

Dr Benjamin Rolland*, **Dr Sylvie Deheul****, **Dr Dewi Guardia*****, **Dr Thierry Danel******, **M. Pierre Desmarais*******,
Pr Régis Bordet**, **Pr Olivier Cottencin*****, **Dispositif CAMTEA**

* Service d'addictologie du CHRU de Lille, Hôpital Calmette, Boulevard du Pr Leclercq, F-59037 Lille Cedex. Département Pharmacologie médicale (EA 1046), Université Lille Nord de France. Courriel : benjamin.rolland@chru-lille.fr

** Service de pharmacovigilance, CHRU de Lille. Département de pharmacologie médicale (EA 1046), Université Lille Nord de France

*** Service d'addictologie, CHRU de Lille. Laboratoire Neurosciences et pathologies (EA 5447), Université Lille Nord de France

**** Service d'addictologie, CHRU de Lille. Département Pharmacologie médicale (EA 1046), Université Lille Nord de France. Fédération de recherche en santé mentale du Nord-Pas de Calais, Lille, France

***** Avocat en droit de la santé, Paris, France

Reçu avril 2012, accepté septembre 2012

CAMTEA

Le dispositif collégial de prescription hors AMM des addictologues du Nord-Pas de Calais

Résumé

La prescription hors AMM est une pratique fréquente en médecine. Une telle prescription conforme aux bonnes pratiques médicales exige du médecin certaines compétences spécifiques. D'abord d'être familier avec les subtilités médico-légales entourant ce type de pratique. Ensuite, de connaître parfaitement la littérature sur laquelle il fonde sa prescription et de pouvoir en évaluer le niveau de preuve scientifique. Enfin, de se donner les moyens d'une surveillance supplémentaire du patient, car souvent les données en matière de tolérance sont insuffisantes. Tous ces prérequis exigent beaucoup de temps, ce qui amène de nombreux médecins à rester prudents sur leur pratique de prescription hors AMM. La mise en place de dispositifs collégiaux permet en revanche de répartir les tâches en fonction des compétences de chacun et d'élaborer en équipe des protocoles de prescription et de surveillance, dont la nature collégiale assoit davantage la légitimité. Le dispositif CAMTEA est un dispositif collégial mis en place par des addictologues de différents centres du Nord-Pas de Calais et associant des médecins de pharmacovigilance. La CAMTEA permet de réaliser des prescriptions hors AMM encadrées en addictologie, améliorant l'échange entre médecins et la surveillance des patients, ainsi que facilitant le repérage et le signalement des effets secondaires liés à l'emploi de traitements hors AMM.

Mots-clés

Prescription hors AMM – Surveillance de traitement médicamenteux – Baclofène – Topiramate – Alcoolodépendance – Hyperphagie compulsive.

Summary

CAMTEA. The team-based off-label prescribing system set up by the physicians specialized in addiction in the Nord-Pas de Calais Region, France

Off-label prescribing (OLP) is frequent in medicine. OLP that could fit with good medical practice requires several specific skills. Firstly, it requires being familiar with the legal subtleties that are related to OLP. Secondly, it requires a perfect knowledge of the literature on which OLP is based. Lastly, it requires delivering sufficient supervision to the patient, as data about tolerance are often insufficient. All these requirements are time-consuming, which explains that many physicians limit their personal practice of OLP. Setting up team-based OLP, however, allows to assign tasks better, according to every one's skills, and to draft prescription and supervision protocols collectively, whose team-based nature better establishes the legitimacy. CAMTEA is a team-based system set up by a group of physicians specialized in addiction from several centers in Nord-Pas de Calais, and pharmacovigilance physicians. CAMTEA allows performing supervised OLP in the field of addiction medicine, thus enhancing exchanges between physicians and improving supervision of patients and detection and report of adverse events that may result from OLP.

Key words

Off-label use – Drug monitoring – Baclofen – Topiramate – Alcohol dependence – Binge-eating disorder.

L' autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un médicament est la procédure de validation officielle émanant de l'autorité de santé – l'Agence nationale de

sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) en France ou la European Medicines Agency (EMA) en Europe – avant commercialisation de la molécule. L'AMM

définit les indications et les posologies pour lesquelles cette validation est accordée. La prescription hors AMM correspond à une prescription dont l'indication ou la posologie n'a pas été validée officiellement.

Une prescription hors AMM conforme aux règles de bonnes pratiques médicales doit, en théorie, s'appuyer sur une autre source de justification scientifique. Trois types de justification peuvent alors être utilisées : la validation par une autorité de santé étrangère se fondant sur les mêmes exigences que l'ANSM, la recommandation par un comité d'experts français, éventuellement validée par une instance officielle de santé autre que l'ANSM, ou bien les publications scientifiques émanant de la littérature internationale. Ce dernier cas représente les situations les plus complexes, et probablement les plus fréquentes, de prescriptions hors AMM.

L'analyse de la littérature internationale nécessite un temps et une expertise rarement compatibles avec une pratique clinique quotidienne. Par ailleurs, lorsque le niveau de preuve du traitement prescrit est limité et lorsque la sécurité du médicament n'est pas garantie aux posologies et dans l'indication choisies, la nécessité d'un cadre strict de surveillance impose lui aussi beaucoup de temps et d'énergie. La pratique régulière de prescriptions hors AMM fondées scientifiquement et surveillées cliniquement semble donc difficile pour un clinicien isolé. Pourtant, de telles prescriptions ont un intérêt non négligeable, en particulier dans des indications pour lesquelles il n'existe aucun traitement, ou bien lorsque les traitements de référence se sont révélés inefficaces. Ce genre de situation est extrêmement courant en addictologie.

Afin de pouvoir réaliser une pratique régulière de prescriptions hors AMM en addictologie qui soit fondée sur les preuves, ainsi qu'un cadre de surveillance accru pour les patients recevant ces prescriptions, plusieurs services d'addictologie du Nord-Pas de Calais ont fondé un dispositif collégial de médecins intégrant le service de pharmacovigilance du CHRU de Lille. Ce dispositif met en place des protocoles de prescription hors AMM prédéfinis à partir des données de la littérature. Ce dispositif, nommé CAMTEA (Consultations et avis multidisciplinaires pour traitements d'exception en addictologie), présente plusieurs aspects originaux dont l'intérêt est discuté dans cet article : le principe de collégialité, l'échange entre pratique clinique et travail universitaire et, enfin, la participation d'une équipe de pharmacovigilance dans les prescriptions et le repérage des effets indésirables imprévus.

La prescription hors AMM et ses enjeux spécifiques en addictologie

AMM et prescriptions hors AMM

Avant sa commercialisation, un nouveau médicament doit être officiellement approuvé par les autorités de santé compétentes. En France, cette procédure peut être effectuée au niveau national par l'ANSM ou bien directement au niveau européen par l'EMA. Une AMM ne pourra être délivrée qu'au terme de l'analyse minutieuse d'un ensemble de données scientifiques, exigées par l'autorité de santé et fournies par le laboratoire souhaitant commercialiser la molécule (1). Ces données permettent d'apprécier l'efficacité et la tolérance du traitement en se basant sur les posologies, les indications et les populations de patients sélectionnés au sein des études menées préalablement (1). L'AMM ne pourra concerner que les doses et les indications qui auront été étudiées par les autorités sanitaires. Un médecin qui prescrit hors AMM effectue donc une prescription qui s'écarte des indications ou des posologies ayant été validées par ces autorités après examen du dossier d'AMM.

La prescription hors AMM est une pratique très courante en médecine, puisqu'elle constituerait environ 20 % des prescriptions de médecine libérale (2). En psychiatrie, la fréquence des prescriptions hors AMM n'a jamais été évaluée, mais une étude récente aux États-Unis a montré que 60 % des prescriptions d'antipsychotiques étaient réalisées hors des indications validées par la Food and Drugs Administration (FDA), l'équivalent américain de l'ANSM (3). En France, la prescription hors AMM n'est pas interdite car *"le médecin est libre de ses prescriptions qui seront celles qu'il estime les plus appropriées en la circonstance"* (4).

Toutefois, en réalisant une prescription hors AMM, un médecin s'engage sur un terrain médico-réglementaire particulier, dont il n'a pas forcément connaissance au moment où il rédige son ordonnance. Il a bien sûr le devoir d'informer son patient qu'il lui propose une prescription hors AMM et que celle-ci est susceptible de l'exposer à des risques supplémentaires (5). Il doit également l'informer qu'il s'agit d'une prescription non remboursée. Le plus souvent en effet, la prescription hors AMM n'est pas prise en charge par la Sécurité sociale, et le médecin a alors l'obligation d'ajouter la mention "NR" (non remboursable) sur l'ordonnance (6). Par ailleurs, dans les suites de l'affaire récente du benfluorex, la nouvelle Loi du 29 décem-

bre 2011, dite de “Modernisation du système des produits de santé”, exige que soit désormais notée précisément sur l’ordonnance la mention “hors AMM” (5). Tous ces détails pratiques doivent être connus du médecin qui réalise une prescription hors AMM. Ils ne constituent cependant pas les notions les plus difficiles à manier avec ce type de prescription. Le plus complexe, selon nous, avec une prescription hors AMM est, pour le médecin, de savoir anticiper un possible problème médico-légal par une justification scientifique précise de sa prescription.

Justification du bien-fondé scientifique de la prescription hors AMM

L’AMM : une justification forte de bonne pratique médicale

Depuis l’arrêt Mercier de 1936, le fait de devoir fonder sa pratique sur les données acquises de la science est une obligation qui s’impose à tout médecin. Justement, lors de l’examen du dossier d’AMM, les experts de l’ANSM vérifient que l’utilisation du médicament est conforme aux données de la science. Un médecin qui prescrit dans le cadre de l’AMM s’épargne donc cette vérification, et l’AMM constitue en soi un gage de conformité auquel le médecin pourra se référer si on lui demande de justifier sa prescription. En revanche, dès lors qu’il prescrit hors AMM, le médecin doit s’assurer que la thérapeutique qu’il utilise est scientifiquement démontrée. Dans ce cas, c’est à lui d’aller chercher les informations à ce sujet. Il peut habituellement se référer à trois principaux types de justification (7) détaillés ci-dessous.

Recommandations d’experts par des sociétés savantes officiellement reconnues

Dans ce premier cas de figure, le traitement n’a pas l’AMM dans l’indication ou à la posologie concernée, mais a été recommandé par une instance médicale ou une société savante officiellement reconnue sur le plan national. Ce cas de figure existe en addictologie. Il s’agit en particulier du cas du diazépam, benzodiazépine dont la posologie maximale définie par l’AMM est de 40 mg/j (8) alors même que ce traitement est recommandé à doses parfois supérieures pour le sevrage de l’alcool dans la conférence de consensus nationale sur le sevrage alcoolique de 1999, dont le texte a été approuvé conjointement par la Société française d’alcoolologie et par la Haute autorité de santé (HAS) (9). Dans ce genre de situation, la légitimité de la prescription est forte car elle suit les recommandations écrites des experts du domaine, et le médecin pourra jus-

tifier sa prescription, le cas échéant, par le texte en question. Il faut toutefois qu’il ait conscience que les experts de telles sociétés savantes ont basé leurs recommandations sur des analyses détaillées de la littérature scientifique. La prescription s’appuie donc sur le travail de ces experts.

Autorisation par des autorités de santé étrangères

Il s’agit de la situation où un traitement existant en France et approuvé par l’ANSM dans un certain nombre d’indications a été validé dans d’autres pays pour des indications supplémentaires ou bien à des posologies différentes. En addictologie, on peut citer le cas de la buprénorphine, traitement de substitution aux opiacés, dont la dose maximale prévue par l’AMM en France est de 16 mg/j (10), alors qu’elle est de 24 mg/j dans d’autres pays, comme par exemple les États-Unis (11). Un médecin peut donc décider de prescrire hors AMM au-delà de 16 mg/j en justifiant sa prescription, le cas échéant, par les données validées par la FDA.

Justification directe par les données de la littérature internationale

Ce troisième cas de figure est sans doute le plus fréquent, et certainement le plus délicat. Dans cette situation, aucune autorité de santé ou institution officielle, française ou internationale, n’a statué sur la validité scientifique de l’utilisation du traitement pour l’indication ou les posologies concernées. Le médecin ne pourra alors légitimer sa pratique qu’à partir des données disponibles dans la littérature internationale.

Bien que tout à fait possible en théorie, cet exercice est périlleux en pratique car les données présentes dans les revues médicales n’ont pas toutes le même degré de valeur scientifique, en fonction du type de revue et du type d’article. Un médecin qui appuie sa pratique de prescription hors AMM sur la littérature internationale doit disposer de solides connaissances en matière d’*evidence-based medicine*, ou médecine fondée sur les preuves (12). Il doit en particulier être capable de déterminer le niveau de preuve des articles, en fonction de critères de jugement nombreux et complexes, et de juger de la qualité méthodologique des études qu’il pourra lire. Les recommandations françaises de la HAS sur l’analyse de la littérature permettent généralement de classer les études en cinq niveaux décroissants de preuves scientifiques (13) :

- niveau 1 : essais contrôlés randomisés avec résultats méthodologiquement indiscutables ;
- niveau 2 : essais contrôlés non randomisés bien conduits ;

- niveau 3 : essais prospectifs non contrôlés bien menés (suivi de cohorte par exemple) ;
- niveau 4 : études cas-témoins et essais contrôlés présentant des biais ;
- niveau 5 : études rétrospectives et cas cliniques ou séries de malades, ou toute étude fortement biaisée.

On voit que, outre la nécessité d'une formation initiale sur le sujet (désormais intégrée aux études de médecine), le fait de savoir classer la littérature en niveaux de preuve nécessite une expertise importante et d'y consacrer un temps et une énergie ne s'accordant pas volontiers avec une pratique clinique quotidienne. Prescrire hors AMM sur les seules bases de la littérature scientifique est donc, selon nous, risqué sur un plan médico-légal pour un praticien isolé et non expert du traitement et de la littérature qui l'accompagne.

À défaut d'une garantie de bonne tolérance, une garantie de bonne surveillance

Un traitement prescrit hors AMM n'a généralement pas fait l'objet, dans le cadre de l'indication ou de la posologie choisie, d'études de tolérance comparables à celles exigées par l'ANSM ou l'EMA lors d'un dépôt de dossier d'AMM. Il est donc souvent impossible pour le médecin d'affirmer que le traitement qu'il prescrit à son patient présentera un niveau de tolérance correct. Le patient doit être impérativement informé de ce risque avant de consentir à la prescription (12).

Par ailleurs, le médecin doit proposer au patient un cadre de surveillance accrue par rapport à un traitement validé, cadre qu'il sera libre d'organiser comme il l'entend en fonction de la nature du traitement, de l'indication retenue et de la posologie utilisée (12). En pratique, les éléments susceptibles de justifier la mise en place d'une surveillance plus étroite sont liés au traitement, au terrain ou à l'interaction des deux. Concernant le traitement, c'est surtout la posologie utilisée qui devra faire l'objet d'une attention particulière. En cas de net dépassement de la limite de posologie définie par l'AMM, le risque de survenue d'effets secondaires dose-dépendants peut être augmenté (14). De plus, en fonction du terrain, les pathologies présentées par le patient, mais aussi les traitements associés ou les consommations de toxiques doivent être pris en compte afin d'élaborer le cadre du suivi.

Des interactions pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques entre les traitements prescrits et d'éventuelles

substances psychoactives licites ou illicites peuvent exister et influencer la tolérance ou l'efficacité thérapeutique (14). Celles-ci sont peu connues, a fortiori dans le cas d'un traitement hors AMM, puisque la tolérance du traitement n'a pas toujours fait l'objet d'étude sur de larges échantillons de la population ciblée.

Enfin, en addictologie, le cas spécifique des troubles du comportement alimentaire doit faire l'objet d'une attention bien particulière lors d'une prescription hors AMM. Les patients souffrant d'anorexie mentale peuvent présenter, du fait de leur possible dénutrition, des modifications du volume de distribution (masse grasse/masse maigre), de la liaison aux protéines plasmatiques (hypoprotidémie/hypoalbuminémie), de la fraction active de certains médicaments (liaison aux protéines plasmatiques modifiée et fraction libre active), des interactions médicamenteuses ou de la métabolisation des médicaments, ainsi que des troubles ioniques ou une fragilité particulière de certains organes comme le cœur et les muscles squelettiques (15).

La CAMTEA : principes de fonctionnement

La CAMTEA est un dispositif collégial regroupant des médecins addictologues issus de différents centres du Nord-Pas de Calais, ainsi que des médecins du service de pharmacovigilance du CHRU de Lille. La CAMTEA a pour objectif d'encadrer des prescriptions hors AMM uniquement basées sur la littérature. Chaque médecin effectue ses propres consultations, mais l'ensemble des membres définit les modalités de prescription, ainsi que de surveillance, et se réunit tous les six mois en une assemblée plénière appelé "conseil scientifique". L'encadrement de chaque prescription comporte trois volets différents : élaboration des protocoles de prescription, pratique clinique et pharmacovigilance.

Élaboration des protocoles de prescription

Chaque traitement prescrit hors AMM dans le cadre du dispositif CAMTEA fait l'objet d'un protocole de prescription et d'encadrement précis et écrit de la thérapeutique, avant la mise en pratique des consultations de prescription. Pour chaque traitement, un petit groupe de médecins désignés comme référents du traitement collige les données de la littérature sur l'indication addictologique envisagée pour le traitement, établit une classification

des niveaux de preuve pour les informations disponibles et note les données signalées en matière de tolérance ou d'effets secondaires qui seraient spécifiques à ce traitement dans cette indication, afin d'en tenir compte pour l'organisation de la surveillance ultérieure.

Les référents exposent ensuite les résultats de leur recherche devant l'ensemble du groupe, et si ce dernier décide de valider l'indication, le protocole de prescription est alors décidé conjointement et définit les modalités de prescription, les contre-indications, les mesures de surveillance spécifiques au traitement et la nature des informations devant être délivrées au patient.

Les référents du traitement gardent la mission de suivre l'évolution permanente des données publiées dans la littérature sur le sujet et d'en informer au besoin l'ensemble des médecins du dispositif, afin de discuter d'éventuelles modifications devant être apportées au protocole. En dehors de situations imposant une modification immédiate du protocole de prescription, décidée alors par courriel, les modifications seront normalement validées après approbation par le groupe, lors du conseil scientifique suivant.

Pratique clinique : prescription et surveillance

Les consultations CAMTEA de prescriptions hors AMM se déroulent selon un rythme et des modalités définis spécifiquement pour chaque protocole validé par le conseil scientifique. Une marge de manœuvre clinique est laissée au médecin addictologue prescripteur, qui ajustera au mieux les consignes du protocole au cas particulier de chaque patient. Si, par exemple, les modalités d'augmentation d'un traitement lui paraissent mal supportées par un patient, il a bien sûr la possibilité de ne pas en tenir compte. Dans tous les cas, la souplesse laissée au médecin a pour but de tenter d'optimiser la sécurité du patient.

Certaines consignes sont systématiques, quel que soit le traitement. Comme signalé précédemment, la récente Loi du 29 décembre 2011, relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, impose la mention "hors AMM" sur toute ordonnance concernant une prescription de ce type (5). Les ordonnances réalisées au sein de la CAMTEA doivent donc s'y conformer.

En début de prise en charge, pour tous les protocoles de prescription également, une fiche d'information est remise au patient et décrit le protocole spécifique de prescription qui lui est proposé, tel qu'il a été décidé par le groupe de

médecins du CAMTEA. Le patient et le médecin signent conjointement ce document. Le double intérêt, thérapeutique et médico-légal, de cet accord signé sera considéré plus en détail dans la discussion de cet article. En début de prise en charge, le patient rencontre également le médecin de pharmacovigilance (MPV), ce qui permet à celui-ci de connaître le patient et de disposer d'informations médicales à son sujet s'il est sollicité de nouveau ultérieurement.

Pharmacovigilance

La pharmacovigilance a un rôle fondamental dans les prescriptions hors AMM, qui est celui d'en surveiller la sécurité, à titre individuel comme sur le plan collectif (14). La présence de la pharmacovigilance au sein de la CAMTEA poursuit différents objectifs. À l'initiation de la prescription, le patient est reçu par le MPV afin de collecter les différentes informations médicales, de détecter d'éventuelles précautions d'emploi ou d'adapter une surveillance médicale spécifique au patient. Il sensibilise le patient au bon usage du médicament, aux situations à risque usuelles, comme les associations médicamenteuses ou à des substances psychoactives, au sevrage médicamenteux, aux précautions d'emploi et aux situations à risque spécifiques détectées au cours du protocole. Le MPV transmet ces informations aux médecins prenant en charge le patient (médecin généraliste, addictologue...).

En aval de la prescription, les effets indésirables graves ou inhabituels sont signalés au MPV par les médecins prescripteurs. Après analyse de ces événements, le MPV évalue l'hypothèse d'une responsabilité liée au traitement dans la survenue de ces effets et informe le médecin prescripteur à l'origine de la déclaration. Si nécessaire, une information de l'ensemble des médecins prescripteurs de la CAMTEA est réalisée au cours d'un conseil scientifique ou par courriel en cas de danger. Il peut s'ensuivre une modification du protocole ou une mise en garde des patients. Les effets indésirables graves ou inhabituels sont notifiés auprès du système français de pharmacovigilance.

Ainsi, après avoir rencontré initialement le patient, le MPV ne le revoit que si ce dernier le souhaite, ou bien à la demande du médecin prescripteur, notamment en cas de survenue d'un effet indésirable jugé non urgent et atypique, pour lequel l'avis du MPV est demandé.

Le MPV peut être également sollicité en urgence et sans revoir le patient en cas de survenue d'un événement indésirable potentiellement grave, prévu ou non, au cours du

suivi. Le MPV a alors pour mission d'établir l'imputabilité de l'événement indésirable au traitement prescrit et, si nécessaire, de signaler cet incident au réseau national de pharmacovigilance. Il doit également informer si nécessaire les autres médecins de la CAMTEA.

Les événements de pharmacovigilance ayant posé problème peuvent être mis à l'ordre du jour d'un conseil scientifique. En cas d'incident majeur, des modifications substantielles peuvent être apportées à un protocole de prescription, celui-ci pouvant être temporairement ou définitivement arrêté si nécessaire.

Communication avec les médecins extérieurs à la CAMTEA

Lors de la prise en charge d'un patient dans le cadre d'un protocole CAMTEA, un courrier est systématiquement adressé au médecin traitant. Ce courrier reprend les éléments minimaux du fonctionnement du dispositif, ainsi que ceux relatifs au protocole de prescription spécifique dont le patient a choisi de bénéficier. Par la suite, le médecin prescripteur décide du rythme et des éléments spécifiques au suivi qui doivent amener à la réalisation d'un nouveau courrier. Sauf opposition formelle du patient, le médecin est également associé aux courriers réalisés par le MPV.

Ces consignes s'appliquent de la même façon dans le cas où le patient est suivi par un addictologue extérieur à la CAMTEA qui refuse de prescrire le traitement hors AMM, mais a adressé le patient pour cela au dispositif. D'autres spécialistes (gastro-entérologues, nutritionnistes...) peuvent être ajoutés aux destinataires des courriers.

Exemples de protocoles mis en place au sein de la CAMTEA

Baclofène hautes posologies dans le mésusage d'alcool

Des données de haut niveau de preuve, en particulier les résultats de deux études randomisées et contrôlées, ont évalué l'efficacité et la sécurité liées à l'utilisation du baclofène dans le maintien de l'abstinence à l'alcool à la posologie de 30 mg/j (16, 17). Le niveau d'efficacité à cette dose est très différent entre les deux études évoquées, puisque la première trouve un taux d'efficacité excellent

(16), tandis que l'autre ne retrouve pas d'écart avec le placebo (17). Néanmoins, la tolérance à cette dose a été jugée plutôt bonne dans les deux études.

En revanche, l'utilisation de baclofène hautes posologies (BHP), i.e. plus de 80 mg/j, n'a fait l'objet jusqu'à présent que de la publication de deux cas cliniques (18, 19), d'une série de cas (20) et d'une étude non contrôlée et non randomisée (21). Ainsi, même si plusieurs essais cliniques méthodologiquement bien construits doivent démarrer prochainement, il s'agit pour l'instant d'une indication de traitement hors AMM se fondant sur un niveau de preuve limité (22). Pourtant, la médiatisation actuellement très importante de ce produit en France, ainsi que le lobbying marqué d'associations militant pour sa promotion aboutissent à une demande massive des patients de pouvoir bénéficier du BHP (23).

Dans ce contexte, l'ANSM avait publié en 2011 un point d'information de "mise en garde" sur l'emploi hors AMM du BHP (24). Plus récemment, l'agence a assoupli sa position, notamment au vu de la publication de deux articles importants sur l'utilisation du BHP (20, 21). Un nouveau point d'information en 2012 a reconnu l'intérêt potentiel du BHP dans les problématiques de mésusage d'alcool, mais l'ANSM a insisté pour que la prescription soit organisée par des addictologues et a notamment mentionné la CAMTEA comme modèle intéressant en termes d'encadrement de la prescription (25).

La CAMTEA dispose en effet depuis septembre 2010 d'un protocole de prescription de BHP dans les problématiques d'abus et de dépendance à l'alcool. La prescription concerne des patients souhaitant maintenir une abstinence ou tenter de réduire et de contrôler leur consommation d'alcool, en l'absence de trouble psychiatrique non stabilisé. Après un bilan rénal requis pour toute prescription de baclofène, le traitement est augmenté très progressivement, par paliers hebdomadaires de 15 mg/j maximum, parfois moins si la tolérance est mauvaise. Au décours du rendez-vous initial avec l'addictologue prescripteur, une nouvelle consultation a lieu dans les trois semaines, à 45-60 mg/j, pour réévaluation de la tolérance et éventuellement de l'efficacité du traitement à cette dose. Une consultation initiale de pharmacovigilance est par ailleurs indispensable à l'initiation du traitement. Le suivi est au moins mensuel, le patient étant revu plus souvent si nécessaire, et un médecin du dispositif est joignable tous les jours de la semaine en cas de problème. À chaque consultation, la présence d'effets indésirables est notée sur une liste. Nous demandons également aux patients de remplir des calen-

driers d'auto-évaluation des consommations d'alcool qu'ils nous remettent régulièrement. Les cas les plus complexes sont discutés collégialement. Pour plus d'informations, les modalités précises de ce protocole ont été détaillées dans une précédente publication (26).

La prescription encadrée de baclofène au sein du dispositif CAMTEA permet de pouvoir répondre à la demande des patients, tout en leur offrant un niveau d'information et de surveillance accru, et en les impliquant directement dans la surveillance des effets secondaires et dans la gestion du traitement. La collégialité du dispositif permet un échange constant autour des problèmes pratiques liés à telle ou telle situation. Le travail avec le service de pharmacovigilance a permis le signalement d'effets secondaires inconnus ou mal décrits jusqu'alors, par le biais de notes nationales de pharmacovigilance ou de publications internationales (27).

Topiramate dans l'hyperphagie compulsive

La CAMTEA dispose depuis septembre 2011 d'un protocole de prescription du topiramate dans le cadre des troubles du comportement alimentaire de type boulimie et hyperphagie compulsive. Les modalités précises de prescription sont soumises à certaines restrictions. S'agissant des prérequis à toute prescription, le médecin de la CAMTEA s'engage à délivrer une information claire et appropriée au patient quant aux modalités de prescription du topiramate au sein du dispositif, à lui remettre une copie du protocole de prescription de topiramate, à recueillir un consentement écrit en vue de la prescription, ainsi qu'à s'assurer de la validation de l'indication par le médecin de pharmacovigilance.

À ce jour, la revue de la littérature effectuée récemment par notre équipe confirme l'efficacité du topiramate (28). Celui-ci possède des effets positifs sur l'hyperphagie (29-32) et la boulimie (33, 34). Cette offre de soins s'adresse donc aux patients souffrant de boulimie ou d'hyperphagie, pour lesquels un traitement par inhibiteur de la recapture de la sérotonine bien conduit s'est avéré inefficace ou en cas de contre-indication d'un traitement par inhibiteur de la recapture de la sérotonine. Les contre-indications retenues à la mise en place d'un tel traitement sont l'hypersensibilité à l'un des constituants du produit, des antécédents de dépression, de tentative de suicide, de lithiases urinaires, de myopie et de glaucome avec fermeture de l'angle, l'absence de contraception efficace ou de traitements préalables par inhibiteur de la recapture de la sérotonine bien conduits et suffisamment long. Enfin, la

reconduite du traitement ne pourra se faire que dans le cadre d'un suivi addictologique régulier.

Au décours de la première consultation, un bilan sanguin préthérapeutique est effectué, comprenant hémogramme, bilan hépatique complet, ionogramme, urée et créatininémie, mesure du taux de bicarbonates sanguins. Dans les indications neurologiques, l'initiation de prescription de topiramate prévoit une augmentation de posologie de 25 à 50 mg/j toutes les semaines. Dans le cadre du protocole topiramate de la CAMTEA, l'augmentation de posologie se fera à un rythme de 25 mg/j par semaine les quatre premières semaines, puis de 50 mg/j les semaines suivantes. Les raisons de cette augmentation progressive de la posologie sont motivées par la nécessité d'observer la tolérance du traitement à des doses modérées avant d'envisager un franchissement de palier. Le médecin prescripteur se réserve le droit de réaliser des paliers d'observation plus longs s'il l'estime nécessaire, voire d'arrêter le traitement. Une consultation addictologique est prévue au cours des 1^{ère}, 2^{ème} et 4^{ème} semaines de traitement. Au décours de la 6^{ème} semaine, un bilan sanguin de contrôle (hémogramme, bilan hépatique complet, ionogramme, urée et créatininémie, taux de bicarbonates sanguins) est effectué. Le patient et le médecin addictologue décideront d'une augmentation éventuelle du traitement. Les posologies sont alors laissées à l'appréciation du médecin prescripteur, à la condition que ne soit pas franchi le seuil de 1 000 mg/j et que toute augmentation de posologie impose de revoir le patient sous quinzaine et d'en informer le médecin de pharmacovigilance.

Conclusion

La CAMTEA est un dispositif collégial de médecins spécialisés tentant d'élaborer des protocoles de prescription et de surveillance en addictologie pour des traitements et des indications ayant certaines bases scientifiques, mais n'ayant jamais été évalués par une instance officielle ou un collège d'experts nationaux. Le dispositif tente d'apporter, à un niveau local, une analyse certes largement moins détaillée que celles de l'ANSM ou d'instances nationales, mais utilisant néanmoins les mêmes outils de médecine fondée sur les preuves. La petite taille du dispositif permet en revanche une réactivité accrue et une communication très simple entre les membres, ce qui facilite les modifications éventuelles décidées par le groupe.

La nature collégiale du dispositif promeut les échanges et la curiosité professionnelle. Cette collégialité est également,

selon nous, un atout sur le plan juridique. Les décisions collégiales se multiplient en médecine, en particulier pour des situations complexes sur le plan technique ou éthique. ■

Remerciements. – Les auteurs souhaitent remercier Maïté Chabeau pour son aide précieuse dans le fonctionnement du dispositif.

CAMTEA. – Le dispositif regroupe les Dr Ali Bennani (CH Hénin-Beaumont), Dr Alexandre Bonord (CH Valenciennes), Pr Régis Bordet (CHU Lille), Dr Thierry Briand (CH Saint-Quentin), Dr Catherine Carpezza (Clinique la Mitterie, Lomme), Pr Olivier Cottencin (CHU Lille), Dr Thierry Danel (CHU Lille), Dr Sylvie Deheul (CHU Lille), Dr Arnaud Didier (CH Saint-Amand-les-Eaux), Dr Didier Doutriaux (CH Avesnes-sur-Helpes), Dr Christelle Dubocage (CH Lens), Dr Damien Duquesne (CH Arras), Dr Dewi Guardia (CHU Lille), Dr François Germe (CH Boulogne), Dr Bernard Gibour (CH Saint-Amand-les-Eaux), Dr Dorothée Henebelle (CH Tourcoing), Dr Michael Henon (CH Tourcoing), Dr François Lefebvre (CH Boulogne), Dr Xavier Loosfeld (CH Saint-Amand-les-Eaux), Dr Christian Maton (Clinique des Sabliers, Lomme), Dr Lucie Molmy (CH Hazebrouck), Dr Catherine Nedellec (CH Saint-Amand-les-Eaux), Dr Richard Quesney (CH Boulogne), Dr Cécile Richez (CH Dunkerque), Dr Benjamin Rolland (CHU Lille), Dr Marina Rose (CH Boulogne), Dr Robin Semal (CH Valenciennes), Dr Ghassan Takkiedine (CH Boulogne), Dr Élodie Vernalde (CH Boulogne), Dr Véronique Vosgien (CH Lens), Dr Jacques Yguel (CH Avesnes-sur-Helpes).

B. Rolland, S. Deheul, D. Guardia, T. Danel, P. Desmarais, R. Bordet, O. Cottencin, Dispositif CAMTEA
CAMTEA. Le dispositif collégial de prescription hors AMM des addictologues du Nord-Pas de Calais

Alcoologie et Addictologie 2012 ; 34 (4) : 313-321

Références bibliographiques

- 1 - Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Constitution de dossier d'AMM. Paris : ANSM ; <http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Constitution-de-dossier-d-AMM/%28offset%29/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Constitution-de-dossier-d-AMM/%28offset%29/1> (consulté le 25.07.12).
- 2 - Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among office-based physicians. *Arch Intern Med.* 2006 ; 166 (9) : 1021-6.
- 3 - Leslie DL, Mohamed S, Rosenheck RA. Off-label use of antipsychotic medications in the department of Veterans Affairs health care system. *Psychiatr Serv.* 2009 ; 60 (9) : 1175-81.
- 4 - Code de la Santé Publique. Article R4127-8. Paris : République Française ; <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidArticle=LEGIARTI000006912869&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20100625> (consulté le 25.07.12).
- 5 - République Française. Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. Paris : République Française ; <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025053440&dateTexte=&categorieLien=id> (consulté le 25.07.12).
- 6 - Code de la Sécurité Sociale. Article L162-4. Paris : République Française ; <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006073189&idArticle=LEGIARTI000006740578&dateTexte=&categorieLien=cid> (consulté le 25.07.12).
- 7 - Gazarian M, Kelly M, McPhee JR, Graudins LV, Ward RL, Campbell TJ. Off-label use of medicines: consensus recommendations for evaluating appropriateness. *Med J Aus.* 2006 ; 185 (10) : 544-8.
- 8 - Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. VALIUM 10 mg (Résumé des caractéristiques du produit). Paris : ANSM ; <http://afssaps-prd.afssaps.fr/php/ecodex/frames.php?specid=68176802&typedoc=R&ref=R0165393.htm> (consulté le 25.07.12).
- 9 - Haute Autorité de Santé, Société Française d'Alcoologie. Conférence de consensus du 17 mars 1999. Objectifs, indications et modalités du sevrage du patient alcoolodépendant. Paris : HAS ; <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/alcolco2.pdf> (consulté le 25.07.12).
- 10 - Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Subutex (Résumé des caractéristiques du produit ; mise à jour). Paris : ANSM ; <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0099920.htm> (consulté le 25.07.12).
- 11 - Food and Drugs Administration. Subutex and Subuxone: drug labeling. Silver Spring : FDA ; http://www.accessdata.fda.gov/drug-satfda_docs/nda/2002/20-733_Subutex_Prntlbl.pdf (consulté le 25.07.12).
- 12 - Dresser R, Frader J. Off-label prescribing: a call for heightened professional and government oversight. *J Law Med Ethics.* 2009 ; 37 (3) : 476-86, 396.
- 13 - Haute Autorité de Santé. Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations (2000). Paris : HAS ; <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/analiterat.pdf> (consulté le 25.07.12).
- 14 - Dal Pan GJ. Monitoring the safety of medicines used off-label. *Clin Pharmacol Ther.* 2012 ; 91 (5) : 787-95.
- 15 - Mitchell JE, Crow S. Medical complications of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Curr Opin Psychiatry.* 2006 ; 19 (4) : 438-43.
- 16 - Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Vonghia L, Miriello A et al. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. *Lancet.* 2007 ; 370 (9603) : 1915-22.
- 17 - Garbutt JC, Kampov-Polevoy AB, Gallop R, Kalka-Juhl L, Flannery BA. Efficacy and safety of baclofen for alcohol dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Alcohol Clin Exp Res.* 2010 ; 34 (11) : 1849-57.
- 18 - 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.* 2005 ; 40 (2) : 147-50.
- 19 - Bucknam W. Suppression of symptoms of alcohol dependence and craving using high-dose baclofen. *Alcohol Alcohol.* 2007 ; 42 (2) : 158-60.
- 20 - Pastor A, Jones DML, Currie J. High-dose baclofen for treatment-resistant alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol.* 2012 ; 32 (2) : 266-8.
- 21 - Rigal L, Alexandre-Dubroucq C, de Beaupaire 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.* 2012 ; 47 (4) : 439-42.
- 22 - Rolland B, Bordet R, Cottencin O. Le baclofène devra aussi être comparé aux traitements validés de l'alcoolodépendance. *Presse Méd.* 2012 ; 41 (2) : 107-8.
- 23 - Rolland B, Bordet R, Cottencin O. Alcohol-dependence: the current French craze for baclofen. *Addiction.* 2012 ; 107 (4) : 848-9.
- 24 - Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Mise en garde sur l'utilisation hors AMM du baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance. Point d'information 2011. Paris : ANSM ; http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b88517d4324d10054712c930f22c464b.pdf (consulté le 25.07.12).
- 25 - Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Utilisation du baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance : actualisation. Point d'information. Paris : ANSM ; http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/91de532b62ae44bfc7c2d54ec5b08e9a.pdf (consulté le 25.07.12).
- 26 - Rolland B, Deheul S, Danel T, Bordet R, Cottencin O. Un dispositif de prescription hors AMM : exemple du baclofène. *Thérapie.* 2010 ; 65 (6) : 511-8.
- 27 - 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.* 2012 ; 47 (5) : 577-80.
- 28 - Guardia D, Rolland B, Karila L, Cottencin O. GABAergic and glutamatergic modulation in binge eating: therapeutic approach. *Curr Pharm Des.* 2011 ; 17 (14) : 1396-409.
- 29 - McElroy SL, Arnold LM, Shapira NA, Keck PE, Rosenthal NR, Wu SC et al. Topiramate in the treatment of binge eating disorder associated with obesity: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry.* 2003 ; 160 : 255-61.
- 30 - Claudino AM, Oliveira IR, Appolinario JC, Cordás TA, Duchesne M, Sichieri R, Bacaltchuk J. Double-blind, randomized, placebo-controlled trial of topiramate plus cognitivebehaviour therapy in binge-eating disorder. *J Clin Psychiatry.* 2007 ; 68 : 1324-32.
- 31 - McElroy SL, Hudson JI, Capece JA, Beyers K, Fisher AC, Rosenthal NR. Topiramate binge eating disorder research group. Topiramate for the treatment of binge eating disorder associated with obesity: a placebo-controlled study. *Biol Psychiatry.* 2007 ; 61 : 1039-48.
- 32 - Brambilla F, Samek L, Company M, Lovo F, Cioni L, Mellado C. Multivariate therapeutic approach to binge-eating disorder: combined nutritional, psychological and pharmacological treatment. *Int Clin Psychopharmacol.* 2009 ; 24 : 312-7.
- 33 - Hoopes SP, Reimherr FW, Hedges DW, Rosenthal NR, Kamin M, Karim R, Capece JA. Treatment of bulimia nervosa with topiramate in a randomized, double-blind, placebocontrolled trial, part 1: improvement in binge and purge measures. *J Clin Psychiatry.* 2003 ; 64 : 1335-41.
- 34 - Nickel C, Tritt K, Muehlbacher M, Pedrosa Gil F, Mitterlehner FO, Kaplan P, Lahmann C, Leiberich PK, Krawczyk J, Kettler C, Rother WK, Loew TH, Nickel MK. Topiramate treatment in bulimia nervosa patients: a randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *Int J Eat Disord.* 2005 ; 38 : 295-300.