

# **Appel à projets de recherche**

**Édition 2016**

## **Présentation des projets retenus**

<b>PROJETS</b>	<b>PAGE</b>
Revue systématique de la littérature sur les interventions de promotion du bon usage des hypnotiques	<u>3</u>
Quantification des Performances de Logiciels d'aide à la Prescription pour la détection des interactions médicamenteuses	<u>4</u>
Raisonnement pour mieux prescrire les antibiotiques	<u>5</u>
Usage et mésusage de la dompéridone dans la maladie de Parkinson en France	<u>7</u>
Bon usage des médicaments chez les enfants et adolescents asthmatiques	<u>9</u>
Traitements appropriés des personnes âgées en soins primaires	<u>11</u>
Stratégies de sevrage en antalgiques opioïdes	<u>13</u>
Surveillance de l'abus des médicaments prescrits via le comportement de doctor shopping	<u>14</u>
Impact des recommandations des autorités de santé sur « médicaments et grossesse » sur la prescription de médicaments par les professionnels de santé : Étude sur 10 ans à partir de la base de données EFEMERIS	<u>16</u>
Évaluation de l'utilisation des benzodiazépines dans le traitement des épilepsies de l'enfant en France et de ses conséquences	<u>17</u>

<b>Titre du projet</b>
Revue systématique de la littérature sur les interventions de promotion du bon usage des hypnotiques
<b>Coordonnateur du projet</b>
FERNANDEZ Christine - AHPH
<b>Contexte du projet</b>
<p>Les hypnotiques sont responsables d'une iatrogénie importante : chutes, troubles cognitifs en ce qui concerne les benzodiazépines et apparentés, confusion, effets anticholinergiques pour les antihistaminiques H1 de première génération. En dépit de ces risques et des recommandations préconisant une approche non pharmacologique pour le traitement de première intention de l'insomnie, force est de constater que la consommation des hypnotiques reste élevée dans de nombreux pays, dont la France, où 18 % des femmes et 11 % des hommes de plus de 65 ans consommaient des hypnotiques en 2012 selon le dernier rapport de l'ANSM. Tous les milieux sont concernés : communautaire, hospitalier, établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes. Dans ce contexte général de difficulté à enrayer le mésusage des hypnotiques, se pose la question de la méthodologie et du type d'intervention(s) à mettre en oeuvre pour maîtriser leur prescription et leur consommation.</p>
<b>Objectifs principaux du projet</b>
<p>L'objectif de notre projet est de réaliser un état des lieux et une évaluation des différentes stratégies d'intervention réglementaires et éducatives menées jusqu'à présent auprès du corps médical, paramédical et des patients dans le but de promouvoir le bon usage des hypnotiques et d'en maîtriser la prescription et la consommation.</p> <p>Pour cela, une revue systématique de la littérature sera conduite, selon les lignes directrices internationales du réseau EQUATOR (Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research) et de la Cochrane. Cinq bases de données seront interrogées de façon à répertorier les études réalisées depuis 1980 sur le sujet. Les études devront rapporter des interventions éducatives ou réglementaires de promotion du bon usage des hypnotiques dans le cadre du traitement des troubles du sommeil. Ces interventions pourront s'adresser aux professionnels de santé et/ou aux patients eux-mêmes. Les informations suivantes seront recueillies : la méthodologie des interventions, la modification du taux de prescription ou de consommation des hypnotiques et certaines conséquences telles que la substitution par d'autres médicaments non recommandés, la survenue d'évènements indésirables liés à l'arrêt des traitements, la modification de l'utilisation des ressources du système de santé. La qualité du rapport de ces études sera évaluée selon les recommandations SQUIRE (Standards for QUALity Improvement Reporting Excellence). Le risque de biais sera évalué selon les recommandations de l'EPHPP (Effective Public Health Practice Project).</p>
<b>Résultats attendus</b>
<p>Cette revue systématique de la littérature permettra de réaliser une synthèse des données existantes en matière d'efficacité des différents types d'intervention de promotion du bon usage des hypnotiques dans le cadre des traitements des troubles du sommeil.</p> <p>Elle devrait permettre de fournir aux professionnels de santé et aux autorités de santé des éléments essentiels pour le développement de futures actions de santé publique en matière de promotion du bon usage des hypnotiques.</p>

<b>Titre du projet</b>
Quantification des Performances de Logiciels d'aide à la Prescription pour la détection des interactions médicamenteuses
<b>Coordonnateur du projet</b>
DUCLOS Catherine – Université Paris 13
<b>Contexte du projet</b>
<p>La plupart des études évaluant les logiciels d'aide à la prescription (LAP) montrent que ces derniers ne permettent pas d'avoir la garantie d'une ordonnance sans erreur. Les facteurs les plus souvent évoqués sont la validité des alertes, l'ergonomie du logiciel, l'interruption du flux de travail par les alertes conduisant à une « alert fatigue » et au débrayage du système avec une prise de risque importante en terme de iatrogénie. Afin de garantir le niveau de sécurité des LAP, des procédures de certification ont été mises en place.</p> <p>En France, la procédure de certification permet d'attester qu'un LAP fonctionne avec une banque de données sur le médicament (BdM) agréée et répond correctement aux scénarii de vérification établis par la HAS. Si la certification garantit la présence de fonctions de sécurisation dans les LAP, elle ne garantit pas la fiabilité et la conformité du contenu des processus de sécurisation. Concernant les interactions médicamenteuses, les bases de données agréées déclarent s'appuyer sur les données du thésaurus des interactions de l'ANSM. Le travail d'intégration du thésaurus est un travail d'auteur fait par les éditeurs de banques de données sur le médicament et ne repose sur aucun cahier des charges, ni référentiel contrôlé par une autorité ce qui peut conduire à un certain degré de variabilité parmi les différents éditeurs. Enfin la procédure de certification ne permet pas de vérifier que la totalité des interactions médicamenteuses soit correctement implémentée. Elle ne permet pas de mesurer la performance du LAP dans sa capacité à détecter une interaction vraie (sensibilité) et à ne pas émettre d'alerte en cas d'absence d'interaction (spécificité).</p>
<b>Objectifs principaux du projet</b>
L'objectif principal du projet QLAP est de concevoir des outils logiciels permettant de quantifier les performances des LAP pour détecter les interactions médicamenteuses en termes de sensibilité et de spécificité.
<b>Résultats attendus</b>
<p>Trois types de résultats sont attendus :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Des ressources et des logiciels pour standardiser la formalisation des interactions médicamenteuses dans les banques de données médicamenteuses (une base de connaissances des interactions médicamenteuses fondée sur le thésaurus des interactions de l'ANSM, un environnement de génération des interactions médicamenteuses, un cahier des charges pour la modélisation des interactions médicamenteuses et les référentiels d'interaction pour instancier le modèle),</li> <li>- Un environnement de test pour mesurer la sensibilité et la spécificité des logiciels d'aide à la prescription dans la détection des interactions médicamenteuses (un référentiel de couples de médicaments et de valeurs d'interactions pour la vérification des LAP, un générateur de prescription pour les API des banques de données médicamenteuses intégrées dans les LAP, un analyseur des alertes retournées par le LAP, un cahier des charges à destination des éditeurs de LAP pour intégrer le module de vérification dans leur logiciel),</li> <li>- Une certification en profondeur des LAP et des outils permettant au médecin de tester la sécurité de son LAP lors de l'introduction de nouveautés dans le thésaurus des interactions,</li> <li>- Une meilleure connaissance des interactions médicamenteuses (prévalence des interactions médicamenteuses dans les dispensations recensées dans la base SNIIRAM).</li> </ul>

<b>Titre du projet</b>
Raisonner pour mieux prescrire les antibiotiques
<b>Coordonnateur du projet</b>
TSOPRA Rosy – Université Paris 13
<b>Contexte du projet</b>
<p>Le mésusage des antibiotiques a des conséquences néfastes sur la population (émergence de résistances bactériennes), sur le patient (échec thérapeutique) et sur le système de santé (augmentation des coûts).</p> <p>Près de quatre-vingt pourcent des prescriptions d'antibiotiques ont lieu en médecine générale de manière empirique, c'est à dire sans identification du pathogène à partir de prélèvements bactériologiques. Près de la moitié de ces prescriptions font l'objet d'un mésusage soit par la prescription d'un antibiotique pour une infection virale, soit par la prescription d'un antibiotique non recommandé pour une infection bactérienne.</p> <p>Les Guides de Bonnes Pratiques Cliniques (GBPs) décrivent des situations dans lesquelles il est recommandé ou non d'utiliser les antibiotiques. Ces documents papier, peu mis à jour, implique un gros effort d'appropriation de la part des médecins. Pour aider les médecins à les utiliser, des Systèmes d'Aide à la Décision (SAD) ont été développés. Ces SAD aident à naviguer dans le GBP en fonction du contexte clinique du patient, et pallient au défaut de connaissance du médecin en l'amenant à mémoriser des associations condition patient/traitement. Ce type de raisonnement superficiel empêche le médecin d'anticiper des changements de prescription et de s'adapter à une situation « non apprise », puisqu'il n'a pas connaissance du raisonnement profond utilisé en antibiothérapie, qui s'appuie sur des connaissances pharmacologiques, bactériologiques, épidémiologiques et cliniques. Par exemple, dans la cystite simple de la femme, le raisonnement conduisant à recommander le fosfomycine trométamol est le suivant : cet antibiotique est naturellement actif contre E coli, la prévalence de résistance d'E coli est faible, son efficacité a été prouvé etc.).</p> <p>Les solutions proposées jusqu'alors pour améliorer l'usage des antibiotiques n'ont pas eu des résultats escomptés maintenus sur la durée. Le problème vient peut-être de l'incapacité du médecin à analyser sa démarche de prescription par défaut de connaissance du raisonnement profond. Il serait intéressant de documenter cela et d'outiller le médecin dans une telle démarche.</p>
<b>Objectifs principaux du projet</b>
<p>L'objectif du projet est de concevoir et d'évaluer un SAD visant à réduire le mésusage des antibiotiques en antibiothérapie empirique en soins primaires. Ce SAD implémentera le raisonnement profond utile en antibiothérapie empirique que nous aurons explicité, afin de présenter des recommandations fondées sur les preuves, adaptables et extrapolables aux situations cliniques non décrites dans les GBPs, justifiées par des éléments de raisonnement, faciles à mettre à jour et présentées de manière ludique et facile à comprendre.</p>
<b>Résultats attendus</b>
<p>Le SAD obtenu sera capable de fournir des éléments de raisonnement aux médecins afin de l'aider à prendre une décision juste lors de la prescription d'antibiotiques. L'environnement proposé sera simple et facile à utiliser. Les recommandations proposées seront argumentées, flexibles et adaptables. Ces caractéristiques devraient favoriser son adoption par les médecins généralistes.</p>

L'utilisation d'un tel SAD permettra de réduire le mésusage des antibiotiques. Ce qui aura des conséquences positives sur le patient (amélioration de la qualité des soins), le médecin (augmentation des compétences en antibiothérapie), la société (diminution des résistances bactériennes), et le système de santé (diminution des coûts).

D'autres perspectives seront envisagées ultérieurement à l'issue de ce projet : la connexion à des logiciels d'aide à la prescription (LAP), la mise à jour automatique des connaissances via des ressources extérieures (ex : Observatoire de résistances bactériennes), l'utilisation du SAD par les experts écrivant les GBPs, et par les organismes de formation médicale initiale et continue.

<b>Titre du projet</b>
Usage et mésusage de la dompéridone dans la maladie de Parkinson en France
<b>Coordonnateur du projet</b>
LAPEYRE-MESTRE Maryse – CHU de Toulouse
<b>Responsables scientifiques partenaires</b>
TUBACH Florence - APHP
<b>Contexte du projet</b>
<p>La maladie de Parkinson (MP) est une maladie neurodégénérative fréquente, touchant 150 000 à 170 000 patients en France. Sa prise en charge, symptomatique, est basée sur l'utilisation de traitements dopaminergiques qui permettent une amélioration significative des symptômes de la MP mais sont associés à des effets indésirables dont des nausées et vomissements qui sont parmi les effets les plus fréquents, notamment à l'introduction des traitements dopaminergiques. Ces effets indésirables peuvent conduire à une mauvaise compliance au traitement, compromettant l'efficacité de la prise en charge des patients.</p> <p>La domperidone est un antagoniste des récepteurs D2 indiqué dans le traitement des nausées et vomissements. Il s'agit du seul antiémétique pouvant être utilisé dans la MP car ce médicament ne passe pas la barrière hémato-encéphalique. De récentes alertes relatives à des risques cardiovasculaires associés à la prise de domperidone ont conduit à une révision des recommandations pour la prescription de ce médicament (durée de traitement &lt; 7 jours, dose &lt; 30mg/jr, âge des patients &lt; 60 ans). Ces recommandations ne correspondent pas a priori à la pratique courante dans la MP.</p> <p>Cependant, aucune étude pharmaco-épidémiologique n'a encore été conduite à ce jour pour évaluer l'usage, et particulièrement le mésusage, de la domperidone dans cette population.</p>
<b>Objectifs principaux du projet</b>
<p>L'objectif général de ce projet est d'étudier l'usage, et plus spécifiquement le mésusage, de la domperidone dans la maladie de Parkinson et d'évaluer les pratiques de prescription des neurologues français concernant ce médicament.</p> <p>Plus spécifiquement, ce projet présente trois objectifs, reposant sur trois approches complémentaires : (1) étudier, de façon rétrospective, la prescription de domperidone à partir de la base de données de santé du SNIIRAM (« Système National d'Information Interrégime de l'Assurance Maladie ») ; (2) conduire une étude observationnelle sur la prescription de domperidone chez 3000 patients parkinsoniens recrutés consécutivement par des centres hospitaliers universitaires et généraux et des neurologues libéraux ; (3) mener une enquête sur les pratiques de prescription de la domperidone auprès de neurologues français (centres hospitaliers universitaires et généraux et neurologues libéraux).</p>
<b>Résultats attendus</b>
<p>Ce projet pharmaco-épidémiologique permettra de décrire précisément l'usage et le mésusage de la domperidone dans la maladie de Parkinson en France. Les données extraites du SNIIRAM sont représentatives de la population générale et permettront d'estimer la proportion de patients traités par domperidone et d'évaluer si les récentes recommandations ont conduit à une évolution des pratiques de prescription. Les caractéristiques de prescription (durée, dose, âge des patients) de la domperidone</p>

seront précisément évaluées à l'aide de l'étude observationnelle.

L'enquête permettra de compléter ces résultats en apportant des données sur la prise en compte des recommandations d'usage de ce médicament par les neurologues français, la façon dont sont évaluées les contre-indications avant prescription et d'obtenir leur retour sur la sécurité d'emploi et l'efficacité de la domperidone.

Les résultats de ce projet pourront apporter des informations importantes aux autorités réglementaires afin de cibler au mieux la communication sur le profil de sécurité de la domperidone.



<b>Titre du projet</b>
Bon usage des médicaments chez les enfants et adolescents asthmatiques
<b>Coordonnateur du projet</b>
KAGUELIDOU Florentia - APHP
<b>Contexte du projet</b>
<p>L'asthme est la plus fréquente maladie chronique de l'enfant et de l'adolescent dans le monde avec une prévalence qui a sensiblement augmenté au cours des 20 dernières années. L'objectif du traitement de l'asthme est d'obtenir un contrôle total de l'asthme et les traitements pharmacologiques sont la pierre angulaire du contrôle de cette maladie. Plusieurs initiatives médicales internationales ont publié des recommandations concernant le bon usage des médicaments antiasthmatiques et des dispositifs médicaux d'inhalation chez les enfants et adolescents asthmatiques. Malgré ces recommandations, le contrôle de l'asthme chez l'enfant reste inacceptable pour au moins un tiers d'enfants et d'adolescents asthmatiques. Des précédentes études ont montré une faible adhérence des cliniciens aux recommandations professionnelles mais aucune n'a été réalisée en France.</p>
<b>Objectifs principaux du projet</b>
<p>Cette étude a pour objectif de décrire l'utilisation extrahospitalière de certains médicaments (antiasthmatiques, corticoïdes oraux, antibiotiques, vaccins) et des dispositifs médicaux d'inhalation chez les enfants et adolescents asthmatiques, d'identifier les prescriptions non conformes au bon usage et d'évaluer les conséquences cliniques de ce mésusage. Plus spécifiquement, les objectifs de la présente étude sont les suivants :</p> <p>Objectif 1. Décrire les modalités d'utilisation extrahospitalière des médicaments antiasthmatiques (ATC classe R03), des corticoïdes oraux et des dispositifs médicaux (chambres d'inhalation) en termes de profil des utilisateurs, caractéristiques des prescriptions et des prescripteurs et leur évolution dans le temps.</p> <p>Objectif 2. Quantifier le nombre de prescriptions (médicaments antiasthmatiques et dispositifs médicaux) non conformes aux recommandations internationales et aux RCP des produits, leur répartition par type de prescripteur et leur évolution dans le temps.</p> <p>Objectif 3. Décrire les modalités d'utilisation extrahospitalière d'antibiotiques des enfants et adolescents asthmatiques en termes de quantification de l'utilisation, profil des utilisateurs et des prescripteurs, caractéristiques des prescriptions (types d'antibiotiques prescrits) et leur évolution dans le temps.</p> <p>Objectif 4. Comparer l'utilisation d'antibiotiques dans les 2 ans suivant le diagnostic d'asthme persistant entre les enfants et adolescents asthmatiques et des témoins appariés non asthmatiques.</p> <p>Objectif 5. Décrire les modalités de vaccination anti-grippe des enfants et adolescents asthmatiques.</p> <p>Objectif 6. Evaluer les conséquences des prescriptions non conformes de médicaments antiasthmatiques et de dispositifs médicaux d'inhalation, du contrôle sous-optimal de la maladie asthmatique, de l'utilisation d'antibiotiques et de la vaccination anti-grippe sur le nombre d'hospitalisations pour asthme et/ou d'exacerbations pulmonaires.</p>

## Résultats attendus

Cette étude permettra d'identifier les situations de mésusage des médicaments antiasthmatiques et des dispositifs médicaux d'inhalation mais également des médicaments antibiotiques et de la vaccination anti-grippe chez l'enfant et l'adolescent asthmatique. Elle permettra également de quantifier les conséquences négatives de ce mésusage sur la prise en charge de cette maladie chronique. Aucune étude n'a été réalisée dans cet objectif en population générale en France. Cette analyse est primordiale dans le but d'identifier les écarts les plus courants et de développer des stratégies pour améliorer l'adhérence aux recommandations professionnelles dans le domaine de l'asthme spécifiquement chez l'enfant et l'adolescent.

<b>Titre du projet</b>
Traitements appropriés des personnes âgées en soins primaires
<b>Coordonnateur du projet</b>
LE BRETON Julien – Université Paris Est Créteil
<b>Responsables scientifiques partenaires</b>
BASTUJI-GARIN Sylvie – Hôpital Henri Mondor
<b>Contexte du projet</b>
<p>Le médecin généraliste est confronté, pour une partie de sa clientèle, à la gestion de patients atteints de plusieurs pathologies chroniques, conduisant le plus souvent à une polymédication. Elle a cinq conséquences majeures : l'augmentation du nombre de traitements inappropriés, l'augmentation du risque d'interactions médicamenteuses potentiellement dangereuses, l'augmentation du risque de contre-indications liées à plusieurs pathologies concomitantes, la diminution de l'observance des traitements par les patients et l'augmentation du coût de la prise en charge. Le mésusage des médicaments chez les personnes âgées est particulièrement fréquent, du fait de la polymédication et des altérations physiologiques liées à l'âge, avec pour conséquences une majoration du risque de survenue d'événements indésirables, en particulier les hospitalisations : 5,5% des hospitalisations de personnes de 75 ans et plus seraient liées à un mésusage. Plusieurs outils ont été proposés pour lutter contre la iatrogénie chez les personnes âgées polymédiquées. Les études ont conclu que l'outil STOPP/START était le mieux structuré, le plus sensible et présentait le format d'utilisation le plus adapté à la pratique clinique. Cependant, il n'existe actuellement aucune étude menée en milieu ambulatoire démontrant un impact de la révision d'ordonnances avec STOPP/START sur la morbidité des personnes âgées de 75 ans et plus.</p>
<b>Objectifs principaux du projet</b>
<p>L'objectif principal du projet est d'évaluer l'efficacité sur la morbidité à 1 an des patients âgés de 75 ans ou plus, polymédiqués et non institutionnalisés, d'une intervention consistant à réviser systématiquement les ordonnances de ces patients en utilisant un outil validé en français, le STOPP/START, en version informatique. Les objectifs secondaires sont d'évaluer les hospitalisations non programmées, la mortalité toutes causes, les passages aux urgences, et l'institutionnalisation dans les 12 mois suivant l'intervention, ainsi que la polymédication à 12 mois.</p> <p>Il s'agit d'un essai d'intervention contrôlé, randomisé, en grappes (clusters), en 2 groupes parallèles, multicentrique, réalisé dans des cabinets de médecine générale.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bras intervention : formation du médecin généraliste à l'outil STOPP/START et révision systématique de l'ordonnance du patient</li> <li>- Bras contrôle : prise en charge habituelle du patient par le médecin généraliste (qui ne sera pas formé à l'outil STOPP/START)</li> </ul> <p>Le critère de jugement principal sera un critère composite associant hospitalisation non programmée, décès quelle que soit la cause, passage aux urgences et institutionnalisation dans les 12 mois suivant l'intervention. Les événements seront validés par un comité d'adjudication indépendant. La randomisation sera effectuée par groupes de médecins généralistes, chaque groupe étant encadré par un responsable. L'effectif calculé prend en compte une incidence de 35% du critère composite sur un an, la diminution attendue du fait de l'intervention étant évaluée à 20%. L'effectif de patients est de 1850 par bras, pour 200 médecins généralistes par bras. Le suivi sera effectué selon le rythme usuel (trimestriel). Les données seront recueillies sur un cahier d'observation électronique.</p>

## Résultats attendus

Les résultats attendus sont une diminution des accidents graves (hospitalisations non programmées et décès), ainsi que des passages aux urgences, liés à un mésusage des médicaments chez les personnes âgées. Le projet permettra de sensibiliser les médecins généralistes au repérage des prescriptions inappropriées et à la mise en place d'actions correctives chez leurs patients âgés polymédiqués et d'inciter les médecins et leurs patients à suivre les recommandations de prescription appropriée. Des résultats positifs seront un argument de poids pour la diffusion et l'utilisation par les prescripteurs de procédures et d'outils simples, adaptés à la pratique courante, pour améliorer réellement les prescriptions médicamenteuses dans cette population.

<b>Titre du projet</b>
Stratégies de sevrage en antalgiques opioïdes
<b>Coordonnateur du projet</b>
AUTHIER Nicolas - CHU de Clermont-Ferrand
<b>Contexte du projet</b>
<p>Les antalgiques opioïdes sont largement utilisés dans le traitement des douleurs chroniques sévères malgré une indication dans les douleurs chroniques cancéreuses ou dans la prise en charge de la douleur aiguë notamment post-traumatique ou post-opératoire. Une récente étude met en évidence une augmentation de l'utilisation des opioïdes forts dans la douleur chronique d'origine non cancéreuse (0.17% à 0.29%) en France. Cependant une utilisation à long terme d'antalgiques opioïdes en dehors des recommandations de l'autorisation de mise sur le marché peut conduire à des phénomènes de mésusage, de dépendance physique avec des difficultés de sevrage voire une réelle addiction. Aujourd'hui, les cliniciens (algologues et médecins généralistes) sont souvent confrontés à des patients présentant des difficultés de sevrage de leur antalgiques opioïdes faibles ou forts. Récemment une enquête française auprès de 141 médecins sur la problématique du sevrage des patients douloureux chroniques, présentée au congrès 2015 de la SFETD, rapporte que 90% des médecins interrogés sont confrontés à cette problématique du sevrage, au moins mensuellement pour 30%. Cependant, lorsqu'un protocole de sevrage est appliqué, il est propre aux services ou aux habitudes personnelles dans 80% des cas. Actuellement, il n'existe pas d'évaluation sur l'efficacité des différentes stratégies de sevrage ni de comparaison entre elles en France. La décroissance progressive des posologies de l'antalgique opioïde serait la plus utilisée, mais les praticiens peuvent avoir recours à d'autres stratégies comme les médicaments de substitution (buprénorphine, méthadone) ou encore la kétamine en perfusion intraveineuse. Il nous semble donc important de faire un état des lieux des différentes pratiques utilisées pour un sevrage en antalgiques opioïdes chez des patients douloureux chroniques et d'évaluer leur taux de succès en « vie-réelle ».</p>
<b>Objectifs principaux du projet</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Obtenir une description détaillée et exhaustive sur le territoire français des différentes stratégies de sevrage, pharmacologiques ou non, utilisées chez les patients douloureux chroniques traités par antalgiques opioïdes nécessitant un sevrage.</li> <li>- Évaluer l'efficacité en vie réelle des modalités de sevrage en antalgiques opioïdes chez des patients douloureux chroniques (sevrage progressif associé ou non à une administration de kétamine)</li> </ul>
<b>Résultats attendus</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>o Description précise des différentes méthodes de sevrage en antalgiques opioïdes chez des patients douloureux chroniques,</li> <li>o Identifier les différentes indications de sevrage, les antalgiques opioïdes les plus concernés et les difficultés rencontrées par les praticiens,</li> <li>o Proposer des stratégies de sevrage standardisées en tenant compte des différentes molécules opioïdes et de leurs propriétés pharmacologiques,</li> <li>o Enrichir la littérature scientifique internationale très peu documentée sur ce sujet à l'exception des cas d'addiction vraie à un antalgiques opioïde,</li> <li>o Support à l'élaboration de recommandations cliniques sur les stratégies d'aide au sevrage en antalgiques opioïdes pour homogénéiser les pratiques sur l'ensemble du territoire,</li> <li>o Mettre en place des essais cliniques de phase 2 pour évaluer le bénéfice-risque de certaines stratégies pharmacologiques, notamment la kétamine utilisées hors AMM dans cette indication.</li> </ul>

<b>Titre du projet</b>
Surveillance de l'abus des médicaments prescrits via le comportement de doctor shopping
<b>Coordonnateur du projet</b>
MICALLEF Joëlle - Centre d'Evaluation et d'Informations sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance Paca Corse
<b>Responsables scientifiques partenaires</b>
LAPEYRE MESTRE Maryse – CHU de Toulouse
<b>Contexte du projet</b>
<p>Des mésusages de médicaments (médicaments de substitution aux opiacés, antalgiques, hypnotiques,...) sont rapportés conduisant à de l'abus et de la pharmacodépendance. Le mésusage de médicaments et en particulier le mésusage de médicaments prescrits est en augmentation depuis ces dernières années conduisant les organisations internationales à prédire que ce mésusage allait dépasser l'usage des substances illicites. L'évaluation du mésusage, de l'abus et du détournement des médicaments aborde une question par nature occulte et nécessite des systèmes de surveillance spécifiques. La meilleure pratique actuelle consiste à utiliser plusieurs systèmes de détection dans des populations différentes aux moyens de méthodes réactives, sensibles et spécifiques (Dart, 2009). Pour détecter le plus précocement des abus de médicaments prescrits à cause du mésusage, nous avons ainsi développé à partir des bases de données de l'Assurance Maladie, une méthode pour documenter et estimer le « Doctor Shopping », comportement défini comme l'obtention par un patient d'ordonnances simultanées de plusieurs médecins pour le même médicament (notion de chevauchement d'ordonnances) sur la même période de temps. En cumulant des prescriptions d'un même produit par plusieurs médecins sur une même période, ce comportement de doctor shopping permet au patient d'avoir une quantité supérieure à ce que chaque médecin lui prescrit à titre individuel. Ce comportement de doctor shopping est non seulement un moyen pour obtenir des doses plus élevées mais également un moyen d'alimenter le marché noir.</p> <p>Cette méthode développée à partir des bases de données de l'Assurance Maladie repose sur l'estimation de l'indicateur de Doctor shopping (IDS exprimé en %) et la Quantité obtenue par Doctor Shopping (QDS exprimé en DDD), reflétant respectivement le risque d'abus et l'étendue de l'abus. Ce travail de développement et validation réalisé sur 10 ans au travers de plusieurs études a i) toujours été réalisé sur le SNII-RAM régional (une ou plusieurs régions selon les études : Paca Corse, Rhone alpes, Midi Pyrennées ii) porté sur un produit (Buprenorphine ou clonazepam, méthylphenidate) ou sur une classe pharmacologique (opioïdes, benzodiazépines...) iii) mesuré l'impact d'un programme d'action sur un médicament (buprenorphine). Plus récemment, nous avons réalisé une étude sur plus de 100 médicaments psychoactifs en utilisant cette méthode du Doctor shopping sur les bases SNIIRAM couvrant plus de 11.7 millions d'habitants</p>
<b>Objectifs principaux du projet</b>
<p>Basé sur cette expérience et sur cette large étude pilote et parce qu'il est important de mesurer l'abus de médicament, d'identifier ses principales tendances et de comparer les molécules entre elles, l'objectif de ce travail est de donner une estimation actualisée, consolidée et nationale de l'estimation de ce risque d'abus et de son étendue dans la population française, en utilisant la méthode du doctor shopping au niveau national (SNIIRAM). Afin d'augmenter la précision de l'estimation et sa description, cette étude prendra en compte des déterminants importants de l'abus de médicaments tel que i) le dosage, la forme immédiate et prolongée des molécules ii) le niveau géographique iii) le facteur temps (analyse sur 2 années : 2010 et 2015)</p>

## Résultats attendus

L'abus de médicaments est un enjeu majeur en Santé Publique, en particulier dans les pays comme la France, un des principaux consommateurs de médicament en Europe. Une seule source d'information est rarement suffisante pour mesurer un phénomène aussi complexe. Ce projet intitulé MEGADOSE (Monitoring Prescription Drug abuse using Doctor Shopping behavior) pourrait compléter de façon efficiente les données disponibles et indispensables des Centres d'addictovigilances permettant aux autorités sanitaires (l'ANSM) de répondre aux principales questions (Quelles sont les principaux médicaments abusés en France ? Quelles sont les principales tendances en matière d'abus de médicaments ? Quel est l'impact d'une mesure de santé publique sur l'abus de médicaments). La méthode du doctor shopping pourrait ainsi être intégrée en routine comme un outil à inclure dans le tableau de bord multi-indicateurs en addictovigilance (approche multi-sources), tableau utile dans un but de surveillance, prévention et actions tant au niveau national que régional et au niveau des professionnels de Santé et des patients.

<b>Titre du projet</b>
Impact des recommandations des autorités de santé sur « médicaments et grossesse » sur la prescription de médicaments par les professionnels de santé : Étude sur 10 ans à partir de la base de données EFEMERIS
<b>Coordonnateur du projet</b>
LACROIX Isabelle – CHU de Toulouse
<b>Contexte du projet</b>
La prise de médicaments pendant la grossesse expose à des risques particuliers tels que malformations, pathologies néonatales, anomalies du développement psychomoteur. Certains médicaments, comme par exemple les AINS, les rétinoïdes, l'acide valproïque sont à risque plus importants de ce type d'effets indésirables graves. Les autorités de santé ont été amenées, ces dernières années, à diffuser des recommandations ou décisions sanitaires à propos de prescriptions de médicaments pendant la grossesse (mycophénolate, valproate, rétinoïdes, paroxétine...) afin de diminuer les risques associés (malformations, troubles neurocomportementaux...).
<b>Objectifs principaux du projet</b>
L'objectif de cette étude est d'évaluer l'impact des recommandations et décisions sanitaires, émises ces 10 dernières années, par les autorités de santé, sur la prescription de médicaments aux femmes enceintes.
<b>Résultats attendus</b>
Il s'agit de la première étude évaluant l'impact des recommandations des autorités de santé sur médicaments et grossesse. Les résultats de cette étude permettront de déterminer si les modalités d'information utilisées pour améliorer le bon usage du médicament chez la femme enceinte sont efficaces et suffisantes.



<b>Titre du projet</b>
Évaluation de l'utilisation des benzodiazépines dans le traitement des épilepsies de l'enfant en France et de ses conséquences
<b>Coordonnateur du projet</b>
TUBACH Florence – APHP
<b>Contexte du projet</b>
<p>Les épilepsies touchent 1% de la population générale avec une incidence plus importante chez l'enfant. Le choix du traitement ne doit pas reposer uniquement sur l'efficacité, la présence d'effets secondaires est un élément majeur à prendre en compte. Les épilepsies de l'enfant diffèrent de celles de l'adulte, et l'on ne peut extrapoler le choix du traitement sur la base de données chez l'adulte. Chez les enfants avec une épilepsie résistante (20 à 30% des épilepsies), l'objectif n'est pas nécessairement d'être libre de crises épileptiques mais d'obtenir une fréquence des crises la plus basse possible avec des effets secondaires les plus faibles possibles. L'enfant est un être en développement dont l'activité principale est l'apprentissage. Les traitements ayant des conséquences cognitives trop lourdes doivent être limités dans la mesure du possible. Parmi les antiépileptiques, les benzodiazépines sont parfois utilisées comme traitement de fond chez l'enfant (clobazam, clonazépam). Bien qu'efficaces, elles posent un certain nombre de problèmes. En premier lieu, les conséquences cognitives de ces molécules ne sont pas connues chez l'enfant. De plus, certaines caractéristiques pharmacologiques de ces molécules, comme l'effet tolérance (augmentation de dose pour garder le même effet, ou perte d'effet en l'absence d'augmentation de dose) pourraient être problématiques. Une perte d'efficacité partielle par effet tolérance pourrait aussi conduire à la prescription d'une polythérapie plus fréquemment. En effet, l'inefficacité d'une bithérapie comprenant une benzodiazépine conduirait à utiliser une trithérapie pour contrôler des crises épileptiques persistantes.</p>
<b>Objectifs principaux du projet</b>
<p>Les objectifs sont de : 1) décrire l'utilisation des benzodiazépines dans les épilepsies de l'enfant (la proportion d'enfants avec épilepsie recevant des benzodiazépines, la part respective des différentes molécules, dont benzodiazépines, la fréquence des bithérapies et trithérapies, comprenant ou non des benzodiazépines, la bithérapies rationnelles ou non, la part des prescriptions hors AMM des antiépileptiques) ; 2) rechercher un effet tolérance avec les benzodiazépines ; 3) évaluer si la prescription d'une bithérapie comprenant une benzodiazépine conduit plus souvent à la mise en place d'une trithérapie qu'une bithérapie sans benzodiazépine.</p>
<b>Résultats attendus</b>
<p>Les benzodiazépines sont des molécules particulières de par leurs caractéristiques pharmacologiques. Des questions persistent sur leur utilisation en épilepsie pédiatrique. Si leur utilisation est justifiée dans certains syndromes particuliers, leur utilisation pose plus de questions dans les épilepsies pédiatriques en général. Malgré leur large spectre d'action sur différents types de crises épileptiques, nous avons besoin de mieux appréhender la balance bénéfice-risque des benzodiazépines dans le traitement des épilepsies de l'enfant (recommandations de bon usage nécessaires), et d'identifier d'éventuels mésusages ce qui permettra la mise en place d'intervention de minimisation du risque.</p>