

PRÉSENTATIONS D'OUVRAGES

Séance du 18 septembre 2018

Le mal du dehors. L'influence de l'environnement sur la santé par Rémy Slama. Éditions Quae, 2017.

Ce livre est une encyclopédie de l'histoire de la pollution et de ses conséquences.

Rémy Slama est un épidémiologiste, spécialité centrale dans l'analyse des dégats environnementaux. Il est président du Conseil Scientifique du Programme national de recherche sur les perturbateurs endocriniens et travaille à Grenoble où il est responsable de l'équipe d'épidémiologie environnementale de l'Inserm et de l'université Grenoble- Alpes U 823.

Ce remarquable ouvrage nous présente une vision mondiale, et chronologique, des risques environnementaux, certains visibles comme le « smog » de Londres en 1952 (smoke + fog : brouillard faits de particules denses, et de Dioxyde Soufre) ou les catastrophes de Bhopal en Inde ou de Seveso en Italie.

Amplifié avec la révolution industrielle de la fin du 18 ème siècle, coïncidant avec l'entrée dans « l'anthropocène », période de l'histoire de la terre où les activités humaines impactent sur l'écosystème qui nous entoure.

La toxicité environnementale existe depuis l'antiquité comme la pollution liée au plomb qui existait déjà pendant l'empire romain où le décès de 30 empereurs semble rapporté à l'effet toxique du plomb utilisé dans la structure des plats, ou même dans le vin en raison de son pouvoir adoucisseur. Comme le signalait déjà Vitruve, il était présent en grande quantité dans l'alliage composant les canalisations. Le plomb reste un toxique redoutable, on lui attribue, actuellement, malgré l'abandon de sa présence dans l'essence, environ 400000 décès par maladie cardiovasculaire chaque année aux USA.

De nombreux toxiques sont maintenant identifiés comme le cadmium ou les phosphates. Leur nombre augmente tous les jours, en raison de la multiplication des produits chimiques mis sur le marché chaque année. La toxicité s'effectue par de multiples voies d'abord : respiration, percutanée, alimentation, bruits...

Les pathologies humaines qui en résultent sont multiples : troubles cognitifs, anomalies du développement, infertilité notamment masculine, obésité, et cancers... Lorsque la toxicité touche une femme enceinte, elle peut se transmettre à la descendance, par un effet direct ou surtout via des modifications épigénétiques.

C'est à Rachel Carson et a Theodora Colborn que nous devons la reconnaissance d'un des mécanisme fondamentaux de la toxicité environnementale : la perturbation hormonale.

Rachel Carson une biologiste marine, décrit pour la première fois l'effet des pesticides chez les travailleurs du coton exposés au DDT. En 1962, son best seller, « Silent Spring », révèle au monde que notre planète pourrait être réduite au silence, les oiseaux ayant succombé à la toxicité des pesticides. Dès 1991, une autre femme, la zoologiste Theodora Colborn, lance avec d'autres scientifiques l'appel de Wingspread qui codifie l'expression « perturbateur endocrinien » dont elle formalise le concept en 1996 dans son livre au titre volontairement alarmiste : « Our stolen future »...

Pesticides, insecticides, bisphenol A, phtalates, dioxines, retardateurs de flamme, plastifiants, solvants, mais aussi tabac... La liste des perturbateurs endocriniens (PE), dont on compte déjà plusieurs milliers, est loin d'être close... En 2002, l'OMS en a donné une définition officielle : « *un perturbateur endocrinien potentiel est une substance ou un mélange exogène, possédant des propriétés susceptibles d'induire une perturbation endocrinienne dans un organisme intact, chez ses descendants ou au sein de (sous)- populations* ». Pour autant, nous ne disposons pas à ce jour de système de reconnaissance à même d'identifier l'ensemble des mécanismes complexes qu'ils utilisent. Nous savons seulement que ce ne sont pas des hormones, mais des produits, pour l'essentiel, de synthèse — parfois naturels aussi — capables d'interagir avec les voies moléculaires de signalisation des hormones : récepteurs hormonaux, enzymes... Nous savons aussi que non seulement nous y sommes tous exposés, durant toute notre vie, par toutes sortes de voies, aériennes, cutanées, orales... mais que leurs effets sont cumulatifs et susceptibles de se révéler après des années, voire sur les générations suivantes !

Ainsi l'exposome est un nouveau concept utilisé pour qualifier la totalité de l'exposition d'un individu soumis de manière itérative à des toxiques dont les mécanismes d'action sont partiellement élucidés afin de démontrer une relation de causalité avec des effets pathologiques multiples mais souvent inédits. Contredisant les lois de la toxicologie, certains PE s'avèrent avoir des effets nocifs à très faibles doses. Par ailleurs, vu leur multiplicité et la difficulté à les différencier, ils produisent ce qu'on appelle des effets-cocktails, mais la réglementation ne prend actuellement en compte les substances toxiques qu'une par une. On sait aussi, grâce au concept de DOHAD (*Developmental Origin of Health and Diseases*), qu'un effet délétère de l'environnement peut se révéler plusieurs années, voire des générations après l'exposition. Enfin et surtout, nous ne sommes pas tous égaux par rapport aux PE.

Les PE sont responsables, potentiellement ou certainement, de l'explosion des maladies chroniques (cancers, obésité, diabète de type 2, démences...). La fertilité est notamment impactée : la quantité de sperme diminue de leur fait, dans certaines régions notamment, et on peut imputer aux produits chimiques de l'environnement, les pesticides notamment, retrouvés dans leurs urines, l'infertilité des femmes can-

didates à une AMP (Assistance Médicale à la procréation) ainsi que les pubertés précoces chez les jeunes filles ... Il aura fallu le drame des enfants du Distilbène, cette hormone de synthèse administrée dans les années 50-70, chez les femmes enceintes, afin d'éviter les fausses couches, pour mettre en évidence l'impact retardé du toxique sur les générations suivantes (effet transgénérationnel).

De la conception à deux ans, l'enfant est particulièrement vulnérable à l'environnement qui l'entoure et parfois, l'agresse. C'est une période cruciale qui influence sa santé d'adulte mais aussi celle des générations suivantes. L'exposition fœtale ou en début de vie à des toxiques de l'environnement, métaux lourds ou produits chimiques, perturbe le système endocrinien au risque de détraquer le métabolisme, le système immunitaire et neurologique et la fonction reproductive. Toute altération du développement du cerveau du fœtus, surtout au début de la grossesse, peut diminuer le QI de l'enfant, favoriser l'autisme et les troubles de l'attention. La production ou l'effet des hormones thyroïdiennes chez la mère sont particulièrement sensibles aux PE ; or, le fœtus, son cerveau en particulier, est obligé pour se développer d'utiliser ces hormones maternelles, puisque sa thyroïde n'est pas fonctionnelle avant 3 mois de grossesse. Voilà pourquoi les mères avec un déficit en hormones thyroïdiennes, donnaient jadis naissance à des « crétins »... Aujourd'hui, les femmes sont supplémentées en iode, mais il faut informer les futures mères de l'importance de bien se nourrir pour ne pas faire encourir à leur enfant à l'âge adulte un risque d'obésité, de diabète et de maladies cardio-vasculaires. De plus il importe d'identifier tous les PE interférant avec la synthèse ou l'action des hormones thyroïdiennes.

Ce livre remarquable permet de comprendre les enjeux de la transition épidémiologique qui, dans les pays industrialisés a consacré le règne des maladies chroniques: Cancers, pathologie cardiovasculaires... communément appelés « Non communicable diseases ». Bien sûr il faut prendre en compte la nature multifactorielle de ces problèmes de santé, la délicate notion de causalité en médecine, et l'usage controversé du principe de précaution.

Rémy Slama donne un aperçu des principales méthodes de gestion du risque parmi lesquelles figurent en première ligne les études épidémiologiques, à condition de coupler leurs instruments traditionnels d'observation à la toxicologie et à l'écotoxicologie, ce qui coûte cher, mais augmente d'autant les chances de succès... sachant que les conséquences sanitaires liées aux toxiques de l'environnement coûtent plus de 200 milliards d'euros chaque année aux pays de l'Union européenne. Et pourquoi ne pas recourir aux *big data* et favoriser une démarche participative ? ... En effet, comme pour le réchauffement climatique, un effort collectif s'impose, ainsi qu'une véritable volonté politique, avec la création, par exemple, d'une organisation européenne.

Philippe BOUCHARD

Séance du mardi 9 octobre 2018

« Santé et intelligence artificielle » sous la direction de Bernard Nordlinger et Cédric Villani, CNRS Edition, Octobre 2018

L'ouvrage « Santé et Intelligence Artificielle » rédigé sous la direction de Bernard Nordlinger et Cédric Villani (CNRS éditions) résulte d'une collaboration étroite et fructueuse entre Cédric Villani, remarquable mathématicien, médaillé Fields, et d'un brillant chirurgien, Bernard Nordlinger, passionné par l'analyse des bases de données et qui bénéficie d'une grande expérience sur les essais thérapeutiques contrôlés.

Ce livre comporte des articles clairs et argumentés qui permettront d'informer le lecteur sur les différents aspects du développement de l'intelligence artificielle en Santé avec comme objectif d'apporter un éclairage d'actualité grâce à une synthèse très précise des données actuelles de ce domaine.

Cet ouvrage a bénéficié des travaux d'un groupe de travail sur l'intelligence artificielle en Santé, entre l'Académie de Médecine et l'Académie des Sciences, ainsi que de la participation des experts les plus compétents dans les différents domaines concernés (Mathématiciens, informaticiens, oncologues, généticiens, anatomo-pathologistes, chirurgiens, épidémiologistes, juristes, sociologues, gestionnaires hospitaliers, ...), il faut citer également le rapport « Donner un sens à l'intelligence artificielle : pour une stratégie nationale et européenne » remis au gouvernement par Cédric Villani en mars 2018.

L'ouvrage met bien en évidence les avancées essentielles dans de nombreuses disciplines médicales, grâce à l'intelligence artificielle : on soulignera :

- L'interprétation des images en radiologie, anatomo-pathologie, oncologie, dermatologie ;
- La modélisation de la croissance des tumeurs
- La génomique
- La recherche de nouveaux médicaments, les essais cliniques, la pharmacovigilance, la réponse aux traitements.

On peut ainsi espérer définir des algorithmes qui aideront aux choix diagnostiques et thérapeutiques dans une médecine de plus en plus personnalisée.

À titre d'exemple, on peut citer la prédiction du risque de fracture d'origine ostéoporotique grâce à un algorithme permettant de calculer de façon automatique la densité osseuse sur des scanners abdominaux, le dépistage automatique de médicaments augmentant le risque de chutes chez les personnes âgées avec 250 médicaments étudiés parmi les antihypertenseurs, les antidépresseurs, les neuroleptiques et les hypnotiques, sur une cohorte de 12 000 000 de personnes, l'analyse de la texture de l'IRM mammaire pour la prédiction de la réponse à la chimiothérapie néo adjuvante.

Cette évolution nécessite de prendre en compte un certain nombre de questions bien posées dans l'ouvrage et surtout de proposer des recommandations aux différents responsables :

- Former non seulement les médecins mais l'ensemble des professionnels de Santé à l'intelligence artificielle,
- Répondre aux défis techniques et technologiques posés par la taille des données et la cybersécurité,
- Acquérir du matériel informatique de haute performance,
- Recruter des experts compétents, ayant si possible une double compétence médicale et informatique,
- Soutenir des équipes de recherche interdisciplinaire sur cette thématique,
- Répondre aux questions éthiques et légales en particulier pour la protection des données des patients et définir la personnalité juridique,
- Répondre au défi sur la confiance pour convaincre les acteurs et les organisations de surmonter leurs réticences,
- Développer des collaborations européennes et internationales.

Comme Catherine Bréchnac et Daniel Couturier le soulignent dans l'avant-propos, il n'est pas question de remplacer le médecin par un algorithme ou un robot mais d'apporter au praticien des éléments d'évaluation et d'expertise pour améliorer les conditions de l'exercice médical dans une médecine plus personnalisée, précise, préventive et prédictive. Cette approche est justifiée par l'augmentation de volume des données médicales utilisables, la complexité et la variété des phénomènes en présence.

Il est bien clair que de toute façon le médecin reste maître à bord par ses qualités de compassion, de créativité, d'esprit critique et de conscience professionnelle qui restent l'apanage de l'intelligence humaine et que l'enjeu est de bien organiser les interactions vertueuses entre l'expertise humaine et les apports de l'intelligence artificielle dans l'exercice quotidien de la médecine.

En conclusion, on peut souligner que la France bénéficie d'une position internationale favorable grâce à un engagement fort de l'enseignement supérieur et de la Recherche dans ce domaine en particulier en Mathématiques et en Informatique. Il faudra poursuivre ces efforts en intégrant en particulier l'intelligence artificielle dans l'enseignement du cursus médical et en répondant aux différentes questions évoquées.

Ce livre est une étape importante sur Intelligence artificielle et Santé mais beaucoup de travaux se poursuivent en particulier ceux des groupes interdisciplinaires entre l'Académie des Sciences et de Médecine qu'il convient de développer.

Enfin on peut féliciter Cédric Villani et Bernard Nordlinger pour ce remarquable ouvrage dont la lecture est fortement conseillée et qui est destiné non seulement aux

spécialistes pour leur offrir une vue d'ensemble du sujet mais également au grand public désireux de s'informer.

Ce travail entre dans le cadre d'une réflexion nationale qui doit aider notre pays, grâce à la qualité de nos équipes de médecins, chercheurs, enseignants, industriels, à être un leader européen et international sur Intelligence artificielle et Santé.

Patrick NETTER

Séance du 16 octobre 2018

Le désastre des toxicomanies en France par Jean COSTENTIN. Édition Docis, 2018.

Le dernier ouvrage du Pr Jean Costentin, intitulé « *Le désastre des toxicomanies en France* » est le cinquième d'une longue série consacrée aux toxicomanies, dont le premier « *Halte au cannabis* », a été publié il y a 12 ans. Comme les précédents, ce livre est le témoin d'un engagement de tous les instants, depuis plus de 20 ans, motivé par son farouche combat contre toutes les toxicomanies. Rappelons à cet égard que Jean Costentin préside le Centre national de prévention d'études et de recherches sur les toxicomanies. Cet ouvrage qui comporte 365 pages, est un long cri de colère contre leurs méfaits, qu'elles soient licites, alcool et tabac ; ou illicites, cannabis en premier lieu. Il lutte également avec force, comme il le dit si bien, contre des idées qui prospèrent, entretenues par les médias, avec duplicité, à laisser se développer les toxicomanies et ses conséquences catastrophiques pour la santé publique. Il s'agit d'un livre, fort bien écrit, au style alerte, riche de très nombreuses informations, destiné aussi bien aux professionnels de santé, qu'au grand public, parents, enseignants, éducateurs, mais aussi aux adolescents, tant il se lit avec une facilité déconcertante. Dans son préambule, l'auteur cite ce qu'écrivait à propos des drogues illicites, il ya tout juste 30 ans le Pr Pierre Deniker :

« Du point de vue médical et sanitaire, il n'est pas question d'accepter le développement d'un mal nouveau, sous prétexte qu'il ressemble à celui que nous connaissons déjà. Les dégâts produits par l'alcoolisme et le tabagisme ne nous disposent pas, au contraire à subir passivement ceux des toxicomanies. Il ne s'agit pas de choisir entre la peste et le choléra qui sont déjà là. Il s'agit bien d'empêcher une troisième épidémie, sorte de lèpre... ».

Dans une première partie, il traite successivement des généralités sur les drogues, les toxicomanies et les addictions, avec des chapitres spécifiques sur le tabac, l'alcool, le cannabis, la cocaïne, les amphétamines, les opioïdes, sans oublier toutes les nouvelles drogues de synthèse dont le nombre ne cesse de croître, ni les médicaments détournés de leurs indications thérapeutiques. Il démonte également les circuits d'une activité particulièrement lucrative et les profits considérables engrangés par ce commerce. Au-delà des 130 000 vies perdues chaque année, il rappelle les chiffres abyssaux de leur coût annuel pour la Nation, estimé à 250 milliards d'euros. Il

s'oppose avec véhémence aux salles de shoot et fut l'un des premiers à dénoncer le détournement d'usage du Subutex®. Quant à ce que l'on appelle improprement le « cannabis thérapeutique » souhaité par certains, alors que nous disposons de molécules plus actives dans chacune de ses indications ; il fustige cette démarche dont l'objet hypocrite est en réalité la légalisation de l'usage récréatif, sur le mode de ce qui a été fait dans d'autres pays. Il accuse les graves insuffisances des plans gouvernementaux dans ce domaine, ainsi que les organismes officiels, pour les carences coupables dont ils ont fait preuve au cours des deux dernières décennies et qui portent comme il le dit, la mémoire, l'empreinte digitale du désastre de ces toxicomanies. Face à ce terrible constat, mais sans concession, Jean Costentin évoque les différentes pistes qui s'offrent à nous pour sortir du gouffre, comme il le dit très bien. Il prend pour modèle la Suède, qui confrontée à ce problème par le passé, a réussi à résoudre sa crise par l'éducation, la pédagogie et l'enseignement. Ces piliers, constituent donc pour lui les bases essentielles de la lutte contre ces toxicomanies. Le rapport 2017 de l'Observatoire européen des drogues et toxicomanies, qui du fait de l'absence d'information et de prévention dans les programmes éducatifs, décerne dans ces domaines un carton rouge à la France, semble donner raison au Pr Costentin.

Le lecteur trouvera en fin d'ouvrage, divers documents annexés, pour l'essentiel des échanges de correspondances et des commentaires très intéressants, qui l'enrichissent considérablement.

Ce livre doit trouver sa place dans toutes les bibliothèques familiales, tant il est à la portée de tous.

Jean-Pierre GOULLÉ

