

Appel à projets de recherche jeunes chercheurs

Édition 2014

Présentation des projets retenus sur liste principale

PROJETS	PAGE
Evaluation des consommations problématiques de Mélange Equimolaire d'Oxygène et de Protoxyde d'Azote (MEOPA) et autres médicaments antalgiques dans la population drépanocytaire	<u>3</u>
Profil Isotopique des Médicaments ; une empreinte unique	<u>5</u>
Evaluation de la sous-notification des effets indésirables médicamenteux dans les établissements hospitaliers publics de Bretagne : apport du PMSI et d'un entrepôt de données biomédicales.	<u>7</u>
Modèle Alternatif Analogique de Simulation de la Cavité Orale pour le Test et l'Ingénierie de Biomatériaux	<u>9</u>
Méthodes de Déclenchement du travail et Issues Périnatales : étude prospective, en population, en France	<u>10</u>
Evaluation de la Qualité des Médicaments Cardiovasculaires en Afrique	<u>12</u>
Etude comparative du vieillissement des lentilles intraoculaires en acrylates hydrophobes. Impact des paramètres de vieillissement sur la survenue de l'opacification capsulaire postérieure	<u>14</u>
Sécurité et efficacité en vie réelle des agents immuno-modulateurs en rhumatologie	<u>15</u>
Mésusage des antalgiques opioïdes dans la douleur chronique	<u>17</u>
Médicaments administrés pendant la grossesse	<u>19</u>
Hydroxyethylamidon (HEA 130/0.4/6%) versus NaCl 0,9% lors de l'optimisation individualisée du remplissage vasculaire en chirurgie abdominale à risques élevés de complications postopératoires. Étude multicentrique prospective randomisée en double aveugle	<u>21</u>

Titre du projet
Evaluation des consommations problématiques de Mélange Equimolaire d'Oxygène et de Protoxyde d'Azote (MEOPA) et autres médicaments antalgiques dans la population drépanocytaire
Coordonnateur du projet
GERARDIN Marie – CEIP de Nantes
Responsables scientifiques partenaires (si projet collaboratif)
AUTHIER Nicolas – CHU de Clermont-Ferrand DEHEUL Sylvie – CHRU de Lille MICALLEF Joëlle – CHU Hôpital La Timone DJEZZAR Samira – CHU Saint Louis – Lariboisière ROUSSIN Anne – CHU de Toulouse
Contexte du projet
<p>La France dispose d'un système de surveillance dédié à l'évaluation du potentiel de dépendance des médicaments et substances psychoactives: le réseau national des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance - Addictovigilance (CEIP-A). Ce dispositif permet aux autorités de santé de prendre toute mesure adaptée pour préserver la santé publique.</p> <p>Certains médicaments stupéfiants et psychotropes, s'associant à un risque d'usage détourné ou de dépendance particulier font l'objet d'une surveillance renforcée. Tel est le cas du Mélange Equimolaire d'Oxygène et de Protoxyde d'Azote (MEOPA). Depuis 2009, il fait ainsi l'objet d'un plan de gestion des risques national commun et d'un suivi national d'addictovigilance sous la responsabilité du CEIP-A de Nantes. Ce suivi spécifique a mis en évidence des cas d'abus et de pharmacodépendance sévères au MEOPA, dont un certain nombre chez des patients atteints d'un syndrome drépanocytaire majeur.</p> <p>Dans la prise en charge de la drépanocytose (Recommandations de bonne pratique clinique spécifiques élaborées par la Haute Autorité de Santé), le MEOPA et autres antalgiques trouvent en effet une place importante dans le contrôle de la douleur aiguë liée aux crises vaso-occlusives. Le développement d'une authentique pharmacodépendance aux antalgiques reste rare. Cependant une douleur sous-traitée expose au risque de pseudo-addiction. Celle-ci survient chez des patients dont la douleur est mal contrôlée et qui vont présenter des comportements de recherche d'antalgiques ressemblant aux symptômes d'addiction à une substance. Toutefois dans la pseudo-addiction, ces comportements disparaissent dès lors que la douleur est efficacement traitée et ne persistent pas au cours des périodes sans douleur. La pseudo-addiction pourrait être fréquente dans la drépanocytose et ainsi jouer un rôle bien plus important que l'authentique addiction, dans les difficultés de gestion de la douleur drépanocytaire.</p> <p>Les caractéristiques spécifiques de la douleur drépanocytaire avec les conséquences thérapeutiques et le risque de pseudo-addiction qu'elles entraînent, ainsi que la place dans la stratégie thérapeutique du MEOPA et des antalgiques opiacés, nécessitent aujourd'hui qu'une surveillance particulière du risque de surconsommation, d'abus et de dépendance de ces médicaments dans cette population soit développée. Or, il n'y a à l'heure actuelle aucune donnée française sur cette problématique et aucune étude, de surcroît, n'a été réalisée chez l'enfant ou l'adolescent drépanocytaire.</p>
Objectifs principaux du projet
L'objectif du projet PHEDRE est d'apporter la première évaluation quantitative et qualitative des consommations problématiques de MEOPA et d'autres médicaments antalgiques, dans la population drépanocytaire, et de palier ainsi le manque de données dans cette population croissante.

Résultats attendus
L'impact de ce projet sera double : - d'une part, il permettra d'enrichir le suivi national renforcé d'addictovigilance du MEOPA, en ciblant la surveillance sur une pathologie spécifique, dans laquelle les médicaments antalgiques sont au cœur de la prise en charge thérapeutique, et qui pourrait s'associer à une augmentation du risque - d'autre part, il constituera le point de départ d'une action de sensibilisation et d'information des professionnels de santé impliqués, dans un objectif fort d'amélioration de la prise en charge de la douleur drépanocytaire.
Financement ANSM
245 000,00 €

Titre du projet
Profil Isotopique des Médicaments ; une empreinte unique
Coordonnateur du projet
NUN Pierrick – Université de Nantes
Responsables scientifiques partenaires (si projet collaboratif)
HERRENKNECHT Christine – Université de Nantes
Contexte du projet
<p>La contrefaçon de médicaments est un problème mondial, touchant particulièrement les pays en voie de développement, mais aussi les pays développés, <i>via</i> notamment les ventes sur internet. Les techniques actuelles de contrôle de la qualité des principes actifs sont principalement basées sur l'établissement du profil des impuretés. Cependant l'établissement du profil des impuretés, ainsi que les autres méthodes analytiques utilisées aujourd'hui dans la lutte contre la contrefaçon n'utilisent jamais la molécule active en tant que telle pour caractériser l'origine des principes actifs, et ne peuvent donc pas permettre de lutter contre toutes les formes de contrefaçon, ni contre un non-respect des procédés d'obtention des matières premières entrant dans la composition d'un médicament. C'est notamment le cas lors de l'utilisation d'une matière première d'origine synthétique en remplacement d'un produit d'origine naturelle ou d'une autre origine géographique que celle indiquée dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché (CTD), de l'utilisation d'un autre procédé d'obtention que celui qui est breveté ou décrit dans le CTD...</p>
Objectifs principaux du projet
<p>L'objectif du projet IPD est de montrer qu'une molécule a une empreinte isotopique qui caractérise son origine, son procédé d'obtention (voies de synthèse et réactifs utilisés pour sa synthèse), les purifications effectuées... La mesure de cette empreinte sera réalisée par une technique innovante et développée au sein du laboratoire CEISAM, la RMN isotopique quantitative du ^{13}C (iqRMN). Le ratio $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$, mesuré pour chaque carbone constitutif de la molécule avec une extrême précision (‰) permet d'accéder au profil isotopique de la molécule, ce qui lui confère une « empreinte » isotopique caractéristique. Divers échantillons de Diclofénac et de Furosémide seront analysés pour démontrer que l'empreinte isotopique permet de discriminer le « passé » de chaque molécule, en fonction du fabricant, de l'origine géographique des fournisseurs de matières premières, des voies d'obtention... L'objectif final est de comprendre et d'associer les fractionnements isotopiques observés avec les diverses réactions chimiques utilisées lors de la synthèse de ces molécules, ce qui permettra de relier les différents profils isotopiques obtenus avec une modification des voies d'obtention des matières premières et des produits finis.</p>
Résultats attendus
<p>Nous nous attendons dans un premier temps à pouvoir discriminer les différents échantillons de Diclofénac et de Furosémide en fonction de leur profil isotopique. Certains sites (carbones) s'avèreront caractéristiques du fabricant, de son origine, des réactifs utilisés. La comparaison avec les profils d'impuretés obtenus en HPLC ou GC devrait permettre de démontrer la supériorité de la mesure isotopique par iqRMN et donc de son intérêt dans la mise en évidence de certains cas de fraude pouvant entraîner des différences de biodisponibilité, de toxicité ou d'efficacité. Cette mesure se fera par RMN quantitative du carbone, de manière classique ou en utilisant une séquence d'impulsion de type INEPT mono- ou bidimensionnelle. La synthèse de ces deux molécules cibles au laboratoire, <i>via</i> différentes voies réactionnelles et en utilisant différentes sources de réactifs, sera suivie en mesurant à chaque étape le profil isotopique des intermédiaires obtenus. Cela permettra de comprendre le fractionnement isotopique associé à chaque réaction et donc d'associer des valeurs de déviations isotopiques mesurées sur la molécule active avec la voie de synthèse utilisée et les réactifs, et donc de déceler ainsi d'éventuelles fraudes pour lesquelles le profil d'impureté, ou les autres méthodes</p>

d'analyse classiquement utilisées ne seraient pas pertinentes. Si la mesure du profil isotopique s'avère en effet complémentaire au profil d'impuretés obtenu en chromatographie, cette mesure pourrait devenir un outil recommandé pour caractériser parfaitement un composé pharmaceutique, le matériel et les compétences requises à sa mise en œuvre étant présents dans la grande majorité des plateformes analytiques.

Financement ANSM
215 000,00 €

Titre du projet
Evaluation de la sous-notification des effets indésirables médicamenteux dans les établissements hospitaliers publics de Bretagne : apport du PMSI et d'un entrepôt de données biomédicales.
Coordonnateur du projet
OSMONT Marie-Noëlle – CHU de Rennes
Responsables scientifiques partenaires (si projet collaboratif)
FRESNEL Annie – CHU de Rennes CAUVIN – Jean-Michel – CHU de Brest CARLHANT-KOWALSKI Dominique – CHU de Brest POLARD-RIOU Elisabeth – CHU de Rennes CUGGIA Marc – CHU de Rennes
Contexte du projet
Le système de notification spontanée en pharmacovigilance manque d'exhaustivité pour la détection des effets indésirables médicamenteux (EIM), y compris ceux survenant à l'hôpital ou entraînant une hospitalisation. Le recours à d'autres sources de données apparaît nécessaire pour identifier et quantifier les EIM dans les hôpitaux.
Objectifs principaux du projet
L'objectif de cette étude est l'évaluation de la sous-notification d'EIM ciblés et graves dans les établissements de santé bretons.
Résultats attendus
<p>Le projet portera à la fois sur l'utilisation de requêtes sur des codes CIM10 dans le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) et sur l'utilisation d'interrogations textuelles dans un entrepôt de données biomédicales.</p> <p>L'étude de l'utilisation de requêtes rétrospectives à l'aide de codes CIM10 dans la base de données du PMSI dans les centres hospitaliers généraux de Bretagne, en complément des notifications spontanées, concernera la période 2014-2015. La liste des codes CIM10 sélectionnés pour les requêtes est d'ores et déjà validée et utilisée en routine dans les CHU de Brest et de Rennes, par les deux CRPV respectifs.</p> <p>Une hypothèse est que les EIM identifiés par méthodes informatiques, puis analysés par les professionnels de pharmacovigilance et présentés aux cliniciens permettront de mieux les sensibiliser au phénomène de iatrogénie médicamenteuse.</p> <p>Le projet s'intéressera par ailleurs à l'utilisation de Roogle (moteur de recherche d'informations pour un entrepôt de données biomédicales) aux CHU de Rennes et de Brest pour la détection des EIM correspondant à ceux recherchés par la liste de codes CIM10. Les cas détectés par les requêtes via Roogle viendront compléter les données de la notification spontanée et du PMSI pour l'année 2012. Les données chiffrées issues de ces différentes sources de recueil d'EIM permettront d'appliquer la méthode de capture-recapture, afin d'estimer une incidence réelle d'EIM graves dans des centres hospitaliers généraux d'une part et aux CHU de Rennes et de Brest d'autre part.</p> <p>Les résultats de cette étude permettront une quantification de la sous-notification d'EIM graves dans les établissements hospitaliers publics de Bretagne.</p> <p>En ce qui concerne les requêtes dans le PMSI, l'ampleur de la sous-notification pourra être identifiée en fonction des codes CIM10, donc par type d'EIM, et en fonction des hôpitaux (hôpitaux périphériques, CHU). Une retombée peut être également être attendue pour les DIM (Départements d'Information Médicale) en termes d'optimisation de codage pour la détection des EIM.</p> <p>Par ailleurs, l'impact d'une rétro-information personnalisée auprès des cliniciens des établissements de santé bretons concernant les notifications recueillies grâce à l'utilisation de l'outil informatique pourra être évalué.</p>

Concernant Roogle et l'entrepôt de données biomédicales, le projet cherchera à mettre au point des requêtes potentiellement utilisables à l'avenir. Les résultats permettront d'identifier si elles apportent une plus-value importante dans la détection d'EIM et quels intérêts elles présentent pour une utilisation en routine dans la détection de signaux.

Financement ANSM
245 000,00 €

Titre du projet
Modèle Alternatif Analogique de Simulation de la Cavité Orale pour le Test et l'Ingénierie de Biomatériaux
Coordonnateur du projet
GRITSCH Kerstin – Université Claude Bernard Lyon 1
Responsables scientifiques partenaires (si projet collaboratif)
GREVEY Dominique – SATT Grand Est
Contexte du projet
<p>De nombreux biomatériaux en cours de développement intéressent la cavité orale, comme structures constitutives de dispositifs médicaux permettant de restaurer voire régénérer les tissus lésés lors des maladies carieuses ou parodontales (tissus péri-dentaires). Ces pathologies peuvent avoir pour conséquences, outre l'aggravation de maladies systémiques déclarées (diabète, maladies cardiovasculaires ...), la perte définitive des dents.</p> <p>L'évaluation <i>in vitro</i> de ces biomatériaux est une étape fondamentale pour évaluer leurs potentielles propriétés restauratrices et régénératives, ainsi que leurs propriétés mécaniques. Elle est nécessairement suivie d'une évaluation préclinique chez l'animal permettant de prévoir le comportement et la biointégration de ces dispositifs médicaux chez l'homme. Néanmoins, bien que l'expérimentation animale permette d'appréhender le comportement des dispositifs médicaux dans un organisme entier, il reste difficile d'intégrer dans ces études certains paramètres caractéristiques de la cavité orale humaine lors de la fonction. En effet, il n'existe pas de modèle animal permettant de reproduire la physiologie de mastication humaine. Par ailleurs, du fait de la diversité de notre alimentation, la cavité orale humaine est soumise, lors des repas, à de nombreuses variations de température et de pH au cours de la journée (café/glace, aliments acides, sucrés, etc...).</p>
Objectifs principaux du projet
<p>L'objectif de ce projet est de proposer un simulateur analogique automatisé de la cavité orale, capable d'intégrer, seuls ou simultanément, différents paramètres mécaniques, chimiques ou thermiques retrouvés lors de la prise de repas. Cet outil permettra, en simulant les conditions réelles, d'étudier le comportement des biomatériaux de restauration et de régénération dentaire et péri-dentaire, d'évaluer leur vieillissement, et d'identifier, notamment, les éventuels produits toxiques qui pourraient être libérés lors de ce vieillissement. Ce modèle se positionne, par ailleurs, comme une véritable méthode de substitution à l'expérimentation animale.</p>
Résultats attendus
<p>A l'issue des 36 mois, un modèle permettant d'évaluer les biomatériaux odontologiques, soumis à des forces masticatoires, et des variations de température et de pH paramétrables au travers d'une interface logicielle sera proposé.</p> <p>A plus long terme, le modèle sera optimisé pour permettre une évaluation biologique des biomatériaux avec immersion des biomatériaux dans un milieu de culture autorisant l'étude des comportements cellulaires, bactériens et enzymatiques.</p>
Financement ANSM
240 000,00 €

Titre du projet
Méthodes de Déclenchement du travail et Issues Périnatales : étude prospective, en population, en France
Coordonnateur du projet
LE RAY Camille – Hôpital Cochin
Responsables scientifiques partenaires (si projet collaboratif)
GOFFINET François - INSERM
Contexte du projet
<p>Le déclenchement du travail en France, concerne 22% des accouchements soit environ 175 000 femmes par an. Il existe différentes techniques de déclenchement. Certaines, comme le misoprostol, sont utilisées hors AMM. En février 2013, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) a publié une mise en garde sur les risques potentiels liés à l'utilisation hors AMM du misoprostol dans cette indication. Ainsi, compte tenu de cette prescription hors AMM, il est difficile d'estimer la fréquence des déclenchements en France par misoprostol, les posologies utilisées ainsi que les voies d'administration et les issues maternelles et néonatales, en pratique courante. D'autres, telles que la dinoprostone, ont l'AMM et sont disponibles sous différentes forme galénique et à différentes posologies.</p> <p>En fonction des différentes situations obstétricales, les gynécologues-obstétriciens peuvent se référer aux recommandations pour la pratique clinique (RPC) publiées. Mais nombre d'entre elles se basent sur des publications de faible niveau de preuve laissant donc une large place aux variations de pratiques. Dans certains cas, le déclenchement est réalisé sans indication médicale, la part de l'implication des femmes dans ces décisions de déclenchement et leurs motivations sont actuellement mal connues et ont été peu étudiées, de même, que la satisfaction des femmes vis à vis du déclenchement en général selon les différentes techniques utilisées.</p>
Objectifs principaux du projet
<p>En réalisant une étude prospective observationnelle, en population, pendant 1 mois au sein de 7 réseaux de soins périnataux réalisant 1/6^e des accouchements en France, nous obtiendrons un échantillon représentatif important de déclenchements (environ 2800 patientes), permettant de répondre aux objectifs suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluer la fréquence d'utilisation des différents moyens thérapeutiques de déclenchement selon l'état du col, l'indication du déclenchement, la structure de soins où a lieu l'accouchement, en évaluant spécifiquement, les déterminants liés à l'utilisation du misoprostol. - Analyser les issues maternelles et néonatales en cas de déclenchement du travail selon les différentes techniques de déclenchement utilisées, après prise en compte de l'indication du déclenchement. - Comparer les pratiques actuelles du déclenchement aux RPC publiées dans les différentes situations obstétricales et évaluer l'impact des écarts aux recommandations sur les issues maternelles et néonatales. - Analyser la satisfaction et le vécu des femmes ayant eu un déclenchement en fonction de son indication, de la technique utilisée pour le déclenchement et de son issue.
Résultats attendus
<p>Cette étude permettra d'améliorer les connaissances concernant les pratiques en France du déclenchement du travail obstétrical et l'impact des différentes techniques sur les issues maternelles et néonatales. En particulier, il s'agit d'améliorer les connaissances concernant l'utilisation du misoprostol prescrit hors AMM. Quelle est sa fréquence d'utilisation parmi les déclenchements nécessitant une maturation cervicale ? Dans quelles indications est-il prescrit ? A quelle posologie ? Quelle voie</p>

d'administration ? Quelles sont les issues maternelles et néonatales ?

Elle permettra d'évaluer la balance bénéfico-risque des différents moyens de déclenchement utilisés, dans les différentes situations obstétricales. Cette étude permettra également d'identifier la fréquence des écarts aux pratiques recommandées dans les différentes situations obstétricales, les facteurs associés à ces écarts et l'impact éventuel de ces écarts de pratiques sur les issues maternelles et néonatales.

Dans le contexte obstétrical, en particulier lorsque le déclenchement est réalisé sans indication médicale, la satisfaction des femmes est un point primordial à évaluer afin d'adapter les pratiques et éventuellement les thérapeutiques utilisées si certaines s'avéraient associées à une moindre satisfaction.

Financement ANSM
225 000,00 €

Titre du projet
Evaluation de la Qualité des Médicaments Cardiovasculaires en Afrique
Coordonnateur du projet
MARIJON Eloi - INSERM
Responsables scientifiques partenaires (si projet collaboratif)
ANTIGNAC Marie – Hôpital Saint Antoine DO Bernard – AGEPS AP-HP
Contexte du projet
<p>Il existe trois types de contrefaçons de médicaments : (i) les médicaments contenant le principe actif mais sous dosé (« substandard »), (ii) les produits dans lesquels on ne trouve aucune trace de principe actif, et (iii) ceux contenant des impuretés et/ou des substances toxiques. Malgré les investissements de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) pour modifier la réglementation sur les médicaments dans les pays en voie de développement, en particulier en Afrique, les saisies douanières de médicaments contrefaits sont importantes et probablement largement sous-estimées.</p> <p>Les études sur la qualité des médicaments disponibles en Afrique portent exclusivement sur les anti-infectieux, notamment les antipaludéens, où le sous-dosage favorise par ailleurs le développement de résistance.</p> <p>Du fait de la transition épidémiologique, la mortalité cardiovasculaire est devenue prédominante dans les pays en voie de développement économique. Par ailleurs, plus de 80% des décès par maladie cardio-vasculaire dans le monde surviennent dans ces pays à revenu faible ou intermédiaire. En conséquence, la distribution et la consommation de médicaments cardiovasculaires augmentent de façon exponentielle.</p> <p>A ce jour, aucune étude ne s'est intéressée à évaluer la qualité des médicaments à visée cardiovasculaire en Afrique (anticoagulants, antihypertenseurs et hypocholestérolémiant), malgré les risques connus et potentiellement mortels associés aux contrefaçons.</p>
Objectifs principaux du projet
<p>L'objectif est d'évaluer la qualité des médicaments cardiovasculaires et disponibles sur le marché légal (pharmacie) et illicite (marchés locaux) en Afrique.</p> <p>Les sept médicaments évalués seront un anticoagulant (acénocoumarol), cinq anti-hypertenseurs (furosémide/hydrochlorothiazide (diurétique), captopril (inhibiteur de l'enzyme de conversion), aténolol (bêtabloquant), amlodipine (inhibiteur calcique)), ainsi qu'un hypocholestérolémiant de la classe des statines (simvastatine). Dix pays africains ont accepté de participer : Sénégal, Burkina Faso, Bénin, Côte d'Ivoire, Mozambique, Niger, Togo, Congo, Mauritanie et Guinée Conakry. Les sites de ventes seront issus de pharmacies et de marchés de la Capitale et d'une ville frontalière de chaque pays.</p>
Résultats attendus
<p>Les résultats attendus devraient permettre d'évaluer pour la 1ère fois la qualité des médicaments cardiovasculaires sur le marché africain. Il s'agira d'identifier tout défaut de qualité (identité du principe actif utilisé, le dosage, l'uniformité de teneurs en principe actif, le taux d'impuretés de dégradation...)</p> <p>Les retombées potentielles de cette étude seront importantes et multiples :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pour les cliniciens, mieux identifier les sites de ventes à risque. - Pour les pays participants, retombées en termes de santé publique, permettant d'évaluer la qualité des médicaments disponibles sur leurs territoires (vente légale ou illicite). - Pour les pays non-participants : bénéficier d'un outil d'évaluation de la qualité avec une mise au point d'une méthodologie rigoureuse de prélèvement et d'analyse. Cet outil permettra de répéter ces opérations d'évaluation chaque fois que nécessaires

Financement ANSM

180 000,00 €

Titre du projet
Etude comparative du vieillissement des lentilles intraoculaires en acrylates hydrophobes. Impact des paramètres de vieillissement sur la survenue de l'opacification capsulaire postérieure.
Coordonnateur du projet
JUBELI Emile – UFR de pharmacie de Chatenay-Malabry
Responsables scientifiques partenaires (si projet collaboratif)
YAGOUBI Najet - UFR de pharmacie de Chatenay-Malabry TORTOLANO Lionel - UFR de pharmacie de Chatenay-Malabry
Contexte du projet
Par an en France 650 000 patients bénéficient d'une intervention chirurgicale pour cataracte. D'après les dernières revues disponibles 38% d'entre eux subiront au cours des 9 années postopératoires une opacification de la capsule postérieure (OCP). Cette complication connue mais incomplètement maîtrisée diminue la perception visuelle et nécessite la réalisation d'une capsulotomie au laser Nd-YAG. Cette seconde intervention est responsable de complications et représente un coût important pour la société. Cependant celui-ci n'a jamais été clairement évalué. Plusieurs hypothèses ont été formulées et des axes de mesures correctives appliquées. L'utilisation privilégiée d'implants en acrylates hydrophobes est l'une d'entre elles. Pour autant, la part relative au vieillissement de l'implant reste peu étudiée. Or, il est démontré que les lentilles intraoculaires en acrylate hydrophobe n'ont pas toutes le même profil d'évolution à court terme. Du point de vue de la physiopathologie de l'OCP plusieurs éléments concordant semblent indiquer qu'une adhésion entre l'implant et la capsule par l'intermédiaire de la fibronectine soit un évènement freinant l'OCP.
Objectifs principaux du projet
Nos objectifs scientifiques sont d'apporter des éléments de réponse aux questions suivantes : <ul style="list-style-type: none"> - Quelles modifications les implants subissent-ils au cours de leur vieillissement ? - Quels paramètres impactent le vieillissement des lentilles intraoculaires ? - Ces modifications impactent-elles la biocompatibilité ? Autrement dit la question fondatrice de nos travaux est de comprendre s'il existe une cinétique de biocompatibilité liée au vieillissement des lentilles intraoculaires.
Résultats attendus
Comprendre le vieillissement des lentilles intraoculaire en établissant une corrélation entre l'évolution de surface et l'adhésion protéique corrélées aux paramètres de vieillissement. Nous souhaitons démontrer que les changements d'état de surface au cours du vieillissement impactent l'adhésion capsule / implant via les protéines de la matrice extracellulaire. Cette modification participant au processus physiopathologique de l'OCP. La finalité sera de proposer un test de développement préclinique des lentilles intraoculaires pour diminuer le taux de complication par OCP et donc améliorer la qualité visuelle à long terme de patients.
Financement ANSM
210 000,00 €

Titre du projet
Sécurité et efficacité en vie réelle des agents immuno-modulateurs en rhumatologie
Coordonnateur du projet
ESTELLAT Candice - APHP
Responsables scientifiques partenaires (si projet collaboratif)
FAUTREL Bruno - Service de Rhumatologie, GH Pitié Salpêtrière
Contexte du projet
<p>New immunomodulating drugs (IMD) have completely transformed the prognosis of chronic inflammatory joint diseases (IJD) but they are associated with potentially serious safety issues such as serious infections, malignancies or inflammatory disorders. This becomes challenging for several reasons: 1) there is an increasing use of these new IMD in community care, with more and more frequent switch from IV route of administration towards subcutaneous or oral formulation; 2) the launch of biosimilars with limited development studies could be associated with different efficacy or safety profiles in community use; 3) these agents are prescribed to unselected patient populations, quite different from trial populations (more elderly people, more comorbidities); 4) they can be used off-label, usually for rare diseases for which no specific license is available. The existing post-marketing safety organisation (mainly based on spontaneous reporting and more recently on post-authorisation safety studies) have significant methodological limits that hamper adequate assessment of the potential adverse drug reactions (ADR) as well as early identification of new safety signals.</p> <p>A unique opportunity has appeared of involvement of IJD patients and IJD patient associations (AFLAR, AFPric, ANDAR) in the efforts of the whole rheumatology community to improve the surveillance of biologic agents when used in real life settings</p>
Objectifs principaux du projet
<p>The general objective of SAFIR is to improve the safety and effectiveness assessment of recent or new IMDs including biosimilars, in large-scale daily practice use, by the setup of a structured proactive and dynamic pharmaco-epidemiologic network – SAFIR, SAFety of IMDs in Rheumatology – centred on patients reporting, complementary to the classical pharmacovigilance system.</p> <p>Data will be entered directly by the patients, using a secured and anonymized web-based software (SANOIA®). Collected information will be:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 – Standard medical information based on validated self-reported questionnaires. 2 – ADR information, disentangled in 2 categories: <ol style="list-style-type: none"> a) Structured questionnaires for severe ADRs of interest (cancers, serious infections, cardiovascular events, neurologic disorders, pregnancy) will be sent annually. b) Standard spontaneous notification forms will be available for other unexpected ADRs. <p>SAFIR will be in charge of the regulatory transmission of the signal to the regional pharmacovigilance centres, which will coordinate adjudication process.</p> <p>The overall organization will be coordinated by Dr C Estellat and encompass a central coordination centre (AP-HP pharmaco-epidemiology centre, Pr F Tubach), a scientific committee (lead: Pr B Fautrel) in close collaboration with the IMIDIATE network, an pharmacovigilance committee (lead: Pr T Pham and Pr N Petitpain).</p>

Résultats attendus

The collected data will enable the investigation of the relationship between any reported candidate ADR of interest and IMD exposure, adjusting on patient personal history, disease characteristics and ongoing medications. A key factor of success for this organisation is a common interest of the stakeholders for safety concerns as illustrated by several patient associations involved in the development of the patient website SANOIA[®], and previous successful registries or studies involving hospital and/or community physicians in the care of inflammatory arthritis (RATIO study, AIR, ORA and REGATE registries).

Financement ANSM

225 000,00 €

Titre du projet
Mésusage des antalgiques opioïdes dans la douleur chronique
Coordonnateur du projet
AUTHIER Nicolas – CHU de Clermont-Ferrand
Responsables scientifiques partenaires (si projet collaboratif)
LAPEYRE-MESTRE Maryse – Faculté de médecine de Toulouse FRAUGER Elisabeth - Groupe hospitalier la Timone DAVELUY Amélie - Hôpital Pellegrin CHU de Bordeaux LE BOISSELIER Reynals – CHU de Caen DEHEUL Sylvie – CHRU de Lille BOUCHER Alexandra - Hospices civils de Lyon PEYRIERE Hélène - CHU Montpellier Hôpital Lapeyronie VICTORRI-VIGNEAU Caroline – CHRU de Nantes PERAULT-POCHAT Marie-Christine - CHU de Poitiers Hôpital de la Milétrie
Contexte du projet
Les antalgiques opioïdes sont largement utilisés dans le traitement des douleurs chroniques sévères, cependant une utilisation à long terme voire en dehors des recommandations de l'autorisation de mise sur le marché peut conduire à des phénomènes de dépendance physique, de mésusage voire d'addiction, La prévalence de l'addiction aux opioïdes antalgiques chez les patients douloureux chroniques a fait l'objet de nombreuses études notamment dans les pays anglo-saxons mais ces études rapportent une grande hétérogénéité des résultats selon les modalités d'évaluation. Ainsi, ces prévalences varient entre 0% et 50% pour les douleurs chroniques non cancéreuses et de 0% à 7,7% pour les douleurs chroniques cancéreuses (Højsted et Sjøgren 2007). Aujourd'hui en France, aucun outil de dépistage validé en français n'est disponible pour évaluer ce mésusage aux opioïdes chez des patients douloureux chroniques et assurer une surveillance de leur prescription comme cela est recommandé vis-à-vis de ce risque. Par ailleurs, peu d'études cliniques ou épidémiologiques ont essayé de mesurer ce phénomène en France. Il semble donc nécessaire d'effectuer des études pharmaco-épidémiologiques plus complètes et prospectives afin d'évaluer l'ampleur du phénomène en France, de valider en français des outils de dépistage de ce mésusage et enfin de mettre en place une surveillance nationale standardisée du mésusage des opioïdes antalgiques dans cette population des patients douloureux chroniques à l'aide d'une enquête spécifique.
Objectifs principaux du projet
<ul style="list-style-type: none"> • Evaluer l'ampleur du phénomène de pharmacodépendance aux opioïdes chez des patients douloureux chroniques. • Évaluer l'incidence et la prévalence du mauvais usage des opioïdes antalgiques dans une population de patients atteints de douleurs chroniques à partir d'une base de données et d'une étude prospective. • Traduire et valider deux échelles permettant le dépistage du mauvais usage des opioïdes chez des patients douloureux chroniques. • Mettre en place un outil de surveillance du mésusage
Résultats attendus
<ul style="list-style-type: none"> • Enrichir la littérature sur l'incidence et la prévalence du mésusage des opioïdes antalgiques chez des patients douloureux chroniques en France car les données existantes sont peu nombreuses et non exhaustives. • Mise à disposition des professionnels de santé et des chercheurs cliniciens d'outils de dépistage de du mésusage des antalgiques opioïdes afin de promouvoir et standardiser la surveillance du bénéfice–risque de ces molécules.

- Mise au point d'un nouvel outil de surveillance (enquête transversale annuelle en collaboration avec le réseau des CETD) du bon usage des antalgiques dans le cadre des missions de vigilances réglementaires de l'ANSM sur le médicament (addictovigilance et pharmacovigilance).
- *Création d'une plateforme épidémiologique de surveillance du bon usage des antalgiques (dont les opioïdes) au sein de l'équipe INSERM 1107 spécialisée dans la pharmacologie fondamentale et clinique de la douleur.*

Financement ANSM

240 000,00 €

Titre du projet
Médicaments administrés pendant la grossesse
Coordonnateur du projet
ELIE Valéry - APHP
Responsables scientifiques partenaires (si projet collaboratif)
JACQZ-AIGRAIN - Hopital Robert Debré TRELUYER Jean-Marc – APHP Université Paris Descartes AZRIA Elie – APHP GOFFINET François – APHP MANDELBROT Laurent - AP-HP Hôpital Louis Mourier LUTON Dominique – APHP BARDOU Marc – CHU de Dijon ANCEL Pierre-Yves – INSERM
Contexte du projet
La prise de médicaments chez la femme enceinte est nécessaire dans des situations très variées : pathologie aigue survenant en cours de grossesse, pathologie chronique pour laquelle le traitement débute avant la grossesse et doit être poursuivi, pathologie compliquant la grossesse. Suivant les cas, il peut s'agir, de prescription médicale ou d'automédication. Ces médicaments sont utilisés en dehors des conditions d'autorisation de mise sur le marché car les femmes enceintes ne sont pas incluses dans les essais thérapeutiques. Ceci pose de nombreux problèmes pour les cliniciens car plus de 80% des médicaments ne sont pas évalués en terme d'efficacité et/ou de sécurité pour la mère et pour l'enfant à naître. A l'heure actuelle en France, les données épidémiologiques sont insuffisantes pour évaluer à l'échelon national la consommation des médicaments aux 1er, 2nd et 3ième trimestres de la grossesse. De plus; il est important de connaître les conditions d'utilisation (prescription ou non), le statut AMM, et les caractéristiques des patientes concernées.
Objectifs principaux du projet
Pour améliorer cette situation, nos objectifs sont 1) de quantifier la consommation de médicaments chez la femme enceinte, 2) d'en préciser leur statut au regard de l'AMM et les conditions d'utilisation, (prescription or automédication), 3) d'identifier les facteurs personnels et sociaux associés aux prises médicamenteuses. L'étude MAG permettra de répondre à ces objectifs. Il s'agit d'une étude multicentrique nationale, prospective qui permettra d'évaluer la prise de médicaments en cours de grossesse (prescription versus automédication, AMM ou en dehors de l'AMM) chez 1000 femmes, sélectionnées au hasard dans les maternités appartenant aux réseaux de périnatalogie français. Les partenaires de l'étude sont les Centres d'investigation cliniques (réseau pédiatrique reconnu par l'Agence Européenne du médicament EMA et réseau de Gynécologie-Obstétrique) le DHU « Risques and Pregnancy » (5 maternités - Cochin-Port-Royal, Bichat, Beaujon, Louis Mourier et Notre Dame de Bon-Secours, l'UMR953 ayant une reconnaissance internationale et membre de l'European network of centres for pharmacoepidemiology and pharmacovigilance (ENCePP).
Résultats attendus
Le projet répond au champ : - Analyse de la balance bénéfique/risque des produits de santé dans des groupes ou populations présentant une vulnérabilité et des risques particuliers - La population des femmes enceintes est effectivement une population à risques car l'utilisation non « encadrée de médicaments » ou le recours à des médicaments non évalués constitue une situation à risques à la fois pour la mère et l'enfant à venir. Il répond aussi aux champs - Développement, Mise au point, Validation et Utilisation de systèmes et d'outils permettant d'identifier les signaux et détecter au plus tôt des risques pour les utilisateurs (par exemple utilisation hors AMM, mésusage, erreurs médicamenteuses, risques liés à la composition des produits ...) MAG permettra en effet d'utiliser un

questionnaire et des outils informatiques simples mais raides (tablettes et transfert automatique de données) permettant de détecter précocement et d'analyser les « consommations à risques ». Cette étude pourra ensuite être répétée facilement dans les années à venir, une fois les outils mis en place, grâce à un questionnaire validé. MAG permettra surtout d'identifier des facteurs individuels et sociaux permettant de cibler certaines sous-populations pour une meilleure information et formation aux risques des médicaments

Financement ANSM

245 000,00 €

Titre du projet
Hydroxyethylamidon (HEA 130/0.4/6%) versus NaCl 0,9% lors de l'optimisation individualisée du remplissage vasculaire en chirurgie abdominale à risques élevés de complications postopératoires. Étude multicentrique prospective randomisée en double aveugle
Coordonnateur du projet
FUTIER Emmanuel – CHU de Clermont-Ferrand
Responsables scientifiques partenaires (si projet collaboratif)
JABER Samir - CHU de Montpellier BLAIS Matthieu – CHU de Bordeaux
Contexte du projet
<p>L'administration de solutés de remplissage vasculaire chez le patient suspect d'hypovolémie est l'une des thérapeutiques les plus utilisées dans le monde. Le type de soluté (cristalloïde ou colloïde) à utiliser dans cette indication thérapeutique fait l'objet d'une intense controverse. Deux études multicentriques internationales récentes conduites en réanimation ont suggéré que par rapport aux solutions cristalloïdes (notamment le sérum salé isotonique ou NaCl 0,9%), l'utilisation d'hydroxyethylamidon (HEA) pourrait être responsable d'effets secondaires, notamment d'insuffisance rénale, qui ont amené à une restriction récente de leur champ d'utilisation. Peu de travaux, en revanche, se sont intéressés à l'influence du type de soluté administré en peropératoire sur le pronostic postopératoire des patients chirurgicaux.</p> <p>L'intérêt d'une individualisation des apports liquidiens et du remplissage vasculaire, guidée par un monitoring hémodynamique adapté, chez le patient chirurgical a été rappelé dans les recommandations formalisées d'experts (RFE) publiées en 2013 par la Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR). Il n'existe, en revanche, actuellement pas de recommandations quant au type de soluté à privilégier dans cette indication, le choix étant essentiellement guidé par des habitudes de pratique. Compte tenu des différences importantes de coût et des effets secondaires identifiés avec les HEA chez le patient de réanimation, il est proposé que les cristalloïdes soient utilisés en première intention. Il est probable pourtant que ces classes de produits ne soient pas interchangeables. En raison d'un pouvoir d'expansion volémique plus limité, il a été suggéré que l'utilisation des cristalloïdes pourrait nécessiter des apports de fluides 2 à 4 fois plus importants que les HEA, impliquant un risque accru d'œdèmes tissulaire et pulmonaire et à une augmentation de la durée de séjour hospitalier. De même, l'administration d'un volume important de sérum salé isotonique (NaCl 0,9%) expose à un risque d'acidémie et d'hyperchlorémie, suspectée de dysfonctions gastro-intestinale et rénale par modifications du débit de filtration glomérulaire.</p>
Objectifs principaux du projet
<p>L'objectif principal de l'étude consiste à évaluer si le type de soluté administré (solution de cristalloïde = NaCl 0,9% ou de colloïde = HEA 130/0,4) chez des patients opérés d'une chirurgie à risques élevés de complications postopératoires est associée à une différence de morbidité (évaluée sur le taux de patients présentant au moins une complication postopératoire grave dans les 7 jours postopératoires) et de mortalité en postopératoire (critère de jugement principal composite).</p> <p>Les objectifs secondaires consistent en une évaluation de l'influence du type de soluté administré en peropératoire sur chacun des éléments du critère de jugement principal, incluant le risque de dysfonction rénale, de complications cardiovasculaires et de complications chirurgicales postopératoires et sur la durée de séjour hospitalier. En raison des différences de coûts entre ces produits de santé, la réalisation d'une analyse médico-économique est également anticipée</p>
Résultats attendus
Plusieurs millions d'anesthésies générales sont pratiquées chaque année en France et dans le monde. Le traitement précoce des hypovolémies constitue un élément fondamental de la prise en charge

opératoire des patients chirurgicaux. Il a été montré une relation entre la survenue d'hypovolémies et une augmentation de la morbidité postopératoire. Le type de fluides à utiliser dans ce contexte ne fait actuellement l'objet d'aucun consensus et pourrait influencer fortement le pronostic des patients chirurgicaux.

Une amélioration des pratiques dans le domaine de la médecine périopératoire est indispensable en raison d'une morbidité postopératoire encore très importante. Il est essentiel de déterminer si le type de soluté administré lors de la période opératoire pour la correction des hypovolémies influence le pronostic postopératoire des patients chirurgicaux.

Financement ANSM

250 000,00 €