

Appel à projets de recherche

Edition 2012

Présentation des projets retenus

SOMMAIRE

PROJETS	PAGE
Axe libre	
Comparaison du risque iatrogène des associations fixes d'antihypertenseurs par rapport aux combinaisons des mêmes principes actifs Emmanuel OGER - CHU de Rennes	<u>5</u>
Evaluation de l'impact du recours à une organisation régionale coordonnée pour sécuriser la prise en charge des patients traités par anticancéreux par voie orale Jean-Pierre LOTZ - Hôpital Tenon	<u>7</u>
Détection de signaux de toxicité tardive des traitements par thérapies ciblées combinées aux chimiothérapies cytotoxiques à dose modulée en fonction de l'âge : Application au lymphome Nicolas SIMMONAL - CHU de Nice	<u>9</u>
Développement d'outils robustes d'évaluation pour les milieux aquatiques du danger des substances pharmaceutiques Alexandre PERY - Institut national de l'environnement industriel et des risques / Pôle VIVA	<u>11</u>
Evaluation et gestion des risques liés aux dispositifs médicaux en polychlorure de vinyle plastifié Valérie SAUTOU - CHU de Clermont-Ferrand	<u>13</u>
Expérimentation d'une nouvelle approche de la décision médicale : projet OMES_MG François GUEYFFIER - Université Claude Bernard Lyon I	<u>15</u>
Implant mammaire et cancer Fabien REYAL - Institut Curie	<u>17</u>
Projet Visualisation Intégré de l'Information sur l'Innovation Pharmaceutique Jean-Baptiste LAMY - Université Paris 13	<u>19</u>
Axe 1 – Renforcement de la vigilance	
Création d'un outil de caractérisation des pharmacodépendances médicamenteuses Caroline VICTORRI-VIGNEAU - CHU de Nantes	<u>21</u>
Evaluation de l'incidence des événements indésirables en population pédiatrique naïve traitée par antipsychotique atypique au cours d'un suivi de 12 mois. Marie-Line MENARD - CHU de Nice	<u>23</u>
Evaluation de la tolérance des antirétroviraux durant la grossesse et en période postnatale : pharmacovigilance au sein de la cohorte épidémiologique ANRS-EPF Josiane WARSZAWSKI - Université Paris Sud / Hôpital Bicêtre	<u>25</u>
Impact des antalgiques sur le testicule humain fœtal et adulte Bernard JEGOU - Université de Rennes 1	<u>26</u>

Notifications spontanées et détection précoce de signaux en pharmacovigilance : méthodes avec intégration de connaissances 28
Pascale TUBERT-BITTER - Université Paris Sud

Utilisation des modèles de surveillance épidémiologique dans les bases françaises de données de santé : Un outil pour la surveillance continue des événements indésirables médicamenteux ? - A propos du dabigatran 30
Laetitia HUIART - CHU de la Réunion

Axe 2 – Analyse de l'utilisation des médicaments hors AMM

Evaluation du risque d'événements indésirables médicamenteux associés à la prescription hors AMM et hors indication chez l'enfant 33
Behrouz KASSAI - Hospices Civils de Lyon

Axe 3 – Contrôle de la qualité et caractérisation des dangers des produits

Banc de contrôle qualité/sécurité des greffons et DM intra-cornéens 36
Philippe GAIN - Université Jean Monnet de Saint-Etienne

La Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) pour le contrôle qualité des médicaments 38
Myriam MALET-MARTINO - Université Paul Sabatier Toulouse III

Mise en place de modèles de peaux lésées et évaluation de la pénétration cutanée de xénobiotiques 40
Gilberte MARTI-MESTRES - Université Montpellier 1

Rôle inflammatoire des produits plaquettaires en transfusion 43
Fabrice COGNASSE - Etablissement Français du Sang Auvergne-Loire

Axe 4 – Balance bénéfique/risque dans des populations spécifiques

Consommation de benzodiazépines et apparentés et risque de mortalité dans la cohorte E3N avant et après 65 ans 46
Sylvie MESRINE - Institut Gustave Roussy

Axe 5 – Comportement et exposition des populations françaises aux produits de santé

Anaphylaxie aux curares et exposition à la Pholcodine - Etude cas-témoin 49
Pierre GILLET - CHU de Nancy

Etude de la relation entre expositions professionnelles aux cosmétiques, travail en milieu de soins, anomalies de la reproduction et du développement 51
Ronan GARLANTEZEC - Institut de recherche sur la santé, le travail, l'environnement

Evaluation probabiliste de l'exposition de la population française aux produits cosmétiques 53
Alain-Claude ROUDOT - Université de Bretagne Occidentale

AXE LIBRE

Titre du projet
Comparaison du risque iatrogène des associations fixes d'antihypertenseurs par rapport aux combinaisons des mêmes principes actifs
Coordinateur du projet
Emmanuel OGER Faculté de Médecine Service de Pharmacologie 2 avenue du professeur Léon Bernard CS 34317 35043 Rennes cedex
Responsables scientifiques partenaires (si projet collaboratif)
N/A
Contexte du projet
Une partie substantielle de la réduction du risque cardio-vasculaire repose sur la baisse de la pression artérielle. En France, trente pour cent de la population de plus de 50 ans a une hypertension traitée, et environ soixante-dix pour cent d'entre eux nécessitent une bithérapie anti-hypertensive. L'inobservance quant-à-elle augmente avec le nombre et la complexité des traitements et est associée à un pronostic défavorable. C'est un des arguments mis en avant pour promouvoir les associations d'antihypertenseurs à doses fixes. Néanmoins, si ces associations ont montré leur bioéquivalence et leur efficacité sur le plan de la réduction de la pression artérielle, leur bénéfice sur la morbi-mortalité cardiovasculaire et leur profil de sécurité n'ont pas été évalués.
Objectifs principaux du projet
L'objectif est d'évaluer le risque d'évènement indésirable grave des associations fixes d'antihypertenseurs par rapport à la combinaison des mêmes principes actifs chez les patients hypertendus.
Principales étapes du projet
Une cohorte fermée de sujets hypertendus de plus de 50 ans, traités par une association fixe de deux principes actifs de type [IEC ou ARA-II] + [inhibiteur calcique ou diurétique], ou par une combinaison des mêmes molécules, sera identifiée grâce au partenariat avec la CNAMTS en utilisant la base de données SNIIR-AM. Afin de ne sélectionner que des patients prenant pour la première fois une des combinaisons / associations d'intérêt et afin d'avoir un suivi d'une durée minimale de 12 mois, nous incluons les patients débutant une bithérapie entre juillet 2009 et décembre 2009 permettant ainsi de s'assurer de l'absence de remboursement d'une bithérapie pendant au moins 6 mois et de disposer d'une période de suivi de 2 ans. L'exposition est définie par le remboursement d'une bithérapie à l'étude entre le 01/07/2009 et la date de survenue de l'évènement d'intérêt. La durée de l'exposition sera prise en compte. L'évènement d'intérêt correspond à un évènement indésirable grave se traduisant par une hospitalisation avec comme diagnostic principal : hypotension artérielle, insuffisance rénale aiguë, hypo- ou hyperkaliémie, hyponatrémie, malaise avec perte de connaissance. Ces données sont obtenues par le PMSI. L'analyse statistique principale repose sur la mesure de l'association entre une hospitalisation pour un évènement iatrogène grave et l'exposition. Cette association est estimée par un risque relatif (et son IC 95%) correspondant au rapport des incidences d'évènements chez les exposés à l'association fixe et chez les exposés à la combinaison équivalente.

Impact(s) potentiel(s) des résultats
<p>Sous l'hypothèse d'une incidence d'évènements de 3% par an chez les exposés à une combinaison, un effectif de 20.000 sujets exposés à une combinaison et au moins 100.000 sujets exposés à l'association fixe permettent de détecter avec une puissance d'environ 80% au risque de première espèce de 5%, un risque relatif de 1,10 (ou 0,90). La mise en évidence d'une variation relative du risque de 10% (RR à 0,90 ou 1,10) est importante en termes de santé publique compte-tenu de la pertinence clinique du critère de jugement (évènement indésirable grave) et de l'importance de la population exposée. Compte-tenu des fréquences respectives de l'hypertension et de son traitement dans la population française, il est raisonnable de penser pouvoir collecter ces effectifs</p>
Financement ANSM
109 090 euros
Résultats prévus pour
Septembre 2013

Titre du projet
Evaluation de l'impact du recours à une organisation régionale coordonnée pour sécuriser la prise en charge des patients traités par anticancéreux par voie orale
Coordinateur du projet
Jean-Pierre LOTZ Hôpital Tenon 4 rue de la Chine 75970 Paris Cedex 20
Responsables scientifiques partenaires (si projet collaboratif)
Sylvie Burnel Réseau de cancérologie d'Ile de France Florence Tubach Centre de pharmaco-épidémiologie de l'APHP, CIC-EC801
Contexte du projet
Les anticancéreux administrés par voie orale connaissent un plein essor, lié au développement notamment des thérapies ciblées. Leurs effets indésirables (EI) détectés tardivement peuvent entraîner une inobservance ou un arrêt du traitement pouvant être à l'origine d'une progression de la maladie. Ils peuvent également conduire à une hospitalisation ou un recours aux urgences représentant un coût pour la société. De ce fait, une meilleure connaissance de ces EI par les professionnels de santé libéraux et un accompagnement structuré des patients doivent être mis en œuvre. L'hypothèse est qu'une intervention coordonnée des professionnels de santé de premier recours, formés à ces thérapeutiques, améliore la sécurité de la prise en charge des patients traités par anticancéreux par voie orale, en évitant le recours à l'hôpital.
Objectifs principaux du projet
L'objectif principal est d'évaluer l'évolution des patients sous anticancéreux par voie orale, en terme de recours anticipé ou imprévu à la structure hospitalière pour EI. Les objectifs secondaires sont l'évolution de ces patients en terme de survie globale, d'hospitalisation pour progression de la maladie, pour EI de grade 3 / 4, l'observance, la fréquence du recours au système de soins, le taux d'EI, la qualité de vie et une évaluation médico-économique.
Principales étapes du projet
<ul style="list-style-type: none"> • Inclusion des patients dans l'un des 2 bras lors de la consultation de mise sous traitement par l'oncologue en fonction de son lieu de résidence • Groupe contrôle : prise en charge usuelle • Groupe intervention : coordination par un réseau impliqué en cancérologie, mise à disposition d'outils d'information et de formation, visite à domicile hebdomadaire par une IDEL • Remise d'un kit d'inclusion dont un livret de bord • Suivi des patients à chaque consultation (de tous les mois à tous les 3 mois) • Evaluation du livret de bord à chaque consultation par le technicien d'études cliniques (TEC) et/ou l'oncologue • Appel mensuel du TEC au patient pour compléter les données nécessaires à l'étude • Suivi pendant 6 mois

Impact(s) potentiel(s) des résultats
Il est attendu une diminution du recours à l'hôpital, voir des décès pour EI ainsi que d'une diminution de la progression de la maladie en améliorant l'observance. En cas de résultat positif à cette étude, cette intervention pourra être déployée sur toute la région d'Ile-de-France. Par ailleurs, les professionnels de santé libéraux par leur rôle permettront de renforcer le système de pharmacovigilance des anticancéreux par voie orale (détection, déclaration) et la prise en charge des EI.
Financement ANSM
331 931 euros
Résultats prévus pour
Fin 2013

Titre du projet
Détection de signaux de toxicité tardive des traitements par thérapies ciblées combinées aux chimiothérapies cytotoxiques à dose modulée en fonction de l'âge : Application au lymphome
Coordinateur du projet
Nicolas MOUNIER CHU de Nice l'Archet Service d'Onco-Hématologie 151 route de St Antoine-Ginestière 06200 Nice
Responsables scientifiques partenaires (si projet collaboratif)
Michel HENRY AMAR CLCC François Baclesse Jean-Philippe JAIS Université Paris Descartes Marie-Christine WORONOFF-LEMSI CHRU de Besançon
Contexte du projet
Le lymphome non Hodgkinien (LNH) est le 5eme cancer en France, la plus fréquente des hémopathies malignes. La survie relative est de 55%. La Commission d'orientation sur le cancer estime qu'il y a 60 000 personnes encore en vie après un LNH. La mortalité des survivants reste supérieure de 5 à 10% à celle de la population générale. Ceci peut s'expliquer par un risque accru de seconds cancers et de toxicité d'organe, principalement cardiovasculaire. L'introduction des thérapies ciblées du type anticorps anti-CD20 a permis de faire baisser la mortalité spécifique du lymphome depuis les années 2000 mais l'effet au long terme n'est pas connu.
Objectifs principaux du projet
Nous proposons d'appréhender de façon globale la possibilité d'une consommation disproportionnée de soins par les sujets guéris d'un lymphome. Ces sujets sont-ils des « surconsommateurs » de soins ? Si oui, est-ce lié à un médicament particulier utilisé dans le traitement du lymphome, tout particulièrement les nouveaux agents ? Pour répondre à ces questions, nous partirons de la base de données des patients des essais thérapeutiques du LYSA, groupe français ayant traité plus de 10.000 patients sur les 20 dernières années. Nous aurons recours aux données du Système National d'Information Inter Régime d'Assurance Maladie (SNIIR-AM) qui enregistre toutes les prestations remboursées par l'assurance maladie avec une antériorité de trois ans. Nous associerons aussi les données d'auto-questionnaires patient et celles d'une consultation de suivi au long terme. Nous ferons des analyses statistiques et économiques en utilisant des contrôles internes : essais randomisés (nouveaux agents vs traitement standard), exposé/non exposé et des contrôles externes (population générale appariée sur l'âge et le sexe).
Principales étapes du projet
<ul style="list-style-type: none"> • Identification des patients en vie lors de l'analyse finale de chaque protocole • Identification des patients en vie lors du screening par interrogation du CESP • Inclusion des patients (consentement signé et envoi du numéro de sécurité sociale)

<ul style="list-style-type: none"> • Interrogation de la base SNIIR-AM • Envoi d'un auto-questionnaire au patient et recueil d'informations de suivi long terme lors d'une consultation • Analyses statistiques
Impact(s) potentiel(s) des résultats
<p>Aucune étude n'a encore été publiée en France sur la consommation de soins des sujets guéris d'un cancer. Si les résultats de cette étude s'avèrent pertinents, nous devrions disposer dans les 3 ans d'un bon indicateur du traitement du LNH. Ces résultats sont attendus par le plan Cancer 2 et l'Académie de Médecine qui recommande une vigilance particulière envers les nouveaux agents anti-cancer.</p>
Financement ANSM
499 700 euros
Résultats prévus pour
Fin 2015

Titre du projet
Développement d'outils robustes d'évaluation pour les milieux aquatiques du danger des substances pharmaceutiques
Coordinateur du projet
Alexandre PERY INERIS Parc ALATA BP 2 60550 Verneuil en Halatte
Responsables scientifiques partenaires (si projet collaboratif)
Alain GEFFARD Université Reims Champagne-Ardenne Emmanuelle VULLIET Service Central d'Analyse de l'Institut des Sciences Analytiques CNRS
Contexte du projet
<p>L'excrétion dans les selles et les urines des composés médicamenteux parents et métabolisés induit une contamination des milieux aquatiques. La France est le pays qui consomme le plus de médicaments en Europe et une vingtaine de substances a été retrouvée au moins une fois dans les eaux potables à des concentrations variant de quelques nanogrammes pour les eaux souterraines et de surface à quelques centaines de nanogrammes par litre pour les effluents de station de traitement des eaux usées. Face à ces données de présence dans l'environnement, les données d'écotoxicologie sont rares. Or, la maîtrise des risques liés aux résidus de médicaments dans l'eau fait partie des conclusions des tables rondes du Grenelle de l'environnement. Ainsi, le premier Plan national sur les résidus de médicaments dans l'eau a, parmi ses objectifs, celui d'acquérir des connaissances scientifiques et techniques relatives à la présence, au devenir et aux effets des résidus de médicaments sur l'environnement et la santé humaine, afin d'évaluer le risque pour les écosystèmes et l'Homme. Comme le rappelle ce document, l'évaluation des impacts environnementaux des médicaments fait partie des dossiers d'autorisation de mise sur le marché des médicaments. Il rappelle aussi que l'ensemble de la régulation des médicaments étant du ressort communautaire, c'est au niveau européen qu'il est pertinent de porter les discussions. Il est donc crucial que la France, et l'ANSM en particulier, disposent d'un vivier d'experts nationaux reconnus dans le domaine de l'évaluation du risque environnemental des substances pharmaceutiques pour les soutenir dans cette tâche.</p>
Objectifs principaux du projet
<ul style="list-style-type: none"> • Fournir des données écotoxicologiques sur des médicaments prioritaires ; • Développer des outils d'évaluation du danger pour les écosystèmes aquatiques des substances pharmaceutiques et des outils de suivi post-AMM (pharmacovigilance) ; • Développer en France une expertise valorisable par l'ANSM au niveau communautaire.
Principales étapes du projet
<ul style="list-style-type: none"> • Tests standardisés aigus et chroniques d'écotoxicologie aquatique ; • Tests sur des espèces sauvages au laboratoire et en condition de terrain ; • Mesures chimiques dans les principaux compartiments du milieu naturel ;

- Développement et validation de biomarqueurs sur un mollusque et un poisson ;
- Evaluation du risque pour les substances pharmaceutiques sélectionnées.

Impact(s) potentiel(s) des résultats

Le projet DOREMIPHARM permettra d'abord d'acquérir une meilleure connaissance de l'écotoxicité de 5 médicaments préoccupants. En outre, une nouvelle démarche méthodologique adaptée aux médicaments sera proposée à la fois pour l'évaluation des risques et la pharmacovigilance. Enfin, le projet permettra à un groupe pluridisciplinaire (évaluation des effets, de l'exposition et du risque) de se structurer de façon à soutenir l'ANSM dans ses missions au niveau communautaire.

Financement ANSM

499 119 euros

Résultats prévus pour

Fin 2015

Titre du projet
Evaluation et Gestion des risques liés aux Dispositifs Médicaux en polychlorure de vinyle Plastifié
Coordinateur du projet
Valérie SAUTOU Service Pharmacie CHU G. Montpied 58 Rue Montalembert BP 69 63003 Clermont-Ferrand
Responsables scientifiques partenaires (si projet collaboratif)
Gael GRIMANDI LIOAD UMR 791, Nantes Bertrand DECAUDIN EA GRIOTT, Lille
Contexte du projet
Jusqu'en 2010, de nombreux dispositifs médicaux stériles (DMS) en polychlorure de vinyle (PVC) contenaient du diéthylhexylphtalate (DEHP), plastifiant utilisé pour conférer souplesse et élasticité au PVC. Ce composé est susceptible de migrer à partir des DMS en PVC et d'entrer en contact avec le patient. Or le DEHP fait partie des produits à risque toxique et son utilisation dans les DMS est restreinte et soumise aux dispositions de la directive européenne 2007/47/CE. Les industriels ont été contraints de mettre en œuvre très rapidement des solutions alternatives au DEHP pour conserver la souplesse du PVC des perfuseurs, lignes de dialyse et autres tubulures de nutrition. Divers plastifiants ont été intégrés dans ces DMS sur la base d'une liste proposée dans un rapport d'experts (Rapport du Scenirh) au regard d'une évaluation du rapport bénéfice/risque basée sur les données bibliographiques. Cependant il est clairement affiché que les données disponibles sont incomplètes notamment les études de migration, et les données d'exposition et de toxicité humaine. Dès lors, il n'est actuellement pas possible d'attester de l'innocuité de ces nouveaux plastifiants dans les situations médicales identifiées à risque par les experts lors de l'utilisation de DMS en PVC contenant du DEHP. Dans le cadre de ce projet nous nous proposons d'évaluer le risque toxique de chacun de ces plastifiants utilisés comme alternatives au DEHP.
Objectifs principaux du projet
Ce projet transversal a pour objectif une évaluation du risque inhérent à la migration des plastifiants intégrés à ce jour dans les DMS en PVC et une hiérarchisation de ce risque pour les plastifiants étudiés. Au-delà de cette analyse, notre travail apportera des éléments et outils permettant de gérer ce risque avant la commercialisation d'un nouveau DMS : <ul style="list-style-type: none"> • des modèles de simulation de migration avec des limites de migration acceptables (migration globale et spécifique pour chaque plastifiant) • des propositions de quantité admissible de plastifiant au sein du PVC plastifié des DMS En cas de succès total du projet, un outil mathématique susceptible de prédire la migration d'un nouvel additif avant conception du DMS.
Principales étapes du projet
Pour cela, nous nous appuyerons sur la détermination de la capacité migratoire de chaque plastifiant à partir des DMS, sur l'évaluation de l'exposition des patients à ces plastifiants et leurs métabolites en situation clinique et sur l'évaluation de la toxicité de ces composés aux doses auxquelles les patients

<p>sont exposés. Ce projet mènera donc de façon coordonnée des études de migration à l'aide de modèles in vitro que nous aurons préalablement développés, un suivi biologique réalisé chez des patients en situation médicale à haut risque d'exposition et des études de cytotoxicité. Le projet fait appel à des compétences pluridisciplinaires associant des professionnels de santé (pharmaciens et médecins hospitaliers) et des chercheurs spécialistes des biomatériaux, que ce soit dans le domaine de la physicochimie ou de celui de la biocompatibilité. A cet effet, trois partenaires hospitalo-universitaires impliqués de façon active dans l'évaluation et le bon usage des DMS portent ce travail.</p>
<p>Impact(s) potentiel(s) des résultats</p>
<p>Ce projet collaboratif vise à optimiser la surveillance de la sécurité des DMS commercialisés et à faire évoluer l'évaluation de ces DMS avant commercialisation afin d'anticiper un risque d'exposition des patients à des composés toxiques.</p>
<p>Financement ANSM</p>
<p>499 191 euros</p>
<p>Résultats prévus pour</p>
<p>Fin 2015</p>

Titre du projet
Expérimentation d'une nouvelle approche de la décision médicale : projet OMES_MG
Coordinateur du projet
François GUEYFFIER Hospices Civiles de Lyon Service de pharmacologie clinique Rue Guillaume Paradin BP 8071 69376 Lyon cedex 08
Responsables scientifiques partenaires (si projet collaboratif)
Xavier LAINE Département de médecine générale Université Claude Bernard Lyon1 Catherine CORNU Centre d'Investigation Clinique de Lyon Hospices Civils de Lyon
Contexte du projet
<p>La médecine factuelle prône la synthèse entre les données actuelles de la science (DAS), l'expérience du médecin et les préférences du patient. Dans la réalité, les décisions médicales ne s'appuient pas (assez) sur les DAS concernant leur rapport bénéfice/risque, faute de mise à disposition sous une forme immédiatement utile pour la démarche du médecin de ces données. L'approche OMES (Objectif thérapeutique, Modèle d'Effet, Seuil) apporte des concepts et des outils permettant de personnaliser la décision. Elle s'appuie sur les concepts d'objectif thérapeutique : objectif qui exprime un besoin du patient, de modèle d'effet (ME) : relation, qui lie la fréquence de l'objectif thérapeutique sans et avec la thérapeutique et permet de prédire le bénéfice (absolu) d'un traitement pour un patient donné, et de seuil : il existe un seuil au-delà duquel les inconvénients sont acceptables en regard du nombre d'événements évités. Un logiciel, nommé OMES, a été développé pour permettre la décision médicale selon cette approche. L'outil permet, au cours d'une consultation d'intégrer des données du patient, de calculer la prédiction du bénéfice individualisé, le risque iatrogène, les inconvénients autres (le coût) et de choisir la thérapeutique la plus efficace pour ce patient, et la moins susceptible d'entraîner des effets indésirables. Le logiciel a une interface de saisie des informations concernant le patient, et est en relation avec des bases de données évolutives contenant les DAS (résultats de méta-analyses) sur un certain nombre de problèmes thérapeutiques. Les domaines de la prévention du risque cardiovasculaire, déjà présents dans la base et mis à jour régulièrement, ont été choisis pour cette première validation du processus. Des validations préliminaires (théorique et par simulation) de l'approche ont montré que, comparée aux approches traditionnelles – y compris l'application des recommandations – à coût égal, le nombre d'événements évités (perspective de santé publique) et le bénéfice individuel sont plus importants dans la plupart des cas de figure considérés. Nous proposons l'étude OMES-MG (médecine générale), afin d'évaluer son impact sur la pratique médicale, et la conformité des prescriptions aux DAS.</p>
Objectifs principaux du projet
<p>Objectif principal : montrer que l'approche et le logiciel OMES permettent au praticien de prendre des décisions de prescription médicamenteuse plus conformes aux DAS. Objectifs secondaires : évaluer 1) l'acceptabilité de l'approche OMES-MG par les praticiens ; 2) l'impact de l'approche sur la formulation d'objectifs thérapeutiques cliniquement pertinents; 3) la satisfaction des médecins et des patients ; 4) la morbi-mortalité des patients ; 5) les dépenses pharmaceutiques.</p>

Principales étapes du projet
<p>Formation des médecins : 150 Médecins généralistes enseignants ou maîtres de stage seront sollicités pour participer. Après une formation à l'étude, ils seront répartis aléatoirement en groupes : l'un utilisera l'approche standard, et l'autre l'approche OMES (et le logiciel). Installation du logiciel OMES au cabinet des médecins participants. Mise en application de l'approche OMES : chaque médecin devra sélectionner 10 patients adultes pour lesquels une prescription médicamenteuse dans un but de prévention cardiovasculaire est envisagée, qu'il s'agisse de prévention primaire ou secondaire. Notamment : dyslipidémie, hypertension artérielle, diabète de type II. Il enregistrera ses facteurs de risque, les prescriptions, et les événements cliniques, et prescrira en connaissance des informations fournies par le logiciel. L'objectif est de recruter 1500 patients. L'approche consiste pour chaque patient à 1) sélectionner le patient, une pathologie ; 2) dans le menu « objectifs thérapeutiques » choisir, avec le patient un objectif ; 3) renseigner les éléments du calcul du risque non disponibles dans le dossier médical ; le risque du patient apparaît ; 4) les thérapeutiques possibles apparaissent, avec pour chacune le risque sous traitement, mis en balance avec le risque sans traitement (barre avec code couleur), la liste des médicaments est classée en risque décroissant. Recueil d'informations : un e-CRF est intégré au logiciel pour les besoins de l'étude, afin d'enregistrer les éléments nécessaires à l'analyse. Toutes les mesures de protection de la confidentialité des données sont prises. L'e-CRF est mis à disposition des 2 groupes de médecins (OMES et contrôle) pour les comparer.</p>
Impact(s) potentiel(s) des résultats
<p>La mise à disposition des médecins d'une telle approche, avec le logiciel adapté permettrait à ces derniers de disposer des dernières données scientifiques pour asseoir leurs prescriptions.</p>
Financement ANSM
<p>500 000 euros</p>
Résultats prévus pour
<p>Fin 2015</p>

Titre du projet
Implant Mammaire et cancer
Coordinateur du projet
Fabien REYAL Institut Curie Département de chirurgie 26 rue d'Ulm 75005 Paris
Responsables scientifiques partenaires (si projet collaboratif)
Françoise RIMAREIX Institut Gustave Roussy Département de chirurgie
Celine BOURGIER Institut Gustave Roussy Département de radiothérapie
Youlia KIROVA Institut Curie Département de radiothérapie
Contexte du projet
<p>En mars 2010, les autorités françaises ont arrêté l'utilisation et la commercialisation d'implants mammaires fabriqués par une compagnie française "Poly Implant Prosthèse" (PIP). Cette décision a été prise après la découverte d'une importante fraude menée par le fabricant qui utilisait notamment un gel de silicone non conforme à l'usage médical pour remplir les implants mammaires. Avec près de 1.400 patientes porteuses d'implants mammaires PIP, l'Institut Curie et l'Institut Gustave Roussy sont actuellement particulièrement concernés par ce problème. Cette fraude a mis en lumière un certain nombre d'anomalies concernant l'utilisation d'implants mammaires en chirurgie esthétiques ou de reconstruction mammaire en France. 1) Les données épidémiologiques concernant l'utilisation des implants mammaires en France sont insuffisantes et approximatives. 2) Les publications médicales et scientifiques concernant la qualité et la fiabilité des implants à court moyen et long terme sont essentiellement tirées des données nord-américaines qui correspondent à des pratiques chirurgicales et médicales très différentes des pratiques françaises. 3) Le nombre de signalements de complications liées à l'utilisation des implants mammaires PIP a été très insuffisant, 4) les données portant sur le lien entre implants mammaires et cancer du sein restent très sommaires et basées sur des études rétrospectives de séries comportant un très faible nombre de patients.</p>
Objectifs principaux du projet
<p>Nous souhaitons ici proposer un projet d'étude portant sur deux points essentiels: 1) L'évaluation robuste de la qualité et fiabilité des implants mammaires en chirurgie esthétique et reconstructrice; 2) L'étude des relations entre la présence d'implants mammaires esthétiques et le développement d'un cancer du sein en termes de caractéristiques cliniques et pathologiques, de traitement (chirurgie du sein et chirurgie axillaire, radiothérapie), de récurrence locorégionale et de survie globale.</p>

Principales étapes du projet
<p><i>Qualité et Fiabilité des Implants Mammaires</i> Plus de 4000 patientes traitées pour un cancer du sein à l'Institut Curie et à l'Institut Gustave Roussy entre 2001 et 2011 ont bénéficié d'une pose d'un implant mammaire soit lors d'une chirurgie de reconstruction soit lors d'une chirurgie de symétrisation du sein controlatéral. 4 principales marques étaient disponibles: Mentor/Perthèse, McGhan/Allergan/Natrelle, Perouse, et PIP. Différentes formes, volumes, enveloppes, et composants de remplissage ont été utilisées. De plus, en 2011, 400 nouvelles patientes présentant un cancer du sein ont bénéficié d'une chirurgie avec pose d'un implant mammaire dans ces deux institutions. Nous souhaitons donc construire une base de données rétrospective et prospective commune des ces patientes.</p> <p><i>Implants mammaires et cancer du sein</i> Nous souhaitons construire une étude rétrospective et prospective nationale portant sur les patientes porteuses d'implants mammaires esthétiques et développant un cancer du sein. 20 centres de lutte contre le cancer vont être sollicités pour participer à cette étude. Un site internet va être construit afin de permettre un enregistrement des patientes. Un suivi à long-terme va être organisé afin de connaître précisément l'évolution de cette forme particulière de cancer du sein.</p>
Impact(s) potentiel(s) des résultats
<p><i>Qualité et Fiabilité des Implants Mammaires</i> Nous pensons obtenir une mesure précise du taux de complications liées à l'utilisation d'implants mammaires afin de déterminer un seuil au-dessus duquel une étude plus large doit-être menée par les autorités sanitaires françaises. Ce seuil sera déterminé en fonction du schéma thérapeutique reçu pour le cancer du sein, du contexte de la pose de l'implant mammaire (reconstruction, symétrisation controlatérale), des caractéristiques de la procédure chirurgicale, du type d'implant. Un rapport semestriel sera publié et adressé aux autorités sanitaires.</p> <p><i>Implants mammaires et cancer du sein</i> Nous espérons construire une série de grande taille de patientes porteuses d'implants mammaires esthétiques et développant un cancer du sein. De cette étude nous souhaitons tirer des recommandations de traitement spécifiques en terme de procédure chirurgicale (mastectomie totale, mastectomie partielle, ganglion sentinelle, curage axillaire, conservation ou retrait de l'implant mammaire) et de protocole de radiothérapie. De plus nous espérons obtenir une définition plus précise et détaillée des caractéristiques cliniques et pathologiques des cancers du sein développés en présence d'un implant mammaire afin de tirer des hypothèses biologiques concernant ce développement.</p> <p>Cette étude est dessinée pour obtenir une connaissance précise sur les implants mammaires dans un contexte esthétique ou de reconstruction du sein et de construire un système de surveillance solide permettant une identification précoce d'une augmentation du taux de complications liées à l'utilisation d'implants mammaires.</p>
Financement ANSM
500 000 euros
Résultats prévus pour
Fin 2015

Titre du projet
Projet Visualisation Intégré de l'Information sur l'Innovation Pharmaceutique
Coordinateur du projet
Jean-Baptiste LAMY Université Paris 13 UFR SMBH 74 rue Marcel Cachin 93017 Bobigny
Responsables scientifiques partenaires (si projet collaboratif)
N/A
Contexte du projet
L'innovation pharmaceutique peut conduire à de grands progrès médicaux. Cependant, les médicaments sont responsables d'un nombre important d'effets indésirables et d'hospitalisations, et ont un coût élevé, et cela est particulièrement vrai pour les nouveaux médicaments. Il est donc primordial de prescrire ces nouveaux médicaments de manière plus rationnelle. Pour autant, les médecins ne disposent pas aujourd'hui d'une source d'information unique, fiable, indépendante et régulièrement mise à jour sur l'innovation thérapeutique.
Objectifs principaux du projet
L'objectif est de développer une plateforme en ligne pour collecter, synthétiser et diffuser les connaissances sur l'innovation pharmaceutique, afin d'offrir aux médecins un accès facile, rapide et agréable à des connaissances sur le médicament indépendantes et régulièrement mises à jour.
Principales étapes du projet
Nous construirons la plateforme en 3 parties : une partie pour collecter automatiquement les informations à partir de sources que nous aurons identifiées comme indépendantes et à jour, une partie pour les enrichir avec des synthèses (résumés, tableaux comparatifs, indicateurs, etc) validées par des experts, et une partie pour présenter les connaissances aux médecins en s'appuyant sur une présentation visuelle de l'information. Ensuite, nous implémenterons la plateforme avec les technologies web, et nous évaluerons rigoureusement chacune des trois parties. Enfin, une valorisation de la plateforme sera mise en œuvre en s'appuyant en priorité sur des partenaires institutionnels tels que l'Ansm ou la HAS.
Impact(s) potentiel(s) des résultats
La plateforme que nous proposons pourrait conduire à un meilleur usage des médicaments, à une réduction des effets indésirables et à une diminution du coût du remboursement des traitements médicamenteux. Les médecins mettraient plus facilement à jour leurs connaissances via la plateforme. Les agences nationales (Ansm, HAS, etc) auraient accès à un nouvel outil pour diffuser les connaissances sur le médicament, tandis que l'impact des firmes pharmaceutiques sur les prescriptions des médecins diminuerait.
Financement ANSM
190 625 euros
Résultats prévus pour
Fin 2015

AXE 1

Renforcement de la vigilance

Titre du projet
Création d'un outil de caractérisation des pharmacodépendances médicamenteuses
Coordinateur du projet
Caroline VICTORRI-VIGNEAU CHU de Nantes - Service de Pharmacologie Clinique CEIP - Addictovigilance Institut de Biologie 9, quai Moncoussu 44093 Nantes Cedex
Responsables scientifiques partenaires (si projet collaboratif)
Jean-Benoît HARDOUIN EA 4275 Facultés de Médecine et de Pharmacie Université de Nantes
Contexte du projet
<p>La France dispose d'un système dédié à l'évaluation du potentiel de dépendance des médicaments et substances: le réseau des Centre d'Evaluation 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>Afin d'évaluer le potentiel d'abus et de dépendance d'un produit et ses risques pour la santé publique, les CEIP-A disposent de systèmes de recueil épidémiologiques et des notifications émanant des professionnels de santé (la déclaration des cas de pharmacodépendance ou abus grave est obligatoire – article R5132-97 à R5132-116 du CSP). Les CEIP-A ont validé dans le cadre d'un PHRC national (2007), porté par le CEIP-A de Nantes, un outil permettant d'évaluer les notifications reçues. Celui-ci repose sur les 7 items de la définition officielle de la dépendance du DSM IV auquel a été rajouté un item spécifique évaluant le mésusage. Pour chaque substance présente sur une notification, les CEIP-A vont donc « coter » les items de cette grille de lecture et obtenir un profil de gravité de la dépendance lié à l'utilisation de la substance. Après cette étape de validation, nous disposons aujourd'hui d'une base contenant 3654 notifications de substances analysées par les 13 CEIP-A et continuellement incrémentée.</p> <p>Lors d'une enquête sur une substance, les données émanant de l'ensemble des CEIP-A sont colligées et le centre rapporteur va centraliser l'analyse des notifications de l'ensemble du réseau concernant la substance en enquête et assurer la lecture clinique des notifications. Or il serait possible, grâce à l'étude globale des items du score sur l'ensemble des notifications, pour une substance donnée de caractériser le « profil » de dépendance lié à l'utilisation de cette substance : le fait que la dépendance se caractérise plus par des conséquences physiques (tolérance, sevrage..) ou des conséquences dommageables (physiques, relationnelles, comportement de transgression...) n'implique pas le même risque pour la santé publique, ni les mêmes mesures de prévention de ce risque. De plus, au delà de la caractérisation d'une substance, il serait essentiel de pouvoir comparer les profils de différentes substances.</p>
Objectifs principaux du projet
Ce projet a pour objectif la mise en place, à partir de la base des CEIP-A, d'un outil informatique et statistique permettant de générer le profil de dépendance d'une substance et de comparer les profils des différentes substances.
Principales étapes du projet

- réalisation de l'outil
- application de l'outil aux médicaments psychotropes d'intérêt surveillés par l'ANSM
- diffusion des résultats et publications

Impact(s) potentiel(s) des résultats

La création de cet outil informatique et statistique permettra, dès la fin du projet, de caractériser les profils de dépendance liés à l'utilisation de chaque médicament. De plus, une comparaison entre les médicaments et substances sera possible. Ce projet permet la création d'un outil novateur supplémentaire du réseau des CEIP-A à la disposition de l'ANSM permettant d'apporter une réponse rapide en ce qui concerne le profil de dépendance de substances d'intérêt ou de substances émergentes. Cet outil doit être intégré dans l'évaluation du potentiel de dépendance des médicaments qui est une des missions de l'ANSM confiée aux CEIP-A. Il améliorera la décision en termes de santé publique en permettant l'analyse en temps réel des notifications de l'ensemble des CEIP-A.

Financement ANSM

156 720 euros

Résultats prévus pour

Fin 2014

Titre du projet
Evaluation de l'incidence des événements indésirables en population pédiatrique naïve traitée par antipsychotique atypique au cours d'un suivi de 12 mois.
Coordinateur du projet
Marie-Line MENARD Service Universitaire de l'Enfant et de l'Adolescent CHU Lenval - Hôpitaux pédiatriques de Nice 57 Avenue Californie 06200 Nice
Responsables scientifiques partenaires (si projet collaboratif)
Florence ASKENAZY Service Universitaire de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent CHU-LENVAL de Nice David COHEN Service Universitaire de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent Hôpital de la Pitié Salpêtrière Olivier BONNOT Service Universitaire de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent de Nantes
Contexte du projet
Dans la population pédiatrique, les antipsychotiques atypiques (APA) connaissent une expansion majeure de prescription ces dix dernières années malgré une Autorisation de Mise sur le Marché réduite en France. Les modalités de prescription (indications et paliers de dose) des APA sont prescripteurs dépendants à défaut de recommandation. La littérature établit que la population pédiatrique est plus vulnérable aux APA que la population adulte avec une incidence d'événements indésirables (EI) supérieure. Dans notre étude préliminaire chez 16 adolescents exposés à des molécules APA, 13 (81,2%) étaient naïfs c'est-à-dire pour la première fois exposés à une molécule APA. Bien que le suivi ait été de 12 semaines, la prévalence des EI a été importante. En effet, 100 % des patients ont eu une prise de poids significative ($p = 0,002$) proche de 8 kilogrammes en moyenne, l'IMC a augmenté significativement de $19 \pm 2,5$ à $21,7 \pm 3,5$ ($p = 0,002$). Les EI neuromusculaires ont concerné 81,2% (13/16) des patients. 31% (4/13) ont eu une forme sévère avec catatonie et 15,4% (2/13) avec dystonie aiguë. 61,5 % (8/13) ont eu une fatigabilité, autant ont eu un syndrome extrapyramidal et 15,4 % (2/13) une akathisie. Les EI neuromusculaires sévères sont apparus chez des patients naïfs dont plus de la moitié (54 %, 7/13) avaient au moins deux EI. Il est important et nécessaire de sensibiliser les praticiens sur la tolérance des APA en milieu pédiatrique et d'aboutir à la mise en place systématisée de la surveillance des EI.
Objectifs principaux du projet
Etablir l'incidence des EI en population pédiatrique traitée par rispéridone, olanzapine, aripiprazole, quetiapine ainsi que tous les APA devenus disponibles pendant l'étude.
Principales étapes du projet
<i>Type d'étude</i> Etude interventionnelle, prospective, multicentrique. <i>Critères d'évaluations</i>

<p>Evaluations systématisées cliniques des EI et suivi cardio-métabolique clinique et biologique.</p> <p><i>Critères d'inclusion</i> Il s'agit de filles et de garçons, âgés de 6 à 18 ans, pour lesquels un traitement par APA a été introduit depuis moins de huit jours, hospitalisés ou vus en ambulatoire, sans antécédent d'exposition à un antipsychotique (conventionnel ou atypique), après informations orales délivrées et obtention de l'accord écrit du patient et de ses parents.</p> <p><i>Déroulement de l'étude</i> Après sélection, les patients seront inclus dans les 8 premiers jours après l'exposition au traitement APA. Les patients seront évalués cliniquement et biologiquement à 15 jours, 6 semaines, trois mois, puis tous les 3 mois pendant 12 mois.</p> <p><i>Modalité de recrutement</i> Recrutement multicentrique sur 10 sites hospitaliers de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent universitaires et non universitaires en France.</p>
Impact(s) potentiel(s) des résultats
<p>L'impact attendu de cette étude en santé publique est majeur. Il permettra de décrire les enjeux de la prescription des antipsychotiques atypiques en population pédiatrique française. C'est-à-dire signifier les risques réels auxquels les enfants et les adolescents sont exposés sous antipsychotiques atypiques.</p> <p>Les résultats de cette étude devraient contribuer à :</p> <ul style="list-style-type: none"> • sensibiliser tous les praticiens au contact de cette population (médecins généralistes, pédiatres, psychiatres, pédopsychiatres) • aider les praticiens à la prescription d'antipsychotique atypiques • renforcer le système français de surveillance des événements indésirables sous antipsychotiques atypiques • l'élaboration de recommandations permettant d'améliorer la sécurité d'emploi de ces molécules en population pédiatrique. <p>Une reconnaissance des événements indésirables sous antipsychotiques atypiques devraient permettre une meilleure identification et donc une prise en charge précoce. Ceci améliorerait la qualité de la balance bénéfice/risque.</p>
Financement ANSM
812 400 euros
Résultats prévus pour
Début 2016

Titre du projet
Evaluation de la tolérance des antirétroviraux durant la grossesse et en période postnatale : pharmacovigilance au sein de la cohorte épidémiologique ANRS-EPF
Coordinateur du projet
Josiane WARSZAWSKI INSERM CESP 1018 – site Bicêtre, équipe 4 Service de Santé Publique 82 rue du Général Leclerc 94273 Le Kremlin-Bicêtre Cedex
Responsables scientifiques partenaires (si projet collaboratif)
N/A
Contexte du projet
La prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant par les antirétroviraux administrés durant la grossesse est extraordinairement efficace. Le risque est désormais presque nul si la mère reçoit un traitement adéquat. Un programme d'expansion mondiale de cette prévention vers les pays à forte endémie est en cours qui prévoit à terme de traiter environ un million de femmes par an (500 000 par an actuellement). La tolérance pour l'enfant de l'exposition in utero aux nombreux antirétroviraux disponibles mérite d'être très soigneusement évaluée. La nature de certaines molécules utilisées, quelques alertes documentées et le nombre d'enfants concernés l'imposent.
Objectifs principaux du projet
Etudier la symptomatologie clinique et biologique présentée par les enfants non infectés par le VIH, exposés in utero aux antirétroviraux dans une vaste cohorte épidémiologique nationale déjà en place ; les enfants non infectés y sont suivis protocolairement durant 24 mois. Un système d'alerte de type pharmacovigilance active est en place après cet âge.. Plus de 17 000 enfants sont inclus dans cette cohorte avec un recrutement annuel de plus de 1000 enfants par an, tous exposés à un grand nombre de combinaisons différentes d'antirétroviraux. Le but du projet est de renforcer les capacités de collecte et d'analyse de ces données.
Principales étapes du projet
<ul style="list-style-type: none"> • Amélioration des capacités de détection, de monitoring, et d'analyse des évènements indésirables présentés par les enfants exposés aux ARV. • Analyse statistique intra-cohorte ou comparaison • d'incidences avec statistiques nationales ou internationales. • Facilitation des échanges d'informations dans le réseau et diffusion internationale de l'avancée des connaissances.
Impact(s) potentiel(s) des résultats
Amélioration de la prescription des antirétroviraux durant la grossesse.
Financement ANSM
649 012 euros
Résultats prévus pour
Début 2016

Titre du projet
Impact des antalgiques sur le testicule humain foetal et adulte
Coordinateur du projet
Bernard JEGOU INSERM U1085 Bâtiment 13, campus de Beaulieu 263 avenue du Général Leclerc 35042 Rennes
Responsables scientifiques partenaires (si projet collaboratif)
Jean-Philippe ANTIGNAC LABERCA - Oniris, Nantes Giovanni MARSICANO Inserm U862, Bordeaux
Contexte du projet
<p>Dans quatre études indépendantes cohorte de naissance, une aux États-Unis, deux au Danemark et une aux Pays-Bas, l'absorption de paracétamol pendant la grossesse a été associée à l'augmentation du risque d'une anomalie de la descente des testicules (cryptorchidie) chez les garçons nouveau-nés. Cette augmentation du risque était corrélée avec la durée de prise de médicament et accrue par l'utilisation simultanée de plus d'un analgésique. Dans cette dernière étude, des expériences parallèles in utero et ex vivo chez le rat ont montré que le paracétamol et l'aspirine pourraient favoriser la cryptorchidie par le biais d'effets anti-androgéniques. Nos observations que l'exposition intra-utérine de rats à du paracétamol diminue la distance ano-génitale, et que le paracétamol et l'aspirine diminuent la production de testostérone dans les expériences de cultures organotypiques des testicules de fœtus de rat ont étendu les conclusions d'une étude antérieure montrant que des doses élevées d'analgésiques modifient la masculinisation prénatale chez la souris. Récemment, nous avons aussi démontré qu'un certain nombre de perturbateurs endocriniens sont de puissants inhibiteurs de la synthèse de prostaglandines (PG) à la fois chez les rongeurs et sur des cellules humaines. Ces données suggèrent qu'il peut exister des connexions entre les systèmes des PG et les voies de synthèse de la testostérone. Ces données sont particulièrement inquiétantes, non seulement parce que la cryptorchidie est le facteur de risque le plus connu pour une faible qualité spermatique et le risque du cancer des testicules, mais aussi parce que plus de 50% des femmes enceintes en Europe et aux États-Unis rapportent prendre des analgésiques pendant la grossesse. Ils doivent être considérés dans un contexte d'augmentation de l'incidence des troubles de la reproduction comme la cryptorchidie, l'hypospadias, la mauvaise qualité du sperme et le cancer du testicule, au cours des dernières décennies.</p>
Objectifs principaux du projet
<p>L'objectif de cette proposition est d'évaluer les effets d'analgésiques sur la fonction endocrine du testicule chez l'homme, afin de caractériser les doses actives, les fenêtres de sensibilité, les effets de combinaisons d'analgésiques, et d'examiner les mécanismes d'action du paracétamol et les AINS (anti-inflammatoires non-stéroïdiens) chez l'homme, à des expositions qui se produisent pendant la vie foetale humaine et l'âge adulte.</p>

Principales étapes du projet
<p>Pour atteindre cet objectif, l'IRSET - Inserm U1085, qui coordonne cette proposition est au monde le seul laboratoire cultivant en parallèle des testicules humains de la vie fœtale à l'âge adulte. En outre, les deux autres partenaires à Nantes (LABERCA-Oniris) et Bordeaux Inserm U862 associés à cette demande forment un réseau unique qui permettra de développer et de coordonner les approches sans précédent incluant des techniques et technologies de cultures d'organes, la morphologie (par ex. microscopie, stéréologie, marquage in situ), la physiologie (par ex dosages hormonaux, l'utilisation d'inhibiteurs), la biologie moléculaire (par ex PCR quantitative), la transcriptomique (ARN-seq la technologie et de l'analyse), lipidomique (p. ex GS / MS) et la métabolomique (par ex LC-MS / MS). En plus de ces partenaires académiques, le projet IMPACTESTIS devrait bénéficier grandement des services proposés par l'IGBMC (ARN-seq) et Phatophy (bio-transformation de paracétamol).</p>
Impact(s) potentiel(s) des résultats
<p>Parmi les impacts attendus de ce projet, l'objectif essentiel est de mieux définir les risques d'absorption de paracétamol et d'AINS pendant la grossesse et de comprendre le(s) mécanisme(s) d'action des antalgiques dans les testicules humains, afin: (i) d'adapter si nécessaire les recommandations de l'ANSM pour les praticiens et les populations à risque, (ii) de renforcer la vigilance et d'encourager la communication envers les femmes enceintes pour le traitement de la douleur. En plus de nos recherches sur le testicule fœtal, notre recherche s'étendra aux effets des antalgiques sur la physiologie du testicule humain adulte. Ce projet devrait également permettre d'évaluer les risques éventuels encourus par les sous-groupes de population tels que les athlètes contre la surconsommation d'analgésiques qui insidieusement pourraient modifier leur production de testostérone et peut-être avoir un impact sur leurs performances physiques, voire de leur santé.</p>
Financement ANSM
<p>430 000 euros</p>
Résultats prévus pour
<p>Fin 2015</p>

Titre du projet
Notifications spontanées et détection précoce de signaux en pharmacovigilance : méthodes avec intégration de connaissances
Coordinateur du projet
Pascale TUBERT-BITTER Inserm, U1018, Equipe Biostatistique 16 avenue P.V. Couturier 94807 Villejuif
Responsables scientifiques partenaires (si projet collaboratif)
Bernard BEGAUD Inserm U657 Université Victor Segalen Bordeaux 2 146 rue Léo Saignat 33076 Bordeaux Cedex
Matthieu MONTES CNAM 292 rue Saint Martin 75003 Paris
Contexte du projet
<p>L'évaluation des médicaments au cours des essais cliniques ne permet pas d'identifier l'ensemble de leurs effets indésirables ; des effets inconnus peuvent être observés une fois le médicament commercialisé. La pharmacovigilance a pour objectif la détection précoce de ces nouveaux effets. Elle s'appuie sur les bases des observations d'associations suspectes entre un événement et un médicament, les notifications spontanées, de taille considérable. Améliorer l'efficacité et la réactivité des systèmes de notifications spontanées est un enjeu de santé publique. Des méthodes automatiques de détection de signal ont vu le jour au cours des deux dernières décennies. Elles consistent à fouiller les bases de pharmacovigilance (« fouille de données »), pour en extraire des « signaux », c'est-à-dire des couples événement indésirable – médicament qui sont statistiquement surreprésentés et méritent d'être évalués par des experts. L'intérêt de ces méthodes est attesté par plusieurs études rétrospectives, et les plus grandes bases de pharmacovigilance internationales sont ainsi traitées en routine. En France, l'implémentation d'un outil de détection automatique de signal est en cours d'étude. Minimiser et contrôler la part des faux signaux (« faux positifs ») est d'importance cruciale car cela conditionne la possibilité même de mettre en œuvre une détection automatisée de signaux ; en effet, ceux-ci devant être évalués, avec des ressources en expertise nécessairement contraintes, la pertinence des signaux détectés est une réelle exigence. Récemment il a été proposé de revenir aux observations individuelles, au lieu des comptages des cas agrégés, comme c'est le cas actuellement. Il s'agit alors de modèles de régression en grande dimension, ce qui nécessite l'utilisation de techniques récentes, permettant de faire une sélection parcimonieuse de variables (les médicaments) qui peuvent affecter la survenue notifiée d'un événement indésirable. Revenir aux observations individuelles pourrait permettre de résoudre deux difficultés : l'effet de compétition/masquage qui est la distorsion du taux relatif de base de notification d'un effet indésirable par la notification massive de cet événement pour un médicament précis, et la confusion induite par la co-prescription de médicaments. Ces modèles statistiques améliorés pourront aussi bénéficier d'un traitement de filtrage a posteriori visant spécifiquement l'effet de compétition. Enfin, les modèles de régression offrent la possibilité d'incorporer de l'information a priori. Les médicaments commercialisés partageant certaines similitudes physico-chimiques peuvent induire des toxicités similaires, même s'ils</p>

ont des indications différentes. C'est pourquoi, intégrer une représentation de leurs similarités dans les modèles de régression, représentation obtenue consécutivement à l'élaboration d'un ensemble approprié de descripteurs physico-chimiques des médicaments présents sur le marché français, devrait constituer un apport précieux pour la détection de signaux.

Objectifs principaux du projet

L'objectif général du projet est de développer un outil de détection de signaux qui améliorera la détection automatique de signaux dans la notification spontanée en rendant possible l'identification de signaux faibles ou masqués tout en réduisant les faux positifs. Cela sera obtenu en appliquant une approche intégrative. Diverses ressources méthodologiques seront mobilisées, de la pharmacologie clinique et fondamentale, à la statistique et à la chimio informatique. Il s'agit de développer de meilleurs modèles et de meilleures règles de décision et d'inclure une connaissance a priori et a posteriori dans la procédure de détection de signal de manière à guider plus efficacement le processus de détection.

Principales étapes du projet

Le projet consistera à développer en parallèle différents outils : d'une part les modèles statistiques et les critères de sélection de variables adéquats, d'autre part, la constitution d'une base de données avec les descripteurs physico-chimiques des médicaments présents en France, puis d'une classification des médicaments à partir de ces descripteurs, cette information étant ensuite incorporée dans les modèles statistiques de détection de signal, et enfin des procédures de correction de biais notamment dus aux effets de masquage. Les différentes étapes feront l'objet d'études de validation à la fois sur la base de pharmacovigilance française et aussi sur des données « simulées » pour permettre de vérifier les bonnes propriétés statistiques des procédures proposées. Enfin, un outil complet intégrant les différents résultats sera construit et mis en œuvre dans une étude pilote sur les données françaises.

Impact(s) potentiel(s) des résultats

La recherche qui sera menée renforcera la pharmacovigilance en apportant des améliorations adaptées au contexte français mais qui auront une portée générale. Les progrès dans l'identification des risques de pharmacovigilance en utilisant des outils innovants contribueront à une meilleure connaissance et compréhension de ces risques et à long terme à un usage plus sûr des médicaments.

Financement ANSM

511 680 euros

Résultats prévus pour

Fin 2015

Titre du projet
Utilisation des modèles de surveillance épidémiologique dans les bases françaises de données de santé : Un outil pour la surveillance continue des événements indésirables médicamenteux ? A propos du dabigatran
Coordinateur du projet
Laetitia HUIART CHU de la Réunion Unité de soutien méthodologique – DRCI Site Félix Guyon Allée Topaze 97400 Saint-Denis
Responsables scientifiques partenaires (si projet collaboratif)
Samy SUISSA Lady Davis Research Institute Université McGill, Montréal Dr Xavier RANOUIL CHU La Réunion
Contexte du projet
En santé publique, les modèles de surveillance épidémiologique utilisés pour la détection continue d'évènements peu fréquents pourraient être utilisés pour renforcer le système de pharmacovigilance existant. Ces modèles n'ont pas, à ce jour, été utilisés pour la détection d'évènements indésirables (EI) dans les bases de données médico-administratives. Dans ce projet, nous nous intéresserons au dabigatran, un anticoagulant de nouvelle génération, récemment commercialisé en France, pour le traitement de la Fibrillation Auriculaire (FA). Ce médicament est associé à un fort risque d'EI graves et nécessite donc une pharmacovigilance renforcée.
Objectifs principaux du projet
Notre objectif principal est la comparaison des résultats des modèles de surveillance épidémiologique pour la détection des risques d'hémorragie et d'infarctus du myocarde (IM) associés à la prise de dabigatran, avec les résultats d'une analyse de cohorte de patients atteints de FA prenant le même traitement.
Principales étapes du projet
Nous proposons d'analyser une cohorte de patients atteints de FA et ayant reçu au moins une délivrance d'anti-vitamine K (AVK) – groupe de référence – ou de dabigatran. Les données concernant ces patients seront extraites de la base du Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM). Nous suivrons la montée en charge de l'utilisation du dabigatran, et détecterons les hémorragies et IM associés à ce médicament en utilisant, premièrement, la cohorte précédemment décrite, et, secondairement, les modèles de surveillance épidémiologique. Etape 1 : définition de la cohorte dans la base de données et calibration des modèles de surveillance épidémiologique sur les données précédant la commercialisation du dabigatran Etape 2 : évaluation de l'utilité et de la robustesse des modèles de surveillance épidémiologique dans

<p>les bases de données médico-administratives. Etape 3 : Analyse des données du dabigatran par les modèles de surveillance épidémiologique. Etape 4 : analyse de l'étude cas-témoin emboîté dans la cohorte.</p>
<p>Impact(s) potentiel(s) des résultats</p>
<p>La capacité à détecter rapidement les EI sévères des nouveaux médicaments est essentielle pour engager une action de santé publique adéquate et en temps réel. Si les modèles de surveillance épidémiologique sont applicables, nous développerons des procédures semi-automatiques permettant la détection, dans les bases de données médico-administratives, d'EI associés aux autres anticoagulants de nouvelle génération. Si ces modèles s'avèrent peu contributifs, la cohorte mise en place fournira, à minima, des données essentielles à la détermination du profil de sécurité du dabigatran.</p>
<p>Financement ANSM</p>
<p>102 960 euros</p>
<p>Résultats prévus pour</p>
<p>Fin 2015</p>

AXE 2

Analyse de l'Utilisation des médicaments hors AMM

Titre du projet
Evaluation du risque d'événements indésirables médicamenteux associés à la prescription hors AMM et hors indication chez l'enfant
Coordinateur du projet
Behrouz KASSAI Centre d'Investigation Clinique de Lyon/Inserm EPICIME Bâtiment les Tilleuls 59 boulevard Pinel 69003 Lyon
Responsables scientifiques partenaires (si projet collaboratif)
Evelyne JACQZ AIGRAIN Service de pharmacologie et Centre d'Investigation Clinique Hôpital Robert Debré Marc BARDOU Service de pharmacologie et Centre d'Investigation Clinique CHU Dijon
Contexte du projet
Les effets indésirables médicamenteux (EIM) chez l'enfant constituent un problème majeur de santé publique. Près d'un enfant sur dix est victime d'un EIM au cours d'une hospitalisation, dont plus de 12 % s'avèrent être des EIM graves. Le recours à des prescriptions hors AMM et/ou hors indication pour un usage en pédiatrie est très largement répandu particulièrement en milieu hospitalier. L'objectif principal de ce projet est de quantifier la relation entre le recours à de telles prescriptions et la survenue d'un EIM au cours d'une hospitalisation. La population concernée par cette étude est la population âgée de moins de 16 ans, sous traitement médicamenteux et hospitalisée pour une durée minimum de 3 jours dans un service médical hospitalier doté d'une prescription et d'un dossier médical informatisé. L'étude observationnelle envisagée est prospective, multicentrique. Le nombre de sujets nécessaires pour évaluer une différence de proportion de 3%, 8% dans le groupe hors AMM et 3% dans le groupe avec AMM a été évalué à 3000 avec une puissance de 90%. Le critère de jugement principal de l'étude est la survenue, chez les sujets inclus dans l'étude, d'un ou de plusieurs EIM dont l'imputabilité a été évaluée par un comité indépendant. Cette étude de grande taille est la première étude à être réalisée en France en milieu hospitalier. La faisabilité a été accrue avec la disponibilité de dossier médical et prescriptions informatisées. La faisabilité a été aussi testée en néonatalogie à Lyon.
Objectifs principaux du projet
Comparer la proportion d'enfants présentant au moins un effet indésirable médicamenteux (EIM) au cours de l'hospitalisation en lien avec un médicament hors AMM avec la proportion d'enfant présentant au moins un EIM avec un médicament avec AMM.
Principales étapes du projet
<ul style="list-style-type: none"> • Implémentation des cahiers d'observation électroniques et des signes d'alertes pour la détection et déclaration des EIM au sein du dossier hospitalier informatisé du patient. Site web comme outil de communication pour l'étude et vers le public • Formation des CIC participants aux signes d'alertes sur la base de l'étude de faisabilité en

<p>cours à Lyon</p> <ul style="list-style-type: none"> • Formation des médecins participants de chaque centre par le CIC local • Recrutement des patients avec l'aide du CIC dans différents centres ou services pédiatriques en utilisant les données informatisées • Participation du CIC aux tours de service et réunion staff pour encourager les médecins à surveiller l'apparition d'EIM, alerte automatisée, surveillance des alertes cliniques et biologiques par le personnel CIC et sollicitation des médecins si signe d'alerte. • Recueil des données de l'étude (caractéristiques des patients, déclarations des EIM, prescriptions médicamenteuses...), au sein du dossier électronique du patient avec recueil automatique des données déjà présentes dans le dossier patient. • Traitement des EIM par des CRPV locaux, retour vers le clinicien et le CIC local. • Transmission régulières des données anonymisées au centre de coordination • Validation régulière des EIM, de leur sévérité, prévisibilité et évitabilité par un comité indépendant • Nettoyage de base de données et gel de base, analyse statistique • Publications scientifiques, séminaires de formations pour les médecins prenant en charge les enfants
Impact(s) potentiel(s) des résultats
<p>Les résultats de cette étude permettront de mieux connaître les conséquences de la prescription hors AMM chez l'enfant et d'identifier les facteurs de risques d'EIM. Cette étude permettra de mieux connaître des pratiques de prescription hors AMM et hors indication en milieu hospitalier. L'identification des médicaments et des facteurs exposant à un risque important d'EIM, conduira à un inventaire des besoins thérapeutiques et des priorités potentielles en matière de recherche et développement. Des actions préventives peuvent être envisagées en terme de formation, communication et aide à la prescription afin d'améliorer la sécurité des patients.</p>
Financement ANSM
927 685 euros
Résultats prévus pour
Début 2016

AXE 3

Contrôle de la qualité et caractérisation des dangers des produits

Titre du projet
Banc de contrôle qualité/sécurité des greffons et DM intra-cornéens
Coordinateur du projet
Philippe GAIN Faculté de Médecine de Saint Etienne Equipe "Biologie, ingénierie et imagerie de la Greffe de cornée", EA 2521 15 rue Ambroise Paré 42055 St-Etienne cedex
Responsables scientifiques partenaires (si projet collaboratif)
N/A
Contexte du projet
<p>Notre équipe de recherche « Biologie, ingénierie et imagerie de la Greffe de Cornée » (BiiGC, EA2521) a acquis une expertise en biologie cellulaire, ingénierie, imagerie cellulaire et tissulaire de la cornée humaine au cours de sa conservation ex vivo. Les travaux de BiiGC, focalisés dans cette « niche » de recherche « orpheline », ont ouvert la voie, via de nombreuses publications, à la création de méthodes ou d'outils innovants de contrôle de qualité/sécurité des greffons adoptés désormais par la plupart des grandes banques de cornées européennes.</p> <p>BiiGC a mis au point un bioréacteur (brevet en cours) qui reconstitue un environnement proche de la physiologie de la chambre antérieure de l'œil (pression et circulation) pour conserver la cornée humaine à long terme, tout en préservant sa transparence. Il a été conçu pour intégrer les contrôles déjà existant et d'inventer ceux de demain, permettant ainsi de développer un véritable « banc de contrôle » des cornées.</p> <p>Le présent projet comporte 2 partie connexes, la partie 1 s'appliquant au greffons, et la partie 2 plus généralement aux cornées.</p>
Objectifs principaux du projet
<p>Partie 1 : Les missions et les métiers des banques de cornées mondiales sont en mutation (déjà opérée aux USA), en cours en Europe et bientôt en France. Il s'agit (1) de réaliser la prédécoupe (au microkératome au laser femtoseconde) et de la validation des greffons endothéliaux avant cession; (2) de s'adapter aux futurs donneurs de cornées qui sont aussi en train de changer : beaucoup d'entre eux, presbytes ou myopes, auront été opérés de la cornée.</p> <p>La partie 1 du projet s'intitule : Adaptation des contrôles qualité/sécurité aux nouveaux métiers des banques et aux futurs donneurs de cornées</p> <p>Partie 2 : Les dispositifs médicaux (DM) implantables dans la cornée pour corriger la presbytie envahissent le marché, avec, à l'opposé de la « niche » de la greffe de cornée, des profits industriels majeurs vu le milliard de sujets presbytes... L'expérience vécue avec d'autres DM (rétrocornéens à appui angulaires pour la cataracte d'autrefois ou la correction de la myopie forte plus récemment...) doit inciter à des précautions maximales avant l'implantation de ces DM intra-cornéens chez l'humain. Ces nouveaux DM, parfois créés autour de startup, varient dans leur biomatériau ou leur principe optique mais ont en commun une implantation en plein centre du stroma cornéen, fait d'une architecture particulièrement subtile de lamelles de fibres de collagène parallèles, garantes de sa transparence. Or si les outils d'évaluation de la biocompatibilité de ces DM existent de longue date, force est de constater que ceux nécessaires pour les tester ex vivo dans des cornées vivantes restent à inventer. L'analyse de littérature est très décevante. L'expérimentation animale se heurte à la difficulté de trouver de bons modèles (l'endothélium, garant de la déturgescence du stroma entre les lamelles et fibres de collagène et directement de sa transparence, s'auto-régénère dans de</p>

nombreuses espèces contrairement à l'homme) et/ou à des problèmes éthiques (la presbytie n'est pas une pathologie mais un simple trouble physiologique de l'accommodation). Au total, nous pensons qu'une plateforme d'investigation sur cornées humaines comme celle que nous développerons en partie 1, véritable « banc d'essai » non seulement biologique (cellulaire et tissulaire) mais aussi fonctionnel pourrait trouver sa place dans l'arsenal préclinique d'évaluation des ces nouveaux DM. La partie 2 du projet s'intitule: Banc d'essai pour le contrôle qualité/sécurité préclinique des DM Intra-Cornéens pour la correction de la presbytie

Principales étapes du projet

Partie 1

- Tâche 1 : Optimisation du contrôle endothélial
- Tâche 2 : Mise en place du contrôle de transparence (détection des opacités diffuses et localisées)
- Tâche 3 : Mise en place du contrôle de détection des chirurgies réfractives cornéennes
- Tâche 4 : Mise en place de la mesure d'épaisseur cornéenne en vue des découpes par les banques

Partie 2

- Tâche 1 : Evaluation de l'interaction du DM sur la cornée
- Tâche 2 : Evaluation de l'interaction de la cornée sur le DM
- Les tâches de la partie 2 bénéficient directement des outils développés et optimisés dans la partie 1

Impact(s) potentiel(s) des résultats

Résultats attendus partie 1 : anticiper la mutation des banques et des donneurs en optimisant les outils de contrôle qualité existant et en inventant de nouveaux.

Résultats attendus partie 2 : apporter un niveau de preuve biofonctionnelle supplémentaire à ces DM, facilitant leur sélection et le passage à l'essai clinique indispensable au marquage CE, pour les plus innovants d'entre eux.

Financement ANSM

695 000 euros

Résultats prévus pour

Fin 2015

Titre du projet
La Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) pour le contrôle qualité des médicaments
Coordinateur du projet
Myriam MALET-MARTINO Groupe de RMN Biomédicale Laboratoire SPCMIB (UMR CNRS 5068) Université Paul Sabatier 118, route de Narbonne 31062 Toulouse cedex 9
Responsables scientifiques partenaires (si projet collaboratif)
N/A
Contexte du projet
<p>La France a l'un des systèmes de distribution des médicaments parmi les plus sûrs du monde. Même s'il n'a pas été rapporté de cas de médicaments contrefaits dans le circuit officiel de vente, notre pays n'échappe pas à la pénétration de faux médicaments par le biais d'achats faits par les patients sur Internet. En effet, de nombreuses Web « pharmacies » qui ne sont soumises à aucun contrôle des autorités de santé existent dans le cyberspace. L'Organisation Mondiale de la Santé estime que plus de 50% des médicaments achetés sur des sites Internet seraient des contrefaçons. Sont également achetés de cette façon-là de nombreux phytomédicaments déclarés comme 100% naturels mais qui sont adultérés par des molécules synthétiques dans le but d'augmenter leurs effets. Dans un cas comme dans l'autre, le patient est délibérément trompé et il s'expose sans le savoir à des conséquences qui peuvent être graves pour sa santé.</p> <p>Dans le cadre de ce projet, des médicaments conventionnels et des phytomédicaments achetés sur Internet seront analysés et comparés aux médicaments authentiques lorsque cela sera possible. Afin de contrôler la qualité de ces produits, il est nécessaire de disposer d'un panel de méthodes analytiques complémentaires.</p>
Objectifs principaux du projet
<p>L'objectif de ce projet est de proposer une méthode de contrôle qualité des médicaments centrée autour de la RMN et, en particulier, de la RMN DOSY (Diffusion Ordered SpectroscopY). Notre laboratoire a déjà démontré la faisabilité de cette approche sur les médicaments couramment contrefaits et pour l'analyse de phytomédicaments annoncés frauduleusement comme "naturels". Dans le cadre de ce projet, nous analyserons d'autres types de médicaments qui peuvent être la cible des contrefacteurs comme les pilules abortives, les pilules contraceptives de 4^{ème} génération, et les médicaments normalement utilisés pour traiter l'hypothyroïdie. En ce qui concerne les phytomédicaments, nous nous intéresserons aux formulations amaigrissantes et à celles destinées à améliorer les performances sexuelles. L'étude RMN sera complétée par des analyses en spectroscopie infrarouge (proche infrarouge et imagerie) ainsi qu'en spectrométrie de masse haute résolution. L'objectif final est d'arriver à déterminer rapidement la qualité d'un produit suspect par la mise en oeuvre d'une plateforme analytique à haut débit principalement axée sur la RMN.</p>
Principales étapes du projet
<p>Dans le cadre de ce projet, nous constituerons des banques de données spectrales des formulations princeps des médicaments conventionnels ciblés et des adultérants potentiels de phytomédicaments. Nous analyserons ensuite des formulations achetées sur Internet. Ceci nous permettra d'en évaluer la</p>

<p>qualité, d'identifier les contrefaçons et les adultérations et de déterminer la structure des composés impliqués.</p>
<p>Impact(s) potentiel(s) des résultats</p>
<p>Les conséquences des « faux » médicaments sur la santé publique sont potentiellement graves. Le principal impact de cette étude sera la mise en évidence rapide des contrefaçons et des adultérations dangereuses pour le patient par une analyse approfondie grâce à la mise en place d'une plateforme analytique indépendante, principalement centrée sur une méthode d'analyse structurale puissante, la RMN, orthogonale aux méthodes plus conventionnellement utilisées.</p>
<p>Financement ANSM</p>
<p>422 240 euros</p>
<p>Résultats prévus pour</p>
<p>Fin 2015</p>

Titre du projet
Mise en place de modèles de peaux lésées et évaluation de la pénétration cutanée de xénobiotiques
Coordinateur du projet
Gilberte MARTI-MESTRE Université de Montpellier 1 UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques 15 avenue C. Flahault - BP 14491 34093 Montpellier cedex 5
Responsables scientifiques partenaires (si projet collaboratif)
Michel LARROQUE Université de Montpellier I Faculté de Pharmacie Laboratoire de Chimie Analytique Jeanne RAMOS Université Montpellier I Service d'Anatomie Pathologique CHU Gui de Chauliac
Contexte du projet
<p>Depuis les années 1990, les études sur l'absorption percutanée in vitro des xénobiotiques ont soulevé un intérêt grandissant dans les domaines pharmaceutiques et cosmétiques. Dans le premier cas, afin de déterminer la biodisponibilité/bioéquivalence des traitements médicamenteux par la voie topique et la quantification du principe actif dans les différents compartiments cutanés et/ou la mise à disposition systémique. Pour les cosmétiques, l'objectif est différent et va dans le sens de l'évaluation du risque systémique des composés absorbés par la peau afin de permettre aux différentes Agences en charge de la Santé de fixer des normes de sécurité.</p> <p>Pour obtenir, à des fins réglementaires, des taux de pénétration internationalement acceptés, de nombreuses études in vitro ont été réalisées sur la standardisation et la validation des expériences. Les lignes directrices, sur les études de pénétration percutanée in vitro, ont été présentées et actualisées par diverses organisations (OECD, 2004, 2010; SCCS, 2010). Bien que les scientifiques aient mis au point des méthodes pour étudier le passage des principes actifs et des ingrédients cosmétiques, celles-ci sont toujours considérées sur peaux saines, de fait un nombre très limité d'études a été mené pour quantifier l'absorption par la peau lésée que ce soit in vitro et/ou in vivo.</p> <p>Dans la plupart des études, l'absorption percutanée des xénobiotiques est donc limitée à l'étude de la diffusion à travers la couche cornée de la peau saine. Cependant, la barrière épidermique peut ne pas être intacte notamment dans les cas où la peau est pathologique ou endommagée. Les lésions cutanées peuvent être produites par des dommages mécaniques (épilation, rasage..), elles peuvent faire suite à des coups de soleil ou encore faire partie intrinsèque de maladies cutanées comme les psoriasis, eczéma, éruptions cutanées ou lors de dermatites. Ces pathologies sont à prendre en considération car à titre d'exemple la dermatite atopique au niveau mondial affecte 15-30% des enfants et 2 à 10 % des adultes, le psoriasis atteint environ 2% de la population adulte. Ces populations utilisent en dehors des traitements médicamenteux des émoullissants souvent en grande quantité, durant et entre les crises aiguës, mais aussi des produits d'hygiène (savons, shampooings, produits pour la douche...) ou des formulations photoprotectrices. Dans le cas des cosmétiques environ 6 produits différents sont utilisés chaque jour par la population française et ce durant toute la vie. La sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé doit prendre en compte cette problématique et une évaluation adaptée des dangers potentiels est nécessaire. Tous ces dommages à la peau peuvent augmenter l'absorption percutanée de produits chimiques (principes actifs,</p>

<p>excipients ou ingrédients cosmétiques) appliqués volontairement sur les populations touchées par ces lésions. Sans oublier que d'autres produits comme les composés phytosanitaires ou les produits chimiques peuvent involontairement se retrouver sur les professionnels de différents domaines. D'autre part, un nouveau risque concerne les ingrédients évalués comme perturbateurs endocriniens, dans ce cas les risques ne sont pas considérés ou identifiés lorsque ces produits sont inclus dans les formulations puis appliqués sur les peaux lésées. Les données dans ces cas sont particulièrement déficientes et il est urgent pour de nombreux ingrédients d'évaluer complètement le risque humain réel que la peau soit saine ou lésée.</p>
<p>Objectifs principaux du projet</p>
<p>Le premier défi pour le projet ThroughSKIN sera d'obtenir des modèles reproductibles de peaux endommagées afin de mimer les conditions potentielles d'exposition lorsque les composés sont appliqués sur des peaux lésées. Les études seront menées in vitro et différents types de dommages cutanés seront étudiés (mécaniques, chimiques, physiques ..). Deux types de membranes seront utilisés, en premier la peau de porc dont la similitude physiologique et la disponibilité en fait un bon substitut de la peau humaine et reconnu comme tel. La peau humaine fraîche sera utilisée ensuite dans les parties finales du projet en raison de la difficulté d'approvisionnement.</p> <p>La seconde partie du projet ThroughSKIN se focalisera à modéliser la pénétration percutanée de plusieurs xénobiotiques de logP différents et de natures différentes (molécules chimiques et nanoparticules de TiO₂) sur la peau saine et lésée par des méthodes quantitatives et qualitatives. Il sera essentiel de déterminer les variations de quantités de composés qui pourraient être retrouvés dans les différents compartiments cutanés et notamment dans couches profondes de la peau mais aussi celles qui potentiellement vont atteindre la voie systémique quand les formulations cosmétiques ou pharmaceutiques sont appliquées sur peaux lésées.</p>
<p>Principales étapes du projet</p>
<p>Le programme de recherche est divisé en 4 tâches expérimentales correspondant aux différentes parties du travail. La première tâche devra explorer et valider les différents types de dommages cutanés. L'examen des résultats obtenus devrait permettre d'établir le ou les types de dommages suffisamment reproductibles pour être utilisés pour les études de l'absorption cutanée. La validation s'effectuera par les mesures de perte insensible en eau et par l'évaluation qualitative par microscopie en fluorescence de la diffusion dans les différents compartiments cutanés.</p> <p>Les objectifs scientifiques des trois tâches suivantes sont communs et correspondent tout d'abord à valider avec une modèle test la pertinence des modèles de peaux lésées. A la suite de ces travaux, des molécules lipophiles du domaine cosmétique et/ou pharmaceutique seront également étudiées afin de mesurer l'impact de la lipophilie des xénobiotiques sur le pénétration dans les conditions de peau lésée. Les paramètres pharmacocinétiques obtenus sur peaux saines et sur peaux lésées seront comparés statistiquement afin de mesurer l'influence des lésions sur le passage transdermique. En dernier lieu, le TiO₂ sous la forme de nanoparticules sera évalué. Les études seront dans réalisées in vitro sur peau de porc et sur peau humaine.</p>
<p>Impact(s) potentiel(s) des résultats</p>
<p>Les résultats du projet ThroughSKIN devraient dans un premier temps mettre à disposition de la communauté scientifique un ou plusieurs modèles de peaux lésées reproductibles. La sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé nécessite des méthodologies qui vont permettre d'assurer, l'évaluation des dangers potentiels encourus par les populations notamment celles dont la peau peut être lésée par des pathologies cutanées ou par des raisons mécaniques, et les résultats obtenus devraient être un outil pour l'évaluation des produits cosmétiques et/ou médicaments topiques. Les comparaisons obtenues avec les différentes membranes seront analysées statistiquement afin de vérifier si une modélisation en fonction du type d'ingrédient entre les deux types de membranes peaux lésées peaux saines est possible.</p> <p>Dans un deuxième temps de pouvoir aider l'ANSM et les autres Autorités en charge de la santé humaine à définir les doses d'exposition systémique (SED) des xénobiotiques appliqués sur la peau</p>

lésée, afin d'estimer les Marges de Sécurité (MS) et d'évaluer le risque potentiel associé au scénario de la peau endommagée, cas relativement fréquent dans la population.
Financement ANSM
274 816 euros
Résultats prévus pour
Début 2016

Titre du projet
Rôle inflammatoire des produits plaquettaires en transfusion
Coordinateur du projet
Fabrice COGNASSE Etablissement Français du Sang Auvergne-Loire 25 Bvd Pasteur 42100 Saint Etienne
Responsables scientifiques partenaires (si projet collaboratif)
N/A
Contexte du projet
<p>Au cours ou suite d'une transfusion sanguine, il peut survenir chez le receveur un effet indésirable (EIR). Les EIR présentent des manifestations cliniques variées, la plupart bénignes (réactions fébriles non hémolytiques – RFNH ou allergies), mais aussi, plus rarement, beaucoup plus graves : c'est le cas des œdèmes pulmonaires lésionnels aigus post-transfusionnels ou Transfusion Related Acute Lung Injury – TRALI. Les EIR peuvent avoir des causes immunologiques ou non-immunologiques, c'est-à-dire indépendantes de la relation antigène-anticorps. Ainsi, l'accumulation de cytokines et chimiokines dans le PSL au cours de sa conservation serait susceptible de déclencher une réaction chez le receveur.</p> <p>Concernant les EIR d'imputabilité possible ou forte en 2009, on constate que l'implication des PSL de type CPA et MCP n'est pas négligeable. Or, les plaquettes sanguines, classiquement décrites dans les mécanismes de l'hémostase, jouent également un rôle dans l'inflammation et dans diverses étapes de l'immunité innée notamment en libérant de nombreuses molécules immunomodulatrices. Ainsi, les plaquettes relarguent une variété importante de cytokines, de chimiokines et de molécules associées qui se comportent comme des ligands pour des récepteurs des cellules endothéliales et la plupart des sous-populations leucocytaires.</p>
Objectifs principaux du projet
<p>Par conséquent, nous nous intéresserons dans ce projet à la composante inflammatoire et non immunologique des CPA et MCP et leur implication dans les EIR, en nous focalisant particulièrement sur les RFNH, les allergies et les TRALI. Nous avons pour objectif de mettre en place une méthodologie d'analyse didactique et innovante des produits plaquettaires ayant entraîné un EIR. L'EFS Auvergne-Loire se positionne comme un établissement pilote concernant la mise en place de ce projet qui a vocation à avoir par la suite une dimension nationale.</p>
Principales étapes du projet
<p>Nous évaluerons leur capacité à activer des cellules endothéliales vasculaires et des neutrophiles humains au travers de l'expression de marqueurs d'activation et de la production de facteurs inflammatoires solubles. Nous mesurerons également l'étanchéité de la barrière vasculaire par mesure de sa résistance transépithéliale et la capacité transmigatoire des neutrophiles au travers de l'endothélium vasculaire. Dans le cas de produits ayant causé un TRALI (obtenu en lien avec l'ensemble du réseau EFS), l'interaction des neutrophiles ayant transmigré et de l'épithélium pulmonaire sera analysée par microscopie confocale et l'altération de l'intégrité de l'épithélium pulmonaire par les neutrophiles sera évaluée par mesure de la résistance transépithéliale.</p>
Impact(s) potentiel(s) des résultats

Cette approche fonctionnelle viendra compléter l'analyse qualitative et quantitative des molécules immunomodulatrices présentes dans les produits à l'origine de EIR qui est actuellement menée dans notre groupe en collaboration avec l'EFS BFC. Ce projet permettra de préciser les mécanismes par lesquels ces produits conduisent à un EIR et d'identifier le/les molécules immunomodulatrices plaquettaires mises en jeu.

Financement ANSM

400 000 euros

Résultats prévus pour

Fin 2015

AXE 4

Balance bénéfique/risque dans des populations spécifiques

Titre du projet
Consommation de benzodiazépines et apparentés et risque de mortalité dans la cohorte E3N avant et après 65 ans
Coordinateur du projet
Sylvie MESRINE Inserm CESP U1018, Equipe Nutrition, Hormones et santé des femmes Institut Gustave Roussy 114 rue Edouard Vaillant 94805 Villejuif Cedex
Responsables scientifiques partenaires (si projet collaboratif)
N/A
Contexte du projet
<p>Les benzodiazépines et apparentées constituent une classe de médicaments largement utilisée dans le traitement de l'anxiété et des troubles du sommeil. En 2010, 20 % des Français ont consommé au moins une fois une benzodiazépine ou apparentée, associée à d'autres benzodiazépines pour 21% d'entre eux. Des doutes se font pourtant jour à propos des effets délétères de ces traitements, en particulier chez les sujets âgés, du fait de leurs particularités pharmacodynamiques, de la fréquence des comorbidités et des polymédications.</p> <p>Une trentaine d'études épidémiologiques se sont intéressées au lien entre la consommation de benzodiazépines et la mortalité. La majorité conclut à une augmentation significative de celle-ci, avec des estimations de surcroît de risque divergentes (de 20% à 300%), et des problèmes méthodologiques importants. La grande variabilité dans la façon de mesurer l'exposition rend difficile l'interprétation des résultats concernant la durée ou l'ancienneté de l'utilisation des benzodiazépines. L'éventuel rôle aggravant de caractéristiques personnelles comme l'âge, l'existence de comorbidités ou la prise concomitante d'autres médicaments est également difficile à déterminer. De plus, la plupart des études ne tiennent pas compte de facteurs de confusion potentiels tels que l'existence de troubles du sommeil et d'anxiété, pourtant associés à une mortalité accrue dans plusieurs études.</p> <p>Ces problèmes méthodologiques rendent la réalité du lien décrit entre l'utilisation de benzodiazépines et une mortalité accrue difficile à affirmer. Etant donné l'impact en termes de santé publique d'une augmentation même modeste du risque de mortalité associée à la prise de médicaments aussi largement prescrits, des études complémentaires sont indispensables.</p>
Objectifs principaux du projet
<p>Nous étudierons la relation entre l'utilisation de benzodiazépines et apparentées et la mortalité par cancer, par maladies cardiovasculaires et par autres causes, en utilisant les données d'E3N, une large cohorte prospective française. Cette étude débutée en 1990 a inclus 98 995 femmes nées entre 1925 et 1950, adhérentes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale. Nous utiliserons les informations détaillées et régulièrement mises à jour sur la consommation de benzodiazépines et apparentées, les causes de décès et de nombreux facteurs potentiellement confondants, pour explorer ce lien en fonction des caractéristiques personnelles des femmes, dont l'âge, et de certaines caractéristiques d'utilisation des benzodiazépines (ancienneté de l'utilisation ou le type de molécules utilisées).</p>

Principales étapes du projet
<ul style="list-style-type: none"> • préparation de la base de données pour les analyses • analyses statistiques • interprétation et discussion des résultats • rédaction d'articles scientifiques
Impact(s) potentiel(s) des résultats
<p>Nous espérons pouvoir affiner l'évaluation de la balance bénéfiques/risques des benzodiazépines et apparentés, préciser le rôle de facteurs confondants dans le lien apparent entre l'utilisation de ces médicaments et la mortalité, définir d'éventuels sous-groupes de femmes particulièrement à risque, et vérifier si l'utilisation brève de benzodiazépines est associée à une mortalité augmentée.</p>
Financement ANSM
149 072 euros
Résultats prévus pour
Fin 2014

AXE 5

Comportement et exposition des populations françaises aux produits de santé

Titre du projet
Anaphylaxie aux curares et exposition à la Pholcodine- Etude cas-témoin
Coordinateur du projet
Pr. Pierre GILLET Laboratoire de Pharmacologie Clinique, CHU de Nancy 29 av Mal de Lattre de Tassigny, 54035 NANCY cedex
Responsables scientifiques partenaires (si projet collaboratif)
<p>Coordinateur scientifique Paul-Michel MERTES Département d'Anesthésie Réanimation, CHU Nancy, 29 av Mal de Lattre de Tassigny, 54035 Nancy cedex</p> <p>Coordinateur technique Dr Nadine PETITPAIN Centre Régional de Pharmacovigilance de Lorraine CHU de Nancy, 29 av Mal de Lattre de Tassigny, 54035 NANCY cedex</p> <p>38 équipes réparties sur le territoire français composées d'allergologue(s), d'anesthésiste(s), de pharmaciens et en relation avec leur Centre Régional de Pharmacovigilance.</p>
Contexte du projet
<p>La survenue de réactions anaphylactiques peranesthésiques (RAP) est majoritairement due aux curares et correspond le plus souvent à un mécanisme allergique IgE dépendant. Aucune exposition antérieure à un curare n'est retrouvée dans 15 à 75% des cas. D'autres substances possédant un groupement ammonium substitué sont suspectées d'induire une sensibilisation croisée. En 2005, l'équipe scandinave de Florvaag et Johansson a proposé la pholcodine comme facteur de sensibilisation et a renforcé cette hypothèse jusqu'en 2011. Ces auteurs ont mis en évidence une diminution des cas de chocs peranesthésiques aux curares après retrait de la pholcodine intervenue en 1989 en Suède et en 2007 en Norvège.</p> <p>Une synthèse des données de l'équipe scandinave et un état des lieux de la notification des chocs peranesthésiques liés aux curares en France ont été présentés en mars 2011 à la Commission Nationale de Pharmacovigilance puis à la Commission d'AMM. Depuis avril 2011, la pholcodine et ses sels ne font plus partie des substances exonérées de réglementation des substances vénéneuses et nécessitent une prescription pour être délivrés.</p> <p>Sur le plan européen, les résultats de Florvaag et Johansson avaient été discutés à l'agence européenne du médicament (EMA) dès 2007, lors de l'arrêt de commercialisation de la pholcodine en Norvège. Le 28 janvier 2011, la France a initié une procédure d'arbitrage européen (article 31) pour la réévaluation du rapport bénéfice/risque de ce produit. Le résultat de cet arbitrage, rendu en octobre 2011, n'a pas conduit au retrait de la pholcodine, son rôle dans la survenue d'une réaction anaphylactique à un curare n'étant pas définitivement établi.</p> <p>Toutefois, l'EMA a recommandé la réalisation d'une étude visant à répondre à la question « Est-ce que les sujets qui sont exposés à la pholcodine ont un risque plus élevé de faire un choc anaphylactique peranesthésique lié aux curares ? ».</p> <p>Nous proposons un protocole d'étude cas témoin permettant de répondre à cette sollicitation avec comme hypothèse de recherche une sensibilisation à la pholcodine en relation avec une exposition dans les 6 mois précédents qui serait au moins 2 fois supérieure chez les patients « cas » par rapport aux patients « témoins ».</p> <p>La conduite de cette étude en France est justifiée par i) une exposition importante de la population générale à la pholcodine, ii) une incidence élevée des réactions allergiques aux curares, iii) l'expérience de collaboration entre le réseau de centres spécialisé dans l'exploration de ces réactions (Groupe d'Etudes</p>

des Réactions Anaphylactiques Peranesthésiques GERAP) et le réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) dans la surveillance épidémiologique de ces réactions. Cette étude a reçu le soutien de la Société Française d'Allergologie, de la Société Française d'Anesthésie-Réanimation, de l'Association des Centres Régionaux de Pharmacovigilance et de l'Ordre des Pharmaciens.

Objectifs principaux du projet

L'objectif principal de cette étude est de comparer l'exposition à la pholcodine chez des patients ayant présenté une réaction anaphylactique peranesthésique à un curare (cas) par rapport à l'exposition à la pholcodine de patients appariés anesthésiés avec injection de curare qui n'ont pas présenté de réaction anaphylactique (témoins).

L'objectif secondaire est d'étudier la concordance entre l'exposition à la pholcodine des cas et des témoins recueillie, d'une part, par un auto-questionnaire patient et, d'autre part, par un historique médicamenteux informatisé, complété le cas échéant par le dossier pharmaceutique.

Principales étapes du projet

Les équipes travaillant sur ce projet sont mises en place. Il s'agit :

- des allergologues du réseau GERAP
- d'anesthésistes répartis dans 10 centres référent et qui seront chargé de recruter les témoins.
- des praticiens des Centres Régionaux de Pharmacovigilance qui encadreront le recueil des informations avant transmission au centre coordinateur.

Les principales tâches de l'étude seront :

- la sélection et l'inclusion des cas
- la recherche de 2 témoins appariés en âge, sexe, curare injectée, date d'anesthésie (+/- 20 jours), zone géographique (région ou inter-région)
- le recueil des questionnaires
- le recueil des historiques médicamenteux par les patients auprès de leur pharmacien
- la consultation du dossier pharmaceutique du patient
- l'analyse des données

Impact(s) potentiel(s) des résultats

Si l'étude met en évidence une augmentation de l'exposition à la pholcodine chez les sujets ayant présenté une réaction anaphylactique peranesthésique par rapport aux sujets témoins, elle contribuera à la demande de retrait définitif de la pholcodine en France et en Europe.

Financement ANSM

591 016 euros

Résultats prévus pour

Mars 2015

Titre du projet
Etude de la relation entre expositions professionnelles aux cosmétiques, travail en milieu de Soins, anomalies de la reproduction et du Développement
Coordinateur du projet
Ronan GARLANTEZEC Département santé environnement travail Ecole des hautes études en santé publique Avenue du Professeur Léon-Bernard CS 74312 35043 Rennes cedex
Responsables scientifiques partenaires (si projet collaboratif)
Marie-Aline CHARLES Plateforme RE-CO-NAI, Ined-Inserm Elfe team, Inserm U1018, Inserm U953 Rémy SLAMA INSERM U823
Contexte du projet
Plusieurs études ont suggéré une relation entre les expositions professionnelles aux cosmétiques et le travail en milieu de soins et la survenue d'anomalies de la reproduction ou du développement. Toutefois d'autres études rapportaient des résultats divergents. Les principales limites concernant les études existantes sont le caractère le plus souvent rétrospectif des données analysées et l'absence d'utilisation de biomarqueurs pour définir l'exposition. Enfin, même si elle est moins fréquente, la relation entre l'exposition paternelle dans ces secteurs et la survenue d'anomalies de la reproduction et du développement n'a jamais été étudiée.
Objectifs principaux du projet
L'objectif principal de cette étude est d'étudier la relation entre les expositions professionnelles aux cosmétiques, le travail en milieu de soin et la survenue d'anomalies de la reproduction ou du développement. Pour cela, une analyse commune des données de 4 cohortes française (ELFE, EPIPAGE 2, EDEN, PELAGIE) sera réalisée en définissant l'exposition par expertise et par des dosages de métabolites urinaires d'éthers de glycol.
Principales étapes du projet
Différentes anomalies seront étudiées : délai nécessaire à concevoir (DNC), malformations congénitales, retard de croissance intra-utérin, prématurité, croissance post-natale. La première étape du projet consistera en la réalisation de la validation et du codage des malformations. La définition des expositions professionnelles maternelles et paternelles débutera par un codage des métiers et des activités des entreprises. Compte tenu de ces éléments, et du secteur de travail pour les personnes travaillant en milieu de soins (hématologie, urgence, réanimation, bloc opératoire, pédiatrie ...), des matrices emplois expositions seront construites par un hygiéniste industriel et validées par un groupe d'expert. Une probabilité d'exposition à différentes classes de produits cosmétiques et à différentes expositions dans le secteur de soin sera ainsi définie. Enfin, pour une cohorte pour laquelle des urines recueillies pendant la grossesse sont disponibles des dosages de métabolites d'éthers de glycol seront réalisés dans le cadre d'une étude cas-témoins nichée dans la cohorte concernant le risque de malformations congénitales.

<p>Les analyses statistiques seront ensuite réalisées par quatre équipes INSERM avec une expertise reconnue pour l'étude de ces anomalies : DNC (INSERM U823), malformations congénitales (INSERM U1085), retard de croissance intra-utérin et prématuré (INSERM U953) et croissance post-natale (INSERM U1018). Pour l'étude de chaque anomalie, il s'agira d'effectuer une analyse pour chaque cohorte puis une méta-analyse.</p>
<p>Impact(s) potentiel(s) des résultats</p>
<p>Les résultats de cette étude permettront d'améliorer les connaissances sur ce sujet. Ils pourraient potentiellement servir à définir des activités à risque en vue d'adopter une meilleure stratégie de prévention.</p>
<p>Financement ANSM</p>
<p>554 082 euros</p>
<p>Résultats prévus pour</p>
<p>Fin 2015</p>

Titre du projet
Evaluation probabiliste de l'exposition de la population française aux produits cosmétiques
Coordinateur du projet
Alain-Claude ROUDOT Laboratoire d'Evaluation du Risque Chimique pour le Consommateur Université de Bretagne Occidentale 6 avenue Victor Le Gorgeu 29238 Brest Cedex 3
Responsables scientifiques partenaires (si projet collaboratif)
N/A
Contexte du projet
<p>L'article 2 de la directive 76/768/EEC stipule qu'un produit cosmétique ne doit pas nuire à la santé humaine, lorsqu'il est utilisé dans des conditions normales ou raisonnablement prévisibles d'utilisation. Or il est à noter que contrairement au domaine alimentaire par exemple, il n'existe à l'heure actuelle aucune donnée relative à l'exposition aux produits cosmétiques, spécifique à la population française. En effet, dans le contexte européen, l'évaluation du risque est actuellement basée sur les données d'utilisation fournies par le SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety). Ces données présentent deux limites majeures : i) elles proviennent essentiellement d'une base de données privée établie avec des industriels et ii) elles ne sont pas spécifiques à la population française. Or, il convient de noter qu'à défaut de données nationales, ces données constituent également le socle de travail pour rendre un avis d'évaluation dans un cadre national, sans tenir compte de la spécificité et du comportement de la population française par exemple. Cependant, en matière d'exposition, il ne peut être fait abstraction des variabilités individuelles et géographiques. En effet, une étude préliminaire menée par l'ANSM a d'ores et déjà fait état d'une différence d'exposition entre un sous groupe de la population française et les données issues du SCCS. A ce titre, les données européennes fournies par le SCCS ont mis en évidence un manque de représentativité quant à leur utilisation pour évaluer l'exposition de la population française.</p> <p>Il est donc urgent d'appliquer aux produits cosmétiques les procédures d'évaluation de l'exposition modernes dans des conditions statistiques permettant de garantir la qualité des résultats.</p>
Objectifs principaux du projet
<p>A l'aune des manquements susmentionnés concernant les données d'exposition existantes et de l'importance de ces données dans l'évaluation du risque pour la population française et des prises de décisions sanitaires, l'obtention de données d'exposition pertinentes apparaît incontournable. L'objectif de cette étude est donc de générer des données d'exposition aux produits cosmétiques, qualitatives et quantitatives, dans une optique d'exhaustivité. Ces données devront être à la fois robustes statistiquement, représentatives de la population française mais également indépendantes de l'industrie.</p> <p>A ce titre, cette étude conduira à une évaluation globale à quelques composés chimiques présents dans ces produits. Ceci permettra de déterminer les éventuelles populations vulnérables et de proposer d'éventuelles mesures sanitaires en cas de risques avérés.</p>
Principales étapes du projet
L'exposition aux produits cosmétiques est estimée en combinant les quantités appliquées de produits cosmétiques aux fréquences d'usage, et ce, pour chaque catégorie de produit cosmétique. Ainsi, la

<p>première étape de l'évaluation est le recueil des données d'utilisation :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pour ce faire, il convient en premier lieu de définir précisément la stratégie d'échantillonnage. Il est nécessaire de construire un échantillon à la fois suffisant en nombre et représentatif de la population cible, à savoir la population française générale. Au sein de l'échantillon, différents sous groupes seront distingués (notamment hommes, femmes, femmes enceintes et enfants par catégories d'âge), de façon à être en mesure d'établir différents scénarii d'exposition, et ainsi retenir le scénario le plus réaliste en fonction des questions posées. De surcroît, eu égard à l'intérêt particulier qu'ils présentent dans l'évaluation du risque aux produits cosmétiques, certains sous-groupes tels que les femmes enceintes, feront l'objet d'une sur-représentation dans l'échantillonnage. • Suite à cela, il est alors possible d'entreprendre le recueil des données d'utilisation aux produits cosmétiques. Pour ce faire, seront identifiés les types de produits utilisés, les quantités utilisées, les fréquences d'application, les zones d'application, les périodes d'application (période estivales, grossesse, allaitement...) ainsi que le lieu d'utilisation (au domicile ou dans des salons de coiffure ou d'esthétique). Cette investigation sera menée par le biais d'interrogatoire. Les quantités utilisées seront vérifiées par mesure directe sur un échantillonnage spécifique et par mesure dans les salons spécialisés. En cas d'impossibilité de déclaration directe (cas des produits destinés aux yeux ou aux cheveux tels les eyeliners, la laque, etc.) des tests seront réalisés en laboratoire. <p>A la suite de cette première étape, il sera alors possible d'évaluer l'exposition des consommateurs aux produits cosmétiques. Il s'agira donc de combiner les quantités de produits cosmétiques appliqués par la fréquence d'utilisation. Cette étape sera réalisée selon l'approche probabiliste. Celle-ci consiste à considérer toutes les valeurs d'utilisation (fréquence et quantités) obtenues pour l'ensemble de la population, par le biais de la construction d'une distribution d'utilisation. Enfin des simulations d'évaluation de l'exposition à quelques substances d'intérêt seront effectuées.</p>
Impact(s) potentiel(s) des résultats
<ul style="list-style-type: none"> • Connaissance fine de la consommation et de l'exposition aux produits cosmétiques permettant de produire des évaluations du risque motivées, fondées sur des données « réalistes » ; • Détermination d'éventuelles populations à risque ; • Connaissance de l'exposition à quelques substances d'intérêt, via les produits cosmétiques ; • Constitution d'une base de données nationale qui pourra faire office de référentiel, disponible pour l'ensemble des instances nationales.
Financement ANSM
859 330 euros
Résultats prévus pour
Fin 2015