

Appel à projets de recherche

Édition 2015

Présentation des projets retenus sur liste principale

PROJETS	PAGE
Etude pharmacocinétique dose-effet randomisée double aveugle mesurant l'inhibition de la fibrinolyse par l'acide tranéxamique au cours de la césarienne hémorragique, dans un but de définition du rapport bénéfice risque optimal	<u>3</u>
Impact de la composition du surnageant des culots globulaires sur la dysfonction rénale et l'immunomodulation post transfusionnelle	<u>5</u>
Evaluation et gestion des risques liés aux dispositifs médicaux en polychlorure de vinyle plastifié en néonatalogie	<u>7</u>
Effet de la toxine botulique sur le muscle spastique de l'enfant avec paralysie cérébrale	<u>9</u>
La métagénomique virale: un nouvel outil de surveillance des agents viraux émergents au service de la sécurité transfusionnelle	<u>10</u>
Méthodes d'utilisation des scores pronostiques – Applications en pharmacoépidémiologie	<u>11</u>
Evaluation chez la femme enceinte des médicaments et de leurs risques	<u>12</u>

Titre du projet
Etude pharmacocinétique dose-effet randomisée double aveugle mesurant l'inhibition de la fibrinolyse par l'acide tranéxamique au cours de la césarienne hémorragique, dans un but de définition du rapport bénéfice risque optimal
Coordonnateur du projet
HENNART Benjamin - CHRU de Lille
Responsables scientifiques partenaires
JEANPIERRE Emmanuelle - CHRU de Lille TURBELIN Alexandre - CHRU de Lille CHONOW Laurent - Centre Hospitalier de Valenciennes BROISIN Françoise - Hôpital Croix Rousse, Hospices Civils de Lyon KEITA-MEYER Hawa - Hôpital Louis Mourier Colombes, Assistance Publique Hôpitaux Paris RIGOUZZO Agnès - Hôpital Trousseau, Assistance Publique Hôpitaux de Paris
Contexte du projet
L'hémorragie du postpartum (HPP) est la première cause de mortalité maternelle en France. L'acide tranéxamique (TA) (Exacyl® Sanofi France) réduit le saignement et le besoin transfusionnel dans la chirurgie majeure et le traumatisme grave. Son administration prophylactique à la dose de 1g (déterminée arbitrairement) réduit le volume du saignement au cours des césariennes programmées non hémorragiques. Une étude randomisée contrôlée ouverte au cours de l'HPP active après accouchement par voie basse montre qu'une forte dose de TA réduit le volume, la durée et la sévérité de l'HPP ainsi que le besoin transfusionnel. Les effets secondaires mineurs étaient les vomissements et les troubles visuels. Les effets secondaires majeurs (convulsions, insuffisance rénale et thromboses) n'ont pas été détectés dans cette population. Les posologies à l'étude dans la littérature sont très variables de 2,5 à 100 mg/kg et les études pharmacocinétiques sont anciennes.
Objectifs principaux du projet
Les objectifs du projet TRACES-pharmacobiologique sont d'étudier la sécurité d'emploi de l'acide tranéxamique lors d'une hémorragie per césarienne de volume >800mL, notamment en déterminant parmi deux doses, TA 0,5g et TA 1g (réparties de façon randomisée en double aveugle comparées à un placebo (TA 0g) et administrées par voie intraveineuse en une minute dès le diagnostic de l'hémorragie (>800mL) au cours de la césarienne), la dose optimale d'acide tranéxamique nécessaire et suffisante pour obtenir un effet biologique d'inhibition de la fibrinolyse, et de corréler cette posologie au profil pharmacocinétique de la concentration plasmatique obtenue et mesurée jusqu'à la sixième heure. Les résultats seront également corrélés au profil pharmacodynamique de distribution du produit acide tranéxamique dans le sang veineux et vers le sang utérin et les urines, ainsi qu'à l'inhibition directe du pic de plasmine, et à l'apparition éventuelle d'effets indésirables (convulsions, thrombose veineuse, insuffisance rénale, vomissements et troubles visuels).
Résultats attendus
1/ Définir la dose optimale d'acide tranéxamique au cours de la césarienne hémorragique par une mesure parallèle de l'effet clinique (PHRC 14-0032) et de l'inhibition de la fibrinolyse, afin d'établir des recommandations d'usage au meilleur rapport bénéfices/risques. 2/ Renforcer les données scientifiques disponibles sur ce produit.

3/ Harmoniser les pratiques d'utilisation grâce à la publication et la diffusion des résultats obtenus.

4/ Diminuer la prévalence d'apparition des effets indésirables (directement imputables au TA) pour les patientes souffrant d'HPP per césarienne, grâce à une meilleure compréhension des mécanismes pharmacologiques (pharmacocinétiques et pharmacodynamiques) mis en jeu.

L'objectif final de l'étude TRACES clinique et pharmacobiologique est, pour une moindre fréquence d'effets indésirables, la réduction de la morbidité maternelle sévère due à la césarienne hémorragique avec son impact en termes de santé publique et d'économie de santé.

Titre du projet
Impact de la composition du surnageant des culots globulaires sur la dysfonction rénale et l'immunomodulation post transfusionnelle
Coordonnateur du projet
ROQUILLY Antoine - CHU de Nantes
Responsables scientifiques partenaires
RETIERE Christelle - EFS Pays de la Loire JOSIEN Régis - CHU de Nantes
Contexte du projet
La sécurité transfusionnelle est un enjeu médico-économique majeur. En France, chaque année 500.000 patients sont transfusés. Malgré les mesures de contrôles qualités drastiques que s'impose l'Etablissement Français du Sang, la transfusion reste une source de morbi-mortalité majeure à court, moyen et long termes. L'une des explications est l'évolution de la composition du surnageant des culots globulaires (CGRs) lors du stockage à l'EFS avec notamment, l'apparition de substances immunologiquement actives. Les effets directs de ces substances sur l'épithélium tubulaire rénal ou indirect via des réactions dysimmunitaires secondaire sont vraisemblablement à l'origine des dysfonctions rénales observées.
Objectifs principaux du projet
<p>Objectif Principal Lien existant entre la composition du surnageant des CGRs transfusés et la survenue d'une insuffisance rénale dans les 24 premières heures post-opératoires.</p> <p>Objectifs Secondaires</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Sécurité transfusionnelle</i>: Lien entre la durée de stockage (DS) et composition du surnageant des CGRs ; - <i>Approche cellulaire et biomarqueurs</i> : Lien entre composition du surnageant des CGRs et Immunosuppression induite ou Inflammation rénale ; - <i>Approche clinique</i> : Relevé de morbi-mortalité transfusionnelle.
Résultats attendus
<p>Cette étude s'inscrit dans une volonté de sensibilisation de la communauté scientifique sur les effets immuno-modulateurs de la transfusion. En chirurgie cardiaque, une augmentation modérée de la créatininémie de l'ordre de 20 % dans les 2 à 3 jours postopératoires majore significativement la morbidité. L'établissement d'un lien entre la « présence de substances immunologiquement actives dans les CGRs et la survenue d'une insuffisance rénale » étayera la discussion bénéfique/risque de la prescription transfusionnelle. Ces résultats pourront également éclairer l'EFS sur d'éventuelles modifications à apporter aux procédures de conditionnement et de stockage des PSLs ainsi que sur les points de contrôle. Ces résultats permettront enfin d'établir des stratégies transfusionnelles spécifiques chez les patients les plus à risques. Le projet donc doit permettre :</p> <ul style="list-style-type: none"> - d'approfondir les connaissances en matière de sécurité transfusionnelle et guider les points de contrôle qualité des CGRs ; - d'orienter la recherche et développement en matière de filtration, conditionnement et traitement des CGRs ; - de documenter les mécanismes immunologiques expliquant la morbidité après transfusion de CGRs de DS élevée ;

- de proposer un **conditionnement/traitement spécifique des CGRs** si une molécule est particulièrement impliquée ;
- de proposer de nouveaux **biomarqueurs de risques** transfusionnel.

Titre du projet
Evaluation et gestion des risques liés aux dispositifs médicaux en polychlorure de vinyle plastifié en néonatalogie
Coordonnateur du projet
SAUTOU Valérie - CHU de Clermont-Ferrand
Responsables scientifiques partenaires
DECAUDIN Bertrand - Université de Lille 2 CUEFF Régis - Université d'Auvergne MOREAU Emmanuel - Université d'Auvergne CHAGNON Marie-Christine - Université de Bourgogne GRIMANDI Gael - Université de Nantes
Contexte du projet
<p>Le polychlorure de vinyle (PVC) est un polymère largement utilisé dans la fabrication des dispositifs médicaux (DM). Ce matériau est rendu souple et flexible par l'adjonction de plastifiants, composés non liés chimiquement au PVC, susceptibles de migrer et donc d'entrer en contact avec le patient. Jusqu'en 2010, le principal plastifiant utilisé dans les DM était un phtalate, le DEHP (di-2-éthylhexylphtalate). En raison de son risque toxique, son utilisation a été restreinte et à compter du 1^{er} juillet 2015, l'utilisation de tubulures comportant du DEHP sera interdite dans les services de pédiatrie, de néonatalogie et de maternité. Dans la plupart des DM, le DEHP a été remplacé par d'autres plastifiants supposés à moindre risque d'après leurs propriétés physico-chimiques et des études toxicologiques animales. Au cours du projet ARMED (AAP 2012 de l'ANSM), il a été mis en évidence que les différents plastifiants intégrés dans les DM ne présentaient pas le même comportement migratoire et le même risque cytotoxique dans des conditions d'utilisation reflétant la pratique clinique. Le TOTM (trioctyltrimellitate) et le DEHT (diethylhexylterephthalate) s'avèrent très intéressants du fait de leur faible migration à partir des DM en PVC et d'une moindre cytotoxicité à l'issue des tests effectués selon la norme 10993-5 sur ces plastifiants et leurs principaux métabolites. Cependant, avant d'affirmer que l'adjonction de TOTM ou de DEHT est garante d'une amélioration de la sécurisation des DM en PVC, il est nécessaire de compléter les investigations dans la population néonatale fortement exposée par voie parentérale en réanimation et soins intensifs et d'étudier plus particulièrement le potentiel perturbateur endocrinien de ces plastifiants et leurs métabolites. Par ailleurs, les études sur les perturbateurs endocriniens montrent des effets combinés avec d'autres substances non intégrées dans la composition initiale du matériau mais susceptibles d'être générées lors de la mise en oeuvre industrielle ou à l'utilisation. Il est important d'avoir une information sur le risque d'exposition des nouveau-nés à de telles substances via l'utilisation des DM en PVC plastifié.</p>
Objectifs principaux du projet
<p>Afin d'apporter des éléments de réponse à cette problématique de sécurisation du DM, notre projet s'appuie sur une approche transversale intégrant des études de migration, de métabolisme, de biomonitoring et de toxicité. Ses objectifs sont les suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - évaluer les doses de DEHT et TOTM auxquelles peuvent être exposés les prématurés et les nouveau-nés lors de situations médicales impliquant des DM en PVC - étudier le métabolisme de ces composés et mesurer l'exposition des nouveau-nés et prématurés à ces plastifiants et à leurs métabolites lors des situations cliniques à risque - étudier la toxicité des composés auxquels les patients sont exposés lors de ces situations : TOTM, DEHT, métabolites respectifs mais également les migrants susceptibles de contenir des substances non intentionnelles. Cet objectif visera particulièrement à rechercher l'effet cytotoxique et perturbateur

endocrinien de ces différents composés.

Résultats attendus

A l'issue de ce projet, nous devrions pouvoir dire si les dispositifs médicaux en PVC plastifiés au TOTM ou au DEHT exposent les nouveau-nés et prématurés à un risque toxique ou si l'utilisation de ces dispositifs présente un bon niveau de sécurité. Par ailleurs le projet devrait mettre en évidence, si elle existe, la toxicité de substances non intentionnelles, ceci par une analyse globale des extraits de migration. Si notre projet devait montrer une exposition des patients à un danger via les dispositifs médicaux plastifiés au TOTM et au DEHT, une importante réflexion devrait être menée avec l'ANSM et les industriels pour développer des solutions alternatives. Dans le cas contraire, notre étude pourra permettre de rassurer l'ensemble des professionnels de santé vis-à-vis de risque et promouvoir l'utilisation d'un PVC plastifié au DEHT ou au TOTM pour les DM utilisés en néonatalogie.

Titre du projet
Effet de la toxine botulique sur le muscle spastique de l'enfant avec paralysie cérébrale
Coordonnateur du projet
POIROT Isabelle - Hospices Civils de Lyon
Contexte du projet
<p>La toxine botulique est un des traitements à notre disposition pour prendre en charge la spasticité dans le cadre de la paralysie cérébrale (PC). Aucune étude ne remet en cause son efficacité ; elle a l'autorisation de mise sur le marché pour traiter le muscle spastique dès l'âge de 2 ans.</p> <p>La cible d'action de la toxine est la jonction neuromusculaire. Des études ont été réalisées chez l'animal afin d'analyser les modifications neurologiques et structurales créées par la toxine sur le muscle spastique. D'autres ont été menées chez l'adulte ; mais l'action de la toxine, notamment sur la jonction neuromusculaire et la structure musculaire à long terme, est inconnue chez l'enfant avec PC. Notre expérience clinique nous amène à constater une amyotrophie du muscle des enfants PC multitoxinés au fil du temps. Nous nous posons donc la question du rôle de la toxine dans cette amyotrophie.</p> <p>L'hypothèse est la suivante : la toxine botulique a un effet structural sur le muscle de l'enfant avec paralysie cérébrale spastique à long terme après des injections itératives. Nous souhaitons donc explorer les effets de la toxine (sur le plan physiopathologique et structural) sur le muscle spastique des enfants paralysés cérébraux multitoxinés, par une étude descriptive, monocentrique, afin de mieux en connaître les effets et la toxicité à long terme pour affiner ces indications.</p>
Objectifs principaux du projet
<p>Objectif principal : Evaluer l'effet de la toxine sur le muscle spastique multitoxiné des enfants PC en termes de fragmentation des jonctions neuro-musculaires et de bourgeonnement axonal.</p> <p>Objectifs secondaires : Evaluer le lien entre :</p> <ul style="list-style-type: none"> - La gravité de l'atteinte motrice et les anomalies structurales du muscle. - La mesure clinique de la spasticité et les anomalies structurales du muscle, <p>Pour les muscles multitoxinés, évaluer le lien entre :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le nombre d'injections de toxines et l'anomalie structurale du muscle - la date de la première injection et l'anomalie structurale du muscle - la dose totale de toxine sur le muscle injecté et l'anomalie structurale du muscle - le produit utilisé sur le muscle injecté et l'anomalie structurale du muscle
Résultats attendus
<p>Est attendu dans cette étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Une amélioration de nos connaissances sur différents aspects : la répercussion à long terme de la toxine sur le muscle, la sécurité d'utilisation de la toxine, la connaissance de la jonction neuromusculaire du muscle spastique de l'enfant et la physiopathologie du muscle de l'enfant avec PC - Donc un apport dans la pratique clinique à plus long terme : adaptation des doses et du nombre d'injections et ajustement du timing des thérapeutiques alternatives. - Et mener à d'autres études complémentaires : effet sur un muscle non spastique injecté (clinique) ?

Titre du projet
La métagénomique virale: un nouvel outil de surveillance des agents viraux émergents au service de la sécurité transfusionnelle
Coordonnateur du projet
SAUVAGE Virginie - Institut National de la Transfusion Sanguine
Responsables scientifiques partenaires
CARO Valérie - Institut Pasteur TADEU COVAS Dimas - Regional Blood Center of Ribeirão Preto
Contexte du projet
<p>Le risque transfusionnel infectieux lié aux virus connus (HBV, HCV, HIV et HTLV) peut être à ce jour considéré comme maîtrisé, particulièrement dans les pays industrialisés. En revanche, il subsiste un risque potentiel et accru lié aux agents infectieux émergents. Comme il est peu probable que la première apparition d'une nouvelle infection soit vue chez les receveurs transfusés, il est important de mettre en place un système pro-actif de l'évaluation de la menace et des risques liés aux infections émergentes pour leur impact potentiel en sécurité transfusionnelle. La découverte de tels agents a longtemps été limitée par les outils diagnostiques existants. Le récent développement de la métagénomique virale associée au séquençage haut débit et l'analyse bio-informatique experte des séquences générées, constitue un progrès considérable dans l'identification d'agents infectieux inconnus. Cette approche a déjà fait ses preuves dans le diagnostic de pathologies infectieuses non étiquetées ou dans l'approfondissement des connaissances de la virologie clinique ou environnementale.</p> <p>La métagénomique permet de s'affranchir de l'isolement des micro-organismes au laboratoire (pour lesquels il a été estimé que 99% y échappent) et, de ce fait, d'avoir accès à l'ensemble des acides nucléiques présents dans un échantillon.</p>
Objectifs principaux du projet
<p>Nous proposons de mettre à profit la puissance diagnostique de cette approche innovante pour l'identification d'un risque viral émergent pouvant compromettre la sécurité transfusionnelle.</p> <p>Pour ce faire, nous analyserons le métagénome viral de donneurs de sang sains prélevés dans 7 pays d'Afrique sub-saharienne (Burundi, Cameroun, Mauritanie, Mali, Niger, République démocratique du Congo et Madagascar) et dans deux régions distinctes de la forêt amazonienne Brésilienne, Amapá et Acre. Ces zones géographiques sont particulièrement pertinentes pour cette étude, en raison de l'implication des zones tropicales et intertropicales dans l'émergence d'agents pathogènes en Europe occidentale du fait de l'intensification des échanges Nord-Sud.</p>
Résultats attendus
<p>L'identification d'agents infectieux potentiellement menaçants pour la sécurité transfusionnelle permettra d'entrer dans un processus d'estimation, puis de réduction du risque transfusionnel, de mise en oeuvre d'outils diagnostiques plus performants et de procédés d'inactivation adaptés afin d'assurer la qualité et la sécurité infectieuse des produits sanguins transfusés en France comme en Afrique et au Brésil.</p> <p>Cette approche pro-active innovante et pilote pourrait être intégrée dans le futur dans un processus plus global de vigilance de sécurité des produits sanguins labiles.</p>

Titre du projet
Méthodes d'utilisation des scores pronostiques – Applications en pharmacoépidémiologie
Coordonnateur du projet
HAJAGE David - Centre de pharmacoépidémiologie de l'APHP
Contexte du projet
<p>Afin d'évaluer l'efficacité et/ou le risque associés à des médicaments en situation réelle d'utilisation, la pharmacoépidémiologie fait souvent appel à des études observationnelles, non randomisée, dans laquelle la comparaison simple des exposés et des non exposés reflète à la fois l'effet (éventuel) du traitement mais aussi les différences de caractéristiques initiales (et donc de pronostic) de ces deux groupes de sujets. Les méthodes d'inférence causale permettent, dans certaines conditions et sous certaines hypothèses, d'obtenir une estimation non biaisée de l'effet d'une exposition.</p> <p>Les méthodes basées sur scores de propension (SPP) sont aujourd'hui les méthodes d'inférence causale les plus connues, étudiées et utilisées en pharmacoépidémiologie. Ils présentent toutefois des limites, rendant leur utilisation difficile dans certaines situations comme une prévalence faible de l'exposition, ou une exposition non binaire. Les scores pronostiques (SPN), de formalisation plus récente, représentent « l'analogie pronostique » des SPP : au lieu de comparer des sujets exposés et non exposés ayant la même probabilité (propension) d'être exposés, leur principe est de comparer des sujets ayant un pronostic similaire. Complémentaires des SPP, les méthodes basées sur les SPN pourraient être ainsi utilisées dans les situations constituant les limites d'utilisation des SPP.</p> <p>Si certains auteurs ont comparé SPN et SPP, aucun ne s'est réellement focalisé sur les conditions d'utilisation limites des SPP (en particulier une exposition rare), afin de vérifier que les SPN sont alors réellement plus performants. De plus, les différentes méthodes de prises en compte des SPN (ajustement, stratification, appariement) n'ont jamais été comparées, alors que ces mêmes méthodes appliquées aux SPP ont montré des différences de performances importantes.</p>
Objectifs principaux du projet
<p>Les objectifs de cette recherche méthodologique sont donc :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de comparer les performances des différentes méthodes de prise en compte des SPN ; - et de comparer la performance des SPN par rapport à celle des SPP dans la situation où leur utilisation est théoriquement avantageuse (ie la faible prévalence de l'exposition). - Un troisième objectif, spécifique aux SPN, s'intéressera à l'estimation de l'effet global de l'exposition en présence d'une interaction entre l'exposition et les caractéristiques des sujets (modification d'effet).
Résultats attendus
<p>Ce projet sera scindé en deux parties complémentaires :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Une première partie reposant sur des simulations de jeux de données fictifs, sur lesquels différentes approches analytiques seront appliquées. Ces données fictives seront générées de façon à être représentatives de situations réalistes rencontrées en pharmacoépidémiologie. 2) Une seconde partie applicative, dans laquelle les résultats importants issus des simulations seront illustrés sur des jeux de données réels. <p>La finalité de ce projet sera de proposer des recommandations sur les méthodes de prise en compte des SPN, ainsi que sur les situations où leur utilisation devrait être préférée aux méthodes basées sur les SPP.</p>

Titre du projet
Evaluation chez la femme enceinte des médicaments et de leurs risques
Coordonnateur du projet
DAMASE-MICHEL Christine - CHU de Toulouse
Responsables scientifiques
VIDAL Sabine - Caisse Primaire d'Assurance Maladie de la Haute-Garonne BOUILHAC Claire - Protection Maternelle et Infantile, Conseil Général de la Haute-Garonne VAYSSIERE Christophe - CHU de Toulouse PETIOT Dominique - CHU de Toulouse
Contexte du projet
<p>La prise de médicaments pendant la grossesse peut conduire à la survenue de malformations ou pathologies néonatales. La thalidomide ou le diéthylstilbestrol (Distilbène^o) sont des exemples marquants. De nombreux médicaments restent insuffisamment évalués dans ce domaine et les médecins se trouvent trop souvent démunis d'informations pertinentes lors de prescription de médicaments chez les femmes enceintes.</p> <p>Pour pallier ce manque, nous avons mis en place, depuis 2004, une base de données, EFEMERIS, enregistrant les médicaments délivrés aux femmes pendant leur grossesse en Haute-Garonne (données de la CPAM), le devenir de ces grossesses et l'état de santé des nouveau-nés (données PMI, Centre de Diagnostic anténatal et PMSI).</p> <p>Le nombre de femmes incluses dans cette base de données (> 90 000 à ce jour) nous a permis d'étudier les risques liés à la prise de certains médicaments encore non évalués chez les femmes enceintes (par exemple phloroglucinol, vaccin de la grippe H1N1, oseltamivir...). Chaque année, environ 10 000 femmes enceintes rejoignent la cohorte. Le recueil et la gestion des données les concernant nécessitent une organisation rigoureuse et mobilisent plusieurs intervenants.</p> <p>La poursuite de ces inclusions est nécessaire pour étudier des médicaments moins souvent prescrits mais qui suscitent des interrogations. Par exemple, si on considère que le risque relatif d'anomalie cardiaque après exposition in utero à la paroxétine est multiplié par 1,5, il faudra 1000 femmes exposées à la paroxétine pour observer 5 cas supplémentaires. En Décembre 2013, 0.3% des femmes d'EFEMERIS étaient exposées à la paroxétine au 1er trimestre (soit 274 femmes).</p>
Objectifs principaux du projet
L'objectif est de poursuivre le projet EFEMERIS en continuant d'inclure des femmes enceintes (environ 10 000 par an) afin de pouvoir rechercher les effets potentiels de l'exposition aux différents médicaments sur le nouveau-né (prématurité, malformations, pathologies néonatales).
Résultats attendus
Le traitement des données d'EFEMERIS permettra de détecter les médicaments à risque pour le fœtus et d'assurer un rôle d'alerte sur le plan des effets malformatifs, de suivre au cours du temps les pratiques de prescription, de participer aux études pharmacoépidémiologiques multicentriques internationales incluant des bases de données similaires en population générale. Les retombées attendues concernent la prévention des risques de malformations, pathologies néonatales et handicap de l'enfant et la diminution des coûts liés à ces pathologies.