

Les enjeux de sécurité de la prescription hors AMM : l'exemple du baclofène dans l'alcoolodépendance

AUFFRET Marine

Sous l'encadrement pédagogique du Pr Bertrand Décaudin

Date de soutenance : 12 juillet 2017

Jury :

- Docteur Caroline VIGNEAU, université de Nantes (rapporteur)
- Professeur Mickael NAASSILA, université d'Amiens (rapporteur)
- Docteur Sophie GAUTIER, université de Lille
- Professeur Bertrand DECAUDIN, université de Lille
- Professeur Christophe BERKHOUT, université de Lille

Année universitaire 2016 - 2017

Remerciements :

Je remercie le Docteur Sophie Gautier, le Professeur Jacques Caron et le Professeur Régis Bordet. Pendant ces six années, j'ai beaucoup appris à vos côtés. Je vous remercie de m'avoir fait confiance et d'avoir partagé avec moi vos connaissances et votre expertise en pharmacovigilance.

Un immense merci aux membres du dispositif CAMTEA et plus particulièrement au Docteur Sylvie Deheul et au Docteur Benjamin Rolland, sans qui ces travaux n'auraient pas été possibles.

Je remercie mes collègues du centre régional de pharmacovigilance de Lille : Le Docteur Johana Béné, le Docteur Joëlle Dekemp, le Docteur Louise Gaboriau, Madame Jackie Pamart ainsi que le Docteur Anne-Sylvie Caous du Centre d'Evaluation de d'Information sur la Pharmacodépendance de Lille.

Je tiens à remercier le Professeur Bertrand Décaudin pour ses conseils très utiles pour la rédaction de ce mémoire et les membres du jury qui ont accepté de juger mon travail.

Table des matières

PARTIE 1 : CURRICULUM VITAE	7
1. Détails Personnels	8
2. Titres Universitaires.....	9
3. Expérience professionnelle	10
4. Travaux	11
PARTIE 2 : MEMOIRE DE DOCTORAT	12
1. Synthèse des activités de recherche et de l'expertise en matière de recherche acquise par l'activité professionnelle ou une activité assimilée	13
1.1. Résumé	13
1.2. Contexte :.....	15
1.3. Etudes :	20
a. Etude BACLOBASE	20
b. Etude BACLOCAPT	22
c. Etudes BACLOFFICINE 1 et 2.....	25
d. Etude BACLOPHONE	28
1.4. Discussion	34
2. Synthèse des expériences significatives en dehors des activités liées à la recherche.....	36
2.1 Résumé	36
2.2 Activités hospitalières.....	37
a. Pharmacovigilance	37
b. Erreurs médicamenteuses.....	39
c. Pharmaco-épidémiologie	41
2.3 Activité de formation et d'enseignement	47
2.4 Autres activités	48
PARTIE 3 : PRESENTATION DES TRAVAUX DE RECHERCHE	54
1. Liste des publications	55
2. Liste des communications non publiées :	58
3. Liste des conférences sur invitation	63
PARTIE 4 : ANNEXES	64

Liste des abréviations :

Afssaps : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

CAMTEA : Consultation d’Avis Multidisciplinaire pour les Traitements d’Exception en Addictologie

CAP : Centre AntiPoison

CEIP : Centre d’Evaluation et d’Information sur la Pharmacodépendance

CH : Centre Hospitalier

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CNAMTS : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

CNIL : Commission Nationale de l’Informatique et des Libertés

CPP : Comité de Protection des Personnes

CRPV : Centre Régional de PharmacoVigilance

DDR : Demande De Renseignement

DES : Diplôme d’Etudes Spécialisées

EGB : Echantillon Généraliste des Bénéficiaires

EI : Evénement Indésirable

EIM : Effet Indésirable Médicamenteux

EM : Erreur Médicamenteuse

FMC : Formation Médicale Continue

GIRCI : Groupement Interrégional de Recherche Clinique et d'Innovation

IC : Intervalle de Confiance

IFSI : Institut de Formation en Soins Infirmiers

ILIS : Institut Lillois d’Ingénierie de la Santé

ISOP : International Society Of Pharmacovigilance

IVG : Interruption Volontaire de Grossesse

LFB : Laboratoire français du Fractionnement et des biotechnologies

MedDRA : Medical Dictionary for Regulatory Activities

NS : Notification Spontanée

OMEDIT : Observatoire des Médicaments, des Dispositifs Médicaux et des Innovations Thérapeutiques

PCI : Produit de Contraste Iodé

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation

SFPT : Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique

SIGAPS : Système d'Interrogation, de Gestion et d'Analyse des Publications Scientifiques

SNIRAM : Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie

SOC : System Organ Class

TDAH : Trouble Déficitaire de l'Attention et/ou Hyperactivité

TNF : Tumor Necrosis Factor

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Liste des figures :

Figure 1 : Chronologie des événements marquants concernant l'utilisation du baclofène en France dans l'alcoolodépendance depuis 2008 (en noir) et les études que nous présentons dans ce travail (en rouge) avec en perspective les données de vente de baclofène dans le traitement de l'addiction à partir des données de Celtipharm (14).....	18
Figure 2 : Flow chart de l'étude BACLOPHONE à la date du 10 janvier 2017	30
Figure 3 : Evolution de l'activité du CRPV de Lille depuis 2010	38

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Nombre des publications et communications lors de congrès	11
Tableau 2 : Synthèse des 10 effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du baclofène dans l'étude BACLOPHONE	31
Tableau 3 : Effets indésirables les plus rapportés dans l'étude BACLOPHONE	32

PARTIE 1 : CURRICULUM VITAE

1. Détails Personnels

Marine AUFFRET

Née le 30/11/1984, à Nantes (44)

Pacsée, deux enfants (nés en 2013 et 2015)

Nationalité française

55, avenue Georges Clémenceau 59130 Lambersart

Tél : 06 30 12 86 26

e-mail : ma.auffret@gmail.com

Pharmacien, Praticien Hospitalier

N° RPPS : 10100300226

Adresse professionnelle :

Centre Régional de PharmacoVigilance de Lille

CHU Lille - Faculté de médecine pôle recherche

1, place de Verdun - CS 70001 - 59037 Lille cedex

Tél : 03 20 96 18 18 / Fax : 03 20 44 56 87

2. Titres Universitaires

2016 : Master 2 Recherche de Pharmacoépidémiologie/Pharmacovigilance

Université de Bordeaux (mention Bien)

Mémoire dirigé par le Dr Sophie Gautier (CRPV de Lille) : « Etude capture/recapture visant à estimer le nombre de patients traités par baclofène dans l'alcoolodépendance sur l'année 2013 dans la région Nord-Pas-de-Calais ».

2011 : Diplôme d'Etat de docteur en pharmacie, Diplôme d'Etudes Spécialisées de pharmacie hospitalière et des collectivités

Université de Lille 2

Mémoire de DES et thèse d'exercice : « Vaccination contre la pandémie grippale A(H1N1)v au cours de l'hiver 2009-2010 : suivi de pharmacovigilance d'une cohorte de femmes enceintes vaccinées », dirigé par le Dr Sophie Gautier, Centre Régional de Pharmacovigilance de Lille (*mention Très Bien*).

Prix de Thèse 2012 de l'Association des Pharmaciens Hospitaliers du Nord et du Pas de Calais.

2010 : Diplôme Universitaire d'antibiothérapie

Université Jules Verne Picardie, Amiens

Mémoire : « Le risque d'interactions médicamenteuses lors de l'instauration d'une antibiothérapie en gériatrie ».

2009 : Diplôme Inter-Universitaire du CESAM option SPEC (Pratique des essais cliniques)

Université Pierre et Marie Curie, Paris V

2002 – 2007 : 1^{er} et 2^{ème} cycle des études pharmaceutiques

Faculté de Pharmacie *Université de Nantes*

2002 : Baccalauréat série S spécialité SVT mention Bien

Nantes

3. Expérience professionnelle

Juin 2015 à aujourd'hui : Praticien Hospitalier

CHU de Lille (59), Centre Régional de Pharmacovigilance de Lille

Avril 2014 : Concours National de Praticien Hospitalier (concours type I) spécialité *Pharmacologie Clinique et Toxicologie*

Janvier 2012 – mai 2015 : Praticien Attaché

CHU de Lille (59), Centre Régional de Pharmacovigilance de Lille

Novembre 2007 à octobre 2011 : Interne en pharmacie – Filière pharmacie hospitalière et des collectivités

- *CH d'Armentières (59), Pharmacie secteur médicament (novembre 2010 – octobre 2011)*
- *CHU de Lille (59), Centre Régional de Pharmacovigilance de Lille (mai - octobre 2010)*
- *CHU de Caen (14), Service de gériatrie (novembre 2009 - avril 2010)*
- *LFB, Lille (59), secteur de Production Mise en forme Pharmaceutique (mai - octobre 2009)*
- *CH de Douai (59), Pharmacie secteur Dispositifs Médicaux – Stérilisation (novembre 2008 - avril 2009)*
- *CHU de Lille (59), Pharmacie secteur contrôle (mai - octobre 2008)*
- *CH de Roubaix (59), Pharmacie secteur chimiothérapie et essais cliniques (novembre 2007 - avril 2008)*

Octobre 2006 à septembre 2007 : Etudiant hospitalier en pharmacie – CHU de Nantes

- *Centre MedQual*
- *Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance de Nantes*
- *Centre d'investigation clinique Biothérapies*
- *Laboratoire de biochimie spécialisée*

2003 – 2007 : Stages et travail saisonnier en officine (Plus de 350 heures de pratique officinale).

4. Travaux

Bibliométrie :

Score SIGAPS (2011 – 2017) = 319

H index (google scholar) = 7

La table 1 reprend le nombre de publications françaises, internationales et le nombre de communications lors de congrès français et internationaux.

Tableau 1 : Nombre des publications et communications lors de congrès

	Total	En premier auteur
Publications internationales	20	5
Publications françaises	19	5
Communications orales lors de congrès internationaux	1	0
Communications affichées lors de congrès internationaux	10	2
Communications orales lors de congrès nationaux	3	0
Communications affichées lors de congrès nationaux	39	16

PARTIE 2 : MEMOIRE DE DOCTORAT

1. Synthèse des activités de recherche et de l'expertise en matière de recherche acquise par l'activité professionnelle ou une activité assimilée

1.1. Résumé

Mes activités de recherche ont débuté dès 2013, après mon arrivée comme praticien attaché au Centre Régional de Pharmacovigilance de Lille au CHU de Lille et dans l'unité Inserm U1171 (Troubles cognitifs dégénératifs et vasculaires). Je me suis associée à la dynamique de recherche déjà en place concernant la prescription hors- Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), ses risques sanitaires et son encadrement. Tous ces travaux se sont déroulés à temps partiel en parallèle de mes activités hospitalières au CHU de Lille.

Mes travaux de recherche ont principalement été centrés sur la prescription hors-AMM de baclofène dans l'alcoolodépendance et les enjeux de sécurité s'y rapportant. Un système d'encadrement de la prescription hors-AMM de baclofène dans l'alcoolodépendance existait depuis 2010 au CHU de Lille. Ce dispositif a permis de recueillir de nombreuses données de pharmacovigilance. J'ai cherché, en collaboration avec mes collègues addictologues, à valoriser objectivement ce dispositif et nous avons démontré que les données de pharmacovigilance recueillies par son intermédiaire étaient comparables qualitativement à celles issues de la notification spontanée à partir d'une méthode fondée sur l'amplitude des différences.

J'ai développé d'autres axes de travail sur cette thématique. Le premier a concerné l'utilisation d'une méthode originale pour estimer le nombre de patients concernés par une prescription hors-AMM donnée. J'ai ainsi démontré que la méthode capture-recapture permet une estimation similaire à celle obtenue à partir des données de remboursement de l'assurance maladie et peut donc être une méthode intéressante et complémentaire pour évaluer le nombre de patients concernés par une prescription hors-AMM spécifique. Dans un deuxième temps, je me suis intéressée à l'attitude des pharmaciens d'officine confrontés à des prescriptions à hautes doses de baclofène afin de connaître leur attitude vis-à-vis de ces prescriptions avant et après l'instauration d'une mesure exceptionnelle, première en France, la recommandation temporaire d'utilisation.

L'expérience ainsi acquise a conduit à la mise en place une étude observationnelle de phase 4 intitulée « Baclophone », dans laquelle je suis co-investigateur, qui est un suivi téléphonique d'une année des patients traités par baclofène dans l'alcoolodépendance avec un recueil systématique des effets indésirables qu'ils rapportent lors d'appels mensuels. Cette étude est en cours de recrutement, un nombre de 792 sujets est prévu. Je suis en charge de l'évaluation de pharmacovigilance des patients inclus.

Au cours de ces travaux, au-delà de l'amélioration des connaissances sur la sécurité d'utilisation du baclofène dans l'alcoolodépendance, j'ai mené une réflexion plus globale et originale sur la prescription hors-AMM, à partir de méthodes différentes de celles couramment utilisées en pharmacovigilance et en pharmaco-épidémiologie, qui ne sont pas toujours adaptées pour les prescriptions hors-AMM.

1.2. Contexte :

Suite à la publication, en 2008, du livre d'Olivier Ameisen « Le Dernier Verre » dans lequel il décrit être devenu indifférent à l'alcool grâce au baclofène, un engouement pour cette molécule est apparu, avec des utilisations à hautes doses jusqu'à 300 mg/j (1,2).

A cette époque, il y avait très peu de données d'efficacité concernant le baclofène utilisé à hautes doses dans la littérature médicale et seuls deux cas cliniques et une étude en ouvert sur 60 patients avaient rapporté l'utilisation du baclofène à hautes doses dans l'alcoolodépendance (3,4,5). En 2012, une nouvelle étude était publiée portant sur 181 patients suivis pendant un an et retrouvait un taux de sujets abstinents de 58% et en usage simple d'alcool à 15,5% (6). Cette étude présentait néanmoins de nombreuses limites méthodologiques : étude en ouvert, pas de groupe témoin, aucune information sur les modalités de prise en charge des patients, pas d'information sur les traitements associés. En termes de sécurité, les inquiétudes des autorités de santé et notamment de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) étaient grandes et une enquête de pharmacovigilance était ouverte en 2011 et coordonnée par le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Grenoble (7). Les conclusions de cette première enquête pointaient une sous-notification importante des effets indésirables et l'émergence de quelques signaux de pharmacovigilance graves : convulsions, troubles cardiovasculaires, troubles hépatiques, abus, etc, nécessitant la poursuite du suivi national de pharmacovigilance (suivi qui est toujours en cours en 2017). Les auteurs de ce rapport soulignaient l'intérêt d'un système de prescription pluridisciplinaire tel que le modèle lillois CAMTEA. Dès 2011, l'ANSM publiait un premier point d'information extrêmement prudent, mettant en garde les prescripteurs de baclofène hors-Autorisation de Mise sur le Marche (AMM) en soulignant l'impossibilité de définir le rapport bénéfice/risque de ce traitement, en particulier à hautes doses (8).

Dans le même temps, une réflexion sur la prescription hors-AMM de baclofène dans l'alcoolodépendance a été initiée dans le service d'addictologie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Lille. Devant l'arrivée des demandes des patients et dans une optique de réduction des risques, un dispositif d'encadrement de ces prescriptions a été mis en place dans la région Nord-Pas-de-Calais intitulé CAMTEA (Consultation d'Avis Multidisciplinaire

pour les Traitements d'Exception en Addictologie) (9). Cette consultation associait les services d'addictologie de la région, sous l'impulsion du service d'addictologie du CHU de Lille (Dr Benjamin Rolland, Pr Olivier Cottencin) et du service de pharmacologie médicale du CHU de Lille (Dr Sylvie Deheul, Dr Sophie Gautier, Pr Régis Bordet) et plus particulièrement le CRPV de Lille et le Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP). Le principe de CAMTEA consistait à pouvoir proposer un cadre de prescriptions de traitements addictologiques hors-AMM, régies par un protocole prédéfini et par un suivi impliquant à la fois des addictologues et des pharmacologues, pour des patients atteints de troubles addictologiques résistants aux traitements pharmacologiques validés. Les protocoles de prescription étaient élaborés en amont de toute prescription, se fondaient sur les données de la littérature scientifique, et étaient approuvés par les pharmacologues et les addictologues (9). Les centres d'addictologie régionaux étaient invités à participer à l'élaboration de protocoles et aux suivis conjoints des patients mis en place avec le service de pharmacologie. Il existait également des réunions de synthèse trimestrielles réunissant l'ensemble des membres du dispositif, dont l'objectif était de discuter les points d'actualité, les cas ou aspects décisionnels difficiles et les modifications éventuelles du protocole de prescription. En plus de ces aspects de prescriptions, une surveillance étroite des effets indésirables était instaurée. Une consultation initiale de pharmacovigilance avait lieu avec un médecin spécialisé en pharmacovigilance et une collecte systématisée des effets indésirables survenant chez les patients traités était effectuée.

En pratique, il était prévu de réserver la prescription de baclofène à des patients alcoolodépendants bien informés de la nature hors-AMM de cette prescription, en échec des traitements déjà indiqués en France, avec un objectif de réduction de consommation ou de maintien de l'abstinence. Le protocole prévoyait alors de pouvoir atteindre une posologie maximale de 200 mg/j. Une cohorte de patients traités et suivis s'est ainsi constituée.

Parallèlement, l'ANSM a publié un point d'information en 2012 mettant en garde les prescripteurs sur cette utilisation hors-AMM (10). Deux essais cliniques ont été autorisés en 2012 visant à évaluer la sécurité d'emploi et l'efficacité du baclofène sur la consommation d'alcool *versus* placebo, à des doses plus élevées que celles autorisées par l'AMM actuelle dans d'autres indications (11). En avril 2012, un premier essai clinique contrôlé en ville (étude Bacloville) était lancé chez des patients présentant une consommation d'alcool à haut

risque, suivis sur une durée minimale d'un an. Un deuxième essai contrôlé (étude Alpadir) chez des patients dont le traitement est initié en milieu hospitalier, a été autorisé par l'Agence en octobre 2012.

En mars 2014, il est décidé de mettre en place une mesure inédite en France : une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) (12). La RTU du baclofène dans l'alcoolodépendance concernait plus particulièrement l'aide au maintien de l'abstinence après un sevrage chez des patients dépendants à l'alcool et en échec des thérapeutiques disponibles et dans la réduction majeure de la consommation d'alcool jusqu'au niveau faible de consommation tel que défini par l'OMS chez des patients alcoolodépendants à haut risque et en échec des autres thérapeutiques disponibles. La RTU établissait un protocole de traitement et de suivi des patients. Les données de suivi des patients devaient être transmises par le portail électronique (www.rtubaclofene.org) afin d'optimiser le recueil des données d'efficacité et de sécurité en vie réelle. Par comparaison au dispositif CAMTEA, les conditions de la RTU étaient plus strictes, notamment par exemple l'exclusion des patients avec des comorbidités psychiatriques. De plus, la remontée des effets indésirables était plus simple dans le dispositif CAMTEA et se faisait principalement par l'envoi de double du courrier de consultation au CRPV. La RTU a permis un remboursement par l'assurance maladie des prescriptions de baclofène hors-AMM dans l'alcoolodépendance. Cette RTU a duré 3 ans et une réévaluation en 2017 était prévue en vue d'une éventuelle AMM. En mars 2017, l'ANSM annonce que la RTU du baclofène sera prolongée d'une année. Une simplification du protocole de suivi est associée à cette annonce avec la suppression du portail internet (13).

La chronologie des événements que nous venons de détailler est reprise dans la Figure 1 avec en perspective les données de vente de baclofène dans le traitement de l'addiction à partir des données de Celtipharm (14).

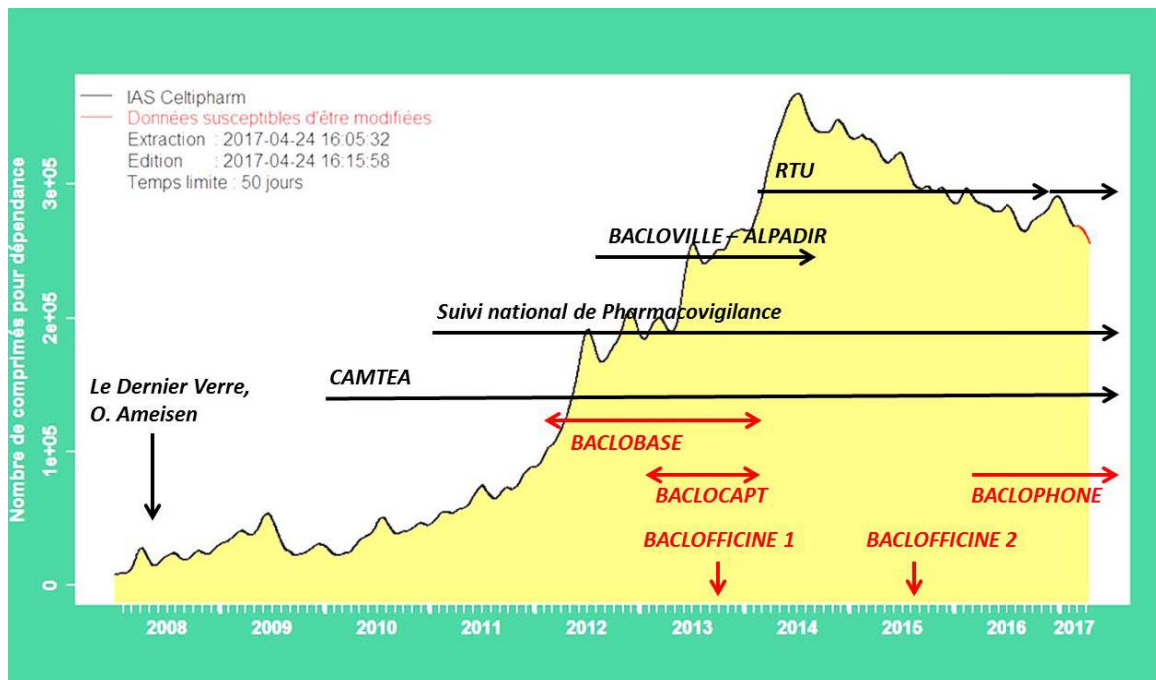


Figure 1 : Chronologie des événements marquants concernant l'utilisation du baclofène en France dans l'alcoolodépendance depuis 2008 (en noir) et les études que nous présentons dans ce travail (en rouge) avec en perspective les données de vente de baclofène dans le traitement de l'addiction à partir des données de Celtipharm (14).

Sur la Figure 1, on constate ainsi que le dispositif CAMTEA a été mis en place bien en amont de la RTU du baclofène et avant la mise en place des essais cliniques français visant à montrer l'efficacité du baclofène, à un moment où les données de sécurité étaient manquantes, justifiant ainsi l'instauration d'une enquête nationale de pharmacovigilance.

Au cours de ces travaux sur le baclofène, nous avons réalisé quatre études différentes qui sont présentées dans ce mémoire :

- La première, BACLOBASE, dont l'objectif était de valoriser le dispositif CAMTEA par rapport au système classique de pharmacovigilance fondé sur la notification spontanée sur les données de pharmacovigilance des années 2012 et 2013.
- La deuxième étude intitulée BACLOCAPT dont le but était de déterminer par la méthode capture-recapture le nombre de patients concernés par une prescription hors-AMM de baclofène dans l'alcoolodépendance en 2013 en région Nord-Pas-de-Calais.
- La troisième étude en deux temps : BACLOFFICINE 1 (en 2013) et 2 (en 2015) qui s'intéressaient à l'attitude des pharmaciens d'officine vis-à-vis des prescriptions hors-

AMM de baclofène dans l'alcoolodépendance et notamment à l'impact de la RTU sur leur pratique.

- La quatrième, BACLOPHONE, qui est une étude de phase 4 dont l'objectif est de mesurer le risque d'arrêt du baclofène lié à un événement indésirable (EI) à l'issue de la 1^{ère} année de traitement. Cette étude a débuté en 2015.

1.3. Etudes :

a. Etude BACLOBASE

Introduction :

Les données de sécurité collectées au sein du dispositif CAMTEA ont permis la publication de nombreux case-reports d'effets indésirables induits par le baclofène : œdème (15), syndrome de sevrage (16), convulsions (17) ... auxquels j'ai pu m'associer à deux reprises : état maniaque induit par le baclofène (18) et des acouphènes induits par le baclofène (19).

On constatait également des retours très positifs sur le dispositif CAMTEA à la fois de la part des prescripteurs, des patients et des autorités de santé, via les différents rapports de pharmacovigilance mettant en évidence l'apport conséquent du dispositif CAMTEA dans les données de sécurité recueillies au niveau national (20). Il nous semblait ainsi important de pouvoir objectiver plus précisément l'intérêt de dispositif tel que CAMTEA sur le recueil de données de pharmacovigilance d'une prescription hors-AMM.

Nous avons souhaité comparer les données de sécurité recueillies dans le cadre de CAMTEA et via la notification spontanée. Notre hypothèse était que ces données étaient comparables et que le dispositif CAMTEA permettait ainsi de collecter des données similaires aux données issues de la notification spontanée. Aucune étude similaire n'avait été publiée dans la littérature. Après avoir réfléchi sur la méthodologie, en collaboration avec le service de biostatistiques et d'addictologie, nous avons opté pour une méthode fondée sur l'évaluation de l'amplitude de différences entre les groupes.

Méthode :

Cette étude a été réalisée à partir des données de la base nationale de pharmacovigilance sur les années 2012 et 2013 et a consisté à comparer le nombre et de type d'effets indésirables en lien avec l'utilisation du baclofène dans l'alcoolodépendance issus de CAMTEA et de la notification spontanée (NS). Pour réaliser cette comparaison, les dix effets indésirables graves et non-graves les plus rapportés dans la base nationale de pharmacovigilance en lien avec l'utilisation du baclofène dans l'alcoolodépendance sur les

années 2012 et 2013 ont été sélectionnés. Puis, pour chaque effet indésirable, l'amplitude de différences entre les deux groupes (CAMTEA vs NS) a été calculée par une différence standardisée. Une différence standardisée en valeur absolue $> 0,20$ était interprétée comme significative.

D'un point de vue réglementaire, la base nationale contient des données anonymes et fait l'objet d'une déclaration auprès de la CNIL. Ainsi, aucune autorisation particulière n'a été nécessaire pour mener cette étude.

Résultats :

Au total, 428 notifications correspondant à 1043 effets indésirables médicamenteux ont été identifiées, parmi lesquelles 221, soit 51,64% provenaient du dispositif CAMTEA. Pour les 10 effets indésirables graves les plus fréquents, une différence standardisée en valeur absolue $>0,20$ était obtenue pour 6 d'entre eux et pour les 10 effets indésirables non graves les plus fréquents, une différence standardisée en valeur absolue $>0,20$ était obtenue pour 8 d'entre eux.

Discussion :

A partir de ces données, on constatait qu'un dispositif tel que CAMTEA permettait de collecter plus de la moitié des données de pharmacovigilance française sur une période de deux ans et que ces données étaient globalement comparables à celles recueillies par la notification spontanée.

Ce type de dispositif est à encourager au niveau local/régional notamment par les autorités de santé lorsqu'elles sont confrontées à l'émergence de prescriptions hors-AMM problématiques. En effet, dans ce cadre précis, la notification spontanée peut mettre trop de temps pour faire remonter les signaux émergents de sécurité, et la mise en place de cohorte prospective ou de registre est trop lourde pour une mise en place rapide. Ici, la collaboration entre pharmacologues et cliniciens a permis une remontée substantielle de données de sécurité, et de plus ces données sont qualitativement comparables à celles qui ont été recueillies par la notification spontanée.

Ce travail a fait l'objet d'une publication en 2017 dans la revue Drug Safety qui est disponible en annexe page 65 (21).

b. Etude BACLOCAPT

Contexte :

Compte-tenu des données de sécurité limitées sur cette utilisation et de l'engouement médiatique pour le baclofène, il était important de déterminer le nombre de patients concernés réellement par l'utilisation hors-AMM de baclofène dans l'alcoolodépendance. Plusieurs études ont été réalisées à partir du SNIIRAM et de l'EGB. Le SNIIRAM est une base de données nationales de l'assurance maladie regroupant 97,5% de la population française comprenant les remboursements de médicaments et de soins en ambulatoire et à l'hôpital (22). Les données du SNIIRAM sont conservées 3 ans plus l'année courante et archivées pendant 10 ans. L'EGB, est un échantillon au 1/97^{ème} du SNIIRAM, conservant les données sur 20 ans (22). Dès 2011, une première étude réalisée à partir de l'EGB par une équipe toulousaine retrouvait que le nombre de patients traités par baclofène dans l'alcoolodépendance avait été multiplié par 2,9 entre 2007 et 2011(23). Une autre étude menée sur SNIIRAM, retrouvait que plus de 200 000 patients avaient reçu du baclofène dans l'alcoolodépendance entre 2007 et 2013 (24). Plus particulièrement en 2013, il était estimé qu'il y avait 26 153 nouveaux utilisateurs de baclofène dans cette indication (24).

Cependant, ces estimations à partir des données de l'assurance maladie présentaient plusieurs limites. La première était que le motif de prescription du baclofène n'était pas précisé dans les données de remboursements de l'assurance maladie. Malgré un algorithme décisionnel, on ne peut exclure que des patients aient été considérés à tort comme alcoolodépendant ou comme relevant d'une indication neurologique. De plus, certains utilisateurs de baclofène dans l'alcoolodépendance peuvent ne pas être retrouvés par le SNIIRAM pour plusieurs raisons : un achat illégal sur internet (2) et surtout, la prescription hors-AMM de baclofène n'était en théorie pas remboursée en France avant 2014 et la RTU, ce qui fait que certaines dispensations de baclofène par des pharmaciens pouvaient ne pas être retrouvées dans les données du SNIIRAM ou de l'EGB (25). Le remboursement par

l'assurance maladie est estimée à environ 80% des prescription de baclofène dans l'alcoolodépendance (24,26).

L'objectif de cette étude était d'estimer par la méthode capture/recapture, le nombre de patients traités par baclofène de manière prévalente dans la région Nord-Pas-de-Calais sur l'année 2013.

Méthode :

Le principe de la méthode capture/recapture est de croiser et comparer plusieurs sources d'informations issues d'une même population afin d'estimer le nombre de cas qui ne sont identifiés par aucune des sources d'information, et ainsi de calculer le nombre total de cas. Six conditions doivent être respectée pour appliquer cette méthode, 1) les cas identifiés doivent être de vrais cas ; 2) les cas doivent être survenus dans la période et la zone géographique étudiée ; 3) la population étudiée doit être close ; 4) tous les cas communs et seuls les cas communs doivent être identifiés ; 5) les sources doivent être indépendantes entre elles ; 6) tous les cas de la population étudiée ont la même probabilité d'être identifié par une même source (homogénéité de capture).

Pour cette étude, trois sources d'informations ont été utilisées. La source #1 était la liste des patients (identifiés par leurs nom et prénom du patient, sexe, date de naissance, ville de résidence) traités par baclofène dans l'alcoolodépendance dont le traitement a été initié par un médecin du service d'addictologie du CHU de Lille. La source #2 était la liste des patients (identifiés par leurs nom et prénom du patient ou initiales, sexe, date de naissance ou âge, nom, nature et lieu d'exercice du médecin prescripteur) pour lesquels une déclaration de pharmacovigilance a été réalisée auprès du CRPV de Lille dans le cadre de l'utilisation de baclofène dans l'alcoolodépendance en 2013. La source #3 était la liste de patients (identifiés par leurs initiales du nom et du prénom, le sexe, l'âge, le lieu de dispensation, la nature du prescripteur : généraliste ou addictologue et s'il était suivi dans le cadre du dispositif CAMTEA) traités par baclofène dans l'alcoolodépendance qui a été recueillie lors d'une enquête réalisée auprès de 219 pharmacies d'officine de la région Nord - Pas-de-Calais au cours de l'année 2013 (juin à novembre 2013). Les officines ont été sélectionnées à partir de données de vente d'un grossiste répartiteur de la région sur le critère suivant : achat d'au

moins 5 boîtes de baclofène comprimé (sous forme de Lioresal® 10 mg, laboratoire Novartis ou de Baclofène laboratoire Zentiva 10 mg) par mois.

Après le recueil des données, les trois listes ont été croisées et comparées pour déterminer le nombre de patients communs entre les groupes. La détermination du nombre de patients non capturés a été réalisée par l'utilisation d'un modèle log-linéaire qui prend en compte les interactions entre les sources et l'hétérogénéité de la population étudiée. Ainsi, il n'est pas nécessaire de disposer de sources indépendantes entre elles. La sélection du modèle se fera selon le plus faible rapport de vraisemblance (aussi connu sous le nom de déviance) et le plus faible index Akaike Index Criterion (AIC) ou index d'Akaike ou le plus faible Bayesian Information Criterion (BIC) (27).

Une fois le meilleur modèle sélectionné, on l'utilisera pour estimer la case structurellement vide qui correspond aux personnes absentes des trois sources à partir de la formule de Bishop (28).

L'estimation du nombre total de patients a été réalisée à partir de la formule de Bishop.

D'un point de vue réglementaire, cette étude a obtenu l'avis favorable du Comité Consultatif pour le Traitement de l'Information en matière de recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS) le 14 octobre 2015 dossier n° 15.861 et d'une demande d'autorisation auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) (dossier n° DA916019).

Résultats :

Les sources #1, #2 et #3 contenaient respectivement 76, 138 et 45 patients. Après dédoublement des sources, on retrouvait 26 patients communs entre les sources #1 et #2, 6 patients communs entre les sources #2 et #3 et 2 patients communs entre les sources #1 et #3. Deux patients étaient retrouvés dans mes trois sources. Ainsi après dédoublement, 227 patients différents étaient identifiés dans les trois sources.

Les trois listes ont été croisées et comparées pour déterminer le nombre de patients communs entre les groupes. Puis par une modélisation log-linéaire, deux modèles ont été sélectionnés selon la déviance et/ou l'AIC le plus faible :

- Le premier modèle estimait 2180 (IC95% : 1598-2870) patients traités.
- Le second modèle estimait 1123 (IC95% : 714 – 2162) patients traités.

Compte tenu de la difficulté à choisir le bon modèle, nous avons préféré donner un intervalle de patients traités qui se situe entre 1123 et 2180 patients.

Discussion :

Cette estimation est cohérente avec l'estimation nationale réalisée par Chaignot, qui retrouvait pour la région Nord-Pas-de-Calais 1624 patients traités (par une approximation des chiffres nationaux à la population du Nord-Pas-de-Calais) (24).

Plusieurs limites méthodologiques sont néanmoins à souligner : le dédoublement des sources (qui peut être difficile en raison de l'identification des patients par les initiales) et l'homogénéité de capture notamment. Néanmoins, cette méthode, initialement développée en écologie pour estimer des populations animales, semble également être intéressante pour estimer le nombre de patients concernés par une prescription hors-AMM.

Cette étude est en cours de soumission dans la revue British Journal of Clinical Pharmacology. Le manuscrit est en annexe page 70. Ce travail a également été présenté en communication affichée au congrès de la SFPT 2017 et il a été récompensé par un prix de poster.

c. Etudes BACLOFFICINE 1 et 2

Contexte :

Lors de l'émergence des prescriptions hors-AMM de baclofène dans l'alcoolodépendance, nous recevions au CRPV de Lille des questions de pharmaciens d'officine qui étaient en situation difficile devant des prescriptions de fortes doses de baclofène hors-AMM dans l'alcoolodépendance. De fait, j'ai souhaité connaître leur attitude vis-à-vis de ces prescriptions et également déterminer si la mise en place de la RTU du baclofène a changé leur pratique professionnelle.

Méthode :

Deux études ont été réalisées, la première en 2013 (BACLOFFICINE 1) et la seconde en 2015 (BACLOFFICINE 2).

J'ai sollicité 219 pharmacies sur la base de leur achat mensuel de baclofène auprès d'un grossiste répartiteur de la région qui nous a donné accès à ses données de vente. Arbitrairement, les pharmacies achetant plus de 5 boîtes par mois de baclofène ont été sélectionnées, considérant que les prescriptions de baclofène hors-AMM dans l'alcoolodépendance se faisaient le plus souvent à hautes doses. Un questionnaire, préalablement validé par deux pharmaciens d'officine choisis au hasard dans Lille, a été envoyé à ces pharmacies par voie postale en juin 2013 et une deuxième relance a été effectuée en octobre 2013. Les pharmaciens pouvaient nous renvoyer le questionnaire par courrier, par mail ou par fax.

Une seconde enquête a été réalisée auprès des mêmes officines en 2015, au cours de l'année qui a suivi la mise en place de la RTU avec la même méthodologie. Le questionnaire a été modifié en tenant en compte de l'existence de la RTU. Le questionnaire a été envoyé aux mêmes pharmacies qu'en 2013 par voie postale sur la période du 15 juin au 1^{er} décembre (avec un rappel début novembre 2015). Les pharmaciens pouvaient nous renvoyer le questionnaire par courrier, par mail ou par fax.

D'un point de vue réglementaire, cette étude observationnelle des pratiques officinales ne nécessitait pas d'autorisation de comité d'éthique.

Résultats :

- **BACLOFFICINE 1 :**

Quatre-vingt pharmacies ont répondu, soit un taux de réponse 36,5%. Les prescriptions hors-AMM de baclofène dans l'alcoolodépendance étaient le plus souvent détectées par les pharmaciens en raison des fortes doses (77,3%), plus rarement grâce à l'interrogatoire du patient (53,0%), et grâce à la mention « hors-AMM » notée sur l'ordonnance (52,5%), normalement obligatoire. Les médecins généralistes étaient les prescripteurs les plus nombreux de baclofène dans l'alcoolodépendance (58,1%). Les pharmaciens refusaient très rarement la dispensation de prescriptions de baclofène hors-AMM et ils demandaient le remboursement auprès de l'assurance maladie pour 80,6% d'entre eux. Au moment de la

dispensation, 59,1% des pharmaciens s'assuraient auprès du patient qu'ils avaient bien compris qu'il s'agissait d'une prescription hors-AMM. 85,0% des pharmaciens estimaient ne pas avoir assez d'informations sur cette utilisation hors-AMM du baclofène.

- **BACLOFFICINE 2 :**

Sur les 219 pharmacies sollicitées, 70 ont répondu, soit un taux de réponse 32,0%. Le principal critère de détection de ces prescriptions étaient l'historique du patient (74,6%) puis la forte dose de baclofène (73,1%) et plus rarement la présence de la mention « RTU » (20,9%) ou « Hors-AMM » (11,9%). Les prescriptions étaient le plus souvent issues de médecins généralistes (62,5%). Les pharmaciens demandaient le remboursement auprès de l'assurance maladie pour 80,3% d'entre eux. Les pharmaciens étaient bien au courant de l'existence de la RTU et 42,2% d'entre eux l'avait lu. Globalement seuls 17,9% estimaient que la RTU avait modifié leur pratique et 29,9% souhaitaient être plus impliqués, notamment par une meilleure collaboration entre pharmacien et prescripteurs.

Discussion :

Très peu d'études se sont intéressées à la problématique de la prescription hors-AMM du point de vue du pharmacien, et la seule étude retrouvée a été menée au Royaume-Uni vis-à-vis des prescriptions hors-AMM en pédiatrie (29). L'originalité de ces deux études est en plus d'évaluer l'impact d'une mesure telle que la RTU sur la pratique quotidienne dans la dispensation des prescriptions hors-AMM.

La plupart des pharmaciens estime que l'instauration de la RTU n'a pas modifié leur pratique et l'on constate qu'avant et après l'instauration de la RTU, les critères de détection de ces prescriptions hors-AMM sont les mêmes : utilisation de fortes doses, historique du patient et non la mention du caractère hors-AMM de ces prescriptions pourtant obligatoire. Le taux de demande de remboursement par l'assurance maladie reste stable également entre 2013 et 2015. Les pharmaciens semblent concernés par cette problématique considérant le pourcentage de pharmacien ayant lu la RTU.

Dans le cadre du dispositif CAMTEA, la question de la place du pharmacien d'officine dans le dispositif s'était vite posée dès 2013 (30). Il avait alors été proposé aux médecins volontaires du dispositif d'envoyer un courrier aux pharmacies des patients (après leur

accord) les informant du suivi de leur patient dans le dispositif CAMTEA. Sur les 40 prescripteurs du dispositif, au moins trois prescripteurs ont instauré la lettre au pharmacien.

Les résultats de cette étude nous mènent à penser que les pharmaciens d'officine doivent être informés, de manière systématique, de l'inclusion de leur patients dans ce type de dispositif, quand cela est possible (nomadisme pharmaceutique, désaccord du patient) afin d'assurer la dispensation de ces prescriptions. Cette notion avait déjà été pointée en 2010 aux Etats-Unis (31).

L'étude BACLOFFICINE 1 a fait l'objet d'une publication dans la revue internationale International Journal of Clinical Pharmacy et est présenté en annexe page 82 (26).

L'étude BACLOFFICINE 2 est en cours de soumission dans Fundamental and Clinical Pharmacology. Le manuscrit soumis est en annexe page 86.

d. Etude BACLOPHONE

Contexte :

L'expérience acquise dans l'utilisation hors-AMM du baclofène dans l'alcoolodépendance a poussé le service d'addictologie du CHU de Lille et le CRPV de Lille à mettre en place une étude de sécurité plus large. En effet, les patients suivis dans CAMTEA n'étaient pas représentatifs de tous les patients traités, car suivis majoritairement par des addictologues, sensibilisés à la pharmacovigilance. Or, comme nous avons pu le voir, les principaux prescripteurs sont des médecins généralistes (26). Par ailleurs, certaines données importantes, comme les antécédents, les traitements associés, les consommations concomitantes d'alcool, de médicaments ... n'étaient pas systématiquement présentes dans les données recueillies par les médecins du dispositif. Ainsi, une étude avec un recueil standardisé des données de patients traités à la fois par des généralistes et des addictologues.

Méthode :

Une étude intitulée BACLOPHONE, dont l'investigateur principal est le Dr Benjamin Rolland a ainsi obtenu un financement à la fois du Conseil Régional Nord – Pas-de-Calais et

du Groupement Interrégional de Recherche Clinique et d'Innovation Nord-Ouest. Le promoteur est le CHU de Lille.

Il s'agit d'une étude observationnelle de cohorte à visée pharmaco-épidémiologique.

L'objectif principal est de mesurer le risque d'arrêt du baclofène lié à un événement indésirable (EI) à l'issue de la 1^{ère} année de traitement. Les objectifs secondaires visent à décrire la nature et la fréquence des différents effets indésirables ; étudier l'association de la survenue d'EI avec la consommation d'alcool, la posologie de baclofène et les traitements psychotropes associés au cours du temps ; étudier l'évolution des consommations d'alcool et du craving ; évaluer la proportion de patients inclus dans la RTU.

Un recueil téléphonique mensuel le plus exhaustif possible est réalisé directement auprès des patients. Les données suivantes sont recueillies : consommations d'alcool quotidiennes, doses de baclofène prises, EI rapportés avec étude systématique de l'imputabilité. Cette étude va permettre de caractériser les patients plus finement sur leur niveau de dépendance et certains EI au moyen d'échelles standardisées. Un entretien initial de pharmacovigilance est également prévu afin de recueillir des données sur les antécédents du patients, son traitement habituel (et ainsi les traitements associés au baclofène), ses consommations de tabac, cannabis et autres substances. Lors de cet entretien, il est notamment demandé au patient s'il présente des antécédents de crises convulsives et de tentative de suicide, en raison des quelques cas que nous avons observés dans CAMTEA.

Cette étude a fait l'objet d'un avis favorable du CPP Nord-Ouest et est enregistré sur le site ClinicalTrials.gov sous le numéro NCT02596763.

La première inclusion a eu lieu en décembre 2015 dans la région Hauts-de-France et les inclusions devraient durer 3 ans. Le nombre de patients inclus prévu est de 792 patients chez qui une prescription de baclofène dans l'alcoolodépendance vient d'être initiée.

Dans le cadre de cette étude, je suis en charge du recueil des données de pharmacovigilance, lors de l'entretien initial de pharmacovigilance et de l'évaluation, notamment en termes d'imputabilité (méthode française Bégaud et Score de Naranjo (32,33)), des effets indésirables rapportés au cours du suivi par les patients.

Résultats :

Je présente ici le premier rapport annuel de sécurité, prévu dans le protocole et à destination du CPP et de l'ANSM. L'extraction des données a été effectuée en janvier 2017.

A la date du 10 janvier 2017, 113 patients avaient été screenés pour inclusion et neuf d'entre eux n'avaient finalement pas été inclus pour diverses raisons : 4 patients étaient déjà traités par baclofène depuis plusieurs mois, 2 patients n'avaient jamais commencé le baclofène et 2 patients n'étaient pas joignables par téléphone. Ainsi, 104 patients ont été inclus. Un patient avait terminé le suivi d'une année et 28 patients étaient sortis prématurément de l'étude.

Le flow Chart reprend ces données (Figure 2).

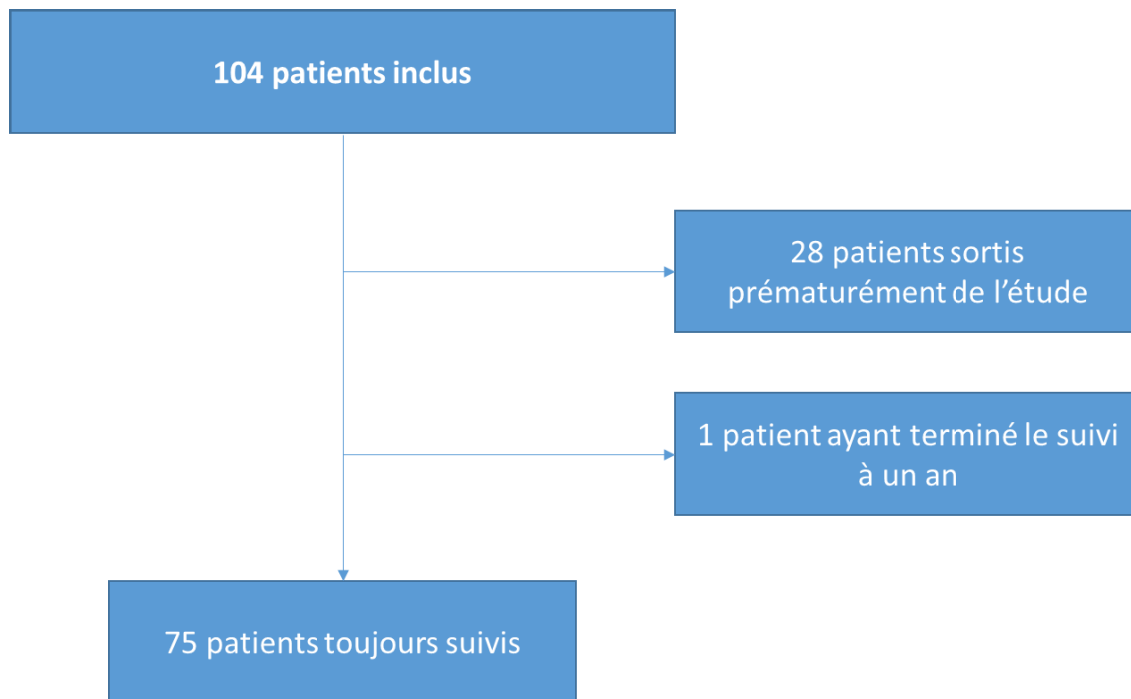


Figure 2 : Flow chart de l'étude BACLOPHONE à la date du 10 janvier 2017

Parmi les 28 patients sortis prématurément de l'étude, les raisons étaient les suivantes :

- La survenue d'un effet indésirable pour 10 patients (cf tableau 2)
- Une efficacité du traitement pour 7 patients
- Une inefficacité du traitement pour 4 patients

- Une autre raison pour 7 patients : pour un patient, la survenue d'une maladie intercurrente (rechute de cancer), pour un autre patient la volonté d'arrêter l'alcool dans traitement médicamenteux et pour 5 autres patients la raison n'était pas connue.

Parmi les 10 patients ayant arrêté le baclofène en raison d'un effet indésirable, les effets indésirables en cause sont détaillés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Synthèse des 10 effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du baclofène dans l'étude BACLOPHONE

N°	Effet(s) indésirable(s)	Gravité	Conso. OH concomitante	Dose de baclofène (mg/j)	Délai de survenue (j)	Imputabilité (Naranjo)
1	Ralentissement idéomoteur et paresthésie	NG	Oui	150	32	Probable
2	Eruption cutanée sur le visage	NG	Oui	60	7	Probable
3	Intoxication médicamenteuse volontaire	G	Oui	180	60	Possible
4	Vertiges	NG	Oui	30	35	Probable
5	Crises d'angoisse et douleurs gastriques	NG	Non	10	6	Probable
6	Douleurs musculaires et tendineuses	NG	Non	100	30	Probable
7	Impuissance sexuelle et aggravation de polynévrite	NG	Oui	90	100	Possible
8	Idée suicidaire, cytolysé hépatique	G	Non	60	15	Probable
9	Somnolence	G	Non	90	15	Probable
10	Sédation, flou visuel	NG	Oui	120	15	Probable

G : grave, NG : non grave ; mg/j : milligramme par jour ; j : jours

Au total 205, effets indésirables différents ont été rapportés, concernant principalement le System Organ Class (SOC) « affections du système nerveux » pour 61 d'entre eux (29,7%), le SOC « affections psychiatriques » pour 34 d'entre eux (16,6%), le SOC « Troubles généraux et du site d'administration » pour 29 d'entre eux (14,1%).

Le tableau 3 reprend les effets indésirables les plus rapportés, la dose de survenue et l'imputabilité moyenne selon l'échelle de Naranjo (33).

Tableau 3 : Effets indésirables les plus rapportés dans l'étude BACLOPHONE

Effets indésirables les plus rapportés	n	Nombre de cas graves	Dose moyenne +/- sd (mg/j)	Imputabilité (Naranjo) moyenne +/- sd
Sédation*	53	2	85,3 +/- 49,7	5,4 +/- 1,5
Troubles digestifs	18	0	81,9 +/- 44,4	5,1 +/- 1,2
Vertiges	16	0	87,5 +/- 67,2	5,6 +/- 1,7
Troubles du sommeil	12	0	90,8 +/- 32,6	4,4 +/- 1,4
Douleurs musculaires	11	0	88 +/- 21,6	4,8 +/- 2,4
Confusion, troubles de la mémoire	11	0	90 +/- 47,7	5,7 +/- 1,4
Troubles de l'humeur, angoisse	10	1	76 +/- 49,7	4,5 +/- 1,0
Tentative de suicide, idées suicidaires, intoxication volontaire	8	8	115 +/- 43,4	4,9 +/- 1,2

*Le terme sédation rassemble les termes sédation, somnolence, asthénie, fatigue, endormissement. Interprétation du score de Naranjo : 0 : imputabilité douteuse ; 1-4 : imputabilité possible ; 5-8 : imputabilité probable ; ≥ 9 : imputabilité certaine.

Concernant deux effets indésirables graves pour lesquels la deuxième version de la RTU du baclofène fait un une mise en garde (13) :

- Nous retrouvons une crise d'épilepsie dans un contexte d'intoxication médicamenteuse volontaire chez une patiente traitée par baclofène depuis à la dose de 100 mg/j. La patiente avait des antécédents de crises convulsives mais n'était pas traitée par antiépileptiques.
- Nous retrouvons huit cas de tentatives de suicide ou des intoxications médicamenteuses volontaires ou idées suicidaires pendant la durée du suivi qui concernent 7 patients. Un

patient a rapporté deux intoxications médicamenteuses volontaires avant que le médecin arrête le traitement. Il recevait des doses variables de baclofène de 80 à 180 mg/j. Quatre de ces patients rapportaient des antécédents psychiatriques (dépression ou personnalité borderline) et trois d'entre eux avaient des antécédents de tentative de suicide. Chez ces 7 patients ayant présenté des TS ou des IMV au cours du suivi, le baclofène a été arrêté pour deux d'entre eux.

Discussion :

Ces données préliminaires retrouvent les effets indésirables qui sont déjà connus avec le baclofène utilisé à hautes doses dans l'alcoolodépendance.

Devant la survenue de plusieurs cas de tentative de suicide, chez des patients avec des antécédents psychiatriques, une surveillance accrue de cette population est nécessaire, ce qui est d'ailleurs bien repris dans la mise à jour de la RTU du baclofène de mars 2017 (13). Récemment, le réseau française de toxicovigilance, composé des Centres AntiPoison (CAP) a alerté sur les risques d'intoxication volontaire avec le baclofène nécessitant parfois une prise en charge en réanimation (34,35). Nos données permettrons, nous l'espérons, de mieux caractériser leur survenue.

L'article protocole de l'étude a été publié dans la revue Expert Opinion on Drug Safety et est en annexe page 94 (36).

1.4. Discussion

Depuis 2013, mes travaux se sont centrés sur la prescription hors-AMM de baclofène dans l'alcoolodépendance. Les études menées m'ont permis d'envisager cette problématique plus globalement sur le parcours de soin du patient à la fois en termes de détection de ces prescriptions, d'estimation du nombre de patients concernés, et bien sûr de pharmacovigilance. J'ai pu ainsi démontrer :

- qu'un système d'encadrement des prescriptions hors-AMM associant à la fois des médecins et des pharmacologues permet de générer des données de pharmacovigilance importantes à la fois quantitativement et qualitativement,
- que la méthode capture-recapture est une méthode alternative aux estimations sur les bases de données de remboursements de médicament qui peut s'appliquer à la prescription hors-AMM pour estimer le nombre de patients traités.
- que les pharmaciens souhaitent et devraient être plus impliqués dans le parcours de soins de ces patients particuliers relevant de traitements hors-AMM.

Comme l'a souligné Dal Pan, en 2012, la surveillance de la sécurité de la prescription hors-AMM est importante, justement parce que ces indications n'ont pas été étudiées ou approuvées (37). Les outils habituels, tels que la notification spontanée, les études observationnelles pharmaco-épidémiologiques (cas-témoins, cohorte, registres) peuvent être utilisés. Néanmoins, ils ne sont pas forcément adaptés. Il existe une sous-notification importante des effets indésirables et on peut facilement imaginer que pour des indications hors-AMM, elle peut être plus marquée. De plus, l'indication du traitement n'est pas toujours renseignée dans les déclarations d'effets indésirables. Les bases de données de remboursement de soins et de médicaments, très utilisées en pharmaco-épidémiologie, peuvent s'avérer non adaptées lors de prescription hors-AMM, l'indication n'étant pas mentionnée et les prescriptions hors-AMM étant, en France, en théorie non remboursées sauf dans le cadre de RTU.

Aussi, les méthodes que nous avons développées pour l'encadrement et la surveillance de la prescription hors-AMM de baclofène représentent des alternatives intéressantes pour l'évaluation de la sécurité de ces prescriptions et devraient être encouragées par les

autorités de santé. Par ailleurs, ce travail met en avant le rôle du pharmacien qui doit également être impliqué dans ces systèmes de prescriptions encadrées.

Au-delà des résultats scientifiques, ce travail m'a permis d'établir des collaborations avec le service d'addictologie du CHU de Lille et avec le service de biostatistiques du CHU de Lille. J'ai également pu tisser des liens avec le service de pharmaco-épidémiologie du CHU de Toulouse et plus particulièrement le Dr Emilie JOUANJUS, qui m'a conseillée pour la méthodologie de l'étude Capture-Recapture.

Ce travail a été l'occasion également de me familiariser avec les aspects réglementaires de la recherche en pharmaco-épidémiologie. Pour l'étude BACLOCAPT, j'ai en effet rédigé le dossier pour le CCTIRS et la CNIL.

Ces travaux ont donné lieu à huit publications dans des revues internationales dont deux en premier auteur. Deux autres publications, dans lesquelles je suis premier auteur sont en cours de soumission.

Mes perspectives de travail sont de continuer à travailler sur l'étude BACLOPHONE à laquelle j'ai contribué dans la rédaction du protocole et dans la collecte des données. J'ai aussi réalisé une première analyse de sécurité. J'espère pouvoir travailler sur cette étude dans les mois qui viennent malgré mon départ sur Lyon.

Je poursuis également mes travaux sur d'autres prescriptions hors-AMM, problème récurrent et qui risque de s'amplifier, les patients qui consultent les forums sur internet sont de plus en plus en demande et prêts à acheter leurs médicaments sur internet ... J'ai ainsi déjà commencé des travaux sur d'autres prescriptions hors-AMM pouvant être problématiques en psychiatrie : l'utilisation de la clonidine chez l'enfant dans le Trouble déficitaire de l'attention et/ou hyperactivité (TDAH) et la prescription hors-AMM de mélatonine.

2. Synthèse des expériences significatives en dehors des activités liées à la recherche

2.1 Résumé

En dehors de mes activités de recherche, les expériences significatives que j'ai menées sont des activités hospitalières d'une part, et des activités d'enseignement d'autre part.

Après mon internat en pharmacie hospitalière et des collectivités, j'ai intégré le Centre Régional de Pharmacovigilance de Lille en tant que praticien attaché en 2012. Au-delà des activités de pharmacovigilance de routine (réponses aux demandes de renseignement, enregistrement des notifications d'effets indésirables), mon arrivée dans le service a permis une augmentation du nombre de notifications d'effets indésirables provenant du CHU de Lille. J'ai travaillé à plusieurs reprises avec l'ANSM, en participant au comité technique de pharmacovigilance et en réalisant quelques expertises. Parallèlement, j'ai développé différents axes de travail : une activité dédiée aux erreurs médicamenteuses en collaboration avec l'Observatoire des Médicaments, des Dispositifs Médicaux et des Innovations Thérapeutiques Nord-Pas-de-Calais, une activité de pharmaco-épidémiologie sur l'exposition médicamenteuse au cours de la grossesse, et enfin une activité plus centrée sur la prescription hors-AMM.

En termes d'enseignement et de formation, je réalise une vingtaine d'heures de cours par an sur la pharmacologie et la pharmacovigilance. Je suis également en charge de la rédaction de Brèves en pharmacovigilance, bulletin trimestriel du CRPV, de l'animation du site internet du CRPV de Lille et de son compte Twitter. Je forme les internes en pharmacie et les étudiants hospitaliers en pharmacie et en médecine du service. J'ai encadré deux thèses d'exercice et mémoire pour le DES de pharmacie hospitalière. J'encadre régulièrement des étudiants du service dans la publication de cas cliniques dans des revues françaises ou internationales à comité de lecture.

2.2 Activités hospitalières

a. Pharmacovigilance

Très vite au cours de mes études, je me suis intéressée à la vigilance et l'iatrogénie médicamenteuse. Différents stages en addictovigilance (au CHU de Nantes en 2006), en service de court séjour gériatrique (en 2009-2010 au CHU de Caen), en pharmacie hospitalière et au CRPV m'ont confortée dans mon choix de travailler en pharmacovigilance. En janvier 2012, je suis devenue praticien attaché au CRPV de Lille puis, en juin 2015, praticien hospitalier.

Au sein du CRPV de Lille couvrant les départements du Nord et du Pas-de-Calais, je suis en charge de la collecte et l'analyse des effets indésirables. Je suis également en charge de l'enregistrement des notifications d'effets indésirables médicamenteux (EIM) dans la base nationale de pharmacovigilance. J'ai ainsi enrichi mes connaissances en pharmacologie et en sémiologie, je me suis formée à la classification MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) et à la méthode d'imputabilité française (32). Je suis également en charge avec mes collègues de la réponse aux demandes de renseignements (DDR) relatives aux médicaments sur les thématiques très différentes : bon usage du médicament, interactions médicamenteuses, exposition au cours de la grossesse, de l'allaitement, erreurs médicamenteuses ...) émanant des professionnels de santé (médecin, pharmaciens, sage-femmes ...) et des particuliers. Il s'agit d'une activité importante, le CRPV de Lille étant le centre couvrant la plus grande population en France. Notre équipe de 5 équivalents temps-plein a répondu en 2016 à plus de 1600 demandes de renseignements sur le médicament et enregistré plus de 2200 notifications d'effets indésirables médicamenteux.

Depuis mon arrivée au CRPV en 2012, l'activité du centre a fortement augmenté aussi bien en termes de DDR que de notifications spontanées d'EIM grâce notamment à une présence accrue dans les services de soins (Figure 2) et une bonne entente avec les internes, pharmaciens et médecins du CHU de Lille.

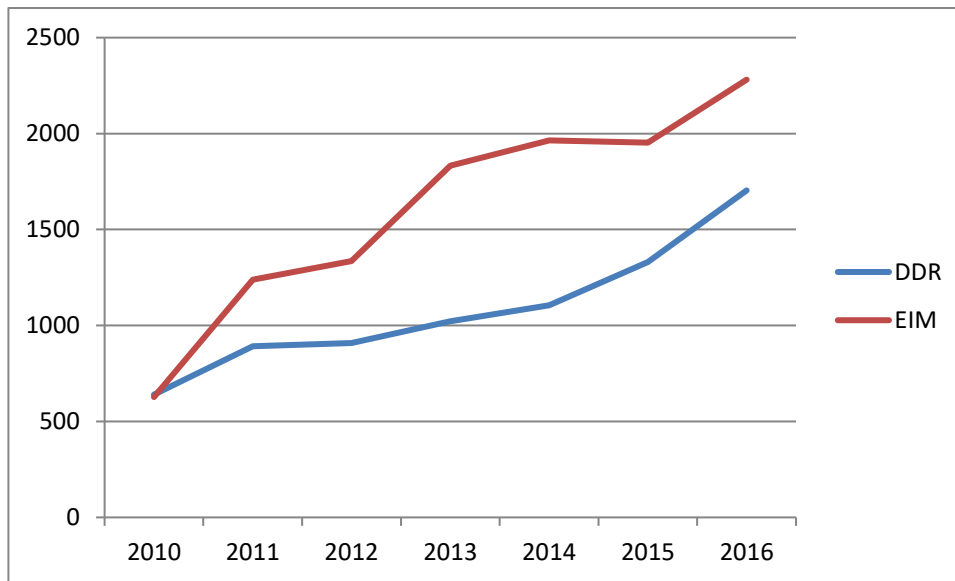


Figure 3 : Evolution de l'activité du CRPV de Lille depuis 2010

Depuis le début de mon activité au CRPV, en tant qu'interne, j'ai écrit ou participé à la rédaction de nombreux articles sur des cas d'effets indésirables, d'interactions médicamenteuses (38–59).

Je participe régulièrement aux Réunions de Concertation Pluridisciplinaire (au CHU de Lille et au CH de Tourcoing) pour l'instauration des nouveaux traitements de l'hépatite C par une analyse des interactions médicamenteuses, travail qui a fait l'objet d'une communication affichée au congrès de la SFPT en 2016 (60).

J'ai également travaillé à plusieurs reprises en collaboration avec l'ANSM.

Par mon activité de routine, mon travail a permis à plusieurs reprises de remonter signaux de pharmacovigilance à l'ANSM, conduisant à l'ouverture d'enquête nationale de pharmacovigilance (i.e. Diane 35 en 2014).

J'ai participé à plusieurs reprises aux réunions du Comité Technique de Pharmacovigilance au siège de l'ANSM à Saint-Denis.

J'ai réalisé, par ailleurs, plusieurs expertises pour l'ANSM :

- une demande de modification de l'information pour la spécialité Plasmohes® (hydroxyéthylamidon) en 2014. Une demande de modification de l'information consiste à modifier l'AMM, notamment les effets indésirables mentionnés dans la monographie du médicament. L'expertise est réalisée à partir des données de la littérature médicale et

des données de pharmacovigilances issues du laboratoire et de la base nationale de pharmacovigilance. Elle conduit à la rédaction d'un rapport qui est ensuite discuté avec le laboratoire.

- la réévaluation de la balance bénéfique/risque de l'ifenprodil en 2014, concernant pour ma part le risque. Cela consiste également en une synthèse des données de la littérature et des données de pharmacovigilance issues du laboratoire et de la base nationale de pharmacovigilance. Cela conduit à la rédaction d'un rapport et à la présentation des résultats à l'ANSM.

b. Erreurs médicamenteuses

Je participe régulièrement depuis 5 ans aux réunions régionales sur les erreurs médicamenteuses (EM) sous l'égide de l'Observatoire des Médicaments, des Dispositifs Médicaux et des Innovations Thérapeutiques (OMEDIT) Nord-Pas-de-Calais. Au sein de cette structure, un recueil systématisé des EM a été organisé depuis 2009 et regroupe près de 80 établissements de santé publics et privés de la région.

Je remonte régulièrement les cas d'EM rapportés au CRPV de Lille et j'ai pu participer à plusieurs travaux :

information des professionnels de santé sur les risque d'erreurs avec les Produits de Contraste Iodés (PCI) (61) suite à une observation reçue au CRPV de Lille.

des travaux sur les erreurs médicamenteuses impliquant des antalgiques.

Ce travail sur les antalgiques a été conduit de la manière suivante.

Au sein de ce groupe de travail, nous avons constaté que les antalgiques étaient les médicaments les plus souvent impliqués dans les EM rapportées. Nous avons ainsi entrepris un travail descriptif de ces EM.

J'ai analysé toutes les EM collectées en 2014 par l'OMEDIT Nord-Pas-de-Calais en fonction des critères de la société française de pharmacie clinique. Une sous-analyse en fonction des paliers antalgiques a été effectuée.

Sur l'année 2014, 3066 EM ont été collectées 10,9% impliquaient au moins un antalgique. Les antalgiques de palier 1, 2 et 3 étaient impliqués respectivement dans 52,0%, 20,1% et 38,1% des EM, la molécule la plus impliquée étant le paracétamol (43,8%). Concernant les EM impliquant au moins un antalgique de palier 1 et de palier 2, elles survenaient majoritairement lors de la prescription (respectivement 88,4% et 86,6%) et concernaient surtout la dose (respectivement 74,0% et 70,1%). Concernant les EM impliquant au moins un antalgique de palier 3, elles survenaient majoritairement lors de l'administration (45,3%) concernaient surtout la dose (39,8%) et le médicament (30,5%). La principale EM rencontrée était une duplication des lignes de prescription (21,3%).

Les EM avec les antalgiques sont fréquentes et concernent majoritairement le paracétamol dans un contexte de surdosage. Les opioïdes sont moins impliqués mais lorsqu'ils sont en cause, l'EM est plus souvent grave. Suite à ce travail, nous avons rédigé un flyer d'informations à l'attention des patients pour prévenir ces erreurs, qui a notamment été distribué lors de la semaine sécurité patient.

Ce travail est en cours de publication dans l'European Journal of Clinical Pharmacology.

J'ai également encadré deux mémoires de DES valant thèses d'exercice en pharmacie dans le cadre du DES de pharmacie hospitalière sur les EM.

La première thèse, en 2014 avec Béatrice LELIEVRE, portait sur l'intérêt d'une collaboration entre le CRPV de Lille et le CAP pour recueillir des données sur le bon usage des médicaments. Nous avons ainsi recueilli en 2014 sur 6 semaines tous les appels reçus par le CAP de Lille concernant un médicament. Au total, 427 appels concernant un médicament avaient été reçus par le CAP. Une exposition accidentelle était rapportée dans 193 cas, une erreur médicamenteuse dans 182 cas, un abus ou un mésusage dans 31 cas et dans 21 cas le médicament était utilisé conformément à l'AMM. Les médicaments du système nerveux étaient les plus impliqués (28,6 %). Parmi ces appels, un effet indésirable médicamenteux était rapporté pour 76 d'entre eux, incluant 11 effets graves.

Finalement peu d'appels du CAP concernent des effets indésirables médicamenteux. Néanmoins, les informations collectées sont très intéressantes en termes d'erreurs médicamenteuses et des collaborations entre les CAP et les CRPV doivent être encouragées.

Cette étude a fait l'objet de communications lors du congrès national de la Société Française de Pharmacologie Thérapie (SFPT) en 2015 (62) et du congrès européen de toxicologie en 2015 (63).

La seconde, en 2016 avec Céline LE GALLUDEC, en collaboration avec le département erreurs médicamenteuses de l'ANSM, portait sur le surdosage en méthotrexate per os (hors oncologie), conséquence d'erreurs médicamenteuses liées à la prise quotidienne au lieu d'hebdomadaire. Ce travail a porté sur un état des lieux français et la mise en place d'action de réduction des risques.

Les résultats de ce travail ont conduit à une communication de l'ANSM sur le risque d'erreurs médicamenteuses avec le méthotrexate en 2016 (64).

c. Pharmaco-épidémiologie

- **Exposition médicamenteuse au cours de la grossesse**

J'ai développé d'une activité de pharmaco-épidémiologie sur la prise de médicament au cours de la grossesse. Cette expertise nécessite d'autres compétences plus spécifiques : à la fois sur la physiologie de la grossesse, l'embryologie, mais également en termes méthodologiques, notamment en raison des biais potentiels spécifiques à l'évaluation du risque au cours de la grossesse.

Le premier travail auquel j'ai participé a concerné la vaccination antigrippale A(H1N1) des femmes enceintes lors de la pandémie grippale de 2009-2010.

Les femmes enceintes représentaient un groupe à risque lors de pandémie grippale et leur vaccination était fortement recommandée. Néanmoins, cette vaccination avait fait beaucoup polémique, notamment en raison de doute sur sa sécurité. De ce fait, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), à l'époque, avait mis en place une étude intitulée PregVaxGrip à laquelle le CRPV de Lille a participé sous l'impulsion du Dr Sophie Gautier.

Il s'agissait d'une étude de cohorte visant à établir les risques de complications de la grossesse chez les mamans exposées pendant leur grossesse au vaccin et à déterminer le taux de malformations congénitales chez les enfants exposés *in utero* à la vaccination. Les femmes enceintes venant se faire vacciner dans les centres de vaccination du Nord et du Pas-de-Calais ont été incluses dans cette étude. Elle devait signer un consentement qui était ensuite renvoyer au CRPV de Lille par fax. Le suivi de pharmacovigilance a été réalisé quelques jours après la vaccination puis au terme de la grossesse. Ce recueil a été effectué par courrier et pour limiter le nombre de perdus de vue, j'ai rappelé une centaine de patientes par téléphone.

Au total, 806 femmes enceintes ont été incluses dans la région (sur environ 2400 dans toute la France). Les taux de pathologies maternelles, néonatales et de malformations congénitales n'étaient pas différents de ceux attendus dans la population générale.

La vaccination anti-grippale de femmes enceintes ne semble pas augmenter le risque d'issues de grossesse défavorable.

Au cours de ce travail, j'ai effectué une partie du recueil de données par téléphone, les analyses statistiques avec le service de biostatistiques du CHU de Lille et la rédaction de l'article qui a été publié dans une revue internationale. Ce travail a été possible grâce à une collaboration avec les DDASS du Nord et du Pas-de-Calais.

Ce travail a été l'objet de ma thèse d'exercice et de mon mémoire de DES et a été récompensé d'un prix de Thèse en 2012. Par ailleurs, il a fait l'objet de deux publications internationales dans les revues European Journal of Obstetric Gynecology and Reproductive Biology (65) et Drug Safety (66).

Le second travail auquel j'ai participé concerne l'exposition *in utero* au misoprostol et le risque tératogène.

Le misoprostol est une prostaglandine utilisée en obstétrique pour l'interruption volontaire de grossesse (IVG) en association souvent à la mifépristone et également comme cytoprotecteur. En raison des contractions utérines qu'il induit, il peut être responsable de malformations chez le fœtus exposé de type syndrome de Moebius et anomalies des membres notamment. L'objectif de cette étude est d'estimer le risque tératogène du misoprostol.

Nous avons constitué une cohorte de femmes enceintes exposées au misoprostol à partir de la base de données Terappel, commune à plusieurs CRPV français et estimé le taux de malformations chez les fœtus exposés.

Au total, 265 femmes ont été incluses. Un taux de malformations de 5,5% était retrouvé chez les femmes exposées au misoprostol en début de grossesse, soit légèrement supérieur au taux attendu en population générale qui est de 2%. Le taux de malformations était plus important mais de manière non significative chez les femmes exposées au misoprosol dans le cadre d'une IVG ayant échoué (7,9%) que dans d'autres indications

Ces résultats confirment un tableau caractéristique de malformations associées au misoprostol et ce taux semble plus élevé chez les femmes exposées au misoprosol lors d'une IVG pouvant évoquer d'autres facteurs malformatifs, notamment socio-environnementaux ou l'exposition à d'autres substances.

Au cours de ce travail, j'ai effectué le recueil de données à partir de la base Terappel, la préparation du fichier de données pour l'analyse statistiques, l'analyse statistiques en collaboration avec les biostatisticiens du CHU de Lille et la rédaction d'un article pour une revue internationale. Une collaboration avec le CHU de Lyon a également été nécessaire pour mener à bien cette étude avec une aide méthodologique importante de la part du Dr Thierry VIAL.

Ce travail a fait l'objet d'une publication internationale dans la revue European Journal of Obstetric Gynecology and Reproductive Biology (67).

- *Prescription hors-AMM*

Au-delà de mes travaux sur le baclofène, je me suis également intéressée à d'autres sujets en lien avec la prescription hors-AMM. Nous recevons en effet au CRPV, de nombreux appels qui ont très souvent un lien avec cette thématique, ce qui nourrit des sujets de travail.

Dans un premier temps, j'ai souhaité évaluer le rôle du pharmacien dans la remontée de données sur la prescription hors-AMM.

Les pharmaciens sont régulièrement confrontés à ces prescriptions hors-AMM et peuvent avoir un vrai rôle pour leur détection et la remontée de ces indications auprès des autorités de santé.

Nous avons ainsi mené un travail rétrospectif qui visait à décrire sur une période de 5 ans (2010 – 2014) toutes les questions concernant des utilisations hors-AMM que nous avaient posées les pharmaciens.

Sur 4572 questions reçues par le CRPV, 58 (1,3%) concernaient une utilisation hors-AMM et provenait de pharmaciens avec une progression croissante au fil des années (8 en 2010, 19 en 2014). Ces questions provenaient essentiellement de pharmaciens d'officine (72,4%) et concernaient des indications hors-AMM majoritairement (84,5%). Les médicaments les plus impliqués étaient des médicaments du système nerveux (21,7%). Un tiers des questions concernaient des enfants.

Les pharmaciens représentent de bonnes « sentinelles » pour détecter les prescriptions hors-AMM, notamment émergentes.

Ce travail a fait l'objet d'une communication affichée lors du congrès ISOP (international society of pharmacovigilance) en 2015 (68).

Je me suis également intéressée plus particulièrement à trois prescriptions hors-AMM qui nous avaient particulièrement interpellées.

La première faisait suite à un appel que nous avons reçu en 2013 de la part d'un pharmacien sur une prescription de tamoxifène chez un homme qui pratiquait le culturisme. Nous avons alors constaté que c'était une pratique bien décrite sur les forums de bodybuiding. Nous avons souhaité alerter la communauté médicale sur cette pratique en publiant cette observation dans la revue française *La Presse Médicale* (69). Depuis, nous sommes très vigilants concernant les consommations à la fois de médicaments et de compléments alimentaires chez les sportifs qui peuvent parfois conduire à des effets indésirables graves, travail qui a fait l'objet d'une communication affichée lors du congrès ISOP en 2015 (70).

La seconde concerne l'utilisation hors-AMM de clonidine chez l'enfant dans le Trouble déficitaire de l'attention et/ou hyperactivité (TDAH).

En 2016, un cardiologue nous contactait devant la survenue d'un bloc auriculo-ventriculaire de grade 2 chez un enfant traité pour un TDAH par méthylphénidate et clonidine. La clonidine n'a pas l'AMM en France dans cette indication et son utilisation en association au méthylphénidate doit se faire de manière très surveillée et après évaluation de la balance bénéfique/risque de ce traitement.

Suite à cette notification, l'ANSM nous a sollicité pour mener une enquête, via le réseau des CRPV auprès des neuropédiatres et pédopsychiatres, dans le but de savoir si la prescription de clonidine seule ou en association au méthylphéniadiate était une pratique courante.

Nous avons recueilli 90 réponses, provenant majoritairement de pédopsychiatres (77,3%). Seuls 11 prescrivait de la clonidine : 4 neuropédiatres et 7 pédopsychiatres. L'âge à partir duquel le traitement était instauré variait entre 4 et 12 ans à des posologies allant de 0,0375 mg/j à 0,45 mg/j. La clonidine était utilisée seule, non associée aux psychostimulants, pour 10 prescripteurs principalement après échec des psychostimulants (5/10). Cinq prescripteurs rapportaient l'utilisation de la clonidine en association aux psychostimulants dans les contextes suivants : échec des psychostimulants seuls, réponse partielle aux psychostimulants, présence de tics. Dix prescripteurs instauraient une surveillance cardiologique : ECG avant et pendant le traitement, tension artérielle et consultation cardiopédiatrique.

Les prescripteurs étaient conscients des risques cardiovasculaires et mettaient en place une surveillance cardiovasculaire chez tous les patients mais variables selon les prescripteurs.

Ce travail fait l'objet d'une publication en cours dans la revue Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence et d'une présentation au congrès de la SFPT 2017.

Enfin, je viens de commencer un travail sur la mélatonine avec un collègue psychiatre à l'hôpital Lariboisière à Paris.

La mélatonine est de plus en plus utilisée, en tant que médicament ou complément alimentaire dans des indications non évaluées tant pour des troubles du sommeil (insomnie du sujet jeune, hypersomnie idiopathique, etc.), des troubles du rythme circadien (décalage de phase, jet-lag, travail posté, etc), dans des contexte de sevrage aux benzodiazépines à visée hypnotique, des pathologies neurodégénérative pour son effet possiblement

neuroprotecteur (via des effets antioxydants et anti-inflammatoires), et en psychiatrie (autisme, trouble de l'humeur, trouble de l'hyperactivité avec ou sans déficit de l'attention, etc). Néanmoins, même si l'intérêt clinique et scientifique est croissant, il existe peu d'études scientifiques étayant de manière robuste l'ensemble de ces indications. De plus, il n'existe quasiment aucune donnée de tolérance concernant cette molécule, et les quelques études d'efficacité ne présente que des données à court-terme et sur des populations hyper-sélectionnées. Les effets indésirables de la mélatonine sont ainsi mal connus par manque de données scientifiques.

Aussi, nous souhaitons analyser les données de la base nationale de pharmacovigilance et de la base mondiale de pharmacovigilance (Vigibase) afin de déterminer le profil de tolérance de la mélatonine, que son utilisation soit dans le cadre de l'AMM ou non.

Ce travail est en cours.

- Autres méthodes développées en pharmaco-épidémiologie

Au cours de ces cinq années au CRPV, j'ai également pu participer à différents travaux de pharmaco-épidémiologie par des méthodes différentes.

Tout d'abord j'ai participé au recueil de données d'une étude diligentée par l'ANSM en 2013, suite à la survenue des questionnements sur le risque thromboembolique des contraceptifs oraux combinés. J'ai ainsi participé au recueil de données à partir du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) du CHU de Lille. A partir des diagnostics codés, nous avons sélectionné, avec le Département d'Information Médicale du CHU de Lille, les femmes âgées de 15 à 49 ans hospitalisées entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre 2012 pour lesquelles les diagnostics suivants étaient codés : embolie pulmonaire, thrombose veineuse cérébrale, ischémie cérébrale et infarctus du myocarde. Pour chaque patiente identifiée, nous avons vérifié dans les courriers d'hospitalisation s'il était mentionné un oestro-progestatif.

Ce travail a fait l'objet d'une publication dans la revue Drug Safety (71).

J'ai également participer avec mes collègues à plusieurs études cas-non cas aussi connues sous le nom d'étude de disproportionnalité réalisée à partir de la base nationale de

pharmacovigilance sur trois thématiques : alopecie sous anti-TNF alpha, travail publié dans la revue *Rheumatology* (72), pemphigoïdes bulleuses sous gliptines dans la revue *British Journal of Dermatology* (73) et allongement de l'intervalle QT sous antiémétiques dans la revue *Revue d'épidémiologie et de santé publique* (74).

2.3 Activité de formation et d'enseignement

Je réalise depuis 6 ans environ 20 heures d'enseignement par an. Ces enseignements portent sur la pharmacologie, la pharmacovigilance. J'enseigne auprès des étudiants inscrits en Master 2 Cadre de santé à l'université de Lille 2 (2 heures sur la pharmacovigilance), les pédicure/podologues à l'université catholique de Lille (8 heures par an sur la pharmacologie), les étudiants en licence à l'Institut Lillois d'Ingénierie de la Santé (ILIS) (5 heures par an sur la pharmacologie), l'IFSI Santélys (2 heures par an sur la pharmacologie), les préparateurs en pharmacie hospitalière (2 heures par an sur la pharmacovigilance).

Une de nos missions en tant que CRPV est de former et d'informer les professionnels de santé sur le risque médicamenteux et la pharmacovigilance. Au-delà de ces publications d'effets indésirables, je suis en charge avec mes collègues de la rédaction de brèves trimestrielles en pharmacovigilance diffusées aux professionnels de santé de la région et disponibles sur notre site internet.

J'ai également animé une Formation Médicale Continue (FMC) en 2012 à l'attention des médecins généralistes sur l'iatrogénie médicamenteuse chez le sujet âgé.

Depuis 2014, j'anime également le compte Twitter du CRPV de Lille (@CRPV_Lille) et, depuis 2016, celui du compte Twitter du réseau des CRPV (@reseau_CRPV), notamment par le biais de quiz hebdomadaires sur la pharmacologie.

Je participe à la « Chambre des Erreurs » lors de la semaine sécurité patient depuis 2014 et sur la plateforme de simulation Présage en novembre 2016.

Je participe à l'organisation de la journée annuelle régionale du CRPV de Lille depuis 2012.

Comme indiqué précédemment, je contribue à la formation et à l'encadrement des externes en médecine et étudiants hospitaliers en pharmacie, des internes en pharmacie et en médecine, des étudiants en Master 1 du service. Et j'ai encadré à plusieurs reprises des internes sur les articles en lien avec la pharmacovigilance (38,39,47,69).

J'ai encadré deux Thèses d'Exercice de pharmacie dans le cadre du Diplôme d'Etudes Spécialisée (DES) de Pharmacie Hospitalière :

- 2016 : Céline Le Galludec dans le cadre du DES de pharmacie hospitalière et des collectivités en collaboration avec l'ANSM « Le surdosage en méthotrexate per os (hors oncologie), conséquence d'erreurs médicamenteuses liées à la prise quotidienne au lieu d'hebdomadaire : un enjeu de santé publique nécessitant la mise en place d'actions de réduction des risques ». Ce travail a été proposé au Prix de Thèse.
- 2014 : Béatrice Lelièvre dans le cadre du DES de pharmacie hospitalière et des collectivités « Bon usage des médicaments : intérêt d'une collaboration Centre Antipoison – Centre Régional de Pharmacovigilance ». Ce travail a été proposé au Prix de Thèse.

2.4 Autres activités

Je suis membre de la SFPT depuis 2015.

J'ai été sollicitée à plusieurs reprises pour relire des articles par des revues française et internationales à comité de lecture :

- *Thérapie* (en 2012, 2016, 2017)
- *Annals of Pharmacotherapy* (en 2016)
- *BMJ Case Reports* (en 2016)
- *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* (en 2014)
- *Fundamental and Clinical Pharmacology* (en 2015, 2016 et 2017)
- *Expert Opinions on Drug Safety* (en 2016)

Références :

- (1) Ameisen O. Le dernier verre. Paris: Denoël; 2008.
- (2) Rolland B, Bordet R, Cottencin O. Alcohol-dependence: the current French craze for baclofen. *Addict Abingdon Engl*. 2012;107(4):848–9.
- (3) Ameisen O. Complete and prolonged suppression of symptoms and consequences of alcohol-dependence using high-dose baclofen: a self-case report of a physician. *Alcohol Alcohol Oxf Oxf*. 2005;40(2):147–50.
- (4) Bucknam W. Suppression of symptoms of alcohol dependence and craving using high-dose baclofen. *Alcohol Alcohol Oxf Oxf*. 2007;42(2):158–60.
- (5) Ameisen O, de Beaurepaire R. Suppression de la dépendance à l'alcool et de la consommation d'alcool par le baclofène à haute dose : un essai en ouvert. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr*. 2010;168(2):159–62.
- (6) Rigal L, Alexandre-Dubroeuq C, de Beaurepaire R, Le Jeune C, Jaury P. Abstinence and “low-risk” consumption 1 year after the initiation of high-dose baclofen: a retrospective study among “high-risk” drinkers. *Alcohol Alcohol Oxf Oxf*. 2012;47(4):439–42.
- (7) Villier C, Schir E, Michel M. Effets indésirables du baclofène dans le traitement des addictions Suivi national de Pharmacovigilance : année 2011 [Internet]. Comité technique de Pharmacovigilance de mars 2012. 2012 [cited 2015 Dec 8]. Available from: ansm.sante.fr/content/.../baclofene--suivi-pharmacovigilance-2011.pdf
- (8) ANSM. Mise en garde sur l'utilisation hors AMM du baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance [Internet]. 2011 [cited 2015 Dec 29]. Available from: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b88517d4324d10054712c930f22c464b.pdf
- (9) Rolland B, Deheul S, Danel T, Bordet R, Cottencin O. [A system of prescriptions without drug approval: example of baclofen]. *Thérapie*. 2010;65(6):511–8.
- (10) ANSM. Point d'information - Utilisation du baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance [Internet]. 2012. Available from: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Utilisation-du-baclofene-dans-le-traitement-de-l-alcoolod-dependance-Point-d-information-actualisation-juin-2012>
- (11) ANSM. Point d'information - Baclofène et traitement de l'alcoolodépendance : l'ANSM autorise deux essais cliniques [Internet]. 2012 [cited 2017 Mar 16]. Available from: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/d020d13c510aa2f368478952ea6826c0.pdf
- (12) ANSM. Recommandation temporaire d'utilisation (RTU) du baclofène dans l'alcoolodépendance - Protocole de suivi des patients [Internet]. 2014 [cited 2016 Jun 14]. Available from: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/RTU-baclofene-Premieres-donnees-collectees-et-rappels-sur-les-modalites-de-prescription-Point-d-information>
- (13) ANSM. PROTOCOLE DE LA RTU BACLOFENE (Version 2 – Mars 2017) [Internet]. 2017 [cited 2017 Mar 17]. Available from: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9e6af3ef88cc88da995feb011d801808.pdf
- (14) Indicateur Avancé Sanitaire IAS® - BACLOFENE ET DEPENDANCE ALCOOLIQUE [Internet]. Available from: http://ias.openhealth.fr/Portals/1/download/baclofene/Openhealth_Baclofene_DernierGraphique.jpg
- (15) Bence C, Cottencin O, Deheul S, Gautier S, Bordet R, Rolland B. Baclofen-induced edema in alcohol use disorders. *J Clin Pharmacol*. 2014;54(4):478–81.

- (16) Rolland B, Jaillette E, Carton L, Bence C, Deheul S, Saulnier F, et al. Assessing alcohol versus baclofen withdrawal syndrome in patients treated with baclofen for alcohol use disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2014;34(1):153–6.
- (17) Rolland B, Deheul S, Danel T, Bordet R, Cottencin O. A case of de novo seizures following a probable interaction of high-dose baclofen with alcohol. *Alcohol Alcohol Oxf Oxf*. 2012;47(5):577–80.
- (18) Geoffroy PA, Auffret M, Deheul S, Bordet R, Cottencin O, Rolland B. Baclofen-induced manic symptoms: case report and systematic review. *Psychosomatics*. 2014;55(4):326–32.
- (19) Auffret M, Rolland B, Deheul S, Loche V, Hennaux C, Cottencin O, et al., CAMTEA Team. Severe tinnitus induced by off-label baclofen. *Ann Pharmacother*. 2014;48(5):656–9.
- (20) C. Villiers. Effets indésirables du baclofène dans le traitement des addictions. Suivi national de Pharmacovigilance : année 2012. Présenté au Comité technique de Pharmacovigilance d'avril 2013.
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0ecfcb559413b0f2a89ec78b4c0267ed.pdf (consulté le 1er mars 15).
- (21) Auffret M, Labreuche J, Duhamel A, Deheul S, Cottencin O, Bordet R, et al. Proactive Regional Pharmacovigilance System Versus National Spontaneous Reporting for Collecting Safety Data on Concerning Off-Label Prescribing Practices: An Example with Baclofen and Alcohol Dependence in France. *Drug Saf*. 2016 Dec 17;
- (22) 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(6):616–24.
- (23) Dupouy J, Fournier J-P, Jouanjus É, Palmaro A, Poutrain J-C, Oustric S, et al. Baclofen for alcohol dependence in France: incidence of treated patients and prescription patterns—a cohort study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24(2):192–9.
- (24) Chaignot C, Weill A, Ricordeau P, Alla F. [Use in France of Baclofen for Alcohol Dependence from 2007 to 2013: Cohort Study Based on the Databases SNIIRAM and PMSI]. *Thérapie*. 2015;70(5):443–53.
- (25) Loi no 2011—2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. *JORF* 2011.
- (26) Auffret M, Rolland B, Caous A-S, Deheul S, Béné J, Cottencin O, et al. Attitudes of community pharmacists to off-label prescribing of baclofen in Northern France. *Int J Clin Pharm*. 2015;37(2):296–9.
- (27) Chen M-H, Huang L, Ibrahim JG, Kim S. Bayesian Variable Selection and Computation for Generalized Linear Models with Conjugate Priors. *Bayesian Anal Online*. 2008 Jul 1;3(3):585–614.
- (28) Bishop YM, Fienberg SE, Holland PW. Estimating the size of a closed population. *Discrete Multivar Anal Theory Pract*. 2007;229–56.
- (29) Stewart D, Rouf A, Snaith A, Elliott K, Helms PJ, McLay JS. Attitudes and experiences of community pharmacists towards paediatric off-label prescribing: a prospective survey. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;64(1):90–5.
- (30) Auffret M, Rolland B, Deheul S, Lecomte L, Cottencin O, Bordet R, et al. [Involvement of pharmacists in systems for supervising off-label medications: example of the CAMTEA system for the prescription of baclofen in alcohol use disorder in Northern France]. *Ann Pharm Fr*. 2014;72(1):28–32.
- (31) Rupp MT. The pharmacist's role in off-label prescribing. *Arch Intern Med*. 2010 Apr 12;170(7):658; author reply 658.
- (32) Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. [Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France]. *Thérapie*. 1985;40(2):111–8.
- (33) Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(2):239–45.

- (34) Pelissier F, de Haro L, Cardona F, Picot C, Puskarczyk E, Saponi J-M, et al. Self-poisoning with baclofen in alcohol-dependent patients: national reports to French Poison Control Centers, 2008-2013. *Clin Toxicol Phila Pa.* 2017;55(4):275–84.
- (35) Boels D, Victorri-Vigneau C, Grall-Bronnec M, Touré A, Garnier A, Turcant A, et al. Baclofen and Alcohol-dependent Patients: A Real Risk of Severe Self-Poisoning. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2017 Mar 19;
- (36) Rolland B, Auffret M, Labreuche J, Lapeyre-Mestre M, Dib M, Kemkem A, et al. Phone-based safety monitoring of the first year of baclofen treatment for alcohol use disorder: the BACLOPHONE cohort study protocol. *Expert Opin Drug Saf.* 2017;16(2):125–32.
- (37) Dal Pan GJ. Monitoring the safety of medicines used off-label. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;91(5):787–95.
- (38) Chatelet J-N, Auffret M, Combret S, Bondon-Guitton E, Lambert M, Gautier S. [Hydroxychloroquine-induced hearing loss: First case of positive rechallenge and analysis of the French pharmacovigilance database]. *Rev Med Interne.* 2017;38(5):340–3.
- (39) Bigot P, Auffret M, Gautier S, Weinborn M, Ettahar N-K, Coupé P. Unexpected platelets elevation in a patient with idiopathic thrombocytopenia treated with oseltamivir for influenza infection. *Fundam Clin Pharmacol.* 2016;30(5):483–5.
- (40) Auffret M, Tyvaert L, Laroche M-L, Godet B, Peyron R, Guy C, et al. [Drug Shortage May Have Serious Outcome: the French Exemple of Phenytoine]. *Therapie.* 2015;70(4):377–80.
- (41) Cottin J, Gouraud A, Jean-Pastor M-J, Dautriche AD-, Boulay C, Geniaux H, et al. Safety profile of etifoxine: A French pharmacovigilance survey. *Fundam Clin Pharmacol.* 2016;30(2):147–52.
- (42) Béné J, Auffray JL, Auffret M, Caron J, Gautier S. Aortic dissection during rivaroxaban therapy: a challenging care. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2015;59(2):268.
- (43) Béné J, Jacobsoone A, Coupe P, Auffret M, Babai S, Hillaire-Buys D, et al. Bullous pemphigoid induced by vildagliptin: a report of three cases. *Fundam Clin Pharmacol.* 2015;29(1):112–4.
- (44) Auffret M, Béné J, Lambert M, Gautier S. [Mesalazine-related interstitial lung disease: an under-diagnosed effect?]. *Therapie.* 2014;69(6):531–2.
- (45) Auffret M, Béné J, Lachatre M, Lambert M, Gautier S. [Neuroleptic malignant syndrome in a patient treated with alimemazine]. *Therapie.* 2013;68(3):173–4.
- (46) Comte H, Béné J, Auffret M, Gautier S, Salle-Staumont D. [Weight gain during treatment with thalidomide: a case report]. *Therapie.* 2014;69(5):457–9.
- (47) Comte H, Auffret M, Lelièvre B, Béné J, Steen P, Gautier S. [Tachycardia and precordial pain with agomelatine: a case report]. *Therapie.* 2013;68(5):324–5.
- (48) Béné J, Gantois E, Landouzy M, Auffret M, Coupé P, Courouble M, et al. [Ecchymosis during montelukast therapy: about one case]. *Therapie.* 2014;69(6):517–8.
- (49) Béné J, Bastides M, Auffret M, Gautier S. Serotonin and yawning: A possible adverse drug reaction during antidepressant therapy. *Presse Med.* 2014;43(10 Pt 1):1135–6
- (50) Fulcrand J, Lerooy A, Giraud J, Cailliau A, Delrot C, Petitpain N, et al. [Cytolysis in an elderly patient treated with dabigatran etexilate]. *Therapie.* 2013;68(5):332–4.
- (51) Fulcrand J, Auffret M, Lacour A, Gouraud A, Gautier S, le réseau des Centres régionaux de Pharmacovigilance. [Microscopic colitis in a patient treated with duloxetine]. *Therapie.* 2013;68(5):329–31.
- (52) Ajana F, Pasquet A, Auffret M, Gautier S. Fluctuating anaemia in treated HIV patients: could be a PICA? *Therapie.* 2013;68(1):49–51.
- (53) Bertrand M, Wémeau-Stervinou L, Gauthier S, Auffret M, Mortier L. [New toxicity of fotemustine: diffuse interstitial lung disease]. *Ann Dermatol Venereol.* 2012;139(4):277–81.
- (54) Auffret M, Descamps A, Thomas C, Bonenfant C, Desmaretz J-L, Canevet C. Entérocolite neutropénique associée au docétaxel, un effet indésirable rare mais redoutable: à propos d'un cas. *J Pharm Clin.* 2012;31(3):163–6.
- (55) Béné J, Alarcon P, Faucon M, Auffret M, Delfosse F, Becker T, et al. Anaphylactic shock after misoprostol in voluntary termination of pregnancy—a case report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;182:260–1.

- (56) Bibault J-E, Cambier N, Lemahieu J-M, Quesnel B, Auffret M, Rose C. Acute Myocarditis induced by hypomethylating agents. *J Clin Oncol*. 2011;29(14):e411–2.
- (57) Guyon L, Auffret M, Coussemacq M, Béné J, Deruelle P, Gautier S. Alteration of the fetal heart rate pattern induced by the use of clozapine during pregnancy. *Thérapie*. 2015;70(3):301–3.
- (58) Levavasseur M, Darras S, Mortier L, Goeminne C, Auffret M, Bertrand M. Drug interaction between dabrafenib and immunosuppressive drugs: about one case. *Melanoma Res*. 2016;26(5):532–4.
- (59) Gautier S, Béné J, Auffret M, Caron J. Interactions entre pamplemousse et médicaments. *Phytothérapie*. 2014;12(2):98–104.
- (60) Auffret M, Gaboriau L, Béné J, Gautier S, Canva V. Multidisciplinary meeting for initiating direct acting antivirals in chronic hepatitis C: the role of clinical pharmacist. *Fundam Clin Pharmacol*. 2016;30:71.
- (61) Auffret M, Yilmaz M, Carpentier I, Béné J, Caron J, Gautier S. Medication errors: cooperation between regional medication observatory (omedit) and regional pharmacovigilance center (crpv) in the Nord Pas de Calais region-About one case of medication error leading to a regional communication. *Fundam Clin Pharmacol*. 2014;28:59.
- (62) Lelièvre B, Peucelle D, Auffret M, Bene J, Gautier S, Mathieu M. Appropriate use of medicines: interest of a collaboration between poison control center and regional pharmacovigilance center. *Fundam Clin Pharmacol*. 2015;29:59.
- (63) Lelievre B, Auffret M, Caron J, Paucelle D, Mathieu M, Gautier S. Review of calls concerning human medicine to the poisons center of the northern France: How many calls concern the scope of pharmacovigilance? In: *CLINICAL TOXICOLOGY* [Internet]. INFORMA HEALTHCARE 52 VANDERBILT AVE, NEW YORK, NY 10017 USA; 2015 [cited 2017 Mar 16]. p. 397–397. Available from: <http://scholar.google.com/scholar?cluster=11717548915706583669&hl=en&oi=scholar>
- (64) ANSM. Méthotrexate par voie orale : décès liés à des erreurs de prise quotidienne au lieu d'hebdomadaire - Lettre aux professionnels de santé [Internet]. 2016 [cited 2017 Mar 16]. Available from: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Methotrexate-par-voie-orale-deces-lies-a-des-erreurs-de-prise-quotidienne-au-lieu-d-hebdomadaire-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
- (65) Auffret M, Béné J, Gautier S, Moreau-Crépeaux S, Caron J. Pharmacovigilance monitoring of a cohort of pregnant women vaccinated against influenza A(H1N1) variant virus in the Nord-Pas de Calais region of northern France. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;170(1):114–8.
- (66) Chavant F, Ingrand I, Jonville-Bera AP, Plazanet C, Gras-Champel V, Lagarce L, et al. The PREGVAXGRIP study: a cohort study to assess foetal and neonatal consequences of in utero exposure to vaccination against A(H1N1)v2009 influenza. *Drug Saf*. 2013 Jun;36(6):455–65.
- (67) Auffret M, Bernard-Phalippon N, Dekemp J, Carlier P, Gervoise Boyer M, Vial T, et al. Misoprostol exposure during the first trimester of pregnancy: Is the malformation risk varying depending on the indication? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016 Dec;207:188–92.
- (68) Auffret M, Gaboriau L, Bene J, Dekemp J, Gautier S. Detection of Off-Label Drug Use: a Role for Pharmacists? In: *DRUG SAFETY* [Internet]. ADIS INT LTD 5 THE WAREHOUSE WAY, NORTHCOTE 0627, AUCKLAND, NEW ZEALAND; 2015 [cited 2017 Mar 16]. p. 984–5. Available from: <http://scholar.google.com/scholar?cluster=4343465294571737677&hl=en&oi=scholar>
- (69) Rossi M, Auffret M, Bastides M, Faucon M, Béné J, Gautier S. [Tamoxifen: a surprising prescription in a bodybuilder]. *Presse Medicale*. 2015;44(2):247–9.
- (70) Rochoy M, Auffret M, Lassailly G, Gautier S, Gaboriau L. Dietary Supplements Used In Bodybuilding: Possible Serious Adverse Effects. In: *DRUG SAFETY* [Internet]. ADIS INT LTD 5 THE WAREHOUSE WAY, NORTHCOTE 0627, AUCKLAND, NEW ZEALAND; 2015 [cited 2017 Mar 16]. p. 984–984. Available from: <http://scholar.google.com/scholar?cluster=13043283523924527242&hl=en&oi=scholar>
- (71) Gourbil M, Grandvullemin A, Beyens M-N, Massy N, Gras V, D'Amico A, et al., French Network of Regional Pharmacovigilance Centres. Thromboembolic events in women exposed to hormonal

- contraception or cyproterone acetate in 2012: a cross-sectional observational study in 30 French public hospitals. *Drug Saf.* 2014;37(4):269–82.
- (72) Béné J, Moulis G, Auffret M, Lefevre G, Coquerelle P, Coupe P, et al. Alopecia induced by tumour necrosis factor-alpha antagonists: description of 52 cases and disproportionality analysis in a nationwide pharmacovigilance database. *Rheumatol Oxf Engl.* 2014;53(8):1465–9.
- (73) Béné J, Moulis G, Bennani I, Auffret M, Coupe P, Babai S, et al., French Association of Regional Pharmacovigilance Centres. Bullous pemphigoid and dipeptidyl peptidase IV inhibitors: a case-noncase study in the French Pharmacovigilance Database. *Br J Dermatol.* 2016;175(2):296–301.
- (74) Rochoy M, Auffret M, Béné J, Gautier S, Réseau français des centres régionaux de pharmacovigilance. [Antiemetics and cardiac effects potentially linked to prolongation of the QT interval: Case/non-case analysis in the national pharmacovigilance database]. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2017;65(1):1–8.

PARTIE 3 : PRESENTATION DES TRAVAUX DE RECHERCHE

1. Liste des publications

1.1 Publications internationales :

Travaux sur la prescription hors-AMM de baclofène dans l'alcoolodépendance :

- **Auffret M**, Rolland B, Caous AS, Deheul S, Béné J, Bordet R, Gautier S. Attitudes of community pharmacists to off-label prescribing of baclofen in Northern France: does the TRU has changed practice? (*En cours de soumission dans la revue Fund Clin Pharmacol*)
- **Auffret M**, Rolland B, Labreuche J, Béhal H, Jouanjus E, Bordet R, Gautier S. Capture-recapture method for estimating the regional extent of an off-label prescribing practice: example with baclofen for alcohol-dependence in Northern France. (*En cours de soumission dans la revue Br J Clin Pharmacol*)
- **Auffret M**, Labreuche J, Duhamel A, Deheul S, Cottencin O, Bordet R, Gautier S, Rolland B. Proactive Regional Pharmacovigilance System Versus National Spontaneous Reporting for Collecting Safety Data on Concerning Off-Label Prescribing Practices: An Example with Baclofen and Alcohol Dependence in France. *Drug Saf.* 2017;40(3):257-262.
- Rolland B, **Auffret M**, Labreuche J, Lapeyre-Mestre M, Dib M, Kemkem A, Grit I, Drelon M, Duhamel A, Cabe N, Vabret F, Guillin O, Baguet A, Masquelier C, Dervaux A, Deheul S, Bordet R, Carton L, Cottencin O, Jardri R, Gautier S. Phone-based safety monitoring of the first year of baclofen treatment for alcohol use disorder: the BACLOPHONE cohort study protocol. *Expert Opin Drug Saf.* 2017 Feb;16(2):125-132.
- Rolland B, **Auffret M**, Franchitto N. Safety reports on the off-label use of baclofen for alcohol-dependence: recommendations to improve causality assessment. *Expert Opin Drug Saf.* 2016:1-5.
- Rolland B, Labreuche J, Duhamel A, Deheul S, Gautier S, **Auffret M**, Pignon B, Valin T, Bordet R, Cottencin O. Baclofen for alcohol dependence: Relationships between baclofen and alcohol dosing and the occurrence of major sedation. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015;25(10):1631-6.
- **Auffret M**, Rolland B, Caous AS, Deheul S, Béné J, Cottencin O, Bordet R, Gautier S. Attitudes of community pharmacists to off-label prescribing of baclofen in Northern France. *Int J Clin Pharm.* 2015;37(2):296-9.
- Rolland B, Valin T, Langlois C, **Auffret M**, Gautier S, Deheul S, Danel T, Bordet R, Cottencin O. Safety and drinking outcomes among patients with comorbid alcohol dependence and borderline personality disorder treated with high-dose baclofen: a comparative cohort study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2015;30(1):49-53.
- Geoffroy PA, **Auffret M**, Deheul S, Bordet R, Cottencin O, Rolland B. Baclofen-induced manic symptoms: a case report and systematic review. *Psychosomatics.* 2014;55(4) :326-32.

- **Auffret M**, Rolland B, Deheul S, Loche V, Hennaux C, Cottencin O, Bordet R, Gautier S. Severe tinnitus induced by off-label baclofen. *Ann Pharmacother*. 2014;48(5):656-9.

Autres travaux :

- **Auffret M**, Bernard-Phalippon N, Dekemp J, Carlier P, Gervoise Boyer M, Duhamel A, Vial T, Gautier S. Misoprostol exposure during the first trimester of pregnancy: is the malformation risk varying depending on the indication? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016;207:188-192.
- Béné J, Moulis G, Bennani I, **Auffret M**, Coupe P, Babai S, Hillaire-Buys D, Micallef J, Gautier S; French Association of Regional Pharmacovigilance Centres. Bullous pemphigoid and dipeptidyl peptidase IV-inhibitors: A Case/Non-Case study in the French Pharmacovigilance Database. *Br J Dermatol*. 2016 Mar 31.
- Levavasseur M, Darras S, Mortier L, Goeminne C, **Auffret M**, Bertrand M. Drug interaction between dabrafenib and immunosuppressive drugs: about one case. *Melanoma Res*. 2016 Oct;26(5):532-4.
- Bigot P, **Auffret M**, Gautier S, Weinborn M, Ettahar NK, Coupé P. Unexpected platelets elevation in a patient with idiopathic thrombocytopenia treated with oseltamivir for influenza infection. *Fundam Clin Pharmacol*. 2016 Oct;30(5):483-5.
- Cottin J, Gouraud A, Jean-Pastor MJ, Dautriche AD, Boulay C, Geniaux H, **Auffret M**, Bernard N, Descotes J, Vial T. Safety profile of etifoxine: A French pharmacovigilance survey. *Fundam Clin Pharmacol*. 2016;30(2):147-52.
- Béné J, Auffray JL, **Auffret M**, Caron J, Gautier S. Aortic dissection during rivaroxaban therapy: a challenging care. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2015;59(2):268.
- Béné J, Jacobsoone A, Coupe P, **Auffret M**, Babai S, Hillaire-Buys D, Jean-Pastor MJ, Vonarx M, Vermersch A, Tronquoy AF, Gautier S. Bullous pemphigoid induced by vildagliptin: a report of three cases. *Fundam Clin Pharmacol*. 2015;29(1):112-4.
- Béné J, Dubart AE, Senis C, Auffret M, Caron J, Gautier S. Risk factors associated with a thrombotic or bleeding event in patients treated with vitamin K antagonists. *J Mal Vasc*. 2014;39(4):248-55.
- Béné J, Moulis G, **Auffret M**, Lefevre G, Coquerelle P, Coupe P, Péré P, Gautier S. Alopecia induced by tumor necrosis factor-alpha antagonists : description of 52 cases and disproportionality analysis in a nationwide pharmacovigilance database. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(8):1465-9.
- Béné J, Alarcon P, Faucon M, **Auffret M**, Delfosse F, Becker T, De Zorzi S, Gautier S. Anaphylactic shock after misoprostol in voluntary termination of pregnancy – a case report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;182:260-1.
- **Auffret M**, Béné J, Gautier S, Moreau-Crépeaux S, Caron J. Pharmacovigilance monitoring of a cohort of pregnant women vaccinated against influenza A(H1N1) variant virus in the Nord-Pas de Calais region of northern France. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;170(1):114-8.

- Chavant F, Ingrand I, Jonville-Bera AP, Plazanet C, Gras-Champel V, Lagarce L, Zenut M, Disson-Dautriche A, Logerot S, **Auffret M**, Coubret-Dumas A, Bruel ML, Boyer M, Bos-Thompson MA, Veyrac G, Carlier P, Beyens MN, Lates S, Damase-Michel C, Castot A, Kreft-Jais C, Pérault-Pochat MC. The PREGVAXGRIP study: a cohort study to assess foetal and neonatal consequences of *in utero* exposure to vaccination against A(H1N1)v2009 influenza. *Drug Saf.*2013;36(6):455-65.
- Bibault JE, Cambier N, Lemahieu JM, Quesnel B, **Auffret M**, Rose C. Acute myocarditis induced by hypomethylating agents. *J Clin Oncol.*2011;29(14):e411-2.

1.2 Publications françaises :

Travaux sur la prescription hors-AMM de baclofène dans l'alcoolodépendance :

- Rolland B, Deheul S, Danel T, Bence C, Blanquart MC, Bonord A, Semal R, Briand T, Sochala M, Dubocage C, Dupriez F, Duquesne D, Gibour B, Loosfeld X, Henebelle D, Henon M, Vernalde E, Matton C, Bacquet JE, Molmy L, Sarasy F, Simioni N, Richez C, Gentil-Spinosi L, Vosgien V, Yguel J, Ledent T, **Auffret M**, Wilquin M, Ziolkowski D, Sochala M, Gautier S, Bordet R, Cottencin O. La «recommandation temporaire d'utilisation» sur le baclofène: point de vue des prescripteurs du dispositif CAMTEA Therapie. 2015;70(2):235-8.
- **Auffret M**, Rolland B, Deheul S, Lecomte L, Cottencin O, Bordet R, Gautier S. CAMTEA, un dispositif original de prescription encadrée hors-AMM de baclofène dans le Nord-Pas-de-Calais: quels rôles pour le pharmacien? *Ann Pharm Fr.*2014;72(1):28-32.

Autres travaux :

- Rochoy M, **Auffret M**, Béné J, Gautier S; Réseau français des centres régionaux de pharmacovigilance. Antiémétiques et effets cardiaques potentiellement liés à un allongement de l'intervalle QT : analyse cas/non-cas dans la Base nationale de pharmacovigilance. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2017 Feb;65(1):1-8.
- Chatelet JN, **Auffret M**, Combret S, Bondon-Guitton E, Lambert M, Gautier S. Surdité sous hydroxychloroquine :   propos d'un cas de réintroduction positive et analyse de la base française de pharmacovigilance. *Rev Med Interne.* 2016 Oct 13. [Epub ahead of print]
- Rochoy M, Béné J, Messaadi N, **Auffret M**, Gautier S. Evaluation of the website of the Nord-Pas-de-Calais regional pharmacovigilance center. *Therapie.* 2016 Jun;71(3):329-33.
- **Auffret M**, Tyvaert L, Laroche ML, Godet B, Peyron R, Guy C, G niaux H, P criciaux C, Baldin B, Béné J, Gautier S. Des ruptures de stock aux conséquences parfois graves : l'exemple de la phénytoïne, à propos de 7 cas. *Therapie* 2015;70(4):377-80.
- Guyon L, **Auffret M**, Coussemacq M, Béné J, Deruelle P, Gautier S. Alteration of the Fetal Heart Rate Pattern Induced by the Use Of Clozapine during Pregnancy. *Therapie.* 2015 May-Jun;70(3):301-3.

- Rossi M, **Auffret M**, Bastides M, Faucon M, Béné J, Gautier S. Tamoxifène: une prescription surprenante chez un bodybuilder. *Presse Med.* 2015;44(2):247-9.
- **Auffret M**, Béné J, Lambert M, Gautier S. Pneumopathie interstitielle diffuse sous mésalazine : un effet indésirable sous diagnostiqué ? *Thérapie.* 2014;69(6):531-2.
- Comte H, Béné J, **Auffret M**, Gautier S, Salle-Staumont D. Prise de poids lors d'un traitement par thalidomide : à propos d'un cas. *Thérapie.* 2014;69(5):457-459.
- Béné J, Gantois E, Landouzy M, **Auffret M**, Coupé P, Courouble M, Gautier S. Ecchymoses associées à la prise de montélukast : à propos d'un cas. *Thérapie.* 2014;69(6):517-8.
- Béné J, Bastides M, **Auffret M**, Gautier S. Serotonin and yawning: A possible adverse drug reaction during antidepressant therapy. *Presse Med.* 2014;43(10):1135-36.
- Fulcrand J, Lerooy A, Giraud J, Cailliau A, Delrot C, Petitpain N, **Auffret M**. Cytolyse hépatique sous dabigatran éteplinate chez un sujet âgé. *Thérapie.* 2013;68(5):332-4.
- Fulcrand J, **Auffret M**, Lacour A, Gouraud A, Gautier S. Colite microscopique chez un patient traité par duloxétine. *Thérapie.* 2013;68(5):329-31.
- Comte H, **Auffret M**, Lelièvre B, Béné J, Steen P, Gautier S. Tachycardie et douleurs précordiales sous agomélatine : à propos d'un cas. *Thérapie.* 2013;68(5):324-5.
- **Auffret M**, Béné J, Lachatre M, Lambert M, Gautier S. Syndrome malin des neuroleptiques chez un patient traité par alimémazine. *Thérapie.* 2013;68(3):173-4.
- Ajana F, Pasquet A, **Auffret M**, Gautier S. Fluctuating anaemia in treated HIV patients: could be a PICA? *Thérapie.* 2013;68(1):49-51.
- Bertrand M, Wémeau-Stervinou L, Gauthier S, **Auffret M**, Mortier L. Nouvelle toxicité de la fotémustine: une pneumopathie interstitielle diffuse. *Ann Dermatol Venereol.* 2012;139(4):277-81.
- **Auffret M**, Descamps A, Thomas C, Bonenfant C, Desmaretz JL, Canevet C. Entérocite neutropénique associée au docétaxel, un effet indésirable rare mais redoutable : à propos d'un cas. *J Pharm Clin.* 2012;31(3):163-6.

2. Liste des communications non publiées :

2.1 Communications orales :

- Rochoy M, Gaboriau L, **Auffret M**, Lassailly G, Mihout M, Gautier S. Dietary Supplements Used In Bodybuilding: Possible Serious Adverse Effects - *ISOP 2015 (Prague)*
- Béné J, Moulis G, Bennani I, **Auffret M**, Gautier S. Pemphigoïdes bulleuses et inhibiteurs de la DiPeptidyl Peptidase-IV : une étude Cas/Non-Cas dans la Base Nationale de Pharmacovigilance. *Congrès de la Société Française de Médecine Interne 2015 (Tours)*

- Béné J, Moulis G, **Auffret M**, Fessier C, Lefevre G, Gautier S. Alopecie induite par les anti-TNF alpha : étude cas/non-cas dans la Base nationale française de pharmacovigilance - 66^{ème} Congrès de la société nationale française de médecine interne 2012 (Nice)
- Béné J, Senis C, **Auffret M**, Gautier S, Dubart AE. Epidémiologie des patients sous anticoagulants admis dans un service d'urgence (SAU) - 7^{ème} Congrès de la Société Française de Médecine d'Urgences 2013 (Paris)

2.2 Communications affichées :

Travaux sur la prescription hors-AMM de baclofène dans l'alcoolodépendance :

- **Auffret M**, Rolland B, Deheul S, Béhal H, Labreuche J, Gautier S. Application de la méthode capture-recapture pour estimer le nombre de patients concernés par une prescription hors-AMM : l'exemple du baclofène dans les l'alcoolodépendance en région Nord-pas-de-calais en 2013. *SFPT 2017 (Rouen) – Prix du meilleur poster modéré*
- Musy E, **Auffret M**, Rolland D, Deheul S, Gautier S. Troubles sexuels induits par l'utilisation hors AMM du baclofène dans l'alcoolodépendance : à propos de 14 cas. *SFPT 2017 (Rouen)*
- **Auffret M**, Deheul S, Caous A-S, Rolland B, Béné J, Gautier S. Pratique des pharmaciens d'officine face à la prescription hors AMM de baclofène dans l'alcoolodépendance - *P2T 2014 (Dijon)*
- **Auffret M**, Deheul S, Caous A-S, Rolland B, Béné J, Gautier S. Profil des prescriptions hors –AMM de baclofène dans l'alcoolodépendance : enquête auprès des pharmaciens d'officine de la région Nord-Pas de Calais - *P2T 2014 (Dijon)*
- **Auffret M**, Rolland B, Deheul S, Béné J, Danel T, Cottencin O, Bordet R, Gautier S et les prescripteurs de CAMTEA. Prescription hors-AMM de baclofène dans l'alcoolodépendance : bilan de pharmacovigilance sur 2 ans au CRPV de Lille et intérêt d'un système d'encadrement de ces prescriptions : la CAMTEA - *P2T 2014 (Dijon)*

Autres travaux :

- Matusik E, **Auffret M**, Gaboriau L, Gautier S. Utilisation hors-AMM de la clonidine chez l'enfant et l'adolescent : données de sécurité issues de la base nationale de pharmacovigilance Database. *SFPT 2017 (Rouen)*
- **Auffret M**, Gaboriau L, Richard A, Vallée L, Carton L, Gautier S, Prescription hors-AMM de clonidine chez l'enfant et l'adolescent pour les troubles déficitaires de l'attention avec ou sans hyperactivité : étude des pratiques auprès de neuropédiatres et pédopsychiatres via le réseau français des centres régionaux de pharmacovigilance. *SFPT 2017 (Rouen)*

- Gaboriau L, Brasselet D, Béné J, Bigot P, Verier A, Bertheloot AS, Coupé P, **Auffret M**. Dimethylfumarate induced eosinophilia: report of 2 cases. *SFPT 2016 (Nancy)*
- Gaboriau L, **Auffret M**, Béné J, Cattoir-Vue H, Gautier S. Pruritus: a significant side effect with fampridine. *SFPT 2016 (Nancy)*
- Brasselet D, **Auffret M**, Béné J, Louvet A, Gautier S. Induced-liver injury with drugs other than acetaminophen: a 12-years retrospective study about patients hospitalized in the hepato-gastroenterology care service at the university hospital of Lille. *SFPT 2016 (Nancy)*
- Brasselet D, Gautier S, Gaboriau L, Rollin-Sillaire A, **Auffret M**. Cognitive impairment induced by chemotherapy in young patients with lymphoma and leukemia: about three cases. *SFPT 2016 (Nancy)*
- **Auffret M**, Gaboriau L, Béné J, Gautier S, Canva V. Multidisciplinary meeting for initiating direct acting antivirals in chronic hepatitis C: the role of clinical pharmacologist. *SFPT 2016 (Nancy)*
- Chatelet JN, **Auffret M**, Gaboriau L, Béné J, Lambert M, Gautier S. Surdité induite par l'hydroxychloroquine : premier cas de r -introduction positive et revue de la base nationale de pharmacovigilance. *SFPT 2016 (Nancy)*
- **Auffret M**, Carpentier I, Mutombo M, Silvain J, Kerkani N, Trivier JM, Gautier S, Yilmaz M. Analyse descriptive des erreurs médicamenteuses concernant les antalgiques collectées dans une région française en 2014 – *Société Française de Pharmacie Clinique 2016 (Montpellier)*
- Levavasseur M, Darras-Vercambre S, Mortier L, Goemine C, Le Moing A, B court C, **Auffret M**, Gautier S, Bertrand M. Interaction du dabrafénib avec les immunosuppresseurs - *Journée Dermatologique de Paris 2015*
- **Auffret M**, Caous AS, Rolland B, Deheul S, Béné J, Gaboriau L, Bordet R, Gautier S. La RTU du baclofène dans l'alcoolodépendance : qu'en est-il pour le pharmacien d'officine ? - *Société Française de Pharmacie Clinique 2016 (Montpellier)*
- Bastides M, Béné J, **Auffret M**, Gaboriau L, Gautier S. Adverse drug reactions related to antibiotics and their management in a department of infectious diseases - *ISOP 2015 (Prague)*
- **Auffret M**, Gaboriau L, B n  J, Dekemp J, Gautier S. Detection of Off-Label Drug Use: a Role for Pharmacists? - *ISOP 2015 (Prague)*
- Lelièvre B, **Auffret M**, Caron J, Peucelle D, Mathieu-Nolf M, Gautier. Review of calls concerning human medicine to the poison control center of the northern France: How many concern the scope of pharmacovigilance? – *EAPCCT 2015 (Malte)*
- Lelièvre B, **Auffret M**, Peucelle D, Mathieu-Nolf M, Gautier S. Bon usage des médicaments : intérêt d'une collaboration Centre Antipoison – Centre Régional de Pharmacovigilance – *P2T 2015 (Caen)*
- B n  J, **Auffret M**, Rochoy M, Brasselet D, Caron J, Gautier S. Weight influence on thrombotic and bleeding events during direct oral anticoagulant therapy – *P2T 2015 (Caen)*

- Béné J, **Auffret M**, Fedrizzi S, Valnet-Rabier MB, Caron J, Gautier S. Drug-induced stuttering: a review of the French Pharmacovigilance Database - *ISOP 2014 (Tianjin)*
- Béné J, Auffray JL, **Auffret M**, Caron J, Gautier S. Aortic dissection during rivaroxaban therapy: a challenging care - *ISOP 2014 (Tianjin)*
- Jouvray M, **Auffret M**, Launay D, Devos D, Stavris C, Quéméneur T, Vrigneaud L, Le-Gouellec N. Syndrome myalgie-éosinophilie et L-5 hydroxytryptophane : trois observations chez des patients souffrant d'un syndrome cérébelleux - *Congrès de la Société Française de Médecine Interne 2014 (Paris)*
- Béné J, **Auffret M**, Babai S, Hilaire Buys D, Jean-Pastor MJ, Gautier S. Bullous pemphigoid induced by gliptins: a case-non case study in a nationwide pharmacovigilance database - *P2T 2014 (Dijon)*
- Bastides M, **Auffret M**, Béné J, Gautier S. Insuffisance rénale aigüe sous vémurafénib. A propos de 3 cas - *P2T 2014 (Dijon)*
- **Auffret M**, Dekemp J, Béné J, Bos-Thompson MA, Vial T, Gautier S, et l'AFCRPV. Risque tératogène du misoprostol lors d'une exposition au premier trimestre de grossesse : étude de cohorte sur la base TERAPPEL - *P2T 2014 (Dijon)*
- **Auffret M**, Yilmaz M, Carpentier I, Béné J, Caron J, Gautier S. Erreurs médicamenteuses : exemple de coopération entre l'OMEDIT Nord-Pas de Calis et le CRPV de Lille. A propos d'un cas conduisant à une communication régionale - *P2T 2014 (Dijon)*
- Béné J, **Auffret M**, Dubart AE, Senis C, Gautier S. Evaluation of Compliance and Level of Knowledge of Patients Treated with Vitamin K Antagonists - *ISOP 2013 (Pise)*
- Béné J, Dubart AE, **Auffret M**, Senis C, Gautier S. Risk Factors for Hemorrhagic and Thrombotic Accidents in Patients Treated with Oral Anticoagulants: a Case-Control Study - *ISOP 2013 (Pise)*
- **Auffret M**, Comte H, Béné J, Devos D, Gautier S. Eosinophilia-myalgia syndrome induced by L-5 hydroxytryptophane: about 3 cases - *P2T 2013 (Angers)*
- Béné J, **Auffret M**, Potey C, Gautier S. Excessive yawning induced successively by different antidepressant drugs: the role of serotonin - *P2T 2013 (Angers)*
- Béné J, **Auffret M**, Dubart AE, Senis C, Gautier S. Evaluation of compliance and level of knowledge of patients treated with vitamin K antagonists - *P2T 2013 (Angers)*
- Béné J, Dubart AE, **Auffret M**, Senis C, Gautier S. Risk factors for hemorrhagic and thrombotic accidents in patients treated with oral anticoagulants: a case-control study - *P2T 2013 (Angers)*
- Béné J, Moulis G, **Auffret M**, Fessier C, Lefevre G, Gautier S. Tumour Necrosis Factor-Alpha Antagonists and Alopecia: A Case/Non-Case Study in a Nationwide Pharmacovigilance Database. *76th ACR meeting 2012 (Washington)*
- **Auffret M**, Béné J, Lelièvre B, Comte H, Gautier S. Aripiprazole and thromboembolic events: coincidence or pharmacological evidence? About two cases. - *ESCP 2012 (Barcelone)*

- Vial T, Gouraud A, Jean-Pastor MJ, Disson – Dautriche A, Boulay C, Geniaux H, **Auffret M**, Bernard N, Descotes J. Safety profile of etifoxine: a French pharmacovigilance survey. *ISOP 2012 (Cancun)*
- Lelièvre B, Fessier C ; Péliisset E, Béné J, **Auffret M**, Gautier S. Nicorandil et ulcération rectale : un effet indésirable trop souvent oublié - *APHIF 2012 (Paris)*
- **Auffret M**, Maton G, Baussant G, Descamps A, Mutombo M, Desaintfusien E, Guénault N, Bonenfant C. Etude prospective sur les difficultés d'administration des traitements per os en SSR, USLD et EHPAD – *SFPC 2012 (Bordeaux)*
- **Auffret M**, Mutombo M, Maton G, Baussant G, Desaintfusien E, Guénault N, Bonenfant C. De l'utilisation du complexe prothrombinique au bon usage des AVK – *SFPC 2012 (Bordeaux)*
- **Auffret M**, Leenaert F. Etude prospective concernant le risque d'interactions médicamenteuses lors de l'instauration d'une antibiothérapie dans un service de court séjour gériatrique – *SFPC 2012 (Bordeaux)*
- Bertrand M, Wemeau L, Desmedt E, **Auffret M**, Mortier L. Nouvelle toxicité de la fotémustine : une pneumopathie interstitielle diffuse – *Journée dermatologique de Paris 2011*
- G. Baussant, **M. Auffret**, G. Maton, M. Mutombo, E. Desaintfusien, N. Guénault, C. Bonenfant. Démarche qualité pour sécuriser le circuit des dispositifs médicaux (DM) : élaboration et mise en place d'un formulaire informatisé des non-conformités du circuit des DM au sein d'une pharmacie à usage intérieur – *Europharmat 2011 (Lyon)*
- G. Baussant, G. Maton, **M. Auffret**, M. Mutombo, E. Desaintfusien, N. Guénault, C. Bonenfant. Erreurs potentielles ou avérées impliquant des dispositifs médicaux (DM) : utilisation d'un logiciel de déclarations sur un serveur au sein d'un établissement de santé – *Europharmat 2011 (Lyon)*
- G. Baussant, G. Maton, **M. Auffret**, M. Mutombo, E. Desaintfusien, Dr Saint-Georges, N. Guénault, C. Bonenfant Déclenchement de l'accouchement : le ballonnet pour maturation du col utérin est-il une bonne alternative aux prostaglandines ? – *Europharmat 2011 (Lyon)*
- M. Mutombo, **M. Auffret**, G. Maton, G. Baussant, E. Desaintfusien, N. Guénault, C. Bonenfant Erreurs médicamenteuses : déclarer et analyser pour s'améliorer – *SNPHPU 2011 (Tours)*
- **M. Auffret**, N. Cerbelaud Le purple urine bag syndrom : un phénomène méconnu qui peut surprendre ! A propos d'un cas - *SNPHPU 2010 (Lille)*
- G. Maton, **M. Auffret**, C. Debrulle, F. Verryser, P. Guillain. Intérêt du contrôle pharmaceutique du reconditionnement unitaire des formes orales sèches - *SNPHPU 2009 (Reims)*
- **M. Auffret**, A. Wibaux, V. Moinard Evaluation de la corrélation poids-volume dans le contrôle des chimiothérapies - *Hopipharm 2008 (Bordeaux)*

3. Liste des conférences sur invitation

- Congrès HOIPHARM 2012 (Lille) : Atelier sécurité du médicament

PARTIE 4 : ANNEXES

Etude BACLOBASE

Author's personal copy

Drug Saf
DOI 10.1007/s40264-016-0489-7

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Proactive Regional Pharmacovigilance System Versus National Spontaneous Reporting for Collecting Safety Data on Concerning Off-Label Prescribing Practices: An Example with Baclofen and Alcohol Dependence in FranceMarine Auffret¹ · Julien Labreuche² · Alain Duhamel² · Sylvie Deheul³ · Olivier Cottencin^{4,5} · Régis Bordet^{1,3,6} · Sophie Gautier^{1,6} · Benjamin Rolland^{4,6}

© Springer International Publishing Switzerland 2016

Abstract

Introduction Off-label prescribing (OLP) may raise serious safety concerns that traditional spontaneous reporting of adverse drug reactions (ADRs) may not identify in a timely manner. In France, the 'Multidisciplinary Consultation Service for Off-Label Prescribing in Addiction Medicine' (CAMTEA) is a proactive regional system established to identify ADRs associated with the OLP of baclofen for alcohol dependence.

Objective The aim was to demonstrate, using the French pharmacovigilance database (FPVD), that CAMTEA allowed for the reporting of a substantial amount of ADRs, comparable in nature to those provided via spontaneous reporting.

Method The 2012–2013 FPVD notifications associated with baclofen OLP were extracted. The ten most frequent types of ADRs among 'serious' and 'non-serious' reports were listed. The frequency of each type of ADR was compared between CAMTEA and spontaneous reporting,

and the magnitudes of the differences were assessed using standardized differences.

Results A total of 428 baclofen reports (1043 ADRs) were identified, among which 221 (51.64%) originated from CAMTEA. The ten most frequent ADRs in 'serious' reports were (1) confusion (17.3%), (2) seizures (11.5%), (3) drowsiness/sedation (11.5%), (4) agitation (10.9%), (5) coma (9.6%), (6) hallucinations (7.7%), (7) falls (7.1%), (8) behavioral disorders (5.8%), (9) withdrawal syndrome (5.1%), and (10) space–time disorientation (5.1%). A standardized difference of <0.2 was identified for six out of the ten most frequent 'serious' ADRs, and eight of the ten 'non-serious' ADRs.

Conclusion A proactive regional pharmacovigilance system could collect a substantial amount of safety data on a specific OLP practice. The profile of the ADRs collected was similar to that seen in the nationwide spontaneous reporting system.

✉ Benjamin Rolland
benjrolland@gmail.com¹ Centre Régional de Pharmacovigilance, CHU Lille, 59037 Lille Cedex, France² Univ. Lille, CHU Lille, EA 2694 - Santé Publique: épidémiologie et qualité des soins, 59000 Lille, France³ Service d'Addictovigilance, CHU Lille, 59037 Lille Cedex, France⁴ Service d'Addictologie, CHU Lille, 59037 Lille Cedex, France⁵ ScaLAB UMR 9193, Univ Lille, 59045 Lille Cedex, France⁶ Département de Pharmacologie Médicale, INSERM U1171 Univ Lille, 1 place de Verdun, 59045 Lille Cedex, France**Key Points**

CAMTEA collected comparable safety data on off-label baclofen, compared to national spontaneous reporting.

Proactive pharmacovigilance systems are promising for assessing off-label prescribing.

1 Introduction

Off-label prescribing (OLP) has been identified as frequent in clinical practice and may reach 20% of all prescriptions among office-based physicians [1]. Although authorized

Published online: 17 December 2016



Etude BACLOCAPT (en cours de soumission dans *Br J Clin Pharmacol*)

A capture-recapture method for estimating the incidence of off-label prescriptions: the example of baclofen for alcohol use disorder in northern France

M Auffret^{1,*}, B Rolland^{2,3}, H Béhal⁴, J Labreuche⁴, E Jouanjus^{5,6}, R Bordet^{1,2}, S Gautier^{1,2}

Affiliations:

1. Centre Régional de Pharmacovigilance, CHU de Lille, F-59037 Lille cedex, France
2. INSERM U1171, Université de Lille, F-59045 Lille, France
3. Service d'Addictologie, CHU de Lille, F-59037 Lille, France
4. Cellule de Biostatistiques, CHU de Lille, F-59037 Lille, France
5. UMR1027 Inserm-Université Paul Sabatier Toulouse III, Toulouse, France
6. CEIP-Addictovigilance, Service de Pharmacologie Médicale et Clinique, CHU Toulouse, 37 allée Jules Guesde, 31000 Toulouse, France.

ABSTRACT

Aim: The local/regional incidence of off-label prescriptions can be difficult to estimate. Capture-recapture models can be used to indirectly estimate population sizes. Here, we used a capture-recapture model to estimate the number of patients treated off-label with baclofen for alcohol use disorder in northern France in 2013.

Method: Three capture sources were used: (i) the active case file at the region's largest Addiction Unit, (ii) the regional pharmacovigilance centre, and (iii) a sample of community pharmacies. After between-source overlaps had been identified, we used a log-linear model to produced eight estimates.

Results: Two models displayed the best goodness-of-fit, with estimates [95% confidence interval] of 1123 [714–2162] and 2180 [1598–2870] subjects, respectively.

Discussion: These two values are in line with a previous estimate of 1,624 patients, based on an analysis of the French national health insurance database in 2013. Capture-recapture methods seem to be promising tools for estimating the regional incidence of off-label prescriptions, which cannot be counted directly.

BACLOFFICINE 1

Int J Clin Pharm (2015) 37:296–299
DOI 10.1007/s11096-015-0074-7

SHORT RESEARCH REPORT

Attitudes of community pharmacists to off-label prescribing of baclofen in Northern France

Marine Auffret · Benjamin Rolland · Anne-Sylvie Caous ·
Sylvie Deheul · Johana Béné · Olivier Cottencin ·
Régis Bordet · Sophie Gautier

Received: 13 October 2014 / Accepted: 27 January 2015 / Published online: 10 February 2015
© Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie 2015

Abstract *Background* Community pharmacists' liability is involved when they dispense off-label prescriptions (OLPs). However, their attitudes to off-label prescribing are little known, while in France off-label baclofen use for alcohol dependence is increasing. *Objective* To determine community pharmacists' attitudes to off-label prescribing of baclofen. *Method* A postal questionnaire was sent to 219 community pharmacies in the Nord-Pas-de-Calais region, France, previously identified as delivering at least five boxes of oral baclofen monthly. The questionnaire

examined whether pharmacists delivered baclofen for alcohol dependence, how pharmacists detected off-label prescribing of baclofen, who were the most frequent prescribers (general practitioners or specialists), and pharmacists' attitudes to OLPs. *Results* Eighty pharmacies responded (36.5 %). Detection criteria for OLPs were supra-threshold dose (77.3 %) and "off-label" written on prescription (52.5 %). General practitioners were the most frequent prescribers of off-label baclofen. Pharmacists were more likely to refuse to fill prescriptions not marked "off-label" (6.0 %) than correctly marked prescriptions (1.5 %). 85 % of respondents considered they lacked information on off-label use. *Conclusion* Although community pharmacists felt they were poorly informed on off-label baclofen, the majority nevertheless delivered the drug. Since our survey, off-label baclofen prescribing has been strictly controlled in France. Pharmacists' current attitudes will need further evaluation.

Electronic supplementary material The online version of this article (doi:10.1007/s11096-015-0074-7) contains supplementary material, which is available to authorized users.

M. Auffret (✉)
Centre Régional de Pharmacovigilance, CHRU de Lille,
59037 Lille Cedex, France
e-mail: marine.auffret@chru-lille.fr

B. Rolland · O. Cottencin
Service d'Addictologie, CHRU Lille, Lille Cedex, France

B. Rolland · R. Bordet · S. Gautier
EA 1046, Laboratoire de Pharmacologie, Université de Lille 2,
Lille Cedex, France

A.-S. Caous · S. Deheul · R. Bordet
Centre d'Évaluation et d'Information sur la
Pharmacodépendance du Nord-Pas de Calais, CHRU Lille,
Lille Cedex, France

J. Béné · S. Gautier
Centre Régional de Pharmacovigilance du Nord-Pas de Calais,
CHRU Lille, Lille Cedex, France

O. Cottencin
LNFP, EA 4559, Université Lille Nord de France,
59045 Lille Cedex, France

Keywords Alcohol dependence · Baclofen · Community pharmacists · Drug dispensing · France · Off-label

Impact of findings on practice

- Off-label prescription of baclofen in alcohol dependence has become "empirically accepted" in France, since pharmacists frequently receive OLPs for baclofen in alcohol dependence and very rarely refuse to deliver the drug.
- For pharmacists, the main criterion for detecting OLPs was a supra-threshold dose, which may raise concerns with regard to dose-dependent adverse drug reactions.
- The main prescribers of off-label baclofen are general practitioners.

BACLOFFICINE 2 (en cours de soumission dans *Fund Clin Pharmacol*)

Full Title: On-the-ground application of the “temporary recommendation for use” regulatory measure on off-label use of baclofen for alcohol dependence in France: a regional survey of community pharmacies

Running Title: Off-label prescriptions of baclofen: does the temporary recommendation for use change pharmacists’ practice?

Marine AUFFRET¹, Benjamin ROLLAND^{2,3}, Anne-Sylvie CAOUS⁴, Louise GABORIAU¹, Sylvie DEHEUL⁴, Régis BORDET^{1,3,4}, Sophie GAUTIER^{1,3}

Affiliations:

¹ Centre Régional de Pharmacovigilance, CHU de Lille, F-59037 Lille cedex, France

² Service d’Addictologie, CHU de Lille, F-59037 Lille, France

³ INSERM U1171, Université de Lille, F-59045 Lille, France

⁴ Centre d’Evaluation et d’Information sur la Pharmacodépendance de Lille, CHU de Lille, F-59037 Lille cedex, France

Key words: alcohol dependence, baclofen, community pharmacist, drug dispensing, off-label, France

Abstract

Background: The “temporary recommendation for use” (TRU) is a french novel regulatory measure for off-label drug. The first TRU to be issued by the French drug agency (in March 2014) pertained to the off-label use of baclofen for alcohol dependence (AD).

Method: We performed a questionnaire-based survey of the on-the-ground application of the baclofen TRU among community pharmacies in northern France.

Results: A pharmacist from 70 of the 219 pharmacies contacted (response rate: 32.0%) completed the questionnaire. The mean \pm standard deviation number of off-label baclofen prescriptions for AD was 2.3 ± 2.2 per pharmacy per month. 65.2% of these prescriptions were issued by primary care physicians. 65.7% of the pharmacists had never seen “TRU” written on the prescription, and 80.3%

delivered a prescription without checking whether the patient had been included by the prescriber in the TRU. The main criterion used to identify off-label prescribing were the patient's medical history (according to 74.6% of pharmacists) and the prescription of an above-threshold dose (73.1%). 87.1% of the pharmacists were aware of the baclofen TRU, and 42.9% had actually read the document. 17.9% of the pharmacists estimated that the TRU had changed their attitude to off-label baclofen prescription, and 29.9% (20 out of 67) of them wanted to be more involved in the TRU process.

Conclusion: Community pharmacists are well informed about the off-label use of baclofen for AD, and almost half of them had read the TRU. However, they felt that they should be more involved in the TRU process.

ORIGINAL RESEARCH

Phone-based safety monitoring of the first year of baclofen treatment for alcohol use disorder: the BACLOPHONE cohort study protocol

Benjamin Rolland^{a,b}, Marine Auffret^c, Julien Labreuche^d, Maryse Lapeyre-Mestre^e, Malek Dib^f, Aomar Kemkem^f, Isabelle Grit^f, Marie Drelon^g, Alain Duhamel^{d,h}, Nicolas Cabelⁱ, François Vabret^j, Olivier Guillin^k, Alexandre Baguet^l, Céline Masquelier^o, Alain Dervaux^l, Sylvie Deheul^m, Régis Bordet^{a,c,m}, Louise Carton^o, Olivier Cottencin^{b,n}, Renaud Jardri^{n,o} and Sophie Gautier^{a,c}

^aDépartement de Pharmacologie Médicale, INSERM U 1171, Univ Lille, Lille, France; ^bService d'Addictologie, CHU Lille, Lille, France; ^cCentre Régional de Pharmacovigilance, CHU Lille, Lille, France; ^dPlateforme d'Aide Méthodologique, Biostatistique et Datamangement, CHU Lille, Lille, France; ^eService de Pharmacologie Clinique, CEIP-Addictovigilance, CIC 1436, CHU de ToulouseUMR-INSERM 1027 Université Paul Sabatier - Toulouse 3, Toulouse, France; ^fFédération de Recherche Clinique, CHU Lille, Lille, France; ^gCentre d'Investigation Clinique, CHU Lille, Lille, France; ^hCERIM, EA 2694, Univ Lille, Lille, France; ⁱService d'Addictologie, CHU de Caen, Caen, France; ^jService d'Addictologie, CHU de Rouen, Rouen, France; ^kCentre Hospitalier du Rouvray, CHU de Rouen, Rouen, France; ^lService d'Addictologie, CHU d'Amiens, Amiens, France; ^mCentre d'Evaluation et d'Information sur les Pharmacodépendances, CHU Lille, Lille, France; ⁿSCALab UMR CNRS 9193, Univ Lille, Lille, France; ^oCentre Universitaire de Recherche et d'Exploration, CHU Lille, Lille, France; ^pCentre Hospitalier Régional Universitaire de Lille Ringgold standard institution – Biostatistics CHU Lille, Lille, France

ABSTRACT

Background: In France, baclofen is frequently used off-label for alcohol use disorder (AUD). Baclofen has been associated with diverse adverse events (AEs), but the causality of these AEs has never been properly assessed.

Methods/Design: BACLOPHONE is a prospective multicenter cohort study conducted in the *Hauts-de-France* and *Normandie* French regions. BACLOPHONE consists of the phone-based monitoring of 792 patients during their first year of baclofen treatment for AUD. Two initial phone interviews assess the medical history, current medications, and substance use as well as complete the alcohol use identification test (AUDIT) and severity of alcohol dependence questionnaire (SADQ). Daily alcohol use and baclofen doses are noted throughout the follow-up. For every reported AE, additional phone interviews determine the seriousness of the AE, the causality of baclofen using validated causality algorithms, and the final outcome. The main objective of the study is to determine the rate of patients who stop baclofen due to an AE during the first year of treatment.

Discussion: BACLOPHONE will provide important safety data on baclofen as a complement to the forthcoming efficacy data of randomized clinical trials.

ARTICLE HISTORY

Received 28 January 2016
Accepted 7 December 2016

KEYWORDS

Baclofen; off-label use; alcoholism; patient safety; drug-related side effects and adverse reactions; pharmacovigilance; adverse drug reaction reporting systems; causality; telephone

1. Background and rationale


Baclofen is a gamma amino-butyric type B (GABA-B) receptor agonist that has been used for treating spasticity since the 1970s [1]. The maximum approved dose of oral baclofen for spasticity is 80 mg in outpatients and 120 mg/day in hospitals [2]. Since the 2000s, baclofen has been investigated for alcohol use disorder (AUD), especially in randomized clinical trials assessing the efficacy of low dose baclofen, i.e. between 30 and 60 mg/day, for supporting abstinence from alcohol [3–6]. These trials have found contradictory efficacy results, but the tolerability of baclofen has been observed to be good at these doses and for this indication [7].

Since 2008, the off-label use of baclofen has spread in France for the treatment of AUD [8]. For this use, baclofen dosing may reach 300 mg/day or more. Baclofen has thus been used by both general practitioners (GPs) and addiction specialists [9,10] before evidence-based efficacy and safety data have been available. Two randomized clinical trials were

started in 2012 for assessing efficacy [11,12], and their results are forthcoming. To frame the wide ranging prescription of off-label baclofen in France before the results of these trials are available, the *Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé* (ANSM), i.e. the French Health Agency, decided in 2014 to issue a 'temporary recommendation for use' (TRU), which is an extraordinary regulatory measure aiming to frame specific off-label prescribing practices [13]. The TRU on the off-label baclofen will be present for a maximum of 3 years or until an official approval is bestowed on baclofen for this indication.

Apart from the efficacy issues, the safety profile of baclofen in AUD remains under debate. Numerous types of adverse events (AEs) have been reported with the use of baclofen in AUD, including sedation [14], seizures [15], comas [16,17], tinnitus [18], edema [19], and hepatitis [20]. National pharmacovigilance syntheses have also reported such AEs [21,22]. However, determining the causality of baclofen in the

CONTACT Benjamin Rolland  benjamin.rolland@chru-lille.fr  Service d'Addictologie, CHRU de Lille, CS70001, 59037 Lille cedex, France

 Supplemental data for this article can be accessed here.

© 2016 Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group

