



**HAL**  
open science

# Développement et validation de filtres de recherche visant à identifier les études d'interruption d'un traitement médicamenteux dans Medline et Embase

Thomas Morel

## ► To cite this version:

Thomas Morel. Développement et validation de filtres de recherche visant à identifier les études d'interruption d'un traitement médicamenteux dans Medline et Embase. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03903200

**HAL Id: dumas-03903200**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03903200>**

Submitted on 16 Dec 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

#### IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

---

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

**NANTES UNIVERSITÉ**

---

**FACULTÉ DE MEDECINE**

---

Année 2022

N°

**THESE**

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

(DES de MÉDECINE GÉNÉRALE)

par

**Thomas MOREL**

---

Présentée et soutenue publiquement le 11 octobre 2022

---

**DÉVELOPPEMENT ET VALIDATION DE FILTRES DE RECHERCHE VISANT À  
IDENTIFIER LES ÉTUDES D'INTERRUPTION D'UN TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX  
DANS MEDLINE ET EMBASE**

---

Président :	Monsieur le Professeur Cédric Rat
Directeur de thèse :	Monsieur le Professeur Jean-Pascal Fournier
Membres du jury :	Monsieur le Docteur Jean-Benoit Hardouin Monsieur le Docteur Brice Leclère

## Remerciements

**Monsieur le Professeur Cédric Rat**, vous me faites l'honneur de présider ce jury et de juger ce travail, mais également de me faire confiance pour les prochaines années. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude sincère et enthousiaste.

**Monsieur le Docteur Jean-Benoit Hardouin**, vous me faites l'honneur d'accepter de siéger dans ce jury, veuillez trouver ici mes sincères remerciements pour avoir pris le temps de lire et d'évaluer cette thèse.

**Monsieur le Docteur Brice Leclère**, vous me faites l'honneur d'accepter de siéger dans ce jury, veuillez trouver ici mes sincères remerciements pour avoir pris le temps de lire et d'évaluer cette thèse.

**Monsieur le Professeur Jean-Pascal Fournier**, pour m'avoir fait confiance du Master 2 jusqu'à la thèse, en passant par le SASPAS, pour m'avoir soutenu et encouragé tout au long de ces travaux, pour me montrer toutes les perspectives que la recherche en Médecine Générale peut offrir, et pour ta disponibilité constante, reçois ici mes remerciements et ma gratitude. J'espère être à la hauteur des connaissances et des compétences que tu continues encore à me transmettre.

**À tous les enseignants du Département de Médecine Générale de Nantes**, merci pour votre accueil enthousiaste, vos enseignements précis, votre bienveillance constante au service des étudiants.

Merci tout particulièrement à **Jérôme** pour ton aide précieuse et à **Héloïse** pour m'avoir montré le chemin vers la recherche en Médecine Générale lors de mon entretien de première année.

**A Madame le Docteur Aleth Guillemin**, qui m'a accompagné lors de mes premiers pas de jeune généraliste et qui a su détecter l'étoffe d'un futur associé, merci pour ta confiance et tes encouragements constants.

**A Madame le Professeur Agnès Dechartres**, pour m'avoir initié à la rigueur de la recherche clinique, veuillez trouver ici ma gratitude respectueuse et mes remerciements sincères.

**A Monsieur le Docteur Flavien Robin**, cher parrain, merci de m'avoir montré la voie de la médecine dès le plus jeune âge et de m'avoir transmis les joies de l'exercice libéral. Merci enfin pour ton soutien et pour tes conseils précieux.

**À tous mes maîtres de stage** au cours de ces longues années, merci de m'avoir appris la rigueur et de m'avoir transmis l'amour du soin. Un merci particulier à **Thomas, Morgan** et **Jean-Pascal** qui encadrent actuellement mes derniers pas d'étudiant.

**A Hortense**, ma co-équipière, mon Amour, merci pour ton soutien constant même dans les moments de panique, pour ta détermination, ton efficacité et ton amour.

**A mes parents**, merci pour votre soutien sans faille, vos conseils et pour m'avoir transmis le goût du travail bien fait !

**A Paul et Clémentine**, mon frère et ma sœur, merci pour votre écoute, nos jeux d'enfants puis nos discussions d'adulte, et la confiance que nous avons construit tous les trois.

**A Marie, Laurène, Claire et tout particulièrement Sophie**, merci de m'avoir accueilli et soutenu toutes ces années.

**A Armand, Léa, Thomas, Sophie, Briec, Éléonore** et tous les autres ! Merci pour votre soutien, vos rires, vos conseils et votre présence !

**A tous mes co-internes** croisés lors de ces années, merci pour ces moments passés ensemble.

**A Arsène et Maxence**, mes petits garçons espiègles, merci d'être dans notre vie !

# Table des matières

## LISTE DES ILLUSTRATIONS ET TABLEAUX

## RÉSUMÉ

### 1. INTRODUCTION

1.1 Définitions

1.2 Lien entre interruption d'un médicament et déprescription

1.3 Place des filtres de recherche

1.4 Développement des filtres de recherche

1.5 Validation des performances des filtres de recherche

1.6 Intérêt d'un filtre de recherche dans le contexte de la déprescription et des études d'interruption d'un traitement médicamenteux

### 2. ARTICLE SCIENTIFIQUE

2.1 Abstract

2.2 Introduction

2.3 Methods

2.4 Results

2.5 Discussion

2.6 Conclusion

### 3. CONCLUSION

### 4. RÉFÉRENCES

### 5. ANNEXES

## **LISTE DES ILLUSTRATIONS**

**Figure 1.** Principes de la déprescription selon Woodward, traduite et adaptée de Coe *et al.* (1) (page 8)

**Figure 2.** Flowchart of the inclusion process (page 21)

## **LISTE DES TABLEAUX**

**Tableau 1.** Discontinuation search filter for Medline via PubMed (page 25)

**Tableau 2.** Discontinuation search filter for Embase via Embase.com (page 25)

**Tableau 3.** Relative recall of the discontinuation filters in the validation set (page 25)

**Tableau S1** Terms identified in Medline development set (page 35)

**Tableau S2** Terms identified in Embase development set (page 37)

## RÉSUMÉ

**Objectifs :** Développer et valider deux filtres de recherche pour Medline via Pubmed et Embase via Embase.com pour identifier les études d'interruption d'un traitement médicamenteux.

**Méthodes :** La méthode du rappel relatif a été utilisée. Un ensemble de revues systématiques ayant évaluées l'interruption d'un traitement médicamenteux a été rassemblé. Les études d'interruption d'un traitement médicamenteux identifiées par ces revues systématiques et indexées dans Medline et Embase ont été incluses dans l'ensemble de référence. Les termes d'intérêt ont été identifiés par analyse de fréquence dans un sous-ensemble de 50% de l'ensemble de référence. Les termes ont été assemblés en deux filtres de recherche selon un processus de maximisation du rappel relatif (objectif > 90%). Le rappel relatif des filtres a été validé sur un sous-ensemble de 50% de l'ensemble de référence.

**Résultats :** Nous avons identifié 15 revues systématiques et inclus 316 études pour Medline et 407 études pour Embase. L'analyse de fréquence des termes a permis d'identifier 68 termes pour Medline et 93 termes pour Embase. Un filtre de recherche développé pour Medline a inclus 8 termes et a validé un rappel relatif de 92% (IC 95% : 86-96). Un filtre de recherche développé pour Embase a inclus 9 termes et a validé un rappel relatif de 89% (IC 95% : 84-93).

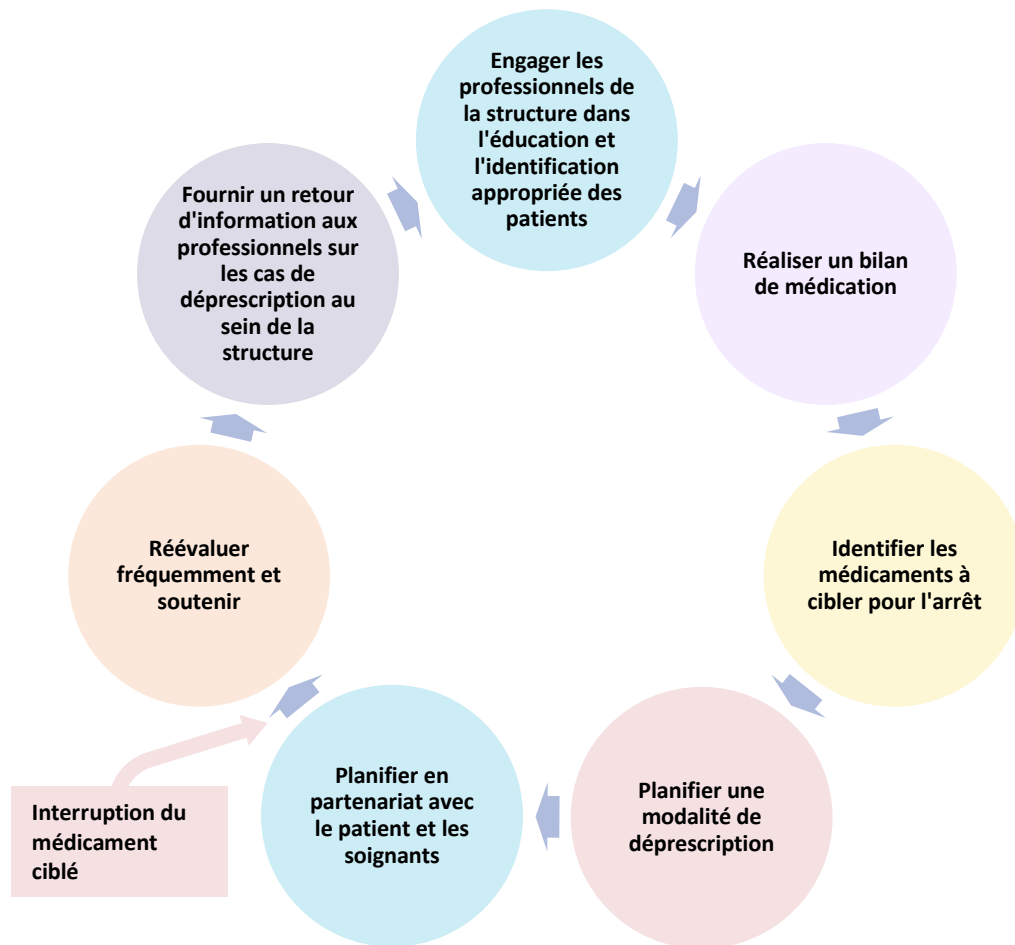
**Conclusion :** Ces deux filtres de recherche devraient être utilisés comme des filtres d'intervention au sein de stratégies de recherches de revues systématiques sur l'interruption de traitement médicamenteux. D'autres études seront nécessaires pour évaluer la précision de ces filtres et le gain d'exhaustivité grâce à leur utilisation lors de revues systématiques.



# 1- INTRODUCTION

## 1.1 Définitions

Les études d'interruption d'un traitement médicamenteux ont pour objectifs d'évaluer la sécurité et l'impact sanitaire de l'arrêt d'un médicament ou d'une classe thérapeutique dans une population donnée. La définition de l'intervention clinique évaluée dans ces études fait débat. En effet, la définition large « d'interruption d'un médicament » regroupe plusieurs concepts d'interventions cliniques. Certains concepts d'intervention consistent à arrêter brutalement un médicament dans une population cible, d'autres à diminuer progressivement la dose du médicament pour aboutir, quand cela est possible *in fine* à son arrêt, enfin d'autres concepts regroupent les interventions de déprescription. Les études d'interruption d'un traitement médicamenteux correspondent aux interventions où l'arrêt du médicament est entrepris chez tous les participants cibles de l'intervention (2). Ces études sont complémentaires des études de déprescription (2). La déprescription est «le processus de retrait d'un médicament inapproprié, supervisé par un professionnel de santé, dans l'objectif de réduire la polymédication et d'améliorer l'état de santé du patient » (3). Un médicament inapproprié est un médicament dont la balance bénéfice-risque est défavorable pour un patient donné. Dans la déprescription, l'arrêt du médicament représente seulement une des facettes du processus (Figure 1), alors que dans l'étude d'interruption d'un médicament, l'arrêt du médicament est la seule intervention étudiée (1).



**Figure 1.** Principes de la déprescription selon Woodward, traduite et adaptée de Coe *et al.* (1)

## 1.2 Lien entre interruption d'un médicament et déprescription

Il y a une continuité entre les notions de déprescription et d'interruption médicamenteuse. Les résultats des études d'interruption médicamenteuse sont nécessaires à la décision d'engager une action de déprescription (4). Les résultats de ces études permettent de déterminer l'équilibre entre les risques liés à l'arrêt du médicament et les bénéfices attendus. Les risques liés à l'arrêt d'un médicament comprennent à la fois les risques de récurrence de la maladie initialement traitée et les risques de symptômes liés au sevrage du médicament (4). Dans une revue systématique sur les freins et les leviers d'une intervention de déprescription dans un contexte de soin primaire, Doherty *et al.* (5) rapportent qu'informer le patient sur les risques et les bénéfices de l'arrêt d'un médicament faciliterait l'acceptation d'une intervention de déprescription. Le clinicien

qui souhaite engager une intervention de déprescription doit s'assurer d'une part que la balance bénéfice-risque de l'interruption du médicament est favorable chez son patient, et, d'autre part, que l'intervention complexe de déprescription qu'il va mettre en œuvre a une chance d'améliorer l'état de santé de son patient. Il doit pour cela identifier les données probantes sur les effets de son intervention dans la littérature scientifique.

### **1.3 Place des filtres de recherche**

Les revues systématiques de la littérature ont pour objectif de rassembler les données probantes présentes dans la littérature scientifique sur un sujet de recherche spécifique, afin de minimiser les biais qui peuvent être présents dans chaque étude unique (6). L'identification des données probantes de la littérature scientifique pour une revue systématique doit reposer notamment sur l'interrogation de plusieurs bases de données bibliographiques au moyen d'une équation de recherche rigoureusement construite. La collaboration Cochrane a émis des recommandations pour l'élaboration d'une équation de recherche (7). Une équation de recherche doit assembler, au moyen d'opérateurs booléens (OU, ET, NON), des termes relatifs à la population, l'intervention et le contexte de soins étudié, ainsi que de termes relatifs à la méthodologie employée pour mener les études cibles (essais contrôlés randomisés, études observationnelles, études d'évaluation des tests diagnostiques, *etc.*). Cette équation de recherche doit être élaborée en collaboration avec un spécialiste en science de l'information, en explorant les thésaurus adéquats ou en utilisant des filtres de recherche validés. Les filtres de recherche sont des outils développés spécifiquement pour identifier les études d'une méthodologie précise ou sur un sujet précis et dont les performances ont été validées et rapportées (8). Les performances évaluées sont la sensibilité, reflet de la capacité du filtre à identifier les études cibles dans la base de données, ainsi que la précision et la spécificité, reflets de la capacité du filtre à discriminer les études cibles des autres études indexées dans la base de données (9).

### **1.4 Développement des filtres de recherche**

Le développement d'un filtre de recherche se fait habituellement en deux étapes. La première étape a pour objectif d'identifier les termes d'intérêts se rapportant au sujet

étudié. Les termes d'intérêt peuvent être soit des termes présents dans les titres et/ou les résumés des études cibles, soit des mots-clés (termes MesH pour MEDLINE et termes Emtree pour Embase) issus de l'indexation des bases de données. La méthode de référence pour identifier ces termes consiste à faire appel à l'expérience d'un spécialiste en science de l'information et à la connaissance des chercheurs experts du sujet. L'exploration des thésaurus est utile dans cette situation pour identifier les mots-clés les plus fréquemment employés. Cette méthode est dite « subjective ». Une autre méthode possible passe par une analyse statistique descriptive de la fréquence des termes utilisés dans un échantillon d'études cibles, afin de sélectionner les termes les plus fréquemment employés dans le domaine cible (10). Cette méthode est dite « objective », bien que la sélection des termes d'intérêt reste souvent subjective. Cette méthode « objective » a l'avantage de permettre l'identification de termes qui auraient pu être ignorés par la méthode subjective, car non identifiés comme en lien avec le sujet cible du filtre ou alors jugés *a priori* trop rarement employés pour être utiles au sein du filtre.

La deuxième étape du développement a pour objectif d'assembler les termes sélectionnés avec des opérateurs booléens (OU, ET, NON). Il n'existe à notre connaissance pas de méthode de référence pour cette étape. L'utilisation des opérateurs booléens dépend de l'objectif de performance du filtre. Il est recommandé pour une revue systématique d'être le plus exhaustif possible dans l'identification des études cibles (7). De ce fait, l'assemblage des termes sélectionnés par l'opérateur OU est habituellement privilégié au sein d'un filtre dans le but de maximiser la sensibilité du filtre.

## **1.5 Validation des performances des filtres de recherche**

Les filtres de recherche sont validés à la manière des tests diagnostiques et leurs performances sont ainsi calculées à l'aide d'un tableau de contingence. La précision correspond à la valeur prédictive positive dans une étude diagnostique et est définie comme le rapport entre le nombre d'études cibles identifiées par le filtre et le nombre d'études identifiées au total (9). La sensibilité est définie comme le rapport entre le nombre d'études cibles retrouvées par le filtre et le nombre total d'études cibles présentes dans la base de données (9). Pour estimer la sensibilité, il faut donc pouvoir identifier l'ensemble des références cibles de la base de données, ce qui est rarement possible en condition expérimentale. Une approche possible est de constituer un échantillon

représentatif de la base de données par recherche manuelle d'un ensemble de références bibliographiques sur une période donnée. Cela permet d'estimer une sensibilité dans cet échantillon et d'extrapoler cette sensibilité à la base de données.

La méthode du rappel relatif est une méthode alternative d'estimation de la sensibilité d'un filtre de recherche. Le rappel relatif utilise une méthode d'échantillonnage différente qui nécessite d'utiliser les études primaires identifiées dans des revues systématiques sur le sujet d'intérêt. La méthode du rappel relatif repose sur le postulat que la recherche systématique des études cibles par plusieurs stratégies de recherche rigoureuses a permis d'identifier un échantillon significatif des études cibles présentes dans la base de données. Cet échantillon d'études cibles va donc servir de dénominateur lors du calcul du rappel relatif, le numérateur étant toujours le nombre d'études cibles identifiées par le filtre (9). L'avantage de cette méthode est qu'elle représente une charge de travail moins importante que la recherche manuelle dans un grand ensemble de références. En effet, les études cibles ont déjà été identifiées par les auteurs des revues systématiques sur le sujet. Une des limites du rappel relatif est une possible surestimation de la sensibilité si les auteurs des revues systématiques utilisées ont échoué à identifier certaines des études cibles (9). Certains auteurs suggèrent néanmoins que l'estimation de la sensibilité par le rappel relatif serait meilleure que la constitution d'un échantillon d'études par revue manuelle, quand la littérature sur le sujet cible est largement diffusée parmi les journaux indexés dans la base de données étudiée (11).

## **1.6 Intérêt d'un filtre de recherche dans le contexte de la déprescription et des études d'interruption d'un traitement médicamenteux**

Identifier les données probantes dans la littérature sur les interventions de déprescription comme sur les études d'interruption d'un traitement médicamenteux est aujourd'hui un défi. En effet, il n'existe pas de terminologie de référence pour désigner ces interventions, chaque auteur utilisant le terme qui lui paraît le plus adéquat (« withdrawal », « discontinuation », « cessation », « deprescribing »). Pour les études de déprescription, le descripteur MeSH « deprescriptions » n'existe que depuis 2016. Sa définition est peu précise, autorisant l'indexation à la fois d'études de déprescription et d'études d'interruption d'un traitement médicamenteux. Il n'existe pas à notre connaissance de descripteur MeSH spécifique des études d'interruption d'un traitement

médicamenteux. Dans ce contexte, des filtres de recherche développés spécifiquement pour identifier ces deux types d'études ont pour objectif d'augmenter l'exhaustivité des revues systématiques sur les interventions de déprescription et d'interruption d'un traitement médicamenteux.

L'équipe du Département de Médecine Générale de Nantes a développé en 2019 un filtre de recherche pour identifier les études sur la déprescription en utilisant la méthode du rappel relatif (12). Cette première étude a permis de mettre en évidence la difficulté d'échantillonnage des études sur la déprescription par la méthode du rappel relatif. L'absence d'utilisation d'une définition standardisée de la déprescription dans des revues systématiques incluses était responsable d'un biais d'échantillonnage. Ce premier travail de recherche a permis le développement et la publication en 2022 d'un nouveau filtre de recherche pour identifier les études sur la déprescription dans Medline et Embase (13), en utilisant la méthode de la revue manuelle de la littérature pour contourner la difficulté d'échantillonnage. Un échantillon de plus de 22 000 articles a été identifié par cette méthode, les termes d'intérêt ont été identifiés par la méthode « objective » et assemblés de manière à maximiser la sensibilité. Deux filtres avec une sensibilité respective de 92% (IC 95% 83-97) pour Medline et 91% (IC 95% 82-96) pour Embase ont été créés. Ce travail a été réalisé dans le cadre de mon stage d'application d'un Master 2 de Santé Publique (Sorbonne Université, Épidémiologie Clinique et Pharmaco-épidémiologie, promotion 2020-2021).

À notre connaissance, il n'existe à ce jour pas de filtre de recherche pour identifier les études d'interruption d'un traitement médicamenteux actuellement disponible dans la littérature.

L'objectif de cette étude est donc de développer et de valider un filtre de recherche pour Medline via PubMed et Embase via Embase.com afin d'identifier les études d'interruption d'un traitement médicamenteux, en utilisant la méthode du rappel relatif et en maximisant la sensibilité du filtre.

## 2- ARTICLE SCIENTIFIQUE

### Development and validation of search filters to retrieve discontinuation studies in Medline and Embase

Thomas Morel<sup>a</sup>, MSc, ORCID: 0000-0003-2141-1442

Jérôme Nguyen-Soenen<sup>a</sup>, MD, MSc, ORCID: 0000-0002-6023-8892

Wade Thompson<sup>b,c</sup>, PharmD, PhD, ORCID: 0000-0002-8268-4092

Jean-Pascal Fournier<sup>ad</sup>, MD, PhD, ORCID: 0000-0002-9971-0672

<sup>a</sup>Département de Médecine Générale, Université de Nantes, France

<sup>b</sup>Department of Anesthesiology, Pharmacology, and Therapeutics, Faculty of Medicine, University of British Columbia

<sup>c</sup>Research Unit of General Practice, University of Southern Denmark, Odense, Denmark

<sup>d</sup>Inserm-University of Tours-University of Nantes, UMR U1246 Sphere "Methods in Patient-Centered Outcomes and Health Research", Tours, France.

## 2.1 Abstract

**Background:** Discontinuation is an intervention aiming to explore the outcomes of stopping a medication. Identifying discontinuation studies in databases remains challenging due to undefined controlled vocabulary. Our aim was to develop and validate two search filters to retrieve discontinuation studies in Medline via PubMed and in Embase via Embase.com.

**Methods:** We use a convenient sample of discontinuation systematic reviews. We included primary discontinuation articles identified in these systematic reviews. We created a Medline reference set with articles indexed in Medline, and an Embase reference set with articles indexed in Embase. The reference sets were equally divided by randomization in development sets and validation sets. Free-text terms, MeSH terms and Emtree terms relevant for discontinuation were identified by term frequency analysis in development sets. Relevant terms were combined to develop two search filters. We aimed to maximize relative recalls in Medline via PubMed and Embase via Embase.com. The filters were validated against validation sets. Relative recalls were calculated with their 95% confidence intervals (95% CI).

**Results:** We identified 15 systematic reviews, and we included 316 primary articles for Medline and 407 primary articles for Embase. A total of 68 relevant terms were identified to develop the Medline search filter. A total of 93 relevant terms were identified to develop the Embase search filter. The Medline search filter combined 8 terms. The Embase search filter combined 9 terms. The relative recall was 92% (95% CI: 86-96) in Medline and 89% (95% CI: 84-93) in Embase.

**Conclusions:** These discontinuation search filters can be used in search strategies for systematic reviews that aimed to evaluate a discontinuation intervention. Further research is needed to estimate precision and specificity of the filters.

**Keywords:** treatment cessation; systematic review; methods; medical subject headings; sensitivity.



## 2.2 Introduction

Discontinuation is an intervention aiming to explore the safety and the health impact of stopping a medication for a selected population. However, medical cessation is still a topic of debate in the medical community today because the current encompasses several concepts such as withdrawal, de-escalation, discontinuation and may even include deprescribing. Gnjidic *et al.* proposed the following definition for discontinuation trials : discontinuation trials “are those where discontinuation is attempted in all participants in the intervention group” (2). Discontinuation studies are different and complementary from deprescribing studies. Deprescribing is a complex intervention which aim to reduce polypharmacy and to improve outcomes by identifying and, whenever it is possible, withdrawing inappropriate medication (3). The deprescribing intervention “aims to increase, but not require” discontinuation (2). The controlled vocabulary for discontinuation studies and deprescribing studies is recent and remains imprecisely defined. The MeSH term Deprescriptions was created in 2016 and there is no MeSH term dedicated to discontinuation studies. Consequently, this undefined controlled vocabulary makes screening discontinuation studies in the bibliographic databases challenging.

Performant search filters are needed to improve searches for systematic reviews. A performant search filter is one that uses relevant and specific vocabulary adapted to the targeted database. These filters maximize efficiency and ensure the exhaustiveness of the literature search. We recently developed and validated search filters to identify deprescribing studies (13). However, and to the best of our knowledge, there are no validated search filters for discontinuation available for researchers.

We aimed to develop two search filters to retrieve discontinuation studies in Medline via PubMed and Embase via Embase.com, and to validate their performances using relative recall.

## 2.3 Methods

### Study Design

We conducted a search filter development and validation study, that involved a four steps development process:

- 1) We identified a convenient sample of discontinuation systematic reviews. We included articles which were identified in these reviews. We then created a reference set of articles indexed in Medline and a reference set of articles indexed in Embase. Both reference sets were then randomly equally divided into development sets and validation sets.
- 2) We identified relevant free-text terms and controlled vocabulary related to discontinuation using term frequency analysis in the development set.
- 3) We developed discontinuation search filters for PubMed and Embase.com using identified terms. We sought to maximize relative recall in the development sets.
- 4) We validated the relative recall of each filter using the validation sets.

### Creation of the reference set

We created a convenient sample of discontinuation systematic reviews. Systematic reviews were identified from the Cochrane database and completed with references previously identified by the authors (TM, JNS, WT, JPF). Issues of *Cochrane database for systematic reviews* were screened by TM for the period 2018-2020. Systematic reviews were included if their authors assessed a discontinuation intervention. A discontinuation intervention was defined as the cessation of a long-term medication in all participants in a studied group. The discontinuation intervention could either be the studied or the control intervention. Long-term medications were defined by more than four weeks of use. Systematic reviews evaluating brief discontinuation surrounding an invasive procedure (surgery, coronary angiography, *etc.*) were excluded. The third author (WT) validate the final list of discontinuation systematic reviews.

We included the primary articles included or excluded in these systematic reviews in the Medline and Embase reference sets according to the following criteria:

- 1- Articles included in the systematic review, or excluded in the systematic review on the basis of methodological, setting, population or medication exclusion criteria,
- 2- Reporting data for a discontinuation intervention,
- 3- Indexed in Medline or in Embase.

Articles were included regardless of the type of reporting (original articles, reviews, editorials, commentaries, *etc.*), the study design, the study population, the nature of comparison intervention (when appropriate) or the outcome used. Articles were excluded if one could not confirm the presence of a discontinuation intervention.

Every title/abstract of these primary articles were screened by one author (TM) to confirm the presence of a discontinuation intervention. Full texts were assessed for all abstracts with insufficient details. Information highlighted by reviewers were assessed if we did not have access to full texts.

Medline and Embase reference sets were then equally divided by randomization in development sets and validation sets.

We calculated that 139 articles would be necessary in the validation set to validate a relative recall of 90% with a confidence interval of 95% (95% CI)  $\pm 5\%$  (14). A relative recall of 90% was considered acceptable to validate the filter.

### **Search terms identification**

We identified relevant search terms using term frequency analysis in each development set.

We analyzed the frequency of free-text terms, *i.e.* terms used by authors in titles and abstracts, and controlled vocabularies. We selected free-text terms and controlled vocabularies identified in 5% or more of the articles of the development sets for further analysis. Frequency analysis for free-text terms and Embase controlled vocabulary (Emtree terms) was performed using the Text Mining package in R software (version 4.0.3). Frequency analysis for Medline controlled vocabulary (MeSH terms) was performed using PubReminer website. PubReminer is an online tool that analyzes PubMed query to provide a list of frequency count of MeshTerms associated to this query (15).

One author (TM) reviewed all selected terms for relevance to discontinuation. Generic terms, population-related terms, setting-related terms, outcome-related terms, medication-related terms or methodological terms were excluded. A generic term was defined as a single word with a definition too broad to be related to discontinuation when used outside a phrase. Controlled vocabularies that were not related to the discontinuation concept were excluded. Free-text terms were analyzed with Antconc to identify truncation and terms co-occurrence relevant to discontinuation. Antconc is an open access software that allows corpus analysis and automated concordance analysis (16). We then analyzed frequency of these truncated terms and co-occurring terms in each development set. Finally, we analyzed frequency of use of each selected terms in each database.

### **Search filter development**

We developed search filters in PubMed and Embase.com using an incremental approach aiming at maximizing relative recall. We adapted an incremental approach described by Golder *et al.* (17). Relative recall differs from sensitivity by the nature of the denominator used to calculate it. The denominator to use to calculate the sensitivity would be the total number of discontinuation articles in all the database (9). Identifying every discontinuation article indexed in PubMed and Embase is theoretically possible but would require considerable time and human resources. To address this issue, we applied the relative recall method and used the discontinuation articles identified in systematic reviews as denominator, in order to give an estimate of the sensitivity by pooling results of multiple search strategies on the same topic. Thus, the relative recall is the proportion of articles retrieved among a set of primary articles identified in discontinuation systematic reviews.

We first selected free-text terms, truncated terms, combination of terms and controlled vocabulary that had a relative recall of 10% or more in the development set of each database. Unique free-text terms that retrieved more than 1,000,000 references in the database were only selected when they were combined with other terms. This choice was made to avoid a dramatic decrease of the precision due to relevant but poorly significant free-text terms when used alone. We then selected the terms with the highest relative recall, and we tested combinations with each of other terms. We calculated the

incremental increase of relative recall for each combination and selected the combination that achieved the higher relative recall. This process was repeated until no more increase of the relative recall could be achieved associating remaining terms. We then examined articles of the development sets that were not retrieved by the filter and extended the process to relevant terms that had a relative recall of 5 to 9.9% to improve relative recall if possible. If discontinuation articles were still not retrieved by the filter, we analyzed them using the Antconc software to identify supplemental relevant terms that had relative recall of less than 5% (16). We stopped developing the filter when relative recalls could not be improved anymore with these terms. At the end of the development process, we thus obtained one filter for each database (one for PubMed, one for Embase) with the highest relative recall possible in the development set.

### **Search filter validation**

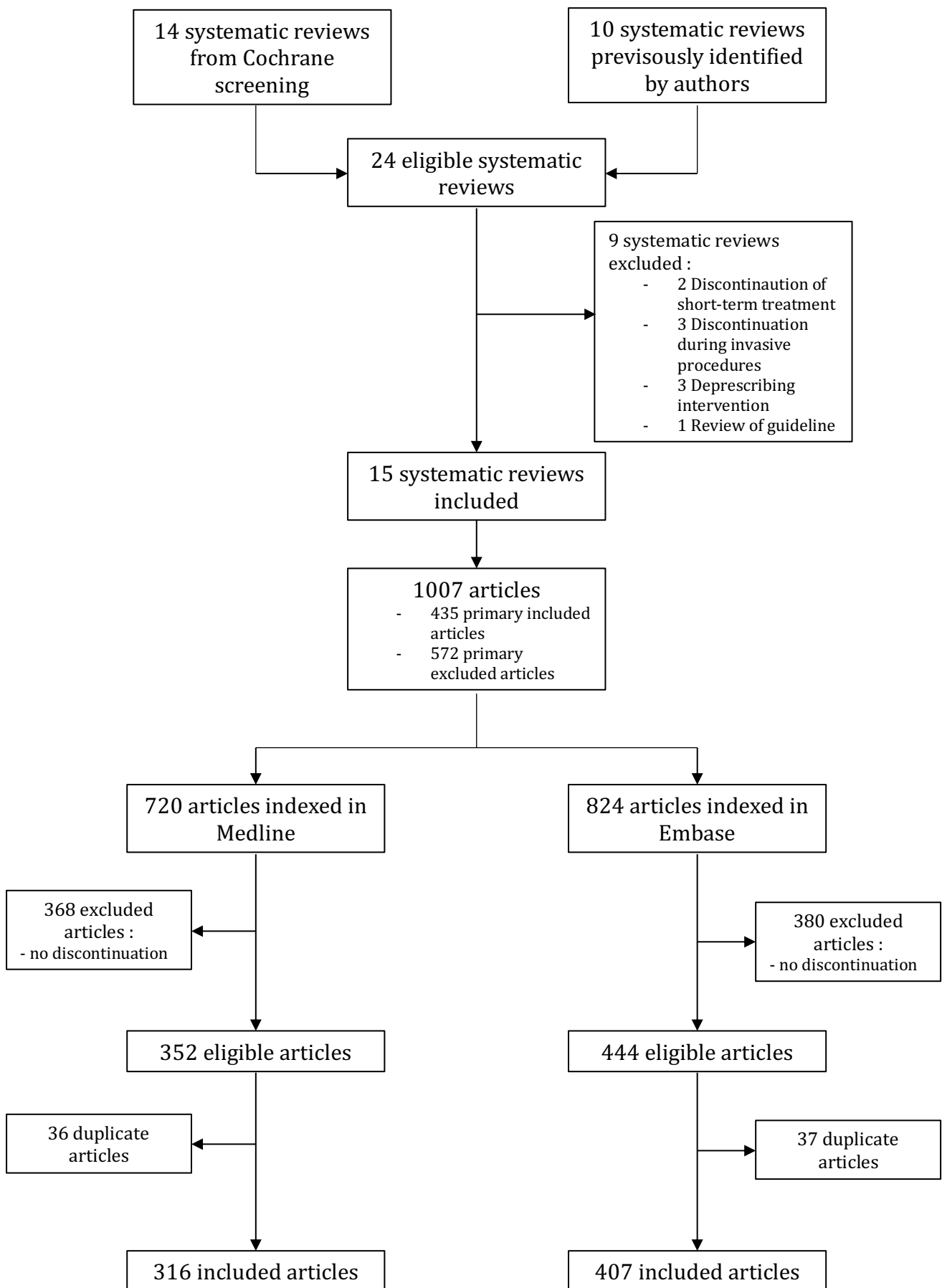
We queried each database with the corresponding filter and calculated the relative recall to identify discontinuation articles of the validation set. Relative recalls were expressed with their 95% CIs. We documented which discontinuation articles were missed in each reference set.

## 2.4 Results

### Creation of the reference set

Figure 2 shows the process of creation of the reference set. We identified 14 systematic reviews from the *Cochrane database for systematic reviews* for the period 2018-2022 and 10 systematic reviews from our personal bibliography, that were potentially eligible. We excluded 2 systematic reviews focused on short-term medication, 3 reviews that evaluated brief discontinuation during invasive procedure, 3 reviews that evaluated deprescribing interventions, and 1 review that evaluated guidelines. A total of 15 systematic reviews were finally included. Among these systematic reviews, four were focused on discontinuation of antipsychotic medications (18–21), two on biologic medications (22,23), one on urate-lowering medications (24), one on proton pump inhibitor (25), one on anti-epileptic medications (26), one on anti-hypertensive medications (27), one on anti-cholinergic medications (28), one on cholinesterase inhibitors (29), and three on various medications (30–32). These systematic reviews had included 435 primary articles and excluded primary 572 articles. Among those 1007 articles, 720 were indexed in Medline, 824 were indexed in Embase, and 172 were indexed neither in Medline nor in Embase. We identified 352 eligible articles for Medline and 444 eligible articles for Embase. After duplicates removal, we finally included 316 articles for the Medline reference set and 407 articles for the Embase reference set.

**Figure 2.** Flowchart of the inclusion process



## **Medline search filter development**

We randomly assigned 158 articles to the reference set and 158 articles to the validation set.

We identified 345 free-text terms used in 5% or more of articles. We included 12 free-text terms relevant to discontinuation for further analysis, and we excluded 337 free-text terms. Among excluded terms, 180 were generic terms, 31 were population-related terms, 6 were setting-related terms, 37 were outcome-related terms, 19 were medication-related terms and 64 were methodological terms. We also identified 56 truncated terms and phrases relevant to discontinuation using Antconc. Among these 68 relevant terms, 3 free-text terms retrieved more than 1,000,000 articles in Medline and were only used in phrases.

We identified 54 MeSH terms used in 5% or more articles. Among them, 3 MeSH terms were relevant to discontinuation and included. The 68 free-text terms, truncated terms, phrases and MeSH terms used to develop the filter are presented in Table S1.

The terms with the highest relative recall were “withdr\*” and “withdraw\*” (relative recall: 42%). We needed 87 tests to complete the incremental process. We created a search filter using a combination of 7 free-text terms, truncated terms and phrases and 1 MeSH terms (Table 1). The search filter retrieved 147 of the 158 articles of the development set (relative recall: 93%). We added the term “relapse” at the end of the development process since “relapse” increased relative recall by 5,7%.

We initially excluded “relapse” since it was related to an outcome. However, it remained strongly associated with included articles with a relative recall of 39%. Therefore, we decided to add it to the filter since its increase in relative recall was judged critical. The analysis of the 11 missed articles did not lead to the identification of any supplementary relevant terms.

## **Medline search filter validation**

The search filter developed for Medline retrieved 145 of 158 articles of the Medline validation set and 2,194,384 in Medline. The relative recall was 92% (95% CI: 86-96). Performances are presented in Table 3. Among the 13 articles that were missed by the filter, 11 were published before 2000, and 4 had an abstract available. We identified 5



free-text terms and phrases related to discontinuation (“stopping AND therapy”, “de-escalation”, “decreasing doses”, “interrupting AND medication”, and “removal AND drugs”). Using these terms in the search filter would retrieve 5 supplemental articles balanced by an increase of 48,441 articles retrieved in Medline.

### **Embase search filter development**

We randomly assigned 204 articles to the reference set and 203 articles to the validation set.

We identified 383 free-text terms used in 5% or more of articles. We included 13 free-text terms relevant to discontinuation for further analysis, and we excluded 375 free-text terms. Among excluded terms, 198 were generic terms, 32 were population-related terms, 4 were setting-related terms, 42 were outcome-related terms, 26 were medication-related terms, and 73 were methodological terms. We also identified 77 truncated terms and phrases relevant to discontinuation using Antconc. Among the 90 relevant terms, 3 free-text terms retrieved more than 1,000,000 articles in Embase and were only used in phrases.

We identified 72 Emtree terms used in 5% or more articles. Among them, 6 Emtree terms were relevant to discontinuation and included. The 93 free-text terms, truncated terms, phrases and MeSH terms used to develop the filter are presented in Table S2.

The term with the highest recall was “discontinue\*” (relative recall: 47%). We needed 86 tests to complete the incremental process. We created a search filter using a combination of 7 free-text terms, truncated terms and phrases and 2 Emtree terms (Table 2). The search filter retrieved 196 of the 204 articles of the development set (relative recall: 96%).

We added the phrases “dose\* NEAR/5 decreas\*” and “dose\* NEAR/5 taper\*” at the end of the development process since they increase the relative recall, though they were identified in less than 5% of articles. As we did with the Medline search filter, we added the term “relapse” since “relapse” increased relative recall by 3.4% and this increase was judged critical. This term was also strongly associated with included studies a relative recall of 50%. The analysis of the 8 missed articles did not lead to the identification of any supplementary relevant terms.

## **Embase search filter validation**

The search filter developed for Embase retrieved 181 of 203 articles of the Embase validation set and 1,684,888 articles in Embase. The relative recall was 89% (95% CI: 84-93). Performances are presented in Table 3. Among the 22 articles that were missed by the filter, 15 were published before 2000, and 9 had an abstract available. We identified 10 free-text terms and phrases relevant to discontinuation that would have increase the relative recall, including 3 terms that had not been identified during the term frequency analysis. The 7 other terms have not been used during the incremental process as they did not increase the relative recall. Using these terms in the search filter would retrieve 8 supplemental articles balanced by an increase of 43,941 articles retrieved in Embase.

**Table 1.** Discontinuation search filter for Medline via PubMed

---

"withdraw\*" [Title/Abstract] OR "maintenance" [Title/Abstract] OR "discontinu\*" [Title/Abstract] OR ("continu\*" [Title/Abstract] AND "treatment" [Title/Abstract]) OR ("treatment\*" [Title/Abstract] OR "dose\*" [Title/Abstract]) AND "reduc\*" [Title/Abstract]) OR "drug administration schedule" [MeSH Terms] OR "relapse" [Title/Abstract]

---

**Table 2.** Discontinuation search filter for Embase via Embase.com

---

discontinu\*:ab,ti OR maintenance:ab,ti OR withdraw\*:ab,ti OR 'drug withdrawal'/exp OR 'drug safety'/exp OR ((dose\* NEAR/5 (reduction OR decreas\* OR taper\*)):ab,ti) OR relapse:ab,ti

---

**Table 3.** Relative recall of the discontinuation filters in the validation set

<b>Search filters</b>	<b>Articles retrieved in the validation set (N)</b>	<b>Relative recall, % (95% CI)</b>	<b>Number of articles retrieved in the database<sup>a</sup></b>
<b>Medline filter</b>	145 (158)	92 (86-96)	2,195,237
<b>Embase filter</b>	161 (203)	89 (84-93)	1,685,211

95% CI : 95% Confidence Interval

<sup>a</sup> On September 13, 2022

## 2.5 Discussion

We have developed two filters that identify articles related to discontinuation intervention in Medline and Embase with a relative recall of 92% and 89% respectively. We used articles identified in systematic reviews focused on various research questions to develop and validate the filters. The systematic reviews identified to create the reference set provided an overview of the literature published so far on discontinuation. The scope of discontinuation literature can be considered as extensive as the number of existing long-term medications that could be theoretically discontinued. Hence discontinuation studies are preferentially targeted to specific populations that are more frequently treated with long-term medication. Elderly people are one of these populations, as they are exposed to polypharmacy (33). Patients with psychiatric disorders or chronic inflammatory diseases are frequently targeted as well. Though the search filters retrieved respectively 2,195,237 articles in Medline and 1,685,211 articles in Embase, terms related to these specific populations and/or to the studied medication should be combined with the filters to reduce the number of retrieved articles.

Discontinuation studies aim to answer the question of the safety and the benefit to discontinue a medication in a population. Sometimes the question can be reversed to explore if maintaining a long-term medication is less harmful than withdrawing it. This reverse question leads to a reverse intervention, where discontinuation of the medication is used as the control intervention. However, systematic reviews that explored outcomes of maintaining a long-term medication have also included discontinuation studies (19), as systematic reviews that explored discontinuation have included “continuation” studies (25). This could explain the high frequency of terms related to continuation of a medication. If excluding systematic reviews that evaluated “continuation” intervention, the risk would be to develop a filter with a narrower scope than that used in discontinuation systematic reviews. This exclusion would probably have led to an over-estimation of the relative recall. A sensitivity analysis that will exclude these “continuation” reviews should explore the weight of “continuation” terms in the filters performances.

Discontinuation studies are included in systematic reviews assessing the maintenance of long-term medication as they shared the same outcomes with “continuation” studies. The most frequent outcome terms that we have identified is “relapse”. This term had a relative

recall of 38% in Medline and almost 50% in Embase. Relapse refers to the recurrence of symptoms of the disease. The underlying hypothesis is that relapse is correlated to the presence or the absence of medication. This hypothesis makes relapse a relevant outcome both for “continuation” and discontinuation studies and explain the frequent use of “relapse” as free-text term in both reference set. Although we planned to exclude “relapse” as an outcome-related terms, we have use it because it critically increased relative recall. However, we chose to use “relapse” at the end of the incremental process to avoid the pitfall of missing less frequent relevant terms that would have been excluded because of lower incremental gain than “relapse”.

We used an incremental process when combining terms that has been previously described by Golder *et al.* to insure better reproductivity (17). However, this process aimed at maximizing relative recall but failed to combine to the filters some relevant terms that were later retrieved in missed articles. The articles retrieved by these terms were also retrieved by other relevant terms that have a higher incremental gain. That led to the inappropriate exclusion of these relevant terms because of too low incremental gain. To our knowledge there is currently no Gold Standard methods that describe the way to combine identified terms. Further research is needed to explore the most efficient method that would avoid that pitfall.

### **Limitations**

Our study has several limitations. First, due to limited resources, the reference set was created from a convenient sample of systematic reviews. While the selected systematic reviews captured a large scope of discontinuation studies, the non-systematic selection process led to lower reproductivity. Second, the primary articles were not screened in duplicate. Although inclusion and exclusion criteria were clearly defined, duplicate screening usually limits the potential of selection bias due to misinterpretation of unclear studies. These two limitations were related to limited human and time resources. Third, we selected “subjectively” relevant terms after frequency analysis. While frequency analysis allowed an objective process to determine the recall of each terms (34), the choice of relevant terms remained based on the investigators’ interpretation. Fourth, the study design did not allow an estimation of the filters precision and specificity. The number or articles retrieved in the databases was high, which probably reflects a low precision. However, the discontinuation filters are intended to be used as part of full

search strategy, alongside methodological, population and setting filters that would refine precision. A pragmatic study that would compare the performances of discontinuation search strategies using our filters to discontinuation search strategies using alternative filters would allow a better estimation of precision and specificity.

## **2.6 Conclusion**

We developed and validated two search filters to identify discontinuation studies in Medline via PubMed and Embase via Embase.com. We achieved a relative recall of 92% (95% CI: 86-96) and 89% (95% CI: 84-93) respectively. To our knowledge, these are the first discontinuation filters available for Medline and Embase. These filters have been developed to be used as intervention filters, as part of search strategies of systematic reviews that aim to evaluate a discontinuation intervention. Further research is needed to estimate the precision and specificity of these filters.

### 3- CONCLUSION

Cette étude a permis de développer et de valider deux filtres de recherche pour identifier les études d'interruption d'un traitement médicamenteux dans Medline et Embase. À notre connaissance, il s'agit des premiers filtres de recherche développés sur ce sujet. Ces filtres ont été développés en utilisant la méthode du rappel relatif et en identifiant les termes d'intérêt par analyse de fréquence d'apparition des termes dans un ensemble de développement. Les filtres développés ont assemblé respectivement 8 et 9 termes pour Medline et Embase. L'utilisation d'un ensemble de validation indépendant de celui ayant permis d'identifier les termes d'intérêt a permis de valider un rappel relatif de 92% (IC 95% : 86-96) et 89% (IC 95% : 84-93) respectivement pour Medline et Embase.

La méthode utilisée n'a pas permis d'estimer la précision et la spécificité des filtres de recherche. Bien que le nombre de références identifiées dans Medline et Embase soit élevé, ces filtres n'ont pas vocation à être utilisés seuls. Ils devraient être utilisés comme filtre d'intervention au sein de stratégies de recherche complètes pour des revues systématiques de la littérature sur des questions de recherches relatives à l'interruption d'un traitement médicamenteux. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour déterminer la précision et le gain d'exhaustivité apportés par nos filtres lorsqu'ils sont utilisés pour des revues systématiques de la littérature.



## 4- RÉFÉRENCES

1. Coe A, Kaylor-Hughes C, Fletcher S, Murray E, Gunn J. Deprescribing intervention activities mapped to guiding principles for use in general practice: a scoping review. *BMJ Open*. 1 sept 2021;11(9):e052547.
2. Gnjidic D, Reeve E. Deprescribing: What do we know, and where to next? *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(3):722-4.
3. Reeve E, Gnjidic D, Long J, Hilmer S. A systematic review of the emerging definition of 'deprescribing' with network analysis: implications for future research and clinical practice. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(6):1254-68.
4. Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, Potter K, Le Couteur D, Rigby D, et al. Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. *JAMA Intern Med*. mai 2015;175(5):827-34.
5. Doherty AJ, Boland P, Reed J, Clegg AJ, Stephani AM, Williams NH, et al. Barriers and facilitators to deprescribing in primary care: a systematic review. *BJGP Open*. août 2020;4(3).
6. The Cochrane Collaboration. Chapter 1: Starting a review | Cochrane Training [Internet]. [cité 9 nov 2021]. Disponible sur: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-01>
7. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, Littlewood A, Marshall C, Metzendorf M-I, et al. Chapter 4: Searching for and selecting studies. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.1 (updated September 2020). Cochrane, 2020. Available from [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook). In.
8. Damarell RA, May N, Hammond S, Sladek RM, Tieman JJ. Topic search filters: a systematic scoping review. *Health Inf Libr J*. mars 2019;36(1):4-40.
9. Sampson M, Zhang L, Morrison A, Barrowman NJ, Clifford TJ, Platt RW, et al. An alternative to the hand searching gold standard: validating methodological search filters using relative recall. *BMC Med Res Methodol*. 18 juill 2006;6:33.
10. Hausner E, Waffenschmidt S, Kaiser T, Simon M. Routine development of objectively derived search strategies. *Syst Rev*. 29 févr 2012;1:19.
11. Doust JA, Pietrzak E, Sanders S, Glasziou PP. Identifying studies for systematic reviews of diagnostic tests was difficult due to the poor sensitivity and precision of methodologic filters and the lack of information in the abstract. *J Clin Epidemiol*. mai

2005;58(5):444-9.

12. Doudet-Bouget L. Développement de filtres de recherche pour identifier les articles traitant de la déprescription médicamenteuse dans Pubmed en utilisant la méthode du rappel relatif [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Nantes. Unité de Formation et de Recherche de Médecine et des Techniques Médicales; 2019.
13. Morel T, Nguyen-Soenen J, Thompson W, Fournier JP. Development and validation of search filters to identify articles on deprescribing in Medline and Embase. *BMC Med Res Methodol.* 25 mars 2022;22(1):79.
14. Buderer NMF. *Statistical Methodology: I. Incorporating the Prevalence of Disease into the Sample Size Calculation for Sensitivity and Specificity.* *Acad Emerg Med.* 1996;3(9):895-900.
15. PubMed PubReMiner: a tool for PubMed query building and literature mining [Internet]. [cité 8 juin 2021]. Disponible sur : <https://hgserver2.amc.nl/cgi-bin/miner/miner2.cgi>
16. Anthony, L. (2020). *AntConc (Version 3.5.9) [Computer Software]*. Tokyo, Japan: Waseda University. Disponible sur : <https://www.laurenceanthony.net/software>.
17. Golder S, Wright K, Loke YK. The development of search filters for adverse effects of surgical interventions in medline and Embase. *Health Inf Libr J.* juin 2018;35(2):121-9.
18. Bergman H, Rathbone J, Agarwal V, Soares-Weiser K. Antipsychotic reduction and/or cessation and antipsychotics as specific treatments for tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev.* 6 févr 2018;2:CD000459.
19. Ceraso A, Lin JJ, Schneider-Thoma J, Sifakis S, Tardy M, Komossa K, et al. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 11 août 2020;8:CD008016.
20. Essali A, Turkmani K, Aboudamaah S, AbouDamaah A, Daa Aldeen MR, Marwa ME, et al. Haloperidol discontinuation for people with schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 21 avr 2019;4:CD011408.
21. Van Leeuwen E, Petrovic M, van Driel ML, De Sutter AI, Vander Stichele R, Declercq T, et al. Withdrawal versus continuation of long-term antipsychotic drug use for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 30 mars 2018;3:CD007726.
22. Boyapati RK, Torres J, Palmela C, Parker CE, Silverberg OM, Upadhyaya SD, et al. Withdrawal of immunosuppressant or biologic therapy for patients with quiescent

Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 12 mai 2018;5:CD012540.

23. Verhoef LM, van den Bemt BJ, van der Maas A, Vriesekolk JE, Hulscher ME, van den Hoogen FH, et al. Down-titration and discontinuation strategies of tumour necrosis factor-blocking agents for rheumatoid arthritis in patients with low disease activity. *Cochrane Database Syst Rev.* 24 mai 2019;5:CD010455.

24. Beslon V, Moreau P, Maruani A, Maisonneuve H, Giraudeau B, Fournier JP. Effects of Discontinuation of Urate-Lowering Therapy: A Systematic Review. *J Gen Intern Med.* 2018;33(3):358-66.

25. Boghossian TA, Rashid FJ, Thompson W, Welch V, Moayyedi P, Rojas-Fernandez C, et al. Deprescribing versus continuation of chronic proton pump inhibitor use in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 16 mars 2017;3:CD011969.

26. Ayuga Loro F, Gisbert Tijeras E, Brigo F. Rapid versus slow withdrawal of antiepileptic drugs. *Cochrane Database Syst Rev.* 23 janv 2020;2020(1):CD005003.

27. Reeve E, Jordan V, Thompson W, Sawan M, Todd A, Gammie TM, et al. Withdrawal of antihypertensive drugs in older people. *Cochrane Database Syst Rev.* 10 juin 2020;2020(6):CD012572.

28. Salahudeen MS, Duffull SB, Nishtala PS. Impact of anticholinergic discontinuation on cognitive outcomes in older people: a systematic review. *Drugs Aging.* mars 2014;31(3):185-92.

29. O'Regan J, Lanctôt KL, Mazereeuw G, Herrmann N. Cholinesterase inhibitor discontinuation in patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry.* nov 2015;76(11):e1424-1431.

30. Iyer S, Naganathan V, McLachlan AJ, Le Couteur DG. Medication withdrawal trials in people aged 65 years and older: a systematic review. *Drugs Aging.* 2008;25(12):1021-31.

31. Narayan SW, Nishtala PS. Discontinuation of Preventive Medicines in Older People with Limited Life Expectancy: A Systematic Review. *Drugs Aging.* oct 2017;34(10):767-76.

32. Thio SL, Nam J, van Driel ML, Dirven T, Blom JW. Effects of discontinuation of chronic medication in primary care: a systematic review of deprescribing trials. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract.* oct 2018;68(675):e663-72.

33. Morin L, Laroche ML, Texier G, Johnell K. Prevalence of Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults Living in Nursing Homes: A Systematic Review. *J Am Med Dir Assoc.* sept 2016;17(9):862.e1-9.

34. Jenkins M. Evaluation of methodological search filters—a review. *Health Inf Libr J*. 2004;21(3):148-63.

## 5- ANNEXES

**Table S1.** Terms identified in Medline development set

<b>Search terms</b>	<b>Field search</b>	<b>Relative recall (n=158)</b>	<b>Total number of articles retrieved in Medline</b>
<b>withdr*</b>	Title/Abstract	42% (67)	144,920
<b>withdraw*</b>	Title/Abstract	42% (67)	139,261
<b>discontin*</b>	Title/Abstract	39% (62)	144,656
<b>withdrawal</b>	Title/Abstract	39% (62)	100,461
<b>maintenance</b>	Title/Abstract	32% (51)	310,002
<b>discontinuation</b>	Title/Abstract	30% (48)	59,122
<b>discontin* AND treatment*</b>	Title/Abstract	26% (41)	73,216
<b>discontin* AND treatment</b>	Title/Abstract	26% (41)	72,105
<b>continu* AND treatment*</b>	Title/Abstract	25% (39)	298,499
<b>continu* AND treatment</b>	Title/Abstract	25% (39)	285,679
<b>maintenance AND treatment*</b>	Title/Abstract	23% (36)	83,463
<b>maintenance AND treatment</b>	Title/Abstract	23% (36)	79,815
<b>discontinued</b>	Title/Abstract	22% (35)	115,012
<b>drug administration schedule</b>	MeSH	20% (32)	105,631
<b>discontinuation AND treatment*</b>	Title/Abstract	20% (31)	37,293
<b>discontinuation AND treatment</b>	Title/Abstract	20% (31)	36,838
<b>discontin* AND therapy</b>	Title/Abstract	19% (30)	47,973
<b>withdraw* AND drug*</b>	Title/Abstract	18% (28)	33,219
<b>withdrawal AND drug*</b>	Title/Abstract	18% (28)	26,025
<b>continu* AND therapy</b>	Title/Abstract	17% (27)	147,164
<b>substance withdrawal syndrome</b>	MeSH	17% (27)	24,176
<b>maintenance AND therapy</b>	Title/Abstract	16% (25)	47,502
<b>maintenance AND dose*</b>	Title/Abstract	16% (25)	31,629
<b>withdraw* AND therapy</b>	Title/Abstract	16% (25)	23,142
<b>discontin* AND medication*</b>	Title/Abstract	16% (25)	15,937
<b>maintenance AND dose</b>	Title/Abstract	15% (24)	26,828
<b>discontinuation AND therapy</b>	Title/Abstract	15% (23)	25,150
<b>withdrawal AND therapy</b>	Title/Abstract	15% (23)	17,337
<b>discontin* AND medication</b>	Title/Abstract	14% (22)	11,461
<b>discontinuation AND medication*</b>	Title/Abstract	13% (21)	8,486
<b>treatment* AND reduc*</b>	Title/Abstract	13% (20)	1,089,382
<b>discontin* AND drug*</b>	Title/Abstract	13% (20)	36,718
<b>withdraw* AND medication*</b>	Title/Abstract	13% (20)	8,840
<b>continu* AND drug*</b>	Title/Abstract	12% (19)	106,255

**Table S1.** Terms identified in Medline development set (continued)

<b>Search terms</b>	<b>Field search</b>	<b>Relativ recall (n=158)</b>	<b>Total number of articles retrieved in Medline</b>
<b>continu* AND medication*</b>	Title/Abstract	11% (18)	34,378
<b>withdraw* AND drug</b>	Title/Abstract	11% (18)	26,504
<b>withdrawal AND drug</b>	Title/Abstract	11% (18)	21,008
<b>withdraw* AND medication</b>	Title/Abstract	11% (18)	6,496
<b>discontinuation AND medication</b>	Title/Abstract	11% (18)	6,273
<b>withdrawal AND medication*</b>	Title/Abstract	11% (17)	7,029
<b>dose* AND reduc*</b>	Title/Abstract	10% (16)	398,486
<b>discontin* AND drug</b>	Title/Abstract	9% (15)	29,458
<b>maintenance AND medication*</b>	Title/Abstract	9% (15)	9,007
<b>withdrawal AND medication</b>	Title/Abstract	9% (15)	5,204
<b>continuation</b>	Title/Abstract	9% (14)	25,285
<b>withdrawn</b>	Title/Abstract	9% (14)	26,635
<b>continu* AND medication</b>	Title/Abstract	9% (14)	23,747
<b>dose AND reduc*</b>	Title/Abstract	9% (14)	337,192
<b>maintenance AND medication</b>	Title/Abstract	9% (14)	6,284
<b>medication* AND reduc*</b>	Title/Abstract	9% (14)	86,170
<b>stop* AND therapy</b>	Title/Abstract	9% (14)	23,801
<b>continu* AND drug</b>	Title/Abstract	8% (12)	80,435
<b>discontinuation AND drug*</b>	Title/Abstract	8% (12)	20,357
<b>stop* AND treatment</b>	Title/Abstract	8% (12)	42,666
<b>stop* AND treatment*</b>	Title/Abstract	8% (12)	44,169
<b>taper*</b>	Title/Abstract	8% (12)	26,325
<b>Withholding</b>	MeSH	8% (13)	16,114
<b>continuing</b>	Title/Abstract	7% (11)	85,552
<b>medication AND reduc*</b>	Title/Abstract	7% (11)	59,501
<b>discontinue</b>	Title/Abstract	6% (10)	9,159
<b>discontinuing</b>	Title/Abstract	6% (10)	9,609
<b>dose* AND reduction</b>	Title/Abstract	6% (10)	137,602
<b>drug* AND reduc*</b>	Title/Abstract	6% (10)	371,931
<b>tapering</b>	Title/Abstract	6% (9)	7,966
<b>discontinuation AND drug</b>	Title/Abstract	6% (9)	16,689
<b>medication* AND reduction</b>	Title/Abstract	6% (9)	29,198
<b>dose AND reduction</b>	Title/Abstract	5% (8)	118,153
<b>medication AND reduction</b>	Title/Abstract	5% (8)	20,428

**Table S2.** Terms identified in Embase development set

<b>Search terms</b>	<b>Field search</b>	<b>Relative recall (n=204)</b>	<b>Total number of articles retrieved in Embase</b>
<b>discontin*</b>	Title/Abstract	47% (96)	241,601
<b>withdr*</b>	Title/Abstract	41% (84)	209,097
<b>discontinuation</b>	Title/Abstract	41% (83)	107,204
<b>withdraw*</b>	Title/Abstract	40% (82)	197,725
<b>drug withdrawal'</b>	Emtree	39% (80)	236,512
<b>maintenance</b>	Title/Abstract	38% (78)	420,420
<b>withdrawal</b>	Title/Abstract	38% (77)	142,568
<b>discontinued</b>	Title/Abstract	21% (42)	96,224
<b>maintenance therapy'</b>	Emtree	20% (41)	67,601
<b>maintenance NEAR/5 treatment*</b>	Title/Abstract	18% (37)	27,067
<b>maintenance NEAR/5 treatment</b>	Title/Abstract	18% (37)	26,060
<b>maintenance NEAR/4 treatment</b>	Title/Abstract	18% (36)	23,800
<b>maintenance NEAR/3 treatment</b>	Title/Abstract	16% (33)	21,532
<b>maintenance NEAR/2 treatment</b>	Title/Abstract	16% (32)	19,140
<b>maintenance NEAR/1 treatment</b>	Title/Abstract	15% (30)	16,172
<b>discontin* NEAR/5 treatment*</b>	Title/Abstract	14% (29)	51,554
<b>discontin* NEAR/5 treatment</b>	Title/Abstract	14% (28)	50,571
<b>drug safety</b>	Emtree	13% (27)	507,822
<b>discontin* NEAR/4 treatment*</b>	Title/Abstract	13% (27)	48,322
<b>discontin* NEAR/5 therapy</b>	Title/Abstract	13% (27)	27,293
<b>discontin* NEAR/4 treatment</b>	Title/Abstract	13% (26)	47,438
<b>contin* NEAR/5 treatment*</b>	Title/Abstract	12% (25)	79,252
<b>contin* NEAR/5 treatment</b>	Title/Abstract	12% (25)	75,081
<b>discontin* NEAR/4 therapy</b>	Title/Abstract	12% (25)	25,378
<b>discontin* NEAR/3 treatment*</b>	Title/Abstract	12% (24)	44,329
<b>treatment duration</b>	Emtree	11% (23)	274,292
<b>discontin* NEAR/3 treatment</b>	Title/Abstract	11% (23)	43,596
<b>discontin* NEAR/3 therapy</b>	Title/Abstract	11% (23)	22,379
<b>contin* NEAR/4 treatment</b>	Title/Abstract	11% (22)	64,271
<b>maintenance NEAR/5 therapy</b>	Title/Abstract	11% (22)	34,350
<b>stop* NEAR/5 therapy</b>	Title/Abstract	11% (22)	10,187
<b>contin* NEAR/3 treatment</b>	Title/Abstract	10% (21)	52,800
<b>maintenance NEAR/4 therapy</b>	Title/Abstract	10% (21)	33,329
<b>maintenance NEAR/3 therapy</b>	Title/Abstract	10% (21)	32,127
<b>maintenance NEAR/2 therapy</b>	Title/Abstract	10% (21)	30,350
<b>continue</b>	Title/Abstract	10% (20)	220,010
<b>contin* NEAR/2 treatment</b>	Title/Abstract	10% (20)	40,401

**Table S2.** Terms identified in Embase development set (continued)

<b>Search term</b>	<b>Field search</b>	<b>Relative recall (n=204)</b>	<b>Total number of articles retrieved in Embase</b>
<b>discontinu* NEAR/5 medication</b>	Title/Abstract	9% (19)	7,094
<b>discontinu* NEAR/5 medication*</b>	Title/Abstract	9% (19)	10,287
<b>stop* NEAR/4 therapy</b>	Title/Abstract	9% (19)	9,260
<b>discontinuation NEAR/5 therapy</b>	Title/Abstract	9% (18)	13,180
<b>maintenance NEAR/1 therapy</b>	Title/Abstract	9% (18)	27,286
<b>cessation</b>	Title/Abstract	8% (17)	111,575
<b>discontinuing</b>	Title/Abstract	8% (17)	15,510
<b>continu* NEAR/5 therapy</b>	Title/Abstract	8% (17)	47,859
<b>discontinu* NEAR/3 medication</b>	Title/Abstract	8% (17)	5,929
<b>discontinu* NEAR/4 medication</b>	Title/Abstract	8% (17)	6,687
<b>stop* NEAR/3 therapy</b>	Title/Abstract	8% (17)	8,039
<b>continuation</b>	Title/Abstract	8% (16)	36,129
<b>withdrawn</b>	Title/Abstract	8% (16)	37,898
<b>discontinu* NEAR/2 therapy</b>	Title/Abstract	8% (16)	16,240
<b>discontinu* NEAR/2 treatment</b>	Title/Abstract	8% (16)	36,938
<b>discontinuation NEAR/4 therapy</b>	Title/Abstract	8% (16)	11,992
<b>'drug dose reduction'</b>	Emtree	8% (16)	87,378
<b>continu* NEAR/4 therapy</b>	Title/Abstract	7% (15)	41,842
<b>discontinu* NEAR/5 drug*</b>	Title/Abstract	7% (15)	18,939
<b>stop* NEAR/2 therapy</b>	Title/Abstract	7% (15)	6,213
<b>stop* NEAR/5 treatment</b>	Title/Abstract	7% (15)	20,469
<b>stop* NEAR/5 treatment*</b>	Title/Abstract	7% (15)	21,432
<b>continuing</b>	Title/Abstract	7% (14)	115,759
<b>stop* NEAR/4 treatment</b>	Title/Abstract	7% (14)	18,714
<b>withdr* NEAR/5 therapy</b>	Title/Abstract	7% (14)	7,830
<b>withdr* NEAR/5 treatment</b>	Title/Abstract	7% (14)	19,318
<b>withdraw* NEAR/5 therapy</b>	Title/Abstract	7% (14)	7,450
<b>withdraw* NEAR/5 treatment</b>	Title/Abstract	7% (14)	18,038



**Table S2.** Terms identified in Embase development set (continued)

<b>Search term</b>	<b>Field search</b>	<b>Relative recall (n=204)</b>	<b>Total number of articles retrieved in Embase</b>
<b>discontinue</b>	Title/Abstract	6% (13)	16,441
<b>continu* NEAR/1 treatment</b>	Title/Abstract	6% (13)	19,731
<b>discontinu* NEAR/4 drug*</b>	Title/Abstract	6% (13)	17,490
<b>discontinuation NEAR/3 therapy</b>	Title/Abstract	6% (13)	10,032
<b>discontinuation NEAR/5 medication</b>	Title/Abstract	6% (13)	3,441
<b>stop* NEAR/2 treatment</b>	Title/Abstract	6% (13)	13,875
<b>stop* NEAR/3 treatment</b>	Title/Abstract	6% (13)	16,568
<b>withdrawal NEAR/5 therapy</b>	Title/Abstract	6% (13)	5,541
<b>withdrawal NEAR/5 treatment</b>	Title/Abstract	6% (13)	13,566
<b>withdrawal NEAR/5 treatment*</b>	Title/Abstract	6% (13)	14,076
<b>continu* NEAR/3 therapy</b>	Title/Abstract	6% (12)	34,469
<b>continu* NEAR/4 medication*</b>	Title/Abstract	6% (12)	7,268
<b>continu* NEAR/5 medication*</b>	Title/Abstract	6% (12)	8,535
<b>discontinu* NEAR/3 drug*</b>	Title/Abstract	6% (12)	15,386
<b>discontinu* NEAR/5 drug</b>	Title/Abstract	6% (12)	15,523
<b>discontinuation NEAR/4 medication</b>	Title/Abstract	6% (12)	3,186
<b>dose* NEAR/4 reduc*</b>	Title/Abstract	6% (12)	113,167
<b>dose* NEAR/5 reduc*</b>	Title/Abstract	6% (12)	127,841
<b>withdraw* NEAR/4 therapy</b>	Title/Abstract	6% (12)	6,511
<b>continu* NEAR/2 therapy</b>	Title/Abstract	5% (11)	20,399
<b>discontinu* NEAR/3 drug</b>	Title/Abstract	5% (11)	12,886
<b>discontinu* NEAR/4 drug</b>	Title/Abstract	5% (11)	14,464
<b>discontinuation NEAR/3 medication</b>	Title/Abstract	5% (11)	2,735
<b>dose NEAR/5 reduc*</b>	Title/Abstract	5% (11)	110,724
<b>dose* NEAR/3 reduc*</b>	Title/Abstract	5% (11)	96,679
<b>dose* NEAR/5 reduction</b>	Title/Abstract	5% (11)	49,545
<b>withdrawal NEAR/4 therapy</b>	Title/Abstract	5% (11)	4,793
<b>'treatment withdrawal'</b>	Emtree	5% (11)	255,397

**Vu, le Président du Jury,**

**Vu, le Directeur de Thèse,**

**Vu, le Doyen de la Faculté,**

## DÉVELOPPEMENT ET VALIDATION DE FILTRES DE RECHERCHES VISANT À IDENTIFIER LES ÉTUDES D'INTERRUPTION D'UN TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX DANS MEDLINE ET EMBASE

---

### RESUME

**Objectifs :** Développer et valider deux filtres de recherche pour Medline via Pubmed et Embase via Embase.com pour identifier les études d'interruption d'un traitement médicamenteux.

**Méthodes :** La méthode du rappel relatif a été utilisée. Un ensemble de revues systématiques ayant évalué l'interruption d'un traitement médicamenteux a été rassemblé. Les études d'interruption d'un traitement médicamenteux identifiées par ces revues systématiques et indexées dans Medline et Embase ont été incluses dans l'ensemble de référence. Les termes d'intérêt ont été identifiés par analyse de fréquence dans un sous-ensemble de 50% de l'ensemble de référence. Les termes ont été assemblés en deux filtres de recherche selon un processus de maximisation du rappel relatif (objectif > 90%). Le rappel relatif des filtres a été validé sur un sous-ensemble de 50% de l'ensemble de référence.

**Résultats :** Nous avons identifié 15 revues systématiques et inclus 316 études pour Medline et 407 études pour Embase. L'analyse de fréquence des termes a permis d'identifier 68 termes pour Medline et 93 termes pour Embase. Un filtre de recherche développé pour Medline a inclus 8 termes et a validé un rappel relatif de 92% (IC 95% : 86-96). Un filtre de recherche développé pour Embase a inclus 9 termes et a validé un rappel relatif de 89% (IC 95% : 84-93).

**Conclusion :** Ces deux filtres de recherche devraient être utilisés comme des filtres d'intervention au sein de stratégies de recherche de revues systématiques sur l'interruption de traitement médicamenteux. D'autres études seront nécessaires pour évaluer la précision de ces filtres et le gain d'exhaustivité grâce à leur utilisation lors de revues systématiques.

---

### MOTS-CLES

INTERRUPTION DE TRAITEMENT, FILTRE DE RECHERCHE, SENSIBILITE, REVUES SYSTEMATIQUES, METHODOLOGIE