

Appel à projets de recherche de l'ANSM

Procédures et Bilan

| Décembre 2018

Editorial

Bilan de six années d'appels à projets de recherche sur la sécurité des produits de santé

Parmi ses missions fixées par la loi, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) doit encourager la recherche, coordonner et mettre en place des études de suivi des patients et de recueil des données d'efficacité et de tolérance des produits de santé.

C'est ainsi que depuis 2012, l'ANSM a fortement contribué au développement en France d'une recherche scientifique, indépendante de l'industrie, visant à renforcer les connaissances sur l'usage et la sécurité des produits de santé. Cette recherche est à la fois développée au sein de l'Agence et par de nombreuses équipes de recherche académiques.

Depuis 2012 l'ANSM mobilise la communauté scientifique et finance des projets de recherche dans le cadre d'un appel à projets annuel.

Un nombre croissant de projets soutenus par l'ANSM, sur des durées allant de 12 à 36 mois, ont livré leurs résultats.

Ce document complète le premier bilan publié en juin 2017 qui portait sur les 5 premiers appels à projets et les premiers résultats de 12 projets terminés. Il intègre les projets financés en 2017 et livre les résultats synthétiques de 28 nouvelles études.

Les six appels à projets compétitifs (2012-2017) ont abouti au financement de 84 projets représentant au total 215 équipes de recherche différentes. Les résultats de ces projets ont déjà fait l'objet de plus de 400 communications dans des congrès et colloques scientifiques nationaux et internationaux, ainsi que de 186 publications dans des revues à comité de lecture dont près de 90 % sont des revues internationales. Les résultats synthétiques des 40 premiers projets terminés ainsi que les publications issues de ces projets sont proposés dans ce document qui a vocation à être régulièrement complété par les résultats des autres projets financés.

Depuis 2014, l'ANSM a diversifié ses investissements dans la recherche académique en finançant deux plateformes de pharmaco-épidémiologie à Bordeaux et Rennes. Par ailleurs, l'Agence a fait évoluer son appel à projets 2018 en l'orientant sur le financement de réseaux structurants sur deux thématiques : produits de santé et grossesse et nouvelles approches translationnelles en toxicologie clinique. Les résultats de ces études menées par des équipes académiques, auxquels s'ajoutent ceux des études menées en interne, viennent étendre les connaissances sur la sécurité des produits de santé, ils ouvrent de nouvelles voies d'action pour sécuriser leur utilisation, contribuent à éclairer les décisions de l'Agence et parfois même permettent d'en évaluer l'efficacité à court et moyen termes.

En six ans, l'ANSM a acquis une réelle visibilité auprès de la communauté scientifique, tissé des liens entre ses équipes scientifiques et les équipes de recherche académiques afin de construire un réseau d'expertise indépendant visant à accroître les connaissances autour de l'utilisation et la sécurité des produits de santé.

Dominique Martin
Directeur général de l'ANSM

Table des matières

Contexte et objectifs des appels à projets de recherche	5
Mise en œuvre des appels à projets et procédure de sélection.....	6
Déroulement chronologique de l'appel à projets	6
Publication de l'appel à projets	6
Procédure de sélection	7
Éligibilité	7
Expertise et sélection des dossiers.....	7
Décision du Directeur général et communication des résultats.....	7
Conventionnement avec les établissements	8
Suivi des projets de recherche	8
Suivi scientifique	8
Suivi financier.....	9
Évaluation finale des projets.....	10
Synthèse des exercices depuis 2012.....	10
Budget.....	11
Thématiques de recherche	12
Description des équipes financées	12
Valorisation des résultats.....	14
Résultats des projets terminés	15
Évaluation probabiliste de l'exposition de la population française aux produits cosmétiques.....	15
Évaluation et gestion des risques liés aux dispositifs médicaux en polychlorure de vinyle plastifié ...	18
Rôle inflammatoire des produits plaquettaires en transfusion	21
Projet visualisation intégrée de l'information sur l'innovation pharmaceutique.....	24
Création d'un outil de caractérisation des pharmacodépendances médicamenteuses.....	27
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.....	29
Implant Mammaire et cancer.....	31
Évaluation de l'impact du recours à une organisation régionale coordonnée pour sécuriser la prise en charge des patients traités par anticancéreux par voie orale	34

Développement d'outils robustes d'évaluation pour les milieux aquatiques du danger des substances pharmaceutiques.....	36
Évaluation de la tolérance des antirétroviraux durant la grossesse et en période postnatale : pharmacovigilance au sein de la cohorte épidémiologique ANRS-EPF	38
Consommation de benzodiazépines et apparentés et risque de mortalité dans la cohorte E3N avant et après 65 ans.....	40
Impact des antalgiques sur le testicule humain foetal et adulte	42
Mise en place de modèles de peaux lésées et évaluation de la pénétration cutanée de xénobiotiques	44
Évaluation de l'incidence des événements indésirables en population pédiatrique naïve traitée par antipsychotique atypique au cours d'un suivi de 12 mois.....	46
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	49
Étude de la relation entre expositions professionnelles aux cosmétiques, travail en milieu de soins, anomalies de la reproduction et du développement	51
La résonance magnétique nucléaire (RMN) pour le contrôle qualité des médicaments	53
Banc de contrôle qualité/sécurité des greffons et DM intra-cornéens	56
Notifications spontanées et détection précoce de signaux en pharmacovigilance : méthodes avec intégration de connaissances.....	58
Comparaison du risque iatrogène des associations fixes d'antihypertenseurs par rapport aux combinaisons des mêmes principes actifs.....	60
Utilisation de Triptans et événements vasculaires sévères chez les plus de 65 ans	62
Effets indésirables des médicaments dopaminergiques dans la maladie de Parkinson	65
Évaluation des contraceptions hormonales chez les femmes ayant un antécédent de maladie veineuse thromboembolique.....	67
Combinaison des cellules souches et du séquençage à haut débit pour identifier les mécanismes de la toxicité chronique	69
Analyse personnalisée de la balance bénéfique/risque des thiopurines et des anti-TNF au cours des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI).....	71
Développer et renforcer les méthodologies et le réseau de pharmacovigilance dans le centre de référence français pour l'hypertension pulmonaire : du mécanisme iatrogène à l'élucidation de la pathogenèse de la maladie	73
Étude prospective des insuffisances hépatiques aiguës entraînant l'inscription sur la liste de transplantation après exposition médicamenteuse en France – Étude SALT-IIIF	77

Perceptions de la Sécurité et de l'Efficacité des Vaccins dans la population en France : rôle des sources d'information et du statut social.....	79
Impact de l'exposition in utéro aux AINS et paracétamol sur le développement précoce et la maturation des organes reproducteurs	81
Évaluation de l'efficacité in vivo des génériques utilisés dans le traitement des infections sévères à bacilles Gram négatif multi-résistants	83
Détection des événements indésirables graves survenus au décours d'une chimiothérapie : intérêt d'un registre général des cancers dans le calcul de leur incidence et compréhension des obstacles à leur notification	85
Impact potentiel de l'exposition aux antirétroviraux sur le risque des fractures chez les patients infectés par le VIH	89
Évaluation informatisée adossée à une cohorte nationale Maladie Rare, de la balance bénéfique/risque des traitements immuno-modulateurs prescrits chez l'enfant pour une cytopénie auto-immune.....	91
Profil Isotopique des Médicaments : une empreinte unique	93
Évaluation de la qualité des médicaments cardiovasculaires en Afrique	95
Forme variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob : titre infectieux et test de dépistage sanguin.....	97
Effet d'antalgiques couramment utilisés et alternatifs sur le développement des ovaires foetaux humains	99
Méthodes d'utilisation des scores pronostiques – Applications en pharmacoépidémiologie	101
Évaluation chez la femme enceinte des médicaments et de leurs risques	103
Revue systématique de la littérature sur les interventions de promotion du bon usage des hypnotiques	105
Projets financés depuis 2012	107
Liste des projets financés	107
Articles publiés dans des revues à comité de lecture.....	116
Appel à projets de recherche 2012	116
Appel à projets de recherche 2013	127
Appel à projets de recherche 2014	132
Appel à projets de recherche 2015	134
Appel à projets de recherche 2016	135

Contexte et objectifs des appels à projets de recherche

La nécessité de disposer, dans le domaine des produits de santé, d'une recherche indépendante de l'industrie a été soulignée lors des travaux parlementaires qui ont abouti à la loi du 29 décembre 2011, laquelle donne à l'ANSM la mission d'encourager la recherche¹.

L'Agence a donc dès 2012 programmé une nette augmentation de ses crédits d'intervention avec de nouvelles modalités d'utilisation, dont l'organisation annuelle d'un appel à projets compétitif (AAP) pour favoriser le développement d'une recherche académique indépendante de l'industrie sur la sécurité d'emploi des produits de santé.

Ces appels à projets ont pour objectif de générer de nouvelles connaissances afin de renforcer la sécurité d'emploi des produits de santé (médicaments et dispositifs médicaux). Cependant, pour des raisons évidentes liées à la nature des obligations légalement dévolues à l'Agence et pour éviter toute situation de conflit d'intérêt, l'ANSM ne finance pas le développement de produits de santé (en particulier les essais cliniques de phase I, II ou III sur les médicaments ou les essais cliniques portant sur des dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*), l'identification d'une nouvelle indication pour un produit, ni les recherches interventionnelles comportant une intervention à risque non justifiée par une prise en charge habituelle.

Bien que l'objectif premier des projets financés par l'ANSM n'est pas de contribuer à une prise de décision sanitaire, l'Agence peut faire usage des résultats dans le cadre des missions qui lui sont légalement dévolues. Les sujets proposés par les chercheurs sont en effet de leur propre initiative et ne sont pas dictés par l'ANSM (l'Agence dispose par ailleurs de crédits d'intervention hors appels à projets pour financer des études scientifiques répondant à des besoins précis et identifiés par les directions opérationnelles). Par ailleurs, les résultats des projets de recherche appartiennent aux équipes de recherche financées.

Ce document est destiné à apporter une information globale de la procédure appel à projets et les projets financés depuis 2012.

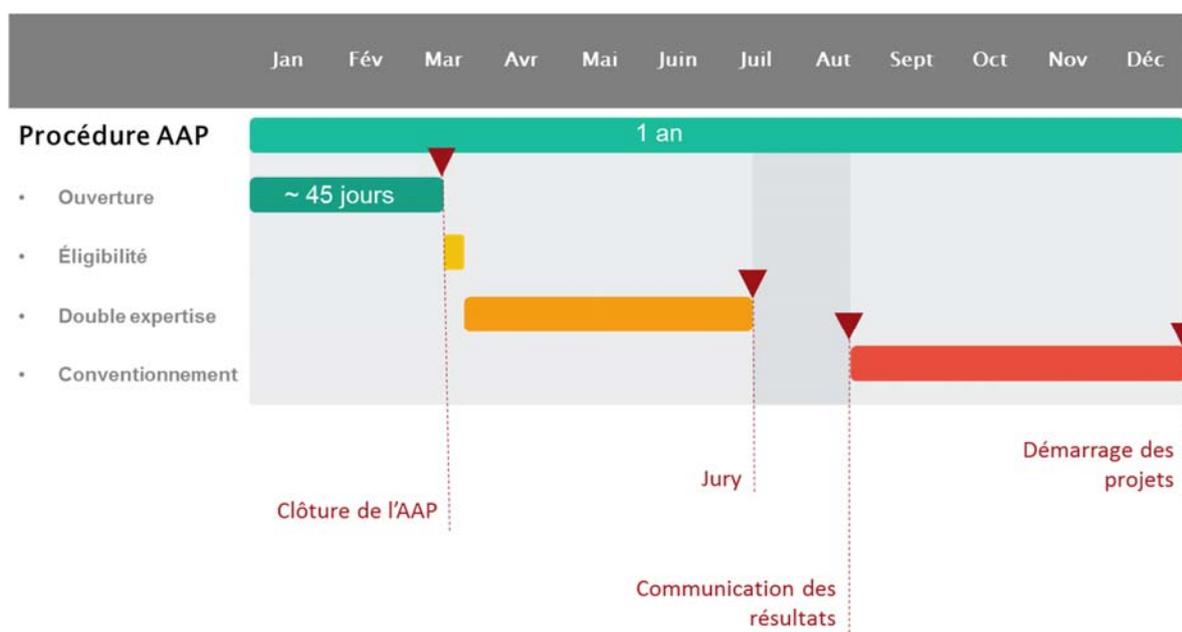
¹ Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé

Mise en œuvre des appels à projets et procédure de sélection

Déroulement chronologique de l'appel à projets

La mise en œuvre d'un appel à projets se déroule sur une période de 12 mois (diagramme ci-dessous), découpée en 3 phases qui seront détaillées ci-après :

1. Publication de l'appel à projets ;
2. Examen de l'éligibilité et évaluation des projets ;
3. Conventionnement avec les établissements bénéficiaires des subventions.



Publication de l'appel à projets

Un appel à projets est ouvert après avis favorable du Conseil scientifique de l'ANSM et vote par le Conseil d'administration de l'ANSM du budget alloué aux crédits d'intervention.

Conformément à ses missions, le Conseil scientifique rend son avis au Directeur général sur l'opportunité d'ouvrir un appel à projets et sur le champ thématique de ce dernier.

L'ouverture d'un appel à projets consiste en la publication sur le site internet de l'ANSM du texte de l'ANSM, qui fixe le champ et les conditions auxquelles doivent satisfaire les équipes de recherche, ainsi que les quatre documents de soumission : document administratif, document budgétaire, document scientifique et déclaration publique d'intérêts du coordonnateur et des responsables scientifiques des éventuelles unités partenaires. L'ouverture de l'appel à projets est également relayée sur le site intranet de l'ANSM et auprès des administrateurs et membres du Conseil scientifique de l'ANSM, des organismes publics de recherche (délégations INSERM, CNRS, établissements de santé, universités...), des organismes de financement de la recherche (dont le site des appels à projets de recherche en santé piloté par l'ANR : <http://www.aap->

recherchesante.fr/), dans la lettre d'information mensuelle de l'ANSM et sur le fil Twitter de l'ANSM (<https://twitter.com/ansm>).

À compter de la date de publication, un délai maximal de 2 mois est laissé aux équipes de recherche pour déposer leurs projets. La soumission des dossiers se fait en deux temps : un envoi par courrier électronique suivi d'un envoi postal pour les documents originaux signés.

Procédure de sélection

Éligibilité

Dès réception, les dossiers sont examinés afin de statuer sur leur éligibilité ou non selon les critères définis dans le texte de l'appel à projets. Les déclarations publiques d'intérêts des coordonnateurs et responsables scientifiques des unités partenaires sont à ce titre également étudiées afin de détecter toute situation de conflit d'intérêt avec le projet.

Les coordonnateurs des projets non éligibles sont informés que leur projet ne pourra pas prétendre à un financement de la part de l'ANSM.

Expertise et sélection des dossiers

Les critères de sélection des projets sont l'intérêt, la qualité scientifique et la faisabilité du projet ainsi que la qualité scientifique des équipes. Chaque projet est confié à au moins 2 experts externes à l'ANSM. Les experts peuvent faire partie des groupes de travail et instances de l'ANSM ou bien être nommés experts ponctuels selon la procédure en vigueur.

Chaque expert, qui a répondu favorablement à la demande d'expertise, dispose d'environ 1 mois ½ pour évaluer au maximum 5 dossiers et retourner à l'ANSM une fiche standardisée cotée selon les items suivants : évaluation globale du projet, positionnement du projet, qualité scientifique et méthodologique du projet, faisabilité du projet, qualité et expérience des équipes participantes/qualité du consortium pour les projets collaboratifs, valorisation du projet.

Les projets sont ensuite sélectionnés par un jury d'experts externes indépendant de l'Agence. Chaque projet avec les 2 fiches de cotation est ainsi revu par un rapporteur et présenté au jury de sélection qui, sur la base des avis des experts et du rapporteur, soumet au Directeur général de l'ANSM la liste des meilleurs projets proposés pour un financement. Le jury peut également revoir le budget demandé et proposer au Directeur général de l'ANSM d'adapter le montant des subventions selon les projets.

Décision du Directeur général et communication des résultats

Sur la base de la liste des projets proposés par le jury, le Directeur général décide des projets à financer. Cette décision est actée par la signature d'une décision attributive qui fixe le montant de la subvention allouée par l'ANSM pour la réalisation de chaque projet.

Conventionnement avec les établissements

Après signature par le Directeur général de la décision attributive, les conventions de financements sont envoyées aux établissements bénéficiaires de la subvention pour signature par leur représentant légal avant la fin de l'année civile en cours. Ces conventions de financement définissent les droits et obligations de l'ANSM, du coordonnateur et de l'établissement, en particulier les modalités de versement de la subvention et les échéances de remise des rapports scientifiques et bilans financiers.

Ces conventions sont rédigées par la Direction de l'administration et des finances de l'ANSM à partir des documents suivants :

- document scientifique de chaque projet financé ;
- document administratif de chaque projet financé ;
- document budgétaire de chaque projet financé ;
- fiche SIRENE de l'établissement bénéficiaire de la subvention ;
- coordonnées bancaires de l'établissement bénéficiaire de la subvention.

Après signature par les établissements bénéficiaires, les conventions sont signées par le Directeur général de l'ANSM puis notifiées aux établissements bénéficiaires.

Suivi des projets de recherche

Les projets financés sont suivis par la Direction scientifique et de la stratégie européenne en lien étroit avec la Direction de l'administration et des finances. Les modalités de suivi sont explicitées ci-dessous.

Suivi scientifique

Le principe général de laisser les coordonnateurs mener leur projet a été retenu. Cependant, afin de s'assurer de la bonne mise en œuvre des projets et de la bonne utilisation de la subvention octroyée par l'ANSM, les conventions de financement prévoient que le coordonnateur transmette à l'ANSM des rapports scientifiques dont la date de remise dépend de la durée du projet (Tableau 1).

Tableau 1. Délais de remise des rapports scientifiques après la notification de la convention de financement, en fonction de la durée des projets.

	projet de 12 mois	...24 mois	...36 mois
1 ^{er} rapport	6 mois	6 mois	6 mois
2 ^{ème} rapport		12 mois	18 mois
rapport final	12 mois	24 mois	36 mois

Le premier rapport, demandé 6 mois après la notification de la convention de financement, permet de s'assurer que le projet a bien démarré selon le protocole déposé. Les rapports suivants permettent aux équipes de présenter leurs résultats, leurs difficultés et solutions apporter ainsi que d'apporter la liste de leurs communications orales et publications dans des revues à comité de lecture. Par ailleurs, un suivi

bibliographique est mis en œuvre pour suivre la production scientifique des équipes financées, aussi bien dans des revues que dans des congrès (voir *Articles publiés dans des revues à comité de lecture* page 116).

En plus des rapports scientifiques, de nombreux échanges avec les coordonnateurs et les établissements bénéficiaires ont régulièrement lieu. Ces échanges permettent de répondre à toutes les questions d'ordre pratique concernant l'utilisation de la subvention et le suivi des projets. Les rapports et ces échanges informels permettent également d'anticiper les demandes d'ajout de partenaire, de changement éventuel de coordonnateur et de prolongation de projets. En effet, les conventions de financement prévoient la possibilité d'une prolongation des projets de 12 mois maximum. Toute prolongation fait l'objet d'une décision du Directeur général sur la base d'un courrier de demande justifiant la nécessité d'une prolongation et d'un calendrier actualisé.

Ces conventions prévoient également la participation de l'ANSM aux comités de pilotage, à la demande du coordonnateur, de l'ANSM ou du Conseil Scientifique. Certains projets font ainsi l'objet d'un suivi rapproché avec les directions opérationnelles concernées. Les conventions prévoient enfin que l'ANSM et son Conseil scientifique peuvent demander aux coordonnateurs de venir présenter leurs résultats. Ainsi, l'ANSM organise annuellement une **journée thématique** de présentation des résultats intermédiaires des projets financés. Cette journée, à laquelle sont invités les membres du Conseil scientifique de l'ANSM, est ouverte aux agents de l'agence. Si le principe retenu de ces journées est une présentation des résultats, elles peuvent déboucher sur des rencontres bilatérales si des écarts au protocole ou des difficultés dans la conduite du projet ont été mises à jour.

Suivi financier

Les conventions de financement établies entre l'ANSM et les établissements bénéficiaires définissent également l'échéancier de versement de la subvention (Tableau 2). Les versements sont dus à la date anniversaire de la notification de la convention de financement. Cependant, indépendamment de ces versements, il est demandé aux coordonnateurs de transmettre à l'ANSM un bilan financier annuel. Ce bilan permet un suivi annuel du taux d'exécution budgétaire pour chaque projet. Des justifications peuvent être demandées aux coordonnateurs en cas de faible utilisation de la subvention.

Le solde final de 10% est versé après validation du rapport scientifique final et du bilan financier final. Si ce dernier fait apparaître une sous-consommation des crédits, le solde final ne sera pas versé et l'établissement bénéficiaire devra rembourser à l'ANSM les sommes non dépensées.

Tableau 2. Échéancier de versement de la subvention en fonction de la durée des projets entre 2012 et 2015.^a

	projet de 12 mois	...24 mois	...36 mois
1 ^{er} versement à la notification	90%	50%	50%
2 ^{ème} versement à 12 mois		40%	20%
3 ^{ème} versement à 24 mois			20%
versement final après validation du rapport final	10%	10%	10%

^a Depuis 2016, il a été décidé pour des raisons budgétaires de verser 90% du montant de la subvention à la notification de la convention de financement, le solde de 10% étant toujours versé à la fin du projet après validation du rapport scientifique final et du bilan financier final.

Évaluation finale des projets

Au terme du projet, le coordonnateur remet à l'ANSM un rapport final. Les rapports finaux sont soumis pour analyse critique à des experts externes. Sur la base du rapport final et des analyses critiques, une fiche de synthèse du projet est rédigée. Le rapport final, les analyses critiques et la fiche de synthèse sont ensuite transmis aux Directions de l'ANSM concernées par la thématique du projet. Le rapport final est mis en ligne sur le portail du service Documentation de l'ANSM accessible à l'ensemble du personnel ; les rapports sont indexés et pourront ressortir dans les résultats d'une recherche bibliographique.

Même si l'objectif premier des projets n'est pas la prise de décision de la part de l'ANSM, les résultats de ces études alimentent les connaissances scientifiques au sein de l'agence. Certains projets ont déjà conduit à des actions concrètes, comme par exemple la tenue d'une journée scientifique internationale dédiée à l'impact des anti-inflammatoires non stéroïdiens et du paracétamol pris pendant la grossesse sur le développement de l'appareil uro-génital fœtal. En effet, l'ANSM a financé 3 projets sur cette thématique et a pris l'initiative d'organiser le vendredi 27 janvier 2017, avec le concours de l'École des hautes études en santé publique (EHESP), une journée scientifique en présence d'experts français et internationaux et de représentants d'autorités compétentes nationales en Europe. Intitulée « AINS et paracétamol pendant la grossesse : impact sur l'appareil uro-génital », cette journée était ouverte aux évaluateurs de l'ANSM (Direction produit, Direction de l'évaluation, Direction de la surveillance), aux équipes financées, à des experts Français, Danois et Américains spécialistes de ce sujet, ainsi qu'aux représentants des autorités compétentes Belge et Suédoise et à deux observateurs issus du Ministère des affaires sociales et de la santé et du Conseil scientifique de l'ANSM. Cette journée avait pour objectif de faire un état des lieux des recherches expérimentales et épidémiologiques sur le sujet et d'échanger sur les possibles évolutions à venir. Comme l'ont précisé les intervenants, il s'agissait de la première réunion sur ce sujet au niveau européen permettant un échange entre scientifiques et autorités compétentes.

Synthèse des exercices depuis 2012

Le premier appel à projets de l'ANSM a été organisé en 2012. Depuis cette date, un exercice a été organisé annuellement, ce qui représente 6 exercices au total fin 2017. Depuis 2012, l'ANSM a reçu 507 dossiers

parmi lesquels 433 (85%) étaient éligibles. Les raisons de l'inéligibilité de certains projets résidaient soit dans le non-respect des thèmes couverts par l'appel à projets, soit concernaient des questions de risques de conflits d'intérêt. Le renforcement des règles déontologiques à partir de 2016 peut expliquer le nombre de dossiers éligibles inférieur à celui observé de 2012 à 2015.

Budget

433 projets éligibles ont été soumis à des experts externes (421 experts ont été sollicités et ont rendu au total 907 expertises, l'objectif de 2 expertises par projet étant atteint) et ont permis le financement de 84 projets pour un montant global de 22,7 millions d'euros. En moyenne, la subvention de l'ANSM représente 63 % [14 %-100 %] du coût total de projets. Les financements complémentaires sont principalement apportés par les organismes de tutelle sous forme de salaires aux chercheurs ; une analyse plus fine de ce taux de financement par l'ANSM est cependant difficile car les salaires non pris en compte dans l'assiette éligible à une subvention sont parfois exclus du coût total des projets.

Le détail budgétaire (Tableau 3) montre que le montant des subventions de l'ANSM est passé de 9,6 millions d'euros en 2012 à 1,2 million d'euros en 2017, soit une baisse d'un facteur 9 environ. Cette baisse de budget pour les appels à projets de recherche est toutefois à mettre en regard du financement par l'ANSM à partir de 2014 de deux plateformes de pharmacoépidémiologie à Bordeaux et à Rennes pour une durée de 4 ans ; le montant alloué à l'appel à projets de recherche pour la période 2015-2017 est par ailleurs du même ordre de grandeur annuellement, bien qu'inférieur à celui de la période 2012-2014. Compte-tenu de ce contexte budgétaire et afin de garder attractif l'appel à projets auprès de la communauté scientifique, l'ANSM a décidé de revoir annuellement le montant maximal des subventions octroyées. Ces dernières ont ainsi diminué de 1 million d'euros maximum en 2012 à 200 000 euros à partir de 2016, ce qui a permis de garder un taux de sélection de 20 % [13 %-26 %] en moyenne sur la période 2012-2017, ce qui est comparable aux autres appels à projets de recherche.

Tableau 3. Détail budgétaire des projets financés par l'ANSM sur la période 2012-2017.

	Nombre de projets			Montant total des subventions allouées	Subvention moyenne par projet
	reçus	éligibles	financés		
2012	116	110	21	9 574 653,00 €	455 935,86 €
2013	103	79	17	5 540 686,46 €	325 922,73 €
2014	84	74	17	3 398 894,60 €	199 934,98 €
2015	88	76	10	1 852 747,67 €	185 274,77 €
2016	52	38	10	1 106 311,80 €	110 631,18 €
2017	64	56	9	1 200 000,00 €	133 333,33 €
Total	507	433	84	22 673 293,53 €	255 539,90 €

exclusivement les jeunes chercheurs (âge inférieur à 40 ans). L'année 2014 semble toutefois marquer une rupture dans le sens où les coordonnateurs des années 2014 et suivantes sont moins âgés que ceux des années 2012 et 2013. Il semble ainsi que l'appel à projets de l'ANSM continue d'attirer des jeunes chercheurs sans que cela soit un critère d'éligibilité.

Une majorité de ces 84 projets voit par ailleurs sa subvention gérée par un établissement de santé (59%). Viennent ensuite les projets dont les fonds sont gérés par l'INSERM (20%) puis par une université (14%). Cette répartition représente sans surprise ce qui pouvait être attendu d'un tel appel à projets qui s'intéresse à la sécurité d'emploi des produits de santé, en première ligne duquel figurent les professionnels de santé et les patients.

Au niveau géographique, 3 régions : Ile de France, Auvergne-Rhône Alpes et Languedoc Roussillon Midi-Pyrénées hébergent 67% des établissements signataires des conventions de financement.

Tableau 4. Typologie des équipes financées par l'ANSM sur la période 2012-2017

Coordonnateurs		
âge médian	2012-2017 : 41 ans [28-66] 2012 : 49 ans [32-61] 2013 : 51 ans [34-61] 2014 : 37 ans [28-40] 2015 : 39 ans [31-55] 2016 : 46 ans [31-55] 2017 : 39 ans [30-66]	
sexe	homme : $n = 36$ (43 %)	femme : $n = 48$ (57 %)
Établissements signataires de la convention de financement		
type d'établissement	établissement de santé : $n = 49$ (59 %) INSERM : $n = 17$ (20 %) université : $n = 12$ (14 %) autre (CNRS, CEA...): $n = 6$ (7 %)	
origine géographique	Ile de France $n = 34$ (41 %) Auvergne Rhône Alpes $n = 11$ (13 %) Languedoc Roussillon Midi-Pyrénées $n = 11$ (13 %) Bretagne $n = 8$ (10 %) Pays de la Loire $n = 7$ (8 %) Provence Alpes Côte d'Azur $n = 5$ (6 %) Aquitaine Limousin Poitou Charentes $n = 5$ (6 %) Nord Pas de Calais Picardie $n = 2$ (2 %) La Réunion $n = 1$ (1 %)	

Valorisation des résultats

L'un des indicateurs habituellement employé pour mesurer le degré de valorisation d'un projet consiste à suivre les communications qui en sont issues. À cette fin, l'ANSM recense, par l'intermédiaire d'une veille bibliographique et des données des rapports scientifiques intermédiaires et finaux, l'ensemble des communications issues de ces projets : publications dans des revues à comité de lecture, communications orales ou par affiche dans des colloques, congrès, symposiums.

Depuis 2012, les projets financés par l'ANSM ont ainsi fait l'objet (Figure 1) de plus de 400 communications dans des congrès ou colloques nationaux et internationaux, ainsi que 186 publications dans des revues à comité de lecture (166 dans des revues internationales, 20 dans des revues françaises). Il est à noter que les auteurs doivent faire état du soutien de l'ANSM dans leurs supports de communication. Les projets financés par l'ANSM ont par ailleurs permis le développement de 37 nouveaux projets collaboratifs, montrant le caractère structurant de cet appel à projets pour la recherche sur la sécurité d'emploi des produits de santé.

D'un point de vue bibliométrique, les publications, dont les références sont listées page 116, ont été publiées dans des revues à comité de lecture ayant un facteur d'impact moyen égal à 4,04. De nombreux articles ont été publiés dans des revues de haut niveau scientifique, par exemple Nature Reviews Endocrinology (IF = 12,96), PLOS Medicine (IF = 14), Circulation (IF = 14,95), Gut (IF = 16,66) et BMJ (IF = 20,7). Une analyse qualitative plus fine ne semble pas pertinente au regard de la grande diversité des projets, des thématiques, des disciplines et par conséquent des revues potentielles dans lesquelles les travaux peuvent être publiés.

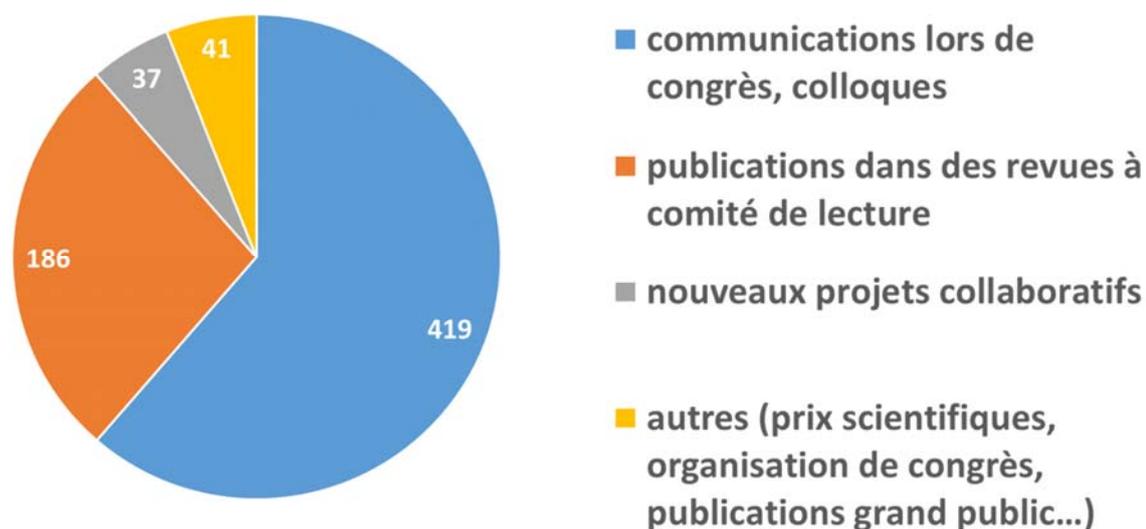


Figure 2. Actions de valorisation des projets financés depuis 2012 (source : rapports scientifiques transmis par les coordonnateurs selon les termes des conventions de financement et veille bibliographique).

Résultats des projets terminés

Note : Le contenu des rapports scientifiques et leurs résumés n'engagent que leurs auteurs et ne reflètent pas nécessairement la position de l'ANSM

Évaluation probabiliste de l'exposition de la population française aux produits cosmétiques

Alain Claude Roudot – Université de Bretagne Occidentale (Appel à projets 2012)

Contexte et objectif

L'exposition aux produits cosmétiques de la population française est très mal connue, aucune enquête globale n'ayant jamais été réalisée afin de mieux la connaître, que ce soit au niveau des consommations de produits ou des fréquences d'utilisation. En effet, seuls quelques résultats très partiels, essentiellement réalisés par les fabricants, sont disponibles et ceci pour de très rares produits. Le but de ce projet était donc de combler ce déficit d'information dans une optique d'évaluation du risque chimique, notamment pour permettre aux organismes d'évaluation de posséder les données réelles de consommation, et aux fabricants de déterminer les compositions chimiques et les fréquences optimales d'utilisation afin de respecter la réglementation.



Villes où les enquêtes en face à face ont été réalisées : Brest, Paris, Nancy et Toulouse

Méthodologie

Le travail a été réalisé à partir de plusieurs enquêtes qui ont touché plus de 20 000 participants représentatifs de la population française. Deux enquêtes, l'une via internet et l'autre par téléphone ont permis de calculer les fréquences d'utilisation de 140 produits cosmétiques en fonction du sexe, de l'âge, de la catégorie socio-professionnelle, de la région d'habitation et de la taille d'agglomération.

La comparaison de ces deux enquêtes a permis une validation des résultats. Une deuxième enquête internet plus réduite, a permis de préciser certains points restés peu clairs sur quelques produits spécifiques : lingettes et produits de coloration capillaire notamment. Une enquête en vis-à-vis a également été menée sur 4 sites (Brest, Toulouse, Nancy et Paris) afin de connaître la consommation réelle de chaque produit cosmétique en condition réelle d'utilisation. L'ensemble des données recueillies a été ensuite analysé et les calculs d'exposition ont été réalisés selon la méthode probabiliste afin d'obtenir la meilleure précision possible sur le résultat.

Résultats

Ce travail a permis de connaître pour la première fois l'exposition aux produits cosmétiques de certaines catégories de population pour lesquelles aucune donnée n'existait, à savoir les bébés jusqu'à 3 ans et les femmes enceintes. Il a également permis d'obtenir des compléments d'information pour les adultes hommes et femmes pour lesquels quelques données existaient, notamment au : niveau européen via les publications du Comité scientifique indépendant pour la sécurité des consommateurs (SCCS) de la Commission européenne. Enfin il a permis de compléter les informations pour ces deux dernières catégories de personnes pour plus d'une centaine de produits cosmétiques qui n'étaient, jusqu'alors, que grossièrement évaluées.

Parmi les résultats obtenus on peut noter une certaine équivalence de résultats entre les données anciennes (SCCS) et les nouvelles pour les quelques produits connus. On remarque par contre que les expositions extrapolées utilisées aujourd'hui sont très largement inférieures à nos résultats pour les enfants et bébés. On remarque également une large sous-évaluation des expositions aux lingettes. Enfin un point important concerne le nombre de produits cosmétiques utilisés par jour, qui s'élève en moyenne à 16 pour les femmes, 18 pour les femmes enceintes, 8 pour les hommes et 6 pour les bébés. Ce nombre plus élevé que toutes les estimations courantes est important car il va avoir une très forte influence sur l'exposition réelle cumulée du consommateur aux substances chimiques présentes dans les produits cosmétiques. Certains résultats ont d'ores et déjà été intégrés dans les notes of guidance 9e révision (2015) du SCCS (produits pour les ongles dont nous avons publié les résultats en 2014 et 2015). En outre les résultats ont été largement diffusés dans le milieu scientifique (8 publications internationales, 6 communications orales et 6 posters dans des congrès). Un recueil destiné au milieu professionnel est en cours d'édition.

Publications issues de ce projet

1. G. Chevillotte, A. S. Ficheux, T. Morisset, A. C. Roudot, Exposure method development for risk assessment to cosmetic products using a standard composition. *Food Chem Toxicol* 68, 108-116 (2014); DOI 10.1016/j.fct.2014.03.010.
2. A. S. Ficheux, T. Morisset, G. Chevillotte, C. Postic, A. C. Roudot, Probabilistic assessment of exposure to nail cosmetics in French consumers. *Food Chem Toxicol* 66, 36-43 (2014); DOI 10.1016/j.fct.2014.01.022.
3. G. Chevillotte, A.-S. Ficheux, A. Ramirez-Martinez, A.-C. Roudot, A new approach to characterize dermal systemic exposure by use of chemicals' permeability coefficient (Kp) in finite dose – Application to some ingredients of nail polish by skin and nail exposure routes. *International Journal of Engineering Research & Science* 1, 20-42 (2015).
4. A. S. Ficheux, N. Wesolek, G. Chevillotte, A. C. Roudot, Consumption of cosmetic products by the French population. First part: frequency data. *Food Chem Toxicol* 78, 159-169 (2015); DOI 10.1016/j.fct.2015.01.016.
5. A. Bernard, A. Houssin, A. S. Ficheux, N. Wesolek, A. S. Nedelec, P. Bourgeois, N. Hornez, A. Batardière, L. Misery, A. C. Roudot, Consumption of hair dye products by the French women population: Usage pattern and exposure assessment. *Food Chem Toxicol* 88, 123-132 (2016); DOI 10.1016/j.fct.2016.01.002.
6. A. S. Ficheux, A. Bernard, G. Chevillotte, N. Dornic, A. C. Roudot, Probabilistic assessment of exposure to hair cosmetic products by the French population. *Food Chem Toxicol* 92, 205-216 (2016); DOI 10.1016/j.fct.2016.04.009.

7. A. S. Ficheux, G. Chevillotte, N. Wesolek, T. Morisset, N. Dornic, A. Bernard, A. Bertho, A. Romanet, L. Leroy, A. C. Mercat, T. Creusot, E. Simon, A. C. Roudot, Consumption of cosmetic products by the French population second part: Amount data. *Food Chem Toxicol* 90, 130-141 (2016); DOI 10.1016/j.fct.2016.02.008.
8. A. S. Ficheux, N. Dornic, A. Bernard, G. Chevillotte, A. C. Roudot, Probabilistic assessment of exposure to cosmetic products by French children aged 0-3 years. *Food Chem Toxicol* 94, 85-92 (2016); DOI 10.1016/j.fct.2016.05.020.
9. A. Ramirez-Martinez, P. Granda-Torres, N. Wesolek, A. S. Ficheux, A. C. Roudot, Exposure of hairdressers to the main cosmetics used in hairdressing salons in France: A preliminary study. *Archives of environmental & occupational health* 71, 247-258 (2016); DOI 10.1080/19338244.2015.1024390.
10. N. Dornic, A. S. Ficheux, A. C. Roudot, Consumption of cosmetic products by the French population. Third part: Product exposure amount. *Food Chem Toxicol* 106, 209-222 (2017); DOI 10.1016/j.fct.2017.05.049.

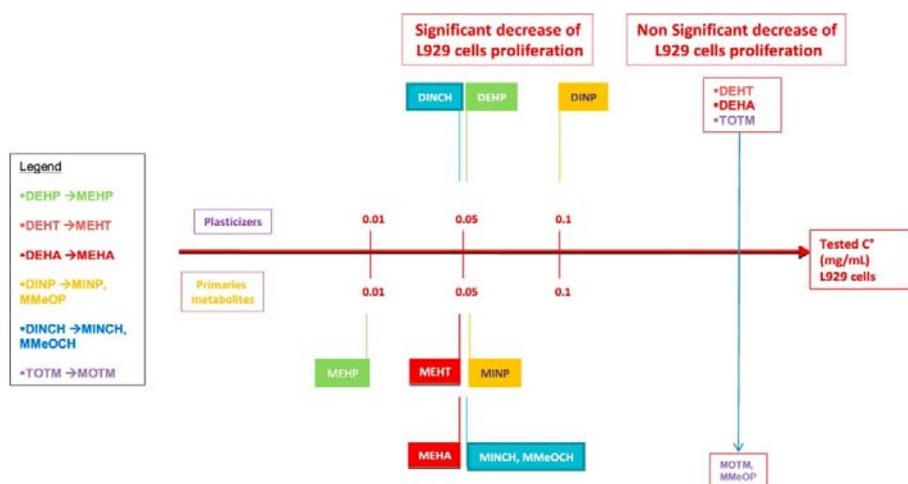
Contexte et objectif

Le polychlorure de vinyle (PVC) est largement utilisé dans les dispositifs médicaux (DM), notamment dans les tubulures de perfusion, de nutrition et les lignes de circulation extracorporelle (CEC). Des plastifiants sont ajoutés au PVC pour lui conférer souplesse et flexibilité. Cependant ces composés chimiques sont susceptibles de migrer à partir du PVC vers les solutions perfusées et les liquides biologiques et entrer ainsi en contact avec le patient. Un de ces plastifiants, le diethylhexylphtalate (DEHP) principalement intégré dans les DM jusqu'en 2010 a été reconnu à risque toxique (classé CMR1b) et son utilisation a été restreinte. D'autres composés (DEHT TOTM, DINCH ; DEHA, ATBC, DINP*) l'ont remplacé dans de nombreux DM. Cependant, les données sur la migration de ces additifs et leur potentiel toxique dans les conditions cliniques d'utilisation des DM restent encore insuffisantes. Le projet ARMED a eu pour objectifs d'évaluer les risques liés à chaque plastifiant, puis de les hiérarchiser en s'appuyant sur des études de migration, sur une évaluation biologique de l'exposition des patients en clinique et sur une estimation des risques toxiques aux concentrations mesurées.

Résultats

Les DM en PVC disponibles sur le marché intègrent un plastifiant majoritaire de nature variable présent à un taux de 22 à 41% (g/100 g de PVC) et le plus souvent un ou plusieurs contaminants, notamment le DEHP. Ce phtalate est encore présent à des taux très élevés dans les DM d'oxygénothérapie et de CEC.

En termes de migration, tous les plastifiants diffusent du polymère vers les liquides en contact mais de façon variable en fonction des composés. Le TOTM est le plastifiant qui migre le moins à partir des DM (très faible migration) alors le DEHP, DINCH et DINP ont une très forte aptitude à diffuser hors de la matrice en PVC. Le DEHT est également un composé intéressant au regard de sa capacité à rester dans le matériau. Les concentrations en plastifiants en TOTM et DEHT retrouvées dans les migrats sont en dessous des seuils acceptables en termes de toxicité, ce qui n'est pas toujours le cas pour les 3 autres plastifiants. Par ailleurs, les métabolites primaires du TOTM issus de l'hydrolyse du composé dans l'organisme n'ont pas montré de



Effets cytotoxiques in vitro des plastifiants alternatifs au DEHP et leurs métabolites primaires sur une lignée cellulaire L929

cytotoxicité jusqu'à des concentrations de 0.1mg/ml, ce qui n'est pas le cas des métabolites primaires des autres plastifiants étudiés. Par ailleurs l'étude de biomonitoring menée en réanimation néonatale met en évidence une exposition importante au DEHP (66% des patients présentent un biomarqueur au-delà des valeurs seuils) avec un impact fort des DM utilisés dans le cadre de circulations extracorporelles mais également de DM de l'abord parentéral. En ce qui concerne le DINP, 5 à 7% des patients sont très fortement exposés mais la source ne semble pas être le DM. On note également une exposition des patients aux DINCH, non imputable aux DM étant donné qu'aucun DM en contact avec ces patients ne contenait du DINCH. Les métabolites des autres plastifiants sont également retrouvés dans les urines des patients à très faibles concentrations pour le TOTM et le DEHT. Seule l'exposition au TOTM semble corrélée à l'utilisation de DM.

Conclusion

L'étude met en évidence une exposition encore élevée au DEHP. Il est important de limiter l'exposition à ce plastifiant via les DM en utilisant des composés alternatifs. Le TOTM ou le DEHT semblent les alternatives de choix au regard de leur faible diffusion à partir des DM, de la faible toxicité aux concentrations biologiques retrouvées. L'utilisation de ces 2 plastifiants pourrait être réservée aux dispositifs médicaux, les patients présentant des expositions aux autres plastifiants via d'autres sources. Cependant il conviendra de vérifier que ces composés ne présentent pas d'effet perturbateur endocrinien et que l'effet cocktail est limité lors de l'exposition à un mélange de composés.

*DEHT, di-9 ethylhexylterephthalate; TOTM, trioctyltrimellitate ; DINCH, diisononyl cyclohexane-1,2-dicarboxylate ; DEHA, diethylhexyladipate; ATBC, acetyltributylcitrate ; DINP, di-10 isononylphthalate.

Publications issues de ce projet

1. L. Bernard, B. Décaudin, M. Lecoœur, D. Richard, D. Bourdeaux, R. Cueff, V. Sautou, A. S. Group, Analytical methods for the determination of DEHP plasticizer alternatives present in medical devices: a review. *Talanta* 129, 39-54 (2014); DOI 10.1016/j.talanta.2014.04.069.
2. M. Lecoœur, N. Simon, V. Sautou, B. Decaudin, C. Vaccher, A. s. group, A chemometric approach to elucidate the parameter impact in the hyphenation of evaporative light scattering detector to supercritical fluid chromatography. *J Chromatogr A* 1333, 124-133 (2014); DOI 10.1016/j.chroma.2014.01.054.
3. T. Radaniel, S. Genay, N. Simon, F. Feutry, F. Quagliozi, C. Barthélémy, M. Lecoœur, V. Sautou, B. Décaudin, P. Odou, A. s. group, Quantification of five plasticizers used in PVC tubing through high performance liquid chromatographic-UV detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 965, 158-163 (2014); DOI 10.1016/j.jchromb.2014.06.027.
4. C. Vaccher, B. Decaudin, V. Sautou, M. Lecoœur, Analysis of non-phthalates plasticizers on porous graphitic carbon by supercritical fluid chromatography using evaporative light scattering detection. *J Chromatogr A* 1359, 277-286 (2014); DOI 10.1016/j.chroma.2014.07.036.
5. L. Bernard, R. Cueff, D. Bourdeaux, C. Breyse, V. Sautou, A. S. Group, Analysis of plasticizers in poly(vinyl chloride) medical devices for infusion and artificial nutrition: comparison and optimization of the extraction procedures, a pre-migration test step. *Anal Bioanal Chem* 407, 1651-1659 (2015); DOI 10.1007/s00216-014-8426-z.

6. L. Bernard, R. Cueff, C. Breysse, B. Décaudin, V. Sautou, A. S. Group, Migrability of PVC plasticizers from medical devices into a simulant of infused solutions. *Int J Pharm* 485, 341-347 (2015); DOI 10.1016/j.ijpharm.2015.03.030.
7. L. Bernard, R. Cueff, M. Chagnon, F. Abdoulouhab, B. Décaudin, C. Breysse, S. Kauffmann, B. Cosserant, B. Souweine, V. Sautou, A. s. group, Migration of plasticizers from PVC medical devices: Development of an infusion model. *Int J Pharm* 494, 136-145 (2015); DOI 10.1016/j.ijpharm.2015.08.033.
8. M. Lecoecur, B. Decaudin, Y. Guillotin, V. Sautou, C. Vaccher, A. S. Group, Comparison of high-performance liquid chromatography and supercritical fluid chromatography using evaporative light scattering detection for the determination of plasticizers in medical devices. *J Chromatogr A* 1417, 104-115 (2015); DOI 10.1016/j.chroma.2015.09.026.
9. D. Bourdeaux, M. Yessaad, P. Chennell, V. Larbre, T. Eljezi, L. Bernard, V. Sautou, A. S. Group, Analysis of PVC plasticizers in medical devices and infused solutions by GC-MS. *J Pharm Biomed Anal* 118, 206-213 (2016); DOI 10.1016/j.jpba.2015.10.034.
10. S. Genay, F. Feutry, M. Masse, C. Barthélémy, V. Sautou, P. Odou, B. Décaudin, N. Azaroual, A. S. Group, Identification and quantification by ¹H nuclear magnetic resonance spectroscopy of seven plasticizers in PVC medical devices. *Anal Bioanal Chem* 409, 1271-1280 (2016); DOI 10.1007/s00216-016-0053-4.
11. L. Bernard, D. Bourdeaux, B. Pereira, N. Azaroual, C. Barthélémy, C. Breysse, P. Chennell, R. Cueff, T. Dine, T. Eljezi, F. Feutry, S. Genay, N. Kambia, M. Lecoecur, M. Masse, P. Odou, T. Radaniel, N. Simon, C. Vaccher, C. Verlhac, M. Yessad, B. Décaudin, V. Sautou, Analysis of plasticizers in PVC medical devices: Performance comparison of eight analytical methods. *Talanta* 162, 604-611 (2017); DOI 10.1016/j.talanta.2016.10.033.
12. M. Masse, S. Genay, F. Feutry, N. Simon, C. Barthélémy, V. Sautou, B. Décaudin, P. Odou, F. T. A. S. Group, How to solve the problem of co-elution between two compounds in liquid chromatography through the first UV derivative spectrum. A trial on alternative plasticizers to di(2-ethylhexyl) phthalate. *Talanta* 162, 187-192 (2017); DOI 10.1016/j.talanta.2016.10.029.
13. E. Teuta, P. Pierre, R. Damien, P. Jérémy, C. Jean-Michel, C. Jean-Marie, S. Valérie, G. Gaël, M. Emmanuel, In vitro cytotoxic effects of DEHP-alternative plasticizers and their primary metabolites on a L929 cell line. *Chemosphere* 173, 452-459 (2017); DOI <http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.01.026>.
14. L. Bernard, T. Eljezi, H. Clauson, C. Lambert, Y. Bouattour, P. Chennell, B. Pereira, V. Sautou, A. S. Group, Effects of flow rate on the migration of different plasticizers from PVC infusion medical devices. *PLoS One* 13, e0192369 (2018); DOI 10.1371/journal.pone.0192369.
15. C. Fernandez-Canal, P. G. Pinta, T. Eljezi, V. Larbre, S. Kauffmann, L. Camilleri, B. Cosserant, L. Bernard, B. Pereira, J. M. Constantin, G. Grimandi, V. Sautou, G. for Armed Study, Patients' exposure to PVC plasticizers from ECMO circuits. *Expert review of medical devices*, 1-7 (2018); DOI 10.1080/17434440.2018.1462698.

Rôle inflammatoire des produits plaquettaires en transfusion

Fabrice COGNASSE – EFS Auvergne-Loire (Appel à projets 2012)

Contexte et objectif

Au cours ou à la 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 oedèmes 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 produit sanguin labile (PSL) au cours de sa conservation serait susceptible de déclencher une réaction chez le receveur.

Concernant les EIR d'imputabilité possible, on constate que l'implication des PSL de type CPA (concentrés de plaquettes d'aphérèse) et MCP (mélange de concentrés plaquettaires) 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.

Par conséquent, nous nous sommes intéressés 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.

Résultats

Nous avons eu pour objectif de mettre en place une méthodologie d'analyse didactique et innovante des produits plaquettaires ayant entraîné un EIR. Nous avons évalué 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.

Cette approche fonctionnelle est venue 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. De plus, l'opportunité de financement par l'ANSM de cette thématique nous a permis de développer un modèle Investigation de la pathogenèse du syndrome de détresse respiratoire aiguë post-transfusionnel (TRALI) dans un modèle murin.

Enfin, deux autres projets, issu des travaux financés par l'ANSM sont actuellement évalué par l'ANR dans le cadre d'une demande de financement :

- Exchange of information between healthcare information systems: Applications for transfusions (Formerly HIST)

- Identification of accumulated lipids and metabolites during the processing and storage of platelet concentrates: implications for recipient adverse reactions (PaS-PC - Processing and Storage - Platelet Concentrates)

Ces projets qui s'inscrivent dans une thématique globale du laboratoire de recherche permettront de préciser les mécanismes par lesquels ces produits conduisent à un EIR et d'identifier le/les molécules immunomodulatrices plaquettaires mises en jeu.

Publications issues de ce projet.

1. C. Aloui, A. Prigent, C. Sut, S. Tariket, H. Hamzeh-Cognasse, B. Pozzetto, Y. Richard, F. Cognasse, S. Laradi, O. Garraud, The signaling role of CD40 ligand in platelet biology and in platelet component transfusion. *Int J Mol Sci* 15, 22342-22364 (2014); DOI 10.3390/ijms151222342.
2. C. Aloui, C. Sut, A. Prigent, J. Fagan, F. Cognasse, V. Granados-Herbepin, R. Touraine, B. Pozzetto, M. Aouni, C. Fendri, M. Hassine, T. Chakroun, S. Jemni-Yacoub, O. Garraud, S. Laradi, Are polymorphisms of the immunoregulatory factor CD40LG implicated in acute transfusion reactions? *Sci Rep* 4, 7239 (2014); DOI 10.1038/srep07239.
3. L. H. Boudreau, A. C. Duchez, N. Cloutier, D. Soulet, N. Martin, J. Bollinger, A. Paré, M. Rousseau, G. S. Naika, T. Lévesque, C. Laflamme, G. Marcoux, G. Lambeau, R. W. Farndale, M. Pouliot, H. Hamzeh-Cognasse, F. Cognasse, O. Garraud, P. A. Nigrovic, H. Guderley, S. Lacroix, L. Thibault, J. W. Semple, M. H. Gelb, E. Boilard, Platelets release mitochondria serving as substrate for bactericidal group IIA-secreted phospholipase A2 to promote inflammation. *Blood* 124, 2173-2183 (2014); DOI 10.1182/blood-2014-05-573543.
4. O. Garraud, A. Chabert, B. Pozzetto, F. Zeni, F. Cognasse, H. Hamzeh-Cognasse, Non-leukodepleted red blood cell transfusion in sepsis patients: beyond oxygenation, is there a risk of inflammation? *Crit Care* 18, 690 (2014); DOI 10.1186/s13054-014-0690-y.
5. O. Garraud, F. Cognasse, H. Hamzeh-Cognasse, S. Spinelli, R. P. Phipps, N. Blumberg, Removal of biologic response modifiers associated with platelet transfusion reactions: strategies worth considering? *Transfusion* 54, 2583 (2014); DOI 10.1111/trf.12811.
6. K. A. Nguyen, H. Hamzeh-Cognasse, S. Palle, I. Anselme-Bertrand, C. A. Arthaud, P. Chavarin, B. Pozzetto, O. Garraud, F. Cognasse, Role of Siglec-7 in apoptosis in human platelets. *PLoS One* 9, e106239 (2014); DOI 10.1371/journal.pone.0106239.
7. C. Aloui, C. Sut, F. Cognasse, V. Granados, M. Hassine, T. Chakroun, O. Garraud, S. Laradi, Development of a highly resolutive method, using a double quadruplex tetra-primer-ARMS-PCR coupled with capillary electrophoresis to study CD40LG polymorphisms. *Mol Cell Probes* 29, 335-342 (2015); DOI 10.1016/j.mcp.2015.11.003.
8. T. Burnouf, M. L. Chou, H. Goubran, F. Cognasse, O. Garraud, J. Seghatchian, An overview of the role of microparticles/microvesicles in blood components: Are they clinically beneficial or harmful? *Transfus Apher Sci* 53, 137-145 (2015); DOI 10.1016/j.transci.2015.10.010.
9. F. Cognasse, H. Hamzeh-Cognasse, S. Laradi, M. L. Chou, J. Seghatchian, T. Burnouf, C. Boulanger, O. Garraud, N. Amabile, The role of microparticles in inflammation and transfusion: A concise review. *Transfus Apher Sci* 53, 159-167 (2015); DOI 10.1016/j.transci.2015.10.013.
10. O. Garraud, F. Cognasse, Are Platelets Cells? And if Yes, are They Immune Cells? *Front Immunol* 6, 70 (2015); DOI 10.3389/fimmu.2015.00070.
11. O. Garraud, H. Hamzeh-Cognasse, S. Laradi, B. Pozzetto, F. Cognasse, [Blood transfusion and inflammation as of yesterday, today and tomorrow]. *Transfus Clin Biol* 22, 168-177 (2015); DOI 10.1016/j.tracli.2015.03.005.

12. H. Hamzeh-Cognasse, S. Laradi, J. C. Osselaer, F. Cognasse, O. Garraud, Amotosalen-HCl-UVA pathogen reduction does not alter poststorage metabolism of soluble CD40 ligand, Ox40 ligand and interleukin-27, the cytokines that generally associate with serious adverse events. *Vox Sang* 108, 205-207 (2015); DOI 10.1111/vox.12203.
13. K. L. Lannan, J. Sahler, N. Kim, S. L. Spinelli, S. B. Maggirwar, O. Garraud, F. Cognasse, N. Blumberg, R. P. Phipps, Breaking the mold: transcription factors in the anucleate platelet and platelet-derived microparticles. *Front Immunol* 6, 48 (2015); DOI 10.3389/fimmu.2015.00048.
14. K. A. Nguyen, H. Hamzeh-Cognasse, S. Laradi, B. Pozzetto, O. Garraud, F. Cognasse, Specific activation, signalling and secretion profiles of human platelets following PAR-1 and PAR-4 stimulation. *Platelets* 26, 795-798 (2015); DOI 10.3109/09537104.2015.1050585.
15. C. Aloui, T. Chakroun, A. Prigent, S. Jemni-Yacoub, F. Cognasse, S. Laradi, O. Garraud, Leucocyte cytokines dominate platelet cytokines over time in non-leucoreduced platelet components. *Blood Transfus*, 1-10 (2016); DOI 10.2450/2016.0076-16.
16. C. Aloui, A. Prigent, S. Tariket, C. Sut, J. Fagan, F. Cognasse, T. Chakroun, O. Garraud, S. Laradi, Levels of human platelet-derived soluble CD40 ligand depend on haplotypes of CD40LG-CD40-ITGA2. *Sci Rep* 6, 24715 (2016); DOI 10.1038/srep24715.
17. F. Cognasse, C. Aloui, K. Anh Nguyen, H. Hamzeh-Cognasse, J. Fagan, C. A. Arthaud, M. A. Eyraud, M. Sebban, E. Fromont, B. Pozzetto, S. Laradi, O. Garraud, Platelet components associated with adverse reactions: predictive value of mitochondrial DNA relative to biological response modifiers. *Transfusion* 56, 497-504 (2016); DOI 10.1111/trf.13373.
18. F. Cognasse, O. Garraud, B. Pozzetto, S. Laradi, H. Hamzeh-Cognasse, How can non-nucleated platelets be so smart? *J Thromb Haemost* 14, 794-796 (2016); DOI 10.1111/jth.13262.
19. O. Garraud, F. Cognasse, J. D. Tissot, P. Chavarin, S. Laperche, P. Morel, J. J. Lefrère, B. Pozzetto, M. Lozano, N. Blumberg, J. C. Osselaer, Improving platelet transfusion safety: biomedical and technical considerations. *Blood Transfus* 14, 109-122 (2016); DOI 10.2450/2015.0042-15.
20. O. Garraud, S. Tariket, C. Sut, A. Haddad, C. Aloui, T. Chakroun, S. Laradi, F. Cognasse, Transfusion as an Inflammation Hit: Knowns and Unknowns. *Front Immunol* 7, 534 (2016); DOI 10.3389/fimmu.2016.00534.
21. S. Tariket, C. Sut, H. Hamzeh-Cognasse, S. Laradi, B. Pozzetto, O. Garraud, F. Cognasse, Transfusion-related acute lung injury: transfusion, platelets and biological response modifiers. *Expert Rev Hematol* 9, 497-508 (2016); DOI 10.1586/17474086.2016.1152177.
22. F. Cognasse, C. Sut, E. Fromont, S. Laradi, H. Hamzeh-Cognasse, O. Garraud, Platelet soluble CD40-ligand level is associated with transfusion adverse reactions in a mixed threshold-and-hit model. *Blood* 130, 1380-1383 (2017); DOI 10.1182/blood-2017-03-773945.
23. O. Garraud, C. Sut, A. Haddad, S. Tariket, C. Aloui, S. Laradi, H. Hamzeh-Cognasse, T. Bourlet, F. Zeni, C. Aubron, Y. Ozier, S. Laperche, T. Peyrard, P. Buffet, D. Guyotat, E. Tavernier, F. Cognasse, B. Pozzetto, G. Andreu, Transfusion-associated hazards: A revisit of their presentation. *Transfus Clin Biol*, (2018); DOI 10.1016/j.tracli.2018.03.002.
24. S. Tariket, C. Sut, H. Hamzeh-Cognasse, S. Laradi, O. Garraud, F. Cognasse, Platelet and TRALI: From blood component to organism. *Transfus Clin Biol*, (2018); DOI 10.1016/j.tracli.2018.03.006.

Contexte et objectif

L'innovation pharmaceutique et la mise sur le marché de nouveaux médicaments peuvent conduire à des progrès majeurs en santé. Cependant, les nouveaux médicaments doivent être prescrits en prenant en compte les informations les plus récentes et indépendantes. La principale source d'information des médecins sur les nouveaux médicaments est la visite médicale. Mais elle n'est pas indépendante des laboratoires pharmaceutiques et l'information est incomplète. Les journaux indépendants sont une meilleure source, mais pas toujours à jour, de plus ils présentent trop souvent des avis d'experts « pré-mâchés ». Cela soulève divers problèmes (divergences entre experts, indépendance des experts, méfiance des médecins).

L'objectif initial du projet était de mettre au point une plate-forme pour collecter automatiquement les informations sur les nouveaux médicaments, enrichir et synthétiser ces informations et les diffuser aux médecins via un site Web. Ce site Web permettrait aux médecins de se forger leur propre opinion sur le nouveau médicament, à partir de données « brutes » objectives présentées de manière visuelle. Cependant, au cours du projet, nous avons rencontré des difficultés pour réaliser l'extraction automatique des données à partir des bases médicaments. Ces difficultés nous ont obligés à nous rabattre sur l'extraction automatique à partir de textes puis sur l'extraction manuelle.

Méthodologie

Les étapes du projet ont été les suivantes :

1. Rechercher les sources d'information sur le médicament
2. Identifier les besoins des utilisateurs
3. Mettre au point un modèle conceptuel des connaissances
4. Mettre au point des méthodes d'extraction des connaissances
5. Mettre au point des méthodes de visualisation
6. Implémenter un prototype
7. Évaluer les méthodes d'extraction et le site Web

Résultats

Un prototype fonctionnel de plate-forme d'information sur les nouveaux médicaments a été conçu. Cette plate-forme permet d'afficher les propriétés du nouveau médicament mais aussi de les comparer avec celles des médicaments similaires (ou comparateurs). Elle se compose :

- d'un outil pour la saisie manuelle des données,
- d'outils d'extraction automatique à partir des textes pour extraire les effets indésirables et les excipients à effet notoire,
- d'un outil d'extraction automatique des interactions à partir de la base Thériaque,

- d'une ontologie formelle des contre-indications permettant de réduire l'hétérogénéité inter-médicament,
- d'un site Web généré à partir des données de la plate-forme et permettant à un médecin de se faire une idée d'un nouveau médicament en le comparant aux médicaments existants à l'aide de deux modes de visualisation originaux : tableaux dynamiques et « boîtes arc-en-ciel ».

L'extraction automatique n'a pu être réalisée à cause des problèmes de structuration, de qualité et de codages rencontrés dans les bases médicaments. Nous avons essayé de nous rabattre sur une extraction automatique à partir des textes de certains chapitres de l'AMM, mais celle-ci permet au mieux une extraction semi-automatique nécessitant une validation manuelle. Nous concluons donc à l'impossibilité d'extraire automatiquement des données fiables et comparables sur les médicaments à partir des données structurées des Bases Médicaments agréées par la HAS (hypothèse de départ).

En revanche, le volet « présentation » du projet est un succès : nous avons conçu un site Web présentant l'information sur les nouveaux médicaments de manière comparative, par rapport aux médicaments existants, et s'appuyant sur une technique de visualisation nouvelle, les boîtes arc-en-ciel. L'évaluation du site Web a suscité un enthousiasme très grand, les 22 généralistes évaluateurs ont été unanimes pour dire que le site permettait de se forger une opinion sur 4 nouveaux médicaments. Les commentaires suivants en témoignent :

« On l'avait rêvé, vous l'avez créé ! »

« Mieux que le Doroz », « mieux que la banque Prescrire »

« VIIIIP garde une certaine neutralité »

Publications issues de ce projet

1. J. B. Lamy, A. Venot, C. Duclos, PyMedTermino: an open-source generic API for advanced terminology services. *Stud Health Technol Inform* 210, 924-928 (2015).
2. A. Ugon, H. Berthelot, A. Venot, M. Favre, C. Duclos, J. B. Lamy, Abstractive Summarization of Drug Dosage Regimens for Supporting Drug Comparison. *Stud Health Technol Inform* 213, 79-82 (2015).
3. J. B. Lamy, Ontology-Oriented Programming for Biomedical Informatics. *Stud Health Technol Inform* 221, 64-68 (2016).
4. J. B. Lamy, A. Ugon, H. Berthelot, Automatic Extraction of Drug Adverse Effects from Product Characteristics (SPCs): A Text Versus Table Comparison. *Stud Health Technol Inform* 228, 339-343 (2016).
5. J. B. Lamy, Owlready: Ontology-oriented programming in Python with automatic classification and high level constructs for biomedical ontologies. *Artificial intelligence in medicine* 80, 11-28 (2017); DOI 10.1016/j.artmed.2017.07.002.
6. J. B. Lamy, H. Berthelot, M. Favre, A. Ugon, C. Duclos, A. Venot, Using visual analytics for presenting comparative information on new drugs. *J Biomed Inform* 71, 58-69 (2017); DOI 10.1016/j.jbi.2017.04.019.

7. R. Tsopra, S. Kinouani, A. Venot, M. C. Jaulent, C. Duclos, J. B. Lamy, Design of a Visual Interface for Comparing Antibiotics Using Rainbow Boxes. *Stud Health Technol Inform* 235, 529-533 (2017).

Création d'un outil de caractérisation des pharmacodépendances médicamenteuses

Caroline VICTORRI-VIGNEAU – CHU de Nantes (Appel à projets 2012)

Contexte et objectif

En France, la consommation de substances psychoactives est actuellement un problème majeur de santé publique. Depuis plusieurs années, les enquêtes positionnent la France parmi les premiers pays consommateurs de médicaments psychotropes (anxiolytiques, hypnotiques, antidépresseurs...). Or, cette consommation s'accompagne chez certains patients de mésusages, d'abus et de dépendance. Ces dépendances médicamenteuses expliquent en partie l'utilisation chronique de ces médicaments.

La France est le seul pays européen qui dispose d'un système dédié à l'évaluation du potentiel de dépendance des médicaments et substances. Celui-ci est basé sur un réseau de 13 centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance – addictovigilance (CEIP-A) coordonné par l'ANSM. Pour évaluer le potentiel d'abus et de dépendance d'un produit ainsi que ses risques en termes de santé publique, les CEIP-A disposent de systèmes de recueil épidémiologiques et de notifications émanant des professionnels de santé. En 2007, dans le cadre d'un PHRC national, le CEIP-A de Nantes a développé un questionnaire s'appuyant sur des critères cliniques de dépendance pour évaluer les notifications reçues.

Ce questionnaire repose sur les sept items de la définition officielle de la dépendance du DSM-IV auquel a été ajouté un item spécifique évaluant le comportement de transgression (concernant le mode d'obtention ou l'usage). Ces huit items se répartissent en deux dimensions, la première évalue les signes physiques et compulsifs de la dépendance et la deuxième évalue les conséquences dommageables de la dépendance. Chaque item est coté à un quand il est présent et à zéro quand il est absent, permettant ainsi d'obtenir un sous-score sur quatre points pour chacune des dimensions puis un score global sur huit points. L'analyse de ces scores permet de caractériser le profil de dépendance lié à une substance. Le CEIP-A de Nantes dispose d'une base de données importante colligeant tous les scores attribués aux substances présentes sur les notifications depuis 2008. Cette base contient des variables d'intérêt que sont le sexe, l'âge, les sous-scores sur quatre points (par dimension) et le score de dépendance sur huit points.

L'objectif de ce travail est de développer un outil statistique et informatique, l'outil PROMESS (PROfil de Médicaments Et SubstanceS), permettant de caractériser le potentiel d'abus et de dépendance des substances à partir des scores des notifications de la base de données du CEIP-A de Nantes. Cet outil fournit une analyse qualitative, quantitative et comparative des profils de dépendance des différents médicaments et substances en fonction des scores qui ont été attribués lors de l'évaluation. Un rapport est édité automatiquement par l'outil pour présenter ces résultats.

Les objectifs secondaires de cette étude sont de décrire et caractériser les médicaments et substances sous surveillance d'addictovigilance présents dans la base et potentiellement, ceux nouvellement apparus ou donnant lieu à des signaux.

Résultats

Pour une substance donnée, l'analyse quantitative est composée de deux parties : la description des notifications (âge et sexe des patients concernés) et la répartition des notifications selon le nombre d'items positifs, pour le score total et par dimension. L'analyse qualitative présente le taux de positivité de chacun des items. L'analyse d'homogénéité propose des représentations graphiques originales basées sur les deux sous-scores. Une population est considérée comme homogène lorsque toutes les notifications ont des scores proches.

Pour une substance donnée, l'outil PROMESS identifie également des sous-populations de consommateurs permettant de réaliser des analyses qualitatives et quantitatives par sous-groupes afin de comparer les profils de dépendance correspondant.

L'outil PROMESS permet également de comparer jusqu'à cinq substances entre elles. Cette approche porte uniquement sur les analyses qualitatives et quantitatives. Ceci permet de rapidement comparer des profils de dépendance à partir des notifications reçues pour chacune des substances. Les rapports des substances surveillées par l'ANSM ont été réalisés et sont disponibles sur demande.

L'intérêt de l'outil PROMESS est évident en termes d'évaluation du risque en santé publique. Il permet de manière automatisée de générer un rapport rassemblant l'information contenue dans les notifications colligées. Cet outil est complémentaire de ceux du réseau des CEIP, qui a développé plusieurs approches épidémiologiques pour disposer de plusieurs facettes afin d'évaluer le potentiel d'abus et de dépendance des médicaments et substances. L'outil PROMESS amène une dimension davantage clinique à ces évaluations.

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 MOUNIER – CHU de Nice (Appel à projets 2012)

Contexte

Nous proposons d'étudier la consommation de soins par les sujets guéris d'un lymphome dans la base de données des essais thérapeutiques du LYSA, groupe français ayant traité plus de 10.000 patients sur les 20 dernières années.

Objectif

Ces sujets présentent-ils des comorbidités et sont-ils des « surconsommateurs » de soins ? Si oui, est-ce lié à des médicaments particuliers utilisés dans le traitement du lymphome, tout particulièrement l'autogreffe et les nouveaux agents type Rituximab.

Méthode

8113 patients ont été inclus dans les essais du LYSA entre 1993 et 2007. 5247 étaient toujours en vie à la date des dernières nouvelles. Nous avons pu obtenir leurs adresses pour 3317 et 50% d'entre eux, soit 1671, ont répondu au questionnaire de santé. Nous avons mené 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, du Système National d'Information Inter Régime d'Assurance Maladie, SNIIR-AM).

Résultats

Il y a 906 hommes pour 765 femmes. Le recul médian est de 11 ans avec un maximum à 23 ans. L'âge médian est de 64 ans avec un maximum à 95 ans, 19% ont plus de 75 ans. La majorité des patients a reçu une chimiothérapie standard, les autres ayant reçu, soit une chimiothérapie intensive, soit une autogreffe d'emblée pour 342 patients. Les chimiothérapies étaient combinées avec du Rituximab dans la moitié des cas.

Seulement 1/3 des patients ne rapportent aucun problème de santé durant cette période de surveillance au long terme. On retrouve principalement des problèmes cardiaques dans 20% des cas, d'infections dans 12% des cas, de douleurs musculo-squelettiques dans 12% des cas, neuro-psychiques dans 17% des cas, et des seconds cancers dans 8% des cas. L'utilisation du Rituximab ne semble pas avoir augmenté ces risques de pathologies au long terme. Par contre, l'utilisation d'une autogreffe en 1ère ligne est associée à un peu plus d'infections, notamment pulmonaires.

2/3 des patients rapportent une fatigue excessive. Là encore, il n'y a pas d'effet particulier des traitements du lymphome, cette fatigue est majorée par l'âge, l'obésité, et la présence de pathologies associées.

Il est important de noter que les patients ne consomment pas plus de soins qu'ils aient été traités ou non par Rituximab. Le constat est le même chez les patients ayant été greffés qui ne consomment pas plus de soins qu'ils aient été traités ou non par Rituximab. Toutefois, plusieurs facteurs ont été identifiés prédictifs

d'une augmentation du coût associé : maladie cardiovasculaire, trouble neuropsychiatrique, second cancer, trouble pulmonaire, diabète, trouble musculosquelettique et âge au moment de l'enquête □ 60 ans.

Conclusion

On observe un retentissement au long terme notamment sur la fatigue et les pathologies infectieuses. Il ne semble pas y avoir d'effets accrus liés à l'utilisation du Rituximab en combinaison avec la chimiothérapie ou l'autogreffe.

Publications issues de ce projet

1. S. Anthony, P. Hebel, A. Garrel, V. Oliveri, C. Thieblemont, V. Ribrag, H. Tilly, C. Haioun, R. O. Casasnovas, F. Morschhauser, P. Feugier, R. Delarue, L. Ysebaert, C. Sebban, F. Broussais, G. Damaj, V. Nerich, J. P. Jais, G. Salles, M. Henry-Amar, N. Mounier, [Conduct of epidemiologic studies in French cancer survivors: Methods, difficulties encountered and solutions provided. Lessons learned from the SIMONAL study on long-term toxicities after non-Hodgkin lymphoma treatment]. Bulletin du cancer 104, 221-231 (2017); DOI 10.1016/j.bulcan.2017.01.007.

Implant mammaire et cancer

Fabien Reyat – Institut Curie (Appel à projets 2012)

Contexte

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 esthétique 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.

Objectif

Ce projet porte 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.

Population sélectionnée

La population étudiée (3935 patientes) n'est pas représentative de la population des femmes atteintes de cancer du sein du fait de la sélection sur le critère reconstruction. Elle est majoritairement composée de tumeurs de bon pronostic. Les parcours de soins (9 au total) identifiés sont très hétérogènes. Néanmoins cette population se caractérise par une survie globale à 5 ans (98.8%) et à 10 ans (95%) élevée.

Un modèle de Cox ajusté sur le parcours de soins et le type d'implant mammaire montre uniquement que le fait d'avoir une mastectomie avec reconstruction mammaire immédiate est un facteur de bon pronostic (RR 0.11 [0.03-0.39] $p < 0.001$). Ce résultat ne fait que montrer que nos indications de reconstruction sont posées en fonction d'un parcours de soins.

Variabilité des implants mammaires

Une difficulté importante de cette base de données est la très grande variabilité d'exposition aux implants mammaires.

- Les marques d'implants utilisés varient considérablement dans le temps à l'exception des implants de type PIP.
- Le type d'implant mammaire utilisé varie considérablement en fonction du parcours de soins.
- Le volume médian d'implants mammaires posés est dépendant de la marque.
- La durée d'exposition à un implant mammaire varie considérablement en fonction du parcours de soins, de la marque et du rang de pose.
- Le nombre d'implants successifs utilisés sur un sein varie considérablement en fonction du parcours de soins et de la marque.
- La durée entre le diagnostic initial de cancer et la pose du premier implant mammaire varie considérablement en fonction du parcours de soins et de la marque.
- L'association d'un implant mammaire à un lambeau de muscle grand dorsal est très inconstante en fonction du parcours de soins.

Données manquantes

Un nombre important de données manquantes apparaît dans cette étude notamment sur le type de remplissage, sur la forme de l'implant, sur les complications, sur les causes de retrait. Pour ce qui est des complications et causes de retrait, ce propos est à modéré par le fait que la rédaction d'un compte-rendu opératoire ne signale pas les éléments pathologiques absents.

Diagnostic de rupture

Les ruptures d'implants sont des évènements peu fréquents et potentiellement sous-diagnostiqués du fait de l'absence de symptômes

Retrait des implants mammaires

Les retraits sont significativement liés au parcours de soins.

Les implants de type PIP-Perthese-Allergan ont des incidences de retrait très similaires

Seuls les implants de type Mentor ont une incidence de retrait supérieur dont la cause ne peut être identifiée dans cette étude.

Les principales causes de retrait sont les suivantes :1) infection, 2) nécrose cutanée, 3) douleurs, 4) esthétiques, 5) récurrence de cancer.

Les coques péri-prothétiques et les ruptures sont des évènements rares et tardifs par rapport à la pose de l'implant mammaire.

Implants PIP

Nous n'avons pas identifié dans cette étude une augmentation de la récurrence loco-régionale, de la récurrence métastatique ou de la mortalité globale associée à l'utilisation de ces implants.

Nous avons, avant le 30/03/2010, mis en évidence une incidence des ruptures diagnostiquées très faible et inférieure à celle présentée par les autres catégories d'implants mammaires.

Évaluation 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 (Appel à projets 2012)

Contexte

Depuis plus de 10 ans, la chimiothérapie orale est en augmentation constante avec l'apparition des thérapies ciblées. Ce nouveau mode de prise en charge ambulatoire présente un enjeu majeur d'organisation pour le système de santé en termes de coordination et sécurisation de la prise en charge. La survenue d'effets indésirables (EI) détectés tardivement peut être responsable d'hospitalisations en urgence, et d'un défaut d'observance à l'origine de la progression de la maladie. Ce protocole de recherche s'inscrit parfaitement dans le contexte réglementaire et répond à la fois aux mesures des Plans Cancer 2 et 3, à certains objectifs du PSRS de l'ARS Ile de France, à l'article 51 de la loi HPST, et doit permettre de définir au mieux les modalités de prise en charge à envisager pour assurer qualité et sécurité des parcours de soins, et de proposer de nouvelles organisations entre l'hôpital et la ville. En Ile-de-France, la coordination des soins de patients atteints de cancer est réalisable par les réseaux territoriaux impliqués en oncologie, en appui des professionnels de premier recours. Ils participent à l'information des patients concernant la gestion du traitement et des EI, et proposent une évaluation à domicile par le médecin et/ou l'infirmier coordonnateur, des appels téléphoniques réguliers, en collaboration avec le médecin traitant et le centre hospitalier référent. Cette prise en charge coordonnée par des réseaux territoriaux impliqués en oncologie, associée à une mise à disposition d'outils d'information et de formation standardisés, et un accompagnement personnalisé via une visite par une infirmière libérale à domicile, devrait permettre d'améliorer la prise en charge de ces patients.

Objectif

Évaluer l'impact d'une prise en charge coordonnée par un réseau territorial impliqué en oncologie, en termes de recours à la structure hospitalière (hospitalisation ou consultation ou autre recours) pour EI quel qu'en soit le grade, dans les 6 mois suivant l'initiation d'un anticancéreux par voie orale. L'impact sur le nombre et le grade d'EI, la mortalité, l'observance, le recours au système de soins de ville, et la qualité de vie, est également étudié. Une analyse médico-économique est envisagée. Le critère principal (recours à la structure hospitalière pour EI lié à une chimiothérapie orale) a fait l'objet d'une adjudication par un comité indépendant.

Résultats

Au total 283 patients majeurs, atteints d'un cancer solide et traités par une molécule de chimiothérapie orale ont été inclus entre le 16/10/2013 et le 22/06/2015, dans 21 centres, et suivis pendant 6 mois selon la prise en charge habituelle, ou coordonnée en fonction de l'existence d'un réseau de cancer sur leur territoire de résidence. Les patients suivis par un réseau territorial ont bénéficié de visites hebdomadaires d'infirmière à domicile pendant 2 mois. Des fiches d'information standardisées sur les traitements anticancéreux par voie orale, reprenant les modalités d'administration, les EI et leur prise en charge, ont été remises à la fois aux

professionnels de santé de ville et aux patients, dans un format adapté à chaque catégorie. Par ailleurs, le réseau a mis à disposition des professionnels de santé de ville des outils d'information équivalents via une plateforme d'e-learning comprenant en plus une partie de formation théorique et de mises en situations par des cas cliniques et illustrations de chaque grade d'EI. La population incluse avait un âge médian de 66 ans, était composée majoritairement de femmes (54%), de patients atteints de cancer métastatique (66%), traités par capécitabine (52%). Nous avons observé 23 patients avec hospitalisations ou recours pour effets indésirables liés à une chimiothérapie orale, mais sans différence significative de délai avant recours entre les groupes ($p=0.50$). Un très grand nombre d'effets indésirables ont été déclarés au cours du suivi (en médiane 10 par patient) ; le nombre d'effets indésirables par patient est plus important dans le groupe prise en charge coordonnée ($p=0.02$). Il n'est pas observé de différence de survie sans progression, de survie globale, de recours aux soins de ville ou de qualité de vie, mais on observe une tendance non significative vers un taux de recours aux soins de ville pour effets indésirables plus important dans le groupe prise en charge coordonnée. L'observance du traitement de chimiothérapie orale, évaluée chez 112 patients, a permis de mettre en évidence une dose intensité médiane de 0.83 [0.61-0.95]. L'analyse médico-économique a porté sur 182 sujets dont les données de remboursement ont été disponibles. Sans la prise en compte de la majorité des coûts des hospitalisations en secteur public (non disponibles à ce jour) ni des coûts liés à la prise en charge coordonnée (non disponibles), le montant médian [IIQ] remboursé par patient/mois était de 2937.7 [1313.2 – 4529.8] €. Nous n'avons pas trouvé de différences significatives entre les deux bras en termes de coûts global ou spécifiques/patient/mois (p -values >0.05), à l'exception des montants/sujet/mois pour les actes médico-chirurgicaux, qui semblent supérieurs dans le bras « prise en charge coordonnée ». Les analyses statistiques sont en cours. Le présent rapport sera actualisé tous les 3 mois.

Développement d'outils robustes d'évaluation pour les milieux aquatiques du danger des substances pharmaceutiques

Sandrine ANDRES - INERIS (Appel à projets 2012)

Contexte et objectif

L'excrétion 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. Face à ces données de présence dans l'environnement, les données d'écotoxicité sont rares et la pertinence des outils existants pour l'évaluation réglementaire des effets des médicaments sur les écosystèmes est questionnée. Pour répondre à ces enjeux, le projet déploie pour 4-5 substances pharmaceutiques à la fois des outils expérimentaux prévus par la réglementation et des outils permettant de mettre en évidence d'autres critères d'effets, plus précoces. Par ailleurs, l'impact écologique doit pouvoir être apprécié à l'échelle de la population ou des communautés des écosystèmes. Pour cela, 2 substances ont été testées dans des systèmes expérimentaux avec une pertinence écologique augmentée : les mésocosmes. Ces travaux ont été soutenu par d'importants développements analytiques afin d'atteindre des limites de quantification appropriées pour des contaminations environnementales, dans différentes matrices (eau, sédiments, végétaux, biotes) pour les composés parents et certains de leurs produits de dégradation. Afin de relier un effet à une exposition, l'ensemble des expériences a fait l'objet d'un suivi analytique.

Méthode

Les essais ont été réalisés en laboratoire sur les substances diclofénac (DCF), carbamazépine (CBZ), hydrochlorure de propranolol, spironolactone et acétaminophène. Les algues sont en général moins sensibles que les microcrustacés quel que soit le critère d'effet observé et dans l'ensemble, les niveaux de toxicité mesurés ne conduiraient pas à une classification environnementale. Les essais réalisés en laboratoire sur 6 substances en utilisant des biomarqueurs d'immunotoxicité ou génotoxicité sur 2 espèces sauvages, la moule zébrée et l'épinoche à trois épines, montrent des réponses différenciées en fonctions des substances et des biomarqueurs étudiés, des espèces et types de cellules considérés. Seul la carbamazépine entraîne des dommages à l'ADN au niveau des hémocytes exposés. Concernant les spermatozoïdes de dreissène, des dommages sont mesurés lors de l'exposition à la CBZ, le DCF, et le propranolol. Cette étude montre l'intérêt des spermatozoïdes dans une évaluation de la génotoxicité chez la dreissène, cellules plus sensibles ou plus précoces dans leur réponse que les hémocytes. Ces



Plateformes d'études sur mésocosme de l'INERIS

marqueurs ont été mesurés sur les mêmes espèces exposées en mésocosme au DCF ou à la CBZ. En complément, la dynamique des populations de poissons et les modifications de la structure communautaire des invertébrés aquatiques (zooplancton et macroinvertébrés) ont été étudiés en mésocosmes afin d'inclure un niveau d'intégration écologique plus élevé. La réponse des communautés de macroinvertébrés est analysée à l'aide de la méthode de la courbe de réponse principale (PRC), et un modèle individu-centré (IBM) pour l'épinoche.

Résultats

Les résultats montrent pour le DCF des effets directs et / ou indirects à différents niveaux (oxygène dissous, biovolume de cresson, poisson individuel / population, macroinvertébrés / zooplancton) et conduit à la détermination d'une concentration sans effet à 6 mois de 10 (4,1) µg/L. Les effets de la CBZ ont été observés aux niveaux individuel (mortalité des poissons), de la population (macrophytes, poissons) et communautaires (zooplancton et macroinvertébrés). La valeur de la concentration sans effet observé (CSEO) au niveau de l'individu, de la population et de la communauté est de 0,5 µg/L. L'écotoxicité accrue de certains produits de phototransformation et métabolites de CBZ est suspectée. Pour les 2 substances DCF et CBZ, l'évaluation des dangers a progressivement intégré les données issues des essais réalisés selon les lignes directrices correspondant aux exigences réglementaires, puis les réponses cellulaires de type biomarqueurs puis populationnels ou communautaires issus des mésocosmes. Pour ces deux substances où l'ensemble des critères d'effets a été mesuré, les concentrations d'effet observées lors d'essais de type réglementaire sont généralement plus élevées. Les impacts populationnels en mésocosme s'observent au même niveau d'exposition que certains marqueurs mesurés au niveau cellulaire.

Publications issues de ce projet

1. G. Daniele, M. Fieu, S. Joachim, A. Bado-Nilles, P. Baudoin, C. Turies, J. M. Porcher, S. Andres, E. Vulliet, Rapid analysis of diclofenac and some of its transformation products in the three-spined stickleback, *Gasterosteus aculeatus*, by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem* 408, 4435-4444 (2016); DOI 10.1007/s00216-016-9541-9.
2. G. Daniele, M. Fieu, S. Joachim, A. James-Casas, S. Andres, P. Baudoin, M. Bonnard, I. Bonnard, A. Geffard, E. Vulliet, Development of a multi-residue analysis of diclofenac and some transformation products in bivalves using QuEChERS extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Application to samples from mesocosm studies. *Talanta* 155, 1-7 (2016); DOI 10.1016/j.talanta.2016.04.016.
3. G. Daniele, M. Fieu, S. Joachim, A. Bado-Nilles, R. Beaudouin, P. Baudoin, A. James-Casas, S. Andres, M. Bonnard, I. Bonnard, A. Geffard, E. Vulliet, Determination of carbamazepine and 12 degradation products in various compartments of an outdoor aquatic mesocosm by reliable analytical methods based on liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Environmental science and pollution research international* 24, 16893-16904 (2017); DOI 10.1007/s11356-017-9297-6.

Évaluation de la tolérance des antirétroviraux durant la grossesse et en période postnatale : pharmacovigilance au sein de la cohorte épidémiologique ANRS-EPF

Josiane WARSZAWSKI – INSERM (Appel à projets 2012)

Contexte et objectif

La diffusion de stratégies très efficaces de prévention de la transmission mère-enfant du VIH (PTME) a permis une diminution spectaculaire du taux de transmission dans les pays industrialisés. Le risque est devenu presque nul chez les femmes traitées de manière optimale depuis la conception. Les recommandations pour les pays du sud rejoignent progressivement celles des pays du nord.

Un nombre croissant de femmes enceintes reçoit des molécules de plus en plus variées, souvent présentes depuis la conception, non évaluées dans le contexte de la grossesse. La santé à long terme de leurs enfants, majoritairement non infectés, est devenue un nouvel enjeu. La génotoxicité potentielle des analogues nucléosidiques, l'augmentation de prématurité avec la diffusion des multithérapies antirétrovirales (ARV), la survenue de pathologies mitochondriales graves, d'anomalies hématologiques persistantes incitent à renforcer l'étude de la tolérance de la PTME.

L'Enquête Périnatale Française (ANRS EPF-CO1/CO10/CO11), dont le promoteur et principal soutien financier est l'ANRS, est l'une des plus anciennes et larges cohortes prospectives nationales sur ce sujet. Depuis 1985, elle a inclus, dans une centaine de sites en France, plus de 20000 grossesses de femmes vivant avec le VIH et leurs enfants, avec mille inclusions annuelles.

EPF a reçu entre 2013 et 2015 un soutien de l'ANSM pour renforcer sa mission de pharmacovigilance au cœur de ses objectifs principaux : évaluer le rapport risque/bénéfice des stratégies de PTME en constante évolution. Les travaux menés ou initiés pendant cette période ont porté sur les liens entre ARV, cytolysse hépatique, et prématurité, et sur les liens entre expositions périnatales et risque de malformations congénitales, de cancers, et de troubles neurologiques chez les enfants. Une étude pilote a été menée pour évaluer la faisabilité d'un projet visant à étudier le devenir ultérieur des enfants non infectés inclus dans EPF dont le suivi actif cesse à 2 ans. Des études de phase IV vont pouvoir débuter à partir de la base EPF avec une meilleure puissance pour inclure les molécules les plus récentes.

Méthodes

Les analyses ont porté sur des couples mère-enfant inclus dans EPF, en excluant généralement les enfants infectés. Un croisement probabiliste avec les registres nationaux de cancers pédiatriques a été effectué. L'analyse d'une sous-étude échocardiographique de l'essai randomisé Primeva est venue compléter l'évaluation de la toxicité cardiaque des antirétroviraux. L'étude pilote « Devenir » a consisté en une enquête transversale entre mai et juin 2014, croisée ensuite avec EPF.

Résultats

Les principaux résultats publiés montrent une association significative entre : 1/ AZT *in utero* et une possible toxicité cardiaque (malformative et fonctionnelle) dont le retentissement clinique à long terme n'est pas connu, 2/ efavirenz *in utero* et risque de malformation congénitale neurologique; 3/ DDI *in utero* et risque

de cancer pédiatrique, sans qu'il existe une différence globale de risque de cancer pour l'ensemble des enfants nés de mères séropositives et la population générale à âge et sexe égal. Les analyses se poursuivent pour les autres études en cours.

Conclusions

La didanosine, quasi abandonnée dans les pays du nord, devrait être formellement contre-indiquée pendant la grossesse. Mais pour d'autres molécules, il faut mettre en balance leurs bénéfiques potentiels et garder une grande prudence dans l'interprétation des associations, car les biais d'indication notamment ne peuvent être totalement écartés dans le contexte d'une étude observationnelle. Certains résultats « négatifs » peuvent également être rassurants. Sans remettre en cause l'intérêt majeur de la PTME, dont EPF a d'ailleurs largement contribué à mettre en évidence l'efficacité, nos résultats continuent de soulever quelques inquiétudes sur la tolérance des expositions périnatales aux antirétroviraux qui concernent plusieurs millions d'enfants dans le monde. Ils justifient de continuer à soutenir ce dispositif épidémiologique actif.

Publications issues de ce projet

1. L. Mandelbrot, A. Berrébi, S. Matheron, S. Blanche, R. Tubiana, C. Rouzioux, P. Faucher, M. Partisani, V. Boyer, C. Taeron, A. Faye, L. Bujan, F. Dabis, J. Warszawski, P. Morlat, [HIV and pregnancy: 2013 guidelines from the French expert working group]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 43, 534-548 (2014); DOI 10.1016/j.jgyn.2014.01.006.
2. J. Sibiude, L. Mandelbrot, S. Blanche, J. Le Chenadec, N. Boullag-Bonnet, A. Faye, C. Dollfus, R. Tubiana, D. Bonnet, N. Lelong, B. Khoshnood, J. Warszawski, Association between prenatal exposure to antiretroviral therapy and birth defects: an analysis of the French perinatal cohort study (ANRS CO1/CO11). *PLoS Med* 11, e1001635 (2014); DOI 10.1371/journal.pmed.1001635.
3. J. Sibiude, J. Le Chenadec, D. Bonnet, R. Tubiana, A. Faye, C. Dollfus, L. Mandelbrot, S. Delmas, N. Lelong, B. Khoshnood, J. Warszawski, S. Blanche, F. N. A. f. R. o. A. Trial, V. H. F. P. C. P. I. M. Evaluation, In utero exposure to zidovudine and heart anomalies in the ANRS French perinatal cohort and the nested PRIMEVA randomized trial. *Clin Infect Dis* 61, 270-280 (2015); DOI 10.1093/cid/civ260.
4. J. Sibiude, J. Warszawski, S. Blanche, Tolerance of the newborn to antiretroviral drug exposure in utero. *Expert Opin Drug Saf* 14, 643-654 (2015); DOI 10.1517/14740338.2015.1019462.
5. M. Hleyhel, S. Goujon, C. Delteil, A. Vasiljevic, S. Luzi, J. L. Stephan, V. Reliquet, S. Jannier, R. Tubiana, C. Dollfus, A. Faye, L. Mandelbrot, J. Clavel, J. Warszawski, S. Blanche, A. F. P. C. S. Group, Risk of cancer in children exposed to didanosine in utero. *AIDS* 30, 1245-1256 (2016); DOI 10.1097/qad.0000000000001051.

Consommation de benzodiazépines et apparentés et risque de mortalité dans la cohorte E3N avant et après 65 ans

Sylvie MESRINE – INSERM (Appel à projets 2012)

Objectifs

Les études sur les associations entre benzodiazépines et apparentées (BZD) et mortalité cardiovasculaire, par cancer, et de causes autres ont des résultats hétérogènes, et ne permettent pas d'apprécier si ces associations diffèrent selon l'âge et les pathologies associées.

Méthodes

Les risques relatifs (Hazard ratios, HR) de décès ont été estimés par modèles de Cox chez 85 353 femmes nées entre 1925 et 1950 affiliées à la MGEN, participantes de la cohorte E3N. Au cours du suivi (2004-2011), 506 décès cardiovasculaires, 1938 décès par cancer et 906 décès d'autres causes (causes de décès fournies par le CépiDc) sont survenus. L'exposition aux BZD était extraite d'une base de tous les remboursements de médicaments, disponible depuis 2004 pour chaque participante de la cohorte. La variable d'exposition principale tenait compte du caractère récent du traitement (en cours ou arrêté depuis moins de 3 mois, depuis 3 à 24 mois, ou depuis plus de 24 mois) et la classe de référence était constituée des femmes sans délivrance de BZD depuis le 1er janvier 2004. Pour la mortalité cardiovasculaire et celle par autres causes, les variables d'exposition et de confusion, issues de la base de remboursements et d'auto-questionnaires biennaux, ont été introduites comme variables dépendantes du temps dans la modélisation principale. Pour la mortalité par cancer, les variables d'exposition et de confusion ont été prises à date fixe, le 1er janvier 2006, date de début de suivi de la cohorte des femmes indemnes de cancer.

Résultats

Dans les modèles ajustés uniquement sur l'âge, l'exposition aux BZD était associée à une augmentation de la mortalité cardiovasculaire, mais non à celle par cancer ; elle était associée également à une augmentation de la mortalité par autres causes, et parmi celles-ci, causes « neurologiques », « démence », « causes externes (par exemple accidents, suicides, causes iatrogènes) » et « respiratoires » (HR compris entre 1,4 et 5,1 selon la proximité de l'exposition et le type de mortalité). Dans les modèles multivariés, l'exposition aux BZD n'était pas associée à la mortalité cardiovasculaire (HR entre 0,90 et 1,02 selon la proximité de l'exposition) ni à la mortalité par cancer (HR entre 0,96 et 1,15). Elle était associée à une augmentation, de 10 à 50% selon la proximité de l'exposition, de la mortalité par « autres causes » globalement, et de la mortalité « neurologique » ; il n'y avait pas d'association avec la mortalité « respiratoire ». Pour la mortalité par « démence », l'association était limitée aux expositions arrêtées depuis plus de 24 mois (+ 160 %), et pour la mortalité « causes externes », elle était limitée aux expositions récentes (+ 170 %).

Dans une analyse de sensibilité n'incluant que les femmes ayant répondu au questionnaire de 2005 comportant pour la première fois des données sur la quantité/qualité du sommeil et les symptômes dépressifs (échelle CES-D), les HRs associés à l'exposition aux BZD n'étaient que marginalement modifiés par l'ajustement sur ces variables.

La délivrance d'antidépresseurs était le principal facteur de confusion dans l'association entre exposition aux BZD et mortalité hors cancer, sa seule prise en compte faisant par exemple disparaître l'association entre exposition aux BZD et mortalité cardiovasculaire.

Les associations entre exposition aux BZD et mortalité n'étaient pas modifiées par l'âge (moins ou plus de 75 ans), ni par les comorbidités associées.

Conclusion

Dans cette étude prospective, prenant en compte de nombreux facteurs de confusion potentiels et avec une exposition estimée grâce à des données de remboursement, nous n'avons pas mis en évidence d'association entre exposition aux BZD et mortalité cardiovasculaire, par cancer et de causes respiratoires. Nous avons observé une augmentation du risque de décès « neurologique » et « causes externes », qui peut être causale ou résulter de biais d'indication.

Impact des antalgiques sur le testicule humain fœtal et adulte

Bernard JEGOU – INSERM (Appel à projets 2012)

Contexte et objectif

Dans quatre études de cohorte de naissance indépendantes, la prise du paracétamol pendant la grossesse s'est avérée être associée à la survenue de cryptorchidie congénitale (testicules non descendus) chez les nouveau-nés. Ceci a pu être associé à la durée de prise de médicament ou l'utilisation simultanée de plus d'un antalgique. Des expériences parallèles *in utero* et *ex vivo* chez des rats ont montré que le paracétamol et l'aspirine pourraient favoriser la cryptorchidie via des effets anti-androgéniques. Ces résultats ont encore renforcés les conclusions d'une étude antérieure montrant que de fortes doses d'antalgiques altéraient la masculinisation prénatale chez la souris. Récemment, a également été démontré qu'un certain nombre de perturbateurs endocriniens étaient des inhibiteurs puissants de la synthèse des prostaglandines (PG) dans les cellules de rongeurs et humaines. Cela suggère qu'il peut y avoir des connexions intrinsèques inconnues entre PG et stéroïdogenèse. Ces données sont préoccupantes, non seulement parce que la cryptorchidie congénitale est le facteur de risque le plus connu d'une faible qualité du sperme et du cancer du testicule, mais parce que plus de 50% des femmes enceintes en Europe et aux USA consomment des antalgiques. Elles devraient être examinées dans un contexte d'incidence croissante au cours des dernières décennies des troubles de la reproduction tels que la cryptorchidie congénitale, l'hypospadias, la mauvaise qualité spermatique et le cancer du testicule. L'objectif de la présente proposition est d'évaluer les effets des antalgiques sur la fonction endocrine du testicule humain, de caractériser les doses actives, les fenêtres de sensibilité, les effets de combinaisons d'antalgiques, et d'examiner les mécanismes d'action du paracétamol et des AINS (médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens) chez l'homme lorsque les expositions se produisent pendant la vie fœtale humaine et à l'âge adulte. L'Irset - Inserm U1085 qui coordonne cette proposition est le seul laboratoire mondial capable de réaliser en parallèle des cultures organotypiques de testicules humains de la vie fœtale à l'âge adulte. En outre, les deux autres partenaires de Nantes (LABERCA-Oniris) et Bordeaux (Inserm U862) associés à ce projet complètent un réseau unique qui permettra de développer et de coordonner des approches sans précédent comprenant la culture d'organe, la morphologie, la physiologie, la biologie moléculaire, la transcriptomique, la lipidomique et la métabolomique.

Résultats

Nous montrons que les antalgiques peuvent se comporter comme des perturbateurs endocriniens pour le testicule fœtal humain puisque chacun de ceux que nous avons testés est capable d'altérer la production d'au moins une hormone testiculaire. De plus, l'analyse fine par âge nous a permis d'identifier des fenêtres d'âge critiques pour la sensibilité à l'exposition directe à l'aspirine, l'indométacine, et le paracétamol. L'insulin-like 3 (INSL3) étant à l'origine de la première phase de la descente testiculaire à cette fenêtre du développement, l'inhibition de la production d'INSL3 induite par ces antalgiques pourrait être le mécanisme par lequel les antalgiques augmentent le risque de cryptorchidie. Ce travail, venant compléter diverses études épidémiologiques, nous conduit à suggérer la plus grande prudence en matière de consommation d'antalgiques pendant la grossesse, y compris le paracétamol, notamment en termes de durée d'exposition.

Ce travail a fait l'objet d'une publication (Mazaud-Guittot et al. JCEM, 2013) et de deux revues (Jégou B, Nature Rev Endocrinol 2015 ; Kristensen et al. Nature Rev Endocrinol 2016) qui font référence au soutien de l'ANSM. Un autre article sur testicule foetal et ibuprofène est en révision dans Scientific Reports.

Ce travail apporte aussi pour la première fois la preuve que l'exposition directe à des antalgiques peut entraîner de multiples perturbations du système endocrinien dans le testicule adulte humain. Concernant la consommation d'antalgiques par les hommes, l'attention devrait être renforcée, en particulier dans des sous-groupes de population à risque élevé tels que les athlètes d'élite. Ce travail a d'ores et déjà fait l'objet d'une publication (Albert et al. Hum Reprod, 2013). Un manuscrit sur testicule adulte et ibuprofène sera soumis à Nature Communications, suite aux encouragements de l'éditeur.

L'ensemble des avancées de ce programme de recherche est à l'origine de la décision de l'ANSM de s'associer à l'École des Hautes Études en Santé Publique pour organiser une journée sur le thème « Antalgiques pendant la grossesse : impact sur le tractus urogénital ».

Publications issues de ce projet

1. O. Albert, C. Desdoits-Lethimonier, L. Lesné, A. Legrand, F. Guillé, K. Bensalah, N. Dejuq-Rainsford, B. Jégou, Paracetamol, aspirin and indomethacin display endocrine disrupting properties in the adult human testis in vitro. Hum Reprod 28, 1890-1898 (2013); DOI 10.1093/humrep/det112.
2. S. Mazaud-Guittot, C. Nicolas Nicolaz, C. Desdoits-Lethimonier, I. Coiffec, M. Ben Maamar, P. Balaguer, D. M. Kristensen, C. Chevrier, V. Lavoué, P. Poulain, N. Dejuq-Rainsford, B. Jégou, Paracetamol, aspirin, and indomethacin induce endocrine disturbances in the human fetal testis capable of interfering with testicular descent. J Clin Endocrinol Metab 98, E1757-1767 (2013); DOI 10.1210/jc.2013-2531.
3. B. Jégou, Paracetamol-induced endocrine disruption in human fetal testes. Nat Rev Endocrinol 11, 453-454 (2015); DOI 10.1038/nrendo.2015.106.
4. D. M. Kristensen, S. Mazaud-Guittot, P. Gaudriault, L. Lesné, T. Serrano, K. M. Main, B. Jégou, Analgesic use - prevalence, biomonitoring and endocrine and reproductive effects. Nat Rev Endocrinol 12, 381-393 (2016); DOI 10.1038/nrendo.2016.55.
5. M. Ben Maamar, L. Lesne, K. Hennig, C. Desdoits-Lethimonier, K. R. Kilcoyne, I. Coiffec, A. D. Rolland, C. Chevrier, D. M. Kristensen, V. Lavoue, J. P. Antignac, B. Le Bizec, N. Dejuq-Rainsford, R. T. Mitchell, S. Mazaud-Guittot, B. Jegou, Ibuprofen results in alterations of human fetal testis development. Sci Rep 7, 44184 (2017); DOI 10.1038/srep44184.
6. D. M. Kristensen, C. Desdoits-Lethimonier, A. L. Mackey, M. D. Dalgaard, F. De Masi, C. H. Munkbol, B. Styrisshave, J. P. Antignac, B. Le Bizec, C. Platel, A. Hay-Schmidt, T. K. Jensen, L. Lesne, S. Mazaud-Guittot, K. Kristiansen, S. Brunak, M. Kjaer, A. Juul, B. Jegou, Ibuprofen alters human testicular physiology to produce a state of compensated hypogonadism. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 115, E715-E724 (2018); DOI 10.1073/pnas.1715035115.

Mise en place de modèles de peaux lésées et évaluation de la pénétration cutanée de xénobiotiques

Gilberte Marti-Mestres – Université de Montpellier 1 (Appel à projets 2012)

Contexte et objectifs

La quantification de l'absorption cutanée des xénobiotiques est limitée à l'étude sur des peaux sans lésion. Cependant, les peaux peuvent présenter des lésions plus ou moins importantes, dans les cas de pathologies, de lésions de grattage, ou endommagées par différentes pratiques cosmétiques. Le projet ThroughSKIN s'est inscrit dans l'évaluation des conséquences sur la perte insensible en eau et l'absorption des molécules des lésions potentiellement retrouvées chez des consommateurs dont la peau est présumée saine.

Méthode

Des dommages ont été reproduits *in vitro* sur des peaux porcines et humaines afin d'estimer les effets délétères induits par des pratiques cosmétiques. Des lésions mécaniques ont été obtenues à l'aide d'un roller recouvert de 540 aiguilles, d'une brosse visage agissant par rotation sur la peau associée ou non à un gel nettoyant. Un rasoir mécanique à 3 lames a été utilisé sur peau sèche et humide, un gommage à base de noyaux d'abricots ont permis une exfoliation mécanique. L'arrachage d'annexes cutanées a été étudié avec une cire épilatoire à chaud. Les lésions de type physique ont été étudiées, l'influence des UV par l'utilisation d'un simulateur solaire et la mise en oeuvre d'une lampe flash. Les lésions induites par des composés chimiques ont été prises en considération par l'emploi de produits de dépilation à base d'acide thioglycolique, et un gel nettoyant avec de l'acide salicylique.

Afin de modéliser les résultats, les lésions obtenues ont été comparées à la délamination du stratum corneum par l'arrachage de couches de cornéocytes à l'aide d'adhésifs. La PIE a été mesurée afin d'évaluer l'importance des lésions, une PIE forte est le reflet de la perte d'intégrité de la barrière cutanée et de son stratum corneum.

Résultats

Les résultats obtenus montrent pour la peau de porc une PIE qui augmente rapidement pour se stabiliser lors de l'application de 30 à 40 adhésifs. Pour la peau humaine l'élévation de la PIE est moins rapide mais des valeurs similaires sont retrouvées pour 30-40 adhésifs. Ce qui conduira par la suite à utiliser pour les lésions légères 10 adhésifs et pour simuler des fortes lésions 30 adhésifs. Les méthodes de microperforations, d'exfoliations par la brosse ou le rasage s'avèrent être les plus délétères au niveau du stratum corneum en induisant une PIE plus élevée par rapport aux mesures prises sur peaux saines, ces techniques perturbent gravement la fonction barrière de la peau. L'épilation à la cire n'a pas conduit à des valeurs de PIE significativement différentes de la peau normale malgré un amincissement du stratum corneum, potentiellement dues à la présence de reliquat de cire. Les lésions chimiques sont fortement agressives et l'augmentation de la PIE a été importante sur les 2 types de biopsies. L'utilisation de la lampe flash induit une augmentation de la PIE. L'application de 2 DEM sur la peau avec un simulateur solaire a eu un effet modéré avec une diminution de la PIE dans le cas de la peau de porc uniquement. Les différents

types de peaux ont été analysés histologiquement, montrant clairement la nécessité d'au moins 30 adhésifs pour éliminer la plus grande partie de la couche cornée.

L'analyse en microscopie électronique à balayage (SEM-EDX) des peaux après application de nanoparticules de TiO₂ de 15 et <100nm a été réalisée après 24h de contact. La présence de particules de TiO₂ n'a été notable qu'en surface de la peau lésée. Par ailleurs les résultats obtenus par spectrophotométrie d'absorption atomique ont tous été inférieurs à la limite de détection sur des peaux lésées.

L'analyse quantitative du DEET utilisé comme répulsif corporel à forte concentration, a été menée pour mesurer les quantités absorbées dans les différents compartiments cutanés en fonction de la présence ou non de lésions et du type de lésion. Les résultats sur peaux non lésées et lésées par (arrachement, rasoir, brosse, microaiguilles), ont mis en exergue une importante absorption de ce composé et une majoration large dans le cadre des différentes lésions. En considérant les niveaux d'absorption, l'utilisation étendue et récurrente de cette molécule est préoccupante si la peau est lésée. Les travaux sur l'hydrocortisone dans des conditions similaires démontrent également une augmentation particulièrement importante sur peaux lésées. En parallèle un modèle de xénogreffe de peaux humaines ou porcines sur membrane chorioallantoïque a été mis en place. Le principal avantage de ce modèle tient dans la possibilité d'étudier l'absorption cutanée durant 7 à 9 jours au lieu de 48h maximum sur cellules de Franz. Les résultats sont probants et montrent l'importance d'estimer l'absorption cutanée sur peaux lésées pour évaluer le risque potentiel pour le consommateur.

Publication issue du ce projet

1. H. Dabboue, N. Builles, É. Frouin, D. Scott, J. Ramos, G. Marti-Mestres, Assessing the Impact of Mechanical Damage on Full-Thickness Porcine and Human Skin Using an In Vitro Approach. *Biomed Res Int* 2015, 434623 (2015); DOI 10.1155/2015/434623.

Évaluation 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 (Appel à projets 2012)

Contexte et objectifs

Depuis ces 15 dernières années, l'usage des antipsychotiques (AP) est croissant dans la population pédiatrique. Ce phénomène est généralisé sur l'ensemble du globe et s'explique en partie par une meilleure tolérance neuromusculaire des AP de seconde génération (ASG) par rapport aux AP de première génération (APG). En France, la prescription d'ASG augmente alors que celle des APG diminue. L'ensemble de la littérature souligne l'importance du nombre de prescriptions d'AP faites hors AMM alors que les conséquences à moyen et long termes sont mal connues. En France, il n'existe pas de recommandations sur l'usage des AP en population pédiatrique.

Méthodologie

L'étude ETAPE est nationale, multicentrique, prospective financée par l'ANSM (2012-004546-15), indépendante des laboratoires pharmaceutiques, approuvée par le Comité de Protection des Personnes « Sud Méditerranée V » et est enregistrée sur ClinicalTrial.gov (NCT02007928). Elle a pour objectif principal de définir l'incidence des événements indésirables (EI) apparaissant chez des patients de 6 à 18 ans recevant pour la première fois un AP et suivis sur une période de 12 mois avec 5 visites (inclusion, 3-6-9-12 mois).

Résultats

L'étude ETAPE a débuté le 02 avril 2013. La période d'inclusion a été de 26 mois. Elle s'est terminée en mai 2016. 15 centres ont participé : CHU de Nice, CH d'Antibes, CH de Cannes, AP-HP - Paris, CHU de Nantes, CH de Gentilly, CHRU de Lille, CHU de Nancy, CH d'Esquirol - Limoges, CHL de Lyon, CH Vinatier - Bron, St Jean de Dieu - Lyon, CHU de Toulouse, Princesse Grâce – Monaco, Poitiers. Au cours de l'étude, 200 patients ont été inclus. 10 patients ont été sortis de l'analyse statistique (9 ont été inclus à tort et 1 patient a été exclu par défaut de consentement). Les 190 patients analysés étaient âgés de 6 à 17 ans avec une moyenne d'âge de 12,1 ans +/- 2,99 dont ¾ étaient des garçons (73,7%). La durée moyenne de suivi a été de 254,38 jours ($\pm 138,2$) et 108 patients (56,8%) ont eu un suivi complet de 12 mois.

Les motifs de prescription ont été principalement : troubles schizophréniques et psychotiques (28,94%), trouble du comportement (19,47%), trouble envahissant du développement (10,52%) et trouble de l'humeur (10%). L'intensité de la maladie était significative à l'échelle CGI-S. Parmi les patients inclus, 174 (91,6%) ont reçu une prescription d'ASG dont 50,5% de la risperidone et 34% de l'aripiprazole. 20 (10,52%) d'entre eux, avaient déjà été exposés au moins une fois à un AP dont 11 à un APG et 9 à un ASG.

Au total, 2447 EI ont été recensés chez les 190 patients. Le nombre d'EI potentiellement imputables à un traitement AP a été de 2038. Si l'on ne considère que les EI potentiellement imputables à l'AP et ceux ayant eu lieu entre la mise sous traitement AP et la fin du dernier traitement AP (+ 2 mois), le nombre d'EI total moyen observé par patient a été de 11,32 +/- 7,4 et le nombre d'EI distincts a été de 10,48 +/- 6,58. On

peut noter qu'un patient a eu jusqu'à 38 EI tous types confondus potentiellement imputables au traitement AP et que 10 patients n'ont eu aucun EI pendant leur suivi.

Parmi ces EI potentiellement imputables à la prescription d'AP, les catégories d'EI les plus fréquentes ont été : EI neuromusculaire (16,4%) dont 92,8% sont cliniques, EI métaboliques (16,1%) dont 57% sont biologiques, EI gastroentérologiques (14,7%) dont 83,28% sont cliniques, EI psychiatriques (9,4%) et le trouble du comportement alimentaire (8,7%).

Ces EI potentiellement imputable à l'AP ont été sans gravité pour la majorité (98,8%) mais 4,3% étaient jugés « sévère » et 0,2% jugés « extrême ». Les EI sévères ont concerné 46 patients avec le trouble du comportement alimentaire (21,6%), des EI psychiatriques (20,5%) et métaboliques cliniques (17%). Les EI jugés « extrême » ont été au nombre de 4 (agressivité, hyperprolactinémie, idées suicidaires, tentative de suicide) et ont concerné 3 patients. Parmi les EI imputables, 53,6% ont eu une guérison sans séquelle, 23,3% ont eu une évolution inconnue, 18,8% étaient non encore rétablis et 4,3% ont eu une guérison avec séquelle. 17,2% de ces EI ont eu un impact fonctionnel pour le patient.

Une grande majorité des EI apparaissent au cours du premier trimestre d'exposition à l'AP, en particulier les EI psychiatriques, neuromusculaires cliniques, gastroentérologiques et métaboliques biologiques. Le taux d'EI global a été évalué à 15,34 EI par personnes années (PA). Les EI les plus fréquents, compte tenu du temps d'exposition de chaque patient, sont les EI neuromusculaires cliniques (2,34 EI par PA), les EI gastroentérologiques cliniques (2,10 EI par PA), les EI métaboliques biologiques et psychiatriques (1,41 EI par PA).

Le taux d'incidence (TI) global des EI qui est la « vitesse de production » de nouveaux cas au cours d'un intervalle de temps était de 11,52 cas par personnes-années. Les TI les plus importants concernent le trouble du comportement alimentaire (TI=2,15 EI PA), les EI neuromusculaires (TI=1,89 EI par PA) et les EI gastroentérologiques cliniques (TI=1,70 EI par PA).

Concernant la recherche de facteur de risque à la survenue d'EI, il ressort que chez les patients avec une anxiété généralisée, le nombre moyen d'EI est multiplié par 1,43 c'est-à-dire une augmentation de 43% en moyenne par rapport au patient sans anxiété généralisée. A l'inverse, chez les patients avec un trouble d'anxiété de séparation, on observe une diminution de 35% du nombre moyen d'EI par rapport au patient sans ce trouble.

Entre l'inclusion et la visite M12, le score de la sévérité s'est significativement réduit et le score du fonctionnement social s'est significativement amélioré. Les scores de l'alliance thérapeutique sont relativement hauts et stables au cours du suivi. Sans différence significative entre les parents et les enfants. Les scores de la qualité de vie se sont améliorés significativement entre l'inclusion et la visite M12 pour les parents et pour les enfants dans les trois secteurs de vie (travail, loisirs, famille).

L'étude ETAPE confirme l'usage des AP dans la population pédiatrique relativement jeune. Elle met en évidence un nombre d'EI important survenant chez un sujet naïf exposé à un AP au cours d'un suivi de 12 mois.

Publications issues de ce projet

1. M. L. Menard, S. Thümmeler, P. Auby, F. Askenazy, Preliminary and ongoing French multicenter prospective naturalistic study of adverse events of antipsychotic treatment in naïve children and adolescents. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 8, 18 (2014); DOI 10.1186/1753-2000-8-18.
2. M. L. Menard, S. Thümmeler, M. Giannitelli, B. Olliac, O. Bonnot, D. Cohen, F. Askenazy, E. S. group, Incidence of adverse events in antipsychotic-naïve children and adolescents treated with antipsychotic drugs: a French multicentre naturalistic study protocol (ETAPE). *BMJ Open* 6, e011020 (2016); DOI 10.1136/bmjopen-2015-011020.
3. M. L. Menard, F. Askénazy, P. Auby, O. Bonnot, D. Cohen, [Safeguarding the prescription of antipsychotics in the paediatric population: A French multicentric study in a treatment naïve population]. *Encephale* 39, 313-314 (2013); DOI 10.1016/j.encep.2013.03.005.
4. M. L. Menard, F. Askenazy, P. Auby, O. Bonnot, D. Cohen, [Improve safety monitoring of antipsychotics in the French pediatric population]. *Arch Pediatr* 22, 92-97 (2015); DOI 10.1016/j.arcped.2014.10.011.
5. M. L. Menard, F. Yagoubi, M. Drici, T. Lavrut, F. Askenazy, [Follow-up of a 16-year-old adolescent with early-onset schizophrenia and catatonic symptoms]. *Encephale* 39 Suppl 1, S29-35 (2013); DOI 10.1016/j.encep.2012.08.007.

Utilisation des modèles de surveillance épidémiologique dans les bases françaises de données de santé : un outil pour la surveillance continue des évènements indésirables médicamenteux ? - A propos du dabigatran

Laetitia HUIART – CHU de La Réunion (Appel à projets 2012)

Introduction

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 intéressons en particulier au dabigatran, un anticoagulant de nouvelle génération, récemment commercialisé en France, pour le traitement de la Fibrillation Auriculaire (FA).

Objectif

Notre objectif général est d'évaluer la faisabilité de l'utilisation des bases de données SNIIRAM pour la détection des effets indésirables graves à l'aide des modèles de surveillance épidémiologique. Ces modèles correspondent à des séries temporelles couramment utilisées dans le champ des maladies infectieuses (3,4). Notre objectif n'est pas de développer des nouveaux modèles mais plutôt l'adaptation de modèles existants, élaborés essentiellement pour d'autres champs d'application. Contrairement à d'autres programmes importants de recherche en cours, nous n'explorerons pas les approches de datamining non focalisées sur un EI spécifique, mais nous nous concentrerons sur des EI particuliers, identifiés en amont de cette étude car suspectés dans les études de phase III.

Notre objectif principal est la comparaison des résultats d'une analyse utilisant des modèles de surveillance épidémiologique pour la détection des risques d'hémorragie et d'infarctus du myocarde (IDM) associés à la prise de dabigatran, avec les résultats d'une analyse de cohorte de patients atteints de FA prenant le même traitement.

Notre objectif secondaire est l'évaluation de l'utilité et de la robustesse des modèles de surveillance, dans le contexte des bases de données médico-administratives, tout d'abord sur des données simulées puis sur des données réelles.

Méthode

Nous constituerons 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 dans la base de données du Système National de l'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM).

Nous suivrons la montée en charge de l'utilisation du dabigatran, et détecterons les hémorragies et IDM associés à ce médicament en utilisant, premièrement, la cohorte précédemment décrite, et, deuxièmement,

les modèles de surveillance épidémiologique. Les modèles de surveillance épidémiologique seront précédemment évalués sur des données simulées permettant de contrôler les différents paramètres

Résultats

Nous avons montré que les méthodes prévues dans le protocole initial (ARIMA et HMM) ne peuvent pas être appliquées à la surveillance des effets secondaires de médicaments. En effet dans ce cas, les séries temporelles ne présentent pas d'autocorrélation et il est nécessaire de travailler sur des séries temporelles multivariées pour prendre en compte certains facteurs de confusion.

Nous avons développé des modèles théoriques permettant d'évaluer les différentes méthodes à la fois pour les molécules étudiées, mais aussi plus largement pour d'autres molécules.

Nous avons également défini un processus permettant d'intégrer les données du DCIR dans un entrepôt normalisé (i2b2). Ce processus permet de simplifier la mise en oeuvre d'études sur les données issues du DCIR.

Grâce à ce processus, nous avons défini une cohorte de patients avec fibrillation auriculaire. L'analyse de cette cohorte a permis de confirmer les résultats de la littérature en termes d'efficacité et de sécurité du dabigatran et du rivaroxaban. De plus, ces analyses ont permis d'établir un profil d'efficacité et de sécurité de l'apixaban, qui n'avait pas été étudié dans les bases de données françaises jusqu'à présent (article en cours de finalisation).

Publications issues de ce projet

1. C. Ferdynus, L. Huiart, [Technical improvement of cohort constitution in administrative health databases: Providing a tool for integration and standardization of data applicable in the French National Health Insurance Database (SNIIRAM)]. *Revue d'epidemiologie et de sante publique* 64, 263-269 (2016); DOI 10.1016/j.respe.2016.02.011.
2. L. Huiart, C. Ferdynus, C. Renoux, A. Beaugrand, S. Lafarge, L. Bruneau, S. Suissa, O. Maillard, X. Ranouil, Trends in initiation of direct oral anticoagulant therapies for atrial fibrillation in a national population-based cross-sectional study in the French health insurance databases. *BMJ Open* 8, e018180 (2018); DOI 10.1136/bmjopen-2017-018180.

Étude de la relation entre expositions professionnelles aux cosmétiques, travail en milieu de soins, anomalies de la reproduction et du développement

Ronan GARLANTEZEC – INSERM (Appel à projets 2012)

Contexte

Le travail dans le secteur des cosmétiques et du soin est fréquent de nos jours et notamment parmi les femmes en âge de procréer. Dans ces secteurs, les expositions chimiques sont nombreuses avec par exemple la présence de phénoxytéhanol, parabènes comme conservateurs ou le diéthyl phtalate comme solvants dans les cosmétiques ou les substances présentes dans les produits utilisés en milieu de soins (produits de bionettoyage, antiseptiques, gazs anesthésiques ...).

Les professionnels du soin peuvent également être exposés à d'autres agents: agents physiques, agents microbiologiques, ports de charges lourdes ou contraintes organisationnelles. Les résultats des études épidémiologiques concernant la relation entre ces expositions professionnelles et la survenue d'anomalies de la reproduction et du développement sont divergents. Les critiques majeures faites à ces études sont le caractère le plus souvent rétrospectif des données analysées et l'absence d'utilisation de marqueurs biologiques de l'exposition.

Objectif

Le projet de recherche COSRED a pour objectif d'étudier la relation entre les expositions professionnelles aux cosmétiques, le travail en milieu de soins et la survenue d'anomalies de la reproduction et du développement.

Méthodes

Ce projet s'appuie sur les données de quatre cohortes de naissances françaises (PELAGIE, EDEN, Elfe et EPIPAGE 2). Pour chacune d'entre elles, les caractéristiques sociodémographiques (dont la profession) et les habitudes de vie ont été recueillies par autoquestionnaires ou par entretien tandis que les informations médicales sur la grossesse, l'accouchement et les évènements néonataux ont été extraites des dossiers obstétriques et néonataux. Un suivi des enfants vivants à la sortie de la maternité a été réalisé. Pour les cohortes EDEN et PELAGIE des prélèvements d'urine pendant la grossesse ont été recueillis permettant des mesures de métabolites d'éthers de glycol. Pour toutes les cohortes du projet les emplois ont été codés et des matrices emplois expositions ont été construites pour définir l'exposition aux différents agents dans les secteurs du cosmétique et du soin. Les paramètres ou anomalies de la reproduction et du développement étudiés étaient : le délai nécessaire à concevoir, les mort-nés, les malformations congénitales, les niveaux de stéroïdes dans le sang du cordon, la prématurité, le retard de croissance intra-utérin et la croissance post-natale.

Résultats

Aucune association entre les métabolites d'éthers de glycol présents dans les cosmétiques et la survenue de malformations génitales du garçon n'était observée. Des associations entre les niveaux urinaires d'acide

phénoxyacétique (métabolite du phénoxyéthanol très utilisé comme conservateur dans les cosmétiques) et les niveaux de plusieurs hormones stéroïdiennes chez le garçon étaient observés.

On n'observait pas d'association significative entre les professions du secteur des cosmétiques ou du soin et la survenue de mort-nés. A l'inverse et uniquement à partir des données des cohortes Elfe et EPIPAGE 2, des associations significatives entre le travail comme coiffeuses et esthéticiennes et la survenue de fentes orales étaient observées ainsi qu'entre le métier d'aides-soignantes et la survenue d'hypospadias. Ces observations n'étaient pas confirmées à partir des résultats de PELAGIE et d'EDEN avec toutefois un nombre plus limité d'observations. Aucune association n'était observée entre la profession de coiffeuses ou esthéticiennes et le risque de prématurité en revanche une association était observée avec l'exposition professionnelle aux parfums. La profession d'aide-soignante et l'exposition professionnelle aux produits de bionettoyage étaient associées à un excès de risque de prématurité au contraire des professions de médecins et d'infirmières qui étaient associées à une diminution du risque. Il y avait peu d'évidence d'association entre les expositions professionnelles aux cosmétiques et en milieu de soins et la survenue de retard de croissance intra-utérin, la croissance post natale et le délai nécessaire à concevoir.

Conclusion

Notre étude rapporte des associations supplémentaires entre travail dans le secteur des cosmétiques et du soin et anomalies de la reproduction. Ces observations nécessitent d'être confirmées. La mise en place d'études spécifiques à ces secteurs d'activités permettrait d'améliorer les mesures des expositions et de s'intéresser à des expositions peu fréquentes dans notre étude (gazes anesthésiques, antinéoplasiques par exemple).

Publications issues de ce projet

1. C. Warembourg, J. Botton, N. Lelong, F. Rouget, B. Khoshnood, F. Le Gleau, C. Monfort, L. Labat, F. Pierre, B. Heude, R. Slama, L. Multigner, M. A. Charles, S. Cordier, R. Garlantezec, Prenatal exposure to glycol ethers and cryptorchidism and hypospadias: a nested case-control study. *Occupational and environmental medicine*, (2017); DOI 10.1136/oemed-2017-104391.
2. C. Warembourg, S. Cordier, R. Garlantezec, An update systematic review of fetal death, congenital anomalies, and fertility disorders among health care workers. *American journal of industrial medicine* 60, 578-590 (2017); DOI 10.1002/ajim.22711.

Contexte et objectif

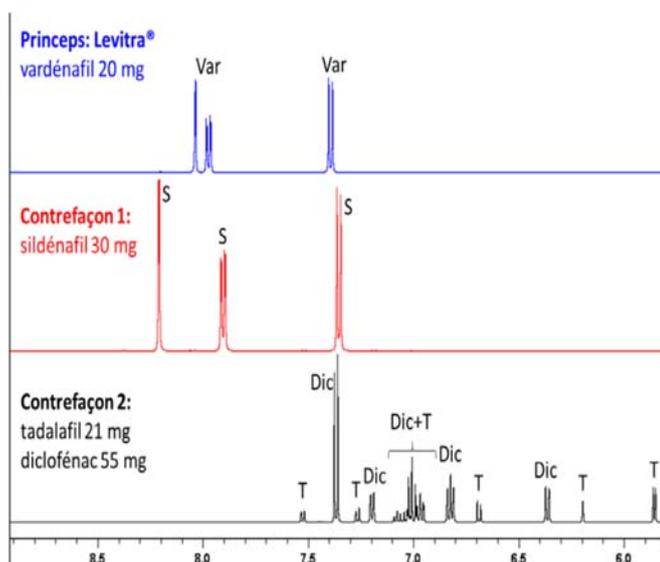
La France a l'un des systèmes de distribution des médicaments parmi les plus sûrs du monde. Mais, notre pays n'échappe pas à la pénétration de faux médicaments par le biais d'achats faits sur Internet. Sont également achetés par ce canal-là de nombreux compléments alimentaires déclarés comme 100% naturels mais qui sont adultérés par des molécules synthétiques pharmacologiquement actives dans le but d'augmenter leurs effets. Dans un cas comme dans l'autre, le patient/consommateur est délibérément trompé et il s'expose sans le savoir à des conséquences qui peuvent être graves pour sa santé.

L'analyse chimique des médicaments et des compléments alimentaires joue un rôle clé pour assurer une efficacité et une sécurité élevées pour les patients/consommateurs. Pour cette raison, des méthodes d'analyse appropriées sont d'une importance primordiale. Dans la problématique du contrôle de la qualité des produits de santé, la difficulté majeure rencontrée par l'analyste réside dans la complexité des milieux à analyser. On mesure donc l'intérêt de mettre en œuvre une méthode d'analyse globale permettant une détection sans a priori des divers constituants du mélange qui doit, de plus, être fiable et rapide. La Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) répond à ces caractéristiques. C'est une technique analytique non ciblée qui permet d'analyser un échantillon, même complexe, dans sa globalité. Elle apporte en outre des informations structurales précieuses et elle est quantitative par nature. Elle est donc particulièrement bien adaptée à la détection de produits de santé illicites. Notre projet est ainsi basé sur l'utilisation principale de la RMN pour la mise en évidence de produits de santé illicites.

Résultats

Dans la première partie de notre projet, nous avons analysé des compléments alimentaires achetés sur Internet dans le but principal de mettre en évidence une éventuelle adultération. Nous nous sommes intéressés à deux types de compléments alimentaires parmi les plus sujets à ce type de fraude, à savoir les compléments alimentaires à visée amaigrissante et ceux pour améliorer le dysfonctionnement érectile. Sur les 179 compléments alimentaires amaigrissants vendus comme «100% naturels», 51% des échantillons analysés étaient adultérés, principalement par deux médicaments retirés du marché, seuls ou en association, l'anorexigène sibutramine et le laxatif phénolphtaléine. L'analyse menée sur 280 compléments alimentaires à visée érectile vendus comme «100% naturels» a révélé que 66% d'entre eux étaient adultérés par une ou plusieurs substances actives parmi lesquelles les inhibiteurs de phosphodiesterase-5 approuvés comme médicaments mais aussi leurs analogues qui n'ont pas fait l'objet d'études cliniques et n'ont pas reçu d'autorisation de mise sur le marché.

La deuxième partie de notre étude a été consacrée à l'analyse de médicaments. Nous nous sommes attachés, dans un premier temps, à l'amélioration d'une méthode RMN particulière, la RMN DOSY (Diffusion-Ordered Spectroscopy), connue pour être très performante pour simplifier l'analyse de milieux complexes puisqu'elle permet de réaliser une séparation virtuelle des constituants d'un mélange, et nous l'avons appliquée à la déformulation de médicaments licites. La RMN conventionnelle et la RMN DOSY ont ensuite été utilisées pour analyser des médicaments érectiles ou antipaludéens, deux classes thérapeutiques connues pour être la cible des contrefacteurs. 35% des 85 médicaments érectiles et 50% des antipaludéens analysés étaient de mauvaise qualité car ils ne contenaient pas de principe actif ou renfermaient un mauvais principe actif ou encore le bon principe actif mais sous- ou sur-dosé.



Spectres RMN 1H (500 MHz, solvant: CD3OD) du princeps Levitra® et de deux de ses contrefaçons. Seule est présentée la plage de déplacements chimiques 8,7-5,9 ppm.

Un inconvénient majeur de la RMN à haut champ est son coût, tant à l'achat que durant son utilisation. Nous avons montré que le recours à un spectromètre RMN de paillasse à bas champ permet de s'affranchir de cet inconvénient tout en donnant une réponse rapide sur la qualité du produit analysé, qu'il s'agisse d'un médicament ou d'un complément alimentaire.

La troisième et dernière partie de notre étude a été consacrée à l'automatisation de l'acquisition des spectres RMN pour en faire une méthode à haut débit d'analyse et la mise en œuvre d'une démarche qualité.

Enfin, nous avons créé la plate-forme MedICT, plate-forme de compétences analytiques intégrées dédiée au contrôle de la qualité des médicaments et des compléments alimentaires regroupant diverses méthodes analytiques comme la RMN, la spectrométrie de masse, l'infra-rouge et les techniques chromatographiques. C'est, à notre connaissance, la première plate-forme académique de ce type existant en France.

Publications issues de ce projet

1. R. Hachem, M. Malet-Martino, V. Gilard, First identification and quantification of lorcaserin in an herbal slimming dietary supplement. *J Pharm Biomed Anal* 98, 94-99 (2014); DOI 10.1016/j.jpba.2014.05.003.
2. G. Pagès, A. Gerdova, D. Williamson, V. Gilard, R. Martino, M. Malet-Martino, Evaluation of a benchtop cryogen-free low-field ¹H NMR spectrometer for the analysis of sexual enhancement and

- weight loss dietary supplements adulterated with pharmaceutical substances. *Anal Chem* 86, 11897-11904 (2014); DOI 10.1021/ac503699u.
3. V. Gilard, S. Balayssac, A. Tinaugus, N. Martins, R. Martino, M. Malet-Martino, Detection, identification and quantification by ¹H NMR of adulterants in 150 herbal dietary supplements marketed for improving sexual performance. *J Pharm Biomed Anal* 102, 476-493 (2015); DOI 10.1016/j.jpba.2014.10.011.
 4. R. Hachem, G. Assemat, N. Martins, S. Balayssac, V. Gilard, R. Martino, M. Malet-Martino, Proton NMR for detection, identification and quantification of adulterants in 160 herbal food supplements marketed for weight loss. *J Pharm Biomed Anal* 124, 34-47 (2016); DOI 10.1016/j.jpba.2016.02.022.
 5. C. Kalonji Mubengayi, Y. Ramli, C. Routaboul, V. Gilard, M. El Karbane, Y. Cherrah, M. Malet-Martino, E. M. Essassi, Quality evaluation of diclofenac formulations manufactured in DR Congo. *Pharmaceutical Analytical Chemistry* 2, (2016); DOI 10.4172/2471-2698.1000112.
 6. M. Malet-Martino, V. Gilard, RMN appliquée à la détection de produits de santé illicites. *Techniques de l'ingénieur PHA 3 065*, 1-16 (2016).
 7. G. Pagès, A. Bonny, V. Gilard, M. Malet-Martino, Pulsed Field Gradient NMR with Sigmoid Shape Gradient Sampling To Produce More Detailed Diffusion Ordered Spectroscopy Maps of Real Complex Mixtures: Examples with Medicine Analysis. *Anal Chem* 88, 3304-3309 (2016); DOI 10.1021/acs.analchem.5b04781.
 8. C. Caillet, C. Sichanh, G. Assemat, M. Malet-Martino, A. Sommet, H. Bagheri, N. Sengxeu, N. Mongkhonmath, M. Mayxay, L. Syhakhang, M. Lapeyre-Mestre, P. N. Newton, A. Roussin, Role of Medicines of Unknown Identity in Adverse Drug Reaction-Related Hospitalizations in Developing Countries: Evidence from a Cross-Sectional Study in a Teaching Hospital in the Lao People's Democratic Republic. *Drug Saf*, (2017); DOI 10.1007/s40264-017-0544-z.
 9. R. Martino, C. Menendez, S. Balayssac, N. Martins-Froment, C. Lherbet, F. Couderc, V. Gilard, M. Malet-Martino, A revisited structure for nitrosoprodenafil from NMR, mass spectrometry, X-ray and hydrolysis data. *J Pharm Biomed Anal* 135, 31-49 (2017); DOI 10.1016/j.jpba.2016.12.011.
 10. G. Pages, V. Gilard, R. Martino, M. Malet-Martino, Pulsed-field gradient nuclear magnetic resonance measurements (PFG NMR) for diffusion ordered spectroscopy (DOSY) mapping. *The Analyst*, (2017); DOI 10.1039/c7an01031a.

Objectifs/Résultats attendus.

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 donateurs de cornées qui sont aussi en train de changer : beaucoup d'entre eux, presbytes ou myopes, auront été opérés de la cornée.

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

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 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 de ces nouveaux DM.

Résultats

Partie 1 : L'adaptation des contrôles qualité / sécurité aux nouveaux métiers des banques et aux futurs donateurs de cornées.

L'amélioration de la technologie de conservation des cornées *ex vivo* par les banques de cornées est cruciale à la fois pour augmenter la quantité de cornées greffables ainsi que leur qualité intrinsèque représentée en particulier par le capital de cellules endothéliales (CE) viables transmises au receveur. Les 2 techniques de conservations actuelles utilisées au travers le monde (à court terme en hypothermie aux USA ou en organoculture à 31° celcius en Europe) génère une perte inévitable et importante en CE. Dans

ce projet, nous avons montré que la restauration de paramètres proche de la physiologie à savoir l'équivalent de la pression intraoculaire et la circulation de milieu nutritif frais au sein d'un bioréacteur permettait d'augmenter la survie des CE de 23% comparée à l'organoculture après 4 semaines de conservation. De plus, une expression 4 fois supérieure des pompes Na⁺/K⁺ ATPase, principal témoin biofonctionnel de l'activité des CEs était observée en bioréacteur. Enfin, les cornées restaient fines et transparentes, les rendant ainsi immédiatement disponibles pour la greffe sans addition de période de déturgescence en milieu hyperosmolaire. Ce bioréacteur devrait contribuer à réduire la forte pénurie de greffons à travers le monde en améliorant la quantité et la qualité des greffons disponibles.

Partie 2 : Banc d'essai pour le contrôle qualité/sécurité préclinique des DM intra-cornéen pour la correction de la presbytie.

Les dispositifs médicaux (DM) implantables dans la cornée (dits inlays) proposés pour corriger la presbytie ou les amétropies arrivent sur le marché. Ils varient entre eux dans leur biomatériau ou leur principe optique correctif mais ont en commun d'être implantés au sein du stroma cornéen (composé de lamelles de fibres de collagène parfaitement parallèles et ainsi transparentes). Si les outils d'évaluation préclinique de la biocompatibilité de ces DM *in vitro* et chez l'animal existent de longue date, force est de constater que ceux nécessaires pour les tester *ex vivo* dans des cornées humaines restent à inventer. Notre bioréacteur avec lequel nous avons implanté avec succès des inlays au sein de cornées humaines, constitue ainsi un véritable « banc d'essai » à la fois biologique (cellulaire et tissulaire) et biofonctionnel. Il pourrait trouver sa place dans l'arsenal d'évaluation préclinique des futurs DM intra-cornéens en apportant un niveau de preuve biofonctionnelle supplémentaire, facilitant leur sélection et leur passage à l'essai clinique indispensable au marquage CE des plus innovants d'entre eux.

Publications issues de ce projet

1. A. Bernard, Y. Gavet, G. Hor, J. Klossa, A. S. Gauthier, P. Gain, G. Thuret, 3D Images of the Endothelial Surface to Increase Accuracy of Cell Count in Eye Banks. IRBM 37, 98-102 (2016).
2. G. Hor, Y. Gavet, A. Bernard, C. Urrea, P. Gain, G. Thuret, Digitalization of a wide field contact specular microscope. IRBM 37, 103-108 (2016).
3. A. S. Gauthier, T. Garcin, G. Thuret, Z. He, R. Jullienne, M. C. Trone, C. Nefzaoui, S. Acquart, F. Forest, M. Peoc'h, B. Delbosc, P. Gain, Very early endothelial cell loss after penetrating keratoplasty with organ-cultured corneas. The British journal of ophthalmology 101, 1113-1118 (2017); DOI 10.1136/bjophthalmol-2016-309615.
4. D. Guindolet, E. Crouzet, Z. He, P. Herbepin, C. Jumelle, C. Perrache, J. M. Dumollard, F. Forest, M. Peoc'h, P. Gain, E. Gabison, G. Thuret, Storage of Porcine Cornea in an Innovative Bioreactor. Investigative ophthalmology & visual science 58, 5907-5917 (2017); DOI 10.1167/iovs.17-22218.
5. C. Jumelle, T. Garcin, A. S. Gauthier, Y. Glasson, A. Bernard, Y. Gavet, J. Klossa, Z. He, S. Acquart, P. Gain, G. Thuret, Considering 3D topography of endothelial folds to improve cell count of organ cultured corneas. Cell and tissue banking 18, 185-191 (2017); DOI 10.1007/s10561-017-9624-7.

Notifications spontanées et détection précoce de signaux en pharmacovigilance : méthodes avec intégration de connaissances

Pascale TUBERT-BITTER – INSERM (Appel à projets 2012)

Contexte

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 des systèmes de notifications spontanées est un enjeu de santé publique. La détection automatique de signaux s'est développée pour exploiter ces grandes bases. Cela consiste à les « fouiller » 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.

Différentes approches statistiques, basées sur des mesures de disproportionnalité entre comptages de cas observés et attendus ont été proposées ces deux dernières décennies et sont désormais utilisées en routine. Celles-ci sont cependant affectées par différents biais, comme par exemple l'effet de compétition qui peut masquer des signaux plus faibles. Par ailleurs, dans le domaine du développement des médicaments, des techniques de screening sont en plein essor pour filtrer des molécules toxiques candidates sur la base de leur profil physico-chimique et de la prédiction d'effets indésirables potentiels. L'intégration d'information a priori est donc à l'œuvre dans les études précliniques afin de rendre plus efficace le processus de développement. Cette démarche s'étend désormais à la pharmacovigilance et c'est dans ce contexte que s'inscrit le projet SPOON-KIM.

Objectif

L'objectif de ce projet était de développer un outil de détection de signaux pour les bases de pharmacovigilance en appliquant une approche intégrative mobilisant différentes ressources méthodologiques : chémoinformatiques, statistiques et pharmacoépidémiologiques.

Méthodologie et résultats

Le projet a consisté en différents volets. Il s'appuie sur la base française de pharmacovigilance (BNPV). Les travaux statistiques ont permis notamment de développer la méthode CISL (Class Imbalanced Subsampling Lasso) une méthode de détection basée sur la régression logistique multiple pénalisée en grande dimension qui tient compte de la faible proportion de notification d'un effet indésirable donné parmi toutes les notifications. Cette méthode est efficace en temps de calcul et son évaluation approfondie a montré de bons résultats. L'utilisation d'une régression multiple permet de pallier l'effet de compétition. Une autre possibilité est de procéder en deux étapes, en identifiant tout d'abord les médicaments compétiteurs. Un indice de compétition (ComIn) a été construit et validé.

Enfin, le calcul d'un grand nombre de descripteurs physico-chimiques des médicaments présents sur le marché français a été effectué et le serveur correspondant construit. Une étude fouillée de la typologie des molécules indique que les descripteurs apportent une autre information que la classification ATC (Anatomical Therapeutic Chemical) des médicaments. La dernière partie du projet visait à intégrer cette information supplémentaire dans les modèles statistiques de détection de signaux. Les stratégies explorées s'appuient sur l'utilisation de CISL dans une première étape sans utilisation de l'information. Les résultats préliminaires montrent le potentiel d'identification d'autres signaux lorsqu'on intègre les descripteurs physico-chimiques dans l'analyse, avec cependant des risques de faux positifs.

Le projet SPOON-KIM a permis plusieurs avancées méthodologiques dans la détection automatique de signal en pharmacovigilance, tout en respectant les objectifs de faisabilité computationnelle, de limitation du nombre de faux positifs, et d'amélioration de la détection des signaux faibles. La dernière phase d'intégration de l'information physico-chimique dans les méthodes statistiques de détection de signaux doit être poursuivie.

Publications issues de ce projet

1. I. Ahmed, A. Pariente, P. Tubert-Bitter, Class-imbalanced subsampling lasso algorithm for discovering adverse drug reactions. *Statistical methods in medical research* 27, 785-797 (2018); DOI 10.1177/0962280216643116.
2. M. Arnaud, F. Salvo, I. Ahmed, P. Robinson, N. Moore, B. Begaud, P. Tubert-Bitter, A. Pariente, A Method for the Minimization of Competition Bias in Signal Detection from Spontaneous Reporting Databases. *Drug Saf* 39, 251-260 (2016); DOI 10.1007/s40264-015-0375-8.
3. M. Marbac, P. Tubert-Bitter, M. Sedki, Bayesian model selection in logistic regression for the detection of adverse drug reactions. *Biometrical journal. Biometrische Zeitschrift* 58, 1376-1389 (2016); DOI 10.1002/bimj.201500098.

Comparaison du risque iatrogène des associations fixes d'antihypertenseurs par rapport aux combinaisons des mêmes principes actifs
Emmanuel OGER – CHU de Rennes (Appel à projets 2012)

Contexte et objectif

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 ont 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.

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.

Méthode

Il s'agit d'une analyse de type cas témoins nichés dans une cohorte fermée de sujets hypertendus de plus de 50 ans, débutant une bithérapie à partir de juillet 2009 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, identifiée dans la base de données SNIIR-AM (Le caractère incident de l'exposition est déterminée par l'absence de remboursement d'une bithérapie d'intérêt durant le premier semestre 2009). Ont été exclus les patients sous ALD dont le cancer et les maladies cardiovasculaires.

Les cas sont les sujets qui sont hospitalisés, après leur inclusion dans la cohorte, pour l'une des affections suivantes : insuffisance rénale aiguë (N17*, N19), hypo- ou hyperkaliémie (E87.5, E87.6), hyponatrémie (E87.1), hypotension artérielle (I95*), syncope et collapsus (R55) ; définies par la présence d'un code CIM-10 en position de diagnostic principal (DP) dans le résumé de séjour anonyme (RSA). La date d'hospitalisation définit la date index. Pour chaque cas, a été choisi au moins un témoin parmi les sujets éligibles avec un appariement sur l'âge (+/- 2 ans), le sexe, le département de résidence et la même date d'initiation d'une bithérapie (fixe ou combinée, +/- 28 jours).

L'analyse statistique principale repose sur l'estimation d'une mesure de l'association entre une hospitalisation pour un évènement iatrogène grave et l'exposition par un rapport de côte (et son IC 95%) grâce à un modèle de régression logistique conditionnelle.

Résultats

Ont été identifiés 537 cas et 3912 témoins avec 92 n-uplets de type 1:1 à 1:4 (17,1%) et 445 n-uplets de type 1:5 ou plus (82,9%). L'âge moyen \pm SD de la population était de 74 ± 10 ans et 70% étaient des

femmes ; 2631 patients (59%) étaient exposés à une association fixe et 626 (14,0%) à une combinaison, exposition évaluée sur la dernière délivrance avant la date index. Le délai médian (Q1-Q3) de survenue de l'évènement était de 207 jours (82-416) ; ces évènements étaient une insuffisance rénale aiguë (n = 43, 8,0%), une hypo- ou hyperkaliémie (n = 25, 4,7%), une hyponatrémie (n = 91, 16,9%), une hypotension artérielle (n = 79, 14,7%), une syncope et un collapsus (n = 299, 55,7%). Le rapport de cote brut entre une hospitalisation pour un évènement iatrogène grave et l'exposition (association fixe versus combinaison) était de 1,01 (IC95%, 0,75 à 1,35).

Publication issue de ce projet

1. E. Nowak, A. Happe, J. Bouget, F. Paillard, C. Vigneau, P. Y. Scarabin, E. Oger, Safety of Fixed Dose of Antihypertensive Drug Combinations Compared to (Single Pill) Free-Combinations: A Nested Matched Case-Control Analysis. *Medicine (Baltimore)* **94**, e2229 (2015); DOI 10.1097/md.0000000000002229.

Utilisation de Triptans et événements vasculaires sévères chez les plus de 65 ans

Joëlle MICALLEF – AP-HM Hôpitaux de Marseille (Appel à projets 2013)

Contexte

Le sumatriptan et les autres agonistes des récepteurs de la sérotonine 5HT_{1B} / 1D de deuxième génération (triptans) ont amélioré la qualité de vie des patients atteints de migraine. Ils se caractérisent par une meilleure efficacité et un profil d'effet indésirable plus favorable que l'ergotamine. Cependant, en raison de leur activité agoniste 5HT₁, les triptans peuvent provoquer une vasoconstriction cérébrale et périphérique (notamment coronarienne) pouvant conduire à des complications graves telles que l'infarctus du myocarde, l'AVC ischémique et la colite ischémique.

La population des plus de 65 ans est rarement représentée dans les essais cliniques, et est plus à risque d'hypertension artérielle et de maladies cardiovasculaires, expliquant la non-recommandation des triptans dans cette tranche d'âge. Les données disponibles dans la vie réelle ont souligné qu'en France et dans d'autres pays, les triptans sont prescrits chez les plus de 65 ans.

À notre connaissance, la sécurité cardiovasculaire des triptans n'a jamais été étudiée spécifiquement dans cette population.

Objectif et méthode

Notre objectif était d'étudier si l'utilisation de triptan était associée à un risque accru d'événements cardiovasculaires chez les personnes âgées de plus de 65 ans en France.

Nous avons mené une étude de cohorte historique incluant tous les utilisateurs incidents de triptans âgés de 65 ans et plus en France, grâce à l'extraction de données de la base de données SNIIRAM (Système National d'information Inter-Régimes de l'assurance Maladie) pour la période janvier 2011 à décembre 2014.

Les utilisateurs de triptan ont été définis comme ayant eu au moins un remboursement de tout triptan pendant le suivi (seuls les utilisateurs incidents sans aucune délivrance de triptan au cours des 6 mois précédents ont été inclus). Chaque utilisateur de triptan a été apparié (sur l'âge, le sexe et le département de résidence) à 4 témoins non exposés.

L'exposition aux médicaments a été évaluée à partir des données enregistrées dans le SNIIRAM et catégorisée selon la classification ATC. Les événements cardiovasculaires ont été identifiés à partir des données d'hospitalisation (PMSI), et catégorisés selon la CIM-10. Des comorbidités d'intérêt et l'indice de comorbidités de Charlson à l'inclusion (diabète, hypertension, dyslipidémie, antécédents cardiovasculaires) ont été définies par la présence de codes de la CIM-10 issues des données d'hospitalisation ou par l'identification de médicaments « traceurs » dans la période de 6 mois avant l'entrée de cohorte. De même, le nombre de jours d'hospitalisation et le nombre de visites médicales pendant les 6 mois précédant l'inclusion ont été considérés.

Les modèles de risques proportionnels de Cox ont été utilisés pour estimer l'association entre l'exposition aux triptans et les événements cardiovasculaires au cours des 90 jours après l'initiation du médicament (date index). La durée de l'exposition a été estimée en ajoutant le nombre de doses définies journalières (DDJ) distribuées à la date de délivrance. Compte tenu de l'incertitude liée à la date exacte de prise, nous avons effectué des analyses de sensibilité en faisant varier la durée d'exposition possible en ajoutant 7, 14, 28 jours à la période d'exposition initiale. Toutes les covariables associées à une valeur $p > 0,2$ dans l'analyse univariée étaient initialement incluses dans le modèle. En raison du déséquilibre des caractéristiques de base entre les sujets exposés et non exposés (les témoins présentant plus de comorbidités), une analyse secondaire a été effectuée après un appariement sur un score de propension. Le score de propension a été calculé à partir d'un modèle de régression logistique comprenant l'âge, le sexe, l'indice de Charlson, d'autres covariables (hypertension, dyslipidémie ...), nombre de visites médicales et nombre d'hospitalisations. Enfin, dans le but de compléter l'étude et de minimiser les biais résiduels toujours présents, une analyse en case cross-over a été effectuée.

Résultats

Le protocole d'étude a été approuvé par l'Institut des données de santé (IDS) et la CNIL. L'étude a été enregistrée dans la base ENCePP (ENCEPP/SDPP/8976).

La cohorte initiale comprenait 47 353 utilisateurs incidents de triptans et 189 412 témoins non exposés. L'âge moyen était de 71 +/- 6 ans avec 71% de femmes. Les témoins présentaient plus de comorbidités que le groupe triptan (75,8% des sujets exposés et 65% des non exposés avaient un score de Charlson de 0), et plus d'hospitalisations au cours des 6 derniers mois.

Le zolmitriptan (49%) était le triptan le plus fréquemment retrouvé, suivi de l'élitriptan (16%) et de l'almotriptan (12%). Dans les 90 jours suivant la date index, 76,5% des utilisateurs de triptan avaient reçu une seule délivrance ; 203 événements cardiovasculaires ont été observés dans le groupe triptan (0,4%) contre 976 dans le groupe témoin (0,52%).

Les événements vasculaires les plus fréquemment observés dans le groupe triptan étaient l'infarctus cérébral (35,9%), l'angine de poitrine (24,6%) et l'infarctus du myocarde (14,2%) versus 19,4%, 29,2% et 10,8 % chez les témoins.

Le risque relatif estimé par le modèle de régression de Cox était de 0,83 (intervalle de confiance à 95% [0,71; 0,96]). Après appariement sur le score de propension, le groupe triptan comprenait 24 774 sujets et 99 096 témoins (âge moyen = 71 ans +/- 5,9 et 74% de femmes). Dans les 90 jours suivant la date index, 163 événements vasculaires ont été observés dans le groupe triptan (0,66%) contre 523 dans le groupe témoins (0,53%).

Dans le modèle de régression de Cox, l'exposition aux triptans était associée aux événements cardiovasculaires (HR = 1,24 IC 95% [1,04; 1,48]). Les résultats étaient similaires dans les différentes analyses de sensibilité. L'étude de type case cross-over retrouvait également une association statistiquement significative entre exposition aux triptans et événements cardiovasculaires avec un ORa à

1,63 (IC 95% 1,22-2,19). L'analyse complémentaire, stratifiant sur le type de localisation, ne retrouvait d'association significative que pour les événements vasculaires cérébraux (ORa à 2,14 ; IC 95% 1,26-3,63).

Conclusion

Il s'agit de la première étude évaluant spécifiquement les événements vasculaires graves chez les plus de 65 ans utilisateurs incidents de triptans et sur une population importante et exhaustive (plus de 45 000 patients). Cette population présente moins de FDR cardiovasculaires que les patients témoins du même âge non exposés au triptan. L'incidence des événements cardiovasculaires est faible dans cette population. Après appariement sur un score de propension, l'exposition au triptan dans cette population est associée à la survenue d'événements cardiovasculaires, avec une période de risque correspondant à l'exposition actuelle.

Background

In Parkinson's disease (PD), the therapeutic strategy is based on the dopamine replacement therapy which has been associated with frequent and debilitating behavioral adverse effects: impulse control disorders. The prevalence of ICDs has been estimated to 10-14% in cross-sectional studies, and particularly associated with dopamine agonist therapy. However, the cumulative prevalence of ICDs and the dose-relationship has not been evaluated, and they are unpredictable at the individual level. The main objectives of this project focused on ICDs were: i) to estimate the cumulative risk and prevalence of ICDs; ii) to estimate the role of dopaminergic drugs; iii) to identify potential other clinical risk factors; iv) to identify genetic factors and their interaction with drugs using a candidate approach; v) to cross-validate a self-administered dopamine dependent behavior scale for clinical routine screening.

Methods

We used data from a multicentre longitudinal cohort of 411 consecutive PD patients with ≤ 5 years disease duration at baseline followed annually up to 5 years (DIGPD study). ICDs were evaluated during face-to-face semi-structured interviews with movement disorder specialists. Generalized estimating equations Poisson models with robust variance were used to study the association between several time-dependent definitions of dopamine agonist (DA) use, taking dose and duration of treatment into account, and ICDs at each visit. In a subgroup of 280 patients, we conducted a cross-sectional evaluation of ICDs with retest aiming to assess psychometric properties of the French version of international Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease–Rating Scale (QUIP-RS), as compared to the Ardouin Scale of Behavior in Parkinson's Disease (ASBPDP) for which we studied acceptability, internal consistency, factor analysis, reproducibility and hypotheses testing. Finally, we explored the utility of using genetic information to predict ICDs during follow-up of de novo, drug naïve, PD patients from the PPMI cohort.

Main results

- The 5 years cumulative incidence of ICDs in the DIGPD cohort was 46.1% (95% CI=37.4-55.7; DA ever-users=51.5% [41.8-62.1]; DA never-users=12.4% [4.8-30.0]). ICDs prevalence increased from 19.7% at baseline to 32.8% after 5 years. ICDs were associated with ever DA use (prevalence ratio, PR=4.23 [1.78, 10.09]). Lifetime average daily dose and duration of treatment were independently associated with ICDs, with significant dose-effect relations.

- For the QUIP-RS, Cronbach's alpha coefficient was 0.72 and ranged from 0.25 to 0.55. Regarding test-retest reliability and inter-rater reliability, the Lin concordance coefficient for items was higher than 0.58. The correlations between QUIP-RS and ASBPDP were moderate to high except for dopaminergic addiction and hobbyism ($r=0.41$ and 0.40 respectively, $p<0.001$).

- Among 276 patients from the PPMI study, 19% reported incident ICD behavior during the 3 years follow-up. Adding genotypes from the 13 candidate variants significantly increased ICD predictability (AUC=76%,

95% CI (70% to 83%)) compared to prediction based on clinical variables only (AUC=65%, 95% CI (58% to 73%), $p=0.002$). The clinical-genetic prediction model reached highest accuracy in patients initiating DA therapy (AUC=87%, 95% CI (80% to 93%)). OPRK1, HTR2A and DDC genotypes were the strongest genetic predictive factors.

Conclusions: In the DIGPD cohort characterized by a high prevalence of DA treatment, the 5 years cumulative incidence of ICDs was ~46%. ICDs were strongly associated with DA use, with a dose-effect relationship. We have found that the French version of the QUIP-RS appears to be a valid, reliable, and precise instrument for the assessment of ICDs and related disorders in PD. Our results show that adding a candidate genetic panel increases ICD predictability, suggesting potential for developing clinical-genetic models to identify patients with PD at increased risk of ICD development and guide dopamine replacement therapy.

Publications issues de ce projet

1. J. C. Corvol, D. Devos, J. S. Hulot, L. Lacomblez, Clinical implications of neuropharmacogenetics. *Rev Neurol (Paris)* 171, 482-497 (2015); DOI 10.1016/j.neurol.2015.04.003.
2. T. C. Napier, J. C. Corvol, A. A. Grace, J. D. Roitman, J. Rowe, V. Voon, A. P. Strafella, Linking neuroscience with modern concepts of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 30, 141-149 (2015); DOI 10.1002/mds.26068.
3. F. Cormier, J. Muellner, J. C. Corvol, Genetics of impulse control disorders in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)* 120, 665-671 (2013); DOI 10.1007/s00702-012-0934-4.

Évaluation des contraceptions hormonales chez les femmes ayant un antécédent de maladie veineuse thromboembolique

Geneviève PLU-BUREAU – Hôpital Cochin (Appel projets 2013)

Contexte

La contraception hormonale combinée (CHC) est la contraception la plus utilisée en France. Des recommandations de bonnes pratiques sont publiées pour guider les prescripteurs et optimiser la balance bénéfique/risque. Néanmoins, même si de nombreuses études ont évalué le risque thrombotique de ces CHC, les informations sur les caractéristiques biologiques et cliniques des utilisatrices de CHC au moment d'un premier évènement veineux thromboembolique (EVTE) sont peu nombreuses. La connaissance de ces caractéristiques permettrait de mieux gérer les femmes à haut risque d'EVTE et de mieux sensibiliser les prescripteurs. Il est aussi important de préciser la part de prescription inappropriée. Cette dernière peut se définir par le non-respect des recommandations actuelles de prescriptions d'une CHC mais peut également être élargie à la présence d'autres facteurs de risques vasculaires dont la prise en compte avant une prescription de CHC est encore débattue tel que les antécédents familiaux d'EVTE (AFVTE). En effet, actuellement les différentes recommandations internationales ne sont pas consensuelles malgré une majoration du risque d'EVTE en présence d'AFVTE. Ainsi une part d'EVTE de la femme jeune pourrait être potentiellement évitable. Enfin, le choix de la contraception chez ces jeunes femmes après un premier EVTE n'a été que peu évalué.

Objectifs et résultats

Le projet COREVE comporte plusieurs objectifs.

Le premier objectif a consisté en la description des caractéristiques des 3121 femmes âgées de moins de 45 ans, recrutées dans cette cohorte, ayant eu un premier EVTE et ayant consulté dans l'Unité d'hémostase de l'Hôtel Dieu entre 2000 et 2009. Au moment de l'EVTE, 30 % étaient non utilisatrices d'une CHC, 68% utilisaient une CHC et 2% une contraception progestative seule. Les utilisatrices de CHC sont significativement plus jeunes que les non utilisatrices. Comparativement aux non utilisatrices, les utilisatrices avaient plus d'embolie pulmonaire et de mutation du facteur V de Leiden. Par ailleurs plus de 2/3 des utilisatrices de CHC avaient des circonstances déclenchantes supplémentaires au moment de l'évènement thromboembolique.

Le deuxième objectif a été d'évaluer la part d'EVTE potentiellement évitable en relation avec une prescription inadaptée de CHC chez ces femmes jeunes. A partir des 2088 femmes utilisatrices au moment du premier EVTE, la prévalence des contre-indications vasculaires aux CHC et la présence d'AFVTE ont été évaluées. Les AFVTE ont été analysés selon les définitions des recommandations anglaises, françaises et OMS. En tenant compte des différentes recommandations, entre 8,8 % et 25,9% des prescriptions de CHC pouvaient être considérées comme inadaptées, conduisant à un nombre d'EVTE potentiellement évitables tout à fait substantiel.

Le troisième objectif a été de déterminer l'interaction entre thrombophilies biologiques (en particulier le facteur V de Leiden) et le type de CHC utilisé dans ce contexte d'EVTE en réalisant une étude de

méthodologie cas-cas. En effet, cette méthodologie est particulièrement intéressante pour analyser les interactions gène-environnement. Par ailleurs, compte tenu de l'interaction potentielle entre la présence d'une thrombophilie biologique et les AFVTE, l'analyse a été effectuée à la fois sur la population totale et sur la population sans AFVTE. Ainsi le niveau de l'interaction entre les femmes utilisatrices de CHC contenant de la drospirénone et porteuses de la mutation du facteur V de Leiden et celles non utilisatrices porteuses de la mutation du facteur V varie entre 2 et 4 selon la population étudiée. Il en est de même dans le groupe des femmes utilisant des CHC contenant de l'acétate de cyprotérone ou un progestatif de 3ème génération.

Le quatrième objectif est d'évaluer le risque de récurrence d'EVTE associés aux différentes contraceptions utilisées après le premier événement. Le suivi de cette cohorte a permis de répertorier 287 récurrences. Parmi ces femmes, 27 utilisaient au moment de la récurrence un traitement anticoagulant au long cours. Parmi les 260 récurrences sans anticoagulant, 197 n'utilisaient pas de contraception hormonale au moment de la récurrence incluant 37 femmes ayant récidivé pendant une grossesse, 63 utilisaient contraception hormonale dont 85% une contraception progestative. Neuf femmes utilisaient une contraception combinée ou une contraception progestative associée à une estrogénothérapie par voie orale. Aucune différence significative n'était observée entre les taux d'incidence de récurrence d'EVTE chez les utilisatrices de contraception progestative (14.9/ 1000 année-femme) (10.9-18.9; 95% IC) versus 13.0/1000 année-femmes (95%CI: 10.9-15.0) sans hormones. Le ratio du taux d'incidence de récurrence associé à l'utilisation d'une contraception progestative seule par rapport aux non utilisatrices est de 1.1 (95%CI: 0.8-1.6). L'utilisation des contraceptions microprogestatives n'est donc pas associée au risque de récurrence. L'évaluation des autres types de contraceptions est plus délicate en raison de plus faible nombre de femmes exposées.

Conclusion

Au total, l'utilisation d'une contraception microprogestative n'est pas associée à un risque de récurrence de thrombose veineuse après un premier événement thromboembolique.

Publications issues de ce projet

1. J. Hugon-Rodin, M. H. Horellou, J. Conard, C. Flaujac, A. Gompel, G. Plu-Bureau, R. V. E. i. and for the Contraception, First venous thromboembolism and hormonal contraceptives in young French women. *Medicine (Baltimore)* 96, e7734 (2017); DOI 10.1097/MD.00000000000007734.
2. J. Hugon-Rodin, M. H. Horellou, J. Conard, A. Gompel, G. Plu-Bureau, Combined Hormonal Contraceptives and First Venous Thrombosis in Young French Women: Impact of Thrombotic Family History. *Journal of the Endocrine Society* 1, 762-771 (2017); DOI 10.1210/js.2017-00090.
3. J. Hugon-Rodin, M. H. Horellou, J. Conard, A. Gompel, G. Plu-Bureau, Type of Combined Contraceptives, Factor V Leiden Mutation and Risk of Venous Thromboembolism. *Thrombosis and haemostasis*, (2018); DOI 10.1055/s-0038-1641152.

Combinaison des cellules souches et du séquençage à haut débit pour identifier les mécanismes de la toxicité chronique

Marc PESCHANSKI – INSERM (Appel à projets 2013)

Contexte

Le domaine de la toxicologie a été développé en parallèle du développement de l'industrie pharmaceutique au cours du XXe siècle. Les outils expérimentaux dans le domaine ont peu évolué, utilisant essentiellement des animaux de différentes espèces pour tester l'action de molécules à forte dose pour extrapoler leurs effets à faible dose chez l'homme. En outre, le paradigme de la toxicologie actuel ne prend pas en compte la diversité de la population humaine. Preuve des limites des tests de toxicologie prédictive actuelle, l'ANSM prononce chaque année des décisions de réduction d'indication ou pire, des retraits du marché de médicaments du fait de leurs effets adverses parfois fatals, non décelés lors des différentes phases de développement. Ce constat est relayé par de nombreuses analyses rétrospectives du taux d'attrition des nouvelles molécules thérapeutiques en essais cliniques. Il est donc nécessaire de développer de nouveaux outils fiables pour la toxicologie prédictive qui permettraient une meilleure appréciation du potentiel toxique d'une molécule.

Un grand nombre de rapports d'experts et de publications appellent, depuis plusieurs années, à une réorientation des études de toxicologie prédictive. L'évaluation de la toxicité des médicaments doit faire appel à de nouveaux modèles qui permettront d'analyser les réponses des cellules au niveau moléculaire, afin d'établir des profils de toxicité – aiguë mais surtout chronique – beaucoup plus précis car prenant en compte bien plus que des phénomènes majeurs comme la mort cellulaire ou l'arrêt de prolifération.

Les travaux de James Thomson en 1998 sur l'isolement et la maîtrise de la culture des cellules souches pluripotentes humaines puis de Shinya Yamanaka en 2007 ont ouvert de nouvelles perspectives prometteuses dans le domaine de la toxicologie prédictive. Du fait de leur capacité de pluripotence, ces cellules offrent la possibilité de réaliser des tests de sécurité sur un large panel de types cellulaires, notamment ceux difficiles d'accès comme les neurones. De surcroît, la possibilité d'obtenir une ressource biologique exponentielle à partir de ces cellules en fait un atout majeur pour les études comparatives qui nécessitent une robustesse et une reproductibilité comme les tests de toxicologie préclinique.

Objectifs et résultats

Dans ce contexte, le projet ToxSeq faisait suite aux travaux réalisés à I-Stem en associant trois grandes techniques d'approche *in vitro* applicables à la toxicologie prédictive que sont les dérivés des cellules souches pluripotentes, le séquençage à haut débit qui donne accès aux modifications potentiellement induites par un toxique dans l'expression des gènes et l'épissage alternatif susceptible de modifier l'activité protéique, et la génomique fonctionnelle qui utilise les bibliothèques de siRNA et de cDNA pour disséquer les éléments qui forment les voies de signalisation touchées par les toxiques. Dans le cadre de ToxSeq, et pour deux modèles toxicologiques différents, nous avons pu confirmer la validité de nos approches. Nous avons développé deux modèles originaux de toxicité médicamenteuse sur des cellules du lignage musculaire (myotoxicité des statines) et du lignage neuronal (toxicité neurodéveloppementale de l'acide valproïque).

Nous avons identifié, sur la base d'une approche de séquençage à haut débit, de nouveaux biomarqueurs associés à une toxicité chronique dans ces modèles cellulaires, au travers de modulations de l'expression de certains gènes et, bien que de façon beaucoup moins fréquente, au travers de certaines modifications d'évènements d'épissages alternatifs. Nous avons, enfin, fait la preuve de concept de l'utilité des outils de génomique fonctionnelle pour analyser les mécanismes moléculaires en cause dans la toxicité médicamenteuse grâce à l'analyse de effets de la perte d'expression de gènes sélectionnés induite par interférence ARN. L'ensemble de ces résultats ouvrent la voie à une pleine démonstration de la valeur d'un nouveau paradigme associant l'utilisation des cellules souches pluripotentes humaines et le séquençage à haut débit pour identifier et caractériser les mécanismes impliqués dans des phénomènes de toxicité chronique médicamenteuse.

Analyse personnalisée de la balance bénéfique/risque des thiopurines et des anti-TNF au cours des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI)

Laurent BEAUGERIE – Hôpital Saint-Antoine (Appel à projets 2013)

Contexte

La maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique (RCH) sont des maladies chroniques intestinales fréquentes et invalidantes. Elles débutent majoritairement tôt dans la vie et entraînent une surmortalité significative. Les immunosuppresseurs sont utilisés maintenant au long cours chez plus de la moitié des patients. Ce sont essentiellement en premières lignes les thiopurines (azathioprine et 6-mercaptopurine) et les anti-TNF. Par leur action potentielle de cicatrisation des lésions intestinales, les immunosuppresseurs peuvent réduire le temps passé en activité de la maladie, l'incidence des hospitalisations et des complications liées à l'activité de la maladie (surtout accidents vasculaires artériels et veineux, infections sévères à point de départ intestinal, complications péri-opératoires des résections intestinales, cancers intestinaux liés à l'inflammation). En contrepartie, les immunosuppresseurs favorisent certains cancers (surtout hémopathies et cancers cutanés), certaines infections sévères et opportunistes, en plus de complications spécifiques de classe moléculaire.

Objectifs

Le projet BERENICE consiste à modéliser le rapport bénéfice-risque de différentes stratégies thérapeutiques de mise en rémission prolongée dès le diagnostic de maladie de Crohn ou de RCH (thiopurines seules, anti-TNF seuls, association thiopurines et anti-TNF), de poursuite ou de tentative de pause thérapeutique des thiopurines en monothérapie chez les patients en rémission stable, de tentative de pause thérapeutique des anti-TNF ou des thiopurines chez les patients sous traitement par anti-TNF et thiopurines en rémission stable. Les valeurs des variables d'intérêt des bénéfices et des risques des traitements sont déterminées et extraites selon les cas du SNIIRAM, du PMSI, de la cohorte nationale CESAME sur les cancers, de la base de données MICISTA de l'hôpital Saint-Antoine qui comporte une évaluation prospective de l'activité clinique, des traitements et de l'histoire naturelle des MICI, et de deux cohortes en population issues du registre EPIMAD (MICI de début pédiatrique avant 18 ans et MICI de début tardif après 60 ans). Toutes les simulations sont stratifiées selon la classe d'âge, le sexe des patients, et l'étendue et l'ancienneté des MICI.

Résultats

En début de projet, nous avons modélisé les conséquences du maintien ou de la tentative d'arrêt des thiopurines chez des patients ayant une maladie de Crohn en rémission stable. La stratégie d'arrêt était associée à une espérance de vie supérieure à partir de 40,5 ans chez les hommes et de 45,7 ans chez les femmes. Néanmoins, en cas de colite ancienne étendue, la stratégie de maintien était toujours gagnante. En cours de projet, nous avons estimé à partir du PMSI le niveau du sur-risque d'accidents vasculaires artériels au cours des MICI. Ce risque était globalement accru, mais plus marqué au cours de la maladie de Crohn qu'au cours de la RCH. Les valeurs les plus élevées étaient observées avant 55 ans et l'activité de la MICI était un facteur aggravant. Nous avons ensuite démontré à partir du SNIIRAM que l'exposition à

la combothérapie par thiopurines et anti-TNF réduisait significativement le risque d'accidents vasculaires artériels, en particulier d'infarctus du myocarde, de façon la plus marquée chez les hommes atteints de maladie de Crohn. Dans une enquête de perception de la désescalade thérapeutique chez des patients recevant un traitement par thiopurines et anti-TNF, menée conjointement avec les associations de patients française (AFA) et américaine (CCFA), nous avons montré que les patients français étaient moins réticents que les patients américains à tenter une désescalade, plutôt dans le sens de l'arrêt des thiopurines que des anti-TNF.

Après détermination et publication des risques de lymphomes (septembre 2017) et d'infections sévères (avril 2018) à partir des données du SNIIRAM, les modèles de simulation d'induction de rémission et désescalade de la combothérapie, construits pendant le projet, vont pouvoir fournir leurs résultats définitifs et donner lieu à publications.

Publications issues de ce projet

1. J. Kirchgerner, L. Beaugerie, F. Carrat, N. N. Andersen, T. Jess, M. Schwarzingner, B. s. group, Increased risk of acute arterial events in young patients and severely active IBD: a nationwide French cohort study. *Gut*, (2017); DOI 10.1136/gutjnl-2017-314015.
2. J. Kirchgerner, L. Beaugerie, F. Carrat, H. Sokol, J. Cosnes, M. Schwarzingner, B. S. Group, Impact on Life Expectancy of Withdrawing Thiopurines in Patients with Crohn's Disease in Sustained Clinical Remission: A Lifetime Risk-Benefit Analysis. *PLoS One* 11, e0157191 (2016); DOI 10.1371/journal.pone.0157191.

Développer et renforcer les méthodologies et le réseau de pharmacovigilance dans le centre de référence français pour l'hypertension pulmonaire : du mécanisme iatrogène à l'élucidation de la pathogenèse de la maladie

Marc HUMBERT – (Appel à projets 2013)

Contexte

L'exposition à certains médicaments ou toxines peut favoriser le développement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) ou de la maladie veino-occlusive pulmonaire (MVOP). Ces médicaments n'ont pas toujours un effet-classe et n'induisent une hypertension pulmonaire (HP) que chez une faible proportion (<1%) des patients exposés. Il est donc essentiel d'identifier précocement d'autres médicaments susceptibles de favoriser le développement d'une HTAP ou MVOP. L'étude de ces signaux permettrait par ailleurs la compréhension des mécanismes physiopathologiques mis en jeu dans le développement de la maladie, élément fondamental pour identifier d'éventuelles cibles thérapeutiques. De ce rationnel a été mis en place le projet VIGIAPATH, soutenu par l'ANSM depuis 2013 pour une durée initiale de 3 ans.

Objectif et méthodologie

L'objectif de ce projet était de renforcer la veille sanitaire au sein du réseau national de l'HP sévère par une méthodologie de recueil des données, de détection du signal ainsi qu'une compréhension des mécanismes iatrogéniques associés au développement de l'HTAP et de la MVOP

Le recueil de données était réalisé de manière parallèle selon deux procédés. Le premier correspondait en une centralisation des déclarations de pharmacovigilance (PV) réalisées au niveau national par le réseau de cas d'HTAP ou de MVOP potentiellement lié à une exposition médicamenteuse. Le deuxième recensait l'historique médicamenteux à 10 ans des patients diagnostiqués comme souffrant d'HTAP ou de MVOP et de leurs témoins. Ces deux bases complémentaires avaient pour objectif de détecter rapidement un signal iatrogénique. La compréhension du mécanisme iatrogénique était réalisée par des observations cliniques associées à de la recherche expérimentales par des études *in vitro* au travers de la banque de cellules et tissus et *in vivo* sur des modèles animaux d'HP.

Résultats

La création d'une base de données centralisant l'ensemble des déclarations de PV a permis de recueillir, au 15 juillet 2018, 301 notifications (correspondant à 244 patients) réparties en 13 classes thérapeutiques et divisées en une cinquantaine de molécules. Les 3 principales classes thérapeutiques (anorexigènes, anticancéreux et interférons) représentent 84% de l'ensemble des déclarations. La création de cette base de données a permis d'une part, d'améliorer la communication et la sensibilisation de l'ensemble du réseau français et d'autre part, de conforter certains signaux iatrogéniques (interférons, dasatinib), d'identifier de nouveaux signaux (mitomycine C (MMC)), et d'augmenter la vigilance sur certaines autres molécules comme les antiviraux à action directe, d'autres inhibiteurs de tyrosines kinases (bosutinib, ponatinib et lorlatinib), ou encore le leflunomide.

Le recueil des expositions médicamenteuses antérieures des patients souffrant d'HTAP ou de MVOP et de leurs témoins a été réalisé avec des données exploitables pour 201 patients et 125 témoins. L'analyse de cette base de données, avec un taux d'erreur fixé à 10% de faux positifs, a permis de détecter une exposition supérieure à deux vasoconstricteurs nasaux : la naphazoline et l'oxymetazoline dans la population cas, comparé à la population témoin. Ces deux signaux restent actuellement à confirmer.

La réalisation en parallèle d'études cliniques et expérimentales ont permis :

- de suggérer une imputabilité de l'interféron dans le développement ou l'aggravation d'une HTAP. L'interféron pourrait agir comme « trigger », la plupart des patients ayant un autre facteur de risque d'HTAP.
- de démontrer que le dasatinib est à l'origine d'agressions de l'endothélium pulmonaire qui peuvent prédisposer à la progression d'HTAP en présence d'autres facteurs de risques.
- de mettre en lumière le lien entre l'exposition à des agents alkylants et le développement de la MVOP chez l'homme : les études expérimentales confirment la toxicité de la MMC sur le lit vasculaire pulmonaire.
- de mettre au point le premier modèle animal de MVOP. Ce nouveau modèle représente une opportunité unique de mieux comprendre la physiopathologie de la MVOP et d'évaluer des thérapies innovantes dans cette maladie sans traitement à ce jour.

Le projet VIGIAPATH a permis d'avancer considérablement dans la détection et la compréhension des signaux iatrogéniques dans l'HTAP et la MVOP. Les études cliniques et expérimentales se poursuivront pour maintenir la détection de signaux et confirmer leur imputabilité par la description du mécanisme iatrogénique. Au travers de ces mécanismes, une meilleure compréhension de la physiopathologie de ces maladies rares permettrait d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques et de développer de nouveaux traitements efficaces.

Publications issues de ce projet

1. A. Chabrol, M. Mayenga, A. M. Hamid, S. Friard, H. Salvator, H. Doubre, S. Fraboulet, A. C. Metivier, E. Catherinot, E. Rivaud, M. C. Chaumais, D. Montani, L. J. Couderc, C. Tcherakian, Lorlatinib - Induced pulmonary arterial hypertension. Lung cancer 120, 60-61 (2018); DOI 10.1016/j.lungcan.2018.03.023.
2. M. C. Chaumais, C. O'Connell, L. Savale, C. Guignabert, F. Perros, X. Jais, O. Sitbon, M. Humbert, D. Montani, Pharmacovigilance in a rare disease: example of the VIGIAPATH program in pulmonary arterial hypertension. International journal of clinical pharmacy, (2018); DOI 10.1007/s11096-018-0712-y.
3. C. Guignabert, C. Phan, A. Seferian, A. Huertas, L. Tu, R. Thuillet, C. Sattler, M. Le Hir, Y. Tamura, E. M. Jutant, M. C. Chaumais, S. Bouchet, B. Maneglier, M. Molimard, P. Rousselot, O. Sitbon, G. Simonneau, D. Montani, M. Humbert, Dasatinib induces lung vascular toxicity and predisposes to pulmonary hypertension. The Journal of clinical investigation 126, 3207-3218 (2016); DOI 10.1172/JCI86249.

4. D. Montani, M. C. Chaumais, A. Seferian, M. Humbert, [Mitomycin-induced pulmonary veno-occlusive disease: A rare but severe complication]. *Bulletin du cancer* 104, 202-204 (2017); DOI 10.1016/j.bulcan.2016.10.012.
5. S. Perrin, D. Montani, C. O'Connell, S. Günther, B. Girerd, L. Savale, C. Guignabert, O. Sitbon, G. Simonneau, M. Humbert, M. C. Chaumais, Nasal decongestant exposure in patients with pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Eur Respir J* 46, 1211-1214 (2015); DOI 10.1183/13993003.00051-2015.
6. C. Phan, E. M. Jutant, L. Tu, R. Thuillet, A. Seferian, D. Montani, A. Huertas, J. V. Bezu, F. Breijer, A. Vonk Noordegraaf, M. Humbert, J. Aman, C. Guignabert, Dasatinib increases endothelial permeability leading to pleural effusion. *Eur Respir J* 51, (2018); DOI 10.1183/13993003.01096-2017.
7. F. M. Quilot, M. Georges, N. Favrolt, G. Beltramo, C. Foignot, A. Grandvullemin, D. Montani, P. Bonniaud, P. Camus, Pulmonary hypertension associated with ponatinib therapy. *Eur Respir J* 47, 676-679 (2016); DOI 10.1183/13993003.01110-2015.
8. M. Riou, A. Seferian, L. Savale, M. C. Chaumais, C. Guignabert, M. Canuet, P. Magro, D. Rea, O. Sitbon, X. Jais, M. Humbert, D. Montani, Deterioration of pulmonary hypertension and pleural effusion with bosutinib following dasatinib lung toxicity. *Eur Respir J* 48, 1517-1519 (2016); DOI 10.1183/13993003.01410-2016.
9. L. Savale, M. C. Chaumais, P. Dorfmüller, M. Humbert, D. Montani, Lung transplantation for mitomycin-induced pulmonary veno-occlusive disease. *Presse medicale* 46, 1223-1225 (2017); DOI 10.1016/j.lpm.2017.09.026.
10. L. Savale, M. C. Chaumais, D. Montani, X. Jais, C. Hezode, T. M. Antonini, A. Coilly, J. C. Duclos-Vallee, D. Samuel, G. Simonneau, M. Humbert, O. Sitbon, Direct-Acting Antiviral Medications for Hepatitis C Virus Infection and Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest* 150, 256-258 (2016); DOI 10.1016/j.chest.2016.04.031.
11. L. Savale, M. C. Chaumais, C. O'Connell, M. Humbert, O. Sitbon, Interferon-induced pulmonary hypertension: an update. *Current opinion in pulmonary medicine* 22, 415-420 (2016); DOI 10.1097/MCP.0000000000000307.
12. L. Savale, M. C. Chaumais, O. Sitbon, M. Humbert, Pulmonary arterial hypertension in patients treated with interferon. *Eur Respir J* 46, 1851-1853 (2015); DOI 10.1183/13993003.01376-2015.
13. A. Seferian, M. C. Chaumais, L. Savale, S. Gunther, P. Tubert-Bitter, M. Humbert, D. Montani, Drugs induced pulmonary arterial hypertension. *Presse medicale* 42, e303-310 (2013); DOI 10.1016/j.lpm.2013.07.005.
14. J. Weatherald, M. C. Chaumais, D. Montani, Pulmonary arterial hypertension induced by tyrosine kinase inhibitors. *Current opinion in pulmonary medicine* 23, 392-397 (2017); DOI 10.1097/MCP.0000000000000412.
15. J. Weatherald, M. C. Chaumais, L. Savale, X. Jais, A. Seferian, M. Canuet, H. Bouvaist, P. Magro, A. Bergeron, C. Guignabert, O. Sitbon, G. Simonneau, M. Humbert, D. Montani, Long-term outcomes of dasatinib-induced pulmonary arterial hypertension: a population-based study. *Eur Respir J* 50, (2017); DOI 10.1183/13993003.00217-2017.
16. D. Montani, L. Bertolotti, M. C. Chaumais, S. Perrin, D. Fabre, A. Chauat, X. Jaïs, G. Simonneau, M. Humbert, Chronic thromboembolic pulmonary hypertension complicating long-term cyproterone acetate therapy. *Eur Respir Rev* 23, 260-263 (2014); DOI 10.1183/09059180.00005913.
17. F. Perros, S. Günther, B. Ranchoux, L. Godinas, F. Antigny, M. C. Chaumais, P. Dorfmüller, A. Hautefort, N. Raymond, L. Savale, X. Jaïs, B. Girerd, V. Cottin, O. Sitbon, G. Simonneau, M. Humbert, D. Montani, Mitomycin-Induced Pulmonary Veno-Occlusive Disease: Evidence From Human Disease and Animal Models. *Circulation* 132, 834-847 (2015); DOI 10.1161/circulationaha.115.014207.
18. L. Savale, C. Sattler, S. Günther, D. Montani, M. C. Chaumais, S. Perrin, X. Jaïs, A. Seferian, R. Jovan, S. Bulifon, F. Parent, G. Simonneau, M. Humbert, O. Sitbon, Pulmonary arterial

hypertension in patients treated with interferon. *Eur Respir J* 44, 1627-1634 (2014); DOI 10.1183/09031936.00057914.

19. B. Ranchoux, S. Günther, R. Quarck, M. C. Chaumais, P. Dorfmueller, F. Antigny, S. J. Dumas, N. Raymond, E. Lau, L. Savale, X. Jaïs, O. Sitbon, G. Simonneau, K. Stenmark, S. Cohen-Kaminsky, M. Humbert, D. Montani, F. Perros, Chemotherapy-induced pulmonary hypertension: role of alkylating agents. *Am J Pathol* 185, 356-371 (2015); DOI 10.1016/j.ajpath.2014.10.021.

Étude prospective des insuffisances hépatiques aiguës entraînant l'inscription sur la liste de transplantation après exposition médicamenteuse en France – Étude SALT-IIIIF

Sinem Ezgi GULMEZ – Université de Bordeaux (Appel à projets 2013)

Contexte

L'hépatotoxicité est une des principales causes de retrait ou d'arrêt de développement des médicaments. Sa culmination est l'Insuffisance Hépatique Aigüe aboutissant à l'inscription sur liste de Transplantation hépatique (IHAT). L'étude SALT-IIIIF est une étude cas-population de l'exposition médicamenteuse chez des patients adultes atteints d'IHAT menée dans les centres de transplantation français en 2015-2016. L'objectif de SALT-IIIIF était de décrire l'incidence de survenue d'IHAT suite à une exposition médicamenteuse, par rapport à l'exposition de la population. Les causes d'IHAT et les expositions médicamenteuses dans les 30 jours précédant la date index (DI : date des 1ers symptômes) étaient recueillies dans un questionnaire électronique complété à partir du dossier médical. Les cas étaient classés par le Comité de Sélection national en : IHAT « avec cause clinique identifiée (CC) » et IHAT « sans cause clinique identifiée (SCC) », ces derniers incluant : les cas avec surdosage médicamenteux aigu (SMA) intentionnel ou non, les cas avec exposition médicamenteuse sans surdosage (EM), les cas sans exposition médicamenteuse (SEM). Les expositions des IHAT ont été comparées à l'exposition populationnelle, en utilisant les données de l'Assurance maladie. Les taux d'incidence pour tous les IHAT SCC exposés, ont été calculés globalement et pour chaque molécule d'intérêt, en nombre de personnes-années exposées (exposition de la population totale), ou nombre de patients exposés. Les taux d'incidence ont été exprimés en cas par million de patients-années.

Méthode et résultats

Les 17 centres éligibles ont participé. En 2015-2016, 140 cas IHAT ont été inclus (70/an), ce qui a légèrement fluctué depuis les études SALT-I/II. Parmi eux, 60 (42,9%) étaient des IHAT CC et 80 (57,1%) des IHAT SCC : 61 SMA (43,6%), 15 EM (10,7%) et 4 SEM (2,9%). Le nombre d'IHAT SCC était relativement constant depuis SALT-I/II (33,6 vs 41 vs 40 cas/an, pour SALT-I, SALT-II, SALT-IIIIF). En revanche, comme dans SALT-II, le nombre d'EM a diminué (21,6 vs 13,6 vs 7,5 cas/an, pour SALT-I, SALT-II, SALT-IIIIF) alors que le nombre de SMA a augmenté (10,6 vs 22 vs 30,5 cas/an, pour SALT-I, SALT-II, SALT-IIIIF).

Concernant les 61 SMA : 96,7% étaient exposés au paracétamol et le surdosage attribué au paracétamol pour 95,1% (44,3% non-intentionnel vs 50,8% intentionnel). Les autres médicaments les plus fréquemment retrouvés étaient : anxiolytiques (45,9%), antidépresseurs (23%), opioïdes (19,7%), antiépileptiques (18%), antipsychotiques (14,8%), hypnotiques et sédatifs (14,8%) et AINS (11,5%). Concernant les 15 EM : 5 cas étaient exposés au paracétamol, 2 aux anxiolytiques et 2 aux AINS. Vu le faible nombre d'EM (n=15), les expositions médicamenteuses n'ont pu être comparées aux SMA (n=61). Le taux d'incidence d'IHAT pour le paracétamol à dose thérapeutique était de 0,09 (0,03 ; 0,21) cas par million de patients-années, 0,57 (0,39 ; 0,81) en ajoutant les surdosages non-intentionnels et 1,13 (0,87 ; 1,45) cas par million de patients-années en considérant toutes les expositions au paracétamol (doses thérapeutiques, surdosages non-intentionnels et intentionnels). Des taux d'incidence d'IHAT élevés étaient observés pour les

antituberculeux, antiviraux d'action directe et acide acétylsalicylique (15,56 (0,47 ; 86,97), 0,81 (0,10 ; 2,94) et 0,77 (0,02 ; 4,32) cas par million de patients-années, respectivement).

En conclusion, l'étude SALT-IIIIF a confirmé que la survenue d'IHAT chez des patients exposés à des médicaments est un événement rare mais majeur. L'exposition au paracétamol à dose thérapeutique ou en surdosage reste la cause principale des IHAT et a augmenté en France depuis les études SALT-I/SALT-II (périodes 2005-2007 ; 2008-2013). Les raisons nécessitent d'être étudiées. Les taux élevés d'IHAT chez les cas exposés à des antituberculeux et antiviraux d'action directe, observés dans SALT-II, nécessitent d'être évalués par des analyses complémentaires. L'analyse poolée des données des études SALT-I, SALT-II, SALT-IIIIF devrait permettre d'obtenir un meilleur profil d'utilisation et des estimations du risque plus affinées chez les IHAT exposés à des médicaments, en particulier les surdosages au paracétamol amenant à l'inscription sur liste de transplantation en utilisant les données de l'Assurance maladie couplées aux données des dossiers médicaux. De même, les analyses toxicologiques et pharmacogénétiques des échantillons sanguins devraient apporter des informations supplémentaires en évaluant les facteurs pharmacogénétiques chez les IHAT médicamenteuses (réalisées une fois le financement obtenu).

Perceptions de la Sécurité et de l'Efficacité des Vaccins dans la population en France : rôle des sources d'information et du statut social

Patrick PERETTI-WATEL – INSERM (Appel à projets 2013)

Contexte

Depuis deux siècles, la vaccination a permis de lutter contre un nombre croissant de maladies infectieuses, et a contribué à accroître notre espérance de vie. Pourtant, depuis quelques années, le grand public s'inquiète de plus en plus de la sûreté des vaccins. Cette crise de confiance contemporaine à l'égard de la vaccination concerne les pays en développement comme les pays développés, et en particulier la France.

Objectif & méthodes

Ce projet visait à mieux comprendre les connaissances, les croyances, les attitudes et les pratiques de la population française à l'égard de la vaccination, ainsi que leurs déterminants, avec un focus sur les sources d'information que mobilise le public, et tout spécialement les médecins et internet. Nous avons collecté et/ou analysé plusieurs types de données : des entretiens approfondis avec des personnes au sujet de leur propre vaccination ou de celle de leurs enfants, des enquêtes par questionnaire auprès d'échantillons représentatifs de la population, enfin des données collectées sur les sites internet de langue française opposés à la vaccination.

Principaux résultats

D'abord, la plupart des gens ne rejette pas la vaccination à cause de leur ignorance, de peurs infondées ou de limites cognitives. Beaucoup expriment des doutes raisonnables, dans un contexte général caractérisé par le désenchantement de la science et la multiplication des controverses. Les refus, les retards ou les doutes vaccinaux sont très répandus, mais ils sont « vaccin-spécifiques », car les individus évaluent les risques et les bénéfices de chaque vaccin séparément. En faisant cela, ils se conforment aussi à la culture du risque contemporaine, qui leur enjoint de prendre leur santé en main. Ainsi, la plupart du temps, l'hésitation vaccinale n'est pas la conséquence de l'ignorance, de l'irrationalité, ou d'un manque d'intérêt : c'est plutôt une attitude raisonnable que prennent des individus qui sont souvent bien éduqués et désireux de se conformer aux normes contemporaines. Néanmoins, ils ne font pas leurs choix seuls : ceux-ci sont « encadrés » dans leur réseau social. En outre, au moins dans le cas de la vaccination infantile, ce sont clairement les femmes qui sont aux commandes.

Ensuite, s'agissant de la critique vaccinale sur internet, elle ne doit pas être réduite à un rejet primaire du principe de vaccination lui-même. De fait, on trouve bien sur internet et dans les médias sociaux de tels « antivaccins », mais leur influence reste limitée. On observe toutefois des transformations de ce « paysage » depuis quelques années, avec une critique vaccinale qui tend à se focaliser sur certains vaccins en particulier (ceux contre le HPV par exemple), ou sur certaines substances qu'ils contiennent (comme l'aluminium). Cette critique se fonde sur des arguments bien moins radicaux, mieux construits, qui prennent leur distance avec « l'antivaccinalisme » puisqu'ils restent favorables au principe de la vaccination.

En outre, du point de vue des sources d'informations mobilisées par le public, internet est une source très consultée mais qui dans le même temps suscite beaucoup de méfiance. C'est pourquoi cette source est toujours croisée avec d'autres, et en particulier le médecin, qui demeure la principale source d'information vaccinale. C'est pourquoi les autorités sanitaires ne devraient ni surestimer l'influence des « antivacs » sur internet, ni sous-estimer le rôle joué par les médecins. C'est tout spécialement vrai s'agissant de la vaccination infantile. Les parents n'accordent pas simplement une confiance aveugle à leur médecin : ils construisent cette confiance, en choisissant soigneusement leur médecin. C'est pourquoi ils lui font confiance, même s'ils se méfient des autorités, des laboratoires et de la médecine allopathique en général. Toute action visant à restaurer la confiance du public à l'égard de la vaccination devrait donc prendre en compte ce rôle clef des médecins, et tout spécialement des généralistes.

Publications issues de ce projet

1. A. Bocquier, J. Ward, J. Raude, P. Peretti-Watel, P. Verger, Socioeconomic differences in childhood vaccination in developed countries: a systematic review of quantitative studies. *Expert review of vaccines* 16, 1107-1118 (2017); DOI 10.1080/14760584.2017.1381020.
2. P.-W. Patrick, V. Pierre, L'hésitation vaccinale : une revue critique. *Journal des Anti-Infectieux* 17, 120-124 (2015).
3. P. Peretti-Watel, H. J. Larson, J. K. Ward, W. S. Schulz, P. Verger, Vaccine hesitancy: clarifying a theoretical framework for an ambiguous notion. *PLoS Curr* 7, (2015); DOI 10.1371/currents.outbreaks.6844c80ff9f5b273f34c91f71b7fc289.
4. D. Rey, L. Fressard, S. Cortaredona, A. Bocquier, A. Gautier, P. Peretti-Watel, P. Verger, G. On Behalf Of The Barometre Sante, Vaccine hesitancy in the French population in 2016, and its association with vaccine uptake and perceived vaccine risk-benefit balance. *Euro surveillance : bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin* 23, (2018); DOI 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.17.17-00816.
5. P. Verger, A. Bocquier, C. Vergelys, J. Ward, P. Peretti-Watel, Flu vaccination among patients with diabetes: motives, perceptions, trust, and risk culture - a qualitative survey. *BMC public health* 18, 569 (2018); DOI 10.1186/s12889-018-5441-6.
6. J. K. Ward, Rethinking the Antivaccine Movement concept: A case study of public criticism of the swine flu vaccine's safety in France. *Social Science and Medicine* 159, 48-57 (2016).
7. J. K. Ward, La critique vaccinale au temps du vaccin contre la grippe A(H1N1) : Comparer les comparaisons. *Sciences Sociales et Santé* 35, 37-59 (2017).
8. J. K. Ward, L. Crépin, C. Bauquier, C. Vergelys, A. Bocquier, P. Verger, P. Peretti-Watel, 'I don't know if I'm making the right decision': French mothers and HPV vaccination in a context of controversy. *Health, Risk and Society* 19, 38-57 (2017).
9. J. K. Ward, P. Peretti-Watel, P. Verger, Vaccine criticism on the Internet: Propositions for future research. *Human vaccines & immunotherapeutics* 12, 1924-1929 (2016); DOI 10.1080/21645515.2016.1146430.
10. P. Peretti-Watel, J. Raude, L. Sagaon-Teyssier, A. Constant, P. Verger, F. Beck, Attitudes toward vaccination and the H1N1 vaccine: poor people's unfounded fears or legitimate concerns of the elite? *Soc Sci Med* 109, 10-18 (2014); DOI 10.1016/j.socscimed.2014.02.035.
11. J. K. Ward, P. Peretti-Watel, H. J. Larson, J. Raude, P. Verger, Vaccine-criticism on the internet: new insights based on French-speaking websites. *Vaccine* 33, 1063-1070 (2015); DOI 10.1016/j.vaccine.2014.12.064.

Impact de l'exposition in utéro aux AINS et paracétamol sur le développement précoce et la maturation des organes reproducteurs

Brigitte BOIZET-BONHOURE – CNRS (Appel à projets 2013)

Contexte

Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) et les antalgiques et antipyrétiques comme le paracétamol sont utilisés depuis de nombreuses années dans le traitement de l'inflammation et de la douleur. Les cibles des AINS et paracétamol sont les enzymes cyclooxygénases qui catalysent une étape-clé de la biosynthèse des prostaglandines (PGs), molécules de signalisation qui interviennent dans de nombreux processus physiologiques. A cause de leurs effets néfastes sur le système cardiovasculaire du fœtus, l'utilisation des AINS est contre-indiquée à partir du début du 6ème mois de grossesse (alerte Afssaps du 27/02/2009). Toutefois, l'impact de ces molécules sur le développement précoce de l'appareil reproducteur est très peu étudié. Nous avons montré en particulier que la voie Prostaglandine D2 (PGD2) est impliquée dans des processus essentiels de la formation des organes reproducteurs embryonnaires, testicule et ovaire et dans leur maturation, migration testiculaire et folliculogénèse ovarienne, suggérant que les gonades embryonnaires pourraient être d'excellentes cibles pour les AINS et paracétamol. En effet, l'incidence des malformations génitales chez les nouveaux-nés et des problèmes de fertilité chez l'homme ont largement augmenté durant les dernières années; ils pourraient avoir une origine commune, la perturbation du développement gonadique in utéro, en relation avec l'exposition aux molécules chimiques de l'environnement.

Objectif

Le but du projet REPRONSAIDS est d'identifier les effets moléculaires et cellulaires de plusieurs familles d'AINS couramment utilisés, aspirine, ibuprofène et du paracétamol (acétaminophène (ACE) sur la fonction de reproduction, après exposition *in utéro* lors de la gestation précoce. Des doses proches de celles administrées chez l'homme, sont utilisées dans des modèles cellulaires et administrées *in vivo* à des femelles gestantes de souris, au moment de la différenciation des organes reproducteurs. Grâce à des techniques d'histologie, de biologie moléculaire et cellulaire, de séquençage à haut débit et des dosages hormonaux, les effets sur le développement de la gonade embryonnaire sont étudiés et les cibles moléculaires des AINS sont identifiées. Les conséquences de l'exposition *in utéro* aux AINS et leurs effets inter-générationnels sur la production des gamètes, les cellules reproductrices et la fertilité des animaux sont aussi évaluées à l'âge adulte.

Résultats

Ce projet a permis de montrer que l'exposition *in utéro* à la combinaison de molécules acétaminophène et ibuprofène, induit des défauts de la prolifération des cellules germinales mâles et femelles et affecte leur différenciation : la différenciation des cellules germinales mâles est anticipée de 24h alors que celle des cellules germinales femelles est retardée. Ces phénotypes embryonnaires induisent différents phénotypes dans le testicule et l'ovaire postnatal et adulte FOAI (génération exposée *in utéro*). Chez le mâle, la maturation de la cellule de Sertoli est retardée, un déficit du pool des cellules souches spermatogoniales

(SSCs) est mis en évidence et la fonction de la cellule de Leydig est affectée ; ces phénotypes contribuent au déficit de la spermatogenèse et la diminution de la production de spermatozoïdes observés chez les mâles. Chez la femelle, un retard de l'entrée en folliculogenèse et une diminution de la prolifération des cellules de granulosa sont observés. Dans l'ovaire mature, le stock folliculaire est significativement diminué par rapport aux contrôles et une augmentation de l'atrésie folliculaire est mise en évidence.

De plus, nous avons mis en évidence que l'exposition *in utero* induit d'autres phénotypes dans les gonades de deuxième génération (animaux F1) ; les mâles adultes produisent un nombre normal de spermatozoïdes mais leur mobilité est très affectée et chez la femelle, un phénotype de Premature Ovarian Insufficiency est mis en évidence, suggérant des effets inter-générationnels de cette exposition.

L'ensemble de ces résultats obtenus chez la souris pourrait induire la réévaluation des risques de l'utilisation de ces molécules pendant le premier trimestre de grossesse.

Publications issues de ce projet

1. M. Rossitto, P. Philibert, F. Poulat, B. Boizet-Bonhoure, Molecular events and signalling pathways of male germ cell differentiation in mouse. *Semin Cell Dev Biol* 45, 84-93 (2015); DOI 10.1016/j.semcdb.2015.09.014.
2. M. Rossitto, S. Ujjan, F. Poulat, B. Boizet-Bonhoure, Multiple roles of the prostaglandin D2 signaling pathway in reproduction. *Reproduction* 149, R49-58 (2015); DOI 10.1530/rep-14-0381.

Évaluation de l'efficacité *in vivo* des génériques utilisés dans le traitement des infections sévères à bacilles Gram négatif multi-résistants

Anne-Claude CREMIEUX – IMEA (Appel à projets 2013)

Contexte

Les médicaments génériques sont des copies d'un médicament déjà autorisé (appelé princeps) dont le brevet est tombé dans le domaine public, disponibles à moindre coût. Un générique doit avoir la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique que le princeps, et démontrer qu'il a la même efficacité thérapeutique (même biodisponibilité). L'équivalence thérapeutique des génériques d'antibiotiques a été remise en cause par certains auteurs qui suggéraient que, malgré des caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques similaires *in vitro*, certains génériques d'antibiotiques étaient moins efficaces *in vivo*, et favorisaient l'émergence de résistances bactériennes. Depuis le début du XXI^{ème} siècle, nous faisons face à une émergence spectaculaire de multi-résistance (MDR) chez les bacilles Gram négatif, en particulier les entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre élargi (BLSE) et de carbapénémases (EPC). En conséquence, nous sommes donc régulièrement confrontés à la nécessité de recourir à des antibiotiques anciens, seulement disponibles sous forme de génériques, avec des données très limitées concernant leur efficacité, et celle de leur princeps.

Objectifs et méthode

Le projet EVERGREEN a évalué l'efficacité de notre arsenal d'antibiotiques actifs sur une des bactéries MDR les plus préoccupantes: *Klebsiella pneumoniae* productrice de la carbapénémase KPC. Fosfomycine, colimycine, méropénème, gentamicine, et tigécycline ont été testés en monothérapie, ou sous différentes combinaisons, *in vitro* (courbes de bactéricidie), et *in vivo*, dans 2 modèles expérimentaux chez le lapin, qui ont été développés, et validés, pour ce projet, dans l'objectif de reproduire 2 pathologies particulièrement préoccupantes chez l'Homme: i) les ostéomyélites post-traumatiques; ii) les infections de prothèses ostéo-articulaires.

Pour chaque antibiotique, nous avons tout d'abord défini les doses qui, dans le modèle, aboutissent à des concentrations plasmatiques équivalentes à celles observées chez l'homme avec les doses recommandées en thérapeutique, et nous avons testé les génériques et/ou le princeps, lorsqu'ils étaient disponibles. Nous avons associé les traitements antibiotiques avec les autres interventions utilisées chez l'homme: le ciment imprégné aux antibiotiques, ou le débridement chirurgical, en fonction des situations.

Résultats

Les principaux résultats de ces expériences sont les suivants:

1. Dans le modèle d'ostéomyélite à *K. pneumoniae* productrice de KPC, la monothérapie par colimycine est inefficace, et les souches résistantes émergent après 14 jours de traitement. L'association de la colimycine au méropénème, avec ou sans gentamicine est la seule antibiothérapie efficace. Ces résultats sont en accord avec l'expérience clinique et les recommandations actuelles : i) la colimycine doit faire partie de tout régime thérapeutique des infections à KPC; ii) un carbapénème doit y être associé si sa CMI est < 8 mg/L.

L'association colimycine-tigécycline, souvent utilisée, est moins efficace que la monothérapie par colimycine dans ce modèle, suggérant un antagonisme *in vivo*, également observé *in vitro*. La concordance entre les données *in vitro* et *in vivo*, ainsi que le comportement variable de différentes souches face à ces combinaisons, suggère que des tests *in vitro* (courbes de bactéricidie) devraient être effectués en routine pour ces bactéries MDR.

2. Dans le modèle d'infection de prothèse ostéo-articulaire à *K. pneumoniae* productrice de KPC, l'association de colimycine systémique et locale était la seule thérapeutique efficace en termes de stérilisation de l'os. Ces résultats pourraient contribuer à l'optimisation du traitement médical de ces infections à forte morbi-mortalité.

3. L'efficacité des 4 génériques de méropénème disponibles en France testés séparément est comparable à celle du princeps, en accord avec les travaux préalables.

4. L'émergence de souches résistantes à la colimycine liée à une mutation du gène *mprB* a été observée chez des lapins traités par colimycine, comme on pouvait s'y attendre, mais aussi chez des lapins contrôles (non traités).

Conclusion

En conclusion, les modèles expérimentaux exigeants, comme les infections ostéo-articulaires, permettent de faire progresser nos connaissances sur les traitements optimisés des infections à bactéries MDR, dont les EPC, et contribuent à orienter les recommandations cliniques.

Détection des événements indésirables graves survenus au décours d'une chimiothérapie : intérêt d'un registre général des cancers dans le calcul de leur incidence et compréhension des obstacles à leur notification

Marie-Christine PERAULT-POCHAT – CHU de Poitiers (Appel à projets 2013)

Contexte et objectifs

Les objectifs de notre étude étaient d'évaluer l'incidence des EIG consécutifs à une chimiothérapie et le phénomène de sous-notification puis de comprendre les obstacles à la sous-notification des EIG par les professionnels de santé à travers une étude qualitative, de type socio-anthropologique.

Cette étude réalisée chez 1023 patients a mis en évidence une incidence globale des EIG évaluée par le CRPV à partir d'un échantillon représentatif fourni par le registre des cancers du Poitou-Charentes dans les 6 mois suivant une première ligne de chimiothérapie de 44.5% [IC=41.4%-47.5%]. Les taux d'incidence n'étaient pas disponibles dans les travaux précédemment publiés, et comme indiqué dans le plan cancer, inspiré du rapport Grünfeld, « le rapport bénéfice/risque de ces traitements (les chimiothérapies) reste insuffisamment décrit et doit être éclairé en termes de chimio-vigilance et d'effets secondaires». (Grünfeld, 2009, p.34)

Malgré la rareté des publications sur le sujet, une étude prospective, d'une durée d'un an, menée dans un établissement de soins en Inde, équivalent à un centre hospitalier universitaire et utilisant la terminologie du centre d'Upsala a colligé 106 EI survenus chez 119 patients. Trois virgule huit pour cent (3.8%) des effets indésirables ont été qualifiés de graves, 18.9% de modéré. Malheureusement la définition de la gravité n'est pas précisée et est probablement différente de celle retenue dans notre étude. (Wahlang et al 2017)

Méthodologie

Cent cinquante et un patients atteints de cancer, âgés de plus de 70 ans et suivis d'octobre 2014 à janvier 2017 ont eu pour 42% d'entre eux des EIG définis par les critères du National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (2010). (Phaibulvatanapong et al 2017) Une autre étude montre que les patients atteints de cancer hospitalisés ont 39% de risque d'avoir un EI par rapport aux autres patients. Les hypothèses retenues par Haukland et al (2017) sont un âge avancé, une durée d'hospitalisation prolongée, l'existence d'une prise en charge chirurgicale plutôt que l'affection cancéreuse elle-même.

Résultats

Parmi la typologie des EIG, l'incidence pour les affections hématologiques et du système lymphatique est de 27.9% [IC=25.1%-30.6%]. Ces EIG sont déclarés par des professionnels de santé qui se réfèrent à un système de valeurs biologiques, reconnues par tous et d'emploi facile pour déterminer la gravité. Ces résultats rejoignent ceux précédemment publiés. Dans une étude réalisée en 1995, dans un centre anticancéreux français recueillant les effets indésirables grâce à l'utilisation de la base de données du PMSI, les effets indésirables observés après une chimiothérapie étaient principalement des troubles

hématologiques (54%), de la peau et des muqueuses (13%), des troubles neurologiques (8.9%), gastro-intestinaux (8.8%), pulmonaires (4.2%), des oedèmes (3.2%), des troubles digestifs (1.3%) et cardiovasculaires (1%). Chacun des 285 patients a été hospitalisé une à cinq fois au cours de l'année 1995 pour un effet indésirable (Couffignal et al 2000). Dans une étude plus récente relevant de façon systématique tous les EIG (grade III et IV de l'OMS) liés à un traitement anti-cancéreux, parmi les 153 EIG décrits chez 111 patients, 90 étaient d'ordre hématologique. Les autres effets étaient principalement des atteintes pulmonaires, neurologiques ou cutanées (Le Beller 2003).

L'incidence des « affections du système nerveux » est de 5.4%. Cette neurotoxicité peut être un facteur limitant du traitement oncologique avec un impact immédiat sur la qualité de vie. Nous n'avons certes pas travaillé sur la qualité de vie des patients mais la lecture des compte-rendus d'hospitalisation était informative à ce sujet, mentionnant des réductions de dose ou arrêts de traitement, ce qui est logique puisque la neuropathie périphérique axonale est dose-dépendante. Une prédisposition individuelle existe. (Psimars D et al 2009). Décrite comme une toxicité fréquente, nous notons que l'incidence est faible au regard de celle des affections hématologiques. Les sels de platine responsables de 62.7% des EIG sont responsables de neuropathie axonale toxique (Lebrun C. 2010). Dès le diagnostic établi, il sera proposé un arrêt du traitement.

L'analyse univariée de l'incidence des EIG selon les classes thérapeutiques de chimiothérapie administrées fait apparaître un excès d'incidence en présence de dérivés de platine (52.0%), d'autres modificateurs de l'ADN (69.2%), ou de vinca-alcaloïdes (66.7%). A l'opposé une incidence réduite est observée en présence de capécitabine (24.0%), d'autres agents alkylants (32.6%), d'anthracyclines (31.6%), ou de taxanes (33.1%). Notre étude reprenant des données de l'année 2012, les chimiothérapies prescrites correspondaient aux référentiels de l'époque. Cinq cent EI ont été diagnostiqués chez 195 patients, l'étude s'est déroulée du 1er janvier 2011 au 31 décembre 2012. Les médicaments associés aux EI étaient les sels de platine (24.2%), les agents alkylants (20.6%), les taxanes (17%) et le 5-FU (5%). Ces chiffres, différents des nôtres, s'expliquent par la topographie autre des cancers, les affections hématologiques ayant été incluses. Les EI n'ont pas été stratifiés en EIG (Sharma et al, 2015).

Parmi les molécules, nous avons analysé la place des fluoropyrimidines présumées associées à la survenue de 46.4% d'EIG. Ce sont 513 patients qui ont reçu une fluoropyrimidine (50.1%) dans les 6 mois qui ont suivi le diagnostic. Une fluoropyrimidine est administrée dans 87.6% des cancers du sein (169 patients sur 193) et dans 99.4% des cancers du côlon, rectum et jonction recto-sigmoïdienne (171 patients sur 172). Depuis des années, des effets toxiques sévères parfois mortels sont décrits dans la littérature, survenant de façon imprévisible et rétrospectivement attribués à un déficit total ou partiel en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) enzyme limitant le catabolisme du 5-FU. Le diagnostic fait appel à un génotypage et/ou à un phénotypage de la DPD. L'évaluation de l'incidence des EIG est nécessaire dans le cadre d'une évaluation médico-économique (Shabaruddin et al 2013). Ce dépistage est-il rentable ? Pour les fluoropyrimidines, l'incidence globale des EIG était de 42.9% [IC=38.6%-47.2%]. Cela conforte les recommandations récemment publiées sur la nécessité de rechercher avant toute première administration d'une fluoropyrimidine un déficit en DPD (Etienne-Grimaldi et al 2017, Lorient et al 2018). En pharmacovigilance, nous considérons que les EIG survenant au décours des 2 premières cures de

chimiothérapies par fluoropyrimidines sont des EIG liés éventuellement au déficit en DPD. Sont retenus les cas évoquant une toxicité classique du 5-FU (digestive, hématologique, neurologique, syndrome mains-pieds....) survenant dès la première cure. Nous écartons les cas de toxicité cardiaque souvent très précoces et ne relevant pas classiquement d'un déficit en DPD, les cas de leucémie ou de cancer secondaire (Lainé-Cessac 2013). Dans notre étude, les EIG dans leur globalité sont survenus pour la moitié d'entre eux au cours des 2 premières cures de chimiothérapie et un peu plus tardivement pour les fluoropyrimidines. La typologie des EIG apparus lors d'un traitement comprenant une fluoropyrimidine concerne les affections hématologiques et du système lymphatique (49.5%). Dans notre étude, l'analyse multivariée confirme que le 5-FU apparaît associé à un excès de risque tandis que les anthracyclines et autres agents alkylants n'ont plus d'effet significatif.

Les incidences des EIG dans les cancers du poumon, des bronches et de la trachée (59.0% [52.3%-65.8%]), dans les cancers du côlon, du rectum et de la jonction recto-sigmoïdienne (50.0% [42.5%-57.5%]) ainsi que dans les cancers de l'appareil digestif (55.1% [44.1%-66.2%]) sont supérieures à l'incidence globale (44.5% [41.4%-47.5%]). L'explication avancée est la nature des chimiothérapies, très agressive pour des patients dont l'état clinique initial est souvent plus précaire.

Les incidences des EIG dans les cancers du sein (31.6% [25.0%-38.2%]), dans les cancers de l'appareil génital féminin (33.3% [15.5%-51.1%]) ainsi que dans les cancers du foie et des VBIH (25.6% [11.9%-39.4%]) sont inférieures à l'incidence globale. Nous pouvons supposer que les chimiothérapies pour la prise en charge du cancer du sein sont bien codifiées ainsi que la prévention des EIG. Dans l'étude australienne (Pearce et al 2017) dont l'approche méthodologique est différente de la nôtre, puisqu'il s'agit d'une cohorte de 449 patients suivis sur une médiane de 5.64 mois pendant lesquels les patients ont déclaré eux-mêmes les effets indésirables, la répartition du type de cancers est cependant proche. La majorité des patients a déclaré au moins un effet indésirable, tout type confondu (86%) avec des pourcentages similaires 84%, 89% et 86% respectivement pour le cancer du sein, du côlon et du poumon non à petites cellules.

En analyse univariée, l'incidence des EIG est significativement plus élevée chez les hommes (47.4% vs. 41.2%), chez les patients présentant un score de comorbidités de Charlson ≥ 3 (51.3% vs. 40.4%), des métastases (53.3% vs. 39.6%). L'étude de Phaibulvatanapong (2017) confirme que l'association de chimiothérapies est un facteur associé à la survenue d'EIG, ainsi que la présence de métastases et l'index de comorbidité de Charlson (≥ 8). Wahlang et al 2017 ont aussi déterminé une incidence d'effets indésirables supérieure chez les hommes par rapport aux femmes (61.43% vs 38.57%) pouvant s'expliquer par une incidence élevée des cancers du poumon (22.68%).

L'âge moyen au moment du diagnostic n'est pas un facteur associé à la survenue d'un EIG. La fourchette d'âge de notre population est comprise entre 2 et 92 ans. Pourtant Phaibulvatanapong E et al. (2017) ont montré chez 151 patients suivis d'octobre 2014 à janvier 2017 ayant plus de 70 ans, qu'un âge supérieur à 75 ans est un facteur favorisant à la survenue d'EIG hématologiques définis par les critères du National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (2010). La nature des effets déclarés est complémentaire de celle de notre étude, les EI sont par ordre de fréquence décroissante la

fatigue, les diarrhées et la constipation ; les IEG de grade IV sont la fatigue et la dyspnée. La perception d'un EI varie entre le patient et le professionnel de santé.

Concernant la sous-notification, il est classique de dire qu'il faut ajouter 10 à 15 % à la valeur du taux de notification obtenu pour connaître l'incidence réelle des EIG. Dans notre étude, seuls 4 EIG ont été notifiés au CRPV, le constat est alarmant. Les conséquences de la sous-notification, sont importantes, notamment:

- la méconnaissance de certains EIG rares car non détectés lors des essais cliniques du fait notamment de la rapidité de mise sur le marché des molécules,
- la méconnaissance de l'incidence exacte des EIG post-chimiothérapie. En effet, la survenue de la majorité des EIG, bien que connus ou attendus, n'est pas quantifiée et une meilleure connaissance de cette incidence permettrait une meilleure évaluation globale voire individuelle du rapport bénéfique / risque d'une molécule et pourrait ainsi conduire à une reconsidération de la place d'une molécule ou d'un protocole de chimiothérapie dans la prise en charge d'un type de cancer,
- la méconnaissance de certains signaux de pharmacovigilance potentiellement graves et délétères chez des patients déjà fragilisés par leur pathologie.

Cette sous-notification comporte aussi des conséquences préjudiciables aux patients. D'abord, ils ne sont pas suffisamment informés de ces effets, leurs médecins ne les connaissant que partiellement, au risque de rendre confuse l'explication fournie, dans la mesure où le lien entre ce qui leur arrive et leur traitement n'est pas toujours fait. Ensuite, les effets indésirables des médicaments provoquant des pathologies parfois lourdes, cet état particulier du patient, à la fois « guéri » de son cancer mais atteint de nouveaux maux, est difficile à reconnaître par lui d'abord, par ses proches et par l'ensemble de la société, qui n'accorde pas de place spécifique à cet état nouveau (Hardy 2018). Étude sociologique des dynamiques de qualification et de gestion des effets indésirables médicamenteux - Focus sur la médecine générale et l'oncologie - Rapport étude Sircade).

Conclusion

La typologie des EIG correspond à celle attendue, aucun nouvel EIG ne pouvait être mis en évidence avec le nombre de patients choisis.

La faiblesse de notre étude est d'être rétrospective.

La force de notre étude est l'échantillon représentatif obtenu grâce au tirage au sort réalisé à partir du registre général des cancers de la région Poitou-Charentes. Une prise en charge homogène quant aux prescriptions de chimiothérapie est observée dans la région, garantissant une équivalence de chance pour les patients. Le recueil systématique par le registre des EIG via le codage PMSI a permis d'identifier les dossiers d'EIG, malheureusement cela ne dispense pas d'un retour au dossier médical dans lequel est colligé l'EIG. Une incidence d'EIG et une sous-notification élevées questionnent, l'étude sociologique a tenté d'y répondre.

Impact potentiel de l'exposition aux antirétroviraux sur le risque des fractures chez les patients infectés par le VIH

Dominique COSTAGLIOLA – INSERM (Appel à projets 2013)

Contexte

Les personnes vivant avec le VIH présentent une densité minérale osseuse (DMO) plus basse et un risque de fracture plus élevé que la population générale de même âge et sexe. Des essais cliniques randomisés ont montré que la DMO diminuait à l'initiation du traitement antirétroviral (ARV), avec une diminution plus importante sous ténofovir et sous inhibiteurs de la protéase (IP).

Objectif et méthodes

Le but de cette étude était d'estimer l'impact de l'exposition à chacun des ARVs sur le risque de fracture, en utilisant une approche cas-témoins nichée dans la cohorte FHDH-ANRS CO4. Les cas étaient des patients inclus dans la cohorte naïfs de traitement ARV, ayant présenté une fracture possiblement ostéoporotique, entre le 1er janvier 2000 et le 31 décembre 2010. Deux témoins par cas étaient prévus, naïfs à l'inclusion dans FHDH, tirés au sort après appariement sur le sexe, l'âge (± 3 ans) et le centre clinique. Pendant la collecte des données, il est apparu que les témoins avaient été diagnostiqués à des dates plus récentes que les cas et qu'ils n'avaient donc aucune chance d'avoir été exposés aux 1ères générations d'ARVs. Un critère d'appariement a donc été rajouté "avoir été diagnostiqué à la même période ($<1997 / \geq 1997$) que le cas". Le risque de fracture a été analysé par des modèles de régression logistique conditionnelle. L'exposition à chacun des ARVs a été mesurée par la durée cumulée d'exposition (modèle 1), ou par le fait d'avoir été exposé ou non (modèle 2). Dans un 3ème modèle, la variable d'exposition était choisie pour chaque ARV selon la valeur du critère d'Akaike la plus basse. Toutes les variables d'exposition et les facteurs de confusion potentiels, facteurs de risque connus de fracture et facteurs spécifiques de l'infection à VIH différenciant cas et témoins ont été incluses dans les modèles.

Résultats

939 fractures ont été répertoriées dans les centres participant à l'étude, 861 dossiers ont été examinés, 261 fractures étaient des fractures de basse énergie à un site possiblement ostéoporotique, dont 254 appariées à au moins un témoin. L'année médiane de fracture était 2007 (IQR 2004-2009), 67% des cas étaient des hommes, 71% diagnostiqués VIH+ avant 1997, d'âge médian 49 ans, avec un taux de CD4 médian de 436/mm³ [293-592], un nadir CD4 de 196/mm³ [82-287], 31% étaient au stade sida, 65% avait une charge virale <50 cp/mL, et 49% avaient été exposés au ténofovir, 82% aux IPs et 37% à l'éfavirenz. Après prise en compte des facteurs de confusion (groupe de transmission, stade SIDA, origine géographique, indice de masse corporelle, tabagisme, consommation d'alcool, exposition à des glucocorticoïdes systémiques, année de premier suivi), nous n'avons pas mis en évidence de sur-risque de fracture associé à l'exposition au ténofovir (OR brut pour la durée cumulée d'exposition 0,99 [0,91-1,09], OR ajusté : 1,03 [0,86-1,24], résultats similaires avec exposition oui-non) ou aux IPs (que ce soit pour chaque IP, ou globalement (OR brut 1,04[0,98-1,09], OR ajusté 1,01[0,92-1,11]) ou aux NRTIs. En revanche la durée d'exposition cumulée à l'éfavirenz était associée à un moindre risque de fracture lorsqu'elle était modélisée par la durée cumulée

(OR ajusté 0,81[0,69-0,95]), mais pas lorsqu'elle était codée oui-non (OR ajusté 0,84 [0,51- 1,40]). Comme pour toute étude observationnelle, il convient d'être prudent dans l'interprétation des résultats. Des analyses complémentaires ne plaident pas pour la causalité de l'association entre risque de fracture et exposition à l'éfavirenz. Les résultats surprenants concernant le ténofovir pourraient s'expliquer par le fait que dans les essais, l'effet différentiel des ARVs sur la DMO a été observé à l'initiation des ARVs, mais il y a peu de données en dehors de ce contexte. Or dans notre étude, seuls 9,0% des cas ont initié les ARVs avec une combinaison comprenant le ténofovir. Ces résultats sont importants dans le contexte du débat entre TAF et ténofovir générique.

Évaluation informatisée adossée à une cohorte nationale Maladie Rare, de la balance bénéfique/risque des traitements immuno-modulateurs prescrits chez l'enfant pour une cytopénie auto-immune

Nathalie ALADJIDI – CHU de Bordeaux (Appel à projets 2013)

Contexte

Le purpura thrombopénique immunologique chronique (PTIC), l'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) et le syndrome d'Evans (SE) sont des maladies auto-immunes très rares du jeune enfant, qui peuvent menacer le pronostic vital. Pour les formes sévères, soit une trentaine de cas par an en France, des immunosuppresseurs de seconde ligne sont proposés, souvent au long cours.

La balance bénéfique/risque de 7 molécules (azathioprine, ciclosporine, eltrombopag, hydroxychloroquine, mycophenolate mofetil, rituximab, romiplostim) prescrites à l'enfant, pour la plupart sans AMM spécifique, est présumée favorable mais leurs effets secondaires sont mal connus dans cette indication chez l'enfant. La construction d'essais thérapeutiques pour guider cette stratégie de seconde ligne est difficile.

En France, depuis 2004, les enfants suivis pour une cytopénie auto-immune, sont inclus prospectivement dans la cohorte nationale observationnelle OBS'CEREVANCE ce qui permet d'analyser en situation réelle de soins la prise en charge au long cours de ces patients. Les objectifs de l'étude VIGICAIRE sont de décrire l'efficacité et la tolérance à 12 mois du premier traitement de seconde ligne reçu par les enfants et de produire des données fiables de pharmacovigilance.

Patients et méthodes

Etude observationnelle nationale prospective coordonnée au CHU de Bordeaux, associant un centre de référence maladies rares (CEREVANCE), une unité de pharmacovigilance (UFPV), un centre de méthodologie (USMR) et le groupe de suivi thérapeutique de la SFPT.

Patients pris en charge depuis 1981 dans les 30 centres d'hématologie pédiatrique. Ce réseau de prescripteurs assure au mieux l'exhaustivité des inclusions dans la cohorte OBS'CEREVANCE et la centralisation des données à Bordeaux. La cohorte VIGICAIRE est extraite de la cohorte OBS'CEREVANCE selon des critères spécifiques, avec un recueil de données complémentaires. Les patients sont suivis de façon prospective à partir de la date d'initiation du traitement de seconde ligne.

Les données sont recueillies via un module informatique spécifique développé à partir de l'interface VIGINOM, accessibles en multicentrique par internet aux collaborateurs munis d'identifiants. Les Effets Indésirables (EI) sont décrits à partir des dossiers sources et notifiés au CRPV via le formulaire Cerfa intégré à VIGINOM. L'échec du traitement est défini par la nécessité d'introduire un traitement de 3ème ligne ou une splénectomie ou par l'arrêt du traitement pour toxicité, échec ou défaut de compliance (critère principal composite).

Il s'agit d'une étude sur 36 mois avec une période d'inclusion de 24 mois et une durée de suivi par patient limitée à 12 mois.

Résultats

Au 17/10/2017, 20% (219/1316) des patients inclus dans OBS'CEREVANCE avaient débuté un traitement de seconde ligne avant le 30/06/16 (85 PTIC, 81 AHAI, 53 SE). Ces traitements ont été donnés dans 80% des cas en monothérapie et pour plus de 3 mois. Rituximab (n=97), azathioprine (n=56) et hydroxychloroquine (n=40) représentent 90% des prescriptions.

A 12 mois, 21% des patients ont présenté un EI de grades 3 ou 4 (NCI-CTCAE), toujours résolutif ; et 16% des patients ont présenté un EI infectieux, de grade 3 ou 4 dans 60% des cas. La fréquence de survenue des EI était moins importante pour les PTIC que pour les AHAI et le SE, et pour l'hydroxychloroquine et l'azathioprine. Plus de 90% des EI étaient attendus, seuls 4% ont justifié un arrêt définitif du traitement. Aucun des 4 décès survenus dans l'année n'est directement attribuable au traitement étudié.

Toutes cytopénies confondues, la survie sans échec à 12 mois (critère principal composite) est de 61.74% IC95 [50.59-71.02] pour 97 patients traités par rituximab, 43.57% IC95 [30.10-56.28] pour 56 patients traités par azathioprine, 42.91% IC95 [25.47-59.24] pour 40 patients traités par hydroxychloroquine et 30.61% IC95 [8.58-56.50] pour 14 patients traités par ciclosporine. Les analyses détaillées par molécule et par cytopénie sont présentées dans le rapport complet.

Conclusion / Perspectives

Cette étude nationale de l'utilisation en situation réelle de soins de médicaments immunosuppresseurs hors AMM, pour des indications rares dans une maladie rare de l'enfant établit leur sécurité d'emploi et un équilibre bénéfice – risque favorable. Les difficultés à obtenir une réponse complète durable sont soulignées. Ces résultats vont guider l'élaboration de recommandations thérapeutiques.

VIGICAIRE et OBS'CEREVANCE proposent une méthodologie innovante et permettent aux centres de référence et à l'ANSM d'exercer leurs missions: maillage territorial national, suivi longue durée des patients, support VIGINOM utilisable en multicentrique performant pour la pharmacovigilance.

La poursuite de l'étude est souhaitée pour 1) rechercher des EI rares ou inattendus au long terme ; 2) encadrer l'utilisation de la splénectomie, des molécules ciblées émergentes ; 3) augmenter les effectifs, permettre des comparaisons, définir des bio-marqueurs d'efficacité ; 4) valider l'intérêt du suivi pharmacologique. Si une stratégie thérapeutique de seconde ligne sûre permettait une correction durable de la maladie, elle pourrait être proposée plus précocement aux patients.

Profil Isotopique des Médicaments : une empreinte unique

Pierrick NUN – Université de Nantes (Appel à projets 2014)

Contexte et objectif

La lutte contre la contrefaçon des médicaments est un enjeu de société majeur aujourd'hui. De nombreuses méthodes d'analyses existent et sont largement utilisées pour mettre en évidence une contrefaçon, notamment des méthodes chromatographiques et spectroscopiques (PIR, MIR et Raman), permettant de déterminer la pureté d'un principe actif, la composition d'un médicament, la présence des excipients décrits dans la formule ... Ces méthodes sont capables de détecter l'essentiel des contrefaçons présentes sur le marché mondial. Cependant il n'existe pas d'analyse portant sur l'origine du principe actif lui-même. En effet, les techniques chromatographiques ne seront pas capables de détecter les fraudes sur l'origine de principe actif, des produits de départ utilisés dans sa synthèse, des techniques de purification... Dans ce cadre, l'utilisation de la résonance magnétique nucléaire (RMN) peut s'avérer particulièrement pertinente. En effet, l'origine des molécules, leur voie de synthèse, les techniques préparatoires utilisées vont avoir une influence sur la composition isotopique de la molécule. La RMN, en conditions quantitatives, permettra de mesurer une empreinte isotopique de la molécule en question, c'est-à-dire d'obtenir précisément le ratio isotopique entre deux isotopes (par exemple $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$) d'un même atome pour chaque position de la molécule en question.

L'analyse de cette empreinte et la comparaison avec une empreinte de référence conduira ensuite à authentifier l'origine du principe actif en question.

Résultats

Les premiers travaux visant à démontrer l'intérêt de la RMN quantitative, dans le cadre de ce projet, ont été menés sur un analgésique très courant et vendu sous différentes formes pharmaceutiques, le diclofénac. La première étape de détermination des conditions d'analyse en RMN isotopique quantitative a conduit à proposer de dériver le diclofénac pour aboutir à la formation d'un lactame, après une réaction de cyclisation intramoléculaire. Ensuite, pour optimiser les conditions d'analyse et la précision des mesures, l'utilisation d'un mélange de solvants deutérés chloroformés/diméthylsulfoxyde a été préconisée, en combinaison avec un agent relaxant, permettant ainsi de réduire considérablement les temps d'analyse.

Après cette optimisation des conditions d'analyse en RMN isotopique quantitative, plusieurs lots de diclofénac provenant de différentes formes pharmaceutiques et de différents laboratoires pharmaceutiques (Novartis, Mylan, Sandoz, EG, TEVA) ont été analysés et chaque profil isotopique en ^{13}C établi. La première étape a d'abord consisté à optimiser, pour chaque produit fini, une méthode d'extraction du principe actif conduisant à l'obtention d'un composé pur et avec un rendement d'extraction supérieur à 90%, pour éviter tout fractionnement isotopique qui pourrait être provoqué par cette extraction. Le diclofénac ainsi extrait a ensuite été analysé en RMN quantitative. Ceci nous a permis de montrer que chaque lot de diclofénac présentait un profil isotopique propre à chaque fabricant. L'analyse de chaque lot permet ainsi, sans ambiguïté, de déterminer son origine commerciale. Dans un second temps, nous avons cherché à déterminer l'impact de l'origine des produits de départ et de la voie de synthèse utilisée sur l'empreinte

isotopique finale de la molécule. Pour ce faire, deux voies de synthèse différentes ont été identifiées et appliquées à la préparation du diclofénac. Par ailleurs, les réactifs utilisés dans ces synthèses ont été achetés auprès de trois fournisseurs différents; Sigma-Aldrich, Acros Organics et Alfa Aesar. Chaque voie de synthèse appliquée avec les réactifs d'un fournisseur unique nous a ainsi fourni trois lots différents de diclofénac par voie de synthèse. L'analyse de l'empreinte isotopique de ces six différents lots de diclofénac nous a permis de démontrer l'absence d'effet de la voie de synthèse utilisée. En revanche un fort effet de l'origine des produits de départ a été observé puisque, quelle que soit la voie de synthèse, le fournisseur des réactifs ayant servi à la synthèse peut être identifié sans ambiguïté lors de l'analyse isotopique du produit final.

La seconde étape du projet est actuellement en cours, avec une analyse de l'empreinte isotopique en ^{13}C sur l'éphédrine. De la même manière, l'analyse d'échantillons commerciaux sera complétée par l'analyse d'éphédrine synthétisée au laboratoire, avec cette fois-ci une voie de synthèse chimique et une autre faisant intervenir une réaction enzymatique. Il est fort probable que cette réaction enzymatique engendre un fractionnement isotopique caractéristique différent de celui obtenu par voie chimique.

Évaluation de la qualité des médicaments cardiovasculaires en Afrique

Eloi MARIJON – INSERM (Appel à projets 2014)

Contexte

Les médicaments falsifiés ou de mauvaise qualité constituent un danger majeur en santé public, compromettant les prestations de santé à grande échelle et la prise en charge individuelle des patients. Les efforts visant à évaluer les normes en matière de médicaments dans le monde se sont presque exclusivement concentrés sur les médicaments anti-infectieux, aucune étude sur les médicaments cardiovasculaires n'était publiée.

Les maladies non transmissibles (maladies cardio-vasculaires, cancers et autres maladies chroniques) sont devenues la principale cause mondiale de mortalité, devant les maladies infectieuses. Les maladies cardio-vasculaires sont responsables d'environ 17 millions de décès par an dans le monde soit plus d'un tiers de la mortalité totale. Cette transition épidémiologique s'est effectuée sur plus d'un siècle dans les pays industrialisés et se déroule depuis moins de vingt ans dans les pays en voie de développement.

Le taux d'événements cardiovasculaires est plus élevé dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, ainsi que le taux de cas fatals. En effet, 80 % des décès par maladies cardiovasculaires surviennent dans les pays en voie de développement. Notre étude a cherché à évaluer la qualité de sept médicaments cardiovasculaires utilisés (anticoagulants, antihypertenseurs et statines) dans dix pays d'Afrique subsaharienne.

Méthodes

L'étude SEVEN a été conçue par une équipe multidisciplinaire d'épidémiologistes, pharmaciens et cardiologues français et africains. Cette équipe possède une expérience de recherche et de collaboration avec un réseau de médecins-chercheurs en Afrique qui a facilité la planification et la mise en place de l'étude.

Les médicaments ont été collectés prospectivement en utilisant des méthodes standardisées entre 2012 et 2014 à partir de sites de ventes licites (pharmacies) et illicites (marchés de rue, « street market ») en Afrique. Nous avons développé une méthode de dosage dans un laboratoire public certifié afin de quantifier avec précision le principe actif (Chromatographie liquide en phase inversée avec une méthode de spectrométrie de masse en tandem). Trois catégories de qualité ont été définies en fonction du rapport entre la quantité mesurée et attendue de principe actif: A (bonne qualité): 95% à 105%, B (faible qualité): 85 à 94,99% ou 105,01 à 115%, C (Très faible qualité): <85% ou > 115%.

Résultats

Tous les médicaments (n = 3468 échantillons) ont été recueillis au Bénin, au Burkina Faso, au Congo (Brazzaville), en République démocratique du Congo, en Guinée, en Côte d'Ivoire, en Mauritanie, au Niger, au Togo et au Sénégal. Sur les 1530 échantillons (choisis aléatoirement) testés, 249 échantillons (16,3%) ont été qualifiés de mauvaise qualité (types B et C). Le taux de mauvaise qualité est significativement augmenté chez certains médicaments spécifiques (amlodipine 29% et captopril 26%), chez les génériques

(vs princeps) (23%) et chez les médicaments fabriqués en Asie (35%). La proportion de mauvaise qualité a atteint 50% lorsque les médicaments fabriqués en Asie ont été achetés dans les marchés de rue.

Conclusion

Dans cette première étude visant à évaluer la qualité des médicaments cardiovasculaires en Afrique, nous avons trouvé une proportion significative de médicaments de mauvaise qualité. Notre étude nous amène à préconiser de maintenir une surveillance continue de la qualité des médicaments disponibles dans ces pays.

Publications issues de ce projet

1. M. Antignac, B. I. Diop, B. Do, R. N'Guetta, I. A. Toure, P. Zabsonre, X. Jouven, Quality Assessment of 7 Cardiovascular Drugs in 10 Sub-Saharan Countries: The SEVEN Study. *JAMA cardiology* 2, 223-225 (2017); DOI 10.1001/jamacardio.2016.3851.
2. M. Antignac, B. I. Diop, D. Macquart de Terline, M. Bernard, B. Do, S. M. Ikama, R. N'Guetta, D. M. Balde, Y. Tchabi, A. Sidi Aly, I. Ali Toure, P. Zabsonre, J. M. F. Damorou, J. L. Takombe, C. Fernandez, M. Tafflet, J. P. Empana, P. F. Plouin, K. Narayanan, E. Marijon, X. Jouven, Fighting fake medicines: First quality evaluation of cardiac drugs in Africa. *International journal of cardiology*, (2017); DOI 10.1016/j.ijcard.2017.04.099.
3. M. Antignac, E. Marijon, X. Jouven, Letter by Antignac et al Regarding Article "Access to Medications for Cardiovascular Diseases in Low- and Middle-Income Countries". *Circulation* 134, e303-e304 (2016); DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023955.
4. M. Bernard, W. Akrouf, C. T. Van Buu, C. Metz, M. Antignac, N. Yagoubi, B. Do, Liquid chromatography with tandem mass spectrometry for the simultaneous identification and quantification of cardiovascular drugs applied to the detection of substandard and falsified drugs. *J Sep Sci* 38, 562-570 (2015); DOI 10.1002/jssc.201401301.

Forme variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob : titre infectieux et test de dépistage sanguin Davy MARTIN – INRA (Appel à projets 2014)

Contexte et objectifs

La forme variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ) est une encéphalopathie spongiforme transmissible incurable. L'agent infectieux est un prion d'origine bovine qui a contaminé l'homme lors de l'épizootie d'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) apparue dans les années 1980.

L'extrapolation d'études de prévalence menées au Royaume-Uni à la population française suggère qu'une personne sur 20 000 née avant 1980 pourrait être porteuse asymptomatique de l'agent infectieux dans le tissu lymphoïde. Des cas de contamination secondaire par transfusion sanguine sont documentés dans la littérature. Compte tenu du nombre annuel de dons de sang, il est important d'une part de connaître le titre infectieux du sang et de ses sous-produits provenant de patients atteints de vMCJ, et d'autre part de disposer d'un test robuste et fiable de détection de la vMCJ dans les échantillons sanguins. Ces deux points constituaient les objectifs du présent projet. Pour réaliser notre étude, nous disposions de la fraction leucocytaire de 10 patients atteints de vMCJ, ainsi que du sang et du plasma pour 5 de ces 10 patients. Le seul test capable de mesurer le titre infectieux d'un échantillon est l'inoculation intracérébrale de souris transgéniques susceptibles à la vMCJ.

Méthodologie et résultats

L'observation des signes cliniques ainsi qu'une recherche *post mortem* de l'agent infectieux dans le cerveau de ces souris nous ont permis de quantifier le taux d'attaque et le temps de survie des animaux. Par comparaison à une courbe de référence, ainsi que par une étude statistique basée sur la loi de Poisson, nous estimons que le titre infectieux de ces échantillons est inférieur ou égal à une dizaine de particules infectieuses par millilitre, ce qui correspond au seuil de détection du présent test.

Il est toutefois fort probable que ce titre soit sous-estimé. En effet, nous avons travaillé sur des échantillons congelés puisque disposer de sang frais de patients atteints de vMCJ est quasiment impossible, or des études montrent que l'infectiosité de ce type d'échantillon décroît lorsque les cellules sanguines ne sont plus vivantes. Le second objectif du projet était la mise au point d'un test de dépistage. Pour cela, nous avons exploré deux techniques d'amplification *in vitro* des prions, communément désignées PMCA pour « Protein Misfolding Cyclic Amplification » et QuIC pour « Quaking Induced Conversion ». Après des étapes d'optimisation des deux techniques, nous sommes arrivés à des seuils de détection des assemblages de vMCJ (à partir d'homogénats de cerveaux infectés) de l'ordre de la dizaine de particules amplifiables par mL, c'est à dire de quelques particules amplifiables par réaction. En multipliant les réplicats, nous avons pu identifier par PMCA les 5 échantillons de sang contaminé, 3 plasmas contaminés sur les 5 ainsi que 6 à 7 fractions leucocytaires contaminés sur les 10 selon le substrat utilisé. Là encore, ces échantillons sont à la limite du seuil de détection de la technique. Malgré cela, la PMCA s'est encore révélée plus performante que le bio-essai pour identifier les échantillons contaminés. Suite à nos efforts d'optimisation, le seuil d'amplification obtenu avec le QuIC à partir d'homogénats de cerveaux contaminés est similaire à celui obtenu avec la PMCA, mais malheureusement des inhibiteurs de la réaction d'amplification sont présents

dans le sang, ce qui ne nous a pas permis d'identifier les échantillons infectés. Il est donc à présent important de travailler sur la préparation des échantillons : en concentrant les assemblages de vMCJ à détecter pour passer significativement au-dessus des seuils de détection des différentes techniques, et en les purifiant afin d'éliminer les inhibiteurs des réactions d'amplification. Nous travaillons actuellement activement sur ces deux aspects afin d'améliorer les performances de nos outils de détection.

Effet d'antalgiques couramment utilisés et alternatifs sur le développement des ovaires foetaux humains

Séverine MAZAUD-GUITTOT – (INSERM – Appel à projets 2014)

Contexte

Pendant la grossesse, seul le paracétamol est recommandé pour le traitement de la douleur et de la fièvre. Cependant, les recommandations pour l'utilisation des antalgiques de la famille des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) pour le traitement de ces symptômes pendant le premier trimestre de la grossesse sont plus flexibles, bien que l'organogenèse commence. Le pourcentage de femmes utilisant des AINS reste important pendant cette période, parfois justifié par le fait que la grossesse n'a pas encore été découverte. En outre, la consommation de paracétamol par la population à risque des femmes enceintes a atteint des sommets ces dernières décennies, atteignant 72% dans certains pays occidentaux (États-Unis). Cette consommation toujours croissante d'antalgiques au cours de cette période fragile est très préoccupante.

De nombreuses études récentes plaident en faveur d'une origine développementale foetale des troubles de la reproduction observés à l'âge adulte. Ces troubles, regroupés sous les termes de «syndrome de dysgénésie testiculaire» (SDT) et de «syndrome de dysgénésie ovarienne» (SDO), comprennent des malformations congénitales de l'appareil génital masculin telles que la cryptorchidie et l'hypospadias, une incidence accrue de stérilité chez l'homme, et une incidence accrue d'infertilité, d'endométriase, de troubles de l'utérus et de l'ovaire, tels que l'insuffisance ovarienne prématurée et le syndrome des ovaires polykystiques chez la femme.

Objectifs et résultats

Les antalgiques ont récemment été identifiés comme une nouvelle famille de perturbateurs endocriniens chez l'Homme. Toutefois, si le risque est maintenant établi chez l'Homme, à ce jour, l'évaluation des risques de la consommation d'antalgiques pendant la grossesse sur le développement de l'ovaire foetal a été moins poussée, et la majorité des données a été générée chez les rongeurs. Les objectifs du projet AlterAntal étaient i) d'étudier l'impact des antalgiques couramment utilisés par les femmes enceintes sur le développement des ovaires humains du premier trimestre de la grossesse, lorsque la lignée germinale passe de la prolifération au processus méiotique, ii) d'évaluer l'existence de fenêtres de sensibilité, iii) de comparer différents antalgiques pour savoir si l'un d'eux pourrait être plus sûr que le paracétamol pour l'ovaire, iv) parmi les AINS, de déterminer s'il en existe un «plus sûr» pour l'ovaire pendant cette période, v) d'évaluer quels sont les mécanismes d'action intimes de ces antalgiques, les réseaux moléculaires de régulation altérés après une exposition à ces composés en utilisant une approche de criblage transcriptionnel. En utilisant des cultures organotypiques d'ovaires foetaux humains issus d'interruptions volontaires de grossesse, nous avons déjà montré que l'ibuprofène est hautement nocif pour le développement de l'ovaire foetal humain, la lignée germinale étant une cible préférentielle. Nous avons caractérisé les effets plus subtils du paracétamol et comparé les effets de quatre AINS, à savoir l'aspirine, le naproxène, le diclofénac et l'acide méfénamique. Nous montrons que chaque médicament a un impact sur l'ovaire foetal humain avec une signature spécifique au niveau cellulaire.

Parmi les impacts attendus de cette proposition figurait l'objectif crucial de mieux définir les risques d'utilisation du paracétamol pendant la grossesse et de comprendre le ou les mécanismes d'action des antalgiques au sein de l'ovaire humain afin: i) d'adapter si nécessaire les recommandations de l'Ansm aux praticiens et aux populations à risque, et ii) de renforcer la vigilance et encourager la communication envers les femmes enceintes pour le traitement de la fièvre et de la douleur. Ce projet a en effet contribué à étayer par des arguments expérimentaux l'alarme soulevée par ANSM visant à élargir la prudence lors de l'utilisation de l'ibuprofène au premier trimestre de la grossesse. Notre travail a également été largement relayé auprès du grand public et a donc contribué à la formation des praticiens et à l'éducation de la population à risque des femmes enceintes, dans le monde entier.

Publications issues de ce projet

1. D. M. Kristensen, S. Mazaud-Guittot, P. Gaudriault, L. Lesné, T. Serrano, K. M. Main, B. Jégou, Analgesic use - prevalence, biomonitoring and endocrine and reproductive effects. *Nat Rev Endocrinol* 12, 381-393 (2016); DOI 10.1038/nrendo.2016.55.
2. F. S. Arendrup, S. Mazaud-Guittot, B. Jegou, D. M. Kristensen, EDC IMPACT: Is exposure during pregnancy to acetaminophen/paracetamol disrupting female reproductive development? *Endocrine connections* 7, 149-158 (2018); DOI 10.1530/EC-17-0298.
3. J. B. Holm, S. Mazaud-Guittot, N. B. Danneskiold-Samsoe, C. Chalmey, B. Jensen, M. M. Norregard, C. H. Hansen, B. Styrihave, T. Svingen, A. M. Vinggaard, H. M. Koch, J. Bowles, P. Koopman, B. Jegou, K. Kristiansen, D. M. Kristensen, Intrauterine Exposure to Paracetamol and Aniline Impairs Female Reproductive Development by Reducing Follicle Reserves and Fertility. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology* 150, 178-189 (2016); DOI 10.1093/toxsci/kfv332.
4. S. Leverrier-Penna, R. T. Mitchell, E. Becker, L. Lecante, M. Ben Maamar, N. Homer, V. Lavoue, D. M. Kristensen, N. Dejucq-Rainsford, B. Jegou, S. Mazaud-Guittot, Ibuprofen is deleterious for the development of first trimester human fetal ovary ex vivo. *Hum Reprod*, (2018); DOI 10.1093/humrep/dex383.

Contexte et objectif

Introduit par Hansen en 2008, le score pronostique (SPN) a été présenté comme « l'analogie pronostique du score de propension » (SPP) lors de l'analyse d'étude de cohorte nécessitant la prise en compte des facteurs de confusion liés au biais d'indication, notamment dans les études de pharmacoépidémiologie. Les méthodes basées sur le SPP ont été développées dans l'objectif d'estimer des effets du traitement marginaux, c'est à dire populationnels. Mais la plupart des études ayant évaluées les performances des méthodes existantes basées sur le SPN (à savoir l'ajustement, la stratification et l'appariement sur le SPN) l'ont effectué dans des situations où les effets conditionnels (c'est-à-dire « sujets spécifiques ») et marginaux théoriques sont égaux (ces situations sont dites « collapsibles »). Pour pouvoir affirmer que les méthodes basées sur le SPN sont alternatives valables aux méthodes basées sur le SPP, les chercheurs ont besoin de connaître le type d'effet estimé par chaque méthode d'utilisation, ainsi que les situations où celles-ci sont les plus performantes.

Résultats

Dans cette étude, nous proposons quatre nouvelles méthodes d'utilisation du SPN. Chacune d'entre elles a été développées pour estimer spécifiquement un type d'effet du traitement particulier. Nous avons évalué la capacité de ces nouvelles méthodes ainsi que des méthodes d'utilisation existantes du SPN pour estimer soit l'effet conditionnel du traitement (CTE pour « conditional treatment effect »), soit l'effet marginal dans l'ensemble de la population (ATE pour « Average Treatment Effect on the whole population »), soit l'effet marginal chez les sujets effectivement traités (ATT pour « Average Treatment effect on the Treated population »), quand l'odds ratio (une mesure non « collapsible ») est utilisée comme mesure de l'effet. La performance des méthodes existantes et des nouvelles méthodes a été évaluées par des simulations de Monte Carlo, et comparée à la performance des méthodes basées sur le SPP, et à la performances du modèle de régression logistique conditionnelle (modèle dit « multivariée »). Aucune des trois méthodes d'utilisation existantes du SPN ne permettait d'estimer l'ATE. De plus, ces trois méthodes sous-estimaient systématiquement la variabilité de l'effet du traitement, particulièrement en cas de forte prévalence de l'exposition, avec pour conséquence des taux de recouvrement parfois très éloignés du taux nominal de 95%.

Nos nouvelles méthodes d'utilisation du score pronostique estimaient le type d'effet pour lequel elles ont chacune été développées, et avaient de bonnes performances quelle que soit la prévalence de l'exposition. La nouvelle méthode d'estimation de l'ATE basée sur le SPN avait des performances supérieures à la pondération sur le SPP en cas d'exposition peu fréquente. Enfin, la nouvelle méthode d'estimation du CTE basée sur le SPN avait une performance équivalente à la régression logistique conditionnelle. Les nouvelles méthodes d'utilisation du score pronostique développées dans ce travail constituent donc une alternative intéressante aux méthodes basées sur le score de propension, particulièrement en cas d'exposition rare.

Publication issue de ce projet

1. D. Hajage, Y. De Rycke, G. Chauvet, F. Tubach, Estimation of conditional and marginal odds ratios using the prognostic score. *Statistics in medicine* 36, 687-716 (2017); DOI 10.1002/sim.7170.

Évaluation chez la femme enceinte des médicaments et de leurs risques

Christine DAMASE-MICHEL – CHU de Toulouse (Appel à projets 2015)

Contexte

La prise de médicaments pendant la grossesse peut conduire à la survenue de malformations ou pathologies de l'enfant. De nombreux médicaments restent pourtant insuffisamment évalués dans ce domaine et les médecins se trouvent trop souvent démunis d'informations pertinentes lors de prescription de médicaments chez les femmes enceintes. Nous avons mis en place, depuis 2004, une base de données, EFEMERIS, enregistrant les médicaments délivrés aux femmes pendant leur grossesse en Haute-Garonne, le devenir de ces grossesses et l'état de santé des enfants jusqu'à l'âge de 2 ans. Plus de 110 000 grossesses sont actuellement incluses dans EFEMERIS. Chaque année, environ 10 000 femmes enceintes rejoignent la cohorte. Le recueil et la gestion des données, de plus en plus nombreuses, les concernant nécessitent une organisation rigoureuse et mobilisent plusieurs intervenants.

Objectif et résultats

L'objectif de ce projet était donc de poursuivre le projet EFEMERIS en continuant d'inclure des femmes enceintes afin de pouvoir rechercher les effets potentiels de l'exposition aux différents médicaments sur l'enfant. Le traitement des données d'EFEMERIS a permis (1) de suivre au cours du temps les pratiques de prescription, (2) de détecter les médicaments à risque pour le fœtus et d'assurer un rôle d'alerte, (3) de participer aux études pharmaco-épidémiologiques multicentriques internationales incluant des bases de données similaires en population générale.

Depuis janvier 2016, la réalisation du projet a donné lieu à l'actualisation de la base EFEMERIS grâce au recueil et au traitement des données de 2015 et 2016. Parmi les travaux publiés :

(1) Une étude sur la prescription pendant la grossesse a permis d'étudier les médicaments de l'asthme (Beau et al, J Asthma. 2016), une description anthropométrique actuelle des enfants jusqu'à l'âge de 2 ans (Beau et al, Archives de Pédiatrie) . La mise en place d'une approche méthodologique originale a permis d'étudier les trajectoires de prescription des psychotropes (Hurault-Delarue et al, Pharmacoepidemiology and Drug Saf. 2016)

(2) Les effets sur l'enfant ont été étudiés pour les médicaments veinotoniques (Lacroix et al, Phlebology, 2016) et selon les trajectoires de prescription des anxiolytiques (Hurault-Delarue et al, Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2017). Les effets à long terme des médicaments atropiniques ou agissant potentiellement sur l'immunité ont été explorés (Beau et al, Br J Clin Pharmacol. 2016; Palosse-Cantaloube et al, Pharmacol Res. 2016)

(3) Une étude dans le cadre d'une collaboration internationale a été réalisée sur les antiviraux inhibiteurs des neuramidases avec des équipes scandinaves (Graner et al, BMJ, 2017)

Publications issues de ce projet

1. B. Beau, A. Didier, C. Hurault-Delarue, J. L. Montastruc, I. Lacroix, C. Damase-Michel, Prescription of asthma medications before and during pregnancy in France: An observational drug study using the EFEMERIS database. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma* 54, 258-264 (2017); DOI 10.1080/02770903.2016.1214731.
2. B. Beau, J. L. Montastruc, I. Lacroix, F. Montastruc, C. Hurault-Delarue, C. Damase-Michel, Atropinic burden of drugs during pregnancy and psychological development of children: a cohort study in the EFEMERIS database. *British journal of clinical pharmacology* 82, 478-486 (2016); DOI 10.1111/bcp.12978.
3. B. Beau, M. Tauber, C. Chollet, C. Hurault-Delarue, C. Bouilhac, J. L. Montastruc, I. Lacroix, C. Damase-Michel, A contemporary description of French newborns' growth using the Efemeris cohort. *Arch Pediatr* 24, 424-431 (2017); DOI 10.1016/j.arcped.2017.02.023.
4. S. Graner, T. Svensson, A. B. Beau, C. Damase-Michel, A. Engeland, K. Furu, A. Hviid, S. E. Haberg, D. Molgaard-Nielsen, B. Pasternak, H. Kieler, Neuraminidase inhibitors during pregnancy and risk of adverse neonatal outcomes and congenital malformations: population based European register study. *Bmj* 356, j629 (2017); DOI 10.1136/bmj.j629.
5. Hurault-Delarue, C. Chouquet, N. Savy, I. Lacroix, A. B. Beau, J. L. Montastruc, C. Damase-Michel, How to take into account exposure to drugs over time in pharmacoepidemiology studies of pregnant women? *Pharmacoepidemiology and drug safety* 25, 770-777 (2016); DOI 10.1002/pds.4000.
6. Hurault-Delarue, C. Chouquet, N. Savy, I. Lacroix, A. B. Beau, J. L. Montastruc, C. Damase-Michel, Interest of the trajectory method for the evaluation of outcomes after in utero drug exposure: example of anxiolytics and hypnotics. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 26, 561-569 (2017); DOI 10.1002/pds.4199.
7. Hurault-Delarue, C. Damase-Michel, L. Finotto, C. Guitard, C. Vayssiere, J. L. Montastruc, F. Montastruc, I. Lacroix, Psychomotor developmental effects of prenatal exposure to psychotropic drugs: a study in EFEMERIS database. *Fundamental & clinical pharmacology* 30, 476-482 (2016); DOI 10.1111/fcp.12209.
8. Lacroix, A. B. Beau, C. Hurault-Delarue, C. Bouilhac, D. Petiot, C. Vayssiere, S. Vidal, J. L. Montastruc, C. Damase-Michel, First epidemiological data for venotonics in pregnancy from the EFEMERIS database. *Phlebology* 31, 344-348 (2016); DOI 10.1177/0268355515589679.
9. L. Palosse-Cantaloube, C. Hurault-Delarue, A. B. Beau, J. L. Montastruc, I. Lacroix, C. Damase-Michel, Risk of infections during the first year of life after in utero exposure to drugs acting on immunity: A population-based cohort study. *Pharmacological research* 113, 557-562 (2016); DOI 10.1016/j.phrs.2016.09.028.

Revue systématique de la littérature sur les interventions de promotion du bon usage des hypnotiques

Catherine FERNANDEZ – INSERM (appel à projets 2016)

Contexte

L'inquiétude liée à l'utilisation croissante des hypnotiques et à leurs effets néfastes sur la santé remonte aux années 1980. La consommation de benzodiazépines, principes actifs apparentés (zopiclone, zolpidem) et antihistaminiques H1 de première génération est en effet associée à la survenue d'événements indésirables graves tels que les chutes et le développement de troubles cognitifs, en particulier chez le sujet âgé. Bien que des recommandations préconisant une approche non pharmacologique pour le traitement de première intention de l'insomnie aient été publiées, la prescription et la consommation de ces traitements reste élevée, aussi bien en milieu communautaire qu'en milieu hospitalier. A l'hôpital, l'initiation de traitements hypnotiques concernerait 8,3 % à 44,6 % des patients. La question de la méthodologie et du type d'intervention(s) à mettre en oeuvre pour enrayer cette surconsommation d'hypnotiques reste donc toujours d'actualité.

Objectifs

Dans ce contexte, les objectifs de ce travail étaient de réaliser un état des lieux et d'évaluer les stratégies d'interventions réglementaires et éducatives mises en oeuvre jusqu'à présent pour promouvoir le bon usage des hypnotiques dans le traitement de l'insomnie.

Méthode

Une revue systématique de la littérature, couvrant la période 1980-2015, a été réalisée selon les recommandations PRISMA. Quatre bases de données ont été interrogées : Medline, Embase, Web of Science et PsycINFO. Les études rapportant des interventions réglementaires ou éducatives de promotion du bon usage des hypnotiques ciblant les professionnels de santé et/ou les patients en milieu communautaire, hospitalier ou en maison de retraite ont été identifiées et analysées.

Résultats

Au terme du processus de sélection, 31 études (sur 10 854 publications extraites) ont été incluses dans la revue. Parmi elles, 25 études étaient conduites selon un design avant/après et 6 étaient des essais randomisés contrôlés. Douze études concernaient des pays européens, 11 études concernaient les Etats-Unis, 7 études concernaient l'Australie et la Nouvelle-Zélande et une étude concernait l'Asie. Toutes les organisations étaient représentées : communautaire, hospitalière et maisons de retraite.

Vingt-trois études ont évalué des interventions éducatives : envoi de recommandations par courrier postal ou électronique, alertes informatiques, réunions de formation, campagnes médiatiques, envoi de leur profil de prescription aux médecins. Ces interventions ont été développées par des pharmaciens et/ou des médecins. Huit études ont évalué des interventions réglementaires : restriction des conditions de prescription et/ou déremboursement des hypnotiques. Ces interventions ont été développées par les autorités locales ou nationales.

Concernant les interventions réglementaires, le déremboursement et la restriction des conditions de prescription étaient présentés comme deux stratégies efficaces pour réduire la consommation des hypnotiques ciblés. Cependant, deux études ont décrit des événements indésirables dans un contexte ou le report de prescription vers d'autres sédatifs non recommandés faisait suite à l'intervention.

Parmi les 7 interventions éducatives mono-composante (un seul type d'intervention), seules 3 ont rapporté des résultats positifs. À l'inverse, 13 des 16 études éducatives multi-composantes ont rapporté des résultats positifs. En particulier, les interventions impliquant de façon active les professionnels de santé et les patients, ainsi que les campagnes médiatiques, sont présentées comme les plus efficaces.

Le risque de biais était élevé pour 24 des 31 études (principalement du fait du design), modéré pour 3 d'entre-elles et faible pour 4 d'entre-elles.

Conclusion

Bien que présentant un risque de biais non négligeable, les interventions éducatives impliquant de façon active les professionnels de santé et les patients, ainsi que les campagnes médiatiques ont été considérées comme les plus efficaces dans la littérature. Les difficultés rencontrées, en particulier celles liées au design et à l'interprétation des résultats constituent un facteur limitant de cette revue. Cette revue constitue cependant un outil d'intérêt pour prioriser les axes de recherche à développer dans les années à venir. Ainsi, de nouvelles études utilisant un design plus robuste (essais randomisés contrôlés, séries temporelles interrompues) et intégrant un suivi suffisamment long pour permettre l'évaluation des résultats à long terme sont attendues. Ceci devrait améliorer le niveau de preuve des études et favoriser la diffusion de résultats généralisables.

Publications issues de ce projet

1. E. Bourcier, V. Korb-Savoldelli, G. Hejblum, C. Fernandez, P. Hindlet, A systematic review of regulatory and educational interventions to reduce the burden associated with the prescriptions of sedative-hypnotics in adults treated for sleep disorders. PLoS One 13, e0191211 (2018); DOI 10.1371/journal.pone.0191211.

Projets financés depuis 2012

Liste des projets financés

Titre du projet	Coordonnateur	Établissement	Subvention
2012			
Évaluation probabiliste de l'exposition de la population française aux produits cosmétiques	ROUDOT Alain-Claude	Université de Bretagne Occidentale	859 330,00 €
Évaluation et gestion des risques liés aux dispositifs médicaux en polychlorure de vinyle plastifié	SAUTOU Valérie	CHU de Clermont- Ferrand	499 191,00 €
Rôle inflammatoire des produits plaquettaires en transfusion	COGNASSE Fabrice	EFS Auvergne-Loire	400 000,00 €
Projet visualisation intégrée de l'information sur l'innovation pharmaceutique	LAMY Jean-Baptiste	Université Paris 13	190 625,00 €
Création d'un outil de caractérisation des pharmacodépendances médicamenteuses	VICTORRI-VIGNEAU Caroline	CHU de Nantes	156 720,00 €
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	MOUNIER Nicolas	CHU de Nice	499 700,00 €
Implant mammaire et cancer	REYAL Fabien	Institut Curie	500 000,00 €
Évaluation de l'impact du recours à une organisation régionale coordonnée pour sécuriser la prise en charge des patients traités par anticancéreux par voie orale	LOTZ Jean-Pierre	Hôpital Tenon	331 931,00 €
Développement d'outils robustes d'évaluation pour les milieux aquatiques du danger des substances pharmaceutiques	ANDRES Sandrine	INERIS	499 119,00 €

Évaluation de la tolérance des antirétroviraux durant la grossesse et en période postnatale : pharmacovigilance au sein de la cohorte épidémiologique ANRS-EPF	WARSZAWSKI Josiane	INSERM DR Paris 11	649 012,00 €
Consommation de benzodiazépines et apparentés et risque de mortalité dans la cohorte E3N avant et après 65 ans	MESRINE Sylvie	INSERM DR Paris 11	149 072,00 €
Impact des antalgiques sur le testicule humain fœtal et adulte	JÉGOU Bernard	INSERM DR Grand Ouest	430 000,00 €
Mise en place de modèles de peaux lésées et évaluation de la pénétration cutanée de xénobiotiques	MARTI-MESTRES Gilberte	Université de Montpellier 1	274 816,00 €
Évaluation de l'incidence des événements indésirables en population pédiatrique naïve traitée par antipsychotique atypique au cours d'un suivi de 12 mois.	MENARD Marie-Line	CHU de Nice	812 400,00 €
Utilisation des modèles de surveillance épidémiologique dans les bases françaises de données de santé : un outil pour la surveillance continue des évènements indésirables médicamenteux ? - A propos du dabigatran	HUIART Laetitia	CHU de La Réunion	102 960,00 €
Évaluation du risque d'évènements indésirables médicamenteux associés à la prescription hors AMM et hors indication chez l'enfant	KASSAI Behrouz	Hospices Civils de Lyon	927 685,00 €
Étude de la relation entre expositions professionnelles aux cosmétiques, travail en milieu de soins, anomalies de la reproduction et du développement	GARLANTEZEC Ronan	INSERM	554 082,00 €
La résonance magnétique nucléaire (RMN) pour le contrôle qualité des médicaments	MALET-MARTINO Myriam	Université Paul Sabatier Toulouse III	422 240,00 €

Banc de contrôle qualité/sécurité des greffons et DM intra-cornéens	GAIN Philippe	Université de Saint- Etienne	695 000,00 €
Notifications spontanées et détection précoce de signaux en pharmacovigilance : méthodes avec intégration de connaissances	TUBERT-BITTER Pascale	INSERM	511 680,00 €
Comparaison du risque iatrogène des associations fixes d'antihypertenseurs par rapport aux combinaisons des mêmes principes actifs	OGER Emmanuel	CHU de Rennes	109 090,00 €
2013			
Perception et gestion profanes des risques médicamenteux	FAINZANG Sylvie	INSERM	85 764,00 €
Utilisation de Triptans et événements vasculaires sévères chez les plus de 65 ans	MICALLEF Joëlle	AP-HM Hôpitaux de Marseille	133 602,00 €
Effets indésirables des médicaments dopaminergiques dans la maladie de Parkinson	CORVOL Jean-Christophe	INSERM	383 777,00 €
Évaluation des contraceptions hormonales chez les femmes ayant un antécédent de maladie veineuse thromboembolique	PLU-BUREAU Geneviève	Hôpital Cochin	156 560,00 €
Combinaison des cellules souches et du séquençage à haut débit pour identifier les mécanismes de la toxicité chronique	PESCHANSKI Marc	INSERM	500 000,00 €
Analyse personnalisée de la balance bénéfice/risque des thiopurines et des anti-TNF au cours des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI)	BEAUGERIE Laurent	Hôpital Saint-Antoine	374 888,80 €
Développer et renforcer les méthodologies et le réseau de pharmacovigilance dans le centre de référence français pour l'hypertension pulmonaire : du mécanisme iatrogène à l'élucidation de la pathogenèse de la maladie	HUMBERT Marc	INSERM	400 000,00 €

Étude prospective des insuffisances hépatiques aiguës entraînant l'inscription sur la liste de transplantation après exposition médicamenteuse en France – Étude SALT-IIIF	GULMEZ Sinem Ezgi	Université de Bordeaux Segalen	400 000,00 €
Perceptions de la Sécurité et de l'Efficacité des Vaccins dans la population en France : rôle des sources d'information et du statut social	PERETTI-WATEL Patrick	INSERM	282 065,00 €
Impact de l'exposition in utéro aux AINS et paracétamol sur le développement précoce et la maturation des organes reproducteurs	BOIZET-BONHOURE Brigitte	CNRS	350 272,00 €
Recherche et analyse des effets indésirables rapportés par les patients dans les réseaux sociaux	BOUSQUET Cédric	CHU de Saint-Etienne	497 938,00 €
Évaluation de l'efficacité in vivo des génériques utilisés dans le traitement des infections sévères à bacilles Gram négatif multi-résistants	CREMIEUX Anne-Claude	IMEA	455 000,00 €
Détection des événements indésirables graves survenus au décours d'une chimiothérapie : intérêt d'un registre général des cancers dans le calcul de leur incidence et compréhension des obstacles à leur notification	PERAULT-POCHAT Marie-Christine	CHU de Poitiers	216 320,00 €
Méthode innovante pour l'évaluation de l'efficacité des procédures de décontamination des dispositifs médicaux vis-à-vis des prions humains	BOUGARD Daisy	EFS	538 640,66 €
Impact potentiel de l'exposition aux antirétroviraux sur le risque des fractures chez les patients infectés par le VIH	COSTAGLIOLA Dominique	INSERM	336 159,00 €
Diminution de l'exposition des sujets âgés aux hypnotiques par non reconduction des prescriptions instaurées à l'hôpital : impact sur la qualité du sommeil et la fréquence de survenue de chutes	FERNANDEZ Christine	APHP Site Saint-Antoine	56 400,00 €

Évaluation informatisée adossée à une cohorte nationale Maladie Rare, de la balance bénéfique/risque des traitements immunomodulateurs prescrits chez l'enfant pour une cytopénie auto-immune	ALADJIDI Nathalie	CHU de Bordeaux	373 300,00 €
2014			
Évaluation des consommations problématiques de mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote (MEOPA) et autres médicaments antalgiques dans la population drépanocytaire	GERARDIN Marie	CHU de Nantes	245 000,00 €
Profil Isotopique des Médicaments : une empreinte unique	NUN Pierrick	Université de Nantes	215 000,00 €
Évaluation de la sous-notification des effets indésirables médicamenteux dans les établissements hospitaliers publics de Bretagne : apport du PMSI et d'un entrepôt de données biomédicales	OSMONT Marie-Noëlle	CHU de Rennes	245 000,00 €
Modèle Alternatif Analogique de Simulation de la Cavité Orale pour le Test et l'Ingénierie de Biomatériaux	GRITSCH Kerstin	Université Claude Bernard Lyon 1	240 000,00 €
Système sentinelle de validation de signaux du PRAC, à partir d'une base de données hospitalière	EL ARIDI Layal	CHRU de Brest	135 000,00 €
Méthodes de déclenchement du travail et issues périnatales : étude prospective, en population, en France	LE RAY Camille	APHP - Hôpital Cochin	225 000,00 €
Génération automatisée de signaux de pharmacovigilance sur l'échantillon généraliste de bénéficiaires avec la méthode en série de cas : développements méthodologiques et étude pilote	AHMED Ismaïl	INSERM	145 000,00 €

Évaluation de la qualité des médicaments cardiovasculaires en Afrique	MARIJON Eloi	INSERM	180 000,00 €
Étude comparative du vieillissement des lentilles intraoculaires en acrylates hydrophobes. Impact des paramètres de vieillissement sur la survenue de l'opacification capsulaire postérieure	JUBELI Émile	UFR de Pharmacie de Chatenay-Malabry	210 000,00 €
Sécurité et efficacité en vie réelle des agents immuno-modulateurs en rhumatologie	ESTELLAT Candice	APHP	225 000,00 €
Mésusage des antalgiques opioïdes dans la douleur chronique	AUTHIER Nicolas	CHU de Clermont- Ferrand	240 000,00 €
Médicaments administrés pendant la grossesse	ELIE Valery	APHP	245 000,00 €
Hydroxyethylamidon (HEA 130/0.4/6%) versus NaCl 0,9% lors de l'optimisation individualisée du remplissage vasculaire en chirurgie abdominale à risques élevés de complications postopératoires. Étude multicentrique prospective randomisée en double aveugle	FUTIER Emmanuel	CHU de Clermont- Ferrand	250 000,00 €
2015			
Étude pharmacocinétique dose-effet randomisée double aveugle mesurant l'inhibition de la fibrinolyse par l'acide tranéxamique au cours de la césarienne hémorragique, dans un but de définition du rapport bénéfice risque optimal	HENNART Benjamin	CHRU de Lille	148 192,00 €
Exposition aux AINS (Anti-inflammatoires non stéroïdiens) et gravité des infections bactériennes communautaires	ASSERAY MADANI Nathalie	CHU de Nantes	209 005,00 €
Impact de la composition du surnageant des culots globulaires sur la dysfonction rénale et l'immunomodulation post transfusionnelle	ROQUILLY Antoine	CHU de Nantes	111 977,00 €
Évaluation et gestion des risques liés aux dispositifs médicaux en polychlorure de vinyle plastifié en néonatalogie	SAUTOU Valérie	CHU de Clermont- Ferrand	299 718,00 €

Effet de la toxine botulique sur le muscle spastique de l'enfant avec paralysie cérébrale	POIROT Isabelle	Hospices Civils de Lyon - HCL	100 000,00 €
Qualité et Dose en Scanner	LE LOIREC Cindy	CEA	258 855,67 €
La métagénomique virale: un nouvel outil de surveillance des agents viraux émergents au service de la sécurité transfusionnelle	SAUVAGE Virginie	Institut National de la Transfusion Sanguine (INTS)	250 000,00 €
Méthodes d'utilisation des scores pronostiques – Applications en pharmacoépidémiologie	HAJAGE David	Assistance publique - Hôpitaux de Paris APHP	95 000,00 €
Évaluation chez la femme enceinte des médicaments et de leurs risques	DAMASE-MICHEL Christine	CHU de Toulouse	150 000,00 €
Évaluation en vie réelle de l'association et de ses déterminants entre survenue d'effets indésirables et augmentation des concentrations plasmatiques de deux inhibiteurs de protéines kinases : ibrutinib (IMBRUVICA®) et idélalisib (ZYDELIG®) dans le traitement d'hémopathies malignes	DESPAS Fabien	CHU de Toulouse	230 000,00 €
2016			
Revue systématique de la littérature sur les interventions de promotion du bon usage des hypnotiques	FERNANDEZ Christine	INSERM	10 400,00 €
Quantification des Performances de Logiciels d'aide à la Prescription pour la détection des interactions médicamenteuses	DUCLOS Catherine	Université de Paris-XIII	166 400,00 €
Raisonner pour mieux prescrire les antibiotiques	TSOPRA Rosy	Université de Paris-XIII	120 000,00 €
Surveillance de l'abus des médicaments prescrits via le comportement de doctor shopping	MICALLEF Joëlle	Assistance publique - Hôpitaux de Marseille APMH	80 000,00 €

Usage et mésusage de la dompéridone dans la maladie de Parkinson en France	LAPEYRE-MESTRE Maryse	CHU de Toulouse	199 766,00 €
Impact des recommandations des autorités de santé sur « médicaments et grossesse » sur la prescription de médicaments par les professionnels de santé : étude sur 10 ans à partir de la base de données EFEMERIS	LACROIX Isabelle	CHU de Toulouse	84 240,00 €
Bon usage des médicaments chez les enfants et adolescents asthmatiques	KAGUELIDOU Florentia	Assistance publique - Hôpitaux de Paris APHP	65 000,00 €
Traitements appropriés des personnes âgées en soins primaires (TAPAGE)	LE BRETON Julien	Assistance publique - Hôpitaux de Paris APHP	198 345,80 €
Stratégies de sevrage en antalgiques opioïdes	AUTHIER Nicolas	CHU de Clermont- Ferrand	100 000,00 €
Évaluation de l'utilisation des benzodiazépines dans le traitement des épilepsies de l'enfant en France et de ses conséquences	TUBACH Florence	Assistance publique - Hôpitaux de Paris APHP	82 160,00 €
2017			
Impact de l'utilisation de l'outil POPI ((Pédiatrie : Omission de prescription et Prescription Inappropriée) sur les prescriptions inappropriées et omissions de prescription en pédiatrie, étude multicentrique prospective	PROT-LABARTHE Sonia	Assistance publique - Hopitaux de Paris APHP	150 000,00 €
Évaluation du mésusage de MEOPA chez l'enfant lors de son utilisation en odontologie	PRUDHOMME Thierry	CHU de Nantes	130 000,00 €
Évaluation du poids des traitements inappropriés chez les patients avec une maladie rénale chronique	LIABEUF Sophie	CHU d'Amiens	145 000,00 €
Impact de la prescription sur ordonnance sécurisée du zolpidem sur la consommation et le mésusage de médicaments sédatifs	VICTORRI VIGNEAU Caroline	CHU de Nantes	145 000,00 €
Grossesse, antalgiques, opioïdes et homéostasie du testicule fœtal	JEGOU Bernard	INSERM	140 000,00 €

Pharmacocinétique et tolérance des Antibiotiques administrés par voie Sous-Cutanée chez le patient Agé de plus de 65 ans	ROUBAUD BAUDRON Claire	CHU de Bordeaux		170 000,00 €
Evaluation du risque de troubles neuro-développementaux sévères après exposition in utero aux médicaments par appariement d'EFEMERIS et du Registre des Handicaps de l'Enfant de Haute-Garonne Etude de faisabilité	LACROIX Isabelle	CHU de Toulouse		50 000,00 €
Utilisation de données de délivrances pharmaceutiques anonymisées pour l'identification et la quantification des interactions médicamenteuses dangereuses en médecine de ville	HANSLIK Thomas	INSERM		135 000,00 €
Interaction Pharmacologique entre Ifosfamide et APrépitant chez les patients traités pour un sarcome des tissus mous	VALENTIN Thibaud	Institut Regaud	Claudius	135 000,00 €

Articles publiés dans des revues à comité de lecture

Appel à projets de recherche 2012

1. A. Bernard, A. Houssin, A. S. Ficheux, N. Wesolek, A. S. Nedelec, P. Bourgeois, N. Hornez, A. Batardière, L. Misery, A. C. Roudot, Consumption of hair dye products by the French women population: Usage pattern and exposure assessment. *Food Chem Toxicol* 88, 123-132 (2016); DOI 10.1016/j.fct.2016.01.002.
2. G. Chevillotte, A.-S. Ficheux, A. Ramirez-Martinez, A.-C. Roudot, A new approach to characterize dermal systemic exposure by use of chemicals' permeability coefficient (Kp) in finite dose – Application to some ingredients of nail polish by skin and nail exposure routes. *International Journal of Engineering Research & Science* 1, 20-42 (2015).
3. N. Dornic, A. S. Ficheux, A. C. Roudot, Consumption of cosmetic products by the French population. Third part: Product exposure amount. *Food Chem Toxicol* 106, 209-222 (2017); DOI 10.1016/j.fct.2017.05.049.
4. A. S. Ficheux, A. Bernard, G. Chevillotte, N. Dornic, A. C. Roudot, Probabilistic assessment of exposure to hair cosmetic products by the French population. *Food Chem Toxicol* 92, 205-216 (2016); DOI 10.1016/j.fct.2016.04.009.
5. A. S. Ficheux, G. Chevillotte, N. Wesolek, T. Morisset, N. Dornic, A. Bernard, A. Bertho, A. Romanet, L. Leroy, A. C. Mercat, T. Creusot, E. Simon, A. C. Roudot, Consumption of cosmetic products by the French population second part: Amount data. *Food Chem Toxicol* 90, 130-141 (2016); DOI 10.1016/j.fct.2016.02.008.
6. A. S. Ficheux, N. Dornic, A. Bernard, G. Chevillotte, A. C. Roudot, Probabilistic assessment of exposure to cosmetic products by French children aged 0-3 years. *Food Chem Toxicol* 94, 85-92 (2016); DOI 10.1016/j.fct.2016.05.020.
7. A. Ramirez-Martinez, P. Granda-Torres, N. Wesolek, A. S. Ficheux, A. C. Roudot, Exposure of hairdressers to the main cosmetics used in hairdressing salons in France: A preliminary study. *Archives of environmental & occupational health* 71, 247-258 (2016); DOI 10.1080/19338244.2015.1024390.
8. G. Chevillotte, A. S. Ficheux, T. Morisset, A. C. Roudot, Exposure method development for risk assessment to cosmetic products using a standard composition. *Food Chem Toxicol* 68, 108-116 (2014); DOI 10.1016/j.fct.2014.03.010.
9. A. S. Ficheux, T. Morisset, G. Chevillotte, C. Postic, A. C. Roudot, Probabilistic assessment of exposure to nail cosmetics in French consumers. *Food Chem Toxicol* 66, 36-43 (2014); DOI 10.1016/j.fct.2014.01.022.
10. A. S. Ficheux, N. Wesolek, G. Chevillotte, A. C. Roudot, Consumption of cosmetic products by the French population. First part: frequency data. *Food Chem Toxicol* 78, 159-169 (2015); DOI 10.1016/j.fct.2015.01.016.

11. L. Bernard, D. Bourdeaux, B. Pereira, N. Azaroual, C. Barthélémy, C. Breysse, P. Chennell, R. Cueff, T. Dine, T. Eljezi, F. Feutry, S. Genay, N. Kambia, M. Lecoeur, M. Masse, P. Odou, T. Radaniel, N. Simon, C. Vaccher, C. Verlhac, M. Yessad, B. Décaudin, V. Sautou, Analysis of plasticizers in PVC medical devices: Performance comparison of eight analytical methods. *Talanta* 162, 604-611 (2017); DOI 10.1016/j.talanta.2016.10.033.
12. L. Bernard, R. Cueff, M. Chagnon, F. Abdoulouhab, B. Décaudin, C. Breysse, S. Kauffmann, B. Cosserant, B. Souweine, V. Sautou, A. s. group, Migration of plasticizers from PVC medical devices: Development of an infusion model. *Int J Pharm* 494, 136-145 (2015); DOI 10.1016/j.ijpharm.2015.08.033.
13. L. Bernard, T. Eljezi, H. Clauson, C. Lambert, Y. Bouattour, P. Chennell, B. Pereira, V. Sautou, A. S. Group, Effects of flow rate on the migration of different plasticizers from PVC infusion medical devices. *PLoS One* 13, e0192369 (2018); DOI 10.1371/journal.pone.0192369.
14. C. Fernandez-Canal, P. G. Pinta, T. Eljezi, V. Larbre, S. Kauffmann, L. Camilleri, B. Cosserant, L. Bernard, B. Pereira, J. M. Constantin, G. Grimandi, V. Sautou, G. for Armed Study, Patients' exposure to PVC plasticizers from ECMO circuits. *Expert review of medical devices*, 1-7 (2018); DOI 10.1080/17434440.2018.1462698.
15. S. Genay, F. Feutry, M. Masse, C. Barthélémy, V. Sautou, P. Odou, B. Décaudin, N. Azaroual, A. S. Group, Identification and quantification by (1)H nuclear magnetic resonance spectroscopy of seven plasticizers in PVC medical devices. *Anal Bioanal Chem* 409, 1271-1280 (2016); DOI 10.1007/s00216-016-0053-4.
16. M. Masse, S. Genay, F. Feutry, N. Simon, C. Barthélémy, V. Sautou, B. Décaudin, P. Odou, F. T. A. S. Group, How to solve the problem of co-elution between two compounds in liquid chromatography through the first UV derivative spectrum. A trial on alternative plasticizers to di(2-ethylhexyl) phthalate. *Talanta* 162, 187-192 (2017); DOI 10.1016/j.talanta.2016.10.029.
17. E. Teuta, P. Pierre, R. Damien, P. Jérémy, C. Jean-Michel, C. Jean-Marie, S. Valérie, G. Gaël, M. Emmanuel, In vitro cytotoxic effects of DEHP-alternative plasticizers and their primary metabolites on a L929 cell line. *Chemosphere* 173, 452-459 (2017); DOI <http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.01.026>.
18. L. Bernard, B. Décaudin, M. Lecoeur, D. Richard, D. Bourdeaux, R. Cueff, V. Sautou, A. S. Group, Analytical methods for the determination of DEHP plasticizer alternatives present in medical devices: a review. *Talanta* 129, 39-54 (2014); DOI 10.1016/j.talanta.2014.04.069.
19. L. Bernard, R. Cueff, C. Breysse, B. Décaudin, V. Sautou, A. S. Group, Migrability of PVC plasticizers from medical devices into a simulant of infused solutions. *Int J Pharm* 485, 341-347 (2015); DOI 10.1016/j.ijpharm.2015.03.030.
20. L. Bernard, R. Cueff, D. Bourdeaux, C. Breysse, V. Sautou, A. S. Group, Analysis of plasticizers in poly(vinyl chloride) medical devices for infusion and artificial nutrition: comparison and optimization

of the extraction procedures, a pre-migration test step. *Anal Bioanal Chem* 407, 1651-1659 (2015); DOI 10.1007/s00216-014-8426-z.

21. M. Lecoeur, B. Decaudin, Y. Guillotin, V. Sautou, C. Vaccher, A. S. Group, Comparison of high-performance liquid chromatography and supercritical fluid chromatography using evaporative light scattering detection for the determination of plasticizers in medical devices. *J Chromatogr A* 1417, 104-115 (2015); DOI 10.1016/j.chroma.2015.09.026.
22. T. Radaniel, S. Genay, N. Simon, F. Feutry, F. Quagliozi, C. Barthélémy, M. Lecoeur, V. Sautou, B. Décaudin, P. Odou, A. s. group, Quantification of five plasticizers used in PVC tubing through high performance liquid chromatographic-UV detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 965, 158-163 (2014); DOI 10.1016/j.jchromb.2014.06.027.
23. C. Vaccher, B. Decaudin, V. Sautou, M. Lecoeur, Analysis of non-phthalates plasticizers on porous graphitic carbon by supercritical fluid chromatography using evaporative light scattering detection. *J Chromatogr A* 1359, 277-286 (2014); DOI 10.1016/j.chroma.2014.07.036.
24. M. Lecoeur, N. Simon, V. Sautou, B. Decaudin, C. Vaccher, A. s. group, A chemometric approach to elucidate the parameter impact in the hyphenation of evaporative light scattering detector to supercritical fluid chromatography. *J Chromatogr A* 1333, 124-133 (2014); DOI 10.1016/j.chroma.2014.01.054.
25. D. Bourdeaux, M. Yessaad, P. Chennell, V. Larbre, T. Eljezi, L. Bernard, V. Sautou, A. S. Group, Analysis of PVC plasticizers in medical devices and infused solutions by GC-MS. *J Pharm Biomed Anal* 118, 206-213 (2016); DOI 10.1016/j.jpba.2015.10.034.
26. C. Aloui, T. Chakroun, A. Prigent, S. Jemni-Yacoub, F. Cognasse, S. Laradi, O. Garraud, Leucocyte cytokines dominate platelet cytokines over time in non-leucoreduced platelet components. *Blood Transfus*, 1-10 (2016); DOI 10.2450/2016.0076-16.
27. C. Aloui, A. Prigent, S. Tariket, C. Sut, J. Fagan, F. Cognasse, T. Chakroun, O. Garraud, S. Laradi, Levels of human platelet-derived soluble CD40 ligand depend on haplotypes of CD40LG-CD40-ITGA2. *Sci Rep* 6, 24715 (2016); DOI 10.1038/srep24715.
28. F. Cognasse, C. Sut, E. Fromont, S. Laradi, H. Hamzeh-Cognasse, O. Garraud, Platelet soluble CD40-ligand level is associated with transfusion adverse reactions in a mixed threshold-and-hit model. *Blood* 130, 1380-1383 (2017); DOI 10.1182/blood-2017-03-773945.
29. O. Garraud, F. Cognasse, Are Platelets Cells? And if Yes, are They Immune Cells? *Front Immunol* 6, 70 (2015); DOI 10.3389/fimmu.2015.00070.
30. O. Garraud, C. Sut, A. Haddad, S. Tariket, C. Aloui, S. Laradi, H. Hamzeh-Cognasse, T. Bourlet, F. Zeni, C. Aubron, Y. Ozier, S. Laperche, T. Peyrard, P. Buffet, D. Guyotat, E. Tavernier, F. Cognasse, B. Pozzetto, G. Andreu, Transfusion-associated hazards: A revisit of their presentation. *Transfus Clin Biol*, (2018); DOI 10.1016/j.tracli.2018.03.002.

31. O. Garraud, S. Tariket, C. Sut, A. Haddad, C. Aloui, T. Chakroun, S. Laradi, F. Cognasse, Transfusion as an Inflammation Hit: Knowns and Unknowns. *Front Immunol* 7, 534 (2016); DOI 10.3389/fimmu.2016.00534.
32. K. L. Lannan, J. Sahler, N. Kim, S. L. Spinelli, S. B. Maggirwar, O. Garraud, F. Cognasse, N. Blumberg, R. P. Phipps, Breaking the mold: transcription factors in the anucleate platelet and platelet-derived microparticles. *Front Immunol* 6, 48 (2015); DOI 10.3389/fimmu.2015.00048.
33. C. Sut, C. Aloui, S. Tariket, C. A. Arthaud, M. A. Eyraud, J. Fagan, P. Chavarin, H. Hamzeh-Cognasse, S. Laradi, O. Garraud, F. Cognasse, Assessment of soluble platelet CD40L and CD62P during the preparation process and the storage of apheresis platelet concentrates: Absence of factors related to donors and donations. *Transfus Clin Biol*, (2018); DOI 10.1016/j.tracli.2018.07.002.
34. S. Tariket, C. Sut, H. Hamzeh-Cognasse, S. Laradi, O. Garraud, F. Cognasse, Platelet and TRALI: From blood component to organism. *Transfus Clin Biol*, (2018); DOI 10.1016/j.tracli.2018.03.006.
35. S. Tariket, C. Sut, H. Hamzeh-Cognasse, S. Laradi, B. Pozzetto, O. Garraud, F. Cognasse, Transfusion-related acute lung injury: transfusion, platelets and biological response modifiers. *Expert Rev Hematol* 9, 497-508 (2016); DOI 10.1586/17474086.2016.1152177.
36. O. Garraud, H. Hamzeh-Cognasse, S. Laradi, B. Pozzetto, F. Cognasse, [Blood transfusion and inflammation as of yesterday, today and tomorrow]. *Transfus Clin Biol* 22, 168-177 (2015); DOI 10.1016/j.tracli.2015.03.005.
37. C. Aloui, C. Sut, A. Prigent, J. Fagan, F. Cognasse, V. Granados-Herbepin, R. Touraine, B. Pozzetto, M. Aouni, C. Fendri, M. Hassine, T. Chakroun, S. Jemni-Yacoub, O. Garraud, S. Laradi, Are polymorphisms of the immunoregulatory factor CD40LG implicated in acute transfusion reactions? *Sci Rep* 4, 7239 (2014); DOI 10.1038/srep07239.
38. T. Burnouf, M. L. Chou, H. Goubran, F. Cognasse, O. Garraud, J. Seghatchian, An overview of the role of microparticles/microvesicles in blood components: Are they clinically beneficial or harmful? *Transfus Apher Sci* 53, 137-145 (2015); DOI 10.1016/j.transci.2015.10.010.
39. F. Cognasse, H. Hamzeh-Cognasse, S. Laradi, M. L. Chou, J. Seghatchian, T. Burnouf, C. Boulanger, O. Garraud, N. Amabile, The role of microparticles in inflammation and transfusion: A concise review. *Transfus Apher Sci* 53, 159-167 (2015); DOI 10.1016/j.transci.2015.10.013.
40. L. H. Boudreau, A. C. Duchez, N. Cloutier, D. Soulet, N. Martin, J. Bollinger, A. Paré, M. Rousseau, G. S. Naika, T. Lévesque, C. Laflamme, G. Marcoux, G. Lambeau, R. W. Farndale, M. Pouliot, H. Hamzeh-Cognasse, F. Cognasse, O. Garraud, P. A. Nigrovic, H. Guderley, S. Lacroix, L. Thibault, J. W. Semple, M. H. Gelb, E. Boilard, Platelets release mitochondria serving as substrate for bactericidal group IIA-secreted phospholipase A2 to promote inflammation. *Blood* 124, 2173-2183 (2014); DOI 10.1182/blood-2014-05-573543.

41. C. Aloui, A. Prigent, C. Sut, S. Tariket, H. Hamzeh-Cognasse, B. Pozzetto, Y. Richard, F. Cognasse, S. Laradi, O. Garraud, The signaling role of CD40 ligand in platelet biology and in platelet component transfusion. *Int J Mol Sci* 15, 22342-22364 (2014); DOI 10.3390/ijms151222342.
42. K. A. Nguyen, H. Hamzeh-Cognasse, S. Palle, I. Anselme-Bertrand, C. A. Arthaud, P. Chavarin, B. Pozzetto, O. Garraud, F. Cognasse, Role of Siglec-7 in apoptosis in human platelets. *PLoS One* 9, e106239 (2014); DOI 10.1371/journal.pone.0106239.
43. K. A. Nguyen, H. Hamzeh-Cognasse, S. Laradi, B. Pozzetto, O. Garraud, F. Cognasse, Specific activation, signalling and secretion profiles of human platelets following PAR-1 and PAR-4 stimulation. *Platelets* 26, 795-798 (2015); DOI 10.3109/09537104.2015.1050585.
44. O. Garraud, F. Cognasse, H. Hamzeh-Cognasse, S. Spinelli, R. P. Phipps, N. Blumberg, Removal of biologic response modifiers associated with platelet transfusion reactions: strategies worth considering? *Transfusion* 54, 2583 (2014); DOI 10.1111/trf.12811.
45. F. Cognasse, C. Aloui, K. Anh Nguyen, H. Hamzeh-Cognasse, J. Fagan, C. A. Arthaud, M. A. Eyraud, M. Sebban, E. Fromont, B. Pozzetto, S. Laradi, O. Garraud, Platelet components associated with adverse reactions: predictive value of mitochondrial DNA relative to biological response modifiers. *Transfusion* 56, 497-504 (2016); DOI 10.1111/trf.13373.
46. H. Hamzeh-Cognasse, S. Laradi, J. C. Osselaer, F. Cognasse, O. Garraud, Amotosalen-HCl-UVA pathogen reduction does not alter poststorage metabolism of soluble CD40 ligand, Ox40 ligand and interleukin-27, the cytokines that generally associate with serious adverse events. *Vox Sang* 108, 205-207 (2015); DOI 10.1111/vox.12203.
47. F. Cognasse, O. Garraud, B. Pozzetto, S. Laradi, H. Hamzeh-Cognasse, How can non-nucleated platelets be so smart? *J Thromb Haemost* 14, 794-796 (2016); DOI 10.1111/jth.13262.
48. O. Garraud, F. Cognasse, J. D. Tissot, P. Chavarin, S. Laperche, P. Morel, J. J. Lefrère, B. Pozzetto, M. Lozano, N. Blumberg, J. C. Osselaer, Improving platelet transfusion safety: biomedical and technical considerations. *Blood Transfus* 14, 109-122 (2016); DOI 10.2450/2015.0042-15.
49. C. Aloui, C. Sut, F. Cognasse, V. Granados, M. Hassine, T. Chakroun, O. Garraud, S. Laradi, Development of a highly resolutive method, using a double quadruplex tetra-primer-ARMS-PCR coupled with capillary electrophoresis to study CD40LG polymorphisms. *Mol Cell Probes* 29, 335-342 (2015); DOI 10.1016/j.mcp.2015.11.003.
50. O. Garraud, A. Chabert, B. Pozzetto, F. Zeni, F. Cognasse, H. Hamzeh-Cognasse, Non-leukodepleted red blood cell transfusion in sepsis patients: beyond oxygenation, is there a risk of inflammation? *Crit Care* 18, 690 (2014); DOI 10.1186/s13054-014-0690-y.
51. J. B. Lamy, Ontology-Oriented Programming for Biomedical Informatics. *Stud Health Technol Inform* 221, 64-68 (2016).

52. J. B. Lamy, Owlready: Ontology-oriented programming in Python with automatic classification and high level constructs for biomedical ontologies. *Artificial intelligence in medicine* 80, 11-28 (2017); DOI 10.1016/j.artmed.2017.07.002.
53. J. B. Lamy, H. Berthelot, M. Favre, A. Ugon, C. Duclos, A. Venot, Using visual analytics for presenting comparative information on new drugs. *J Biomed Inform* 71, 58-69 (2017); DOI 10.1016/j.jbi.2017.04.019.
54. J. B. Lamy, A. Ugon, H. Berthelot, Automatic Extraction of Drug Adverse Effects from Product Characteristics (SPCs): A Text Versus Table Comparison. *Stud Health Technol Inform* 228, 339-343 (2016).
55. J. B. Lamy, A. Venot, C. Duclos, PyMedTermino: an open-source generic API for advanced terminology services. *Stud Health Technol Inform* 210, 924-928 (2015).
56. R. Tsopra, S. Kinouani, A. Venot, M. C. Jaulent, C. Duclos, J. B. Lamy, Design of a Visual Interface for Comparing Antibiotics Using Rainbow Boxes. *Stud Health Technol Inform* 235, 529-533 (2017).
57. A. Ugon, H. Berthelot, A. Venot, M. Favre, C. Duclos, J. B. Lamy, Abstractive Summarization of Drug Dosage Regimens for Supporting Drug Comparison. *Stud Health Technol Inform* 213, 79-82 (2015).
58. S. Anthony, P. Hebel, A. Garrel, V. Oliveri, C. Thieblemont, V. Ribrag, H. Tilly, C. Haioun, R. O. Casasnovas, F. Morschhauser, P. Feugier, R. Delarue, L. Ysebaert, C. Sebban, F. Broussais, G. Damaj, V. Nerich, J. P. Jais, G. Salles, M. Henry-Amar, N. Mounier, [Conduct of epidemiologic studies in French cancer survivors: Methods, difficulties encountered and solutions provided. Lessons learned from the SIMONAL study on long-term toxicities after non-Hodgkin lymphoma treatment]. *Bulletin du cancer* 104, 221-231 (2017); DOI 10.1016/j.bulcan.2017.01.007.
59. G. Daniele, M. Fieu, S. Joachim, A. Bado-Nilles, P. Baudoin, C. Turies, J. M. Porcher, S. Andres, E. Vulliet, Rapid analysis of diclofenac and some of its transformation products in the three-spined stickleback, *Gasterosteus aculeatus*, by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem* 408, 4435-4444 (2016); DOI 10.1007/s00216-016-9541-9.
60. G. Daniele, M. Fieu, S. Joachim, A. Bado-Nilles, R. Beaudouin, P. Baudoin, A. James-Casas, S. Andres, M. Bonnard, I. Bonnard, A. Geffard, E. Vulliet, Determination of carbamazepine and 12 degradation products in various compartments of an outdoor aquatic mesocosm by reliable analytical methods based on liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Environmental science and pollution research international* 24, 16893-16904 (2017); DOI 10.1007/s11356-017-9297-6.
61. G. Daniele, M. Fieu, S. Joachim, A. James-Casas, S. Andres, P. Baudoin, M. Bonnard, I. Bonnard, A. Geffard, E. Vulliet, Development of a multi-residue analysis of diclofenac and some transformation products in bivalves using QuEChERS extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Application to samples from mesocosm studies. *Talanta* 155, 1-7 (2016); DOI 10.1016/j.talanta.2016.04.016.

62. M. Hleyhel, S. Goujon, C. Delteil, A. Vasiljevic, S. Luzi, J. L. Stephan, V. Reliquet, S. Jannier, R. Tubiana, C. Dollfus, A. Faye, L. Mandelbrot, J. Clavel, J. Warszawski, S. Blanche, A. F. P. C. S. Group, Risk of cancer in children exposed to didanosine in utero. *AIDS* 30, 1245-1256 (2016); DOI 10.1097/qad.0000000000001051.
63. J. Sibiude, J. Le Chenadec, D. Bonnet, R. Tubiana, A. Faye, C. Dollfus, L. Mandelbrot, S. Delmas, N. Lelong, B. Khoshnood, J. Warszawski, S. Blanche, F. N. A. f. R. o. A. Trial, V. H. F. P. C. P. I. M. Evaluation, In utero exposure to zidovudine and heart anomalies in the ANRS French perinatal cohort and the nested PRIMEVA randomized trial. *Clin Infect Dis* 61, 270-280 (2015); DOI 10.1093/cid/civ260.
64. J. Sibiude, J. Warszawski, S. Blanche, Tolerance of the newborn to antiretroviral drug exposure in utero. *Expert Opin Drug Saf* 14, 643-654 (2015); DOI 10.1517/14740338.2015.1019462.
65. J. Sibiude, L. Mandelbrot, S. Blanche, J. Le Chenadec, N. Boullag-Bonnet, A. Faye, C. Dollfus, R. Tubiana, D. Bonnet, N. Lelong, B. Khoshnood, J. Warszawski, Association between prenatal exposure to antiretroviral therapy and birth defects: an analysis of the French perinatal cohort study (ANRS CO1/CO11). *PLoS Med* 11, e1001635 (2014); DOI 10.1371/journal.pmed.1001635.
66. L. Mandelbrot, A. Berrébi, S. Matheron, S. Blanche, R. Tubiana, C. Rouzioux, P. Faucher, M. Partisani, V. Boyer, C. Taeron, A. Faye, L. Bujan, F. Dabis, J. Warszawski, P. Morlat, [HIV and pregnancy: 2013 guidelines from the French expert working group]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 43, 534-548 (2014); DOI 10.1016/j.jgyn.2014.01.006.
67. S. Mesrine, G. Gusto, F. Clavel-Chapelon, M. C. Boutron-Ruault, A. Fournier, Use of benzodiazepines and cardiovascular mortality in a cohort of women aged over 50 years. *Eur J Clin Pharmacol*, (2018); DOI 10.1007/s00228-018-2515-4.
68. M. Ben Maamar, L. Lesne, K. Hennig, C. Desdoits-Lethimonier, K. R. Kilcoyne, I. Coiffec, A. D. Rolland, C. Chevrier, D. M. Kristensen, V. Lavoue, J. P. Antignac, B. Le Bizec, N. Dejucq-Rainsford, R. T. Mitchell, S. Mazaud-Guittot, B. Jegou, Ibuprofen results in alterations of human fetal testis development. *Sci Rep* 7, 44184 (2017); DOI 10.1038/srep44184.
69. D. M. Kristensen, C. Desdoits-Lethimonier, A. L. Mackey, M. D. Dalgaard, F. De Masi, C. H. Munkbol, B. Styris have, J. P. Antignac, B. Le Bizec, C. Platel, A. Hay-Schmidt, T. K. Jensen, L. Lesne, S. Mazaud-Guittot, K. Kristiansen, S. Brunak, M. Kjaer, A. Juul, B. Jegou, Ibuprofen alters human testicular physiology to produce a state of compensated hypogonadism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 115, E715-E724 (2018); DOI 10.1073/pnas.1715035115.
70. D. M. Kristensen, S. Mazaud-Guittot, P. Gaudriault, L. Lesné, T. Serrano, K. M. Main, B. Jégou, Analgesic use - prevalence, biomonitoring and endocrine and reproductive effects. *Nat Rev Endocrinol* 12, 381-393 (2016); DOI 10.1038/nrendo.2016.55.
71. S. Mazaud-Guittot, C. Nicolas Nicolaz, C. Desdoits-Lethimonier, I. Coiffec, M. Ben Maamar, P. Balaguer, D. M. Kristensen, C. Chevrier, V. Lavoué, P. Poulain, N. Dejucq-Rainsford, B. Jégou,

Paracetamol, aspirin, and indomethacin induce endocrine disturbances in the human fetal testis capable of interfering with testicular descent. *J Clin Endocrinol Metab* 98, E1757-1767 (2013); DOI 10.1210/jc.2013-2531.

72. O. Albert, C. Desdoits-Lethimonier, L. Lesné, A. Legrand, F. Guillé, K. Bensalah, N. Dejuccq-Rainsford, B. Jégou, Paracetamol, aspirin and indomethacin display endocrine disrupting properties in the adult human testis in vitro. *Hum Reprod* 28, 1890-1898 (2013); DOI 10.1093/humrep/det112.
73. B. Jégou, Paracetamol-induced endocrine disruption in human fetal testes. *Nat Rev Endocrinol* 11, 453-454 (2015); DOI 10.1038/nrendo.2015.106.
74. H. Dabboue, N. Builles, É. Frouin, D. Scott, J. Ramos, G. Marti-Mestres, Assessing the Impact of Mechanical Damage on Full-Thickness Porcine and Human Skin Using an In Vitro Approach. *Biomed Res Int* 2015, 434623 (2015); DOI 10.1155/2015/434623.
75. M. L. Menard, S. Thümmeler, P. Auby, F. Askenazy, Preliminary and ongoing French multicenter prospective naturalistic study of adverse events of antipsychotic treatment in naïve children and adolescents. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 8, 18 (2014); DOI 10.1186/1753-2000-8-18.
76. M. L. Menard, S. Thümmeler, M. Giannitelli, B. Olliac, O. Bonnot, D. Cohen, F. Askenazy, E. S. group, Incidence of adverse events in antipsychotic-naïve children and adolescents treated with antipsychotic drugs: a French multicentre naturalistic study protocol (ETAPE). *BMJ Open* 6, e011020 (2016); DOI 10.1136/bmjopen-2015-011020.
77. M. L. Menard, F. Askénazy, P. Auby, O. Bonnot, D. Cohen, [Safeguarding the prescription of antipsychotics in the paediatric population: A French multicentric study in a treatment naïve population]. *Encephale* 39, 313-314 (2013); DOI 10.1016/j.encep.2013.03.005.
78. M. L. Menard, F. Askenazy, P. Auby, O. Bonnot, D. Cohen, [Improve safety monitoring of antipsychotics in the French pediatric population]. *Arch Pediatr* 22, 92-97 (2015); DOI 10.1016/j.arcped.2014.10.011.
79. M. L. Menard, F. Yagoubi, M. Drici, T. Lavrut, F. Askenazy, [Follow-up of a 16-year-old adolescent with early-onset schizophrenia and catatonic symptoms]. *Encephale* 39 Suppl 1, S29-35 (2013); DOI 10.1016/j.encep.2012.08.007.
80. C. Ferdynus, L. Huiart, [Technical improvement of cohort constitution in administrative health databases: Providing a tool for integration and standardization of data applicable in the French National Health Insurance Database (SNIIRAM)]. *Revue d'epidemiologie et de sante publique* 64, 263-269 (2016); DOI 10.1016/j.respe.2016.02.011.
81. L. Huiart, C. Ferdynus, C. Renoux, A. Beaugrand, S. Lafarge, L. Bruneau, S. Suissa, O. Maillard, X. Ranouil, Trends in initiation of direct oral anticoagulant therapies for atrial fibrillation in a national population-based cross-sectional study in the French health insurance databases. *BMJ Open* 8, e018180 (2018); DOI 10.1136/bmjopen-2017-018180.

82. C. Berthod, B. Kassai, R. Boussageon, E. group, L. Adelaide, M. Jacquet-Lagrece, A. Lajoinie, [Justification of off-label antibiotics uses in hospitalized children]. *Therapie* 72, 649-658 (2017); DOI 10.1016/j.therap.2017.04.002.
83. A. Lajoinie, E. Henin, B. Kassai, [Oral formulation of choice for children]. *Arch Pediatr* 22, 877-885 (2015); DOI 10.1016/j.arcped.2015.05.012.
84. A. Lajoinie, E. Henin, K. A. Nguyen, S. Malik, Y. Mimouni, J. M. Saporì, V. Bréant, P. Cochat, B. Kassai, Oral drug dosage forms administered to hospitalized children: Analysis of 117,665 oral administrations in a French paediatric hospital over a 1-year period. *Int J Pharm* 500, 336-344 (2016); DOI 10.1016/j.ijpharm.2016.01.048.
85. A. Lajoinie, P. Janiaud, E. Henin, J. Gleize, C. Berlion, K. Nguyen, P. Nony, F. Gueyffier, D. Maucort-Boulch, B. Kassai Koupaï, Assessing the effects of solid versus liquid dosage forms of oral medications on adherence and acceptability in children (Protocol). *The Cochrane database of systematic reviews*, (2017); DOI 10.1002/14651858.CD012783.
86. A. Lajoinie, F. V. Valla, B. Kassai, E. Group, Risk of medication error administering ciprofloxacin oral suspension in children. *Eur J Clin Pharmacol* 71, 769-770 (2015); DOI 10.1007/s00228-015-1842-y.
87. S. Riou, F. Plaisant, D. Maucort Boulch, B. Kassai, O. Claris, K. A. Nguyen, Unlicensed and off-label drug use: a prospective study in French NICU. *Acta paediatrica* 104, e228-231 (2015); DOI 10.1111/apa.12924.
88. A. C. Walch, E. Henin, J. Berthiller, X. Dode, B. Abel, B. Kassai, A. Lajoinie, E. Group, Oral dosage form administration practice in children under 6 years of age: A survey study of paediatric nurses. *Int J Pharm* 511, 855-863 (2016); DOI 10.1016/j.ijpharm.2016.07.076.
89. C. Warembourg, J. Botton, N. Lelong, F. Rouget, B. Khoshnood, F. Le Gleau, C. Monfort, L. Labat, F. Pierre, B. Heude, R. Slama, L. Multigner, M. A. Charles, S. Cordier, R. Garlantezec, Prenatal exposure to glycol ethers and cryptorchidism and hypospadias: a nested case-control study. *Occupational and environmental medicine*, (2017); DOI 10.1136/oemed-2017-104391.
90. C. Warembourg, S. Cordier, R. Garlantezec, An update systematic review of fetal death, congenital anomalies, and fertility disorders among health care workers. *American journal of industrial medicine* 60, 578-590 (2017); DOI 10.1002/ajim.22711.
91. C. Caillet, C. Sichanh, G. Assemat, M. Malet-Martino, A. Sommet, H. Bagheri, N. Sengxeu, N. Mongkhonmath, M. Mayxay, L. Syhakhang, M. Lapeyre-Mestre, P. N. Newton, A. Roussin, Role of Medicines of Unknown Identity in Adverse Drug Reaction-Related Hospitalizations in Developing Countries: Evidence from a Cross-Sectional Study in a Teaching Hospital in the Lao People's Democratic Republic. *Drug Saf*, (2017); DOI 10.1007/s40264-017-0544-z.
92. C. Kalonji Mubengayi, Y. Ramli, C. Routaboul, V. Gilard, M. El Karbane, Y. Cherrah, M. Malet-Martino, E. M. Essassi, Quality evaluation of diclofenac formulations manufactured in DR Congo. *Pharmaceutical Analytical Chemistry* 2, (2016); DOI 10.4172/2471-2698.1000112.

93. M. Malet-Martino, V. Gilard, RMN appliquée à la détection de produits de santé illicites. *Techniques de l'ingénieur PHA 3 065*, 1-16 (2016).
94. R. Martino, C. Menendez, S. Balayssac, N. Martins-Froment, C. Lherbet, F. Couderc, V. Gilard, M. Malet-Martino, A revisited structure for nitrosopropafenil from NMR, mass spectrometry, X-ray and hydrolysis data. *J Pharm Biomed Anal* 135, 31-49 (2017); DOI 10.1016/j.jpba.2016.12.011.
95. G. Pages, V. Gilard, R. Martino, M. Malet-Martino, Pulsed-field gradient nuclear magnetic resonance measurements (PFG NMR) for diffusion ordered spectroscopy (DOSY) mapping. *The Analyst*, (2017); DOI 10.1039/c7an01031a.
96. V. Gilard, S. Balayssac, A. Tinaugus, N. Martins, R. Martino, M. Malet-Martino, Detection, identification and quantification by ¹H NMR of adulterants in 150 herbal dietary supplements marketed for improving sexual performance. *J Pharm Biomed Anal* 102, 476-493 (2015); DOI 10.1016/j.jpba.2014.10.011.
97. R. Hachem, M. Malet-Martino, V. Gilard, First identification and quantification of lorcaserin in an herbal slimming dietary supplement. *J Pharm Biomed Anal* 98, 94-99 (2014); DOI 10.1016/j.jpba.2014.05.003.
98. G. Pagès, A. Bonny, V. Gilard, M. Malet-Martino, Pulsed Field Gradient NMR with Sigmoid Shape Gradient Sampling To Produce More Detailed Diffusion Ordered Spectroscopy Maps of Real Complex Mixtures: Examples with Medicine Analysis. *Anal Chem* 88, 3304-3309 (2016); DOI 10.1021/acs.analchem.5b04781.
99. G. Pagès, A. Gerdova, D. Williamson, V. Gilard, R. Martino, M. Malet-Martino, Evaluation of a benchtop cryogen-free low-field ¹H NMR spectrometer for the analysis of sexual enhancement and weight loss dietary supplements adulterated with pharmaceutical substances. *Anal Chem* 86, 11897-11904 (2014); DOI 10.1021/ac503699u.
100. R. Hachem, G. Assemat, N. Martins, S. Balayssac, V. Gilard, R. Martino, M. Malet-Martino, Proton NMR for detection, identification and quantification of adulterants in 160 herbal food supplements marketed for weight loss. *J Pharm Biomed Anal* 124, 34-47 (2016); DOI 10.1016/j.jpba.2016.02.022.
101. A. Bernard, Y. Gavet, G. Hor, J. Klossa, A. S. Gauthier, P. Gain, G. Thuret, 3D Images of the Endothelial Surface to Increase Accuracy of Cell Count in Eye Banks. *IRBM* 37, 98-102 (2016).
102. A. S. Gauthier, T. Garcin, G. Thuret, Z. He, R. Jullienne, M. C. Trone, C. Nefzaoui, S. Acquart, F. Forest, M. Peoc'h, B. Delbosc, P. Gain, Very early endothelial cell loss after penetrating keratoplasty with organ-cultured corneas. *The British journal of ophthalmology* 101, 1113-1118 (2017); DOI 10.1136/bjophthalmol-2016-309615.
103. D. Guindolet, E. Crouzet, Z. He, P. Herbepin, C. Jumelle, C. Perrache, J. M. Dumollard, F. Forest, M. Peoc'h, P. Gain, E. Gabison, G. Thuret, Storage of Porcine Cornea in an Innovative Bioreactor. *Investigative ophthalmology & visual science* 58, 5907-5917 (2017); DOI 10.1167/iops.17-22218.

104. G. Hor, Y. Gavet, A. Bernard, C. Urrea, P. Gain, G. Thuret, Digitalization of a wide field contact specular microscope. *IRBM* 37, 103-108 (2016).
105. C. Jumelle, T. Garcin, A. S. Gauthier, Y. Glasson, A. Bernard, Y. Gavet, J. Klossa, Z. He, S. Acquart, P. Gain, G. Thuret, Considering 3D topography of endothelial folds to improve cell count of organ cultured corneas. *Cell and tissue banking* 18, 185-191 (2017); DOI 10.1007/s10561-017-9624-7.
106. I. Ahmed, A. Pariente, P. Tubert-Bitter, Class-imbalanced subsampling lasso algorithm for discovering adverse drug reactions. *Statistical methods in medical research* 27, 785-797 (2018); DOI 10.1177/0962280216643116.
107. M. Arnaud, F. Salvo, I. Ahmed, P. Robinson, N. Moore, B. Begaud, P. Tubert-Bitter, A. Pariente, A Method for the Minimization of Competition Bias in Signal Detection from Spontaneous Reporting Databases. *Drug Saf* 39, 251-260 (2016); DOI 10.1007/s40264-015-0375-8.
108. M. Marbac, P. Tubert-Bitter, M. Sedki, Bayesian model selection in logistic regression for the detection of adverse drug reactions. *Biometrical journal. Biometrische Zeitschrift* 58, 1376-1389 (2016); DOI 10.1002/bimj.201500098.
109. E. Nowak, A. Happe, J. Bouget, F. Paillard, C. Vigneau, P. Y. Scarabin, E. Oger, Safety of Fixed Dose of Antihypertensive Drug Combinations Compared to (Single Pill) Free-Combinations: A Nested Matched Case-Control Analysis. *Medicine (Baltimore)* 94, e2229 (2015); DOI 10.1097/md.0000000000002229.

Appel à projets de recherche 2013

1. S. Fainzang, From solidarity to autonomy: towards a redefinition of the parameters of the notion of autonomy. *Theoretical medicine and bioethics* 37, 463-472 (2016); DOI 10.1007/s11017-016-9385-5.
2. S. Fainzang, Managing medicinal risks in self-medication. *Drug Saf* 37, 333-342 (2014); DOI 10.1007/s40264-014-0153-z.
3. J. C. Corvol, D. Devos, J. S. Hulot, L. Lacomblez, Clinical implications of neuropharmacogenetics. *Rev Neurol (Paris)* 171, 482-497 (2015); DOI 10.1016/j.neurol.2015.04.003.
4. T. C. Napier, J. C. Corvol, A. A. Grace, J. D. Roitman, J. Rowe, V. Voon, A. P. Strafella, Linking neuroscience with modern concepts of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 30, 141-149 (2015); DOI 10.1002/mds.26068.
5. F. Cormier, J. Muellner, J. C. Corvol, Genetics of impulse control disorders in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)* 120, 665-671 (2013); DOI 10.1007/s00702-012-0934-4.
6. J. Hugon-Rodin, M. H. Horellou, J. Conard, C. Flaujac, A. Gompel, G. Plu-Bureau, R. V. E. i. and for the Contraception, First venous thromboembolism and hormonal contraceptives in young French women. *Medicine (Baltimore)* 96, e7734 (2017); DOI 10.1097/MD.0000000000007734.
7. J. Hugon-Rodin, M. H. Horellou, J. Conard, A. Gompel, G. Plu-Bureau, Combined Hormonal Contraceptives and First Venous Thrombosis in Young French Women: Impact of Thrombotic Family History. *Journal of the Endocrine Society* 1, 762-771 (2017); DOI 10.1210/js.2017-00090.
8. J. Hugon-Rodin, M. H. Horellou, J. Conard, A. Gompel, G. Plu-Bureau, Type of Combined Contraceptives, Factor V Leiden Mutation and Risk of Venous Thromboembolism. *Thrombosis and haemostasis*, (2018); DOI 10.1055/s-0038-1641152.
9. J. Kirchgerner, L. Beaugerie, F. Carrat, N. N. Andersen, T. Jess, M. Schwarzingner, B. s. group, Increased risk of acute arterial events in young patients and severely active IBD: a nationwide French cohort study. *Gut*, (2017); DOI 10.1136/gutjnl-2017-314015.
10. J. Kirchgerner, L. Beaugerie, F. Carrat, H. Sokol, J. Cosnes, M. Schwarzingner, B. S. Group, Impact on Life Expectancy of Withdrawing Thiopurines in Patients with Crohn's Disease in Sustained Clinical Remission: A Lifetime Risk-Benefit Analysis. *PLoS One* 11, e0157191 (2016); DOI 10.1371/journal.pone.0157191.
11. A. Chabrol, M. Mayenga, A. M. Hamid, S. Friard, H. Salvator, H. Doubre, S. Fraboulet, A. C. Metivier, E. Catherinot, E. Rivaud, M. C. Chaumais, D. Montani, L. J. Couderc, C. Tcherakian, Lorlatinib - Induced pulmonary arterial hypertension. *Lung cancer* 120, 60-61 (2018); DOI 10.1016/j.lungcan.2018.03.023.
12. M. C. Chaumais, C. O'Connell, L. Savale, C. Guignabert, F. Perros, X. Jais, O. Sitbon, M. Humbert, D. Montani, Pharmacovigilance in a rare disease: example of the VIGIAPATH program in pulmonary

arterial hypertension. *International journal of clinical pharmacy*, (2018); DOI 10.1007/s11096-018-0712-y.

13. C. Guignabert, C. Phan, A. Seferian, A. Huertas, L. Tu, R. Thuillet, C. Sattler, M. Le Hiress, Y. Tamura, E. M. Jutant, M. C. Chaumais, S. Bouchet, B. Maneglier, M. Molimard, P. Rousselot, O. Sitbon, G. Simonneau, D. Montani, M. Humbert, Dasatinib induces lung vascular toxicity and predisposes to pulmonary hypertension. *The Journal of clinical investigation* 126, 3207-3218 (2016); DOI 10.1172/JCI86249.
14. D. Montani, M. C. Chaumais, A. Seferian, M. Humbert, [Mitomycin-induced pulmonary veno-occlusive disease: A rare but severe complication]. *Bulletin du cancer* 104, 202-204 (2017); DOI 10.1016/j.bulcan.2016.10.012.
15. S. Perrin, D. Montani, C. O'Connell, S. Günther, B. Girerd, L. Savale, C. Guignabert, O. Sitbon, G. Simonneau, M. Humbert, M. C. Chaumais, Nasal decongestant exposure in patients with pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Eur Respir J* 46, 1211-1214 (2015); DOI 10.1183/13993003.00051-2015.
16. C. Phan, E. M. Jutant, L. Tu, R. Thuillet, A. Seferian, D. Montani, A. Huertas, J. V. Bezu, F. Breijer, A. Vonk Noordegraaf, M. Humbert, J. Aman, C. Guignabert, Dasatinib increases endothelial permeability leading to pleural effusion. *Eur Respir J* 51, (2018); DOI 10.1183/13993003.01096-2017.
17. F. M. Quilot, M. Georges, N. Favrolt, G. Beltramo, C. Foignot, A. Grandvullemin, D. Montani, P. Bonniaud, P. Camus, Pulmonary hypertension associated with ponatinib therapy. *Eur Respir J* 47, 676-679 (2016); DOI 10.1183/13993003.01110-2015.
18. M. Riou, A. Seferian, L. Savale, M. C. Chaumais, C. Guignabert, M. Canuet, P. Magro, D. Rea, O. Sitbon, X. Jais, M. Humbert, D. Montani, Deterioration of pulmonary hypertension and pleural effusion with bosutinib following dasatinib lung toxicity. *Eur Respir J* 48, 1517-1519 (2016); DOI 10.1183/13993003.01410-2016.
19. L. Savale, M. C. Chaumais, P. Dorfmueller, M. Humbert, D. Montani, Lung transplantation for mitomycin-induced pulmonary veno-occlusive disease. *Presse medicale* 46, 1223-1225 (2017); DOI 10.1016/j.lpm.2017.09.026.
20. L. Savale, M. C. Chaumais, D. Montani, X. Jais, C. Hezode, T. M. Antonini, A. Coilly, J. C. Duclos-Vallee, D. Samuel, G. Simonneau, M. Humbert, O. Sitbon, Direct-Acting Antiviral Medications for Hepatitis C Virus Infection and Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest* 150, 256-258 (2016); DOI 10.1016/j.chest.2016.04.031.
21. L. Savale, M. C. Chaumais, C. O'Connell, M. Humbert, O. Sitbon, Interferon-induced pulmonary hypertension: an update. *Current opinion in pulmonary medicine* 22, 415-420 (2016); DOI 10.1097/MCP.0000000000000307.

22. L. Savale, M. C. Chaumais, O. Sitbon, M. Humbert, Pulmonary arterial hypertension in patients treated with interferon. *Eur Respir J* 46, 1851-1853 (2015); DOI 10.1183/13993003.01376-2015.
23. A. Seferian, M. C. Chaumais, L. Savale, S. Gunther, P. Tubert-Bitter, M. Humbert, D. Montani, Drugs induced pulmonary arterial hypertension. *Presse medicale* 42, e303-310 (2013); DOI 10.1016/j.lpm.2013.07.005.
24. J. Weatherald, M. C. Chaumais, D. Montani, Pulmonary arterial hypertension induced by tyrosine kinase inhibitors. *Current opinion in pulmonary medicine* 23, 392-397 (2017); DOI 10.1097/MCP.0000000000000412.
25. J. Weatherald, M. C. Chaumais, L. Savale, X. Jais, A. Seferian, M. Canuet, H. Bouvaist, P. Magro, A. Bergeron, C. Guignabert, O. Sitbon, G. Simonneau, M. Humbert, D. Montani, Long-term outcomes of dasatinib-induced pulmonary arterial hypertension: a population-based study. *Eur Respir J* 50, (2017); DOI 10.1183/13993003.00217-2017.
26. D. Montani, L. Bertoletti, M. C. Chaumais, S. Perrin, D. Fabre, A. Chaouat, X. Jaïs, G. Simonneau, M. Humbert, Chronic thromboembolic pulmonary hypertension complicating long-term cyproterone acetate therapy. *Eur Respir Rev* 23, 260-263 (2014); DOI 10.1183/09059180.00005913.
27. F. Perros, S. Günther, B. Ranchoux, L. Godinas, F. Antigny, M. C. Chaumais, P. Dorfmüller, A. Hautefort, N. Raymond, L. Savale, X. Jaïs, B. Girerd, V. Cottin, O. Sitbon, G. Simonneau, M. Humbert, D. Montani, Mitomycin-Induced Pulmonary Veno-Occlusive Disease: Evidence From Human Disease and Animal Models. *Circulation* 132, 834-847 (2015); DOI 10.1161/circulationaha.115.014207.
28. L. Savale, C. Sattler, S. Günther, D. Montani, M. C. Chaumais, S. Perrin, X. Jaïs, A. Seferian, R. Jovan, S. Bulfon, F. Parent, G. Simonneau, M. Humbert, O. Sitbon, Pulmonary arterial hypertension in patients treated with interferon. *Eur Respir J* 44, 1627-1634 (2014); DOI 10.1183/09031936.00057914.
29. B. Ranchoux, S. Günther, R. Quarck, M. C. Chaumais, P. Dorfmüller, F. Antigny, S. J. Dumas, N. Raymond, E. Lau, L. Savale, X. Jaïs, O. Sitbon, G. Simonneau, K. Stenmark, S. Cohen-Kaminsky, M. Humbert, D. Montani, F. Perros, Chemotherapy-induced pulmonary hypertension: role of alkylating agents. *Am J Pathol* 185, 356-371 (2015); DOI 10.1016/j.ajpath.2014.10.021.
30. A. Bocquier, J. Ward, J. Raude, P. Peretti-Watel, P. Verger, Socioeconomic differences in childhood vaccination in developed countries: a systematic review of quantitative studies. *Expert review of vaccines* 16, 1107-1118 (2017); DOI 10.1080/14760584.2017.1381020.
31. P.-W. Patrick, V. Pierre, L'hésitation vaccinale : une revue critique. *Journal des Anti-Infectieux* 17, 120-124 (2015).
32. P. Peretti-Watel, H. J. Larson, J. K. Ward, W. S. Schulz, P. Verger, Vaccine hesitancy: clarifying a theoretical framework for an ambiguous notion. *PLoS Curr* 7, (2015); DOI 10.1371/currents.outbreaks.6844c80ff9f5b273f34c91f71b7fc289.

33. D. Rey, L. Fressard, S. Cortaredona, A. Bocquier, A. Gautier, P. Peretti-Watel, P. Verger, G. On Behalf Of The Barometre Sante, Vaccine hesitancy in the French population in 2016, and its association with vaccine uptake and perceived vaccine risk-benefit balance. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin* 23, (2018); DOI 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.17.17-00816.
34. P. Verger, A. Bocquier, C. Vergelys, J. Ward, P. Peretti-Watel, Flu vaccination among patients with diabetes: motives, perceptions, trust, and risk culture - a qualitative survey. *BMC public health* 18, 569 (2018); DOI 10.1186/s12889-018-5441-6.
35. J. K. Ward, Rethinking the Antivaccine Movement concept: A case study of public criticism of the swine flu vaccine's safety in France. *Social Science and Medicine* 159, 48-57 (2016).
36. J. K. Ward, La critique vaccinale au temps du vaccin contre la grippe A(H1N1) : Comparer les comparaisons. *Sciences Sociales et Santé* 35, 37-59 (2017).
37. J. K. Ward, L. Crépin, C. Bauquier, C. Vergelys, A. Bocquier, P. Verger, P. Peretti-Watel, 'I don't know if I'm making the right decision': French mothers and HPV vaccination in a context of controversy. *Health, Risk and Society* 19, 38-57 (2017).
38. J. K. Ward, P. Peretti-Watel, P. Verger, Vaccine criticism on the Internet: Propositions for future research. *Human vaccines & immunotherapeutics* 12, 1924-1929 (2016); DOI 10.1080/21645515.2016.1146430.
39. P. Peretti-Watel, J. Raude, L. Sagaon-Teyssier, A. Constant, P. Verger, F. Beck, Attitudes toward vaccination and the H1N1 vaccine: poor people's unfounded fears or legitimate concerns of the elite? *Soc Sci Med* 109, 10-18 (2014); DOI 10.1016/j.socscimed.2014.02.035.
40. J. K. Ward, P. Peretti-Watel, H. J. Larson, J. Raude, P. Verger, Vaccine-criticism on the internet: new insights based on French-speaking websites. *Vaccine* 33, 1063-1070 (2015); DOI 10.1016/j.vaccine.2014.12.064.
41. M. Rossitto, C. Marchive, A. Pruvost, E. Sellem, A. Ghetas, S. Badiou, T. Sutra, F. Poulat, P. Philibert, B. Boizet-Bonhoure, Intergenerational effects on mouse sperm quality after in utero exposure to acetaminophen and ibuprofen. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, fj201800488RRR (2018); DOI 10.1096/fj.201800488RRR.
42. M. Rossitto, P. Philibert, F. Poulat, B. Boizet-Bonhoure, Molecular events and signalling pathways of male germ cell differentiation in mouse. *Semin Cell Dev Biol* 45, 84-93 (2015); DOI 10.1016/j.semcdb.2015.09.014.
43. M. Rossitto, S. Ujjan, F. Poulat, B. Boizet-Bonhoure, Multiple roles of the prostaglandin D2 signaling pathway in reproduction. *Reproduction* 149, R49-58 (2015); DOI 10.1530/rep-14-0381.

44. C. Grouin, V. Moriceau, P. Zweigenbaum, Combining glass box and black box evaluations in the identification of heart disease risk factors and their temporal relations from clinical records. *J Biomed Inform* 58 Suppl, S133-142 (2015); DOI 10.1016/j.jbi.2015.06.014.
45. J. Lardon, R. Abdellaoui, F. Bellet, H. Asfari, J. Souvignet, N. Texier, M. C. Jaulent, M. N. Beyens, A. Burgun, C. Bousquet, Adverse Drug Reaction Identification and Extraction in Social Media: A Scoping Review. *J Med Internet Res* 17, e171 (2015); DOI 10.2196/jmir.4304.
46. J. Lardon, F. Bellet, R. Aboukhamis, H. Asfari, J. Souvignet, M. C. Jaulent, M. N. Beyens, A. Lillo-LeLouet, C. Bousquet, Evaluating Twitter as a complementary data source for pharmacovigilance. *Expert Opin Drug Saf* 17, 763-774 (2018); DOI 10.1080/14740338.2018.1499724.
47. M. Belondrade, S. Nicot, V. Béringue, J. Coste, S. Lehmann, D. Bougard, Rapid and Highly Sensitive Detection of Variant Creutzfeldt - Jakob Disease Abnormal Prion Protein on Steel Surfaces by Protein Misfolding Cyclic Amplification: Application to Prion Decontamination Studies. *PLoS One* 11, e0146833 (2016); DOI 10.1371/journal.pone.0146833.

Appel à projets de recherche 2014

1. D. M. Kristensen, S. Mazaud-Guittot, P. Gaudriault, L. Lesné, T. Serrano, K. M. Main, B. Jégou, Analgesic use - prevalence, biomonitoring and endocrine and reproductive effects. *Nat Rev Endocrinol* 12, 381-393 (2016); DOI 10.1038/nrendo.2016.55.
2. M. Gérardin, M. L. Couec, M. Grall-Bronnec, F. Feuillet, L. Wainstein, M. Rousselet, M. L. Pinot, F. Perrouin, O. Bonnot, M. H. Drouineau, P. Jolliet, C. Victorri-Vigneau, PHEDRE trial protocol - observational study of the prevalence of problematic use of Equimolar Mixture of Oxygen and Nitrous Oxide (EMONO) and analgesics in the French sickle-cell disease population. *BMC Psychiatry* 15, 281 (2015); DOI 10.1186/s12888-015-0677-5.
3. G. Bouzille, M. N. Osmont, L. Triquet, N. Grabar, C. Rochefort-Morel, E. Chazard, E. Polard, M. Cuggia, Drug safety and big clinical data: Detection of drug-induced anaphylactic shock events. *Journal of evaluation in clinical practice*, (2018); DOI 10.1111/jep.12908.
4. M. Antignac, B. I. Diop, B. Do, R. N'Guetta, I. A. Toure, P. Zabsonre, X. Jouven, Quality Assessment of 7 Cardiovascular Drugs in 10 Sub-Saharan Countries: The SEVEN Study. *JAMA cardiology* 2, 223-225 (2017); DOI 10.1001/jamacardio.2016.3851.
5. M. Antignac, B. I. Diop, D. Macquart de Terline, M. Bernard, B. Do, S. M. Ikama, R. N'Guetta, D. M. Balde, Y. Tchabi, A. Sidi Aly, I. Ali Toure, P. Zabsonre, J. M. F. Damorou, J. L. Takombe, C. Fernandez, M. Tafflet, J. P. Empana, P. F. Plouin, K. Narayanan, E. Marijon, X. Jouven, Fighting fake medicines: First quality evaluation of cardiac drugs in Africa. *International journal of cardiology*, (2017); DOI 10.1016/j.ijcard.2017.04.099.
6. M. Antignac, E. Marijon, X. Jouven, Letter by Antignac et al Regarding Article "Access to Medications for Cardiovascular Diseases in Low- and Middle-Income Countries". *Circulation* 134, e303-e304 (2016); DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023955.
7. M. Bernard, W. Akrouf, C. T. Van Buu, C. Metz, M. Antignac, N. Yagoubi, B. Do, Liquid chromatography with tandem mass spectrometry for the simultaneous identification and quantification of cardiovascular drugs applied to the detection of substandard and falsified drugs. *J Sep Sci* 38, 562-570 (2015); DOI 10.1002/jssc.201401301.
8. L. Tortolano, S. Hammami, K. Manerlax, B. Do, N. Yagoubi, RP-HPLC detection and dosage method for acrylic monomers and degradation products released from implanted medical devices. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 1038, 26-33 (2016); DOI 10.1016/j.jchromb.2016.10.020.
9. L. Tortolano, C. Serrano, E. Jubeli, J. Saunier, N. Yagoubi, Interaction of intraocular lenses with fibronectin and human lens epithelial cells: Effect of chemical composition and aging. *J Biomed Mater Res A* 103, 3843-3851 (2015); DOI 10.1002/jbm.a.35528.

10. F. S. Arendrup, S. Mazaud-Guittot, B. Jegou, D. M. Kristensen, EDC IMPACT: Is exposure during pregnancy to acetaminophen/paracetamol disrupting female reproductive development? *Endocrine connections* 7, 149-158 (2018); DOI 10.1530/EC-17-0298.
11. J. B. Holm, S. Mazaud-Guittot, N. B. Danneskiold-Samsoe, C. Chalmey, B. Jensen, M. M. Norregard, C. H. Hansen, B. Styrishave, T. Svingen, A. M. Vinggaard, H. M. Koch, J. Bowles, P. Koopman, B. Jegou, K. Kristiansen, D. M. Kristensen, Intrauterine Exposure to Paracetamol and Aniline Impairs Female Reproductive Development by Reducing Follicle Reserves and Fertility. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology* 150, 178-189 (2016); DOI 10.1093/toxsci/kfv332.
12. S. Leverrier-Penna, R. T. Mitchell, E. Becker, L. Lecante, M. Ben Maamar, N. Homer, V. Lavoue, D. M. Kristensen, N. Dejucq-Rainsford, B. Jegou, S. Mazaud-Guittot, Ibuprofen is deleterious for the development of first trimester human fetal ovary ex vivo. *Hum Reprod*, (2018); DOI 10.1093/humrep/dex383.
13. C. Chenaf, J. L. Kabore, J. Delorme, B. Pereira, A. Mulliez, L. Roche, A. Eschalier, N. Delage, N. Authier, Incidence of tramadol shopping behavior in a retrospective cohort of chronic non-cancer pain patients in France. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 25, 1088-1098 (2016); DOI 10.1002/pds.4056.
14. C. Chenaf, J. L. Kabore, J. Delorme, B. Pereira, A. Mulliez, L. Roche, A. Eschalier, N. Delage, N. Authier, Codeine Shopping Behavior in a Retrospective Cohort of Chronic Noncancer Pain Patients: Incidence and Risk Factors. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 17, 1291-1301 (2016); DOI 10.1016/j.jpain.2016.08.010.
15. E. Futier, M. Biais, T. Godet, L. Bernard, C. Rolhion, J. Bourdier, D. Morand, B. Pereira, S. Jaber, F. t. m. committee, Fluid loading in abdominal surgery - saline versus hydroxyethyl starch (FLASH Trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 16, 582 (2015); DOI 10.1186/s13063-015-1085-3.

Appel à projets de recherche 2015

1. A. B. Beau, A. Didier, C. Hurault-Delarue, J. L. Montastruc, I. Lacroix, C. Damase-Michel, Prescription of asthma medications before and during pregnancy in France: An observational drug study using the EFEMERIS database. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma* 54, 258-264 (2017); DOI 10.1080/02770903.2016.1214731.
2. A. B. Beau, J. L. Montastruc, I. Lacroix, F. Montastruc, C. Hurault-Delarue, C. Damase-Michel, Atropinic burden of drugs during pregnancy and psychological development of children: a cohort study in the EFEMERIS database. *British journal of clinical pharmacology* 82, 478-486 (2016); DOI 10.1111/bcp.12978.
3. A. B. Beau, M. Tauber, C. Chollet, C. Hurault-Delarue, C. Bouilhac, J. L. Montastruc, I. Lacroix, C. Damase-Michel, A contemporary description of French newborns' growth using the Efemeris cohort. *Arch Pediatr* 24, 424-431 (2017); DOI 10.1016/j.arcped.2017.02.023.
4. S. Graner, T. Svensson, A. B. Beau, C. Damase-Michel, A. Engeland, K. Furu, A. Hviid, S. E. Haberg, D. Molgaard-Nielsen, B. Pasternak, H. Kieler, Neuraminidase inhibitors during pregnancy and risk of adverse neonatal outcomes and congenital malformations: population based European register study. *Bmj* 356, j629 (2017); DOI 10.1136/bmj.j629.
5. D. Hajage, Y. De Rycke, G. Chauvet, F. Tubach, Estimation of conditional and marginal odds ratios using the prognostic score. *Statistics in medicine* 36, 687-716 (2017); DOI 10.1002/sim.7170.
6. C. Hurault-Delarue, C. Chouquet, N. Savy, I. Lacroix, A. B. Beau, J. L. Montastruc, C. Damase-Michel, How to take into account exposure to drugs over time in pharmacoepidemiology studies of pregnant women? *Pharmacoepidemiology and drug safety* 25, 770-777 (2016); DOI 10.1002/pds.4000.
7. C. Hurault-Delarue, C. Chouquet, N. Savy, I. Lacroix, A. B. Beau, J. L. Montastruc, C. Damase-Michel, Interest of the trajectory method for the evaluation of outcomes after in utero drug exposure: example of anxiolytics and hypnotics. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 26, 561-569 (2017); DOI 10.1002/pds.4199.
8. C. Hurault-Delarue, C. Damase-Michel, L. Finotto, C. Guitard, C. Vayssiere, J. L. Montastruc, F. Montastruc, I. Lacroix, Psychomotor developmental effects of prenatal exposure to psychotropic drugs: a study in EFEMERIS database. *Fundamental & clinical pharmacology* 30, 476-482 (2016); DOI 10.1111/fcp.12209.
9. I. Lacroix, A. B. Beau, C. Hurault-Delarue, C. Bouilhac, D. Petiot, C. Vayssiere, S. Vidal, J. L. Montastruc, C. Damase-Michel, First epidemiological data for venotonics in pregnancy from the EFEMERIS database. *Phlebology* 31, 344-348 (2016); DOI 10.1177/0268355515589679.
10. P. Le Turnier, D. Boutoille, C. Joyau, G. Veyrac, N. Asseray, Bacterial infections and NSAIDs exposure? Seek septic complications. *European journal of internal medicine*; DOI <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2017.03.004>.

11. L. Palosse-Cantaloube, C. Hurault-Delarue, A. B. Beau, J. L. Montastruc, I. Lacroix, C. Damase-Michel, Risk of infections during the first year of life after in utero exposure to drugs acting on immunity: A population-based cohort study. *Pharmacological research* 113, 557-562 (2016); DOI 10.1016/j.phrs.2016.09.028.

Appel à projets de recherche 2016

1. E. Bourcier, V. Korb-Savoldelli, G. Hejblum, C. Fernandez, P. Hindlet, A systematic review of regulatory and educational interventions to reduce the burden associated with the prescriptions of sedative-hypnotics in adults treated for sleep disorders. *PLoS One* 13, e0191211 (2018); DOI 10.1371/journal.pone.0191211.
2. R. Tsopra, S. Kinouani, A. Venot, M. C. Jaulent, C. Duclos, J. B. Lamy, Design of a Visual Interface for Comparing Antibiotics Using Rainbow Boxes. *Stud Health Technol Inform* 235, 529-533 (2017).
3. R. Tsopra, J. B. Lamy, K. Sedki, Using preference learning for detecting inconsistencies in clinical practice guidelines: Methods and application to antibiotherapy. *Artificial intelligence in medicine*, (2018); DOI 10.1016/j.artmed.2018.04.013.
4. A. Ugon, C. Duclos, S. Konate, S. Arnedos Lopez, H. Yazidi, A. Venot, M. C. Jaulent, R. Tsopra, Parallel Design of Browsing Scheme and Data Model for Multi-Level Hierarchical Application Devoted to Management of Patient with Infectious Disease in Primary Care. *Stud Health Technol Inform* 235, 421-425 (2017).
5. C. Ponte, M. Lepelley, Q. Boucherie, M. Mallaret, M. Lapeyre Mestre, V. Pradel, J. Micallef, Doctor shopping of opioid analgesics relative to benzodiazepines: A pharmacoepidemiological study among 11.7 million inhabitants in the French countries. *Drug and alcohol dependence* 187, 88-94 (2018); DOI 10.1016/j.drugalcdep.2018.01.036.