

Table des matières

Tables des illustrations	6
Liste des abréviations	7
Avant-propos	9
Résumé des travaux.....	10
Abstract	12
Introduction	13
A. Rationnel	16
I. Les lymphomes	16
1. Définitions.....	16
2. Epidémiologie des Lymphomes.....	20
3. Facteurs étiologiques, présentation clinique et diagnostic.....	20
4. Pharmacologie des médicaments utilisés dans le traitement des lymphomes ...	21
5. La phase active de traitement des lymphomes.....	31
6. L'essor des thérapies dites « ciblées »	35
II. Les bases de données de l'assurance maladie à des fins de recherche	39
1. Présentation du SNIIRAM	39
2. Vers des applications croissantes de l'utilisation des données du SNIIRAM ...	41
B. Travaux de Thèse	48
Axe 1. Validation de l'utilisation des bases de données medico-administratives pour l'identification des cas incidents de Lymphome	49
Publication n°1	50
Axe 2. Etude de l'exposition médicamenteuse associée au décours de la phase active de traitement d'un Lymphome	69
1. Rationnel	70
2. Objectifs	70
3. Matériel et méthode	70
4. Résultats.....	74

Publication n°2	76
Publication n°3	94
Axe 3. Devenir des consommations médicamenteuses dans la phase de l'après-cancer ...	119
Publication n°4	120
C. Conclusion générale	149
Travaux complémentaires et valorisation des travaux de thèse	152
Références	155
Annexes	168

Tables des illustrations

FIGURES

FIGURE 1(A) STRUCTURE D'UN ANTICORPS MONOCLONAL. (B) TYPE D'ANTICORPS UTILISES EN THERAPEUTIQUE EN FONCTION DE LEUR ORIGINE AVEC LES SOUS SEGMENTS CLES PERMETTANT DE LES RECONNAITRE.	23
FIGURE 2 : PRESENTATION DES DIFFERENTES CLASSIFICATIONS UTILISEES POUR LA STADIFICATION DES LYMPHOMES	32
FIGURE 3 : (A) EVOLUTION DE L'INCIDENCE ENTRE 1975 ET 2014 POUR LES LNH ET LES LH. (B) EVOLUTION DE LA SURVIE RELATIVE A 5 ANS ENTRE 1975 ET 2009 POUR LES LNH ET LES LH (STATISTIQUES EN LIGNES SEER)	37
FIGURE 4 : ESTIMATION DES PARAMETRES DE PERFORMANCE DE DETECTION. <i>SE</i> = <i>SENSIBILITE</i> ; <i>SPE</i> = <i>SPECIFICITE</i> ; <i>VPP</i> = <i>VALEUR PREDICTIVE POSITIVE</i> ; <i>VPN</i> = <i>VALEUR PREDICTIVE NEGATIVE</i>	54
FIGURE 5 : SCHEMA NEW-USER DESIGN DES PUBLICATIONS N°2 ET N°3	73
FIGURE 6 : SCHEMA D'INCLUSION DES PATIENTS POUR LES PUBLICATIONS N°1 ET N°2	75

TABLEAUX

TABLEAU 1 : DESCRIPTION DES PRINCIPAUX SOUS TYPES DE LNH	18
TABLEAU 2: PROTOCOLES DE CHIMIOOTHERAPIE UTILISES DANS LE TRAITEMENT DES LYMPHOMES DE HODGKIN	25
TABLEAU 3: PROTOCOLES DE CHIMIOOTHERAPIE UTILISES DANS LE TRAITEMENT DES LYMPHOMES NON-HODGKINIENS	27
TABLEAU 4 : PRESENTATION DES INDEX UTILISES POUR LES FACTEURS PRONOSTIQUES POUR LES PRINCIPAUX TYPES DE LYMPHOME	33
TABLEAU 5 : DIAGNOSES CODES USED FOR PATIENTS' SELECTION IN THE EGB (ICD-10 ¹)	123

ANNEXES

ANNEXES 1: PALMARO A, GAUTHIER M, CONTE C, GROSCLAUDE P, DESPAS F, LAPEYRE-MESTRE M. IDENTIFYING MULTIPLE MYELOMA PATIENTS USING DATA FROM THE FRENCH HEALTH INSURANCE DATABASES: VALIDATION USING A CANCER REGISTRY. MEDICINE (BALTIMORE). MARS 2017;96(12):E6189	169
ANNEXES 2: MICHAEL MOUNIÉ, NADÈGE COSTA, CÉCILE CONTE, DOMINIQUE PÉTIOT, DIDIER FABRE, FABIEN DESPAS, MARYSE LAPEYRE-MESTRE, GUY LAURENT, NICOLAS SAVY, LAURENT MOLINIER. COSTS OF HODGKIN AND NON-HODGKIN LYMPHOMA IN FRANCE: RESULTS ON THE BASIS OF THE FRENCH NATIONAL HEALTH INSURANCE DATABASE	170
ANNEXES 3: RIOUFOL C, LAMY S, CONTE C, JEANNEAU P, COMPACI G, DELPIERRE C, LAPEYRE-MESTRE M, LAURENT G, DESPAS F. NON-CANCER DRUG CONSUMPTION DURING THE EARLY TRAJECTORY OF LYMPHOMA SURVIVORSHIP. THÉRAPIE. NOV. 2017. S0040-5957(17)30186-5	171
ANNEXES 4: DIAGNOSIS ICD-10 CODE, ATC CODES AND CCAM ACTS USED FOR THE CHARLSON COMORBIDITY INDEX	172

Liste des abréviations

AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
ALD	Affections de longue durée
ATC	Anatomique Thérapeutique Chimique
CCAM	Classification commune des actes médicaux
CHU	Centre hospitalo-universitaire
CIM 10	10eme édition de la classification internationale des maladies
CIP	Code Identifiant de Présentation
CTCAE	Common terminoly criteria for adverse events
DCIR	Datamart de consommation inter régimes
EBV	Epstein Barr Virus
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EHPAD	Etablissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
ENCePP	European Network of Centres for Pharmacoepidemiology et Pharmacovigilance
FINESS	Fichier national des établissements sanitaires et sociaux
FLIPI2	Follicular Lymphoma International Prognostic Index 2
GELF	Groupe d'Etude des Lymphomes folliculaires
GHS	Groupe homogène de séjour
IC	Intervalle de confiance
IPI	Index pronostique international
IPP	Inhibiteurs de la pompe à protons
LDH	Lactate déshydrogénase
LH	Lymphomes hodgkiniens
LNH	Lymphome Non-Hodgkinien
LNH	Lymphomes non hodgkiniens
mAb	Anticoprs monoclonaux

MALT	Mucosa-associated lymphoid tissue
MSA	Mutualité Sociale Agricole
NIR	Numéro d'inscription au répertoire
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
PROs	Patients reported outcome
RCP	Réunions de concertations pluridisciplinaires
RRC	Réseaux régionaux de cancérologie
RSI	Régime social des Indépendants
Se	Sensibilité
SLM	Sections Locales Mutualistes
SNDS	Système national des données de santé
SNDS	Système National des Données de Santé
SNIIRAM	Système national inter régime de l'assurance maladie
Spe	Spécificité
T2A	Tarification à l'activité
TI	Thrombopénie immunologique
VIH	Virus de l'immunodéficience acquise
VPN	Valeur prédictive négative
VPP	Valeur prédictive positive

Avant-propos

Les travaux de cette Thèse ont été effectués en lien avec le troisième volet (WP3 : Pharmacologie sociale) du programme CAPTOR (Cancer Pharmacology of Toulouse and Region). Ce projet est l'un des 2 lauréats nationaux de l'appel à projets du programme Investissements d'avenir « Pôles Hospitalo-Universitaires en Cancérologie » de L'Agence Nationale de la Recherche et a bénéficié d'un financement d'une durée de 5 ans. Le volet 3 est en lien avec la pharmacologie sociale et prévoit « l'utilisation de méthodes originales intégrant la télémédecine dans le suivi clinique prospectif des patients et le développement de bases de données à visée pharmaco-épidémiologique utilisant en particulier les bases de données de l'assurance maladie ». La réalisation de ce projet, en lien avec l'axe pharmaco épidémiologie du projet CAPTOR, a permis de contribuer à la connaissance du médicament dans la prise en charge des patients atteints de lymphomes en conditions réelles d'utilisation. Le projet a également bénéficié de l'expérience du Registre des Cancers du Tarn.

Résumé des travaux

Ces travaux de thèse présentent une approche de pharmaco-épidémiologie explorant l'exposition médicamenteuse chez des patients atteints de lymphome tout au long de leur parcours de soin. L'utilisation des données du Système National d'Information Inter-régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) nous a permis de quantifier cette exposition médicamenteuse et de déterminer les facteurs associés dans le contexte de la vie réelle. Les travaux de recherche réalisés au cours de cette thèse répondaient à 3 objectifs.

Dans un premier objectif, nous avons souhaité valider l'utilisation du SNIIRAM à des fins de recherche pour améliorer la robustesse des futures études menées sur le lymphome. Après avoir défini plusieurs algorithmes d'identification des cas incidents de lymphome, nous avons testé leur validité par confrontation aux données cliniques exhaustives du Registre des cancers du Tarn. Les paramètres de performance obtenus permettent de considérer les données disponibles dans le SNIIRAM comme un outil puissant pour mener des études pharmaco-épidémiologiques ou médico-économiques sur le Lymphome.

Le second objectif était d'explorer l'existence d'une surconsommation de médicaments psychotropes au cours de la phase active de traitement par rapport à une population témoin, sous l'hypothèse d'une initiation accrue de ces médicaments pour pallier les complications psychologiques associées à la prise en charge du Lymphome. Par ailleurs, la chronicisation fréquemment observée de ce type de consommation peut conduire à terme à des complications potentiellement évitables. Pour répondre à cet objectif, nous avons réalisé une étude selon une approche « new-user design », à partir d'une cohorte de patients incidents de lymphome identifiés dans les données du SNIIRAM à l'échelon régional. Nous avons observé un taux d'initiation supérieur au taux observé en population générale ou chez des patients atteints d'autres pathologies mettant en jeu le pronostic vital (infarctus du myocarde). En fonction de la classe thérapeutique étudiée, 20 à plus de 50% des patients restaient exposés de façon inappropriée (au-delà des recommandations) à ces médicaments.

Le troisième objectif a donc été d'explorer les déterminants associés à une utilisation prolongée de médicaments psychotropes dans la phase de l'après-cancer à partir des données de l'Echantillon généraliste des bénéficiaires (EGB). Ce travail a montré que 60% des patients exposés à ces médicaments pendant la phase active de traitement le restent en après cancer avec un usage continu et prolongé pour 20% des patients. Les déterminants associés à cette

utilisation étaient l'âge, la déprivation sociale, la présence de comorbidités et d'antécédents d'utilisation de médicaments psychotropes.

Au total, cette thèse a permis de décrire pour la première fois les pratiques de prescriptions de médicaments dans le parcours de soins des patients atteints de Lymphome. Les co-médications non spécifiques et leur mésusage potentiel peuvent aboutir, par un effet délétère propre ou par le biais d'interactions médicamenteuses, à des complications évitables et potentiellement majorées au sein d'une population fragile (population âgée, immunodéprimée, comorbide et polymédiquée). Elle a également permis d'effectuer un travail méthodologique préalable permettant l'utilisation des bases de données de remboursement de l'assurance maladie à des fins de recherche sur le lymphome.

Abstract

This thesis presents a pharmacoepidemiology approach to describe drug utilization in lymphomas during their whole care pathway. The use of the French claims database (Système National d'Informations Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM)) allows to exhaustively quantify this drug utilization in real life conditions. This thesis consists of three mains objectives. First, we aimed to develop validated algorithms for the identification of incident cases of lymphoma. For the validation, we used data from a regional Cancer Registry as the gold standard. The purpose of this validation study was to enhance validity of future studies conducted on lymphomas in the SNIIRAM database. The results of this study associated to strengths of this database demonstrate that this approach is of great interest to conduct pharmacoepidemiological or medico-economic studies in lymphomas. Second, we aimed to estimate the incidence of use of psychotropic drugs during the active treatment phase of lymphoma in comparison with control groups. Indeed, the increased probability of developing anxio-depressive disorders after diagnosis could lead to an increased initiation of psychotropic drugs and a potential inappropriate chronic use of these drugs after initiation. Such inappropriate chronic use can unnecessarily expose patients to adverse event. For this aim, we conducted a new-user cohort study using data from the SNIIRAM database. The results of this study revealed that the initiation rate of these drugs is higher than in the general population or for life-threatening diseases such as myocardial infarction. Moreover, we observed an inappropriate prolonged use for a significant fraction of patients (20% to more than 50% according to therapeutic class). On the basis of these findings, the third objective was to identify factors associated with prolonged use of these drugs during survivorship. This study was conducted using data from the General Sample of Beneficiaries (EGB). Among psychotropic drugs users during the active treatment phase, 60 % used at least one psychotropic drug during cancer survivorship with prolonged continuous use for 20% of patients. After adjustment, factors significantly associated with prolonged use of psychotropic drugs during survivorship were older age, deprivation, presence of co-morbid conditions and antecedent of psychotropic use.

Introduction

Les lymphomes forment un ensemble de tumeurs issues de la prolifération monoclonale de cellules du tissu lymphoïde. Ils correspondent aux hémopathies malignes les plus fréquentes et définissent une entité se classant au 6^{ème} rang des cancers les plus fréquents en France.

Depuis les dernières décennies, l'oncohématologie constitue un domaine d'évolution constant et rapide avec des progrès scientifiques continus en biologie, génétique et au niveau de l'amélioration des méthodes diagnostiques. En parallèle, des progrès thérapeutiques constants sont retrouvés avec la mise sur le marché de nouveaux médicaments généralement combinés entre eux. Ainsi, ces progrès réalisés se sont traduits par une amélioration de la survie des patients atteints de lymphome, considérés, de ce fait, comme des pathologies chroniques. Cependant, la survenue d'un lymphome ainsi que la prise en charge thérapeutique associée continuent d'avoir un impact majeur sur les patients en termes de complications somatiques et psychologiques que ce soit au décours de la phase active de traitement ou après rémission. Afin de mieux contrôler ces complications, des traitements médicamenteux non spécifiques du cancer ou co-médications sont mis en place de façon préventive ou curative selon des recommandations plus ou moins précises au sein de ces populations spécifiques. A notre connaissance, il n'existe pas à ce jour de données en conditions réelles de soins permettant d'évaluer l'usage ou le mésusage ainsi que le profil d'effets indésirables de ces co-médications pouvant pourtant être à l'origine de complications par un effet délétère propre ou par le biais d'interactions médicamenteuses chez ces patients fragilisés (immunodéprimés, comorbides et polymédiqués). De plus, l'utilisation des co-médications chez les patients atteints de lymphome notamment dans la phase de l'après cancer pourraient être le reflet des complications retardées induites par les chimiothérapies ou par la pathologie en elle-même.

En parallèle, la mise sur le marché des nouveaux médicaments est réalisée sur la base des résultats d'essais cliniques menés sur une fraction de patients souvent non représentative des patients traités dans des conditions de « vraie vie » après la mise sur marche des médicaments. Ces résultats peuvent donc être difficilement transposables à tous les patients traités en pratique clinique, que ce soit en termes d'efficacité ou de sécurité. De plus, les effets indésirables potentiels de ces nouveaux médicaments sur le long terme restent inconnus. Il convient donc de trouver des outils complémentaires permettant d'évaluer l'impact et les conséquences à long terme du lymphome et de ces traitements.

Dans ce contexte, des données de vraie vie permettant de mener des études de phase IV ou pharmaco-épidémiologique à l'échelle nationale sont nécessaires. L'utilisation des bases de données de l'assurance maladie pourrait permettre de répondre à cette problématique. Mais également, d'évaluer s'il existe une surconsommation médicamenteuse dans la phase active de soins et dans l'après-cancer chez ces patients ainsi que leur impact éventuel en conditions de vraie-vie. Cette approche de pharmaco-épidémiologie permettrait de minimiser les biais souvent associées lors de la mesure de l'exposition médicamenteuse au sein des cohortes constituées lors des études observationnelles.

Les travaux de Thèse présentés ici sont organisés en 3 problématiques :

Axe 1 : Est-ce que les bases de données de l'assurance maladie sont une source robuste permettant de mener des études pharmacoépidémiologiques ou médico-économiques sur le Lymphome?

L'objectif principal de la publication n 1 a donc été de développer des algorithmes de sélection des cas incidents de lymphome dans les données médico-administratives des bases de données de l'assurance maladie et de les valider en les confrontant aux données cliniques exhaustives du Registre des cancers du Tarn.

Axe 2 : Quel est le taux d'initiation de médicaments psychotropes et d'inhibiteurs de la pompe à protons après le diagnostic de Lymphome et pendant la phase active de traitement des patients ? Quelles sont les déterminants de ces nouvelles prescriptions au décours de la phase active de traitement d'un Lymphome ? Existe-t-il une surconsommation de médicaments psychotropes chez les patients atteints de lymphome par rapport à la population générale ?

L'objectif principal de cet axe de recherche (publications n°2 et 3) a été de déterminer la fréquence d'initiation de médicaments psychotropes et d'inhibiteurs de la pompe à protons après le diagnostic et au décours de la phase active de traitement d'1 LNH et d'identifier les déterminants de cette consommation.

Axe 3 : Quels sont les facteurs associés à une utilisation prolongée continue d'anxiolytiques et/ou d'hypnotiques dans la phase de l'après cancer ?

L'objectif principal de la publication n 4 était de décrire la cinétique de l'utilisation des médicaments psychotropes à différentes phases du parcours de soins de patients nouvellement

atteints de lymphome (avant le diagnostic, pendant la phase active et dans la phase de l'après-cancer) et d'identifier les facteurs associés à une utilisation prolongée et continue d'anxiolytiques et d'hypnotiques au-delà des recommandations dans la phase de l'après-cancer.

Avant de détailler et commenter les résultats de notre travail de recherche, nous présenteront le rationnel associé à cette Thèse avec :

- 1) Un état des lieux des connaissances sur les lymphomes et les problématiques associées ;
- 2) Une présentation générale des bases de données de l'assurance maladie ainsi que les forces et limites associées à leur utilisation à des fins de recherche notamment en pharmaco-épidémiologie.

A. Rationnel

I. Les lymphomes

1. Définitions

Les lymphomes sont des cancers du système lymphatique se développant au dépend des lymphocytes. Ils sont caractérisés par des proliférations cellulaires malignes ayant pris naissance dans un organe lymphoïde secondaire : nœuds lymphatique, rate ou tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (digestives et respiratoires notamment). Les lymphomes, sont à distinguer des leucémies mais font parties des hémopathies malignes avec une fréquence de survenue de deux tiers, un tiers. Les lymphomes sont souvent révélés par la découverte d'une adénopathie pouvant s'étendre à n'importe quelle partie du système lymphatique. Les deux types de lymphocytes sont concernés subdivisant ainsi la classification (lymphocytes B 85% des cas et lymphocytes T : 15%). Il est distingué deux principaux types de lymphome : les lymphomes hodgkiniens (LH) et les lymphomes non hodgkiniens (LNH) (1,2).

- *Les lymphomes hodgkiniens (LH).* Les LH sont des lymphomes à expression ganglionnaire. Ils se distinguent des LNH par des caractéristiques cliniques particulières qui sont : la présence de la cellule de Reed-Sternberg (cellule de très grandes tailles avec un noyau irrégulier et bilobé) et la disparition de l'architecture ganglionnaire normale associée à un environnement cellulaire évocateur (granulome Hodgkinien)(4).
- *Les lymphomes non hodgkiniens (LNH).* Les LNH regroupent plus de 30 pathologies ayant des caractéristiques cliniques, histologiques, pronostiques et d'évolutivité diverses. Nous distinguons ainsi, au sein de ces entités cliniques, des formes indolentes (40-50% des cas) ou de faible grade de malignité dont le pronostic est le plus souvent favorable avec un mode de progression lent ne nécessitant pas forcément une prise en charge thérapeutique immédiate. Ces formes sont plus fréquemment observées chez le sujet âgé. Les formes agressives (50-60% des cas), sont quant à elles des cancers de constitution rapide et de mauvais pronostics nécessitant une prise en charge urgente par poly chimiothérapies. Parmi ces deux groupes, les deux formes les plus fréquentes sont le lymphome folliculaire (80% des lymphomes indolents) et le

lymphome B diffus à grandes cellules (60% des lymphomes agressifs). Le tableau 1 présenté ci-dessous décrit les principaux sous types de LNH (3).

.

Tableau 1 : Description des principaux sous types de LNH

Lymphomes indolents	Lymphomes agressifs
Lymphome folliculaire - 20 à 30% des nouveaux cas - Architecture typique en follicules de la prolifération lymphocytaire composée de centrocytes et/ou de centroblastes - Traduction clinique : adénopathies superficielles ou profondes d'évolution lente	Lymphome B diffus à grandes cellules - 30 à 40% des nouveaux cas - Prolifération cellulaire caractéristique avec des cellules de grande taille effaçant l'architecture ganglionnaire - Primitifs ou développés lors d'un lymphome indolent - Traduction clinique : adénopathies multiples et atteintes fréquentes des territoires extra-ganglionnaires (tube digestif, système nerveux etc.)
Leucémie lymphoïde chronique/ Lymphome Lymphocytaire - 4% des nouveaux cas - Sex ratio : 2/1 avec un âge moyen au diagnostic de 65 ans - Traduction clinique : le plus souvent asymptomatique, le diagnostic se fait sur la présence d'une lymphocytose à l'hémogramme associé à la présence de lymphocytes de petites tailles à chromatine dense sur le frottis sanguin. Il est confirmé par l'immunophénotypage. D'autres symptômes non spécifiques peuvent être retrouvés : adénopathies, asthénie, hyperthermie et sueurs nocturnes.	Lymphomes du manteau - 5 à 10% des nouveaux cas - Histologie : infiltration tumorale de la zone ganglionnaire du manteau : nodulaire, diffuse ou folliculaire - Traduction clinique : adénopathies multiples indolores, splénomégalie fréquente
Les Lymphomes de la zone marginale - 10% des nouveaux cas - Il existe plusieurs sous types avec une classification selon la zone atteinte : <i>Lymphomes associés aux muqueuses ou de MALT</i> qui peut affecter le tube digestif, la	Lymphome de Burkitt - 30 à 40% des lymphomes de l'enfant et très rare chez l'adulte (1% des cas) Adénopathies et gonflement abdominal avec des atteints

peau, le système nerveux avec des symptômes en relation avec l'organe touché. <i>Lymphome à cellule B de la zone marginale splénique</i> qui affecte la rate <i>Lymphome ganglionnaire à cellule B de la zone marginale</i> qui affecte les ganglions	extra-ganglionnaires fréquentes Prise en charge thérapeutique urgente
Lymphome cutané à cellules T (Mycosis fongoïde) Sex ratio : 2/1 Affecte l'adulte de 40 à 60 ans Traduction clinique : plaques erythémato-squameuses fixes et prurigineuses prédominant sur le tronc, la poitrine, la racine des membres. L'évolution peut se faire vers une érythrodermie ou la présence de nodules cutanés rouges à violet en forme de dôme.	Lymphomes T périphériques 7% des nouveaux cas Il existe de nombreux sous types de lymphomes T périphériques associés à une symptomatologie typique de chaque sous-catégorie.

2. Epidémiologie des Lymphomes

Les lymphomes représentent environ 5 % de la mortalité tous types de cancers confondus et se classent au 6^{ème} rang des cancers les plus fréquents en France. D'un point de vue épidémiologique, les LNH sont des pathologies pouvant apparaître à tous âges mais il est décrit un pic de fréquence après 55 ans. Ainsi, l'âge médian au moment du diagnostic est de 67 ans. A l'inverse, les LH sont des néoplasies lymphoïdes de l'adulte jeune puisque 1/3 des diagnostics est effectué entre 20 et 35 ans. Ainsi, l'âge médian au moment du diagnostic est de 39 ans avec une légère prédominance masculine. (5,6)

Au cours des dernières décennies, il a été observé une augmentation constante du taux d'incidence des LNH. Pour les LH, l'incidence est stable mais en augmentation pour les classes d'âge allant de 15 à 34 ans(7–11).

La survie nette des LNH standardisée sur l'âge est égale à 60% à 5 ans et à 44% à 10 ans, avec une survie à 10 ans supérieure chez la femme. Le groupe « LNH » utilisé pour ces données est défini selon les recommandations du consortium Interlymph et selon la classification de l'OMS. Cette classification classe comme « LNH » toutes les pathologies d'origine lymphoïde à l'exception des LH. (12–16). Cependant, les lymphomes sont des pathologies de pronostic variable. A l'image de la comparaison de la survie nette des lymphomes folliculaires avec celle des patients atteints de LBDGC. En effet, le lymphome folliculaire est une des hémopathies pour laquelle le pronostic est le meilleur avec une survie nette standardisée sur l'âge à 5 ans égale à 70% et de 47% pour le LBDGC.(17). Pour le lymphome de Hodgkin, la survie relative à 5 ans est égale à 86,4%.

3. Facteurs étiologiques, présentation clinique et diagnostic

Les facteurs étiologiques associés à la survenue d'un Lymphome restent méconnus mais certains facteurs de risque non modifiables ont été identifiés. Il est décrit notamment : l'hérédité, certaines infections du système immunitaire qu'elles soient virales (EBV, VIH, Virus de l'hépatite C) ou bactériennes (*Helicobacter pylori* pour les lymphomes gastriques de MALT). Il est également possible de retrouver des troubles dysimmunitaires comme l'immunosuppression congénitale ou la présence de maladies auto-immunes comme le syndrome de gougerot-sjorgen (18–25). D'autres facteurs de risque environnementaux ont été étudiés au cours des dernières années avec une association établie entre

l'utilisation de pesticides et de solvants et la survenue de lymphomes (26–29). Cependant, il faut souligner que la majorité des patients atteints de lymphome ne présentent pas les facteurs de risque évoqués ci-dessus et que des études étiologiques restent à mener.

Comme évoqué ci-dessus, la symptomatologie clinique des lymphomes est très polymorphe et peu spécifique. Les circonstances de diagnostic les plus fréquentes correspondent à l'apparition d'adénopathies superficielle uniques ou multiples, indolores, persistantes et non contemporaines d'un épisode infectieux. Des adénopathies profondes et volumineuses peuvent également être responsables de symptômes compressifs aspécifiques avec l'apparition entre autres de dyspnées, de toux, d'épanchements, de troubles digestifs et de douleurs persistantes. L'atteinte organique peut se révéler par des maladies spécifiques de l'organe atteint. Enfin, des signes généraux peuvent être présents. On peut citer : l'asthénie, un amaigrissement, des sueurs nocturnes ou bien encore une fièvre persistante (30,31).

La confirmation du diagnostic de lymphome se fait par une biopsie ganglionnaire associée à une étude histologique, cytologique voire cytogénétique permettent de préciser le type de lymphome et le pronostic associé aux résultats.

4. Pharmacologie des médicaments utilisés dans le traitement des lymphomes

Les cancers et les lymphomes sont traités via l'utilisation de l'association de plusieurs médicaments anticancéreux ou polychimiothérapie. Historiquement, les premiers protocoles de polychimiothérapie ont été utilisés à la fin des années 1960 dans le traitement des leucémies aiguës et du lymphome de Hodgkin. Ces protocoles ont permis d'obtenir des taux de rémission élevés de l'ordre de 80% pour le lymphome de Hodgkin. Le postulat d'utilisation de plusieurs médicaments anticancéreux de mécanisme d'action différent repose sur plusieurs arguments. Premièrement, la combinaison de plusieurs médicaments avec des cibles intracellulaires distinctes permet de pallier aux mécanismes de résistance développés par les cellules tumorales. Enfin, chaque classe de médicaments anticancéreux présente un profil d'effets indésirables particuliers que l'on ne risque pas de potentialiser malgré des toxicités générales communes. De ce fait, l'utilisation de l'association de plusieurs agents anticancéreux est devenue quasiment systématique que ce soit dans le traitement des tumeurs solides ou des hémopathies malignes. Depuis le

début des années 2000, la prise en charge des lymphomes se fait majoritairement par la combinaison d'anticorps monoclonaux (mAb) à des médicaments cytotoxiques.

a. Les anticorps monoclonaux

Le début des années 2000 a été marqué par la mise sur le marché des anticorps monoclonaux, véritable révolution thérapeutique dans la prise en charge des lymphomes. Les propriétés pharmacodynamiques des mAb dépendent de leur structure générale qui en fait des médicaments à la frontière entre chimiothérapie et immunothérapie. Ces immunoglobulines présentent une structure en Y composées d'un fragment Fc (pour cristallisable) et de deux fragments Fab (pour antigène binding). Elles ont la capacité à se lier à des déterminants antigéniques qui sont non exclusivement spécifiques des cellules tumorales mais exprimés en plus grande quantité par ces cellules ou qui sont spécifiques du lignage cellulaire dont est issu la tumeur. La figure 1a représente la structure d'un anticorps monoclonal et la figure 1b le type d'anticorps utilisés en thérapeutique en fonction de leur origine avec les sous segments clés permettant de les reconnaître. Ainsi, l'activité directement liée à la portion FAB des anticorps est multiple et peut correspondre au ciblage :

- de protéines circulantes comme par exemple des facteurs de croissance impliqués dans l'angiogenèse ;
- de récepteurs de cellules tumorales qui sont le plus souvent altérés (récepteurs à activité tyrosine kinase ou impliqués dans d'autres voies de la signalisation de la prolifération tumorale) ;
- de protéines membranaires tumorales diverses ;
- de protéines membranaires de cellules non tumorales ciblant le microenvironnement tumoral ;
- de protéines membranaires responsables de l'immunité anti tumorale (exemple : réactivions de la cytotoxicité des lymphocytes T antitumoraux par antagonisme des récepteurs PD1 et CTLA4 qui ont un effet immunosuppresseur).

Après reconnaissance préalable des antigènes par le fragment FAB, le fragment Fc est à son tour reconnu par des récepteurs membranaires présents à la surface de cellules immunitaires effectrices responsables de réactions immunitaires cytotoxiques appelées ADCC (antibody dependent cell-mediated cytotoxicity) ou CDC (complément dépendent cytotoxicity).

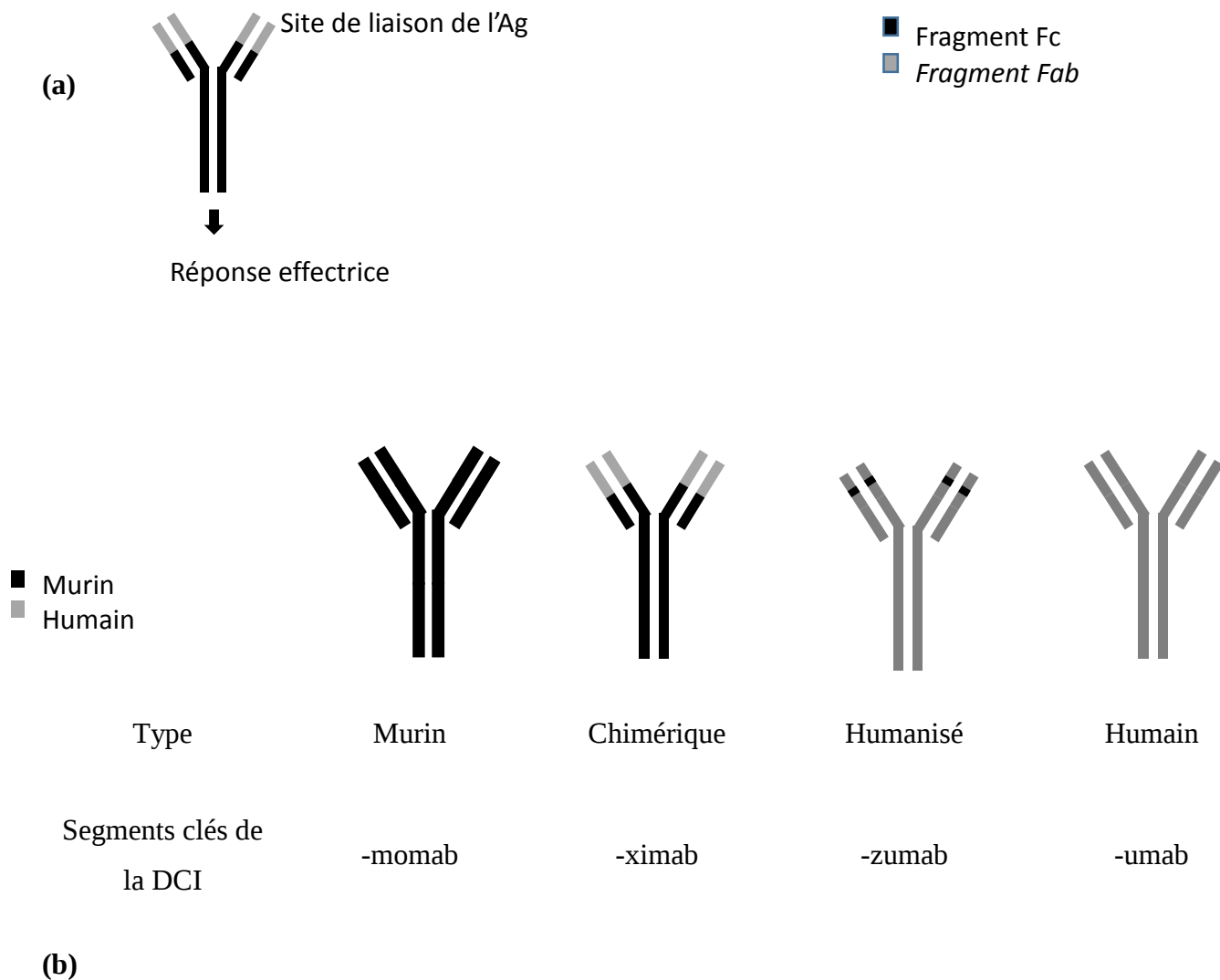


Figure 1(a) Structure d'un anticorps monoclonal. (b) Type d'anticorps utilisés en thérapeutique en fonction de leur origine avec les sous segments clés permettant de les reconnaître.

Les principaux anticorps monoclonaux utilisés dans le lymphome sont le Rituximab et l'Obinutuzumab. Le fragment FAB de ces anticorps cible se lie spécifiquement à l'antigène transmembranaire CD20 des lymphocytes pré-B et B matures exprimés dans plus de 95% des cellules B malignes des LNH. Il est également exprimé par les cellules B non malignes mais n'est pas exprimé par les cellules souches hématopoïétiques, les cellules pro-B, les plasmocytes normaux et les autres tissus normaux. Le fragment Fc génère des fonctions d'effecteur immunitaire entraînant la lyse de ces lymphocytes.

Le profil d'effet indésirable du Rituximab est le suivant :

- Syndrome de relargage de cytokines caractérisé par une dyspnée sévère, avec bronchospasme et hypoxie, fièvre, frissons, angio-oedemes, insuffisance rénale. Il peut aboutir à une insuffisance respiratoire aigüe et au décès du patient. Il est à noter que 77% des patients traités par Rituximab ont présenté des réactions lors de la perfusion dont 10% correspondaient à un syndrome de relargage de cytokines avec bronchospasme. De ce fait, une prémédication par antalgique/antipyrétique, antihistaminique et glucocorticoïde est réalisée 1 heure avant la perfusion. De plus, la première administration est réalisée via des débits de perfusion progressivement augmentés ;
- Complications cardiovasculaires avec une incidence proche de 30% chez les DLBCL à type d'arythmie, d'infarctus du myocarde ou d'insuffisance cardiaque ;
- Toxicité hématologique à type d'anémie (1/3 des patients) et de lymphopénie (1/2 des patients) ;
- Troubles gastro-intestinaux rapportés pour 1 patient sur 5 ;
- Risque infectieux augmenté ;
- Réactions cutanées pouvant être sévères.

b. Les agents cytotoxiques

En cancérologie, du fait de la balance bénéfice/risque particulière, l'utilisation des chimiothérapies pour traiter les patients est tolérée malgré des effets indésirables systématiques et graves pouvant conduire au décès des patients. Les composés cytotoxiques ont une action antiproliférative qui ne se limite pas aux cellules tumorales. De ce fait, les cytotoxiques sont tous responsables d'effets indésirables associés à leur action sur les tissus à renouvellement cellulaire rapide et important. Il existe donc des effets communs à tous les cytotoxiques qui sont :

- La toxicité hématologique avec le risque d'anémie, de neutropénie fébrile associée à un risque infectieux maximal et aux thrombopénies avec des complications hémorragiques toujours possibles ;
- La toxicité sur la muqueuse digestive d'origine centrale pour les nausées et les vomissements et périphérique pour les mucites et les diarrhées. Ces nausées et vomissements provoquent une

altération de l'état général avec asthénie, déshydrations et perte de poids. Les vomissements peuvent également être anticipés par des mécanismes anxieux chez certains patients.

- L'alopécie qui est souvent vécue de façon très négative par les patients ;
- Les cancers secondaires par altération potentiellement oncogénique de l'ADN ;
- L'effet gonadotoxique pouvant entraîner une stérilité ;
- L'effet tératogène.

Nous avons choisi de détailler ci-après les classes pharmacologiques les plus utilisées dans le traitement des lymphomes. Les protocoles les plus utilisés étant le R-CHOP/R-ACVBP dans le traitement des LNH et les protocoles ABVD/BEACOPP dans le traitement des LH (Tableaux 2 et 3). Nous ne détaillerons ensuite que les effets indésirables spécifiques ainsi que le risque d'interactions médicamenteuses potentielles.

Tableau 2: Protocoles de chimiothérapie utilisés dans le traitement des lymphomes de Hodgkin

Lymphomes de bon pronostic			Lymphome de mauvais pronostic		
Abréviation	DCI	Classe pharmacologique	Abréviation	DCI	Classe pharmacologique
A	Doxorubicine	Anthracycline	B	Bléomycine	Antibiotique cytotoxique
B	Bleomycine	Antibiotique cytotoxique	E	Etoposide	Inhibiteur de topoisomérase
V	Vinblastine	Inhibiteur de la polymérisation de la tubuline	A	Doxorubicine	Anthracycline
D	Dacarbazine	Alkylant	C	Cyclophosphamide	Alkylant
			O	Vincristine	Inhibiteur de la polymérisation de la tubuline
			P	Procarbazine	Alkylant
			P	Prednisone	Corticoïde

Tableau 3: Protocoles de chimiothérapie utilisés dans le traitement des lymphomes non-Hodgkiniens

Lymphomes de bon pronostic			Lymphomes de mauvais pronostic		
Abréviation	DCI	Classe pharmacologique	Abréviation	DCI	Classe pharmacologique
R	Rituximab	Anticorps monoclonal	R	Rituximab	Anticorps monoclonal
C	Cyclophosphamide	Alkylant	A	Doxorubicine	Anthracycline
H	Doxorubicine	Anthracycline	C	Cyclophosphamide	Alkylant
O	Vincristine	Inhibiteur de la polymérisation de la tubuline	V	Vindésine	Inhibiteur de la polymérisation de la tubuline
P	Prednisone	Corticoides	B	Bléomycine	Antibiotique cytotoxique
			P	Prednisone	Corticoïde

Les alkylants

Les agents alkylants sont des espèces électrophiles, susceptibles de former des liaisons covalentes avec des molécules biologiques comportant des fonctions nucléophiles comme les bases de l'ADN. Cette alkylation entraîne la formation d'adduits responsable de leur effet cytotoxique par :

- un effet mutagène ;
- un effet cytotoxique direct en bloquant la réplication et la transcription ;
- un effet cytotoxique indirect par formation de lésions secondaires issues du réarrangement de la base alkylée.

Le cyclophosphamide est un pro-médicament dont le métabolite actif est le phosphoramidate. L'activation du cyclophosphamide en 4-hydroxycyclophosphamide est réalisée par les cytochromes P450 notamment CYP2B6, CYP2C19 et à un moindre degré CYP2C9, CYP3A4, puis une β -élimination spontanée permet la formation du phosphoramidate et d'acroléine. L'acroléine est responsable de la toxicité vis-à-vis de la muqueuse vésicale se traduisant notamment par des cystites hémorragiques et nécessitant l'administration d'urometixan MESNA®. En effet, le groupement thiol de l'urometixan est capable de

réduire la fonction aldéhyde de l'acroléine. Des interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétiques sont susceptibles de survenir en rapport avec le métabolisme hépatique du cyclophosphamide par le CYP450. Enfin, des interactions d'ordre pharmacodynamiques sont également susceptibles de survenir avec des effets indésirables similaires susceptibles de se potentialiser.

Les antibiotiques cytotoxiques

La Bléomycine possède une structure polyazotée capable de complexer les ions Fe(II). Après formation de ce complexe, elle conduit en présence d'oxygène moléculaire et d'un donneur d'électrons à un complexe avec le Fe(III). Cette réaction conduit à la production de radicaux libres oxygénés qui réalisent des coupures simple-brin et double brin de l'ADN. La Bléomycine présente un profil d'effets indésirables distinct des autres agents cytotoxiques qui se manifeste par une toxicité pulmonaire cumulative. Cette toxicité se manifeste par une fibrose progressive pouvant conduire à une insuffisance respiratoire potentiellement fatale. Les lésions cutanéomuqueuses sont également fréquentes mais réversibles à l'arrêt du médicament.

Les inhibiteurs de topoisomérases

Les topoisomérases sont des enzymes qui permettent de réguler la topologie de l'ADN au cours des phases de réplication et de transcription. Cette régulation est rendue possible, notamment, via la réalisation de coupures réversibles de l'ADN. Ces coupures permettent les phénomènes de décatenation, de relaxation et de dénouage. Il existe trois types de topoisomérases. Les topoisomérases I et III qui réalisent des coupures simple brin de l'ADN alors que les topoisomérases de type II réalisent des cassures double brin. Les inhibiteurs de topoisomérases rendent la coupure de l'ADN irréversible ce qui conduit à la mort cellulaire. En cancérologie, les topoisomérases ciblées sont les topoisomérases de type I et II. Les inhibiteurs de topoisomérase II sont indiqués dans le traitement des lymphomes et regroupent les anthracyclines et les épidothylotoxines.

- Les anthracyclines :

Le chef de file des anthracyclines est la doxorubicine de par les nombreuses indications de son utilisation. Leur structure chimique particulière (noyau polycyclique plan) leur permet de s'insérer entre les bases de l'ADN perturbant ainsi les fonctions cellulaires. Le mécanisme principal de leur action

réside dans l'inhibition des topoisomérases II. Ces médicaments ont également la capacité de générer des radicaux libres oxygénés responsables d'une cardiotoxicité cumulative. En effet, les effets indésirables cardiaques apparaissent plus fréquemment à partir d'une dose cumulée de 550 mg/m². Ces effets se manifestent par une insuffisance cardiaque congestive irréversible pouvant apparaître plusieurs années après le traitement par chimiothérapie. La destruction des cardiomyocytes est constituée lors de la réalisation de chaque cycle de chimiothérapie mais la décompensation peut se faire ultérieurement lors d'une demande énergétique importante pour le cœur. Ainsi, une évaluation de la fraction d'éjection ventriculaire gauche est réalisée avant et tout au long du traitement pour évaluer le retentissement de la chimiothérapie sur le cœur. La doxorubicine est un produit vésicant (destruction du tissu sous cutané en cas d'extravasation) ce qui conditionne son administration préférentielle par voie veineuse centrale.

- Les épidothylotoxines

Outre les effets indésirables communs aux cytotoxiques, l'utilisation de l'étoposide est associée à un risque accru de leucémie aigüe secondaire.

Poisons du fuseau

Les tubulines sont des protéines globulaires. Leur polymérisation entraîne la formation d'un réseau organisé de microtubules qui constituent avec les filaments d'actine l'un des deux constituants du cytosquelette. Ils sont impliqués dans les phénomènes de transport, de motilité et de division cellulaire. Ainsi, les microtubules sont des structures dynamiques qui jouent un rôle central dans la mitose. En effet, la dynamique de polymérisation/dépolymérisation des microtubules permet l'attachement des chromosomes au niveau des kinétochores et leur ségrégation dans les cellules filles. Les poisons du fuseau regroupent les médicaments qui inhibent la polymérisation de la tubuline représentés majoritairement et les médicaments qui s'opposent à leur dépolymérisation respectivement représentés par les vinca-alcaloïdes et les taxanes. Ils s'opposent ainsi à la réalisation de la mitose et induisent la mort cellulaire.

Les vinca-alcaloïdes sont indiqués dans le traitement des lymphomes et regroupent la vincristine, la vindésine et la vinblastine. La vincristine présente en plus des effets indésirables communs des cytotoxiques une toxicité neurologique périphérique sensorielle et motrice. Les effets indésirables de la

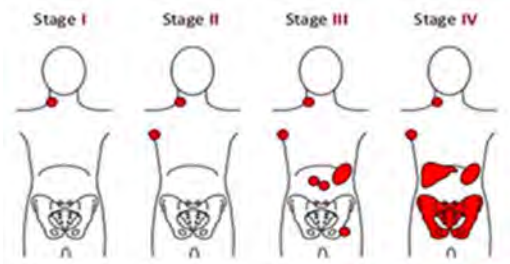
vinblastine et de la vindésine sont majoritairement des effets hématologiques avec des leucopénies dose limitantes. Les vinca-alcaloïdes sont métabolisés par le cytochrome P450, leur métabolisme peut donc être modifié par des interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique.

5. La phase active de traitement des lymphomes

a. Présentation

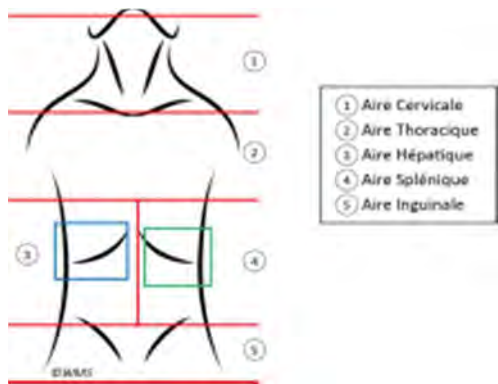
En France, la prise en charge des cancers s'effectue dans le cadre des réseaux régionaux de cancérologie (RRC) couvrant l'ensemble des régions françaises. La mise en place de ces RRC a pour premier objectif de favoriser le lien entre les différents acteurs de soins en cancérologie afin d'optimiser les pratiques de soins (32). Après le diagnostic, un bilan d'extension est réalisé. Il permet de définir le stade du lymphome ainsi que le pronostic associé via l'utilisation d'index validé. Ce bilan, conditionne, la prise en en charge thérapeutique du patient. La décision de la stratégie thérapeutique à adopter est définie lors d'une de séance de réunion de concertations pluridisciplinaires (RCP). Le patient est ensuite informé de la décision thérapeutique lors d'une consultation d'annonce. La figure 2 présente les différentes classifications utilisées pour la détermination du stade des lymphomes et le tableau 4 les index utilisés pour les facteurs pronostics pour les principaux types de lymphome. La détermination du stade des lymphomes est basée sur la classification d'Ann Arbor permettant de définir quatre stades selon l'étendu des lésions tumorales. Pour la leucémie lymphoïde chronique, il est utilisé la classification de Binet permettant de définir trois stades A, B ou C (33).

Classification d'Ann Arbor



Stade I	Maladie localisée à 1 seule aire ganglionnaire ou à 1 seul organe
Stade II	Maladie localisée à plusieurs aires ganglionnaires situées du même côté du diaphragme
Stade III	Maladie localisée à plusieurs aires ganglionnaires situées des deux côtés du diaphragme
Stade IV	Existence d'une atteinte viscérale à distance d'une aire ganglionnaire (foie, poumons, os)
A/B	Absence ou présence de symptômes cliniques d'évolutivité associés
a/b	Absence ou présence de signes biologiques d'évolutivité

Classification de Binet



	Stade A	Stade B	Stade C
Régions ganglionnaires atteintes	<3	>3	>3
Anémie (<10g/dL)	non	non	oui
Thrombopénie (<100000/mm ³)	non	non	oui

Figure 2 : Présentation des différentes classifications utilisées pour la stadification des lymphomes

Tableau 4 : Présentation des index utilisés pour les facteurs pronostiques pour les principaux types de lymphome

Lymphomes folliculaires		Lymphomes agressifs
Index Flapi2	Critères du GELF	Index IPI
Age > 60 ans Hémoglobine < 12g/dL Moelle osseuse envahie Beta-2-microglobuline > norme Diamètre de la plus grosse masse > 6 cm Score de 0 à 5	1 masse ganglionnaire > 7 cm Plus de 3 sites > 3 cm Symptômes B LDH > norme Beta-2-microglobuline > norme Splénomégalie évolutive Compression ou effusion Cytopénies Lymphocytoses > 500/mm ³ Au moins un critère présent	Age > 60 ans Stade Ann Arbor III ou IV LDH > Norme Plus d'un site extra-ganglionnaire atteint ECOG ≥ 2 Score de 0 à 5

FLIPI2 : Follicular Lymphoma International Prognostic Index; IPI: Index Pronostique International ; GELF: Groupe d'Etude des Lymphomes folliculaires ; LDH: Lactate déshydrogénase ; ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

Les lymphomes de faible masse tumorale ou de progression lente ne nécessitent pas forcément de traitement systémique immédiat. Une simple surveillance peut alors être proposée au patient. Cette stratégie se retrouve notamment pour les patients atteints de lymphomes folliculaires de faible masse tumorale ou ayant un FLIPI égal à 0 ou 1. Elle se retrouve également pour la plupart des patients atteints leucémie lymphoïde chronique de stade A. De même, les traitements des lymphomes cutanés peuvent se faire par simple exérèse, l'application de traitements locaux, de la photothérapie ou des chimiothérapies pour les stades plus avancés. Pour les autres formes de lymphome, la phase active de traitement comprend plusieurs cycles de chimiothérapies réalisés en ambulatoire tous les 14 à 28 jours selon le protocole utilisé. Sa durée est ainsi de 6 à 8 mois en moyenne. Un traitement d'entretien de 2 ans par Rituximab seul peut être proposé pour certains Lymphomes folliculaires. Une consolidation par autogreffe de cellules souches peut également être mise en place dans les formes agressives. A ces séances de chimiothérapie, peuvent s'ajouter des séances de radiothérapie notamment dans la prise en charge des LH. Chez les patients en rechute ou réfractaire aux traitements, un conditionnement suivi d'une allogreffe peut être proposé au patient (33–42).

b. Problématiques associées

La phase active de traitement d'un Lymphome est une phase critique sur le plan des complications somatiques et psychologiques qui sont induites par la maladie elle-même ou par ses traitements. Les séances de chimiothérapies agressives sont systématiquement responsables d'effets indésirables avec de manière fréquente le développement d'effets indésirables graves. En pratique, ils rassemblent l'aplasie médullaire, les infections opportunistes, les troubles digestifs, les neuropathies, la toxicité cardiaque aboutissant parfois au décès ainsi qualifié de « toxique ». On peut citer pour illustrer ce propos, le pourcentage de décès toxique lié au R-CHOP chez les sujets de 60 ans et plus, qui est de 10% dans les années 2000 (43,44). D'autres effets indésirables connus, tels que les troubles digestifs, l'alopécie ou la fatigue peuvent également impacter significativement la qualité de vie des patients (45,46). Les effets indésirables des chimiothérapies peuvent être anticipés (avant la cure avec une composante psychologique), immédiats (pendant ou juste après la cure de chimiothérapie) ou retardés (de quelques jours à plusieurs années après la chimiothérapie). La classification « Common terminology criteria for adverse events » ou CTCAE est utilisée pour déclarer ces effets indésirables. La CTCAE est subdivisée en 5 grades, avec pour chaque effet indésirable une définition médicale unique. Les grades permettent de définir la sévérité de l'effet indésirable selon les modalités suivantes :

- Grade 1 : Leger ; asymptomatique ou symptômes légers ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant pas de traitement ;
- Grade 2 : Modéré ; nécessitant un traitement minimal local ou non invasif ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne ;
- Grade 3 : Sévère ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital ; indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ;
- Grade 4 : Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence ;
- Grade 5 : Décès lié à l'EI.

Afin de mieux contrôler l'utilisation délicate des chimiothérapies, des traitements médicamenteux non spécifiques du cancer ou co-médications sont mis en place de façon préventive ou curative selon des recommandations plus ou moins précises au sein de ces populations spécifiques. A notre connaissance, il n'existe pas à ce jour de données en conditions réelles de soins permettant d'évaluer l'usage ou le mésusage ainsi que les effets indésirables potentiels de ces co-médications pouvant pourtant être à l'origine de complications par un effet délétère propre ou par le biais d'interactions médicamenteuses

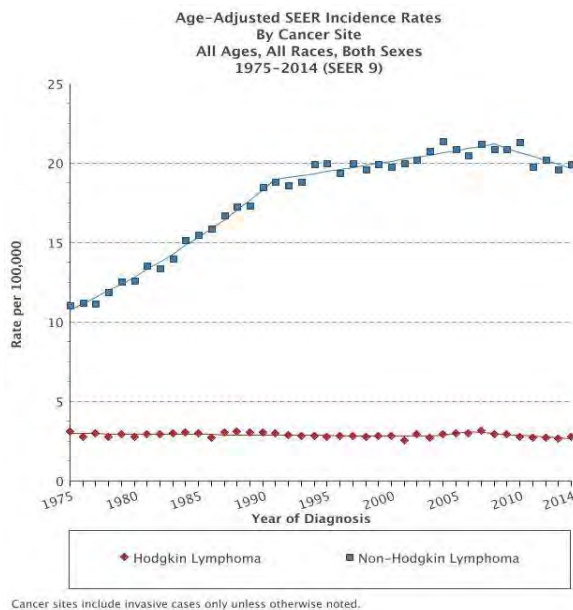
chez ces patients âgés, immunodéprimés, comorbides et polymédiqués. De plus, l'utilisation des médicaments chez les patients atteints de lymphome notamment dans la phase de l'après cancer pourraient être le reflet des complications retardées induites par les chimiothérapies ou par la pathologie en elle-même. En effet, les patients ayant survécu à un lymphome ont un taux de mortalité supérieur à la population générale de par la survenue de complications retardées en particulier cardiovasculaires et de la survenue de second cancer (47). Dans ce contexte, l'étude SIMONAL a permis de constituer une cohorte de 1671 patients atteints de lymphome avec pour objectif d'évaluer s'il existe une surconsommation de soins 10 ans après leur traitement (48). Une approche pharmaco-épidémiologique complémentaire sur les bases de remboursement de l'assurance maladie pourrait permettre d'évaluer si il existe une surconsommation médicamenteuse dans la phase active de soins et dans l'après-cancer chez ces patients et leur impact éventuel en conditions de vraie-vie. Cette approche permettrait de minimiser les biais souvent associées à la mesure de l'exposition médicamenteuse au sein des cohortes constituées lors des études observationnelles.

Les études réalisées pour répondre à cette problématique sont présentées dans l'Axe 2 de la partie B. de ce manuscrit.

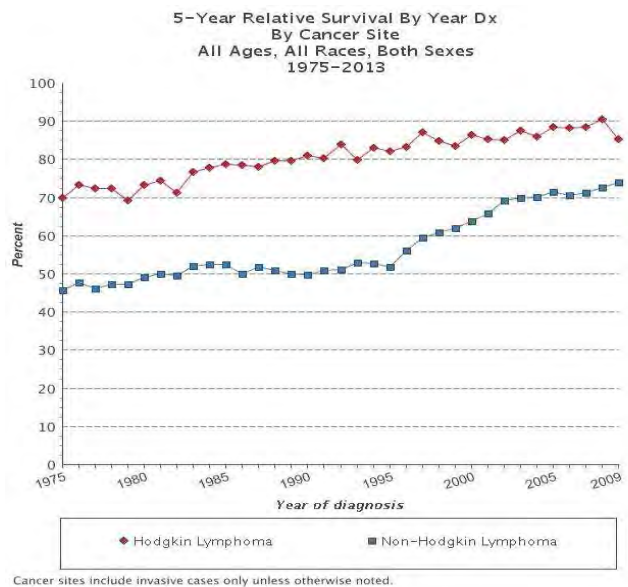
6. L'essor des thérapies dites « ciblées »

La dernière décennie a été marquée par des avancées thérapeutiques majeures dans la prise en charge des LNH avec en parallèle une augmentation constante du taux d'incidence des LNH (figure 3a). Depuis le début des années 2000, les essais cliniques rapportent une augmentation de la survie globale, du taux de rémission complète ou de la durée sans maladie grâce à l'association du Rituximab (Mabthera®) avec les chimiothérapies historiques (43,44,49–53). Aujourd'hui, cet anticorps monoclonal fait partie des traitements de références des lymphomes non Hodgkiniens. Ainsi l'augmentation de la survie nette standardisée sur l'âge des lymphomes folliculaires et des LBDGC semble corrélée à l'utilisation du Rituximab. Pour le LBDGC, il est retrouvé une augmentation de 8% de la survie nette à 5 ans entre la période où le Rituximab devient référence et la période qui la précède (51). Les mêmes tendances sont

observées pour les LH avec des taux de mortalité qui ont baissé en moyenne de 3.7% chaque année entre 2005 et 2014 (figure 3b).



(a)



(b)

Figure 3 : (a) Evolution de l'incidence entre 1975 et 2014 pour les LNH et les LH. (b) Evolution de la survie relative à 5 ans entre 1975 et 2009 pour les LNH et les LH (statistiques en lignes SEER)

Cette progression, toutefois dépendantes des localisations tumorales, s'inscrit dans un contexte général en cancérologie. Ces progrès peuvent être attribués à une meilleure connaissance des pathologies cancéreuses, à l'organisation de mesures de santé publique comme le dépistage avec un diagnostic plus précoce, à la structuration du parcours de soins ou encore à l'essor des thérapies dites « ciblées » (inhibiteur des protéines kinases, anticorps monoclonaux...). Aujourd'hui les cancers et parmi eux les lymphomes peuvent être parfois considérés comme des pathologies chroniques. Ceci est particulièrement vrai pour le lymphome de Hodgkin, pour lequel une survie relative à 5 ans égale 86,4% est retrouvée avec une médiane d'apparition de la maladie de 39 ans contre une médiane d'âge au moment du décès de 66 ans(54). Ainsi, la survie relative à 10 ans chez les femmes âgées de 15 à 45 ans est de 94%. De ce fait, de nouvelles problématiques s'imposent autour de la survenue d'un cancer et plus particulièrement d'un lymphome. En effet, l'oncohématologie constitue un domaine d'évolution constante et rapide avec des progrès scientifiques continus en biologie, génétique et au niveau de l'amélioration des méthodes diagnostiques. En parallèle, des progrès thérapeutiques constants sont retrouvés avec la mise sur le marché de nouveaux médicaments (53,55–62). La mise sur le marché de ces nouvelles thérapeutiques est

réalisée sur la base des résultats des essais cliniques conduits sur un nombre restreint de patients sélectionnés sur des critères cliniques particuliers. Ces essais sont donc menés sur une fraction de patients pouvant être non représentative de la population de patients effectivement exposés après la mise sur marche des médicaments (patients plus âgés, comorbides et polymédiqués). Dans ce contexte, les résultats obtenus lors de ces essais peuvent être sujet à controverse et la transposition des évaluations est difficile tant en termes d'efficacité qu'en termes de sécurité. De plus, les événements indésirables sur le long terme de ces nouveaux médicaments ou nouvelles combinaisons restent inconnus. Il convient donc de trouver des outils complémentaires permettant d'évaluer l'impact et les conséquences à long terme du lymphome et de ces traitements (63–66). Dans ce contexte, des données de vraie vie permettant de mener des études de phase IV ou pharmaco-épidémiologique à l'échelle nationale sont nécessaires. L'utilisation des bases de données de l'assurance maladie présentée dans la partie A.II de cette Thèse pourrait permettre de répondre à cette problématique.

Les travaux méthodologiques visant à développer des outils permettant de constituer des cohortes de patients atteints de lymphome à partir des bases de remboursement de l'assurance maladie sont présentés dans l'Axe 1 de la partie B. de ce manuscrit

II. Les bases de données de l'assurance maladie à des fins de recherche

1. Présentation du SNIIRAM

Le SNIIRAM a été mis en place en 1999 avec pour objectif principal le suivi des dépenses de l'assurance maladie et l'évaluation des pratiques de soins. Cette base de données anonyme centralise les données de remboursement de soins issus des principaux régimes de l'assurance maladie (régime général, Mutualité Sociale Agricole (MSA), Régime social des Indépendants (RSI), Sections Locales Mutualistes (SLM)¹. Il couvre ainsi 98.8% de la population française. De ce fait, Le SNIIRAM constitue la plus grande base de données reliée à la Santé d'Europe et une des 5 plus grandes bases de données reliée à la Santé dans le monde.

a. Données disponibles

Les données individuelles des bénéficiaires sont transmises par chaque régime de sécurité sociale et stockées au niveau national de façon anonyme au sein du datamart de consommation inter régimes (DCIR). Les données disponibles au sein du DCIR s'articulent à partir de 4 sources de données principales dont le contenu est décrit ci-après.

Le référentiel des consommateurs du Sniiram. Ce référentiel comprend les données socio-démographiques des bénéficiaires avec entre autre la date de naissance, le sexe, le lieu de résidence (commune, département) et la date de décès. Cependant, certaines données indirectement identifiantes ne peuvent être utilisées de façon conjointes et croisées de manière à respecter l'anonymat des patients.

Le référentiel médicalisé. On retrouve dans ce référentiel les bénéficiaires présentant une affection de longue durée (ALD) de la liste des 30 pathologies ouvrant à une prise en charge à 100% pour les soins et prestations associés à cette ALD. Les pathologies à l'origine de la demande d'exonération sont codées selon la 10^{ème} édition de la classification internationale des maladies (CIM10).

Les tables des prestations remboursées en dehors du secteur hospitalier. Cette partie du DCIR donne l'accès à toutes les prestations remboursées par l'assurance maladie en dehors du secteur hospitalier. On y retrouve les :

- Actes médicaux codé selon la CCAM (classification commune des actes médicaux) avec la date de réalisation de l'acte ;
- Actes de biologie ;
- Codes CIP (Code Identifiant de Présentation) et ATC (Anatomique Thérapeutique Chimique) des médicaments remboursés, la date de délivrance ainsi que les informations sur le prescripteur ;
- Consultations ou visites chez un médecin généraliste ou spécialiste ;
- Prestations de transport ;
- Informations relatives aux pensions d'invalidité, aux accidents de travail et aux maladies professionnelles ;
- Indemnités journalières.

Les tables des prestations de soins en séjours hospitaliers. Les données de prestations de soins remboursés par les établissements hospitaliers publics et privés sont recueillis par l'Agence technique de l'information hospitalière (ATIH) au sein du PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information) de chaque établissement, et transmises au SNIIRAM. Le PMSI regroupe notamment des données relatives aux pathologies prises en charge lors de l'hospitalisation disponible sous la forme de 3 variables qui sont le diagnostic principal, le diagnostic relié et les diagnostics associés codés selon la CIM10. Cette information est disponible pour chaque patient dans le résumé de sortie standardisé produit après tout séjour hospitalier. Depuis 2009, le diagnostic principal est « *le problème de santé qui a motivé l'admission du patient dans l'unité médicale* ». Le diagnostic relié a « *pour rôle en association avec le diagnostic principal de rendre en compte de la prise en charge du patient* ». Il permet de préciser le contexte pathologique de cette prise en charge. Les diagnostics associés correspondent à des pathologies ou symptômes coexistant avec le DP (autres affections, complication de la comorbidité principale, séquelles liées à une pathologie guérie...). Les autres variables disponibles sont entre autres l'établissement de prise en charge (identification FINESS), les dates d'hospitalisations, les informations relatives aux médicaments onéreux pris en charge en sus des groupes homogènes de séjour (GHS) et aux médicaments retrocédables. La fiabilité des données issues du PMSI est croissante à partir de 2007 puisque le chainage du Sniiram avec le PMSI ne devient véritablement exhaustif qu'après cette période avec la mise en place effective de la tarification à l'activité (T2A) (67–71).

b. Modalités d'accès aux données du SNIIRAM

La collecte et la restitution des données ont été organisées de manière à offrir plusieurs interfaces permettant l'accès aux données du SNIIRAM selon des modalités particulières à chaque interface. Ainsi, en fonction des objectifs des travaux de recherche ou d'évaluation, les données du SNIIRAM peuvent être restituées et utilisées selon plusieurs interfaces décrites ci-après.

Les datamarts. Ils permettent l'accès à des données agrégées pour des finalités spécifiques et sont accessibles en ligne sans durée de conservation.

Le DCIR. Il regroupe les données individuelles des bénéficiaires disponibles actuellement pour une durée de 3 ans plus l'année en cours (avec une évolution attendue pour 5 ans plus l'année en cours) avec une historisation de 10 ans pour les données PMSI.

L'Echantillon généraliste des bénéficiaires (EGB). L'EGB constitue un échantillon permanent au 1/97^{ème} du SNIIRAM représentatif en termes d'âge et de sexe, soit les données d'environ 660 000 bénéficiaires de l'assurance maladie. Il a été créé dans le but de pallier aux deux principales limites du SNIIRAM. D'une part, la durée d'accès limitée aux données dans le temps réduisant l'analyse des études longitudinale et d'autre part l'accès limité aux données des bénéficiaires qui perçoivent des remboursements (absence de donnée pour les non-consommateurs). L'EGB est accessible en ligne. Les données sont disponibles depuis 2003 pour le régime général avec une implémentation des autres régimes et une fiabilité croissante au cours des années suivantes. L'objectif final étant de fournir un historique des données sur 20 ans. La profondeur de champ de l'EGB permet donc de mener des études longitudinales et de constituer des groupes témoins. En revanche, en raison de la taille de l'échantillon, son utilisation reste assez limitée dans le cadre de pathologie ou d'événements rares (67,72–74).

2. Vers des applications croissantes de l'utilisation des données du SNIIRAM

a. Principales forces

La première force du SNIIRAM est de fournir un échantillon représentatif et exhaustif du parcours de soin des patients dans des conditions de vraie vie (98,8 % de la population française). En effet, la liaison

avec le PMSI permet de suivre les hospitalisations d'un patient sur tout le territoire français pendant plusieurs années. De plus, le PMSI étant soumis à des règles de codage, les données sont produites de façon standardisée à l'échelle nationale. Ces informations sont couplées aux données de remboursement produites en ville. Ce qui permet d'avoir un aperçu global des pratiques médicales en conditions réelles de soin. La finalité de la transmission des données qui est le remboursement des prestations effectuées, suppose l'exhaustivité des données dans la grande majorité des cas. Cela permet de pallier à plusieurs biais ou erreurs systématiques que l'on retrouve fréquemment au sein des études observationnelles épidémiologiques. L'exhaustivité des données suppose que l'on écarte les biais de sélection retrouvés sur les cohortes constituées notamment au sein des institutions (cohortes mono ou pluri centriques uniquement hospitalières par exemple). Un biais de sélection est une erreur systématique engendrée par les méthodes utilisées pour choisir les participants de l'étude. Ils peuvent aboutir à un défaut de représentativité de la population source (ex : cohorte hospitalière de lymphomes) et donc à des résultats difficilement transposable à la population cible (ex : lymphomes à l'échelle nationale). Ces biais de sélections peuvent survenir lors de la constitution de l'échantillon représentatif de la population cible (lieu, modalités de recrutement...). Ils peuvent également survenir au cours de l'étude par attrition. Le biais d'attrition correspond à la perte de patients au cours de l'étude qui ne se fait pas forcément au hasard mais selon des caractéristiques propres aux patients. L'identification des bénéficiaires dans le SNIIRAM par un identifiant unique : le numéro d'inscription au répertoire (NIR) permet de suivre le parcours d'un patient sur tout le territoire français pendant plusieurs années sans aucune possibilité de perdu de vue. La deuxième grande force des données du SNIIRAM est sa grande couverture en termes d'effectifs. En effet, la grande taille de la population couverte permet d'apporter de la puissance aux analyses statistiques menées ce qui permet d'augmenter la probabilité de mettre en évidence des différences statistiques lorsqu'elles existent. De plus, l'utilisation du SNIIRAM présente de ce fait un grand intérêt pour l'étude des pathologies ou d'évènements rares. Dans ce contexte, certaines initiatives ont été mises en place pour produire des données à l'échelle nationale sur des pathologies rares comme la thrombopénie immunologique (TI) à partir du SNIIRAM. Ainsi, l'étude FAITH permet un suivi de cohorte de l'ensemble des cas incidents de TI chez l'adulte en France à partir du SNIIRAM avec plusieurs objectifs dont notamment la production de données épidémiologiques sur cette pathologie, sur ses traitements et les complications associées(75–77). Enfin, les données du SNIIRAM nous permettent de pouvoir constituer des groupes témoins consommateurs de soins ou non de façon facilitée par rapport aux possibilités des études cliniques classiques.

b. Principales limites et stratégies d'utilisation des données du SNIIRAM associées

La nature administrative du SNIIRAM et la structure complexe des données qui en découlent sont associées à des biais ainsi qu'à de multiples difficultés techniques qu'il convient de maîtriser par une connaissance fine de la constitution de ces bases et la mise en place d'outils méthodologiques permettant une exploitation fiable, améliorée et facilitée des données brutes.

Identification des cas ou des évènements. Le premier biais qu'il convient de minimiser est le biais de classement (ou d'informations) dans l'identification des pathologies ou évènements d'intérêt. Un biais de classement est une erreur induite dans la mesure d'un évènement donné aboutissant à classer de façon incorrecte les participants de l'étude en « malade/non malade » ou « exposés/non exposés ». La première difficulté est associée à la structure brute des données ne permettant pas une identification directe des pathologies ou évènements. Ainsi, l'identification des pathologies d'intérêt peut se faire à partir des différentes sources de données présentes dans le SNIIRAM : données PMSI, ALD, actes médicaux ou prise en charge médicamenteuse spécifiques. De ce fait, il est nécessaire de développer des algorithmes d'identification basés sur une réflexion scientifique préalable adaptée à chaque pathologie ou évènement et de les valider au maximum en les confrontant à des données cliniques. En effet, on peut supposer que la fiabilité d'identification peut varier d'une source à l'autre mais également d'une pathologie à l'autre à cause de modalités de prise en charge plus ou moins spécifiques. Dans ce cadre, le réseau REDSIAM a été fondé en 2014 avec pour objectif de développer et de diffuser des algorithmes destinés à repérer des cas de pathologies dans le SNIIRAM (78). Cependant, la problématique de la validation des performances de détection de ces algorithmes doit se poser au maximum pour la validité des résultats produits à partir du SNIIRAM. En effet, une autre source de variabilité mal connue est l'hétérogénéité des pratiques de codage d'un établissement ou d'une personne à l'autre liée à une mauvaise compréhension ou interprétation des règles de codage ainsi que le pourcentage d'erreur associés au codage. De plus, l'identification de la fraction et des caractéristiques des patients non-identifiés ou mal identifiés par le SNIIRAM est de première importance car cela conditionne leur influence sur les résultats en fonction de l'objectif de l'étude. Ainsi, connaître les caractéristiques des patients non identifiés constitue un apport majeur dans l'interprétation ou la correction éventuelle des résultats.

Les travaux méthodologiques menés dans ce sens sont présentés dans l'axe 1 de la partie B de cette
Thèse

Biais de confusion. Le second biais, est la confusion résiduelle inhérente aux données médico-administratives. En effet, plusieurs variables de confusion ne sont pas accessibles, nous pouvons citer :

- L'absence de données sociales comme le statut marital, le statut socio-économique (profession, salaire etc.)
- L'absence de données sur les habitudes de vie et les comportements des patients comme le statut fumeur ou non-fumeur, la pratique du sport, les comportements alimentaires, l'addiction, le statut du patient vis-à-vis du sommeil ou de l'anxiété
- L'absence de données cliniques comme le pronostic ou le stade des maladies, la présence d'antécédents familiaux, d'effets indésirables graves ou invalidants, les résultats des examens biologiques, génétiques ou cliniques des patients.

Ce biais peut être minimisé pour certaines variables en utilisant des « proxy » (=variables permettant une identification indirecte). Ainsi, la défavorisation sociale peut être évaluée à partir d'indicateurs indirects comme le statut vis-à-vis de la CMU ou le calcul d'indice de défavorisation (79). Les comorbidités ou les antécédents peuvent être identifiés via plusieurs sources (diagnostic d'hospitalisation, médicaments spécifiques) ou par des scores de comorbidités validés sur les données du Sniiram. L'algorithme permettant de définir le score de Charlson à partir des données du Sniiram est présenté en annexe 4 de ce manuscrit (80). Cependant, l'absence de données cliniques soulève l'importance et la complémentarité des études de cohorte menées en recherche clinique ou sur d'autres bases de manière à contrôler la robustesse des résultats après ajustement sur des variables de confusion potentielles.

c. Intérêt et limites de l'utilisation du SNIIRAM dans la mesure de l'exposition médicamenteuse

En pharmaco-épidémiologie, la minimisation des biais de classement sur la mesure de l'exposition médicamenteuse est fondamentale puisque l'introduction de tel biais peut remettre en cause la validité des résultats obtenus. Or, la robustesse des résultats des données issues des études de pharmaco-épidémiologie est de première importance à cause de la finalité potentielle de ces études. En effet, ces études sont menées à des fins de surveillance (innocuité, mésusage) ou de mesure de l'efficacité et peuvent aboutir à des modifications de pratique (retrait du marché, plan de gestion des risques etc.). La qualité des données produites est donc indispensable notamment vis-à-vis des instances d'évaluation du médicament (81). En pratique, il paraît illusoire d'écarter complètement les biais de classement associés à la mesure de l'exposition médicamenteuse. Cependant, l'utilisation des bases de données de remboursement semblent pallier à de nombreuses limites associées aux autres méthodes de mesure de l'exposition médicamenteuse. Ces méthodes sont basées sur des enquêtes directes auprès des patients, des médecins ou des pharmaciens sur des échantillons restreints et le plus souvent sur la base de questionnaires. Dans ce contexte, le défaut de représentativité constitue la première limite. Ensuite, trois principaux biais de classement peuvent affecter la robustesse des résultats.

Premièrement : le biais de mémorisation lié aux souvenirs et aux phénomènes de mémoire sélective. On peut supposer que le patient se souviendra plus des médicaments pris dans un contexte récent, chronique ou associé à un évènement marquant de sa vie (mémorisation supérieure chez les cas par rapport aux témoins).

Deuxièmement, le biais de non-réponse, le patient peut refuser de répondre au moment de l'entretien ou ne plus être joignable au cours de l'étude. Enfin, on peut retrouver un biais de déclaration : les déclarations du patient peuvent s'avérer inexactes par exemple par gêne de déclarer un comportement en désaccord avec les recommandations du personnel médical.

Enfin, au sein de ces études la mesure de l'exposition ne peut se faire que de façon rétrospective et de façon transversale à l'inverse des données du SNIIRAM recueillies de façon continues dans le temps. De même, l'aspect qualitatif des données de la consommation issues de ces sources de données peut manquer de précision (posologie, durée de traitement, médicaments concomitants etc.).

Cependant, la mesure de l'exposition médicamenteuse dans la SNIIRAM est également associée à des limites. La première est liée aux périodes d'exposition aux médicaments qui sont inobservables. Ainsi, les données sur les médicaments rentrant dans le GHS au cours d'une hospitalisation, sur les médicaments non remboursés et les médicaments pris en automédication sont manquantes. Ces périodes inobservables peuvent également aboutir à un biais de classement et soulignent l'intérêt complémentaire des données déclaratives recueillies auprès du patient. La seconde limite inhérente aux bases de données de remboursement est associée aux critères choisis permettant de définir l'exposition médicamenteuse qui peut être très variable d'une étude à une autre et ainsi aboutir à des résultats discordants. Ainsi, la méthode utilisée peut varier d'une étude à l'autre pour mesurer une exposition chronique ou prolongée. De même, les critères peuvent différer pour la définition de patients incidents ou prévalent ou sur la période d'exposition à risque choisie. Tout cela peut mener à la production de résultats très hétérogènes voire discordants pour une même problématique. Il paraît donc de première importance de s'appuyer sur des méthodes standardisées de manière à réduire l'impact méthodologique sur les résultats des études de pharmaco-épidémiologie(82–92). Enfin, les données de remboursement peuvent ne pas refléter une prise effective du médicament par le patient.

d. Le système national des données de santé (SNDS)

Les données du SNIIRAM sont de plus en plus utilisées que ce soit à des fins de recherche, de surveillance ou d'évaluation. De ce fait, le SNIIRAM est à l'origine de nombreuses publications que l'on peut regrouper en plusieurs thématiques : modalités d'utilisation et méthodologie, études medico-economiques, études épidémiologiques, études pharmacoépidémiologiques et études sur les parcours et l'offre de soins. On peut imaginer que cette utilisation va croître grâce aux dispositions prévues par la loi de modernisation de notre système de santé de janvier 2016. En effet, cette loi prévoit la création du système national des données de santé (SNDS) avec des modalités d'accès aux données facilitées. Le SNDS permettra le regroupement des données du SNIIRAM avec 3 autres grandes bases jusqu'alors indépendantes :

- La base du CépiDC de l'Inserm permettra d'avoir accès aux causes de décès

- Le système d'information commun des Maisons départementales des personnes handicapées (MDPH) de la caisse nationale de solidarité de l'autonomie fournira des données sur les personnes en situation de handicap
- Les données issues des organismes complémentaires de l'Assurance maladie.

Au vu des arguments détaillés ci-dessus, cette utilisation croissante doit aller de pair avec la validation d'outils méthodologiques que ce soit pour l'identification des pathologies ou des événements mais également dans la mesure de l'exposition médicamenteuse (72).

B. Travaux de Thèse

Le rationnel des travaux de thèse s'articule autour de 3 grands axes :

L'Axe 1 a pour objectif la validation de l'utilisation des bases de données medico-administratives pour l'identification des cas incidents de Lymphome. Ce travail méthodologique a abouti à la publication n°1 publiée dans la revue *Medicine Baltimore®* présentée ci-après. Cette collaboration avec les registres des cancers du Tarn a permis de mener une autre étude de validation sur l'identification des cas incidents de myélome multiple présentée en annexe 1 de ce manuscrit et également publiée dans la revue *Medicine Baltimore®*. Enfin, une étude medico-economiques sur le lymphome a également été menée à partir de cet algorithme sur les données EGB soumise dans la revue *Pharmacoeconomics* et présentée en annexe 2.

L'Axe 2 a pour objectif la description de l'exposition médicamenteuse associée au décours de la phase active de traitement d'un Lymphome avec un focus sur deux classes thérapeutiques particulièrement à risque de mésusage : les psychotropes et les inhibiteurs de la pompe à protons. La publication n°2 a été publiée en juillet 2016 dans la revue *supportive care in cancer*. La publication n°3 est en cours de soumission dans la revue *fundamental an clinical pharmacology*.

L'Axe 3 a pour objectif d'évaluer le devenir des consommations médicamenteuses dans la phase de l'après-cancer. Ce travail a abouti à la rédaction de la publication n°4 pour soumission ultérieure dans la revue *Journal of cancer survivorship*. Cet axe de recherche a également aboutit à un article publié dans la revue *Thérapie* présenté en annexe 3 de cette Thèse.

**Axe 1. Validation de l'utilisation des bases de données medico-administratives pour l'identification
des cas incidents de Lymphome**

A novel approach for medical research on lymphomas: a study validation of claims-based algorithms to identify incident cases

Cécile Conte MSci.^{1,2}, Aurore Palmaro MSc., PhD.^{1,2,3}, Pascale Grosclaude MD., PhD.^{1,4}, Laetitia Daubisse-Marliac, MD., PhD.^{1,4}, Fabien Despas, PharmD., PhD.^{1,2,3}, Maryse Lapeyre-Mestre, MD., PhD.^{1,2,3}

a. Questions posées

Principale

Les codes diagnostics présents dans les données du PMSI permettent-ils d'identifier de façon fiable les patients nouvellement atteints de lymphome de façon globale et par type de Lymphome?

Secondaires

- Les SNIIRAM permet-il de bien de décrire les caractéristiques des patients atteints de Lymphome (âge, sexe, type de lymphome, date de diagnostic)?
- Le SNIIRAM est-il une source robuste permettant de produire des données épidémiologiques sur le Lymphome (données d'incidence, statistiques de survie) ?
- Le SNIIRAM est-il une source robuste permettant de mener des études pharmacoépidémiologiques ou médico-économiques sur le Lymphome?
- Quelles sont les caractéristiques des patients qui ne sont pas identifiés par les données PMSI ?

b. Présentation du travail

Contexte

Ce travail de Thèse a été mené en réponse à la problématique posée par la validité des données permettant l'identification des pathologies d'intérêt dans le SNIIRAM. Plusieurs algorithmes de sélection de cas incidents ont été validés sur des données de registre dans diverses localisations cancéreuses telles que le cancer du sein, le cancer du rein ou encore le cancer colorectal dans le but de pallier à la couverture partielle de ces registres (93–103). Cependant, aucun algorithme de sélection n'a été validé pour la détection des cas incidents de lymphome dans le SNIIRAM permettant de reconstituer des cohortes de patients au sein de ces bases de données. Il convient donc de valider l'utilisation du SNIIRAM pour la constitution de cohorte de patients atteints de Lymphome pour améliorer la robustesse des conclusions issues des futures études menées sur le lymphome. Ce projet de Thèse s'inscrit dans une démarche qualité initiée par plusieurs initiatives et projets au niveau européen et aux Etats-Unis dont l'objectif est d'harmoniser et de valider la détection des événements médicaux au sein des bases de données médico-administratives (Mini-Sentinel program, OMOP, PROTECT). Ces différentes initiatives sont menées dans l'objectif d'améliorer la validité et la confiance accordée aux résultats issues des études observationnelles notamment lorsqu'elles sont menées à des fins d'évaluation et de surveillance en Pharmacoépidémiologie (104–106). Cette amélioration dépend d'un travail méthodologique préalable permettant l'harmonisation des méthodes de travail via le développement et l'utilisation de guide de bonnes pratiques ou d'utilisation ainsi que la connaissance des limites et des forces des sources à disposition pour une utilisation optimisée en fonction de l'objectif de recherche. C'est également dans ce contexte que l'agence européenne des médicaments a créé le réseau européen « European Network of Centres for Pharmacoepidemiology et Pharmacovigilance » (ENCePP) en 2007. Ce réseau a pour mission de publier des standards méthodologiques et des guides de bonne pratique de manière à promouvoir le respect des principes fondamentaux en épidémiologie avec pour objectif l'augmentation de la fiabilité et la confiance accordée aux conclusions issues des études de pharmacoépidémiologie (107).

Objectifs

Principal

L'objectif principal de cette étude a été de développer des algorithmes de sélection des cas incidents de lymphome dans les données PMSI/ALD et de les valider en les confrontant aux données cliniques exhaustives du Registre des cancers du Tarn.

Secondaires

Les objectifs secondaires de cette étude ont été de :

- Valider les performances de chaque algorithme par sous type de lymphome ;
- Evaluer la validité des données pour la description de notre population d'intérêt (type de lymphome, date diagnostic)
- Mener une analyse exploratoire permettant de déterminer les caractéristiques des patients atteints de lymphome non détectés par l'algorithme de sélection le plus performant (Faux négatifs) et des patients identifiés à tort comme des cas incidents de lymphome par l'algorithme de sélection le plus performant (Faux positifs)

Méthodes

Nous avons mené une étude de validation de l'identification des cas incidents de Lymphome dans les données PMSI et/ou ALD en utilisant les données du registre des cancers du Tarn comme « gold standart ». En effet, l'objectif principal des registres des cancers est d'identifier de façon exhaustive les nouveaux cas de cancer des patients habitant dans le département via un système de données multi-source de manière à produire des données épidémiologiques (données d'incidence et de mortalité). Chaque nouveaux cas potentiel est ensuite validé par un retour au dossier clinique du patient (108). Dans les données médico-administratives, une des deux approches classiquement utilisée pour détecter les nouveaux cas de cancer est d'explorer les antécédents du patient afin d'écarter les cas prévalents. Ceci est rendu possible par la conservation et l'accessibilité des données du PMSI dans le SNIIRAM pour une durée de 10 ans. La deuxième approche consiste à retrouver en plus du diagnostic principal de cancer, un acte spécifique de prise en charge signant une maladie débutante. Nous avons défini deux algorithmes de sélection des cas de lymphome sur les données PMSI et/ou ALD (93). L'algorithme 1 se base sur des actes de prise en charge spécifique associé aux diagnostics de lymphome alors que l'algorithme 2 se base

uniquement sur les codes diagnostics de lymphome. Un cas était ensuite considéré comme incident si aucun code diagnostic d'intérêt n'était retrouvé dans une période d'observation de deux ans précédant le diagnostic. Les données du registre validées étaient disponible jusqu'au 31 décembre 2013. Nous avons donc extrait les données de janvier 2010 à décembre 2013. En parallèle, les données PMSI et ALD des habitants du Tarn ont été obtenues entre janvier 2008 et décembre 2013 de manière à pouvoir construire la période d'observation permettant de sélectionner les cas incidents. Après un appariement probabiliste entre les différentes sources de données, nous avons calculé les paramètres de performance de détection de chaque algorithme selon la figure 4 pour le lymphome de façon globale et pour chaque sous-type de Lymphome.

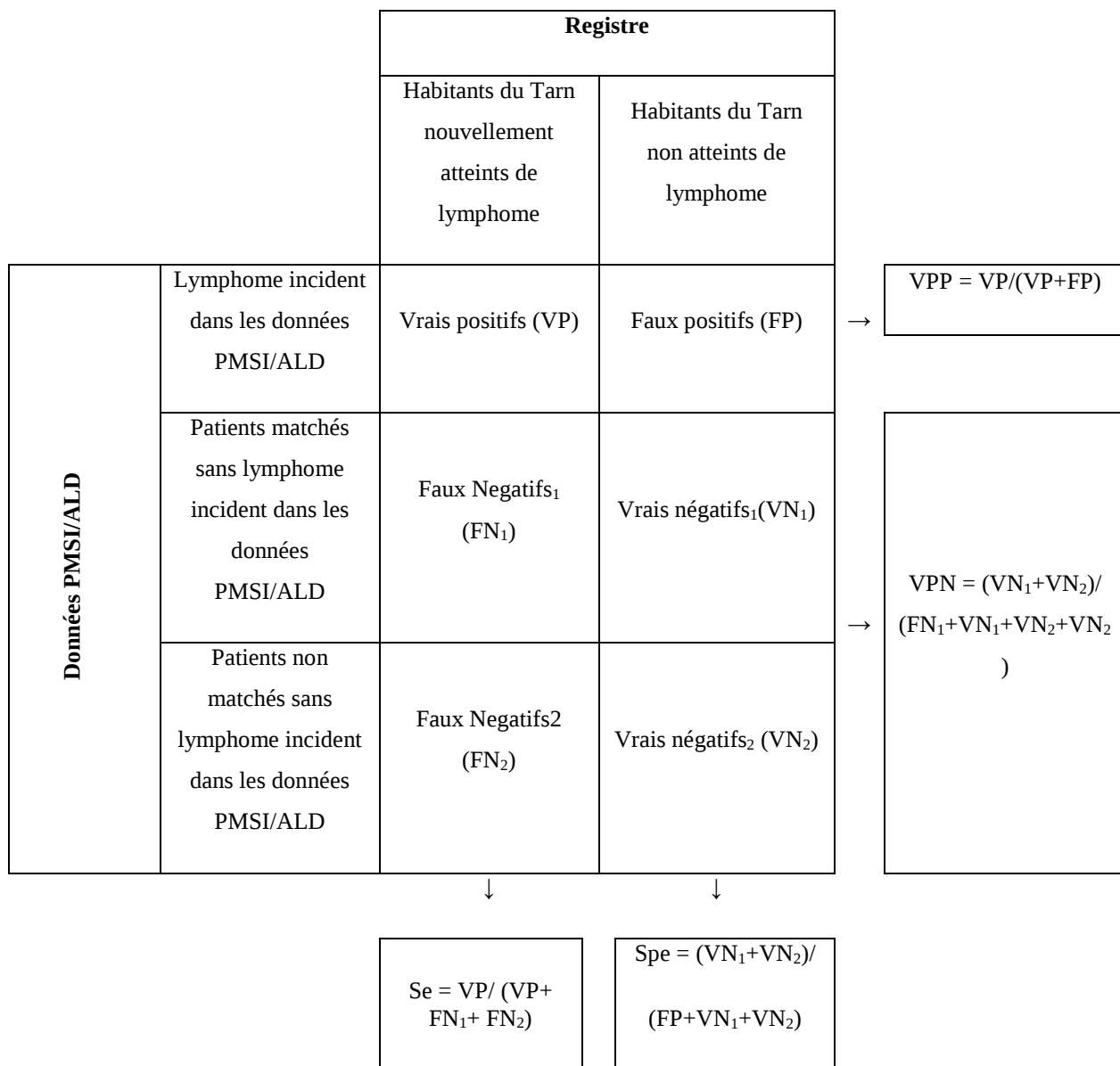


Figure 4 : Estimation des paramètres de performance de détection. *Se*=Sensibilité ; *Spe*=Spécificité ; *VPP*=Valeur prédictive positive ; *VPN*= Valeur prédictive négative

La sensibilité (*Se*) est la capacité de l'algorithme à détecter un cas incident dans les données PMSI lorsque cela est vérifié. La spécificité (*Spe*) est la capacité de l'algorithme à ne pas détecter un cas incident lorsque cela est vérifié. La valeur prédictive positive (*VPP*) est la probabilité que le patient soit un cas incident de lymphome lorsqu'il est détecté comme tel par l'algorithme. La valeur prédictive négative (*VPN*) est la probabilité que le patient ne soit pas un lymphome incident lorsqu'il n'est pas détecté par l'algorithme.

Résultats

Entre 2010 et 2013, 476 cas incidents de lymphome ont été enregistrés par le registre des cancers du Tarn dont 52 LH et 424 LNH. Pour la même période, le premier algorithme de détection basé sur des actes de prise en charge a donné un nombre estimé de cas incident proche de celui fourni par le registre (476 vs 475). En revanche, le second algorithme surestimait le nombre de cas d'environ 30%. Chaque algorithme, était hautement spécifique (Spe et NPV=99.9 %). Les paramètres de performance de détection de l'algorithme 1 étaient supérieurs avec une sensibilité et une valeur prédictive positive respectivement égale à 66.8% (95% CI [62.5-70.9]) et à 67.0% (95% CI [62.6-71]). L'utilisation des données ALD en complément des données PMSI n'était pas contributive pour améliorer les performances de détection. En revanche, les paramètres de performance étaient dépendants du type de Lymphome que l'on cherche à identifier. Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les deux sources. Le modèle de régression logistique multivarié a mis en évidence une augmentation significative du risque de ne pas être identifié par les données PMSI comme un lymphome incident alors que c'est le cas pour les patients les plus âgés, atteints de LNH et avec un stade localisé de lymphome.

c. Publication

A novel approach for medical research on lymphomas

A study validation of claims-based algorithms to identify incident cases

Cécile Conte, MSc^{a,b}, Aurore Palmaro, MSc, PhD^{a,b,c}, Pascale Grosclaude, MD, PhD^{a,d},
Laetitia Daubisse-Marliac, MD, PhD^{a,d}, Fabien Despas, PharmD, PhD^{a,b,c,*},
Maryse Lapeyre-Mestre, MD, PhD^{a,b,c}

Abstract

The use of claims database to study lymphomas in real-life conditions is a crucial issue in the future. In this way, it is essential to develop validated algorithms for the identification of lymphomas in these databases. The aim of this study was to assess the validity of diagnosis codes in the French health insurance database to identify incident cases of lymphomas according to results of a regional cancer registry, as the gold standard.

Between 2010 and 2013, incident lymphomas were identified in hospital data through 2 algorithms of selection. The results of the identification process and characteristics of incident lymphomas cases were compared with data from the Tarn Cancer Registry. Each algorithm's performance was assessed by estimating sensitivity, predictive positive value, specificity (SPE), and negative predictive value.

During the period, the registry recorded 476 incident cases of lymphomas, of which 52 were Hodgkin lymphomas and 424 non-Hodgkin lymphomas. For corresponding area and period, algorithm 1 provides a number of incident cases close to the Registry, whereas algorithm 2 overestimated the number of incident cases by approximately 30%. Both algorithms were highly specific (SPE = 99.9%) but moderately sensitive. The comparative analysis illustrates that similar distribution and characteristics are observed in both sources.

Given these findings, the use of claims database can be considered as a pertinent and powerful tool to conduct medico-economic or pharmacoepidemiological studies in lymphomas.

Abbreviations: AD = associated diagnosis, CLL/SLL = chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, DLBCL = diffuse large B cell lymphomas, FP = false positives, HL = Hodgkin lymphomas, ICD-10 = Classification of Diseases, 10th revision, ICD-O-3 = Classification of Diseases for Oncology, 3rd edition, LTD = long-term chronic diseases, MD = main diagnosis, NHL = non-Hodgkin lymphoma, NPV = negative predictive value, PMSI = Programme de Médicalisation des Systèmes d'information, PPV = predictive positive value, RD = related diagnosis, SE = sensitivity, SNIIRAM = Système National d'Informations inter-Régimes de l'Assurance Maladie (National inter-scheme information system on health insurance), SPE = specificity, TP = true positives.

Keywords: administrative claims, epidemiological method/data accuracy, health care, international classification of diseases, lymphoma, registries

Editor: Weimin Guo.

The work received support from the National Research Agency (Agence Nationale de la Recherche (ANR)) for the "investissement d'avenir" ("Investment in the Future") (ANR-11-PHUC-001: CAPTOR).

The authors have no conflicts of interest to disclose.

^aLEASP-UMR 1027, Inserm-University of Toulouse, ^bMedical and Clinical Pharmacology Unit, ^cCIC 1436, Toulouse University Hospital, ^dClaudius Regaud Institute, IUCT-O, Tarn Cancer Registry, Toulouse, France.

* Correspondence: Fabien Despas, Service de Pharmacologie Clinique, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, 37 Allées Jules Guesde, 31000 Toulouse, France (e-mail: fabien.despas@univ-tlse3.fr).

Copyright © 2018 the Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution-NoDerivatives License 4.0, which allows for redistribution, commercial and non-commercial, as long as it is passed along unchanged and in whole, with credit to the author.

Medicine (2018) 97:2(e9418)

Received: 21 July 2017 / Received in final form: 30 November 2017 / Accepted: 1 December 2017

<http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000009418>

1. Introduction

Lymphomas are a large and heterogeneous group of lymphoid neoplasms with distinct biological and clinical features, treatment, and prognosis.^[1,2] Non-Hodgkin lymphoma (NHL) is the most frequent hematologic malignancy and account for approximately 90% of lymphomas.^[3,4] In the last 15 years, incidence of NHL has increased steadily, whereas the progress of pharmacological treatments improves NHL median survival time with a constant decrease of mortality.^[5–8] In parallel, there is an increased incidence of Hodgkin lymphomas (HL) in adolescents and young adults with a large number of surviving patients.^[5,7,9–11] Consequently, there are increased number of patients exposed to potential cancer-related consequences such as long-term adverse effects of treatment, polypharmacy and drug interactions, risk of 2nd cancer, and relapse. Moreover, oncohematology represents a fast-evolving field with continuous scientific progress, update, and changes especially in genomics and biology, diagnostic improvement, and therapeutics with targeted therapy.^[12–20] Therapeutic changes are based on results of randomized controlled

trials, conducted on a limited number of patients with drastic selection criteria. As a consequence, these patients are nonrepresentative of patients in the real clinical practice (i.e., older, with polymorbidity, and polypharmacy) and real-life data remain scarce.^[21–24] Moreover, long-term effects of new antineoplastic agents remain unknown after marketing authorization. In this context, real-life data are required to conduct pharmacoepidemiological studies, especially, safety evaluation. Multiple sources provide useful data to conduct observational study on lymphoma, as data collected in cancer registries and retrospective or prospective surveys. However, the French health insurance system database (Système National d'Informations inter-Régimes de l'Assurance Maladie, SNIIRAM) may be used as a pertinent and complementary tool for this research purpose because of several strengths that can minimize classic bias associated with other sources. First, this national database provides extensive data covering a population of more than 65 million inhabitants. The large number of patient recorded in this database permits to increase statistic power of analyses especially for studying rare disease. Moreover, the completeness of the data could minimize selection bias related to the constitution of specialized cancer center's cohorts and attrition bias related to long-term follow-up. Selection bias is an important problem giving results not always transposable to the target population. Then, it provides anonymous and individual data on patient characteristics with demographic data, long-term chronic diseases ('affections de longue durée', LTDs), and vital status. The access to ambulatory healthcare consumption (reimbursed drugs and medical acts) and the linkage with data from the national hospital database ('Programme de Médicalisation des Systèmes d'information', PMSI) gives a complete overview of lymphomas care pathway for several years all over France. The database includes also data regarding some drugs used during hospitalization such as rituximab, a cornerstone of the treatment of several types of lymphomas. Hence, this database provides extensive data on drug exposure minimizing information bias (recall bias, nonresponse bias, or reporting bias) and of great interest to conduct medico-economic study in lymphomas.^[25–29] Moreover, it could be a pertinent tool for quality measurement of healthcare use in screening or treatment of lymphomas, as highlighted in other cancer.^[30] In the light of the above and to improve validity of studies conducted within this database, it is essential to develop validated methods for accurate identification of specific diseases.^[31,32] For lymphoma cases, it is crucial to classify with precision NHL by subtypes because of heterogeneity of diseases, treatments, and prognosis. Some identification algorithms have been validated to detect incident cancer cases but, to the best of our knowledge, there is no validated algorithm to identify incident cases of HL and NHL.^[33–40]

The aims of this study were to assess the validity of hospital diagnosis codes in the PMSI database to identify incident cases of lymphomas according to results of a regional cancer registry and to compare baseline characteristics of lymphoma cases between sources.

2. Materials and method

2.1. Study design and data sources

The population source was inhabitants of the Tarn department, an administrative area of 384,474 inhabitants in southwestern France. Two algorithms were defined to detect lymphomas cases using PMSI and/or LTD data available in the SNIIRAM

database. Incident lymphoma cases were identified using antecedent of hospitalization for lymphoma recorded with hospital diagnosis. An incident case must have no previous record of lymphoma diagnosis during an observation period of 24 months. The results of this identification process were compared with data from the Tarn Cancer Registry considered as the "gold standard" in this area. Complete data from the registry were available until December 31, 2013, thus, data related to hematologic malignancies were extracted from January 1, 2010 to December 31, 2013. In parallel, PMSI and LTD data were extracted from January 1, 2008 to December 31, 2013 for inhabitants of the Tarn department, allowing the reconstitution of an observation period to identify incident cases.

2.1.1. The tarn cancer registry. It is a population-based cancer registry assessed every 5 years by the "Comité d'évaluation des registres". Quality controls are carried out by the registry using tools provided by the International Agency for Research on Cancer and the data are regularly included in the "Cancer Incidence in 5 Continents" monograph series since 1982. Cancers were defined according to the International Classification of Diseases for Oncology, 3rd edition (ICD-O-3). Nominative data are collected and coded in accordance with international guidelines. Identification of potential incident cancer cases is done using several relevant data sources like oncology regional network, anatomopathology laboratories, office from specialized physicians, and LTD and PMSI data. Every case is validated after crossing these data sources and checking medical records. For all patients, the following data are available: demographic data, cancer diagnosis date, stage of the cancer, cancer topography and morphology, vital status, and so on. Lymphoma cases were identified through 2 selection periods (2010–2013 and 2011–2013) on the basis of the WHO classification^[1] to assess the impact of length of observation in algorithms' performance. Selection of incident Multiple myeloma (ICD-O code '9732/3'), plasmacytoma (ICD-O code '9731/3'), and extramedullary plasmacytoma (ICD-O code '9734/3') cases has been previously studied separately. A complete list of codes considered to identify lymphomas cases is given in Table 1.

2.1.2. The PMSI database. In France, public and private hospital payment is based on diagnosis-related group system. For each patient hospital stay, a standard discharge summary (Résumé de Sortie Standardisé) is produced with the aim of providing a precise measure of activity which is then used for reimbursement purpose. In this context, the PMSI database contains demographic data, routinely collected medical data (diagnosis, procedures), and administrative data (date and length of stay, hospital location). Diagnoses are coded according to International Classification of Diseases, 10th revision (ICD-10). They provide the leading cause of hospital admission with main diagnosis (MD). They give accuracy on patient's management with related diagnosis (RD) and on major comorbidities and complications with associated diagnosis (AD). The coding quality of these data are regularly checked by internal controls and external audit.

Diagnoses from 'long-term conditions' scheme. LTDs are defined by severe and/or chronic diseases that require expansive or chronic treatment. There is a list established by decree that include 30 diseases, of which hematologic malignancies. After physician request, there is an exemption of copayment for care in relation with LTD. Diagnoses is coded according to ICD-10.

Lymphomas diagnoses codes used for patients' selection in the registry (ICD-O-3) and PMSI/LTD data (ICD-10).

	ICD-O-3 code	ICD-10 code
HL	9650/3; 9651/3; 9652/3; 9653/3; 9654/3; 9655/3; 9659/3; 9661/3; 9662/3; 9663/3; 9664/3; 9665/3; 9667/3	C81
NHL		
B-NHL		
FL	9690/3; 9691/3; 9695/3; 9698/3	C82
DLCL	9678/3; 9679/3; 9680/3; 9684/3	C83.3
Other mature B-cell NHL	9590/0; 9590/3; 9591/3; 9596/3; 9597/3; 9673/3; 9687/3; 9689/3; 9699/3; 9670/0; 9670/3; 9675/3; 9688/3; 9737/3; 9738/3; 9727/3; 9728/3; 9729/3; 9826/3	C83.0; C83.1; C83.7; C83.8; C83.9; C85; C88.4
Mature T-cell NHL	9700/0; 9700/3; 9701/3; 9702/3; 9705/3; 9708/3; 9709/3; 9712/3; 9714/3; 9716/3; 9717/3; 9718/1; 9718/3; 9719/3; 9768/3; 9726/3; 9718/3; 9827/3; 9831/3; 9832/3; 9834/3	C84; C86
CLL/SLL	9670/3; 9823/3	C91.1
Chemotherapy session for neoplasm	—	Z51.1
Other chemotherapy	—	Z51.2

* Diagnosis codes include: MD, RD, and AD, coded according to ICD10. MD corresponds to the leading cause of hospital admission. RD gives accuracy on patient management and AD includes diseases or conditions coexisting with the MD (other disorder, complications, sequelae, and so on).

B-NHL = B cell non-Hodgkin's lymphoma, ICD-O-3 = International Classification of Diseases for Oncology, AD = associated diagnosis, CLL/SLL = chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, DLCL = diffuse large B cell lymphomas, FL = follicular lymphomas, HL = Hodgkin lymphomas, MD = main diagnosis, NHL = non-Hodgkin lymphomas, RD = related diagnosis.

2.2. Algorithms of selection of incident lymphomas cases in PMSI and LTD data

For the 2 selection periods (2010–2013 and 2011–2013), inhabitants of the Tarn department with lymphoma were identified in the PMSI database through 2 algorithms:

- Algorithm 1: at least a MD of lymphoma or an MD of chemotherapy in combination with a RD or AD of lymphoma;
- Algorithm 2: at least a MD or RD or AD of lymphoma.

For each algorithm, the impact of LTD data in combination with PMSI data were explored. Then, the use of only LTD data to identify incident lymphoma cases were evaluated through algorithm 3 (at least 1 code of lymphoma in LTD data). A complete list of codes used is given in Table 1.

To be defined as incident, patients must have no record of lymphoma diagnosis code in the 24 months (selection within period 2010–2013) or 36 months (selection within period 2011

and 2013) before the 1st hospitalization date for lymphoma found in our dataset.

2.3. Matching

The linkage between the registry and PMSI and/or LTD was done using a probabilistic matching on the basis of combinations of 5 variables: family name, birth name, 1st name, date of birth, sex, place of birth ("commune", lowest administrative area in France). About 24 possible combinations were tested patients matching for at least 1 combination of these variables were considered as matched.

2.4. Analysis

Descriptive statistics were used to characterize the study population (Table 2). Qualitative variables were expressed in frequencies and percentages. Quantitative variables were

Table 2

Characteristics of lymphomas in the tarn cancer registry between 2010 and 2013, $n=476$.

	All lymphomas, $n=476$	HL, $n=52$	FL, $n=60$	DLBCL, $n=136$	Other mature B-cell NHL, $n=88$	T-NHL, $n=41$	CLL/SLL, $n=99$
Age, median IQR	69[58–81]	55[26–74]	63[53–75]	70[61–81]	71[60–82]	65[57–78]	72[65–83]
Gender, n , %							
Male	253 (53.2)	26 (50.0)	32 (53.3)	75 (50.0)	47 (53.4)	24 (58.5)	49 (49.5)
Female	223 (46.8)	26 (50.0)	28 (46.7)	61 (50.0)	41 (46.6)	17 (41.5)	50 (50.5)
Ann Arbor staging system, n , %							
I	48 (10.1)	5 (9.6)	10 (16.7)	23 (16.9)	10 (11.4)	0	—
II	51 (10.7)	22 (42.3)	8 (13.3)	15 (11.0)	5 (5.7)	1 (2.4)	—
III	47 (9.9)	11 (21.2)	11 (18.3)	19 (14.0)	4 (4.5)	2 (4.9)	—
IV	142 (29.8)	13 (25.0)	23 (38.4)	57 (41.9)	39 (44.3)	10 (24.4)	—
Missing	188 (39.5)	1 (1.9)	8 (13.3)	22 (16.2)	30 (34.1)	28 (68.3)	—
Binet staging system, n , %							
A	—	—	—	—	—	—	49 (49.5)
B	—	—	—	—	—	—	7 (7.1)
C	—	—	—	—	—	—	6 (6.0)
Missing	—	—	—	—	—	—	37 (37.4)

CLL/SLL = chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, DLBCL = diffuse large B cell lymphomas, FL = follicular lymphomas, HL = Hodgkin lymphomas, IQR = interquartile range, NHL = non-Hodgkin lymphomas, T-NHL = T cell non-Hodgkin's lymphoma.

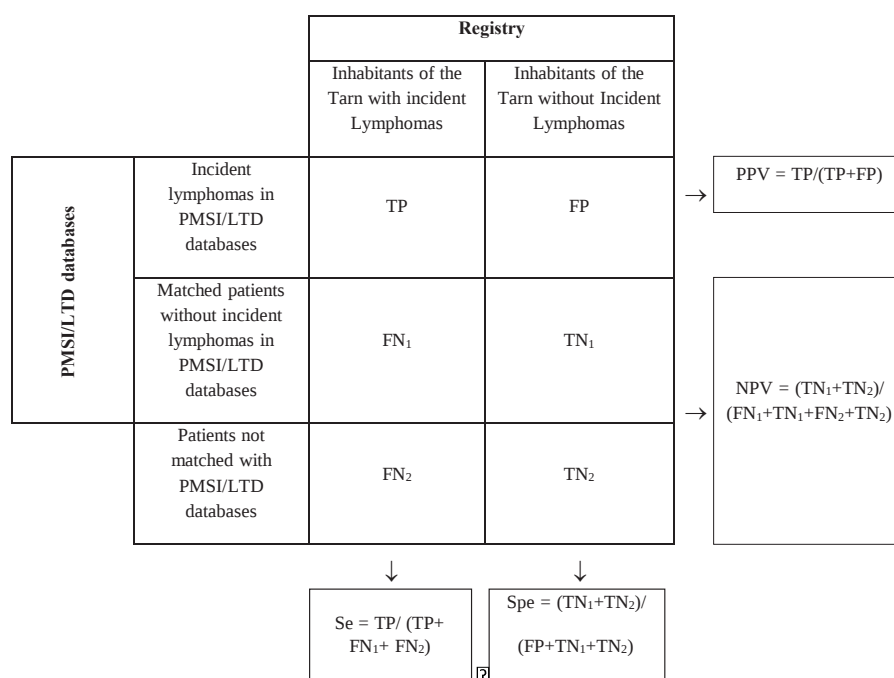


Figure 1. Estimation of algorithms performance's parameters. FN = false negatives, FP = false positives, LTD = long-term chronic diseases, NPV = negative predictive value, PMSI=Programme de Médicalisation des Systèmes d'information, PPV = predictive positive value, Se = sensitivity, Spe = specificity, TN = true negatives, TP = true positives.

expressed as median and interquartile range. The results of the identification process and characteristics of patients in PMSI/LTD databases were compared with true cases from the Tarn Cancer Registry considered as the "gold standard". Thus, each algorithm performance was assessed by estimating sensitivity (SE), predictive positive value (PPV), specificity (SPE), and negative predictive value (NPV). True positives (TP) were incident cases identified in the PMSI/LTD databases recorded in the registry as incident cases of lymphoma. False positives (FPs) were incident cases in PMSI/LTD database not recorded as incident cases in the Registry. False negatives (FNs) were incident cases recorded in the registry but not identified as incident cases in PMSI/LTD databases. Hence, FN can correspond to matched incident lymphoma in the registry not identified by the algorithm applied on the PMSI/LTD data or to incident lymphoma in the registry with no corresponding data in PMSI/LTD databases (not matched patients) PMSI/LTD databases (Fig. 1). The impact of the length of observation period and the use of LTD on algorithm performance was assessed for each algorithm (Table 3). For both algorithms, performance of detection was evaluated for each subtype of lymphoma (list of codes used in Table 1 and results in Table 4). To identify the reasons of discrepancies between the registry and the PMSI database: an exploratory analysis of FN and FP was done. For this purpose, we conducted a multivariate regression logistic to determine characteristics of incident lymphomas in the registry associated with the probability of not being identified in the PMSI database (FN) (Table 5). The FN status was used as the explanatory variable (FN=1 for FN and FN=0 for TP). Lymphomas characteristics included in the model were the following: age as a continuous variable, sex, type of lymphoma, and stage according to the Binet staging system or the Ann Arbor staging system. Data analyses were carried out using SAS 9.4 software (SAS Inst., Cary, NC).

2.5. Confidentiality

All data were treated confidentially and were only those already extracted for internal use of the Tarn Cancer Registry. Ethical approval has been given by the French ethical committee and Data Protection Supervisory Authority: ([Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (reference number: 99 80 15 (12/1998), 99 80 15 version 2 (10/2003))]).

3. Results

3.1. Population and algorithms performances for all lymphomas

Between 2010 and 2013, among the 384,474 inhabitants of the Tarn department, the registry identified 476 validated incident cases of lymphomas, of which 52 HL cases and 424 NHL cases. Among the 424 NHL patients, diffuse large B cell lymphomas (DLBCL) was the most common subtype accounting for 32.1% ($n = 136$) of patients, followed by chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL) ($N = 99$; 23.3%), other mature B-cell NHL ($n = 88$; 20.7%), follicular lymphoma ($n = 60$; 14.2%), and mature T-cell NHL ($n = 41$; 9.7%). The median age was 69 (58–81) years old with a majority of men ($n = 253$; 53.2%). Characteristics of patients are presented in Table 2.

For corresponding area and period, PMSI data were available for 15,522 patients and LTD data for 7885 patients. Among the 476 lymphomas patients, 203 (42.6%) patients were matched with LTD data and 377 (79.2%) were matched with PMSI data. When using PMSI data only, algorithm 1 provides a number of incident cases close to the Registry (475 vs. 476), whereas algorithm 2 overestimated the number of incident cases by approximately 30%. For algorithm 1, SE and PPV were closed,

Table 3

Se and PPV for both algorithms and selection period (all lymphomas).

Algorithm 1							
PMSI data							
Period	Incident cases, <i>n</i>	TP, <i>n</i>	FP, <i>n</i>	FN, <i>n</i>	TN, <i>n</i>	Se [*]	PPV [*]
2010–2013	475	318	157	158	377849	66.8 [62.5–70.9]	67.0 [62.6–71.0]
2011–2013	328	222	106	132	378022	62.7 [57.6–67.6]	67.7 [62.4–72.5]
PMSI and LTD data							
Period	Incident cases, <i>n</i>	TP, <i>n</i>	FP, <i>n</i>	FN, <i>n</i>	TN, <i>n</i>	Se [*]	PPV [*]
2010–2013	487	329	158	147	377848	69.1 [64.8–73.1]	67.5 [63.3–71.6]
2011–2013	340	233	121	107	378007	65.8 [60.7–70.6]	68.5 [63.4–73.2]
Algorithm 2							
PMSI data							
Period	Incident cases, <i>n</i>	TP, <i>n</i>	FP, <i>n</i>	FN, <i>n</i>	TN, <i>n</i>	Se [*]	PPV [*]
2010–2013	620	361	253	119	377753	75.8 [71.8–79.5]	58.2 [54.3–62.0]
2011–2013	449	270	179	84	377949	76.2 [71.6–80.4]	60.1 [55.5–64.6]
PMSI and LTD data							
Period	Incident cases, <i>n</i>	TP, <i>n</i>	FP, <i>n</i>	FN, <i>n</i>	TN, <i>n</i>	Se [*]	PPV [*]
2010–2013	690	372	318	100	377688	78.1 [74.2–81.6]	54.0 [50.2–57.6]
2011–2013	501	269	232	85	377896	76.3 [71.3–80.1]	53.7 [49.3–58.0]
Algorithm 3							
LTD data							
Period	Incident cases, <i>n</i>	TP, <i>n</i>	FP, <i>n</i>	FN, <i>n</i>	TN, <i>n</i>	Se [*]	PPV [*]
2010–2013	224	158	66	318	378492	33.2 [29.1–37.5]	70.5 [64.3–76.1]
2011–2013	165	117	41	237	378482	33.0 [28.4–38.1]	70.9 [63.6–77.3]

^{*} 95% confidence interval.

FN = false negatives, FP = false positives, LTD = long-term diseases, PMSI = Programme de Médicalisation des Systèmes d'information, PPV = predictive positive value, Se = sensitivity, TN = true negatives, TP = true positives.

respectively 66.8% (95% confidence interval (CI) [62.5–70.9]) and 67.0% (95% CI [62.6–71]). For algorithm 2, SE was increased by up to 10%, whereas PPV was decreased by up to 9% because of a decrease number of FNs counterbalanced by an increase number of FPs. Both algorithms presented high SPE and NPV (99.9%). The results of SE and PPV calculation for all lymphomas are presented in Table 2. For each algorithm, there was no impact of length of observation in algorithm perfor-

mance. The use of LTD data alone for identifying lymphomas in claims database resulted in poor performances with SE around 33% and PPV around 70%. The use of LTD data in combination with PMSI data had no impact in algorithm performance to detect incident cases of lymphomas. Characteristics of lymphomas were similar when using the 3 sources. The diagnosis date in the Registry was closed to the 1st hospitalization date identified with a median delay of 0[–1; 21] days.

Table 4

Se and PPV for both algorithms by subtype of lymphomas.

Algorithm 1								
Subtype of lymphoma	Registry incident cases, <i>n</i>	PMSI incident cases, <i>n</i>	TP, <i>n</i>	FP, <i>n</i>	FN, <i>n</i>	TN, <i>n</i>	Se [*]	PPV [*]
HL	52	66	49	17	3	378413	94.2 [84.4–98.0]	74.2 [62.6–83.2]
NHL								
B-NHL	296	342	221	121	75	378065	74.6 [69.4–79.3]	64.6 [59.4–69.5]
T-NHL	37	23	18	5	19	378440	48.6 [33.4–64.1]	78.3 [58.1–90.4]
LLC/SLL	100	84	19	65	81	378317	19.0 [12.5–27.8]	22.6 [15.0–32.6]
Algorithm 2								
Subtype of lymphoma	Registry incident cases, <i>n</i>	PMSI incident cases, <i>n</i>	TP, <i>n</i>	FP, <i>n</i>	FN, <i>n</i>	TN, <i>n</i>	Se [*]	PPV [*]
HL	52	75	49	26	3	378404	94.2 [84.4–98.0]	65.3 [54.0–75.1]
NHL								
B-NHL	296	406	240	166	56	378020	81.1 [76.2–85.1]	59.1 [54.3–63.8]
T-NHL	37	34	22	12	15	378433	59.4 [43.5–73.6]	64.7 [47.9–78.5]
LLC/SLL	100	201	47	154	53	378228	47 [37.5–56.7]	23.4 [18.1–29.7]

^{*} 95% confidence interval.

B-NHL = B cell non-Hodgkin's lymphoma, CLL/SLL = chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, HL = Hodgkin lymphomas, NHL = non-Hodgkin lymphomas, PMSI = Programme de Médicalisation des Systèmes d'information, PPV = predictive positive value, Se = sensitivity, T-NHL = T cell non-Hodgkin's lymphoma.

Table 5Characteristics of incident lymphomas in the registry not identified through the PMSI^a, *n*=476.

	Crude OR, 95% CI	<i>P</i>	Adjusted OR, 95% CI	<i>P</i>
Age, year	1.02 [1.01–1.03]	0.0005	1.01 [1.00–1.03]	0.0280
Gender				
Women	—	0.4378	—	
Men	0.86 [0.59–1.26]			
Type of lymphomas		0.0002		0.0077
NHL	—			
HL	0.11 [0.03–0.35]		0.18 [0.053–0.64]	
Stage ^b		<.0001		
I or A	—		—	<.0001
II or B	0.20 [0.10–0.43]		0.30 [0.14–0.66]	
III/IV or C	0.14 [0.08–0.25]		0.14 [0.08–0.25]	
Missing	0.88 [0.51–1.52]		0.77 [0.44–1.34]	

^aFalse negatives: patients not identified by the algorithm applied on the PMSI data or not found in the PMSI database.^bStage defined according to the Binet staging system or the Ann Arbor staging system; 95% confidence interval.

HL = Hodgkin lymphomas, NHL = non-Hodgkin lymphomas, OR = odds ratio, PMSI = Programme de Médicalisation des Systèmes d'information.

3.2. Algorithms performances by subtypes of lymphomas

Performances of detection of incident cases by both algorithms differ according to lymphomas subtypes for SE and PPV. However, values of SPE and NPV remains maximal (99.9%) for each lymphoma subtype. The results of SE and PPV calculation by lymphomas subtypes are presented in Table 3.

3.2.1. HL. Among the 52 HL identified in the registry between 2010 and 2013, 49 were selected by the 2 algorithms leading to very high SE of 94.2% (95% CI [84.4–98.0]). However, PPV was 10% higher for algorithm 1 than for algorithm 2.

3.2.2. B-NHL. Among the 296 B cell non-Hodgkin's lymphoma (B-NHL) identified in the registry between 2010 and 2013, 221 were selected by algorithm 1 leading to a SE of 74.6% (95% CI [69.4–79.3]) and a PPV of 64.6% (95% CI [59.4–69.5]). For corresponding period, 240 B-NHL were selected by algorithm 2 leading to higher SE (81.1% (95% CI [76.2–85.1])) and a slight decrease in PPV around 5%.

3.2.3. T-NHL. For T cell non-Hodgkin's lymphoma (T-NHL) patients, SE dropped to low values of 48.6% (95% CI [33.4–64.1]) for algorithm 1 and 59.4% (95% CI [43.5–73.6]) for algorithm 2. PPV values were similar (78.3% vs. 64.7%) for each algorithm when considering the width of the CIs.

3.2.4. CLL/SLL. The use of algorithm 2 to identify new CLL patients resulted in better performances with a SE of 47% (95% CI [37.5–56.7]) against a SE of 19.0% (95% CI [12.5–27.8]) for algorithm 1. PPV values were similar for each algorithm.

3.3. Exploratory analysis of FN

Among the 158 FN, 59 were found in the PMSI database, whereas 99 were not found. For matched FN, reasons of misclassification were:

- Exclusion of patients by algorithm 1: considered as prevalent (*n*=2), patients with only an AD or RD of lymphoma (*n*=31), or missing value for type of diagnosis (*n*=12).
- Coding error (*n*=7): lymphomas were coded as other hematologic malignancies (*n*=5) such as Waldenström macroglobulinemia, other malignant immunoproliferative diseases, and leukemia or only lymphoma's localization or procedures was coded (*n*=2).

c) No corresponding data in the PMSI database for corresponding period for patients with cutaneous lymphoma, low-grade follicular lymphoma, or CLL Binet stage A (*n*=7).

The results of the univariate and multivariate logistic regression are given in Table 5. After adjustment, characteristics of incident lymphomas associated with an increased probability of being a FN were: older age, type of lymphoma (NHL patients), and localized stage of lymphoma.

3.4. Exploratory analysis of FP

Among the 157 FP, only 10 patients were matched with the registry. These patients were identified in the registry with other hematologic malignancies as follows: chronic myeloid leukemia, lymphoproliferative disorder, refractory anemia with excess blasts, and interdigitating dendritic cell sarcoma. Among the FP with no record in the registry, we identified in PMSI data 45 (30.6%) CLL, 28 (19.0%) DLBCL, 10 (6.8%) HL, 15 (10.2%) follicular lymphoma, 43 (29.2%) other mature B-cell NHL, and 6 (4.1%) mature T-cell NHL.

4. Discussion

4.1. Main findings

The proposed algorithms are extremely specific and consequently diagnosis codes in the PMSI database allow an accurate identification of new lymphomas cases. By contrast, these algorithms are moderately sensitive. Algorithm 1 based on diagnosis and procedure codes seem to be more accurate with optimal performance parameters and incidence close to the registry. The length of the observation period and the combination of LTD with PMSI data do not improve performances. Algorithms exhibited very different performances according to lymphomas subtype, ranging to very poor performance for CLL to very acceptable parameters for HL. The implications of these findings suggest that the use of the PMSI database alone is not enough sensitive to conduct epidemiological studies. Indeed, the incidence provided by PMSI data is close to the registry because FN and FP have similar frequencies and counterbalanced each other.

4.2. Strengths and limitations

Our study presents some limitations. First, this study was conducted in a specific geographic area. Hence, we cannot exclude a lack of representativeness of the algorithms' performance at the national level to detect incident lymphomas cases. Even if coding practice are standardized at the national level and are improving over time, we cannot exclude some discrepancies between hospitals, according to their interpretation of national coding rules. Finally, the performance of algorithm may be underestimated because of a potential failure of linkage between the registry and the PMSI database leading to an increased number of FNs and FPs.

Our study presents several strengths. First, our study provides for the 1st time a validated algorithm to detect incident lymphoma in the French SNIIRAM, but also suitable for other healthcare database using ICD-10th classification medico-administrative database. Some selection algorithms have been validated in cancer but the literature related to hematological diseases is very poor with only 1 systematic review of validated method to identify lymphoma in administrative data. This review identified only 1 publication with a validated algorithm defined with ICD-9 code. The results of this validation study were concordant with our results.^[42] Moreover, validation study using ICD-10 are lacking for European and Nordic database, in which ICD-10 is more frequent. Then, our results demonstrate that this approach is of great interest to conduct pharmacoepidemiological or medico-economic studies in lymphomas because of several strengths. First, SPE of each algorithm is maximal allowing an accurate identification of cases. Then, the French health insurance database provides the exhaustiveness of healthcare consumption data at the national level. Finally, our analysis revealed that incident lymphomas not detected as incident or identified in the PMSI database are more likely to be old, with localized stage of lymphoma and concern more NHL patients. According to these findings, FN may concern patients never hospitalized for their lymphoma because of different disease management and/or a gap between diagnosis and treatment. These results suggest that it would have been of interest to conduct analyses of SE including only treated lymphoma patients but this information was lacking in the registry database. However, when regarding algorithm performances by lymphomas subtype, the results directly reflects the heterogeneity of lymphoma care pathway and questioned on the relevance of the use of PMSI data to select new cases in certain lymphomas subtypes. In fact, the very low SE for CLL identification can be explained because a majority of CLL is nonprogressive at diagnosis and does not require active treatment.^[43] As a corollary, algorithm 2 results in better performances in CLL because CLL or chemotherapy for CLL is not necessarily the leading cause of hospitalization for these patients. The same reason can be cited for T-NHL. Apart from the majority of FNs corresponded to cutaneous lymphomas which do not require hospitalization and are nondetectable by PMSI data.^[44] By contrast, algorithms revealed very high SPE and SE to detect HL patients. These results can be explained because HL always requires inpatient treatment and variability in ICD-10 code is minor.^[45] Given the low incidence of this disease and the completeness of SNIIRAM data at the national level, the SNIIRAM database could be used as a relevant and powerful tool to conduct pharmacoepidemiological studies with exhaustive real-life data in HL. Finally, our results illustrate that PMSI data can be used to describe with accuracy lymphomas and that the

date of diagnosis can be estimated by the 1st hospitalization for lymphoma found in the dataset. However, the use of ICD-10 to classify NHL by subtypes lacks precision because of the multiplicity of code to register 1 subtype of lymphomas. For that matter, the classification system used impact directly data produced on lymphomas. As depicted by Adzersen et al,^[46] the choice of the classification system leads to differences on incidence rate estimates from data coming from a same registry dataset. Differences were stronger for B-NHL. In our study, differences between registry and hospital data may directly result from these discrepancies between ICD-O-3 and ICD-10.

4.3. International initiatives

These considerations and examples highlight that the relevance of the use of claims database for research purpose must be based on a case by case reflection process. In this way, several aspect must be consider to improve validity of the results of future studies conducted on these databases like intrinsic features of diseases and management, type, design, and aims of study conducted. The development of validated tool and the use of standardized method are crucial for the validity of future active surveillance study in lymphomas. In this way, several initiative and project are conducted with the aims to harmonize detection of medical event in claims database in the United States and in Europe (Mini Sentinel program, Observational Medical Outcomes Partnership, Pharmacoepidemiological Research on Outcomes of Therapeutics by a European Consortium).^[31,32,47] This validation study follows this quality approach and demonstrates that claims database, and the French SNIIRAM specifically can be a useful and powerful tool for postmarketing studies or medico-economic context for proper research purpose.

References

- [1] Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 2011;117:5019–32.
- [2] Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127:2375–90.
- [3] Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;49:1374–403.
- [4] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:E359–86.
- [5] Smith A, Crouch S, Lax S, et al. Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004-2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer* 2015;112:1575–84.
- [6] Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346:235–42.
- [7] Monnereau A, Troussard X, Belot A, et al. French Network of Cancer Registries (FRANCIM) Unbiased estimates of long-term net survival of hematological malignancy patients detailed by major subtypes in France. *Int J Cancer* 2013;132:2378–87.
- [8] Howlader N, Morton LM, Feuer EJ, et al. Contributions of subtypes of non-Hodgkin lymphoma to mortality trends. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2016;25:174–9.
- [9] Desandes E, Lacour B, Belot A, et al. Cancer incidence and survival in adolescents and young adults in France, 2000-2008. *Pediatr Hematol Oncol* 2013;30:291–306.
- [10] Dandoit M, Mounier M, Guy J, et al. The heterogeneity of changes in incidence and survival among lymphoid malignancies in a 30-year French population-based registry. *Leuk Lymphoma* 2015;56:1050–7.
- [11] Le Guyader-Peyrou S, Belot A, Maynadié M, et al. Cancer incidence in France over the 1980-2012 period: hematological malignancies. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2016;64:103–12.

- [12] Goldman JM, Melo JV. Chronic myeloid leukemia: advances in biology and new approaches to treatment. *N Engl J Med* 2003;349:1451–64.
- [13] Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008;111:2516–20.
- [14] Palanca-Wessels MC, Press OW. Advances in the treatment of hematologic malignancies using immunoconjugates. *Blood* 2014;123:2293–301.
- [15] Hamilton A, Gallipoli P, Nicholson E, et al. Targeted therapy in haematological malignancies. *J Pathol* 2010;220:404–18.
- [16] Gifford GK, Gill AJ, Stevenson WS. Molecular subtyping of diffuse large B-cell lymphoma: update on biology, diagnosis and emerging platforms for practising pathologists. *Pathology* 2016;48:5–16.
- [17] Seiler T, Hutter G, Dreyling M. The emerging role of PI3K inhibitors in the treatment of hematological malignancies: preclinical data and clinical progress to date. *Drugs* 2016;76:639–46.
- [18] Piggin A, Bayly E, Tam CS. Novel agents versus chemotherapy as frontline treatment of CLL. *Leuk Lymphoma* 2017;58:1320–4.
- [19] Dunleavy K, Roschewski M, Wilson WH. Precision treatment of distinct molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma: ascribing treatment based on the molecular phenotype. *Clin Cancer Res* 2014;20:5182–93.
- [20] Puvvada S, Kendrick S, Rimsza L. Molecular classification, pathway addiction, and therapeutic targeting in diffuse large B cell lymphoma. *Cancer Genet* 2013;206:257–65.
- [21] Freemantle N, Marston L, Walters K, et al. Making inferences on treatment effects from real world data: propensity scores, confounding by indication, and other perils for the unwary in observational research. *BMJ* 2013;347:f6409.
- [22] Al-Refaie WB, Vickers SM, Zhong W, et al. Cancer trials versus the real world in the United States. *Ann Surg* 2011;254:438–42.
- [23] Kwiatkowski K, Coe K, Bailar JC, et al. Inclusion of minorities and women in cancer clinical trials, a decade later: have we improved? *Cancer* 2013;119:2956–63.
- [24] Penberthy LT, Dahman BA, Petkov VI, et al. Effort required in eligibility screening for clinical trials. *J Oncol Pract* 2012;8:365–70.
- [25] Ajrouche A, Estellat C, De Rycke Y, et al. Evaluation of algorithms to identify incident cancer cases by using French health administrative databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017;26:935–44.
- [26] Moulis G, Germain J, Adoue D, et al. Validation of immune thrombocytopenia diagnosis code in the French hospital electronic database. *Eur J Intern Med* 2016;32:e21–2.
- [27] Moulis G, Palmaro A, Montastruc JL, et al. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. *Blood* 2014;124:3308–15.
- [28] Palmaro A, Gauthier M, Conte C, et al. Identifying multiple myeloma patients using data from the French health insurance databases: validation using a cancer registry. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e6189.
- [29] Palmaro A, Gauthier M, Despas F, et al. Identifying cancer drug regimens in French health insurance database: An application in multiple myeloma patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017;26:1492–9.
- [30] Fenton JJ, Onega T, Zhu W, et al. Validation of a medicare claims-based algorithm for identifying breast cancers detected at screening mammography. *Med Care* 2016;54:e15–22.
- [31] Avillach P, Coloma PM, Gini R, et al. EU-ADR consortium Harmonization process for the identification of medical events in eight European healthcare databases: the experience from the EU-ADR project. *J Am Med Inform Assoc* 2013;20:184–92.
- [32] Carnahan RM, Moores KG. Mini-Sentinel's systematic reviews of validated methods for identifying health outcomes using administrative and claims data: methods and lessons learned. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;21(suppl 1):82–9.
- [33] Quantin C, Benzenine E, Hägi M, et al. Estimation of national colorectal-cancer incidence using claims databases. *J Cancer Epidemiol* 2012;2012:298369.
- [34] Ganry O, Taleb A, Peng J, et al. Evaluation of an algorithm to identify incident breast cancer cases using DRGs data. *Eur J Cancer Prev* 2003;12:295–9.
- [35] Couris CM, Seigneurin A, Bouzbid S, et al. French claims data as a source of information to describe cancer incidence: predictive values of two identification methods of incident prostate cancers. *J Med Syst* 2006;30:459–63.
- [36] Remontet L, Mitton N, Couris CM, et al. Is it possible to estimate the incidence of breast cancer from medico-administrative databases? *Eur J Epidemiol* 2008;23:681–8.
- [37] Hafdi-Nejjari Z, Couris CM, Schott AM, et al. Role of hospital claims databases from care units for estimating thyroid cancer incidence in the Rhône-Alpes region of France. *Rev Dépidémiologie Santé Publique* 2006;54:391–8.
- [38] Carré N, Uhry Z, Velten M, et al. Predictive value and sensibility of hospital discharge system (PMSI) compared to cancer registries for thyroid cancer (1999-2000). *Rev Dépidémiologie Santé Publique* 2006;54:367–76.
- [39] Coureau G, Baldi I, Saves M, et al. Performance evaluation of hospital claims database for the identification of incident central nervous system tumors compared with a cancer registry in Gironde, France, 2004. *Rev Dépidémiologie Santé Publique* 2012;60:295–304.
- [40] Setoguchi S, Solomon DH, Glynn RJ, et al. Agreement of diagnosis and its date for hematologic malignancies and solid tumors between medicare claims and cancer registry data. *Cancer Causes Control* 2007;18:561–9.
- [41] Registre des cancers du Tarn (registre qualifié 2010-2013) /Portail Epidemiologie - France j Health Databases [Internet]. [cited Mar 24, 2017]. Available from: <https://epidemiologie-france.aviesan.fr/epidemiologie-france/fiches/tarn-cancer-registry-certified-registry-2010-2013>. Accessed June 21, 2017.
- [42] Herman RA, Gilchrist B, Link BK, et al. A systematic review of validated methods for identifying lymphoma using administrative data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;21(suppl 1):203–12.
- [43] Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008;111:5446–56.
- [44] Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, et al. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24(suppl 6):vi149–54.
- [45] Eichenauer DA, Engert A, André M, et al. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25(suppl 3):iii70–5.
- [46] Adzersen K-H, Friedrich S, Becker N. Are epidemiological data on lymphoma incidence comparable? Results from an application of the coding recommendations of WHO, InterLymph, ENCR and SEER to a cancer registry dataset. *J Cancer Res Clin Oncol* 2016;142:167–75.
- [47] Ehrenstein V, Petersen I, Smeeth L, et al. Helping everyone do better: a call for validation studies of routinely recorded health data. *Clin Epidemiol* 2016;8:49–51.

d. Discussion

- Les codes diagnostics présents dans les données du PMSI permettent-ils d'identifier de façon fiable les patients nouvellement atteints de lymphome :
 - de façon globale ?

Cette étude de validation a permis de montrer que les algorithmes de sélection dans les données PMSI sont très spécifiques. De ce fait, les codes diagnostics présents dans le PMSI permettent une identification fiable des patients nouvellement atteints de lymphome. L'algorithme optimal pour l'identification est celui basé sur les codes diagnostics de lymphome associés à des codes de prise en charge spécifique avec les meilleurs paramètres de performance et une incidence retrouvée proche du registre. Le second algorithme offrait une meilleure sensibilité au détriment d'une baisse de 10% de la valeur prédictive positive à cause d'une augmentation du nombre de faux positifs en parallèle de la diminution du nombre de faux négatifs. De plus, cet algorithme surestimait le nombre de nouveaux cas d'environ 30%.

En revanche, ce travail a permis de mettre en évidence que les données ALD associées aux données PMSI ne sont pas contributives pour améliorer les paramètres de performance de détection des cas. De plus, il a permis de démontrer que l'utilisation des données ALD seules ne permettait de détecter que 30% des patients (Sensibilité=33.2%) nouvellement atteints de lymphome sur la période d'intérêt, soit deux fois moins que les données PMSI. Ce résultat souligne l'importance de valider les sources de données pour l'identification des pathologies d'intérêt et la constitution des cohortes.

- par type de Lymphome?

Au vu de l'hétérogénéité des différents types de lymphome, en termes de pronostic, de prise en charge et d'évolution. Nous avons souhaité évaluer si le PMSI permettait une identification fiable de ces pathologies par sous type. Nos résultats montrent des performances de détection des algorithmes très variables en fonction du type de Lymphome. Ainsi, les valeurs de sensibilité varient de 94,2 % pour le LH à 19,0 % pour la LLC. Ces résultats sont le reflet direct des différences de prise en charge existant entre les différents types de lymphome et questionnent sur la validité de l'utilisation des données PMSI

pour l'identification des cas incidents de certains sous type de lymphome. Ainsi, la très faible sensibilité retrouvée pour la LLC peut s'expliquer par le fait que la majorité des LLC sont non progressives au moment du diagnostic et ne nécessitent pas forcément une prise en charge immédiate. Ainsi, on retrouve des meilleures performances pour l'algorithme 2 puisque les codes LLC ou de prise en charge ne sont pas forcément la cause principale d'hospitalisation pour ces patients. Les mêmes arguments peuvent être avancés pour les lymphomes T puisque la majorité des faux négatifs correspondent à des lymphomes T cutanés qui ne nécessitent pas de prise en charge hospitalière et sont de ce fait indétectables par les données du PMSI. A l'inverse, les paramètres de performance sont optimums pour le LH. Cela, peut s'expliquer par une prise en charge hospitalière systématique ainsi qu'une variabilité mineure des codes CIM-10 pour ce sous-type de lymphome. Etant donnée la faible incidence de cette pathologie et la couverture nationale des données du SNIIRAM, cette approche permettant la reconstitution de cohortes de LH présente un intérêt majeur.

- Les SNIIRAM permet-il de bien de décrire les caractéristiques des patients atteints de Lymphome (âge, sexe, type de lymphome, date de diagnostic)?

La comparaison entre les deux sources de données montre que les caractéristiques des patients sont similaires dans les deux sources et que la date de diagnostic est proche de la première hospitalisation retrouvée dans le PMSI.

- Le SNIIRAM est-il une source robuste permettant de produire des données épidémiologiques sur le Lymphome (données d'incidence, statistiques de survie) ?

Les résultats de cette étude montrent que les algorithmes de sélection des cas ne sont pas assez sensibles pour mener des études à des fins épidémiologiques sur le lymphome dans le SNIIRAM. En effet, même si l'algorithme de sélection le plus performant fournit une incidence très proche de celle du registre, l'analyse des données montre que cela est dû au fait que les faux négatifs et les faux positifs sont dans les mêmes proportions et se compensent. Ainsi, la capacité réelle de détection des nouveaux cas de lymphome dans le PMSI est d'environ 70%. La couverture nationale et exhaustive comprenant les données de mortalité associées à une prise en charge hospitalière majoritaire des cas de cancer font du

PMSI un outil attrayant pour le suivi épidémiologique des cancers. De ce fait, son utilisation potentielle a fait l'objet de réflexions scientifiques et de travaux ayant abouti à des publications depuis le début des années 2000 (93–103). Cependant, aucune étude de validation n'avait été menée sur le Lymphome. Une revue de la littérature recensant des algorithmes d'indentification des cas de lymphome sur des données médico-administratives publiée en 2012 a mis en évidence une seule étude avec un algorithme validé mais sur la 9^{ème} version de la classification internationale des maladies (109). Cette étude retrouvait des valeurs pour les paramètres de performance de détection concordantes avec nos résultats.

Les conclusions des études menées dans d'autres types de cancer sont concordantes nos résultats et soulignent l'importance des données de Registre dans ce domaine. Ainsi, en plus de la capacité de détection des données du PMSI, d'autres limites sont retrouvés par opposition à la qualité du recueil des registres. On peut citer :

- L'absence du recueil des données à des fins épidémiologiques aboutissant à une hétérogénéité temporelle, spatiale et personne-dépendante des pratiques de codage.
- L'ambiguïté de la CIM-10 ne permettant pas une discrimination fine du type de cancer. Ceci est particulièrement vrai pour le lymphome pour lequel plusieurs sous types sont retrouvés. L'analyse de nos données montre que plus la spécification d'un sous-type particulier de LNH, plus les performances de détection du PMSI diminue. Ceci est particulièrement vrai lorsqu'une multiplicité de codes est potentiellement utilisable pour une même pathologie. Ainsi, dans la CIM 10, un total de sept codes différents permet le codage du LBDGC avec l'existence de codes génériques. Or, au vue de l'hétérogénéité en termes de pronostic et d'évolution de chaque lymphome, il convient de pouvoir les identifier de façon fiable par sous type dans le cadre d'études épidémiologiques.
- Le manque de données cliniques (stade de la maladie, pronostic, examens diagnostics) ne permet pas produire des données en fonction de marqueurs pronostics.

Pour conclure, le PMSI peut être vu comme une source complémentaire dans la production des données épidémiologiques mais les données issues des registres restent de première importance pour l'étude des facteurs pronostics en cancérologie.

- Le SNIIRAM est-il une source robuste permettant de mener des études pharmacoépidémiologiques ou médico-économiques sur le Lymphome? Quelles sont les caractéristiques des patients qui ne sont pas identifiés par les données PMSI ?

A l'inverse des conclusions rapportées pour les données épidémiologiques, le SNIIRAM présente un grand intérêt pour mener des études pharmacoépidémiologiques ou médico-économiques sur le lymphome à cause de plusieurs forces. Tout d'abord, les algorithmes de détection sont très spécifiques et permettent une bonne classification des patients non nouvellement atteints de lymphome. Ensuite, l'accès à l'ensemble des données de remboursement de soins en ville et à l'hôpital à l'échelle nationale

en font un outil optimal pour mener ces deux types de d'étude. Enfin, l'analyse des caractéristiques des faux négatifs (patients nouvellement atteints de lymphome mais non identifiés par les données PMSI) montre que ce sont des patients plus âgés, atteints de LNH et ayant un stade localisé de lymphome. Au vu de ces résultats, on peut imaginer que les patients mal identifiés par les données PMSI sont les patients non hospitalisés pour leur lymphome ou avec une prise en charge retardée par rapport au diagnostic. Ceci est confirmé par les différences de performance de détection retrouvées en fonction du type de lymphome. Il aurait été pertinent de mener des analyses de sensibilité en ne prenant en compte que les patients traités pour leur lymphome mais ces données étaient manquantes dans le registre. Au vu des caractéristiques des patients mal détectés et des objectifs des études de pharmaco-épidémiologie qui s'intéressent aux patients sous traitement médicamenteux, les paramètres de performance des algorithmes sont satisfaisants pour conduire de telles études.

e. Implications et perspectives

Ce travail a permis de proposer des algorithmes d'identification validés permettant de reconstituer des cohortes de patients atteints de lymphome représentatives à l'échelle nationale sur les données du Sniiram. Il constitue donc un préalable méthodologique utile pour augmenter la fiabilité et la robustesse des futures études menées sur le Lymphome au travers de ces bases de données. Ainsi, ce travail méthodologique a permis de mener plusieurs études de pharmaco-épidémiologie et une étude médico-économique qui sont présentées dans la suite de cette Thèse. D'autres applications pourraient également être envisagées notamment pour la réalisation d'études de phase IV permettant l'évaluation en vraie vie et sur le long terme du profil de sécurité des médicaments mis sur le marché dans le cadre de la prise en charge des lymphomes.

**Axe 2. Etude de l'exposition médicamenteuse associée au décours de la phase active de traitement
d'un Lymphome**

1. Rationnel

Cette partie de la Thèse permet de répondre à la problématique posée par l'étude des co-médications associées à la prise en charge des patients atteints de Lymphome au décours de la phase active de traitement. Le rationnel étant que les conséquences somatiques et psychologiques induites par le lymphome aboutissent à une initiation accrue de l'usage de médicaments au décours de la phase active de traitement, mais que tous les patients ne sont pas exposés au même risque selon leurs antécédents, le type de maladie et le contexte de prise en charge. On peut également s'attendre à ce que cet usage initié lors de la phase active de traitement se chronicise pour plusieurs raisons. Tout d'abord, les conditions de prise en charge des patients peuvent aboutir à un défaut de réévaluation de la prescription par un manque de coordination entre les prescripteurs (lien ville/hôpital) ou parce que les co-prescriptions des médicaments spécifiques du cancer ne sont pas considérées au premier plan et ne font pas toujours l'objet de recommandations définies au sein de populations spécifiques. Or, un usage chronique inapproprié de ces co-médications pourrait exposer le patient à des événements indésirables évitables par un effet délétère propre ou par le biais d'interactions médicamenteuses. Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés à deux classes médicamenteuses d'intérêt particulièrement associés à un risque de mésusage : les médicaments psychotropes comme un reflet des troubles anxio-dépressifs au décours de la phase active de soins et les inhibiteurs de la pompe à protons.

2. Objectifs

L'objectif principal de cet axe de recherche a été de déterminer la fréquence d'initiation de médicaments psychotropes et d'inhibiteurs de la pompe à protons après le diagnostic et au décours de la phase active de traitement d'1 LNH.

3. Matériel et méthode

Schéma de l'étude et source de données

Nous avons mené une étude observationnelle type suivi de cohorte rétrospectif selon une approche new-user design, reconstitué à partir des données du SNIIRAM (Système National d'information Inter Régimes de l'Assurance Maladie) sur la région Midi-Pyrénées entre 01/2010 et 12/2013. Notre étude a

porté sur les bénéficiaires l'assurance maladie de plus de 18 ans avec un régime couvert par le SNIIRAM Midi-Pyrénées. Les sujets devaient présenter un LNH incident identifiés selon l'algorithme d'identification présenté dans l'axe 1.

Période de suivi

Date de début cancer

Afin de prendre en compte, la période d'investigation diagnostique dans notre analyse nous avons retiré à la première hospitalisation « LNH » retrouvée le délai médian existant entre la première hospitalisation pour chimiothérapie et la biopsie ganglionnaire. Des travaux précédents menées par notre groupe sur la région Midi-Pyrénées ont montré un délai médian de 31 jours (110). Cela nous a permis de définir une date de « début cancer ».

Phase active de traitement

Les patients ont été suivis 8 mois après la date de début cancer. Pour la majorité des patients, cette période correspond à la phase active de traitement. Cette phase a été déterminée à partir de nos connaissances sur la prise en charge de ces pathologies mais également à partir de l'étude de nos données (délai médian d'exposition au rituximab égal à 5 mois, délai médian de chimiothérapie égal à 4 mois). Les patients ont donc été inclus jusqu'en avril 2013 de manière à avoir un suivi standardisé d'une durée de 8 mois. Nous avons enfin exclus les patients identifiés par les codes « C84 : Lymphomes périphériques et cutanés à cellules T ». En effet, ce type de lymphome présente un caractère évolutif particulier et sa prise en charge est également singulière (33).

Définition de l'évènement

L'initiation d'un traitement par médicaments psychotropes ou IPP a été défini par : au moins un remboursement d'un médicament identifié « psychotrope » ou IPP au cours de la phase active de traitement. Afin, de ne garder que les patients incidents, une période d'observation correspondant à une absence de délivrance de ces médicaments pendant 12 mois avant la date de début cancer a été retenue. Nous disposons des données de remboursement des bénéficiaires pour une durée de 3 ans à partir de janvier 2010. Les patients ont donc été inclus à partir de janvier 2011. La sélection des médicaments

psychotropes ou IPP s'est faite à l'aide des codes de la classification Anatomique, thérapeutique et chimique (ATC) présentés ci-dessous.

N : Système nerveux

- N05 : Psycholeptiques
 - o A : Antipsychotiques
 - o B : Anxiolytiques
 - o C : Hypnotiques et sédatifs
- N06 : Psychoanaleptiques
 - o A : Antidépresseurs

A : Voies digestives et métabolismes

A02BC : Inhibiteurs de la pompe à protons

Schéma récapitulatif de la cohorte

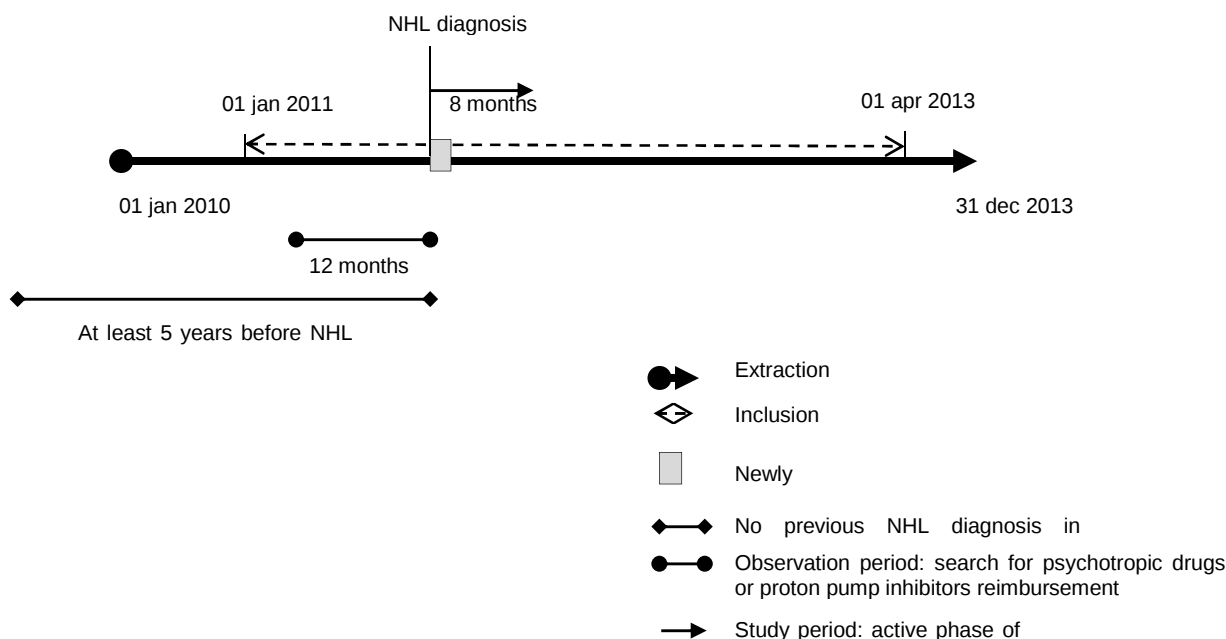


Figure 5 : Schéma new-user design des publications n°2 et n°3

Définition de l'exposition médicamenteuse

Nous avons calculé pour les IPP et les psychotropes délivrés la Defined Daily Dose (DDD). La DDD correspondant à la posologie journalière moyenne d'un médicament utilisé pour son indication principale chez un adulte de 70 kg. A chaque classe ATC, correspond une DDD. Cette unité de mesure a été développée par le centre collaborateur de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) à Oslo, à partir d'un consensus d'experts. Elle est validée, et permet d'estimer de façon standardisée la consommation médicamenteuse en fonction du temps dans les études pharmaco épidémiologiques ou médico-économiques. Lorsque pour une substance active la DDD n'était pas connue, nous avons utilisé la posologie quotidienne recommandée pour son indication principale dans le dictionnaire VIDAL®.

4. Résultats

Sélection de la population

L'extraction initiale nous a permis d'obtenir les données de 3886 patients présentant un code LNH que ce soit en diagnostic principal, relié ou associé entre janvier 2010 et janvier 2014. Après sélection des patients selon l'algorithme décrit précédemment, nous retrouvons 1204 patients nouvellement atteints de LNH de janvier 2011 à Avril 2013. Parmi ces patients, nous avons exclu 13 patients mineurs ainsi qu'1 patient pour lequel le genre n'était pas renseigné. Une proportion de 38.1% (n=459) des patients avait déjà pris des psychotropes dans l'année précédant la date de début cancer. Ces patients ont donc été exclus de la première analyse menée sur les psychotropes. Une proportion de 40.6% (n=489) des patients avait déjà pris des IPP dans l'année précédant la date de début cancer. Ces patients ont donc été exclus de la seconde analyse menée sur l'initiation d'IPP. Le détail des étapes de sélection est présent dans le diagramme de flux de l'étude (figure 5).

La constitution de cette cohorte de lymphome incident nous a permis de mener les deux premières études permettant de déterminer la fréquence d'initiation de médicaments psychotropes et d'inhibiteurs de la pompe à protons après le diagnostic et au décours de la phase active de traitement d'1 LNH décrites ci-après.

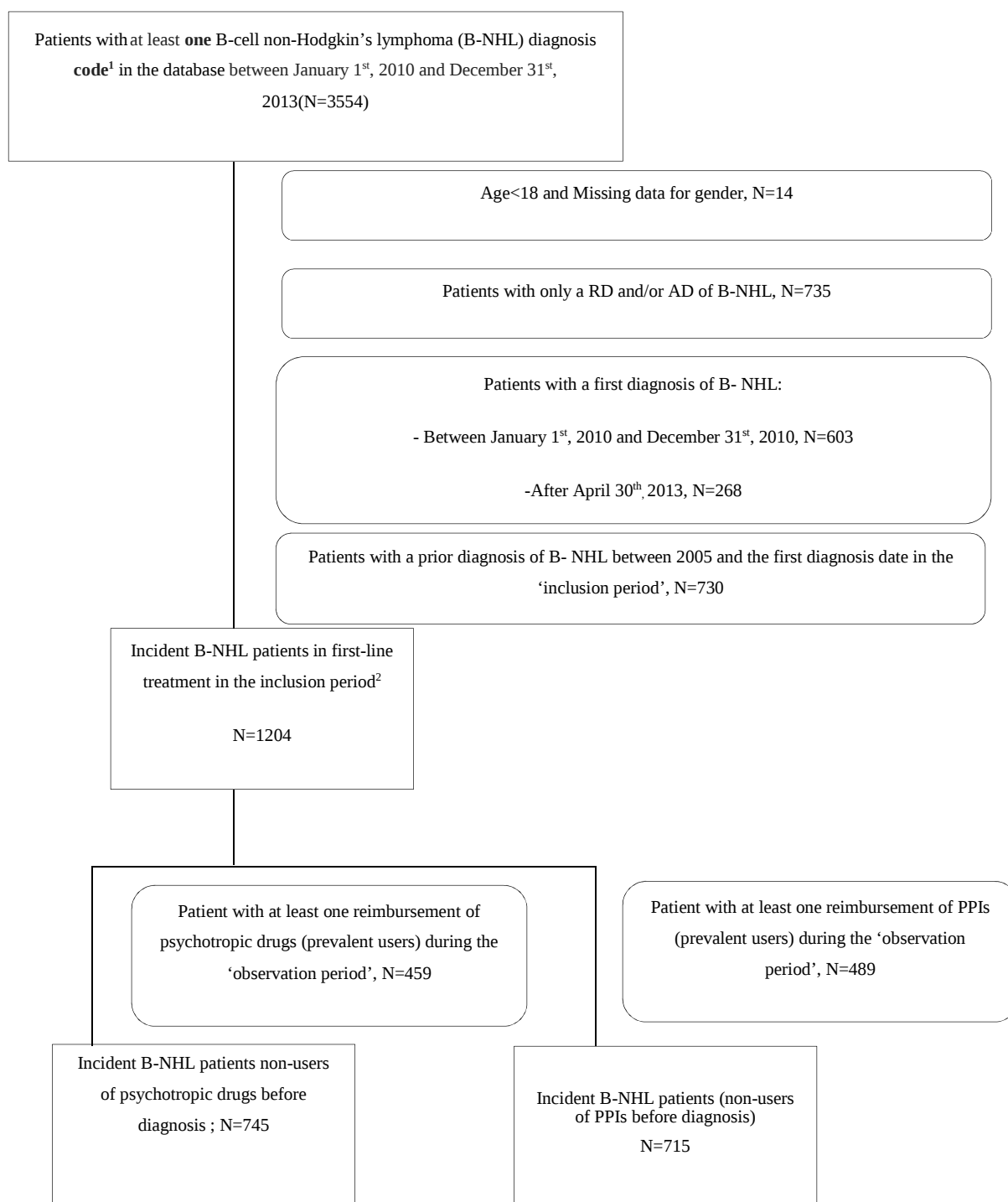


Figure 6 : Schéma d'inclusion des patients pour les publications n°1 et n°2

Psychotropic drug initiation during the first diagnosis and the active treatment phase of B cell non-Hodgkin's lymphoma: a cohort study of the French national health insurance database Cécile Conte^{1,2,3,4}, Manuela Rueter², Guy Laurent^{3,5}, Robert Bourrel⁶, Maryse Lapeyre-Mestre^{1,2,3,4}, Fabien Despas^{1,2,3,4}

a. Questions posées

Principale

Quel est le taux d'initiation de médicaments psychotropes après le diagnostic de Lymphome et pendant la phase active de traitement des patients ?

Secondaires

- Existe-t-il une surconsommation de médicaments psychotropes chez les patients atteints de Lymphome par rapport à la population générale ?
- Existe-t-il une surconsommation de médicaments psychotropes chez les patients atteints de Lymphome par rapport d'autres pathologies cancéreuses et non cancéreuses fréquentes pour cette tranche d'âge ?
- Quels sont les facteurs associés à l'initiation de médicaments psychotropes au décours de la phase active de traitement d'un Lymphome ?

b. Présentation du travail

Contexte

La phase active de traitement est critique d'un point de vue anxio-dépressif chez les patients atteints de cancer. Ainsi, des études montrent une augmentation significative des désordres dépressifs de 14.1 % après les deux premiers cycles de chimiothérapie ainsi qu'un taux d'anxiété élevé avant le début de la chimiothérapie (45). En effet, en plus du choc de l'annonce et du statut « patient cancéreux » s'ajoutent des séances de chimiothérapies agressives et systématiquement responsables d'effets indésirables. On retrouve des effets indésirables graves et invalidant (aplasie médullaire, infections opportunistes, neuropathies..). D'autres effets indésirables, tels que les troubles digestifs ou l'alopécie peuvent également impacter la qualité de vie des patients (43,44). De plus, ces événements surviennent à un moment de haute vulnérabilité pour le patient : pendant l'intercure à son domicile. Ainsi, certains auteurs parlent de la dépression comme d'une des comorbidités les plus fréquemment associée au cancer. Une méta-analyse, recensant les études comportant des données sur la dépression ou les troubles psychologiques chez des adultes hospitalisés atteints de cancer, publiée en 2011, montre que 25 à 30% des patients atteints de cancer souffrent de désordres psychiatriques que ce soit au moment du diagnostic ou dans la phase active de soins . Par conséquent, ces patients nécessitent un traitement adapté (111). De même, d'autres études suggèrent une surconsommation de psychotropes chez les patients atteints de cancer, mais peu de données existent sur la nature et les caractéristiques de cette consommation, son origine et les modalités de prescription ou de délivrance (111–113). Cependant, à notre connaissance, il n'existe pas ou peu de données françaises sur l'incidence des troubles anxio-dépressifs ainsi que la consommation de psychotropes associée au décours d'un cancer. Or, on sait que la population française est particulièrement exposée à ce type de médicaments(114–116). De plus, si les conséquences de la dépression au décours de la phase active de soins, sont décrites. On peut citer la possible réduction de compliance, une moins bonne adaptation au cancer ou encore l'apparition de conduites addictives(117). Celles de l'utilisation de psychotropes restent peu connues. Compte tenu des effets indésirables observés par exemple avec les benzodiazépines, on peut suspecter dans ce type de population le plus souvent âgée, une augmentation des effets sédatifs, avec un risque de chutes aggravé, de même qu'un effet déprimeur respiratoire majoré chez des patients fragiles (118). Dans ce contexte, il semble important

d'évaluer l'impact du LNH sur la prescription de psychotropes et de connaître la pratique courante de prescriptions dans des conditions de vraie-vie.

Objectifs

Principal

L'objectif principal était d'estimer la fréquence de l'initiation d'une consommation de médicaments psychotropes au décours de la phase active de traitement chez des patients nouvellement atteints de LNH en région Midi-Pyrénées.

Secondaire

Les objectifs secondaires étaient de :

- Comparer la fréquence d'initiation de psychotropes des patients LNH en comparaison avec la population générale ainsi que d'autres pathologies cancéreuses et non cancéreuses fréquentes pour cette tranche d'âge,
- Identifier les facteurs associés à cette initiation.

Méthodes (*Cf. méthode décrite dans l'Axe2-3.Matériel et méthodes*)

Résultats

L'incidence de l'utilisation des psychotropes chez les patients nouvellement atteints de LNH était de 32.2% (n=301; 95% CI: [26.8-37.5]) contre 7.6 % (n=2 299 022; [7.56-7.63]) dans la population générale en Midi-Pyrénées. Dans l'EGB, cette incidence était de 33.5% (n=188; [26.6-40.4]) chez les patients atteints de cancer colorectal, de 23.2% (n=572; [19.7-26.8]) après un infarctus du myocarde et de 22.4% (n=281; [17.4-27.4]) après une première hospitalisation pour la pose d'une prothèse de genoux. Les psychotropes les plus prescrits étaient les anxiolytiques et les hypnotiques avec une durée médiane de traitement respectivement égale à 37 jours et à 58 jours. A la fin des 8 mois de suivi, 20.8% des patients restaient sous traitement psychotrope. Les facteurs associés à l'initiation d'un traitement psychotrope après le diagnostic de LNH étaient l'âge, des variables relatives à la consommation de soins du patient dans l'année précédant le LNH ainsi que lieu de prise en charge initial du patient lors de la découverte de sa maladie. Ces associations ont été confirmées par une analyse de régression logistique univariée et multivariée.

c. Publication

Psychotropic drug initiation during the first diagnosis and the active treatment phase of B cell non-Hodgkin's lymphoma: a cohort study of the French national health insurance database

Cécile Conte^{1,2,3,4} & Manuela Rueter² & Guy Laurent^{3,5} & Robert Bourrel⁶ & Maryse Lapeyre-Mestre^{1,2,3,4} & Fabien Despas^{1,2,3,4}

Received: 12 May 2016 / Accepted: 6 July 2016 / Published online: 19 July 2016
#Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Abstract

Purpose Patients with B cell non-Hodgkin's lymphomas (B-NHLs) are known to be at risk of developing psychological disorders. The aims of this study were to measure the incidence of psychotropic drug use during the diagnosis and the active treatment phase in comparison with controls from the general population, and to identify factors associated with this use.

Methods B-NHL patients were selected through the French national health insurance database in the Midi-Pyrénées region (southwestern France) from January 1, 2011, to April 31, 2013. Patients with a previous history of B-NHL and/or psychotropic drug treatment were excluded.

Electronic supplementary material The online version of this article (doi:10.1007/s00520-016-3331-y) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Fabien Despas
fabien.despas@univ-tlse3.fr

¹ Laboratoire de Pharmacologie Médicale et Clinique, Faculté de Médecine, Université Paul Sabatier, Toulouse, France

² Laboratoire de Pharmacologie Médicale et Clinique, CHU de Toulouse, 37 allées Jules Guesde, 31000 Toulouse, France

³ UMR1027, Inserm, Université Paul Sabatier, Toulouse, France

⁴ INSERM CIC 1436 Toulouse, Centre d'Investigation Clinique de Toulouse, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Toulouse, France

⁵ Département d'Hématologie et de Médecine Interne, Institut Universitaire du Cancer-Oncopole, 1 Avenue Irène Joliot-Curie, Toulouse, France

⁶ Caisse Nationale d'Assurance Maladie Midi-Pyrénées, 3 Boulevard Léopold Escande, 31105 Toulouse, France

Results Among 745 newly diagnosed B-NHL patients, psychotropic treatment was initiated in 31.5 % (95 % CI [28.1–34.9]), compared to 7.6 % (95 % CI [7.57–7.64]) in the general population during the same period. This incidence was comparable in colorectal cancer patients (33.5 %) but higher than that in patients with myocardial infarction (23.5 %) or with a first knee replacement surgery (22.4 %). Anxiolytics and hypnotics were the most frequently used drugs. Median duration of treatment was 37 days for anxiolytics and 58 days for hypnotics, with 20.8 % of patients remaining under treatment at 8 months. Factors associated with psychotropic drug initiation were young age, health care consumption in the year before diagnosis, and initial care at a university hospital.

Conclusion The high rate of psychotropic drug initiation reflects a high level of anxiety at the initial phase of B-NHL patients' trajectory. This pharmacoepidemiological study reveals inappropriate use in some patients, which should now be investigated in lymphoma survivorship.

Keywords Pharmacoepidemiology · Psychotropic drugs · French national health insurance database · Non-Hodgkin's lymphoma · Psychological disorders

Introduction

Psychological disorders are frequent in cancer patients. Several studies have estimated that about 25–30 % of cancer patients suffer from psychological and psychiatric disorders during the diagnosis and the active treatment phase [1–3]. The risk of developing anxiety or depression appears to be two to three times higher than that in the general population [4–6]. These complications are associated with sleep disorders,

fatigue, social isolation, decreased quality of life, and potential adverse diseases [7]. It is therefore not surprising that psychotropic drugs are widely used in cancer patients [8]. A large cohort study based on 113,887 cancer patients and 121,395 controls revealed that 32.9 % of cancer patients have used at least one psychotropic, compared to 21.3 % in the control group [9].

In oncohematology, patients with B cell non-Hodgkin's lymphomas (B-NHL) are known to be at risk of developing a broad spectrum of psychological disorders from emotional distress to more severe complications such as depression or even post-traumatic stress disorder (PTSD). Thus, cohort studies have shown a 20 % prevalence of anxiety-depressive disorders within 3 to 7 years following B-NHL diagnosis [10, 11] and a 10 % prevalence of PTSD [12]. However, very little is known about the use of psychotropic drugs in B-NHL. For example, these cohort studies did not address important questions such as the incidence of psychotropic drug use, the choice of medication, the duration of treatment, and the characteristics of the patients treated.

We felt that this lack of information deserved more attention for several reasons. First, measuring the incidence of psychotropic drug use at diagnosis and during the active treatment phase could serve as a proxy for the occurrence of psychological disorders at the initial phase of the disease; this value is likely to be very different than that measured in cross-sectional studies. Second, it could be of interest to assess psychotropic drug use in real-life conditions, including the choice of medication and the duration of treatment. Third, we hypothesized that the initial prescription of psychotropic drugs in B-NHL may be significantly influenced by some patient or disease characteristics.

In the light of the above, we aimed to address these questions using exhaustive data from the French national health insurance database [13]. More specifically, the aims of this study were to (1) estimate the incidence of use of psychotropic drugs during the active treatment phase of B-NHL in the Midi-Pyrénées region (southwestern France); (2) identify factors associated with this new psychotropic drug use and to describe this new use (choice of medication, duration of treatment); and (3) compare this incidence to the general population in the same geographical area and to patients suffering from diseases common in this age group (colorectal cancer, myocardial infarction, or knee replacement surgery).

Method

Data sources

A pharmacoepidemiological retrospective cohort study was performed using data from the French reimbursement database *Système National d'Informations inter-Régimes de*

l'Assurance Maladie (SNIIRAM) in the Midi-Pyrénées region (southwestern France). This database provides health care coverage for about 96 % of the population in this region (2,903,420 inhabitants). The SNIIRAM database contains individual, exhaustive, anonymous data on patient health care reimbursements. It includes patient characteristics such as age, gender, vital status, long term, and chronic diseases. It also includes ambulatory care consumption data with all reimbursed drugs from community pharmacies and all reimbursed medical acts (coded with the *Classification Commune des Actes Médicaux* (CCAM)). Linkage to the French hospital discharge database (*Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information* (PMSI)) makes it possible to follow inpatient care exhaustively for several years, all over France. The PMSI data include the following: the number of hospitalizations, admission and discharge dates, length of stay, type of hospital, and medical data coded according to the *International Classification of Diseases*, 10th revision (ICD-10) with diagnosis codes (main, related, and associated) [13].

Selection of B-NHL incident cases

The patient selection process is presented in Fig. 1. By law, SNIIRAM data are available for 3 years plus the current year at the regional level [14, 15]. Data were extracted for patients presenting a main diagnosis (MD), related diagnosis (RD), or associated diagnosis (AD) of B-NHL from January 1, 2010, to December 31, 2013. The list of ICD-10 codes used is presented in Supplementary Table 1.

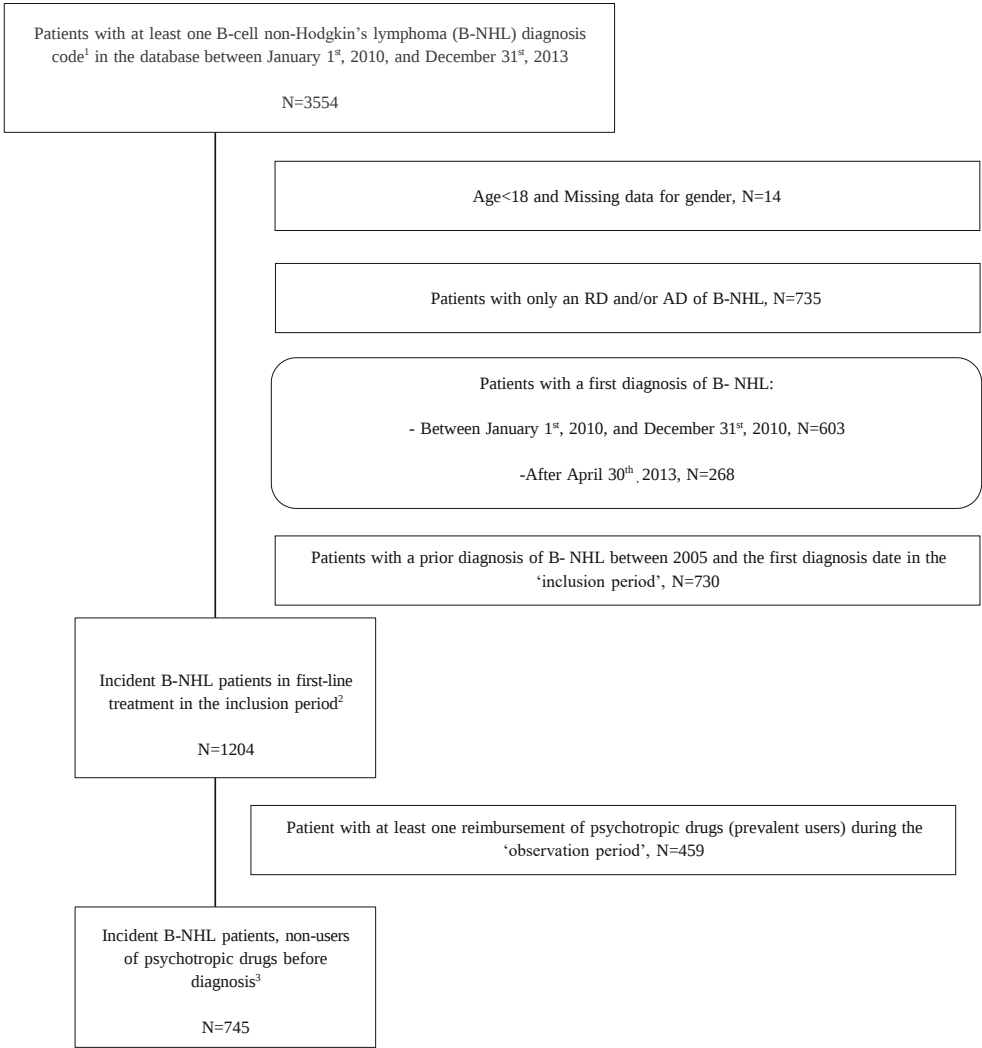
Patients with an MD of B-NHL and/or an MD of chemotherapy in combination with an RD or AD of B-NHL were included, with the exception of patients with only an RD or an AD of B-NHL. The B-NHL subtype was determined using long-term and chronic disease information (using ICD-10 codes) and/or hospital diagnoses (Supplementary Table 1).

Incident B-NHL cases were identified in the PMSI (available for 10 years plus the current year). To be defined as incident, patients must have not been recorded with any B-NHL diagnosis code between 2005 and their index date. The index date was defined as the B-NHL diagnosis date, estimated by subtracting 31 days from the first hospitalization date for B-NHL found in our dataset between January 1, 2010, and December 31, 2013. This delay was described as the median time between the lymph node biopsy and the hospitalization for NHL observed in a recent study in the same area [16, 17].

Observation and study periods (Fig. 2)

To ensure the identification of new users of psychotropic drugs, we built in an observation period[^] defined as the 12 months prior to the first date of B-NHL diagnosis, leading us to include only patients with a first diagnosis from January 1, 2011.

Fig. 1 Flowchart of patients included in the study. *Superscript number 1*: The *diagnosis code* is in the form of three variables: main diagnosis (MD), related diagnosis (RD), and associated diagnosis (AD) coded according to International Classification of Diseases, 10th revision (ICD-10). The PD is the leading cause of hospital admission. RD gives an accurate view of the patient's management, and AD corresponds to pathologies, diseases, or conditions coexisting with the PD (other pathology, complications, sequelae, etc.) [Guide Méthodologique MCO 2013 [Internet]. Available at: <http://www.atih.sante.fr/guide-methodologique-mco-2013>]. *Superscript number 2*: *Incident B-NHL patients*: patients with B-NHL and no previous B-NHL codes in medical history. *Superscript number 3*: *Incident B-NHL nonusers*: patients with no reimbursement of psychotropic drugs in the year before NHL diagnosis



The *study period*⁴ corresponds to the active treatment phase. All patients were followed for 8 months from the date of B-NHL diagnosis, which corresponds to the standard treatment duration for almost all patients, leading us to include only patients with a first diagnosis up to April 30, 2013.

Definition of outcome

New use of psychotropic drugs was defined as at least one reimbursement of one psychotropic drug during the study period and any reimbursement of these drugs during the

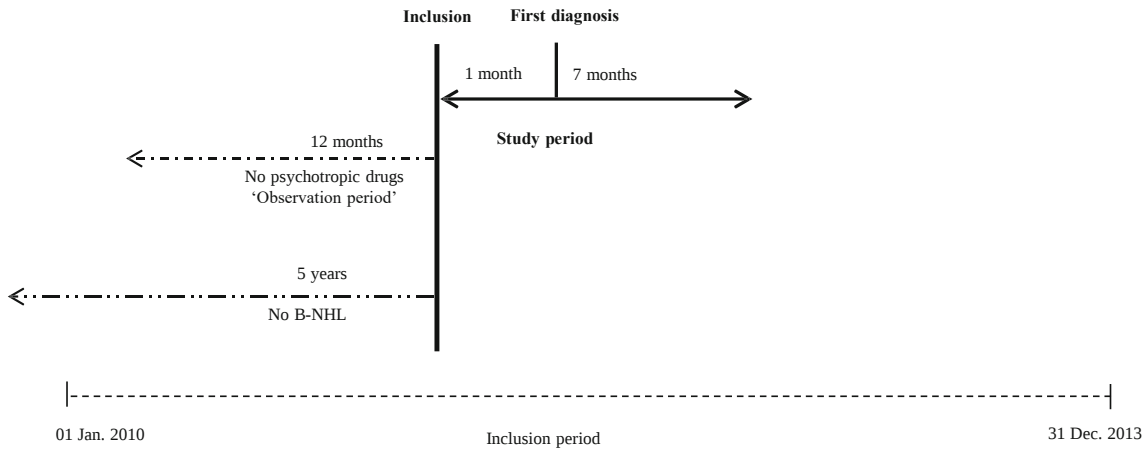


Fig. 2 Study design—representation for a given patient

observation period. The drugs of interest were identified by their Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) code: antipsychotics (N05A), anxiolytics (N05B), hypnotics and sedatives (N05C), and antidepressants (N06A) [18].

Our analyses included only incident users (patients with at least one reimbursement of psychotropic drugs during the study period and any reimbursement of these drugs during the observation period), who were compared to nonusers (patients without any reimbursement of psychotropic drugs during the study period and the observation period).

Covariates

We included the following covariates to compare new users to nonusers:

- At diagnosis: Age as a continuous variable, gender, subtype of B-NHL, health care setting (university, district, and private hospitals) and supplementary universal medical coverage (UMC). In France, this supplementary insurance is available free of charge for people with low income who are entitled to universal health care coverage.
- During the observation period: Comorbidities assessed by calculating a SNIIRAM database adaptation of the Charlson Comorbidity Index [19, 20]. The complete list of codes applied for the calculation is given in Supplementary Table 2. We also include the health care consumption profile: the number of drugs used (categorized as ATC classes), number of medical visits (categorized into quartiles) and number of hospital stays (none vs at least one).

Analyses

Sociodemographic and medical characteristics of patients were described in terms of psychotropic drug use (new users versus nonusers). Qualitative variables were expressed in frequencies and percentages and compared using the chi-squared test. Quantitative variables were expressed as mean and standard deviation (or median and interquartile range (IQR), if relevant) and associations were determined using the Student's *t* test or the Wilcoxon test (if the variable was not normally distributed). All tests with a two-sided *p* value of <0.05 were considered significant.

Psychotropic drug use was described as follows: number of days of treatment (expressed as the number of defined daily doses (DDDs) received per patient) [18], the delay between drug initiation and cancer diagnosis, the number of dispensations per patient and the number of distinct psychotropic drugs per patient. These variables were expressed as the median and interquartile range (IQR).

The incidence rate of psychotropic drug use among B-NHL patients (percentage and 95 % confidence interval [CI]) was compared to that observed for the whole insured population in the same geographical area in 2012 and from patients with a first diagnosis of colorectal cancer, myocardial infarction or a first knee-replacement surgery selected from a representative sample of the French SNIIRAM database, the Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB) [13]. We applied the same selection process (first diagnosis in 2012, exclusion of any subject with a previous diagnosis of colorectal cancer, myocardial infarction or knee replacement surgery, and of course any diagnosis of B-NHL in at least the five previous years) and the same follow-up (8 months after diagnosis or a first event, even if this period was probably not the same for the three situations). This rate was also tabulated by age group.

Factors associated with new use of psychotropic drugs were investigated using a logistic regression model with a backward stepwise elimination process. Factors associated with new use in bivariate analysis ($p < 0.20$) were entered into the model initially. Potential multicollinearity was investigated on the basis of the Besley's criteria. The final model retained only statistically significant variables ($p < 0.05$). Goodness-of-fit for the model was considered as acceptable if the Hosmer-Lemeshow test had a *p* value >0.05.

Data analyses were carried out using SAS 9.4 software (SAS Inst., Cary, NC, USA).

Results

Characteristics of B-NHL patients

From January 1, 2010, to December 31, 2013, 3554 subjects presented at least one B-NHL ICD-10 code in the area. Among them, 1204 patients were identified as incident B-NHL patients. Among these patients, 459 were prevalent users of psychotropic drugs and thus were excluded from our analysis (Fig. 1). Lastly, our study included 745 patients with a first diagnosis of B-NHL and nonusers of psychotropic drugs before diagnosis. The mean age was 65.1 years (± 15.4), with 429 (57.6 %) male patients. Nonfollicular lymphoma was the most common subtype of B-NHL, accounting for 55.8 % ($n = 416$) of the cohort. Fifty-five deaths (7.4 % of the newly diagnosed patients) occurred during the study period. Sociodemographic and medical characteristics of patients according to their consumption of psychotropic drugs during the active B-NHL treatment phase are presented in Table 1.

Psychotropic drug use

Among the 745 newly diagnosed B-NHL patients, 235 (31.5 %; 95 % CI [28.1–34.9]) had at least one reimbursement

Table 1 Sociodemographic and medical characteristics of patients according to their consumption of psychotropic drugs during the active B-NHL treatment phase ($N = 745$)

Characteristics	Psychotropic drug		<i>P</i> value
	New users	Non users	
Number of subjects, <i>n</i> (%)	235 (31.5)	510 (68.5)	
Age (years), mean (standard deviation)	63.1 (16.3)	66.1 (14.8)	0.01
Gender, <i>n</i> (%)			0.49
Women	104 (44.3)	212 (41.6)	
Type of B cell non-Hodgkin's lymphoma, <i>n</i> (%)			0.20
Follicular lymphoma	34 (14.5)	101 (19.8)	
Nonfollicular lymphoma	139 (59.1)	277 (54.3)	
Other and unspecified types of non-Hodgkin's lymphoma	62 (26.4)	132 (25.9)	
Care setting, <i>n</i> (%)			0.02
University hospital	76 (32.3)	118 (23.1)	
District hospital	62 (26.4)	171 (33.5)	
Private hospital	97 (43.3)	221 (43.3)	
Charlson Comorbidity Index, <i>n</i> (%)			0.44
0	188 (80)	388 (76.1)	
1	18 (7.7)	42 (8.2)	
≥ 2	29 (12.3)	80 (15.7)	
Number of drugs used, median (IQR)	11 [5–18]	8 [0–14]	<0.0001 ^a
Number of medical visits, <i>n</i> (%)			<0.0001
<4	23 (9.8)	143 (28.0)	
[4–9[	69 (29.4)	117 (22.9)	
[9–15[	70 (29.8)	114 (22.3)	
≥ 15	73 (31.1)	136 (26.7)	
Number of hospital stays, <i>n</i> (%)			0.34
0	150 (63.8)	307 (60.2)	
≥ 1	85 (36.2)	203 (39.8)	
Number of hospital stays, median (IQR)	0 [0–1]	0 [0–1]	0.26 ^a
Universal medical coverage, <i>n</i> (%)			0.90
Yes	12 (5.1)	25 (4.9)	
No	223 (94.9)	485 (95.1)	

^a Comparison between the two groups using the Wilcoxon test

for a psychotropic drug during the active treatment phase (Table 1). The median period between psychotropic drug initiation and diagnosis was 2 months [1–3]. The drugs involved were mainly benzodiazepines. The most prescribed drugs were as follows: bromazepam (27.2 % of psychotropic drugs among new users with at least one prescription record, $n = 64$), zolpidem (24.7 %, $n = 58$), hydroxyzine (23.0 %, $n = 54$), zopiclone (19.6 %, $n = 46$), and alprazolam (14.0 %, $n = 33$). The most frequently prescribed ATC classes were as follows: anxiolytics ($n = 174$, 74 %), followed by hypnotics ($n = 98$, 42 %), antidepressants ($n = 48$, 20.4 %) and antipsychotics ($n = 10$, 4.2 %). The median duration of treatment (expressed in number of DDDs) was 35 [18; 75]. The median number of dispensations per patient was 5 [2–8] and the median number of different drugs per patient was 2 [1–3]. The median duration for anxiolytics and hypnotics was 37.8 [18–78] and 58.5 [28–112], respectively. Eight months after

diagnosis, 48 (20.8 %) patients continued to use at least one psychotropic drug.

Factors associated with psychotropic drug use

Table 2 presents the results of the bivariate and multivariate logistic regression models.

Age, subtype of B-NHL, care setting, number of drugs (different ATC classes) used, and number of medical visits in the year before the B-NHL diagnosis were initially associated with the incidence of psychotropic drug use in the bivariate analyses.

In the multivariate model, incidence of psychotropic drug use was significantly associated with young age (odds ratio [OR] = 0.98; 95 % CI [0.97–0.99]), being hospitalized at a university hospital (OR district hospital /university hospital = 0.64; 95 % CI [0.41–0.98], OR private hospital/

Table 2 Logistic regression model for factors associated with new psychotropic drug use during the active B-NHL treatment phase, $N = 745$ patients

	Crude OR [95 % CI]	<i>P</i> value	Adjusted OR [95 % CI]	<i>P</i> value
Age (year)		0.01		0.003
	0.99 [0.98–0.99]		0.98 [0.97–0.99]	
Gender*		0.49		0.67
Women	–		–	
Men	0.90 [0.66–1.22]		0.93 [0.67–1.30]	
Type of B cell non-Hodgkin's lymphoma		0.20		
Follicular lymphoma	–			
Nonfollicular lymphoma	1.49 [0.96–2.31]			
Other and unspecified types of non-Hodgkin's lymphoma	1.39 [0.85–2.28]			
Care setting		0.02		0.03
University hospital	–		–	
District hospital	0.56 [0.37–0.85]		0.64 [0.41–0.98]	
Private hospital	0.68 [0.47–0.99]		0.60 [0.40–0.90]	
Number of medical visits		<.0001		0.0005
<4	–		–	
[4–9]	3.66 [2.15–6.24]		2.78 [1.58–4.88]	
[9–16]	3.82 [2.24–6.49]		2.47 [1.33–4.58]	
≥15	3.34 [1.98–5.64]		1.61 [0.78–3.30]	
Number of drugs used		<.0001		0.0002
	1.05 [1.03–1.07]		1.06 [1.03–1.09]	

university hospital = 0.60; 95 % CI [0.40–0.90]), and high health care consumption defined by the number of drugs (different ATC classes) taken (OR = 1.06; 95 % CI [1.03–1.09]) and number of medical visits (OR_{[4–9]/<4} = 2.78; 95 % CI [1.58–4.88], OR_{[9–15]/<4} = 2.47; 95 % CI [1.33–4.58], OR_{≥15/<4} = 1.61; 95 % CI [0.78–3.30]).

Comparing the incidence of psychotropic drug use with the general population and with patients with diseases common in this age group

Figure 3 presents the incidence rate of psychotropic drug use for patients newly diagnosed in 2012 with B-NHL, colorectal cancer, myocardial infarction, or with a first knee replacement surgery and for the general population, by age group.

The incidence rate of psychotropic drug use for B-NHL patients was 32.2 % ($n = 301$; 95 % CI [26.8–37.5]) in the active treatment phase, compared to 7.6 % ($n = 2,299,022$; 95 % CI [7.57–7.64]) in the general adult population of the Midi-Pyrénées region.

For newly diagnosed colorectal cancer patients, the incidence rate of psychotropic drug use was 33.5 % ($n = 188$; 95 % CI [26.6–40.4]). The median period between drug initiation and cancer diagnosis was 4.6 months [2.6–6.8]. The profile of psychotropic drug consumption was similar to that of B-NHL. Indeed, the most frequently prescribed drugs were anxiolytics ($n = 45$, 71.4 %), followed by hypnotics ($n = 23$,

36.5 %), antidepressants ($n = 12$, 19 %), and antipsychotics ($n = 4$, 6.3 %).

The incidence rate in patients with a first diagnosis of myocardial infarction was 23.25 % ($n = 572$; 95 % CI [19.7–26.8]). The median period of psychotropic drug initiation was 0.98 months [0.3–3]. The most frequently prescribed drugs were anxiolytics ($n = 97$, 72.9 %), followed by hypnotics ($n = 49$, 36.8 %), antidepressants ($n = 24$, 18 %), and antipsychotics ($n = 3$, 2.2 %).

For patients with a first knee replacement surgery, the incidence rate was 22.42 % ($n = 281$; 95 % CI [17.4–27.4]). The median period of psychotropic drugs was 1.37 months [1–3.5]. The most frequently prescribed drugs were hypnotics ($n = 34$, 53 %), followed by anxiolytics ($n = 29$, 46 %), antidepressants ($n = 9$, 14.3 %), and antipsychotics ($n = 2$, 3.2 %).

Discussion

The incidence rate of psychotropic drug use in B-NHL patients is three times higher than in the general population in the Midi-Pyrénées region, at 32.2 versus 7.6 %, respectively. The most frequently initiated drugs were benzodiazepines, mainly anxiolytics, suggesting that anxiety was the most frequent psychological disorder at this phase of the disease. The duration of treatment with benzodiazepines most often coincided with the recommendations (median duration around

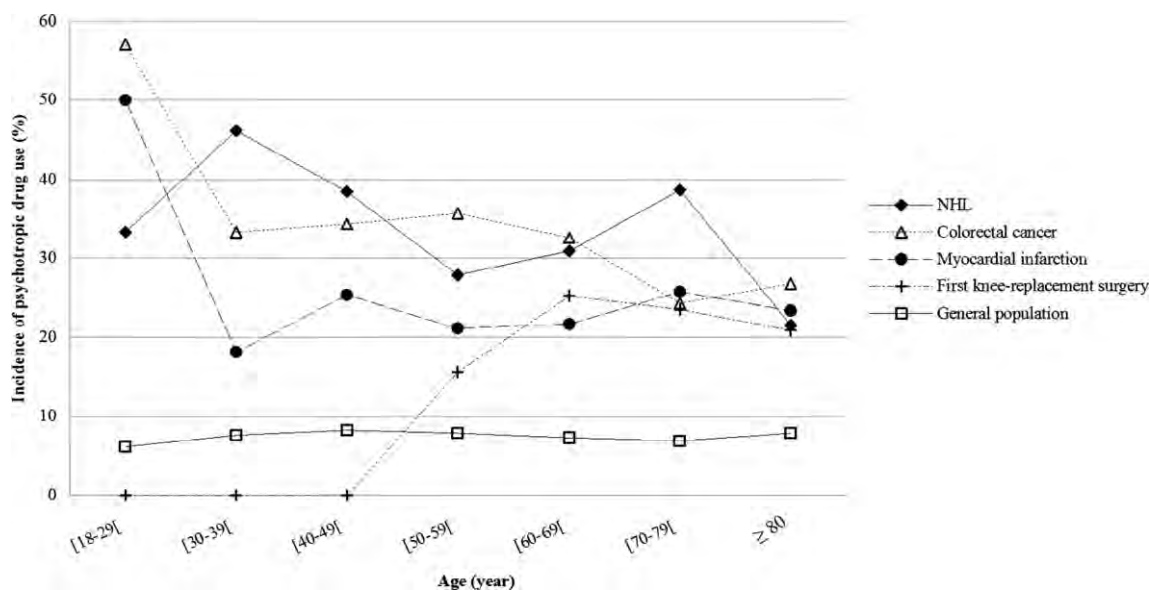


Fig. 3 Incidence rate of psychotropic drug use in 2012, by age group in the general population in the Midi-Pyrénées region ($N = 2,299,022$), for newly diagnosed NHL patients in the active treatment phase ($N = 301$), for a sample of newly diagnosed cancer colorectal patients ($N = 188$), for

a sample of patients with a first diagnosis of myocardial infarction ($N = 572$), and for a sample of patients with a first knee replacement surgery in 2012 ($N = 281$)

35 days), even if this duration was excessive for 23.6 % of patients. Concerning hypnotics (represented by benzodiazepines or z-drugs, zopiclone and zolpidem), more than 50 % of patients continued their treatment beyond the maximum recommended duration of 28 days. Altogether, 20 % of patients remained treated with psychotropic drugs (all combined) 8 months after diagnosis. Previous studies in other clinical settings have documented that such inappropriate use may result in adverse events such as addiction, cognitive disorders, and alteration of vigilance. It could be of great interest to undertake an in-depth investigation of which factors are associated with this prolonged use and the potential deleterious impact of this use on B-NHL outcomes. Patterns and consequences of psychotropic drug use after this initial treatment period should be further investigated.

This incidence rate is comparable to that observed in patients hospitalized for colorectal cancer, but much higher than in myocardial infarction, which is a life-threatening disease. These results suggest that cancer in general, and B-NHL in particular, has a stronger psychological impact than other diseases. This hypothesis is supported by one cross-sectional study which showed that the prevalence of psychotropic drugs prescription is higher in oncology patients than in cardiology patients [21]. More recently, our group has described an overrepresentation of cancer patients among new benzodiazepines users [22].

In this study, we found that young age is associated with psychotropic drug initiation. Our results are consistent with previous studies showing that younger age is both associated with higher level of distress and wanting help or receiving antidepressants [23, 24]. Care setting was also identified as a

risk factor. Indeed, it appeared that patients treated in an academic institution were more likely to be treated with psychotropic drugs compared to others. The reason of this intriguing observation remains unclear. We cannot rule out, however, that patients treated at a university hospital present high-risk lymphomas and are submitted to more aggressive therapy [16, 17]. Lastly, we found a significant association with the consumption of medical care such as extra-psychotropic drugs and visits to a general practitioner and other specialists in recent years. The methodology did not allow us to investigate the mechanism behind this association. One could, however, speculate that these patients develop a number of symptoms before final diagnosis, justifying medical visits and the subsequent prescription of symptomatic treatments such as antipyretics and anti-inflammatory drugs. Moreover, our results are consistent with a study showing that using more than ten medications is associated with greater use of antidepressants [24].

In our study, we were unable to detect any association with a B-NHL subtype. This finding was surprising since it could have been expected that aggressive lymphomas such as diffuse large B cell lymphomas (DLBCL) were responsible for a high degree of anxiety compared to indolent lymphomas. This may be due to the use of the ICD-10 to classify B-NHL. This classification lacks precision, especially for classifying DLBCL since this histological subtype, as defined by the current WHO classification, could have been coded in seven distinct items (see Supplementary Table 1), resulting in decreased power for statistical analyses.

Our study has certain limitations. One of these is related to the information available in medico-administrative databases. First, social variables (marital status, social

support, and professional environment) are missing. We were therefore unable to evaluate the impact of these variables on the incidence of psychotropic use, whereas previous studies had indicated that social isolation or socioeconomic status significantly impact these prescriptions [22]. We found no difference, however, between Universal Medical Coverage (UMC) patients and others, although the former have low income. Second, we did not find any association with the Charlson Comorbidity Index, but clinical variables are limited in this database. For example, we were unable to investigate possible associations with stage, prognostic score, anxiety level, treatment toxicity, and efficacy. The last two variables were identified as predictive factor for distress, anxiety, and depression [25–27]. Third, several circumstances might have resulted in an underestimation of drug use such as no claim for reimbursement, drugs from the family pharmacy, and drugs dispensed in secondary hospitalization for severe complications.

Our study presents several strengths. First, this study measures for the first time the incidence of psychotropic drug use in a cohort of newly diagnosed B-NHL patients during the early phase of treatment. Indeed, previous reports based on cross-sectional studies provided information on prevalence. Our study illustrates the potential of pharmacoepidemiology to provide information usually taken from prospective studies. Pharmacoepidemiology could at the least be of interest to round out the information provided by other approaches. In this perspective, a previous study showed substantial concordance between the prevalence of psychotropic drug use according to interview data and health care insurance data [28]. Second, data linkage between the SNIIRAM database and the PMSI database enables us to obtain exhaustive records of all newly diagnosed B-NHL patients with no selection bias and no patients lost to follow-up. Third, as far as we know, this is the first study comparing the patterns of psychotropic drug use in patients with a specific cancer (B-NHL) to those of the general population, newly diagnosed patients and patients with life-threatening diseases or disabilities.

Conclusion

One third of newly diagnosed B-NHL patients initiated psychotropic drug treatment, i.e., more than three times higher for than the general population. Age, care setting, and care consumption were found to be independent factors for psychotropic drug initiation. Lastly, our study revealed that a significant fraction of patients pursued their treatment beyond the recommendation duration during the active treatment phase. Whether or not such inappropriate use of psychotropic drugs also concerns cancer survivorship is currently being investigated at our center.

Acknowledgments This work received support from the Foundation of France, the Association for Research on Cancer (ARC) and from the National Research Agency (Agence Nationale de la Recherche (ANR)) for the *investissement d'avenir*[^] (*Investment in the Future*[^]) (ANR-11-PHUC-001).

Contributors roles Conceptualization: Maryse Lapeyre-Mestre, Cécile Conte, Fabien Despas.

Data curation: Cécile Conte, Manuela Rueter.

Formal Analysis: Cécile Conte, Manuela Rueter.

Funding acquisition: Guy Laurent.

Methodology: Maryse Lapeyre-Mestre, Cécile Conte, Fabien Despas.

Resources: Robert Bourrel, Maryse Lapeyre-Mestre, Fabien Despas, Guy Laurent.

Software: Cécile Conte, Manuela Rueter.

Supervision: Maryse Lapeyre-Mestre, Fabien Despas, Guy Laurent.

Validation: All authors.

Writing—original draft: Cécile Conte. Writing—review and editing: All authors.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

References

1. Singer S, Das-Munshi J, Brähler E (2010) Prevalence of mental health conditions in cancer patients in acute care—a meta-analysis. *Ann Oncol* 21:925–930. doi:10.1093/annonc/mdp515
2. Mitchell AJ, Chan M, Bhatti H, et al. (2011) Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies. *Lancet Oncol* 12:160–174. doi:10.1016/S1470-2045(11)70002-X
3. Brocken P, Prins JB, Dekhuijzen PNR, van der Heijden HFM (2012) The faster the better?—a systematic review on distress in the diagnostic phase of suspected cancer, and the influence of rapid diagnostic pathways. *Psychooncology* 21:1–10
4. Maguire P (2000) Managing psychological morbidity in cancer patients. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 36:556–558
5. Fisch M (2004) Treatment of depression in cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr*:105–111. doi:10.1093/jncimonographs/lgh011
6. Hinz A, Krauss O, Hauss JP, et al. (2010) Anxiety and depression in cancer patients compared with the general population. *Eur J Cancer Care (Engl)* 19:522–529. doi:10.1111/j.1365-2354.2009.01088.x
7. Reich M (2010) La dépression en oncologie. *Cancer/Radiothérapie* 14:535–538. doi:10.1016/j.canrad.2010.06.003
8. Desplenter F, Bond C, Watson M, et al. (2012) Incidence and drug treatment of emotional distress after cancer diagnosis: a matched primary care case-control study. *Br J Cancer* 107:1644–1651
9. Ng CG, Boks MP, Smeets HM, et al. (2013) Prescription patterns for psychotropic drugs in cancer patients; a large population study in the Netherlands. *Psycho-Oncology* 22:762–767. doi:10.1002/pon.3056
10. Jensen RE, Arora NK, Bellizzi KM, et al. (2013) Health-related quality of life among survivors of aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 119:672–680. doi:10.1002/cncr.27781
11. Oerlemans S, Mols F, Nijziel MR, et al. (2014) The course of anxiety and depression for patients with Hodgkin's lymphoma or diffuse large B cell lymphoma: a longitudinal study of the

- PROFILES registry. *J Cancer Surviv* 8:555–564. doi:[10.1007/s11764-014-0367-1](https://doi.org/10.1007/s11764-014-0367-1)
12. Smith SK, Zimmerman S, Williams CS, et al. (2008) Post-traumatic stress outcomes in non-Hodgkin's lymphoma survivors. *J Clin Oncol* 26:934–941. doi:[10.1200/JCO.2007.12.3414](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.12.3414)
 13. Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Palmaro A, et al. (2015) French health insurance databases: what interest for medical research? *Rev Méd Interne Fondée Par Soc Natl Fr Méd Interne* 36:411–417. doi:[10.1016/j.revmed.2014.11.009](https://doi.org/10.1016/j.revmed.2014.11.009)
 14. Palmaro A, Moulis G, Despas F, Dupouy J, Lapeyre-Mestre M (2016) Overview of drug data within French health insurance databases and implications for pharmacoepidemiological studies. *Fundam Clin Pharmacol*. doi:[10.1111/fcp.12214](https://doi.org/10.1111/fcp.12214)
 15. (2013) Arrêté du 19 juillet 2013 relatif à la mise en œuvre du Système national d'information interrégimes de l'assurance maladie | Legifrance. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000027830713>. Accessed 17 Mar 2013
 16. Lamy S, Rueter M, Jeanneau P, et al (2014) The effect of an ambulatory medical assistance during chemotherapy and follow-up among patient with diffuse large B-cell lymphoma on treatment adherence. *J Clin Oncol* 32
 17. Borel C, Lamy S, Compaci G, et al. (2015) A longitudinal study of non-medical determinants of adherence to R-CHOP therapy for diffuse large B-cell lymphoma: implication for survival. *BMC Cancer* 15:288. doi:[10.1186/s12885-015-1287-9](https://doi.org/10.1186/s12885-015-1287-9)
 18. (2016) WHOCC - ATC/DDD Index. http://www.whooc.no/atc-ddd_index/. Accessed 23 Mar 2013
 19. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR (1987) A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 40:373–383
 20. Bannay A, Chaignot C, Blotière P-O, et al. (2013) Score de Charlson à partir des données du Sniiram chaînées au PMSI: faisabilité et valeur pronostique Sur la mortalité à un an. *Rev Dépidémiologie Santé Publique* 61:S9. doi:[10.1016/j.respe.2013.01.015](https://doi.org/10.1016/j.respe.2013.01.015)
 21. Ng CG, Mohamed S, Wern TY, et al. (2014) Comparison of psychotropic prescriptions between oncology and cardiology inpatients: result from a pharmacy database in a teaching hospital in Malaysia. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP* 15:4261–4264
 22. Palmaro A, Dupouy J, Lapeyre-Mestre M (2015) Benzodiazepines and risk of death: results from two large cohort studies in France and UK. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol* 25:1566–1577. doi:[10.1016/j.euroneuro.2015.07.006](https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.07.006)
 23. Graves KD, Arnold SM, Love CL, et al. (2007) Distress screening in a multidisciplinary lung cancer clinic: prevalence and predictors of clinically significant distress. *Lung Cancer Amst Neth* 55:215–224. doi:[10.1016/j.lungcan.2006.10.001](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2006.10.001)
 24. Fisch MJ, Zhao F, Manola J, et al. (2015) Patterns and predictors of antidepressant use in ambulatory cancer patients with common solid tumors. *Psychooncology* 24:523–532. doi:[10.1002/pon.3606](https://doi.org/10.1002/pon.3606)
 25. Devlen J, Maguire P, Phillips P, Crowther D (1987) Psychological problems associated with diagnosis and treatment of lymphomas. II: prospective study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 295:955
 26. Farrell C, Brearley SG, Pilling M, Molassiotis A (2013) The impact of chemotherapy-related nausea on patients' nutritional status, psychological distress and quality of life. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer* 21:59–66. doi:[10.1007/s00520-012-1493-9](https://doi.org/10.1007/s00520-012-1493-9)
 27. Choi EK, Kim I-R, Chang O, et al. (2014) Impact of chemotherapy-induced alopecia distress on body image, psychosocial well-being, and depression in breast cancer patients. *Psychooncology*. doi:[10.1002/pon.3531](https://doi.org/10.1002/pon.3531)
 28. Noize P, Bazin F, Dufouil C, et al. (2009) Comparison of health insurance claims and patient interviews in assessing drug use: data from the Three-City (3C) study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 18:310–319. doi:[10.1002/pds.1717](https://doi.org/10.1002/pds.1717)

d. Discussion de la publication n°2

- Quel est le taux d'initiation de médicaments psychotropes après le diagnostic de Lymphome et pendant la phase active de traitement des patients ?

Nous montrons pour la première fois, que 1/3 des patients initient un traitement psychotrope dans les 8 mois suivant le diagnostic d'1 LNH. . Nos résultats sont légèrement inférieurs mais concordant à une étude menée entre 2006 et 2008 sur les bases de l'assurance maladie en Hollande, sur une population tout cancer. Cette étude montre un taux d'initiation de 32.9 % (113). Une méta-analyse réalisée en 2009, combinant des études observationnelles étudiant la prévalence des désordres non psychotiques chez des patients atteints de cancer montre également que 1/3 des patients souffrent de désordres psychiatriques que ce soit au moment du diagnostic ou dans la phase active de soins et nécessitent de ce fait un traitement adapté (119). Cependant nos résultats sont difficilement comparables à ceux de la littérature, de par une trop grande hétérogénéité dans les méthodologies utilisées :

- Différence de population : population plus large ou plus restreinte et non comparable à la nôtre incluant tout type de cancer et donc des pathologies différentes en terme de pronostic, d'agressivité et de prise en charge. De plus, la plupart des études ne font pas de distinction claire entre l'apparition d'un nouveau cancer et une récurrence
- Le plus souvent les études décrivent la consommation de psychotropes sans faire de distinction entre les patients prévalents et les patients incidents vis-à-vis de cette consommation.
- La durée de suivi est différente : une durée de suivi plus longue pouvant conduire à un taux d'initiation supérieur.

De plus, il existe à notre connaissance très peu de données sur la consommation de psychotropes chez les sujets « LNH » au décours de la phase active de traitement et nos résultats peuvent être légèrement sous-estimés. En effet, les données de délivrance des médicaments psychotropes peuvent ne pas être le reflet exact de la consommation réelle des patients. En effet, ne sont pas retrouvés dans le Sniiram, les médicaments prescrits mais dont l'assuré ne demande pas le remboursement, les médicaments prescrits lors d'un séjour hospitalier ou la prise de médicaments déjà disponibles dans l'armoire à pharmacie familiale.

Or, il a été décrit que l'hospitalisation en elle-même est un facteur de risque d'initiation de « benzodiazépines ou apparentées » (120).

Parmi les psychotropes prescrits, les benzodiazépines anxiolytiques correspondent à la classe médicamenteuse la plus fréquemment initiée suggérant que les patients souffrent le plus souvent de troubles anxieux à cette période de la maladie. Toutefois, un biais de classement peut être présent. En effet, nous ne disposons pas des données sur le motif de prescription des psychotropes. Nous avons considéré que la prescription de psychotropes était la conséquence de désordres psychologiques. Cependant, certains psychotropes peuvent être prescrits dans le cadre de la prise en charge du lymphome : prescription de Benzodiazépines pour le traitement des vomissements anticipés ou la prescription d'antidépresseurs tricycliques pour les douleurs neuropathiques (moins probable pour ce type de pathologie).

Notre travail montre également que si 1/3 des patients initient un traitement par médicaments psychotropes ; l'exposition à ces médicaments reste modérée sur les 8 mois de suivi. En effet, pour tous psychotropes confondus, on retrouve une médiane d'utilisation à 35 DDD (soit environ 35 jours d'exposition à une dose standard d'au moins un psychotrope considéré dans l'étude). On retrouve, en revanche, pour les hypnotiques, une médiane à 58.5 DDD avec un 3^{ème} quartile à 112 DDD, ce qui est au-delà des recommandations d'usage pour ces médicaments. Nous retrouvons également une consommation de benzodiazépines au-delà de ces recommandations pour 23.6% des patients. Dans ce contexte, il nous a paru opportun d'analyser cette consommation de psychotropes plus attentivement et notamment dans sa chronicité ce qui a donné lieu aux travaux présentés dans l'Axe 3 de cette Thèse.

- Existe-t-il une surconsommation de médicaments psychotropes chez les patients atteints de Lymphome par rapport à la population générale ? Existe-t-il une surconsommation de médicaments psychotropes chez les patients atteints de Lymphome par rapport d'autres pathologies cancéreuses et non cancéreuses fréquentes pour cette tranche d'âge ?

Nos résultats suggèrent que l'initiation de médicaments psychotropes est trois fois supérieure après le diagnostic de LNH en comparaison avec la population générale. De plus, ces résultats suggèrent un impact plus important des pathologies cancéreuses (incidence comparable pour le cancer colorectal) sur les troubles anxio-dépressifs et donc la prescription de psychotropes

associée en comparaison avec des patients hospitalisés pour des pathologies non cancéreuses pouvant pourtant mettre en jeu le pronostic vital. Cette hypothèse est confirmée par une étude observationnelle décrivant une prévalence d'utilisation de psychotropes supérieure en oncologie en comparaison avec des patients atteints de pathologies cardiovasculaires. De même, des travaux de notre unité décrivent une surreprésentation des patients atteints de cancer parmi les nouveaux utilisateurs de benzodiazépine.

- Quels sont les facteurs associés à l'initiation de médicaments psychotropes au décours de la phase active de traitement d'un Lymphome ?

Les résultats de l'analyse de régression logistique multivariée montrent que les patients les plus âgés ont moins de risque d'initier un traitement par médicaments psychotropes après le diagnostic de LNH. Ces résultats sont concordants avec des études précédentes montrant que les patients les plus jeunes présentent des niveaux de stress plus importants et sont plus à même de consommer des antidépresseurs. De même les patients non pris en charge au CHU ont une réduction d'environ 40 % du risque d'initier un traitement par médicaments psychotropes. Cela peut s'expliquer par le fait que parfois la gravité de la maladie conditionne le lieu de prise en charge du malade (ex : inclusion dans les essais cliniques en Centre Hospitalo-Universitaire...). Ainsi, le profil des patients pris en charge en établissement académique présentent généralement des caractéristiques particuliers notamment des lymphomes de types plus agressifs nécessitant une prise en charge plus lourde et pouvant être associées à des conséquences d'ordre de complications psychologiques. Cependant, plusieurs variables de confusion d'intérêt non accessibles dans le Sniiram et pouvant confirmer ou infirmer cette hypothèse n'ont pas pu être incluses dans le modèle, nous pouvons citer :

- L'absence des données cliniques notamment sur le stade de maladie, la présence d'effets indésirables graves ou invalidants ainsi que le statut basal du patient vis-à-vis du sommeil et de l'anxiété.
- L'absence des données sur les réactions à types d'effets indésirables développés par le patient suite à l'exposition à la chimiothérapie.

Nous retrouvons une augmentation significative du risque d'initiation pour les variables suivantes :

- Le nombre de consultation et/ou visites chez un médecin dans l'année précédant le diagnostic de LNH. Le risque est de 1,61 à 2,78 fois supérieur chez les patients qui ont plus de deux visites ou consultations médicales
- Le nombre de classes ATC différentes délivrées dans l'année précédant le diagnostic de LNH. Le risque est augmenté de 0.06% par ajout d'une classe ATC.

L'absence de données complémentaires ne nous permet pas de comprendre clairement le mécanisme de cette association. Cependant, nous pouvons supposer des prodromes et des symptômes plus importants justifiant une consommation supérieure de soins et de médicaments comme des antipyrétiques ou des anti-inflammatoires chez ces patients et a déjà été décrit comme associé à une majoration du risque de développement de troubles anxio-dépressifs.

Nous ne retrouvons pas d'association entre le type de lymphome et l'initiation de médicaments psychotropes. Ce résultat semble surprenant car l'on aurait pu supposer que les lymphomes les moins agressifs soient moins impactés que les autres par les troubles du sommeil ou d'anxiété. Ceci pouvant s'expliquer par l'impact « cancer » déjà évoqué précédemment ou par le fait que la CIM-10 ne présente un niveau de finesse suffisamment précis pour discriminer les sous-types de lymphome avec une baisse de puissance dans les analyses statistiques.

Nous ne retrouvons pas d'association entre le genre et l'initiation d'un traitement psychotrope au décours de la phase active de traitement d'1 LNH, alors que le genre féminin est souvent reconnu comme un facteur de risque de consommation de psychotropes. Ceci pouvant s'expliquer par les caractéristiques de notre population : patient âgé n'ayant toujours pas initié un traitement psychotropes ou par la pathologie en elle-même qui effacerait les différences associées au genre sur la consommation de psychotropes.

Nous ne retrouvons pas non plus d'association le statut CMU des patients et l'initiation d'un traitement psychotrope au décours de la phase active de traitement d'1 LNH. Cependant, si cet indice prend en compte le caractère matériel de la défavorisation, il ne prend pas en compte le caractère social de la défavorisation (statut marital, isolement) pouvant avoir un impact sur les troubles anxio-dépressifs et donc la consommation de psychotropes. (113,121).

Publication n°3

Is there an overuse of Proton Pump Inhibitors in B-cell Non-Hodgkin Lymphomas? A cohort study in the French National health insurance database

Cécile Conte^{1,2}, Robert Bourrel³, Fabien Despas^{1,2,4}, Maryse Lapeyre-Mestre^{1,2,4}

a. Questions posées

Principale

Quel est le taux d'initiation d'inhibiteurs de la pompe à protons après le diagnostic de Lymphome et pendant la phase active de traitement des patients ?

Secondaires

- Quelles sont les modalités de prescription des nouvelles prescriptions d'IPP au décours de la phase active de traitement d'un Lymphome ?
- Quels sont les déterminants de l'initiation d'IPP au décours de la phase active de traitement d'un Lymphome ?

b. Présentation du travail

Rationnel

Les IPP sont l'une des classes thérapeutiques les plus prescrites dans le monde et le plus à risque de mésusage avec un impact important sur les coûts de prise en charge (122–124). Ainsi, ces médicaments sont souvent prescrits de façon prolongée sans indications cliniques de par leur grande efficacité et leur innocuité présumée (125–129). L'hypothèse formulée pour ce travail est que la phase active de traitement d'un Lymphome entraîne une initiation accrue d'IPP qu'elle soit appropriée ou non. En effet, les patients atteints de lymphome présentent plusieurs des facteurs de risque identifiés dans la littérature sur l'utilisation et/ou le mésusage de ces médicaments. Ces facteurs sont l'âge, la présence de comorbidités, la polymédication, l'impact des chimiothérapies sur la muqueuse gastrique ainsi que l'usage de corticostéroïdes (130,131). Le risque étant qu'une utilisation chronique inappropriée fasse suite à cette initiation et expose inutilement le patient à des événements indésirables évitables. En effet, les données qui émergent de la littérature montrent que l'utilisation prolongée des

IPP serait associée sur le long terme à des complications. Cette utilisation prolongée serait un facteur de risque de survenue d'infections entériques notamment à *Clostridium difficile*, de malabsorption, d'hypergastrinémie ou de cancer (128,132–137). Cependant, il n'existe pas de données décrivant l'utilisation de ces médicaments au sein d'une population spécifique comme les patients atteints de Lymphome pouvant être plus à risque de développer ces événements indésirables. En effet, les patients atteints de lymphome présentent un profil clinique particulier (âge, troubles dysimmunitaires) ainsi qu'un contexte de prise en charge (immunothérapie, chimiothérapie, allogreffes) associés à un risque basal augmenté d'infections et de second cancer.

Objectifs

L'objectif était d'estimer la fréquence de l'initiation d'inhibiteurs de la pompe à protons après le diagnostic et au décours de la phase active de traitement, de décrire les modalités et d'identifier les facteurs associés à cette initiation, dans une population de patients atteints de LNH en région Midi-Pyrénées.

Methodes (*Cf. méthode décrite dans l'Axe2-3.Matériel et méthodes*)

Résultats

Sur les 715 patients naïfs d'IPP avant le diagnostic de lymphome, 350 (48.5%, IC95% [45.2-25.6]) ont initié un traitement par IPP au décours de la phase active de traitement. Une indication thérapeutique conforme à l'AMM est retrouvée dans seulement 21.1% des cas avec une durée médiane de traitement de 65.3 [45.2-52.6] jours. Après ajustement, les facteurs associés à une augmentation significative de la probabilité d'initier un traitement par IPP sont : l'âge, la présence de pathologies ulcéreuses, la prévention des lésions gastriques pour les médicaments considérés à risque (AINS, corticoïdes, anticoagulants), être atteint d'un lymphome non folliculaire et être hospitalisé dans un centre hospitalo-universitaire.

c. Publication

Is there overuse of proton pump inhibitors in B-cell non-Hodgkin lymphomas? A cohort study based on the French national health insurance database

Cécile Conte^{1,2}, Robert Bourrel³, Fabien Despas^{1,2,4}, Maryse Lapeyre-Mestre^{1,2,4}

1 UMR1027, Inserm, Université Paul Sabatier, 37 allées Jules Guesde, 31000 Toulouse, France

2 Laboratoire de Pharmacologie Médicale et Clinique, CHU de Toulouse, 37 allées Jules Guesde, 31000 Toulouse, France

3 Caisse Nationale d'Assurance Maladie Midi-Pyrénées, 3 Boulevard Léopold Escande, 31105 Toulouse, France

4 INSERM CIC 1436 Toulouse, Centre d'Investigation Clinique de Toulouse, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Toulouse, France

Corresponding author : Cécile Conte, cecile.conte@gmail.com, 37 allées Jules Guesde, 31000 Toulouse

Abstract

Background

Patients suffering from B-cell non-Hodgkin lymphomas (B-NHL) have an increased likelihood of being exposed to PPIs, related to several factors which have been reported in the literature. PPIs are among the drugs most likely to be prescribed inappropriately. Consequently, B-NHL patients could be particularly at risk of inappropriate PPI prescription, with potential adverse events. We aimed to evaluate the incidence of PPI use and to identify factors associated with PPI initiation during the active treatment phase of B-NHL.

Methods

We conducted a new-user cohort study using data from the French national health insurance database in the Midi-Pyrénées area (south-western France). Incident B-NHL patients were selected according to a selection algorithm, validated with data from a cancer registry.

Results

Our study revealed that 48.9% (95% confidence interval [CI]: 45.2-52.6) of patients initiated PPIs during chemotherapy after B-NHL diagnosis. PPIs were prescribed for approved indications in 21.1 % of cases. Median duration of treatment was 65.3 days (CI: 35-112). Determinants of PPI initiation were peptic ulcer disease, gastroprotection (appropriate or not) for medications considered at risk (NSAIDs, glucocorticoids and anticoagulants), age, non-follicular lymphoma and being hospitalised in a university hospital.

Conclusions

Around 50% of patients initiate PPI treatment during the chemotherapy phase with only one-fifth being appropriate prescriptions and with long durations of treatment in most cases. Given this background, appropriate PPI prescription should be promoted in B-NHL to avoid potential inappropriate chronic use and related adverse events.

Keywords: Proton pump inhibitors, B-cell non-Hodgkin lymphoma, Inappropriate prescribing, Deprescription

Highlights

Half of B-NHL patients initiated proton pump inhibitors (PPIs) after chemotherapy

Only 20% of PPI prescriptions were appropriate

In most cases, PPIs were prescribed for a long time period

Factors related to new PPI use were: ulcer, gastroprotection, age, B-NHL subtype, care setting

Guidelines are needed to manage gastric toxicity during chemotherapy

Conflicts of interest: none

Acknowledgement

This work received support from the National Research Agency (Agence Nationale de la Recherche (ANR)) for “investissement d’avenir” (“Investment in the Future”) (ANR-11-PHUC-001).

Introduction

Polypharmacy is frequent in oncology because of the characteristics of the population and the need to treat adverse outcomes of both the disease and its treatment. Proton pump inhibitors (PPIs) are widely used in this context, with a prevalence of exposure varying between 20 and 60% [1–4]. PPIs are indicated to treat peptic ulcers, gastro-esophageal reflux disease and esophagitis for periods ranging from 7 days to 4-8 weeks. They are also indicated to prevent and to treat peptic ulcer related to the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for patients considered at risk (i.e. age > 65 years old, ulcer history and concomitant use of corticosteroids, anticoagulants or antiplatelet agents) [5–7]. It is widely reported that PPI prescriptions are among the most at risk of inappropriateness, with significant impact on health care costs [8–10]. Despite an emerging concern about their long term adverse events, PPIs are widely prescribed, in particular for chronic use, because of their effectiveness and presumed safety, without necessarily being needed clinically [11–16]. Such inappropriate chronic use can unnecessarily expose patients to adverse events such as nutritional deficiency, enteric and pulmonary infections, hypergastrinaemia and cancer [14,17–22]. Patients suffering from B-cell non-Hodgkin lymphomas (B-NHL) have an increased likelihood of being exposed to PPIs, related to several factors which have been reported in the literature, including mucosal gastric toxicity of chemotherapeutic agents, corticosteroids, age, multiple-pathology and polypharmacy [23,24]. A retrospective study conducted on inpatients in a haematology/oncology ward reported an incidence of PPI use of 73% [22]. B-NHL patients are predominantly old and immune-compromised because of their disease and related treatment, with an increased risk of infections and malignancy. In this context, we can hypothesize that B-NHL patients could be at higher risk of developing long term adverse events such as *Clostridium difficile* infection or malignancy. Moreover, inappropriate use of these drugs exposes patients to drug interactions either with chemotherapy (e.g. high dose methotrexate), or with non-cancer drugs [3,25,26]. Given this context of inappropriate PPI prescription, we aimed to describe patterns of new PPI use in B-NHL, using exhaustive real life data from the French national claims database. The aims of this study were (a) to evaluate the incidence of new PPI use, (b) to describe patterns of use and to identify factors associated with PPI initiation during the active treatment phase of B-NHL in the Midi-Pyrénées area (southwestern France).

Methods

Data sources

We performed a pharmacoepidemiological retrospective cohort study using data from the French reimbursement database SNIIRAM (Système National d'Informations inter-Régimes de l'Assurance Maladie) in the Midi-Pyrénées area (south-western France). This database provides individual, exhaustive and anonymous health care data for about 96 % of this region (2,903,420 inhabitants). The Sniiram database contains all reimbursed health care expenditures from outpatient and inpatient care, linked with the French hospital discharge database (PMSI: Programme de Médicalisation des Systèmes d'information) [27]. We used a cohort of incident B-NHL selected according to a selection algorithm validated with data from a cancer registry [28]. This algorithm has a sensitivity of 74.6% (95% confidence interval [CI]:69.4-79.3), a positive predictive value of 64.6% (CI:59.4-69.5) and shows high specificity with a negative predictive value of 99.9% (CI:99.9-99.9) [29]. The flowchart for patient selection is presented in Figure 1 and a complete list of diagnosis codes used is given in Table 1.

Study design and exposure assessment

To determine whether or not PPIs were initiated, we used a new-user cohort design already applied and described in a previous study [28]. Only B-NHL patients with no reimbursement of PPIs during an observation period of 12 months before diagnosis were included in our cohort. All patients were followed for 8 months from their diagnosis date. For most patients, this corresponds to standard treatment duration. PPI initiation was defined as at least one reimbursement of a PPI during the follow-up. PPIs were identified by their Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) code: A02BC (Proton Pump Inhibitors).

Covariates

Socio-demographic and clinical characteristics

Socio-demographic factors included were: age (continuous variable), gender, and coverage by the CMU-c (Couverture Médicale Universelle), a complementary free- of-charge coverage for health care expenditures for people on low incomes. Clinical characteristics included were: subtype of B-NHL (ICD-10 codes, see Table 1), care setting (university hospital, district

hospital or private hospital), number of hospital stays (0, ≥ 1), anxiolytic use and comorbidities using the Charlson Index (0, 1, ≥ 2) during the ‘observation period’.

Approved indications and risk factors determining PPI use

Approved indications for PPIs according to the French National Authority for Health (HAS) and pharmacological risk factors included were: peptic ulcer disease, NSAIDs, glucocorticoids, antiplatelet agents or acetylsalicylic acid and anticoagulants [7]. The use of NSAIDs was stratified into three categories: ‘NSAIDs with risk factors’, ‘NSAIDs without risk factors’ and ‘no use of NSAIDs’. Risk factors included were: age ≥ 65 years old, and/or peptic ulcer history and/or concomitant use of drugs increasing risk of bleeding (glucocorticoids and/or anticoagulants and/or antiplatelet agents or acetylsalicylic acid). The use of glucocorticoids, antiplatelet agents or acetylsalicylic acid, and anticoagulants was defined by the use of these drugs without concomitant use of NSAIDs. The ATC codes used to identify drugs and the ICD-10 codes used in the PMSI database to identify peptic ulcer disease are presented in Table 1.

Analyses

New use of PPI was described according to: number of days of treatment (number of defined daily doses (DDD) received per patient), time between drug initiation and B-NHL diagnosis, number of prescriptions per patient, number of distinct PPIs dispensed per patient and approved indications for prescription.

Incident users of PPIs were compared to non-users using bivariate analysis. Qualitative variables were expressed as numbers and percentages and compared between the two groups using the chi-square test. Quantitative variables were expressed as mean and standard deviations and were compared between the two groups using the Student t-test. All tests were two-sided and a P-value of <0.05 was considered significant.

A backward logistic regression model was performed to analyse the determinants of PPI initiation for B-NHL patients. Factors associated ($p < 0.20$) with PPI initiation in univariate analysis and adjustment factors (gender) were entered initially in the model. Potential multicollinearity was checked using Besley’s criteria. In the multivariate model, only adjustment and significant factors ($p < 0.05$) were retained. Goodness-of-fit for the logistic regression model was considered acceptable if the Hosmer-Lemeshow test had a P value $>$

0.05. Data analysis was carried out using SAS 9.4 software (SAS Inst., Cary, North Carolina, USA).

Results

Patients and demographics

Among our cohort of 1204 incident B-NHL patients, 489 (40.6%) were prevalent PPI users during the ‘observation period’ and were excluded from the analysis (Figure 1). In the end, 715 incident B-NHL were included in our cohort, with a mean age of 65.1 ($\pm$ 15.7) years and a majority of men (n=399, 55.8%). The most frequent subtype of B-NHL was non-follicular lymphoma, making up 55.0 % (n=393) of our cohort. Forty seven patients (6.6%) died during the study period. Characteristics of the patients according to consumption of PPIs during the active phase of B-NHL treatment are presented in Table 2.

Exposure assessment

Among the 715 patients who were non-users of PPIs during the year before B-NHL diagnosis, 350 (48.9%; CI: 45.2-52.6) had at least one PPI reimbursement during the active treatment phase of B-NHL. The median period between PPI initiation and cancer diagnosis was 7 [4-11] weeks. Omeprazole was the most frequently used PPI (n=214, 46.1%), followed by esomeprazole (n=145, 31.5%), pantoprazole (n=44, 9.5%), rabeprazole (n=31, 6.7%) and lansoprazole (n=29, 6.2%). The median duration of treatment was 65.3 days [35-112]. The median number of dispensation of PPIs per patient was 6 [4-8]. The median number of distinct PPIs dispensed per patient was 1 [1-2]. Approved indications (peptic ulcer disease and NSAIDs use with risk factor) were identified in 21.1% (n=74) of cases. The median duration of treatment was 140 [71-212] weeks for peptic ulcer and 63 [28-100] weeks for NSAID use with risk factor. For the other 276 patients, PPIs were mainly co-prescribed with glucocorticoids (n=167, 60.5%) with a median duration of treatment of 65 [33-112] weeks.

Determinants of PPI initiation

Results of univariate and multivariate logistic regression are presented in Table 2.

Factors associated with PPI initiation in B-NHL patients were age, subtype of B-NHL, care setting, universal medical coverage, peptic ulcer disease, and concomitant use of NSAIDs, glucocorticoids, anticoagulants and antiplatelet agents or acetylsalicylic acid during the active treatment phase. After adjustment, age, non-follicular lymphoma, being hospitalized in a

university hospital, peptic ulcer disease, use of NSAIDs, use of glucocorticoids and use of anticoagulants were associated with an increased probability of PPI initiation.

Discussion

This pharmacoepidemiological study describes for the first time the patterns of PPI prescription in newly diagnosed B-NHL patients using exhaustive real life data from inpatient and outpatient care settings. It revealed a high rate of initiation of PPIs (half of the patients), with rapid initiation after B-NHL diagnosis. This result may be slightly underestimated because we could not detect PPIs available as over-the-counter drugs.

Two strong, expected, determinants of new PPI use were identified in B-NHL patients: peptic ulcer disease and gastrointestinal prophylaxis (appropriate or not) for medications considered at risk. However, we found that comorbidities and number of hospital stays were not associated with new use of PPIs and that new use of PPIs is less frequent in older B-NHL patients. This can be explained because we excluded patients who were prevalent (existing) users of PPIs before B-NHL diagnosis. These prevalent users were older and presented more comorbidities and hospital stays before diagnosis which would certainly have been related to their PPI prescription.

Our analysis identified other determinants of new PPI use: care setting and lymphoma subtype. This finding can be explained by distinct prognostic and related management differences between lymphoma subtypes, which could lead to over-prescription of gastroprotection in aggressive lymphomas. This may possibly be reflected in an increased likelihood of gastroprotection in a university hospital setting, where aggressive lymphomas are treated in most cases. We found no effect of deprivation on the probability of new PPI use, whereas deprivation was associated with PPI use in other population-based cohort studies [30,31].

We cannot exclude the possibility that another major determinant of gastroprotection in B-NHL is chemotherapy. Moreover, we were unable to detect all gastric damage or symptoms, which are not systematically coded in the PMSI databases. We can assume, though, that it includes damage which, although minor, can potentially affect the health-related quality of life of patients and lead to PPI prescription. Gastric damage is a frequent issue with chemotherapy because of rapid cell turn-over, but in most cases this amounts to reversible and superficial erosions of the gastric mucosa which do not lead to critical complications such as

bleeding and perforation. Moreover, evidence for efficacy of PPIs in the prevention or treatment of gastric toxicity from chemotherapy has not been tested in well-designed clinical trials. In this context, a recent review suggested that the gastric toxicity of chemotherapy should be managed in the same way as other (e.g. haematological) toxicities and should not automatically lead to pharmacological prophylaxis [14,24,32].

In summary, then, our descriptive analysis of new PPI use highlights two critical points.

First, PPIs are prescribed for unapproved indications in nearly 80% of cases, mainly because of the use of glucocorticoids in the treatment of lymphomas. This point is confirmed by the multivariate analyses, which highlighted the fact that gastrointestinal prophylaxis for medications considered as ulcerogenic is a strong determinant of PPI initiation. Gastric mucosal damage from steroids has been debated for a long time. Studies conducted on this issue did not show an increase risk of gastric damage with steroids without concomitant use of NSAIDs. Despite little evidence of significant and frequent gastric effects, gastroprotection related to steroid use seems to be the rule in clinical practice, as confirmed by this study, and another which revealed that 80% of clinicians considered steroids to be ulcerogenic [14,24,32–38].

The second crucial point concerns median duration of treatment. It is clear that PPIs are being prescribed for prolonged use. For the treatment of peptic ulcer disease, 50% of patients are treated for durations up to or equal to 5 months and for gastroprotection, 25% of patients are treated for durations up to or equal to 4 months. These results resonate with a growing concern emerging in the literature about inappropriate long-term use of PPIs and its related consequences, including adverse events such as enteric and pulmonary infection, hypergastrinemia, gastric and pancreatic cancer [18]. These potential adverse events could be increased in populations with a concurrent base-line risk factor such as B-NHL. Therefore, PPI prescription, and a fortiori chronic PPI prescription, should prompt constant reevaluation in order to avoid drug interactions, particularly in the polypharmacy context of cancer patients. Moreover, we can suppose that, as described in the literature, PPIs initiated in hospital are continued in primary care without evaluation of clinical need and review of the indication for prescription [39,40].

PPIs are the most efficient drug use for gastroprotection and are safe for short-term treatment. Given the above considerations, appropriate PPI prescription should be promoted in B-NHL to avoid potential inappropriate chronic use. Such inappropriate use, despite abundant

literature evidence and the concerns of many cancer patients, may reflect the lack of guidelines for managing the gastric toxicity of chemotherapy, which may in turn reflect the lack of research studies on this issue.

References

- [1] Turner JP, Shakib S, Singhal N, Hogan-Doran J, Prowse R, Johns S, et al. Prevalence and factors associated with polypharmacy in older people with cancer. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer* 2014;22:1727–34. doi:10.1007/s00520-014-2171-x.
- [2] Jorgensen TL, Herrstedt J, Friis S, Hallas J. Polypharmacy and drug use in elderly Danish cancer patients during 1996 to 2006. *J Geriatr Oncol* 2012;3:33–40. doi:10.1016/j.jgo.2011.09.001.
- [3] Smelick GS, Heffron TP, Chu L, Dean B, West DA, DuVall SL, et al. Prevalence of Acid-Reducing Agents (ARA) in Cancer Populations and ARA Drug–Drug Interaction Potential for Molecular Targeted Agents in Clinical Development. *Mol Pharm* 2013;10:4055–62. doi:10.1021/mp400403s.
- [4] Mercadante S, David F, Riina S, Girelli D. Injustifiable use of gastroprotection in advanced cancer patients. *Palliat Med* 2007;21:631–3. doi:10.1177/0269216307082661.
- [5] Lanza FL, Chan FKL, Quigley EMM, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 2009;104:728–38. doi:10.1038/ajg.2009.115.
- [6] Yang M, He M, Zhao M, Zou B, Liu J, Luo L-M, et al. Proton pump inhibitors for preventing non-steroidal anti-inflammatory drug induced gastrointestinal toxicity: a systematic review. *Curr Med Res Opin* 2017;1–8. doi:10.1080/03007995.2017.1281110.
- [7] Haute Autorité de Santé - Les inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte - Fiche BUM n.d. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1439925/fr/les-inhibiteurs-de-la-pompe-a-protons-chez-l-adulte-fiche-bum (accessed May 18, 2017).
- [8] Heidelbaugh JJ, Inadomi JM. Magnitude and economic impact of inappropriate use of stress ulcer prophylaxis in non-ICU hospitalized patients. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2200–5. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00839.x.

- [9] Thomas L, Culley EJ, Gladowski P, Goff V, Fong J, Marche SM. Longitudinal analysis of the costs associated with inpatient initiation and subsequent outpatient continuation of proton pump inhibitor therapy for stress ulcer prophylaxis in a large managed care organization. *J Manag Care Pharm JMCP* 2010;16:122–9. doi:10.18553/jmcp.2010.16.2.122.
- [10] Moriarty F, Bennett K, Cahir C, Fahey T. Characterizing Potentially Inappropriate Prescribing of Proton Pump Inhibitors in Older People in Primary Care in Ireland from 1997 to 2012. *J Am Geriatr Soc* 2016;64:e291–6. doi:10.1111/jgs.14528.
- [11] Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors. *BMJ* 2008;336:2–3. doi:10.1136/bmj.39406.449456.BE.
- [12] Morini S, Zullo A, Olivetti D, Chiriatti A, Marmo R, Chiuri DAE, et al. A very high rate of inappropriate use of gastroprotection for nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy in primary care: a cross-sectional study. *J Clin Gastroenterol* 2011;45:780–4. doi:10.1097/MCG.0b013e3182151be7.
- [13] Lodato F, Poluzzi E, Raschi E, Piccinni C, Koci A, Olivelli V, et al. Appropriateness of Proton Pump Inhibitor (PPI) prescription in patients admitted to hospital: Attitudes of general practitioners and hospital physicians in Italy. *Eur J Intern Med* 2016;30:31–6. doi:10.1016/j.ejim.2016.01.025.
- [14] Scarpignato C, Gatta L, Zullo A, Blandizzi C, SIF-AIGO-FIMMG Group, Italian Society of Pharmacology, the Italian Association of Hospital Gastroenterologists, and the Italian Federation of General Practitioners. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases - A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. *BMC Med* 2016;14:179. doi:10.1186/s12916-016-0718-z.
- [15] Savarino V, Dulbecco P, de Bortoli N, Ottonello A, Savarino E. The appropriate use of proton pump inhibitors (PPIs): Need for a reappraisal. *Eur J Intern Med* 2017;37:19–24. doi:10.1016/j.ejim.2016.10.007.
- [16] Heidelbaugh JJ, Metz DC, Yang Y-X. Proton pump inhibitors: are they overutilised in clinical practice and do they pose significant risk? *Int J Clin Pract* 2012;66:582–91. doi:10.1111/j.1742-1241.2012.02921.x.

- [17] Dial S, Delaney J a. C, Barkun AN, Suissa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease. *JAMA* 2005;294:2989–95. doi:10.1001/jama.294.23.2989.
- [18] Sheen E, Triadafilopoulos G. Adverse effects of long-term proton pump inhibitor therapy. *Dig Dis Sci* 2011;56:931–50. doi:10.1007/s10620-010-1560-3.
- [19] Tran-Duy A, Spaetgens B, Hoes AW, de Wit NJ, Stehouwer CDA. Use of Proton Pump Inhibitors and Risks of Fundic Gland Polyps and Gastric Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2016;14:1706–1719.e5. doi:10.1016/j.cgh.2016.05.018.
- [20] Freedberg DE, Kim LS, Yang Y-X. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2017;152:706–15. doi:10.1053/j.gastro.2017.01.031.
- [21] Georgia LWO PharmD Clinical Pharmacist Barney's LTC Pharmacy Augusta, Georgia Benjamin L Culpepper, PharmD PGY-2 Community/Academia Pharmacy Resident Kerr Drug/UNC School of Pharmacy Chapel Hill, North Carolina John A Galdo, PharmD, BCPS Clinical Pharmacy Educator, Barney's Pharmacy Clinical Assistant Professor University of Georgia College of Pharmacy Augusta. Long-Term Consequences of Chronic Proton Pump Inhibitor Use n.d. <https://www.uspharmacist.com/article/longterm-consequences-of-chronic-proton-pump-inhibitor-use> (accessed March 22, 2017).
- [22] McCaleb RV, Gandhi AS, Clark SM, Clemmons AB. Clinical Outcomes of Acid Suppressive Therapy Use in Hematology/Oncology Patients at an Academic Medical Center. *Ann Pharmacother* 2016;50:541–7. doi:10.1177/1060028016644469.
- [23] Meli M, Raffa MP, Malta R, Morreale I, Aprea L, D'Alessandro N. The use of proton pump inhibitors in an Italian hospital: focus on oncologic and critical non-ICU patients. *Int J Clin Pharm* 2015;37:1152–61. doi:10.1007/s11096-015-0178-0.
- [24] Numico G, Fusco V, Franco P, Roila F. Proton Pump Inhibitors in cancer patients: How useful they are? A review of the most common indications for their use. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017;111:144–51. doi:10.1016/j.critrevonc.2017.01.014.

- [25] Wedemeyer R-S, Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. *Drug Saf* 2014;37:201–11. doi:10.1007/s40264-014-0144-0.
- [26] Bezabeh S, Mackey AC, Kluetz P, Jappard D, Korvick J. Accumulating evidence for a drug-drug interaction between methotrexate and proton pump inhibitors. *The Oncologist* 2012;17:550–4. doi:10.1634/theoncologist.2011-0431.
- [27] Palmaro A, Moulis G, Despas F, Dupouy J, Lapeyre-Mestre M. Overview of drug data within French health insurance databases and implications for pharmacoepidemiological studies. *Fundam Clin Pharmacol* 2016;30:616–24. doi:10.1111/fcp.12214.
- [28] Conte C, Rueter M, Laurent G, Bourrel R, Lapeyre-Mestre M, Despas F. Psychotropic drug initiation during the first diagnosis and the active treatment phase of B cell non-Hodgkin's lymphoma: a cohort study of the French national health insurance database. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer* 2016;24:4791–9. doi:10.1007/s00520-016-3331-y.
- [29] Conte C, Palmaro A, Grosclaude P, Despas F, Lapeyre-Mestre M. Evaluation of an algorithm to identify incident Non-Hodgkin's lymphoma cases using claims databases with cancer registry. Poster session presented at: Group of Registry and Epidemiology of Cancer in Latin Speaking Countries; 2016 May 4-6; Albi.
- [30] van Boxtel OS, Hagenaaers MP, Smout AJPM, Siersema PD. Sociodemographic factors influence use of proton pump inhibitors among users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2009;7:855–61. doi:10.1016/j.cgh.2009.05.017.
- [31] Haastrup PF, Paulsen MS, Christensen RD, Søndergaard J, Hansen JM, Jarbøl DE. Medical and non-medical predictors of initiating long-term use of proton pump inhibitors: a nationwide cohort study of first-time users during a 10-year period. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:78–87. doi:10.1111/apt.13649.
- [32] Triadafilopoulos G, Roorda AK, Akiyama J. Indications and safety of proton pump inhibitor drug use in patients with cancer. *Expert Opin Drug Saf* 2013;12:659–72. doi:10.1517/14740338.2013.797961.

- [33] Munson JC, Wahl PM, Daniel G, Kimmel SE, Hennessy S. Factors associated with the initiation of proton pump inhibitors in corticosteroid users. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;21:366–74. doi:10.1002/pds.2350.
- [34] Martínek J, Hlavova K, Zavada F, Seifert B, Rejchrt S, Urban O, et al. “A surviving myth”--corticosteroids are still considered ulcerogenic by a majority of physicians. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:1156–61. doi:10.3109/00365521.2010.497935.
- [35] Luo J-C, Chang F-Y, Chen T-S, Ng Y-Y, Lin H-C, Lu C-L, et al. Gastric mucosal injury in systemic lupus erythematosus patients receiving pulse methylprednisolone therapy. *Br J Clin Pharmacol* 2009;68:252–9. doi:10.1111/j.1365-2125.2009.03445.x.
- [36] Delcher A, Hily S, Boureau AS, Chapelet G, Berrut G, de Decker L. Multimorbidities and Overprescription of Proton Pump Inhibitors in Older Patients. *PloS One* 2015;10:e0141779. doi:10.1371/journal.pone.0141779.
- [37] Conn HO, Poynard T. Corticosteroids and peptic ulcer: meta-analysis of adverse events during steroid therapy. *J Intern Med* 1994;236:619–32.
- [38] Numico G, Fusco V, Franco P, Roila F. Proton Pump Inhibitors in cancer patients: How useful they are? A review of the most common indications for their use. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017;111:144–51. doi:10.1016/j.critrevonc.2017.01.014.
- [39] Heidelbaugh JJ, Kim AH, Chang R, Walker PC. Overutilization of proton-pump inhibitors: what the clinician needs to know. *Ther Adv Gastroenterol* 2012;5:219–32. doi:10.1177/1756283X12437358.
- [40] Riaz M, Hughes S, Gomez IA, Mortimer RB. Stress Ulcer Prophylaxis in Hospitalized Patients, Subsequent Use in Primary Care, and Physicians’ Opinions About Acid-Suppressive Therapy. *South Med J* 2016;109:158–64. doi:10.14423/SMJ.0000000000000433.

Tableaux et figures

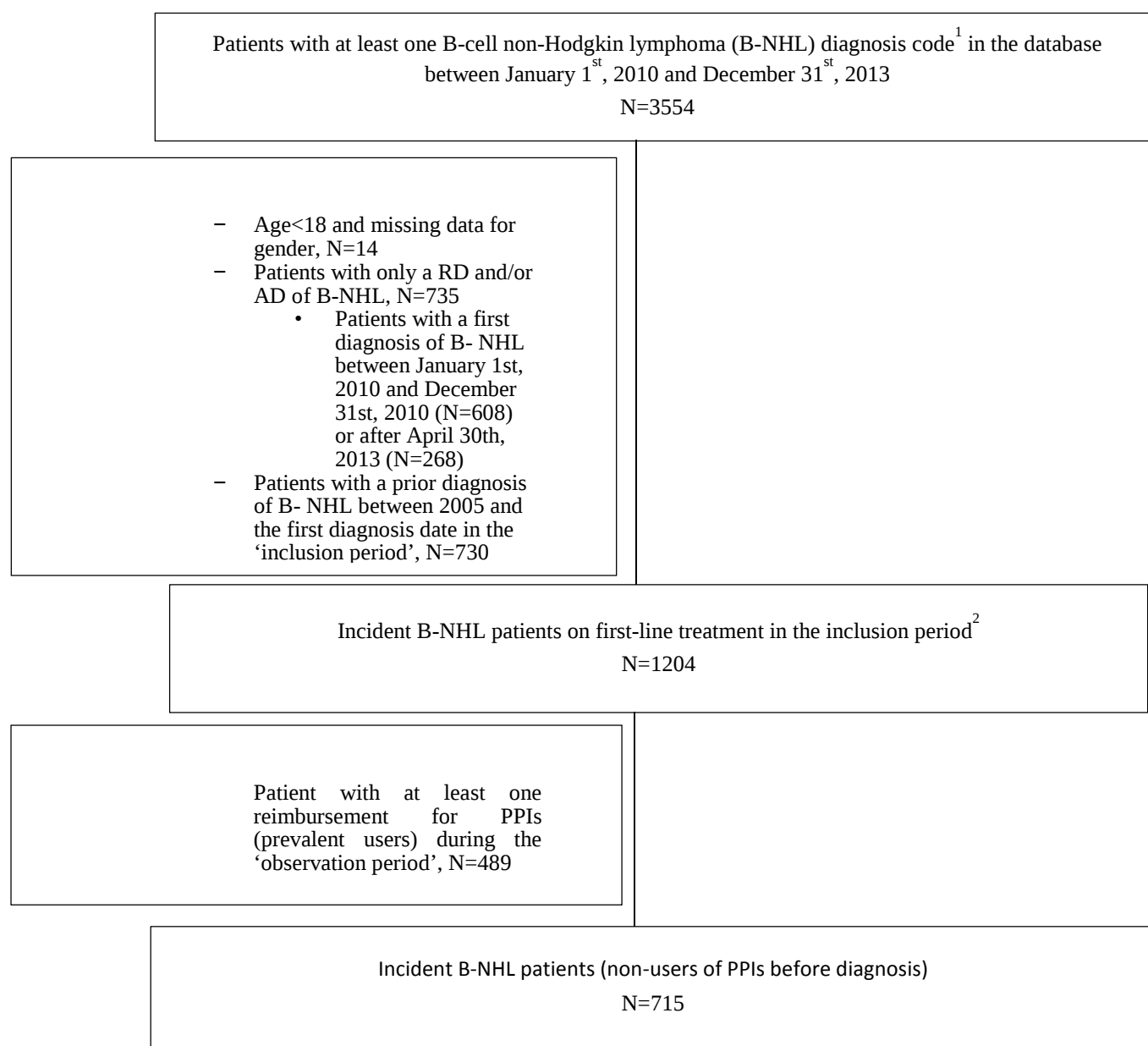


Figure 1: Flowchart of B-NHL patient selection

¹Diagnosis codes include: main diagnosis (MD), related diagnosis (RD) and associated diagnosis (AD), coded according to International Classification of Diseases, 10th revision (ICD10). MD corresponds to the leading cause of hospital admission. RD gives accuracy on patient management and AD includes diseases or conditions coexisting with the MD (other pathology, complications, sequelae etc) ² Incident B-NHL patients: Patients with a MD of B-NHL and/or MD of chemotherapy in combination with a diagnosis code of B-NHL and no previous B-NHL codes in the medical history

Table 1: List of ICD-10 codes used to identify B-NHL patients and peptic ulcer disease and list of ATC codes used to identify drugs

	ICD-10 codes	ATC codes
Subtype of B-NHL		
Follicular lymphoma	C82	
Non-follicular lymphoma	C83	
Other and unspecified types of non-Hodgkin lymphoma	C85	
Peptic disease ulcer		
Oesophagitis/Gastro-oesophageal reflux disease	K20-K21	
Ulcer of oesophagus	K22.1	
Gastric ulcer/ Duodenal ulcer/Gastrojejunal ulcer /Peptic ulcer, site unspecified/Gastritis and duodenitis	K25-K29	
Helicobacter pylori [H.pylori] as the cause of diseases classified to other chapters	B98.0	
PPIs		A02BC
NSAIDs		M01A
Anticoagulants		
Vitamin K antagonists		B01AA
Heparin group		B01AB
Direct thrombin inhibitors		B01AE
Direct factor Xa inhibitors		B01AF
Other antithrombotic agents		B01AX
Glucocorticoids		H02AB
Antiplatelet agent and acetylsalicylic acid		
Platelet aggregation inhibitors excl. heparin		B01AC
acetylsalicylic acid		N02BA01
Anxiolytics		N05B

ICD= International classification of diseases, 10th revision; ATC=; Anatomical Therapeutic Chemical NSAIDs= Non-Steroidal anti-inflammatory drugs, PPIs= Proton Pump Inhibitors

Table 2: Socio-demographic and clinical characteristics of the patients according to consumption of PPIs during active phase of treatment of NHL (N=715)

Characteristics	Consumption of PPIs		P
	New users ⁽¹⁾	Non-users ⁽²⁾	
Number of subjects, (%)	350 (49.0)	365 (51.0)	-
Age, mean (standard deviation)	63.29 (15.9)	66.93 (15.2)	0.0019 ⁺
Gender, n(%)			0.9178*
Male	196 (56.0)	203 (55.6)	
Female	154 (44.0)	162 (44.4)	
Lymphoma subtype, n(%)			0.0846*
Follicular Lymphoma	57 (16.3)	79 (21.6)	
Non-Follicular Lymphoma	206 (59.0)	187 (51.2)	
Other and unspecified types of non-Hodgkin lymphoma	87 (24.9)	99 (27.1)	
Care setting, n(%)			0.0036*
University Hospital	108 (30.9)	76 (20.8)	
District Hospital	98 (28.0)	134 (36.7)	
Private Hospital	144 (41.1)	155 (42.5)	
Charlson comorbidity index, n(%)			0.2513*
0	283 (80.9)	280 (76.7)	
1	28 (8.0)	29 (7.9)	
≥2	39 (11.1)	56 (15.3)	
Number of hospital stays, n(%)			0.2864*
0	118 (33.7)	137 (37.5)	
≥1	232 (66.3)	228 (62.5)	
Universal medical coverage, n(%)			0.0254*
Yes	23 (6.6)	11 (3.1)	
No	327 (93.4)	354 (97.0)	
Peptic ulcer disease, n(%)			0.0915*
Yes	22 (6.3)	13 (3.6)	
No	328 (93.7)	352 (96.4)	
Use of NSAIDs, n(%)			0.0249*
with other risk factor for peptic ulcer ⁽³⁾	54 (7.55)	36 (5.03)	
with no other risk factor for peptic ulcer ⁽⁴⁾	22 (3.08)	8 (1.12)	
No	274 (7.55)	321 (5.03)	
Use of glucocorticoids ⁽⁵⁾, n(%)			<.0001*
Yes	175 (50.0)	100 (27.4)	
No	175 (50.0)	265 (72.6)	
Use of anticoagulants ⁽⁶⁾, n(%)			<.0001*
Yes	70 (20.0)	34 (9.3)	
No	280 (80.0)	331 (90.7)	
Use of antiplatelet agent or acetylsalicylic acid ⁽⁷⁾, n(%)			0.1368*
Yes	47 (13.4)	36 (9.9)	
No	303 (86.6)	329 (90.1)	
Use of anxiolytics, n(%)			0.4528*
Yes	84 (24.0)	79 (21.6)	
No	266 (76.0)	286 (78.4)	

⁽¹⁾ Patients with at least one reimbursement of PPIs during the “study period” and no reimbursement of PPIs during the “observation period”

⁽²⁾ Patients with no reimbursement of PPIs during the “study period” and the “observation period” ;

⁽³⁾Patients with NSAID reimbursement and considered at risk of peptic ulcer (age $\geq$ 65 years old and/or Peptic ulcer antecedent and/or concomitant use of glucocorticoids and/or concomitant use of anticoagulants and/or concomitant use of antiplatelet agent

⁽⁴⁾ Patients with NSAID reimbursement and no other risk factor (age $\geq$ 65 years old and/or Peptic ulcer antecedent and/or concomitant use of glucocorticoids and/or concomitant use of anticoagulants and/or concomitant use of antiplatelet agent

⁽⁵⁾ Patients with at least one reimbursement of glucocorticoids and no concomitant reimbursement of NSAIDs

⁽⁶⁾ Patients with at least one reimbursement of anticoagulants and no concomitant reimbursement of NSAIDs

⁽⁷⁾ Patients with at least one reimbursement of antiplatelet agents or acetylsalicylic acid and no concomitant reimbursement of NSAIDs

*Comparison between the two groups using the Student t-test

+Comparison between the two groups using the chi-square test

PPIs=Proton pump inhibitor, NSAIDs= Non-Steroidal anti-inflammatory drugs

Table 3: Logistic regression model for factors associated to PPI's reimbursement during active phase of treatment of NHL, N=715

	Crude OR [95%CI]	P-value	Adjusted OR [95%CI]	P-value
Age	0.98 [0.98-0.99]	0.0020	0.98[0.97- 0.99]	0.0248
Gender		0.9178		0.4023
Men	-		-	
Women	0.98 [0.73-1.32]		1.15 [0.83-1.60]	
Lymphoma subtype		0.0855		0.0381
Non-follicular Lymphoma	-		-	
Follicular Lymphoma	0.65 [0.44-0.97]		0.58 [0.37-0.90]	
Other and unspecified types of non-Hodgkin lymphoma	0.80 [0.56-1.13]		0.76 [0.52-1.12]	
Care setting		0.0038		0.0050
University hospital	-		-	
District hospital	0.51 [0.35-0.76]		0.49 [0.32-0.75]	
Private hospital	0.65 [0.45-0.95]		0.63 [0.42-0.95]	
Universal medical coverage		0.0292		
Yes	-		-	
No	0.44 [0.21-0.92]			
Peptic ulcer disease		0.0957		0.0058
No	-		-	
Yes	1.82 [0.90-3.66]		2.95 [1.37-6.37]	
Use of NSAIDs		0.0016		<.0001
No	-		-	
Yes/with other risk factor of peptic ulcer ⁽¹⁾	3.22 [1.41-7.35]		6.53 [2.70-15.81]	
Yes/with no other risk factor of peptic ulcer ⁽²⁾	1.76 [1.12-2.76]		4.10 [2.47-6.78]	
Use of glucocorticoids⁽³⁾		<.0001		<.0001
Yes	-		-	
No	0.38 [0.28-0.51]		0.27 [0.19-0.38]	
Use of anticoagulant⁽⁴⁾		<.0001		0.0002
Yes	-		-	
No	0.41 [0.26-0.64] ;		0.47 [0.29-0.74]	
Use of antiplatelet agent or acetylsalicylic acid ⁽⁵⁾		0.1382		
Yes	-		-	
No	0.70 [0.44-1.11]			

⁽¹⁾Patients with NSAID reimbursement and considered at risk of peptic ulcer (age≥65 years old and/or Peptic ulcer antecedent and/or concomitant use of glucocorticoids and/or concomitant use of anticoagulants and/or concomitant use of antiplatelet agent

⁽²⁾ Patients with NSAID reimbursement and no other risk factor of peptic ulcer (age≥65 years old and/or Peptic ulcer antecedent and/or concomitant use of glucocorticoids and/or concomitant use of anticoagulants and/or concomitant use of antiplatelet agent

⁽³⁾ Patients with at least one reimbursement of glucocorticoids and no concomitant reimbursement of NSAIDs

⁽⁴⁾ Patients with at least one reimbursement of anticoagulants and no concomitant reimbursement of NSAIDs

⁽⁵⁾ Patients with at least one reimbursement of antiplatelet agents or acetylsalicylic acid and no concomitant reimbursement of NSAIDs

Goodness-of-fit for the model was evaluated by Hosmer-Lemeshow test p value = 0.7399

d. Discussion de la publication n°3

- Quel est le taux d'initiation d'inhibiteurs de la pompe à protons après le diagnostic de Lymphome et pendant la phase active de traitement des patients ?

Nos résultats décrivent une fréquence d'initiation des IPP élevée (1/2 des patients) dans les 8 mois suivant le diagnostic d'un LNH, avec un taux d'initiation rapide après le diagnostic (délai médian de 7 semaines). Ce taux est un plus faible que celui retrouvé pour une étude rétrospective menée en Géorgie dans des services d'oncologie et hématologie sur l'analyse des dossiers médicaux. Cependant, nous pouvons supposer que les données d'antécédent d'utilisation de ces médicaments pouvaient être manquantes et conduire de fait à une surestimation de l'incidence. Nos résultats peuvent également être sous-estimés à cause des périodes d'exposition non observables (IPP pris au cours d'un séjour hospitalier ou en automédication). Ce taux important pouvait être attendu à cause des nombreux facteurs de risque présentés par les patients atteints de LNH.

- Quelles sont les modalités de prescription des nouvelles prescriptions d'IPP au décours de la phase active de traitement d'un Lymphome ?

L'analyse descriptive des nouvelles prescriptions d'IPP au décours de la phase active de traitement met en exergue deux points essentiels.

Premièrement, on ne retrouve pas d'indications thérapeutiques conformes à l'AMM pour environ 80% des prescriptions. Ce résultat est confirmé par l'analyse de régression logistique multivariée. En effet, nos résultats montrent que les patients prenant de façon concomitante des glucocorticoïdes ou des anticoagulants seuls ont entre 3.7 et 2.6 fois plus de risque d'initier un traitement par IPP. De même, la prise concomitante d'AINS sans autre facteur de risque est associée à un risque 4 fois supérieur d'initiation. L'utilisation des IPP dans ce contexte, pose question car plusieurs études ont montré que la prise de corticostéroïdes seuls n'est pas associée à une augmentation du risque d'ulcère et de ces complications. Les résultats d'une enquête menée auprès des cliniciens en 2010 révèlent que 80% d'entre eux pensent que ces médicaments sont gastrotoxiques (128,131,138–143). On ne peut pas exclure qu'une des indications probables des prescriptions d'IPP est la toxicité gastrique des séances de

chimiothérapie réalisées par les patients. En effet, l'érosion de la muqueuse gastrique associée aux cytotoxiques est fréquente à cause du renouvellement cellulaire rapide et important de cette muqueuse. Cependant, cette érosion reste le plus souvent superficielle ce qui n'entraîne généralement pas de complications graves comme des saignements ou des perforations. De plus, l'efficacité d'un traitement par IPP pour prévenir ou traiter la toxicité gastrique des chimiothérapies reste méconnue car non testée dans des essais cliniques (128,131). Dans ce contexte, une revue de la littérature écrite par *Triadafilopoulos et al.* en 2013 suggère que l'impact sur la muqueuse gastrique des chimiothérapies soient gérées comme d'autres effets indésirables comme la toxicité hématologique et ne pas conduire de façon systématique à une prophylaxie médicamenteuse (138). Surtout dans le contexte particulier des IPP pour lesquels il a été décrit à plusieurs reprises dans la littérature qu'une initiation faisait souvent suite à un usage prolongé inapproprié par un défaut de réévaluation de la prescription(144,145). Cependant, une des limites de ce travail est que toutes les complications gastriques des patients n'ont pas pu être identifiées. On peut supposer que ces complications concernaient majoritairement des complications mineures n'ayant pas abouti à un codage PMSI mais pouvant affecter la qualité de vie des patients et de ce fait conduire à la prescription d'IPP.

Le second point essentiel concerne la durée d'exposition des patients aux IPP. On retrouve une médiane à 65,3 DDD avec un 3^{ème} quartile à 112 DDD (soit environ 4 mois d'exposition à une dose standard d'au moins un IPP considéré dans l'étude), ce qui est au-delà des recommandations d'usage pour ces médicaments. Nous avons également retrouvé une médiane d'utilisation à 140 DDD (soit environ 5 mois d'exposition à une dose standard d'au moins un IPP considéré dans l'étude) lorsqu'une pathologie gastrique concomitante était retrouvée. Ces résultats font écho à l'émergence de nombreuses publications dans la littérature associés aux effets indésirables liés à la prise prolongée des IPP. On peut citer : les sur risques infectieux (pulmonaires, gastriques), la malabsorption, l'hypergastrinémie et la survenue de cancer pancréatique (133). De plus, l'exposition chronique à ces médicaments majore le risque d'interactions médicamenteuses surtout dans le contexte de polymédication des patients atteints de lymphome. Les IPP sont l'une des classes thérapeutiques les plus efficaces et ne présentent individuellement que peu d'effets indésirables pour des durées de traitement courtes. De ce fait, une réévaluation constante de la prescription d'IPP devrait être menée pour éviter un usage chronique inapproprié exposant inutilement les patients à des événements indésirables pouvant être majorés chez les patients atteints de lymphome. En effet, les patients atteints de lymphome pourraient présenter un risque augmenté de

développer ces complications de par leur profil clinique particulier et leur prise en charge thérapeutique.

- Quels sont les déterminants de l'initiation d'IPP au décours de la phase active de traitement d'un Lymphome ?

Deux déterminants majeurs attendus de l'initiation d'un traitement par IPP ont été identifiés par notre étude : la présence de pathologies ulcéreuses et la prévention des lésions gastriques appropriée ou non compte tenu de l'association avec des médicaments considérés à risque (AINS, corticoïdes, anticoagulants). Cependant, nous n'avons pas retrouvé d'association significative le nombre de jour d'hospitalisation ou la présence de comorbidités. Cela peut s'expliquer par notre approche « new-user design » qui permet la sélection d'une population avec des caractéristiques distinctes. En effet, les patients prévalents exclus de l'analyse présentaient un score de Charlson plus élevé et un nombre plus important de séjours hospitaliers. Nous avons également mis en évidence une réduction du risque de 40% d'initier un traitement par IPP pour les patients atteints de lymphome folliculaire. De même, nous avons également mis en évidence une réduction du risque allant de 50 à 40% d'initier un traitement par IPP pour les lymphomes non pris en charge en centre académique. Ce résultat peut s'expliquer par les différences pronostiques entre les lymphomes aboutissant à des prises en charge plus intensives pour les lymphomes les plus agressifs pouvant conduire à une prophylaxie par IPP plus fréquente pour ces patients.

e. Implications et perspectives

Au vu de la forte exposition aux IPP des patients atteints de Lymphome et du risque accru de mésusage chronique, des travaux de recherche permettant d'évaluer l'impact de l'utilisation prolongée de ces médicaments sur la survenue de complications nous semblent pertinents. Dans ce contexte, nous souhaitons évaluer si il existe un sur risque pour les patients atteints de lymphome et exposés de façon prolongée aux IPP de présenter des colites à *Cl. Difficile*. En effet, en 2003, l'incidence des infections à *Cl. Difficile* a été estimée entre 1 à 10 cas pour 1000 admissions. Cependant, il est à noter que les colites à *Cl. Difficile* représentent moins de 10% des infections digestives associées à cette bactérie (Blanckaert et al). L'étude menée Or, nous avons constaté sur notre cohorte SNIIRAM régionale composée de 1204 patients atteints

de lymphomes que 1,32% des patients ont été hospitalisé avec un diagnostic de colite à *Cl. Difficile*. Ces travaux n'ont pas pu être réalisés dans le temps imparti de cette Thèse à cause du faible effectif retrouvé dans les données régionales ou l'EGB mais sont en projet. De plus, les résultats de ces travaux soulignent l'intérêt de mettre en place des recommandations en pratique clinique sur l'usage des co-medications utilisées pour pallier les effets indésirables des chimiothérapies.

Axe 3. Devenir des consommations médicamenteuses dans la phase de l'après-cancer

Publication n°4

The course of psychotropic drug use in lymphomas: a pharmaco-epidemiological study in the French Health insurance database

Cécile Conte^{1,2}, Michael Mounie¹, Fabien Despas^{1,2,3}, Maryse Lapeyre-Mestre^{1,2,3}

a. Questions posées

Principale

Quelle est la cinétique d'utilisation et d'initiation de médicaments psychotropes à différentes phases du parcours de soin des patients atteints de lymphomes (avant le diagnostic, pendant la phase active de traitement et dans la phase de l'après cancer)?

Secondaires

- Quels sont les facteurs associés à la consommation de psychotropes dans la phase de l'après cancer ?
- Quels sont les facteurs associés à une utilisation prolongée continue d'anxiolytiques et/ou d'hypnotiques dans la phase de l'après cancer ?

b. Présentation du travail

Contexte

Ces travaux de Thèse font suite à la publication n°2 qui a permis de mettre en évidence un taux d'initiation important de médicaments psychotropes au décours de la phase active de traitement des patients atteints de lymphome (146). Dans ce contexte, il nous a paru pertinent d'étudier cette consommation dans sa chronicité et les déterminants qui lui sont associés dans la phase de l'après cancer. Premièrement, l'utilisation prolongée de médicaments psychotropes pourrait directement refléter l'impact du lymphome à long terme sur les troubles anxio-dépressifs des patients. De plus, on peut supposer que cet impact diffère en fonction des caractéristiques des patients (contexte oncologique, clinique ou socio-démographique). L'identification de ces déterminants pourraient permettre de décrire un profil de patients plus à risque de développer des troubles anxio-dépressifs sur le long terme avec pour potentielle perspective pratique une surveillance psychologique ou clinique renforcée dans l'objectif de limiter l'utilisation de psychotropes. Deuxièmement, les premiers travaux menés ont permis de montrer une utilisation prolongée pour une fraction non négligeable des patients atteints de

lymphome pouvant être responsable d'évènements indésirables évitables à type de chute, de sédation d'addiction ou encore de dépression respiratoire. Nous avons donc choisi de décrire la fréquence d'utilisation prolongée de psychotropes au-delà des recommandations dans la phase de l'après cancer et d'identifier les facteurs associés à cette utilisation prolongée.

Objectifs

Principal

L'objectif principal était de décrire la cinétique de l'utilisation des médicaments psychotropes à différentes phases du parcours de soins de patients nouvellement atteints de lymphome (avant le diagnostic, pendant la phase active et dans la phase de l'après-cancer).

Secondaire

Les objectifs secondaires étaient de :

- Identifier les facteurs associés à l'utilisation de psychotropes dans la phase de l'après cancer des patients atteints de lymphomes,
- Identifier les facteurs associés à une utilisation prolongée et continue d'anxiolytiques et d'hypnotiques au-delà des recommandations dans la phase de l'après cancer.

Méthodes

Schéma de l'étude et source de données

Nous avons mené une étude observationnelle type suivi de cohorte rétrospectif reconstitué à partir des données de l'EGB (Echantillon généraliste des bénéficiaires) entre janvier 2009 et décembre 2014. Notre étude a porté sur les patients âgés de plus de 18 ans et nouvellement atteints de lymphome au décours de cette période. Les cas incidents de lymphome ont été sélectionnés selon l'algorithme d'identification validé dans l'axe 1 de cette Thèse.

Période de suivi

Dans l'objectif de décrire la consommation de psychotropes au cours du temps, nous avons défini trois phases de suivi distincte :

La phase pré-cancer définie par les 12 mois précédant la date de diagnostic de cancer

La phase active de traitement définie par le délai entre le diagnostic et la date de rémission. La date de diagnostic a été définie par la première hospitalisation pour lymphome retrouvée dans notre base de données à laquelle nous avons retranché 21 jours. Selon notre étude de validation, le délai médian entre la date de diagnostic et la première hospitalisation était de 0 [1 ;21] jours. Les patients ont été considérés en rémission si aucun code principal de lymphome ou aucun code principal de diagnostic signant une maladie active en association avec un diagnostic associé ou relié de lymphome n'était retrouvé pendant 12 semaines. La liste des codes utilisés pour la sélection est donnée dans le tableau 3. La date de rémission a été définie par l'ajout de 4 semaines à la dernière hospitalisation pour lymphome retrouvée dans notre base de données.

La phase après-cancer définie par les 12 mois suivant la date de rémission.

Tableau 5 : Diagnoses codes used for patients' selection in the EGB (ICD-10¹)

	ICD-10 code
HL	C81
B-NHL	C82;C83.3;C83.0; C83.1 ; C83.7 ; C83.8 ; C83.9 ; C85 ; C88.4;
T-NHL	C84;C86
CLL/SLL	C91.1
Chemotherapy session for neoplasm	Z51.1
Other chemotherapy	Z51.2
Acquired pure red cell aplasia	D60
Other aplastic anemias and other bone marrow failure syndromes	D61
Acute post-hemorrhagic anemia	D62
Anemia in chronic diseases classified elsewhere	D63
Other anemias	D64
Neutropenia	D70
Blood transfusion without reported diagnosis	Z51.3
Encounter for antineoplastic radiation therapy	Z51.0
Radiotherapy session	Z51.01
Encounter for adjustment and management of vascular access device	Z45.2
Autologous stem cell transplant	Z94.800
Allogeneic hematopoietic stem-cell transplant	Z94.801; Z94.802; Z94.803; Z94.804; Z94.809

¹Diagnosis codes include: main diagnosis (MD), related diagnosis (RD) and associated diagnosis (AD), coded according to International Classification of Diseases, 10th revision (ICD10). MD corresponds to the leading cause of hospital admission. RD gives accuracy on patient management and AD includes diseases or conditions coexisting with the MD (other pathology, complications, sequelae etc) ; HL: Hodgkin lymphomas; NHL: Non-Hodgkin Lymphomas; CLL/SLL: Chronic Lymphocytic Leukemia/ Small lymphocytic lymphoma

Définition des événements étudiés

Prévalence de consommation. La prévalence de consommation a été définie durant les 3 phases définies ci-dessus. Les patients étaient considérés comme prévalent si au moins un remboursement de psychotropes était retrouvé dans la phase définie. La sélection des médicaments psychotropes s'est faite à l'aide des codes de la classification ATC : N05A (Antipsychotiques), N05B (Anxiolytiques), N05C (Hypnotiques et sédatifs) et N06A (Antidépresseurs).

Prévalence de l'exposition prolongée continue. La prévalence d'une utilisation chronique d'anxiolytiques et d'hypnotiques sédatifs au-delà des recommandations d'usage a été mesurée dans la phase après-cancer. L'utilisation prolongée d'anxiolytiques a été définie par des remboursements continus au-delà de 12 semaines. L'utilisation prolongée d'hypnotiques a été définie par des remboursements continus au-delà de 4 semaines.

Incidence de consommation. L'incidence de l'utilisation a été définie durant les 3 périodes de suivi. En phase pré-cancer, les patients étaient considérés comme incident si un remboursement de psychotrope était retrouvé dans cette phase avec aucun remboursement antérieur dans les 12 mois précédant. En phase active de traitement, les patients étaient considérés comme incident si un remboursement de psychotrope était retrouvé dans cette phase avec aucun remboursement antérieur dans la phase pré-cancer. En phase après-cancer, les patients étaient considérés comme incident si un remboursement de psychotrope était retrouvé dans cette phase avec aucun remboursement antérieur que ce soit en phase pré-cancer ou en phase active de traitement.

Analyses statistiques

Afin de déterminer les facteurs associés à l'utilisation prolongée ou non de psychotropes dans la phase après cancer nous avons utilisé un modèle de régression logistique multivarié.

Résultats

La prévalence de l'utilisation des médicaments psychotropes était de 51,9 % durant la phase active de traitement et de 43,8% dans la phase de l'après cancer. L'incidence de l'utilisation de psychotropes était de 34,9% durant la phase active de traitement. Sur ces nouveaux utilisateurs, 1/3 des patients continuaient à avoir des remboursements de médicaments psychotropes dans la phase de l'après cancer. Sur toutes les étapes du parcours de soin, 68,4%

des patients étaient exposés à au moins un médicament psychotrope. Quelle que soit la phase de la maladie, cette consommation de psychotropes était principalement représentée par les anxiolytiques. Durant la phase de l'après cancer, la durée médiane de traitement était égale à 54 jours pour les anxiolytiques et à 126 jours pour les hypnotiques. L'analyse de régression logistique multivariée a mis en évidence une augmentation significative du risque d'utiliser des psychotropes en après cancer pour les patients plus âgés, avec des antécédents d'utilisation de ces médicaments et les plus défavorisés socialement. Une utilisation continue prolongée au-delà des recommandations d'usage a été identifiée pour 19,8% des patients. L'analyse de régression logistique multivariée a mis en évidence une augmentation significative du risque d'utiliser des psychotropes en après cancer de façon continue et prolongée au-delà des recommandations d'usage pour les patients plus âgés, plus comorbides, avec des antécédents d'utilisation de ces médicaments et les plus défavorisés socialement

c. Publication

The course of psychotropic drug use in lymphomas: a pharmaco-epidemiological study in the French Health insurance database

Cécile Conte^{1,2}, Michael Mounie¹, Fabien Despas^{1,2,3}, Maryse Lapeyre-Mestre^{1,2,3}

1 UMR1027, Inserm, Université Paul Sabatier, 37 allées Jules Guesde, 31000 Toulouse, France

2 Laboratoire de Pharmacologie Médicale et Clinique, CHU de
Toulouse, 37 allées Jules Guesde, 31000 Toulouse, France

3 INSERM CIC 1436 Toulouse, Centre d'Investigation Clinique de
Toulouse, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse,
Toulouse, France

Abstract

Background. Psychological disorders are frequent in patients suffering from lymphomas. In this context, the incidence rate of psychotropic drug use is three times higher than in the general population at the initial phase patients' trajectory. Moreover, an excessive duration of treatment for a significant fraction of these patients has been described. However, patterns of a potential inappropriate chronic use of these drugs after initial treatment have not been explored. The aims of this study were to describe psychotropic drug use during distinct phase of lymphoma patient trajectory (before diagnosis, active treatment phase and survivorship) and to assess factors associated with prolonged use of these drugs during survivorship.

Method. We conducted a pharmacoepidemiological cohort study with data extracted from the Echantillon Généraliste des Bénéficiaires between 2009 and 2014.

Results. Our study shows high prevalence of psychotropic drug use during lymphoma care pathway with a prevalence of use close to 50 % whatever the phase of the disease with prolonged inappropriate use for one survivor in five. After adjustment, factors significantly associated with prolonged use of anxiolytics and hypnotics during survivorship were older age, antecedent of psychotropic drug use, the presence of co-morbid conditions and deprivation.

Discussion. Our study depicts an overconsumption of psychotropic in comparison to the French general population during the active treatment phase but also during the pre-cancer phase with persistence during survivorship. In this context, early detection and effective therapy of anxio-depressive disorders are still a critical issue in lymphomas.

Introduction

Studies have noted high level of distress in Lymphomas with anxiety, depression, sleep disorders and higher risk of suicide [1-7]. As a reflect, the incidence rate of psychotropic drug use in lymphomas is three times higher than in the general population at the initial phase of patients' trajectory. Moreover, studies suggest that cancer has a stronger impact on psychological disorders and related psychotropic drug use than other life threatening diseases with an excessive duration of psychotropic drug use for a significant fraction of these patients [8-9]. Such inappropriate prolonged use may result in adverse events such as sedative effect, addictions, fall, respiratory depression and drug interactions. However, patterns and consequences of psychotropic drug use after this initial treatment have not been investigated whereas psychotropic drug use in lymphoma survivors could directly reflect long term psychological impact of both cancer and its treatment but also misuse of these drugs after initiation. It would be of great interest to undertake an in-depth investigation of which determinants are associated with this prolonged use and the potential deleterious impact of this use on B-NHL outcomes. In this context, it can be hypothesized that psychotropic use during survivorship could be associated to lymphomas characteristics (oncologic context, sociological etc.). Identify these determinant could aware on a profile of patients more at risk to develop anxio-depressive disorders and to use psychotropic drugs beyond the recommendation. In the light of the above, the aims of this study were to

- (a) Describe psychotropic drug use during distinct phase of lymphomas trajectory (before diagnosis, during the active treatment phase and survivorship)
- (b) Identify factors associated with this use during survivorship
- (c) Identify factors associated with prolonged use of anxiolytics and hypnotics during survivorship

Method

Data sources

The data were obtained from a permanent representative sample of the SNIIRAM database, the General Sample of Beneficiaries (EGB). The EGB is a medico-administrative database providing exhaustive, anonymous and national data for approximately 780 000 insured persons. The EGB has been yet described in detail elsewhere and is a powerful tool for pharmacoepidemiological purpose [10-13]. In fact, this database permits to have access to all

outpatient and inpatient medical expenses with a depth of 10 years at this time. It includes among other variables demographic data, reimbursed medication and medical acts . It also includes information on hospital stays: date, duration, procedures and cause of hospital admissions, with diagnosis-related groups coded according to the International Classification of Diseases (ICD), 10th Revision codes.

Study design and patients selection

We conducted a retrospective pharmacoepidemiological study using a cohort of incident lymphomas selected from January, 01st 2009 to December, 31st 2014. Incident lymphomas cases were selected according to a validated algorithm of selection with data from a cancer registry[14]. In order to describe psychotropic drug use, 3 distinct phases of lymphomas trajectory were defined. First, the pre-cancer phase was defined as the 12 months before diagnosis. Second, the active treatment phase was defined as the delay between diagnosis and remission. The date of diagnosis was determined by subtracting 21 days to the first hospitalization date for lymphoma found in our dataset. As described by a study validation of incident lymphoma selection, the diagnosis date in the Registry is closed to the first hospitalization date identified in claims database with a median delay of 0[-1; 21] days [14]. Lymphomas were considered in remission if any main diagnosis code of lymphoma and/or main diagnosis code of specific procedures, treatment or adverse event in association with a diagnosis code of lymphoma have been recorded during 12 weeks. A complete list of code used is given in annex. The date of remission was determined by adding 4 weeks to the last procedures for lymphomas found in our dataset. Finally, survivorship was defined as the 12 months after the date of Lymphomas remissions.

Psychotropic drug exposure

Prevalence of psychotropic drug exposure was determined during the 3 phases defined above. Patients were considered as prevalent if at least one reimbursement for a psychotropic drug was recorded in our dataset. Psychotropic drugs were identified by their Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) code: antipsychotics (N05A), anxiolytics (N05B), hypnotics and sedatives (N05C), and antidepressants (N06A). Patterns of psychotropic drug use were described during survivorship using: number of days of treatment (number of defined daily doses (DDD) received per patient), number of dispensation per patient, number of distinct drug dispensed per patient. Prevalence of prolonged used of anxiolytics and hypnotics and

sedatives was measured during survivorship. Prolonged use of anxiolytics was defined as a continuous use of these drugs longer than 12 weeks. Prolonged use of hypnotics and sedatives was defined as a continuous use of these drugs longer than 4 weeks. Incidence of psychotropic drug exposure was determined during the 3 phases defined above. During the pre-cancer phase, patients were considered as incident if at least one reimbursement for a psychotropic drug was recorded during this phase with no other record of reimbursement during the previous 12 months. During the active treatment phase, patients were considered as incident if at least one reimbursement for a psychotropic drug was recorded during this phase with no other record during the pre-cancer phase. During survivorship, patients were considered as incident if at least one reimbursement for a psychotropic drug was recorded during this phase and no other record during the two previous phases.

Covariates

Socio-demographics factors included were: age (continuous variable), gender and deprivation. Deprivation was determined using two distinct approaches. First, we use a proximate socioeconomic determinant: supplementary universal medical coverage. In France, this supplementary insurance is available free of charge for people with low income. Then, we use a deprivation index, 'FDep09'. This ecological index has been used as a proxy of individual deprivation measure [15]. Clinical characteristics included were: type of Lymphomas (ICD-10th codes, see annex), comorbidities through the Charlson's Index and antecedent of psychotropic drug use [16]. The health care consumption profile of patients during the active treatment phase was described using: care setting, number of hospital stays, duration of the active treatment phase, presence of sick leave and number of drugs used.

Statistical analysis

Prevalent users of psychotropic drugs were compared to non-users during survivorship using bivariate analysis. Qualitative variables were expressed in numbers and percentages and compared between the two groups using the chi-square test. Quantitative variables were expressed as mean and standard deviations or median and interquartile range (IQR). They were compared between the two groups using the Student t-test or the Wilcoxon test if relevant. All tests were two-sided and a P-value of <0.05 was considered significant. A backward logistic regression model was performed to identify factors associated with psychotropic drug use during survivorship. Factors associated ($p<0.20$) with psychotropic drug use in univariate analysis were entered initially in the model. Potential multi-collinearity

was checked with Besley's criteria. In the multivariate model, only significant factors ($p < 0.05$) were kept. Goodness-of-fit for the logistic regression model was considered acceptable if Hosmer-and-Lemeshow test had a P value > 0.05 . Using the same methodology, a second analysis was performed to identify factors associated with prolonged use of anxiolytics and hypnotics and sedatives during survivorship. Data analysis was carried out using SAS Enterprise Guide 7.1 software.

Results

Lymphomas patient characteristics.

Between January, 01st 2009 and December, 31st 2014, 744 patients were identified as incident Lymphomas in the EGB. Among them, 6.8% ($n=51$) died during the active treatment phase and were excluded from the analysis. Finally, 696 incident lymphomas were included with a mean age of 62.7 (± 18.6) years old. Men accounted for 52.6% ($n=366$) of the cohort and the most frequent subtype identified was B-NHL (65.7%, $n=457$). The median duration of the active treatment phase was 6 [2-8] months. Patients were mainly cared in public hospital with a median number of distinct drugs used during the active treatment phase of 16[8-25]. Baseline characteristics of patients are presented in Table 1.

Psychotropic drug use during the distinct phase of lymphoma trajectory

Prevalence and incidence rate of psychotropic drug use during the distinct phase of lymphoma trajectory are presented in figure 1. Among the 747 patients newly diagnosed with lymphomas, 51.9% ($n=388$) used at least one psychotropic drug during the active treatment phase. Among these users, 60.3 % ($n=234$) continue to use psychotropic drugs in cancer survivorship. Before their diagnosis, only 56.6% ($n=423$) of lymphomas patients were non-users of psychotropic drugs. One third ($n=148$) initiated psychotropic drugs during chemotherapy. Among these new users, one third ($n=50$) continue to use psychotropic drugs in cancer survivorship. Prevalence and incidence of use seems to be higher during the active treatment and to decrease during survivorship with an incidence of use of 15.4% and a prevalence of use of 43.8%. When regarding by distinct class of psychotropic drug, this kinetic profile is different for antidepressant use that appears stable whatever the phase of the disease. During lymphomas trajectory, 68.4% ($n=476$) of patients used at least one psychotropic drug. Consumption of psychotropic use is mainly represented by anxiolytics whatever the phase of the disease. During survivorship, the median duration was 54[18-125]

days for anxiolytics, 126[42-280] days for hypnotics and 118[28-308] days for antidepressant. The median number of dispensations per patient was 6[2–13] and the median number of distinct drug per patient was 1 [1–3]. Prolonged continuous use of anxiolytics and hypnotics was identified in 19.8% (n=138) of patients.

Factors associated with psychotropic drug use during survivorship

Results of the univariate and multivariate logistic regression are presented in Table 2. Initially, an increased probability of psychotropic drug use during was significantly associated with: older age, being a woman, the presence of comorbid conditions, antecedent of psychotropic drug use and deprivation. By contrast, Hodgkin's lymphoma, patients hospitalized in a university hospital and with sick leave during the active treatment phase had a significant decrease probability of using a psychotropic drug during survivorship. After adjustment, factors significantly associated with psychotropic drug use during survivorship were older age, antecedent of psychotropic drug use and deprivation.

Factors associated with prolonged use of anxiolytics and/or hypnotics during survivorship

Results of the univariate and multivariate logistic regression are presented in Table 3. Initially, factors significantly associated with a prolonged use of anxiolytics and hypnotics during survivorship were the same as describe above. After adjustment, factors significantly associated with prolonged use of anxiolytics and hypnotics during survivorship were older age, antecedent of psychotropic drug use, the presence of co-morbid conditions and deprivation.

Discussion

Our study revealed high prevalence of psychotropic drug use during lymphoma care pathway with a prevalence of use close to 50 % whatever the phase of the disease. Thus, nearly 70% of patients used at least one psychotropic drug during their lymphoma trajectory. Psychotropic drug exposure is mainly represented by anxiolytics and hypnotics suggesting that anxiety and sleep disorders are more frequent than depressive disorders in lymphomas. Kinetics of psychotropic use suggest higher level of anxiety and sleep disorders during the active treatment phase of lymphomas whereas antidepressant use seems to remain stable over time. This can be explained by lowest initiation rate and longer treatment duration for antidepressants leading to differences less visible between the different phases of lymphoma care pathway.

Our study revealed several critical points. First, our descriptive analysis depicts an overconsumption of psychotropic in comparison to the French general population during the active treatment phase (as described previously) but also during the pre-cancer phase and survivorship. Indeed, according to a national cross sectional survey conducted in France in 2010, the annual prevalence rate of psychotropic drug use was nearly 18% in the general population, less than twice the prevalence of use during the pre-cancer phase and survivorship in lymphomas. This trend is equivalent when regarding by distinct class of psychotropic separately [17,18]. Moreover, initiation rate are higher than in the general population whatever the phase of the disease. Thus, our results suggest for the first time that the pre-cancer phase of lymphomas is also critical for the development of anxio-depressive disorders possibly in relation with prodromes and the investigation phase before final diagnosis and treatment. An overconsumption of these drugs is also observed during survivorship. The multivariate analyses shows that patient with history of psychotropic drug use during the year before diagnosis and the active treatment phase are 8 times more at risk to use these drugs during survivorship. This result is confirmed by our descriptive analyses showing that two third of psychotropic drug users during the active treatment phase are still users during survivorship. The identification of this determinant instead of other risk factor such as gender or expected factor such as aggressive lymphomas highlights the need of early detection and treatment of psychological disorders in lymphomas. A cohort study conducted in 1997 on 459 Hodgkin lymphomas survivors depicted that patient who develop anxio-depressive disorder are 3 times more likely to develop these disorders during survivorship with no effect of lymphoma stages and relapse [19]. These results show the subjective and individual psychological impact of cancer in patient and are concordant with several other cohort studies [5,8,20]. In addition, high level of distress before survivorship leads to high initiation of psychotropic drug leading to chronic use of these drugs during survivorship either with punctual repeated use or with prolonged continuous use beyond recommendations. This chronic exposure may reflect anxiety and sleep disorders during survivorship. Yet, we cannot exclude well known potential misuse of these drugs especially with the addiction risk of these drugs. Moreover, overconsumption of these drugs expose lymphomas to adverse event with potential important consequences in this context (older patient with multiple-pathology and polypharmacy). We can quote : sedative effect and falls, respiratory depression and potential excess of mortality in elderly and cancer patient [21-25]. Thus, initiation of these drugs should not be systematic and must be associated or if possible replaced by other therapeutic alternative such as psychological support. Other determinants of psychotropic drug use are

older age and deprivation. These determinants have been identified in cancer population but also in the general population [19,20,26]. To understand association between deprivation and psychotropic drug use, more detailed and specific data are missing in our database. Even if previous study depicted a social impact of cancer in survivors with unemployment changes or insurance disability, the ecological index use in this study does not allow to know if deprivation is associated or not with the occurrence of cancer [27-30]. Women are known to be more at risk than men to use psychotropic drugs. This association was not found in our study. This can be explained by the prolonged impact of cancer that erases differences between men and women. Several studies described occurrences of psychological disorders until 10 years after remission in lymphomas survivors. Finally, we observed misuse of psychotropic drugs in nearly 20 % of patients. Determinants of this misuse are the same as describe above plus the presence of co-morbid conditions. Our results are consistent with previous study showing an impact of comorbidity in the persistence of psychological disorders [5,7,19,31]. This association may also reflect adverse effect of cancer and its treatment with the development of comorbidity that could have a greater impact on psychological disorders and psychotropic drug use.

Our study presents some limitations. First, some potential confounders identified as risk factor of anxiety or depression in lymphomas survivors, were not available in our database. We can quote: asthenia, marital status, fear of recurrence or subjective variable such as adequate provision during treatment[32-38]. Finally, psychotropic drug prevalence may be slightly underestimated because of unobservable window in drug exposure (hospitalization or self-medication) and prescriptions may not reflect exactly patient's consumption.

In conclusion, this pharmaco-epidemiological study describe for the first time prevalence and incidence of use of psychotropic drug at distinct phases of lymphomas care pathway on a representative sample at the national level. Our study revealed early overconsumption of these drugs that persist over time with prolonged continuous use for one survivor in five. According to these results, early detection and effective treatment of anxio-depressive disorders are still a critical issue in lymphomas in order to improve health related quality of life of patients but also to reduce psychotropic drug use in this frail population. In this context, the live randomised clinical trial aims to evaluate the use of feedback to patients on their patient-reported outcomes (PROs) and the access to a web-based, self-management intervention to reduce psychological distress in Lymphoma [39]. Other procedures: the Ambulatory Medical Assistance (AMA) and the Ambulatory Medical Assistance for After Cancer (AMA-AC)

could be used as powerful tools to detect and to adequately treat psychological disorders either during early stages of the diseases and survivorship. These procedures are based on systematic telephone interventions conducted by a nurse coordinator to improve the detection and the treatment of adverse events in Lymphomas [40,41]. Finally, given the high consumption of psychotropic drugs in patients with lymphoma and the persistence of this use after initiation, the prescription of these drugs must be limited and must be replaced by non-drug therapy whenever possible.

Acknowledgement

This work has been supported by the National Research Agency (ANR: Agence Nationale de la Recherche) for the “investissement d’avenir” (ANR-11-PHUC-001).

References

1. Muffly LS, Hlubocky FJ, Khan N, Wroblewski K, Breitenbach K, Gomez J, et al. Psychological morbidities in adolescent and young adult blood cancer patients during curative-intent therapy and early survivorship. *Cancer*. 15 mars 2016;122(6):954-61.
2. Mohammadi M, Moradi T, Bottai M, Reutfors J, Cao Y, Smedby KE. Risk and predictors of attempted and completed suicide in patients with hematological malignancies. *Psychooncology* [Internet]. 1 nov 2014 [cité 13 juill 2017];23(11):1276-82.
3. Mols F, Aaronson NK, Vingerhoets AJJM, Coebergh J-WW, Vreugdenhil G, Lybeert MLM, et al. Quality of life among long-term non-Hodgkin lymphoma survivors: a population-based study. *Cancer*. 15 avr 2007;109(8):1659-67.
4. Smith SK, Zimmerman S, Williams CS, Preisser JS, Clipp EC. Post-Traumatic Stress Outcomes in Non-Hodgkin’s Lymphoma Survivors. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 févr 2008 [cité 14 mars 2016];26(6):934-41.
5. Oerlemans S, Mols F, Nijziel MR, Zijlstra WP, Coebergh JWW, van de Poll-Franse LV. The course of anxiety and depression for patients with Hodgkin’s lymphoma or diffuse large B cell lymphoma: a longitudinal study of the PROFILES registry. *J Cancer Surviv Res Pract*. déc 2014;8(4):555-64.
6. Oberoi D, White V, Seymour J, Prince HM, Harrison S, Jefford M, et al. The course of anxiety, depression and unmet needs in survivors of diffuse large B cell lymphoma and

multiple myeloma in the early survivorship period. *J Cancer Surviv Res Pract*. juin 2017;11(3):329-38.

7. Ng DLC, Leong YC, Gan GG. Quality of life amongst lymphoma survivors in a developing country. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. déc 2016;24(12):5015-23.

8. Conte C, Rueter M, Laurent G, Bourrel R, Lapeyre-Mestre M, Despas F. Psychotropic drug initiation during the first diagnosis and the active treatment phase of B cell non-Hodgkin's lymphoma: a cohort study of the French national health insurance database. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. nov 2016;24(11):4791-9.

9. Ng CG, Mohamed S, Wern TY, Haris A, Zainal NZ, Sulaiman AH. Comparison of psychotropic prescriptions between oncology and cardiology inpatients: result from a pharmacy database in a teaching hospital in Malaysia. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2014;15(10):4261-4.

10. Bezin J, Duong M, Lassalle R, Droz C, Pariente A, Blin P, et al. The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 24 mai 2017;

11. Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Palmaro A, Pugnet G, Montastruc J-L, Sailler L. French health insurance databases: What interest for medical research? *Rev Med Interne*. juin 2015;36(6):411-7.

12. Tuppin P, de Roquefeuil L, Weill A, Ricordeau P, Merlière Y. French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. *Rev Epidemiol Sante Publique*. août 2010;58(4):286-90.

13. 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.

14. Conte Cécile. Evaluation of an algorithm to identify incident Non-Hodgkin's lymphoma cases using claims databases with cancer registry. Conference Poster présenté à: GRELL; 2016 mai; Albi.

15. Rey G, Jouglu E, Fouillet A, Hémon D. Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997 – 2001: variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death. *BMC Public Health* [Internet]. 22 janv 2009 [cité 19 juin 2014];9(1):33.
16. Bannay A, Chaignot C, Blotière P-O, Basson M, Weill A, Ricordeau P, et al. The Best Use of the Charlson Comorbidity Index With Electronic Health Care Database to Predict Mortality. *Med Care* [Internet]. 2016 [cité 29 févr 2016];54(2):188–194.
17. 3f1dc4756b5bc091879c9c254d95e05c.pdf [Internet]. [cité 20 sept 2017]. Disponible sur:
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3f1dc4756b5bc091879c9c254d95e05c.pdf
18. Baromètre santé 2010 [Internet]. [cité 20 sept 2017]. Disponible sur:
<http://inpes.santepubliquefrance.fr/Barometres/barometre-sante-2010/index.asp#methodologie>
19. Loge JH, Abrahamsen AF, Ekeberg O, Hannisdal E, Kaasa S. Psychological distress after cancer cure: a survey of 459 Hodgkin’s disease survivors. *Br J Cancer*. 1997;76(6):791-6.
20. Jensen RE, Arora NK, Bellizzi KM, Rowland JH, Hamilton AS, Aziz NM, et al. Health-related quality of life among survivors of aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 1 févr 2013;119(3):672-80.
21. Jennum P, Baandrup L, Ibsen R, Kjellberg J. Increased all-cause mortality with use of psychotropic medication in dementia patients and controls: A population-based register study. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. nov 2015;25(11):1906-13.
22. Palmaro A, Dupouy J, Lapeyre-Mestre M. Benzodiazepines and risk of death: Results from two large cohort studies in France and UK. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. oct 2015;25(10):1566-77.
23. Vozoris NT, Fischer HD, Wang X, Stephenson AL, Gershon AS, Gruneir A, et al. Benzodiazepine drug use and adverse respiratory outcomes among older adults with COPD. *Eur Respir J*. août 2014;44(2):332-40.

24. Kripke DF, Langer RD, Kline LE. Hypnotics' association with mortality or cancer: a matched cohort study. *BMJ Open*. 2012;2(1):e000850.
25. Weich S, Pearce HL, Croft P, Singh S, Crome I, Bashford J, et al. Effect of anxiolytic and hypnotic drug prescriptions on mortality hazards: retrospective cohort study. *BMJ*. 19 mars 2014;348:g1996.
26. Baumann M, Spitz E, Guillemin F, Ravaud J-F, Choquet M, Falissard B, et al. Associations of social and material deprivation with tobacco, alcohol, and psychotropic drug use, and gender: a population-based study. *Int J Health Geogr*. 9 nov 2007;6:50.
27. Chen AB, Feng Y, Neuberg D, Recklitis C, Diller LR, Mauch PN, et al. Employment and insurance in survivors of Hodgkin lymphoma and their siblings: a questionnaire study. *Leuk Lymphoma*. août 2012;53(8):1474-80.
28. Glimelius I, Ekberg S, Linderöth J, Jerkeman M, Chang ET, Neovius M, et al. Sick leave and disability pension in Hodgkin lymphoma survivors by stage, treatment, and follow-up time--a population-based comparative study. *J Cancer Surviv Res Pract*. déc 2015;9(4):599-609.
29. Mols F, Thong MSY, Vissers P, Nijsten T, van de Poll-Franse LV. Socio-economic implications of cancer survivorship: results from the PROFILES registry. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. sept 2012;48(13):2037-42.
30. Oerlemans S, Mols F, Nijziel MR, Lybeert M, van de Poll-Franse LV. The impact of treatment, socio-demographic and clinical characteristics on health-related quality of life among Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma survivors: a systematic review. *Ann Hematol*. sept 2011;90(9):993-1004.
31. Jefford M, Ward AC, Lisy K, Lacey K, Emery JD, Glaser AW, et al. Patient-reported outcomes in cancer survivors: a population-wide cross-sectional study. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 22 avr 2017;
32. Daniëls LA, Oerlemans S, Krol ADG, Creutzberg CL, van de Poll-Franse LV. Chronic fatigue in Hodgkin lymphoma survivors and associations with anxiety, depression and comorbidity. *Br J Cancer*. 18 févr 2014;110(4):868-74.

33. Husson O, Oerlemans S, Mols F, Smeets REH, Poortmans PM, van de Poll-Franse LV. Satisfaction with information provision is associated with baseline but not with follow-up quality of life among lymphoma patients: Results from the PROFILES registry. *Acta Oncol Stockh Swed.* juill 2014;53(7):917-26.
34. Oerlemans S, Husson O, Mols F, Poortmans P, Roerdink H, Daniels LA, et al. Perceived information provision and satisfaction among lymphoma and multiple myeloma survivors--results from a Dutch population-based study. *Ann Hematol.* oct 2012;91(10):1587-95.
35. Zeller B, Loge JH, Kanellopoulos A, Hamre H, Wyller VB, Ruud E. Chronic fatigue in long-term survivors of childhood lymphomas and leukemia: persistence and associated clinical factors. *J Pediatr Hematol Oncol.* août 2014;36(6):438-44.
36. Zordan R, Manitta V, Nandurkar H, Cole-Sinclair M, Philip J. Prevalence and predictors of fatigue in haemo-oncological patients. *Intern Med J.* oct 2014;44(10):1013-7.
37. Ng CG, Boks MP, Smeets HM, Zainal NZ, Wit NJ. Prescription patterns for psychotropic drugs in cancer patients; a large population study in the Netherlands. *Psycho-Oncology* [Internet]. 1 avr 2013 [cité 20 juin 2014];22(4):762-7.
38. Suppli NP, Deltour I, Damkjaer LH, Christensen J, Jensen AB, Kroman NT, et al. Factors associated with the prescription of antidepressive medication to breast cancer patients. *Acta Oncol Stockh Swed.* févr 2011;50(2):243-51.
39. Arts LPJ, van de Poll-Franse LV, van den Berg SW, Prins JB, Husson O, Mols F, et al. Lymphoma InterVEntion (LIVE) - patient-reported outcome feedback and a web-based self-management intervention for patients with lymphoma: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 28 avr 2017;18(1):199.
40. Compaci G, Rueter M, Lamy S, Oberic L, Recher C, Lapeyre-Mestre M, et al. Ambulatory Medical Assistance--After Cancer (AMA-AC): A model for an early trajectory survivorship survey of lymphoma patients treated with anthracycline-based chemotherapy. *BMC Cancer.* 24 oct 2015;15:781.

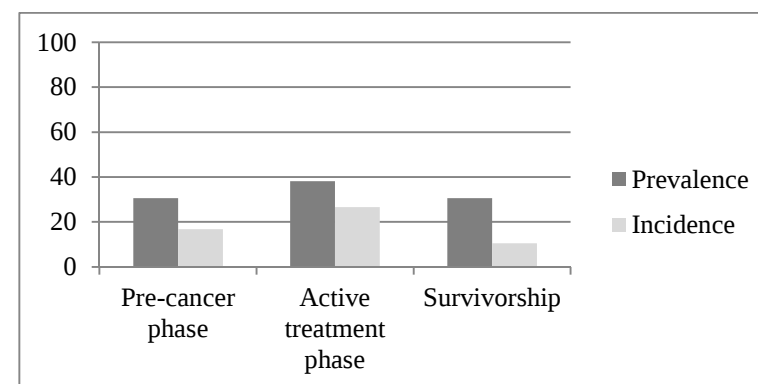
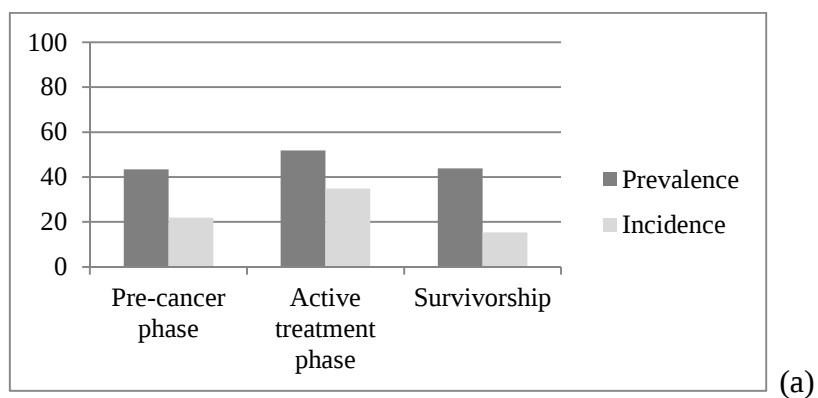
41. Compaci G, Ysebaert L, Obéric L, Derumeaux H, Laurent G. Effectiveness of telephone support during chemotherapy in patients with diffuse large B cell lymphoma: the Ambulatory Medical Assistance (AMA) experience. *Int J Nurs Stud.* août 2011;48(8):926-32.

Tableaux et figures

Table 1: Lymphomas characteristics according to psychotropic drug use (N=696)

Characteristics	All	psychotropic drug		P-value
		Users	Non-users	
Number of subjects, n(%)	696	305 (43.8)	391 (56.2)	
Age(Years), mean (standard deviation)	62.7 (18.6)	66.5 (15.8)	59.8 (20.1)	0.0014
Gender, n(%)				0.0002
Men	366 (52.6)	136 (44.6)	230 (58.8)	
Type of lymphoma, n(%)				0.0335
B-NHL	457 (65.7)	206 (67.5)	251 (64.2)	
HL	85 (12.2)	25 (8.2)	60 (15.3)	
T-NHL	52 (7.5)	26 (8.5)	26 (6.6)	
CLL/SLL	102 (14.7)	48 (15.7)	54 (13.8)	
Charlson Comorbidity Index, n(%)				0.0747
0	187 (26.9)	70 (22.9)	117 (29.9)	
1-2	302 (43.4)	138 (45.2)	164 (41.9)	
3-4	118 (16.9)	61 (20.0)	57 (14.6)	
≥5	89 (12.8)	36 (11.8)	53 (13.5)	
Duration of the active treatment phase (Months), median[IQR]	6 [2-8]	6 [2-8]	6 [2-8]	
Number of drugs (Different ATC class) during the active treatment phase, median[IQR]	16 [8-25]	17 [10-26]	15 [6-23]	0.0023
Number of hospital stays during the active treatment phase, median[IQR]	8 [2-12]	8 [2-12]	8 [2-13]	0.8108
Care setting, n(%)				0.0691
University hospital	287 (37.4)	112 (36.7)	175 (44.7)	
District hospital	260 (41.2)	127 (41.6)	133 (34.0)	
Private hospital	149 (21.4)	66 (21.6)	83 (21.2)	
Presence of sick leave, n(%)				0.1106
Yes	128 (18.4)	48 (15.7)	80 (20.5)	
No	568 (81.6)	257 (84.3)	311 (79.5)	
Antecedent of psychotropic drug use				<.0001
Yes	436 (62.6)	265 (86.9)	171 (43.7)	
No	260 (37.4)	40 (13.1)	220 (56.3)	
Deprivation index, n(%)				0.0024
0 (least deprived)	131 (18.8)	56 (18.4)	75 (19.2)	
1	127 (18.2)	46 (15.1)	81 (20.7)	
2	127 (18.2)	59 (19.3)	68 (17.4)	
3	127 (18.2)	47 (15.4)	80 (20.5)	
4	129 (18.5)	76 (24.9)	53 (13.5)	
Missing value	55 (7.9)	21 (6.9)	34 (8.7)	
Universal medical coverage, n(%)				0.3355
Yes	39 (5.6)	20 (6.6)	19 (4.9)	
No	657 (94.4)	285 (93.4)	372 (95.1)	

NHL : Non Hodgkin lymphoma, HL : Hodgkin Lymphoma, CLL/SLL : Chronic Lymphocytic Leukemia/Small lymphocytic lymphoma, IQR : Interquartile Range, ATC : Anatomical Therapeutic Chemical



(b)

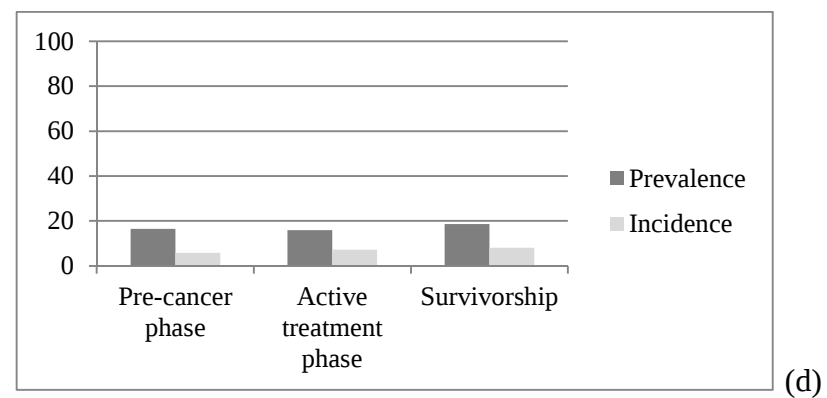
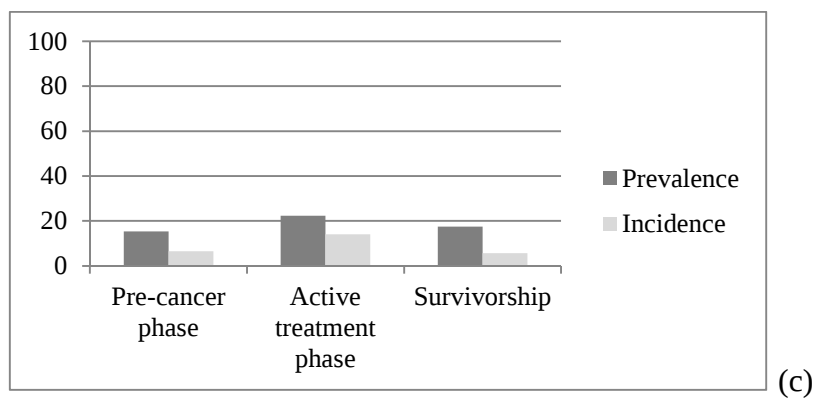


Figure 1: Prevalence and Incidence of psychotropic drug use in lymphomas during the pre-cancer phase, the active treatment phase and survivorship for all psychotropic drugs (a), for anxiolytics (b), for hypnotics and sedatives (c) and for antidepressants (d)

Table 2: Logistic regression model for factors associated with psychotropic drug use during survivorship in lymphomas (N=696)

	Crude OR [95%CI]	P-value	Adjusted OR [95%IC]	P-value
Age	1.02[1.01-1.03]	<.0001	1.02 [1.01-1.03]	<.0001
Gender		0.0002	-	
Men	-			
Women	1.77 [1.31-2.40]			
Lymphomas subtype		0.0375		
HL	-			
B-NHL	1.97 [1.19-3.25]			
T-NHL	2.40 [1.17-4.91]		-	
CLL/SLL	2.13 [1.16-3.91]			
Charlson comorbidity index				
0	-	0.0762		
1-2	1.41 [0.97- 2.04]			
3-4	1.79 [1.12-2.85]		-	
≥5	1.13 [0.68-1.90]			
Care setting		0.0691		
University hospital	-			
District hospital	1.49 [1.06-2.1]		-	
Private hospital	1.24 [0.83-1.85]			
Number of drugs used during the cancer phase	1.02 [1.01-1.03]	0.0023	-	
Antecedent of psychotropic drug use		<.0001		<.0001
No	-		-	
Yes	8.5 [5.8-12.5]		8.8 [5.91-13.19]	
Sick leave		0.1114		
Yes	-		-	
No	1.38 [0.93-2.04]			
Deprivation Index		0.0029		0.0024
0 (least deprived)	-			
1	0.76 [0.46-1.25]		0.91 [0.52-1.60]	
2	1.16 [0.71-1.90]		1.36 [0.78-2.37]	
3	0.79 [0.48-1.30]		0.74 [0.44-1.35]	
4	1.92 [1.17-3.14]		2.16 [1.23-3.80]	
Missing values	0.83 [0.43-1.58]		0.63 [0.31-1.30]	

NHL : Non Hodgkin lymphoma, HL : Hodgkin Lymphoma, CLL/SLL : Chronic Lymphocytic Leukemia/Small lymphocytic lymphoma, OR : Odds ratios

Table 3: Logistic regression model for factors associated with prolonged and continuous psychotropic drug use during survivorship in lymphomas (N=696)

	Crude OR [95%CI]	P-value	Adjusted OR [95%IC]	P-value
Age	1.03 [1.02-1.04]	<.0001	1.03 [1.02-1.05]	<.0001
Gender		0.1035		
Men	-			
Women	1.36 [0.94-1.98]			
Lymphomas subtype		0.0090	-	
HL	-			
B-NHL	3.32 [1.40-7.85]			
T-NHL	3.95 [1.38-11.30]			
LLC	4.98 [1.95-12.72]			
Charlson comorbidity index		0.0031		0.0350
0	-		-	
1-2	1.94 [1.17-3.22]		1.82 [1.04-3.18]	
3-4	2.75 [1.53-4.93]		2.16 [1.13-4.11]	
≥5	1.16 [0.56-2.40]		0.97 [0.44-2.14]	
Care setting		0.0305	-	
University hospital	-			
District hospital	1.70 [1.12-2.60]			
Private hospital	1.08 [0.64-1.83]			
Number of drugs used during the cancer phase	1.01 [0.99-1.03]	0.1753	-	
Antecedent of psychotropic drug use		<.0001		<.0001
No	-		-	
Yes	15.52 [7.13-33.81]		16.08 [7.27-35.57]	
Sick leave		0.0419		
Yes	-			
No	1.78 [1.02-3.06]			
Deprivation Index		0.0026		0.0020
0 (least deprived)	-		-	
1	0.42 [0.20-0.90]		0.50 [0.22-1.14]	
2	1.63 [0.90-2.95]		2.25 [1.16-4.37]	
3	0.99 [0.52-1.86]		1.09 [0.54-2.17]	
4	1.73 [0.96-3.10]		1.75 [0.91-3.36]	
Missing values	0.99 [0.44-2.24]		0.76 [0.31-1.86]	

NHL : Non Hodgkin lymphoma, HL : Hodgkin Lymphoma, CLL/SLL : Chronic Lymphocytic Leukemia/Small lymphocytic lymphoma, OR : Odds ratios

- Quelle est la cinétique d'utilisation et d'initiation de médicaments psychotropes à différentes phases du parcours de soin des patients atteints de lymphomes (avant le diagnostic, pendant la phase active de traitement et dans la phase de l'après cancer)?

Les résultats de notre étude montrent que le recours à au moins un médicament psychotrope concerne environ la moitié des patients nouvellement atteints de lymphome quelle que soit la phase du parcours de soin considérée. Ainsi, en considérant toutes les phases de la maladie, environ 70 % des patients ont été exposés à au moins un de ces médicaments au décours de leur parcours de soin. Parmi tous les psychotropes, les anxiolytiques représentent la classe médicamenteuse la plus fréquemment utilisée et initiée suggérant une prédominance des troubles anxieux par rapport aux états dépressifs chez ces patients. Ces résultats sont confirmés quand on observe la cinétique d'utilisation des psychotropes au cours des différentes phases du parcours de soin. En effet, on retrouve un pic de la fréquence d'utilisation de ces médicaments en phase active de traitement par rapport aux phases pré-cancer et après-cancer pour les anxiolytiques et les hypnotiques. En revanche, la prévalence d'utilisation des antidépresseurs semble stable au cours du temps. Ceci, peut s'expliquer par des taux d'initiation plus faible et des durées de traitement plus longues aboutissant à des différences moins marquées et moins visibles que pour les anxiolytiques ou les hypnotiques. Il est à souligner que quelle que soit la classe médicamenteuse considérée, nos résultats montrent une surconsommation de médicaments psychotropes chez les patients atteints de lymphomes en phase active de traitement comme démontré précédemment mais également dans les phases pré-cancer et après-cancer (146). En effet, selon les données d'une enquête nationale menée en 2010 sur un échantillon aléatoire de la population générale française, la prévalence annuelle de la consommation de psychotropes était de 17,5% chez les 18-64 ans contre environ 43 % dans notre étude. Cette tendance se retrouve pour tous les types de psychotropes puisqu'on retrouve dans notre étude une prévalence environ 2 à 3 fois supérieure dans les phases pré-cancer et après-cancer par rapport aux données en population générale en 2010 (147). Nous montrons ainsi pour la première fois que la phase précédant le diagnostic de lymphome est également une phase critique sur le plan des troubles anxio-dépressifs possiblement en association avec des prodromes de la maladie ou à la phase d'investigation diagnostique pouvant être anxiogène pour les patients. Cela, est également souligné par les taux d'initiation de psychotropes dans cette phase qui semblent supérieurs à la population générale et qui sont supérieurs pour les anxiolytiques à la phase après cancer (16,8% vs 10,5%).

- Quels sont les facteurs associés à la consommation de psychotropes dans la phase de l'après cancer ?

Les résultats de notre étude soulignent également une surconsommation de médicaments psychotropes dans les 12 mois suivant la rémission de la maladie. L'étude des déterminants de cette consommation révèle que les patients qui ont des antécédents de prise d'un psychotrope avant la phase de rémission ont environ 8 fois plus de risque d'en consommer dans la phase après-cancer. Ce résultat est confirmé par notre analyse descriptive qui montre que 2/3 des patients continuent à avoir des remboursements de médicaments psychotropes dans la phase de l'après cancer suite à une consommation pendant leur traitement. Ce résultat retrouvé au détriment d'autres facteurs de risque connus comme le sexe ou attendus des antécédents de lymphome plus agressif montre l'intérêt d'une détection précoce des troubles psychologiques avec une prise en charge psychologique et un soutien adapté dès les premières phases de la maladie. Nos résultats sont confirmés par une étude de cohorte menée en 1997 sur 459 patients visant à évaluer les facteurs associés à la présence de troubles anxio-dépressifs chez les patients ayant survécu à un lymphome de Hodgkin et qui montre que les patients qui développent des symptômes anxio-dépressifs pendant leur traitement ont 3 fois plus de risque de représenter ces troubles même très longtemps après leur rémission et ce indépendamment du stade du Lymphome ou de la présence de rechute (148). Ces résultats montrent bien l'impact individuel et subjectif de la survenue d'un cancer chez les patients comme évoqué lors de notre première étude mais également par plusieurs études de cohorte ayant étudié les facteurs associés aux troubles anxio-dépressifs chez les lymphomes en rémission. Ces études ne montrent pas d'impact du stade du lymphome ou du type de traitement reçu sur ces troubles (146,149,150). De plus, le développement des troubles anxio-dépressifs aboutissent à une initiation accrue de médicament psychotrope exposant par la suite les patients à une exposition médicamenteuse chronique que ce soit par la répétition de prise ponctuelle ou par une utilisation continue au-delà des recommandations d'usage. Cette exposition chronique, peut être le reflet de troubles anxieux ou d'insomnie sur le long terme. Cependant, on ne peut pas écarter un mésusage potentiel bien connu des psychotropes avec un risque d'addiction et d'événements indésirables graves chez des patients fragilisés, âgés et comorbides. On peut citer les troubles de la vigilance ou mnésiques, les chutes, un sur-risque de dépression respiratoire ou plus récemment un potentiel sur-risque de mortalité (151–155). Ainsi, l'initiation médicamenteuse devrait être « raisonnée » à savoir non systématique et encadrée dans la prise en charge des troubles anxieux chez ces patients. Les autres déterminants retrouvés comme associés à la prise de psychotropes sont un âge plus avancé et un statut socio-économique plus faible. Ces deux facteurs ont été retrouvés chez des patients atteints de cancer mais également en population générale (148,150,156). Pour comprendre les déterminants de l'association avec la déprivation, il aurait fallu pouvoir explorer quels sont les composants de la déprivation qui impactent la consommation de psychotropes. En effet, il a été établi que les patients ayant survécu à un cancer présentent souvent des difficultés socio-économiques après leur rémission liées à des changements dans

leur situation professionnelle ou à des difficultés d'assurance (157–160). L'indice écologique que nous avons utilisé ici, ne nous permet pas de déterminer de façon précise les modalités de cette association à savoir liée à la survenue du cancer ou à une situation préexistante avant le lymphome. Le genre n'a pas été retrouvé comme un facteur de risque de consommation dans l'après cancer, alors qu'il correspond à un facteur de risque établi de consommation de médicaments psychotropes. Ceci, traduit certainement un impact prolongé du cancer sur les troubles anxieux et donc la prise de psychotropes associés après le traitement qui réduit les différences basales retrouvées entre les hommes et les femmes. L'impact prolongé de la survenue d'un lymphome sur les troubles anxio-dépressifs a été établi par plusieurs études avec un impact pouvant aller jusqu'à 10 ans après la survenue d'un lymphome (148,161,162).

- Quels sont les facteurs associés à une utilisation prolongée continue d'anxiolytiques et/ou d'hypnotiques dans la phase de l'après cancer ?

Une utilisation continue prolongée au-delà des recommandations d'usage a été identifiée pour 19,8% des patients. Les facteurs retrouvés associés à cette utilisation sont les mêmes que ceux cités précédemment avec en plus la présence de comorbidités. Ces résultats sont concordants avec plusieurs études qui montrent un impact des comorbidités sur la persistance des troubles anxio-dépressifs chez les patients atteints de lymphome(148,161–163). Cette association montre l'impact réel des pathologies coexistant avec le lymphome sur les troubles anxio-dépressifs et la consommation médicamenteuse associée. Elle peut également être le reflet d'un impact plus important du cancer ou de ses traitements ayant abouti au développement de comorbidités avec un impact psychologique plus important aboutissant à une exposition médicamenteuse chronique au-delà des recommandations d'usage. Une investigation clinique plus poussée pourrait permettre de déterminer les composantes de cette association.

- Limites de notre étude

La principale limite de notre étude est la confusion résiduelle associée à notre base de données qui ne nous a pas permis d'inclure des variables cliniques ou sociodémographiques retrouvées comme des déterminants de troubles anxio-dépressifs sur le long terme chez les patients atteints de lymphome. On peut citer : la fatigue chronique, le statut marital, la peur de la rechute ou encore des variables subjectives de santé perçue par les patients. Ainsi, une revue de la littérature menée en 2011 et plusieurs études de cohorte menées chez des patients ayant survécu à un cancer soulignent l'impact de la satisfaction des patients vis-à-vis des informations reçues au décours de leur traitement sur la dépression et l'anxiété(113,121,164–168). Enfin, les taux de consommation de psychotropes peuvent être sous-estimés à cause des périodes de traitement

potentiellement inobservables (hospitalisations ou médicaments issus de l'armoire à pharmacie familiale). De plus, les prescriptions peuvent ne pas être le reflet exact de la consommation des patients.

- Force de notre étude

Notre étude permet de décrire pour la première fois la prévalence et l'incidence de l'utilisation des médicaments psychotropes à différentes phases du parcours de soins sur un échantillon représentatif de patients atteints de Lymphome à l'échelle nationale. Notre étude met en évidence, une surconsommation de médicaments psychotropes quelle que soit la phase de la maladie avec une exposition chronique de médicaments psychotropes qui perdure par des prises ponctuelles ou en continu au-delà des recommandations d'usage pour une fraction non négligeable des patients. La détection précoce du développement et une prise en charge des troubles anxio-dépressifs chez les patients atteints de lymphome constituent un enjeu majeur dans la prise en charge des patients pour maintenir la qualité de vie des patients comme soulignés par des études antérieures et également pour minimiser la prise de psychotropes qui en découlent. Dans ce contexte, l'essai Lymphome InterVention (LIVE) a pour objectif d'évaluer l'impact d'une évaluation régulière de critères rapportés par le patient ou Patient Reported Outcome (PROs) et d'une plateforme web d'éducation sur la diminution des troubles anxio-dépressifs associées à ces pathologies (Arts et al, LIVE) (169). D'autres initiatives, comme le développement de la procédure AMA « Assistance des Malades Ambulatoires » basée sur le suivi téléphonique systématique des patients par une infirmière coordinatrice spécialisée pourraient également être un outil puissant dans la détection de ces troubles précoces afin de proposer au patient des solutions thérapeutiques adaptées (170,171). Au vu de la forte consommation de psychotropes des patients atteints de lymphome et de la persistance de la consommation après initiation, la prescription de psychotropes ne devrait pas être le traitement de première intention des que cela est possible avec la proposition de solutions non médicamenteuses alternatives notamment pour les troubles jugés mineurs.

C. Conclusion générale

a. Synthèse

Dans cette Thèse, nous avons voulu évaluer l'impact de la survenue d'un Lymphome sur l'utilisation de médicaments non spécifiques du cancer ou co-médications par les patients selon une approche originale de pharmaco-épidémiologie basée sur les bases de données de l'assurance maladie. L'hypothèse initiale étant que la survenue d'un Lymphome et les complications immédiates ou à long terme associées aboutissent à une initiation accrue de médicaments par rapport à la population générale ou à d'autres pathologies avec un sur risque de mésusage notamment par une utilisation prolongée inappropriée.

Médicaments psychotropes et Lymphomes. Les études observationnelles présentées dans cette Thèse permettent de fournir pour la première fois des données sur l'utilisation des médicaments psychotropes chez les patients atteints de Lymphome. Nos études ont été menées à l'échelle nationale et régionale avec des résultats concordants. Nos résultats confirment notre hypothèse de recherche avec des taux d'initiation de ces médicaments psychotropes supérieurs à la population générale et à d'autres pathologies invalidantes ou mettant en jeu le pronostic vital. La profondeur temporelle de nos bases de données ont permis de mettre en évidence une surconsommation de ces médicaments dès les premières phases de la maladie, y compris, dans l'année précédant le diagnostic des patients. Nous démontrons également qu'une fraction non négligeable des patients continue à consommer ces médicaments en phase de rémission avec un usage prolongé inapproprié pour 1 patient sur 5. Les déterminants de ce mésusage montrent l'importance de la détection précoce des troubles anxio-depressifs chez ces patients avec une initiation médicamenteuse non systématique, et si elle s'avère nécessaire, maintenue de courte durée avec un remplacement dès que possible par des thérapeutiques non médicamenteuses. En effet, le risque de mésusage chronique en phase de rémission est 16 fois plus élevé si le patient présente des antécédents d'utilisation de ces médicaments. Ce résultat traduit la persistance et la récurrence de troubles anxieux et du sommeil chez les patients, non résolus par les médicaments prescrits et le suivi des patients lorsqu'il est réalisé. Le mésusage est également associé à l'âge avancé des patients, à la présence d'autres comorbidités et à la défavorisation sociale. La prise en charge des troubles anxieux chez les patients atteints de lymphome reste donc un enjeu crucial pour l'amélioration de la qualité de vie des patients mais également pour limiter l'exposition massive, répétée ou prolongée des patients à ces médicaments.

IPP et Lymphomes. Les résultats de nos travaux montrent également une exposition massive des patients aux IPP avec une indication thérapeutique conforme à l'AMM retrouvée dans seulement 21.1% des cas et des durées de traitement au-delà des recommandations d'usage pour une fraction importante des patients. L'étude des déterminants montrent un sur risque d'initiation lié à la présence de pathologies ulcéreuses et à la prévention des lésions gastriques appropriées ou non pour les médicaments considérés à risque (AINS, corticoïdes, anticoagulants). Les résultats de ces travaux soulignent l'intérêt de mettre en place des

recommandations en pratique clinique sur l'usage des co-médications utilisées pour pallier aux effets indésirables des chimiothérapies. En effet, l'efficacité d'un traitement par IPP pour prévenir ou traiter la toxicité gastrique des chimiothérapies reste méconnue car non testée dans des essais cliniques. De même, la toxicité gastrique des glucocorticoïdes restent à démontrer ainsi que l'efficacité des IPP dans cette indication. De plus, au vu de l'émergence de données sur le profil de sécurité des IPP lors d'une utilisation prolongée, la prescription devrait être réévaluée de façon régulière et systématique. La perspective de notre travail sera d'évaluer si il existe un sur risque pour les patients atteints de lymphome et exposés de façon prolongée aux IPP de présenter des colites à *Cl. Difficile*.

b. Forces

La première force de cette Thèse est d'avoir permis de mener un travail méthodologique préalable permettant de valider l'utilisation des données du Sniiram pour la constitution de cohortes de patients atteints de lymphomes. Notre étude de validation permet de confirmer une identification correcte et représentative de ces patients au sein de ces bases et augmentent ainsi la robustesse des futures études menées sur le lymphome. Elle permet également de mettre en évidence l'importance de ces études de validation puisque l'on démontre que les résultats sont très variables en fonction du type de pathologie que l'on cherche à identifier et de la source que l'on utilise dans le Sniiram pour les identifier.

La seconde force de cette Thèse est associée aux forces de nos bases de données en termes d'exhaustivité, de représentativité, de profondeur de champ temporelle, d'effectifs et donc de puissance. Nous avons également pu constituer des groupes témoins nous permettant de décrire pour la première fois, les taux d'initiation de médicaments psychotropes en population générale et pour d'autres pathologies.

Enfin, les travaux de cette Thèse montrent la puissance des études de pharmaco-épidémiologie à des fins de recherche avec un impact potentiel en pratique clinique notamment sur la description du mésusage médicamenteux et la mise en place de recommandations et de guide de bonne pratique.

c. Limites

La principale limite de notre Thèse est un biais de confusion inhérent aux manques de données sociales, cliniques ou encore individuelles et subjectives des patients pouvant impacter nos résultats. Ainsi, il faut souligner la complémentarité des études cliniques dans l'évaluation des déterminants fins et précis des évènements étudiés ici. Cependant, les faibles effectifs souvent associés à ces études et le manque de puissance associé, ne permettent souvent pas d'étudier toutes les variables de confusion potentielles. Un biais de classement peut également être présent aboutissant à classer de façon incorrecte les participants de l'étude en « exposés/non exposés » à cause des périodes inobservables sur l'exposition médicamenteuse des patients. De ce fait, la prise en compte de ces périodes lors des analyses statistiques et du design de l'étude semble fondamentale pour évaluer l'impact potentiel de ces périodes sur les résultats.

Travaux complémentaires et valorisation des travaux de thèse

Formations universitaires

2015-2017	Modules école doctorale BSB , Université PaulSabatier, Toulouse III Biostatistiques niveau 2 Insertion professionnelle : « Encadrer une équipe : comment s’y prendre concrètement ? » Pratiques pédagogiques pour l’université : « Boîtes à outils pédagogiques » Recherche Documentaire et Publications : « Publier dans les revues scientifiques : enjeux et modalités pratiques à l’heure du numérique » Unité d’enseignement « Economie de la santé, gestion et vigilances », DES de Pharmacie hospitalière, Faculté de Pharmacie, Université PaulSabatier, Toulouse III
2014-2015	Unité d’enseignement « Pharmacie clinique en oncologie» DES de Pharmacie hospitalière, Faculté de Pharmacie, Université PaulSabatier, Toulouse III Unité d’enseignement « Epidémiologie des cancers » Master 2 d’épidémiologie de l’ISPED, Université Victor Segalen, Bordeaux 2

Activités de recherche et formations associées

2014-Present	Travaux de recherche intégrés au Projet Captor : Pr. Laurent au sein de l’équipe « Pharmaco-épidémiologie, évaluation de l’utilisation et du risque médicamenteux », de l’UMR 1027 , Co-direction :Dr. Lapeyre-Mestre et Dr. Despas, Formations SNIIRAM « EGB simplifié » « Architecture des données du Sniiram »
--------------	--

Fonctions hospitalières

Nov.2017/Mai.2018	Service de Pharmacologie médicale et clinique, Centre régional de Pharmacovigilance, Toulouse, Pr. Montastruc
Mai.2015/Nov.2015	Centre d’Investigation Clinique (CIC), Hopital Purpan, Toulouse. Pr. Rascol Activités pharmaceutiques (Gestion des médicaments des essais cliniques ; Gestion du chariot d’urgence et des spécialités pharmaceutiques hors essais cliniques du service) Recherche clinique (Réunions de mise en place, Réalisation de visites de monitoring auprès des centres investigateurs, Suivi des études en cours, Gestion et suivi des évènements indésirables) Participation au Système d’Assurance Qualité
Nov.2014/Mai.2015	Unité des essais cliniques de l’Unité de Pharmacie Clinique Oncologique (UPCO), Oncopole, Toulouse, Dr. PUISSET

Validation pharmaceutique, attribution IWRS et dispensation des chimiothérapies des protocoles d'essais cliniques (logiciel Chimio®)
 Recherche clinique (mise en place des protocoles, visites de monitoring réalisées par les ARC promoteurs, réunions avec les médecins investigateurs)
 Dispensation de spécialités pharmaceutiques, dispositifs médicaux stériles, médicaments dérivés du sang, stupéfiants et des chimiothérapies Iv/orales hors essais

Activités d'enseignement

2017	Institut de Podologie-Pédicurie, Université Paul Sabatier <i>Sujet : Antiseptiques, antibiotiques et antifongiques, anesthésiques locaux</i>
2016	Institut de Podologie-Pédicurie, Université Paul Sabatier <i>Sujet : médicaments de l'hémostase</i>
2014-2015	Licence professionnelle des Métiers de la promotion du médicament et des produits de santé Université Paul Sabatier <i>Sujet : Hypertension artérielle, Insuffisance cardiaque, Obésité, Thyroïde et éducation thérapeutique</i>

Valorisations scientifiques

Publications nationales et internationales

Janvier 2018	Conte C ; Palmaro A, Grosclaude, P, Daubisse-Marliac L; Despas F; Lapeyre-Mestre M, A novel approach for medical research on lymphomas: A study validation of claims-based algorithms to identify incident cases. <i>Medicine (Baltimore)</i> . January 2018, 97(2), e9418
Novembre 2017	Rioufol C, Lamy S, Conte C , Jeanneau P, Compaci G, Delpierre C, Lapeyre-Mestre M, Laurent G, Despas F. Non-cancer drug consumption during the early trajectory of lymphoma survivorship. <i>Thérapie</i> . Nov. 2017. S0040-5957(17)30186-5
Mars 2017	Palmaro A, Gauthier M, Conte C , Grosclaude P, Despas F, Lapeyre-Mestre M. Identifying multiple myeloma patients using data from the French health insurance databases: Validation using a cancer registry. <i>Medicine (Baltimore)</i> . mars 2017;96(12):e6189
Juillet 2016	Conte C , Rueter M, Laurent G, Bourrel R, Lapeyre-Mestre M, Despas F. Psychotropic drug initiation during the first diagnosis and the active treatment phase of B cell non-Hodgkin's lymphoma: a cohort study of the French national health insurance database. <i>Support. Care Cancer Off. J. Multinatl. Assoc. Support. Care Cancer</i> . 2016;24:4791–9

- Juin 2017 European association of clinical pharmacology and therapeutics
C. Conte, G. Laurent, F. Despas, M. Lapeyre-Mestre . Patterns and consequence of psychotropic drug use in lymphomas : a retrospective cohort study in a french claims database, EACPT, 24-27 Juin 2017, Prague
- Mai 2016 Groupe des registres des langues latines
C. Conte, A. Palmaro, C. Lagadic , M. Mounie, N. Costa, A. Sommet, F. Despas , P. Grosclaude, M. Lapeyre-Mestre. Evaluation of an algorithm to identify incident Non-Hodgkin's lymphoma cases using claims databases with cancer registry, Grell, 4-6 Mai 2016, Albi.
A. Palmaro, **C. Conte**, C.Lagadic , N.Costa, A.Sommet, F.Despas, P. Grosclaude, M. Lapeyre-Mestre. Identifying multiple myeloma patients using data from the SNIIRAM and PMSI: validation using the Tarn cancer registry, Grell, 4-6 Mai 2016, Albi.
- Mars 2016 Société Française d'hématologie
C. Conte, M. Rueter, R. Bourrel, G. Laurent, M. Lapeyre-Mestre, F.Despas. Evaluation de l'incidence de l'utilisation de médicaments psychotropes chez les patients atteints de Lymphome non hodgkinien (LNH), Congrès de la Société Française d'Hématologie, 23-25 Mars 2016, Paris
M. Gauthier, S. De Barros, A. Palmaro, **C. Conte**, F. Huguet, R. Bourrel, G. Laurent, M. Lapeyre-Mestre, F.Despas. Initiation de psychotropes chez les patients diagnostiqués porteurs d'une LMC : étude de population, Congrès de la Société Française d'Hématologie, 23-25 Mars 2016, Paris
Congrès de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique
C. Conte, M. Rueter, R. Bourrel, F. Despas, M. Lapeyre-Mestre. Are cancer patients overexposed to psychotropic drugs during the early phase of their treatment? Comparison of incident use in cancer patients and in the general population, Congrès de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique, 19-21 Mars 2016, Nancy
- Avril 2015 Congrès de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique
C. Conte, R. Bourrel, G. Laurent, M. Lapeyre-Mestre, F. Despas. Factors associated with proton pump inhibitors' initiation in newly diagnosed patient with non-Hodgkin's lymphoma : a retrospective cohort study in the French National Health insurance database, Congrès de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique, 22-24 avril 2015, Caen, France
C. Conte, R. Bourrel, G. Laurent, , F. Despas, M. Lapeyre-Mestre. Factor associated with psychotropic drug's initiation in newly diagnosed patient with Non-Hodgkin's lymphoma : retrospective cohort study in French National health insurance database, Congrès de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique, 22-24 avril 2015, Caen, France.
- Octobre 2014 Journées Jeunes chercheurs, Fondation ARC, Paris

Références

1. Collège de la Haute Autorité de Santé. Haute Autorité de Santé - ALD n° 30 - Lymphomes non hodgkiniens de l'adulte [Internet]. Haute autorité de santé. 2015 [cité 21 sept 2017]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_881776/fr/ald-n-30-lymphomes-non-hodgkiniens-de-l-adulte
2. Monnereau A., Remontet L., Maynadié M., Binder-Foucard F., Belot A., Troussard X., et al. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 2 - Hémopathies malignes [Internet]. 2013 [cité 18 févr 2014]. Disponible sur: http://www.invs.sante.fr/content/download/77032/283215/version/4/file/rapport_estimation_nationale_incidence_cancers_hemopathies_malignes.pdf
3. Shankland KR, Armitage JO, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet Lond Engl*. 1 sept 2012;380(9844):848-57.
4. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, Ambinder RF, Aoun P, Bello CM, et al. Hodgkin Lymphoma, Version 2.2015. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN* [Internet]. mai 2015 [cité 21 sept 2017];13(5):554-86. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4898052/>
5. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012: Globocan 2012. *Int J Cancer* [Internet]. 1 mars 2015 [cité 21 sept 2017];136(5):E359-86. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.29210>
6. Non-Hodgkin Lymphoma - Cancer Stat Facts [Internet]. [cité 21 sept 2017]. Disponible sur: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/nhl.html>
7. Dandoit M, Mounier M, Guy J, Petrella T, Girard S, Casasnovas R-O, et al. The heterogeneity of changes in incidence and survival among lymphoid malignancies in a 30-year French population-based registry. *Leuk Lymphoma* [Internet]. avril 2015 [cité 24 mars 2017];56(4):1050-7. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.3109/10428194.2014.956315>
8. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* [Internet]. avr 2013 [cité 23 mars 2017];49(6):1374-403. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804913000075>
9. Le Guyader-Peyrou S, Belot A, Maynadié M, Binder-Foucard F, Remontet L, Troussard X, et al. Cancer incidence in France over the 1980-2012 period: Hematological malignancies. *Rev Epidemiol Sante Publique*. avr 2016;64(2):103-12.
10. Smith A, Crouch S, Lax S, Li J, Painter D, Howell D, et al. Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004-2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer*. 28 avr 2015;112(9):1575-84.
11. Desandes E, Lacour B, Belot A, Molinie F, Delafosse P, Tretarre B, et al. Cancer incidence and survival in adolescents and young adults in France, 2000-2008. *Pediatr Hematol Oncol*. mai 2013;30(4):291-306.
12. Morton LM, Turner J, Cerhan JR, Linet MS, Treseler PA, Clarke CA, et al. Proposed classification of lymphoid neoplasms for epidemiologic research from the Pathology Working Group of the International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph). 2007 [Internet]. [cité 6 mars 2014];110:695-708. Disponible sur: <http://bloodjournal.hematologylibrary.org.gate2.inist.fr/content/110/2/695.long>

13. Jaffe ES, Lee Harris N, Stein H, Vardiman J. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues - Google Livres [Internet]. IARC Press; 2001 [cité 6 mars 2014]. Disponible sur: http://books.google.fr/books?hl=fr&lr=&id=XSKqcy7TUZUC&oi=fnd&pg=PA10&dq=Pathology+and+genetics+of+tumours+of+haematopoietic+and+lymphoid+tissues.&ots=kGrdPGZDK-&sig=nb3PRjutI_CTAV1dNZ-2DyFAlw4#v=onepage&q=Pathology%20and%20genetics%20of%20tumours%20of%20haematopoietic%20and%20lymphoid%20tissues.&f=false
14. Grosclaude P., Remontet L., Belot A., Danzon A., Rasamimanana N., Bossard N. Survie nette des personnes atteintes de cancer en France 1989-2007 [Internet]. 2013 [cité 5 mars 2014]. Disponible sur: http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=8758
15. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. 12 mai 2011;117(19):5019-32.
16. Turner JJ, Morton LM, Linet MS, Clarke CA, Kadin ME, Vajdic CM, et al. InterLymph hierarchical classification of lymphoid neoplasms for epidemiologic research based on the WHO classification (2008): update and future directions. *Blood* [Internet]. 18 nov 2010 [cité 23 mars 2017];116(20):e90. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gate2.inist.fr/pmc/articles/PMC2993636/>
17. Monnereau A, Troussard X, Belot A, Guizard A-V, Woronoff A-S, Bara S, et al. Unbiased estimates of long-term net survival of hematological malignancy patients detailed by major subtypes in France - Monnereau - 2012 - International Journal of Cancer - Wiley Online Library. *IntJCancer* [Internet]. 2012 [cité 3 mars 2014];132(2013):2378-87. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/gate2.inist.fr/doi/10.1002/ijc.27889/pdf>
18. Asano N, Iijima K, Koike T, Imatani A, Shimosegawa T. Helicobacter pylori-negative gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas: A review. *World J Gastroenterol*. 14 juill 2015;21(26):8014-20.
19. Baecklund E, Smedby KE, Sutton L-A, Askling J, Rosenquist R. Lymphoma development in patients with autoimmune and inflammatory disorders--what are the driving forces? *Semin Cancer Biol*. févr 2014;24:61-70.
20. Krishnan A, Zaia JA. HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: viral origins and therapeutic options. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 5 déc 2014;2014(1):584-9.
21. Nocturne G, Mariette X. Sjögren Syndrome-associated lymphomas: an update on pathogenesis and management. *Br J Haematol*. févr 2015;168(3):317-27.
22. Paydas S. Hepatitis C virus and lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. mars 2015;93(3):246-56.
23. Visco C, Finotto S. Hepatitis C virus and diffuse large B-cell lymphoma: Pathogenesis, behavior and treatment. *World J Gastroenterol*. 28 août 2014;20(32):11054-61.
24. Vockerodt M, Yap L-F, Shannon-Lowe C, Curley H, Wei W, Vrzalikova K, et al. The Epstein-Barr virus and the pathogenesis of lymphoma. *J Pathol*. janv 2015;235(2):312-22.
25. Wang Y, Ma S. Risk factors for etiology and prognosis of mantle cell lymphoma. *Expert Rev Hematol*. avr 2014;7(2):233-43.
26. Chiu BCH, Weisenburger DD. An update of the epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma*. déc 2003;4(3):161-8.

27. Mandel JH, Kelsh MA, Mink PJ, Alexander DD, Kalmes RM, Weingart M, et al. Occupational trichloroethylene exposure and non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis and review. *Occup Environ Med.* sept 2006;63(9):597-607.
28. Cocco P, Satta G, Dubois S, Pili C, Pilleri M, Zucca M, et al. Lymphoma risk and occupational exposure to pesticides: results of the Epilymph study. *Occup Environ Med.* févr 2013;70(2):91-8.
29. Schinasi L, Leon ME. Non-Hodgkin lymphoma and occupational exposure to agricultural pesticide chemical groups and active ingredients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 23 avr 2014;11(4):4449-527.
30. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* juill 2014;89(7):771-9.
31. Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, Cavalli F. Non-Hodgkin lymphoma. *The Lancet* [Internet]. 15 juill 2017 [cité 21 sept 2017];390(10091):298-310. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673616324072>
32. Buzyn A. Les apports des Plans cancer à la cancérologie. *Oncologie* [Internet]. sept 2014 [cité 21 sept 2017];16(S1):4-6. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s10269-014-2438-3>
33. Groupe de travail « Hématomip ». Oncomip - Référentiel- Traitement des lymphomes de l'adulte [Internet]. 2012 [cité 4 mars 2014]. Disponible sur: <http://www.oncomip.org/fr/espace-professionnel/referentiels/traitement-des-lymphomes-de-l-adulte-68/>
34. Groupe de Travail ONCOMIP. Oncomip - Référentiels-Thésaurus de chimiothérapies [Internet]. 2013 [cité 7 mars 2014]. Disponible sur: <http://www.oncomip.org/fr/espace-professionnel/referentiels/thesaurus-oncomip-d-hematologie-69/>
35. Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, Specht L, Ladetto M, ESMO Guidelines Working Group. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* oct 2013;24 Suppl 6:vi149-154.
36. Dreyling M, Campo E, Hermine O, Jerkeman M, Le Gouill S, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 1 juill 2017;28(suppl_4):iv62-iv71.
37. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, Salles G, Vitolo U, Ladetto M, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 19 févr 2017;
38. Vitolo U, Seymour JF, Martelli M, Illerhaus G, Illidge T, Zucca E, et al. Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* sept 2016;27(suppl 5):v91-102.
39. d'Amore F, Gaulard P, Trümper L, Corradini P, Kim W-S, Specht L, et al. Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* sept 2015;26 Suppl 5:v108-115.
40. Dreyling M, Geisler C, Hermine O, Kluin-Nelemans HC, Le Gouill S, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* sept 2014;25 Suppl 3:iii83-92.

41. Eichenauer DA, Engert A, André M, Federico M, Illidge T, Hutchings M, et al. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. sept 2014;25 Suppl 3:iii70-75.
42. Ghilmini M, Vitolo U, Kimby E, Montoto S, Walewski J, Pfreundschuh M, et al. ESMO Guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. mars 2013;24(3):561-76.
43. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 24 janv 2002;346(4):235-42.
44. Nguyen DT, Hendry J., Amess H, Doughty L, Diamond LW. IDEC-C2B8 anti-CD20 (Rituximab) immunotherapy in patients with low-grade non-Hodgkin's lymphoma and lymphoproliferative disorders: evaluation of response on 48 patients - Nguyen - 2009 - *European Journal of Haematology* - Wiley Online Library. *Eur J Haematol* [Internet]. 1999 [cité 24 mars 2014];62(76-82). Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com.gate2.inist.fr/doi/10.1111/j.1600-0609.1999.tb01725.x/pdf>
45. Ballatori E, Roila F, Ruggeri B, Betti M, Sarti S, Soru G, et al. The impact of chemotherapy-induced nausea and vomiting on health-related quality of life. *Support Care Cancer* [Internet]. 1 févr 2007 [cité 20 juin 2014];15(2):179-85. Disponible sur: <http://link.springer.com.gate2.inist.fr/article/10.1007/s00520-006-0109-7>
46. Choi EK, Kim I-R, Chang O, Kang D, Nam S-J, Lee JE, et al. Impact of chemotherapy-induced alopecia distress on body image, psychosocial well-being, and depression in breast cancer patients. *Psychooncology* [Internet]. 1 mars 2014 [cité 20 juin 2014];n/a-n/a. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com.gate2.inist.fr/doi/10.1002/pon.3531/abstract>
47. Mounier N, Heutte N, Thieblemont C, Briere J, Gaulard P, Feugier P, et al. Ten-year relative survival and causes of death in elderly patients treated with R-CHOP or CHOP in the GELA LNH-985 trial. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. juin 2012;12(3):151-4.
48. Anthony S, Hebel P, Garrel A, Oliveri V, Thieblemont C, Ribrag V, et al. [Conduct of epidemiologic studies in French cancer survivors: Methods, difficulties encountered and solutions provided. Lessons learned from the SIMONAL study on long-term toxicities after non-Hodgkin lymphoma treatment]. *Bull Cancer (Paris)*. mars 2017;104(3):221-31.
49. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepeu G, Plantier I, Castaigne S, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood* [Internet]. 2010 [cité 24 mars 2014];116(12):2040-5. Disponible sur: <http://bloodjournal.hematologylibrary.org.gate2.inist.fr/content/116/12/2040.long>
50. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, Solal-Celigny P, Bouabdallah R, Fermé C, et al. Long-Term Results of the R-CHOP Study in the Treatment of Elderly Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2005 [cité 24 mars 2014];23(18):4117-26. Disponible sur: <http://jco.ascopubs.org.gate2.inist.fr/content/23/18/4117.long>
51. Pulte D, Gondos A, Brenner hermann. Ongoing Improvement in Outcomes for Patients Diagnosed as Having Non-Hodgkin Lymphoma From the 1990s to the Early 21st Century. *Arch Intern Med* [Internet]. 2008 [cité 6 mars 2014];168(5):469-76. Disponible sur: http://archinte.jamanetwork.com.gate2.inist.fr/data/Journals/INTEMED/5642/loi70243_469_476.pdf

52. McLaughlin P, Grillo-Lopez A, Link B, Levy R, Czuczman M, Williams M, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody... [J Clin Oncol. 1998] - PubMed - NCBI. J Clin Oncol [Internet]. 1998 [cité 24 mars 2014];16(8):2825-33. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9704735>
53. Palanca-Wessels MC, Press OW. Advances in the treatment of hematologic malignancies using immunoconjugates. *Blood*. 10 avr 2014;123(15):2293-301.
54. Hodgkin Lymphoma - Cancer Stat Facts [Internet]. [cité 21 sept 2017]. Disponible sur: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/hodg.html>
55. Goldman JM, Melo JV. Chronic myeloid leukemia--advances in biology and new approaches to treatment. *N Engl J Med*. 9 oct 2003;349(15):1451-64.
56. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*. 1 mars 2008;111(5):2516-20.
57. Hamilton A, Gallipoli P, Nicholson E, Holyoake TL. Targeted therapy in haematological malignancies. *J Pathol*. mars 2010;220(4):404-18.
58. Gifford GK, Gill AJ, Stevenson WS. Molecular subtyping of diffuse large B-cell lymphoma: update on biology, diagnosis and emerging platforms for practising pathologists. *Pathology (Phila)*. janv 2016;48(1):5-16.
59. Seiler T, Hutter G, Dreyling M. The Emerging Role of PI3K Inhibitors in the Treatment of Hematological Malignancies: Preclinical Data and Clinical Progress to Date. *Drugs* [Internet]. 1 avr 2016 [cité 24 mars 2017];76(6):639-46. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40265-016-0565-4>
60. Piggin A, Bayly E, Tam CS. Novel agents versus chemotherapy as frontline treatment of CLL. *Leuk Lymphoma*. juin 2017;58(6):1320-4.
61. Dunleavy K, Roschewski M, Wilson WH. Precision treatment of distinct molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma: ascribing treatment based on the molecular phenotype. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 oct 2014;20(20):5182-93.
62. Puvvada S, Kendrick S, Rimsza L. Molecular classification, pathway addiction, and therapeutic targeting in diffuse large B cell lymphoma. *Cancer Genet*. août 2013;206(7-8):257-65.
63. Freemantle N, Marston L, Walters K, Wood J, Reynolds MR, Petersen I. Making inferences on treatment effects from real world data: propensity scores, confounding by indication, and other perils for the unwary in observational research. *BMJ* [Internet]. 11 nov 2013 [cité 24 mars 2017];347:f6409. Disponible sur: <http://static.www.bmj.com/gate2.inist.fr/content/347/bmj.f6409>
64. Al-Refaie WB, Vickers SM, Zhong W, Parsons H, Rothenberger D, Habermann EB. Cancer trials versus the real world in the United States. *Ann Surg*. sept 2011;254(3):438-442; discussion 442-443.
65. Kwiatkowski K, Coe K, Bailar JC, Swanson GM. Inclusion of minorities and women in cancer clinical trials, a decade later: Have we improved? *Cancer*. 15 août 2013;119(16):2956-63.
66. Penberthy LT, Dahman BA, Petkov VI, DeShazo JP. Effort required in eligibility screening for clinical trials. *J Oncol Pract*. nov 2012;8(6):365-70.

67. Présentation | Publication ATIH [Internet]. [cité 22 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.atih.sante.fr/mco/presentation?secteur=MCO>
68. Bezin J, Duong M, Lassalle R, Droz C, Pariente A, Blin P, et al. The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 24 mai 2017;
69. 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.
70. Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Palmaro A, Pugnet G, Montastruc J-L, Sailler L. French health insurance databases: What interest for medical research? *Rev Med Interne*. juin 2015;36(6):411-7.
71. Tuppin P, de Roquefeuil L, Weill A, Ricordeau P, Merlière Y. French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. *Rev Epidemiol Sante Publique*. août 2010;58(4):286-90.
72. Institut Des Données De Santé [Internet]. [cité 22 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.institut-des-donnees-de-sante.fr/>
73. Résultats de la recherche - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [cité 22 sept 2017]. Disponible sur: <http://drees.solidarites-sante.gouv.fr/spip.php?page=recherche&recherche=sniiram>
74. ameli.fr - Sniiram [Internet]. [cité 22 sept 2017]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/sniiram/utilisateurs-du-sniiram-acces-et-accompagnement.php>
75. 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.
76. Moulis G, Germain J, Adoue D, Beyne-Rauzy O, Derumeaux H, Sailler L, et al. Validation of immune thrombocytopenia diagnosis code in the French hospital electronic database. *Eur J Intern Med*. juill 2016;32:e21-22.
77. Moulis G, Palmaro A, Sailler L, Lapeyre-Mestre M. Corticosteroid Risk Function of Severe Infection in Primary Immune Thrombocytopenia Adults. A Nationwide Nested Case-Control Study. *PLoS ONE* [Internet]. 11 nov 2015 [cité 1 sept 2016];10(11). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4641733/>
78. Goldberg M, Carton M, Doussin A, Fagot-Campagna A, Heyndrickx E, Lemaitre M, et al. [The REDSIAM network]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. oct 2017;65 Suppl 4:S144-8.
79. Rey G, Jouglu E, Fouillet A, Hémon D. Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997 – 2001: variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death. *BMC Public Health* [Internet]. 22 janv 2009 [cité 19 juin 2014];9(1):33. Disponible sur: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/9/33/abstract>
80. Bannay A, Chaignot C, Blotière P-O, Basson M, Weill A, Ricordeau P, et al. The Best Use of the Charlson Comorbidity Index With Electronic Health Care Database to Predict Mortality. *Med Care* [Internet]. 2016 [cité 29 févr 2016];54(2):188–194. Disponible sur: http://journals.lww.com/lww-medicalcare/Abstract/2016/02000/The_Best_Use_of_the_Charlson_Comorbidity_Index.12.aspx
81. Tuppin P, Rudant J, Constantinou P, Gastaldi-Ménager C, Rachas A, de Roquefeuil L, et al. Value of a national administrative database to guide public decisions: From the système national d'information

interrégimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) to the système national des données de santé (SNDS) in France. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 26 juill 2017;

82. Strom BL. Data validity issues in using claims data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. sept 2001;10(5):389-92.

83. Public Policy Committee IS of P. Guidelines for good pharmacoepidemiology practice (GPP). *Pharmacoepidemiol Drug Saf* [Internet]. 1 janv 2016 [cité 22 sept 2017];25(1):2-10. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com.gate2.inist.fr/doi/10.1002/pds.3891/abstract>

84. Souverein PC, Abbing-Karahagopian V, Martin E, Huerta C, de Abajo F, Leufkens HGM, et al. Understanding inconsistency in the results from observational pharmacoepidemiological studies: the case of antidepressant use and risk of hip/femur fractures. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. mars 2016;25 Suppl 1:88-102.

85. Abbing-Karahagopian V, Kurz X, de Vries F, van Staa TP, Alvarez Y, Hesse U, et al. Bridging differences in outcomes of pharmacoepidemiological studies: design and first results of the PROTECT project. *Curr Clin Pharmacol*. mai 2014;9(2):130-8.

86. Madigan D, Ryan PB, Schuemie M. Does design matter? Systematic evaluation of the impact of analytical choices on effect estimates in observational studies. *Ther Adv Drug Saf*. avr 2013;4(2):53-62.

87. Ray WA, Thapa PB, Gideon P. Misclassification of current benzodiazepine exposure by use of a single baseline measurement and its effects upon studies of injuries. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. déc 2002;11(8):663-9.

88. Chyou P-H. Patterns of bias due to differential misclassification by case-control status in a case-control study. *Eur J Epidemiol*. 2007;22(1):7-17.

89. Correa-Villaseñor A, Stewart WF, Franco-Marina F, Seacat H. Bias from nondifferential misclassification in case-control studies with three exposure levels. *Epidemiol Camb Mass*. mai 1995;6(3):276-81.

90. Birkett NJ. Effect of nondifferential misclassification on estimates of odds ratios with multiple levels of exposure. *Am J Epidemiol*. 1 août 1992;136(3):356-62.

91. Lash TL, Fox MP, MacLehose RF, Maldonado G, McCandless LC, Greenland S. Good practices for quantitative bias analysis. *Int J Epidemiol*. déc 2014;43(6):1969-85.

92. Palmaro A, Boucherie Q, Dupouy J, Micallef J, Lapeyre-Mestre M. Immeasurable time bias due to hospitalization in medico-administrative databases: which impact for pharmacoepidemiological studies? *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. mai 2017;26(5):544-53.

93. Quantin C, Benzenine E, Hägi M, Auverlot B, Abrahamowicz M, Cottenet J, et al. Estimation of national colorectal-cancer incidence using claims databases. *J Cancer Epidemiol*. 2012;2012:298369.

94. Baldi I, Vicari P, Di Cuonzo D, Zanetti R, Pagano E, Rosato R, et al. A high positive predictive value algorithm using hospital administrative data identified incident cancer cases. *J Clin Epidemiol* [Internet]. avr 2008 [cité 4 juin 2014];61(4):373-9. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0895435607002144>

95. Olive F, Gomez F, Schott A-M, Remontet L, Bossard N, Mitton N, et al. [Critical analysis of French DRG based information system (PMSI) databases for the epidemiology of cancer: a longitudinal approach becomes possible]. *Rev Dépidémiologie Santé Publique*. févr 2011;59(1):53-8.

96. Mitton N, Colonna M, Trombert B, Olive F, Gomez F, Iwaz J, et al. A Suitable Approach to Estimate Cancer Incidence in Area without Cancer Registry. *J Cancer Epidemiol.* 2011;2011:418968.
97. Ganry O, Taleb A, Peng J, Raverdy N, Dubreuil A. Evaluation of an algorithm to identify incident breast cancer cases using DRGs data. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP.* août 2003;12(4):295-9.
98. Couris CM, Seigneurin A, Bouzbid S, Rabilloud M, Perrin P, Martin X, et al. French claims data as a source of information to describe cancer incidence: predictive values of two identification methods of incident prostate cancers. *J Med Syst.* déc 2006;30(6):459-63.
99. Remontet L, Mitton N, Couris CM, Iwaz J, Gomez F, Olive F, et al. Is it possible to estimate the incidence of breast cancer from medico-administrative databases? *Eur J Epidemiol.* 2008;23(10):681-8.
100. Hafdi-Nejjari Z, Couris C-M, Schott A-M, Schot A-M, Perrot L, Bourgoïn F, et al. [Role of hospital claims databases from care units for estimating thyroid cancer incidence in the Rhône-Alpes region of France]. *Rev Dépidémiologie Santé Publique.* oct 2006;54(5):391-8.
101. Carré N, Uhry Z, Velten M, Trétarre B, Schvartz C, Molinié F, et al. [Predictive value and sensibility of hospital discharge system (PMSI) compared to cancer registries for thyroid cancer (1999-2000)]. *Rev Dépidémiologie Santé Publique.* sept 2006;54(4):367-76.
102. Setoguchi S, Solomon DH, Glynn RJ, Cook EF, Levin R, Schneeweiss S. Agreement of diagnosis and its date for hematologic malignancies and solid tumors between medicare claims and cancer registry data. *Cancer Causes Control CCC.* juin 2007;18(5):561-9.
103. Palmaro A, Gauthier M, Conte C, Grosclaude P, Despas F, Lapeyre-Mestre M. Identifying multiple myeloma patients using data from the French health insurance databases: Validation using a cancer registry. *Medicine (Baltimore).* mars 2017;96(12):e6189.
104. Avillach P, Coloma PM, Gini R, Schuemie M, Mougin F, Dufour J-C, et al. Harmonization process for the identification of medical events in eight European healthcare databases: the experience from the EU-ADR project. *J Am Med Inform Assoc JAMIA.* 1 janv 2013;20(1):184-92.
105. Carnahan RM, Moores KG. Mini-Sentinel's systematic reviews of validated methods for identifying health outcomes using administrative and claims data: methods and lessons learned. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* janv 2012;21 Suppl 1:82-9.
106. Ehrenstein V, Petersen I, Smeeth L, Jick SS, Benchimol EI, Ludvigsson JF, et al. Helping everyone do better: a call for validation studies of routinely recorded health data. *Clin Epidemiol.* 2016;8:49-51.
107. ENCePP Home Page [Internet]. [cité 22 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.encepp.eu/>
108. Registre des cancers du Tarn (registre qualifié 2010-2013) / Portail Epidemiologie - France | Health Databases [Internet]. [cité 24 mars 2017]. Disponible sur: <https://epidemiologie-france.aviesan.fr/epidemiologie-france/fiches/tarn-cancer-registry-certified-registry-2010-2013>
109. Herman RA, Gilchrist B, Link BK, Carnahan R. A systematic review of validated methods for identifying lymphoma using administrative data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* janv 2012;21 Suppl 1:203-12.
110. Lamy S, Rueter M, Jeanneau P, Nogaro J, Lapeyre-Mestre M, Borel C, et al. The effect of an ambulatory medical assistance during chemotherapy and follow-up among patient with diffuse large B-cell

lymphoma on treatment adherence. *J Clin Oncol* [Internet]. 2014 [cité 19 juin 2014];32(suppl; abstr e19550). Disponible sur: <http://meetinglibrary.asco.org/content/133866-144>

111. Caruso R, Grassi L, Nanni MG, Riba M. Psychopharmacology in psycho-oncology. *Curr Psychiatry Rep.* sept 2013;15(9):393.

112. Desplenter F, Bond C, Watson M, Burton C, Murchie P, Lee A, et al. Incidence and drug treatment of emotional distress after cancer diagnosis: a matched primary care case-control study. *British Journal of Cancer* [Internet]. 2012 [cité 14 mars 2014];107:1644-51. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov.gate2.inist.fr/pmc/articles/PMC3493753/>

113. Ng CG, Boks MP, Smeets HM, Zainal NZ, Wit NJ. Prescription patterns for psychotropic drugs in cancer patients; a large population study in the Netherlands. *Psycho-Oncology* [Internet]. 1 avr 2013 [cité 20 juin 2014];22(4):762-7. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pon.3056/abstract>

114. BRIOT M. Rapport sur le bon usage des médicaments psychotropes [Internet]. 2006 Juin [cité 20 juin 2014]. Disponible sur: <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/064000593/index.shtml>

115. Desplanques Leperre A, Riolacci Dhoyen N, Legrain S, Degos L. Améliorer la prescription des psychotropes chez le sujet âgé, une démarche participative de la Haute autorité de santé. Numéro thématique. La santé mentale en France, surveillance et enjeux [Internet]. 2008. p. 328. Disponible sur: http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=1908

116. Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France - 3e06749ae5a50cb7ae80fb655dee103a.pdf [Internet]. [cité 26 juin 2017]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3e06749ae5a50cb7ae80fb655dee103a.pdf

117. Reich M. La dépression en oncologie. *Cancer/Radiothérapie* [Internet]. oct 2010 [cité 23 mars 2016];14(6-7):535-8. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1278321810001058>

118. Obiora E, Hubbard R, Sanders RD, Myles PR. The impact of benzodiazepines on occurrence of pneumonia and mortality from pneumonia: a nested case-control and survival analysis in a population-based cohort. *Thorax.* févr 2013;68(2):163-70.

119. Singer S, Das-Munshi J, Brähler E. Prevalence of mental health conditions in cancer patients in acute care—a meta-analysis. *Ann Oncol* [Internet]. 5 janv 2010 [cité 20 juin 2014];21(5):925-30. Disponible sur: <http://annonc.oxfordjournals.org/content/21/5/925>

120. Edwads C, Bushnell J, Ashton C, Rawlins M. Hospital prescribing and usage of hypnotics and anxiolytics. *British Journal of clinical pharmacology* [Internet]. 1911 [cité 23 juin 2014];190-1. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov.gate2.inist.fr/pmc/articles/PMC1368391/>

121. Suppli NP, Deltour I, Damkjaer LH, Christensen J, Jensen AB, Kroman NT, et al. Factors associated with the prescription of antidepressive medication to breast cancer patients. *Acta Oncol Stockh Swed.* févr 2011;50(2):243-51.

122. Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors. *BMJ.* 5 janv 2008;336(7634):2-3.

123. Thomas L, Culley EJ, Gladowski P, Goff V, Fong J, Marche SM. Longitudinal analysis of the costs associated with inpatient initiation and subsequent outpatient continuation of proton pump inhibitor therapy for stress ulcer prophylaxis in a large managed care organization. *J Manag Care Pharm JMCP.* mars 2010;16(2):122-9.

124. Heidelbaugh JJ, Inadomi JM. Magnitude and economic impact of inappropriate use of stress ulcer prophylaxis in non-ICU hospitalized patients. *Am J Gastroenterol*. oct 2006;101(10):2200-5.
125. Heidelbaugh JJ, Metz DC, Yang Y-X. Proton pump inhibitors: are they overutilised in clinical practice and do they pose significant risk? *Int J Clin Pract* [Internet]. juin 2012 [cité 22 mars 2017];66(6):582-91. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1742-1241.2012.02921.x/abstract>
126. Morini S, Zullo A, Olivetti D, Chiriatti A, Marmo R, Chiuri DAE, et al. A very high rate of inappropriate use of gastroprotection for nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy in primary care: a cross-sectional study. *J Clin Gastroenterol*. oct 2011;45(9):780-4.
127. Lodato F, Poluzzi E, Raschi E, Piccinni C, Koci A, Olivelli V, et al. Appropriateness of Proton Pump Inhibitor (PPI) prescription in patients admitted to hospital: Attitudes of general practitioners and hospital physicians in Italy. *Eur J Intern Med*. mai 2016;30:31-6.
128. Scarpignato C, Gatta L, Zullo A, Blandizzi C, SIF-AIGO-FIMMG Group, Italian Society of Pharmacology, the Italian Association of Hospital Gastroenterologists, and the Italian Federation of General Practitioners. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases - A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. *BMC Med*. 9 nov 2016;14(1):179.
129. Savarino V, Dulbecco P, de Bortoli N, Ottonello A, Savarino E. The appropriate use of proton pump inhibitors (PPIs): Need for a reappraisal. *Eur J Intern Med* [Internet]. janv 2017 [cité 21 mars 2017];37:19-24. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0953620516303624>
130. Meli M, Raffa MP, Malta R, Morreale I, Aprea L, D'Alessandro N. The use of proton pump inhibitors in an Italian hospital: focus on oncologic and critical non-ICU patients. *Int J Clin Pharm* [Internet]. 1 déc 2015 [cité 21 mars 2017];37(6):1152-61. Disponible sur: <https://link-springer-com.gate2.inist.fr/article/10.1007/s11096-015-0178-0>
131. Numico G, Fusco V, Franco P, Roila F. Proton Pump Inhibitors in cancer patients: How useful they are? A review of the most common indications for their use. *Crit Rev Oncol Hematol*. mars 2017;111:144-51.
132. Dial S, Delaney J a. C, Barkun AN, Suissa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease. *JAMA*. 21 déc 2005;294(23):2989-95.
133. Sheen E, Triadafilopoulos G. Adverse effects of long-term proton pump inhibitor therapy. *Dig Dis Sci*. avr 2011;56(4):931-50.
134. Tran-Duy A, Spaetgens B, Hoes AW, de Wit NJ, Stehouwer CDA. Use of Proton Pump Inhibitors and Risks of Fundic Gland Polyps and Gastric Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. déc 2016;14(12):1706-1719.e5.
135. Freedberg DE, Kim LS, Yang Y-X. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* [Internet]. mars 2017 [cité 20 mars 2017];152(4):706-15. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508517300914>
136. Georgia LWO PharmD Clinical Pharmacist Barney's LTC Pharmacy Augusta, Georgia Benjamin L Culpepper, PharmD PGY-2 Community/Academia Pharmacy Resident Kerr Drug/UNC School of Pharmacy Chapel Hill, North Carolina John A Galdo, PharmD, BCPS Clinical Pharmacy Educator, Barney's Pharmacy Clinical Assistant Professor University of Georgia College of Pharmacy Augusta. Long-

Term Consequences of Chronic Proton Pump Inhibitor Use [Internet]. [cité 22 mars 2017]. Disponible sur: <https://www.uspharmacist.com/article/longterm-consequences-of-chronic-proton-pump-inhibitor-use>

137. McCaleb RV, Gandhi AS, Clark SM, Clemmons AB. Clinical Outcomes of Acid Suppressive Therapy Use in Hematology/Oncology Patients at an Academic Medical Center. *Ann Pharmacother.* juill 2016;50(7):541-7.

138. Triadafilopoulos G, Roorda AK, Akiyama J. Indications and safety of proton pump inhibitor drug use in patients with cancer. *Expert Opin Drug Saf.* sept 2013;12(5):659-72.

139. Munson JC, Wahl PM, Daniel G, Kimmel SE, Hennessy S. Factors associated with the initiation of proton pump inhibitors in corticosteroid users. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* avr 2012;21(4):366-74.

140. Martínek J, Hlavova K, Zavada F, Seifert B, Rejchrt S, Urban O, et al. « A surviving myth »--corticosteroids are still considered ulcerogenic by a majority of physicians. *Scand J Gastroenterol.* oct 2010;45(10):1156-61.

141. Luo J-C, Chang F-Y, Chen T-S, Ng Y-Y, Lin H-C, Lu C-L, et al. Gastric mucosal injury in systemic lupus erythematosus patients receiving pulse methylprednisolone therapy. *Br J Clin Pharmacol.* août 2009;68(2):252-9.

142. Delcher A, Hily S, Boureau AS, Chapelet G, Berrut G, de Decker L. Multimorbidities and Overprescription of Proton Pump Inhibitors in Older Patients. *PloS One.* 2015;10(11):e0141779.

143. Conn HO, Poynard T. Corticosteroids and peptic ulcer: meta-analysis of adverse events during steroid therapy. *J Intern Med.* déc 1994;236(6):619-32.

144. Heidelbaugh JJ, Kim AH, Chang R, Walker PC. Overutilization of proton-pump inhibitors: what the clinician needs to know. *Ther Adv Gastroenterol.* juill 2012;5(4):219-32.

145. Riaz M, Hughes S, Gomez IA, Mortimer RB. Stress Ulcer Prophylaxis in Hospitalized Patients, Subsequent Use in Primary Care, and Physicians' Opinions About Acid-Suppressive Therapy. *South Med J.* mars 2016;109(3):158-64.

146. Conte C, Rueter M, Laurent G, Bourrel R, Lapeyre-Mestre M, Despas F. Psychotropic drug initiation during the first diagnosis and the active treatment phase of B cell non-Hodgkin's lymphoma: a cohort study of the French national health insurance database. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* nov 2016;24(11):4791-9.

147. Baromètre santé 2010 [Internet]. [cité 20 sept 2017]. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/Barometres/barometre-sante-2010/index.asp#methodologie>

148. Loge JH, Abrahamsen AF, Ekeberg O, Hannisdal E, Kaasa S. Psychological distress after cancer cure: a survey of 459 Hodgkin's disease survivors. *Br J Cancer.* 1997;76(6):791-6.

149. Oerlemans S, Mols F, Nijziel MR, Zijlstra WP, Coebergh JWW, Poll-Franse LV van de. The course of anxiety and depression for patients with Hodgkin's lymphoma or diffuse large B cell lymphoma: a longitudinal study of the PROFILES registry. *J Cancer Surviv [Internet].* 13 mai 2014 [cité 1 févr 2016];8(4):555-64. Disponible sur: <http://link.springer.com/article/10.1007/s11764-014-0367-1>

150. Jensen RE, Arora NK, Bellizzi KM, Rowland JH, Hamilton AS, Aziz NM, et al. Health-Related Quality of Life Among Survivors of Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma. *Cancer [Internet].* 1 févr 2013 [cité 1 févr 2016];119(3):672-80. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3552112/>

151. Jennum P, Baandrup L, Ibsen R, Kjellberg J. Increased all-cause mortality with use of psychotropic medication in dementia patients and controls: A population-based register study. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. nov 2015;25(11):1906-13.
152. Palmaro A, Dupouy J, Lapeyre-Mestre M. Benzodiazepines and risk of death: Results from two large cohort studies in France and UK. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. oct 2015;25(10):1566-77.
153. Vozoris NT, Fischer HD, Wang X, Stephenson AL, Gershon AS, Gruneir A, et al. Benzodiazepine drug use and adverse respiratory outcomes among older adults with COPD. *Eur Respir J*. août 2014;44(2):332-40.
154. Kripke DF, Langer RD, Kline LE. Hypnotics' association with mortality or cancer: a matched cohort study. *BMJ Open*. 2012;2(1):e000850.
155. Weich S, Pearce HL, Croft P, Singh S, Crome I, Bashford J, et al. Effect of anxiolytic and hypnotic drug prescriptions on mortality hazards: retrospective cohort study. *BMJ*. 19 mars 2014;348:g1996.
156. Baumann M, Spitz E, Guillemin F, Ravaud J-F, Choquet M, Falissard B, et al. Associations of social and material deprivation with tobacco, alcohol, and psychotropic drug use, and gender: a population-based study. *Int J Health Geogr*. 9 nov 2007;6:50.
157. Chen AB, Feng Y, Neuberg D, Recklitis C, Diller LR, Mauch PN, et al. Employment and insurance in survivors of Hodgkin lymphoma and their siblings: a questionnaire study. *Leuk Lymphoma*. août 2012;53(8):1474-80.
158. Glimelius I, Ekberg S, Linderöth J, Jerkeman M, Chang ET, Neovius M, et al. Sick leave and disability pension in Hodgkin lymphoma survivors by stage, treatment, and follow-up time--a population-based comparative study. *J Cancer Surviv Res Pract*. déc 2015;9(4):599-609.
159. Mols F, Thong MSY, Vissers P, Nijsten T, van de Poll-Franse LV. Socio-economic implications of cancer survivorship: results from the PROFILES registry. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. sept 2012;48(13):2037-42.
160. Oerlemans S, Mols F, Nijziel MR, Lybeert M, van de Poll-Franse LV. The impact of treatment, socio-demographic and clinical characteristics on health-related quality of life among Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma survivors: a systematic review. *Ann Hematol*. sept 2011;90(9):993-1004.
161. Jefford M, Ward AC, Lisy K, Lacey K, Emery JD, Glaser AW, et al. Patient-reported outcomes in cancer survivors: a population-wide cross-sectional study. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 22 avr 2017;
162. Oerlemans S, Mols F, Nijziel MR, Zijlstra WP, Coebergh JWW, van de Poll-Franse LV. The course of anxiety and depression for patients with Hodgkin's lymphoma or diffuse large B cell lymphoma: a longitudinal study of the PROFILES registry. *J Cancer Surviv Res Pract*. déc 2014;8(4):555-64.
163. Ng DLC, Leong YC, Gan GG. Quality of life amongst lymphoma survivors in a developing country. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. déc 2016;24(12):5015-23.
164. Daniëls LA, Oerlemans S, Krol ADG, Creutzberg CL, van de Poll-Franse LV. Chronic fatigue in Hodgkin lymphoma survivors and associations with anxiety, depression and comorbidity. *Br J Cancer*. 18 févr 2014;110(4):868-74.

165. Husson O, Oerlemans S, Mols F, Smeets REH, Poortmans PM, van de Poll-Franse LV. Satisfaction with information provision is associated with baseline but not with follow-up quality of life among lymphoma patients: Results from the PROFILES registry. *Acta Oncol Stockh Swed*. juill 2014;53(7):917-26.
166. Oerlemans S, Husson O, Mols F, Poortmans P, Roerdink H, Daniels LA, et al. Perceived information provision and satisfaction among lymphoma and multiple myeloma survivors--results from a Dutch population-based study. *Ann Hematol*. oct 2012;91(10):1587-95.
167. Zeller B, Loge JH, Kanellopoulos A, Hamre H, Wyller VB, Ruud E. Chronic fatigue in long-term survivors of childhood lymphomas and leukemia: persistence and associated clinical factors. *J Pediatr Hematol Oncol*. août 2014;36(6):438-44.
168. Zordan R, Manitta V, Nandurkar H, Cole-Sinclair M, Philip J. Prevalence and predictors of fatigue in haemo-oncological patients. *Intern Med J*. oct 2014;44(10):1013-7.
169. Arts LPJ, van de Poll-Franse LV, van den Berg SW, Prins JB, Husson O, Mols F, et al. Lymphoma InterVEntion (LIVE) - patient-reported outcome feedback and a web-based self-management intervention for patients with lymphoma: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 28 avr 2017;18(1):199.
170. Compaci G, Rueter M, Lamy S, Oberic L, Recher C, Lapeyre-Mestre M, et al. Ambulatory Medical Assistance--After Cancer (AMA-AC): A model for an early trajectory survivorship survey of lymphoma patients treated with anthracycline-based chemotherapy. *BMC Cancer*. 2015;15:781.
171. Compaci G, Ysebaert L, Obéric L, Derumeaux H, Laurent G. Effectiveness of telephone support during chemotherapy in patients with diffuse large B cell lymphoma: the Ambulatory Medical Assistance (AMA) experience. *Int J Nurs Stud*. août 2011;48(8):926-32.

**Annexes 1: Palmaro A, Gauthier M, Conte C, Grosclaude P, Despas F, Lapeyre-Mestre M.
Identifying multiple myeloma patients using data from the French health insurance databases:
Validation using a cancer registry. Medicine (Baltimore). mars 2017;96(12):e6189**

Identifying multiple myeloma patients using data from the French health insurance databases

Validation using a cancer registry

Aurore Palmaro, PhD^{a,b,c,*}, Martin Gauthier, MSc^d, Cécile Conte, MSc^{a,b}, Pascale Grosclaude, MD, PhD^{b,e,f}, Fabien Despas, PharmD, PhD^{a,b,c}, Maryse Lapeyre-Mestre, MD, PhD^{a,b,c}

Abstract

This study aimed to assess the performance of several algorithms based on hospital diagnoses and the long-term diseases scheme to identify multiple myeloma patients.

Potential multiple myeloma patients in 2010 to 2013 were identified using the presence of hospital records with at least 1 main diagnosis code for multiple myeloma (ICD-10 "C90"). Alternative algorithms also considered related and associated diagnoses, combination with long-term conditions, or at least 2 diagnoses. Incident patients were those with no previous "C90" codes in the past 24 or 12 months. The sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values (PPVs and NPVs) were computed, using a French cancer registry for the corresponding area and period as the criterion standard.

Long-term conditions data extracted concerned 11,559 patients (21,846 for hospital data). The registry contained 125 cases of multiple myeloma. Sensitivity was 70% when using only main hospital diagnoses (specificity 100%, PPV 79%), 76% when also considering related diagnoses (specificity 100%, PPV 74%), and 90% with associated diagnoses included (100% specificity, 64% PPV).

In relation with their good performance, selected algorithms can be used to study the benefit and risk of drugs in treated multiple myeloma patients.

Abbreviations: CI = confidence interval, dx = diagnosis, ICD-9/10 = International Classification of Diseases, 9th/10th version, ICD-O-3 = International Classification of Diseases for Oncology, 3rd Edition, IQR = interquartile range, LTD = long-term condition scheme, MM = multiple myeloma, OMOP = observational medical outcomes partnership, PMSI = Programme de médicalisation des systèmes d'information (Program for the Medicalization of Information Systems), NPV = negative predictive value, PPV = positive predictive value, SNIIRAM = Système national d'information inter-régime de l'assurance maladie (National inter-scheme information system on health insurance), T2A = tarification à l'activité (activity-based diagnosis Related Groups payment system).

Keywords: algorithms, cancer registry, electronic health records, multiple myeloma, pharmacoepidemiology, sensitivity and specificity

Editor: Ching-Sheng Hsu.

This work has been supported by the National Research Agency (ANR: Agence Nationale de la Recherche) for the "investissement d'avenir" (ANR-11-PHUC-001, CAPTOR project) and by "La ligue contre le Cancer."

The authors declare no conflict of interest.

Supplemental Digital Content is available for this article.

^a Medical and Clinical Pharmacology Unit, Toulouse University Hospital, ^b INSERM 1027, University of Toulouse, ^c CIC 1436, Toulouse University Hospital,

^d Department of Hematology, Toulouse University Hospital, ^e Tarn Cancer Registry, Albi, ^f French Network of Cancer Registries (FRANCIM), France.

* Correspondence: Aurore Palmaro, Medical and Clinical Pharmacology Unit, Toulouse University Hospital, Pharmacoepidemiology Research Unit, INSERM 1027, University of Toulouse, 37, allées Jules Guesde, 31000 Toulouse, France (e-mail: aurore.palmaro@univ-tlse3.fr).

Copyright © 2017 the Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBY-NC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal.

Medicine (2017) 96:12(e6189)

Received: 4 July 2016 / Received in final form: 16 December 2016 / Accepted: 3 February 2017

<http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000006189>

1. Introduction

Multiple myeloma (MM) is the second most common hematological malignancy in France. ^[1,2] In the last 2 decades, transplantation approaches and new drug regimens based on immunomodulatory drugs or proteasome inhibitors have considerably improved the survival of these patients. ^[3] These patients are now essentially treated as outpatients. Hospital-based observational studies are then no more sufficient to study real-life practices and patients' outcomes (adherence, among others.).

In parallel, researchers have access to the large French health insurance databases, covering >98% of the French population. French health insurance databases are potentially a valuable source for studying multiple myeloma epidemiology, healthcare use, and clinical outcomes, as it is among the rare automated databases in which certain hospital-administered medications are identifiable on an individual level. Indeed, the SNIIRAM ("Système national d'information inter-régime de l'assurance maladie") gathers ambulatory and hospital data. Its potential for research is also in relation with its national coverage and the availability of details on long-term conditions.

To implement epidemiological or pharmacoepidemiological studies on these patients, the validity of the coding is of primary

importance.^[4–6] As algorithms' performance could be in many ways database-specific, there was a need to implement this validation study in French health insurance databases. A lot of previous validations were made with the ICD-9 in databases in the United States and validation studies are lacking for European and Nordic databases, in which ICD-10 is more frequent.^[6] Although several studies have measured the validity of cancer cases ascertainment in France,^[7–9] none focused on hematological diseases. Then, the validity of identification of multiple myeloma cases through these databases has not been previously established. This study aimed to assess the performance of several algorithms based on hospital diagnoses (PMSI, “*Programme de médicalisation des systèmes d'information*”) and diagnoses from the long-term diseases (LTDs) scheme.

2. Material and methods

2.1. Setting and design

We conducted a population-based and retrospective validation study of MM case ascertainment through health insurance records, using the Tarn cancer registry as the reference standard. For the Tarn Cancer registry, the period of interest was 2010 to 2013 (all incident cases diagnosed during 2010–2013). In health insurance records, date of diagnosis is not available, and an “observation period” (12 or 24 months here) without any diagnosis of interest is required to discriminate incident (“new”) from prevalent patients. When no diagnosis of interest is recorded for up to 12 or 24 months, and then a first diagnosis occurs after this period, the patient is considered as incident. Then, for hospital diagnoses and long-term conditions, a longer extraction period has to be used (2008–2013) to enable at least 24 months (2008–2010) or 12 months (2009–2010) of observation (and use of the first occurrence of MM diagnosis after this period as a proxy of diagnosis date).

2.2. The Tarn Cancer registry

The Tarn Cancer Registry collects cancer data related to inhabitants of the Tarn area (about 400,000), an administrative area located in the southwest of France. Case ascertainment in the registry is based on systematic data collection from different sources: long-term diseases according to the health insurance schemes, hospital data for all residents of the Tarn area (all hospital data for the Tarn, plus data from hospital and reference centers in surrounding regions outside Tarn area), oncology regional network, pathology laboratories, hematology and cytology laboratories, all relevant hospital departments in public hospital or private clinics, radiotherapy centers, office from specialized physicians, and electoral registers.^[10] Diagnoses are coded according to the International Classification of Diseases for Oncology, 3rd Edition (ICD-O-3).^[11] The registry contains demographic details and some clinical or testing results. It also includes date of diagnosis attributed according international guidelines.^[12]

Data from the registry were obtained for patients with hematological malignancies (ICD-O-3 topography code C42). Confirmed cases of multiple myeloma were patients diagnosed in 2010 to 2013 with ICD-O code “9732/3” for multiple myeloma, “9731/3” (for plasmacytoma), and “9734/3” (extramedullary plasmacytoma) in the registry. Clinical data were extracted for descriptive purposes.

2.3. Data from hospitalization stays PMSI

Data from hospitalization stays (PMSI) for the corresponding area and period (2010–2013 plus 2008–2009 or 2009 only for the observation period) were also obtained. Hospital data are managed within a single case-mix database of the activity-based payment system, (“*tarification à l'activité*,” T2A). Data provided came from medical, surgical, and obstetrics care (PMSI MCO). PMSI provides data on all claims paid by the national health insurance system (covering >98% of the French population^[13]) to public and private hospitals. Main, related, and associated diagnosis codes are coded according to the 10th version of the international classification of the diseases (ICD-10).^[13] The data extraction was realized for hospital episodes involving a main diagnosis for cancer (ICD-10 “C” or “D”) or chemotherapy (“Z51”).

2.4. Diagnoses from “long-term conditions” scheme

Data from long-term conditions (LTDs) (*affections de longue durée - ALD*) for all patients with cancer (ICD-10 “C” or “D”) were extracted for the period 2008 to 2013, to enable at least 24 months (2008–2010) or 12 months (2009–2010) for the observation period. LTD provision is dedicated to patients suffering from a chronic condition which requires long-term treatment or expensive drugs. Healthcare expenses in relation to these conditions are fully covered. The list is established by decree (30 conditions), and include for instance malignant tumors, diabetes, or long-term psychiatric conditions. Diseases are coded according to ICD-10.^[13] Entry in the LTD is obtained following a request by a physician (often the general practitioner) and is not systematically requested, in particular when the patient is already in the scheme for another disease. However, it is a common practice for researchers working on French healthcare databases to use LTD in combination with hospital diagnoses to improve sensitivity of disease identification or to measure comorbidities (Charlson score, among others).^[13]

2.5. Data collected

Data from both data sources were obtained as nonanonymized data. Linkage between both sources was done on the basis of combinations of 5 potential matching variables: family name, birth name, first name, date of birth, sex, place of birth (“commune,” lowest administrative area in France). Twenty-four possible combinations were tested. Unmatched patients were considered as having no hospital or LTD records during the period.

Nonanonymized hospital and LTD data have the same origin and structure as those contained in the national and anonymized health insurance database widely used for research (SNIIRAM). Combining hospital and LTD data at the local level is intended to simulate the performance of further algorithms that would be based on the SNIIRAM only.

2.6. Confidentiality and ethics

Data from hospitalization stays and long-term conditions were only those previously extracted for internal use of the Tarn Cancer Registry. All data were treated confidentially. The Tarn Cancer Registry is registered at the CNIL, French national data privacy institute (99 80 15 [12/1998], 99 80 15 version 2 [10/2003]).

Table 1
Characteristics of multiple myeloma patients in the Tarn cancer registry (N = 125).

	Multiple myeloma patients
Sex, n (%)	
Male	71 (56.8)
Female	54 (43.2)
Age, y	
median (IQR)	74 (63–81)
Durie-Salmon staging system, n (%)	
I	8 (6.3)
IA	8 (6.3)
IB	1 (0.8)
II	1 (0.8)
II	6 (4.8)
IIB	1 (0.8)
III	28 (22.2)
IIIA	28 (22.2)
IIIB	2 (1.6)
Missing	42 (33.6)
Myelogram performed, n (%)	117 (93.6)
Normal	8 (6.4)
Abnormal	105 (84.0)
Unknown	3 (2.4)
Karyotype performed, n (%)	36 (28.8)
Normal	15 (12.0)
Abnormal	10 (8.0)
Unknown	11 (8.8)

IQR = interquartile range.

2.7. Statistical analyses

Descriptive statistics were used to characterize the study population. Potential multiple myeloma patients in 2010 to 2013 were identified in the French health insurance databases using hospital records (PMSI) or LTD data. Indeed, the algorithm should use hospital data, but diagnoses are organized into 3 categories of diagnosis, and impacted by coding practices (main and related diagnoses are diagnoses of the current hospitalization, whereas associated diagnosis could be related to older episodes). When designing an algorithm, we have to include either main, main + related, or all types of diagnosis. As we did not have strong a priori on how these combinations will perform, we decided to test it systematically, for the 2 observation periods and with and without LTD to identify the combination providing the best performance. The algorithms tested began with a very straightforward approach (at least 1 main diagnosis), and then tested additional combinations and then cumulative diagnosis. Owing to the organization of the LTD scheme (long periods of coverage with start and end date), searching cumulative records was not relevant for this source.

In total, 13 algorithms corresponding to 3 strategies were tested with 2 different durations for defining incident patients (option A: 24-month observation period; option B: 12 months): Strategy 1, algorithms based on hospital data only (either main, main + related, or main + related + associated diagnoses), Strategy 2, algorithms based on hospital data or long-term condition (at least 1 long-term condition or either main, main + related, or main + related + associated diagnoses); and Strategy 3, cumulative diagnosis conditions for hospital data only (a 2nd MM main, main + related, or main + related + associated diagnosis, ≥ 30 days after the 1st). This cumulative condition was introduced with a

temporal condition, as diagnoses belonging to the same episode (including transfers) are likely to be affected by the same potential coding error. True-positive patients were those ascertained as multiple myeloma cases in the registry (ICD-O code “9732/3,” “9731/3,” or “9734/3” in 2010–2013), and correctly identified as MM cases when applying the algorithm to health insurance data. True negative were those with no ICD-O code for MM in the registry, and not identified as MM cases according to the algorithm. False-positives were those not registered as MM cases in the registry (no corresponding ICD-O codes), but incorrectly identified as MM cases when using the algorithm based on health insurance data. False-negative were those ascertained as MM cases in the registry, but not identified as MM cases according to the algorithm. The sensitivity, specificity, positive predictive values (PPVs), and negative predictive values (NPVs) of the algorithms were then computed, using the cancer registry as the criterion standard. Exact binomial 95% confidence intervals were computed for each parameter. Youden index (sensitivity + specificity – 1) was computed as an indicator of model performance. Receiver-operating characteristic curves are provided as supplementary content, <http://links.lww.com/MD/B612>. Considering further use in pharmacoepidemiological research, specificity was prioritized over sensitivity to reduce the potential impact of misclassification on risk estimates.^[14] Statistical analyses were performed using SAS 9.4 (SAS Institute Inc, Cary, NC). Method of validation was reported in accordance with the modified Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy criteria.^[15,16] Concordance between date of diagnosis in the registry and first “C90” multiple myeloma code in LTD or hospital database was assessed using median time between date of diagnosis in the registry and first multiple myeloma “C90” code in number of days.

3. Results

3.1. Patients

For the period 2010 to 2013, the registry contained 125 incident cases of multiple myeloma (including 7 cases coded as plasmacytoma). According to the characteristics presented Table 1, median age was 74 (interquartile range, 63–81) and 57% were male (n = 71). Half of the patients were classified as stage III or IIIa according to the Durie-Salmon system.

Long-term conditions data recorded for the corresponding area concerned 11,559 patients for the period 2008 to 2013. Hospital data were available for 21,846 inhabitants of the Tarn area (2008–2013). Data from the registry were obtained for 1069 patients. Computations were then made on the joint population of both data sources, (i.e., 22,083), as 1 patient could be in >1 data source). Among the 125 MM patients in the registry, 115 (92%) had at least 1 matching record in hospital data, and 68 (54%) had at least one match with LTD records.

Sensitivity, specificity, and predictive values are reported in Table 2 (option A: 24-month observation period without diagnosis to select incident patients) and Table 3 (option B: 12-month observation).

3.2. Algorithms performance using both data sources separately (strategy 1)

From 2010 to 2013, 112 patients were identified as incident cases using main diagnoses from PMSI data (128 when using main and

Table 2

Algorithms performance when using hospitalization or long-term conditions (option A: 24-month observation period)*.

Case definition	True-positive/ false-positive	True-negative/ false-negative	Youden index	Sensitivity % (95% CI)	Specificity % (95% CI)	PPV % (95% CI)	NPV % (95% CI)
Strategy 1							
Hospital data only							
≥1 MM main dx	88/24	21934/37	70.3	70.4 (62.4–78.4)	99.9 (99.8–99.9)	78.6 (70.1–86.2)	99.9 (99.8–99.9)
≥1 MM main or related dx	95/33	21925/30	75.8	76.0 (68.5–83.5)	99.8 (99.8–99.9)	74.2 (66.7–81.8)	99.9 (99.8–99.9)
≥1 MM main, related or associated dx	113/64	21894/12	90.1	90.4 (85.2–95.6)	99.7 (99.6–99.8)	63.8 (56.8–70.9)	99.9 (99.8–99.9)
Long-term conditions only							
≥1 MM dx	68/1	21957/57	54.4	54.4 (45.7–63.1)	100.0 (99.9–100.0)	98.6 (95.7–100.0)	99.7 (99.6–99.8)
Strategy 2							
Hospital + long-term conditions							
(≥1 MM main dx) OR ≥1 LTD MM dx	101/25	21933/24	80.7	80.8 (73.4–87.7)	99.9 (99.8–99.9)	80.2 (73.2–87.1)	99.9 (99.9–99.9)
(≥1 MM main or related dx) OR ≥1 LTD MM dx	103/34	21924/22	82.2	82.4 (75.7 – 89.1)	99.8 (99.8–99.9)	75.2 (68.0–82.4)	99.9 (99.8–99.9)
(≥1 MM main, related or associated dx) OR ≥1 LTD MM dx	113/64	21894/12	90.1	90.4 (85.2–95.6)	99.7 (99.6–99.8)	63.8 (56.8–70.9)	99.9 (99.9–99.9)
Strategy 3: cumulative diagnosis + period conditions							
Hospital data only							
2nd MM main dx, ≥30 days after the 1st	24/8	21950/101	19.1	19.2 (12.3–26.1)	99.9 (99.9–99.9)	75.0 (60.0–90.0)	99.5 (99.5–99.6)
2nd MM main or related dx, ≥30 days after the 1st	61/16	21942/64	48.7	48.8 (40.0–57.6)	99.9 (99.9–99.9)	79.2 (70.2–88.3)	99.7 (99.6–99.8)
2nd MM main, related or associated dx, ≥30 days after the 1st	77/29	21929/48	61.4	61.6 (53.1–70.1)	99.8 (99.7–99.9)	72.6 (64.2–81.1)	99.8 (99.7–99.9)
Hospital + long-term conditions							
(2nd MM main dx, ≥30 days after the 1st) OR ≥1 LTD MM dx	74/9	21949/51	59.2	59.2 (50.6–67.8)	100.0 (99.9–100.0)	89.2 (82.5–95.9)	99.8 (99.7–99.8)
(2nd MM main or related dx, ≥30 days after the 1st) OR ≥1 LTD MM dx	83/17	21941/42	66.3	66.4 (58.1–74.7)	99.9 (99.9–99.9)	83.0 (75.6–90.4)	99.8 (99.8–99.9)
(2nd MM main, related or associated dx, ≥30 days after the 1st) OR ≥1 LTD MM dx	89/30	21928/36	71.0	71.2 (63.3–79.1)	99.8 (99.8–99.9)	74.8 (67.0–82.6)	99.8 (99.7–99.9)

CI = confidence interval, dx = diagnosis, LTD = long-term condition scheme, MM = multiple myeloma, NPV = negative predictive value, PPV = positive predictive value.

* With no main, related, or associated dx in the past 24 months.

Table 3
Algorithms performance when using hospitalization or long-term conditions (option B: 12-month observation period^a).

Case definition	True-positive/ false-positive	True-negative/ false-negative	Youden index	Sensitivity % (95% CI)	Specificity % (95% CI)	PPV % (95% CI)	NPV % (95% CI)
Strategy 1							
Hospital data only							
≥1 MM main dx	88/25	21933/37	70.3	70.4 (62.4–78.4)	99.9 (99.8–99.9)	77.9 (70.2–85.5)	99.8 (99.7–99.8)
≥1 MM main or related dx	95/41	21917/30	75.8	76.0 (68.5–83.5)	99.8 (99.8–99.9)	69.9 (62.1–77.6)	99.8 (99.8–99.9)
≥1 MM main, related or associated dx	113/77	21881/12	90.1	90.4 (85.2–95.6)	99.7 (99.6–99.8)	59.5 (52.5–66.5)	99.9 (99.8–99.9)
Long-term conditions only							
≥1 MM dx	68/1	21957/57	54.4	54.4 (45.7–63.1)	100.0 (99.9–100.0)	98.6 (95.7–100.0)	99.7 (99.6–99.8)
Strategy 2							
Hospital + long-term conditions							
(≥ 1 MM main dx) OR ≥1 LTD MM dx	101/26	21932/24	80.7	80.8 (73.9–87.7)	99.9 (99.8–99.9)	79.5 (72.5–86.6)	99.8 (99.8–99.9)
(≥ 1 MM main or related dx) OR ≥1 LTD MM dx	103/42	21916/22	82.2	82.4 (75.7–89.1)	99.8 (99.7–99.9)	71.0 (63.7–78.4)	99.9 (99.8–99.9)
(≥ 1 MM main, related or associated dx) OR ≥1 LTD MM dx	113/77	21881/12	90.1	90.4 (85.2–95.6)	99.7 (99.6–99.7)	59.5 (52.5–66.5)	99.9 (99.9–100.0)
Strategy 3: cumulative diagnosis + period conditions							
Hospital data only							
2nd MM main dx, ≥30 days after the 1st	24/8	21950/101	19.1	19.2 (12.3–26.1)	99.9 (99.9–99.9)	75.0 (60.0–90.0)	99.5 (99.4–99.6)
2nd MM main or related dx, ≥30 days after the 1st	61/24	21934/64	48.7	48.8 (40.0–57.6)	99.9 (99.9–99.9)	71.8 (62.2–81.3)	99.7 (99.6–99.8)
2nd MM main, related or associated dx, ≥30 days after the 1st	77/39	21919/48	61.4	61.6 (53.1–70.1)	99.8 (99.8–99.9)	66.4 (57.8–75.0)	99.8 (99.7–99.9)
Hospital + Long-term conditions							
(2nd MM main dx, ≥30 days after the 1st) OR ≥1 LTD MM dx	74/9	21949/51	59.1	59.2 (50.6–67.8)	99.9 (99.9–99.9)	89.2 (82.5–95.9)	99.6 (99.5–99.6)
(2nd MM main or related dx, ≥30 days after the 1st) OR ≥1 LTD MM dx	83/25	21933/42	66.3	66.4 (58.1–74.7)	99.9 (99.8–99.9)	76.9 (68.9–84.8)	99.7 (99.6–99.8)
(2nd MM main, related or associated dx, ≥30 days after the 1st) OR ≥1 LTD MM dx	89/40	21918/36	71.0	71.2 (63.3–79.1)	99.8 (99.8–99.9)	69.0 (61.0–77.0)	99.8 (99.7–99.8)

CI = confidence interval, dx = diagnosis, LTD = long-term condition scheme, MM = multiple myeloma, NPV = negative predictive value, PPV = positive predictive value.

^a With no main, related, or associated dx in the past 12 months.

Table 4**Concordance between date of diagnosis in the registry and first multiple myeloma “C90” code in healthcare database.**

Median duration in days (IQR)	12 mo	24 mo
Delays between first hospital diagnosis and date of diagnosis in the registry		
Main dx	0 (−2; 55)	0 (−2; 65)
Main or related dx	0 (−2; 51)	0 (−2; 39)
Main, related or associated dx	0 (−2; 49)	0 (−3; 21)
Delays between first long-term condition and date of diagnosis in the registry	−4 (−16; 6)	−4 (−16; 7)

IQR = interquartile range.

related diagnoses, and 177 with associated diagnoses) when using a 24-month observation period (option A, Table 2). Sensitivity was 70.4% (62.4%–78.4%) when using only main hospital diagnoses (specificity 99.9%, PPV 78.6%), 76.0% (68.5%–83.5%) when considering also related diagnoses (specificity 99.9%, PPV 74.2%), and 90.4% (85.2%–95.6%) with associated diagnoses included (99.7% specificity, 63.8% PPV).

Using a 12-month observation period (option B, Table 3) gave very close results, with similar sensitivity (90.4%) and slight differences visible for the PPV (59.5% vs. 63.8%), but with overlapping confidence intervals.

3.3. Impact of long-term conditions (strategy 2)

LTD alone exhibited very poor performance, with sensitivity around 55% whatever the period of observation used. In the algorithm considering a 24-month period to define incident cases (option A, Table 2), sensitivity was increased by up to 10% when incorporating long-term conditions to main hospital diagnoses. However, the interest of long-term conditions was attenuated after integrating associated diagnoses (+6%), and disappeared in all algorithms integrating associated diagnoses (same value for sensitivity for algorithm with main, related or associated code [90%], with or without LTD, 12 or 24 months' period).

Using a 12-month observation period did not impact the performance of the algorithm (option B, Table 3).

3.4. Impact of the number of diagnoses required (strategy 3)

When a second diagnosis was required >30 days after a first diagnosis (24-month observation period; option A, Table 2), sensitivity dropped dramatically to very low values (19%). Impact of specificity was not observable as it was already maximal (99%) for the algorithm with only one diagnosis required. Among the 88 true-positive patients identified using the first algorithm (at least 1 main hospital diagnosis, 24-month period), 62% (55/88) have only 1 hospital diagnosis and 38% (33/88) ≥1 main hospital diagnoses.

The performance of this strategy for a 12-month observation period (option B, Table 3) was similar.

3.5. Impact of period of observation (24 vs. 12-month observation period)

There was no decrease in sensitivity and very slight reductions in PPV (<3%) as the observation window increased from 12 to 24 months (Table 3 vs. Table 2). Varying the window between MM codes and exclusion criteria did not improve algorithm

performance. The algorithm using a 12-month observation period (option B) and “at least 1 main, OR related, OR associated hospital MM code” (strategy 1) exhibited the same highest performance (Youden's index: 90.1) as compared to the same algorithm with a 24-month period (Tables 2 and 3).

3.6. Exploration of diagnoses in false incidents

Using the first algorithm (at least 1 main diagnosis, option A: 24 months), 24 patients were classified as false-positive cases (patients misclassified as having MM). Among these false-positives, 2 were identified in the registry, with ICD-O-3 diagnoses of plasmablastic lymphoma (“9735/3”) and refractory thrombocytopenia (“9992/3”). All other false-positive patients were patients with hospital data, but not retrieved in the registry. When looking at their other hospital diagnoses, no other code for distinct hematological malignancies was retrieved. Two patients had diagnoses for bone metastasis (ICD-10 “C79”).

For the false-negative patients for algorithms using only main diagnoses (respectively, main or related), all appeared to be incident MM cases that would be selected when using either or related or associated hospital code (respectively, associated codes). Finally, almost all false-negatives had no available hospital records, and only 1 ascertained MM case had another hospital diagnosis (D46.2: refractory anemia with excess of blasts).

3.7. Exploration of delays between first hospital record and date of diagnosis in the registry

When considering time between diagnosis in the registry and date of first MM diagnosis in hospital data (Table 4), correspondence was high, with a median time of 0 days (interquartile range −2; 21 for main, related or associated diagnoses and a 24-month period), and 94% (83/88) of patients with a main diagnosis between 30 days before and within 1 year after registry documented MM diagnosis (72% between 30 days before and 30 days after, 63/88).

4. Discussion

4.1. Main findings

Algorithms tested exhibited very different performances, ranging from poor performance when using only main hospital diagnoses to very acceptable parameters when hospital data are used in combination with long-term conditions diagnoses. The optimal algorithm to identify MM patients (maximizing both Youden index and specificity) was “at least 1 main, OR related, OR associated hospital MM code,” with a 12-month observation period, which had a sensitivity of 90%, a specificity of 100%, and a PPV of 60%. The same algorithm with a 24-month observation period demonstrated similar performance, but the algorithm with

the shorter period of observation should be preferred. In the same way, one of the algorithms for strategy 2 performed equally well (“at least 1 MM main, related or associated hospital MM code) OR at least 1 LTD MM code”), but would require to have LTD data available. Faced to these 2 algorithms with equal performances, we choose the one requiring the minimum data (i.e., with no participation of data from the LTD scheme).

Indeed, the study design simulated the performance of algorithms that would be based on the large French health insurance databases (SNIIRAM) in further research. Using an algorithm with a restricted period of observation (12 months as compared to 24 months) has potentially a great interest for increasing sample size and length of possible follow-up in the context of limited longitudinal data availability (data are available since 2006 in the SNIIRAM).

4.2. Strengths and limitations

Some limitations must be acknowledged. First, this study was conducted in a single area and may not perfectly reflect the performance of hospital and LTD codes at the national level. However, coding is quite similar in all private and public hospitals. However, several data suggest that clinical and coding practices in Tarn region are very close to that of the whole nation. According to national estimations, 51% of newly diagnosed MM (or proliferative disorders) were male, with 70% aged >65 years.^[1] In our study, 58% were male and 67% were older than 65 years. Sex and gender characteristics are then quite close to the national reference. Clinical features of the patients are not expected to be different in France, but might be acknowledged at the larger scale (i.e., at the European level) owing to different delay to diagnosis. As we only used specific MM codes and not symptoms, the performance of our algorithm is not likely to be affected by the clinical aspect. Concerning coding practices for health insurance data, there are national standards of coding PMSI data, for the choice of the principal diagnosis for instance. Of course, we could not rule out various coding habits between hospitals or regions because of different interpretation of coding rules. This study is then conducted with the assumption of similar coding practices in all hospitals. However, in practice, quality of coding is regularly audited in public and private hospitals for reimbursement purposes.

Another potential limitation is related to the assumption that all patients with available data from the registry corresponding area and period should be considered as potential cases. In other words, failure of linkage with administrative data meant that the patient had no LTD or hospital record for the period of interest. However, even if there is systematic attempt to obtain cancer hospital data from all inhabitants of the covered area (Tarn), including hospitals outside the area of the residence, there is a possibility that hospital episodes were not complete, leading to underestimate the performance of the algorithm (increase in false-negative). Differences were observed when matching records from the cancer registry and the 2 data sources (21,846 for hospital data vs. 11,559 for LTD). These variations were expected. Indeed, although coding of hospital episodes will be always performed, LTD status is not automatically assigned to a patient and has to be requested by a physician. Then, the greater number of hospital records compared to LTD records should not be interpreted as missing information, but simply reflect the organization of the healthcare system.

In addition, the relative lack of sensitivity of the algorithm was expected owing to the particular natural history of multiple myeloma. Indeed, patients are not systematically managed in

hospital, nor treated after diagnosis, because of possible asymptomatic or smoldering disease. Those patients are less likely to go to hospital or to enter in a long-term condition scheme. Lack of sensitivity for identifying these patients could be problematic for epidemiological purposes, but is acceptable for healthcare use or pharmacoepidemiological research, as these patients are not healthcare users.

In this study, we focused on the need to accurately identify myeloma patients (specificity), which would undergo additional selection criteria to be included in pharmacoepidemiological study for instance. Algorithms integrating treated patients would certainly have been more sensitive^[17], but we did not have sufficient information in the registry to ascertain this. Finally, lack of sensitivity is likely to be controlled in additional selection process, and the high specificity of the algorithm is an important strength here.

The false-positives for non-MM patients having at least 1 MM diagnosis code may be related to testing for disease rather than confirmed disease or to coding errors, or perhaps may be because of the evolution of diagnoses over time. There would be a potential interest to require not only one but several diagnosis codes (“cumulative diagnoses” strategy) to overcome this issue. Then, as expected, the increase in the number of diagnosis codes further improved specificity, but sensitivity reached unacceptable levels (<60%). In practice, MM patients may not be hospitalized several times after initial diagnosis (62% of confirmed MM cases has only 1 hospital diagnosis in our study), thus limiting the relevance of algorithms requiring multiple diagnosis codes.

Another consideration in relation to hematological malignancies is the possibility of lack of recording in the registry, as shown for myeloid malignancy in the United States.^[18,19]

4.3. Other French experiences

Data from the French health insurance database have already been used for epidemiological identification of cancer,^[20] including for instance breast,^[21] colorectal,^[9] prostate,^[22] thyroid,^[7] or central nervous system malignancies.^[8] A work has also been implemented in French hospital data to select cancer related hospitalization, and myeloma was listed among the diseases of interest.^[23]

4.4. International experiences

Validation of case identification algorithms represents an important issue, as demonstrated by recent calls,^[6] and also by several initiatives from Mini Sentinel and OMOP (Observational Medical Outcomes Partnership) in United States or EU-ADR in Europe.^[24] An important series of systematic review on methods for validating a wide range of disease, including lymphoma for instance,^[25] has been published since 2012.^[26–32] Lessons learned and proposal for improvement have been formulated during these validation studies.^[33] However, literature concerning multiple myeloma is very poor, and only one resource could be identified.^[34] According to this study, on MarketScan databases linked to Medicare claims databases, at least 2 diagnoses provided a sensitivity of 95%, a specificity of 73%, and a positive predictive value (PPV) of 76%.

5. Conclusions

This study revealed that including simultaneously main, related, and associated hospital diagnoses increased the sensitivity of the

algorithm without generating excess false positives. The optimal algorithm to identify MM patients was “at least 1 main, OR related, OR associated hospital MM code,” with a 12-month observation period, which had a sensitivity of 90%, a specificity of 100%, and a PPV of 60%. This algorithm can be used in further pharmacoepidemiological studies for investigating the benefits and risks of drugs used by multiple myeloma patients.

References

- INVS. Incidence et survie des hémopathies malignes: données générales et situation chez les plus de 75 ans, France, 1989-1997. *Bull Epidemiol Hebd* 2007;09-10: 65-83.
- INVS. Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011. Myélome multiple et maladie immunoproliférative. Available at: http://www.invs.sante.fr/applications/cancers/projections2010/donnees_localisation/myelome_multiple.pdf. Accessed June 23, 2016.
- Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008;111:2516-20.
- Schulman KL, Berenson K, Shih Y-C, et al. A checklist for ascertaining study cohorts in oncology health services research using secondary data: report of the ISPOR Oncology Good Outcomes Research Practices Working Group. *Value Health* 2013;16:655-69.
- Manuel DG, Rosella LC, Stukel TA. Importance of accurately identifying disease in studies using electronic health records. *BMJ* 2010;341:c4226.
- Ehrenstein V, Petersen I, Smeeth L, et al. Helping everyone do better: a call for validation studies of routinely recorded health data. *Clin Epidemiol* 2016;8:49-51.
- Hafdi-Nejjari Z, Couris C-M, Schott A-M, et al. Role of hospital claims databases from care units for estimating thyroid cancer incidence in the Rhône-Alpes region of France. *Rev Epidemiol Sante Pub* 2006;54:391-8.
- Coureau G, Baldi I, Savès M, et al. Performance evaluation of hospital claims database for the identification of incident central nervous system tumors compared with a cancer registry in Gironde, France, 2004. *Rev Epidemiol Sante Pub* 2012;60:295-304.
- Quantin C, Benzenine E, Hagi M, et al. Estimation of national colorectal-cancer incidence using claims databases. *J Cancer Epidemiol* 2012;2012: e298369.
- Registre des cancers du Tarn. Health Databases. Available at: <https://epidemiologie-france.aviesan.fr/epidemiologie-france/fiches/tarn-cancer-registry-certified-registry-2010-2013>. Accessed June 23, 2016.
- Percy C, Fritz A, Jack A, et al. International Classification of Diseases for Oncology. 3rd ed. World Health Organization, Geneva:2000.
- Tyczynski JE, Demaret E, Parkin DM. Standards and guidelines for cancer registration in Europe. The ENCR recommendations. Volume 1. IARC Technical Publication No 40. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France: 2003.
- Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Palmaro A, et al. French health insurance databases: what interest for medical research? *Rev Med Interne* 2014;36:411-7.
- Chubak J, Pocobelli G, Weiss NS. Trade-offs between accuracy measures for electronic healthcare data algorithms. *J Clin Epidemiol* 2012;65: 343-9.
- Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2003;138:W1-2.
- Benchimol EI, Manuel DG, To T, et al. Development and use of reporting guidelines for assessing the quality of validation studies of health administrative data. *J Clin Epidemiol* 2011;64:821-9.
- Teitelbaum A, Ba-Mancini A, Huang H, et al. Health care costs and resource utilization, including patient burden, associated with novel-agent-based treatment versus other therapies for multiple myeloma: findings using real-world claims data. *Oncologist* 2013; 18:37-45.
- Craig BM, Rollison DE, List AF, et al. Underreporting of myeloid malignancies by United States cancer registries. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21:474-81.
- Cogle CR, Craig BM, Rollison DE, et al. Incidence of the myelodysplastic syndromes using a novel claims-based algorithm: high number of uncaptured cases by cancer registries. *Blood* 2011;117:7121-5.
- Grosclaude P, Dentan C, Trétarre B. Relevance of health administrative databases in cancer surveillance. Comparison with registries records at individual level. *Bull Epidemiol Hebd* 2012;63-7.
- Remontet L, Mitton N, Couris CM, et al. Is it possible to estimate the incidence of breast cancer from medico-administrative databases? *Eur J Epidemiol* 2008;23:681-8.
- Couris CM, Seigneurin A, Bouzbid S, et al. French claims data as a source of information to describe cancer incidence: predictive values of two identification methods of incident prostate cancers. *J Med Syst* 2006;30:459-63.
- Institut National Du Cancer. Algorithme de sélection des hospitalisations liées à la prise en charge du cancer dans les bases nationales d'activité hospitalière de court séjour. Available at: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Algorithme-de-selection-des-hospitalisations-liees-a-la-prise-en-charge-du-cancer-dans-les-bases-nationales-d-activite-hospitaliere-de-court-sejour>. Accessed June 23, 2016.
- Avillach P, Coloma PM, Gini R, et al. Harmonization process for the identification of medical events in eight European healthcare databases: the experience from the EU-ADR project. *J Am Med Inform Assoc* 2013;20:184-92.
- Herman RA, Gilchrist B, Link BK, et al. A systematic review of validated methods for identifying lymphoma using administrative data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;21(suppl 1):203-12.
- Andrade SE, Harrold LR, Tjia J, et al. A systematic review of validated methods for identifying cerebrovascular accident or transient ischemic attack using administrative data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;21(suppl 1):100-28.
- Schneider G, Kachroo S, Jones N, et al. A systematic review of validated methods for identifying erythema multiforme major/minor/not otherwise specified, Stevens-Johnson Syndrome, or toxic epidermal necrolysis using administrative and claims data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;21(suppl 1):236-9.
- Schneider G, Kachroo S, Jones N, et al. A systematic review of validated methods for identifying hypersensitivity reactions other than anaphylaxis (fever, rash, and lymphadenopathy), using administrative and claims data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;21(suppl 1):248-55.
- Carnahan RM, Moores KG, Perencevich EN. A systematic review of validated methods for identifying infection related to blood products, tissue grafts, or organ transplants using administrative data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;21(suppl 1):213-21.
- Kee VR, Gilchrist B, Granner MA, et al. A systematic review of validated methods for identifying seizures, convulsions, or epilepsy using administrative and claims data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;21(suppl 1):183-93.
- Walkup JT, Townsend L, Crystal S, et al. A systematic review of validated methods for identifying suicide or suicidal ideation using administrative or claims data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;21(suppl 1):174-82.
- Williams SE, Carnahan R, Krishnaswami S, et al. A systematic review of validated methods for identifying transverse myelitis using administrative or claims data. *Vaccine* 2013;31(suppl 10):K83-7.
- Carnahan RM, Moores KG. Mini-Sentinel's systematic reviews of validated methods for identifying health outcomes using administrative and claims data: methods and lessons learned. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;21(suppl 1):82-9.
- Princic N, Chris G, Willson T, et al. Development of an Algorithm to Identify Patients with Multiple Myeloma Using Administrative Claims Data. ASH Orlando 2015, 57th American Society of Hematology Annual Meeting, United States of America, Orlando, 5-8 December 2015. Available at: <https://ash.confex.com/ash/2015/webprogram/Paper85570.html>. Accessed June 23, 2016.

Annexes 2: Michael Mounié, Nadège Costa, Cécile Conte, Dominique Pétiot, Didier Fabre, Fabien Despas, Maryse Lapeyre-Mestre, Guy Laurent, Nicolas Savy, Laurent Molinier. Costs of Hodgkin and Non-Hodgkin lymphoma in France: Results on the basis of the French national health insurance database

PharmacoEconomics

Costs of Hodgkin and Non-Hodgkin lymphoma in France: Results on the basis of the French National Health Insurance database --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	PECA-D-18-00077	
Full Title:	Costs of Hodgkin and Non-Hodgkin lymphoma in France: Results on the basis of the French National Health Insurance database	
Article Type:	Original Research Article	
Funding Information:	Agence Nationale de la Recherche (ANR-11-PHUC-001)	Mr Michael Mounié
Abstract:	Objectives: To assess and compare direct and indirect costs of active treatment phase between adult Hodgkin Lymphoma (HL) and Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) patients and matched-controls to identify additional cost drivers. Methods: We performed a retrospective cohort study using population based data from the "Echantillon Généraliste des Bénéficiaires" (EGB), a national representative sample of the French population covered by the health insurance system. Cost analysis was performed from the French health insurance perspective and took into account direct and indirect costs (€, 2015). Healthcare costs were studied over the active treatment phase. Costs were evaluated according to different cost components and main lymphoma subgroups. Generalized mixed model were used to assess and adjust cost differences according to lymphoma subgroups. Results: Analyses were performed on 433 lymphoma patients and 1732 controls. The additional cost due to respectively HL and NHL was €32,832 and €36,795. Additional cost amounted to €33,007 for T-Cell NHL and to €36,894 for B-Cell NHL with €43,197 due to Follicular Lymphoma (FL) and €45,300 due to Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL). When adjusted, FL and DLBCL were the most costly lymphoma subgroups. The main additional cost driver was principally inpatient stay (i.e. hospitalization costs and costly cancer related drugs), followed by outpatient medication and productivity loss. Conclusion: In a context where decision maker are increasingly interested for real world evidence, this study provides an accurate assessment of lymphoma related cost with high magnitude of details.	
Corresponding Author:	Michael Mounié Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse FRANCE	
Corresponding Author Secondary Information:		
Corresponding Author's Institution:	Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse	
Corresponding Author's Secondary Institution:		
First Author:	Michael Mounié, Ph.D student	
First Author Secondary Information:		
Order of Authors:	Michael Mounié, Ph.D student	
	Nadège Costa, Ph.D	
	Cécile Conte, Ph.D Student	
	Dominique Petiot, M.D.	
	Didier Fabre, M.D.	
	Fabien Despas, M.D., Ph.D	
	Maryse Lapeyre-Mestre, M.D., Ph.D	
	Guy Laurent, M.D., Ph.D	

	Nicolas Savy, Ph.D
	Laurent Molinier, M.D., Ph.D
Order of Authors Secondary Information:	
Author Comments:	Dear editor, All Declaration forms are completed. The two figures are uploaded separatly and figure titles and legends are at the end of the manuscript. The "other" document is the supplementary file. Thank you for your consideration. Yours sincerely, Mounié Michael
Suggested Reviewers:	

Dear editor,

On behalf of my colleagues, we would like to submit for publication to PharamcoEconomics the original research entitled "Costs of Hodgkin and Non-Hodgkin lymphoma in France: Results on the basis of the French national health insurance database".

Nowadays, no study has finely detailed Hodgkin lymphoma (HL), Non-Hodgkin lymphoma (NHL) and NHL sub-types active treatment phase cost components. Beside, no study has assessed HL, NHL and NHL sub-types active treatment phase related cost in France, with French population based data.

Our present paper provide population based, retrospective, cohort study to assess and compare direct and indirect costs during the active treatment phase of HL patients and NHL patients through NHL subtypes with matched controls and to identify additional cost drivers in France.

Our results highlight the important additional cost to the active treatment phase of lymphoma in France, notably for Follicular Lymphoma (FL) et Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL) and show what the principal cost drivers are. Our study provides information with high magnitude of details on lymphoma related costs that will help French health policy to improve lymphoma management.

All authors have participated in the work and have reviewed and approved the content of the article.

The paper is 3815 words long, and includes 44 references, 3 tables, 2 figures and 1 online supplementary material composed by 2 tables. The authors declare no conflict of interest. This study has not been previously published in any journal or other citable form.

Thank you for your consideration.

Yours sincerely,

Michael Mounié

[Click here to view linked References](#)

Costs of Hodgkin and Non-Hodgkin lymphoma in France

Title

Costs of Hodgkin and Non-Hodgkin lymphoma in France: Results on the basis of the French national health insurance database

Michael Mounié^{1,2,3}, Nadège Costa^{1,2}, Cecile Conte⁴, Dominique Petiot⁵, Didier Fabre⁵,
Fabien Despas^{2,4,6}, Maryse Lapeyre Mestre^{2,3,4,6}, Guy Laurent^{2,7}, Nicolas Savy^{3,8},
Laurent Molinier^{1,2,3,5}

1 : Unité d'Evaluation Médico-Economique, Centre Hospitalier Universitaire, Toulouse F-31059, France

2 : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale –INSERM, Unité Mixte de Recherche– UMR 1027, F-31000 Toulouse, France

3 : Université Toulouse III Paul Sabatier, Toulouse, France

4 : Laboratoire de Pharmacologie Médicale, facultés de Médecine, 37 allées Jules Guesde, Université Paul Sabatier 31000 Toulouse

5 : Département d'Information Médicale, Centre Hospitalier Universitaire, Toulouse F-31059, France

6 : Service de Pharmacologie Clinique, CIC 1436, CHU Toulouse, F-31000 Toulouse, France

7 : Service d'hématologie CHU Toulouse, Institut Universitaire du Cancer-Oncopôle de Toulouse, 31100 Toulouse

8 : Institut Mathématiques de Toulouse, UMR 5219, CNRS, F-31062, Toulouse, France.

Requests for reprints and Corresponding author:

Mr Mounié Michael

Unité d'Evaluation Médico-Economique, Département d'Information Médicale, Centre Hospitalier Universitaire, 2 Rue Viguerie, 31300 Toulouse Cedex 09, France

Tel. +33677708149

E-mail: mounie.m@chu-toulouse.fr

Abstract

Objectives: To assess and compare direct and indirect costs of active treatment phase between adult Hodgkin Lymphoma (HL) and Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) patients and matched-controls to identify additional cost drivers.

Methods: We performed a retrospective cohort study using population based data from the “Echantillon Généraliste des Bénéficiaires” (EGB), a national representative sample of the French population covered by the health insurance system. Cost analysis was performed from the French health insurance perspective and took into account direct and indirect costs (€, 2015). Healthcare costs were studied over the active treatment phase. Costs were evaluated according to different cost components and main lymphoma subgroups. Generalized mixed model were used to assess and adjust cost differences according to lymphoma subgroups.

Results: Analyses were performed on 433 lymphoma patients and 1732 controls. The additional cost due to respectively HL and NHL was €32,832 and €36,795. Additional cost amounted to €33,007 for T-Cell NHL and to €36,894 for B-Cell NHL with €43,197 due to Follicular Lymphoma (FL) and €45,300 due to Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL). When adjusted, FL and DLBCL were the most costly lymphoma subgroups. The main additional cost driver was principally inpatient stay (i.e. hospitalization costs and costly cancer related drugs), followed by outpatient medication and productivity loss.

Conclusion: In a context where decision maker are increasingly interested for real world evidence, this study provides an accurate assessment of lymphoma related cost with high magnitude of details.

Significance and Innovations

This is one of the first studies which assess the additional cost of lymphoma according to lymphoma's sub-types with real world database.

This is the first study in France which assesses additional cost of active treatment phase of different lymphoma sub-types.

This study provides an accurate and detailed lymphoma subtype cost description and comparison.

1 Introduction

Lymphomas are malignant hemopathies affecting both elderly and young patients. They are separated into two types of lymphomas: Hodgkin Lymphoma (HL) and Non Hodgkin Lymphoma (NHL). They account together for approximately 3–4% of cancers worldwide that placing them to the 6th rank of cancers in 2011 [1]. In France, the annual incidence of HL and NHL were respectively estimated to 1757 and 11512 new cases in 2012 [2].

According to the FRANCIM (French Cancer Incidence and Mortality) network, net 5 years survival of HL is equal to 85 % and 5 years survival of NHL is between 48% for Mantle Cell Lymphoma to 87% for Follicular Lymphoma [3].

The treatment used and its duration depend on lymphoma stages and sub-types. According to the WHO, these diseases have been classified as B and T-cell neoplasms, but there consists of more than 40 major sub-types with distinct genetic, morphologic, and clinical features [4]. Treatment of lymphoma is mainly based on drug strategies which combine conventional cytotoxic chemotherapy with expensive medication (i.e. rituximab). Lymphoma patients may be treated by immunotherapy, radiation therapy and surgery [5, 6]. The active treatment phase is characterized by high toxicity with important magnitude of Adverse Events (AEs) of which febrile neutropenia, pyrexia, pneumonia and anemia were the most frequent [7]. The diagnosis, treatments and AEs may lead to important physical and psychological vulnerability and induce severe distress or other psychiatric morbidities [8, 9]. Thus, the high consumption of care and the resulting number of hospitalizations lead to a significant cost supported by the social health insurance which should be assessed through a cost-of-illness (COI) study.

The aim of a COI study is to identify and measure the costs of a particular disease and to assess their economic burden for the society. COI outcome tells how much society is spending on a particular disease and the amount that would be saved if the disease were eradicated [10]. It identifies different cost components and their relative burden in society to help health policy maker for rational healthcare spending [11].

Thereby, in 2005, Best et al. evaluated the fifteen years costs of patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) from the French payer perspective to €41,952 [12]. Khor et al. assessed in 2014 the direct costs of DLBCL patients, with population-based data, to \$63,266 over the first years after diagnosis [13]. In 2016, Sabater et al. evaluated the cost of first line therapy of Follicular Lymphoma (FL) patient to €34,554 or €40,986 depending on the treatment used [14] and a French study in 2010 by Deconinck et al. estimated the lifetime cost of FL after induction treatment to €71,314 with rituximab maintenance [15]. Burudpakdee et al. have evaluated,

with real world data, the burden of Peripheral T-Cell Lymphoma (PTCL) in America to \$6,327 monthly cost compared to \$388 for controls [16]. No data on the COI of HL during active treatment phase were found.

Nowadays, no study has finely detailed HL, NHL and NHL sub-types active treatment phase cost components.

Beside, no study has assessed HL, NHL and NHL sub-types active treatment phase related cost in France, with French population based data.

We hypothesize that HL and NHL amount important total costs which differ according to lymphoma sub-types.

The aims of this study were therefore to assess and compare direct and indirect costs during the active treatment phase of HL patients and NHL patients through NHL sub-types with matched controls and to identify additional cost drivers in France.

2 Method

2.1 Study design, setting and population

We performed a population based, retrospective, cohort study using a representative random sample of the “Système National d’Information Inter-Régimes de l’Assurance Maladie” (SNIIR-AM), called the “Echantillon Généraliste des Bénéficiaires” (EGB).

The SNIIR-AM is a national medical and administrative database, which collates the use of care services and reimbursement data for approximately 94.5 % of the French population. The EGB database is a representative sample according to age and sex at scale of 1/97 of SNIIR-AM and includes demographic data (i.e. age, sex, vital status, and date of death), ambulatory care reimbursement (including drug dispensing), inpatient care data, medical data (Long-Term Diseases (LTD), occupational diseases, sick-leaves, comorbidities...) and characteristics of healthcare providers. Patients may be enrolled in a special scheme called LTD which allows the reimbursement of 100% of disease-related costs [17]. All these data are prospectively recorded, individualized and made anonymous.

2.2 Identification of the study population

Study population was identified according to an incident identification lymphoma case algorithm developed and evaluated by Conte et al [18]. Lymphoma patients were identified in the French national hospital Diagnosis-Related Group (DRG) system called “Programme de Médicalisation des Systemes d’Information” (PMSI) where diagnoses are coded according to International Classification of Diseases, 10th Revision (ICD-10). Patients were

recognized as lymphoma patients if they were at least a Main Diagnosis (MD) of lymphoma (i.e. ICD-code: C81 – C86) AND/OR a MD of chemotherapy (i.e. ICD-code: Z511, Z512) in combination with a Related Diagnosis (RD) OR Associated Diagnosis (AD) of lymphoma. Identification of study population and study period are summarized in figure 1. Exclusion period of prevalent lymphoma was ranged from 01/03/2007 to 28/02/2009. Inclusion period of incident lymphoma was ranged from 01/03/2009 to 28/02/2013 and follow up continued up to 31/12/2015.

Study period was the active treatment phase identified between 01/03/2009 and 31/12/2015 and defined by: 1) an index date per patient as the first ICD-10 lymphoma discriminant code minus 21 days. 2) The end of the active treatment phase defined by the date of last ICD-10 code of lymphoma management if there is no more discriminant ICD-10 codes of lymphoma management associated during the following 12 weeks.

Index date was chosen to 21 days before the lymphoma code to take into account all potential clinical examination related to diagnosis of lymphoma before the first lymphoma related hospitalization. The 12 weeks without ICD-10 codes of lymphoma management were chosen to take into account the different health courses of lymphoma sub-types, notably the maintenance therapy for FL, and the variability of management according to patients among various sub-types.

Lymphoma subgroups used in our analysis were HL (i.e. ICD-10 code: C81) and NHL (i.e. ICD-10 code: C82-86). NHL were divided into T-NHL (i.e. ICD-10 code: C84, C86) and B-NHL (i.e. ICD-10 code: C82, C83, C85). B-NHL were subdivided into FL (i.e. ICD-10 code: C82), DLBCL (i.e. ICD-10 code: C83.3) and others B-NHL (i.e. C83.0, C83.1, C83.5, C83.7, C83.8, C83.9 and C85)

For each case, we randomly selected from the EGB database 4 controls among patients not suffering from lymphoma to estimate the net cost of the pathology studied. Controls were matched for gender and age. The same data was gathered for controls and lymphoma patients. Controls have the same follow up of their associated cases.

2.3 Costs estimates

Cost analysis was performed from the French health insurance perspective and included direct and indirect costs. Direct medical costs corresponded to inpatient stays, outpatient care (i.e. visits, medical and paramedical procedures), drugs and medical equipment. Direct non-medical costs were limited to transportation costs, and

indirect costs to daily allowance and pension. Costs were estimated by multiplying the number of resources used by the corresponding reimbursement tariff given by the French health insurance.

In France, public and private hospital payment is based on DRG system. Inpatient stays were valued using DRG tariffs and the price of additional expensive drugs. Outpatient cares were valued according to the French Common Classification of Medical Acts (CCAM). Medication and medical equipment were valued with the French health insurance tariffs. Transportation, paramedical acts and visits were valued using the General Classification of Professional Act (NGAP). Costs linked to productivity loss were valued using the daily benefits given by the health insurance for short absences in the workplace and using disability pension for long-term sick leave.

Additional expensive drugs were divided into rituximab and others expensive drugs. DRG were split into 4 classes: lymphoma's diagnoses, lymphoma's treatments, lymphoma's complications and other hospitalizations. All inpatient stays combining both lymphoma's treatments and lymphoma's complications or diagnoses are grouped in lymphoma's treatments category. Outpatient medications were categorized using the 14 principal classes of the ATC Classification (Anatomical Therapeutic Chemical Classification) [19] and the main drug related cost drivers were described.

All costs were inflated to corresponding 2015 prices using the French Consumer Price Index (CPI) from the Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) website [20].

2.4 Others data

We have derived baseline comorbidities and Charlson Comorbidity Index (CCI) score from Bannay et al. paper [21] during the year before index date. They use medical procedures, drugs and discharge diagnosis in hospital in addition to LTD scheme to identify the comorbidities and the CCI. Length of the active treatment phase and place of management (i.e. private vs public) were described too for lymphoma patients. Deaths were not taken into account in analysis because of: 1) the exact day of death was unknown and 2) the difficulty to consider the death through the construction of the active treatment phase. Indeed, death occurred after the active treatment phase because we considered the last lymphoma related ICD-10 code as the end of the active treatment phase.

2.5 Statistical analysis

Descriptive statistics were used to summarise the data and included mean $\pm$ Standard Deviation (SD), for continuous variables and occurrences with percentages for qualitative variables. Baseline characteristics were compared between lymphoma patients and controls using the Z-test for quantitative variables and Fisher's exact test for qualitative variables.

Lymphoma patient's costs were compared to those of the controls to estimate the additional cost of different lymphoma subgroups. Costs were described in terms of mean values and their Bias-Corrected and accelerated (BCa) bootstrap 95% Confidence Intervals (CI) which adjusts for skewness distribution of cost [22]. Depending on cost distribution, cost differences between lymphoma patients and their controls were tested using a statistical Z-Test or a Mann Whitney Wilcoxon non-parametric test when appropriate.

As stated above, lymphoma management depends principally on lymphoma sub-type, and lymphoma sub-type management will naturally impact on its cost. We are then faced with data having a clustered structure, thereby violating the usual independence assumption underlying common statistical methods such as multiple linear regression and simple analysis-of variance models. Therefore, Generalized Linear Mixed Models (GLMM) were implemented to adjust the costs differences between lymphoma subgroups with covariates [23]. GLMM add cluster-specific parameters, called random effect, to take into account correlation within cluster. As medical costs are frequently right-skewed, a gamma distribution with logarithmic link function was used for modeling the probability distribution of additional cost between lymphoma and controls [24]. Costs taken into account in the GLMM were additional cost between each lymphoma patient and each mean cost of related matched controls. Different models were implemented according to subgroups comparison. We have first compared: 1) HL with NHL, 2) T-NHL with B-NHL, 3) FL, DLBCL and others B-NHL, then 4) FL, DLBCL and HL and 5) FL, DLBCL and T- NHL. Random effects were computed on lymphoma subgroups. Age in quantile, gender, CCI score and the place of care were used as adjustments covariables. Statistical analysis was performed using R software (version 3.1.2).

2.6 Ethics/consent

We carried out an observational study on anonymous data. Therefore, in accordance with French legislation, approval by an ethics committee was not required. Analysis of this data is permitted for research purposes (French Law on Privacy: National Commission of Information Technology and Liberty Decision No. 89-117).

3 Results

3.1 Patient characteristics

Lymphoma patients and controls identification are summarized in figure 2 and descriptive statistics according to lymphoma sub-types are synthesized in table 1. All comorbidities are summarized in the supplementary files (eTable 1), according to different lymphoma subgroups.

The mean age of HL and NHL patients was respectively 46.9 ± 19 and 65.4 ± 15 years with 40.4% and 52% of women. HL patients had no significantly more comorbidities than controls (CCI: $p=0.172$) contrary to NHL (CCI: $p<0.01$). This significant difference principally came from the important number of others tumour in NHL groups (eTable 1) despite that NHL controls have higher proportion of diabetes. The mean follow-up were respectively 199 days [155; 253] and 208 days [69; 232] for HL and NHL patients with higher follow up period for FL patients (i.e. 419 days [104 ; 860]) and lower for T-NHL patients (i.e. 144 days [21 ; 200]). Management by private centres accounted for 10.5% for HL and 12.5% for NHL.

3.2 Cost analysis

Mean additional costs (Table 2) due to HL and overall NHL were respectively €32,832 and €36,795 for the active treatment phase. Mean additional cost was equal to €33,007 for T-NHL and to €36,894 for B-NHL with €43,197 due to FL and €45,300 due to DLBCL.

The main cost drivers were inpatient stay, medication, and productivity loss. All costs for each lymphoma subgroups are detailed in the online supplementary material (eTable 2).

Inpatient stay was the most significant cost driver amounted to an additional cost of €22,237 for HL and €28,907 for overall NHL with approximately €35,000 for FL and DLBCL. These additional costs were mainly led by: 1) hospitalization costs arising from the diagnosis and the treatment especially for DLBCL; 2) expensive drug costs coming from rituximab for NHL patients and from other expensive drugs for HL patients.

The second most significant cost driver was outpatient medication which amounted to an additional cost of €4,028 and €4,397 for HL and NHL patients. These additional costs were firstly led by antineoplastic and immunomodulators drug costs which is mainly composed by the three following growth factor drugs (ATC code: L03AA): filgrastim, lenograstim and pegfilgrastim. Secondly, drug costs were explained by blood and hematopoietic organs drugs which are driven by the antianemic preparations (ATC code: B03).

The third main cost driver come from productivity loss which amounted to an additional cost equal to €3,364 and €1,050 for respectively HL and NHL and led by the daily allowance.

3.3 Multivariate analysis

Table 3 shows the cost variations associated with all subgroups of lymphoma compared to others adjusted on covariables. We observe no significant differences between HL and NHL costs (RR=1.26, p=0.186), and T-NHL and B-NHL costs (RR=1.45, p=0.109). FL (RR=1.47, p=0.017) and DLBCL (RR=1.46, p=0.005) led to a significantly higher cost than others B-NHL. FL and DLBCL cost significantly 46% and 54% more than HL and 88% and 77% more than T-NHL.

4 Discussion

This is the first study which assesses the lymphoma related cost in France, using French health insurance databases. The additional cost of HL and NHL were €32,832 and €36,795 for the active treatment phase. Additional cost amounted to €33,007 for T-NHL and to €36,894 for B-NHL with €43,197 due to FL and €45,300 due to DLBCL. The main cost drivers were inpatient stays, medication, and productivity loss. We observed that FL and DLBCL were significantly more costly than HL, T-NHL and others B-NHL.

Many studies assessed the cost-effectiveness of different strategies by focusing on special treatments, particular line of treatments or adverse events [25 - 28]. Only few data are available on the COI of each lymphoma subtypes with detailing high magnitude of costs components. In 2016 in the US, Burudpakdee et al. [16] have evaluated the mean monthly additional cost of PTCL incident cases to \$5,939 per patient versus controls while we found an additional cost for T-cell lymphoma equal to €33,007 for a mean follow up of 145 days that equal to €6,929 monthly cost. The comparison with our results should be interpreted with caution because we regrouped together all T-NHL. Moreover, the healthcare system in the US is considerably different than the French healthcare system especially because of health care organization, reimbursement conditions and different unit prices used to value healthcare resources which makes harder the comparison between studies.

Khor et al. assessed in 2014 the real world mean costs of DLBCL patients treated with rituximab in Canada to \$63,266 and \$70,999 for 1 and 2-years follow-up [13] while we found €45,300 for a mean follow up of 193 days. In addition to differences between healthcare system in France and in Canada, various follow up considered make comparison difficult. Twenty percent to 25% of DLBCL will ultimately relapse that could

explain a higher cost they found due to the larger follow up [29]. Unfortunately, except for rituximab (i.e. 28.7% vs 30.6% of total cost), authors did not detail all cost components.

A recent Spanish study evaluated the cost of the first line therapy of FL patients according to two types of treatments [14]. They estimated the cost of first induction treatment with bendamustine plus rituximab and followed by rituximab maintenance therapy to €40,986 and first induction treatment with R-CHOP and followed by rituximab maintenance therapy to €34,554. Our results are consistent according to the weight of rituximab in the treatment of FL (i.e. 51% due to rituximab) and considering the larger cost components we taken into account.

There is a serious lack of economic evaluation about lymphoma in France. We reviewed only two studies on the topic. Best et al. in 2005 [12], assessed the total cost of DLBCL patients from the French payer perspective using data from NHL 98-5 trial [31] and treated by rituximab to €41,952 over 15 years with 33.6% due to rituximab while we found €45,300 and 30.6% due to rituximab over the active treatment phase. Our results are quite similar considering that we took into account larger magnitude of cost component while they considered a larger follow up period. Deconinck et al. in 2010 estimated exclusively the cost of FL treated with Rituximab in maintenance therapy [15]. Nowadays maintenance therapy with rituximab is considered as the gold standard according to phase III trial [32, 33], French expert opinion [34] and we consider it as a part of active treatment phase.

We noticed that our NHL population has significantly larger number of other tumor than controls. Some authors reports secondary malignancies as lymphoma after treatment for others cancers [35-36] which could explain it. Nevertheless, the higher proportion of diabetes in the control group is not explainable. EGB database remains a random sample according to age and gender only.

We observed a high additional cost related to daily allowance which are equal to €3,364 for HL and to €1,050 for NHL. As stated above, the active treatment phase of lymphoma patients is characterized by a high toxicity leading to large magnitude of AEs causing important physical and psychological vulnerability [7-9] which can explain the high cost due to absence in the workplace. HL patients are younger than others lymphoma patients with a 46.9 years mean age and belong to the labor force which justifies the higher cost to HL due to daily allowance. We also observed an important additional cost due to transportation for lymphoma patients (€1,842 for HL and €969 for NHL). Guidelines ensure that chemotherapy is delivered in day hospitalizations [37], which can explain the high cost due to transportation.

Costs of Hodgkin and Non-Hodgkin lymphoma in France

Multivariate analysis shows that FL and DLBCL are significantly the most costly lymphoma disease compared to others B-NHL, T-NHL and HL. They are no significant additional cost between DLBCL and FL despite the 2-times larger follow up considered for FL. DLBCL patients have almost 2-times less rituximab related costs but high hospitalization costs.

As seen earlier, DLBCL patients have high treatment related cost during hospitalization (€12,744). We have noticed that this cost is mainly determined by hospital stay longer than 1 night (€10,246) while chemotherapy is normally administered in day hospitalization setting [37]. The high toxicity of chemotherapy and the resulting complications explain these results and justify the low cost related to complications alone. That highlights the need to detect adverse event between chemotherapy administrations to improve quality of care and to reduce hospitalization costs.

Our study is the first to provide outcomes on additional healthcare cost of various lymphoma subgroups in France, focusing on active treatment phase and from a large population based sample. The main strength of our study is the use of real life data with a population-based exhaustive reimbursement database. The French health insurance databases are the best population based data source for performing economic and pharmacoepidemiology studies in France [17]. It provides exhaustive reimbursement data of the healthcare consumption linked with medical data of a large part of French population (94.5% actually) with detailed inpatient and outpatient financial data which allows thorough analysis.

Our results present some limitations. Firstly, we must take into account the classification bias. The algorithm for identifying lymphoma cases was evaluated with respectively 94.2%, 74.6% and 48.6% Sensibility (Se) and 74.2%, 64.6% and 78.3% Predictive Positive Value (PPV) for HL, B-NHL and T-NHL [18]. Beside, DLBCL and FL have respectively 62.5% and 71.0% Se and 59.9% and 50.5% PPV. Our results are then very powerful according to HL and strong according to B-NHL but algorithm used does not catch all T-NHL because the important number of non-hospitalized T-NHL (i.e. Cutaneous T-NHL). Results according to T-NHL could be overestimated. Furthermore we exclude Chronic Lymphoid Leukaemia (CLL) because of particular management and because algorithm can't identify them correctly (Se=19%, PPV=22.6%). Secondly, there are high misclassifications rate on lymphoma sub-types. As shown by the French lymphopath network, approximately 20% of diagnoses change after a review by expert and the most frequent discrepancies were misclassifications in lymphoma sub-types (41.3%) [38]. We have defined which subgroups lymphoma patient belongs according to type, number and recency of ICD-10 code found to trying avoid it. Misclassifications can lead to longer active

treatment phase than guidelines. Thirdly, we have chosen 12 weeks without ICD-10 codes of lymphoma management after the last ICD-10 code related to lymphoma to conclude about the end of active treatment phase. That allows taking into account the large gaps between guidelines and the practice arising from patient and hospital characteristics and affecting treatment adherence [39]. We also selected this period to consider the maintenance therapy on FL. That could lead to consider few patients which early relapsed and started a second active treatment phase and an overestimation of our results. As we stated above, 20% to 25% of DLBCL patient ultimately relapse and 40% of them relapse during the first year [40], 19% of FL patient relapse within 2 years of maintenance therapy [41], 36% of PTCL patient ultimately relapse [42] and 25% of HL experience a relapse or be refractory to initial therapy [43]. However, we hypothesis that this overestimation is small according to the limited number of relapsed patients during 12 weeks after the end of active treatment phase and the averaging of our results.

5 Conclusion

In a context where decision maker increasing search for real world evidence [44], our study provide important information with high magnitude of details on lymphoma related costs that will help French health policy to improve lymphoma management. This work underlines the strength, the need and the complexity to work with a powerful tool as the health French insurance system population database using validated algorithm which identifies incident cases.

Compliance with Ethical Standards

Disclosures: The authors declare no conflict of interest for this work.

Funding statement: This work received support from from the National Research Agency (Agence Nationale de la Recherche (ANR)) for the “investissement d’avenir” (“Investment in the Future”) (ANR-11-PHUC-001).

References

1. Roman E, Smith AG. Epidemiology of lymphomas. *Histopathology*. 2011 Jan;58(1):4-14
2. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013 Apr;49(6):1374-403. doi: 10.1016/j.ejca.2012.12.027. Available from <http://eco.iarc.fr>. Accessed on 05/03/2018.
3. Monnereau A, Uhry Z, Bossard N, Cowppli-Bony A, Voirin N, Delafosse P, Remontet L, Troussard X, Maynadié M. *Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine, 1989-2013. Partie 2 – Hémopathies malignes*. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2016. 144 p.
4. Chihara D, Nastoupil LJ, Williams JN, Lee P, Koff JL, Flowers CR. New insights into the epidemiology of non-Hodgkin lymphoma and implications for therapy. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2015 May;15(5):531-44.
5. Ansell SM, Armitage J. Non-Hodgkin lymphoma: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2005 Aug;80(8):1087-97.
6. Ansell SM. Non-Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2015 Aug;90(8):1152-63.
7. Kasi PM, Tawbi HA, Oddis CV, Kulkarni HS. Clinical review: Serious adverse events associated with the use of rituximab - a critical care perspective. *Crit Care*. 2012 Aug 31;16(4):231.
8. Devlen J, Maguire P, Phillips P, Crowther D. Psychological problems associated with diagnosis and treatment of lymphomas. II: Prospective study. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987 Oct 17;295(6604):955-7.
9. Mojs E., Warchol-Biedermann K., Sanborski W. What Do We Know About Psychological Outcomes of Lymphoma in Adults? *European Psychologist* (2017), 22, pp. 121-131. <https://doi.org/10.1027/1016-9040/a000285>.
10. Byford S, Torgerson DJ, Raftery J. Economic note: cost of illness studies. *BMJ* 2000;320:1335.
11. Koopmanschap MA. Cost-of-illness studies. Useful for health policy? *Pharmacoeconomics* 1998;14:143–148.
12. Best JH, Hornberger J, Proctor SJ, Omnes LF, Jost F. Cost-effectiveness analysis of rituximab combined with chop for treatment of diffuse large B-cell lymphoma. *Value Health*. 2005 Jul-Aug;8(4):462-70.
13. Khor S, Beca J, Krahn M et al. Real world costs and cost-effectiveness of Rituximab for diffuse large B-cell lymphoma patients: a population-based analysis. *BMC Cancer*. 2014 Aug 12;14:586. doi: 10.1186/1471-2407-14-586.
14. Sabater E, López-Guillermo A, Rueda A, Salar A, Oyagüez I, Collar JM. Cost-Effectiveness Analysis of Bendamustine Plus Rituximab as a First-Line Treatment for Patients with Follicular Lymphoma in Spain. *Appl Health Econ Health Policy*. 2016 Aug;14(4):465-477
15. Deconinck E, Miadi-Fargier H, Pen CL, Brice P. Cost effectiveness of rituximab maintenance therapy in follicular lymphoma: long-term economic evaluation. *Pharmacoeconomics*. 2010;28(1):35-46
16. Burudpakdee C, Lin HM, Wang W et al. Clinical and economic burden of peripheral T-cell lymphoma in commercially insured patients in the United States: findings using real-world claims data. *J Med Econ*. 2016 Oct;19(10):965-72.

17. Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Palmaro A, Pugnet G, Montastruc J-L, Sailer L. French health insurance databases: What interest for medical research? *Rev Med Interne*. 2015 Jun;36(6):411-7
18. Conte C, Palmaro A, Grosclaude P, Daubisse-Marliac L, Despas F, Lapeyre-Mestre M. A novel approach for medical research on lymphomas: A study validation of claims-based algorithms to identify incident cases. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Jan;97(2):e9418
19. Anatomical Therapeutic Chemical Classification available at: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/atc.htm>. Accessed June , 2017
20. [OECD SITE] Anon. 4. PPPs and exchange rates. Available at: https://stats.oecd.org/Index.aspx?DataSetCode=SNA_TABLE4. Accessed June, 2017.
21. Bannay A, Chaignot C, Blotière PO, Basson M, Weill A, Ricordeau P, Alla F. The Best Use of the Charlson Comorbidity Index With Electronic Health Care Database to Predict Mortality. *Med Care*. 2016 Feb;54(2):188-94.
22. DiCiccio T. D, Efron B. Bootstrap confidence intervals. Volume 11, Number 3 (1996), 189-228. Available at: <https://projecteuclid.org/euclid.ss/1032280214>. Accessed on 05/03/2018.
23. Tuerlinckx F1, Rijmen F, Verbeke G, De Boeck P. Statistical inference in generalized linear mixed models: a review. *Br J Math Stat Psychol*. 2006 Nov;59(Pt 2):225-55.
24. Lei Liu, Mark E. Cowen, Robert L. Strawderman, and Ya-Chen T. Shih. A Flexible Two-Part Random Effects Model for Correlated Medical Costs *J Health Econ*. 2010 Jan; 29(1): 110–123.
25. Auweiler PW, Müller D, Stock S, Gerber A. Cost effectiveness of rituximab for non-Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *Pharmacoeconomics*. 2012 Jul 1;30(7):537-49
26. Knight C, Maciver F. The cost-effectiveness of rituximab in non-Hodgkin's lymphoma. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2007 Aug;7(4):319-26
27. van Agthoven M, Uyl-de Groot CA, Sonneveld P, Hagenbeek A. Economic assessment in the management of non-Hodgkin's lymphoma. *Expert Opin Pharmacother*. 2004 Dec;5(12):2529-48.
28. Foster T, Miller JD, Boye ME, Russell MW. Economic burden of follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Pharmacoeconomics*. 2009;27(8):657-79
29. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*. 2010 Sep 20;28(27):4184-90
31. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346: 235–42.
32. Salles G, Seymour JF, Offner F, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;377:42-51
33. van Oers MH, Van Glabbeke M, Giurgea L, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol*. 2010;28:2853-8.
34. Oncomip treatment guideline of adult lymphomas (“Référéntiel Oncomip 2017 Traitement des Lymphomes de l'Adulte”) available at: <http://www.oncomip.org/fr/espace-professionnel/referentiels/?chapitre=5&type=0&search=Rechercher> Accessed June, 2017

35. Boffetta P1, Kaldor JM.. Secondary malignancies following cancer chemotherapy. *Acta Oncol.* 1994;33(6):591-8.
36. Wiernik PH1, Hu X, Ratech H. Non-Hodgkin's lymphoma in women with breast cancer.. *Cancer J.* 2000 Sep-Oct;6(5):336-42.
37. Dollinger M. Guidelines for Hospitalization for Chemotherapy. *Oncologist.* 1996;1(1 et 2):107-111.
38. Laurent C, Baron M, Amara N, Haioun C, Dandoit M, Maynadié M. Impact of Expert Pathologic Review of Lymphoma Diagnosis: Study of Patients From the French Lymphopath Network. *J Clin Oncol.* 2017 Jun 20;35(18):2008-2017
39. Jozette J.C. Stienen, Rosella P.M.G. Hermens, Lianne Wennekes et al. Variation in guideline adherence in non-Hodgkin's lymphoma care: impact of patient and hospital characteristics. *BMC Cancer.* 2015; 15: 578.
40. Guglielmi C, Gomez F, Philip T, Hagenbeek A, Martelli M, Sebban C, Milpied N, Bron D, Cahn JY, Somers R, Sonneveld P, Gisselbrecht C, Van Der Lelie H, et al. Time to relapse has prognostic value in patients with aggressive lymphoma enrolled onto the Parma trial. *J Clin Oncol.* 1998;16:3264-9
41. Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, Zhou X, Farber CM, Flowers CR et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol.* 2015 Aug 10;33(23):2516-22
42. Bachow SH, O'Connor OA. Emerging therapies in relapsed and refractory peripheral T-cell lymphoma. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2015 Dec;13(12):837-46.
43. Montanari F, Diefenbach C. Relapsed Hodgkin lymphoma: management strategies. *Curr Hematol Malig Rep.* 2014 Sep;9(3):284-93.
44. Romio S, Sturkenboom M, Corrao G. Real-world data from the health decision maker perspective. What are we talking about?. *Epidemiology Biostatistics and Public Health* - 2013, Volume 10, Number 3

Table 1. Baseline characteristics according to lymphoma subgroups (HL and NHL)

	HL			NHL		
	Cases (n=30)	Controls (n=120)	P	Cases (n=346)	Controls (n=1384)	P
Age (mean, (sd))	46.9 (19.0)	46.9 (19.0)	1	65.4 (15.2)	65.4 (15.2)	1
Gender (women, (%))	23 (40.4)	92 (40.4)	1	189 (52)	756 (52)	1
CCI (n, (%)) :						0.808
0	47 (82.5)	201 (88.2)	0.172	237 (63)	1196 (79.5)	<0.001
1-2	7 (12.3)	23 (10.1)		103 (27.4)	247 (16.4)	
3-4	1 (1.8)	3 (1.3)		24 (6.4)	52 (3.5)	
≥5	2 (3.5)	1 (0.4)		12 (3.2)	9 (0.6)	
Management by Private	6 (10.5)			47 (12.5)		
Follow-up (mean, [Q1 - Q3])	199 [155 ; 253]			208 [69 ; 232]		

NHL: Non Hodgkin Lymphoma, T-NHL: T cells NHL, B-NHL: B cells NHL, CCI : Charlson Comorbidity Index, P: P value

Table 1. Baseline characteristics according to lymphoma subgroups (T-NHL and B-NHL) (continued)

	T-NHL			B-NHL		
	Cases (n=30)	Controls (n=120)	P	Cases (n=346)	Controls (n=1384)	P
Age (mean, (sd))	63.7 (17.6)	63.7 (17.6)	1	65 (15.4)	65 (15.4)	1
Gender (women, (%))	16 (53.3)	64 (53.3)	1	173 (50.0)	692 (50.0)	1
CCI (n, (%)) :						
0	15 (50)	97 (80.8)	<0.001	222 (64.2)	1099 (79.4)	<0.001
1-2	10 (33.3)	21 (17.5)		93 (26.9)	226 (16.3)	
3-4	2 (6.7)	2 (1.7)		22 (6.4)	50 (3.6)	
≥5	3 (10)	0 (0)		9 (2.6)	9 (0.7)	
Management by Private	2 (0.7)			45 (13)		
Follow-up (mean, [Q1 - Q3])	144 [21 ; 200]			214 [75 ; 232]		

NHL: Non Hodgkin Lymphoma, T-NHL: T cells NHL, B-NHL: B cells NHL, CCI : Charlson Comorbidity Index, P: P value

Table 1. Baseline characteristics according to lymphoma subgroups (FL and DLBCL) (continued)

	FL			DLBCL		
	Cases (n=64)	Controls (n=256)	P	Cases (n=103)	Controls (n=412)	P
Age (mean, (sd))	63 (13.2)	63 (13.2)	1	65.9 (16.1)	65.9 (16.1)	1
Gender (women, (%))	30 (46.9)	120 (49.6)	1	57 (55.3)	228 (55.3)	1
CCI (n, (%)) :						
0	41 (64.1)	204 (79.7)	0.009	75 (72.8)	337 (81.8)	0.084
1-2	18 (28.1)	43 (16.8)		20 (19.4)	57 (13.8)	
3-4	3 (4.7)	9 (3.5)		5 (4.9)	15 (3.6)	
≥5	2 (3.1)	0 (0)		3 (2.9)	3 (0.7)	
Management by Private	6 (0.9)			14 (13.5)		
Follow-up (mean, [Q1 - Q3])	419 [104 ; 860]			186 [126 ; 232]		

FL: Follicular Lymphoma, DLBCL: Diffuse Large B Cells Lymphoma, CCI : Charlson Comorbidity Index, P: P value

Table 2. Mean costs of lymphoma cases, controls, and additional costs according to lymphoma subgroups (€, 2015)										
		Inpatient stays	Medical visits	Medical acts	Paramedical acts	Medication	Medical equipments	Transportation	Productivity loss	TOTAL
HL	Cases (n=57)	23022 [14918; 47346]	142 [115; 172]	1070 [819; 1451]	274 [172; 486]	4275 [3234; 6150]	127 [71; 349]	1906 [1323; 2716]	3624 [2462; 5349]	34466 [25073; 60085]
	Controls (n=228)	784 [307; 2296]	69 [53; 109]	116 [83; 212]	40 [23; 86]	247 [159; 489]	40 [20; 106]	64 [17; 273]	260 [163; 439]	1634 [1051; 3569]
	ΔCost	22237	74	954	234	4028	87	1842	3364	32832
	P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	Cases (n=376)	29452 [26846; 32767]	167 [147; 194]	911 [810; 1023]	362 [269; 514]	4714 [4207; 5253]	221 [163; 391]	1020 [878; 1192]	1253 [941; 1666]	38263 [35047; 42181]
NHL	Controls (n=1504)	476 [368; 665]	82 [73; 108]	139 [125; 161]	110 [84; 160]	317 [270; 462]	72 [53; 109]	51 [27; 132]	203 [159; 266]	1468 [1261; 1795]
	ΔCost	28907	85	772	253	4397	149	969	1050	36795
	P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.002	<0.001	<0.001	<0.001
	Cases (n=30)	23920 [16105; 37688]	121 [80; 203]	954 [563; 1630]	726 [256; 1714]	4876 [2820; 7694]	409 [162; 1176]	1085 [609; 2517]	1434 [536; 3264]	33749 [22008; 51072]
	Controls (n=120)	576 [447; 807]	49 [36; 67]	93 [66; 134]	90 [25; 436]	148 [106; 216]	33 [16; 68]	109 [3; 480]	97 [33; 250]	742 [474; 1331]
T-NHL	ΔCost	23344	72	861	635	4728	376	975	1338	33007
	P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.055	<0.001
	Cases (n=346)	29932 [27376; 33665]	171 [149; 202]	907 [806; 1032]	331 [247; 485]	4700 [4203; 5258]	204 [146; 373]	1014 [868; 1184]	1237 [923; 1691]	38654 [35482; 42292]
	Controls (n=1384)	582 [449; 809]	98 [87; 135]	165 [146; 189]	128 [96; 189]	382 [321; 557]	86 [64; 134]	54 [28; 167]	244 [188; 320]	1760 [1498; 2137]
	ΔCost	29350	73	742	202	4319	118	961	993	36894
B-NHL	P	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	<0.001	0.016	<0.001	<0.001	<0.001
	Cases (n=64)	35891 [28582; 53494]	296 [218; 411]	1352 [1035; 1736]	374 [209; 766]	4303 [3288; 5462]	371 [128; 1748]	938 [660; 1284]	2511 [1329; 4601]	46134 [37391; 61989]
	Controls (n=256)	855 [534; 1555]	205 [151; 386]	344 [280; 470]	126 [82; 227]	752 [480; 1695]	97 [65; 146]	33 [19; 66]	471 [290; 875]	2937 [2180; 4469]
	ΔCost	35036	91	1008	248	3552	274	905	2040	43197
	P	<0.001	0.164	<0.001	0.056	<0.001	0.229	<0.001	0.011	<0.001
DLBCL	Cases (n=103)	35446 [31533; 40465]	163 [137; 196]	1076 [914; 1283]	387 [280; 665]	5904 [5104; 7034]	192 [135; 301]	1456 [1152; 1922]	1711 [1154; 2439]	46692 [41494; 52315]
	Controls (n=412)	493 [302; 982]	76 [68; 85]	129 [112; 150]	134 [81; 248]	300 [258; 363]	58 [38; 124]	23 [15; 36]	167 [96; 281]	1391 [1103; 1846]
	ΔCost	34953	87	947	253	5604	134	1433	1544	45300
	P	<0.001	<0.001	<0.001	0.005	<0.001	0.001	<0.001	<0.001	<0.001

HL: Hodgkin Lymphoma, NHL: Non Hodgkin Lymphoma, T-NHL: T cells NHL, B-NHL: B cells NHL, FL: Follicular Lymphoma, DLBCL: Diffuse Large B Cells Lymphoma

Table 3. Adjusted cost difference according to lymphoma subgroups

Model	All	NHL	B-NHL	RR	CI (95%)	P
Model 1	HL			1		
	NHL			1.26	[0.89 - 1.78]	0.186
Model 2		T- NHL		1		
		B- NHL		1.45	[0.92 - 2.3]	0.109
Model 3			Others* B-NHL	1		
			FL	1.47	[1.07 - 2.02]	0.017
			DLBCL	1.46	[1.12 - 1.91]	0.005
Model 4	HL			1		
			FL	1.46	[0.98 - 2.18]	0.065
			DLBCL	1.54	[1.06 - 2.22]	0.022
Model 5		T- NHL		1		
			FL	1.88	[1.11 - 3.18]	0.019
			DLBCL	1.77	[1.10 - 2.86]	0.019

Multivariate analysis using generalized mixed model adjusted on: age, gender, Charlson Comorbidity Index and the place or care.
HL: Hodgkin Lymphoma, NHL: Non-HL, CI: Confidence Interval, FL: Follicular Lymphoma, DLBCL: Diffuse Large B-Cell Lymphoma.
Others*: ICD-10 codes C85, C83.0, C83.1, C83.5, C83.7, C83.8, C83.9.

Figure legends:

Figure 1. Identification of the study population. *: *Using ICD-10 diagnosis code in the PMSI database*, **: *Active treatment phase; ICD-10: International Classification Disease, 10th revision; PMSI: “Programme de médicalisation des Systeme d’Information”*

Figure 2. Identification of lymphoma and controls population. *HL: Hodgkin Lymphoma, NHL: Non-HL, FL: Follicular Lymphoma, DLBCL: Diffuse Large B-Cell Lymphoma, others: ICD-10 codes C85, C83.0, C83.1, C83.5, C83.7, C83.8, C83.9.*

Annexes 3: Rioufol C, Lamy S, Conte C, Jeanneau P, Compaci G, Delpierre C, Lapeyre-Mestre M, Laurent G, Despas F. Non-cancer drug consumption during the early trajectory of lymphoma survivorship. *Thérapie*. Nov. 2017. S0040-5957(17)30186-5



Available online at
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



PHARMACOEPIDEMIOLOGY

Non-cancer drug consumption during the early trajectory of lymphoma survivorship

Catherine Rioufol^{a,b,c}, Sébastien Lamy^{b,c},
Cécile Conte^{a,b,c,d}, Pauline Jeanneau^b,
Giselle Compaci^e, Cyrille Delpierre^c,
Maryse Lapeyre-Mestre^{a,b,c,d}, Guy Laurent^{c,e},
Fabien Despas^{a,b,c,d,*}

^a Medical and clinical pharmacology ward, college of medicine, university of Toulouse III Paul-Sabatier, 31000 Toulouse, France

^b Medical and clinical pharmacology laboratory, Toulouse university hospital, 31000 Toulouse, France

^c INSERM UMR1027 (French National Institute of Health and Medical Research), 31000 Toulouse, France

^d INSERM CIC 1436, Toulouse clinical investigation center, 31000 Toulouse, France

^e Department of hematology - internal medicine, Toulouse university, hospital, cancer university institute of Toulouse Oncopole, 31000 Toulouse, France

Received 14 March 2017; accepted 12 October 2017

KEYWORDS

Psychotropic drugs;
Lymphoma;
Survivor;
Prescription drugs;
Behind-the-counter
drug

Summary

Purpose. — This study explored the use of non-cancer drugs in lymphoma survivors during the early trajectory (0 to 2 years) of cancer survivorship and determined the factors that influenced this consumption.

Methods. — Between January and March 2014, a cross-sectional survey was conducted to assess drug consumption in adult lymphoma survivors at the Toulouse University Hospital. This study was based on a questionnaire consisting of ten open questions related to medical prescription and/or self-medication occurring within the last 3 months.

Results. — A total of 83/103 lymphoma survivors returned the questionnaire. This study showed that 91.6% of patients were drug consumers (about twice more than the general French population). Twenty percent of patients were treated with ≥ 5 drugs. Overall drug consumption mainly concerned analgesics, anti-inflammatory drugs and psychotropics. The presence of comorbidity,

* Corresponding author: Toulouse university hospital, pharmacology, faculty of medicine, 37, allées Jules-Guesde, 31000 Toulouse, France.
E-mail address: fabien.despas@univ-tlse3.fr (F. Despas).

urban residence and female gender were associated with overall drug consumption. Moreover, half of survivors required at least one self-medication. Finally, only seven survivors (8.4%) reported no use of any medication. **Conclusion** This study shows that, at least during the early trajectory of cancer survivorship, lymphoma patients are heavily treated with non-cancer drug therapy. This drug consumption profile may have serious implications in terms of safety, overall benefit and health economics.

© 2017 Société française de pharmacologie et de thérapeutique. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Abbreviations

aalPI	age adjusted international prognostic index
ABVD	doxorubicine, bleomycine, vinblastine, dacarbazine
ACVBP	doxorubicin, cyclophosphamide, vindesine, bleomycin, prednisone
AMA-AC	ambulatory medical assistance after cancer procedure
ATC	anatomical therapeutic chemical
BEACOPP	bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone
CHOP	cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone
CHVP	cyclophosphamide, doxorubicin, etoposide, prednisone
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma
FL	follicular lymphoma
FLIPI	follicular lymphoma prognostic index
HADS	hospital anxiety and depression scale
HIV	human immunodeficiency virus
HL	Hodgkin lymphoma
IPS	Hasenclever international prognostic score
NHANES	national health and nutrition examination survey
OR/ORa	odds ratio/adjusted odds ratio
PTSD	post-traumatic stress disorder
R	rituximab
SD	standard deviation

Introduction

In cancer care, advances in diagnosis and treatment have dramatically increased over time, including for haematological malignancies, which have strongly benefited from the most recent chemotherapy regimens. Today, nearly 14 million people in the United States are cancer survivors. Along with the aging of the population and the resulting increase in the incidence of cancer, this number is expected to keep growing over the next decade. However, long-term cancer-related complications weaken physical and psychological health and impair quality of life, and the ongoing effects of cancer and its treatment may also lead to long-term psychological morbidity in cancer survivors [1]. Previous studies described that lymphoma survivors experienced psychological disorders such as anxiety or post-traumatic stress disorder (PTSD) and a decrease in their quality of life.

Beside these psychological complications, the development of cardiovascular diseases and second cancer has been also reported. These long-term cancer-related complications could directly impact health care consumption of cancer survivors with, potentially, higher related drug consumption. It is well described that patients with active anticancer treatment are significantly more likely than healthy subjects to use health care, emergency and medical inpatient departments, and medication [2]. However, very little is known about drug consumption in lymphoma patients who have been successfully treated by chemotherapy. Whereas, the number of lymphoma survivors is increasing due to major therapeutic progress, very little is known about drug consumption in lymphoma patients who have been successfully treated by chemotherapy. However, distinct drug consumption profiles in lymphomas survivors compared to the general population could directly reflect long-term complications of both the cancer and its treatment. This study explored the use of non-cancer drugs in lymphoma survivors during the early trajectory (0 to 2 years) of cancer survivorship and determined the factors associated with this consumption.

Methods

Study design

Between January and March 2014, a cross-sectional survey was conducted to assess drug consumption in adult lymphoma survivors. All patients were in complete response following chemotherapy and were being monitored in the ambulatory medical assistance after cancer (AMA-AC) programme at the Toulouse university hospital. After their first line treatment, lymphoma patients in complete remission can join the AMA-AC programme based on the collaboration of a nurse coordinator and a general practitioner on the recommendation of their oncologist. This programme permits the surveillance of lymphomas survivors during the two first years after treatment [3].

Patient population

Lymphoma survivors were defined as those with complete response according to the Cheson criteria [4]. They all received their last anticancer treatment cycle between 6 and 24 months before the survey. Patients under 18 years of age at diagnosis, or who were physically and/or mentally unable to participate in the programme were not included.

Information collection

The survey questionnaire was developed based on a systematic literature review and interviews with a panel of 10 physicians, nurses, pharmacists, and researchers. It was pilot-tested in a population of 25 lymphoma survivors to ensure comprehensibility and clarity. The final questionnaire consisted of 10 open questions concerning medical drug prescription and/or self-medication, as well as modalities of administration (continuous or occasional), dosage, and duration. The questionnaire also addressed the justification of prescription both in terms of symptoms and/or associated diseases.

The final questionnaire was sent to adult lymphoma survivors include in the AMA-AC programme. The haematology ward assistant personally mailed the questionnaire to the patients, which included a cover letter explaining the study purpose and instructions for completing the survey. A reply envelope was also enclosed.

The self-administered questionnaire focused on drug consumption (prescriptions and self-medication) during the previous 3 months. Data were categorized by the anatomical therapeutic chemical (ATC) classification codes with active substances divided into different therapeutic classes according to the organ or system on which they act and their therapeutic, pharmacological, and chemical properties [5]. Patients indicated the total number of medications taken. Polypharmacy was defined as concurrent daily use of five or more medications, including prescription and non-prescription [6,7]. For each medication, subjects were asked to identify the reason for taking the drug, whether the drug was on prescription or self-medication, and whether use was continuous or occasional. Continuous treatment was defined as a treatment that the patient was presumed to take in a continuous way to treat chronic illness. Occasional treatment was defined as one taken to treat a crisis or an occasional problem. Anxiety and depression were scored according to the French version of the 14-item hospital anxiety and depression scale (HADS) [8,9]. Individual characteristics included gender, age at the date of the survey, cohabiting status (i.e., whether patients lived alone or not), level of education, occupational status, health insurance coverage and geographical place of residence (i.e., urban, rural, semi-urban).

Disease-related characteristics and comorbidities were collected from the electronic patient records: type of haematological cancer—diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL), mantle lymphoma, Hodgkin lymphoma (HL), Ann Arbor stage of illness at diagnosis, prognostic index with regard to histological type—age adjusted international prognostic index (aIPI) for DLBCL, follicular lymphoma prognostic index (FLIPI) for FL, and Hasenclever international prognostic score (IPS) for HL [10–12].

History of anticancer treatment cycles was reported, as well as the time elapsed since the last anticancer cycle.

Statistical analysis

From the whole sample, we had complete data for the main variables for 67 patients (81%). In accordance with this, the sample size of our multivariate models depended on the

adjusted variables. Baseline patient characteristics were described by using mean and standard deviation for quantitative variables and percentage for categorical variables. The therapeutic class designations were used for presenting drug consumption. Drug consumption of patients was compared according to the time elapsed after complete remission (0–12 months vs. 13–24 months) using the Chi² test or the Fisher's exact test if relevant. We investigated factors associated with the number of drugs the patients declared having taken. Variables were first tested in association with the outcome in bivariate analyses using a linear regression for the total number of drugs consumed and a logistic regression model for consumption of psychotropic drugs. Only those with a statistically significant association, with a risk of error fixed at 20%, were entered in the multivariate model. The goodness-of-fit was checked by using the Hosmer-Lemeshow test. Analyses were performed using Stata version 12 (StataCorp LP, College Station, TX, USA). We also investigated overall drug use (prescription and self-medication) in lymphoma survivors compared to the French workers surveys [13] and the US NHANES general population [14].

Results

Among 103 lymphoma survivors who were sent a questionnaire, 83 returned the questionnaire (response rate, 80%). The mean survivorship duration was 12.83 ± 6.53 months. Fifty percent of patients had been followed for more than 1 year and less than 13% had been monitored for 3 months. Patient characteristics at study inclusion are presented in Table 1.

All patients benefited from French national health insurance coverage: "the general health insurance scheme" (90%), the "agricultural scheme" (2%), the "self-employed scheme" (4%), and other national health insurance schemes (4%). All had complementary private insurance to top up the partial coverage provided by the state scheme (data not shown in Table 1).

The details of the drugs consumed according to continuous and occasional prescribed therapy or self-medication are presented in Table 2. Seventy-six survivors (91.6%) took at least one drug. Polypharmacy, defined as 5 drugs or more daily including prescription and self-medication, was seen in 18 survivors (21.69%). The most frequent classes of therapy consumed by cancer survivors were analgesics, drugs for the cardiovascular system, psychotropics, and vitamin and mineral supplements, followed by anti-infectives.

The most frequently used cardiovascular drugs were statins ($n = 18$ patients, 21.7%), anti-hypertensives including agents acting on the renin-angiotensin system, beta-blocking agents, diuretics, and calcium channel blockers when indicated for the treatment of hypertension ($n = 16$ patients, 19.3%).

The comparative analysis of drug consumption according to the time from complete remission (0–12 months vs. 13–24 months) revealed statistically significant differences in consumption of non-opioids analgesics and antipyretics (44.2% vs. 64.5%, $P = 0.0379$), of vitamins (15.4% vs. 34.2%, $P = 0.0350$) and of drugs from the respiratory system (19.2% vs. 41.2%, $P = 0.0254$).

Table 1 Patient characteristics (*n* = 83).

	<i>n</i>	%
Gender		
Female	39	46.9
Male	44	53.1
Age (years)		
Mean $\pm$ SD	57.3 $\pm$ 14.3	
Less than 62 y (median)	48	57.8
More than 62 y (median)	35	42.2
Cohabiting status		
Living alone (single, divorced, widowed)	9	10.8
Living together (married, living in partnership)	74	89.2
Educational level		
$\leq$ high school degree	37	44.6
> high school degree	46	55.4
Occupational status		
Inactive or retired	40	48.2
Active (employed)	43	51.8
Residence area		
Rural	36	43.4
Urban	36	43.4
Intermediate	11	13.2
Histological type		
Diffuse large b-cell lymphoma (DLBCL)	47	56.7
Follicular lymphoma	21	25.3
Mantle cell lymphoma	2	2.4
Hodgkin lymphoma	9	10.8
Other lymphoma	4	4.8
Ann Arbor stage		
I–II	19	22.9
III–IV	64	77.1
Initial prognosis (according to aalPI, FLIPI, IPS)		
Low risk	30	36.1
High risk	53	63.9
Chemotherapy regimens		
RCHOP21-RCHVP-CHOP21	54	65.1
RACVBP	19	22.9
ABVD	7	8.4
BEACOPP	2	2.4
RminiCHOP/CHVP	1	1.2
Time passed from treatment completion		
0–12 months	52	63
13–24 months	31	37
Comorbidities		
None	42	50.6
At least one	41	49.4
Anxiety/depression (HAD scale)		
Low risk (≤ 8)	59	71
High risk (> 8)	24	29

aalPI: age adjusted international prognostic index; ABVD: doxorubicine, bleomycine, vinblastine, dacarbazine; ACVBP: doxorubicine, cyclophosphamide, vindesine, bleomycine, prednisone; BEACOPP: bleomycine, etoposide, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone; CHOP: cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone; CHVP: cyclophosphamide, doxorubicine, etoposide, prednisone; FLIPI: follicular lymphoma prognostic index; HAD: hospital anxiety and depression (scale); IPS: Hasenclever international prognostic score; R: rituximab; SD: standard deviation.

A total of 27 survivors (32.5%) consumed at least 1 psychotropic drug as continuous or occasional treatment. These included hypnotics and sedatives (i.e. benzodiazepines

indicated exclusively for the treatment of insomnia, in addition to barbiturates) in 17 patients (20.5%), antidepressants in 12 patients (14.5%), and anxiolytics in 9 patients (10.8%).

Table 2 Patient reporting of drug consumption. Numbers and percentages of users for all drugs, classes of drugs (*n* = 83).

	All drugs	Continuous therapy	Occasional therapy	Part of self-medication
Users of at least one, <i>n</i> (%)	76 (91.57)	63 (75.90)	62 (74.70)	43 (51.81)
Number of drugs used per patient (mean $\pm$ SD) [min–max]	4.79 $\pm$ 2.79 [1–13]	2.89 $\pm$ 2.45 [0–10]	1.89 $\pm$ 1.49 [0–6]	0.88 $\pm$ 0.99 [0–4]
Analgesics and muscle relaxants				
Opioids analgesics	6 (7.23)	1 (1.20)	5 (6.02)	1 (1.20)
Non-opioids analgesics and antipyretics	41 (49.40)	3 (3.61)	38 (45.78)	26 (31.33)
Systemic anti-inflammatory drugs non steroids	12 (14.46)	3 (3.61)	9 (10.80)	2 (2.41)
Muscle relaxants	1 (1.20)	0	1 (1.20)	0
Antimigraine preparations	1 (1.20)	0	1 (1.20)	0
Cardiovascular system				
Statins	18 (21.69)	18 (21.69)	0	0
Antihypertensives ^a	16 (19.28)	16 (19.28)	0	0
Psychotropic drugs				
Antipsychotics	0	0	0	0
Hypnotics and sedatives	17 (20.48)	14 (16.87)	3 (3.61)	2 (2.41)
Anxiolytics	9 (10.80)	9 (10.80)	0	0
Antidepressants	12 (14.46)	12 (14.46)	0	0
Psychostimulants	0	0	0	0
Vitamin and mineral supplements				
Vitamins	19 (22.89)	10 (12.05)	10 (12.05)	12 (14.46)
Mineral supplements	11 (13.25)	8 (9.64)	5 (6.02)	6 (7.23)
Alimentary tract				
Proton pump inhibitors	12 (14.46)	12 (14.46)	0	0
Others (drugs for functional gastrointestinal troubles and constipation, antiemetics, antidiarrhoeals)	13 (15.66)	4 (4.82)	9 (10.84)	6 (7.23)
Others				
Anti-infectives for systemic use	25 (30.12)	4 (4.82)	22 (26.51)	0
Respiratory system	17 (20.48)	5 (6.02)	12 (14.46)	5 (6.02)
Blood and blood forming organs	15 (18.07)	15 (18.07)	0	0
Systemic hormonal preparations (excluding sex hormones and insulins)	15 (18.07)	11 (13.25)	4 (4.82)	0
Genitourinary system and sex hormones	14 (16.87)	11 (13.25)	4 (4.82)	0
Dermatologicals	10 (12.05)	5 (6.02)	5 (6.02)	5 (6.02)
Antidiabetic drugs	6 (7.23)	6 (7.23)	0	0
Drugs for osteoporosis	5 (6.02)	5 (6.02)	0	0
Sensory organs	5 (6.02)	3 (3.61)	3 (3.61)	3 (3.61)

SD: standard deviation.

^a Antihypertensives: diuretics. Beta-blocking agents. Calcium channel blockers. Agents acting on the renin-angiotensin system with the indication of hypertension.

Table 3 Patient reporting of self-medication.

Symptoms	Patients (n, %)	Drugs and other products used (n)
All symptoms included	47 (56.63)	Analgesics and antipyretics (27), vitamins (12), phytotherapy (7), magnesium (6), drugs for alimentary tract disorders (6), food supplements (8), drugs for respiratory system (5), homeopathy (8), non steroid anti-inflammatory for systemic (1) and local (2) use, anxiolytics (2), vasoprotectives (1), emollient ointment (1), antibiotic ointment (1), eye drops (1), aromatherapy (1)
Pain (including headache, muscle pain, joint pain, back pain)	26 (31.33)	Analgesics (e.g. 22 paracetamol and 1 opioid), non-steroidal anti-inflammatory drugs (3), homeopathy (1)
Digestive disorders (including digestion and constipation)	9 (10.84)	Drugs for functional gastrointestinal disorders and antinauseants (6), phytotherapy (2), food supplements (2)
Colds and others (including allergy, sore throat, cough)	9 (10.84)	Antipyretics (3), cough suppressants (2) antihistamines (2), nasal decongestant (2), adrenergic inhalant (1), throat preparation (1), homeopathy (1)
Fatigue	8 (9.64)	Vitamins (7), magnesium (1)
Stress, anxiety and sleep disorders	8 (9.64)	Magnesium (3), phytotherapy (3), homeopathy (3), anxiolytic (2), food supplements (1)
To boost immunity	5 (6.02)	Vitamins (2), food supplements (3), aromatherapy (1)
Others (including alopecia, bone modeling, skin and phanera, well-being, blood circulation, cramps, ecchymosis, liver function, cutaneous infection, dry skin, dry eyes, appetite suppressant, "to try" (not specified)	15 (18.07)	Vitamins (2), magnesium (2), phytotherapy (1), food supplements (4); vasoprotective flavonoid (1), eye drops (2), homeopathy (4), antibiotic ointment (1), emollient ointment (1), cutting hunger (1), not specified (1)

Continuous psychotropic drugs were taken by 24 patients (28.9%), and 3 other patients (3.6%) took sedatives and hypnotics occasionally. Psychotropic drugs were prescribed, except for 2 patients (2.4%), who took hypnotics and sedatives in self-medication and occasional use.

One third of patients ($n=26$) consumed at least 1 anti-infective for systemic use in a context of occasional therapy for pulmonary (10/26; 38.5%) or urinary (6/26; 23.1%) infections, and ear, nose, and throat infections (3/26; 11.5%). One survivor received polyvalent intravenous immunoglobulins. Four survivors received continuous active anti-viral therapy in a context of HIV ($n=2$), hepatitis C ($n=1$), or herpes virus ($n=1$) infection.

Overall, 24% of patients took at least one metabolism and digestive tract therapy. For 12 survivors (14.5%), these consisted of antacids used in peptic ulcer and gastro-oesophageal reflux disease, while 13 survivors (15.7%) had recourse to drugs for functional gastro-intestinal disorders and alimentary tract troubles (i.e. antiemetics, antidiarrheals, or drugs for constipation).

Self-medication was seen in 48 lymphoma survivors (57.83%) and mainly consisted of drugs classified as analgesics and antipyretics ($n=27$), drugs for alimentary tract disorders ($n=6$), drugs for the respiratory system ($n=5$), non-steroid anti-inflammatory for systemic ($n=2$) and local ($n=1$) use, anxiolytics ($n=2$), vasoprotectives ($n=1$), emollient ointment ($n=1$), antibiotic ointment ($n=1$), and eye drops ($n=2$). Patients also turned to vitamins ($n=12$),

homeopathy ($n=9$), food supplements ($n=8$), phytotherapy ($n=7$), and magnesium ($n=6$).

Table 3 presents symptoms which drove self-medication. Most symptoms consisted of pain, digestive disorders, colds, fatigue, stress and anxiety, and sleep disorders.

As depicted in Table 4, we found that the percentage of lymphoma survivors taking at least one drug was higher than the general population both in overall drug use (French study) and in prescription drug use (US NHANES). Moreover, Table 4 shows that the percentage of lymphoma survivor patients taking more than 5 drugs was similar to that of US NHANES. Psychotropics were the most affected (5-fold increase in comparison with the French control population).

Our study also aimed to determine the factors associated with overall drug consumption. As depicted in Table 5. From the whole sample, we had complete data for the main variables for 67 patients (81%). We found that gender (female) and residence area (urban) were independent risk factors for overall drug consumption as determined by multivariate analysis. As expected, comorbidities were associated with high drug consumption. Based on the high consumption of psychotropic drugs (see above), we evaluated factors associated with the consumption of this class (Table 6). As expected, anxiety and depression disorders were associated with psychotropic drug consumption. More intriguingly, we found that the presence of at least one comorbidity was associated with psychotropic drug consumption.

Table 4 Drug use in lymphoma survivors in terms of overall drug use (prescription and self-medication) compared to the French workers survey and in terms of prescribed drug use compared to the US NHANES general population.

	Overall drug use (prescription and self-medication)		Prescription drug use	
	Lymphoma survivors	French study in workers [13]	Lymphoma survivors	NHANES US survey [14]
Population				
Number	83	2213	83	5558
Age	57.3 ± 14.3	39.3 ± 10.0	57.3 ± 14.3	20–39 (35.2)
years ± SD or age class (%)				40–64 (42.3)
				≥ 65 (22.5)
Survey	Last 3 months	Last week	Last 3 months	Last 30 days
Drug consumption (percentage of patients taking the drug at least once)				
Any drug	91.6	40.7	85.5	59.0
> 5 drugs	21.7	—	15.7	15.0
Analgesics	62.6	9.6	22.9	11.0
Cardiotropic	39.8	8.4	39.8	—
Antihypertensive agents	19.3	—	19.3	27.0
Antihyperlipidaemic agents	21.7	—	21.7	18.0
Psychotropics	32.5	6.1	31.3	—
Antidepressants	14.5	—	14.5	13.0
Anxiolytics, sedatives, hypnotics	26.5	—	25.3	6.1
Anti-infective agents	30.1	1.4	30.1	4.2
Proton-pump inhibitors	13.3	—	13.2	7.8
Antidiabetic agents	7.3	—	7.3	8.2
Bronchodilators	6.0	—	4.8	5.2
Antithrombotic agents	16.9	—	16.9	4.0
Nasal preparations	2.4	—	2.4	2.5

NHANES: national health and nutrition examination survey; SD: standard deviation.

Discussion

This observational study described drug consumption during the early trajectory of lymphoma survivorship in a cohort of 83 patients. The study showed higher drug consumption in lymphoma survivors compared to the general population. The increase in drug consumption mainly concerned analgesics, anti-inflammatory drugs and psychotropics. The presence of comorbidity, urban residence and female gender were associated with overall drug consumption. Moreover, half of survivors required at least one self-medication in a context of pain, digestive disorders, colds, fatigue, stress, anxiety and sleep disorders. Finally, only seven survivors (8.4%) reported no use of any medication. Moreover, this study showed higher drug consumption in lymphoma survivors during the second year of remission for non-opioid analgesics and antipyretics, vitamins, and drugs for the respiratory system.

In lymphoma survivors, the rate of drug consumption (91.6%) was higher than in the general population: a 40.7% rate was reported for overall drug consumption (prescription and self-medication) in a survey conducted in 2006 on 2213 healthy French workers during a professional medical visit [13], and a 59.0% rate was reported for prescribed drugs

in the 5558 participants of the NHANES conducted in the USA in 2011–2012 [14]. However, we have to consider obvious selection bias such as age, as our patients were older than the control groups. Despite this limitation, it appears that the increase in drug consumption in lymphoma survivors is essentially due to self-medication and prescribed psychotropic drugs. This study shows that drug consumption (all classes of drugs taken together) is higher in women. The influence of gender on drug consumption has also been described in the general population [13].

As far as prescribed drugs are concerned, we noted an increase in consumption of analgesics, anti-infectious therapies and proton pump inhibitors in lymphoma survivors. This observation was expected based on our previous study, describing lymphoma survivorship in a cohort of 115 patients [3]. Indeed, in the latter study we reported a high prevalence of arthralgia (in more than 6 lymphoma survivors out of 10), infections (pulmonary in 33% of survivors, ear nose and throat in 20%, and urinary in 11.3%), and ulcer and gastritis symptoms (17.4%) [3]. Among the drugs prescribed during lymphoma survivorship, the wide use of proton pump inhibitors may have serious implications due to drug-drug interactions [15], digestive manifestations, pneumonia, and bone fracture [16–18].

Table 5 Factors associated with the total number of consumed drugs – bivariate and multivariate linear regression (crude and adjusted regression coefficients (β) [95% CI]).

	Bivariate analyses			Multivariate analyses		
	β	[95% CI]	<i>P</i>	Adj. β	[95% CI]	<i>P</i>
Sex						
Women	1			1		
Men	−1.4	[−2.7; −0.2]	0.026	−1.4	[−2.6; −0.3]	0.016
Age						
Less than 62 y	1			1		
More than 62 y	0.6	[−0.7; 1.9]	0.353	−2.0	[−4.0; 0.1]	0.061
Occupation status						
Inactive or retired	1			1		
Active	−1.2	[−2.5; 0.2]	0.084	−1.8	[−3.9; 0.3]	0.086
Educational level						
≤ high school degree	1					
> high school degree	0.5	[−0.8; 1.9]	0.406			
Residence area ^a						
Rural	1			1		
Urban	1.9	[0.5; 3.2]	0.009	2.2	[0.9; 3.4]	0.001
Intermediate	−0.2	[−2.2; 1.9]	0.877	−0.2	[−2.1; 1.6]	0.812
Matrimonial status						
Alone	1					
Not alone	−0.8	[−3.0; 1.4]	0.473			
Stage						
I–II	1					
III–IV	0.3	[−1.2; 1.9]	0.671			
Initial prognostic						
Low risk	1					
High risk	0.5	[−0.9; 1.9]	0.458			
Time since treatment completion						
≤ 1 year	1			1		
> 1 year	0.9	[−0.4; 2.3]	0.170	0.3	[−0.8; 1.5]	0.564
Comorbidities						
None	1			1		
At least one	2.4	[1.1; 3.6]	0.000	2.4	[1.1; 3.7]	0.000
Anxiety/depression (HAD scale)						
Low risk (≤ 8)	1			1		
High risk (> 8)	1.1	[−0.3; 2.5]	0.128	1.2	[−0.1; 2.5]	0.062

Results obtained using linear regression models. The bivariate analyses dealt with patients with non-missing data for the tested variable (see Table 1 for sample size) – For the multivariate model it represents 76 patients. CI: confidence interval, HAD: hospital anxiety and depression.

^a Residence area: overall *P*-value = 0.012.

More than 30% of survivors reported vitamin and mineral supplement consumption. We investigated the causes of self-medication and prescription. Patients declared: fighting against fatigue, preventing stress and anxiety, and reinforcing natural defences.

Psychotropic drug consumption appears as a major concern. Previous studies have widely documented the use of psychotropic drugs in all phases of cancer patient trajectories including cancer survivorship [19–21].

However, the extent of psychotropic drug use in lymphoma survivors remained largely unknown. This is surprising, since these patients present a high rate of anxiety-depressive symptoms and sleep disturbances as we and others have described [3,22–24]. We now show that one

third of lymphoma survivor patients received psychotropic treatment, and this rate is even higher in patients with comorbidities. This rate of drug consumption is higher than in the French general population (19.2%) [21,25]. These drugs are more frequently prescribed by a general practitioner and less often by an oncologist (data not shown). In this study, we did not investigate possible misuse of psychotropic drugs. Indeed, we have recently described that in a significant portion of patients, treatment with psychotropic drugs administered during the active phase of chemotherapy was inappropriately prolonged [21]. Although, this was noted in a different clinical setting, it is quite possible that such misuse could also occur during survivorship. In this survey, we found that the most

Table 6 Factors associated with the consumption of psychotropic drugs (bivariate (OR [95% CI]) and multivariate (ORa [95% CI]) analyses).

	Bivariate analyses			Multivariate analyses		
	OR	[95% CI]	P	ORa	[95% CI]	P
Sex						
Women	1			1		
Men	0.4	[0.1; 0.9]	0.046	0.4	[0.1; 1.2]	0.103
Age						
Less than 62 y	1			1		
More than 62 y	0.7	[0.3; 1.9]	0.512	0.5	[0.1; 1.5]	0.206
Occupation						
Inactive or retired	1					
Active	1.4	[0.6; 3.8]	0.455			
Educational level						
≤ high school degree	1					
> high school degree	1.3	[0.5; 3.2]	0.626			
Residence area ^a						
Rural	1					
Urban	1.0	[0.4; 2.8]	1.000			
Intermediate	0.9	[0.2; 4.1]	0.888			
Matrimonial status						
Alone	1					
Not alone	0.8	[0.2; 3.5]	0.725			
Stage						
I–II	1					
III–IV	0.9	[0.3; 2.8]	0.867			
Initial prognostic						
Low risk	1					
High risk	1.0	[0.4; 2.7]	0.956			
Delay from treatment completion						
≤ 1 year	1					
> 1 year	0.9	[0.4; 2.5]	0.967			
Comorbidities						
None	1			1		
At least one	2.4	[0.9; 6.3]	0.082	4.4	[1.3; 14.7]	0.018
Anxiety/depression (HAD scale)						
Low risk (≤ 8)	1			1		
High risk (> 8)	2.9	[1.1; 7.9]	0.033	3.3	[1.1; 10.3]	0.041

OR and ORa respectively odds ratio and adjusted odds ratios – results obtained using logistic regression models. The bivariate analyses dealt with patients with non-missing data for the tested variable (see Table 1 for sample size) – For the multivariate model it represents 81 patients.

^a Residence area: overall *P*-value = 0.989.

frequent psychotropic drugs were hypnotics and sedatives (20.5%), followed by antidepressants (14.5%), then anxiolytics (10.8%). Our patients reported no use of antipsychotics. These results differed from Braun's study, which showed that cancer survivors were treated with selective psychotropic drugs according to the following classification: antidepressants (19.6%), followed by hypnotics and sedatives (9.9%), anxiolytics (8.7%), and antipsychotics (0.3%) [26]. It is possible that the higher consumption of hypnotics and sedatives we observed in our study was related to patient selection because Braun's study dealt with all types of cancer.

The major limitation of this study is the modest sample size. However, most of the results are consistent with the literature and give an overview of lymphoma survivors' drug consumption. This study did not investigate the adverse effects or health-economic impact of non-cancer drugs. We are currently addressing these important questions using pharmacoepidemiology approaches. Indeed, it has already been described that cancer survivorship is extremely costly, especially in elderly patients, even if drugs represent a small fraction of healthcare expenses [2]. As regards lymphoma survivorship specifically, these issues remain to be investigated.

Ethical statement

The study was approved by the ethical committee of the Toulouse University Hospital and all participants gave their written informed consent.

Contributor roles

Conceptualization: Maryse Lapeyre-Mestre, Guy Laurent, Catherine Rioufol, Fabien Despas.

Data curation: Catherine Rioufol, Pauline Jeanneau, Gisèle Compaci.

Formal analysis: Catherine Rioufol, Sébastien Lamy, Cyrille Delpierre, Cécile conte.

Funding acquisition: Guy Laurent.

Methodology: Maryse Lapeyre-Mestre, Guy Laurent, Catherine Rioufol, Fabien Despas, Cyrille Delpierre.

Resources: Maryse Lapeyre-Mestre, Fabien Despas, Guy Laurent.

Software: Catherine Rioufol, Sébastien Lamy, Cyrille Delpierre, Cécile conte.

Supervision: Maryse Lapeyre-Mestre, Fabien Despas, Guy Laurent.

Validation: All authors.

Writing – original draft: Catherine Rioufol.

Writing – review & editing: All authors.

Acknowledgments

This work received support from the Foundation of France, the Association for Research on Cancer (ARC) and from the National Research Agency (Agence Nationale de la Recherche (ANR)) for the Binvestissement d'avenir (Binvestissement in the Future) (ANR-11-PHUC-001).

Disclosure of interest

The authors declare that they have no competing interest.

References

- [1] Khan NF, Ward AM, Watson E, Rose PW. Consulting and prescribing behaviour for anxiety and depression in long-term survivors of cancer in the UK. *Eur J Cancer* 2010;46(18):3339–44.
- [2] Heins M, Schellevis F, Rijken M, van der Hoek L, Korevaar J. Determinants of increased primary health care use in cancer survivors. *J Clin Oncol* 2012;30(33):4155–60.
- [3] Compaci G, Rueter M, Lamy S, Oberic L, Recher C, Lapeyre-Mestre M, et al. Ambulatory medical assistance-after cancer (AMA-AC): a model for an early trajectory survivorship survey of lymphoma patients treated with anthracycline-based chemotherapy. *BMC Cancer* 2015;15:781.
- [4] Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25(5):579–86.
- [5] WHOCC - ATC/DDD Index; 2016 <http://www.whocc.no/atc-ddd-index/> [accessed 8 november 2017].
- [6] Montamat SC, Cusack B. Overcoming problems with polypharmacy and drug misuse in the elderly. *Clin Geriatr Med* 1992;8(1):143–58.
- [7] Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother* 2007;5(4):345–51.
- [8] Razavi D, Delvaux N, Farvacques C, Robaye E. Validation de la version française du HADS dans une population de patients cancéreux hospitalisés. *Rev Psychol Appliquee* 1989;39(4):295–307.
- [9] Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67(6):361–70.
- [10] Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* 2007;109(5):1857–61.
- [11] Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004;104(5):1258–65.
- [12] Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International prognostic factors project on advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1998;339(21):1506–14.
- [13] Boeuf-Cazou O, Lapeyre-Mestre M, Niezborska M, Montastruc JL. Evolution of drug consumption in a sample of French workers since 1986: the 'Drugs and Work' study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009;18(4):335–43.
- [14] Kantor ED, Rehm CD, Haas JS, Chan AT, Giovannucci EL. Trends in prescription drug use among adults in the United States from 1999–2012. *JAMA* 2015;314(17):1818–31.
- [15] Yucel E, Sancar M, Yucel A, Okuyan B. Adverse drug reactions due to drug-drug interactions with proton pump inhibitors: assessment of systematic reviews with AMSTAR method. *Expert Opin Drug Saf* 2016;15(2):223–36.
- [16] Kim JW, Lee KL, Jeong JB, Kim BG, Shin S, Kim JS, et al. Proton pump inhibitors as a risk factor for recurrence of Clostridium-difficile-associated diarrhea. *World J Gastroenterol* 2010;16(28):3573–7.
- [17] Dublin S, Walker RL, Jackson ML, Nelson JC, Weiss NS, Jackson LA. Use of proton pump inhibitors and H2 blockers and risk of pneumonia in older adults: a population-based case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010;19(8):792–802.
- [18] Corley DA, Kubo A, Zhao W, Quesenberry C. Proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists are associated with hip fractures among at-risk patients. *Gastroenterology* 2010;139(1):93–101.
- [19] Desplenter F, Bond C, Watson M, Burton C, Murchie P, Lee A, et al. Incidence and drug treatment of emotional distress after cancer diagnosis: a matched primary care case-control study. *Br J Cancer* 2012;107:1644–51.
- [20] Ng CG, Boks M, Smeets HM, Niek Z. Prescription patterns for psychotropic drugs in cancer patients; a large population study in the Netherlands. *Psychooncology* 2013;22:762–7.
- [21] Conte C, Rueter M, Laurent G, Bourrel R, Lapeyre-Mestre M, Despas F. Psychotropic drug initiation during the first diagnosis and the active treatment phase of B cell non-Hodgkin's lymphoma: a cohort study of the French national health insurance database. *Support Care Cancer* 2016;24(11):4791–9.
- [22] Smith SK, Zimmerman S, Williams CS, Preisser JS, Clipp EC. Post-traumatic stress outcomes in non-Hodgkin's lymphoma survivors. *J Clin Oncol* 2008;26(6):934–41.
- [23] Singer S, Das-Munshi J, Brähler E. Prevalence of mental health conditions in cancer patients in acute care—a meta-analysis. *Ann Oncol* 2010;21(5):925–30.
- [24] Mitchell AJ, Chan M, Bhatti H, Halton M, Grassi L, Johansen C, et al. Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care

- settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies. *Lancet Oncol* 2011;12(2):160–74.
- [25] Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, et al. Psychotropic drug utilization in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2004;420:55–64.
- [26] Braun IM, Rao SR, Meyer FL, Fedele G. Patterns of psychiatric medication use among nationally representative long-term cancer survivors and controls. *Cancer* 2015;121(1):132–8.

Annexes 4: Diagnosis ICD-10 code, ATC codes and CCAM acts used for the Charlson comorbidity index

Annexe 4 : Diagnosis ICD-10 code, ATC codes and CCAM acts used for the Charlson comorbidity index

		ICD-10 code	Drugs reimbursment	Medical acts reimbursment
Charlson comorbidity index				
Myocardial infarction		I21;I22;I252;I255		
Heart failure		I110;I130;I132;I50		
Peripheral vascular disease		I70;I71;I731;I738;I739;I771;I790;I792;K551;K558;K559;Z958;Z959		Peripheral stent placement
Cerebrovascular disease		G45;G46;H340;I60-I69		
Dementia		F00-F03;F051;G30;G311	At least 3 reimbursment indicated for Alzheimer's disease	
Chronic disease	lung	I278;I279;J40-J47;J60-J67;J684;J701;J703	At least 2 bronchodilatator reimbursment	
Connective tissue disease		M05;M06;M315;M32-M34;M351;M353;M360		
Ulcerative pathology		K25-K28		
Slight pathology	liver	B18;K700-K703;K709;K713;K715;K717;K73;K74;K760;K762-K764;K768;K769;Z944		At least 3 anti-diabetic drug reimbursment
Diabetes with no complications		E100;E101;E106; E108- E111; E116; E118- E121; E126; E128-E131; E136; E138- E141; E146; E148; E149		
Hemiplegia		G041;G114;G801-G802;G81;G82;G830;G831-G834;G839		
Moderate to severe disease	renal	I120;I131.N032-N037;N052-N057;N18;N19;N250;Z490-Z492;Z940;Z992	Dialysis session	
Diabetes with complications ¹		E102-E105;E107;E112-E115;E117;E122-E125;E127;E132-E135;E137;E142-E145;E147	Laser surgery for diabetic retinopathy	
Cancer		C00-C26;C30-C34;C37-C41;C43;C45-C58;C60-C76;C81;C84;C88;C90-C97		
Moderate to severe disease	or liver	I850;I859;I864;I982;K704;K711;K721;K729;K765-K767		
Metastatic disease		C77-C80		
HIV-AIDS		B20-B22;B24;Z21		

¹Definition of diabetes with complications has been completed by diabetes with at least one of following co-morbidities: Myocardial infarction, Moderate to severe renal disease and cerebrovascular disease

