

Polluants dans le lait maternel

Quel serait l'impact de ces médicaments à l'état de nanoparticules comme perturbateur endocrinien sur le développement néonatal?

Pr Raphaël Serreau, le 16 Septembre 2020

Centre Hospitalier Universitaire de Lausanne - Suisse

Absence de conflits/Liens d'intérêt

- Je déclare n'avoir aucun conflit ou lien d'intérêt avec l'industrie alimentaire, l'industrie pharmaceutique.
- Enseignant chercheur de la fonction publique, tous les financements perçus pour effectuer mes recherches sont exclusivement des appels d'offre AP-HP, PHRC Régionaux et Nationaux
- Financement de la ville d'Orléans – Orléans Métropole

Polluants et allaitement maternel : études cliniques

1 – Construction d'une équipe de recherche : PARADICT-O

2 – Les perturbateurs endocriniens : le cas des profènes

3 – Quelle est l'évolution de la recherche sur les PE

4 – Utilisation de la matrice lait maternel

5 – Quelles études sont à prévoir dans les eaux usées:



Expertise scientifique reconnue : grossesse et AM

PARTICIPATION À DES INSTANCES D'EXPERTISE (TYPE ANSES) OU DE NORMALISATION : ÉTUDE CONTALAIT DE 2012 À 2018

Possibilité de développement des recherches pharmacologiques sur le lait maternel

Interface cliniciens / chercheurs

Concerne, en France, les laits issus des lactariums

Matrice pour étudier l'impact de la pollution
Impact de très faibles doses

Postulat de départ:

Réseau national efficient de CIC / URC

Développement de la recherche dans un domaine confidentiel

Fenêtre de susceptibilité chez l'enfant de 0 à 6 mois

Territoire des lactariums

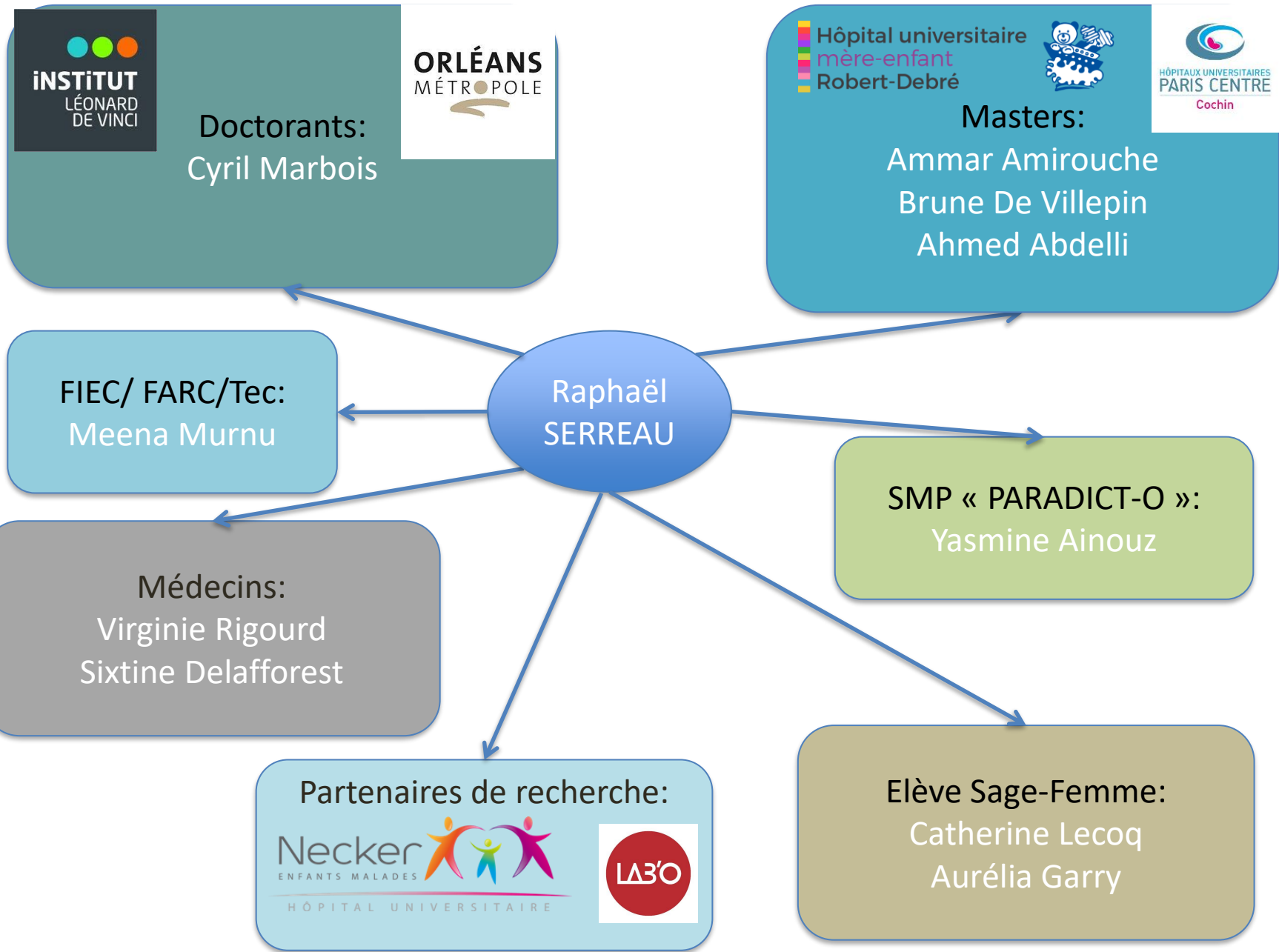
Connaissance des seuils de toxicité



Rédactions de rapport pour ANSES, DGS, DRASS (ARS), ANSM

lundi 14 septembre 2020

Activités d'encadrement depuis 2003



4 Articles princeps publiés avec A. Amirouche et V. Rigourd suite à cette collaboration

1. Rigourd V, Amirouche A, Tasseau A, Kintz P, **Serreau R.** Retrospective diagnosis of an adverse drug reaction in a breastfed neonate: liquid chromatography-tandem mass spectrometry quantification of dextropropoxyphene and norpropoxyphene in newborn and maternal hair. *J Anal Toxicol.* 2008;32:787-9.
2. Garry A, Rigourd V, Amirouche A, Fauroux V, Aubry S, **Serreau R.** Cannabis and breastfeeding. *J Toxicol* 2009;2009:596149
3. Rigourd V, de Villepin B, Amirouche A, Bruneau A, Seraissol P, Florent A, Urien S, Magny JF, **Serreau R.** Ibuprofen concentrations in human mature milk--first data about pharmacokinetics study in breast milk with AOR-10127 "Antalait" study. *Ther Drug Monit.* 2014;36:590-6.
4. Rigourd V, Meritet JF, Seraissol P, Amirouche A, Hachem T, **Serreau R.** Rapid and sensitive analysis of polymorphisms from breastmilk shows that ibuprofen is safe during certain stages of breastfeeding. *Acta Paediatr.* 2015;104:e420-1.

Institut Léonard de Vinci Paris : pôle universitaire ILV

COMITÉ D'ORIENTATION PÉDAGOGIQUE *équipe d'enseignants – chercheurs depuis 2008*

Dr Raphael SERREAU : Professeur de recherche clinique nommé le 3 mai 2016

Pr E. JACQZ-AIGRAIN : *encadrement 1998 à 2005*

Chef de service de pharmacologie pédiatrique et pharmacogénétique
Coordinateur du CIC1426 – Hôpital Robert Debré / Université Paris VII



Bénédicte HILL : Responsable des ressources humaines – Société Quanta Médical

Yolande COSTA : Chef de projet ARC, Centre d'investigations clinique de l'Hôpital Bichat

Philippe DUBOIS : Ex RH Quintiles / IQVIA

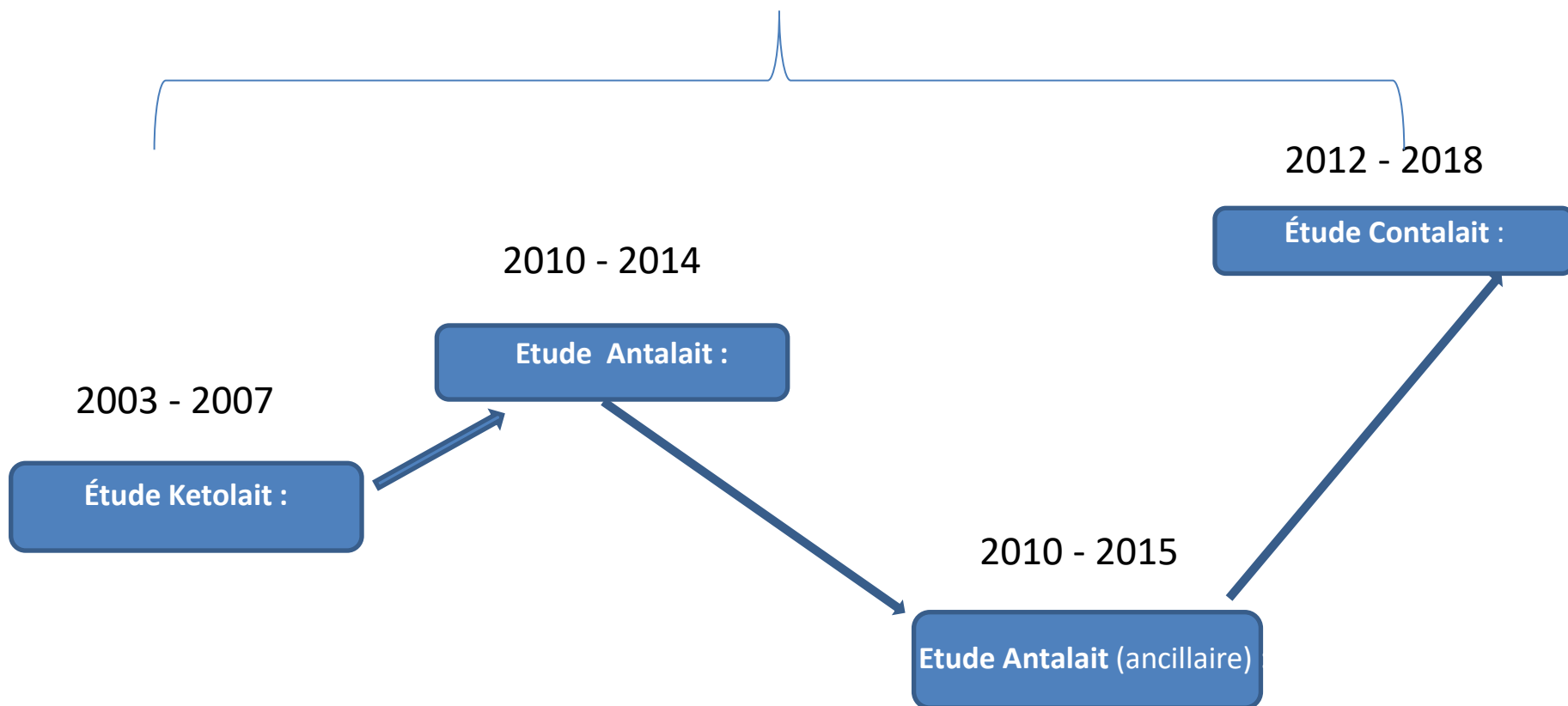
Emma LOGGAH : Pharmacienne MSL (Medical Science Liaison), Laboratoire Otsuka
Consultante affaires médicales

Pascal PALENNE : Director PRA

Katia CALMEJANE : Directrice pédagogique ILV – Responsables des cycles spécialisés santé
Médecin Formateur • Formateur scientifique auprès des laboratoires.

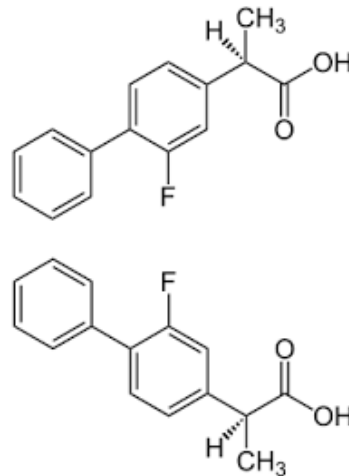
Évolution de la question de recherche

- OBJECTIF : PERMETTRE AUX FEMMES QUI ONT BESOIN D'UN TRAITEMENT DE TYPE PROFENE, D'ALLAITER SANS RISQUE DE 2003 À 2018



Les profènes (classe des AINS)

- Données sur médicaments de la classe des AINS au cours de la grossesse et allaitement,
 - synthèse de chacune des parties sur les données animales, données humaines



Les profènes et grossesse

foetotoxicité porte essentiellement sur le cœur et les reins:

- d'anomalies rénales avec oligurie et oligoamnios foetal
- risque d'insuffisance rénale et oligurie postnatales (Kaplan BS et al 1994 ; Cuzzolin I et al 2001)

Les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines (AINS) ont:

- supprimé la vasodilatation rénale au profit de la vasoconstriction provoquée par l'angiotensine II.

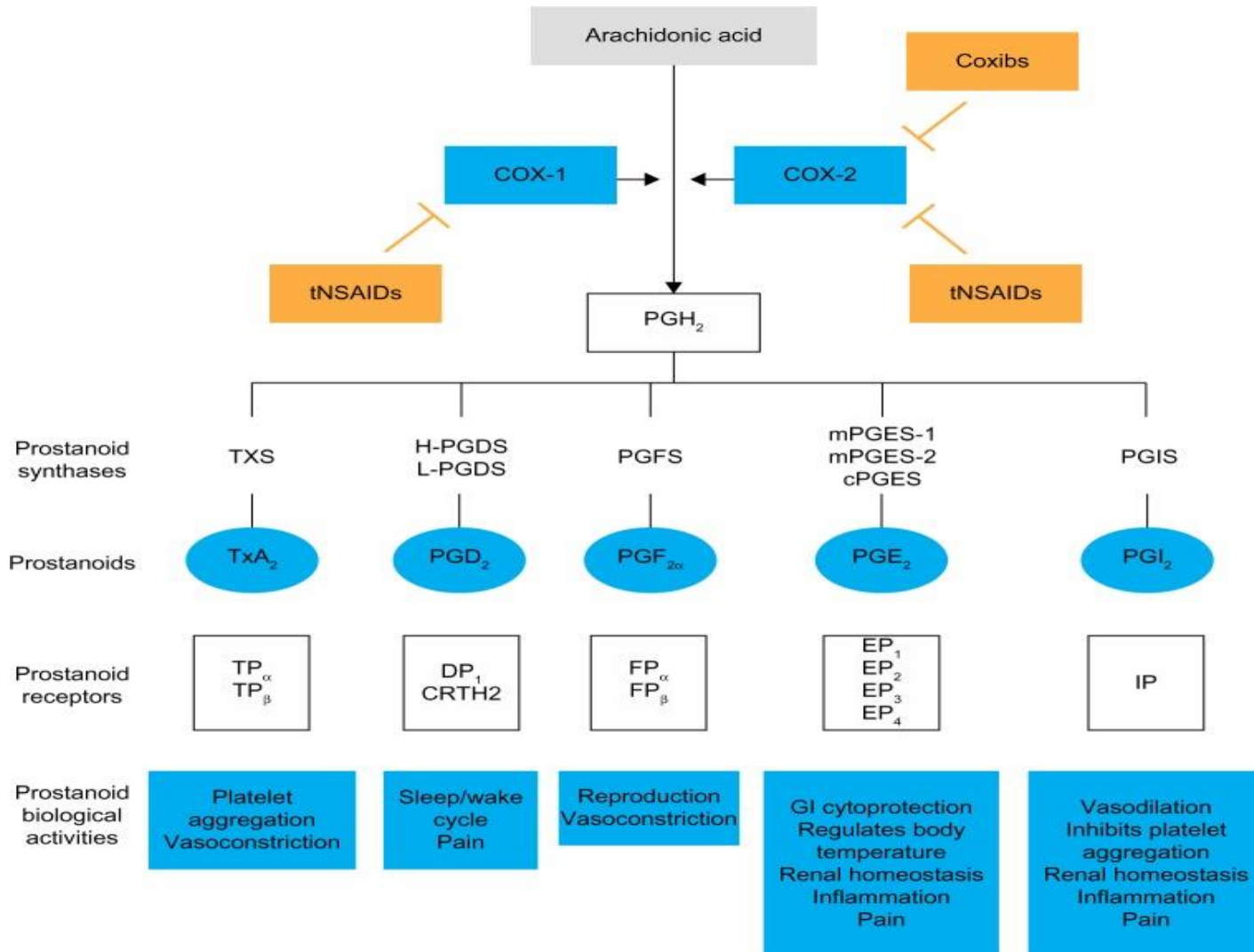
Proche du terme, l'exposition anténatale à des anti Cox-2 :

- une fermeture prématurée du canal artériel aussi importante qu'avec les AINS classiques.

Contre-indication des AINS au cours de la grossesse (Serreau R et al.

2012).

Mécanisme d'action des AINS au cours de la grossesse

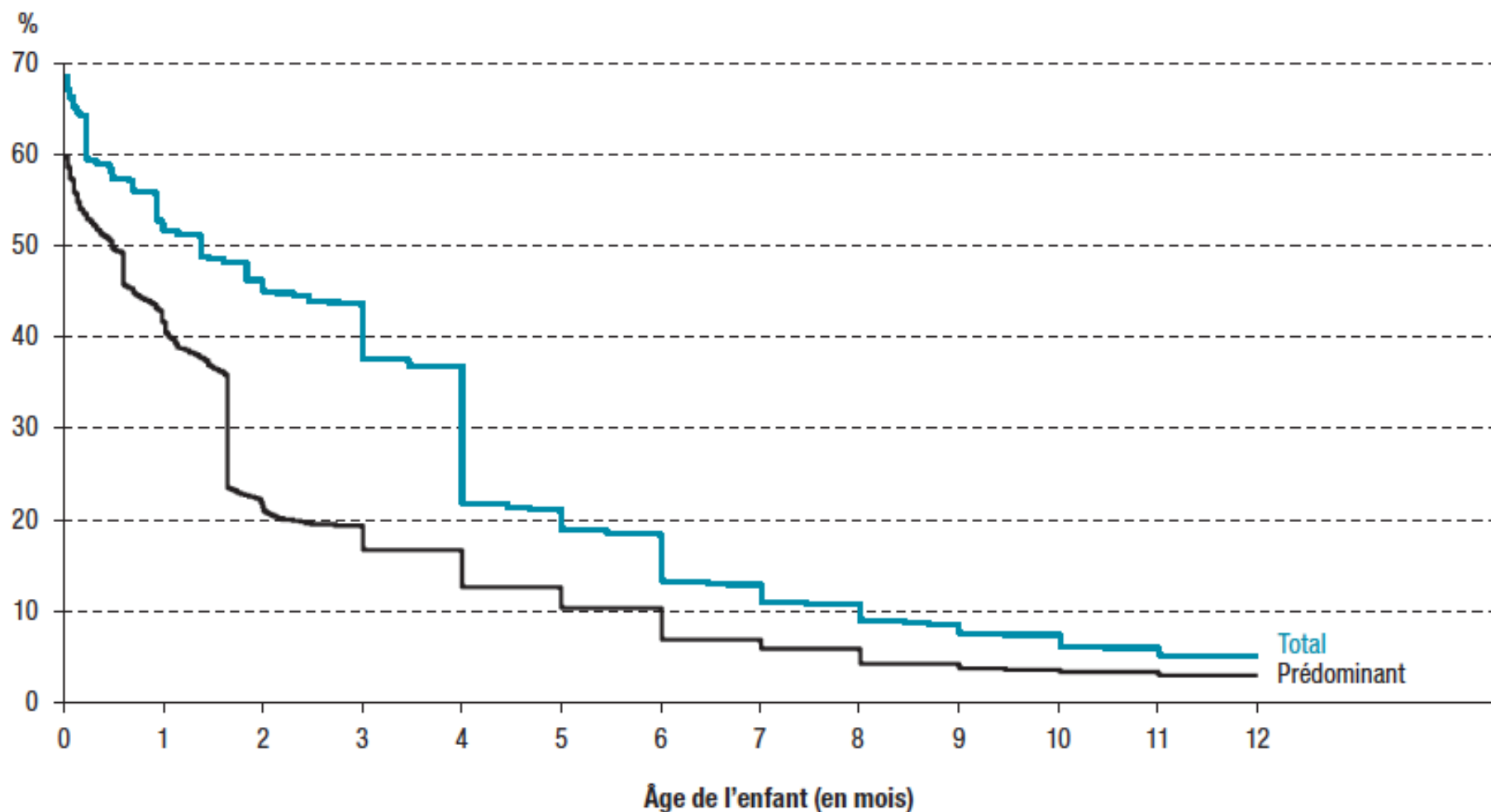


Les profènes et allaitement maternel: importance de la RID

- Ibuprofène 1^{er} médicament consommé avec le paracétamol
- 2^{ème} cause d'arrêts précoces ou tardifs de l'AM
- Données pharmacocinétique et pharmacodynamie sont accessibles : **relative infant dose (RID)** : quantité de médicament reçu par l'enfant (Hale T. 2016 ; Serreau R. 2010 ; Serreau R. 2011).
- $RID < 1\%$ compatible avec l'allaitement maternel
- Promouvoir l'AM en toute sécurité pour la mère et l'enfant (Hale TW 2008 ; Hale TW 2019).

Figure

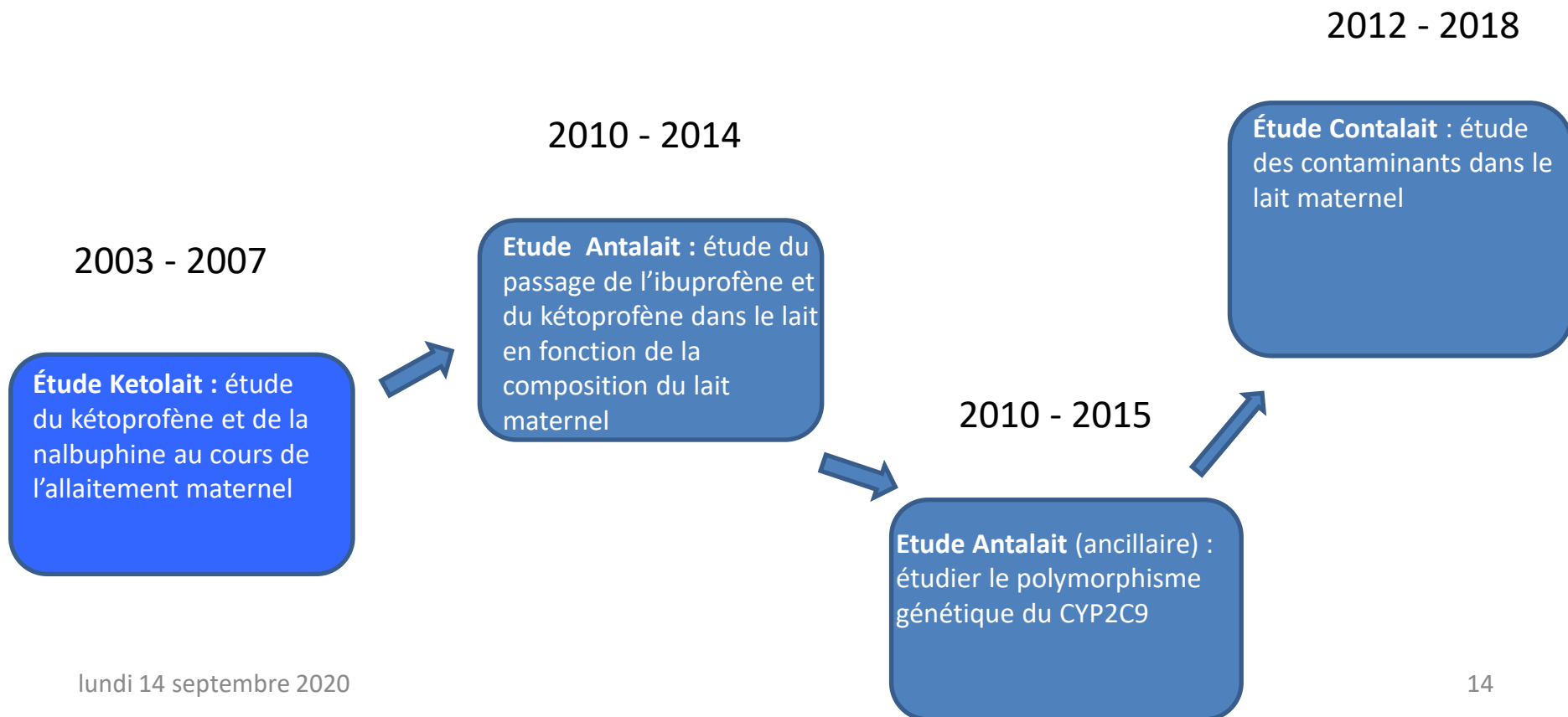
Prévalence de l'allaitement de la naissance à 12 mois, Étude Elfe 2011, France (n=17 562)



- Total : le nourrisson a reçu du lait maternel, quels que soient les aliments ou boissons associés
- Prédominant : le seul lait reçu par le nourrisson est du lait maternel.

Évolution de la question de recherche

- OBJECTIF : PERMETTRE AUX FEMMES QUI ONT BESOIN D'UN TRAITEMENT D'ALLAITER SANS RISQUE

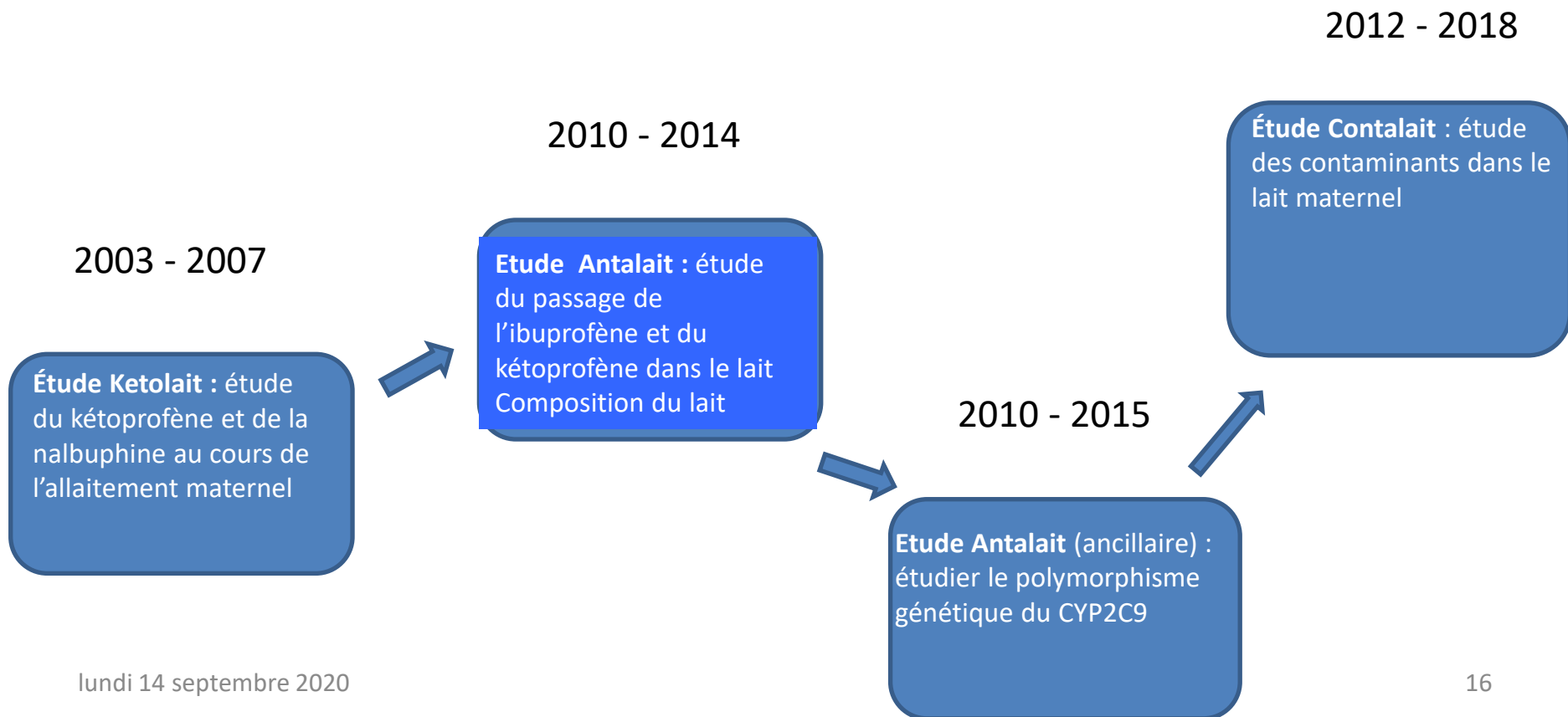


Étude KETOLAIT

- Question posée : peut-t-on administrer des AINS et des antalgiques de niveau 3 en post partum immédiat chez une femme allaitante?
- Méthodologie utilisée : dosage des AINS dans le lait et le sang maternel à J1
- Résultat de l'étude : RID = $0.31 \pm 0.17\%$ de la dose maternelle ajustée au poids
- Conclusion de l'étude : a apporté la preuve que le kétoprofène (à des posologies de 100mg/12h par voie intra veineuse) et la nalbuphine passaient très peu dans le lait colostré.

Évolution de la question de recherche

- OBJECTIF : PERMETTRE AUX FEMMES QUI ONT BESOIN D'UN TRAITEMENT D'ALLAITER SANS RISQUE

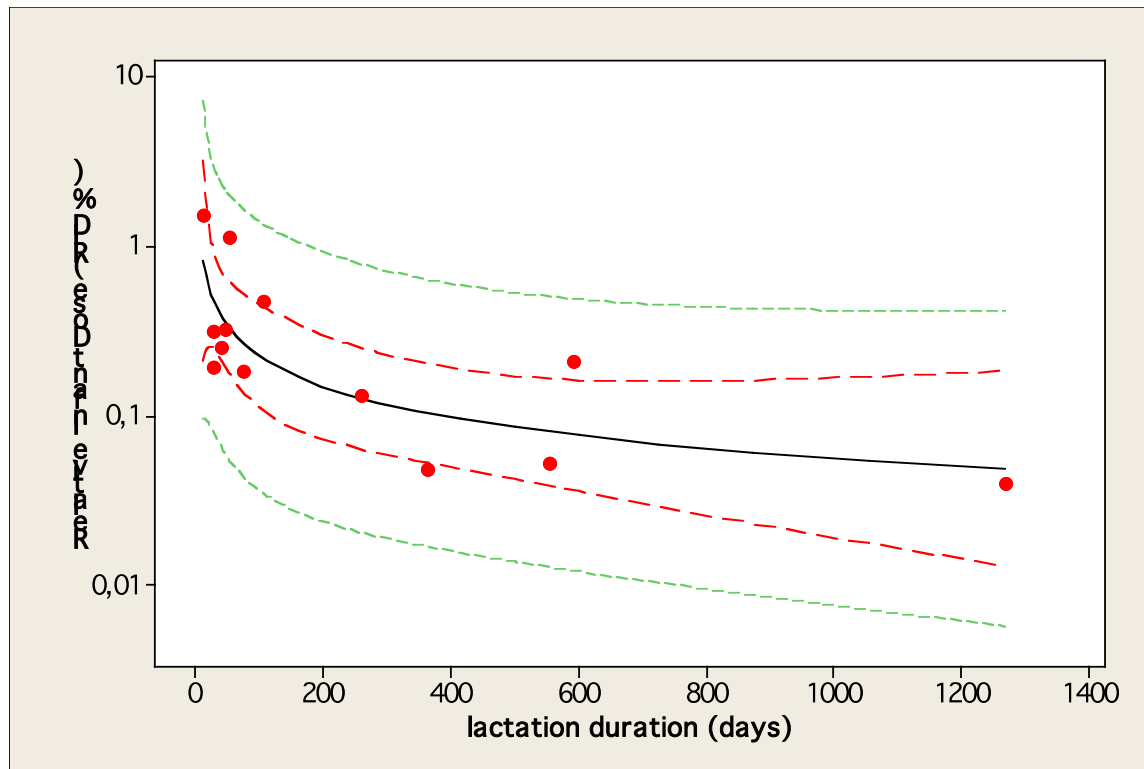


Étude ANTALAIT: AOR10127

- Question posée : Quelle est la variation de la RID en fonction de la composition du lait maternel
- Méthodologie utilisée : dosage des AINS dans le lait et le sang maternel à l'état d'équilibre
- Résultat de l'étude : La dose moyenne chez les enfants transférant de l'ibuprofène était de 68 (8-262) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ et la dose relative chez l'enfant de moins de 1%.
- Conclusion de l'étude : la RID diminuait avec la durée de l'allaitement maternel

Étude ANTALAIT

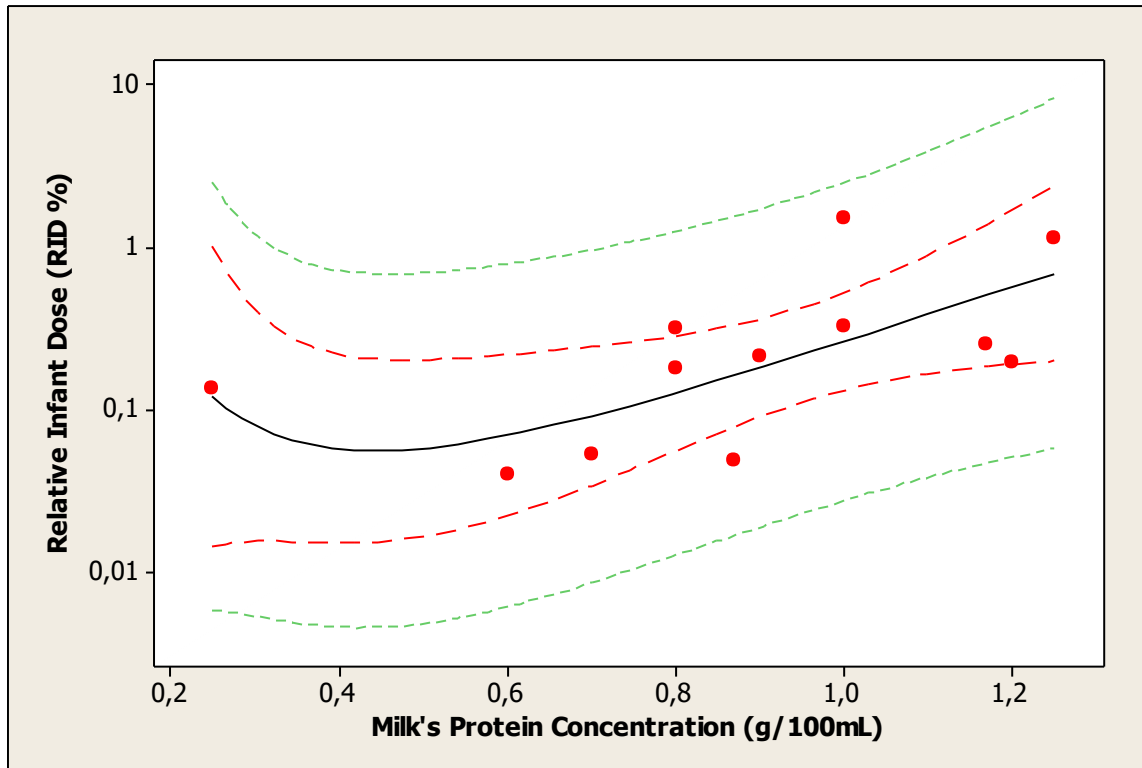
Relative Infant Dose de l'ibuprofène diminue avec la durée de l'allaitement



(Rigourd V et al. *Therapeutic Drug Monitoring* 2014)

Étude ANTALAIT

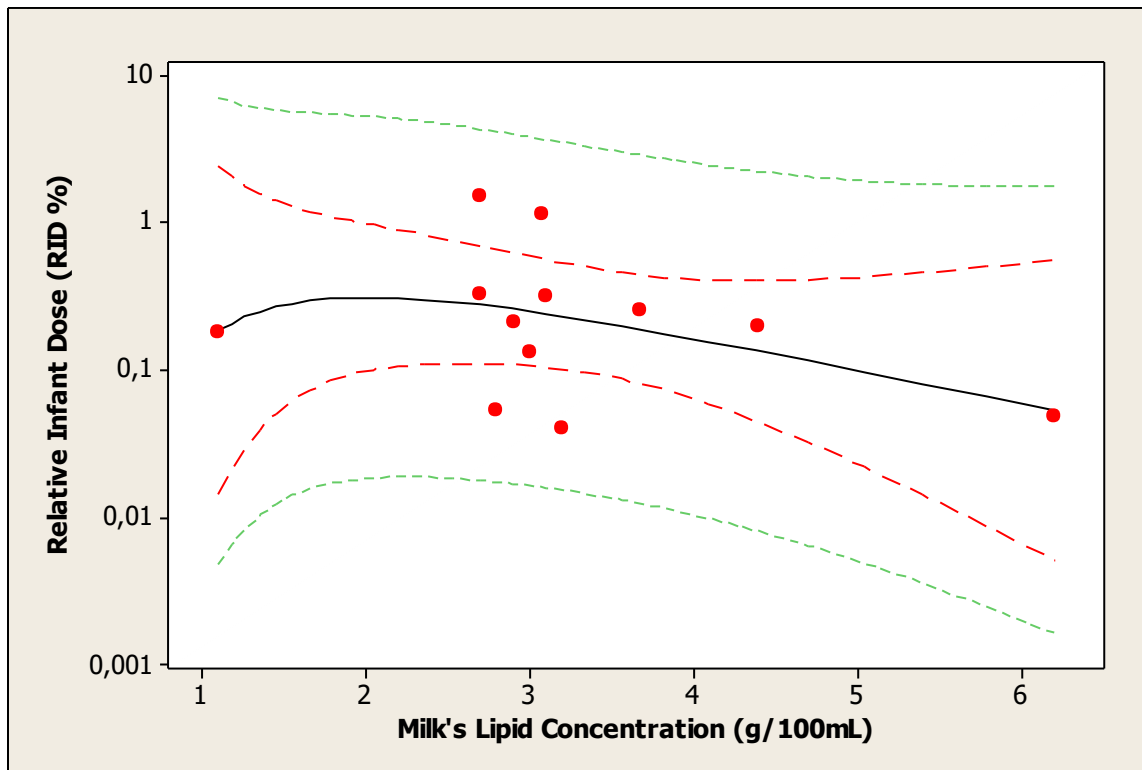
Évolution de la RID de l'ibuprofène en fonction du taux de protéine du lait
Corrélation positive



(Rigourd V et al. *Therapeutic Drug Monitoring* 2014)

Étude ANTALAIT

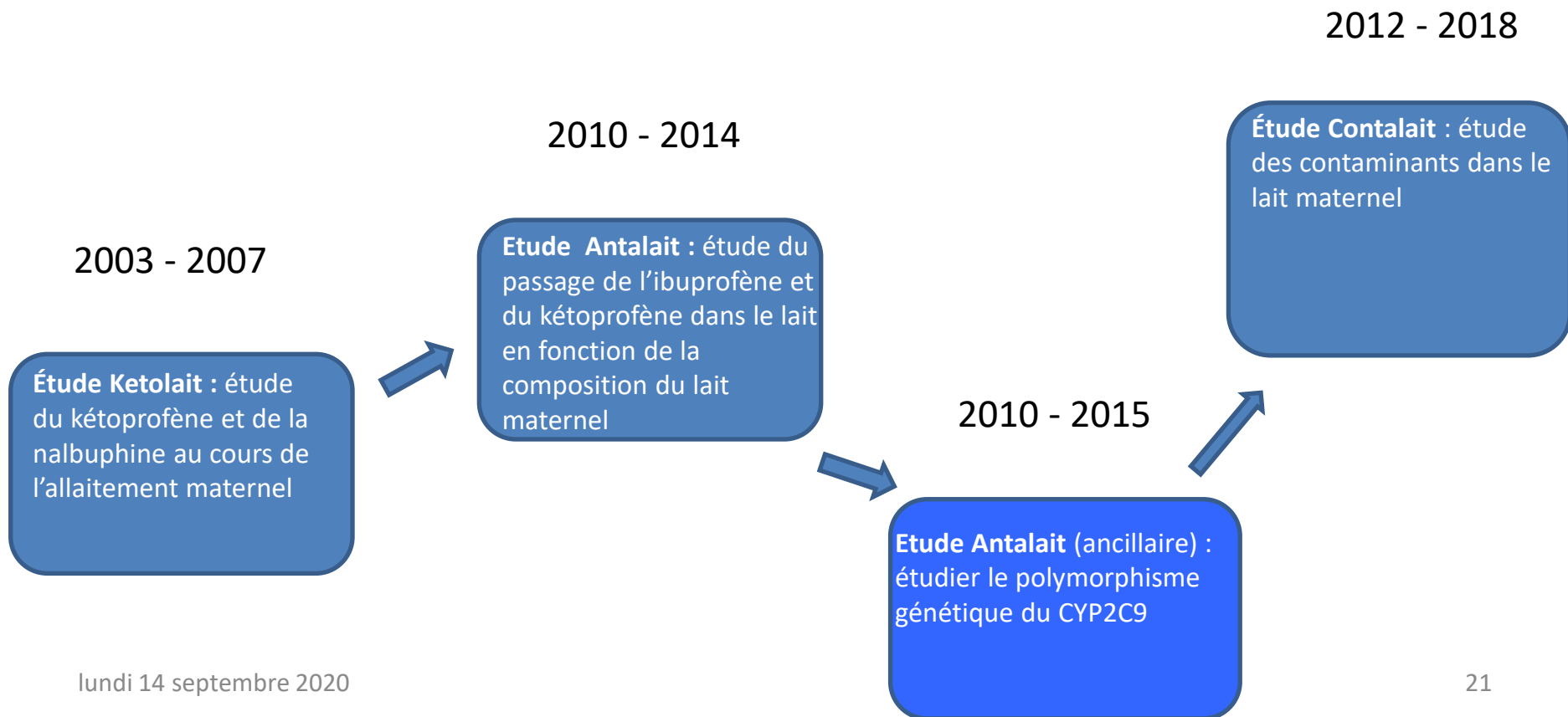
Évolution de la RID de l'ibuprofène en fonction du taux de lipide du lait
Absence de corrélation



(Rigourd V et al. *Therapeutic Drug Monitoring* 2014)

Évolution de la question de recherche

- OBJECTIF : PERMETTRE AUX FEMMES QUI ONT BESOIN D'UN TRAITEMENT D'ALLAITER SANS RISQUE



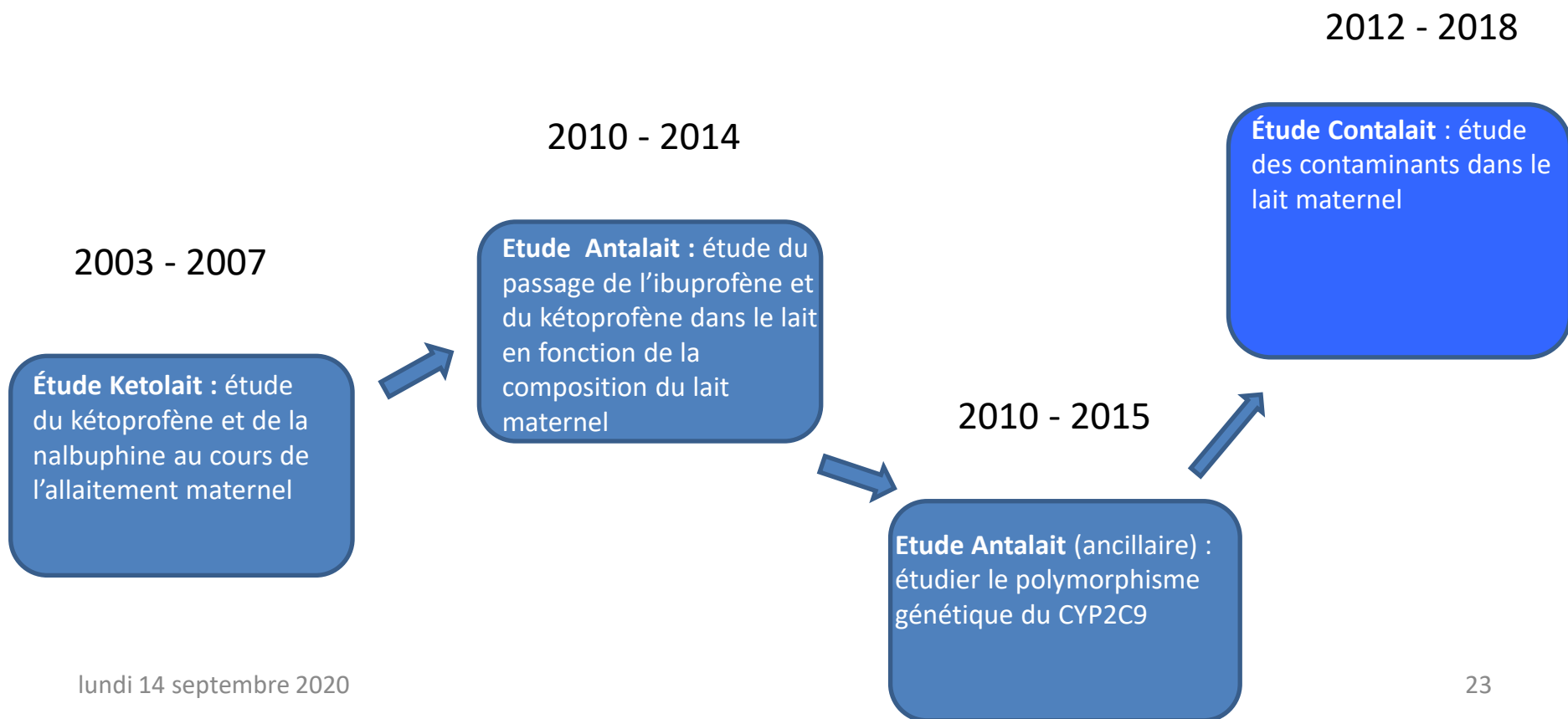
Étude ANTALAIT: étude ancillaire

- Question posée : Quelle est la variation de la RID en fonction du polymorphisme génétique du CYP2C9?
- Méthodologie utilisée : étude du polymorphisme génétique via l'ADN contenu dans les échantillons de lait maternel
- Résultat de l'étude : les deux plus fortes doses relatives observées pour le nourrisson (RID n ° 8 = 1,1% RID n ° 2 = 1,5%) concernaient les prématurés, Les allèles * 3 sont responsables de la diminution de la clairance (8% de la population blanche)
- Conclusion de l'étude : la RID augmentait avec la prématurité et diminuait avec le polymorphisme génétique du CYP2C9

(Rigourd V et al. *Acta Paediatrica* 2015)

Évolution de la question de recherche

- OBJECTIF : PERMETTRE AUX FEMMES QUI ONT BESOIN D'UN TRAITEMENT D'ALLAITER SANS RISQUE



Étude CONTALAIT: CRC12014

- Question posée : Quelle est la contamination du lait maternel en France chez les enfants de moins de 3 ans?
- Méthodologie utilisée : dosage des métaux lourds, des PCB et polluants POP dans les échantillons de lait maternel, étude de l'alimentation maternelle
- Résultat de l'étude : présence de méthylmercure en fonction de la consommation de poissons prédateurs
- Conclusion de l'étude : limiter la consommation de poisson à deux fois par semaine chez la femme allaitante

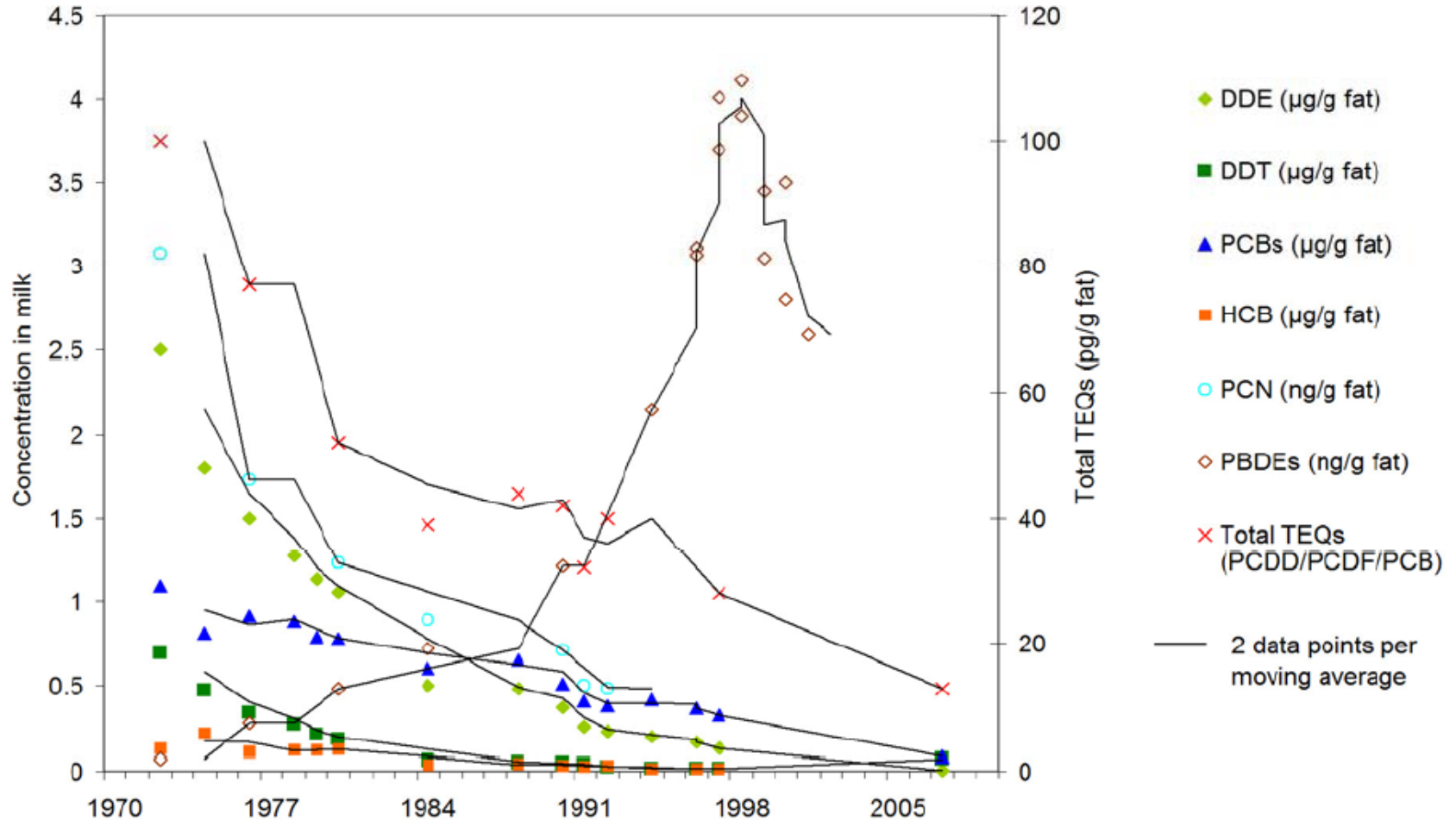
Projets de recherche

- Création d'une structure de recherche clinique à Orléans : URC « PARADICT-O »
 - Étude des perturbateurs endocriniens pour les profènes dans l'eau de boisson, le lait maternel
 - Étude de la souffrance des policiers municipaux avec une équipe de recherche 4872 à Paris Saclay
 - Partenariat avec l'équipe JBR de Copenhague au Danemark
 - Étude multicentrique épidémiologique COVIDOR : en cours

Les profènes : perturbateur endocrinien et lait maternel

- Effet endocrinien sur les cellules de Sertoli fœtales humaines (étude Pr Bernard Jegou INSERM Rennes)
- Quantités d'ibuprofène et de kétoprofène ingérées par l'enfant via le lait maternel sont très faibles, quid sur l'axe endocrinien
- L'enfant reçoit au total moins de 1% de la dose pédiatrique usuelle pour l'ibuprofène (20 à 30 mg/Kg/J).
- Étude des stations épuration Orléans Métropole

Evolution des concentrations des POPs en Europe sur les 40 dernières années:





Le mercure et méthylmercure dans le lait maternel, premiers résultats de l'Étude Contalait CRC 12 014

Dr. Raphael Serreau, PH, MD, PhD,
Chef de service SMP Orléans Métropole
Pr de Recherche Clinique,
Institut Leonard Vinci, Paris la Défense France
42ème journées CYNGOF Strasbourg



Optimization and validation of the methods for the total mercury and methylmercury determination in breast milk

Véronique Vacchina^{a,*}, Fabienne Séby^a, Rachida Chekri^b, Justine Verdeil^c, Jean Dumont^d, Marion Hulin^b, Véronique Siro^e, Jean-Luc Volatier^e, Raphaël Serreau^{d,e}, Alexandra Rousseau^f, Tabassome Simon^{d,g}, Thierry Guérin^b

^a CITA, Millieres Pau Pyrénées, 2 Avenue du président Angot, 64002 Pau, France
^b Université de Paris-Est, Anses, Laboratoire de Sécurité des Aliments, 94700 Maisons-Alfort, France
^c Anses, Direction de l'Évaluation des Risques, 94700 Maisons-Alfort, France
^d AP/307, Département de Pharmacologie Clinique et Unité de Recherche Clinique (URCC307), Hôpital Saint Antoine, 75012 Paris, France
^e Biome Millier-01, Paris, France
^f Université de la Sorbonne Paris 6, UFRAC, Département de Pharmacologie, Paris, France

ARTICLE INFO ABSTRACT

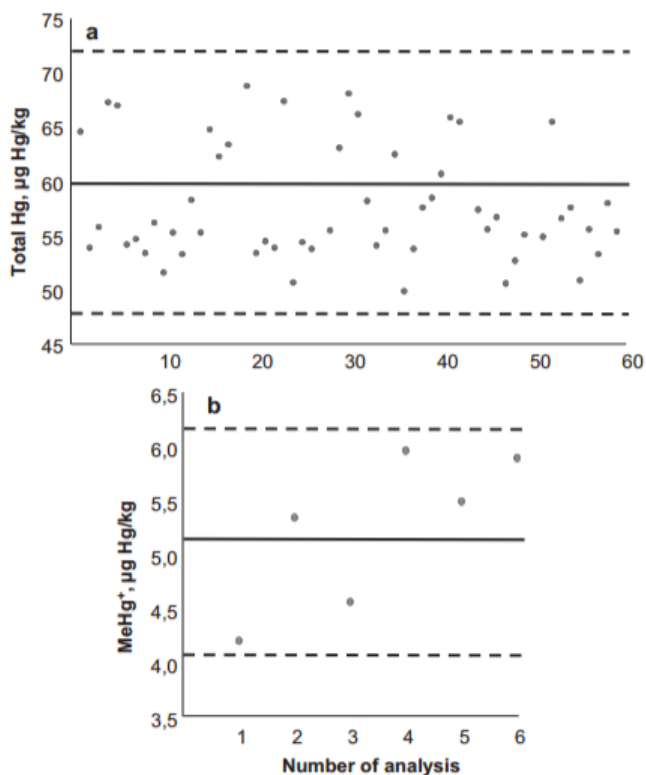


Fig. 3. Control charts for (a) total Hg and (b) MeHg. The interval of confidence (—) was set to $M \pm 20\%$ where M (—) is the certified/target value.

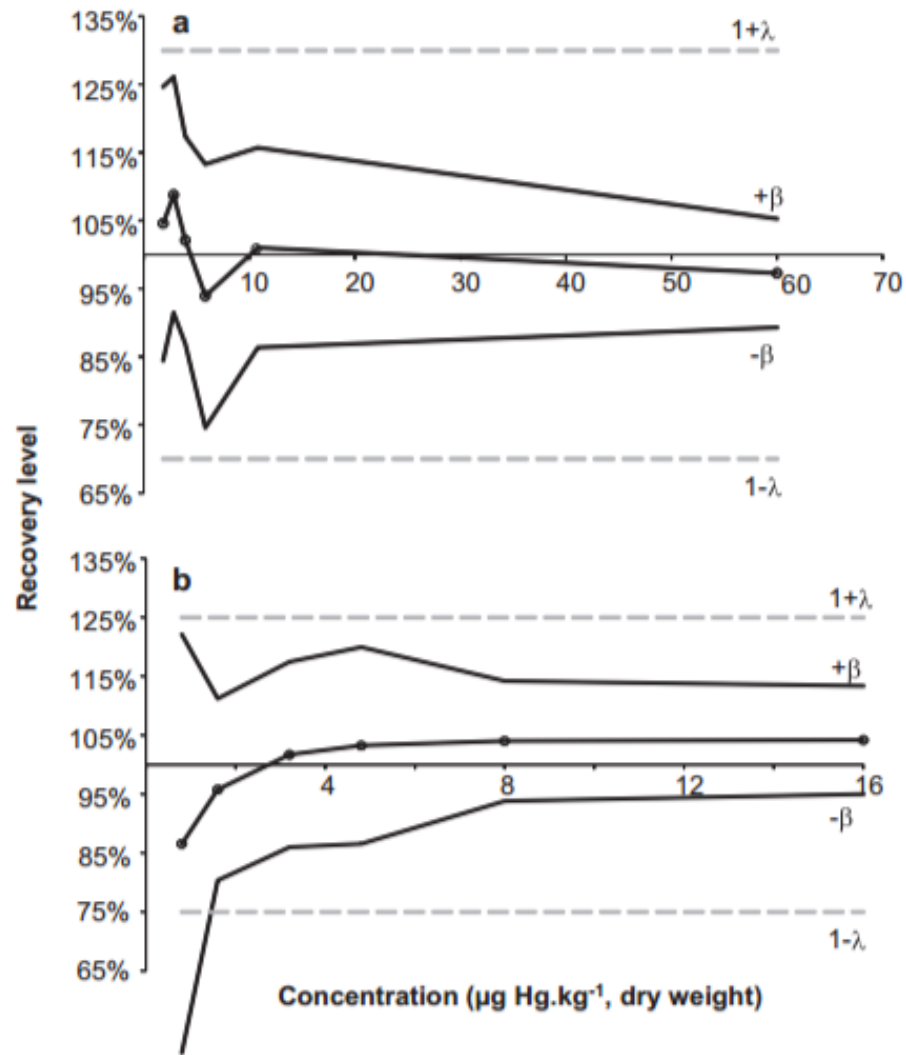
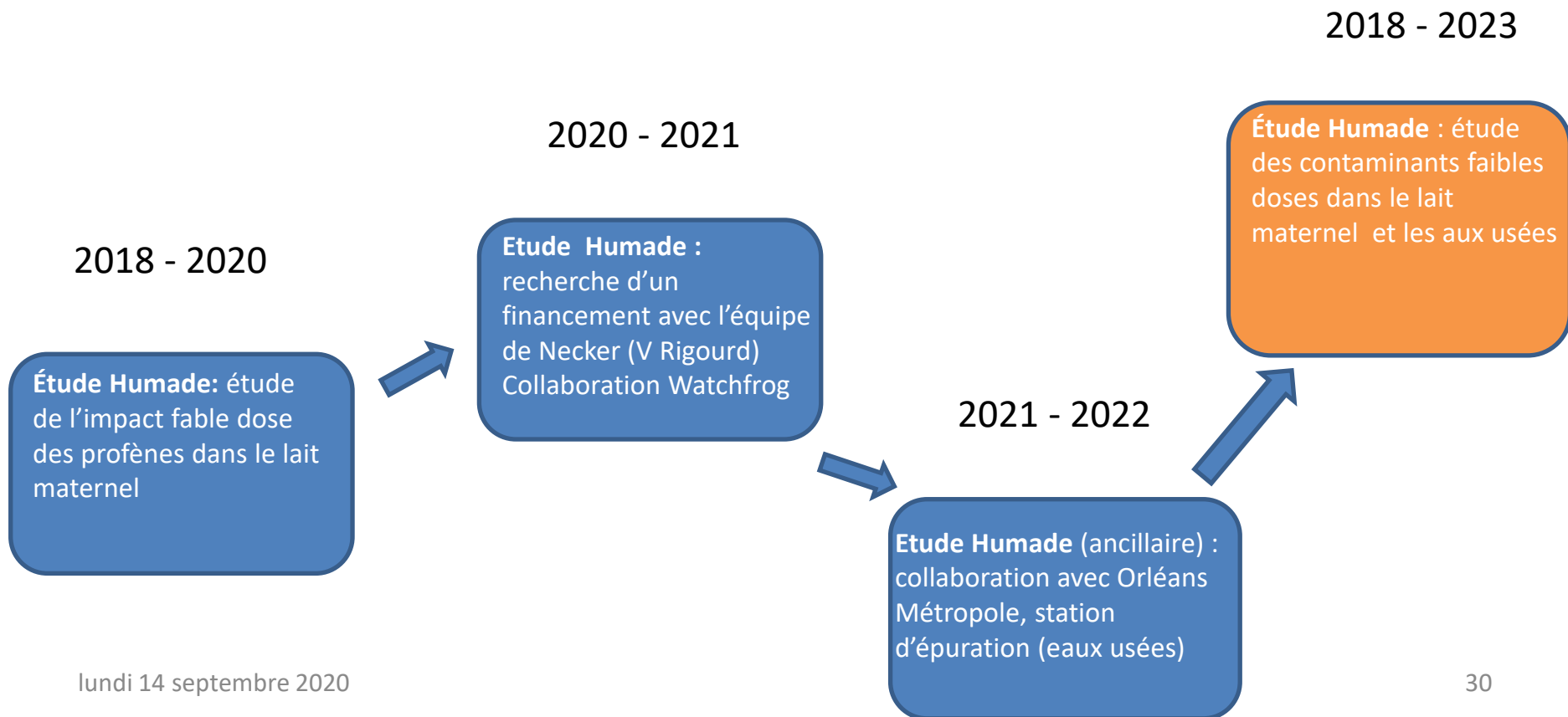


Fig. 2. Accuracy profiles for (a) total Hg with $\beta=85\%$, (—) acceptance limits (λ) $\pm 30\%$. (b) MeHg with $\beta=90\%$, (—) acceptance limits (λ) $\pm 25\%$.

Évolution de la question de recherche

- OBJECTIF : ÉTUDIER L'IMPACT DES PROFÈNES FAIBLE DOSE COMME PERTURBATEUR ENDOCRINIEN – MATRICE LAIT MATERNEL



Profènes dans les eaux usées: présence significative

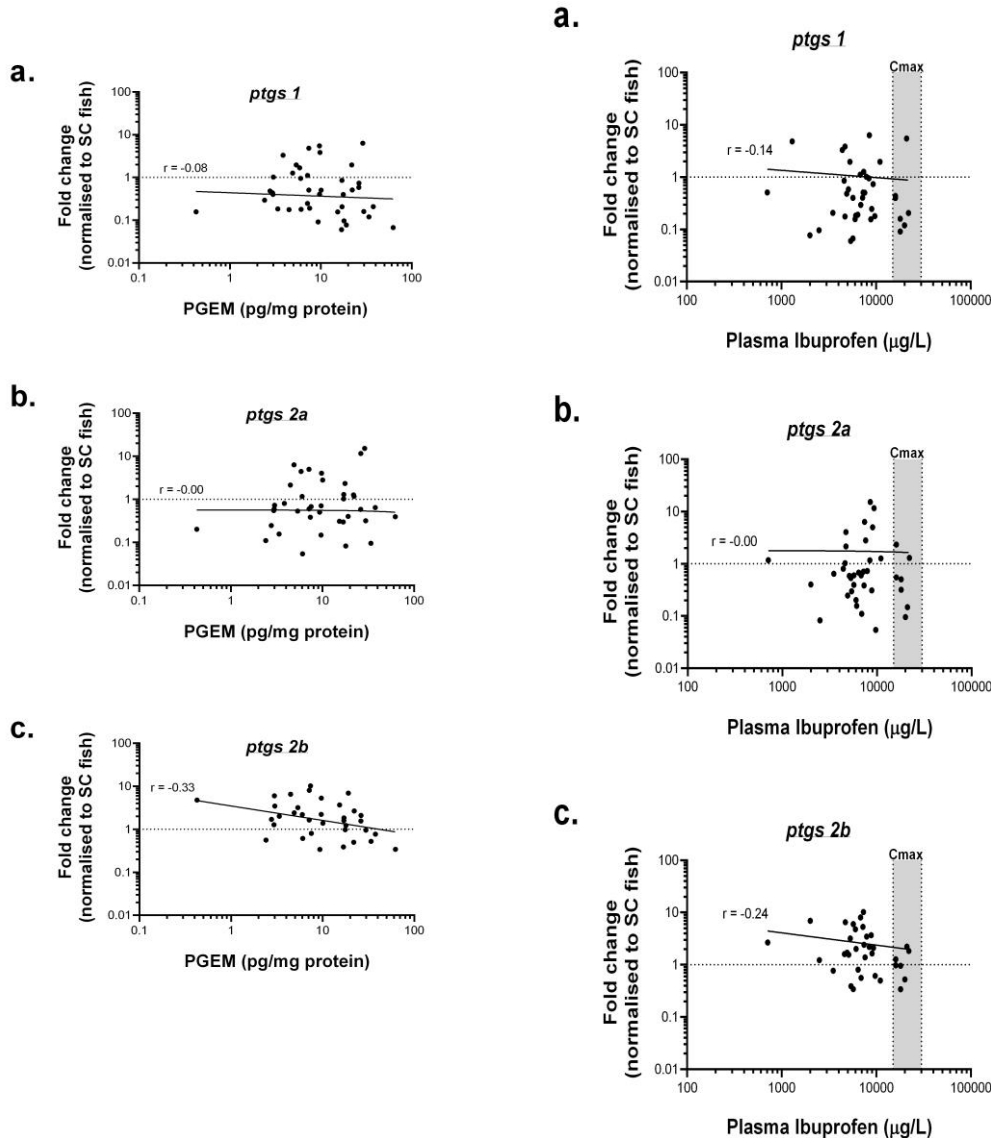
Substances	Abréviations	Log KOW matière sèche)	Eaux ($\mu\text{g/L}$)	Boues (ng/g)
Ibuprofène	IBU	3,79	0,001	10
Paracétamol	PARA	0,27	0,002	5
Kétoprofène	KETO	3,00	0,0005	100

Tableau I. Propriétés physico-chimiques et limites de quantification des 38 substances pharmaceutiques étudiées dans le projet Ampères

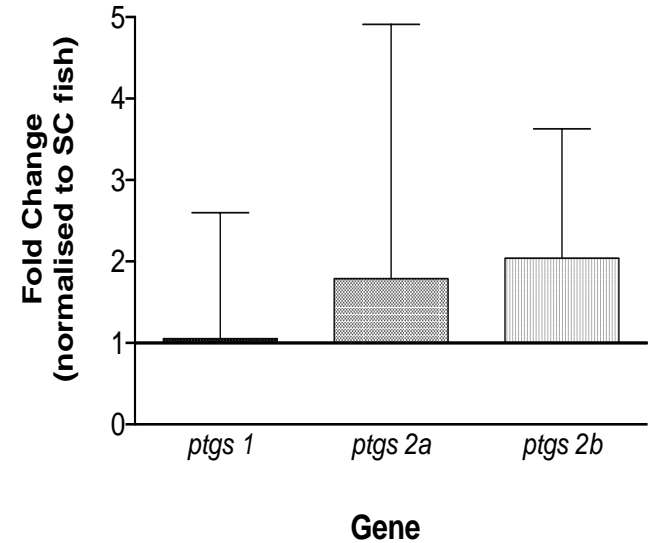
Zoom sur les substances pharmaceutiques Étude TMS 2011 n°1/2 106^{ème} année

Testing the “Read-across hypothesis” by investigating the effects of ibuprofen on fish.

Patel et al. *Chemosphere* 2016



The relationship between *cyclooxygenase* (*ptgs*) gene expression and Prostaglandin E metabolite (PGEM) levels in the gills of fathead minnows exposed ($n= 36-40$) for 72 h to $370 \mu\text{g}$ ibuprofen/L. Gene expression is shown as fold change relative to the average of the solvent control (SC) fish (represented as 1).



Protocole de recherche sur les profènes et environnement

- **Axe A : évaluation des *risques environnementaux* et sanitaires**
 - connaissance de l'état des milieux
 - exposition aux résidus de médicaments (eau usée, lait maternel)
- **Axe B : *gestion des risques environnementaux* et sanitaires**
 - dispositif de surveillance,
 - réduction des émissions dans l'environnement,
 - former les professionnels de la périnatalogie (*perturbateur endocrinien*)
 - communication sur les résidus de médicaments dans les eaux
- **Axe C : renforcer et structurer *les actions de recherche***
 - mesurer l'acceptabilité du risque
 - actions de recherche : projet HUMADE

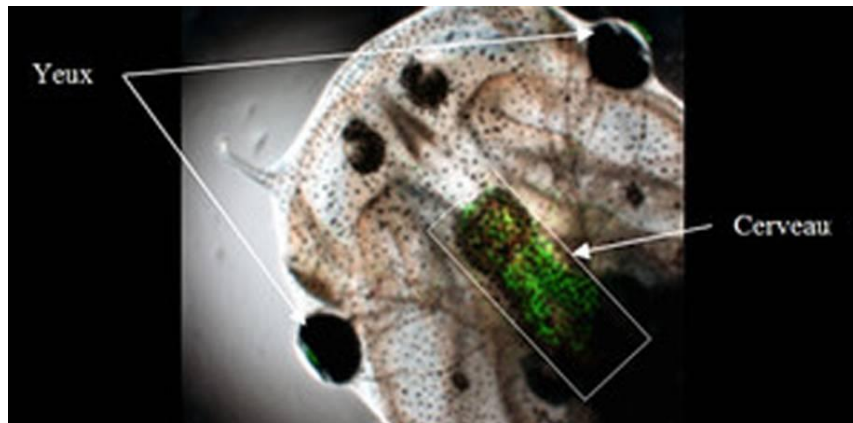
Étude HUMADE: projet pour 2020 - 2021

- Question posée : étude des profènes faible dose dans les eaux usées : quel est l'impact chez l'enfant comme perturbateur endocrinien ?
- Méthodologie utilisée : étude des échantillons de lait maternel enrichi en ibuprofène sur les modèles animaux
- Résultat de l'étude : impact de faibles doses d'ibuprofène sur les fonctions thyroïdiennes et hépatiques
- Conclusion de l'étude : limiter le rejet de l'ibuprofène dans les eaux usées

Projet HUMADE : principe des tests endocriniens

- Pour tester sur l'axe œstrogénique détecter les éventuels effets perturbateurs d'un échantillon testé.
- promoteur de ce gène comme biomarqueur permet de mesurer la perturbation œstrogénique induite
- La perturbation œstrogénique est alors révélée par une augmentation ou une diminution du niveau de fluorescence dans le foie.

La perturbation de l'axe thyroïdien et de l'axe androgénique suivent les mêmes procédés d'analyse



LABORATOIRE
WATCHFROG



Intégration d'une équipe de recherche Labellisée

- Intégration de l'équipe du Dr Ammar Amirouche et du Pr Amine Benyamina, CHU Paul Brousse, 27 juin 2018
 - Équipe Psycomadd (ER 4872),
 - au CERTA = Centre d'Enseignement de Recherche et Traitement des Addictions en qualité de Pharmacologue
- Participation aux staffs mensuels de recherche clinique
 - avec présentation des protocoles sur la souffrance des policiers municipaux de mon équipe de recherche à Orléans métropole, « PARADICT-O »
 - Projet du dosage du cannabis dans le lait maternel avec la MILDECA



- Merci pour votre attention