



EPI-PHARE

épidémiologie des produits de santé

GIS ANSM - CNAM

APPEL À PROJETS 2023 ÉTUDES DE PHARMACO- ÉPIDÉMIOLOGIE

DOCUMENT SCIENTIFIQUE

Dates de clôture : L'ensemble des documents signés doit être transmis par voie électronique avant le 1^{er} juin 2023 à 12h00.

Contact : M. François Cuenot
francois.cuenot@ansm.sante.fr
01 55 87 43 35

APPEL À PROJETS 2023 : ÉTUDES DE PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIE

1	Résumé du projet	4
1.1	Contexte	4
1.2	Objectifs	4
1.3	Résultats attendus	4
2	Contexte, positionnement et objectifs de la proposition	5
2.1	Contexte et enjeux	5
2.2	Objectifs, résultats attendus et impacts potentiels du projet	6
3	Programme scientifique et technique, Protocole, Organisation du projet	7
3.1.1	<i>Programme scientifique, protocole et méthodologie proposée</i>	7
3.1.2	<i>Schéma de l'étude</i>	7
3.1.3	<i>Source de données</i>	7
3.1.4	<i>Population cible</i>	8
3.1.5	<i>Sélection des patients</i>	8
3.1.6	<i>Évènement d'intérêt</i>	8
3.1.7	<i>Analyses statistiques</i>	10
3.1.8	<i>Aspects opérationnels</i>	10
3.2	Aspects éthiques et réglementaires	11
4	Plan de gestion de données	12
5	Stratégie d'exploitation et de valorisation des résultats	13
6	Description du Consortium	13
6.1	Qualification du coordonnateur du projet	13
6.2	Description, adéquation et complémentarité des partenaires	14
7	Moyens demandés	15
7.1	Subvention demandée	15
7.2	Justification des moyens demandés	15
8	Visa du coordonnateur, des responsables scientifique et technique des unités partenaires et du directeur d'unité de rattachement du coordonnateur	17
9	Annexe 1 : Références bibliographiques	18
10	Annexe 2 : Qualification, rôle et implication des participants	21
11	Annexe 3 : Curriculum vitae	22
11.1	Coordonnateur	22

APPEL À PROJETS 2023 : ÉTUDES DE PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIE

Titre de l'étude	Évaluation des complications sanitaires liées à l'utilisation de la méthadone en population générale en France : incidence des hospitalisations et des décès et rôle des interactions médicamenteuses
Acronyme	METHALICA
Coordonnateur	Dr Thomas SOEIRO
Mots clés en Français (5)	Méthadone, hospitalisation, décès, interactions médicamenteuses
Durée du projet en mois (30 mois maximum)	30 mois
Coût total du projet (en €)	145 002,80 €
Subvention demandée (en €)	92 502,80 €

1 RÉSUMÉ DU PROJET

1.1 CONTEXTE

La méthadone est utilisée comme médicament de substitution des pharmacodépendances aux opioïdes et pour les douleurs cancéreuses modérées à sévères lorsque d'autres opioïdes ne sont pas assez efficaces ou mal tolérés. Son indication comme antalgique est très récente en France (depuis 2020, spécialité ZORYON). Les propriétés pharmacologiques de la méthadone en font un médicament utile en clinique, tout en étant difficile à manier. Ces propriétés sont également à l'origine d'interactions médicamenteuses de type pharmacocinétique ou pharmacodynamique avec de nombreux médicaments, exposant les patients à des complications cliniques sévères et potentiellement fatales. Dans le contexte de la nouvelle indication de la méthadone dans la douleur cancéreuse (ZORYON) et de l'augmentation continue des complications sanitaires et de décès liées à la méthadone, l'ANSM a rouvert l'enquête nationale de pharmacovigilance. Depuis ces dernières années, on observe une nette augmentation du nombre de patients exposés à la méthadone (+31 %), et une profonde diversification des caractéristiques des utilisateurs de la méthadone.

1.2 OBJECTIFS

Dans la continuité du suivi national de pharmacovigilance et le suivi national d'addictovigilance de la méthadone, en lien avec l'ANSM, ce projet, aura pour objectif :

- D'une part, l'objectif est de d'évaluer l'incidence des hospitalisations et des décès liées à la méthadone et de les caractériser, au niveau national en France, à partir du Système national des données de santé ;
- D'autre part, l'objectif est d'évaluer l'incidence des interactions médicamenteuses et d'évaluer leur rôle dans les hospitalisations et les décès chez les patients exposés à la méthadone.

1.3 RÉSULTATS ATTENDUS

Cette étude permettrait d'apporter des données exhaustives en population générale afin d'évaluer et de caractériser l'ampleur de ces phénomènes déjà identifiés par la pharmacovigilance et l'addictovigilance (complications cliniques sévères et potentiellement fatales et rôles des interactions médicamenteuses), dans la continuité des rapports de pharmacovigilance et d'addictovigilance demandés par l'ANSM et de sa mobilisation sur ce médicament.

Cette étude permettrait également d'apporter des informations actuellement non disponibles pour répondre aux questions suivantes : Quels sont les motifs d'hospitalisations et de décès les plus fréquents avec la méthadone ? Quelles sont les interactions médicamenteuses les plus fréquentes impliquant la méthadone ? Ces interactions surviennent-elles pour des prescriptions de plusieurs prescripteurs ou d'un même prescripteur ?

Au total, ces informations sont indispensables pour cibler l'information et la prévention le plus efficacement possible, en priorisant les situations évitables et les interactions médicamenteuses les plus fréquentes et les plus pourvoyeuses de complications. Les informations pour la méthadone utilisée comme MSO (METHADONE AP-HP) permettrait également d'anticiper et de prévenir que la situation de se dégrade avec l'arrivée récente de la méthadone antalgique (ZORYON). Enfin, il sera également possible d'identifier des premiers éléments de réponses pour la méthadone antalgique, dont l'AMM est récente dans cette indication nouvelle et à risque, afin de caractériser les patient et profil de morbi-mortalité dans cette nouvelle indication.

2 CONTEXTE, POSITIONNEMENT ET OBJECTIFS DE LA PROPOSITION

2.1 CONTEXTE ET ENJEUX

La méthadone est utilisée dans deux indications en France et dans le monde : (i) comme médicament de substitution des pharmacodépendances aux opioïdes et (ii) pour les douleurs cancéreuses modérées à sévères lorsque d'autres opioïdes ne sont pas assez efficaces ou mal tolérés. En France, la méthadone est commercialisée comme médicament de substitution depuis 1995 (METHADONE AP-HP). Son indication comme antalgique est beaucoup plus récente, depuis 2020 (ZORYON).

Les propriétés pharmacologiques de la méthadone en font un médicament utile en clinique, tout en étant difficile à manier [1] : c'est un agoniste complet des récepteurs opioïdes μ ; sa demi-vie est variable et longue (permettant une prise quotidienne unique et sans fluctuations d'effets) ; elle provoque un allongement du QT via les canaux hERG [2], et donc non antagonisé par la naloxone ; elle a un métabolisme hépatique en particulier via les cytochromes P450 3A4 et 2D6 ; comme les autres opioïdes, elle a des effets déprimeurs respiratoires et sédatifs ; la tolérance croisée entre la méthadone et les autres opioïdes est incomplète, exposant à un risque de surdose aux opioïdes au moment de l'instauration ; elle entraîne une dépendance physique caractérisée par un syndrome de sevrage lors de son interruption. Ces propriétés sont également à l'origine d'interactions médicamenteuses de type pharmacocinétique ou pharmacodynamique avec de nombreux médicaments (médicaments allongeant l'intervalle QT, déprimeurs du SNC, antagonistes ou agonistes partiels opioïdes, inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques), exposant les patients à des complications cliniques sévères et potentiellement fatales.

Dans le contexte de la nouvelle indication de la méthadone dans la douleur cancéreuse (ZORYON) et de l'augmentation continue des complications sanitaires et de décès liées à la méthadone, l'ANSM a rouvert l'enquête nationale de pharmacovigilance de la méthadone en 2022. Dans ce dernier rapport national de pharmacovigilance réalisé par le CRVP de Marseille, 509 signalements d'effets indésirables de 2012 à 2022 ont été analysés. Parmi les signalements graves, on retrouvait en particulier des syndromes de sevrage ($n = 112$; 22 %), des surdoses aux opioïdes ($n = 73$; 14 %) et des allongements du QT ($n = 22$; 4 %). Les interactions médicamenteuses pharmacodynamiques ou pharmacocinétiques jouaient un rôle majeur dans un nombre très important de ces cas [3] : dans 80 % des cas de syndrome de sevrage, dans 36 % des cas d'allongement du QT et dans 7 % des cas de surdoses aux opioïdes. De plus, depuis plusieurs années, le suivi national d'addictovigilance de la méthadone réalisé par le CEIP-Addictovigilance PACA-Corse alerte sur une évolution de la situation sanitaire avec la méthadone (augmentation des décès, des complications sanitaires graves, des indicateurs de mésusage et d'usage détourné et de l'obtention illégale) [4,5]. Ces tendances observées depuis plusieurs années ont été amplifiées durant la crise sanitaire liée à la Covid-19 [6]. Depuis plusieurs années, la méthadone est le médicament le plus pourvoyeur de décès en France d'après le dispositif Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances (DRAMES) [7]. Il s'agit d'un recueil prospectif des décès pour lesquels interviennent des experts toxicologues analystes à la demande des autorités judiciaires dans le cadre d'une recherche des causes de la mort (analyses toxicologiques post mortem) ou en cas d'hospitalisation. Dans DRAMES, la méthadone est retrouvée plus fréquemment que l'héroïne, et 7 fois plus fréquemment que la buprénorphine, un agoniste opioïde partiel également utilisée comme médicament de substitution.

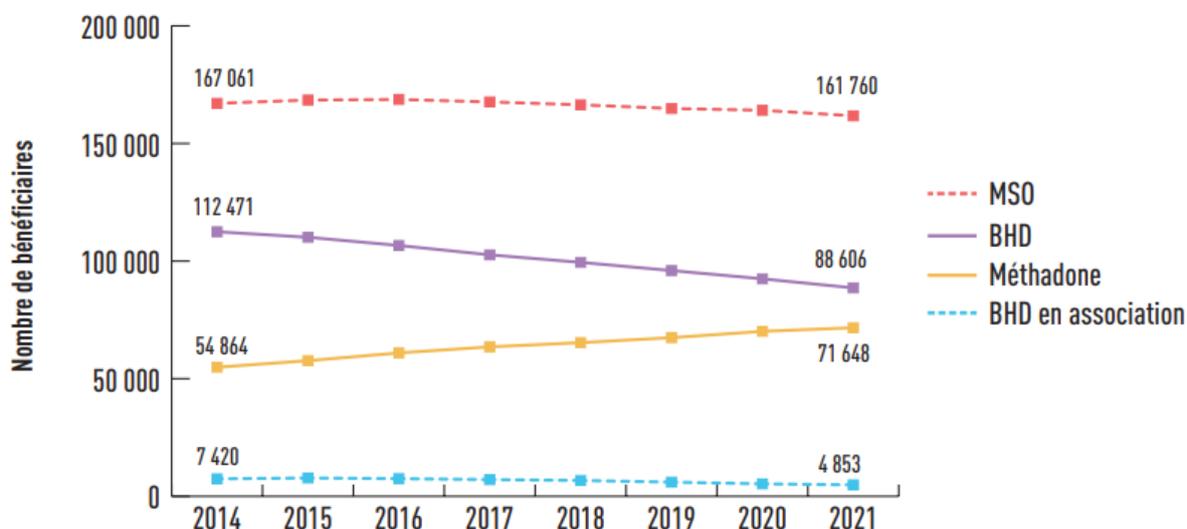
Depuis ces dernières années, on observe une nette augmentation du nombre de patients exposés à la méthadone (+31 %), passant de 54 864 patients en 2014 à 71 648 patients en 2021, contrairement à la buprénorphine (Figure 1, données Open Médic, voir aussi le rapport OFDT 2023 [8]). De plus, les caractéristiques des utilisateurs de la méthadone se sont profondément diversifiées avec :

- Des patients utilisant la méthadone comme médicament de substitution à une dépendance à l'héroïne.
- Des patients utilisant la méthadone comme médicament de substitution à une dépendance à un médicament antalgique opioïde. Cette problématique fait l'objet d'une fiche dédiée dans les recommandations de Bon usage des médicaments opioïdes de la HAS parues en 2022 [9].

APPEL À PROJETS 2023 : ÉTUDES DE PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIE

- Des patients utilisant la méthadone comme antalgique pour des douleurs notamment d'origine cancéreuse, dans le cadre des recommandations Afssaps 2011 [10] ou plus récemment dans le cadre de l'AMM dans cette indication (ZORYON). Cela fait craindre une augmentation des complications sanitaires liées à la méthadone, en raison du risque d'interaction médicamenteuse « nouvelles » (avec des anticancéreux comme l'osimertinib, avec le naloxégo, dérivé PEGylé de la naloxone, etc.) et du terrain des patients présentant un cancer (comorbidités, hypokaliémie favorisant les troubles du rythme cardiaque). On peut également noter l'augmentation de l'utilisation de certains médicaments (notamment les gabapentinoïdes, prégabaline et gabapentine) susceptible de causer des interactions médicamenteuses avec la méthadone [11].

Figure 1. Évolution du nombre de patient ayant eu au moins un remboursement de médicament de substitution en ville en France de 2014 à 2021. Données Open Medic, d'après le rapport OFDT 2023 [8]



2.2 OBJECTIFS, RÉSULTATS ATTENDUS ET IMPACTS POTENTIELS DU PROJET

Ce projet présente ainsi 2 volets :

- D'une part, l'objectif est de d'évaluer l'incidence des hospitalisations et des décès liées à la méthadone et de les caractériser, au niveau national en France, à partir du Système national des données de santé ;
- D'autre part, l'objectif est d'évaluer l'incidence des interactions médicamenteuses et d'évaluer leur rôle dans les hospitalisations et les décès chez les patients exposés à la méthadone.

Cette étude s'inscrit en lien avec le suivi national de pharmacovigilance et le suivi national d'addictovigilance de la méthadone respectivement réalisés par le CRPV de Marseille et le CEIP-Addictovigilance PACA-Corse, tous deux implantés dans le Service de pharmacologie et pharmacosurveillance de l'APHM. Cette étude permettrait d'apporter des données exhaustives en population générale afin d'évaluer et de caractériser l'ampleur de ces phénomènes déjà identifiés par la pharmacovigilance et l'addictovigilance, dans la continuité des rapports de pharmacovigilance et d'addictovigilance demandés par l'ANSM et de sa mobilisation sur ce médicament [5,12,13].

Cette étude permettrait également d'apporter des informations actuellement non disponibles pour répondre aux questions suivantes : Quels sont les motifs d'hospitalisations et de décès les plus fréquents avec la méthadone ? Quelles sont les interactions médicamenteuses les plus fréquentes impliquant la méthadone ? Ces interactions surviennent elles pour des prescriptions de plusieurs prescripteurs ou d'un même prescripteur ?

Au total, ces informations sont indispensables pour cibler l'information et la prévention le plus efficacement possible, en priorisant les situations évitables et les interactions médicamenteuses les plus fréquentes et les plus pourvoyeuses de complications. Les informations pour la méthadone utilisée comme MSO (METHADONE AP-HP)

APPEL À PROJETS 2023 : ÉTUDES DE PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIE

permettrait également d'anticiper et de prévenir que la situation de se dégrade avec l'arrivée récente de la méthadone antalgique (ZORYON). Enfin, il sera également possible d'identifier des premiers éléments de réponses pour la méthadone antalgique, dont l'AMM est récente dans cette indication nouvelle et à risque, afin de caractériser les patient et profil de morbi-mortalité dans cette nouvelle indication.

Ainsi, ce projet s'inscrit dans la continuité d'autres études déjà retenues, telle que l'étude UTOPIA réalisée par la plateforme DRUGS-SAFE (Pr A Pariente). Notre équipe faisait partie du conseil scientifique de cette étude. UTOPIA portait sur les années 2009 à 2015 et visait notamment à évaluer le risque de mortalité associé au passage de la méthadone sirop à la forme gélule. Ainsi, en prenant un axe différent, le projet METHALICA permettra d'apporter des éléments complémentaires à l'étude UTOPIA, et avec des données plus récentes, ce qui est crucial compte tenu de l'évolution récente de la situation avec la méthadone.

La problématique des interactions médicamenteuses est une problématique particulièrement d'intérêt et également complexe. Plusieurs études en abordent déjà certain aspect. Par exemple, l'étude DDI-vigilance (AAP ANSM 2017) vise à développer des méthodes pour cartographier la prévalence des dispensations médicamenteuses à risque d'interaction sur le territoire français et son évolution au cours du temps. Le projet DDI-ToP (AAP EPI-PHARE 2022, Pr O Steichen), qui s'inscrit dans la continuité de l'étude DDI-vigilance, vise à évaluer la prévalence globale de l'exposition au risque d'allongement du QT et de torsades de pointes par interaction entre des médicaments dispensés en pharmacie de ville aux personnes âgées de 65 ans ou plus en France. Ces études apporteront des informations sur le versant interactions médicamenteuses et allongement du QT, mais ne sont pas dimensionnées spécifiquement pour la méthadone comme le projet METHALICA. Nous proposons ici un projet très ciblé, s'intéressant à une problématique préalablement finement identifié en pharmacovigilance et en addictovigilance, et pour lesquelles l'apport de la pharmacoépidémiologie permettra d'estimer l'ampleur en population générale. De plus, il est à souligner que le Dr Maryse Lapeyre Mestre, partenaire de l'étude DDI-ToP sera membre du comité scientifique du projet METHALICA.

3 PROGRAMME SCIENTIFIQUE ET TECHNIQUE, PROTOCOLE, ORGANISATION DU PROJET

3.1.1 Programme scientifique, protocole et méthodologie proposée

3.1.2 Schéma de l'étude

Le schéma sera une étude de cohorte nationale historique constituée des utilisateurs incidents (nouveaux utilisateurs) de méthadone à partir du SNDS. Deux cohortes distinctes seront constituées pour la méthadone MSO (METHADONE AP-HP) et pour la méthadone antalgique (ZORYON).

3.1.3 Source de données

La source de données sera le SNDS. Les cohortes seront construites à partir de l'ensemble des données enregistrées dans le DCIR, le Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI), et le CépiDC [14]. Le choix se porte sur les données exhaustives (DCIR) plutôt que sur les données de l'EGB/ENDS afin d'avoir un effectif le plus important possible, le nombre de patients exposés à la méthadone étant estimé à environ 72 000 consommateurs en France en 2021 d'après les données Open Medic.

Bien que le DCIR ne contienne que des données sur les remboursements de soins, il reste une source de donnée de premier ordre pour identifier la consommation des patients, comme démontré par les résultats des nombreux travaux réalisés : suivi des consommations pendant l'épidémie de COVID-19 (EPI-PHARE), appariement avec des cohortes de terrain (Constances), et nombreuses études de pharmacoépidémiologie [15,16].

3.1.4 Population cible

La population cible est l'ensemble de la population française adulte des deux sexes. Afin de minimiser les biais de sélection potentiels pour extrapoler nos futurs résultats, aucun critère d'exclusion basé sur les caractéristiques cliniques ou sociodémographiques n'a été retenu.

3.1.5 Sélection des patients

Les patients éligibles seront tous les patients âgés d'au moins 18 ans avec au moins 3 délivrances de méthadone sur une fenêtre glissante de 12 mois. La période d'inclusion sera de 5 ans, du 01/01/2018 au 31/12/2022. Cette date de fin d'inclusion a été choisie pour permettre un suivi d'au moins 1 an pour tous les patients inclus (jusqu'au 31/12/2023) pour l'analyse. Ces données seront disponibles au moment des analyses (voir calendrier prévisionnel, Partie 3.1.8). La date d'entrée dans la cohorte (date index) sera la date de la première délivrance de méthadone. Pour garantir la sélection de nouveaux utilisateurs, seuls les patients n'ayant pas eu de délivrance de méthadone dans les 12 mois précédents la date index seront inclus. Les patients ayant reçu une seule délivrance (ou plusieurs délivrances le même jour) de méthadone ne seront pas inclus, car ces patients correspondent à des situations médicales très diverses (médicament non supporté voire non consommé, erreur de délivrance pour un ayant droit, etc.).

Les délivrances de méthadone seront extraites grâce aux codes de la classification Anatomique, Thérapeutique, et Chimique (ATC) suivants :

- Cohorte méthadone MSO (METHADONE AP-HP) : N07BC02
- Cohorte méthadone antalgique (ZORYON) : N02AC (NB : le code ATC7 complet n'est pas encore attribué dans la table IR_PHA_R, mais ce code permet néanmoins d'identifier le ZORYON dans le SNDS)

Il est à noter que la période d'étude couvre la période pendant laquelle les conditions de prescription et de délivrances de la méthadone ont été modifiées pendant l'épidémie de Covid-19. Il est prévu de conduire des sous-analyses portant spécifiquement sur cette période (voir tableau des difficultés et des solutions anticipée, Partie 3.1.8). Au cours de l'épidémie de Covid-19, les CEIP-Addictovigilance, dont le CEIP-Addictovigilance PACA-Corse, ont conduit des travaux visant à évaluer l'impact sanitaires des modifications d'accès aux médicaments et aux substances psychoactives pendant l'épidémie de Covid-19 [6]. Ces travaux serviront de bases aux analyses complémentaires portant sur cette période.

3.1.6 Évènement d'intérêt

3.1.6.1 Hospitalisation et décès liées à la méthadone

Nous identifierons les hospitalisations et les décès toutes causes et ceux liées à la méthadone. Les hospitalisations et les décès correspondants seront identifiés à partir des codes diagnostics (diagnostic principal, diagnostic relié et diagnostic(s) associé(s)) dans le PMSI MCO et CépiDC (Tableau 1). Les codes pour identifier les syndromes de sevrage et les surdoses aux opioïdes ont été déterminés à partir de la littérature et à partir de projets antérieurs (projet METEOR, AAP EPI-PHARE 2023, Dr T Soeiro). Les codes pour identifier les allongements du QT correspondent à ceux déterminés dans le cadre d'une collaboration entre le CRPV de Marseille et de DIM de l'APHM pour la surveillance des effets indésirables avec l'hydroxychloroquine à partir du PMSI.

Tableau 1. Codes CIM-10 pour identifier les évènements d'intérêts

Évènement	Code CIM-10
Syndrome de sevrage	F11.3 : Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'opiacés – Syndrome de sevrage

	F11.4 : Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'opiacés – Syndrome de sevrage avec delirium
Surdose aux opioïde	T40.3 : Intoxication par narcotiques et psychodysléptiques [hallucinogènes] – Méthadone X42 : Intoxication accidentelle par des narcotiques et psychodysléptiques [hallucinogènes] et exposition à ces produits, non classés ailleurs X62 : Auto-intoxication par des narcotiques et psychodysléptiques [hallucinogènes] et exposition à ces produits, non classés ailleurs – Méthadone Y12 : Intoxication par des narcotiques et psychodysléptiques [hallucinogènes] et exposition à ces produits, non classés ailleurs, intention non déterminée – Méthadone
Allongement du QT	R94.3 : résultats anormaux d'explorations fonctionnelles cardio-vasculaires (employé pour coder entre autre les QT longs) I49.8 : autres arythmies cardiaques précisées (employé pour coder entre autre les torsades de pointe) I47.2 : Tachycardie ventriculaire I46 : Arrêt cardiaque (réanimé ou non)

3.1.6.2 Interaction médicamenteuse avec la méthadone

Les codes ATC des médicaments à risque d'interaction médicamenteuse pharmacodynamique ou pharmacocinétique avec la méthadone seront identifiés :

- Avec le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM [17]. L'ANSM met à la disposition des professionnels de santé l'ensemble des interactions médicamenteuses identifiées par le Groupe de Travail ad hoc et regroupées dans un Thésaurus.
- Le RCP des spécialités METHADONE AP-HP et ZORYON [18].
- Avec les experts en charge du suivi national de pharmacovigilance et du suivi national d'addictovigilance de la méthadone.

Les codes CIP13 correspondant seront extraits de la table IR_PHA_R du DCIR.

Puisque les posologies et les dates de traitements ne sont pas disponibles dans le SNDS, la durée des traitements sera estimée selon la méthode ATC/DDD. Les périodes de début et de fin d'exposition de chaque patient seront déterminées pour chaque médicament potentiellement impliqué dans les interactions d'intérêt, à partir de la date de délivrance, de la quantité de principe actif délivrée et de la dose définie journalière (DDD) proposée par l'OMS [19]. Cette méthode a notamment été appliquée dans le projet DDI-vigilance [20].

Pour la méthadone, les périodes de début et de fin d'exposition de chaque patient seront déterminées selon la dose de 60 mg/jour. Cette dose journalière est en pratique fréquemment utilisée pour la méthadone (par la firme, pour le suivi national d'addictovigilance), car la dose définie journalière (25 mg/jour) définie par l'OMS est considérée comme trop faible.

Une méthode alternative sera utilisée comme analyse de sensibilité, en considérant qu'un patient est exposé à la méthadone dans la semaine suivant la délivrance, conformément aux conditions de délivrances « standard » de la méthadone (D'après le RCP : « Délivrance fractionnée par périodes de 7 jours maximum. Le prescripteur peut préciser sur l'ordonnance la durée de chaque fraction, ou exclure le fractionnement en portant sur l'ordonnance la mention « délivrance en une seule fois », ou préciser que la dispensation doit se faire quotidiennement. » [21]).

APPEL À PROJETS 2023 : ÉTUDES DE PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIE

Cette méthode se basant sur des période fixe pour estimer l'exposition médicamenteuse a précédemment été utilisée par EPI-PHARE pour évaluer les interactions médicamenteuses avec le PAXLOVID [22].

3.1.7 Analyses statistiques

Les analyses comprendront un premier volet descriptif afin d'apporter des résultats encore inconnus mais nécessaire à la surveillance de la méthadone. Il s'agira au préalable de quantifier les patients exposés à la méthadone (dynamique du nombre de nouveaux utilisateurs chaque année afin d'évaluer la répartition par rapport au nombre total de patient exposé) et de caractériser leur profil (données sociodémographiques et comorbidités d'après les données du SNDS). Il s'agira ensuite d'évaluer l'incidence des hospitalisations et des décès chez les patients exposés à la méthadone et de les caractériser (profils des patients concernés et causes des hospitalisations et des décès).

Le second volet portera sur le rôle des interactions médicamenteuses. Nous évaluerons l'incidence des interactions médicamenteuses chez les patients exposée à la méthadone et les caractériserons (médicaments impliqués, spécialité du prescripteurs, prescripteurs différent de la méthadone ou non, prescription ponctuel ou au long cours). Nous identifierons également les cas avec un codage de trouble cardiaque lié à la cocaïne compte tenu du rôle de cette association dans les décès (suivi national d'addictovigilance de la méthadone [1], enquêtes DRAMES, OFDT).

Enfin, nous estimerons le surrisque d'hospitalisation ou de décès associé aux interactions médicamenteuses. Lorsque les deux médicaments seront prescrits au long cours (par exemple certains neuroleptiques), des analyses de survie sur le délai de survenue de l'événement par rapport au début de la comédication seront réalisées. Le rapport de risque sera estimé à l'aide de modèles de Cox multivariés. Lorsque le médicament en interaction avec la méthadone sera prescrit de manière ponctuelle (par exemple certains antibiotiques), des analyses en case-crossover seront réalisées. Dans ce schéma autocontrôlé (chaque patient agit comme son propre témoin), la fréquence d'exposition à la comédication est comparée entre une période à risque (précédant immédiatement l'événement indésirable) et des périodes contrôles à distance [23]. Cela assure un ajustement sur les facteurs de confusion potentiels invariables dans le temps.

3.1.8 Aspects opérationnels

Tâche n°		Calendrier									
		3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
1	Coordination	L1						L2			L1
2	Extraction des données				L2						
3	Analyse des données						L3	L4			
4	Dissémination et valorisation								L5		L6

L : livrable

Tâche n°	Livrable	Date de réalisation prévue	Responsable
1	L1 : réunion de lancement avec le conseil scientifique	Mars 2024	Thomas Soeiro
2	L2 : données d'extraction pour analyses	Décembre 2024	Ingénieur biostatisticien

APPEL À PROJETS 2023 : ÉTUDES DE PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIE

			Thomas Soeiro
3	L3 : résultats prévalence des interactions médicamenteuse	Juin 2025	Ingénieur biostatisticien Thomas Soeiro Salim Mezaache
3	L4 : résultats hospitalisation pour interaction médicamenteuse	Septembre 2025	Ingénieur biostatisticien Thomas Soeiro Salim Mezaache
1	L2 : présentation des résultats au conseil scientifique	Septembre 2025	Thomas Soeiro
4	L5 : article 1	Décembre 2025	Thomas Soeiro Élisabeth Frauger
4	L6 : article 2	Juin 2026	Thomas Soeiro Élisabeth Frauger
1	L1 : rapport final	Juin 2026	Thomas Soeiro

Tâche n°	Point bloquant / aléa / difficultés anticipés	Solution de replis anticipées
1	Identification des médicaments avec interactions potentielle avec la méthadone et priorisation compte tenu du très grand nombre de médicaments concernés et des effectifs faibles pour certains médicaments	Identification via le thésaurus de l'ANSM [17] puis priorisation selon les données du suivi national de pharmacovigilance de la méthadone et les avis d'experts du comité scientifique
2	Effectifs faibles de patients exposés à la méthadone pour la douleur cancéreuse (ZORYON)	D'après les données Open Medic 2021, moins de 300 patients ont consommé du ZORYON en 2021. Les analyses seront a priori descriptives, mais sont cruciales pour décrire dès à présent la situation dans cette nouvelle indication et cette nouvelle population.
3	Modification des conditions de prescription et de délivrances de la méthadone pendant l'épidémie de Covid-19	Un focus spécifique sera fait sur la période, selon les conseils des membres du comité scientifique qui ont participé à la surveillance de l'impact sanitaires des modifications d'accès aux médicaments et aux substances psychoactives pendant l'épidémie de Covid-19 [6].

3.2 ASPECTS ÉTHIQUES ET RÉGLEMENTAIRES

Conformément au décret du 29/06/2021, les CHU peuvent désormais bénéficier d'un accès permanent aux données individuelles exhaustives du SNDS. Nous utiliserons cet accès pour réaliser cette étude. Le circuit Heath

APPEL À PROJETS 2023 : ÉTUDES DE PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIE

Data Hub, CESREES, CNIL n'est pas nécessaire dans ce cas. Plusieurs membres de l'équipe sont déjà habilités à utiliser les accès permanents (Dr T Soeiro et A Diabakhaté) et ont une expérience pratique avec le SNDS.

Aucune extraction des données vers un système fils ne sera demandée. Les données seront traitées sur le portail sécurisé du SNDS de la Cnam. Ce mode d'accès aux données garanti le strict respect de la réglementation relative à la sécurité et la confidentialité des données. Les membres de l'équipe auront accès aux données selon la réglementation (personnel habilité, formations REQ-054-AM et REQ-172-AM).

4 PLAN DE GESTION DE DONNÉES

Responsabilité des données	
Nom du responsable de la gestion des données au cours du projet de recherche	Thomas Soeiro, thomas.soeiro@ap-hm.fr , Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille, Service de pharmacologie clinique et pharmacosurveillance, UF de pharmacoépidémiologie, 264 rue Saint Pierre, 13005 Marseille
Propriété des données	Les résultats seront la (co)propriété du/des partenaire(s) qui a réalisé les travaux qui sont à l'origine des résultats.
Ressources nécessaires à la mise en œuvre du plan de gestion des données	
Matériel	Aucune extraction des données vers un système fils ne sera demandée. Les données seront traitées sur le portail sécurisé du SNDS de la Cnam.
Jeux de données	
Nombre de jeu(x) de données	Au moins les tables suivantes : table patient (extraction IR_BEN_R), table des consommations de soins (extraction de ER_PRS_F), table des séjours hospitaliers (extraction de T_MCOAAx), table des causes médicales de décès (extraction de KI_ECD_R)
Description des données	
Identifiant et nom du jeu de données	Extraction du SNDS
Nature des données	Données médicoadministratives de consommations de soins en France : remboursement de médicaments (DCIR), hospitalisation (PMSI), décès (CépiDC)
Réutilisation de données existantes	Ce projet s'appuie sur des données préexistantes.
Méthode de production des données	Les données sont collectées en routine par les producteurs de données (Assurance maladie, hôpitaux, Inserm/Insee) pour l'exercice de leurs missions.
Formats des données (formats originels ou de conversion)	Les données seront extraites à partir des tables Oracle du SNDS.
Au cours du projet – Stockage, accès et sécurité des données	
Support des données	Support numérique exclusivement
Volumétrie prévisionnelle	De l'ordre du gigaoctet
Type d'hébergement	Aucune extraction des données vers un système fils ne sera demandée. Les données seront traitées sur le portail sécurisé du SNDS de la Cnam
Risques ou menaces sur les données	Destruction accidentelle de données
Garantie de confidentialité des données	L'équipe du Coordonateur aura accès aux données selon la réglementation (personnel habilité, formations REQ-054-AM et REQ-172-AM)
Garantie d'intégrité et de traçabilité	Toutes les manipulations des données seront tracées dans des script R/SQL
Lecture des données	Via les logiciels disponibles sur le portail sécurisé du SNDS de la Cnam (R, SAS, Oracle)
Garantie de disponibilité des données	Disponibilité permanente
Gestion des accès	Connexion au portail sécurisé du SNDS de la Cnam
Échanges et partage	Aucun échange ou partage
Métadonnées – documentation et organisation des données	
Standards et formats disciplinaires des métadonnées	Données codées selon les référentiels en vigueur (ATC, CIM-10, etc.)
Mode de production et responsabilité des métadonnées	Effectué en routine par les producteurs de données
Arborescence de classement	Dérivée de l'organisation du SNDS
Règles de nommage des jeux de données	Dérivée de la terminologie du SNDS
Documentation associée	Fournies par les producteurs de données

A l'issue du projet – Dissémination	
Principe général de diffusion	Non autorisé selon la réglementation en vigueur
Identification des jeux de données sensibles	Données de santé
Justification du principe d'exception aux conditions générales de diffusion	Données à caractère personnel
Sélection et archivage des données	
Sort des données à l'issue du projet	L'accès aux données est conditionné par les habilitations. Les données ne seront pas archivées.

5 STRATÉGIE D'EXPLOITATION ET DE VALORISATION DES RÉSULTATS

Tout d'abord, cette étude sera enregistrée sur le registre des études post-autorisation de l'Union européenne de l'ENCePP (EU PAS Register) [24]. Le but de ce registre est d'accroître la transparence de la recherche, de réduire les biais de publication, de promouvoir l'échange d'informations et faciliter la collaboration entre les parties prenantes.

L'équipe en charge du projet prévoit une importante communication et dissémination des résultats afin de sensibiliser les professionnels de santé à cette problématique cruciale pour améliorer la balance bénéfique/risque de la méthadone. Ces résultats présentent des intérêts majeurs en termes de santé publique et en termes de sécurité sanitaire (Partie 2.2).

Ainsi, les actions suivantes sont planifiées :

- Conformément à l'appel à projets, la diffusion des résultats sera effectuée directement auprès d'EPI-PHARE et de l'ANSM, afin de fournir des éléments chiffrés pour éclairer les autorités sanitaires sur cette problématique de santé publique.
- Les résultats du projet seront présentés lors de congrès (congrès annuel de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique, congrès de l'Association Française des Centres d'Addictovigilance, Congrès de Médecine générale, SFEDT, Fédération Addiction). Cela permettra de diffuser les résultats auprès des professionnels de santé et des scientifiques (médecins généralistes, algologues, pharmacologues, thérapeutes, pharmacoépidémiologistes, addictologues) pour permettre aux cliniciens d'adapter leurs pratiques de prescriptions, et ainsi d'améliorer la prise en charge et renforcer la sécurité des patients. Ces communications mentionneront la subvention.
- Des articles scientifiques dans des revues internationales de haut niveau (rang A). La publication en Open Access des résultats sera privilégiée. Ces articles mentionneront la subvention.
- Parce que la formation est une question cruciale pour les professionnels de santé, l'équipe en charge du projet contribuera activement à cette activité de diffusion par le biais d'enseignements (pharmacologie clinique, pharmaco-épidémiologie, pharmacovigilance, addictovigilance) dans les cursus de médecine, de pharmacie, infirmier, master, et DU où ils interviennent.

6 DESCRIPTION DU CONSORTIUM

6.1 QUALIFICATION DU COORDONNATEUR DU PROJET

L'équipe de pharmacoépidémiologie en charge du projet (Service de pharmacologie et pharmacosurveillance, Pr O Blin, APHM) a conduit, depuis plus de 20 ans, de nombreux travaux portant sur l'évaluation de l'usage, du mésusage et de l'abus des médicaments psychoactifs. Le Service de pharmacologie et pharmacosurveillance de l'APHM est tout particulièrement impliqué dans des travaux portant sur la sécurité de la méthadone. En pharmacoépidémiologie, notre équipe a conduit des premiers travaux sur la méthadone en collaboration avec

APPEL À PROJETS 2023 : ÉTUDES DE PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIE

l'Assurance maladie des Bouches-du-Rhône dès 1999 [25]. Ces travaux se sont poursuivis depuis, via des études portées par notre équipe [26–30], ou en collaboration avec d'autres, par exemple dans le comité scientifique de l'étude d'UTOPIA portant sur l'utilisation de la méthadone et de la buprénorphine à partir du SNDS (DRUGS-SAFE, Pr A Pariente). Le CRPV de Marseille est responsable du suivi national de pharmacovigilance de la méthadone [3] et le CEIP-Addictovigilance PACA-Corse est responsable du suivi national d'addictovigilance de la méthadone. Ainsi, il existe dans notre équipe une interface rapprochée entre différents acteurs impliqués dans la surveillance de la méthadone au niveau national.

L'équipe en charge du projet est multidisciplinaire et comprend des pharmacologues, des pharmacoépidémiologistes, et des biostatisticiens. Nos travaux se sont inscrits notamment dans le cadre de direction de doctorats en neurosciences (Dr Vincent Pradel, Dr Elisabeth Frauger, Dr Sandra Nordmann, Dr Quentin Boucherie, Dr David Braunstein, Dr Thomas Soeiro) et la co-direction de thèse de santé publique (Dr Vanessa Pauly) qui ont donné lieu à une quarantaine de publications (voir références, Partie 9).

De plus, nous avons déjà mené des projets de pharmacoépidémiologie d'envergure nationale ou régionale portant sur l'évaluation de l'usage des médicaments à partir des données de l'Assurance maladie (SNIIRAM, PMSI et désormais SNDS) : étude MEGADOSE (évaluation nationale du doctor shopping, AO ANSM 2016), étude TRUE (complications vasculaires graves des triptans chez les personnes âgées, AO ANSM 2013), étude POP (prévention des surdoses aux opioïdes, AO ARS PACA 2020, en cours), étude METEOR (AO EPI-PHARE 2021, en cours), étude MONITO (AO IReSP 2022, en cours)

Plusieurs membres de l'équipe sont déjà habilités à accéder aux données du SNDS (Dr T Soeiro et A Diabakaté), à la fois pour des accès sur projets et via les accès permanents du CHU, et ont une expérience pratique avec le SNDS (plusieurs études en cours). Notre équipe a une expérience dans les extractions des SNDS, lui permettant de réaliser des études de pharmacoépidémiologie via les accès permanents sans recours aux extractions du département DEMEX de la Cnam.

6.2 DESCRIPTION, ADÉQUATION ET COMPLÉMENTARITÉ DES PARTENAIRES

Compte tenu de l'antériorité de notre équipe sur la problématique de l'évaluation et le suivi de la sécurité de la méthadone, ce projet est porté par notre équipe, sans équipe partenaire. Nous attachons cependant une grande importance à la multidisciplinarité, et nous veillons à poursuivre des collaborations avec des équipes avec lesquelles nous avons déjà collaboré sur cette problématique. Ainsi, nous prévoyons de constituer un comité scientifique multidisciplinaire, comprenant également des pharmacoépidémiologistes impliqués dans des projets de recherches sur les interactions médicamenteuses à partir du SNDS (Dr M Lapeyre-Mestre) (Tableau 2).

Tableau 2. Comité scientifiques prévisionnel

Prénom Nom	Affiliation	Qualification pour le projet
Dr Maryse Lapeyre-Mestre Médecin, pharmacologue	Université de Toulouse, CHU de Toulouse, Inserm	Pharmacoépidémiologiste Impliquée dans le projet DDI-ToP (AAP EPI-PHARE 2022) portant sur les interactions médicamenteuses pourvoyeuses de torsades de pointes (Partie 2.2)
Dr Elisabeth Frauger Pharmacien, pharmacologue	Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille, CEIP-Addictovigilance PACA-Corse	Responsable suivi national d'addictovigilance de la méthadone

APPEL À PROJETS 2023 : ÉTUDES DE PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIE

Dr Franck Rouby Médecin généraliste, pharmacologue	Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille, CRPV de Marseille	Implication dans le suivi national de pharmacovigilance de la méthadone
Dr Vincent Pradel Médecin santé publique	Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille	PMSI
À solliciter		Addictologue
À solliciter		Oncologue
À solliciter		Référent Assurance maladie
À solliciter		Représentant d'EPI-PHARE
À solliciter		Représentant de l'ANSM

7 MOYENS DEMANDÉS

7.1 SUBVENTION DEMANDÉE

Poste de dépense	Subvention demandée
1. Dépenses de personnel (hors coordonnateur, et fonctionnaires d'état, hospitaliers ou territoriaux)	82 800,00 €
2. Dépenses de fonctionnement	6 145,00 €
3. Dépenses d'équipement	0,00 €
4. Frais de gestion (4% maximum des dépenses 1+2+3)	3 557,80 €
Total (maximum 100 000 euros)	92 502,80 €

7.2 JUSTIFICATION DES MOYENS DEMANDÉS

Les moyens demandés serviront à couvrir les postes de dépenses suivants :

- Poste 1 : Un ingénieur biostatisticien temps plein pendant 18 mois (4 600 € / mois échelon 5 x 18 mois = 82 800 €). Il sera en charge du traitement des données du SNDS (extraction, data management et analyses statistiques). Le coordonnateur et les autres membres de l'équipe en dehors ingénieur biostatisticien sont financés de manière pérenne.
- Poste 2 :
 - Formation obligatoire SNDS (REQ-054-AM, 107 € ; REQ-172-AM, 1 019 €) et formation recommandée PMSI (REQ-254-AM, 1 019 €), soient 2 145 €. Ces formations seront nécessaires pour l'ingénieur biostatisticien en charge du traitement des données du SNDS.

APPEL À PROJETS 2023 : ÉTUDES DE PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIE

- Publications scientifiques (2 articles) ($2 \times 1\,500 = 3\,000$ €). Nous prévoyons une forte activité de valorisation des résultats notamment au moyen de 2 publications, ce qui nécessite un budget pour le financement de medical writers, de traducteurs (prestations de service externe), et des publications en open access.
- Congrès (1 000 €). Ce poste concerne les activités de valorisation (frais d'inscription aux congrès).

Ces moyens permettent une adéquation des ressources humaines et techniques aux objectifs de ce travail et aux actions de valorisation.

8 VISA DU COORDONNATEUR, DES RESPONSABLES SCIENTIFIQUE ET TECHNIQUE DES UNITÉS PARTENAIRES ET DU DIRECTEUR D'UNITÉ DE RATTACHEMENT DU COORDONNATEUR

Partenaire	NOM	Prénom	Date et signature
Coordonnateur du projet	SOEIRO	Thomas	<p><i>Je certifie que cette version est identique à celle transmise par voie électronique.</i></p> 

Directeur de l'unité de rattachement du coordonnateur	BLIN	Olivier	<p><i>Je certifie que la rémunération du coordonnateur est assurée pour la durée du projet et que cette version est identique à celle transmise par voie électronique.</i></p> 
---	------	---------	--

9 ANNEXE 1 : RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Frauger E, Fouilhé Sam-Lai N, Mallaret M, Micallef J. Améliorer la balance bénéfiques/risques de la méthadone en respectant ses spécificités pharmacologiques. *Therapies*. 2019 Jun;74(3):383–8.
2. Kornick CA, Kilborn MJ, Santiago-Palma J, Schulman G, Thaler HT, Keefe DL, et al. QTc interval prolongation associated with intravenous methadone. *Pain*. 2003 Oct;105(3):499–506.
3. Soeiro T, Frauger E, Laigo P, Babai S, Micallef J. Communication orale congrès SFPT Limoges 2023 - A significant proportion of methadone adverse effects are due to failure to take into account its pharmacological properties. 2023.
4. CEIP-Addictovigilance PACA-Corse. Suivi national d'addictovigilance de la méthadone [Internet]. 2019. Available from: <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/13/20201013-rapport-methadone-ceip-novembre-2019.pdf>
5. ANSM. L'ANSM rappelle les risques de la méthadone et l'importance de disposer de la naloxone [Internet]. 2020. Available from: <https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-rappelle-les-risques-de-la-methadone-et-limportance-de-disposer-de-la-naloxone>
6. Lapeyre-Mestre M, Boucher A, Daveluy A, Gibaja V, Jouanjus E, Mallaret M, et al. Addictovigilance contribution during COVID-19 epidemic and lockdown in France. *Therapies*. 2020 Jul;75(4):343–54.
7. Réseau français d'addictovigilance. DRAMES [Internet]. 2021. Available from: <https://addictovigilance.fr/programmes-dobservation/drames/>
8. OFDT. Traitements de substitution aux opioïdes en France – bilan 2023 [Internet]. 2023. Available from: <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/TabTSO230418.pdf>
9. HAS. Diagnostic du trouble de l'usage d'opioïdes - Fiche [Internet]. 2022. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-03/diagnostic_du_trouble_de_lusage_dopioïdes_-_fiche.pdf
10. Afssaps. Recommandations de bonne pratique : Douleur rebelle en situation palliative avancée chez l'adulte [Internet]. 2011. Available from: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/11/5a95c32110305ef7b385d03e8bec3708.pdf>
11. Tambon M, Ponté C, Jouanjus E, Fouilhé N, Micallef J, Lapeyre-Mestre M, et al. Gabapentinoid Abuse in France: Evidence on Health Consequences and New Points of Vigilance. *Front Psychiatry*. 2021 Feb 3;12:639780.
12. ANSM. Décès d'enfants suite à l'ingestion accidentelle de méthadone : rappel des règles de bon usage [Internet]. 2021. Available from: <https://ansm.sante.fr/actualites/deces-denfants-suite-a-lingestion-accidentelle-de-methadone-rappel-des-regles-de-bon-usage>
13. ANSM. Méthadone : les précautions à prendre pour éviter le surdosage [Internet]. 2022. Available from: <https://ansm.sante.fr/actualites/methadone-les-precautions-a-prendre-pour-eviter-le-surdosage>
14. Tuppin P, Rudant J, Constantinou P, Gastaldi-Ménager C, Rachas A, de Roquefeuil L, et al. Value of a national administrative database to guide public decisions: From the système national d'information interrégimes de

APPEL À PROJETS 2023 : ÉTUDES DE PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIE

- l'Assurance Maladie (SNIIRAM) to the système national des données de santé (SNDS) in France. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 2017 Oct;65:S149–67.
15. Bezin J, Duong M, Lassalle R, Droz C, Pariente A, Blin P, et al. The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2017 Aug;26(8):954–62.
 16. Martin-Latry K, Bégau B. Pharmacoepidemiological research using French reimbursement databases: yes we can!: PHARMACOEPIDEMIOLOGICAL RESEARCH IN FRANCE. *Pharmacoepidem Drug Safe*. 2010 Mar;19(3):256–65.
 17. ANSM. Thésaurus des interactions médicamenteuses [Internet]. 2021. Available from: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1>
 18. ANSM. Base de données publique des médicaments [Internet]. 2023. Available from: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
 19. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Definition and general considerations [Internet]. 2018. Available from: https://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/
 20. Souty C, Launay T, Steichen O, Conte C, Turbelin C, Sarazin M, et al. Use of the French healthcare insurance database to estimate the prevalence of exposure to potential drug-drug interactions. *Eur J Clin Pharmacol*. 2020 Dec;76(12):1675–82.
 21. ANSM. CHLORHYDRATE DE METHADONE ASSISTANCE PUBLIQUE-HOPITAUX DE PARIS 5 mg/3,75 ml, sirop en récipient unidose - Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. 2022. Available from: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61144346&typedoc=R>
 22. EPI-PHARE. Étude d'utilisation de l'antiviral oral Paxlovid [Internet]. 2022. Available from: <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/utilisation-paxlovid-novembre2022/>
 23. Maclure M. The Case-Crossover Design: A Method for Studying Transient Effects on the Risk of Acute Events. *American Journal of Epidemiology*. 1991 Jan 15;133(2):144–53.
 24. ENCePP. The European Union electronic Register of Post-Authorisation Studies (EU PAS Register) [Internet]. Available from: https://www.encepp.eu/encepp_studies/indexRegister.shtml
 25. Pradel V, Lapierre V, Thirion X, Ronfle E, Micallef J, Masut A, et al. Etude de la "méthadone relais" dans le département des Bouches-du-Rhône. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*. 2001;(32):151–3.
 26. Soeiro T, Pradel V, Lapeyre-Mestre M, Micallef J. Systematic assessment of non-medical use of prescription drugs using doctor-shopping indicators: A nationwide, repeated cross-sectional study. *Addiction*. 2023 May 19;add.16261.
 27. Boucherie Q, Pauly V, Frauger E, Thirion X, Pradel V, Micallef J. Use of a multi-state model in a claims database: illustration with methadone: Methadone Use: A Multi-State Model Analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015 Sep;24(9):991–8.
 28. Nordmann S, Pradel V, Lapeyre-Mestre M, Frauger E, Pauly V, Thirion X, et al. Doctor shopping reveals geographical variations in opioid abuse. *Pain Physician*. 2013 Jan;16(1):89–100.

APPEL À PROJETS 2023 : ÉTUDES DE PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIE

29. Pauly V, Pradel V, Frauger E, Micallef J, Thirion X. Evolution of Opioids Reimbursement since 2004 from the National Database of the General Health Insurance System. *Therapies*. 2011 Jul;66(4):369–72.
30. Boucherie Q, Frauger E, Thirion X, Mallaret M, Micallef J. New Methadone Formulation in France: Results from 5 Years of Utilization. *Therapies*. 2015 Mar;70(2):229–34.

10 ANNEXE 2 : QUALIFICATION, RÔLE ET IMPLICATION DES PARTICIPANTS

Unité du coordonnateur

NOM	Prénom	Fonction actuelle	Discipline	Implication dans le projet en % de son temps	Rôle & responsabilité dans le projet
SOEIRO	Thomas	Praticien Attaché	Pharmacoépidémiologie	15 %	Coordonnateur
FRAUGER	Élisabeth	Praticien Hospitalier	Addictovigilance	5 %	Membre du comité de pilotage et du comité scientifique (référent pharmacologue méthadone)
MEZAACHE	Salim	Praticien Hospitalier Contractuel	Addictovigilance, Pharmacoépidémiologie	5 %	Membre du comité de pilotage (référent pharmacoépidémiologie)
À recruter	À recruter	Ingénieur	Biostatisticien	100 %	Traitement des données SNDS

11 ANNEXE 3 : CURRICULUM VITAE

11.1 COORDONNATEUR

NOM	Prénom	Date de naissance
Soeiro	Thomas	03/08/1991
Situation actuelle		
Praticien attaché APHM		
Cursus et situations passées		
UF de pharmacoépidémiologie, Service de pharmacologie et pharmacosurveillance (Pr O Blin), APHM Membre de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique Membre du groupe de travail Pharmacoépidémiologie (Pr A Pariente) de la SFPT Membre du Collège National de Pharmacologie Médicale Chef de projet étude MONITO (AAP IRESP 2022) Coordonnateur étude METEOR (AAP EPI-PHARE 2021) Chef de projet étude MEGADOSE (AAP ANSM 2016) Encadrement d'étudiant en master 2 Cursus hospitalo-universitaire <ul style="list-style-type: none"> • 2021 : Doctorat (pharmacoépidémiologie), Université d'Aix-Marseille • 2017 : Diplôme d'État de docteur en pharmacie, Université Toulouse III • 2017 : Master 2 mention pharmacologie, parcours pharmacoépidémiologie, Université de Bordeaux • 2015 : Master 1 mention biosanté, Université Toulouse III 		
Données bibliographiques		
Nb de publications	h-index	Nb de brevets
14	5	0
5 publications les plus significatives des cinq dernières années		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Soeiro T, Pradel V, Lapeyre-Mestre M, Micallef J. Systematic assessment of non-medical use of prescription drugs using doctor-shopping indicators: A nationwide, repeated cross-sectional study. <i>Addiction</i>. 2023 May 19. doi: 10.1111/add.16261. Epub ahead of print. PMID: 37203878. 2. Soeiro T, Pradel V, Lapeyre-Mestre M, Micallef J. Evolution of doctor shopping for oxycodone in the 67 million inhabitants in France as a proxy for potential misuse or abuse. <i>Pain</i>. 2021 Mar 1;162(3):770-777. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002093. PMID: 33021567. 3. Baudot J, Soeiro T, Tambon M, Navarro N, Veyrac G, Mezaache S, Micallef J. Safety concerns on the abuse potential of esketamine: Multidimensional analysis of a new anti-depressive drug on the market. <i>Fundam Clin Pharmacol</i>. 2022 Jun;36(3):572-581. doi: 10.1111/fcp.12745. Epub 2021 Dec 23. PMID: 34907579. 4. Soeiro T, Lacroix C, Pradel V, Lapeyre-Mestre M, Micallef J. Early Detection of Prescription Drug Abuse Using Doctor Shopping Monitoring From Claims Databases: Illustration From the Experience of the French Addictovigilance Network. <i>Front Psychiatry</i>. 2021 May 17;12:640120. doi: 10.3389/fpsy.2021.640120. PMID: 34079478; PMCID: PMC8165176. 5. Micallef J, Soeiro T, Jonville-Béra AP; French Society of Pharmacology, Therapeutics (SFPT). Non-steroidal anti-inflammatory drugs, pharmacology, and COVID-19 infection. <i>Therapie</i>. 2020 Jul-Aug;75(4):355-362. doi: 10.1016/j.therap.2020.05.003. Epub 2020 May 7. PMID: 32418728; PMCID: PMC7204680. 		
Prix		
Non applicable		

