

# 2012 – 2016 : 5 années d'appels à projets de recherche

Jun 2017

## Editorial

### **Bilan de cinq 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.

Alors que l'Agence a lancé début 2017 son sixième appel à projets auprès des équipes de recherche académiques afin de soutenir de nouvelles recherches, un nombre croissant de projets financés ont livré leurs résultats.

Ce document propose un bilan des cinq premières années de financement de la recherche à travers cinq appels à projets compétitifs qui ont abouti au financement de 75 projets. Les résultats de ces projets ont déjà fait l'objet de plus de 200 communications dans des congrès et colloques scientifiques et d'une centaine de publications dans des revues à comité de lecture.

Les résultats synthétiques des 12 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.

Les résultats de ces études 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 cinq 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.

Cet investissement sans précédent de l'ANSM pour la recherche sur la sécurité des produits de santé, la robustesse et le caractère novateur de ses études, confortent non seulement la crédibilité de son action, mais également l'influence française au niveau européen et mondial, au service de la sécurité des patients.

*Dominique Martin*  
*Directeur général de l'ANSM*

## Table des matières

Contexte et objectifs des appels à projets de recherche .....	4
Mise en œuvre des appels à projets et procédure de sélection.....	5
Déroulement chronologique de l'appel à projets .....	5
Publication de l'appel à projets .....	5
Procédure de sélection .....	6
<b>Éligibilité</b> .....	6
<b>Expertise et sélection des dossiers</b> .....	6
<b>Décision du Directeur général et communication des résultats</b> .....	6
Conventionnement avec les établissements .....	6
Suivi des projets de recherche .....	7
Suivi scientifique .....	7
Suivi financier.....	8
Évaluation finale des projets .....	9
Synthèse des exercices depuis 2012.....	10
Budget.....	10
Thématiques de recherche .....	10
Description des équipes financées .....	11
Valorisation des résultats.....	12
<b>Résultats des premiers projets terminés</b> .....	14
<b>Évaluation probabiliste de l'exposition de la population française aux produits cosmétiques</b> 15	
<b>Évaluation et gestion des risques liés aux dispositifs médicaux en polychlorure de vinyle plastifié</b> .....	18
<b>Rôle inflammatoire des produits plaquettaires en transfusion</b> .....	21
<b>Projet visualisation intégrée de l'information sur l'innovation pharmaceutique</b> .....	24
<b>Création d'un outil de caractérisation des pharmacodépendances médicamenteuses</b> .....	26
<b>Développement d'outils robustes d'évaluation pour les milieux aquatiques du danger des substances pharmaceutiques</b> .....	28
<b>Évaluation de la tolérance des antirétroviraux durant la grossesse et en période postnatale : pharmacovigilance au sein de la cohorte épidémiologique ANRS-EPF</b> .....	30

<b>Consommation de benzodiazépines et apparentés et risque de mortalité dans la cohorte E3N avant et après 65 ans</b> .....	32
<b>Impact des antalgiques sur le testicule humain fœtal et adulte</b> .....	34
<b>La résonance magnétique nucléaire (RMN) pour le contrôle qualité des médicaments</b> .....	36
<b>Comparaison du risque iatrogène des associations fixes d'antihypertenseurs par rapport aux combinaisons des mêmes principes actifs</b> .....	39
<b>Impact potentiel de l'exposition aux antirétroviraux sur le risque des fractures chez les patients infectés par le VIH</b> .....	41
Projets financés depuis 2012 .....	43
Liste des projets financés .....	43
<b>Articles publiés dans des revues à comité de lecture</b> .....	51
Appel à projets de recherche 2012 .....	51
Appel à projets de recherche 2013 .....	59
Appel à projets de recherche 2014 .....	61

## 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 recherche<sup>1</sup>.

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 de 2012 à 2016.

---

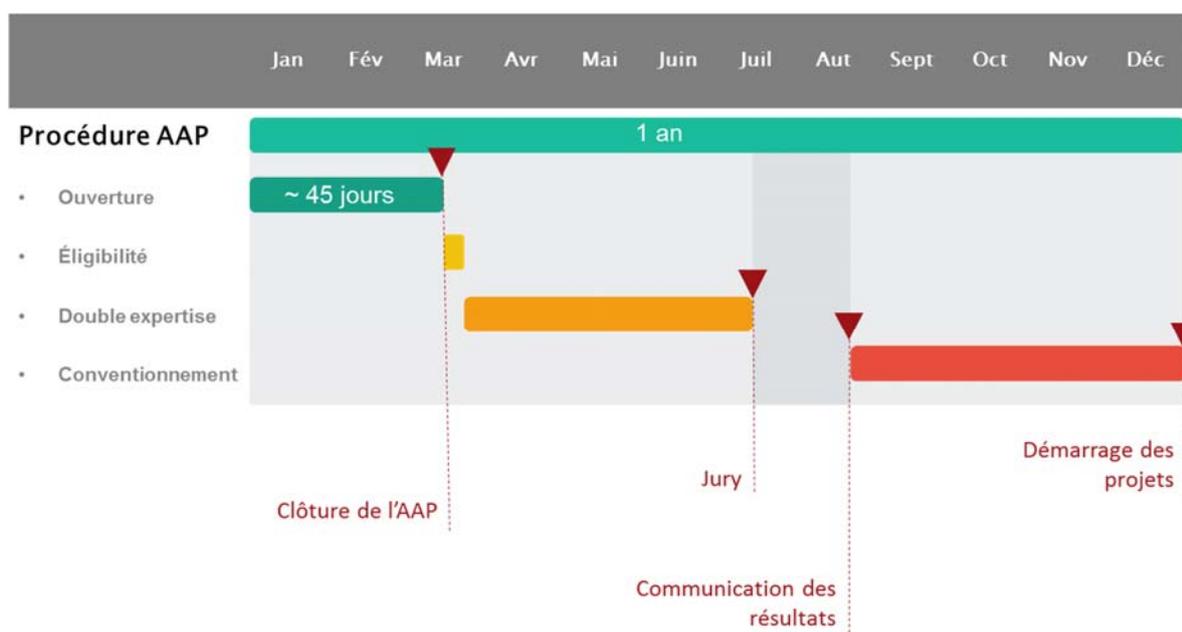
<sup>1</sup> Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé

## 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), découpé 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/](http://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.

### 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 <sup>er</sup> rapport	6 mois	6 mois	6 mois
2 <sup>ème</sup> 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 51).

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.<sup>a</sup>

	projet de 12 mois	...24 mois	...36 mois
1 <sup>er</sup> versement à la notification	90%	6 mois	50%
2 <sup>ème</sup> versement à 12 mois		12 mois	20%
3 <sup>ème</sup> versement à 24 mois			20%
versement final après validation du rapport final	10%	10%	10%

<sup>a</sup> 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 5 exercices au total fin 2016.

Depuis 2012, l'ANSM a reçu 443 dossiers parmi lesquels 377 (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. En 2016, l'appel à projets a ciblé uniquement des projets permettant d'apporter de nouvelles connaissances sur le bon usage et le mésusage des médicaments et des dispositifs médicaux. Ce champ restreint par rapport aux éditions précédentes explique le nombre de dossiers reçus inférieur à celui observé de 2012 à 2015.

### Budget

377 projets éligibles ont été soumis à des experts externes (339 experts ont été sollicités et ont rendu au total 771 expertises, l'objectif de 2 expertises par projet étant atteint) et ont permis le financement de 75 projets pour un montant global de 21,5 millions d'euros. 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 1,1 million d'euros en 2016, soit une baisse d'un facteur 9 environ. Compte-tenu du contexte budgétaire contraint 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 en 2016, ce qui a permis de garder un taux de sélection de 21 % [13 %-26 %] en moyenne sur la période 2012-2016, ce qui est comparable aux autres appels à projets de recherche.

Tableau 3. Détail budgétaire des projets financés par l'ANSM sur la période 2012-2016.

	Nombre de projets			Montant total des subventions allouées	Subvention moyenne par projet
	reçus	éligibles	financés		
<b>2012</b>	116	110	21	9 574 653,00 €	455 935,86 €
<b>2013</b>	103	79	17	5 540 686,46 €	325 922,73 €
<b>2014</b>	84	74	17	3 398 894,60 €	199 934,98 €
<b>2015</b>	88	76	10	1 852 747,67 €	185 274,77 €
<b>2016</b>	52	38	10	1 106 311,80 €	110 631,18 €
<b>Total</b>	<b>443</b>	<b>377</b>	<b>75</b>	<b>21 473 293,53 €</b>	<b>255 539,90 €</b>

### Thématiques de recherche

Les 75 projets financés ont tous pour objectif d'apporter de nouvelles connaissances sur la sécurité d'emploi des produits de santé (les cosmétiques étaient également concernés en 2012). La Figure 1 illustre, sous forme de nuage de mots, la grande variété des thématiques traitées par ces projets, et illustre in fine la diversité des missions de l'ANSM. D'un point de vue des produits concernés par les projets, les termes « médicaments » et « dispositifs médicaux » sont naturellement le plus souvent retrouvés. En ce qui



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 70% des établissements signataires des conventions de financement.

*Tableau 4. Typologie des équipes financées par l'ANSM sur la période 2012-2016*

Coordonneurs		
âge médian	2012-2016 : 41 ans [28-61] 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]	
sexe	homme : $n = 32$ (43 %)	femme : $n = 43$ (57 %)
Établissements signataires de la convention de financement		
type d'établissement	établissement de santé : $n = 42$ (56 %) INSERM : $n = 15$ (20 %) université : $n = 12$ (16 %) autre (CNRS, CEA...): $n = 6$ (8 %)	
origine géographique	Ile de France	$n = 32$ (43 %)
	Auvergne Rhône Alpes	$n = 11$ (15 %)
	Languedoc Roussillon Midi-Pyrénées	$n = 9$ (12 %)
	Bretagne	$n = 7$ (9 %)
	Pays de la Loire	$n = 5$ (7 %)
	Provence Alpes Côte d'Azur	$n = 5$ (7 %)
	Aquitaine Limousin Poitou Charentes	$n = 4$ (5 %)
	Nord Pas de Calais Picardie	$n = 1$ (1 %)
	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 200 communications dans des congrès ou colloques nationaux et internationaux, ainsi que 100 publications dans des revues à comité de lecture (91 dans des revues internationales, 9 dans des revues françaises). Les projets financés par l'ANSM ont par ailleurs permis le développement de 18 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 51, ont été publiées dans des revues à comité de lecture ayant un facteur d'impact moyen égal à 4. De nombreux articles ont été publiés dans des revues de haut niveau scientifique, par exemple *Analytical Chemistry* (IF = 5,83), *European Respiratory Journal* (IF = 7,13), *Nature Reviews Endocrinology* (IF = 12,96) et *Circulation* (IF = 14,95). 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.

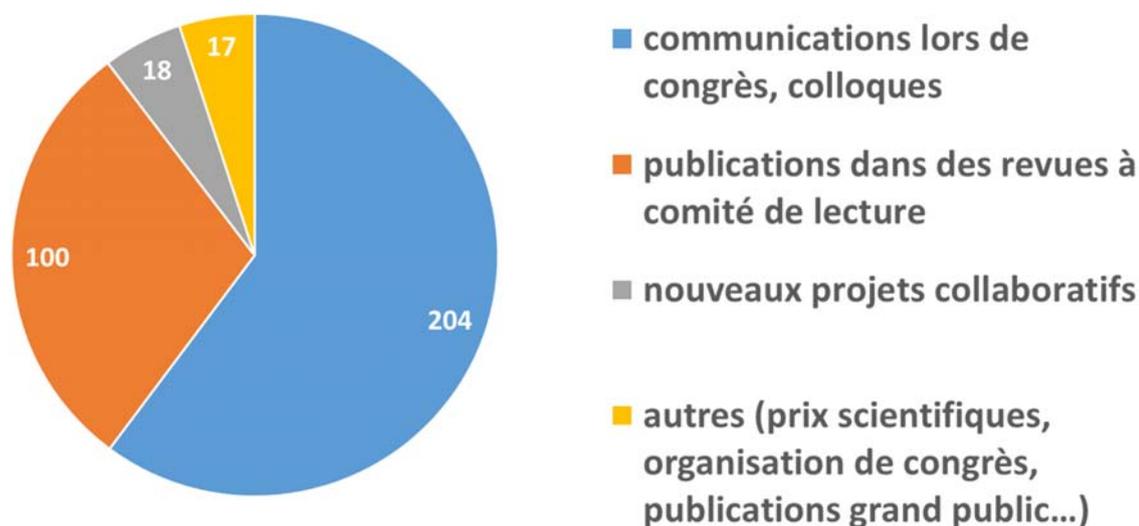


Figure 2. Actions de valorisation des projets financés depuis 2012 (source : rapports scientifiques transmis par les coordonnateurs selon les termes des conventions de financement + veille bibliographique).

---

## Résultats des premiers projets terminés

---

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.....	26
Développement d'outils robustes d'évaluation pour les milieux aquatiques du danger des substances pharmaceutiques .....	28
Évaluation de la tolérance des antirétroviraux durant la grossesse et en période postnatale : pharmacovigilance au sein de la cohorte épidémiologique ANRS-EPF.....	30
Consommation de benzodiazépines et apparentés et risque de mortalité dans la cohorte E3N avant et après 65 ans.....	32
Impact des antalgiques sur le testicule humain fœtal et adulte.....	34
La résonance magnétique nucléaire (RMN) pour le contrôle qualité des médicaments .....	36
Comparaison du risque iatrogène des associations fixes d'antihypertenseurs par rapport aux combinaisons des mêmes principes actifs .....	39
Impact potentiel de l'exposition aux antirétroviraux sur le risque des fractures chez les patients infectés par le VIH .....	41

# 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. 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.
2. 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.
3. 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.
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. 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, 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.
7. 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).
8. 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.
9. 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.

# Évaluation et gestion des risques liés aux dispositifs médicaux en polychlorure de vinyle plastifié

Valérie SAUTOU – CHU de Clermont-Ferrand (Appel à projets 2012)

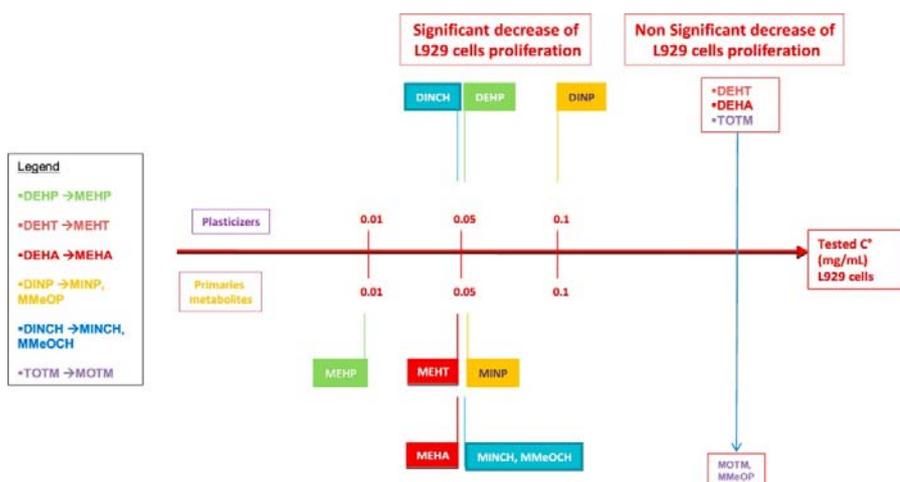
## Contexte et objectif

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



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

concentrations en plastifiants en TOTM et DEHT retrouvées dans les migrants 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 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. 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>.
2. 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](https://doi.org/10.1016/j.talanta.2016.10.029).
3. L. Bernard, D. Bourdeaux, B. Pereira, N. Azaroual, C. Barthélémy, C. Breyse, 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.
4. 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*, (2016); DOI 10.1007/s00216-016-0053-4.
  5. 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.
  6. M. Lecoœur, 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.
  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. 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.
  9. 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.
  10. 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.
  11. 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.
  12. 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.
  13. 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.

## 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 œdèmes pulmonaires lésionnels aigus post-transfusionnels ou Transfusion Related Acute Lung Injury – TRALI. Les EIR peuvent avoir des causes immunologiques ou non-immunologiques, c'est-à-dire indépendantes de la relation antigène-anticorps. Ainsi, l'accumulation de cytokines et chimiokines dans le 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 d'investigation de la pathogenèse du syndrome de détresse respiratoire aiguë post-transfusionnel (TRALI) dans un modèle murin.

Enfin, deux autres projets, issus des travaux financés par l'ANSM sont actuellement évalués 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. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
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. 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.
  13. 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.
  14. 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.
  15. 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.
  16. 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.
  17. 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.
  18. 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.
  19. 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.
  20. 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.
  21. 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/ijms15122342.

## Projet visualisation intégrée de l'information sur l'innovation pharmaceutique

Jean-Baptiste LAMY – Université Paris 13 (Appel à projets 2012)

### 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. 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).
2. J. B. Lamy, Ontology-Oriented Programming for Biomedical Informatics. *Stud Health Technol Inform* **221**, 64-68 (2016).
3. 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).
4. J. B. Lamy, A. Venot, C. Duclos, PyMedTermio: an open-source generic API for advanced terminology services. *Stud Health Technol Inform* **210**, 924-928 (2015).

## 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.

# 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



Plateformes d'études sur mésocosme de l'INERIS

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 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. 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.
2. 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.

# 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. 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.
2. 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.
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, 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.
5. 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.

# 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 foetal et adulte

Bernard JEGOU – INSERM (AAP 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 stéroïdogénèse. 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 foetale 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 foetale 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 foetal 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 fœtal 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. 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.
2. 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.
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. 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.
5. O. Albert, C. Desdoits-Lethimonier, L. Lesné, A. Legrand, F. Guillé, K. Bensalah, N. Dejucq-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.

# La résonance magnétique nucléaire (RMN) pour le contrôle qualité des médicaments

Myriam MALET-MARTINO – Université Paul Sabatier Toulouse III (AAP 2012)

## 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.

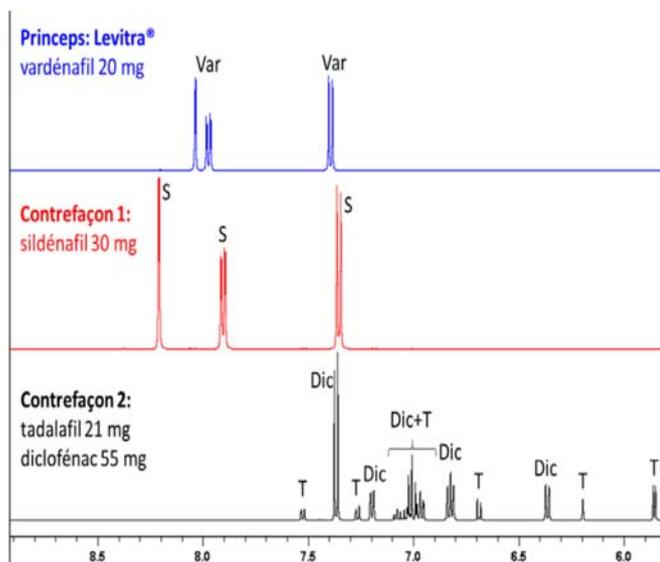
L'analyse chimique des médicaments et des compléments alimentaires joue un rôle clé pour assurer une efficacité et une sécurité élevées pour les patients/consommateurs. Pour cette raison, des méthodes d'analyse appropriées sont d'une importance primordiale. Dans la problématique du contrôle de la qualité 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. 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.
2. 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.
3. 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).
4. 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.
5. 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.
6. V. Gilard, S. Balayssac, A. Tinaugus, N. Martins, R. Martino, M. Malet-Martino, Detection, identification and quantification by <sup>1</sup>H 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.
7. G. Pagès, A. Gerdova, D. Williamson, V. Gilard, R. Martino, M. Malet-Martino, Evaluation of a benchtop cryogen-free low-field <sup>1</sup>H 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.
8. 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.

# Comparaison du risque iatrogène des associations fixes d'antihypertenseurs par rapport aux combinaisons des mêmes principes actifs

Emmanuel OGER – CHU de Rennes (AAP 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  $74 \pm 10$  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.

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

Dominique COSTAGLIOLA – INSERM (AAP 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 ( $\pm 3$  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/mm<sup>3</sup> [293-592], un nadir CD4 de 196/mm<sup>3</sup> [82-287], 31% étaient au stade sida, 65% avait une charge virale <50cp/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.

## Projets financés depuis 2012

### Liste des projets financés

Titre du projet	Coordonnateur	Établissement	Subvention
<b>2012</b>			
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 €
<b>2013</b>			
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 immuno-modulateurs prescrits chez l'enfant pour une cytopénie auto-immune	ALADJIDI Nathalie	CHU de Bordeaux	373 300,00 €
<b>2014</b>			
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 €
<b>2015</b>			
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 €
<b>2016</b>			
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 APHM	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 €

## Articles publiés dans des revues à comité de lecture

### Appel à projets de recherche 2012

1. 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>.
2. 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](https://doi.org/10.1016/j.talanta.2016.10.029).
3. 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](https://doi.org/10.1016/j.jpba.2016.12.011).
4. 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](https://doi.org/10.1016/j.talanta.2016.10.033).
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. Dejuçq-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](https://doi.org/10.1038/srep44184).
6. 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](https://doi.org/10.1586/17474086.2016.1152177).
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](https://doi.org/10.1080/19338244.2015.1024390).
8. 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](https://doi.org/10.1021/acs.analchem.5b04781).
9. M. L. Menard, S. Thümmel, 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.

10. 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).
11. 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).
12. J. B. Lamy, Ontology-Oriented Programming for Biomedical Informatics. *Stud Health Technol Inform* **221**, 64-68 (2016).
13. A. Lajoinie, E. Henin, K. A. Nguyen, S. Malik, Y. Mimouni, J. M. Saponi, 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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*, (2016); DOI 10.1007/s00216-016-0053-4.
19. 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.
20. 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.

21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.

31. 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.
32. 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).
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. J. B. Lamy, A. Venot, C. Duclos, PyMedTermio: an open-source generic API for advanced terminology services. *Stud Health Technol Inform* **210**, 924-928 (2015).
41. 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.
42. 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.

43. B. Jégou, Paracetamol-induced endocrine disruption in human fetal testes. *Nat Rev Endocrinol* **11**, 453-454 (2015); DOI 10.1038/nrendo.2015.106.
44. 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.
45. V. Gilard, S. Balayssac, A. Tinaugus, N. Martins, R. Martino, M. Malet-Martino, Detection, identification and quantification by <sup>1</sup>H 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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).
52. 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.
53. 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.

54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. G. Pagès, A. Gerdova, D. Williamson, V. Gilard, R. Martino, M. Malet-Martino, Evaluation of a benchtop cryogen-free low-field <sup>1</sup>H 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.
61. 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.
62. M. L. Menard, S. Thümmeler, P. Auby, F. Askenazy, Preliminary and ongoing French multicenter prospective naturalistic study of adverse events of antipsychotic treatment in naive children and adolescents. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* **8**, 18 (2014); DOI 10.1186/1753-2000-8-18.
63. 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.

64. M. Lecoœur, N. Simon, V. Sautou, B. Décaudin, 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. L. Bernard, B. Décaudin, M. Lecoœur, D. Richard, D. Bourdeaux, R. Cuff, 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.
72. 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.
73. 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.

74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. O. Albert, C. Desdoits-Lethimonier, L. Lesné, A. Legrand, F. Guillé, K. Bensalah, N. Dejucq-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.

### Appel à projets de recherche 2013

1. M. Belongrade, 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. P.-W. Patrick, V. Pierre, L'hésitation vaccinale : une revue critique. *Journal des Anti-Infectieux* **17**, 120-124 (2015).
10. 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.
11. 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.

12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. S. Fainzang, Managing medicinal risks in self-medication. *Drug Saf* **37**, 333-342 (2014); DOI 10.1007/s40264-014-0153-z.
18. 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.

#### Appel à projets de recherche 2014

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.