

Projet PSYHAMM

Usage des médicaments psychiatriques
hors autorisation de mise sur le marché

Séminaire CISMef, 04 février 2020

Jean Charlet^{1,2}, Ilan Zana^{2,3}, Julien Grosjean^{2,4}

Avec C. Duclos, C. Letord, E. Advenier-Iakovlev, S.J. Darmoni

¹AP-HP/DRCI, Paris, France

²Sorbonne Université, INSERM, Univ. Paris 13, LIMICS, Paris

³Univ. de Paris, Paris

⁴D2IM, CHU Rouen, Rouen

Fiche signalétique



- Début au 01 février 2019, fin, 30 mois après, au 31 juillet 2021
- Pilotage LIMICS : Jean Charlet & Stefan Darmoni. Responsable CHSA : Emmanuelle Advenier-Iakovlev
- 214 920€ d'aides : 105 840€ LIMICS, 109 080€ CHSA

Attendus du projet

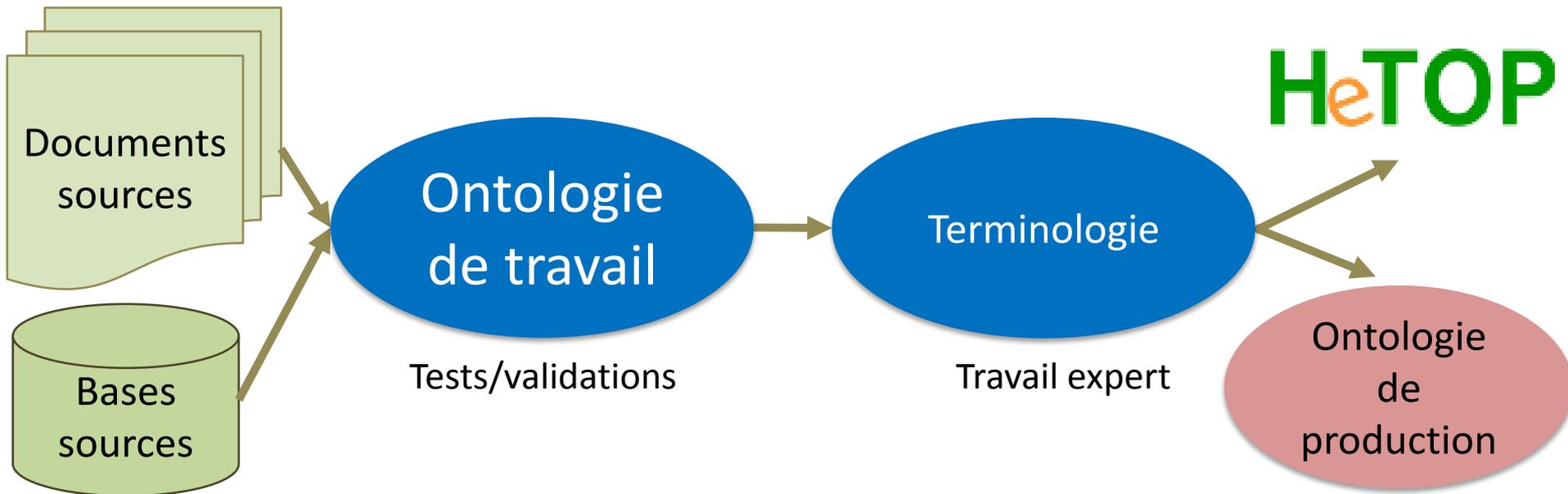
- Constitution d'échantillons de patients au sein des services de soin du CHSA permettant le repérage et l'analyse des utilisations hors AMM de médicaments
- Constitution de ressources sémantiques, une ontologie décrivant les médicaments et leurs AMM, d'un côté, une ontologie des maladies d'un autre côté (en complément d'autres SOC), dans des formats standards (ceux du Web sémantique)

Base de travail informatique

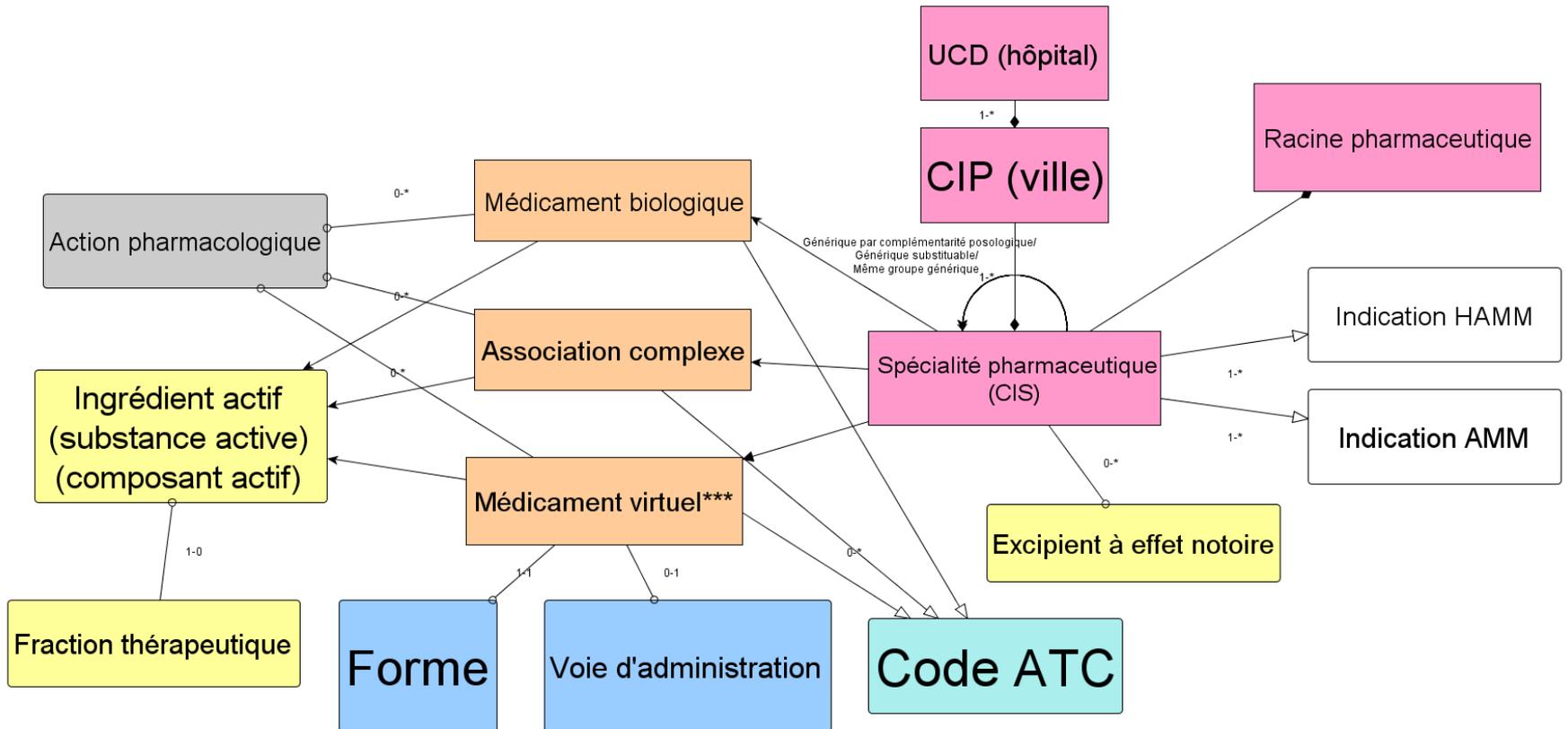
- HeTOP, un moteur de recherche de connaissances médicales qui contient les principales terminologies médicales alignées les unes aux autres
<http://www.hetop.eu/hetop/>
- Un outil d'annotation sémantique pour repérer les couples prescription-maladies des patients : ECMT

Méthodologie

- Récupération et mise à plat des données issues des différentes bases ou classifications
- Création d'une ontologie de travail
- Transformation en terminologie
- Travaux semi-automatiques puis manuels (génération de données)



Modèle du médicament



Résultats – Tests de cohérence

- Bon nombre d'erreurs d'intégrité : 6 554 CIS sans aucun CIP ou encore aucune correspondance ATC pour 509 CIS
- Libellés manquants/erronés
- Codes ATC obsolètes utilisés
- Manque de standardisation des formes/voies

Hypothèse de recherche

- On ne peut pas fouiller bien sans idée préconçue
- On ne peut retrouver que les hors AMM que nous recherchons

⇒

- Premier travail en cours

Puis

- Fouiller en seconde intention sans idées préconçues

1^{re} liste hors AMM (CL)

principe actif	racine ou spécialité	motif de prescription hors amm							
Amisulpride	SOLIAN	Effet psychostimulant dans la dépression sévère sans symptôme psychotique							
Acarbose	GLUCOR ; ACARBOSE	Prévention et traitement du syndrome métabolique sous neuroleptiques							
lorazepam	TEMESTA	dépression, mania, bipolar disorder, obsessive compulsive disorder							
Metformine	GLUCOPHAGE ; STAGID	Prévention et traitement du syndrome métabolique sous neuroleptiques							
baclofène	LIORESAL 10 mg, comprimé sécable	troubles du comportement alimentaire et dans la prise en charge de régimes amaigrissants							
Clozapine	LEPONEX	Anti-impulsif chez le patient borderline ; Troubles du comportement dans l'autisme							
Cyamémazine	TERCIAN	Traitement de l'insomnie ; Troubles du comportement dans le retard mental et l'autisme ; Troubles du comportement liés à l'alcoolisme							
propranolol	PROPRANOLOL	akathisie							
propranolol	PROPRANOLOL	anxiété, troubles anxieux, troubles paniques, troubles de stress post-traumatique, agoraphobie, troubles phobiques, phobie sociale							
propranolol	PROPRANOLOL	schizophrénie							
propranolol	PROPRANOLOL	agressivité							
propranolol	PROPRANOLOL	Asthénie neurocirculatoire							
propranolol	PROPRANOLOL	Troubles liés à la cocaïne							
propranolol	PROPRANOLOL	sevrage alcoolique							
propranolol	PROPRANOLOL	polydipsie psychogène							
Halopéridol	HALDOL	Troubles du comportement dans l'autisme ; Troubles du comportement dans la démence							
clonazépam	RIVOTRIL	dépression, Schizophrénie, troubles maniaques, troubles bipolaires, troubles maniaques, trouble obsessionnel compulsif							
clonazépam	RIVOTRIL	troubles anxieux ; douleur ; troubles de l'endormissement et du maintien du sommeil							
clonazépam	RIVOTRIL	troubles de stress post-traumatique ; migraines ; trouble dépressif majeur ; Trouble maniaque ; troubles de la personnalité							
Lévomépromazine	NOZINAN	Troubles du comportement dans le retard mental et l'autisme							
naltrexone	REVIA	jeu pathologique							
naltrexone	REVIA	Trouble du spectre autistique							
Loxapine	LOXAPAC	Troubles du comportement dans le retard mental et l'autisme ; Troubles du comportement dans l'alcoolisme ; Troubles du comportement dans la démence d'Alzheimer							
mélatonine	CIRCADIN	troubles bipolaires							
Hydroxyzine	ATARAX	insomnie							
méthylphénidate	CONCERTA, MEDIKINET, METHYLPHENIDATE, QUASYM, RITALINE	trouble autistique							
méthylphénidate	CONCERTA, MEDIKINET, METHYLPHENIDATE, QUASYM, RITALINE	Trouble du spectre autistique							
citalopram	SEROPRAM	Catatonie							

• • •

HeTOP Médicaments... « pour les nuls »

<https://www.hetop.eu/hetop/medicaments>

The screenshot displays the HeTOP Médicaments search interface. The search bar contains 'prozac' and is annotated with 'Search input'. Below the search bar, there are checkboxes for 'Recherche sans troncature (sans wildcard)' and 'Sélection terminologies'. The search results are categorized into 'Meilleurs candidats' and 'Médicaments (7)'. The 'Meilleurs candidats' list includes 'PROZAC [Racine Pharmacologique]' and 'PROZAC 20 mg, gélule [Spécialité pharmaceutique]'. The 'Médicaments (7)' list includes 'PROZAC 20 mg, comprimé dispersible sécable [Spécialité pharmaceutique]' and 'PROZAC 20 mg/5 ml, solution buvable en flacon'. The 'PROZAC (Racine Pharmacologique)' entry is highlighted with a red shield icon and annotated with 'Selected concept'. The 'Active substance' annotation points to the 'Racine générique' field, which contains 'FLUOXÉTINE'. The 'Off-label use' annotation points to the 'Motif de prescription hors AMM (10)' field, which lists various conditions such as 'Anorexie mentale', 'Arrêter de fumer', 'Bouffées de chaleur', 'Cataplexie', 'Énurésie', 'Fibromyalgie', 'Syndrome prémenstruel', 'Trouble du spectre autistique', 'Trouble schizoaffectif', and 'Troubles de stress post-traumatique'. The 'Used for' annotation points to the 'Est indiqué pour (3)' field, which lists 'Boulimie', 'Trouble dépressif majeur', and 'Trouble obsessionnel compulsif'. The 'Related CIS' annotation points to the 'Médicaments (7)' list.

HeTOP Médicaments prozac

Recherche sans troncature (sans wildcard)

Sélection terminologies Ne pas chercher dans les définitions

Vos recherches

7 ressource(s) trouvée(s) en 0,01 s

Meilleurs candidats

- PROZAC [Racine Pharmacologique]
- PROZAC 20 mg, gélule [Spécialité pharmaceutique]
- 3400891376869 [Code UCD]
- PROZAC 20 mg/5 ml, solution buvable en flacon [Spécialité pharmaceutique]
- 3400891623710 [Code UCD]
- PROZAC 20 mg, comprimé dispersible sécable [Spécialité pharmaceutique]
- 3400892219783 [Code UCD]

Médicaments (7)

PROZAC (Racine Pharmacologique)

Description

Code ATC
N06AB03 - fluoxétine

Type de spécialité
Spécialité princeps

Racine générique
FLUOXÉTINE

Composant de médicament
CHLORHYDRATE DE FLUOXÉTINE

Spécialité pharmaceutique (3)
PROZAC 20 mg, comprimé dispersible sécable
PROZAC 20 mg, gélule
PROZAC 20 mg/5 ml, solution buvable en flacon

A pour action pharmacologique (2)
Antidépresseurs de seconde génération
Inhibiteurs de la capture de la sérotonine

Est indiqué pour (3)
Boulimie
Trouble dépressif majeur
Trouble obsessionnel compulsif

Motif de prescription hors AMM (10)
Anorexie mentale
Arrêter de fumer
Bouffées de chaleur
Cataplexie
Énurésie
Fibromyalgie
Syndrome prémenstruel
Trouble du spectre autistique
Trouble schizoaffectif
Troubles de stress post-traumatique

Code CIP (4)
3400933100957
3400933604202
3400934505317
3400956311422

Code UCD (3)
3400891376869
3400891623710
3400892219783

Search input

Selected concept

Active substance

Off-label use

Used for

Related CIS

FLUOXETINE RATIOPHARM 20 mg, gélule	3400892406398
FLUOXETINE RATIOPHARM 20 mg/5 ml, solution buvable	3400892421476 3400892450513
FLUOXETINE SANDOZ 20 mg, comprimé dispersible sécable	3400892570839 3400892575223
FLUOXETINE SANDOZ 20 mg, gélule	3400892579245
FLUOXETINE TEVA 20 mg, comprimé dispersible sécable	3400892599175 3400892599236
FLUOXETINE TEVA 20 mg, gélule	3400892616827
FLUOXETINE TEVA 20 mg/5 ml, solution buvable	3400892618319 3400892639369
FLUOXETINE TEVA SANTE 20 mg, comprimé dispersible sécable	3400892700144 3400892708188
FLUOXETINE ZENTIVA 20 mg, comprimé dispersible sécable	3400892774183 3400892923239
FLUOXETINE ZENTIVA 20 mg, gélule	3400892951492
FLUOXETINE ZYDUS 20 mg, comprimé dispersible sécable	3400892966052 3400893018842
FLUOXETINE ZYDUS 20 mg, gélule	3400893040843 3400893048948
<u>A pour action pharmacologique (2)</u>	3400893059593
Antidépresseurs de seconde génération	3400893117828
Inhibiteurs de la capture de la sérotonine	3400893125571 3400893125632
<u>Est indiqué pour (3)</u>	3400893136348
Boulimie	3400893153437
Trouble dépressif majeur	3400893209479
Trouble obsessionnel compulsif	3400893209530 3400893287590
<u>Motif de prescription hors AMM (10)</u>	3400893439029
Anorexie mentale	3400893521953
Arrêter de fumer	3400893552070
Bouffées de chaleur	3400893612026
Cataplexie	
Énurésie	
Fibromyalgie	
Syndrome prémenstruel	
Trouble du spectre autistique	
Trouble schizoaffectif	
Troubles de stress post-traumatique	

Recherche sans troncature (sans wildcard)
 Ne pas chercher dans les définitions
 Sélection terminologies filtrer les concepts traduits

- Vos recherches
- 13 ressource(s) trouvée(s) en 0.07 s
- Meilleurs candidats**
- fluoxétine [Descripteur MeSH]
 - Prozac [MeSH Concept]
 - PROZAC [Racine Pharmacologique]
 - Fluoxétine [Descripteur TSP]
 - dosage du prozac [Notion SNOMED]
 - PROZAC 20 mg, gélule [Spécialité pharmaceutique]
 - 3400891376869 [Code UCD]
 - Prozac measurement (procedure) [Concept SNOMED CT inactif]
 - PROZAC 20 mg/5 ml, solution buvable en flacon [Spécialité pharmaceutique]
 - 3400891623710 [Code UCD]
- MeSH (2)**
- Médicaments (7)**
- NCIt (1)**
- SNOMED CT (1)**
- SNOMED int. (1)**
- TSP (1)**

PROZAC (Racine P

- Description Hiérarc
- Ajouter une métad
- Type(s) sémantique(s) t
- Métaterme(s) (5)
- Code(s) ATC (1)
- Spécialité(s) pharmaceu
- A pour principe actif (2)
- A pour voie(s) d'adminis
- A pour action(s) pharma
- Est indiqué pour (3)
- motif(s) de prescription f
- anorexie mentale/traitem
- Arrêter de fumer
- bouffées de chaleur/trait
- cataplexie/traitement méd
- énurésie/traitement médic
- fibromyalgie/traitement m
- syndrome prémenstruel
- Trouble du spectre autistique/traitement médicamenteux
- Trouble schizoaffectif/traitement médicamenteux
- troubles de stress post-traumatique/traitement médicamenteux
- Alignements manuels CISMef (2)
- Alignements automatiques exacts (par équipe CISMef) (1)
- Correspondances UMLS (même concept) (1)

Commentaires associés à la relation

motif(s) de prescription hors AMM : Arrêter de fumer

Hughes JR, Stead LF, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jan 8;(1):CD000031. doi: 10.1002/14651858.CD000031.pub4. Review. PubMed PMID: 24402784.

Brown RA, Abrantes AM, Strong DR, Niaura R, Kahler CW, Miller IW, Price LH. Efficacy of sequential use of fluoxetine for smoking cessation in elevated depressive symptom smokers. Nicotine Tob Res. 2014 Feb;16(2):197-207. doi: 10.1093/ntr/ntt134. Epub 2013 Sep 20. PubMed PMID: 24057928.

Saules KK, Schuh LM, Arken CL, Reed K, Kilbey MM, Schuster CR. Double-blind placebo-controlled trial of fluoxetine in smoking cessation treatment including nicotine patch and cognitive-behavioral group therapy. Am J Addict. 2004 Oct-Dec;13(5):438-46. PubMed PMID: 15764422.

Cook JW, Spring B, McChargue DE, Borrelli B, Hitsman B, Niaura R, Keuthen NJ, Kristeller J. Influence of fluoxetine on positive and negative affect in a clinic-based smoking cessation trial. Psychopharmacology (Berl). 2004 Apr;173(1-2):153-9. Epub 2004 Jan 15. PubMed PMID: 14727000; PubMed Central PMCID: PMC1847574

Niaura R, Spring B, Borrelli B, Hedeker D, Goldstein MG, Keuthen N, DePue J, Kristeller J, Ockene J, Prochazka A, Chiles JA, Abrams DB. Multicenter trial of fluoxetine as an adjunct to behavioral smoking cessation treatment. J Consult Clin Psychol. 2002 Aug;70(4):887-96. PubMed PMID: 12182272; PubMed Central PMCID: PMC1852538.

Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(1):CD000031. Review. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2003;(2):CD000031. PubMed PMID: 11869562.

Biondai T, Gudmundsson LJ, Tomasson K, Jonsdottir D, Hilmarsdottir H, Kristjansson F, Nilsson F, Bjornsdottir US. The effects of fluoxetine combined with nicotine inhalers in smoking cessation—a randomized trial. Addiction. 1999 Jul;94(7):1007-15. PubMed PMID: 10707439.

Éditer l'annotation.

- teur MeSH/Qualificatif MeSH
- teur MeSH
- teur MeSH/Qualificatif MeSH
- Descripteur MeSH/Qualificatif MeSH
- MeSH Concept/Qualificatif MeSH
- Descripteur MeSH/Qualificatif MeSH

Word Embedding for the French... HeTOP

https://www.hetop.eu/hetop/?la=fr&rr=MSH_D_000068736&oti=all&q=cymbalta#rr=PHA_PS_66852477&oti=all&q=cymbalta

HeTOP français cymbalta J'aide HeTOP

Recherche sans troncature (sans wildcard)
 Ne pas chercher dans les définitions
 Sélection terminologies filtrer les concepts traduits

Vos recherches

9 ressource(s) trouvée(s) en 0,02 s

Meilleurs candidats

- Chlorhydrate de duloxétine [Descripteur MeSH]
- Cymbalta [MeSH Concept]
- CYMBALTA [Racine Pharmacologique]
- chlorhydrate de duloxétine [Concept NCIt]
- **CYMBALTA 30 mg, gélule gastro-résistante [Spécialité pharmaceutique]**
- CYMBALTA 60 mg, gélule gastro-résistante [Spécialité pharmaceutique]
- 3400893008737 [Code UCD]
- 3400893008966 [Code UCD]
- duloxétine [Concept NCIt]

MeSH (2)
Médicaments (5)
NCIt (2)

CYMBALTA 30 mg, gélule gastro-résistante (Spécialité pharmaceutique)

Description Hiérarchies Relations PubMed / Doc'CISMeF Curation

Type(s) sémantique(s) (1)

A pour fraction thérapeutique. (1)

A pour substance active. (1)

Excipient(s) à effet(s) notoire(s) (1)

DCI (1)

Code(s) UCD (1)

Code(s) CIP (2)

Code(s) ATC (1)

Spécialité(s) générique(s) (12)

Racine(s) Pharmaceutique(s) (1)

motif(s) de prescription hors AMM (11)

Est indiqué pour (3)

neuropathies diabétiques/traitement médicamenteux	Descripteur MeSH/Qualificatif MeSH	<input type="button" value="🗨"/>
trouble anxieux généralisé/traitement médicamenteux	Concept NCIt/Qualificatif MeSH	<input type="button" value="🗨"/>
trouble dépressif majeur/traitement médicamenteux	Descripteur MeSH/Qualificatif MeSH	<input type="button" value="🗨"/>

Alignements manuels CISMeF (1)

Alignements manuels NTBT (CISMeF) (1)

Correspondances UMLS (même concept) (1)

© Copyright 2010-2020 CHU de Rouen

Recherche sans troncature (sans wildcard)
 Ne pas chercher dans les définitions

Sélection terminologies filtrer les concepts traduits

Vos recherches

9 ressource(s) trouvée(s) en 0,02 s

- Meilleurs candidats**
 - Chlorhydrate de duloxétine [Descripteur MeSH]
 - Cymbalta [MeSH Concept]
 - CYMBALTA [Racine Pharmacologique]
 - chlorhydrate de duloxétine [Concept NCI]
 - CYMBALTA 30 mg, gélule gastro-résistante [Spécialité pharmaceutique]
 - CYMBALTA 60 mg, gélule gastro-résistante [Spécialité pharmaceutique]
 - 3400893008737 [Code UCD]
 - 3400893008966 [Code UCD]
 - duloxétine [Concept NCI]
- MeSH (2)**
- Médicaments (5)**
- NCIt (2)**

CYMBALTA 30 mg

Description Hiérarchies Relations PubMed / DocCISMeF Curation

[Ajouter une métadonnée](#) **Intra-terminologiques** **Inter-terminologiques**

Type(s) sémantique(s) (1)
A pour fraction thérapeutique. (1)
A pour substance active. (1)
Excipient(s) à effet(s) notoire(s) (1)
DCI (1)
Code(s) UCD (1)
Code(s) CIP (2)
Code(s) ATC (1)
Spécialité(s) générique(s) (12)
Racine(s) Pharmaceutique(s) (1)
motif(s) de prescription hors AMM (11)
Est indiqué pour (3)
neuropathies diabétiques/traitement médicamenteux
trouble anxieux généralisé/traitement médicamenteux
trouble dépressif majeur/traitement médicamenteux
Alignements manuels CISMeF (1)
Alignements manuels NTBT (CISMeF) (1)
Correspondances UMLS (même concept) (1)

Commentaires associés à la relation

Est indiqué pour : neuropathies diabétiques/traitement médicamenteux

120 mg/j18 ans

[Éditer l'annotation.](#)

- Recherche sans troncature (sans wildcard)
- Ne pas chercher dans les définitions
- Sélection terminologies filtrer les concepts traduits

Vos recherches

9 ressource(s) trouvée(s) en 0,02 s

- Meilleurs candidats**
 - Chlorhydrate de duloxétine [Descripteur MeSH]
 - Cymbalta [MeSH Concept]
 - CYMBALTA [Racine Pharmacologique]
 - chlorhydrate de duloxétine [Concept NCI]
 - CYMBALTA 30 mg, gélule gastro-résistante [Spécialité pharmaceutique]
 - CYMBALTA 60 mg, gélule gastro-résistante [Spécialité pharmaceutique]
 - 3400893008737 [Code UCD]
 - 3400893008966 [Code UCD]
 - duloxétine [Concept NCI]
- MeSH (2)**
- Médicaments (5)**
- NCIt (2)**

CYMBALTA 30 mg

Description Hiérarchie

Ajouter une métadonnée

Type(s) sémantique(s) (1)
A pour fraction thérapeutique. (1)
A pour substance active. (1)
Excipient(s) à effet(s) notoire(s) (1)
DCI (1)
Code(s) UCD (1)
Code(s) CIP (2)
Code(s) ATC (1)
Spécialité(s) générique(s) (12)
Racine(s) Pharmaceutique(s) (1)
motif(s) de prescription hors AMM (11)
Est indiqué pour (3)
neuropathies diabétiques/traitement médicamenteux
trouble anxieux généralisé/traitement médicamenteux
trouble dépressif majeur/traitement médicamenteux
Alignements manuels CISMef (1)
Alignements manuels NTBT (CISMef) (1)
Correspondances UMLS (même concept) (1)

Commentaires associés à la relation

Est indiqué pour : neuropathies diabétiques/traitement médicamenteux

<poso-adult>120 mg/j</poso-adult><poso-child></poso-child><max-duration></max-duration><age-min>18 ans</age-min>

OK

Caractères restants : 1888

Éditer l'annotation.

Etude qualitative

Filière :

Évaluation HeTOP médicaments :

- Évaluation quantitative

Intérêt sur les compétences



Intérêt pédagogique



Simplicité d'affichage des résultats



- Avis sur HeTOP médicaments en comparaison des bases de données sur le médicament (Vidal, Thériaque, CRAT, etc...)

Points positifs	Points Négatifs

- Quel est, selon vous, l'intérêt de cet outil ?

	Intérêt sur les compétences	Intérêt pédagogique	Simplicité d'affichage	Effectifs
Industrie	7.68 ± 0.97	8.38 ± 0.75	7.44 ± 1.44	10
Officine	7.9 ± 1.27	8.03 ± 1.50	6.58 ± 2.98	6
Interna	6.86 ± 1.39	6.59 ± 1.37	6.1 ± 1.57	8
Groupe contrôle	6.93 ± 1.71	6.99 ± 2.52	7.83 ± 2.00	9

Conclusion

- Nouveau modèle formel axé sur l'information structurée
- Méthodologie basée sur une ontologie de travail puis une terminologie pour reformaliser en ontologie
- HeTOP pour administrer/gérer la base de connaissance
- « HeTOP médicament » pour une vue synthétique
- Ressource d'intérêt notamment pour la Recherche d'Information dans les Entrepôts de Données de Santé

Perspectives

- Remonter les erreurs détectées dans les bases sources
- Continuer de standardiser la base
- Continuer d'ajouter des connaissances (indications, effets indésirables, interactions...)
- Déployer/diffuser l'ontologie de façon publique
- Association possible avec ROMEDI (<https://www.romedi.fr/>) développé en 2018