team, 2020). Les figures ont été réalisées avec ggplot2 version 3.1.0 (Wickham, 2016).

6. Démarche réglementaires et éthiques

Le projet MEGADOSE a reçu toutes les autorisations requises selon la législation en vigueur. Le projet a reçu un avis favorable du Comité d'expertise pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé (CEREES), et a été approuvé par la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) (numéro 918282). Le projet est enregistré dans le registre des études de l'European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP) (EUPAS24364).

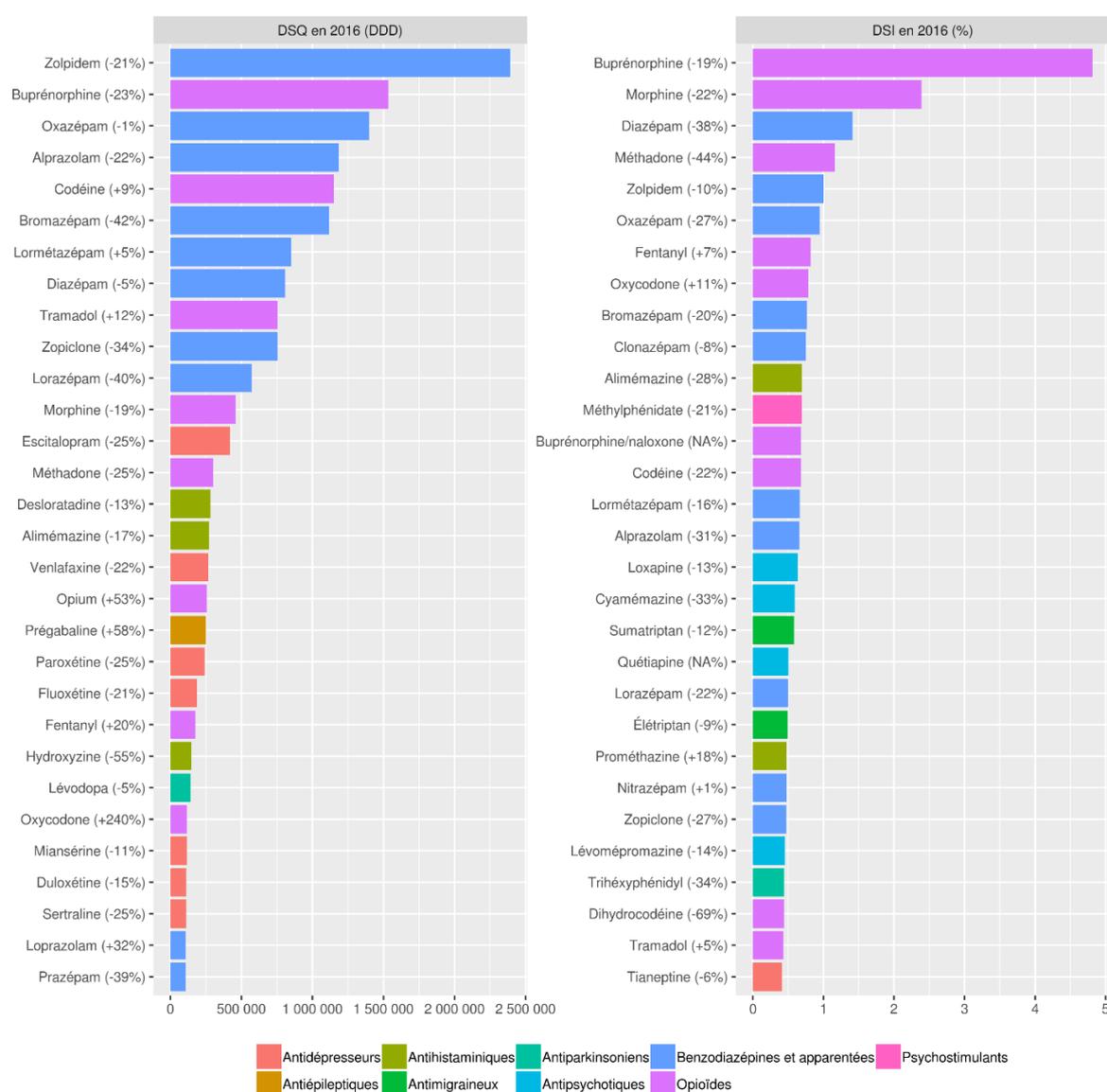
B.3 RESULTATS

1. Palmarès national : approche médicament

Cette première identification et quantification du doctor shopping à l'échelon national a porté sur 220 médicaments psychoactifs, correspondant à 3358 spécialités compte tenu de toutes les formulations et tous les dosages disponibles. Les analyses ont inclus 267 115 967 remboursements pour 37 867 075 sujets en 2010, et 229 868 304 remboursements pour 35 476 903 sujets en 2016.

En 2016, les benzodiazépines et apparentées et les opioïdes représentaient plus de la moitié des 30 médicaments les plus détournés par doctor shopping (Figure 6). Pour la DSQ, le zolpidem occupait la première place avec 2 391 999 DDD. Pour le DSI, la buprénorphine occupait la première place avec 4,8 %.

Figure 6. Palmarès des 30 médicaments avec la DSQ et le DSI les plus élevés en 2016. Pour chaque médicament, le % entre parenthèse est l'évolution par rapport à 2010.



Opiïdes

En 2010, 17 594 382 sujets ont reçu 593 956 817 DDD d'opioïdes, et en 2016, 16 976 438 sujets ont reçu 611 812 373 DDD d'opioïdes.

Les médicaments de substitution aux opiacés (buprénorphine et méthadone) et les opioïdes « forts » (morphine, fentanyl, et oxycodone) avaient les DSI les plus élevés parmi les opioïdes, mais également parmi les plus élevés de tous les médicaments psychoactifs, avec 4,8 % pour la buprénorphine, 2,4 % pour la morphine, 1,2 % pour la méthadone, 0,8 % pour le fentanyl, et 0,8 % pour l'oxycodone en 2016 (Figure 7 et Figure 8). A noter que la buprénorphine, largement en tête pour le DSI, était également en tête pour la DSQ avec 1 532 970 DDD. En considérant à la fois la DSQ et le DSI, le détournement d'oxycodone et de fentanyl était en forte augmentation globale (+240 % pour la DSQ et +11 % pour le DSI pour l'oxycodone ; +20 % pour la DSQ et +7 % pour le DSI pour le fentanyl), alors que le détournement de morphine, de méthadone, et de buprénorphine étaient en diminution globale.

Des opioïdes « faibles » (tramadol et codéine) avaient les DSQ les plus élevés après la buprénorphine, avec 1 150 447 DDD pour la codéine, 755 333 DDD pour le tramadol en 2016. En considérant à la fois la DSQ et le DSI, le détournement de tramadol était en augmentation globale (+12 % pour la DSQ et +5 % pour le DSI), alors que le détournement de codéine était en augmentation pour la DSQ et en diminution pour le DSI.

Figure 7. Classement des opioïdes selon la DSQ et le DSI en 2016. Pour chaque médicament, le % entre parenthèse est l'évolution par rapport à 2010. Les médicaments délivrés à moins de 5 000 patients ne sont pas représentés.

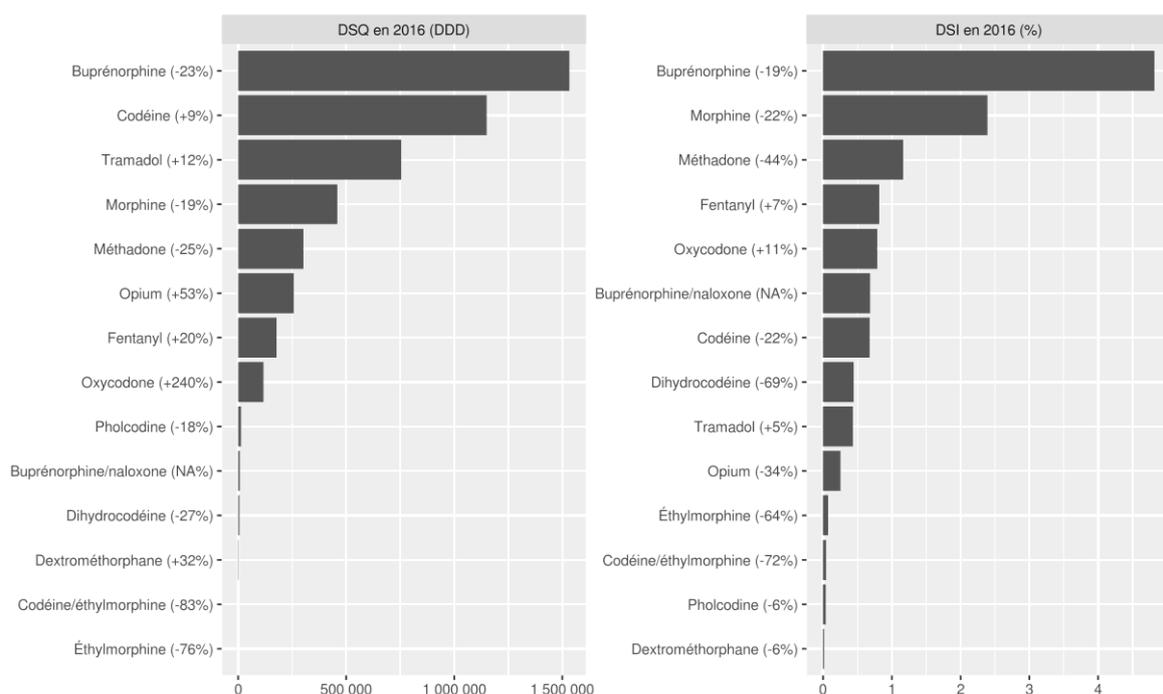
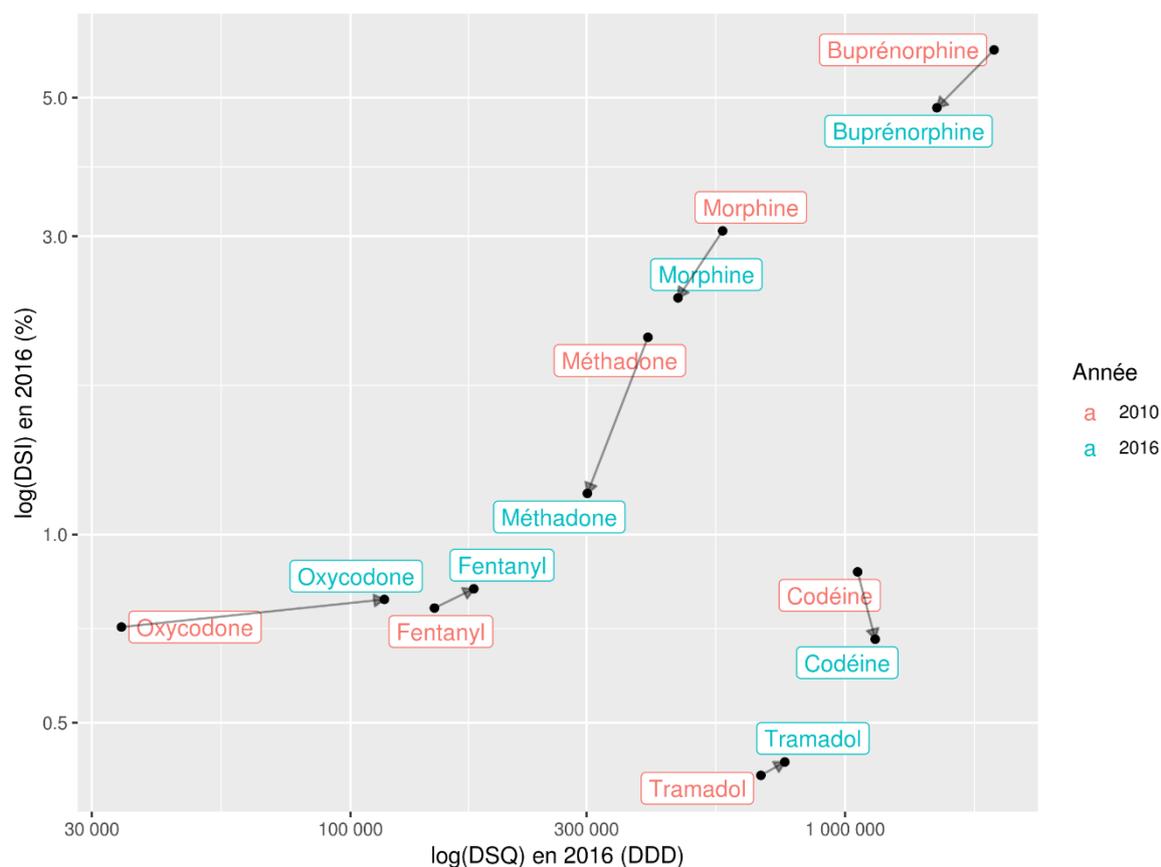


Figure 8. Evolution globale du doctor shopping de 2010 à 2016 selon la DSQ et le DSI



Il y avait des différences marquées de doctor shopping pour un même médicament en stratifiant les analyses par formulation et par dosage. Le doctor shopping était plus important pour le fentanyl en solution pour pulvérisation nasale (DSI à 3,8 %), et pour la morphine en solution injectable (DSI à 3,2 %) et en gélule à libération prolongée (DSI à 3,0 %) (Tableau 2). Pour le fentanyl transdermique, le DSI était le plus élevé pour le plus haut dosage à 23,1 mg, avec 1,1 %, et en augmentation de 194 % par rapport à 2010 (Tableau 3 et Figure 9).

Tableau 2. DSQ et DSI stratifiés par formulation en 2016

	DSQ en 2016 DDD (% d'évolution depuis 2010)	DSI en 2016 % (% d'évolution depuis 2010)
Méthadone		
Gélule	138672 (+30)	0.8 (-57)
Sirop	154313 (-45)	1.7 (-17)
Morphine		
Comprimé à libération immédiate	452 (-50)	0.3 (-18)
Comprimé à libération prolongée	4357 (-62)	0.7 (-44)
Gélule à libération immédiate	15372 (-33)	0.4 (-43)
Gélule à libération prolongée	370058 (-18)	3.0 (-20)
Solution buvable	398 (+47)	0.2 (-8)
Solution injectable	54787 (-2)	3.2 (-9)

Solution orale	0 (NA)	0.0 (NA)
Fentanyl		
Comprimé avec applicateur	25082 (-31)	2.4 (+7)
Comprimé gingival	8563 (+1095)	2.2 (+240)
Comprimé sublingual	8281 (+326)	0.9 (-6)
Dispositif transdermique	81283 (+0)	0.4 (-6)
Film orodispersible	904 (NA)	1.3 (NA)
Solution pour pulvérisation nasale	26106 (+3856)	3.8 (+135)
Oxycodone		
Libération immédiate	34361 (+609)	0.7 (+70)
Libération prolongée	66318 (+197)	0.7 (+8)
Tramadol		
Avec paracétamol	218864 (+17)	0.3 (+21)
Sans paracétamol, libération immédiate	70924 (+39)	0.3 (-19)
Sans paracétamol, libération prolongée	269326 (+2)	0.3 (-2)
Sans paracétamol, solution buvable	651 (+78)	0.2 (-57)
Codéine		
Avec paracétamol	1133670 (+8)	0.7 (-25)
Sans paracétamol	183 (+213)	0.0 (+147)
Sirop	2405 (-12)	0.0 (+14)

Tableau 3. DSQ et DSI stratifiés par dosage en 2016. Le dosage correspond à la quantité totale de fentanyl en mg contenue dans les dispositifs transdermiques.

	DSQ en 2016 DDD (% d'évolution depuis 2010)	DSI en 2016 % (% d'évolution depuis 2010)
Fentanyl transdermique		
1,4 mg	36 (-13)	0.1 (+8)
2,1 mg	1956 (+13)	0.1 (-18)
2,6 mg	0 (NA)	0.0 (NA)
2,8 mg	56 (-59)	0.1 (-37)
2,9 mg	153 (+347)	0.1 (+89)
4,1 mg	308 (+21)	0.1 (-19)
4,2 mg	4025 (-11)	0.1 (-15)
4,8 mg	225 (+216)	0.1 (+3)
5,1 mg	0 (NA)	0.0 (NA)
5,5 mg	22 (-86)	0.0 (-77)
5,8 mg	248 (+312)	0.1 (+142)
8,3 mg	232 (-33)	0.1 (-36)
8,4 mg	5444 (-4)	0.1 (+4)
9,6 mg	142 (+58)	0.1 (-45)
11 mg	210 (-60)	0.2 (-43)
11,6 mg	90 (-48)	0.0 (-66)
12,4 mg	214 (+73)	0.1 (+41)
12,6 mg	3668 (-35)	0.1 (-32)

14,4 mg	124 (+83)	0.1 (-23)
16,5 mg	210 (-64)	0.1 (-58)
16,8 mg	18178 (+20)	0.5 (+23)
17,3 mg	360 (+220)	0.3 (+142)
19,2 mg	210 (+180)	0.1 (+14)
20,4 mg	0 (NA)	0.0 (NA)
23,1 mg	1725 (+379)	1.1 (+194)

Figure 9. Equivalence entre la quantité totale de fentanyl en mg contenue dans les dispositifs transdermiques et le dosage en µg/h (CEIP de Nancy, 2020)

Dosage (µg/h)	Durogésic® Fentanyl Mylan® (mg/cm ²)	Matrifen® (mg/cm ²)	Fentanyl Arrow®*, Fentanyl EG®, Fentanyl Teva Santé®, Fentanyl Ratiopharm®, Fentanyl Zentiva®, Fentanyl Winthrop® (mg/cm ²)	Fentanyl Biogaran®*, Fentanyl Teva® (mg/cm ²)	Fentanyl Sandoz® (mg/cm ²)	Fentanyl Ranbaxy® (mg/cm ²)	Fentanyl BGR® (mg/cm ²)
12	2,1/5,25	1,38/4,2	2,06/3,75	-	2,89/5,25	2,55/4,25	1,38/5
25	4,2/10,5	2,75/8,4	4,13/7,5	4,8/15	5,78/10,5	5,1/8,5	2,75/10
50	8,4/21	5,50/16,8	8,25/15	9,6/30	11,56/21	10,2/17	5,50/20
75	12,6/31,5	8,25/25,2	12,37/22,5	14,40/45	17,34/31,50	15,5/25,5	8,25/30
100	16,8/42	11,0/33,6	16,50/30	19,2/60	23,12/42	20,4/34	11,0/40

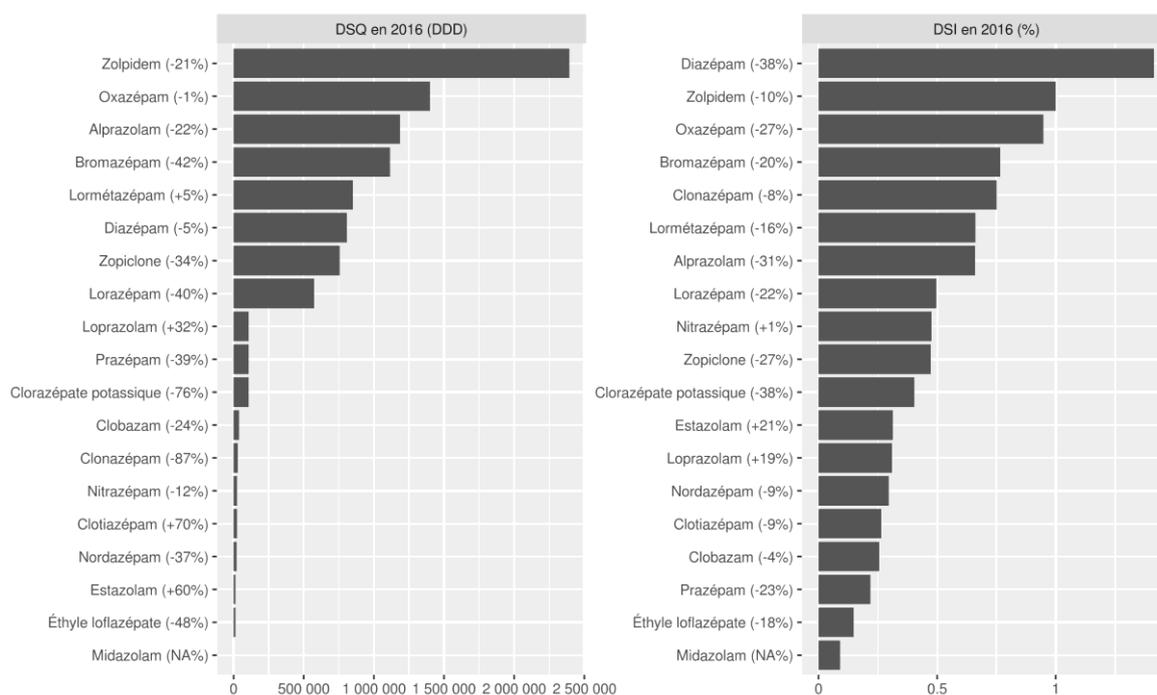
* Fentanyl Arrow®, Fentanyl Biogaran®, Fentanyl Teva® : dosage 12µg/heure n'est pas commercialisé ;
Les spécialités Fentanyl Ranbaxy®, Fentanyl Teva®, Fentanyl Ratiopharm®, Fentanyl Winthrop® n'étaient plus commercialisées en France pendant la période de 2016 à 2019.

Benzodiazépines et apparentés

En 2010, 13 031 408 sujets ont reçu 1 627 780 847 DDD de benzodiazépines et apparentées, et en 2016, 8 945 877 sujets ont reçu 1 336 257 332 DDD de benzodiazépines et apparentées.

Dans l'ensemble, il y avait une tendance générale et marquée à la baisse de la DSQ et du DSI (Figure 10). Néanmoins, les DSQ restaient élevées, avec le zolpidem en première position avec 2 391 999 DDD (aussi bien au sein des benzodiazépines et apparentés que parmi tous les médicaments psychoactifs), malgré une baisse de 21 % depuis 2010. Le diazépam présentait le DSI le plus élevé des benzodiazépines et apparentés à 1,4 %, ce qui le plaçait également troisième parmi tous les médicaments psychoactifs. Pour le clonazépam, la baisse de la DSQ était marquée (-87 %), alors que la baisse du DSI était plus contenue (-8 %).

Figure 10. Classement des benzodiazépines et apparentées selon la DSQ et le DSI en 2016. Pour chaque médicament, le % entre parenthèse est l'évolution par rapport à 2010. Les médicaments délivrés à moins de 5 000 patients ne sont pas représentés.



Aussi bien pour le clonazépam que pour le diazépam, le détournement était nettement plus marqué pour les formes en comprimés (Tableau 4). Pour le diazépam, le doctor shopping allait croissant avec le dosage (« effet-dose ») (Tableau 5).

Tableau 4. DSQ et DSI stratifiés par formulation en 2016

	DSQ en 2016 DDD (% d'évolution depuis 2010)	DSI en 2016 % (% d'évolution depuis 2010)
Diazépam		
Comprimé	777274 (-6)	1.4 (-38)
Solution buvable	21462 (+19)	0.9 (-17)
Solution injectable	1227 (-50)	0.4 (-50)
Clonazépam		
Comprimé	20984 (-82)	1.3 (-13)
Solution buvable	7157 (-93)	0.3 (-37)
Solution injectable	1 (-96)	0.0 (-94)

Tableau 5. DSQ et DSI stratifiés par dosage en 2016

	DSQ en 2016 DDD (% d'évolution depuis 2010)	DSI en 2016 % (% d'évolution depuis 2010)
Diazépam comprimé		
2 mg	2224 (-38)	0.1 (-79)
5 mg	38698 (-18)	0.2 (-51)
10 mg	673788 (-7)	1.9 (-35)

Antihistaminiques

En 2010, 15 476 123 sujets ont reçu 881 072 876 DDD d'antihistaminiques, et en 2016, 14 727 397 sujets ont reçu 931 756 169 DDD d'antihistaminiques.

L'alimémazine et l'hydroxyzine étaient respectivement en deuxième et troisième position de la DSQ au sein des antihistaminiques, alors que la prométhazine était loin dans le classement. Cependant, l'alimémazine, la prométhazine, et l'hydroxyzine étaient toutes les trois largement en tête du DSI des antihistaminiques à respectivement 0,7 %, 0,5 %, et 0,3 % (Figure 11). Le doctor shopping de prométhazine concernait seulement la forme comprimé (Tableau 6).

Figure 11. Classement des antihistaminiques selon la DSQ et le DSI en 2016. Pour chaque médicament, le % entre parenthèse est l'évolution par rapport à 2010. Les médicaments délivrés à moins de 5 000 patients ne sont pas représentés.

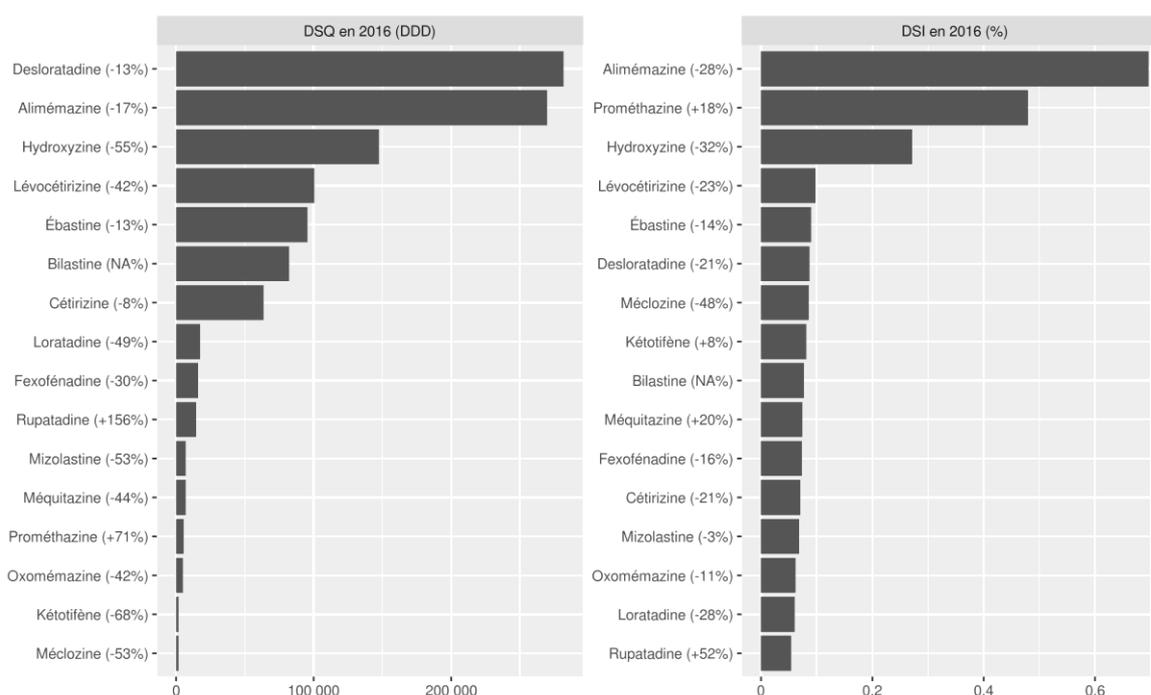


Tableau 6. DSQ et DSI stratifiés par formulation en 2016

	DSQ en 2016 DDD (% d'évolution depuis 2010)	DSI en 2016 % (% d'évolution depuis 2010)
Prométhazine		
Comprimé	5517 (71)	0.5 (18)
Sirop	0 (NA)	0.0 (NA)
Solution injectable	0 (NA)	0.0 (NA)
Suppositoire	0 (NA)	0.0 (NA)

Antiépileptiques

En 2010, 1 587 293 sujets ont reçu 235 537 133 DDD d'antiépileptiques, et en 2016, 1 945 587 sujets ont reçu 275 524 521 DDD d'antiépileptiques.

La prégabaline était en première position des antiépileptiques, aussi bien pour la DSQ (249 107 DDD, +58 % par rapport à 2010), que pour le DSI (0,3 %, quasiment stable depuis 2010) (Figure 12). Le doctor shopping concernait quasi exclusivement la forme gélule (Tableau 7).

Figure 12. Classement des antiépileptiques selon la DSQ et le DSI en 2016. Pour chaque médicament, le % entre parenthèse est l'évolution par rapport à 2010. Les médicaments délivrés à moins de 5 000 patients ne sont pas représentés.

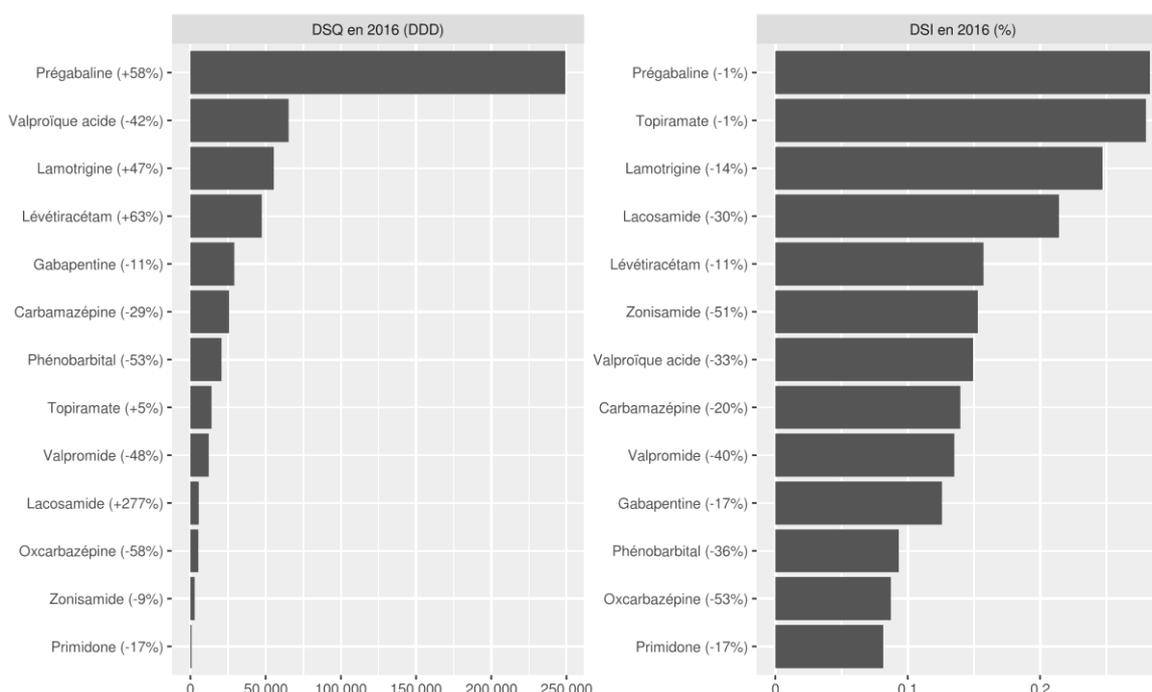


Tableau 7. DSQ et DSI stratifiés par formulation en 2016

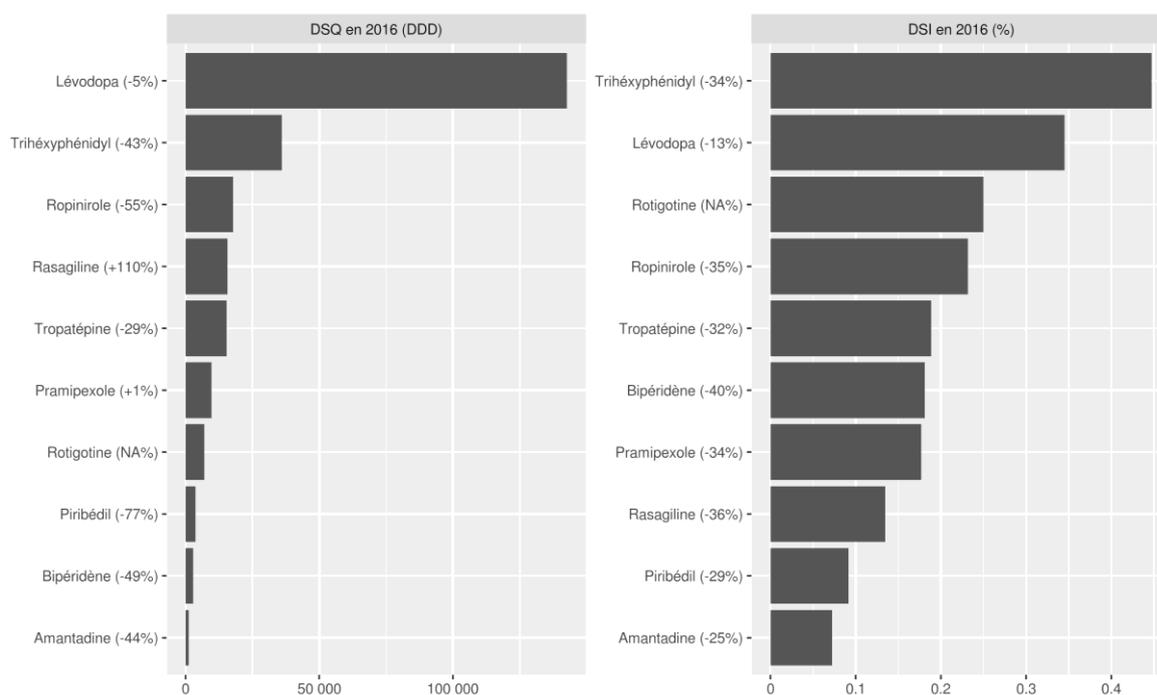
	DSQ en 2016 DDD (% d'évolution depuis 2010)	DSI en 2016 % (% d'évolution depuis 2010)
Prégabaline		
Gélule	248171 (+58)	0.3 (-1)
Solution buvable	158 (NA)	0.1 (NA)

Antiparkinsoniens

En 2010, 554 544 sujets ont reçu 93 047 008 DDD d'antiparkinsoniens, et en 2016, 467 960 sujets ont reçu 95 058 901 DDD d'antiparkinsoniens.

Alors que la lévodopa (antiparkinsonien dopaminergique) était largement en tête des antiparkinsoniens pour la DSQ avec 142 630 DDD, le trihéxyphénydyl (antiparkinsonien anticholinergique) était largement en tête pour le DSI avec 0,4 % (Figure 13).

Figure 13. Classement des antiparkinsoniens selon la DSQ et le DSI en 2016. Pour chaque médicament, le % entre parenthèse est l'évolution par rapport à 2010. Les médicaments délivrés à moins de 5 000 patients ne sont pas représentés.



Antipsychotiques

En 2010, 1 126 421 sujets ont reçu 200 294 335 DDD d'antipsychotiques, et en 2016, 1 116 565 sujets ont reçu 209 214 659 DDD d'antipsychotiques.

La cyamémazine présentait la DSQ la plus élevée des antipsychotiques avec 80 405 DDD en 2016, et était en deuxième position pour le DSI avec 0,6 % (Figure 14). A noter également que la quétiapine, non commercialisée en 2010, faisait une apparition en quatrième position pour la DSQ à 69 332 DDD, et en troisième position pour le DSI à 0,5 %.

Figure 14. Classement des antipsychotiques selon la DSQ et le DSI en 2016. Pour chaque médicament, le % entre parenthèse est l'évolution par rapport à 2010. Les médicaments délivrés à moins de 5 000 patients ne sont pas représentés.

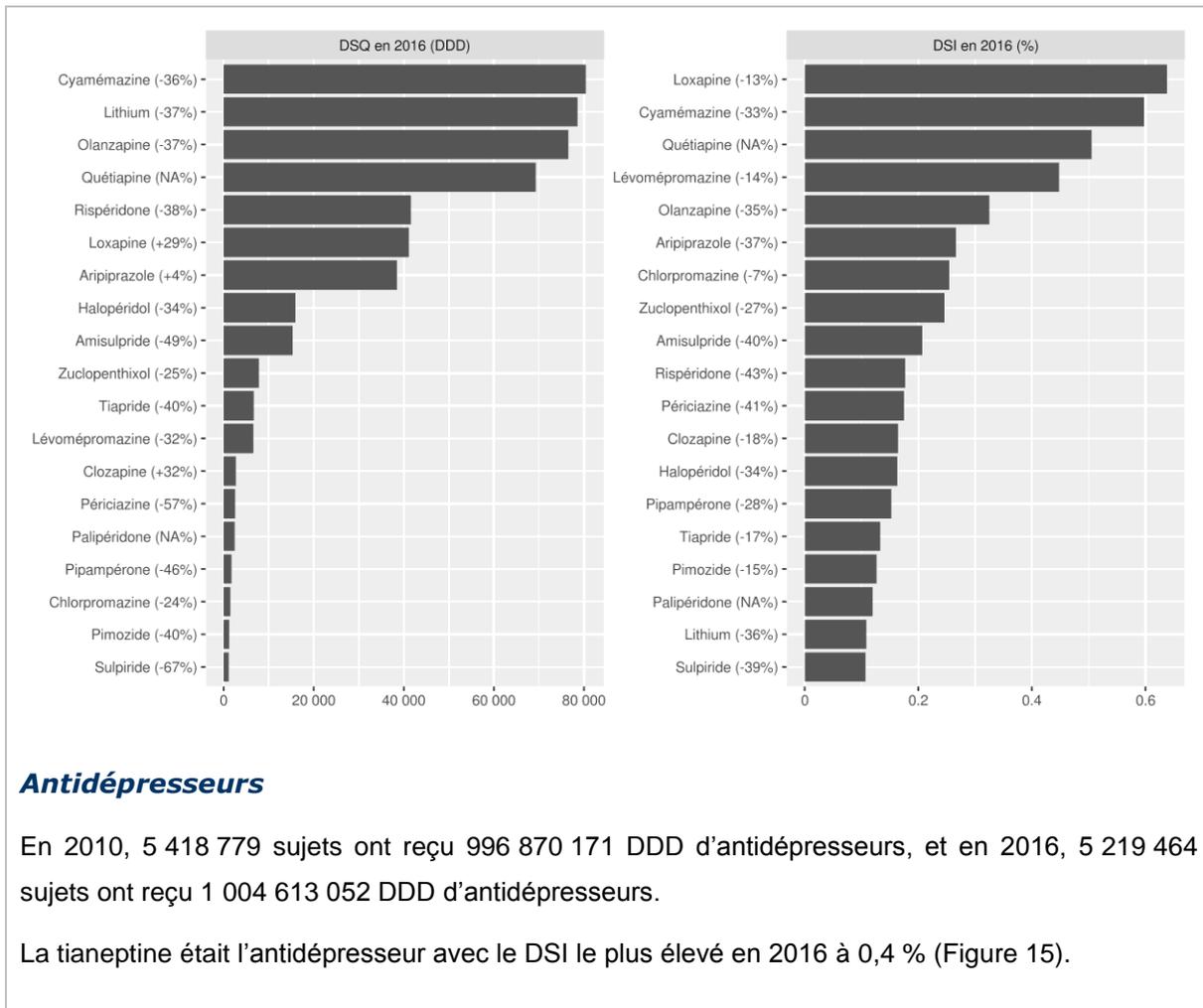
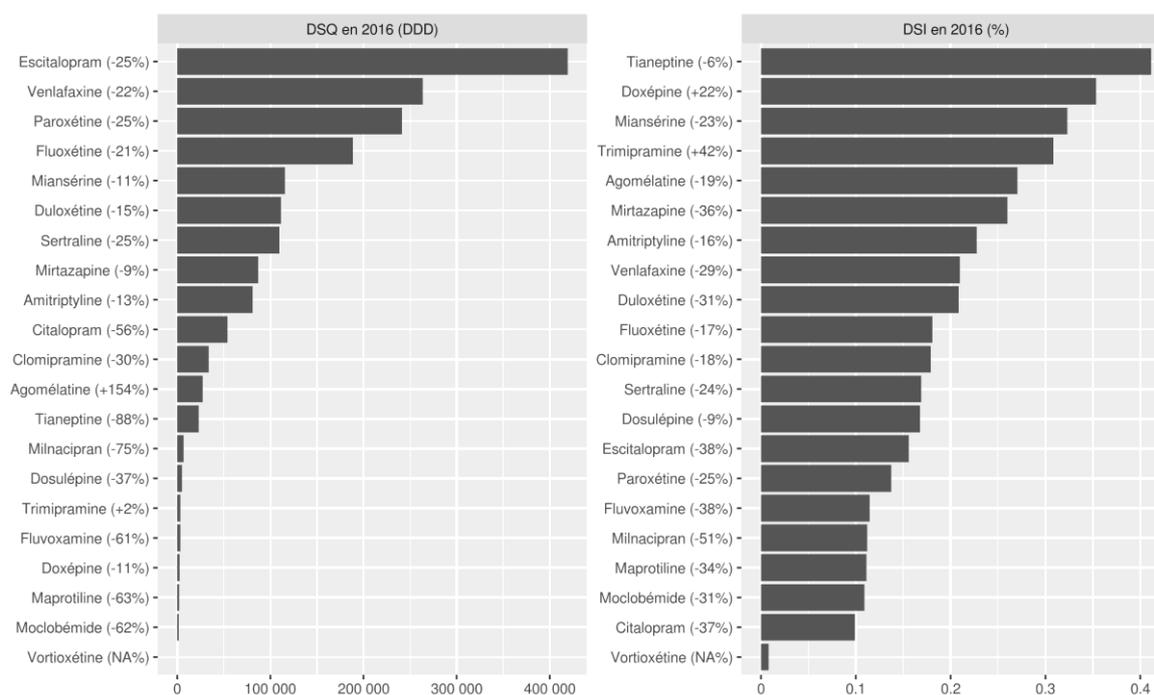


Figure 15. Classement des antidépresseurs selon la DSQ et le DSI en 2016. Pour chaque médicament, le % entre parenthèse est l'évolution par rapport à 2010. Les médicaments délivrés à moins de 5 000 patients ne sont pas représentés.



Autres médicaments psychoactifs

Parmi tous les autres médicaments psychoactifs, le méthylphénidate se détachait avec une DSQ en forte augmentation entre 2010 et 2016 (+57 %) et le DSI le plus élevé (0,7 %) (Tableau 8). A noter également que le baclofène avait une DSQ en augmentation de +148 % à 38 897 DDD en 2016, et un DSI en augmentation de +33 % à 0,2 % en 2016. Le néfopam avait un DSI à 0,4 % en 2016.

Tableau 8. DSQ et DSI pour les autres médicaments psychoactifs en 2016

	DSQ en 2016 DDD (% d'évolution depuis 2010)	DSI en 2016 % (% d'évolution depuis 2010)
Antimigraineux		
Almotriptan	11470 (+1)	0.2 (-12)
Élétriptan	43484 (+10)	0.5 (-9)
Ergotamine	1091 (-71)	0.3 (-18)
Frovatriptan	4720 (-23)	0.2 (-6)
Naratriptan	10792 (-49)	0.4 (-32)
Oxétorone	12605 (-33)	0.1 (-7)
Pizotifène	1483 (-2)	0.0 (-14)
Rizatriptan	6928 (+55)	0.3 (-4)
Sumatriptan	8918 (-5)	0.6 (-12)
Zolmitriptan	50852 (-7)	0.3 (-9)
Autres médicaments		

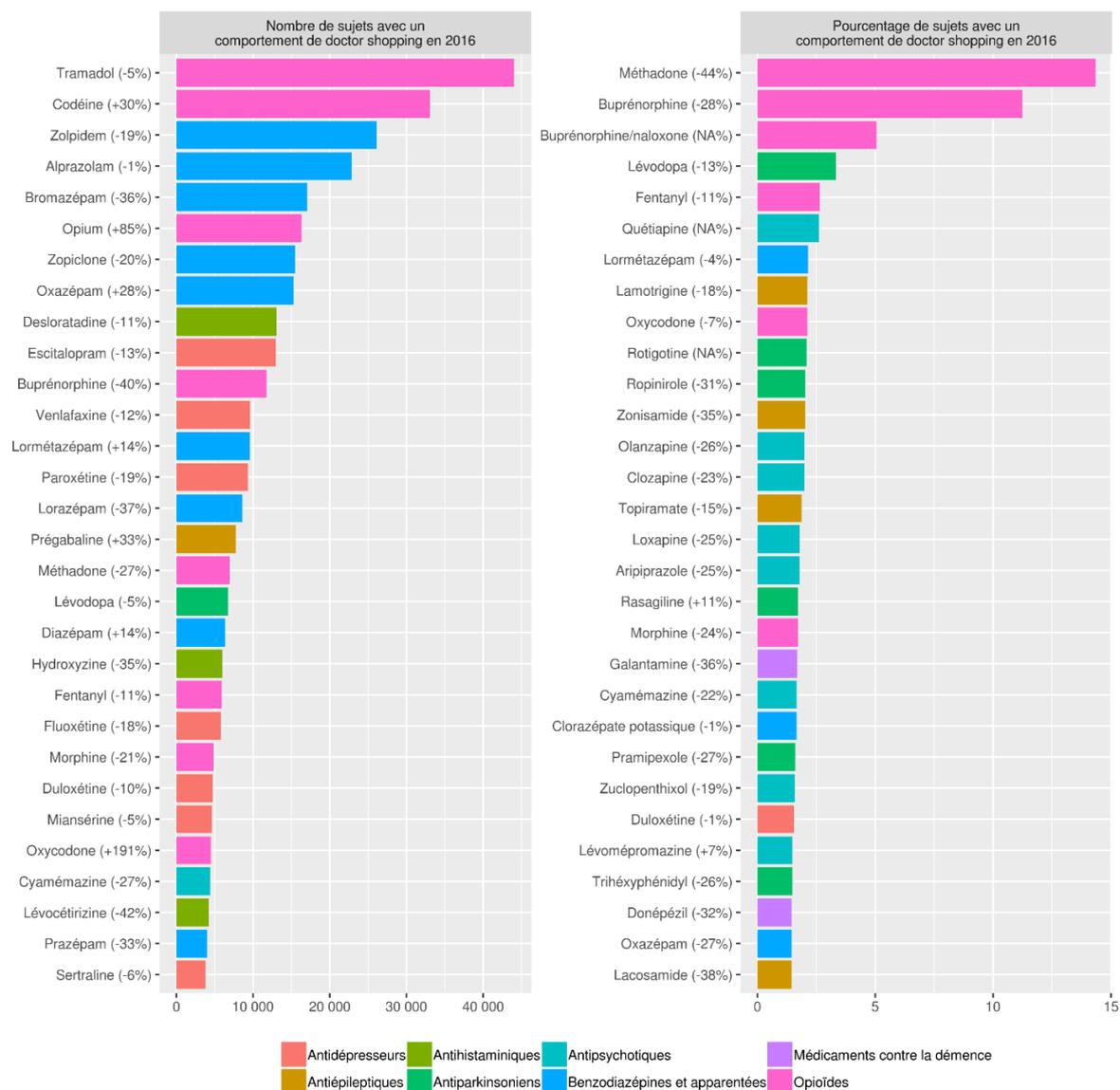
Acétylleucine	35331 (-8)	0.1 (-14)
Bétahistine	91440 (-21)	0.1 (-14)
Buspirone	6157 (-36)	0.2 (-17)
Diméthyl fumarate	780 (NA)	0.0 (NA)
Étifoquine	17967 (-34)	0.0 (-23)
Fampridine	3818 (NA)	0.2 (NA)
Flunarizine	1455 (-67)	0.0 (-44)
Hélicidine	5342 (+6)	0.0 (-7)
Métoclopramide	275 (-58)	0.1 (-40)
Néfopam	20986 (-14)	0.4 (-70)
Oxéladine	0 (-77)	0.0 (+1084)
Pyridostigmine	3590 (+6)	0.1 (-10)
Décongestionnants		
Oxymétazoline	26975 (+24)	0.1 (-55)
Pseudoéphédrine	17 (-100)	0.0 (-70)
Tuaminoheptane	5 (-100)	0.0 (-89)
Médicaments contre la démence		
Donépézil	14177 (-75)	0.1 (-36)
Galantamine	8437 (-77)	0.1 (-42)
Ginkgo biloba	75 (-100)	0.0 (-92)
Mémantine	21145 (-50)	0.1 (-32)
Rivastigmine	15711 (-54)	0.1 (-49)
Médicaments utilisés dans la dépendance alcoolique		
Acamprosate	4162 (-68)	0.1 (-42)
Disulfiram	5379 (-56)	0.1 (-21)
Nalméfène	6200 (NA)	0.1 (NA)
Naltrexone	8521 (-31)	0.3 (+27)
Myorelaxants		
Baclofène	38897 (+148)	0.2 (+33)
Méthocarbamol	45 (-99)	0.0 (-82)
Thiocolchicoside	13948 (+14)	0.1 (-8)
Psychostimulants		
Caféine	6717 (+30)	0.1 (-1)
Méthylphénidate	78401 (+57)	0.7 (-21)
Modafinil	430 (-65)	0.0 (-60)
Piracétam	833 (-94)	0.1 (-3)

2. Palmarès national : approche population

Les opioïdes et les benzodiazépines et apparentées étaient les classes les plus représentées, mais dans une moindre mesure que dans le palmarès par DSQ et DSI (Figure 16). Le tramadol était en première position pour le nombre de sujets avec un comportement de doctor shopping avec 44 088

sujets en 2016. La méthadone et la buprénorphine étaient largement en tête pour la proportion de sujets avec un comportement doctor shopping avec respectivement 14,3 % et 11,2 %.

Figure 16. Palmarès des 30 médicaments avec le nombre et la proportion de sujets avec un comportement de doctor shopping les plus élevés en 2016. Pour chaque médicament, le % entre parenthèse est l'évolution par rapport à 2010



3. Approche sujet

Focus oxycodone

Ce travail a fait l'objet d'une publication dans PAIN (Soeiro et al., 2020b) (Partie D.1).

Compte tenu de ses propriétés pharmacologiques (1,5 à 2 fois plus puissante que la morphine) et du contexte international (un des médicaments les plus impliqués dans la crise des opioïdes aux Etats-Unis) et de l'émergence de signaux d'Addictovigilance dès 2008 à partir de nos travaux inter-

régionaux sur les bases de l'Assurance maladie (Nordmann et al., 2013; Ponté et al., 2018), des analyses approfondies avec des stratifications par âge et sexe, et par formulation et dosage ont été conduites.

Les principaux résultats étaient les suivants : une augmentation d'un facteur 3 entre 2010 et 2016 du nombre de sujets ayant reçu de l'oxycodone, et également du nombre de sujets avec un comportement de doctor shopping ; une augmentation du doctor shopping particulièrement chez les hommes de 30-44 ans (Figure 17) ; une augmentation de la quantité totale obtenue par doctor shopping selon le dosage (« effet-dose »), aussi bien pour les formes à libération immédiate qu'à libération prolongée (Figure 18).

Figure 17. DSQ et DSI de l'oxycodone stratifiés par sexe et âge en 2010 et 2016 (Soeiro et al., 2020b)

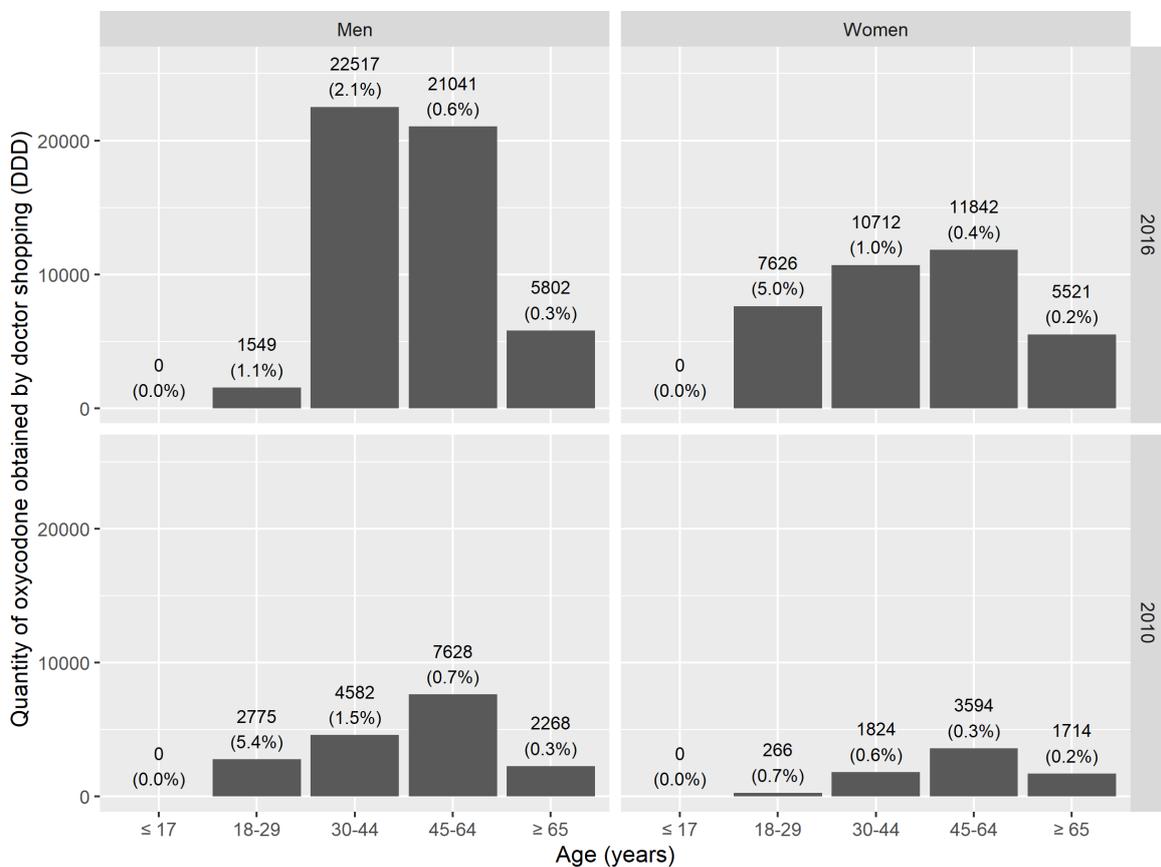
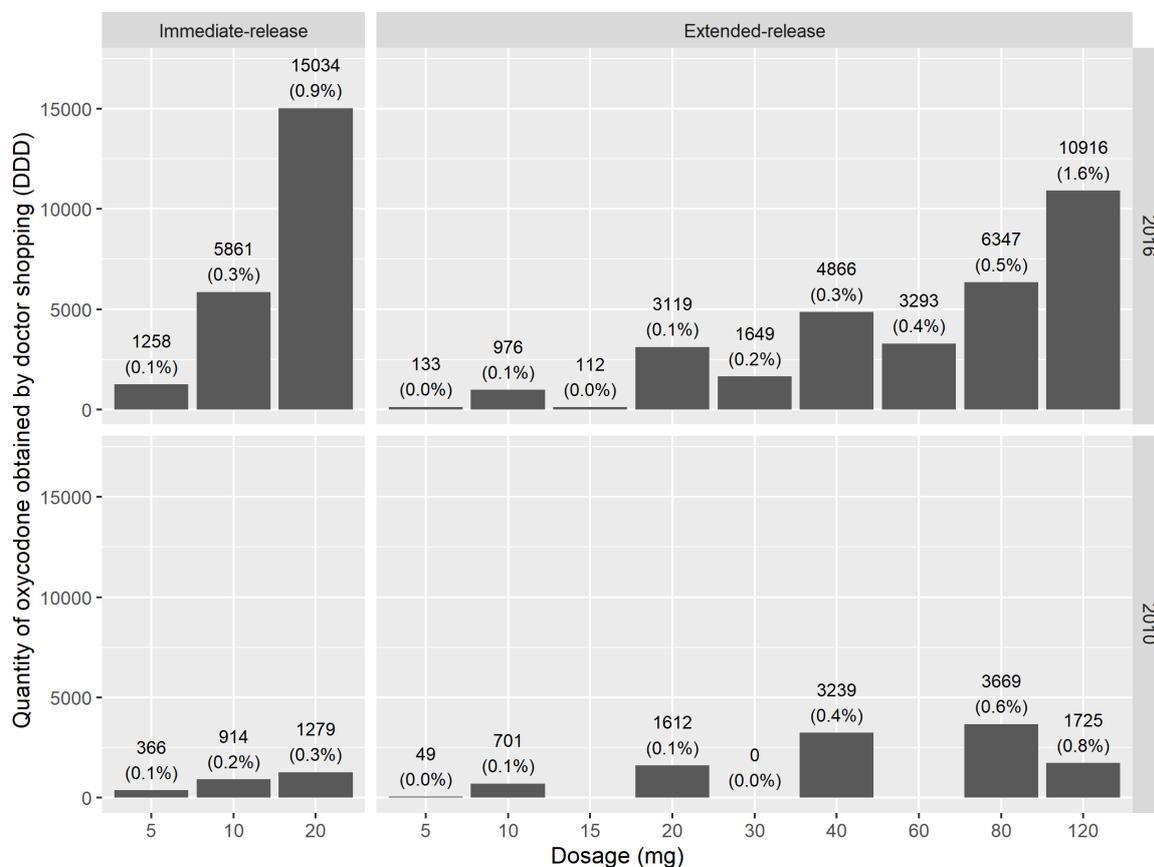


Figure 18. DSQ et DSI de l'oxycodone stratifiés par formulation et dosage en 2010 et 2016 (Soeiro et al., 2020b)



Focus méthylphénidate

Ce travail a fait l'objet d'une publication dans *Fundamental & Clinical Pharmacology* (Soeiro et al., 2020a) (Partie D.1).

Parmi les psychostimulants, le méthylphénidate a un potentiel d'abus et de détournement largement supérieur, compte tenu de ses propriétés pharmacologiques, bien que les nombreuses formulations développées visent à limiter ce potentiel d'abus. Ces particularités ont motivé des analyses plus fines, pour identifier et caractériser les profils de sujets avec un comportement de doctor shopping pour le méthylphénidate.

Les principaux résultats étaient les suivants : Parmi les sujets ayant reçu du méthylphénidate, 216 (0,3 %) sujets avaient un comportement de doctor shopping sévère, et 313 (0,5 %) sujets avaient un comportement de doctor shopping léger. Par rapport aux sujets avec un comportement de doctor shopping léger, les sujets avec un comportement de doctor shopping sévère étaient plus âgés (64 % de 30-49 ans contre 77 % de ≤ 17 ans ; $p < 0,001$), avaient plus de délivrances concomitantes d'antipsychotiques (37 % contre 26 % ; $p = 0,008$) et de médicaments de substitution aux opiacés

(50 % contre 6 % ; $p < 0,001$), et avaient plus de prescripteurs (4 [2-5] contre 2 [2-3] ; $p < 0,001$) (Tableau 9).

Tableau 9. Profil des sujets avec un comportement de doctor shopping parmi les sujets qui ont reçu du méthylphénidate en 2016 (Soeiro et al., 2020a)

- Les sujets avec un comportement de doctor shopping sévère étaient les sujets ayant obtenu > 840 mg de méthylphénidate par doctor shopping.
- Les sujets avec un comportement de doctor shopping léger étaient les sujets ayant obtenu > 0 mg et ≤ 840 mg de méthylphénidate par doctor shopping.
- Les sujets sans comportement de doctor shopping étaient les sujets ayant obtenu 0 mg de méthylphénidate par doctor shopping.
- Voir le tableau 1 de l'article pour plus de détails sur les formulations.

	Subjects with heavy doctor-shopping behavior for methylphenidate ^a	Subjects with light doctor-shopping behavior for methylphenidate ^b	Subjects with no doctor-shopping behavior for methylphenidate ^c	P-value for heavy versus no	P-value for light versus no	P-value for heavy versus light
Subjects, n (% of row)	216 (0.3)	313 (0.5)	63 210 (99.2)			
Sex, n (% of column)				0.486	0.354	0.954
Men	170 (79)	247 (79)	48 479 (77)			
Women	46 (21)	66 (21)	14 731 (23)			
Age, years, n (% of column)				< 0.001	0.003	< 0.001
≤ 17	41 (19)	241 (77)	49 693 (79)			
18-29	20 (9)	25 (8)	7 069 (11)			
30-49	138 (64)	39 (12)	4 682 (7)			
≥ 50	17 (8)	8 (3)	1 766 (3)			
Subjects with dispensing of formulation, ^d n (% of column)						
Methylphenidate IR	102 (47)	136 (43)	14 305 (23)	< 0.001	< 0.001	0.391
Methylphenidate OROS	37 (17)	96 (31)	16 676 (26)	0.002	0.086	< 0.001
Methylphenidate SODAS	129 (60)	133 (42)	18 708 (30)	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Methylphenidate Diffucaps	40 (19)	125 (40)	24 741 (39)	< 0.001	0.774	< 0.001
Methylphenidate CB	5 (2)	34 (11)	2 138 (3)	0.386	< 0.001	< 0.001
Specialty of prescriber, n (% of column)						
General practitioner	200 (93)	288 (92)	51 035 (81)	< 0.001	< 0.001	0.806
Neurologist	14 (6)	45 (14)	2 885 (5)	0.178	< 0.001	0.005

Pediatrician	9 (4)	76 (24)	7 590 (12)	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Psychiatrist	85 (39)	98 (31)	10 672 (17)	< 0.001	< 0.001	0.056
Other	25 (12)	25 (8)	2 467 (4)	< 0.001	< 0.001	0.166
Subjects with concomitant dispensings of other psychoactive medications, n (% of column)						
Antidepressants	73 (34)	43 (14)	4 479 (7)	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Antipsychotics	80 (37)	82 (26)	6 350 (10)	< 0.001	< 0.001	0.008
Benzodiazepines or z-drugs	138 (64)	49 (16)	4 111 (7)	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Opioids	100 (46)	35 (11)	4 011 (6)	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Opioid maintenance treatments	108 (50)	20 (6)	456 (1)	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Individual characteristics, median [IQR]						
Dispensing of methylphenidate	15 [10-23]	11 [9-14]	4 [2-8]	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Prescriber of methylphenidate	4 [2-5]	2 [2-3]	1 [1-2]	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Episode of doctor shopping for methylphenidate	3 [2-9]	1 [1-1]	0 [0-0]	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Individual quantities, mg, median [IQR]						
Individual quantity of methylphenidate dispensed (individual Qd)	26 880 [15 895-46 200]	9 576 [6 160-13 500]	3 360 [1 440-6 720]			
Individual quantity of methylphenidate obtained by doctor shopping (individual Qds)	3 330 [1 486-8 435]	420 [280-560]	0 [0-0]			
Total quantities, kg, n (% of row)						
Total quantity of methylphenidate dispensed (total Qd)	8.3 (2)	3.5 (1)	327.8 (97)			
Total quantity of methylphenidate obtained by doctor shopping (total Qds)	2.2 (94)	0.1 (6)	0.0 (0)			
Proportion of the total quantity of methylphenidate obtained by doctor shopping (total Qds) among the total quantity of methylphenidate dispensed (total Qd), %	27	4	0			

B.1 DISCUSSION

L'objectif de ce travail était de réaliser la première quantification du doctor shopping pour tous les médicaments psychoactifs au niveau national, avec un classement des médicaments selon des indicateurs de doctor shopping, et des analyses selon la formulation et le dosage, en 2010 et 2016.

1. Apport du projet

Le premier résultat de ce travail sans équivalent en France et dans le monde est qu'il a établi un classement national et exhaustif de 220 médicaments psychoactifs selon des indicateurs de doctor shopping, à partir du Système national des données de santé, pour les 67 millions d'habitants en France. En 2016, les dix médicaments présentant le DSI le plus élevé étaient la buprénorphine, la morphine, le diazépam, la méthadone, le zolpidem, l'oxazépam, le fentanyl, l'oxycodone, le bromazépam, et le clonazépam. Parmi eux, les résultats concernant le fentanyl et l'oxycodone sont d'autant plus marquants que c'étaient les deux seuls médicaments dont le DSI a augmenté par rapport à 2010. Cette tendance à la hausse est un résultat de premier plan compte tenu de leur puissance pharmacologique (le fentanyl est 100 fois plus puissant que la morphine (CEIP de Nancy, 2020), l'oxycodone a un effet dépressur respiratoire plus élevé que la morphine par son métabolite actif l'oxymorphone (ANSM, 2014; CEIP de Toulouse, 2013, 2009)). Ces caractéristiques pharmacodynamiques et pharmacocinétiques expliquent que l'utilisation de ces médicaments soient complexe, et exposent à un risque d'overdose et de dépression respiratoire, à fortiori si cet usage se fait en dehors d'un cadre médical, comme c'est le cas pour le doctor shopping (Aknouche et al., 2015; Cicero and Ellis, 2015; Olkkola et al., 2013; Tournebize et al., 2020). Ces résultats obtenus en 2016 avec l'oxycodone sont d'autant plus à souligner que l'exposition à ce médicament en France est en très forte augmentation (Chenaf et al., 2019; Daveluy et al., 2020; Hider-Mlynarz et al., 2018; Pauly et al., 2011), et que son utilisation est particulièrement encadré (réglementation stupéfiants et assimilés). Les résultats montrent que l'oxycodone est pourtant accessible via le comportement de doctor shopping. Compte tenu de ces résultats, et également de la littérature scientifique sur la problématique d'abus avec ce médicament notamment aux Etats-Unis (Hedegaard et al., 2018; Jones et al., 2017; Manchikanti et al., 2012), ce médicament a fait l'objet d'analyses selon des approches population et sujet dont les résultats ont été publiés dans la revue PAIN (Soeiro et al., 2020b). Il ressort de cette analyse que le nombre de sujets avec un comportement de doctor shopping a été multiplié d'un facteur 3 entre 2010 et 2016 en parallèle de l'exposition de la population, que le doctor shopping a surtout augmenté chez les hommes de 30 à 44 ans, et que le doctor shopping est également plus important pour les hauts dosages, tant pour les formes à action immédiate qu'à action prolongée.

Le deuxième résultat de ce travail est qu'il souligne l'apport de cette approche pour réaliser une cartographie annuelle, pour chaque médicament, en intégrant à l'ensemble des connaissances pharmacologiques à disposition. Cette cartographie peut être suivie dans le temps, et également mise en perspective avec d'autres médicaments de la même classe pharmacologique et

thérapeutique. Les résultats obtenus avec la méthadone et la buprénorphine sont une illustration particulièrement éclairante. La méthadone et la buprénorphine haut dosage sont indiquées comme médicaments de substitution aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge globale. Le profil agoniste opiacé complet de la méthadone est à prendre en compte pour interpréter sa quatrième position dans le classement par DSI (dont la première place est occupée par la buprénorphine, agoniste opiacé partiel) et sa première position pour la proportion de sujets avec un comportement de doctor shopping, estimé à près de 14 % en 2016 (Frauger et al., 2019). Les propriétés pharmacodynamiques de la méthadone expliquent le risque d'overdose et de dépression respiratoire supérieur par rapport à la buprénorphine, et souligne la nécessité de considérer le profil pharmacologique des médicaments dans l'interprétation des résultats. Les risques de ce médicament, du reste fort utile dans le cadre d'une prise en charge médicale, ne sont pas que théorique, puisque la méthadone est le médicament qui présente le Fatal Toxicity Index (nombre absolu des décès toxiques par rapport à l'exposition médicamenteuse) le plus élevé d'après une étude en Finlande (Ojanperä et al., 2016). En France, c'est également la méthadone qui est le médicament le plus impliqué dans le dispositif DRAMES piloté le par le Réseau français d'addictovigilance et l'ANSM en lien avec des toxicologues analystes (Centre d'Addictovigilance de Grenoble, 2020). Il est également à souligner que le tramadol arrivait en première position pour le nombre de sujets avec un comportement doctor shopping, avec une estimation à plus de 40 000 sujets en 2016. Or ce médicament, sous suivi d'addictovigilance (Roussin et al., 2015), est aussi le plus cité dans le dispositif DTA, et il figure en neuvième position dans le Fatal Toxicity Index.

Le troisième résultat de ce travail est sa capacité à caractériser plus finement un comportement de doctor shopping, comme illustré avec le méthylphénidate. Ce médicament, qui présente un potentiel d'abus et de détournement connu dès sa commercialisation en France, est soumis à des règles de prescription et de délivrances particulièrement strictes (prescription initiale hospitalière par des spécialistes neurologues, psychiatres, ou spécialistes du sommeil). Or ce médicament arrive en douzième position dans le classement par DSI en 2016, avec une quantité obtenue par doctor shopping en augmentation de 57 % par rapport à 2010. Une analyse fine prenant en compte le niveau de DDD associé au comportement de doctor shopping a permis ainsi d'estimer à plus de 200 le nombre de sujets avec un comportement sévère de doctor shopping, et de les caractériser en terme d'âge, de consommations associées, et de formulations utilisées (Soeiro et al., 2020a).

Enfin, ce travail permet également d'observer l'impact de différentes mesures prises par les institutions du champ sanitaire, notamment celle sur les benzodiazépines et apparentées, et le zolpidem en particulier (Caillet et al., 2020; Gérardin et al., 2019). En effet, même si cette classe pharmacologique reste très représentée dans le classement des différents indicateurs en 2016, ces indicateurs sont en diminution par rapport à 2010.

2. Développement de la méthode et partenariats

En plus de l'intérêt de ces résultats scientifiques, ce projet a également permis de développer et d'optimiser l'algorithme utilisé pour identifier et quantifier le doctor shopping. Cet algorithme,

développé depuis le début des années 2000, a initialement été conçu comme une approche médicament : l'objectif était de fournir des indicateurs de doctor shopping agrégés visant à identifier le détournement d'un médicament via deux indicateurs complémentaires, la DSQ et le DSI. A l'occasion de ce projet, cette approche historique a été enrichie d'une approche population permettant de quantifier les sujets avec un comportement de doctor shopping, et également d'une approche sujet, en utilisant des indicateurs au niveau individuel et non plus agrégés, permettant ainsi d'identifier et de caractériser les profils de sujets (Partie B.2.5). Les premiers résultats de cette approche population sont présentés dans ce rapport (Partie B.3.2). Des analyses plus poussées ont été conduites pour l'oxycodone et pour le méthylphénidate (Soeiro et al., 2020b, 2020a).

En parallèle de ce développement conceptuel, l'implémentation de l'algorithme a été modernisée et optimisée afin de pouvoir fonctionner sur des bases de données d'envergure nationale, et plus rapidement. L'algorithme avait été initialement implémenté avec SPSS, et conçu pour fonctionner sur des bases de données d'envergure régionale. Suite aux travaux de MEGADOSE, c'est désormais un outil performant utilisable en routine au niveau national sur tous les médicaments psychoactifs. Ce changement d'échelle a nécessité une modernisation technique de l'outil passant par une réécriture complète (SQL et R) qui a permis une simplification de l'architecture du programme, et une diminution de la taille du programme de l'ordre de 80 %. Sa maintenabilité a ainsi été améliorée, de même que ses performances (rapidité améliorée de l'ordre de 40 % et prise en charge de base de données de centaines de millions de lignes), mais également les possibilités de faire évoluer cet outil.

Ce travail de modernisation a aussi été rendu possible par le développement de nouvelles collaborations. Premièrement, nous avons travaillé avec Thésorimed, GIE-SIPS fondée par différents régime d'Assurance maladie (Thésorimed, 2020). Thésorimed développe une base de données regroupant de nombreuses informations (résumés des caractéristiques du produit, prix, etc.) sur tous les médicaments commercialisés en France, et codés selon les référentiels en vigueur (ATC, DDD, CIP). Cette collaboration a permis de s'appuyer sur des données robustes et validées pour construire le référentiel médicament de MEGADOSE (Partie B.2.3). Deuxièmement, nous avons travaillé avec le département Evolution et maintenance du système informationnel de la Caisse nationale de l'Assurance maladie, afin d'avoir un accès test au logiciel R dans le portail du Système national des données de santé, alors que seul SAS est actuellement disponible en production. Cet accès nous a permis d'une part de faire des retours utilisateurs avant la mise en production, mais également de réutiliser des fonctions déjà développées au cours d'analyses précédentes sans avoir à les porter sur SAS.

3. Limites et perspectives

Une limite de ce travail est liée à la nécessité d'approfondir les analyses pour caractériser plus finement le profil des sujets avec un comportement de doctor shopping. Ce travail fourni les premiers résultats d'une approche population au travers de deux indicateurs (nombre et proportion de sujets avec un comportement de doctor shopping). Bien que cette première étape d'identification apporte des éléments utiles et complémentaires à l'approche médicament (Partie B.3.2), une seconde étape

à un niveau individuel (approche sujet) est indispensable afin de caractériser des profils de sujets. En effet, des travaux en ce sens pour le méthylphénidate mettent en évidence que des profils distincts coexistent, notamment un profil de sujet avec un comportement sévère suggérant un abus, alors qu'un profil de comportement léger suggère plutôt un mésusage ponctuel.

De façon intéressante, ce développement de l'approche patient pour l'oxycodone et le méthylphénidate permettent d'envisager de nouvelles approches d'évaluation de l'abus à partir des bases de données de l'Assurance maladie, en intégrant les indicateurs de doctor shopping à d'autres indicateurs complémentaires (doses reçues, médicaments concomitant, affection de longue durée, nombre de prescripteurs, de pharmacies) afin de caractériser des profils encore plus finement. Cette perspective de développement devra l'objet d'un projet dédié, et pourra de plus s'intéresser aux trajectoires de soins de ces sujets en termes de morbi-mortalité, en utilisant cette fois une cohorte et non plus une étude transversale.

Une autre limite vient de la temporalité des résultats, datant de 2016 (données les plus à jour à la date de l'appel à projet). Les résultats sur des médicaments ou des phénomènes émergents (quétiapine (Peyrière et al., 2016a), codéine et prométhazine pour le purple drank (Jouanjus et al., 2018a)) font échos aux données du Réseau français d'addictovigilance obtenus en direct dès 2016, et non pas avec un décalage temporel de quelques années. Ce constat souligne une fois de plus la réactivité des dispositifs de surveillance du Réseau français d'addictovigilance.

Néanmoins, les développements de la méthode entrepris pour ce projet (modernisation, performance) permettent d'envisager son utilisation en routine dans une optique de détection de signal. La méthode du doctor shopping pourrait ainsi être intégrée en routine comme un outil à inclure dans le tableau de bord multi-indicateurs en addictovigilance (approche multisources), tableau utile dans un but de surveillance, de prévention et d'actions tant au niveau national que régional, auprès des professionnels de santé et des patients. Afin de fournir les données les plus à jour possibles, les analyses pourraient être actualisées avec les données 2019 (accord CNIL obtenu en septembre 2020, accès aux données prévu fin 2020). Surtout, dans la mesure où les barrières techniques sont désormais franchies, un accès plus rapide aux données permettrait d'implémenter une détection de signal en temps quasi réel.

B.2 CONCLUSIONS

En conclusion, comme illustré dans la discussion avec des médicaments particulièrement sous surveillance (oxycodone, fentanyl, méthadone, et méthylphénidate), ce travail permet de fournir pour chaque médicament à la fois une approche médicament au travers de deux indicateurs (DSQ et DSI), et également une approche population au travers de deux autres indicateurs (nombre et proportion de sujets avec un comportement de doctor shopping). Cette vision multi-indicateurs centrée sur un médicament, et déclinable selon ses différentes formulations et ses différents dosages, permet ainsi d'avoir une vision globale de ce comportement par définition dissimulé. Il permet désormais d'en avoir

également une vision plus précise grâce au développement de l'approche sujet. Ce travail confirme ainsi l'éclairage qu'apportent l'ampleur et les caractéristiques de ce comportement de recherche de médicaments psychoactifs en France, en complément des données du Réseau français d'addictovigilance.

L'apport de ce travail est d'autant plus à souligner par son envergure nationale, à fortiori quand ces résultats étaient associés aux autres sources de données médicales et pharmacologiques produites par le Réseau français d'addictovigilance. Ainsi, ce travail complète les données indispensables des Centres d'addictovigilance, afin de permettre à l'ANSM de répondre aux principales questions relatives à l'abus de médicaments : Quels sont les principaux médicaments abusés en France ? Quelles sont les principales tendances en matière d'abus de médicaments ? Quel est l'impact d'une mesure de santé publique sur l'abus de médicaments ?

B.3 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Aknouche, F., Guibert, É., Tessier, A., Alvarez, J.-C., Lemaire-Hurtel, A.-S., Kintz, P., 2015. Première série de décès en France liés à l'oxycodone. *Toxicol. Anal. Clin.* 27, 52–56. <https://doi.org/10.1016/j.toxac.2015.01.003>
- ANSM, 2014. Risques liés à l'utilisation de l'oxycodone, antalgique opioïde de palier III - Point d'information [WWW Document]. URL <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Risques-lies-a-l-utilisation-de-l-oxycodone-antalgique-opioide-de-palier-III-Point-d-information>
- Baumevielle, M., Daveluy, A., Maurain, C., Bégaud, B., Haramburu, F., 2009. Medicines submitted to narcotics regulations in France, 1992-2007. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 23, 345–349. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2009.00678.x>
- Bezin, J., Duong, M., Lassalle, R., Droz, C., Pariente, A., Blin, P., Moore, N., 2017. The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 26, 954–962. <https://doi.org/10.1002/pds.4233>
- Caillet, P., Rousselet, M., Gerardin, M., Jolliet, P., Victorri-Vigneau, C., 2020. Prevalence of zolpidem use in France halved after secure prescription pads implementation in 2017: A SNDS database nested cohort study. *PLOS ONE* 15, e0228495. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228495>
- CEIP de Nancy, 2020. Suivi national d'addictovigilance des spécialités à base de fentanyl transdermique.
- CEIP de Toulouse, 2013. Enquête officielle d'addictovigilance des spécialités à base d'oxycodone [WWW Document]. URL https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/d706b7f29db598708180903c1e38f4a6.pdf
- CEIP de Toulouse, 2009. Point sur les cas de dépendance et d'abus d'oxycodone en France [WWW Document]. URL https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/8db592cc5f6bdbb78ce48ce3c0eb41a3.pdf
- Centre d'Addictovigilance de Grenoble, 2020. Bulletin de l'Association des Centres d'Addictovigilance [WWW Document]. URL http://www.addictovigilance.fr/IMG/pdf/bulletin_addictovigilance_drames_juin_2020_final.pdf

- Chenaf, C., Kaboré, J.-L., Delorme, J., Pereira, B., Mulliez, A., Zenut, M., Delage, N., Ardid, D., Eschalier, A., Authier, N., 2019. Prescription opioid analgesic use in France: Trends and impact on morbidity-mortality. *Eur. J. Pain* 23, 124–134. <https://doi.org/10.1002/ejp.1291>
- Cicero, T.J., Ellis, M.S., 2015. Abuse-Deterrent Formulations and the Prescription Opioid Abuse Epidemic in the United States: Lessons Learned From OxyContin. *JAMA Psychiatry* 72, 424. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.3043>
- Dart, R.C., 2009. Monitoring risk: Post marketing surveillance and signal detection. *Drug Alcohol Depend.* 105, S26–S32. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2009.08.011>
- Daveluy, A., Micallef, J., Sanchez-Pena, P., Miremont-Salamé, G., Lassalle, R., Lacueille, C., Grelaud, A., Corand, V., Victorri-Vigneau, C., Batisse, A., Le Boisselier, R., Peyrière, H., Frauger, E., Lapeyre-Mestre, M., Harnamburu, F., 2020. Ten-year trend of opioid and nonopioid analgesic use in the French adult population. *Br. J. Clin. Pharmacol.* bcp.14415. <https://doi.org/10.1111/bcp.14415>
- Djezzar, S., Burin, E., Dally, S., the French Network of Centers for Evaluation and Information on Pharmacodependence, 2009. Chemical submission: results of 4-year French inquiry. *Int. J. Legal Med.* 123, 213–219. <https://doi.org/10.1007/s00414-008-0291-x>
- Dupui, M., Micallef, J., Lapeyre-Mestre, M., 2019. Interest of large electronic health care databases in addictovigilance: Lessons from 15 years of pharmacoepidemiological contribution. *Therapies* 74, 307–314. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2018.09.078>
- Frauger, E., Amaslidou, D., Spadari, M., Allaria-Lapierre, V., Braunstein, D., Sciortino, V., Thirion, X., Djezzar, S., Micallef, J., 2016. Patterns of Methylphenidate Use and Assessment of Its Abuse among the General Population and Individuals with Drug Dependence. *Eur. Addict. Res.* 22, 119–126. <https://doi.org/10.1159/000439273>
- Frauger, E., Fouilhé Sam-Laï, N., Mallaret, M., Micallef, J., 2019. Améliorer la balance bénéfiques/risques de la méthadone en respectant ses spécificités pharmacologiques. *Therapies* 74, 383–388. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2018.09.070>
- Frauger, E., Pauly, V., Pradel, V., Rouby, F., Arditti, J., Thirion, X., Lapeyre Mestre, M., Micallef, J., 2011. Evidence of clonazepam abuse liability: results of the tools developed by the French Centers for Evaluation and Information on Pharmacodependence (CEIP) network: Clonazepam abuse liability in France. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 25, 633–641. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2010.00882.x>
- Frauger, E., Pochard, L., Boucherie, Q., Giocanti, A., Chevallier, C., Daveluy, A., Gibaja, V., Caous, A.-S., Eiden, C., Authier, N., Le Boisselier, R., Guerlais, M., Jouanjus, É., Lepelley, M., Pizzoglio, V., Pain, S., Richard, N., Micallef, J., 2017. Dispositif pharmacoépidémiologique de surveillance des substances psychoactives : intérêts du programme national OPPIDUM du Réseau français d'addictovigilance. *Therapies* 72, 491–501. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2017.01.010>
- Gentile, G., Jegou, M., Spadari, M., Griffiths, K., Jouanjus, E., Micallef, J., 2018. Identification and tracking of Addictovigilance signals in general practice: which interactions between the general practitioners and the French Addictovigilance Network? *Fundam. Clin. Pharmacol.* 32, 643–651. <https://doi.org/10.1111/fcp.12401>
- Gérardin, M., Rousselet, M., Caillet, P., Grall-Bronnec, M., Loué, P., Jolliet, P., Victorri-Vigneau, C., 2019. French national health insurance database analysis and field study focusing on the impact of secure prescription pads on zolpidem consumption and sedative drug misuse: ZORRO study protocol. *BMJ Open* 9, e027443. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-027443>
- Guillem, E., Lépine, J.-P., 2003. [Does addiction to antidepressants exist? About a case of one addiction to tianeptine]. *L'Encephale* 29, 456–459.
- Hedegaard, H., Bastian, B.A., Trinidad, J.P., Spencer, M., Warner, M., 2018. Drugs Most Frequently Involved in Drug Overdose Deaths: United States, 2011-2016. *Natl. Vital Stat. Rep. Cent. Dis. Control Prev. Natl. Cent. Health Stat. Natl. Vital Stat. Syst.* 67, 1–14.

- Hernandez, S.H., Nelson, L.S., 2010. Prescription Drug Abuse: Insight Into the Epidemic. *Clin. Pharmacol. Ther.* 88, 307–317. <https://doi.org/10.1038/clpt.2010.154>
- Hider-Mlynarz, K., Cavalié, P., Maison, P., 2018. Trends in analgesic consumption in France over the last 10 years and comparison of patterns across Europe: Trends in analgesic consumption in France and pattern of use in Europe. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 84, 1324–1334. <https://doi.org/10.1111/bcp.13564>
- Jones, C.M., Muhuri, P.K., Lurie, P.G., 2017. Trends in the Nonmedical Use of OxyContin, United States, 2006 to 2013: *Clin. J. Pain* 33, 452–461. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000426>
- Jouanjus, E., Falcou, A., Deheul, S., Roussin, A., Lapeyre-Mestre, M., 2018a. Detecting the diverted use of psychoactive drugs by adolescents and young adults: A pilot study. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 27, 1286–1292. <https://doi.org/10.1002/pds.4624>
- Jouanjus, E., Gibaja, V., Kahn, J.-P., Haramburu, F., Daveluy, A., 2015. Signal Identification in Addictovigilance: the Functioning of the French System. *Therapies* 70, 123–131. <https://doi.org/10.2515/therapie/2015011>
- Jouanjus, E., Guernec, G., Lapeyre-Mestre, M., the French Addictovigilance Network, 2018b. Medical prescriptions falsified by the patients: a 12-year national monitoring to assess prescription drug diversion. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 32, 306–322. <https://doi.org/10.1111/fcp.12356>
- Lapeyre-Mestre, M., Boucher, A., Daveluy, A., Gibaja, V., Jouanjus, E., Mallaret, M., Peyrière, H., Micallef, J., Bouquet, E., Chaouachi, L., Chevallier, C., Deheul, S., Eiden, C., Fouilhé, N., Fournier-Choma, C., Frauger, E., Guerlais, M., Le Boisselier, R., Miremont, G., Roussin, A., Tournebize, J., 2020. Addictovigilance contribution during COVID-19 epidemic and lockdown in France. *Therapies* 75, 343–354. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2020.06.006>
- Leterme, L., Singlan, Y.-S., Auclair, V., Le Boisselier, R., Frimas, V., 2003. [Misuse of tianeptine: five cases of abuse]. *Ann. Med. Interne (Paris)* 154 Spec No 2, S58-63.
- Manchikanti, L., Helm, S., Fellows, B., Janata, J.W., Pampati, V., Grider, J.S., Boswell, M.V., 2012. Opioid epidemic in the United States. *Pain Physician* 15, ES9-38.
- Manubay, J.M., Muchow, C., Sullivan, M.A., 2011. Prescription Drug Abuse: Epidemiology, Regulatory Issues, Chronic Pain Management with Narcotic Analgesics. *Prim. Care Clin. Off. Pract.* 38, 71–90. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2010.11.006>
- McHugh, R.K., Nielsen, S., Weiss, R.D., 2015. Prescription drug abuse: from epidemiology to public policy. *J. Subst. Abuse Treat.* 48, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2014.08.004>
- Micallef, J., Frauger, E., Palmaro, A., Boucherie, Q., Mestre, M.L., 2015. Example of an Investigation of an “Emergent” Phenomenon in Addiction Vigilance: the Case of Methylphenidate. *Therapies* 70, 197–202. <https://doi.org/10.2515/therapie/2015013>
- Micallef, J., Jouanjus, É., Mallaret, M., Lapeyre-Mestre, M., 2019. Détection des signaux du réseau français d’addictovigilance : méthodes innovantes d’investigation, illustrations et utilité pour la santé publique. *Therapies* 74, 579–590. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2019.09.005>
- Micallef, J., Pradel, V., Thirion, X., Jolliet, P., Lapeyre-Mestre, M., 2004. Utilisation des bases de données de l’Assurance Maladie par les Centres d’Evaluation et d’Information sur la Pharmacodépendance : exemples, intérêts et perspectives. *Therapies* 59, 581–588. <https://doi.org/10.2515/therapie:2004100>
- Moulis, G., Lapeyre-Mestre, M., Palmaro, A., Pugnet, G., Montastruc, J.-L., Sailler, L., 2015. French health insurance databases: What interest for medical research? *Rev. Médecine Interne* 36, 411–417. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2014.11.009>
- Nordmann, S., Pradel, V., Lapeyre-Mestre, M., Frauger, E., Pauly, V., Thirion, X., Mallaret, M., Jouanjus, E., Micallef, J., 2013. Doctor shopping reveals geographical variations in opioid abuse. *Pain Physician* 16, 89–100.

- Nordmann, S., Pradel, V., Pauly, V., Thirion, X., Mallaret, M., Frauger, É., Micallef, J., 2015. Ranking of 98 medications from 10 classes according to doctor shopping. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 29, 1–19. <https://doi.org/10.1111/fcp.12104>
- Ojanperä, I., Kriikku, P., Vuori, E., 2016. Fatal toxicity index of medicinal drugs based on a comprehensive toxicology database. *Int. J. Legal Med.* 130, 1209–1216. <https://doi.org/10.1007/s00414-016-1358-8>
- Olkkola, K.T., Kontinen, V.K., Saari, T.I., Kalso, E.A., 2013. Does the pharmacology of oxycodone justify its increasing use as an analgesic? *Trends Pharmacol. Sci.* 34, 206–214. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2013.02.001>
- Pauly, V., Pradel, V., Frauger, E., Micallef, J., Thirion, X., 2011. Evolution of Opioids Reimbursement since 2004 from the National Database of the General Health Insurance System. *Therapies* 66, 369–372. <https://doi.org/10.2515/therapie/2011037>
- Peyrière, H., Diot, C., Eiden, C., Petit, P., 2016a. Évaluation du potentiel d'abus et de dépendance de la quétiapine (Xeroquel®). *Thérapie* S0040595716311337. <https://doi.org/10.2515/therapie/2015048>
- Peyrière, H., Eiden, C., Mallaret, M., Victorri-Vigneau, C., 2016b. Medical complications of psychoactive substances with abuse risks: Detection and assessment by the network of French addictovigilance centres. *Therapies* 71, 563–573. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2016.07.001>
- Ponté, C., Lepelley, M., Boucherie, Q., Mallaret, M., Lapeyre Mestre, M., Pradel, V., Micallef, J., 2018. Doctor shopping of opioid analgesics relative to benzodiazepines: A pharmacoepidemiological study among 11.7 million inhabitants in the French countries. *Drug Alcohol Depend.* 187, 88–94. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2018.01.036>
- Pradel, V., Delga, C., Rouby, F., Micallef, J., Lapeyre-Mestre, M., 2010. Assessment of Abuse Potential of Benzodiazepines from a Prescription Database Using 'Doctor Shopping' as an Indicator. *CNS Drugs* 24, 611–620. <https://doi.org/10.2165/11531570-000000000-00000>
- Pradel, V., Frauger, E., Thirion, X., Ronfle, E., Lapiere, V., Masut, A., Coudert, C., Blin, O., Micallef, J., 2009. Impact of a prescription monitoring program on doctor-shopping for high dosage buprenorphine. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 18, 36–43. <https://doi.org/10.1002/pds.1681>
- Pradel, V., Thirion, X., Ronfle, E., Masut, A., Micallef, J., Bégaud, B., 2004. Assessment of doctor-shopping for high dosage buprenorphine maintenance treatment in a French region: development of a new method for prescription database. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 13, 473–481. <https://doi.org/10.1002/pds.892>
- R Core Team, 2020. R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing.
- Rouby, F., Pradel, V., Frauger, E., Pauly, V., Natali, F., Reggio, P., Thirion, X., Micallef, J., 2012. Assessment of abuse of tianeptine from a reimbursement database using 'doctor-shopping' as an indicator: Assessment of abuse liability of tianeptine. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 26, 286–294. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2010.00906.x>
- Roussin, A., Doazan-d'Ouince, O., Géniaux, H., Halberer, C., 2015. Evaluation of Abuse and Dependence in Addiction Monitoring Systems: Tramadol as an example. *Therapies* 70, 213–221. <https://doi.org/10.2515/therapie/2015014>
- Soeiro, T., Frauger, É., Pradel, V., Micallef, J., 2020a. Doctor shopping for methylphenidate as a proxy for misuse and potential abuse in the 67 million inhabitants in France. *Fundam. Clin. Pharmacol.* fcp.12612. <https://doi.org/10.1111/fcp.12612>
- Soeiro, T., Pradel, V., Lapeyre-Mestre, M., Micallef, J., 2020b. Evolution of doctor shopping for oxycodone in the 67 million inhabitants in France as a proxy for potential misuse or abuse. *Pain Publish Ahead of Print*. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002093>
- Thésorimed, 2020. Thésorimed [WWW Document]. URL <https://theso.prod-un.thesorimed.org>

- Tournebize, J., Gibaja, V., Frauger, E., Authier, N., Seyer, D., Perri-Plandé, J., Fresse, A., Gillet, P., Javot, L., Kahn, J.-P., 2020. Le mésusage du fentanyl en France : 2010 à 2015. *Thérapies* 75, 491–502. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2019.11.002>
- Tuppin, P., Rudant, J., Constantinou, P., Gastaldi-Ménager, C., Rachas, A., de Roquefeuil, L., Maura, G., Caillol, H., Tajahmady, A., Coste, J., Gissot, C., Weill, A., Fagot-Campagna, A., 2017. Value of a national administrative database to guide public decisions: From the système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) to the système national des données de santé (SNDS) in France. *Rev. D'Épidémiologie Santé Publique* 65, S149–S167. <https://doi.org/10.1016/j.respe.2017.05.004>
- Vandel, P., Regina, W., Bonin, B., Sechter, D., Bizouard, P., 1999. [Abuse of tianeptine. A case report]. *L'Encephale* 25, 672–673.
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2020. ATC/DDD Index 2020 [WWW Document]. URL https://www.whocc.no/atc_ddd_index
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2018. Definition and general considerations [WWW Document]. URL https://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera
- Wickham, H., 2016. *ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis*. Springer-Verlag New York.
- Zarocostas, J., 2007. Misuse of prescription drugs could soon exceed that of illicit narcotics, UN panel warns. *BMJ* 334, 444.2-444. <https://doi.org/10.1136/bmj.39140.394410.DB>

C LISTE DES LIVRABLES

Date	n°	Description et type de livrable	Partenaire responsable	Commentaires
12/07/2017	1	Rapport avancement 6 mois	Coordonnateur	
29/06/2018	2	Rapport avancement 18 mois	Coordonnateur	
2018-2020	3-14	Communication en congrès	Coordonnateur et Partenaire 1	Voir Partie D.2 pour la liste complète
09/2020	15	Article oxycodone (PAIN)	Coordonnateur et Partenaire 1	
10/2020	16	Article méthylphénidate (Fundamental & Clinical Pharmacology)	Coordonnateur	
11/2020	17	Rapport final	Coordonnateur et Partenaire 1	
2020	18	Article apport du doctor shopping (Frontiers in Psychiatry)	Coordonnateur et Partenaire 1	
2021	19	Article palmarès	Coordonnateur et Partenaire 1	En préparation

D IMPACT ET VALORISATION DU PROJET**D.1 LISTE DES PUBLICATIONS ET BREVETS**

- Soeiro, Pradel, Lacroix, Lapeyre-Mestre, Micallef. Nationwide ranking of 220 psychoactive medications according to their abuse potential based on doctor-shopping indicators. Article en préparation
- Soeiro, Lacroix, Pradel, Lapeyre-Mestre, Micallef. Early detection of signal of prescription drugs abuse using doctor-shopping behavior from health insurance database. Frontiers in Psychiatry. 2020 (article sollicité à paraître dans le numéro spécial « Research Topic Prescribing Psychotropics: Misuse, Abuse, Dependence, Withdrawal and Addiction »)
- Soeiro, Frauger, Pradel, Micallef. Doctor shopping for methylphenidate as a proxy for misuse and potential abuse in the 67 million inhabitants in France. Fundamental & Clinical Pharmacology. 2020
- Soeiro, Lapeyre-Mestre, Pradel, Micallef. Evolution of doctor shopping for oxycodone in the 67 million inhabitants in France as a proxy for potential misuse or abuse. PAIN. 2020

D.2 LISTE DES COMMUNICATIONS

Communications orales

- Soeiro, Jouanjus, Ponté, Lacroix, Lapeyre-Mestre, Micallef. Illegal obtaining of pregabalin as a proxy of non-medical use: multisource analysis of national complementary data sources of the French Addictovigilance Network. Accepté au congrès de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique. Lille 2020 (reporté en 2021 pour cause de COVID-19)

- Soeiro, Pradel, Lacroix, Lapeyre-Mestre, Micallef. Tendances nationales du comportement de doctor shopping pour l'oxycodone comme proxy de mésusage et d'abus potentiel. Accepté au congrès de la Société Française de Toxicologie Analytique. Grenoble 2020 (reporté en 2021 pour cause de COVID-19)
- Micallef, Soeiro, Ponté, Lacroix, Jouanjus, Lapeyre-Mestre. Obtention illégale de prégabaline comme proxy d'usage non médical : analyse nationale multisource du Réseau français d'addictovigilance. Accepté au congrès de la Société Française de Toxicologie Analytique. Grenoble 2020 (reporté en 2021 pour cause de COVID-19)
- Soeiro, Micallef. Comportement de doctor shopping : exemple de l'oxycodone et du méthylphénidate. Rencontres d'addictovigilance. Marseille 2019
- Soeiro, Pradel, Lacroix, Frauger, Micallef. Caractérisation du comportement de doctor shopping avec le méthylphénidate en France. Addictions, toxicomanies, hépatites et SIDA. Biarritz 2019
- Soeiro, Micallef. Évaluation du médicament en vie réelle : Projet MEGADOSE. Journée régionale de pharmacologie médicale du service hospitalier universitaire de pharmacologie. Marseille 2018

Posters

- Soeiro, Lacroix, Pradel, Lapeyre-Mestre, Micallef. Evolution du comportement de doctor shopping avec les antalgiques opioïdes en France : étude nationale à partir du Système National des Données de Santé en 2010 et 2016. 11e ateliers de pharmacodépendance et d'addictovigilance. Biarritz 2020 (reporté en 2021 pour cause de COVID-19)
- Soeiro, Pradel, Lacroix, Frauger, Micallef. Nationwide quantification of doctor shopping and description of doctor shopper for methylphenidate in France. Accepté au congrès de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique. Lille 2020 (reporté en 2021 pour cause de COVID-19)
- Soeiro, Pradel, Lacroix, Lapeyre-Mestre, Micallef. Nationwide quantification and trends of doctor shopping for oxycodone in France. Soumission au congrès de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique. Lille 2020 (reporté en 2021 pour cause de COVID-19)
- Soeiro, Pradel, Lacroix, Lapeyre-Mestre, Micallef. Doctor shopping of oxycodone in France: First nationwide patterns by sex, age, formulation, and dosage. British Pharmacological Society. Edinburgh 2019
- Soeiro, Pradel, Lacroix, Lapeyre-Mestre, Micallef. Caractérisation du comportement de doctor shopping avec l'oxycodone en France. Addictions, toxicomanies, hépatites et SIDA. Biarritz 2019
- Soeiro, Pradel, Lacroix, Frauger, Micallef. Usage et comportement de doctor shopping avec le méthylphénidate en France. Addictions, toxicomanies, hépatites et SIDA. Biarritz 2019

D.3 LISTE DES AUTRES ACTIONS DE VALORISATION

- Projet collaboratif U.TOPIA sur les médicaments de substitution aux opiacés avec intégration des indicateurs de doctor shopping dans le workpackage sur le mésusage (plateforme DRUG-SAFE de Bordeaux)
- Illustration de cours de pharmacoépidémiologie et d'addictovigilance : Formation spécialisée transversale en pharmacologie du Collège nationale de pharmacologie médicale, Master 2 d'addictologie d'Aix-Marseille Université, etc.

D.4 NOMBRE D' ACTIONS DE VALORISATION

		Nombres d'actions impliquant un seul partenaire	Nombre d'actions résultant d'un travail commun
International	Revue à comité de lecture	1	3
	Ouvrages ou chapitres d'ouvrage		
	Brevets internationaux obtenus		
	Brevets internationaux en cours d'obtention		
	Communications (conférences, colloques)		1
France	Revue à comité de lecture		
	Ouvrages ou chapitres d'ouvrage		
	Brevets nationaux obtenus		
	Brevets nationaux en cours d'obtention		
	Communications (conférences, colloques)	5	6
Autres	Nouveaux projets collaboratifs		1
	Autre (à préciser)		

E BILAN DES PERSONNELS RECRUTEES EN CDD SUR LES FONDS DE L'ANSM

n°	Dernier diplôme obtenu au moment du recrutement	Lieu d'études (France, UE, hors UE)	Expérience professionnelle antérieure, y compris post-docs (ans)	Partenaire ayant embauché la personne	Poste dans le projet (1)	Date d'embauche	Date de fin de mission	Devenir professionnel (2)
1	Doctorat de pharmacie	France	Internat de pharmacie	Assistance publique - Hôpitaux de Marseille	Pharmacoépidémiologiste	01/03/2017	31/10/2017	Pharmacien inspecteur de Santé Publique
2	Master 2 épidémiologie et santé publique	Union européenne	10 ans	Centre hospitalier universitaire de Toulouse	Chef de projet	01/10/2019	31/05/2020	Chef de projet Système national des données de santé

(1) Poste dans le projet : post-doc, ingénieur ou niveau ingénieur, technicien, vacataire, autre (préciser)

(2) Devenir professionnel : CDI, CDD, encore sur le projet, post-doc France, post-doc étranger, étudiant, recherche d'emploi, sans nouvelles...

F VISA OBLIGATOIRE DU COORDONNATEUR DU PROJET ET DES PARTENAIRES DANS LE CAS D'UN PROJET COLLABORATIF

Fait à Marseille, le 09/11/2020

Signature et cachet du coordonnateur

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'D. Bell', written in a cursive style.

Signature et cachet des partenaires

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'L. T...', written in a cursive style.