



# EPI-PHARE

épidémiologie des produits de santé

GIS ANSM - CNAM

# APPEL À PROJETS 2021 ETUDES DE PHARMACO- EPIDEMIOLOGIE

## DOCUMENT SCIENTIFIQUE

**Dates de clôture :** L'ensemble des documents signés doit être transmis par voie électronique avant le 03 mai 2021 à 12h00.

**Contact :** M. François Cuenot  
francois.cuenot@ansm.sante.fr  
01 55 87 43 35

<b>1</b>	<b>Résumé du projet</b>	<b>4</b>
<b>2</b>	<b>Contexte, positionnement et objectifs de la proposition</b>	<b>5</b>
2.1	Contexte et enjeux	5
2.1.1	<i>Contexte général</i>	5
2.1.2	<i>Médicaments prioritaires et enjeux de sécurité et de santé publique</i>	5
2.2	Objectifs, résultats attendus et impacts potentiels du projet	8
2.2.1	<i>Objectifs</i>	8
2.2.2	<i>Résultats attendus</i>	8
2.2.3	<i>Impact potentiel du projet</i>	8
<b>3</b>	<b>Programme scientifique et technique, Protocole, Organisation du projet</b>	<b>9</b>
3.1	Programme scientifique, protocole et méthodologie proposée	9
3.1.1	<i>Schéma de l'étude</i>	9
3.1.2	<i>Source de données</i>	9
3.1.3	<i>Population cible</i>	9
3.1.4	<i>Sélection des patients</i>	9
3.1.5	<i>Définition de l'exposition</i>	10
3.1.6	<i>Evènements d'intérêt</i>	10
3.1.7	<i>Covariables et facteurs de confusion potentiels</i>	12
3.1.8	<i>Analyses statistiques</i>	13
3.1.9	<i>Aspects opérationnels : comité de pilotage, comité scientifique, répartition des tâches, calendrier, livrables, et points de décision</i>	13
3.2	Aspects éthiques et réglementaires	16
<b>4</b>	<b>Plan de gestion de données</b>	<b>16</b>
<b>5</b>	<b>Stratégie d'exploitation et de valorisation des résultats</b>	<b>17</b>
<b>6</b>	<b>Description du Consortium</b>	<b>18</b>
6.1	Qualification du coordonnateur du projet	18
6.2	Description, adéquation et complémentarité des partenaires	18
<b>7</b>	<b>Moyens demandés</b>	<b>19</b>
7.1	Subvention demandée	19
7.2	Justification des moyens demandés	19
<b>8</b>	<b>Visa du coordonnateur, des responsables scientifique et technique des unités partenaires et du directeur d'unité de rattachement du coordonnateur</b>	<b>21</b>
<b>9</b>	<b>Annexe 1 : Références bibliographiques</b>	<b>22</b>
<b>10</b>	<b>Annexe 2 : Qualification, rôle et implication des participants</b>	<b>26</b>
<b>11</b>	<b>Annexe 3 : Curriculum vitae</b>	<b>28</b>
11.1	Coordonnateur	28
11.2	Responsable scientifique au sein de l'unité partenaire 1 / Partner 1	29

<b>Titre de l'étude</b>	<b>Evaluation des trajectoires des utilisateurs de médicaments à haut potentiel d'abus : incidence de l'abus et impact sur la morbi-mortalité</b>
Acronyme	METEOR
Coordonnateur	Professeur Joëlle Micallef
mots clés en Français (5)	Médicaments psychoactifs ; cohortes ; abus ; doctor shopping ; hospitalisations
durée du projet en mois (24 mois maximum)	24 mois
coût total du projet (en €)	202 048 €
subvention demandée (en €)	148 948 €

## 1 RESUME DU PROJET

---

Certains médicaments, initialement prescrits puis utilisés de façon inappropriée, peuvent constituer une porte d'entrée dans l'abus, la pharmacodépendance, voire conduire à des décès. L'évaluation de l'abus des médicaments aborde une question par nature cachée, ce qui nécessite la mise au point de méthodes spécifiques pour repérer et quantifier ce phénomène afin d'adapter les mesures de sécurité sanitaire. Le développement d'approches pharmacoépidémiologiques complémentaires pour évaluer l'abus des médicaments à partir des bases de données médico-administratives est particulièrement d'actualité, en complément des approches déjà existantes et opérationnelles du Réseau français d'addictovigilance piloté par l'ANSM. Sur la base de l'ensemble des analyses conduites par tous les acteurs de cette surveillance, les médicaments suivants ont été identifiés comme étant prioritaires pour une surveillance rapprochée en raison de l'ampleur et de l'augmentation de leur abus : la prégabaline, la gabapentine, la morphine, le fentanyl, l'oxycodone, le tramadol, la buprénorphine, et la méthadone. Cependant, bien que ces médicaments soient bien identifiés comme à haut risque d'abus, et que des conséquences sanitaires graves aient déjà été observées en France et dans le monde, peu de données sont disponibles pour quantifier précisément l'ampleur de ce phénomène. Ainsi, une étude d'envergure nationale avec un suivi longitudinal des patients exposés à chacun de ces médicaments, permettrait de mesurer précisément l'ampleur du phénomène et d'en identifier ses facteurs de risques et ses conséquences cliniques.

L'objectif général de ce projet est donc de caractériser les trajectoires des patients nouveaux utilisateurs de ces médicaments prioritaires précédemment identifiés comme faisant l'objet d'un abus important et/ou en augmentation (prégabaline, gabapentine, morphine, fentanyl, oxycodone, tramadol, buprénorphine, méthadone), à partir de cohortes nationales issues du Système National des Données de Santé. Premièrement, il s'agit de déterminer l'incidence, la fréquence, la temporalité, et les facteurs de risque de survenue d'un comportement d'abus (fonction de risque de l'abus), défini selon le comportement d'utilisation du médicament combinant à la fois les doses délivrées et le comportement de doctor shopping (chevauchement de prescription). Deuxièmement, il s'agit d'évaluer les conséquences de l'abus sur la santé des patients au moyen d'une comparaison de l'incidence des hospitalisations et des décès entre les patients présentant un abus et ceux n'en présentant pas.

Grâce à l'utilisation du Système National des Données de Santé, ce projet permettra d'apporter des éléments de réponse chiffrés, comparatifs, et représentatifs pour caractériser aussi finement que possible les trajectoires des patients, la fonction de risque de l'abus, et ses conséquences cliniques. Ces résultats permettront de répondre aux principales interrogations sur ces médicaments : Quelle est la fréquence de survenue d'un abus chez les patients exposés à chaque médicament d'intérêt ? Quel est le délai de survenue de cet abus ? Quels sont ses facteurs de risques ? Quelles sont les conséquences cliniques de l'abus chez ces patients par rapport aux autres patients ? Ces résultats présentent trois intérêts majeurs en termes d'impacts de sécurité sanitaire : pour les patients, afin d'améliorer leur prise en charge ; pour les cliniciens, afin d'adapter leurs pratiques de prescriptions ; et pour les autorités sanitaires, afin de fournir un éclairage permettant de cibler plus précisément d'éventuelles mesures d'informations ou réglementaires visant à renforcer la sécurité sanitaire de ces médicaments, ce ciblage permettant de ne pas diminuer l'accès à ces médicaments.

## 2 CONTEXTE, POSITIONNEMENT ET OBJECTIFS DE LA PROPOSITION

---

### 2.1 CONTEXTE ET ENJEUX

**Compte tenu de l'existence de différentes définitions pour l'abus, nous utiliserons dans la suite du document la définition du Code de la santé publique (article R5132-97) : l'abus de substance psychoactive est défini comme l'utilisation excessive et volontaire, permanente ou intermittente, d'une ou plusieurs substances psychoactives, ayant des conséquences préjudiciables à la santé physique ou psychique.**

#### 2.1.1 Contexte général

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 utilisés de façon inappropriée, peuvent constituer une porte d'entrée dans l'abus, la pharmacodépendance, 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 [1].

Dans ce contexte, la poursuite de l'évaluation du potentiel d'abus des médicaments en conditions réelles d'utilisation après leur mise sur le marché est capitale, d'autant plus en raison des insuffisances bien réelles par définition des évaluations menées chez l'animal ou lors des essais cliniques. D'une part, cette évaluation est indispensable pour caractériser l'abus dans un contexte sanitaire donné, en prenant en compte des spécificités nationales ou régionales, telles que l'accessibilité, ou les conditions de prescription et de délivrance des médicaments. D'autre part, cette évaluation permet de caractériser la fréquence et la temporalité pour le développement d'un abus, les conséquences sur la santé et la consommation de soins, et également d'identifier des profils de patients à risque d'abus (facteurs de risques).

L'évaluation de l'abus des médicaments aborde une question par nature cachée, ce qui nécessite la mise au point de méthodes spécifiques pour repérer et quantifier ce phénomène afin d'adapter les mesures de sécurité sanitaire. 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 [2]. Une telle approche multisource est déjà opérationnelle en France grâce au Réseau français d'addictovigilance piloté par l'ANSM, en particulier au travers des dispositifs de surveillance nationaux [3–8].

Le développement d'approches pharmacoépidémiologiques complémentaires pour évaluer l'abus des médicaments à partir des bases de données médico-administratives est particulièrement d'actualité, en complément des approches déjà existantes et opérationnelles. Dès le début des années 2000, notre équipe a mené des travaux, en collaboration avec l'Assurance Maladie, sur la mise au point de telles méthodes pour repérer et évaluer l'abus de médicaments à partir des bases de données de remboursement au travers d'indicateurs de doctor shopping [9–18]. Le doctor shopping est un comportement de recherche de hautes doses caractérisé par le chevauchement de prescriptions de plusieurs médecins pour le même médicament en dehors de toute coordination médicale, ce qui en fait un proxy utile de l'abus et du détournement des médicaments [19].

#### 2.1.2 Médicaments prioritaires et enjeux de sécurité et de santé publique

Cette poursuite de l'évaluation du potentiel d'abus des médicaments en conditions réelles d'utilisation permet ainsi d'identifier des médicaments comme étant prioritaires en raison de l'abus dont ils font l'objet. Sur la base de l'ensemble des analyses conduites par tous les acteurs de cette surveillance, les médicaments suivants ont été identifiés comme étant prioritaires pour une surveillance rapprochée en raison de l'ampleur et de l'augmentation de leur abus : la prégabaline, la gabapentine, la morphine, le fentanyl, l'oxycodone, le tramadol, la buprénorphine, et la méthadone. Cet abus se traduit par des conséquences sanitaires graves pour les patients.

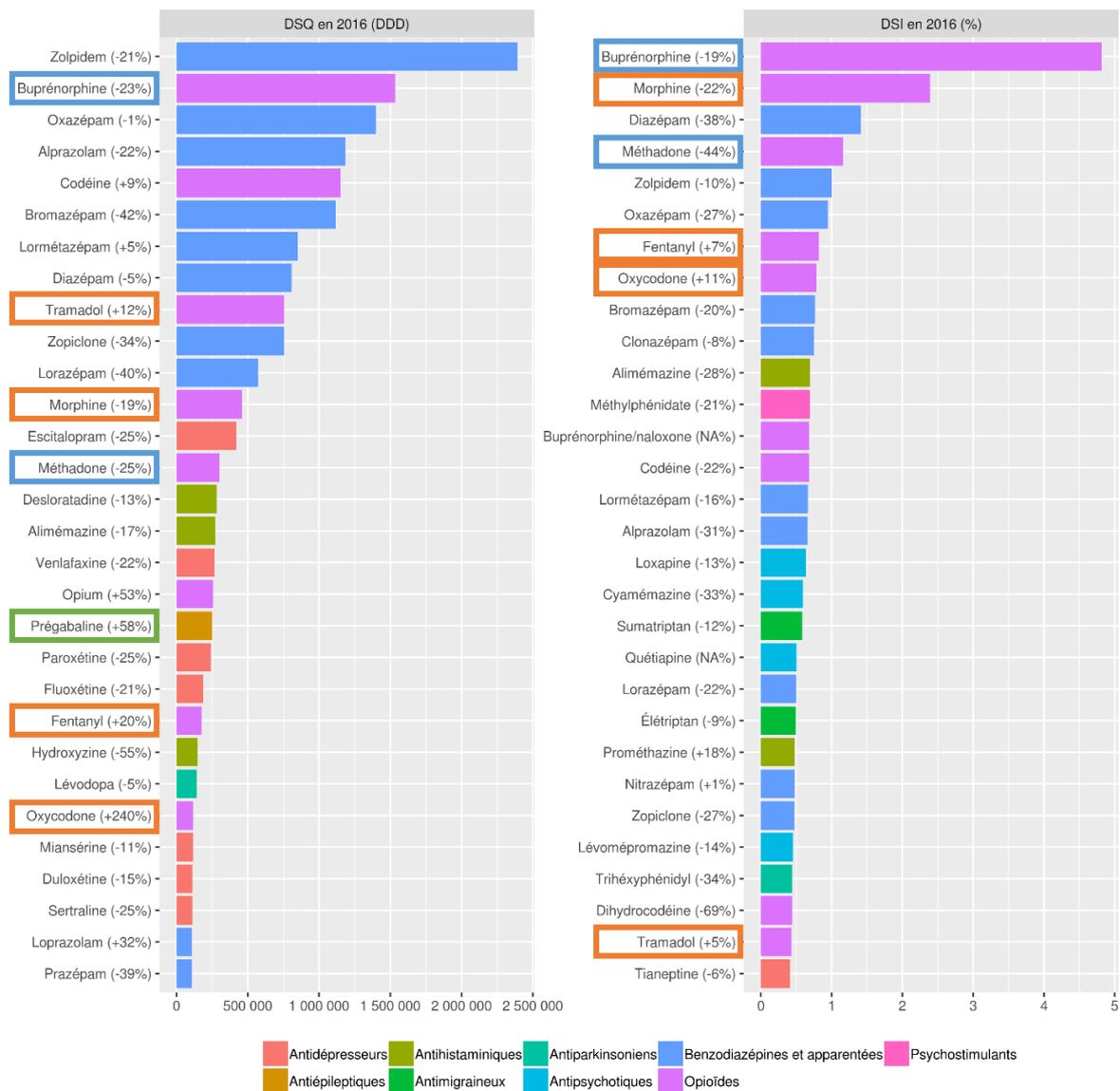
L'ANSM a récemment rapporté une forte augmentation du mésusage de la prégabaline au cours des dernières années, avec une multiplication des déclarations de cas d'abus, de dépendance et d'usage détourné [20]. Ce rapport souligne également l'implication de la prégabaline dans un nombre croissant de décès. Entre 2010 et 2019, la prégabaline a été tenue responsable de 25 décès, et ce nombre est en très forte augmentation depuis 2018 [21,22]. Afin de limiter ce mésusage et les risques associés, la prégabaline a fait l'objet d'une modification des conditions de prescription et délivrance, avec une entrée en vigueur le 26 mai 2021. La gabapentine (autre dérivé structurel du GABA formant la famille des gabapentinoïdes avec la prégabaline) présente un mécanisme d'action similaire à la prégabaline et fait également l'objet d'abus, bien qu'elle présente des niveaux d'utilisation moins élevés en France. La gabapentine fait donc également l'objet d'une vigilance. La gabapentine fait d'ailleurs l'objet d'un abus plus important que la prégabaline aux États-Unis et au Royaume-Uni, pays dans lesquels son niveau de prescription est particulièrement élevée [23].

Pour les antalgiques opioïdes, l'ANSM a publié un état des lieux de la consommation en France en février 2019 [24]. Cet état des lieux s'inscrit dans une démarche de surveillance globale de l'utilisation des médicaments utilisés dans la prise en charge de la douleur. En 10 ans, la consommation des antalgiques opioïdes a augmenté, en lien avec la politique d'amélioration de la prise en charge de la douleur. En parallèle, l'ANSM a souligné une augmentation du mésusage, ainsi que des intoxications et des décès liés à l'utilisation des antalgiques opioïdes, en particulier pour le tramadol, la morphine, l'oxycodone et le fentanyl. En avril 2020, le tramadol avait également fait l'objet d'une modification des conditions de prescription et délivrance.

Depuis plusieurs années, la méthadone est également la première substance impliquée dans les décès dans l'étude DRAMES (décès avec analyse toxicologique post mortem), qui évalue les décès en relation avec l'abus de substances psychoactives (163 décès sur un total de 464 en 2018), devant les autres opioïdes (buprénorphine, morphine, tramadol, fentanyl, oxycodone) [25]. Pour la méthadone, des travaux conduits par les Centres antipoison soulignent qu'elle est impliquée à elle seule dans 7 % des intoxications médicamenteuses mortelles recensées à l'échelle nationale par les Centres antipoison [26]. Ce chiffre est sans commune mesure avec ce qui est observé pour les autres médicaments en France. De la même façon, la méthadone apparaît en première position dans les effets indésirables ayant conduit au décès en France dans VigiBase, la buprénorphine était en troisième position [27]. La méthadone fait l'objet de nombreuses mesures de minimisation des risques. En 2014, l'ANSM avait réduit la durée maximale de prescription de 28 jours à 14 jours.

Dans le cadre du projet MEGADOSE (appel d'offre ANSM 2016), nous avons conduit la première évaluation du comportement doctor shopping au niveau national, à partir du Système National des Données de Santé (SNDS) [17–19]. Ce projet a permis d'établir un classement des médicaments psychoactifs selon des indicateurs de doctor shopping en 2010 et 2016. Ce projet a porté sur 220 médicaments psychoactifs, correspondant à 3358 spécialités compte tenu de toutes les formulations et tous les dosages disponibles. Les analyses ont porté sur 267 115 967 remboursements pour 37 867 075 sujets en 2010, et 229 868 304 remboursements pour 35 476 903 sujets en 2016. Là encore, les principaux points d'attention concernaient les antalgiques opioïdes (morphine, fentanyl, oxycodone, tramadol), les médicaments de substitution aux opiacés (buprénorphine et méthadone), et la prégabaline qui occupaient le haut du classement pour plusieurs indicateurs (quantité de médicament obtenu par doctor shopping [DSQ, pour doctor shopping quantity] et proportion de médicament obtenu par doctor shopping [DSI, pour doctor shopping indicator]) (Figure 1). De plus, plusieurs de ces médicaments se distinguaient également avec des indicateurs en forte augmentation par rapport à 2010, en particulier l'oxycodone (DSQ +240 % et DSI +10 %), la prégabaline (DSQ +58 %), le fentanyl (DSQ +20 % et DSI +7 %), et le tramadol (DSQ +12 % et DSI +5 %).

**Figure 1. Palmarès des 30 médicaments avec la quantité de médicament obtenu par doctor shopping (DSQ, pour doctor shopping quantity) et proportion de médicament obtenu par doctor shopping (DSI, pour doctor shopping indicator) les plus élevés en 2016. Pour chaque médicament, le % entre parenthèse est l'évolution par rapport à 2010. Résultats issus du projet MEGADOSE (appel d'offre ANSM 2016, coordonnateur : Professeur Joëlle Micallef).**



Ces résultats sont concordants avec les données internationales qui incitent également à une surveillance particulièrement rapprochée de ces médicaments. Dans plusieurs pays, la méthadone, la morphine, le fentanyl, l'oxycodone et tramadol sont particulièrement impliqués dans les décès, et la prégabaline émerge et est en forte augmentation [28,29]. Aux États-Unis, l'ampleur de la « crise des opioïdes » est qualifiée d'épidémique et en fait un problème de santé publique majeur [30–33]. Bien que l'Europe ne semble pas être confrontée à un problème de la même ampleur que celui des États-Unis, les taux de consommation d'opioïdes, de même que les décès, sont en augmentation [34,35]. Cette observation est également valable en France où la tendances d'utilisation des antalgiques opioïdes et la morbi-mortalité sont en forte augmentation [36].

Cependant, bien que ces médicaments soient désormais bien identifiés comme à haut risque d'abus, et que des conséquences sanitaires graves aient déjà été observées en France et dans le monde, peu de données sont disponibles, à notre connaissance, pour quantifier ce phénomène précisément. Ainsi, une étude d'ampleur

nationale avec un suivi longitudinal des patients, permettrait de mesurer précisément l'ampleur du phénomène et d'en identifier ses facteurs de risques et ses conséquences cliniques.

### 2.2 OBJECTIFS, RESULTATS ATTENDUS ET IMPACTS POTENTIELS DU PROJET

#### 2.2.1 Objectifs

L'objectif général de ce projet est donc de caractériser **les trajectoires des patients nouveaux utilisateurs de ces médicaments prioritaires précédemment identifiés** comme faisant l'objet d'un abus important et/ou en augmentation (**prégabaline, gabapentine, morphine, fentanyl, oxycodone, tramadol, buprénorphine, méthadone**), à partir de cohortes nationales issues du SNDS.

Premièrement, il s'agit de **déterminer l'incidence, la fréquence, la temporalité, et les facteurs de risque de survenue d'un comportement d'abus (fonction de risque de l'abus)**, défini selon le comportement d'utilisation du médicament combinant à la fois les doses délivrées et le comportement de doctor shopping (chevauchement de prescription).

Deuxièmement, il s'agit d'évaluer **les conséquences de l'abus sur la santé des patients au moyen d'une comparaison de l'incidence des hospitalisations et des décès entre les patients présentant un abus et ceux n'en présentant pas.**

#### 2.2.2 Résultats attendus

Actuellement, peu de données sont disponibles pour quantifier ce phénomène précisément. Précédemment, plusieurs projets se sont focalisés sur ces médicaments (projets U.TOPIA, projet POMA, tous deux financés par l'ANSM). Ils portaient sur d'autres objectifs de recherche et ne portaient pas précisément sur la caractérisation de la fonction de risque et des trajectoires des patients.

**Les résultats attendus sont la première caractérisation de la fonction de risque de l'abus pour ces médicaments à haut potentiel d'abus, ainsi que des conséquences de l'abus en termes de morbi-mortalité. Ce projet est à notre connaissance sans équivalent, s'inscrit en totale adéquation vis-à-vis du champ de l'appel à projets compte tenu de son intérêt et de son impact en termes de sécurité sanitaire.**

#### 2.2.3 Impact potentiel du projet

Grâce à l'utilisation du SNDS, ce projet permettra d'apporter des éléments de réponse chiffrés, comparatifs, et représentatifs pour caractériser aussi finement que possible les trajectoires des patients, la fonction de risque de l'abus, et ses conséquences cliniques. Ces résultats permettront de répondre aux principales interrogations sur ces médicaments : Quelle est la fréquence de survenue d'un abus chez les patients exposés à chaque médicament d'intérêt ? Quel est le délai de survenue de cet abus ? Quels sont ses facteurs de risques ? Quelles sont les conséquences cliniques de l'abus chez ces patients par rapport aux autres patients ?

Ces résultats présentent trois intérêts majeurs en termes d'impacts de sécurité sanitaire : pour les patients, afin d'améliorer leur prise en charge ; pour les cliniciens, afin d'adapter leurs pratiques de prescriptions ; et pour les autorités sanitaires, afin de fournir un éclairage permettant de cibler plus précisément d'éventuelles mesures d'informations ou réglementaires visant à renforcer la sécurité sanitaire de ces médicaments, ce ciblage permettant de ne pas diminuer l'accès à ces médicaments.

### 3 PROGRAMME SCIENTIFIQUE ET TECHNIQUE, PROTOCOLE, ORGANISATION DU PROJET

#### 3.1 PROGRAMME SCIENTIFIQUE, PROTOCOLE ET METHODOLOGIE PROPOSEE

##### 3.1.1 Schéma de l'étude

Le schéma sera une étude de cohortes nationales historiques constituées des utilisateurs incidents (nouveaux utilisateurs) de prégabaline, gabapentine, morphine, fentanyl, oxycodone, tramadol, buprénorphine, et méthadone, à partir du SNDS. Une cohorte spécifique sera constituée pour chaque médicament. En cas de polyconsommation, un patient pourra être inclus dans plusieurs cohortes (Partie 3.1.4).

##### 3.1.2 Source de données

La source de données sera le SNDS. Les cohortes seront construites à partir de l'ensemble des données enregistrées dans le DCIR, le Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI), et le CépiDC (Partie 3.1.7 et Tableau 1) [37]. L'ensemble de ces données sera utilisé pour suivre les patients, et contourner les périodes inobservables (hospitalisations) à partir des données de remboursements de soins [38].

Le choix se porte sur les données exhaustives (DCIR) plutôt que sur les données de l'EGB, car le PMSI psychiatrie (RIM-P) n'est pas disponible dans l'EGB [39]. De plus, l'utilisation des données exhaustives permet d'avoir un effectif suffisant pour les médicaments moins utilisées (méthadone).

Bien que le DCIR ne contienne que des données sur les remboursements de soins, il reste une source de donnée de premier ordre pour identifier la consommation des patients, comme démontré par les résultats des nombreux travaux réalisés : suivi des consommations pendant l'épidémie de COVID-19 (EPI-PHARE), appariement avec des cohortes de terrain (Constances), et nombreuses études de pharmacoépidémiologie [40,41].

##### 3.1.3 Population cible

La population cible est l'ensemble de la population française adulte des deux sexes. Afin de minimiser les biais de sélection potentiels pour extrapoler nos futurs résultats, aucun critère d'exclusion basé sur les caractéristiques cliniques ou sociodémographiques n'a été retenu.

##### 3.1.4 Sélection des patients

Pour chaque cohorte (une par médicament), tous les sujets âgés de 18 ans et avec au moins 2 délivrances du médicament d'intérêt entre le 01/01/2010 et le 31/12/2018 seront éligibles. Cette date de fin d'inclusion a été choisie pour permettre un suivi d'au moins 2 ans pour tous les patients inclus, ce qui donne un jeu de données du 01/01/2010 au 31/12/2020 pour l'analyse. Cette période de 2 ans correspond à la période à risque pour le développement d'un abus en lien avec les propriétés pharmacologiques du médicament (et pas à l'évolution de la maladie sous-jacente) d'après des études précédentes [42]. La date d'entrée dans la cohorte (date index) sera la date de la première délivrance d'un médicament d'intérêt. En cas de polyconsommation de plusieurs médicaments d'intérêt, un patient pourra être inclus dans plusieurs cohortes : par exemple, un patient nouvel utilisateur de méthadone et de prégabaline sera inclus dans la cohorte méthadone et dans la cohorte prégabaline, avec une date d'entrée dans chaque cohorte correspondant à sa première délivrance du médicament considéré.

Pour garantir la sélection de nouveaux utilisateurs, les patients ne devront pas avoir eu de délivrance du médicament d'intérêt de la cohorte dans les 12 mois précédents la date index. Pour garantir la représentativité des cohortes, les patients ne devront être nouveaux utilisateurs uniquement pour le médicament étudié dans la cohorte et pas à l'ensemble des médicaments ciblés par ce projet. Les patients ayant reçu une seule délivrance (ou plusieurs délivrances le même jour) du médicament étudié ne seront pas inclus, car ces patients représentent des situations médicales très diverses (médicament non supporté voire non consommé, erreur de délivrance pour un ayant droit, etc.). Surtout, ces patients ne sont a priori pas à risque d'abus, et les indicateurs utilisés (Partie 3.1.6) n'ont pas de sens pour une seule délivrance.

### 3.1.5 Définition de l'exposition

Pour chaque cohorte, les délivrances du médicament d'intérêt seront extraites grâce aux codes de la classification anatomique, thérapeutique, et chimique (ATC) suivants : prégabaline (N03AX16), gabapentine (N03AX12), morphine (N02AA01), fentanyl (N02AB03), oxycodone (N02AA05 et N02AA55), tramadol (N02AX02, N02AJ13, N02AJ14), buprénorphine (N07BC01, N07BC51, et N02AE01) et méthadone (N07BC02).

La quantité de médicament délivrée à chaque délivrance sera calculée en Defined Daily Dose (DDD), qui sont une unité internationale standardisée définie par l'OMS pour chaque médicament [43], selon la formule suivante :

$$\text{quantité délivrée (en DDD)} = \frac{\text{nombre de boîtes délivrées} \times \text{nombre d'unité par boîte} \times \text{dose par unité (en mg)}}{\text{DDD du médicament (en mg)}}$$

### 3.1.6 Évènements d'intérêt

#### 3.1.6.1 Comportement d'abus

Le premier évènement d'intérêt sera la survenue de l'abus du médicament étudié dans la cohorte au cours du temps. L'abus est défini comme une dose journalière supérieure à la dose journalière maximale recommandée selon le résumé des caractéristiques du produit (Partie 3.1.6.1.1) et/ou un comportement de doctor shopping avec chevauchement de prescription (Partie 3.1.6.1.2) au cours d'un cycle de traitement. La date de l'abus est définie comme la date du début du cycle de traitement (Partie 3.1.6.1.1) où un abus est observé. Le délai de survenue de l'abus sera le délai entre la date de la première délivrance et la date de l'abus.

En combinant ces deux indicateurs, il devient possible de cibler davantage de comportements d'abus et donc d'améliorer la sensibilité du repérage des patients présentant un abus. D'une part, le critère de dose journalière supérieure à la dose journalière maximale recommandée permet d'identifier les patients qui pourraient présenter un abus sans recourir au doctor shopping, comme les patients qui obtiendrait des doses très importantes d'un médicament auprès d'un même prescripteur (phénomène des « moulins à pilules » ou *pill mill* [44]). D'autre part, le critère de doctor shopping est un critère permettant d'identifier les patient à la recherche de dose de médicament plus importante que celle prescrite par un seul prescripteur (mais dont le total n'est pas nécessairement supérieur à la dose journalière maximale recommandée selon le résumé des caractéristiques du produit). Ce comportement est donc caractérisé par l'absence de toute coordination médicale, ce qui en fait d'une part un proxy utile de l'abus des médicaments, et ce qui d'autre part, lui confère des potentiels risques sanitaires associés [19].

#### 3.1.6.1.1 Doses journalières

Pour estimer les doses journalières, nous utiliserons une méthode basée sur des cycles de traitement.

Nous identifierons les cycles de traitement (quel que soit le prescripteur). En France, les médicaments étudiés sont classés comme stupéfiant ou sur liste 1. Leur délivrance est de 4 semaines maximum ou doit être fractionnée pour certains stupéfiants. Pour obtenir son traitement, le patient doit donc retourner dans une pharmacie toutes les 4 semaines maximum, et la date de délivrance et la quantité délivrée sont alors automatiquement enregistrées dans la base de donnée de l'Assurance maladie (mais pas la durée de traitement). Un cycle de traitement est donc défini comme une période ininterrompue de délivrance au cours de laquelle le patient vient chaque mois à la pharmacie pour recevoir son médicament. Si une nouvelle délivrance du médicament étudié intervient plus de 35 jours après la délivrance précédente (soient 28 jours plus un délai de grâce de 7 jours), le traitement est considéré comme interrompu. Un nouveau cycle de traitement commence alors jusqu'à la prochaine délivrance ou interruption. La durée d'un cycle de traitement sera calculée selon la formule suivante, en supposant que la dernière délivrance du patient couvre 35 jours :

$$\text{durée d'un cycle (en jours)} = \text{date de la dernière délivrance} - \text{date de la première délivrance} + 35$$

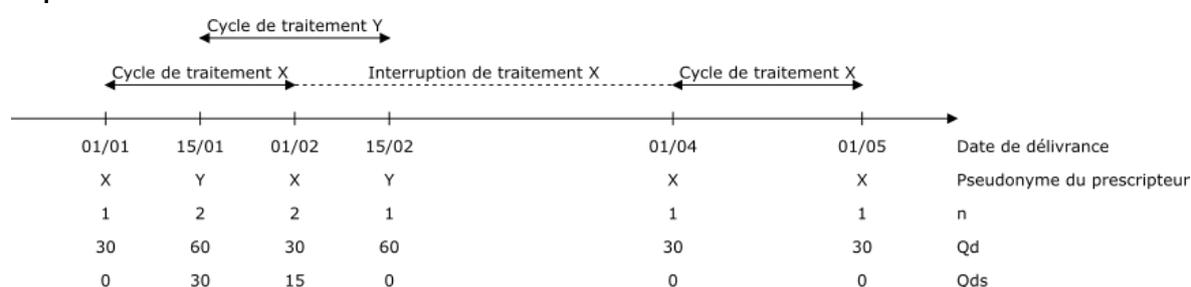
La dose journalière de médicament auquel le patient est exposé au cours du cycle de traitement sera alors calculée selon la formule suivante (qu'il y ait ou non chevauchement de prescriptions) :

$$\text{dose journalière (en DDD)} = \frac{\sum \text{quantité délivrée au cours du cycle (en DDD)}}{\text{durée du cycle (en jours)}}$$

### 3.1.6.1.2 Doctor shopping

L'identification et la quantification du doctor shopping reposent sur un algorithme en trois étapes prenant en compte les chevauchements de prescriptions [9–16] (Figure 2). Cette méthode, développée, validée et utilisée depuis le début des années 2000 par notre équipe, a déjà largement démontré sa pertinence comme proxy d'abus dans le contexte français et fait l'objet de nombreuses publications [19]. La méthode est présentée en détail dans le rapport final du projet MEGADOSE (appel d'offre ANSM 2016, coordonnateur : Professeur Joëlle Micallef).

**Figure 2. Troisième étape de l'algorithme : calcul de la quantité obtenue par doctor shopping (Qds) pour chaque délivrance**



Premièrement, l'algorithme identifie des cycles de traitement, mais cette fois en prenant en compte les différents prescripteurs de chaque sujet. Un cycle de traitement par un même prescripteur est donc défini comme une période ininterrompue de délivrance au cours de laquelle le patient vient chaque mois à la pharmacie pour recevoir son médicament prescrit par ce prescripteur. Comme précédemment, si une nouvelle délivrance du médicament étudié intervient plus de 35 jours après la délivrance précédente (soient 28 jours plus un délai de grâce de 7 jours), le traitement est considéré comme interrompu. Un nouveau cycle de traitement commence alors jusqu'à la prochaine délivrance ou interruption.

Deuxièmement, l'algorithme calcule le nombre de cycles de traitement (n) de différent prescripteur lors de chaque délivrance. Lors d'une interruption, un cycle de traitement d'un autre prescripteur n'est pas considéré comme un chevauchement pour éviter de surestimer le doctor shopping, par exemple dans le cas du remplacement temporaire d'un prescripteur par un autre.

Troisièmement, l'algorithme calcule la quantité obtenue par doctor shopping (Qds) pour chaque délivrance. Par définition,  $Qd = Qp + Qds \Leftrightarrow Qds = Qd - Qp$ , où Qd est la quantité délivrée et Qp est la quantité qui aurait été délivrée avec un seul prescripteur. S'il n'y a pas de cycles de traitement qui se chevauchent,  $Qd = Qp$ , donc  $Qds = 0$ . S'il y a des cycles de traitement qui se chevauchent,  $Qd = Qp \times n \Leftrightarrow Qp = Qd / n$ , donc  $Qds = Qd - Qd / n$ .

La quantité obtenue par doctor shopping au cours du cycle de traitement est définie comme  $\sum Qds$  pour toutes les délivrances du cycle de traitement. Un patient sera considéré comme présentant un comportement de doctor shopping si  $\sum Qds$  au cours d'un cycle de traitement est supérieur à un seuil (par exemple 28 DDD, à faire varier dans des analyses de sensibilité, comme dans des études précédentes [18]). Il est à noter que la Qds 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.

### 3.1.6.2 Hospitalisation et/ou décès

Le deuxième évènement d'intérêt sera la survenue, après le premier épisode d'abus, d'une hospitalisation et/ou d'un décès potentiellement en lien avec l'abus. Les hospitalisations seront identifiées avec les diagnostics

(principal, relié, et associé) du PMSI et les décès seront identifiés avec les causes médicales de décès de CépiDC, selon la classification internationale des maladies (CIM-10) : Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de substances psychoactives (F10-F19) ; Intoxications par des médicaments et des substances biologiques (T36-T50) ; Séquelles d'intoxications par médicaments et substances biologiques (T96) ; Intoxication accidentelle par des substances nocives et exposition à ces substances (X40-X49) ; Lésions auto-infligées (X60-X84). Le délai de survenue de l'hospitalisation ou du décès sera le délai entre la date de la première délivrance et la date du diagnostic ou du décès.

Pour chaque cohorte, le comité scientifique (composés notamment des experts référents pour ces médicaments d'intérêts) sera sollicité pour définir des événements d'intérêt complémentaire spécifique : insuffisance cardiaque dans la cohorte prégabaline, convulsions dans la cohorte tramadol, etc. Des événements d'intérêts supplémentaires pourront être étudiés : délivrance d'un médicament pour traiter un trouble lié à une substance (N07B), décès quel qu'en soit la cause, etc.

### 3.1.7 Covariables et facteurs de confusion potentiels

Des covariables potentiellement associées au mésusage identifiées a priori sont : l'âge, le sexe, les comorbidités, les autres médicaments délivrés, la spécialité du premier prescripteur, et le nombre de prescripteurs différents. Les comorbidités seront déterminées à partir des diagnostics hospitaliers ou des affections longue durée selon la CIM-10. Les autres médicaments délivrés seront considérés selon la classification ATC. Ces covariables seront déterminées à partir des données des 12 mois précédant l'entrée dans la cohorte.

**Tableau 1. Variables d'intérêt, covariables, et facteurs de confusion potentiels nécessaires pour l'étude**

Source de donnée	Variable	Justification
DCIR	Date de délivrance	Pour le calcul des cycles de traitements
	Nombre de boîte délivré	Pour le calcul de l'exposition
	Pseudonyme du patient	Pour le suivi individuel
	Pseudonyme du prescripteur	Pour les chevauchements
	Pseudonyme de la pharmacie	Facteur de confusion potentiel (nomadisme pharmaceutique)
	Comorbidités dérivées des affections longues durées	Facteur de confusion potentiel (maladies psychiatriques et/ou douloureuses)
	Spécialité du prescripteur	Facteur de confusion potentiel
	CIP13	Pour le calcul de l'exposition
	Département	Facteur de confusion potentiel
	Autres médicaments dans les 12 mois avant l'entrée dans la cohorte	Facteur de confusion potentiel (médicaments psychoactifs)
PMSI	Dates d'hospitalisation	Évènement d'intérêt De plus, l'ensemble du PMSI (MCO, PSY [RIM-P], et SSR) sera utilisé pour suivre les patients, et contourner les périodes inobservables (hospitalisations) à partir des données de remboursements de soins [38].
	Motif d'hospitalisation	Évènement d'intérêt
	Comorbidités dérivées des diagnostics hospitaliers	Facteur de confusion potentiel
CépiDC	Date du décès	Évènement d'intérêt
	Motif du décès (sur la période disponible)	Évènement d'intérêt

### 3.1.8 Analyses statistiques

Les analyses seront conduites pour chaque cohorte.

#### 3.1.8.1 Statistiques descriptives

Les caractéristiques de base de la population étudiée seront analysées. Les variables catégorielles seront présentées sous forme de nombre et de pourcentage et les variables continues sous forme de médiane et d'écart-type. Des tests univariés seront appliqués selon leurs conditions d'application (test de Student/test de Wilcoxon, test du Chi2/test exact de Fisher, etc.).

#### 3.1.8.2 Incidence de l'abus (dose journalière et/ou doctor shopping)

L'incidence au cours du temps du premier abus observé (selon dose journalière et/ou doctor shopping) sera modélisée par la méthode Kaplan-Meier (courbes de survie brutes). La date de la dernière délivrance, la date du décès, ou la date de fin de suivi (31/12/2020) sera choisie comme date de censure.

Dans une analyse multivariée (modèle de de Cox), nous étudierons les covariables associées à la survenue de l'abus. Nous sélectionnerons les covariables significatives dans un modèle de Cox univarié (avec  $p < 20\%$ ) et les covariables identifiées dans la littérature pour inclusion dans le modèle de Cox multivarié. Après vérification des conditions de validité (hypothèse de log-linéarité, hypothèse de risque proportionnel, absence de colinéarité entre les variables), nous sélectionnerons les variables selon une méthode pas à pas descendante (avec  $p < 5\%$ ). L'estimation des hazard ratio bruts et ajustés et leur intervalle de confiance à 95 % sera fournie.

#### 3.1.8.3 Conséquences de l'abus (hospitalisation et/ou décès)

Dans chaque cohorte, les patients abuseurs seront appariés à un patient non-abuseur selon le sexe, l'âge ( $\pm 5$  ans), et la durée de suivi. Les analyses seront restreintes aux patients avec au moins 5 ans de suivi, ce qui correspond à la fenêtre de risque des complications d'après des études précédentes [42].

L'incidence au cours du temps du premier événement observé (hospitalisation et/ou décès) sera modélisée par la méthode Kaplan-Meier (courbes de survie brutes). La date de la dernière délivrance, la date du décès, ou la date de fin de suivi (31/12/2020) sera choisie comme date de censure. Un test du log-rank sera appliqué pour comparer les abuseurs aux non-abuseurs.

Dans une analyse multivariée (modèle de de Cox), nous étudierons le rôle de l'abus (variable explicative principale) dans la survenue des hospitalisations et/ou décès. La construction du modèle de Cox répondra à la démarche détaillée précédemment (Partie 3.1.8.2).

Pour chaque cohorte, le comité scientifique sera sollicité pour définir le plan d'analyse (analyses complémentaires à conduire : critère composite (hospitalisation ou décès) ou séparé (hospitalisation seules, décès seuls, exclusions de certains codes CIM-10), utilisation de l'abus comme variable dépendante du temps (séquences avec alternance abus/non-abus), analyses comme cas-témoins niché, etc.)

### 3.1.9 Aspects opérationnels : comité de pilotage, comité scientifique, répartition des tâches, calendrier, livrables, et points de décision

Un comité de pilotage sera mis en place avec le Coordonnateur et le responsable de l'équipe Partenaire 1 (Tableau 2) et leurs équipes respectives. Des points réguliers seront organisés pour optimiser la collaboration/l'interaction et le partage des tâches entre les équipes ainsi que leur suivi et état d'avancement. Le projet est prévu pour une durée de 24 mois (Tableau 3). Le comité de pilotage veillera notamment au respect des délais pour les livrables (Tableau 4). Afin d'optimiser la faisabilité du projet dans le calendrier prévu, le Coordonnateur et le Partenaire 1 seront chacun le référent pour l'analyse et l'interprétation des cohortes selon l'expertise et les sujets de recherche de chaque équipe (Partie 6.2) : prégabaline (Partenaire 1), gabapentine (Partenaire 1), morphine (Coordonnateur), fentanyl (Coordonnateur), oxycodone (Partenaire 1), tramadol (Partenaire 1), buprénorphine (Coordonnateur) et

méthadone (Coordonnateur). Tous les aspects qui peuvent l'être seront mutualisés pour les analyses de chaque cohorte (script, méthodes, etc.) afin d'optimiser/mutualiser les savoir-faire et respecter le calendrier de travail.

**Tableau 2. Comité de pilotage**

Nom	Responsabilité
Pr Joëlle Micallef	Coordonnateur
Dr Maryse Lapeyre-Mestre	Responsable scientifique et techniques de l'équipe 1
Dr Thomas Soeiro	Pilotage du traitement des données
Dr Salim Mezaache	Pilotage rédaction des protocoles d'extraction des cohortes
Dr Emilie Jouanjus	Référent gabapentinoïdes
Pr Anne Roussin	Référent tramadol
Dr Camille Ponté	Référent oxycodone

**Tableau 3. Calendrier du projet**

Tâche n°		Calendrier							
		3	6	9	12	15	18	21	24
1	Coordination								L1
2	Démarches règlementaires	L2	L3	L4					
3	Analyses statistiques			L5	L6	L7	L8		
4	Dissémination et valorisation				L9	L10	L11	L12	

Lx : livrable numéro x

**Tableau 4. Liste des livrables**

Tâche n°	Livrable	Date de réalisation prévue	Responsable
1	Rapport final (L1)	24	Coordonnateur
2	Avis favorable CEESRES (L2)	3	Coordonnateur
2	Autorisation CNIL (L3)	6	Coordonnateur
2	Accès aux données (L4)	9	Partenaire 1
3	Résultats cohorte prégabaline et gabapentine (L5)	9	Partenaire 1
3	Résultats cohortes morphine, fentanyl, et oxycodone (L6)	12	Coordonnateur
3	Résultats cohorte tramadol (L7)	15	Partenaire 1
3	Résultats cohortes méthadone et buprénorphine (L8)	18	Coordonnateur
4	Article cohorte prégabaline et gabapentine (L9)	12	Partenaire 1

4	Article cohortes morphine, fentanyl, et oxycodone (L10)	15	Coordonnateur
4	Article cohorte tramadol (L11)	18	Partenaire 1
4	Article cohortes méthadone et buprénorphine (L12)	21	Coordonnateur

Un comité scientifique sera constitué par les responsables des suivis nationaux d'addictovigilance de chaque médicament, un référent épidémiologie et PMSI : l'ensemble de ces personnes ayant déjà donné leur accord. Afin d'optimiser la multidisciplinarité, ce comité scientifique sera complété et enrichi par un expert addictologue, un expert algologue, un représentant d'EPI-PHARE, et un représentant de l'ANSM (Tableau 5). Des points réguliers multidisciplinaires seront organisés avec le comité scientifique afin de notamment finaliser les plans d'analyses complémentaires et résoudre les éventuelles difficultés rencontrées (Tableau 6).

**Tableau 5. Comité scientifique du projet**

Nom de l'expert	Domaine d'expertise	Fonction et affiliation
Dr Maryse Lapeyre-Mestre (Partenaire 1)	Prégabaline Gabapentine Oxycodone	Université de Toulouse, CHU de Toulouse, Inserm
Pr Hélène Peyrière	Morphine	Université de Montpellier, CHU de Montpellier, Inserm
Dr Juliana Tournebize Dr Valérie Gibaja	Fentanyl	CHU de Nancy
Pr Anne Roussin	Tramadol	Université de Toulouse, CHU de Toulouse, Inserm
Pr Joëlle Micallef (Coordonnateur) Dr Elisabeth Frauger	Méthadone	Aix-Marseille Université, Hôpitaux universitaires de Marseille, Inserm
Dr Nathalie Fouilhé	Buprénorphine	CHU de Grenoble
Dr Vincent Pradel	Epidémiologie & PMSI	Hôpitaux universitaires de Marseille
A solliciter	Addictologue	
A solliciter	Algologue	
A solliciter	Représentant d'EPI-PHARE	
A solliciter	Représentant de l'ANSM	

**Tableau 6. Point de discussions scientifiques ou techniques anticipés**

Tâche n°	Point bloquant / aléa	Solution de replis
2	Délai de mise à disposition des données	Il s'agit d'un délai incompressible. L'équipe a déjà une expérience dans la soumission de dossier réglementaire pour l'accès au SNDS (via le Health Data Hub, précédemment Institut national des données de santé). Afin d'anticiper de potentiel délai allongé, un délai de 9 mois est prévu pour les démarches réglementaires.
3	Volume des données à traiter	L'équipe en charge du projet a déjà été confrontée à un volume de donnée très important à l'occasion du projet MEGADOSE (extraction > 1 milliard de lignes). L'équipe a l'expérience

		requis pour écrire des programmes optimisés pour de tels jeux de données.
3	« Anomalies » dans les consommations en 2020 à cause de l'épidémie COVID-19 (confinement, modification des conditions de prescriptions et de délivrance, etc.) [45]	Le comité scientifique sera consulté pour la prise en compte dans la gestion de ces « anomalies ».
3	Différentes typologies d'abus et profils de sujets selon les médicaments (exemples : variabilité interindividuelle des doses de méthadone, ou divergence entre les DDD et la pratique clinique)	La méthode proposée est un cadre général qui pourra nécessiter des ajustements selon les médicaments étudiés. Les équipes multidisciplinaires et complémentaires disposent de l'expertise nécessaire en pharmacologie, en addictovigilance, et en pharmacoépidémiologie pour ajuster sur mesure la méthode aux problématiques précises pour chacun de ces médicaments (Partie 6). Ces ajustements seront décidés au cours de réunions multidisciplinaires du comité scientifique.

### 3.2 ASPECTS ÉTHIQUES ET RÉGLEMENTAIRES

Conformément à la réglementation en vigueur pour le traitement des données du SNDS, nous soumettrons un dossier au Health Data Hub qui est le point d'entrée et l'interlocuteur unique pour les demandes d'accès aux données.

Le Health Data Hub transmettra le dossier au Comité Éthique et Scientifique pour les Recherches, les Études et les Évaluations dans le domaine de la Santé (CESREES) chargé d'examiner les demandes du point de vue méthodologique, afin de fournir un avis à la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) sur la cohérence entre la finalité de l'étude proposée, la méthodologie présentée, sa pertinence éthique, son caractère scientifique et le périmètre des données auxquelles il est demandé accès. Ensuite, le Health Data Hub, transmettra le dossier à la CNIL qui a deux mois renouvelable une fois pour fournir une réponse.

Aucune extraction des données vers un système fils ne sera demandée. Les données seront mises à disposition dans un espace projet dédié et sécurisé sur la plateforme du Health Data Hub. Cet espace projet garantit le strict respect de la réglementation relative à la sécurité et la confidentialité des données. L'équipe du Coordonnateur et du Partenaire 1 auront accès aux données selon la réglementation (personnel habilité, formation REQ-256-AM).

## 4 PLAN DE GESTION DE DONNÉES

Responsabilité des données	
Nom du responsable de la gestion des données au cours du projet de recherche	Thomas Soeiro, <a href="mailto:thomas.soeiro@ap-hm.fr">thomas.soeiro@ap-hm.fr</a> , Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille, Service de pharmacologie clinique, 264 rue Saint Pierre, 13005 Marseille
Propriété des données	Les résultats seront la (co)propriété du/des partenaire(s) qui a réalisé les travaux qui sont à l'origine des résultats.
Ressources nécessaires à la mise en œuvre du plan de gestion des données	
Matériel	Aucune extraction des données vers un système fils ne sera demandée. Les données seront mises à disposition dans un espace projet dédié et sécurisé sur la plateforme du Health Data Hub.
Jeux de données	
Nombre de jeu(x) de données	Le nombre de jeu de données (table) sera déterminé avec le département DATAD de la CNAM.
Description des données	
Identifiant et nom du jeu de données	Extraction du SNDS

<b>Nature des données</b>	Les données utilisées sont les données médicoadministratives de consommations de soins en France : remboursement de médicaments (DCIR), hospitalisation (PMSI), décès (CépiDC).
<b>Réutilisation de données existantes</b>	Ce projet s'appuie sur des données préexistantes.
<b>Méthode de production des données</b>	Les données sont collectées en routine par les producteurs de données (Assurance maladie, hôpitaux, Inserm/Insee) pour l'exercice de leurs missions.
<b>Formats des données (formats originaux ou de conversion)</b>	Les données sont mise à disposition sous transmises formes de tables SAS au format sas7bdat
<b>Au cours du projet – Stockage, accès et sécurité des données</b>	
<b>Support des données</b>	Support numérique exclusivement
<b>Volumétrie prévisionnelle</b>	De l'ordre du gigaoctet
<b>Type d'hébergement</b>	Aucune extraction des données vers un système fils ne sera demandée. Les données seront mises à disposition dans un espace projet dédié et sécurisé sur la plateforme du Health Data Hub.
<b>Risques ou menaces sur les données</b>	Destruction accidentelle de données
<b>Garantie de confidentialité des données</b>	L'équipe du Coordonateur et du Partenaire 1 auront accès aux données selon la réglementation (personnel habilité, formation REQ-256-AM).
<b>Garantie d'intégrité et de traçabilité</b>	Toutes les manipulations des données se feront via des scripts.
<b>Lecture des données</b>	Via les logiciels fournis sur l'espace projet du Health Data Hub
<b>Garantie de disponibilité des données</b>	Disponibilité permanente
<b>Gestion des accès</b>	Connexion au portail du Health Data Hub
<b>Echanges et partage</b>	Aucun échange ou partage
<b>Métadonnées – documentation et organisation des données</b>	
<b>Standards et formats disciplinaires des métadonnées</b>	Données codées selon les référentiels en vigueur (ATC, CIM-10, etc.)
<b>Mode de production et responsabilité des métadonnées</b>	Effectué en routine par les producteurs de données
<b>Arborescence de classement</b>	A déterminer avec le département DATAD de la CNAM
<b>Règles de nommage des jeux de données</b>	A déterminer avec le département DATAD de la CNAM
<b>Documentation associée</b>	Fournies par les producteurs de données
<b>A l'issue du projet – Dissémination</b>	
<b>Principe général de diffusion</b>	Non autorisé selon la réglementation en vigueur
<b>Identification des jeux de données sensibles</b>	Données de santé
<b>Justification du principe d'exception aux conditions générales de diffusion</b>	Données à caractère personnel
<b>Sélection et archivage des données</b>	
<b>Sort des données à l'issue du projet</b>	L'accès aux données sera révoqué après l'étude. Les données ne seront pas archivées.

## 5 STRATEGIE D'EXPLOITATION ET DE VALORISATION DES RESULTATS

L'équipe en charge du projet prévoit une importante communication et dissémination des résultats parce que peu de données actualisées et exhaustives au niveau national sont disponibles sur l'incidence de l'abus et ses conséquences sanitaires pour ces médicaments psychoactifs. Ces résultats présentent donc des intérêts majeurs en termes de santé publique et en termes de sécurité sanitaire (Partie 2.2.3).

Ainsi, les actions suivantes sont planifiées :

- Conformément à l'appel à projets, la diffusion des résultats sera effectuée directement auprès d'EPI-PHARE et de l'ANSM, afin de fournir des éléments chiffrés pour éclairer les autorités sanitaires sur cette problématique de santé publique.
- Les résultats du projet seront présentés lors de congrès (congrès annuel de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique, congrès de l'Association Française des Centres d'Addictovigilance, Congrès de Médecine générale, SFEDT, Fédération Addiction,...) afin de diffuser les résultats auprès des professionnels de santé et des scientifiques (médecins généralistes, algologues, pharmacologues, thérapeutes, pharmacoépidémiologistes, addictologues) pour permettre aux cliniciens d'adapter leurs

pratiques de prescriptions, et ainsi d'améliorer la prise en charge et renforcer la sécurité des patients. Ces communications mentionneront la subvention.

- Des articles scientifiques dans des revues internationales de haut niveau telles que JAMA Psychiatry, Addiction, CNS Drugs, ou PAIN par exemple. La publication OpenData des résultats sera privilégiée. Ces articles mentionneront la subvention.
- Parce que la formation est une question cruciale pour les professionnels de santé, l'équipe en charge du projet contribuera activement à cette activité de diffusion par le biais de cours formels (pharmacologie clinique, pharmaco-épidémiologie, pharmacovigilance dans les cursus de médecine, de pharmacie, infirmier, master, et DU où ils interviennent).

## 6 DESCRIPTION DU CONSORTIUM

---

### 6.1 QUALIFICATION DU COORDONNATEUR DU PROJET

L'équipe de pharmacoépidémiologie du Professeur Joëlle Micallef a conduit, depuis plus de 20 ans, de nombreux travaux sur l'évaluation de l'usage des médicaments et sur l'abus des médicaments psychoactifs. Cette équipe multidisciplinaire comprend des pharmacologues, des pharmacoépidémiologistes, et des biostatisticiens.

Ces travaux se sont inscrits notamment dans le cadre de direction de doctorats en neurosciences (Dr Vincent Pradel, Dr Elisabeth Frauger, Dr Sandra Nordmann, Dr Quentin Boucherie, Dr David Braunstein, Dr Thomas Soeiro) et la co-direction du thèse de santé publique (Dr Vanessa Pauly) qui ont donné lieu à une quarantaine de publications (Partie 9).

De plus, nous avons déjà mené des projets d'envergure nationale ou régionale portant sur l'évaluation de l'usage des médicaments : projet MEGADOSE (évaluation nationale du doctor shopping), projet TRUE (complications vasculaires graves des triptans chez les personnes âgées), projet POP (prévention des surdoses aux opioïdes), etc. Ce projet MEGADOSE avait pour objectif de réaliser la première évaluation du comportement doctor shopping au niveau national, à partir du SNDS. Ce projet a porté sur 220 médicaments psychoactifs, correspondant à 3358 spécialités compte tenu de toutes les formulations et tous les dosages disponibles. Ainsi, ce projet nous a confrontés à un volume de donnée très important : l'extraction comportaient 3 tables principales de plus de 400 millions de lignes chacune, et les analyses ont porté sur 267 115 967 remboursements pour 37 867 075 sujets en 2010, et 229 868 304 remboursements pour 35 476 903 sujets en 2016.

### 6.2 DESCRIPTION, ADEQUATION ET COMPLEMENTARITE DES PARTENAIRES

Les équipes du Professeur Joëlle Micallef et du Docteur Maryse Lapeyre-Mestre ont chacune plus de 20 ans d'expérience sur l'étude de l'abus des médicaments à partir des bases de données médico-administratives. Les experts pharmacologues de ces équipes sont de plus les référents nationaux pour le suivi d'addictovigilance des médicaments ciblés par ce projet (méthadone, oxycodone, prégabaline, tramadol) et ont participé à plusieurs projets nationaux sur ces problématiques (comité scientifique du projet U.TOPIA ; coordinateur : Professeur Antoine Pariente).

Depuis le début des années 2000, l'équipe du Professeur Joëlle Micallef a réalisé de nombreux travaux à partir des bases de données médicoadministratives (collaborations départementales et régionales avec l'Assurance maladie, études sur le SNDS, l'EGB, le PMSI, etc.) afin de décrire au niveau de la population l'usage et l'abus de médicaments. Nous avons développé et validé deux méthodes complémentaires pour repérer et évaluer l'abus de médicaments à partir des bases de données médicoadministratives : des d'indicateurs de doctor shopping basés sur les chevauchement de prescriptions [9–18] ; l'utilisation de méthodes de classification (clustering) des patients selon leur profil d'utilisation du médicament pour identifier les sujets déviants [46–49]. Ces méthodes ont été précédemment utilisées pour mesurer en situation réelle l'importance de l'abus de buprénorphine, du

trihexiphénidyle, du clonazépam, du méthylphénidate, des antalgiques opioïdes, des benzodiazépines, et de la tianeptine. Nous sommes également impliqués dans des études pharmacoépidémiologiques visant à décrire la consommation de médicaments dans des populations spécifiques telles que la maladie d'Alzheimer (cohorte PacaAlz [50]) ou la migraine [51,52], en utilisant des algorithmes pour définir ces patients à partir des bases de données médico-administratives.

Pour répondre à cet appel à projet, l'équipe du Professeur Joëlle Micallef s'associe à l'équipe de recherche en pharmacoépidémiologie PEPSS dirigée par le Docteur Maryse Lapeyre Mestre. Cette équipe est particulièrement impliquée dans la recherche en pharmacoépidémiologie sur les questions de sécurité des médicaments (études de cohorte, cas-témoins, études descriptives). Cette équipe a déjà conduit de nombreuses études sur le risque médicamenteux et les trajectoires de pathologies dans l'EGB et le SNDS : benzodiazépines et mortalité [53], benzodiazépine chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer [54,55], épidémiologie et facteurs de risque de thrombocytopénie de l'adulte (cohorte FAITH) [56,57]. Cette équipe a précédemment conduit une étude particulièrement en lien avec ce projet visant à évaluer l'utilisation et les facteurs associés à l'abus de la prégabaline, via une étude de cohorte dans l'Echantillon généraliste de bénéficiaires (EGB) [42]. Cette étude sera particulièrement utile pour permettre d'anticiper un ordre de grandeur des résultats attendus, et d'envisager a priori l'étude de certains facteurs de risque potentiels.

## 7 MOYENS DEMANDES

### 7.1 SUBVENTION DEMANDEE

Poste de dépense	Subvention demandée
Dépenses de personnel (hors coordonnateur, et fonctionnaires d'état, hospitaliers ou territoriaux)	122 220 €
Dépenses de fonctionnement	21 000 €
Dépenses d'équipement	0 €
Frais de gestion (4% maximum des dépenses)	5 728 €
<b>Total (maximum 150 000 euros)</b>	<b>148 948 €</b>

### 7.2 JUSTIFICATION DES MOYENS DEMANDES

Les moyens demandés serviront à couvrir les postes de dépenses suivants :

- 2 ingénieurs biostatisticiens temps plein 12 mois (1 dans l'équipe du Coordonnateur + 1 dans l'équipe du Partenaire 1) ( $2 \times 61\,110 = 122\,220$  €). Les 2 ingénieurs biostatisticiens seront en charge du traitement des données du SNDS et des analyses statistiques.
- Formation obligatoire SNDS (REQ-256-AM) et formation recommandée PMSI (REQ-254-AM) (équipe du Coordonnateur + équipe du Partenaire 1) ( $2 \times 1\,500 = 3\,000$  €). Ces formations sont obligatoire pour accéder aux données, ou fortement recommandées.
- Publications scientifiques (4 articles) ( $4 \times 3\,000 = 12\,000$  €). Nous prévoyons une forte activité de valorisation des résultats notamment au moyen de 4 publications, ce qui nécessite un budget pour le financement de medical writers et de traductions (prestations de service externe), et des publications en open access.

## APPEL A PROJETS 2021 : ÉTUDES DE PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIE

- Déplacements et congrès (6 000 €). Ce poste concerne les activités de valorisation (frais de missions et de participation aux congrès).

Ces moyens permettent une adéquation des ressources humaines et techniques aux objectifs de ce travail et aux actions de valorisation.

**8 VISA DU COORDONNATEUR, DES RESPONSABLES SCIENTIFIQUE ET TECHNIQUE DES UNITES PARTENAIRES ET DU DIRECTEUR D'UNITE DE RATTACHEMENT DU COORDONNATEUR**

Partenaire	NOM	Prénom	Date et signature
Coordonnateur du projet	Micallef	Joëlle	<p><i>Je certifie que cette version est identique à celle transmise par voie électronique.</i></p> 
Partenaire n° 1	Lapeyre-Mestre	Maryse	<p><i>Je certifie que cette version est identique à celle transmise par voie électronique.</i></p> 
Directeur de l'unité de rattachement du coordonnateur	Blin	Olivier	<p><i>Je certifie que la rémunération du coordonnateur est assurée pour la durée du projet et que cette version est identique à celle transmise par voie électronique.</i></p> 

## 9 ANNEXE 1 : REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

1. Zarocostas J. Misuse of prescription drugs could soon exceed that of illicit narcotics, UN panel warns. *BMJ*. 3 mars 2007;334(7591):444.2-444.
2. Dart RC. Monitoring risk: Post marketing surveillance and signal detection. *Drug and Alcohol Dependence*. déc 2009;105:S26-32.
3. Baumevieille M, Daveluy A, Maurain C, Bégaud B, Haramburu F. Medicines submitted to narcotics regulations in France, 1992-2007. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. juin 2009;23(3):345-9.
4. Gentile G, Jegou M, Spadari M, Griffiths K, Jouanjus E, **Micallef J**. Identification and tracking of Addictovigilance signals in general practice: which interactions between the general practitioners and the French Addictovigilance Network? *Fundam Clin Pharmacol*. déc 2018;32(6):643-51.
5. Jouanjus E, Gibaja V, Kahn J-P, Haramburu F, Daveluy A. Signal Identification in Addictovigilance: the Functioning of the French System. *Therapies*. mars 2015;70(2):123-31.
6. **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. Addictovigilance contribution during COVID-19 epidemic and lockdown in France. *Therapies*. juill 2020;75(4):343-54.
7. **Micallef J**, Jouanjus É, Mallaret M, **Lapeyre Mestre M**. Détection des signaux du réseau français d'addictovigilance : méthodes innovantes d'investigation, illustrations et utilité pour la santé publique. *Therapies*. déc 2019;74(6):579-90.
8. Peyrière H, Eiden C, Mallaret M, Victorri-Vigneau C. Medical complications of psychoactive substances with abuse risks: Detection and assessment by the network of French addictovigilance centres. *Therapies*. déc 2016;71(6):563-73.
9. Frauger E, Amaslidou D, Spadari M, Allaria-Lapierre V, Braunstein D, Sciortino V, Thirion X, Djezzar S, **Micallef J**. Patterns of Methylphenidate Use and Assessment of Its Abuse among the General Population and Individuals with Drug Dependence. *European Addiction Research*. 2016;22(3):119-26.
10. Frauger E, Pauly V, Pradel V, Rouby F, Arditti J, Thirion X, **Lapeyre Mestre M**, **Micallef J**. 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. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. oct 2011;25(5):633-41.
11. Nordmann S, Pradel V, **Lapeyre-Mestre M**, Frauger E, Pauly V, Thirion X, Mallaret M, Jouanjus E, **Micallef J**. Doctor shopping reveals geographical variations in opioid abuse. *Pain Physician*. janv 2013;16(1):89-100.
12. Ponté C, Lepelley M, Boucherie Q, Mallaret M, **Lapeyre Mestre M**, Pradel V, **Micallef J**. Doctor shopping of opioid analgesics relative to benzodiazepines: A pharmacoepidemiological study among 11.7 million inhabitants in the French countries. *Drug and Alcohol Dependence*. juin 2018;187:88-94.
13. Pradel V, Delga C, Rouby F, **Micallef J**, **Lapeyre-Mestre M**. Assessment of Abuse Potential of Benzodiazepines from a Prescription Database Using 'Doctor Shopping' as an Indicator: *CNS Drugs*. juill 2010;24(7):611-20.
14. Pradel V, Frauger E, Thirion X, Ronfle E, Lapierre V, Masut A, Coudert C, Blin O, **Micallef J**. Impact of a prescription monitoring program on doctor-shopping for high dosage buprenorphine. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. janv 2009;18(1):36-43.

15. Pradel V, Thirion X, Ronfle E, Masut A, **Micallef J**, Bégau B. Assessment of doctor-shopping for high dosage buprenorphine maintenance treatment in a French region: development of a new method for prescription database. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. juill 2004;13(7):473-81.
16. Rouby F, Pradel V, Frauger E, Pauly V, Natali F, Reggio P, Thirion X, **Micallef J**. Assessment of abuse of tianeptine from a reimbursement database using 'doctor-shopping' as an indicator: Assessment of abuse liability of tianeptine. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. avr 2012;26(2):286-94.
17. Soeiro T, Pradel V, **Lapeyre-Mestre M**, **Micallef J**. Evolution of doctor shopping for oxycodone in the 67 million inhabitants in France as a proxy for potential misuse or abuse. *Pain* [Internet]. 30 sept 2020 [cité 30 oct 2020]; Publish Ahead of Print. Disponible sur: <https://journals.lww.com/10.1097/j.pain.0000000000002093>
18. Soeiro T, Frauger É, Pradel V, **Micallef J**. Doctor shopping for methylphenidate as a proxy for misuse and potential abuse in the 67 million inhabitants in France. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 6 oct 2020;fcp.12612.
19. Soeiro T, Lacroix C, Pradel V, **Lapeyre Mestre M**, **Micallef J**. Early detection of prescription drug abuse using doctor shopping monitoring from claims databases: illustration from the experience of the French Addictovigilance Network. *Front Psychiatry*. 2021;
20. ANSM. Prégabaline (Lyrica et génériques) : modification des conditions de prescription et délivrance pour limiter le mésusage [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/pregabaline-lyrica-et-generiques-modification-des-conditions-de-prescription-et-delivrance-pour-limiter-le-mesusage>
21. Tambon M, Ponté C, Jouanjus E, Fouilhé N, **Micallef J**, **Lapeyre-Mestre M**, the French Addictovigilance Network (FAN). Gabapentinoid Abuse in France: Evidence on Health Consequences and New Points of Vigilance. *Front Psychiatry*. 3 févr 2021;12:639780.
22. Sam-Laï NF, Eysseric H, Revol B, Gaulier J-M, Dumestre-Toulet V, Mallaret M. Les gabapentinoïdes dans DRAMES (décès en relation avec l'abus de médicaments et substances) et DTA (décès toxiques par antalgiques). Combien de cas ? *Toxicologie Analytique et Clinique*. déc 2020;32(4):S37-8.
23. Evoy KE, Morrison MD, Saklad SR. Abuse and Misuse of Pregabalin and Gabapentin. *Drugs*. mars 2017;77(4):403-26.
24. ANSM. Antalgiques opioïdes : l'ANSM publie un état des lieux de la consommation en France [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/antalgiques-opioides-lansm-publie-un-etat-des-lieux-de-la-consommation-en-france>
25. Réseau français d'addictovigilance. Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances [Internet]. 2018. Disponible sur: <http://www.addictovigilance.fr/drames>
26. Torrents R, Glaizal M, Sinno-Tellier S, Richard N, Nisse P, Vodovar D, Bloch J, Simon N, Haro L. Methadone poisonings: a seven-year retrospective study of the French poison center network focusing on suicide attempts vs. misuses. *Fundam Clin Pharmacol*. avr 2020;34(2):290-5.
27. Montastruc J, Lafaurie M, Canecaude C, Durrieu G, Sommet A, Montastruc F, Bagheri H. Fatal adverse drug reactions: A worldwide perspective in the World Health Organization pharmacovigilance database. *Brit Jnl Clinical Pharma*. 24 avr 2021;bcp.14851.
28. Hedegaard H, Bastian BA, Trinidad JP, Spencer M, Warner M. Drugs Most Frequently Involved in Drug Overdose Deaths: United States, 2011-2016. *Natl Vital Stat Rep*. déc 2018;67(9):1-14.
29. Ojanperä I, Kriikku P, Vuori E. Fatal toxicity index of medicinal drugs based on a comprehensive toxicology database. *Int J Legal Med*. sept 2016;130(5):1209-16.

30. Hernandez SH, Nelson LS. Prescription Drug Abuse: Insight Into the Epidemic. *Clin Pharmacol Ther.* sept 2010;88(3):307-17.
31. Manubay JM, Muchow C, Sullivan MA. Prescription Drug Abuse: Epidemiology, Regulatory Issues, Chronic Pain Management with Narcotic Analgesics. *Primary Care: Clinics in Office Practice.* mars 2011;38(1):71-90.
32. McHugh RK, Nielsen S, Weiss RD. Prescription drug abuse: from epidemiology to public policy. *Journal of Substance Abuse Treatment.* janv 2015;48(1):1-7.
33. Throckmorton DC, Gottlieb S, Woodcock J. The FDA and the Next Wave of Drug Abuse — Proactive Pharmacovigilance. *N Engl J Med.* 19 juill 2018;379(3):205-7.
34. Helmerhorst GTT, Teunis T, Janssen SJ, Ring D. An epidemic of the use, misuse and overdose of opioids and deaths due to overdose, in the United States and Canada: is Europe next? *The Bone & Joint Journal.* juill 2017;99-B(7):856-64.
35. van Amsterdam J, van den Brink W. The Misuse of Prescription Opioids: A Threat for Europe? *CDAR.* 11 juin 2015;8(1):3-14.
36. Chenaf C, Kaboré J-L, Delorme J, Pereira B, Mulliez A, Zenut M, Delage N, Ardid D, Eschalier A, Authier N. Prescription opioid analgesic use in France: Trends and impact on morbidity-mortality. *Eur J Pain.* janv 2019;23(1):124-34.
37. 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. 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. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique.* oct 2017;65:S149-67.
38. Palmaro A, Moulis G, Despas F, Dupouy J, **Lapeyre-Mestre M**. Overview of drug data within French health insurance databases and implications for pharmacoepidemiological studies. *Fundam Clin Pharmacol.* déc 2016;30(6):616-24.
39. Moulis G, **Lapeyre-Mestre M**, Palmaro A, Pugnet G, Montastruc J-L, Sailler L. French health insurance databases: What interest for medical research? *La Revue de Médecine Interne.* juin 2015;36(6):411-7.
40. Bezin J, Duong M, Lassalle R, Droz C, Pariente A, Blin P, Moore N. The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety.* août 2017;26(8):954-62.
41. Martin-Latry K, Bégaud B. Pharmacoepidemiological research using French reimbursement databases: yes we can!: PHARMACOEPIDEMIOLOGICAL RESEARCH IN FRANCE. *Pharmacoepidem Drug Safe.* mars 2010;19(3):256-65.
42. Driot D, Jouanjus E, Oustric S, Dupouy J, **Lapeyre-Mestre M**. Patterns of gabapentin and pregabalin use and misuse: Results of a population-based cohort study in France. *Br J Clin Pharmacol.* juin 2019;85(6):1260-9.
43. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2020 [Internet]. 2019. Disponible sur: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index](https://www.whocc.no/atc_ddd_index)
44. Rigg KK, March SJ, Inciardi JA. Prescription Drug Abuse & Diversion: Role of the Pain Clinic. *Journal of Drug Issues.* juill 2010;40(3):681-701.
45. EPI-PHARE. Covid-19 : usage des médicaments de ville en France [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/covid-19-usage-des-medicaments-rapport5/>

46. Frauger E, Pauly V, Natali F, Pradel V, Reggio P, Coudert H, Thirion X, **Micallef J**. Patterns of Methylphenidate Use and Assessment of its Abuse and Diversion in Two French Administrative Areas Using a Proxy of Deviant Behaviour Determined from a Reimbursement Database: Main Trends from 2005 to 2008. *CNS Drugs*. mai 2011;25(5):415-24.
47. Frauger E, Pauly V, Thirion X, Natali F, Pradel V, Reggio P, Rouby F, Coudert H, **Micallef J**. Estimation of clonazepam abuse liability: a new method using a reimbursed drug database: *International Clinical Psychopharmacology*. nov 2009;24(6):318-24.
48. Frauger E, Pradel V, Natali F, Thirion X, Reggio P, **Micallef J**. Détournement d'usage du clonazépam (Rivotril®) : tendances récentes. *Therapies*. janv 2006;61(1):49-55.
49. Frauger E, Thirion X, Chanut C, Natali F, Debruyne D, Saillard C, Pradel V, Reggio P, **Micallef J**. Détournement d'usage du trihexyphénidyle (Artane®, Parkinane®) : tendances récentes. *Therapies*. nov 2003;58(6):541-7.
50. Bonin-Guillaume S, Martin G, Zafack J, Gentile G, Allaria-Lapierre V, Sciortino V, Thirion X, **Micallef J**. Consommation d'antipsychotiques chez les sujets atteints de maladie d'Alzheimer et maladies apparentées de la cohorte PACA-Alz 2010. *Therapies*. mai 2014;69(3):213-22.
51. Donnet A, Braunstein D, Pradel V, Sciortino V, Allaria-Lapierre V, **Micallef J**, Lanteri-Minet M. Ergot Use and Overuse: A Pharmacoepidemiology Retrospective Cohort Study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. mars 2016;56(3):547-54.
52. Braunstein D, Donnet A, Pradel V, Sciortino V, Allaria-Lapierre V, Lanteri-Minet M, **Micallef J**. Triptans use and overuse: A pharmacoepidemiology study from the French health insurance system database covering 4.1 million people. *Cephalalgia*. nov 2015;35(13):1172-80.
53. Palmaro A, Dupouy J, **Lapeyre-Mestre M**. Benzodiazepines and risk of death: Results from two large cohort studies in France and UK. *European Neuropsychopharmacology*. oct 2015;25(10):1566-77.
54. Poncet M, Gardette V, Couret A, Renoux A, **Lapeyre-Mestre M**, Gallini A. Benzodiazepine exposure in subjects with incident Alzheimer's disease and related syndromes in France: a longitudinal study 2011–2017. *International Clinical Psychopharmacology*. sept 2020;35(5):270-8.
55. Couret A, Gallini A, Poncet M, Renoux A, **Lapeyre-Mestre M**, Gardette V. Benzodiazepine Dispensing to Persons With Dementia in France, 2011-2016: A Nationwide Study. *Journal of the American Medical Directors Association*. juin 2020;21(6):830-6.
56. Moulis G, Palmaro A, Montastruc J-L, Godeau B, **Lapeyre-Mestre M**, Sailler L. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. *Blood*. 20 nov 2014;124(22):3308-15.
57. Moulis G, **Lapeyre-Mestre M**, Palmaro A, Sailler L. Infections in non-splenectomized persistent or chronic primary immune thrombocytopenia adults: risk factors and vaccination effect. *J Thromb Haemost*. avr 2017;15(4):785-91.

## 10 ANNEXE 2 : QUALIFICATION, ROLE ET IMPLICATION DES PARTICIPANTS

Unité du coordonnateur

NOM	Prénom	Fonction actuelle	Discipline	Implication dans le projet en % de son temps	Rôle & responsabilité dans le projet
Micallef	Joëlle	PU-PH	Pharmacologie	7%	Coordonnateur
Soeiro	Thomas	PA	Pharmacologie	7%	Pilotage du traitement des données Membre du comité de pilotage et du comité scientifique
Mezaache	Salim	PA	Pharmacologie	5%	Pilotage rédaction des protocoles d'extraction des cohortes Membre du comité de pilotage et du comité scientifique
A recruter		Ingénieur biostatisticien	Biostatistiques	100%	Traitement des données SNDS

Unité Partenaire n°1

NOM	Prénom	Fonction actuelle	Discipline	Implication dans le projet en % de son temps	Rôle & responsabilité dans le projet
Lapeyre-Mestre	Maryse	MCU-PH	Pharmacologie	6%	Responsable scientifique et techniques de l'équipe 1 Membre du comité de pilotage et du comité scientifique Pilotage du traitement des données
Jouanjus	Emilie	MCF-PA	Pharmacologie	5%	Référent gabapentinoïdes Membre du comité de pilotage et du comité scientifique

**APPEL A PROJETS 2021 : ÉTUDES DE PHARMACO-EPIDEMIOLOGIE**

Roussin	Anne	PU-PH	Pharmacologie	5%	Référent tramadol Membre du comité de pilotage et du comité scientifique
Ponté	Camille	PA	Pharmacologie	5%	Référent oxycodone Membre du comité de pilotage et du comité scientifique
A recruter		Ingénieur biostatisticien	Biostatistiques	100%	Traitement des données SNDS

## 11 ANNEXE 3 : CURRICULUM VITAE

### 11.1 COORDONNATEUR

NOM	Prénom	Date de naissance
MICALLEF	Joëlle	16/11/1969
<b>Situation actuelle</b>		
PU-PH		
<b>Cursus et situations passées</b>		
<p>Expertises et autres activités</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Directrice du Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance, PACA Corse (depuis 2010)</li> <li>• Directrice du Centre Régional de Pharmacovigilance Marseille provence Corse (depuis 2015)</li> <li>• Présidente de l'Association Française des centres d'Addictovigilance</li> <li>• Coordinatrice nationale du dispositif de surveillance OPPIDUM (Observation des Produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse)</li> <li>• Vice-Présidente du Collège National de Pharmacologie Médicale</li> <li>• Membre du Conseil Scientifique de la Société Française de Pharmacologie et de Therapeutique</li> <li>• Membre du CSP-Stupéfiants, Psychotropes et Addictions, ANSM depuis 2019</li> <li>• Expertise nationale auprès de l'ANSM sur le versant Addictovigilance en tant que rapporteur (méthadone, kétamine, eskétamine notamment), en tant que relecteur (buprénorphine, pregabaline)</li> <li>• Expertise nationale auprès de l'ANSM sur le versant pharmacovigilance en tant que rapporteur (Vaccin tozinaméran, AINS, aripiprazole, ...), en tant que relecteur (kétamine, cannabidiol, ...)</li> <li>• Expertise AO régionaux, PHRC nationaux, ANR, évaluation HCERES</li> <li>• Encadrements de Thèses d'Université et Masters : 20</li> <li>• Jury de Thèse d'Université et HDR : 30</li> </ul> <p>Cursus hospitalo-universitaire</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2011-2013 : Post-doctorat (INSERM UMR 1027, Equipe Evaluation de l'utilisation et du risque médicamenteux, Toulouse)</li> <li>• 2004 : HDR</li> <li>• 2001 : Habilitation pédagogique</li> <li>• 2002 : Doctorat de Neurosciences</li> <li>• 2002 : DIU de Pharmacoépidémiologie &amp; Pharmacovigilance</li> <li>• 1999 : Doctorat de Médecine</li> <li>• 1999 : DES de Santé Publique et Médecine sociale</li> <li>• 1998 : DEA Méthodes d'Analyses des Systèmes de Santé</li> <li>• 1996 : MSBM en Pharmacologie</li> </ul>		
<b>Données bibliographiques</b>		
Nb de publications	h-index	Nb de brevets
203	33	0

**5 publications les plus significatives des cinq dernières années**

1. Soeiro T, Pradel V, Lapeyre-Mestre M, **Micallef J**. Evolution of doctor shopping for oxycodone in the 67 million inhabitants in France as a proxy for potential misuse or abuse. *Pain*. 2021 Mar 1;162(3):770-777.
2. **Micallef J**, Jouanjus É, Mallaret M, Lapeyre Mestre M. Safety signal detection by the French Addictovigilance Network: Innovative methods of investigation, examples and usefulness for public health. *Therapie*. 2019 Dec;74(6):579-590.
3. Ponté C, Lepelley M, Boucherie Q, Mallaret M, Lapeyre Mestre M, Pradel V, **Micallef J**. Doctor shopping of opioid analgesics relative to benzodiazepines: A pharmacoepidemiological study among 11.7 million inhabitants in the French countries. *Drug Alcohol Depend*. 2018 Jun 1;187:88-94
4. Pauly V, Frauger E, Lepelley M, Mallaret M, Boucherie Q, **Micallef J**. Patterns and profiles of methylphenidate use both in children and adults. *Br J Clin Pharmacol*. 2018 Jun;84(6):1215-1227.
5. Boucherie Q, Pauly V, Frauger E, Thirion X, Pradel V, **Micallef J**. Use of a multi-state model in a claims database: illustration with methadone. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015 Sep;24(9):991-8.

**Prix**

-

**11.2 RESPONSABLE SCIENTIFIQUE AU SEIN DE L'UNITE PARTENAIRE 1 / PARTNER 1**

NOM	Prénom	Date de naissance
LAPEYRE-MESTRE	Maryse	09/12/1960
<b>Situation actuelle</b>		
MCU-PH		
<b>Cursus et situations passées</b>		
Activité hospitalo-universitaire <ul style="list-style-type: none"> <li>• Depuis 2015 : Responsable axe « Pharmacoépidémiologie » au sein du CIC-1436 plurithématique de Toulouse, CHU de Toulouse – Equipe d'Accueil Doctorale PEPSS (Pharmacologie en Population, cohorteS biobanqueS) Université de Toulouse</li> <li>• Depuis 2003 : Directeur du Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance de Toulouse</li> <li>• Depuis 1998 : MCU-PH, enseignant chercheur pharmacologie, praticien hospitalier, UT3 et CHU de Toulouse</li> <li>• 1997 : Habilitation à Diriger des Recherches, Université Paul Sabatier, Toulouse III (Pr R Salamon)</li> <li>• 1996 : Diplôme d'Études Approfondies, Épidémiologie et Intervention en Santé Publique, Université de Bordeaux II</li> <li>• 1991 : Doctorat d'État en Médecine, Diplôme d'Études Spécialisées de Santé communautaire et de Médecine sociale, Université Paul Sabatier, Toulouse III, Doctorat Université de Toulouse</li> </ul> Autres activités et expertises <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluation de programmes de recherche dans le cadre des appels d'offre du PHRC national, InCa et ANR, ... et internationaux (IMI, RQRM, FNR Belgique ; Swiss National Science Fondation)</li> <li>• Membre de la société française de pharmacologie et de thérapeutique</li> <li>• Membre de la British Pharmacology Society</li> <li>• Membre d'International Society on Pharmacoepidemiology</li> </ul>		

- Vice-présidente de l'Association des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (AF-CEIP)
- Chevalier de l'Ordre des Palmes Académiques (2016)
- Membre élue (2019) du CNU de Pharmacologie fondamentale et clinique
- Membre élue (2019) du Conseil de la Formation et de la Vie Etudiante de l'Université Paul Sabatier Toulouse 3

Activités nationales d'expertise auprès de l'ANSM

- Comité scientifique permanent sur les stupéfiants, psychotropes et médicaments de l'addiction (2019- )
- Comité scientifique permanent d'interface avec la toxicovigilance (2019-)

Activités internationales

- Expertise auprès de l'EMCDDA (<http://www.emcdda.europa.eu/>)
- Activité de relecture pour de nombreuses revues (Lancet, Drug Safety, British Journal of Clinical Pharmacology, Clinical Pharmacology and Therapeutics, CNS Drugs, European Journal of Clinical Pharmacology, ...)
- Membre du comité éditorial de la revue British Journal of Clinical Pharmacology et de la revue Therapies

**Données bibliographiques**

Nb de publications	h-index	Nb de brevets
375	41 (WOS)	0

**5 publications les plus significatives des cinq dernières années**

1. Dupouy J, Palmaro A, Fatséas M, Auriacombe M, Micallef J, Oustric S, **Lapeyre-Mestre M**. Mortality Associated With Time in and Out of Buprenorphine Treatment in French Office-Based General Practice: A 7-Year Cohort Study. *Ann Fam Med*. 2017 Jul;15(4):355-358. doi: 10.1370/afm.2098. PMID: 28694272; PMCID: PMC5505455.
2. Jouanjus E, Guernec G, **Lapeyre-Mestre M**; French Addictovigilance Network. Medical prescriptions falsified by the patients: a 12-year national monitoring to assess prescription drug diversion. *Fundam Clin Pharmacol*. 2018 Jun;32(3):306-322. doi: 10.1111/fcp.12356. Epub 2018 Apr 2. PMID: 29436015.
3. Driot D, Jouanjus E, Oustric S, Dupouy J, **Lapeyre-Mestre M**. Patterns of gabapentin and pregabalin use and misuse: Results of a population-based cohort study in France. *Br J Clin Pharmacol*. 2019 Jun;85(6):1260-1269. doi: 10.1111/bcp.13892. Epub 2019 Mar 28. PMID: 30737829; PMCID: PMC6533441.
4. Dupouy J, Maumus-Robert S, Mansiaux Y, Pariente A, **Lapeyre-Mestre M**. Primary Care of Opioid use Disorder: The End of "the French Model"? *Eur Addict Res*. 2020;26(6):346-354. doi: 10.1159/000506630. Epub 2020 Mar 10. PMID: 32155620.
5. Couret A, Gallini A, Poncet M, Renoux A, **Lapeyre-Mestre M**, Gardette V. Benzodiazepine Dispensing to Persons With Dementia in France, 2011-2016: A Nationwide Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2020 Jun;21(6):830-836. doi: 10.1016/j.jamda.2020.02.019. Epub 2020 Apr 13. PMID: 32299715.

**Prix**

-