

Séance académique

Mercredi 5 décembre 2018

Compte-rendu

1-ACTIVITÉS ADMINISTRATIVES DE L'ACADÉMIE

- ✓ Assemblée concernant la révision du Règlement Intérieur (Art.6 - Reçus fiscaux) - Voir procès-verbal spécifique
- ✓ Approbation du compte rendu de la séance du 7 novembre 2018 (document disponible sur le site de l'AnP)
Le compte rendu est adopté sans corrections.
- ✓ Informations du Président
Le Président informe qu'il a participé à une réunion au Palais Bourbon sur l'antibiorésistance à laquelle il avait été invité par un député. La manifestation était d'un haut niveau scientifique, un document rédigé par un médecin conseiller du groupe de travail des députés a été présenté.
- ✓ Lecture de la correspondance et informations du Secrétaire Perpétuel
 - Martial FRAYSSE a été nommé Chevalier de l'Ordre du Mérite, le 16 novembre 2018.
 - Déclaration de vacances pour un poste de membre titulaire Ile de France au sein de la 5^{ème} section.
 - Mise en place, au sein de l'AnP et après avis du Bureau et du Conseil, du Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD) ;
 - Publication du rapport bi-académique sur les « *Prescriptions médicaments hors AMM. Une clarification indispensable* », suite à la séance bi-académique AnP - Anm du 14 novembre 2018.
 - La version finale du rapport « Compléments alimentaires à base de plantes » sera présentée au Conseil du 12 décembre 2018.
 - Rapports Anm, récemment transmis et consultables sur le site de l'Anm.
 - « *Arrêt cardiaque subit : pour une meilleure éducation du public* ».
 - « *Les douleurs chroniques en France. Recommandations de l'Anm pour une meilleure prise en charge des malades* ».
 - Stand JPIP (vendredi 7 décembre) : l'AnP disposera d'un stand de présentation de ses activités.
 - La séance solennelle du 19 décembre débutera à 9h00 au lieu de 9h30 comme les années précédentes.
- ✓ Élections
 - **Membres correspondants nationaux (104 votants) - Sont élus :**
 - 2^{ème} section :*
Alain GARDIER (101 voix)
 - 5^{ème} section :*
Jérôme LARGHERO (104 voix)

2- TRAVAUX SCIENTIFIQUES & PROFESSIONNELS

2.1 EXPOSÉS

« Un nouveau (?) paradigme en cancérologie : l'immunothérapie et les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires »

Alain GOUYETTE, *Professeur honoraire de cancérologie (Faculté de Pharmacie, Université Paris-Sud – Paris-Saclay), membre de l'Académie nationale de Pharmacie*

L'immunothérapie antitumorale est une biothérapie qui consiste à stimuler, par différents traitements, le système immunitaire, afin de lui permettre de combattre les cellules tumorales.

Les cellules impliquées sont : les cellules dendritiques, les cellules naturellement tueuses, les cellules T, les cellules T CD4⁺, les cellules T CD8⁺, les macrophages et les cellules tumorales.

Les points de contrôle immunitaires : 1) la protéine **CTLA-4** (*Cytotoxic T-lymphocyte Antigen 4*), exprimée à la surface des lymphocytes joue le rôle physiologique de limiter l'activation du système immunitaire ; 2) la protéine **PD-1** (*programmed cell death*), retrouvée à la surface des lymphocytes T mais aussi des lymphocytes B, des monocytes et des cellules dendritiques ; 3) cette protéine PD-1 se lie à une autre molécule, **PD-L1**, présente à la surface de certaines cellules tumorales.

Aujourd'hui, nous disposons d'anticorps monoclonaux : **anti-CTLA-4** (ipilimumab), **anti-PD-1** (nivolumab et pembrolizumab), et **anti-PD-L1** (atézolizumab, durvalumab et avélumab). Leurs indications en oncologie se sont élargies à de nombreux types de tumeurs solides. Cependant, leurs effets indésirables touchent tous les systèmes (cutané, digestif, musculo-articulaire, rénal, respiratoire...). Il est indispensable de rapporter toutes ces toxicités auprès du Registre des effets indésirables sévères des anticorps monoclonaux immunomodulateurs en cancérologie (REISAMIC).

Parallèlement, de plus en plus de résistances innées ou acquises à ces inhibiteurs des points de contrôle immunitaires sont rapportées dans la littérature médicale. Et, afin d'augmenter le taux de réponse en clinique, il est indispensable de rechercher des biomarqueurs prédictifs de l'efficacité. À ce jour un seul test a été validé par les USA.

En résumé, la découverte des points de contrôle immunitaires a permis de tester des inhibiteurs en clinique avec des résultats parfois spectaculaires, mais aussi d'observer des effets indésirables sévères et des taux de réponse relativement modestes. La recherche clinique s'oriente vers des combinaisons de ces inhibiteurs avec d'autres thérapies anticancéreuses et vers l'obtention de biomarqueurs pouvant sélectionner les tumeurs susceptibles de répondre à ces schémas thérapeutiques. Cependant, le rapport du bénéfice thérapeutique en relation avec les toxicités et le coût de ces biomédicaments ne sera pas abordé.

QUESTIONS – RÉPONSES – COMMENTAIRES

Christiane GARBAY (Q) : existe-t-il des recherches sur des petites molécules inhibitrices d'interactions pour remplacer les anticorps ?

(R) : *non à ma connaissance car les petites molécules portant ces récepteurs se distribuant de manière assez large dans l'organisme peuvent favoriser le risque d'effets secondaires potentiellement importants.*

Les industriels qui travaillent sur les points de contrôle immunitaires ont basé leur stratégie sur les anticorps monoclonaux.

Yvan TOUITOU (Q) : y-a-t-il eu des travaux sur le système circadien et une éventuelle chrono-immunothérapie ?

(R) : *je ne le pense pas. Les anticorps monoclonaux ont une durée de vie assez longue de 15 jours à trois semaines. Leur élimination est très lente. Par ailleurs, ce rythme d'injections très espacé intéresse les patients car il est beaucoup moins astreignant.*

Henri-Philippe HUSSON (Q) : le développement des anticorps monoclonaux aujourd'hui porte sur tous les domaines thérapeutiques : cholestérol, asthme, psoriasis, rhumatologie, ... avec souvent une efficacité moyenne et des effets secondaires importants. C'est encore en cancérologie que l'on observe les meilleurs résultats. Quelle est votre opinion ?

(R) : *beaucoup de laboratoires commercialisent des anticorps monoclonaux car la production industrielle est relativement simple et l'enregistrement souvent facilité. Dans les pathologies citées, la recherche s'est portée sur la voie des anticorps monoclonaux suite aux résistances observées avec les médicaments classiques. Il en va de même pour les maladies orphelines car il n'existe pas de molécules classiques et on est bien souvent dans une impasse thérapeutique. Il ne faut cependant pas tomber sous des effets de mode, ce qui malheureusement a été permanent en cancérologie.*

Liliane GRANGEOT-KEROS (Q) : le fait d'agir violemment sur les interactions cellulaires, ne fait-il pas redouter l'éclosion de maladies auto-immunes ?

(R) : *oui bien évidemment. Cela fait partie des effets secondaires et pourrait expliquer la « flambée » de certains cancers.*

Antoine COQUEREL (C) : le réseau des Comités régionaux de pharmacovigilance (CRPV) surveille semestriellement les effets indésirables des anti-PD1. Il est observé que les effets de type auto-immun sont les plus graves avec, par exemple, apparition de pneumopathies interstitielles menaçant le pronostic vital en l'espace de 15 jours. Mais paradoxalement ces pneumopathies répondent bien à la corticothérapie. Il en va de même pour les myocardites. Ce que l'on connaît mal c'est l'effet-dose. De plus, la demi-vie longue des anticorps monoclonaux est très variable d'un patient à l'autre et en fonction de l'occupation de l'anticorps par la cible on va avoir des demi-vies qui vont aussi varier chez le même patient. Malgré une efficacité relativement faible – 30% dans le mélanome – on observe paradoxalement des rémissions complètes chez certains patients. Jouer avec l'immunité est bien plus compliqué que jouer avec des petites molécules.

(R) : merci pour votre commentaire. C'est d'ailleurs pour cela que les études cliniques aujourd'hui portent toutes sur les effets secondaires de ces immunothérapies.

Christiane GARBAY (Q) : y-a-t-il des études sur le cancer du pancréas ?

(R) : oui des études ont lieu sur le pancréas. D'une manière générale, toutes les tumeurs peu chimio-sensibles ou inopérables font l'objet d'études d'immunothérapie.

« Conseils médicaux aux voyageurs »

Badre LMIMOUNI, *Professeur de Parasitologie, Directeur du Diplôme de Biologie Médicale, Faculté de Médecine et de Pharmacie (Rabat), Chef de service de Parasitologie et Mycologie Médicale, Hôpital militaire d'instruction Mohammed V (Rabat), membre correspondant à titre étranger de l'Académie nationale de Pharmacie (Maroc)*

Avec le développement des transports, des échanges et la mondialisation, les voyages se sont multipliés avec comme corollaire le risque de contracter des maladies infectieuses pendant le voyage et la rapidité de leur dissémination ; il existe également le risque de les introduire dans des régions non endémiques au retour du voyageur. Les conseils médicaux aux voyageurs permettent ainsi de prévenir les risques encourus.

Les pathologies à transmission vectorielle, notamment le paludisme, la fièvre jaune et la dengue, représentent la principale menace infectieuse pour le voyageur qui se rend dans les pays tropicaux.

Les pathologies à transmission féco-orale telles que la diarrhée du voyageur, la fièvre typhoïde, le choléra, l'hépatite virale A et E, les parasitoses intestinales (amibiase, giardiose) sont considérées comme les problèmes de santé qui affectent le plus fréquemment toutes les catégories de voyageurs, les touristes comme les hommes d'affaires, les militaires et les membres des organisations humanitaires.

Dans les régions à risque de transmission transcutanée - bilharziose entre autres -, la pénétration transcutanée d'un agent infectieux peut se faire lors d'une baignade en eau douce, chaude et stagnante.

Parmi les infections sexuellement transmissibles, l'hépatite B et l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine font courir le risque le plus grave aux voyageurs.

Ainsi, les conseils aux voyageurs se doivent d'être précis, actualisés et parfaitement adaptés aux conditions de séjour et des lieux visités.

Dans la première partie, nous exposerons les principales pathologies infectieuses auxquelles peuvent être confrontés les voyageurs. Puis, dans un second temps, nous décrirons les différents moyens de prévention selon le mode de transmission : hydrique, oro-fécale ou vectorielle.

Au total, le conseil doit être adapté aux recommandations internationales mais aussi au profil du voyageur et à ses pathologies. Il faut par ailleurs une bonne connaissance et une bonne compréhension des recommandations par les professionnels impliqués dans le conseil médical. Enfin, il faut développer les actions d'information pour le public et les professionnels.

QUESTIONS – RÉPONSES – COMMENTAIRES

René CÉOLIN (Q) : vos recommandations sont-elles aussi valables pour les voyageurs venant des pays tropicaux et se rendant dans les zones tempérées ?

(R) : les conseils médicaux que j'ai exposés sont valables quelle que soit la destination du voyage et sont adaptés à l'environnement. En France par exemple, le syndrome du restaurant chinois peut exister. De même les situations de promiscuité avec les populations SDF doivent conduire à prendre des précautions en matière d'hygiène.

Jean-Roger CLAUDE (Q) : à proximité des aéroports on trouve du paludisme d'importation.

(R) : c'est la transmission du paludisme par le voyage des anophèles dans les valises. L'application de répulsifs dans les avions protège la carlingue, le cockpit mais n'a aucun effet dans la valise. L'anophèle peut piquer pendant 48 heures sur le territoire français ; il faut aussi noter le risque de transmission du paludisme par transfusion sanguine.

« Exploitation de l'intelligence artificielle dans un procédé pharmaceutique »

Kamel DAOUD, *Laboratoire des Phénomènes de Transfert, Université des Sciences et Technologies (Alger) membre correspondant à titre étranger de l'Académie nationale de Pharmacie (Algérie)*

La problématique est claire dans l'industrie pharmaceutique : afin de produire un médicament de qualité, il faut parvenir à maîtriser tous les paramètres du process. Parfois, une petite variation des conditions opératoires peut avoir des conséquences néfastes sur la qualité du produit final. De ce fait, nous avons tenté de développer ces dernières années le concept de Quality by Design qui se traduit par une maîtrise de la qualité du produit pharmaceutique tout au long de son cycle de fabrication. Ainsi, dans la note explicative ICH Q8, ce concept a été lié au « PAT » (Pharmaceutical Analytical Technology) qui permet de développer les méthodes de détection des attributs qualité produits au fur et à mesure de la production du médicament et d'ajuster le procédé en temps réel afin d'y remédier en cas de déviation. Dans cet ordre d'idée, nous développons au laboratoire la méthode des réseaux de neurones appliquée aux procédés pharmaceutiques. Cet outil basé sur l'intelligence artificielle grâce à des algorithmes puissants permet de prédire les attributs qualité d'un produit en fonction des paramètres du procédé. Pour ce faire, nous exploitons le logiciel MATLAB afin de construire le réseau de neurones artificiels et de lui faire faire un apprentissage supervisé dans le but de restituer les réponses souhaitées aux conditions opératoires différentes. Trois procédés pharmaceutiques ont fait l'objet d'une attention particulière en raison de leur importance dans le circuit de fabrication des médicaments : la granulation en lit fluidisé, le mélange de poudres pharmaceutiques et la production d'une émulsion par un système micro fluidique.

Au total, les réseaux de neurones sont avantageux par rapport aux solutions approximatives conventionnelles lorsque l'on cherche à résoudre un problème d'optimisation d'un procédé pharmaceutique multi-variable.

QUESTIONS – RÉPONSES – COMMENTAIRES

Jean-Claude CHAUMEIL (Q) : 1 – la phase d'apprentissage consiste-t-elle à entrer des fonctions mathématiques pour obtenir un résultat ?

2 – existe-t-il déjà des applications industrielles de l'exploitation de l'intelligence artificielle ?

(R) : 1 – quelle différence entre un plan d'expérience et un réseau de neurones basé sur l'intelligence artificielle ? Dans l'absolu c'est identique c'est-à-dire qu'il y a des paramètres d'entrée et une sortie de résultat sauf que dans le plan d'expérience il faudrait définir les paramètres critiques et montrer l'indépendance de ces paramètres les uns par rapport aux autres avec aussi la difficulté d'optimiser le procédé.

Dans la méthode neuronale, la phase d'apprentissage est très importante : c'est la partie cruciale dans le développement de l'intelligence artificielle. Il faut donner les valeurs, donner les résultats puis les apprendre. Cela va permettre de définir le nombre de couches nécessaires et appréhender la transmission de l'information d'une couche à l'autre et d'un neurone à un autre. Pour effectuer tout cela, le logiciel MATLAB donne toutes les fonctions d'activation permettant d'effectuer des simulations pour obtenir le nombre de couches nécessaires sans risque d'erreur puisque la corrélation adéquate entre la réponse et l'entrée a été définie au départ. Le seul problème est qu'il faut réaliser plusieurs expériences pour faire l'apprentissage.

2 – oui, cette méthode est déjà proposée aux équipes industrielles dans le domaine de la pharmacie. L'objectif est d'obtenir une bonne maîtrise du procédé de fabrication. Il y a forcément des déviations, des variations sur l'hygrométrie par exemple, la température, différents facteurs difficiles à maîtriser, ce qui conduit à des dosages non uniformes. La méthode neuronale permet de corriger ces déviations en temps réel. Je suis convaincu que le réseau de neurones basé sur l'intelligence artificielle dépassera dans les prochaines années le plan d'expérience.

Yvette POURCELOT (C) remercie le conférencier pour avoir établi ce parallélisme entre le plan d'expérience et le réseau de neurones dans le cadre de l'optimisation des procédés et du développement du « quality by design » et du « PAT ». Elle rend hommage à Madame le Professeur VRAIN de l'Université de Grenoble qui dès les années 1970 a eu le mérite de développer le génie pharmaceutique et les plans expérimentaux.

« Vaccins et vaccination dans les armées : histoire, difficultés et perspectives »

Jean-Nicolas TOURNIER, *Médecin en chef du service santé des armées ; Professeur agrégé du Val de Grâce*

La vaccination est un sujet délicat et polémique en France. Cet exposé présentera une série de réflexions sur les vaccins, leur histoire et la place singulière qu'ils occupent dans la société à travers le prisme de leur utilisation dans la population militaire.

Les vaccins, qui représentent une des plus belles découvertes scientifiques de l'histoire de l'humanité, font aujourd'hui polémique dans les pays développés. Les vaccins ont permis l'éradication de la variole et le contrôle de la plupart des agents du péril infectieux participant en grande partie à l'augmentation de l'espérance de vie observée au cours du siècle passé. Leur bénéfice dépasse pour la plupart les effets bénéfiques individuels propres au vaccin et offre à la population dans son ensemble une sécurité sanitaire à travers l'immunité de groupe.

Nous rappellerons quelques points clés de l'histoire de l'épopée vaccinale. L'avantage tactique que conférait le vaccin fut très rapidement récupéré par les armées grâce à Napoléon 1^{er}. Progressivement, le panel de vaccins s'élargit par la contribution de nombreux médecins et pharmaciens militaires confrontés aux guerres et conflits, situations propices aux flambées de maladies infectieuses.

Les vaccinations sont réglementaires et donc obligatoires pour les militaires. Néanmoins la couverture vaccinale n'est pas optimale. Ainsi, nous présenterons les effets et les limites du calendrier vaccinal actuel dans les armées et analyserons leurs échecs (efficacité, diversité antigénique, mémoire immunitaire) avant de présenter des résultats de travaux de recherche que mène le Service de Santé des Armées en vaccinologie, en lien avec l'Institut Pasteur, notamment sur la rougeole et le paludisme.

QUESTIONS – RÉPONSES – COMMENTAIRES

Daniel VASMANT (Q) : avez-vous l'intention de poursuivre le développement du candidat vaccin contre le paludisme en vue de l'obtention d'une AMM ou en collaboration avec une entreprise pharmaceutique ?

(R) : *l'équipe de l'Institut Pasteur et nous-mêmes avons candidaté pour obtenir des financements pour aller plus loin. Le vaccin intéresse l'Armée mais aussi la santé publique au niveau mondial. D'ailleurs des discussions sont en cours avec les militaires américains pour débiter un projet de phase I avec challenge humain. Néanmoins il s'agit d'un processus très coûteux, multi-étapes.*

Yves JUILLET (Q) : comment se fait-il que dans une institution comme l'Armée, le taux de couverture vaccinale contre la grippe soit si faible et en particulier dans la gendarmerie ?

(R) : *oui cela est très surprenant. Les gendarmes sont dispersés sur le territoire national et il n'y a pas de médecins affectés ou passant régulièrement dans les gendarmeries. Les visites médicales ne sont plus annuelles aujourd'hui et les personnels ne sont vus que tous les deux ans. D'autre part, le logiciel médical ne nous permettait pas jusqu'à maintenant d'avoir des alertes et surveiller la couverture vaccinale en temps réel. Aujourd'hui, l'Armée se dote d'un nouveau logiciel qui va pouvoir pister les réfractaires.*

René CÉOLIN (Q) : quel est le travail de l'Armée dans la protection vaccinale contre les maladies vénériennes ?

(R) : *les maladies sexuellement transmissibles n'ont pas été évoquées car il existe très peu de vaccins ciblés. Le seul qui existe est le vaccin HPV qui n'est pas un vaccin obligatoire pour les militaires. Néanmoins, on a noté une augmentation récente de la prévalence des infections HPV vaginales et anales chez les populations militaires jeunes. La question de savoir si on ajoute cette vaccination au calendrier vaccinal militaire se pose aujourd'hui. Ce vaccin est très onéreux.*

Badre Eddine LMIMOUNI (Q) : dans vos recherches sur le vaccin contre le paludisme, avez-vous pris en compte la variabilité antigénique du *Plasmodium* qui a fait échouer tous les candidats vaccins à ce jour ?

(R) : *on est encore loin du vaccin antipaludique aujourd'hui. Néanmoins les antigènes que l'on choisit sont ceux qui sont relativement conservés comme la protéine CS. Ces problèmes d'évasion de la réponse immunitaire se posent pour tous les vaccins. C'est une véritable lutte permanente.*

Liliane GRANGEOT-KEROS (Q) : dans 94% des cas les effets indésirables observés avec la vaccination sont bénins. Mais alors que représentent les 6% des effets indésirables restants ?

(R) : *je n'ai pas la réponse à votre question. Néanmoins j'approfondirai pour l'Académie.*

2.2 COMMUNICATIONS (10 min)

« Chimiques environnementaux et maladies métaboliques »

Jérémie BOTTON, *Docteur en sciences, Docteur en Pharmacie, Épidémiologiste, Agence nationale de sécurité du médicament, ANSM, Paris, présenté par la 6^{ème} section*

L'incidence du diabète de type 2 a fortement augmenté au cours des dernières décennies, à la fois dans les pays industrialisés et dans les pays en voie de développement, avec des conséquences importantes en terme de Santé Publique. Une mauvaise alimentation et le manque d'activité physique sont des facteurs de risque bien établis, en plus de l'existence d'une composante génétique. Mais l'ensemble de ces facteurs ne suffisent pas à expliquer l'ampleur et la rapidité de l'augmentation constatée ; l'exposition à des contaminants environnementaux pourrait y contribuer en partie. Je montrerai dans mon intervention que cette question de recherche a été initialement soulevée par des études écologiques montrant des évolutions parallèles de la synthèse de molécules chimiques et de l'augmentation des cas de diabète, par des études en conditions expérimentales chez l'animal ou dans des situations de forte exposition chez l'Homme. Ensuite, je présenterai l'état de la littérature en population générale sur le lien entre exposition à des molécules chimiques perturbant le métabolisme endocrinien et le risque de diabète de type 2. Enfin, j'exposerai comment nous avons avancé sur cette question de recherche en étudiant cette relation au sein de la cohorte française D.E.S.I.R., cohorte spécifiquement dédiée à l'étude des déterminants du diabète.

QUESTIONS – RÉPONSES – COMMENTAIRES

Jean-Claude CHAUMEIL (Q) : 1 – Dans votre étude avez-vous pu mesurer l'incidence du diabète en fonction du lieu de vie des populations ?

2 – Des travaux ont montré une incidence importante du diabète de type 2 chez les travailleurs exposés à la chlordécone dans la population antillaise. Quelle est votre opinion ?

(R) : 1 – ici la cohorte D.E.S.I.R. représente la population générale avec consultation dans des centres de santé. Les prélèvements sanguins ont permis de mesurer l'exposition aux polluants mais on ne sait pas comment ces populations sont exposées.

2 - la chlordécone est un pesticide organochloré, donc elle entre typiquement dans cette famille de polluants organiques persistants. Il faudrait vérifier l'étude pour voir s'il s'agit d'une étude longitudinale, avoir un suivi dans le temps et la manière dont on a tenu compte des lipides, de l'adiposité ... Ce sont des facteurs très importants à prendre en compte. Les populations de travailleurs sont de toute façon plus exposées que la population générale.

Patrick COUVREUR (Q) : la conclusion de l'étude est assez inattendue. À deux exceptions près, plus on est exposé aux pesticides, moins on a de risque de diabète et plus on perd du poids, plus on est exposé au diabète. N'y-a-t-il pas des facteurs qui ont été oubliés ou sous-évalués ?

(R) : les résultats ne montrent pas que ceux qui font du sport ou perdent du poids ont plus de risque de développer un diabète. Les résultats montrent que chez les sujets qui perdent du poids, les plus exposés sont ceux qui ont un risque plus important. Il est vrai qu'avec cette interaction avec la perte de poids, l'interprétation des résultats est plus difficile. Il y a sûrement des comportements particuliers qu'on ne maîtrise pas complètement, les facteurs alimentaires en particulier.

Alain ASTIER (Q) : notion de bénéfice/risque du DDT. Le DDT a sauvé des milliers de vies du fait de la lutte contre le paludisme par exemple. C'est un bénéfice clair versus le risque augmenté de 15% du diabète de type 2. Qu'en pensez-vous ?

(R) : bien sûr le DDT a eu des effets positifs mais cela n'empêche pas d'étudier les liens négatifs et de développer des produits pouvant être utilisés à sa place car moins persistants, moins rémanents et moins toxiques.

Claude MONNERET (Q) : comment distinguez-vous les polluants organiques persistants et les perturbateurs endocriniens qui eux aussi se sont montrés responsables de diabète de type 2 ?

(R) : les polluants organiques persistants retrouvés dans l'étude sont décrits comme des perturbateurs endocriniens. C'est en fait une sous-classe de perturbateurs endocriniens dans laquelle on retrouve le bisphénol A, les phtalates et certains autres phénols. Dans la cohorte D.E.S.I.R. on a mesuré le bisphénol A et le bisphénol S. Les résultats sont en cours de publication. Ils montrent un effet sur l'augmentation du risque de diabète.

Yvan TOUITOU (Q) : un risque relatif de 1.15-1.20 c'est 15 à 20 % de risque en plus. Qu'en est-il des facteurs de confusion qui pourraient ne pas être pris en compte ?

(R) : oui complètement et on essaie d'en tenir compte le mieux possible. On mesure l'activité physique, l'alimentation, les antécédents de diabète ... On ne peut jamais exclure qu'il y a des déterminants du diabète qui ne sont pas connus. Néanmoins, on retrouve systématiquement ces composés polluants organiques persistants associés au risque de diabète et on les retrouve dans toutes les études. Les hypothèses initiales, les travaux expérimentaux permettent d'éliminer tout facteur de confusion chez l'animal. En un mot, le faisceau d'études scientifiques nous permet de dire que des liens existent.

Bernard FESTY (Q) : il faut se méfier des faibles accroissements de risque lorsque le nombre de sujets exposés est important car le poids sanitaire peut être important. C'est le cas de la pollution atmosphérique qui d'ailleurs pourrait faciliter le développement du diabète de type 2. Est-ce que ces éléments peuvent être mesurés dans votre cohorte ?

(R) : non car on manque de données géolocalisées pour étudier les liens avec la pollution atmosphérique.

Jean-Loup PARIER (C) : il aurait été intéressant d'analyser les interactions au niveau moléculaire pour conforter le concept. Par ailleurs, sur le plan méthodologique, il aurait aussi été intéressant d'avoir des groupes parallèles, randomisés.

(R) : ce travail s'inscrit dans la commande d'un projet financé par l'ANSES avec participation de toxicologues. Il s'agit d'un premier travail épidémiologique. Pour les composés les plus exposés, on recherche aujourd'hui des mécanismes au niveau hépatique pour expliquer les associations et les interactions (recherches avec l'ARN messenger).

Par ailleurs, des études randomisées ici sont impossibles à réaliser car il n'est pas éthique d'exposer des sujets à ce type de polluants. On ne peut donc effectuer que des études observationnelles.

Le Président Jean-Loup Parier lève la séance à 17h00

* *

*

Jean-Loup PARIER
Président

Agnès ARTIGES
Secrétaire Perpétuel