

Appel à projets de recherche

Édition 2017

Présentation des projets retenus

Table des matières

Impact de l'utilisation de l'outil POPI ((Pédiatrie : Omission de prescription et Prescription Inappropriée) sur les prescriptions inappropriées et omissions de prescription en pédiatrie, étude multicentrique prospective..	3
Évaluation du poids des traitements inappropriés chez les patients avec une maladie rénale chronique	4
Impact de la prescription sur ordonnance sécurisée du zolpidem sur la consommation et le mésusage de médicaments sédatifs	6
Grossesse, antalgiques, opioïdes et homéostasie du testicule fœtal	8
Pharmacocinétique et tolérance des Antibiotiques administrés par voie Sous-Cutanée chez le patient Agé de plus de 65 ans	10
Evaluation du risque de troubles neuro-développementaux sévères après exposition in utero aux médicaments par appariement d'EFEMERIS et du Registre des Handicaps de l'Enfant de Haute-Garonne Etude de faisabilité	11
Utilisation de données de délivrances pharmaceutiques anonymisées pour l'identification et la quantification des interactions médicamenteuses dangereuses en médecine de ville	12
Interaction Pharmacologique entre Ifosfamide et APrépitant chez les patients traités pour un sarcome des tissus mous	13
Evaluation du mésusage de MEOPA chez l'enfant lors de son utilisation en odontologie	15

Impact de l'utilisation de l'outil POPI ((Pédiatrie : Omission de prescription et Prescription Inappropriée) sur les prescriptions inappropriées et omissions de prescription en pédiatrie, étude multicentrique prospective

PROT-LABARTHE Sonia - Assistance publique - Hopitaux de Paris APHP

Contexte du projet

Les prescriptions inappropriées (PIs) et les omissions de prescription (OPs) font l'objet d'une abondante littérature, principalement en gériatrie. Aucun outil n'était jusqu'alors disponible pour évaluer les PIs et les OPs en pédiatrie. Un premier outil ciblant la population pédiatrique, nommé POPI (« Pédiatrie : Omission et Prescription Inappropriée ») a été développé et validé par la méthode Delphi. Une étude rétrospective nous a déjà permis d'évaluer la proportion de PIs aux urgences pédiatriques et dans une officine à respectivement 2,9% et 12,3% des prescriptions. Les OPs aux urgences pédiatriques représentaient 12,3% des prescriptions. La concordance inter-évaluateur a également été testée et a permis de montrer un excellent accord inter-juge entre les médecins et les pharmaciens.

Objectifs principaux du projet

L'objectif principal est d'évaluer l'impact de l'utilisation de l'outil POPI auprès de médecins et de pharmaciens en ville et à l'hôpital sur la proportion des prescriptions inappropriées (PIs) en pédiatrie. Les objectifs secondaires sont d'évaluer l'impact de l'utilisation de l'outil POPI auprès de médecins et de pharmaciens en ville et à l'hôpital sur la proportion des omissions de prescription (OPs) en pédiatrie et sur le nombre d'interventions pharmaceutiques réalisées, d'évaluer la satisfaction et l'acceptabilité des professionnels quant à l'utilisation de POPI via une application ou un logiciel de prescription et son ergonomie, et d'évaluer le temps nécessaire à son utilisation

Résultats attendus

Cette étude apportera pour la première fois une évaluation prospective des PIs et OPs en pédiatrie. Une fois cette étude réalisée, nous pourrons diffuser plus largement l'outil POPI par l'ANSM et envisager son interfaçage avec des logiciels de prescription, des bases de données médicamenteuses (Thériaque, Actlp ou autres bases agréées), sa diffusion par les sociétés savantes (Société Française de Pédiatrie et Société Française de Pharmacie Clinique), et sa traduction en applications sur tablettes ou Smartphone. La volonté est l'utilisation de POPI par le plus grand nombre pour permettre l'acquisition de réflexes et d'habitudes de prescription, dès la formation universitaire durant les stages d'externat et d'internat pour réduire les PIs et les OPs.

Évaluation du poids des traitements inappropriés chez les patients avec une maladie rénale chronique

LIABEUF Sophie - CHU d'Amiens

Contexte du projet

La maladie rénale chronique (MRC) touche entre 8 et 15 % de la population adulte mondiale et jusqu'à un tiers des personnes âgées. Par rapport à la population normorénale, les patients avec une MRC présentent un risque majoré d'hospitalisation, d'effets indésirables médicamenteux et de mortalité. Les données des résumés des caractéristiques des produits sont limitées chez les patients ayant une fonction rénale altérée, car cette population est exclue de la grande majorité des essais thérapeutiques. La MRC entraîne une modification de la pharmacocinétique d'un grand nombre de médicaments nécessitant des contre-indications et des adaptations de posologie à la fonction rénale. À ce jour, aucune étude pharmacoépidémiologique n'a encore été conduite en France pour évaluer chez les patients avec une MRC le poids des prescriptions médicales contre indiquées ou inadaptées à la fonction rénale.

L'hypothèse de notre travail est que la population avec une MRC est exposée à un risque important de prescriptions médicales contre-indiquées ou inadaptées à la fonction rénale. Ces prescriptions erronées conduisent à un risque d'hospitalisation et de mortalité majoré dont une large part pourrait être évitée.

Objectifs principaux du projet

L'objectif général du projet vise à évaluer le poids des prescriptions médicamenteuses contre-indiquées ou inadaptées à la fonction rénale et les risques associés en termes d'hospitalisation, de progression vers l'insuffisance rénale terminale et de mortalité dans la population des patients avec une MRC suivie par des néphrologues.

Un objectif secondaire méthodologique vise à évaluer l'efficacité d'un outil de recueil des prescriptions développé dans l'étude CKD REIN. La méthode de capture-recapture comparera 2 sources (base de données CKD-REIN et données de l'assurance maladie via le système national d'information inter régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM)).

La force du présent projet est qu'il s'appuie sur l'étude CKD-REIN (Chronic Kidney Disease-Renal Epidemiology and Information Network) financée par un programme investissements d'avenir (PIA). C'est la première grande étude de cohorte menée en France sur un échantillon représentatif de patients ayant une MRC. Cette cohorte a inclus 3033 patients aux stades 3 et 4 de la MRC (débit de filtration glomérulaire entre 15 et 60 ml/min/1.73m²) qui seront suivis activement pendant 5 années. Le recueil prospectif des prescriptions et des posologies est réalisé via un formulaire électronique développé spécifiquement, reposant sur un thésaurus développé à partir de la base de données sur les médicaments du Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament (Thériaque V2). De plus, les données seront rapprochées avec celles du SNIIRAM pour mesurer l'exhaustivité de cette méthode de recueil et identifier l'ensemble des médicaments prescrits. L'évaluation du caractère inapproprié (contre indiqué et/ou inadapté à la fonction rénale) des prescriptions sera réalisée à l'inclusion et pendant les 3 premières années de suivi.

Résultats attendus

- Pour les patients avec une MRC, ce projet permettra une description de l'exposition réelle aux produits de santé et à leurs risques associés. C'est d'autant plus important, que les patients avec une altération de la fonction rénale sont écartés des essais thérapeutiques. Les résultats de cette étude pourront être utilisés pour sensibiliser les prescripteurs et faire évoluer les recommandations.
- Il identifiera les facteurs potentiellement modifiables associés aux prescriptions contre-indiquées et inadaptées à la fonction rénale.

- Pour les autorités de santé et les cliniciens, cette étude apportera des éléments permettant d'évaluer l'intérêt potentiel d'utiliser l'équation CKD-EPI versus Cockcroft–Gault pour l'adaptation des posologies.
- L'enregistrement des prescriptions médicamenteuses dans les cohortes et les essais thérapeutiques est souvent déficient et sans saisie des posologies. Le système de recueil mis en place dans l'étude CKD-REIN, si nous démontrons sa valeur ajoutée, pourrait être utilisé dans le cadre d'autres études cliniques.

Impact de la prescription sur ordonnance sécurisée du zolpidem sur la consommation et le mésusage de médicaments sédatifs

VICTORRI VIGNEAU Caroline - CHU de Nantes

Contexte du projet

Certains médicaments stupéfiants et psychotropes, s'associant à un risque d'usage détourné ou de dépendance particulier font l'objet d'une surveillance renforcée ; Ainsi, depuis 2002, le zolpidem a donné lieu à 3 enquêtes et un suivi national d'addictovigilance sous la responsabilité du CEIP-A de Nantes. Ces différentes évaluations ont mis en évidence des cas de consommations problématiques sévères avec deux populations distinctes; une population d'utilisateurs chroniques de doses élevées mais ayant une utilisation thérapeutique du zolpidem et une population en situation de mésusage à la recherche d'un effet autre qu'« hypnotique » (euphorie, bien être, effet stimulant) avec l'utilisation de « mégadoses ». La Commission des Stupéfiants et des Psychotropes a émis un avis favorable à la prescription sur ordonnance sécurisée du zolpidem.

Le 11 janvier 2017, l'ANSM informe par un point d'information qu'à partir du 10 avril 2017, la prescription du zolpidem se fera sur ordonnance sécurisée. Elle précise que « cette mesure est prise pour limiter le risque d'abus et de détournement » et « favoriser le bon usage ». Dans un pays où la consommation de psychotropes est un problème de santé publique, une mesure touchant l'hypnotique le plus vendu (rapport benzodiazépines 2013 de l'ANSM), va bouleverser l'utilisation de cet hypnotique, et de manière plus large le paysage de prescription des substances sédatives.

Objectifs principaux du projet

L'objectif de ce projet est d'évaluer l'impact de la prescription sur ordonnance sécurisée du zolpidem sur la consommation de zolpidem et des médicaments sédatifs. Pour cela, nous répondrons à trois questions clés :

- (i) impact de cette mesure sur le nombre de consommateurs (différence de prévalence et d'incidence des consommateurs de zolpidem avant et après la mesure)
- (ii) impact de cette mesure sur le type de consommations (usage occasionnel versus usage chronique d'une part, et bon usage versus usage problématique (mésusage) d'autre part)
- (iii) impact de cette mesure sur la consommation d'autres molécules sédatives (switchs).

Nous proposons une approche multimodale épidémiologique à partir :

- des bases de données de l'assurance maladie (SNIIRAM)
- de données cliniques, recueillies auprès des consommateurs (patients et usagers de drogues) et des prescripteurs à l'aide de questionnaires.

Notre approche permettra de cibler deux populations vulnérables : les sujets âgés consommateurs de sédatifs et les usagers de drogues.

Résultats attendus

La réponse à ces trois questions permettra de déterminer l'impact de cette mesure, quantitativement et qualitativement en population générale et dans des sous-groupes spécifiques de populations très vulnérables telles que celles des usagers de drogues et des personnes âgées. Ceci permettra d'objectiver les conséquences de ce changement de réglementation,

L'impact de ce projet pourrait être double :

- D'une part, il permettra d'apporter des données supplémentaires essentielles à la mission de surveillance du risque de surdosage, d'abus, de dépendance et d'usage détourné associé aux substances sédatives de l'ANSM.

- D'autre part, ce projet sera le point de départ d'une réflexion méthodologique autour des étapes qui doivent faire suite à ce type de décision de santé publique afin d'optimiser leurs impacts positifs. Les résultats concerneront le zolpidem (communication, point d'information) mais aussi la mesure d'impact en général.

Grossesse, antalgiques, opioïdes et homéostasie du testicule fœtal

JEGOU Bernard - INSERM

Contexte du projet

Au cours de la dernière décennie, plusieurs études ont fait naître la préoccupation de l'utilisation de paracétamol et de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), tels que l'aspirine et l'ibuprofène (appelés ici «analgésiques») par les femmes enceintes, et ont remis en question la balance bénéfiques / risques de ces médicaments. La consommation d'analgésiques au début de la grossesse se produit souvent en raison de la méconnaissance de l'état de grossesse, ou par ignorance de la composition des médicaments en vente libre qui sont utilisés. Plusieurs études indépendantes et récentes de cohortes de naissances convergent pour montrer que la consommation de ces analgésiques est associée à un risque accru de malformations de l'appareil uro-génital masculin du nouveau-né. Chez l'humain, nous avons également montré que le paracétamol, l'aspirine, l'indométhacine et l'ibuprofène peuvent altérer les capacités endocriniennes du testicule fœtal humain se différenciant au cours du premier trimestre de la grossesse. Le point central de cette demande est que d'autres analgésiques que ceux indiqués ci-dessus sont également utilisés par les femmes enceintes. En outre, jusqu'à 14,4% des femmes utilisent également des opioïdes tels que l'hydrocodone et la codéine à un moment donné pendant la grossesse. Les effets des analgésiques prescrits et des opioïdes sur l'homéostasie hormonale doivent être abordés. La co-médication avec des médicaments souvent utilisés lors d'épisodes de migraine et d'autres agents du système nerveux central (codéine en association fixe avec le paracétamol, l'ibuprofène, le diclofénac, le naproxène) est plus fréquente chez les femmes qui se sont fait rembourser des triptans pendant la grossesse. Enfin, les analgésiques sont souvent proposés dans des formulations combinées comme la codéine / paracétamol, la codéine / aspirine ou la codéine / ibuprofène car ils sont connus pour agir par des mécanismes distincts et leur utilisation combinée assure une synergie.

Objectifs principaux du projet

Les objectifs spécifiques de cette proposition sont: 1. Elargir l'évaluation du risque aux analgésiques délivrés sur prescription sur le développement et les capacités endocriniennes du testicule fœtal humain. Il s'agit notamment des analgésiques de la famille des AINS (diclofénac, naproxène, acide méfénamique, flurbiprofène, kétoprofène) et des analgésiques opioïdes de palier 2 (codéine, hydrocodone, tramadol); 2. Évaluer la sécurité des produits pharmaceutiques ciblés pour le traitement de la douleur. Il s'agit notamment de médicaments anti-migraine (sumatriptan) et anti-spasmodique (phloroglucinol, triméthylphloroglucinol); 3. Évaluer les effets combinés des médicaments anti-douleur et anti-fièvre. L'objectif de notre projet sera également de voir si les composés présentent des effets additifs, synergiques ou antagonistes.

Résultats attendus

Un atout majeur de ce projet est que notre laboratoire est l'un des rares dans le monde ayant accès à des fœtus humains, et être en mesure d'expérimenter sur les gonades humaines plus généralement. Toutes les procédures expérimentales relatives à cet objectif majeur sont totalement encadrées par des autorisations légales. Nous évaluerons l'histopathologie des explants humains du fœtus, des hormones produites par les testicules (androgènes, INSL3, AMH, prostaglandines) et l'ARNm de la voie de biosynthèse de ces hormones et des marqueurs cellulaires par PCR quantitative. Tous les aspects de l'approche expérimentale impliqués dans ce projet (tests de toxicité, histopathologie, tests hormonaux, immunohistologie et analyses statistiques) sont entièrement maîtrisés par le laboratoire, comme en témoignent le nombre et la qualité de nos publications récemment produites, grâce notamment à l'appui financier antérieur de l'ANSM.

L'un des effets escomptés de ce programme de recherche sera de renforcer la diffusion des recommandations actuelles, sinon de ré-actualiser les recommandations européennes actuelles (l'ANSM étant la main-d'œuvre dans le processus) aux médecins, sages-femmes, ainsi qu'aux femmes pendant la grossesse (par rapport aux dernières recommandations de l'ANSM concernant l'absorption des analgésiques légers pendant la grossesse). Notre programme est susceptible de conduire à un renforcement de l'articulation entre recherche et réglementation (ANSM), de la vigilance et à une amélioration de la communication aux femmes enceintes pour le traitement de la douleur, notamment en ce qui concerne la posologie, la durée des traitements et les périodes de plus grandes sensibilités.

Pharmacocinétique et tolérance des Antibiotiques administrés par voie Sous-Cutanée chez le patient Agé de plus de 65 ans

ROUBAUD BAUDRON Claire - CHU de Bordeaux

Contexte du projet

Le prescripteur est souvent confronté au problème du mode d'administration de l'antibiotique dans la population âgée du fait d'un capital veineux déficitaire ou bien de troubles du comportement rendant impossible le maintien de la perfusion intraveineuse (IV). Dans ce contexte, la voie sous cutanée (SC) est souvent utilisée, en France, comme une solution alternative : elle est plus simple de réalisation et associée à de moindres risques infectieux et thromboemboliques. Bien que son utilisation soit courante, les données pharmacocinétiques sont très réduites. L'Agence Européenne du Médicament a d'ailleurs récemment conclu qu'il n'existait pas assez de données pour recommander une administration SC de la ceftriaxone. C'est dans ce contexte, que le projet a été construit afin de documenter cette pratique dans la population âgée.

Objectifs principaux du projet

Objectif principal : décrire les paramètres pharmacocinétiques d'antibiotiques « temps dépendant » (ceftriaxone, amoxicilline/acide clavulanique et pipéracilline/tazobactam) par voie SC et IV chez le patient âgé de plus de 65 ans.

Objectifs secondaires : 1- Déterminer pour chaque patient le temps pour lequel la concentration plasmatique des antibiotiques est supérieure à la CMI ($T\% > CMI$, paramètre PK/PD, antibiotique temps dépendant) quelle que soit la voie d'administration. 2- Evaluer les données de tolérance et d'efficacité de l'utilisation des antibiotiques administrés par voie SC et IV en gériatrie.

L'inclusion des patients se fera sur 5 centres hospitaliers et impliquera des partenaires qui ont déjà contribué à la documentation de l'utilisation de la voie SC et ont une grande habitude de collaborer ensemble. Le choix du type, de la posologie et de la voie d'administration de l'antibiotique n'est pas déterminé par l'étude mais par le médecin responsable de la prise en charge du patient. L'inclusion du patient dans cette étude ne se déroulera que secondairement, après la prise en charge thérapeutique habituelle par son médecin.

Résultats attendus

L'utilisation des antibiotiques par voie SC en gériatrie est une pratique courante bien qu'elle soit réalisée en dehors de tout cadre réglementaire (hors autorisation de mise sur le marché, AMM). Ce projet veut contribuer à la documentation de cette utilisation par l'obtention de données PK/PD et de tolérance. Les résultats de ce projet auront un impact important en particulier sur l'amélioration de la sécurité de l'emploi de ces antibiotiques par voie SC dans une population particulièrement vulnérable qu'est la population âgée. Si les données obtenues sont favorables, la voie SC pourrait permettre d'améliorer le confort des patients, limiter la perte d'autonomie induite par l'immobilisation, réduire la durée moyenne de séjour voire parfois éviter une hospitalisation.

Evaluation du risque de troubles neuro-développementaux sévères après exposition in utero aux médicaments par appariement d'EFEMERIS et du Registre des Handicaps de l'Enfant de Haute-Garonne Etude de faisabilité

LACROIX Isabelle - CHU de Toulouse

Contexte du projet

Les médicaments pris pendant la grossesse peuvent avoir des effets tératogènes, foetotoxiques mais également sur le développement psychomoteur des enfants exposés in utéro.

Récemment, le valproate a fait l'objet de médiatisation en raison de ces effets délétères sur le développement des enfants exposés in utero. Près de 30% des enfants présentent des troubles neurocomportementaux. D'après des études récentes, d'autres médicaments comme les antidépresseurs ou encore le paracétamol sont soupçonnés d'avoir des effets néfastes sur le développement des enfants exposés in utero.

L'évaluation du risque de ce type d'effet indésirable est difficile car elle nécessite un suivi des enfants au long cours et concerne un évènement dont l'incidence est faible en population générale... Les données sur ce sujet sont, de ce fait, peu nombreuses dans la littérature et les études publiées portent souvent sur des effectifs faibles.

Objectifs principaux du projet

L'objectif de ce projet est de mettre en place un outil permettant l'évaluation du risque de troubles neuro-développementaux sévères après exposition in utero aux médicaments en appariant 2 sources de données préexistantes : EFEMERIS et le Registre des Handicaps de l'Enfant de Haute-Garonne (RHE31).

Il s'agit d'une étude de faisabilité.

Ce projet s'inscrit dans le champ d'appel à projet puisqu'il concerne le développement, la mise au point, la validation et l'utilisation d'un outil permettant de détecter et d'identifier au plus tôt des risques pour les patients. Par ailleurs, ce projet concerne une population à risque particulier, les femmes enceintes et les enfants. Enfin, il s'agit d'un projet s'appuyant sur des bases de données existantes.

Résultats attendus

Confirmation du bien-fondé de l'appariement des sources de données EFEMERIS et RHE31 (fiabilité de l'appariement)

Mise en place d'un dispositif de surveillance des effets des médicaments pendant la grossesse sur le neuro-développement des enfants.

Utilisation de données de délivrances pharmaceutiques anonymisées pour l'identification et la quantification des interactions médicamenteuses dangereuses en médecine de ville

HANSLIK Thomas - INSERM

Contexte du projet

Les interactions résultant de certaines associations médicamenteuses peuvent être responsables de complications aboutissant à une hospitalisation, voire au décès. Il est donc souhaitable de disposer d'outils permettant d'en suivre les tendances évolutives. Il existe à l'heure actuelle peu de données françaises sur la prévalence des interactions médicamenteuses dangereuses en ville. Il n'existe par ailleurs aucun outil permettant de surveiller en temps réel la fréquence de telles associations

Objectifs principaux du projet

Dans ce contexte, nous proposons d'analyser les données de délivrances des médicaments, afin de détecter les interactions médicamenteuses dangereuses (IMD), d'en identifier les déterminants, d'en suivre l'évolution dans le temps et d'en mesurer les suites en matière d'hospitalisations. Plusieurs indicateurs test, définis comme des exemples de délivrance médicamenteuse potentiellement à risque à cause d'une interaction médicamenteuse, seront utilisés pour 1°) estimer la prévalence nationale de ces indicateurs, et 2°) identifier les facteurs associés à ces indicateurs : âge, sexe, lieu de résidence du patient, polymédication, nombre et qualité des prescripteurs, nombre de délivrance et caractérisation du type de délivrance (simultanée/différée, initiation/prolongation, sur prescription/hors prescription). Ces premières analyses seront effectuées de façon rétrospective sur les données recueillies depuis 2012.

Les analyses s'appuieront sur deux bases de données, l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB) d'une part, mise en place en 2003 par la CNAMTS, et IMS-LTD (Longitudinal Treatment Dynamics) d'autre part, mise en place en 2012 par la société QuintilesIMS.

L'EGB est un échantillon permanent représentatif couvrant 1/97 des bénéficiaires de l'Assurance Maladie Française qui contient des informations anonymes sur les caractéristiques sociodémographiques et médicales des bénéficiaires et les prestations qu'ils ont perçues. Cette base permet de reconstituer le parcours de soins des patients sur une longue période, que ce soit en ville ou à l'hôpital. La base IMS LTD permet de suivre et d'analyser dans le temps et "au fil de l'eau", sans interruption et de manière entièrement anonyme, l'ensemble des délivrances médicamenteuses effectuées auprès de 30% des pharmacies françaises, quelle que soit l'origine de la prescription. Ces données couvrent un peu plus de 20 millions d'usagers.

Résultats attendus

A partir des résultats de ces analyses, nous développerons un système de surveillance électronique des délivrances médicamenteuses à risque d'interaction médicamenteuse, permettant de suivre les tendances évolutives de cette forme de mésusage médicamenteux (et donc l'impact des mesures de corrections mises en œuvre), au niveau national, régional et départemental.

Interaction Pharmacologique entre Ifosfamide et APrépitant chez les patients traités pour un sarcome des tissus mous

VALENTIN Thibaud - Institut Claudius Regaud

Contexte du projet

Les sarcomes des tissus mous (STM) sont une forme rare (1 à 2%) de cancers. Ils peuvent se développer au niveau de n'importe quelle localisation anatomique, principalement au niveau des membres. Leur traitement est le plus souvent multimodal, articulé autour d'une prise en charge chirurgicale élargie, qui est l'étape clé du traitement curatif.

Lorsqu'une chimiothérapie est proposée dans la séquence thérapeutique (avant ou après la chirurgie), il s'agit fréquemment d'une association de doxorubicine et d'ifosfamide. L'ifosfamide, un agent alkylant de la famille des moutardes azotées, présente deux voies de métabolisation hépatiques distinctes, dont l'une, principalement via le CYP3A4, aboutit à la formation de métabolites supposés neuro et néphrotoxiques (notamment le 2d-ifosfamide, ou 2d-ifo).

Or, l'aprépitant, anti-nauséeux indiqué dans la prévention des nausées et vomissements chimio-induits, joue un rôle complexe vis à vis du CYP3A4 (inhibiteur car substrat, et inducteur enzymatique) et de nombreux rapports rétrospectifs suggèrent que la co-administration d'ifosfamide et d'aprépitant pourrait majorer la toxicité de l'ifosfamide (via l'augmentation de ses métabolites toxiques spécifiques), notamment l'encéphalopathie, un effet secondaire grave de celui-ci.

Néanmoins, cette interaction n'a jamais été étudiée, en particulier aucune étude d'interaction pharmacocinétique n'a été menée, et donc à ce jour, des patients sont quotidiennement exposés à cette association potentiellement dangereuse pour eux. L'objectif de ce projet de recherche est de répondre à cette question précise.

Objectifs principaux du projet

Dans les conditions de prescription respectant les recommandations actuelles de prise en charge des nausées et vomissements chimio-induits des patients traités par doxorubicine et ifosfamide pour un STM, et sans intervention sur la stratégie thérapeutique elle-même :

- Objectif principal : chez les patients traités par l'association doxorubicine et ifosfamide pour un STM, montrer que les concentrations plasmatiques du 2d-ifo sont augmentés par la co-exposition à l'aprépitant.
- Objectifs secondaires :
 - Comparer les concentrations plasmatiques de l'ifosfamide et de ses métabolites sériques des patients co-exposés à l'aprépitant, à ceux des patients non exposés à cette molécule.
 - Comparer la fréquence et l'intensité des événements indésirables (selon le CTCAE V4) dans les deux groupes
 - Évaluer l'impact des co-médications et de l'albuminémie sur la survenue d'effets indésirables
 - Évaluation des taux de réponse tumoraux objectifs.

Résultats attendus

La mise en évidence d'une interaction pharmacocinétique entre l'ifosfamide et l'aprépitant associée à une éventuelle majoration de la toxicité de la chimiothérapie pourrait aboutir à l'élaboration de recommandations spécifiques de précautions d'utilisation pour l'ifosfamide et l'aprépitant, comme il en existe déjà pour d'autres chimiothérapies.

Ces données contribueront à améliorer la sécurité de nombreux patients traités par des protocoles de chimiothérapie utilisant l'ifosfamide, puisque ce médicament, au-delà de son utilisation pour traiter les patients atteint de STM, est également utilisée dans le traitement de certaines hémopathies malignes et dans les tumeurs germinales)

Evaluation du mésusage de MEOPA chez l'enfant lors de son utilisation en odontologie

PRUDHOMME Thierry - CHU de Nantes

Projet sur liste complémentaire

Contexte du projet

Les soins sous MEOPA sont maintenant une pratique courante en soin dentaire. L'AMM pour l'usage hospitalier accordé en 2001, incluait effectivement les soins dentaires chez les enfants, les patients anxieux ou handicapés. Le MEOPA est inscrit sur la liste des médicaments surveillés par l'ANSM en raison du risque d'abus et de dépendance

Depuis 2009, l'AMM a été modifié, et le MEOPA est sorti de la réserve hospitalière et peut être délivré par les dentistes libéraux. Le pré-requis à son utilisation est une formation validé par le Conseil National de l'Ordre des Chirurgiens-Dentistes. L'ANSM a toutefois mis en place un PGR national sous la responsabilité du CEIP de Nantes.

Il présente beaucoup d'avantages pour l'usage en odontologie et peu d'inconvénients.

C'est en pédodontie que son utilisation est la plus répandue, car il permet chez des enfants d'éviter l'anesthésie générale : 16 centres hospitaliers en France l'utilisent quotidiennement chez des enfants. Or aucune donnée n'est disponible sur le potentiel abus de MEOPA dans cette population vulnérable.

Objectifs principaux du projet

L'objectif principal de cette étude est de dépister des abus éventuels du MEOPA chez les enfants lors de soins dentaires.

Les objectifs secondaires de cette étude seront :

- Evaluer l'appréciation du MEOPA par l'enfant
- Décrire les effets présents, ressentis et recherchés du MEOPA lors des soins

Résultats attendus

Cette étude permettra au praticien d'être vigilant en cas de présence de facteurs de risques, de justifier la cadre actuel d'utilisation du MEOPA et éventuellement de proposer des adaptations, autorisant une pratique en toute sécurité de ce médicament car on disposera des résultats suivants :

- la prévalence des enfants présentant des signes manifestes de prolongation du contact avec le gaz lors de l'utilisation en soins dentaires une fois la séance terminée. Ces situations signent un mésusage. Une étude préliminaire locale a été réalisée à Nantes sur 76 patients et retrouvait une prévalence de 16%. La puissance de cette étude permettra de caractériser cette population d'enfants, et ainsi de mieux estimer le rapport bénéfice/risque individuel lors de l'utilisation en soins dentaires.
- les effets recherchés et ressentis par les patients lors de l'utilisation dans cette population, ainsi que l'appréciation de l'effet du MEOPA (EVA) et le drug liking (monayage).

De plus les résultats de cette étude seront intégrés au suivi national du MEOPA et apporteront un regard sur une population vulnérable. Les situations d'enfants qui après des soins dentaires réclament l'utilisation du MEOPA sont observées par les praticiens de pédodontie mais échappent totalement à la surveillance de l'ANSM.