

Utilisation de données de délivrance de médicaments pour la prévision des incidences de syndromes grippaux et la détection des épidémies de gastroentérites

Partenariat de recherche entre l'UMR S 1136 / réseau Sentinelles et IQVIA

Depuis 1999, le réseau Sentinelles (IPLESP, UMR S 1136 Inserm Sorbonne Université) et la société IQVIA (ex IMS-Health France) entretiennent un partenariat de recherche non financier. Ce partenariat vise à développer des méthodes permettant l'utilisation des données produites par la société IQVIA pour la santé publique, notamment la surveillance des maladies.

Le partenariat a été initié autour des données de délivrance de médicaments collectées par IQVIA auprès d'un échantillon représentatif de 14 000 pharmacies françaises (60%). Les données sont transmises à l'IPLESP par IQVIA chaque lundi matin et correspondent à la consommation en pharmacies de la semaine précédente. Ces données ont notamment permis la réalisation de plusieurs projets de recherche détaillés ci-dessous.

Prédiction de l'évolution des incidences des syndromes grippaux

Ce projet avait pour objectif d'évaluer un modèle mathématique permettant de prédire l'évolution des incidences de syndromes grippaux surveillés par le réseau Sentinelles, à l'aide de données de vente de médicaments.

L'idée partait du constat de l'utilisation croissante de données non médicales pour la surveillance sanitaire, notamment des maladies infectieuses comme la grippe (déjà disponibles par ailleurs pour un autre usage). De plus, face à un syndrome grippal, il était déjà observé que la population avait recours dans une certaine mesure à l'auto-médication. Une des hypothèses était que certains types de médicaments pouvaient être utilisés avant d'aller voir un médecin (par exemple les médicaments contre la fièvre) et que les volumes de délivrance par les pharmacies de ces médicaments pourraient précéder ce que l'on observe en suivant les diagnostics effectués par les médecins généralistes (du fait du délai entre le constat de sa maladie par un individu et la notification qu'en fera le médecin au réseau Sentinelles).

Le modèle proposé repose sur une liste de classes de médicaments établie par des experts. Ces médicaments sont souvent prescrits ou consommés pour un syndrome grippal (bénin ou compliqué). Cette liste est présentée sur la Figure 1. Les volumes de délivrance hebdomadaires de ces classes de médicaments ont été corrélés avec les données d'incidence de syndromes grippaux estimées par le réseau Sentinelles, en acceptant un délai entre les deux séries de données. La Figure 2 présente la valeur des corrélations entre l'incidence des syndromes grippaux et le volume de délivrance de chaque classe de médicaments (code ATC4 EmphRA). Pour la majorité des classes, la valeur de la corrélation est maximale lorsque l'incidence est retardée d'une semaine. C'est-à-dire que les données de délivrance de médicaments pourraient être en avance d'une semaine sur les données d'incidence. Ce constat a permis de développer un modèle de prédiction des incidences à partir des données de délivrance de médicaments.

Table 1. Classes of drugs likely to be prescribed or purchased for influenza-like illnesses

Medication
Cephalosporin*†
Cough suppressant with another medication*†
Cough suppressant with bronchial-pulmonary antimicrobial drug*†
Expectorant*†
Topical nose cream*†
General rhinosinusitis preparation*
Macrolide*
Nasal decongestant*
Nonnarcotic analgesic*
Other antimicrobial agent*
Penicillin*
Rhinocorticoids without antiinflammatory agent*
Tetracycline in association with another medication*
Vitamin C only*
Pharyngeal antiinflammatory decongestant
Antiviral except anti-HIV
Cough suppressant only
Nasal antiinflammatory except corticoids
Vitamin C in association with another medication

*Significant ($p < 0.05$) medication classes that were included in the 1-, 2-, and 3-week-ahead national predictive models.
†Medication classes included in >50% of regional predictive models.

Figure 1. Liste de classes de médicaments couramment utilisés dans le cadre d'un syndrome grippal

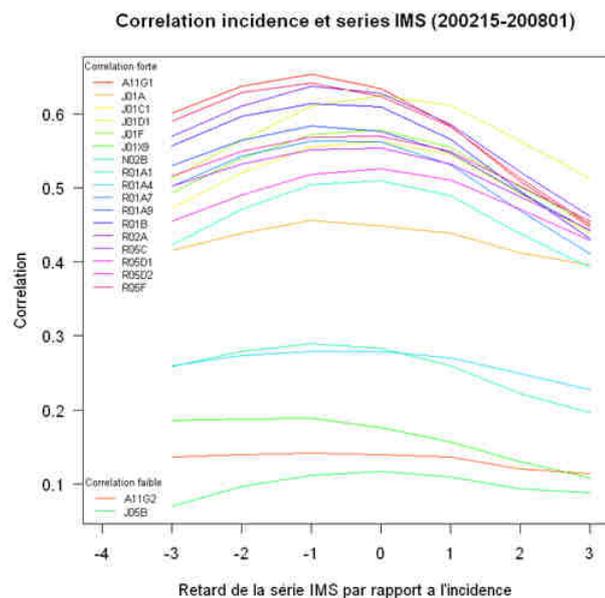


Figure 2. Corrélation entre l'incidence des syndromes grippaux en France métropolitaine (réseau Sentinelles) et les volumes de délivrance de médicaments pour 19 classes (ATC Ephmra, source IQVIA).

Un modèle de régression de Poisson est utilisé afin de prédire les incidences des semaines suivantes. Le modèle est calibré à partir des données observées dans le passé. Ce modèle comprend :

- l'incidence de la semaine en cours $Y(t)$, afin de prendre en compte l'auto-corrélation de la série
- les volumes de délivrance des classes de médicaments sélectionnées pour la semaine en cours $V_i(t)$ (où i est compris entre 1 et 19)

- des termes périodiques (sinus et cosinus) afin de prendre en compte la périodicité de la série (annuelle)

Le modèle de prédiction pour la semaine t+1, réalisé lors de la semaine t est de la forme suivante :

$$\log(Y(t+1)) = \alpha + \beta \cdot Y(t) + \sum_i \gamma_i \cdot V_i(t) + \delta_1 \cos\left(\frac{2\pi t}{52}\right) + \delta_2 \sin\left(\frac{2\pi t}{52}\right) + \varepsilon(t)$$

Où Y(t+1) est l'incidence des syndromes grippaux pour la semaine t+1 (à prédire).

Une procédure pas à pas descendante permet de sélectionner le meilleur modèle par retrait des classes de médicaments non significatives. Trois modèles différents sont calibrés pour les prédictions des trois semaines suivantes (modèles indépendants). La figure 3 présente les résultats de ces prédictions pour quatre épidémies de grippe entre 2009 et 2012.

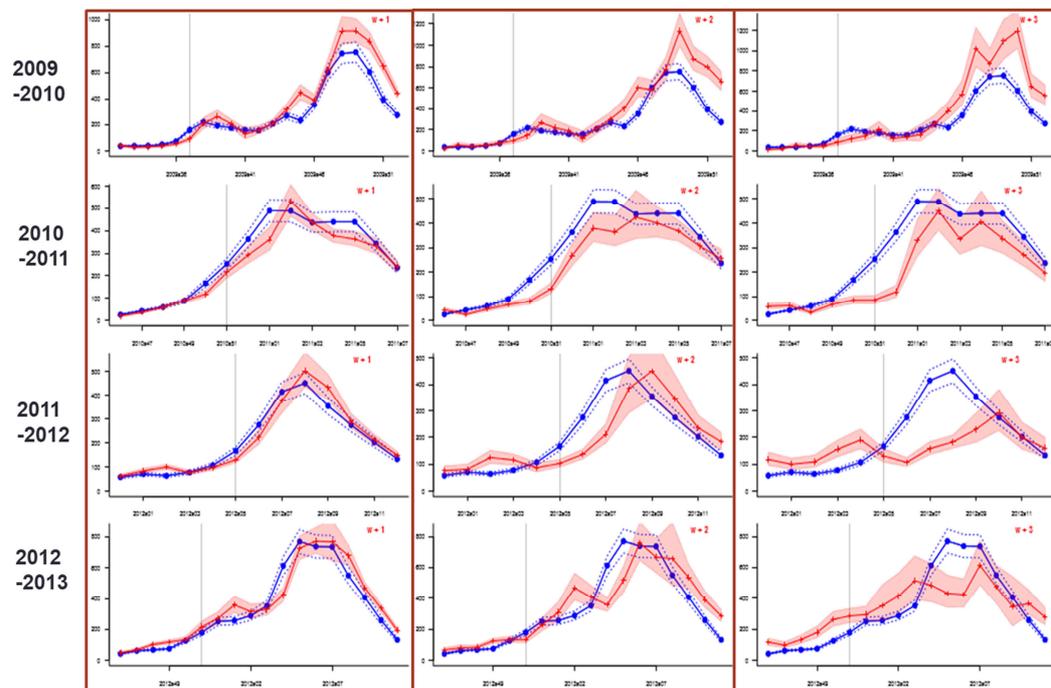


Figure 3. Prédiction des incidences de syndromes grippaux à partir d'un modèle utilisant des données de délivrance de médicaments, Réseau Sentinelles, 2009-2013

Les courbes rouges représentent les prédictions des modèles. Les courbes bleues représentent les données d'incidence de syndromes grippaux estimées par le réseau Sentinelles.

Ce projet a été publié dans le journal Emerging Infectious Disease en 2006 : [Vergu E, Grais RF, Sarter H, Fagot JP, Lambert B, Valleron AJ, Flahault A. Medication sales and syndromic surveillance, France. Emerg Infect Dis. 2006 ; 2006;12\(3\):416-21.](#)

Détection des épidémies de gastro-entérites par les ventes de médicaments

Pour les gastro-entérites, nous avons opté pour une autre approche. D'une part, la liste des classes de médicaments n'a pas été déterminée par une liste d'experts mais par une exploration systématique de toutes les données disponibles et d'autre part, seule la détection des épidémies est envisagée. En effet, les corrélations entre les séries de délivrance de médicaments et la série des incidences de diarrhées aiguës n'ont pas montré de décalage dans le temps permettant la prédiction.

Le panier des classes de médicaments a été déterminé en utilisant une méthode de regroupement hiérarchique. Les classes de médicaments sont placées sur les branches d'un "arbre" en fonction de leurs proximités respectives (déterminées par la corrélation entre chaque série de données). La série d'incidence des diarrhées aiguës du réseau Sentinelles est également placée sur cet arbre. Les classes de médicaments utilisées pour la détection des épidémies de gastro-entérites sont celles des branches les plus proches de celle où est placée l'incidence des diarrhées aiguës. L'arbre complet et la visualisation des séries des classes de médicaments sont présentés sur la Figure 4.

Cette classification ascendante hiérarchique a permis d'identifier 4 classes de médicaments proches de la série des incidences des diarrhées aiguës. Les classes sélectionnées sont les suivantes (classification Ephemra) :

- A07B : Adsorbants intestinaux
- A04A9 : Autres antiémétiques et anti-nauséux
- A07H : Inhibiteurs du transit intestinal
- A07X : Autres antidiarrhéiques

Les données hebdomadaires de délivrance de chacune de ces 4 classes de médicaments sont ensuite utilisées pour produire une alerte en utilisant la méthode du [CuSUM](#). La paramétrisation de cette méthode a été réalisée en prenant comme référence les dates d'épidémies publiées par le réseau Sentinelles. Les métriques d'évaluation utilisées comprenaient : sensibilité, spécificité, délai de détection combiné dans une mesure globale AUWROC (aire sous la courbe ROC pondérée). Une épidémie est dite détectée une semaine donnée par cette méthode si 3 classes de médicaments produisent une alerte. La Figure 5 représente les incidences des diarrhées aiguës (ligne noire) et les épidémies détectées par le réseau Sentinelles (rectangle hachuré). Les alertes produites chaque semaine, pour chaque classe de médicaments sont représentées par des rectangles noirs.

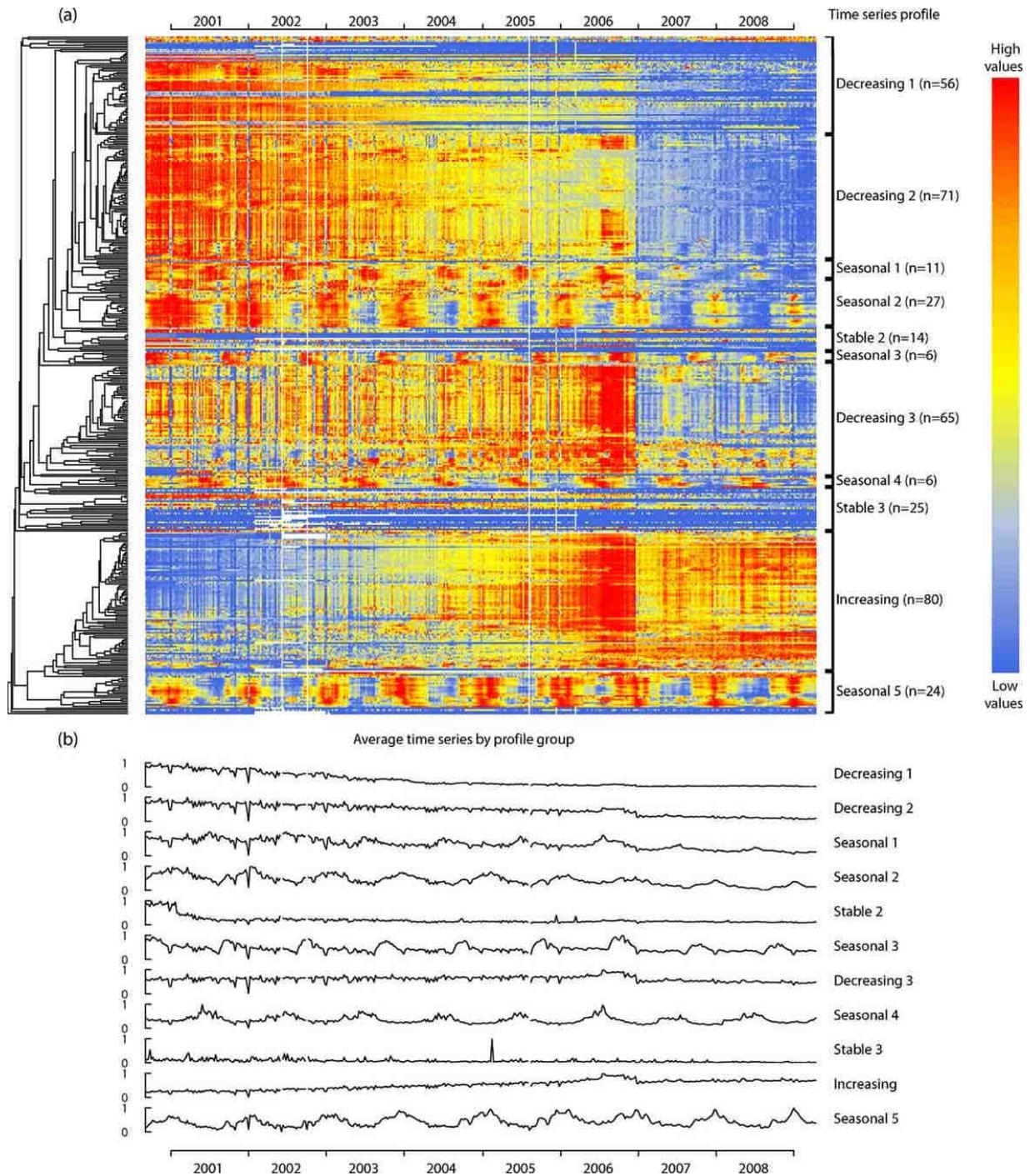


Figure 4. Séries des ventes de classes de médicaments et taux d'incidence des diarrhées aiguës entre les semaines 200s36 et 2009s16. Chaque ligne représente le niveau de délivrance d'une classe de médicaments avec un code de couleur. L'une des lignes correspond à la série chronologique de l'incidence. Les valeurs faibles sont en bleu, les valeurs élevées en rouge et les valeurs manquantes en blanc. Chaque série temporelle a été normalisée entre 0 et 1. L'ordre vertical des séries temporelles est le résultat d'un regroupement hiérarchique selon la similarité des profils temporels. Les grappes sont également mises en évidence sur le côté droit avec un nom choisi pour refléter le comportement moyen dans la grappe et le nombre de séries. b) Un profil temporel moyen est indiqué ci-après pour chaque grappe de séries.

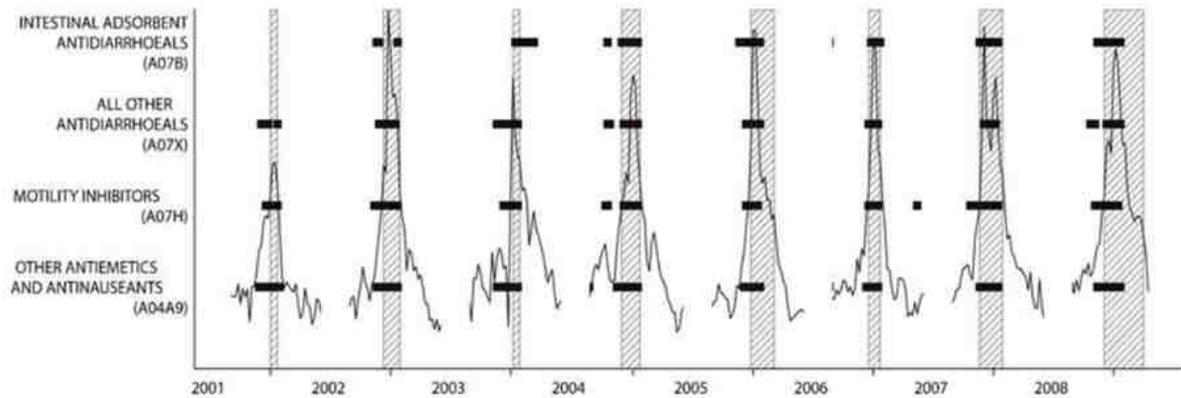


Figure 5. Les rectangles noirs représente les alertes émises chaque semaine la statistique CUSUM dépasse son seuil de détection, pour une spécificité fixe de 95%, pour chaque classe thérapeutique sélectionnée.. Courbe noire : taux d'incidence des diarrhées aiguës (réseau Sentinelles). Les périodes épidémiques officielles, telles que définies par le réseau Sentinelles, sont en gris. Les périodes estivales sont laissées en blanc, car elles sont exclues de l'évaluation.

Ce projet a été publié dans *Pharmacoepidemiology and drug safety* en 2010 : [Pelat C, Boëlle PY, Turbelin C, Lambert B, Valleron AJ. A method for selecting and monitoring medication sales for surveillance of gastroenteritis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010. 19\(10\):1009-18](#)