

Unité de Recherche de Pharmacoépidémiologie : évaluation de l'exposition et du risque médicamenteux.

Responsable : Docteur Maryse Lapeyre-Mestre

Numéro de dossier : 2003 1221

Peu de données s'avèrent disponibles sur l'exposition médicamenteuse et sur les effets à court, moyen et long terme de cette exposition. Une meilleure connaissance de ces effets nécessite la mise en place d'études de cohortes spécifiques ou bien de bases de données médicales sur l'exposition au médicament. La généralisation de la codification des actes et des prescriptions médicales en pratique ambulatoire et hospitalière devrait conduire à la constitution de bases de données prospectives. Ces outils permettront **d'analyser les pratiques de prescription et de consommation médicamenteuses** en fonction des indications ou des groupes de patients concernés, de **vérifier la transférabilité** des essais cliniques dans l'utilisation des médicaments en conditions réelles et **d'estimer l'incidence et les facteurs associés** à l'apparition d'effets indésirables. Ainsi les projets scientifiques de notre équipe pour les années futures s'articulent autour de ces principaux objectifs et s'orientent essentiellement 1) sur des méthodes d'évaluation de la iatrogénie, 2) sur les modes d'utilisation des substances psychoactives et 3) sur les conséquences de l'utilisation de médicaments pendant la grossesse.

1. EVALUATION DU RISQUE MEDICAMENTEUX

Dans cet axe de recherche, nous souhaitons développer et valider la méthode cas/non-cas à partir du système de notification spontanée en pharmacovigilance et proposer une méthode standardisée, reproductible et validée d'évaluation de l'évitabilité des effets indésirables médicamenteux. Par ailleurs, notre savoir-faire en pharmacovigilance nous a permis d'explorer la prise en compte des effets indésirables médicamenteux notifiés par les patients dans le cadre des infections virales dues au VIH ou aux virus de l'hépatite, et de débiter un projet européen d'identification des facteurs génétiques de survenue des effets indésirables.

1.1. Développement de la méthode cas/non-cas

La méthode cas/non-cas représente un mode d'analyse d'une base de données de pharmacovigilance permettant, par comparaison interne, de rechercher une éventuelle association (quantifiée par le calcul d'un rapport de cotes) entre la prise d'un médicament et la survenue d'un événement. Cette méthode a déjà été utilisée dans les registres de malformations congénitales ou bien dans la banque de données de pharmacovigilance de l'OMS. Cette méthode ne saurait se substituer aux études pharmacoépidémiologiques, mais peut permettre de générer des hypothèses ou de vérifier les signaux issus de l'analyse de la notification spontanée. L'utilisation des bases de données de pharmacovigilance permet d'obtenir une première réponse rapide à certaines questions posées sur les effets indésirables des médicaments. Elle constitue une première étape avant la mise en place d'études pharmacoépidémiologiques plus robustes sur le plan méthodologique.

Notre objectif est de valider cette méthode pour confirmer éventuellement un signal, et pour identifier les facteurs associés potentiels à explorer dans une étude ad-hoc ultérieure. Nous avons ainsi choisi de valider cette approche par l'analyse du risque gastro-intestinal des AINS, grâce à la validation externe possible en comparant les médicaments et leur niveau de risque individuel à celui observé dans de nombreuses études de cohortes ou cas témoins sur le sujet. A partir de cette validation, nous explorerons le signal issu de la notification spontanée

(nombreux effets indésirables digestifs graves déclarés sous coxibs aux structures de pharmacovigilance).

1.2. Développement et validation d'une échelle d'évaluation de l'évitabilité des effets indésirables médicamenteux

De nombreuses publications ont souligné les conséquences délétères des effets indésirables médicamenteux, que ce soit en terme de morbidité et mortalité, d'hospitalisation ou encore de coûts médicaux. Des études Françaises récentes ont montré qu'un certain nombre d'effets indésirables médicamenteux étaient "évitables". La prise en compte de l'évitabilité peut conduire à une meilleure adaptation de l'information et de la formation sur la qualité de la prescription médicamenteuse, afin d'améliorer la qualité des soins des patients pris en charge. Ainsi, les Autorités de Santé orientent désormais leur action sur la prévention de la iatrogénie et un concept émergeant en Pharmacovigilance apparaît nettement : "l'évitabilité".

L'étude de l'évitabilité identifie, dénombre et décrit les effets indésirables pouvant être prévenus et cherche à proposer des actions préventives pour diminuer le risque médicamenteux. Cette notion reste encore relativement récente, peu envisagée en France, alors que des études principalement anglo-saxonnes rapportent que 60% en moyenne des hospitalisations pour effets indésirables médicamenteux seraient évitables. Cependant cette moyenne cache la grande variabilité des résultats dans des contextes comparables en raison de l'hétérogénéité et du manque de reproductibilité des méthodes utilisées pour estimer cette part évitable.

Une première échelle française a été proposée par un groupe de pharmacologues (Imbs et al 1998). Nous avons appliqué cette échelle aux résultats obtenus lors d'une étude exhaustive de pharmacovigilance dans un service d'urgences. Cependant, l'utilisation de cette grille par deux observateurs différents a montré une concordance peu élevée. Par ailleurs, en comparant les résultats issus de l'utilisation de la grille à ceux issus d'une évaluation subjective (sans la grille), il est apparu que la grille surestimait le caractère non évitable des effets indésirables par rapport aux évaluations subjectives. Enfin, certains items utilisés manquaient de pertinence et de précision. Ainsi, cette étude de faisabilité a mis en évidence les limites d'utilisation de l'échelle initiale, celle-ci ne pouvant être utilisée telle quelle. Nous en avons conclu que des améliorations étaient nécessaires pour une utilisation systématique en tant qu'outil courant de pharmacovigilance.

Nous avons ainsi déposé un projet de recherche auprès de l'AFSSaPS dans le cadre de l'appel d'offres 2003 de pharmacologie clinique. L'objectif de ce projet correspond à la validation complète de la grille, étape par étape, sur un échantillon large de cas enregistrés dans la Banque Nationale de Pharmacovigilance afin de disposer d'un *outil validé* pour évaluer la proportion d'effets évitables.

De plus, cet outil permettra de disposer d'une mesure basale pour ensuite évaluer l'impact des recommandations ou rechercher les causes d'échec d'une prévention existante. Il représentera également un outil standardisé, validé qui aurait sa place dans de grandes enquêtes nationales de « iatrogénie ».

Dans un premier temps, nous réaliserons les premières étapes de validation à partir des observations d'effets indésirables hémorragiques sous AVK enregistrées dans l'étude française multicentrique de la iatrogénèse dans les hôpitaux publics français réalisée en 1998. Dans une seconde étape, l'échelle sera appliquée à un échantillon d'observations enregistrées dans le système français de pharmacovigilance.

1.3. Analyse des effets indésirables médicamenteux des antirétroviraux.

Depuis 1999, les autorités sanitaires (AFSSAPS) ont encouragé la mise en place d'actions prospectives et de collaborations entre les structures de pharmacovigilance et celles prenant en charge les patients VIH, en particulier les CISIH (Centres d'Informations sur l'Immunodéficience Humaine). Nous avons développé cette approche au travers de 2 projets de recherche centrés sur les effets des traitements antirétroviraux. Par ailleurs, nous analyserons les caractéristiques des effets indésirables déclarés par les patients, à partir de la cohorte THEMIS, cohorte de patients séropositifs suivis pendant 3 ans, mise en œuvre par l'association AIDES. Nous détermineront les profils associés aux effets indésirables les plus fréquemment cités par les patients ainsi que ceux dont les impacts ressentis sont les plus importants. Cette analyse devrait nous mener à établir une carte d'identité des facteurs associés aux effets indésirables les plus fréquents et les plus pénibles, susceptibles d'altérer l'observance thérapeutique.

Influence de la co-infection virale C ou B sur la prise en charge de l'infection à VIH

Les données scientifiques concernant l'influence des hépatites virales C et B sur la prise en charge de l'infection à VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine) chez des patients co-infectés VIH/VHC (Virus de l'Hépatite C) ou VIH/VHB (Virus de l'Hépatite B) restent encore incomplètes. Si il est désormais avéré que l'infection à VIH aggrave les hépatites C et B, les études décrivant l'influence de l'hépatite C sur l'infection à VIH sont controversées et celles décrivant l'influence de l'hépatite B sur l'infection à VIH sont peu nombreuses et également discutées.

Nous avons débuté un projet de recherche explorant l'influence du traitement de l'hépatite C ou B, qu'il s'agisse d'une monothérapie classique ou d'une association de traitements ou de nouveaux médicaments, sur l'évolution de l'infection à VIH et en particulier sur l'évolution de la quantité d'ARN du VIH, sur l'apparition d'effets indésirables et (plus particulièrement ceux liés à la ribavirine chez des patients traités par antiprotéases et ceux liés à l'interféron pégylé ou à l'adéfovir dipivoxil) sur l'évolution du traitement anti-VIH (modification ou arrêt).

Pour cela, nous avons mis en place une étude de cohorte de patients de la région Midi-Pyrénées co-infectés VIH-Hépatite B ou C. Ce travail constitue le sujet de Thèse d'E Guitton, (bourses de recherche « SOS hépatite », ainsi que des laboratoires Roche et Schering Plough). Cette étude a pour objectif principal la mise en évidence et la quantification du risque d'aggravation de l'infection par le VIH par les hépatites virales C ou B, qu'elles soient traitées ou non.

Nous évaluerons dans quelle mesure le traitement de l'hépatite virale influe sur l'infection à VIH en recherchant les facteurs de risque associés à l'hépatite virale et responsables d'une aggravation de l'infection VIH, d'une modification ou arrêt du traitement ; d'une majoration des effets indésirables du traitement anti-VIH en tenant compte du temps. Ceci devrait permettre d'identifier les meilleures stratégies thérapeutiques lors d'une co-infection VIH/VHC ou VIH/VHB.

Etude multicentrique comparative de l'effet de l'exposition paternelle aux anti-rétroviraux sur la qualité du conceptus

L'infection par le VIH touche de nombreux patients, jeunes, en âge de procréer. Depuis 1996, l'introduction de nouveaux médicaments actifs a eu pour conséquence un meilleur contrôle de l'infection par le VIH avec pour conséquence une amélioration du pronostic permettant à ces patients de se projeter dans l'avenir, avec le désir, dans ce contexte, de devenir parents. Si le nombre de couples sérodifférents dont l'homme est infecté par le VIH

désirant avoir un enfant, n'est pas connu précisément en France, les enquêtes réalisées au niveau des centres d'Assistance Médicale à la Procréation et de SIDA-info-service durant l'année 2000, ont fait état d'environ 350 demandes en France. Par ailleurs une étude réalisée aux USA sur un large échantillon représentatif de la population infecté par le VIH a montré que le désir d'enfant dans cette population était proche de celui de la population générale. Les couples sérodifférents dont l'homme est infecté par le VIH, ayant des rapports protégés ont recours à l'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) pour concevoir un enfant tout en minimisant le risque de contamination pour la partenaire.

L'interaction des nucléosides inhibiteurs de la reverse transcriptase avec l'ADN ainsi que le taux élevé de fausses couches (15%) chez les couples sérodifférents comparé aux couples ayant recours à une AMP avec tiers donneur utilisant la même technique (5%) soulignent la nécessité d'évaluer l'effet de ces substances sur la descendance des patients concernés. Ainsi, toujours dans le cadre de l'amélioration des connaissances sur les effets indésirables à long terme des médicaments antirétroviraux, nous envisageons, avec le CECOS de Toulouse (Dr Bujan) le recueil exhaustif de tout événement lié à une grossesse obtenue par AMP chez les couples sérodifférents dont l'homme est sous traitement antirétroviral comportant au moins un nucléoside. La fréquence de ces événements sera comparée à celle obtenue dans un groupe témoin constitué de couples ayant recours à une AMP avec don de sperme utilisant la même technique d'AMP.

1.4. Projet EUDRAGEN : European collaboration to establish a case-control DNA collection for studying basis of adverse drug reactions.

Les effets indésirables de type B (« inattendus » ou « idiosyncrasiques ») sont le plus souvent graves et peuvent limiter l'utilisation de médicaments pourtant efficaces. Ils représentent de plus un risque majeur en terme de développement de nouvelles molécules médicamenteuses, et peuvent conduire au retrait rapide du marché de médicaments malgré l'investissement mis en œuvre pour leur commercialisation. La susceptibilité individuelle aux effets de type B est conditionnée par des caractéristiques génétiques propres au patient. L'identification de variants influençant cette susceptibilité s'avère d'un intérêt scientifique et pratique majeur. Cependant, la recherche dans ce domaine nécessite la mise en œuvre d'une approche internationale de type cas-témoins, afin de pouvoir recenser un nombre et une variabilité suffisants de cas d'effets indésirables de type B.

L'objectif du projet EUDRAGEN consiste à établir une source d'informations de type cas-témoins pour étudier les facteurs génétiques de susceptibilité à divers effets indésirables de type B (idiosyncrasiques). Ce projet européen collaboratif de collecte d'informations cliniques et d'échantillons d'ADN de patients présentant un effet indésirable de type B, comparé à un groupe de patients témoins a été proposé et a reçu un financement européen (QLRT 2001-02757). Une première phase pilote débutera en 2003, ciblée sur l'analyse des facteurs génétiques liés à l'apparition d'un allongement médicamenteux de l'espace QT. La constitution de cette source d'informations se trouve sous la dépendance des 4 premières équipes à l'origine de ce projet, dont notre équipe pour la France (Pr JL Montastruc). Les autres participants sont le Pr P McKeigue, Epidemiology Unit, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Pr J Camm, Department of Cardiology, St George Hospital, Londres, Pr E Garbe, Institut für Klinische Pharmakologie, Humboldt-Universität zu Berlin.

2. MODE D'UTILISATION ET EFFETS DES SUBSTANCES MÉDICAMENTEUSES PSYCHOACTIVES

Au cours des études sur la consommation médicamenteuse, nous nous sommes particulièrement attachés à l'usage des médicaments psychoactifs. Les conséquences de cette utilisation en terme d'abus et de pharmacodépendance seront envisagées de façon plus spécifique.

2.1. Mode de consommation des substances psychoactives : usage, mésusage et dépendance en milieu de travail

La consommation française de médicaments continue à être une des plus importantes des pays industrialisés. Au cours des dernières décennies, l'usage des médicaments psychoactifs a continué à progresser, les produits les plus anciens comme les benzodiazépines ou les antidépresseurs tricycliques cédant la place à de nouvelles substances psychoactives. Ainsi, cette forte consommation observée en population générale peut atteindre des proportions importantes lorsqu'il s'agit de certains groupes sociaux. Elle représente un recours largement utilisé dans l'éventail des stratégies de faire face aux situations de crise ou aux perturbations auxquelles sont confrontés les individus. Pour les consommations prolongées, l'isolement et le risque de marginalisation sociale apparaissent comme un facteur commun aux populations les plus consommatrices, représentées par les femmes inactives et les personnes âgées. A l'opposé, peu d'études ont exploré les comportements de consommation en amont, afin de rechercher les facteurs prédictifs de cette consommation chronique, durable sur plusieurs années. Le milieu du travail apparaît ainsi comme un champ permettant d'explorer ces facteurs. Des travaux ont en effet montré que le monde du travail pouvait générer des groupes sociaux à haut risque, exposés à une forte consommation de substances psychoactives liées aux catégories professionnelles et à la précarisation des contrats de travail. Au cours des dernières années, nous avons mis en évidence cette forte consommation et son évolution temporelle dans plusieurs études réalisées sur des populations de salariés. Les transformations, fractures et incertitudes qui affectent aujourd'hui le monde du travail, la crainte de l'exclusion constituent des facteurs de vulnérabilité conduisant à une consommation excessive. Cette consommation excessive, voire détournée, de ce type de substances peut conduire à une pharmacodépendance, aliénant le sujet alors que son objectif initial de consommation était d'échapper ou de minimiser ces contraintes.

Nous explorerons ces comportements à partir des données issues d'un suivi à 1 an de 2000 sujets vus en consultation de médecine du travail afin de déterminer l'importance des phénomènes de consommation, de mésusage et de pharmacodépendance aux substances psychoactives telles que les médicaments psychoactifs, le tabac et l'alcool, ainsi que les facteurs socioprofessionnels associés à l'émergence de ces phénomènes en population générale adulte. Par ailleurs, dans le cadre de l'activité collaborative dans l'IFR 126, dans le cadre du Thème « Santé Travail », nous analyserons dans la cohorte VISAT (Vieillesse Santé Travail) les conséquences de cet usage chronique de médicaments psychoactifs sur les fonctions cognitives des travailleurs vieillissant.

2.2. Evaluation à 3 ans de l'impact des traitements ambulatoires de substitution de la pharmacodépendance aux opiacés

Instaurée aux Etats-Unis dans les années soixante-dix, la substitution médicamenteuse des opiacés, et tout particulièrement de l'héroïne, a pour principe la saturation durable et quasi totale des récepteurs morphiniques, avec comme corollaire le moindre effet d'une prise intraveineuse ultérieure d'héroïne. Le substitut idéal doit avoir une durée d'action suffisante pour permettre une seule prise quotidienne, un minimum d'effets secondaires (notamment

euphorie et sédation) et une forme galénique empêchant un éventuel détournement du produit par injection intraveineuse. La méthadone a initialement été utilisée comme médicament de substitution et a montré son intérêt en terme d'amélioration de la morbi-mortalité des patients dépendants. Les études cliniques comparant la méthadone et la buprénorphine ont confirmé les effets similaires de ces deux médicaments.

La France a été le premier pays en 1996 à accorder une autorisation de mise sur le marché à la buprénorphine (Subutex®). En 1995, apparaissait également en France l'élargissement des programmes de prise en charge de la dépendance aux opiacés par la mise sur le marché de la méthadone, avec des règles de prescription et de délivrance dans un cadre institutionnel défini. Depuis le développement des pratiques de substitution, quelques études de méthodologie variable ont été mises en place pour évaluer l'intérêt de la buprénorphine en conditions réelles d'utilisation le plus souvent à partir des déclarations de patients suivis dans des réseaux de soins ou dans des centres de traitement spécialisés. Par ailleurs, plusieurs publications ont fait état de prescriptions multiples, de vagabondage médical, de co-prescriptions avec des substances psychoactives exposant à un risque majoré de dépression respiratoire et de surdosage mortel. Quant à la méthadone, les études françaises évaluant le bénéfice des prises en charge dans les centres de traitement et de délivrance de la méthadone s'avèrent également peu nombreuses.

Ces différents constats nous ont conduits à mettre en place une étude de cohorte à partir de patients débutant un traitement de substitution en ambulatoire, identifiés à partir des données enregistrées au niveau de l'Assurance Maladie en Haute-Garonne. Nous évaluerons le taux de maintenance sous traitement de substitution à long terme (36 mois). Nous comparerons également la durée et le taux de rétention selon que les patients soient « utilisateurs rationnels », ou « déviants », c'est à dire ayant recours à plus de 2 prescripteurs et/ou pharmaciens. Enfin, nous décrirons les modalités de prescription des médicaments de substitution, les médicaments associés, en particulier les substances ayant un potentiel d'abus et les autres consommations de soins, ainsi que le devenir à long terme des traitements de substitution (diminution des doses, substitution vers d'autre médicaments...).

Ce suivi de cohorte à long terme (3 ans) de patients pris en charge en ambulatoire par traitement de substitution aux opiacés permettra d'observer de façon objective les modalités de prescription et de délivrance des médicaments de substitution dans le contexte de la vie réelle. Par ailleurs, la comparaison des comportements d'utilisation de ces traitements selon le respect ou non des recommandations de prescription et de délivrance devrait permettre de mesurer l'impact de ces recommandations sur la rétention des patients dans le programme de prise en charge, critère clinique intermédiaire d'efficacité. Enfin, cette étude permettra de mesurer l'impact à long terme de cette rétention sur l'amélioration de l'accès aux soins des toxicomanes, la diminution de la consommation abusive et détournée de médicaments psychoactifs, et indirectement sur l'amélioration de l'état clinique et de l'insertion sociale de ces patients.

2.3. Traitements de substitution de la pharmacodépendance aux opiacés et grossesse :

L'utilisation de la buprénorphine (Subutex®) comme traitement de substitution en France a suscité de nombreuses interrogations notamment quant à son utilisation chez la femme enceinte pour qui la méthadone constitue le traitement de référence. Ceci nous a conduit à mettre en place une étude multicentrique prospective sur les traitements de substitution de la pharmacodépendance aux opiacés pendant la grossesse. Les patientes sont incluses dans les centres de prise en charge des toxicomanes et certaines maternités de la région Midi-Pyrénées et de la région Parisienne et le Centre de Renseignement sur les Agents Tératogènes. Les

patientes enceintes traitées par Subutex® sont comparées à un groupe de patientes traitées par méthadone. Cette étude est soutenue par le programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) national 1998. Afin de palier au manque d'inclusions dans le groupe méthadone, nous avons associé à ce travail d'autres centres recruteurs à Lille et à Paris (extension de projet financé par le PHRC régional 2001). Actuellement, nous avons inclus 57 femmes traitées par buprénorphine (Subutex®) pendant leur grossesse et 21 femmes sous Méthadone. Nous avons recensé 13 issues sous méthadone (dont 1 IMG) et 34 sous buprénorphine (dont 1FCS, 1IVG et 1 MIU). Trois enfants sont porteurs d'une malformation (1 dans le groupe méthadone et 2 dans le groupe buprénorphine). 8 syndromes de sevrage ont été observés dans le groupe méthadone et 16 dans le groupe buprénorphine.

3. MEDICAMENTS ET GROSSESSE : MISE EN PLACE D'UNE BASE DE DONNEES PERMETTANT L'EVALUATION DU RISQUE LIE A LA PRISE DE MEDICAMENTS PENDANT LA GROSSESSE : ETUDE DE FAISABILITE

La prescription de médicaments pendant la grossesse pose un problème complexe en raison du peu de données disponibles. L'évaluation des risques pour le fœtus (tristement illustrés par l'exemple du thalidomide) reste très difficilement extrapolable à l'espèce humaine à partir des données expérimentales obtenues chez l'animal avant la mise sur le marché du médicament. De plus cette évaluation se heurte à l'absence presque complète d'essais cliniques chez les femmes enceintes (pour des raisons éthiques) et à l'insuffisance des données épidémiologiques (faute de bases de données exploitables).

En raison de l'insuffisance de ces données, les médecins se trouvent démunis en matière de prescription de médicaments pendant la grossesse. Ils disposent d'un nombre extrêmement restreint de médicaments correctement évalués pendant la grossesse. Cette situation les conduit trop souvent à prescrire des médicaments pour lesquels l'innocuité ou les risques sont encore méconnus. Une étude de prescription de médicaments pendant la grossesse réalisée à partir des données archivées à la Caisse Primaire d'Assurance Maladie de la Haute-Garonne nous a permis de montrer une très large prescription de médicaments chez la femme enceinte (en moyenne 16 principes actifs différents par femme). Parmi eux, les médicaments non évalués chez l'homme et chez l'animal concernent 79% de femmes exposées. De plus, certains médicaments connus comme tératogènes et pour lesquels le risque encouru prédomine sur le bénéfice attendu étaient prescrits.

Le suivi systématique des femmes enceintes exposées aux médicaments constituerait donc une source d'informations essentielle. Des banques de données de prescriptions de médicaments pendant la grossesse sont déjà en place et exploitées dans de nombreux pays (Royaume-Uni, Finlande, Danemark, Suède...). Elles jouent un rôle d'alerte sur le plan des effets malformatifs. Les études menées à partir de ces banques ont pour objectif de détecter des médicaments à risque pour le fœtus mais également de montrer l'innocuité de certains médicaments afin d'élargir l'éventail de médicaments évalués disponibles pour le médecin et de rationaliser sa prescription. Il est nécessaire que ces dispositifs de surveillance existent dans chaque pays en raison des différences dans les médicaments mis à la disposition des prescripteurs et des particularités nationales de prescription.

En France, une base de données de prescriptions de médicaments existe : la Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM) enregistre de façon systématique tous les médicaments prescrits et délivrés aux assurés. En terme de grossesse, elle dispose des dates de dernières règles et d'accouchement et de la totalité des médicaments remboursables délivrés au cours de cette période. D'autre part, le recueil systématique d'informations concernant les

nouveau-nés est réalisé par les services de la Protection Maternelle et Infantile (PMI) à partir des données des certificats de santé obligatoires des enfants à 7 jours, 1 an et 2 ans.

L'enregistrement systématique des données rendues anonymes concernant d'une part les prescriptions chez les femmes enceintes et d'autre part les nouveau-nés à l'issue de ces grossesses représenterait une source d'information et d'évaluation précieuse dans le domaine de la santé.

L'objectif principal de cette étude est donc de réaliser une étude de faisabilité d'enregistrement systématique des médicaments prescrits et délivrés pendant la grossesse et des issues de grossesse en Haute-Garonne. Le recueil régulier de ces informations, s'il se pérennise, permettrait (1) d'alimenter une base de données en vue de détecter des médicaments à risque pour le fœtus (prématurité, malformations, pathologie néonatale) assurant un rôle d'alerte mais également (2) de mettre en évidence l'innocuité d'autres médicaments encore non évalués.

Cette étude de faisabilité, en incluant plusieurs milliers de femmes, pourrait apporter les premiers résultats sur les risques potentiels de certains médicaments utilisés fréquemment malgré l'absence d'évaluation (veinotoniques, phytothérapie...).

Les objectifs secondaires consistent à :

- observer les pratiques de prescriptions des médecins et définir les différents domaines nécessitant une meilleure information,
- évaluer les coûts de prise en charge des prescriptions inutiles (médicaments n'ayant pas fait la preuve de leur efficacité).
- Transmettre ces connaissances pour leur utilisation dans l'exercice médical quotidien en vue d'une rationalisation des prescriptions.

Méthode et perspectives :

A partir des données de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie de la Haute-Garonne, nous inclurons toutes les femmes ayant accouché pendant 3 périodes de 4 mois réparties sur les 2 années soit environ 3000 femmes. La méthode de recueil des données utilisée permet d'étudier toute la durée de la grossesse (du jour théorique de conception à la date d'accouchement) et de travailler sur un large échantillon représentatif de la population de femmes enceintes. De plus, le recueil des données par la Caisse Primaire d'Assurance Maladie étant prospectif, il n'existe pas de biais de mémorisation ou de biais liés à la survenue ou non de malformation. Les informations recueillies seront rendues anonymes par une méthode appropriée.

Les données concernant les enfants seront obtenues auprès de la Protection Maternelle et Infantile de la Haute-Garonne (à partir des enregistrements rendus anonymes des certificats de santé obligatoires établis par les médecins aux 7^{ème} jour et 1 an de l'enfant). Les informations recueillies seront rendues anonymes par la même méthode. Les informations anonymes recueillies seront croisées selon la méthode proposée par les spécialistes du CESSI (service de la CNAM). Les données du centre de diagnostic anténatal compléteront le fichier anonyme final selon les mêmes règles d'anonymisation.

Une première analyse descriptive sera réalisée à l'issue des trois périodes de recueil. Seront étudiés en particulier les médicaments associés à la survenue de malformations et de pathologies néonatales.

Nous envisageons la pérennisation de la base, et l'amélioration de son contenu par l'interrogation systématique de toutes les maternités de la Haute-Garonne en collaboration avec le réseau Maternip.

Ce projet reçoit le soutien de l'URCAM et de la CNAM.

Membres de l'Equipe de Recherche :

- Dr. Maryse LAPEYRE-MESTRE, MCU-PH, Responsable de l'Equipe
- Pr. Jean-Louis MONTASTRUC, PU-PH
- Dr. Christine DAMASE-MICHEL, MCU-PH
- Dr. Haleh BAGHERI, PH
- Dr. Alain BERREBI, PH
- Dr. Karl BARANGE, PH
- Dr. Isabelle LACROIX, Attaché Hospitalier
- Dr. Pascale OLIVIER, Attaché Hospitalier
- Dr. Geneviève DURRIEU, Attaché Hospitalier
- Dr. Karine DESBOEUF, Attaché Hospitalier
- 2 thésards
- 2 DEA

Nota bene :

En parallèle, nous préparons la création d'un DURG-France (Drug Utilization Research Group) afin de promouvoir et de coordonner, auprès d'autres pharmacologues ou épidémiologistes français, des études d'utilisation de médicaments en particulier dans le cadre de projets collaboratifs européens tels que CHILDURG (drug utilization research group in children). La mise en place de ce groupe est prévue en début d'année 2003, sous la responsabilité du Pr JL Montastruc.