

ADLF

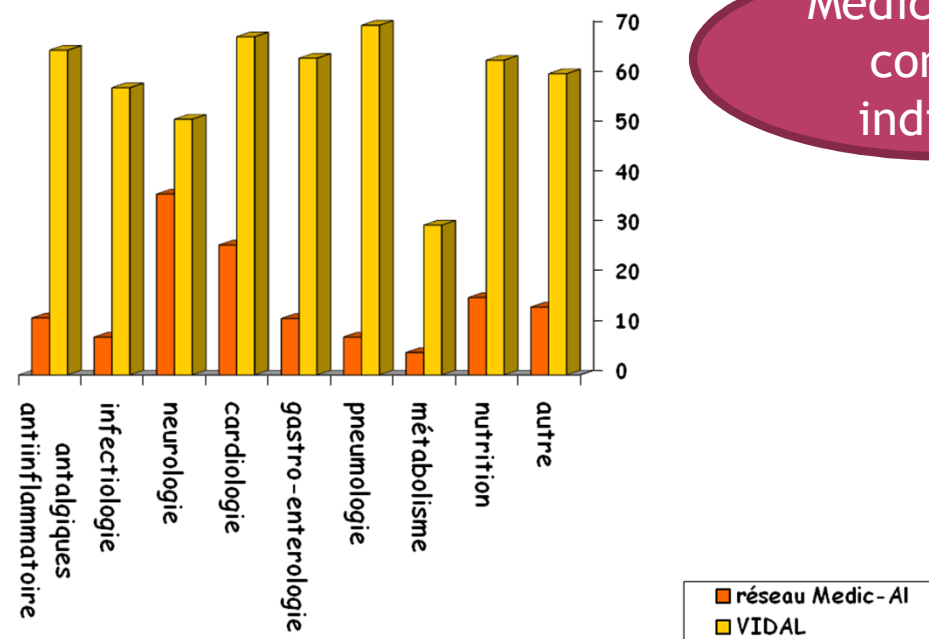
Mulhouse, 5-6 juin 2015

XÉNOBIOTIQUES ET ALLAITEMENT MATERNEL

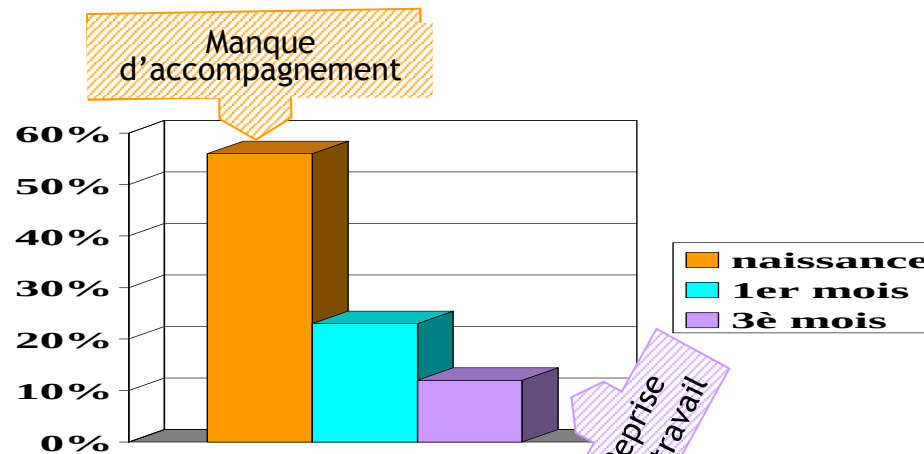
V Rigourd
R Serreau
B de Villepin



UN CONSTAT



Médicaments
contre-
indiqués



Manque
d'accompagnement

Reprise
du travail

90% des femmes
prennent 1 à 11 médicaments

COMMENT ACCEDER AUX BONNES INFORMATIONS

◉ Objectifs:

- Harmonisation des données de pharmacovigilance: à propos de 2 cas cliniques
 - Antalgiques
- Développer des outils de qualification:
 - Dosages: cas clinique anti-épileptique et allaitement
 - Modèles animaux: proposition de projet de recherche
- Risque professionnel: rappel
- Mise au point: baclofen
- Zoom allaitement et parfum

CAS CLINIQUE TRAITEMENT ANTICONVULSIVANT (1)

- Mme AL 40ans épilepsie ancienne

- Gardenal 100mg/j pdt la grossesse

Accouchement AT

Décision tardive d'allaiter

Allaitement débuté sous gardénal

J5 3000g

Que faire?

Le neurologue envisageait un relais par Lamictal 200mg/j

- Dosage phénobarbitémie (CLHP)

- T mère: 13,6 µg/ml

- T bébé:

- J6: 12,3 µg/ml

- J13: 8µg /ml

RID 24%

½ vie 100h

Effets secondaires ++apnée, léthargie

Source info	classification
T hale	L4
CRATT	CI
Médic-Al	CI
Lacmed	CI

swicth (peut absorbé pdt 3-4semaines post partum sous surveillance neuro et transaminases

Alternative thérapeutique: lamictal

CAS CLINIQUE TRAITEMENT ANTICONVULSIVANT (2)

- Mme LM 30ans épilepsie ancienne peut-elle allaiter

- Keppra 750mgX2/j
 - RID: 3,4 à 7,8%

Source info	classification
T hale	L3 sous surveillance
CRATT	déconseillé
Medic-al	Sou surveillance
Lacmed	Jusqu'à 3500mg/j

- Surveillance:

- Examen clinique (prise de poids, effets sédatifs)
- Si signes cliniques: Dosage plasmatique

- Peut-elle associer?

- Vimpat 150mg/j
 - ½ vie 13h
 - Biodispo orale 100%
 - Liaison prot 15%

Source info	classification
T hale	L3
CRATT	?
Médic-Al	CI
Lacmed	?

CAS CLINIQUE TRAITEMENT ANTICONVULSIVANT (3)

○ Mme AL 40ans maladie de Charcot

- lamictal 200mg/j pdt la grossesse

Accouchement AT

Décision tardive d'allaiter

Allaitement débuté sous
lamictal

J2 3000g

Que faire?

Le neurologue envisageait
de poursuivre le Lamictal

○ Dosage Lamictal (CLHP)

- Chez la mère: 3,52mg/l (14 μ mol/l)
 - Chez l'enfant: 1,74mg/l (6,96 μ mol/l)
- < Taux thérapeutiques (2,5 à 15 mg/l)

Source info	classification
T hale	L2 RID 9,2-18,3%
CRATT	CI
Médic-Al	Jusqu'à 200mg/j
Lacmed	Sous surveillance

Autorise poursuite en essayant
de diminuer à 150 mg/j sous surveillance
neuro et transaminases

CAS CLINIQUE DÉPENDANCE ALCOOLIQUE

Cas clinique:

Madame S. a 36 ans, primigeste, primipare, elle vient d'accoucher d'un garçon à terme de 3 kg 300 qu'elle allaite depuis 3 semaines. Elle est journaliste à Paris et de ce fait elle est invitée à de nombreux vernissages.

Elle vient en consultation à l'hôpital et nous pose la question de la toxicité des psychotropes. A l'interrogatoire, elle prend conscience qu'elle boit au minimum l'équivalent d'un litre de vin rouge par jour en cumulant les doses consommées au cours des différents vernissages. Cela fait 7 ans et elle est devenue alcoolo-dépendante.

Son médecin traitant est contacté par le réseau Médic-Al afin d'envisager un traitement par Baclofène.



Synthèse des données:

- ✓ Vidal de l'hôpital Necker : (données du 18/05/2015)

Très peu de données concernant l'utilisation du baclofène au cours de l'allaitement sont disponibles. En conséquence, l'allaitement est à éviter.

- ✓ Medications & Mothers' Milk 2014,

Thomas W. Hale, Ph.D, Hilary E. Rowe, PharmD

Classification L2: Données limitées, probablement compatible

De petites quantités de baclofène sont sécrétées dans le lait.

Chez une maman prenant une dose orale de 20 mg, la consommation totale par le nourrisson sur une période de 26 heures est estimée à 22 µg, soit environ 0,1 % de la dose maternelle (estimation des auteurs). ¹ Il est peu probable que le baclofène administré par voie intrathécale soit sécrété dans le lait à des quantités cliniquement significatives.

¹ Eriksson G, Swahn CG. *Concentrations of baclofen in serum and breast milk from a lactating woman*. Scand J Clin Lab Invest 1981; 41(2): 185-187.

- ✓ Site Internet CRAT: <http://www.lecrat.org>

Données sur baclofène et allaitement quasi inexistantes: éviter d'allaiter pendant un traitement par baclofène.

- ✓ Site Lactmed: <http://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm>

Le baclofène a de faibles niveaux dans le lait et ne devrait pas causer d'effets secondaires chez les enfants allaités (informations limitées).

CAS CLINIQUE ANTALGIQUE

○ Mme SA 19ans

- douleurs scapulaires chroniques
- sous Tramadol 300mg/j depuis 4 ans
- Accouchement AT 3200g
- Essais de TSPO (BHD méthadone): échec

○ Que faire?

- Faible passage dans le lait et de son métabolite
- $RID < 3\%$
- 1800mg/j
 - $[1,8\text{mg/l}]_{\text{lait}}$
 - T enfant $[2\mu\text{/l}]$
 - Pas de différence de:
 - score neuro à 4 ans
 - Taux allaitement

Source info	classification
T hale	L2
CRATT	Max 3 j
Médic-Al	autorisé
Lacmed	Autorisé (2015)

RAPPEL EXPOSITION PROFESSIONNEL

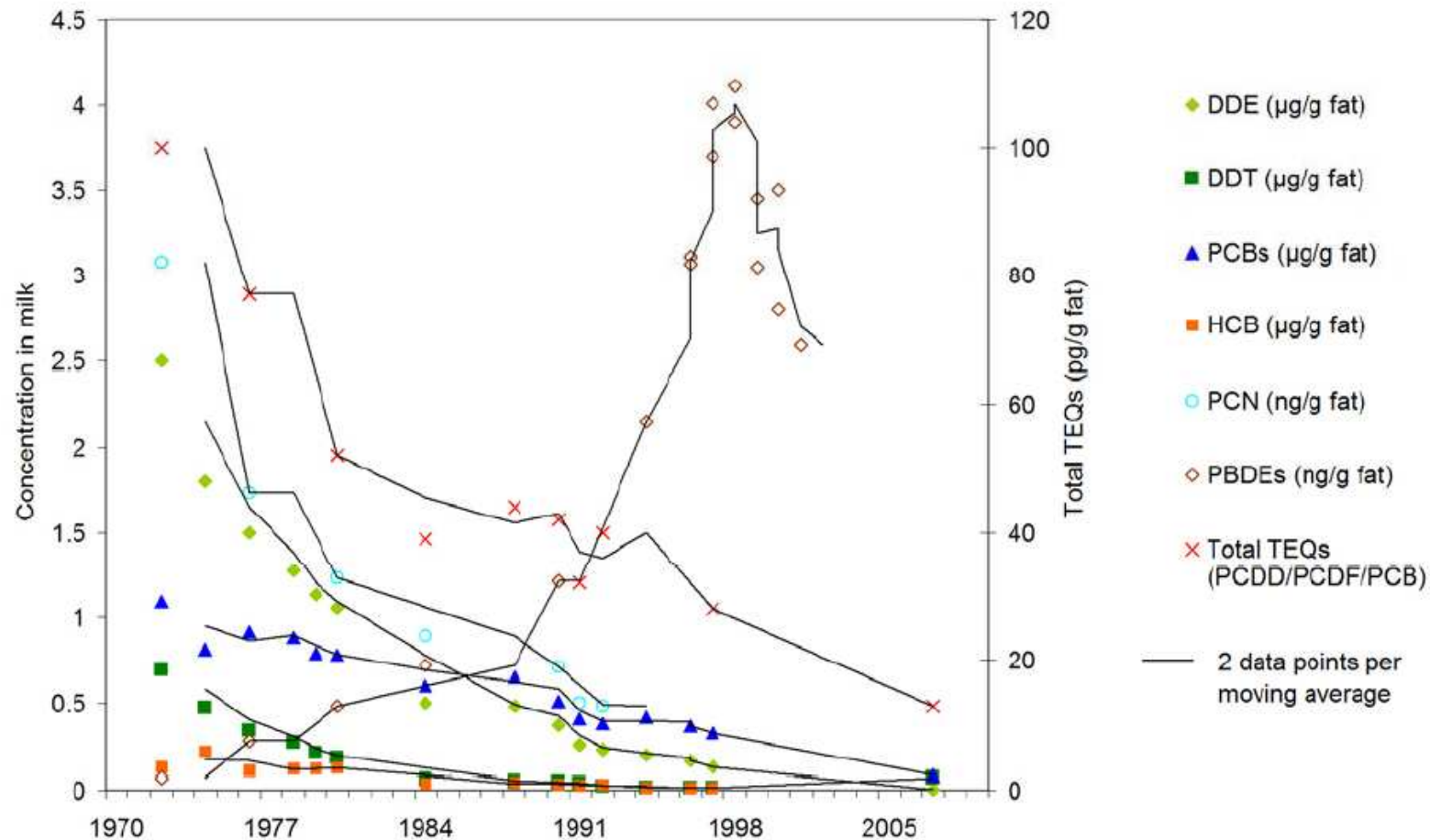
- ◉ IDE oncologie manipule avec gants et lunettes produits de chimiothérapie
- ◉ Traces de ces traitements dans les urines
- ◉ Que faire?



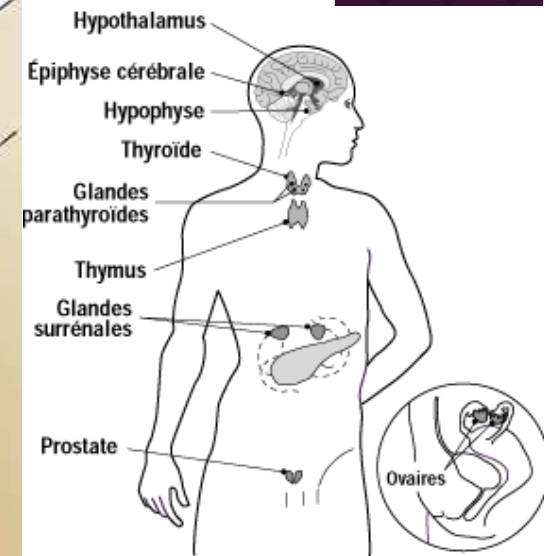
Contacteur médecin du travail
Aménagement de son poste
de travail
Décret du 1/2/2001

Interdiction de
travailler avec des
produits cancérogènes
mutagènes ou toxiques
pendant grossesse et
allaitement maternel

EVOLUTION DE LA CONTAMINATION DU LAIT MATERNEL



Graphique 2 : Evolution des taux de POPs dans le lait maternel en Suède entre 1972 et 2007. Graphique issu des publications de l'OMS [44]

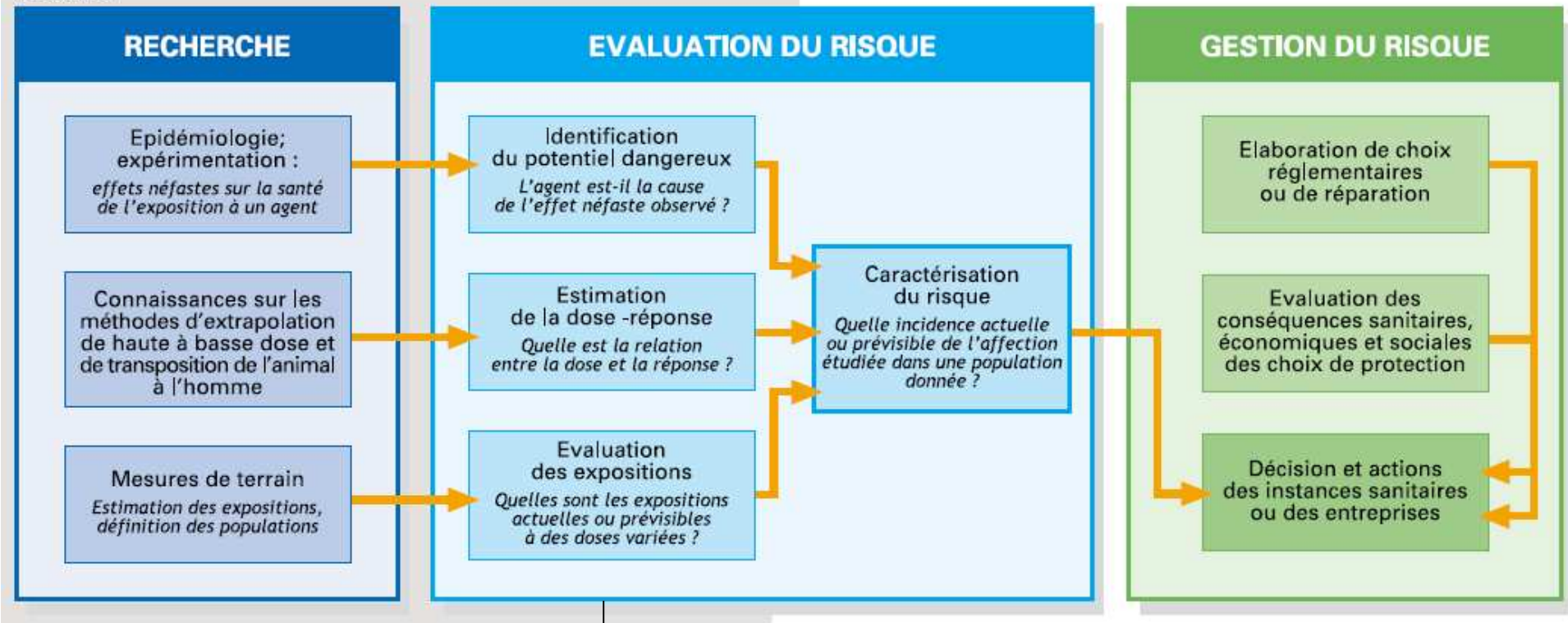


Exposition à des xénobiotiques –
hypersensibilités environnementales

CONNAITRE LES EXPOSITIONS POUR ÉVALUER LE RISQUE

Les quatre étapes de l'évaluation des risques pour la santé humaine,
d'après le National Research Council (1983)

Source : InVS⁸



Exposition =
Consommation * Contamination

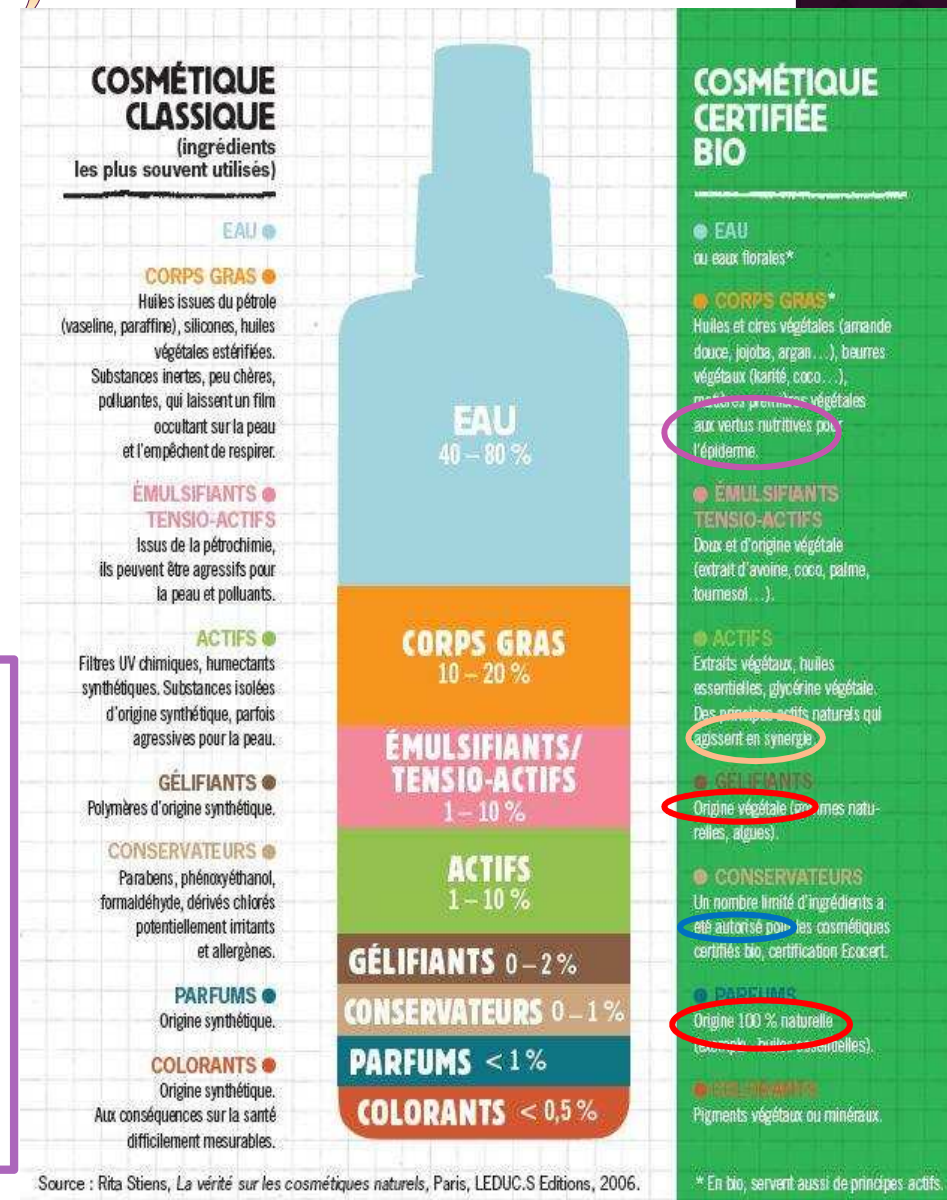
LA SPÉCIFICITÉ DES COSMÉTIQUES (DONT LES PARFUMS)



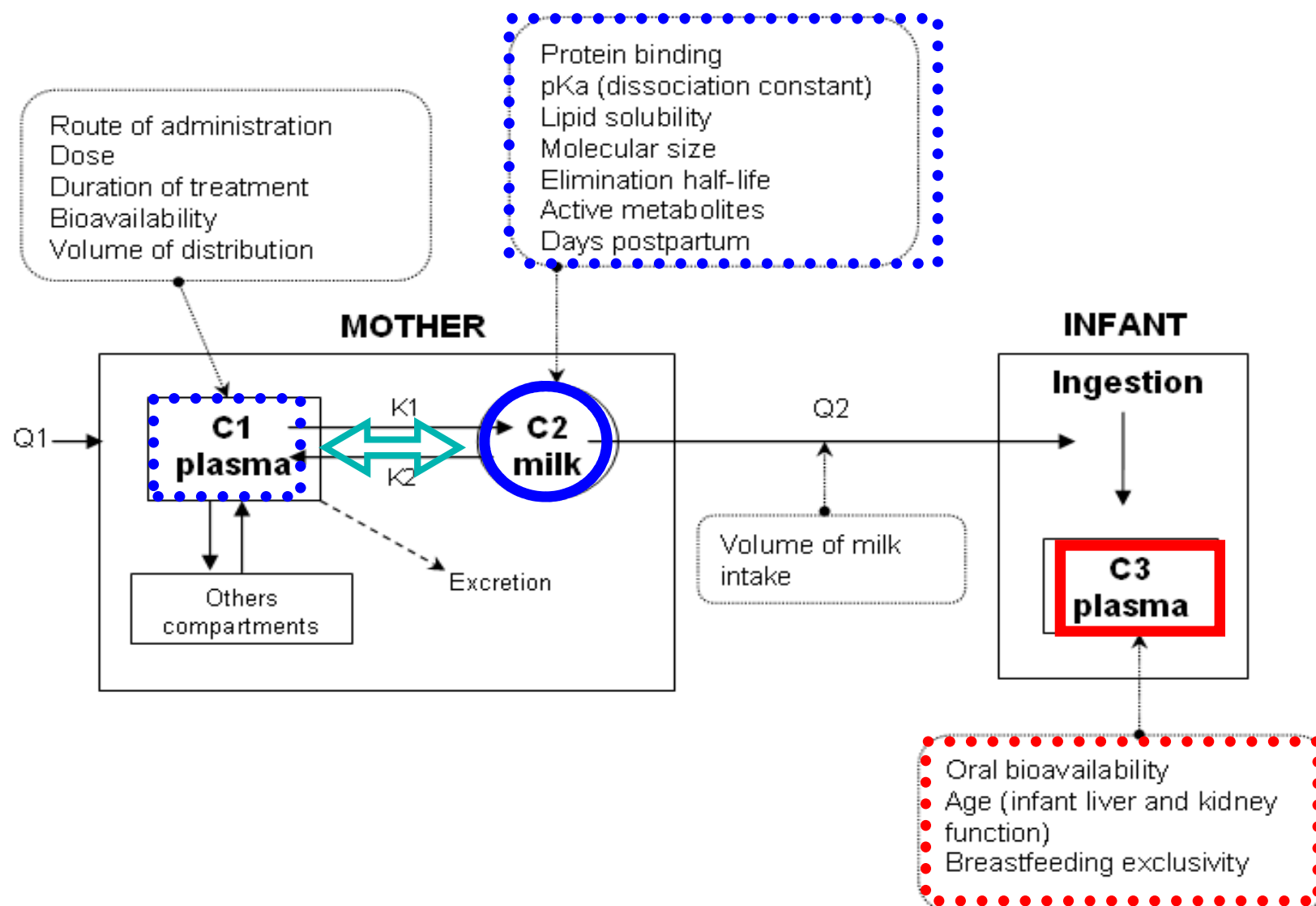
Règlement CE 1223/2009

Produits toxiques et parfums :
quels sont les retentissements
chez les enfants allaités?

Fenêtre d'exposition 0 - 6 mois?
Balance bénéfice-risque de
l'allaitement maternel??



Transfert du toxique dans le lait maternel



AU TOTAL, LES SUBSTANCES LIPOPHILES PASSENT TRÈS BIEN DANS LE LAIT !!!

- Dans notre environnement existe de nombreux polluants tels que:
- Polluants organiques persistants (POP)
 - Dioxines et composés de type dioxines (biphényles polychlorés (PCB-DL))
 - PCB non apparentés à la dioxine (PCB-NDL)
 - Pesticides organochlorés (DDT, dieldrine, ...)
 - Retardateurs de flamme bromés (PBDE, HBCDD, ...)
 - Composés perfluorés (PFOS)
- -Métaux lourds (mercure, plomb)
- -Plastifiants (phtalates)
- -Autres substances : parfums et cosmétiques, huiles minérales...
- Ces polluants, lipophiles, passent la barrière lactée et se retrouvent **s'accumulent** dans le lait maternel, riche en lipides ++++++.



Haruhiko Nakata , Mari Hinosaka , Hayato Yanagimoto

Macrocyclic-, polycyclic-, and nitro musks in cosmetics, household commodities and indoor dusts collected from Japan: Implications for their human exposure

Ecotoxicology and Environmental Safety, Volume 111, 2015, 248 - 255

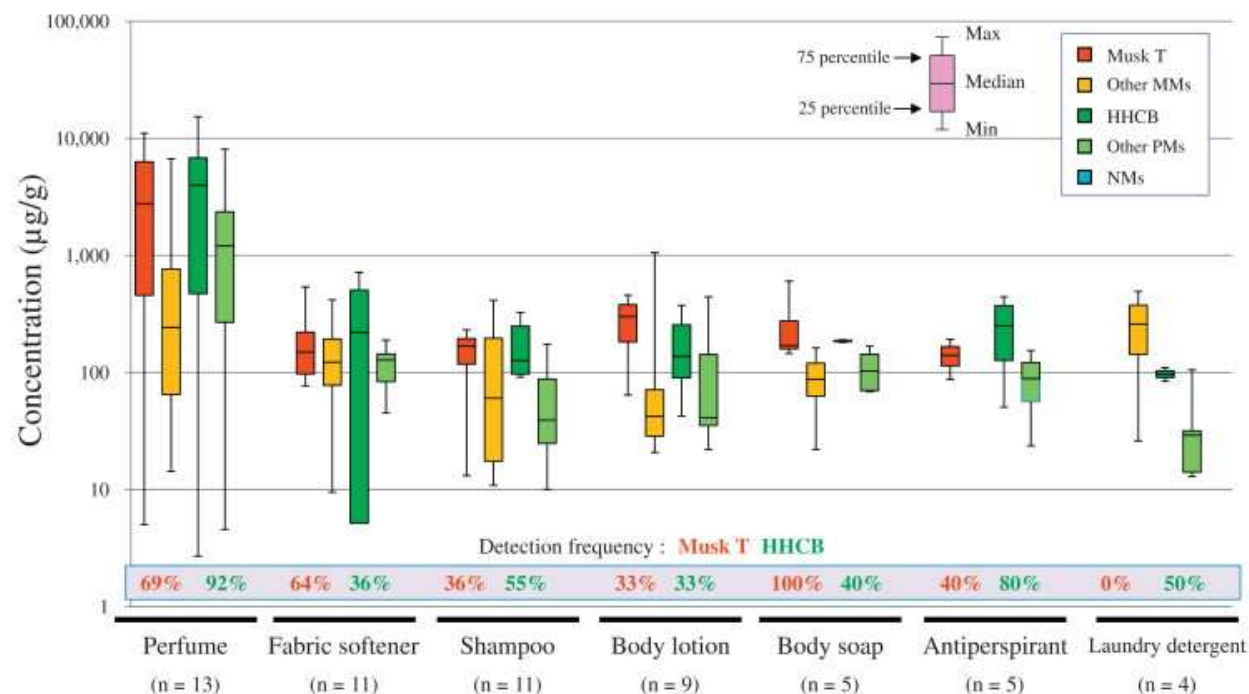


Fig. 3 Concentrations of synthetic musk fragrances in commercial household commodities purchased in Japan. MMs: Macrocylic musks, PMs: Polycyclic musks, NMs: Nitro musks.

Haruhiko Nakata , Mari Hinosaka , Hayato Yanagimoto

Macrocylic-, polycyclic-, and nitro musks in cosmetics, household commodities and indoor dusts collected from Japan: Implications for their human exposure

Ecotoxicology and Environmental Safety, Volume 111, 2015, 248 - 255

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ecoenv.2014.09.032>

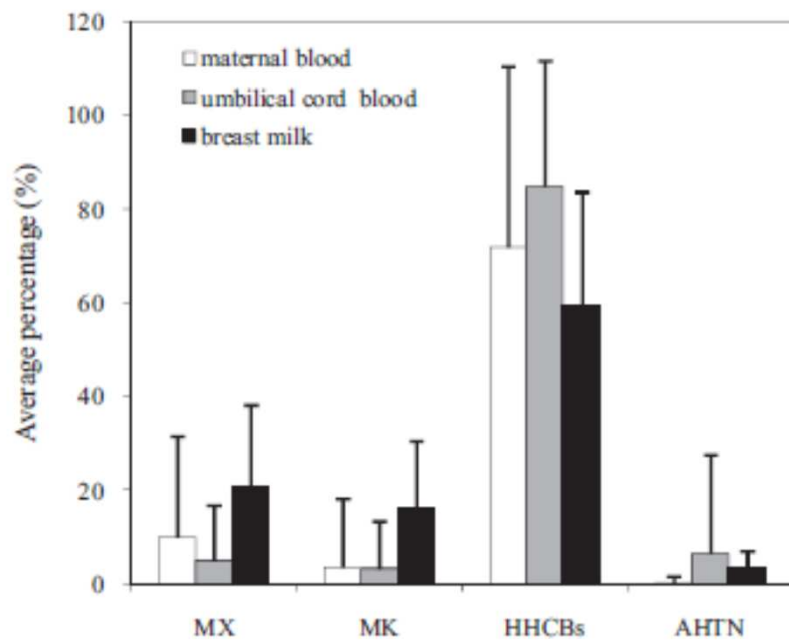


Fig. 1. Accumulation profiles of musks in the three matrices (HHCBS: HHCB + HHCB-lactone. Data were normalized to the total concentrations of musks measured. Error bars represent standard deviations.).

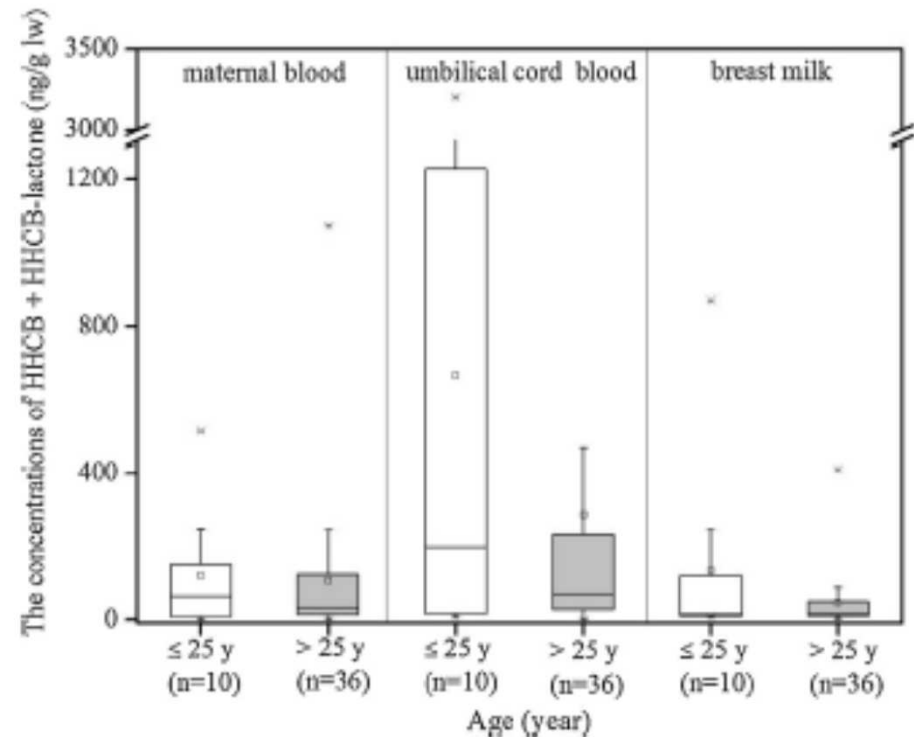


Fig. 2. The concentrations of HHCB and HHCB-lactone in two age groups (lw: lipid weight. Horizontal lines of the box from bottom to top indicate 25%, 50%, and 75% values, and the squares represent mean values. The whisker extends to the last observation within 1.5 times the interquartile range. The crosses outside the whiskers represent the lowest and highest values.).

La lactation provoque une redistribution significative des composés toxiques, « nitromusks » très lipophiles, pris par la mère (Ettinger et al 2004),

Deux auteurs ont pu suggérer l'existence d'un modèle PK à deux compartiments, (Riedel et Dekant 1999) , avec une demi-vie de 7,6 h pour ces nitromusks

La totalité des concentrations des nitromusks étaient inférieures dans le compartiment lacté / sérum plasmatique maternel 3-5 jours après, cependant pour deux nitromusks MK et MX, leur concentration respective était plus importante dans le lait maternel que dans le sérum,

pour MX et MK; 21% vs 9% et 16% vs 4% du fait d'une non métabolisation probable de ces composés dans le lait maternel.

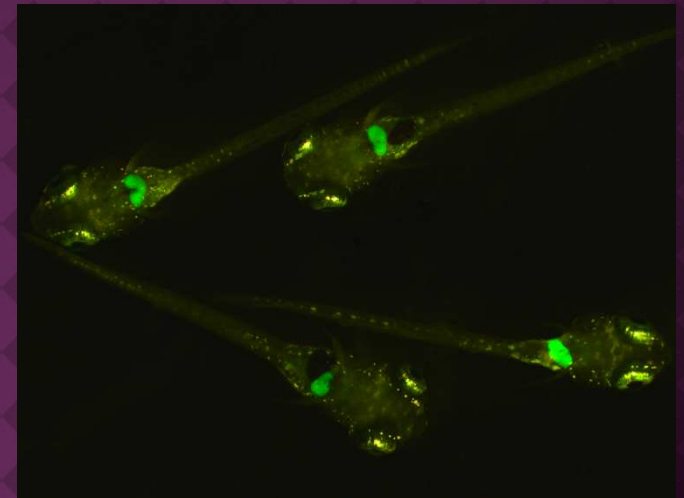
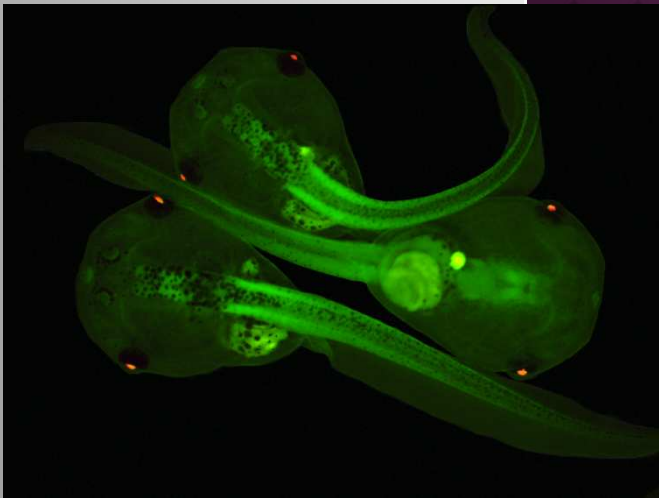
Plusieurs études récentes de toxicocinétiques « mères-enfants » publiées en 2014 et 2015 confirment le passage et l'accumulation des nitromusks dans le lait maternel (Zhang et al 2015; Haruhiko 2015) : danger pour l'enfant d'autant plus s'il est né prématuré !!!!



CONCLUSIONS:

- parfums passent très bien dans le lait maternel / lipophile
- « nitromusks » se concentrent dans le lait maternel par un mécanisme de bio-accumulation, certains sont des dérivés toxiques.
- principe de précaution
protocole REACH pour limiter l'utilisation des parfums chez la femme allaitante
- l'usage des parfums doit être évité

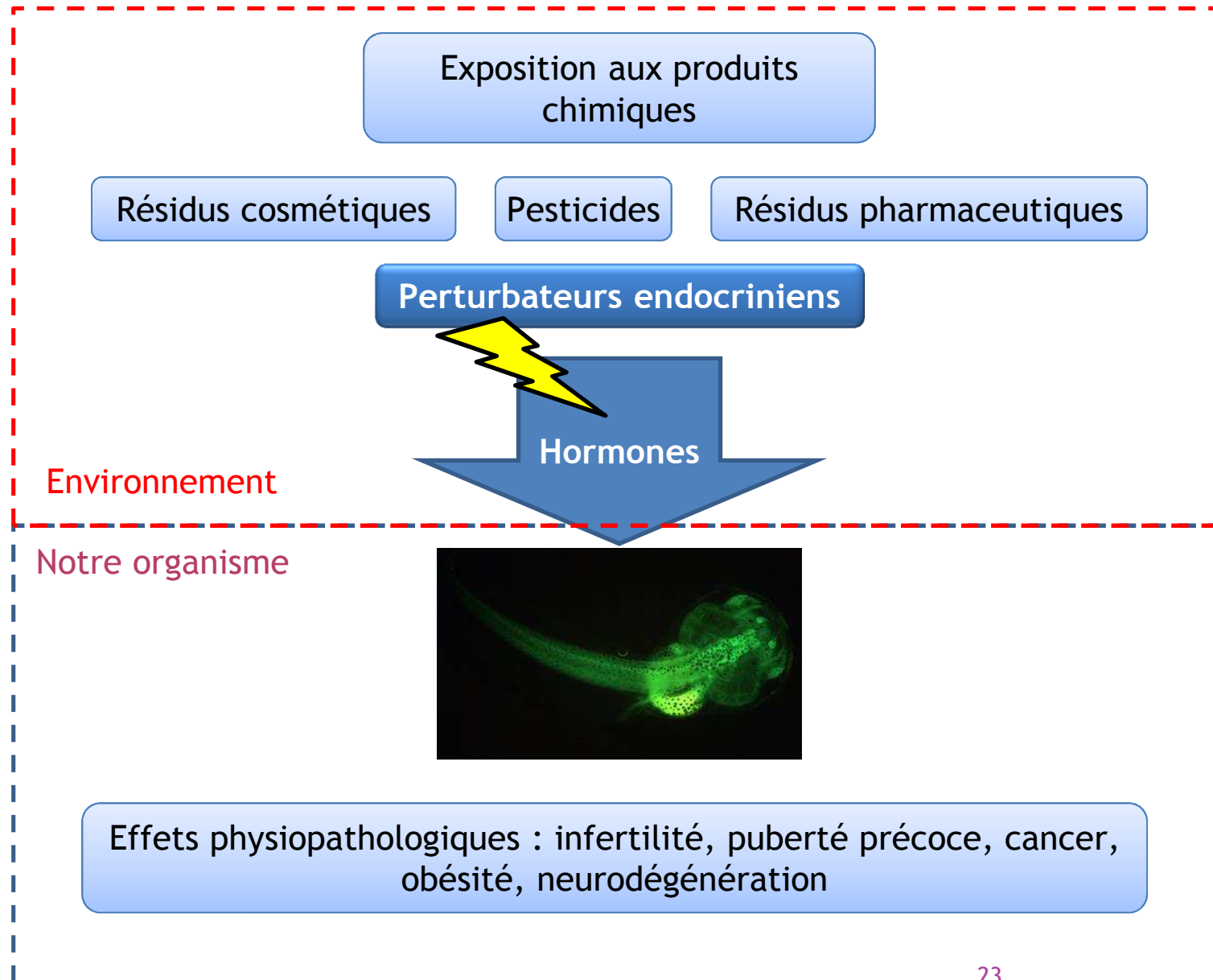
PROJET DE COLLABORATION ENTRE LES LACTARIUMS ET WATCHFROG



CONTEXTE/OBJECTIF

- Les lactariums fournissent aux mères du lait de don anonyme mais n'ont pas la capacité d'évaluer la qualité physiologique du lait.
- L'objectif est d'évaluer le potentiel hormonal du lait maternel issus de lactarium de régions différentes en France pour établir une cartographie physiologique

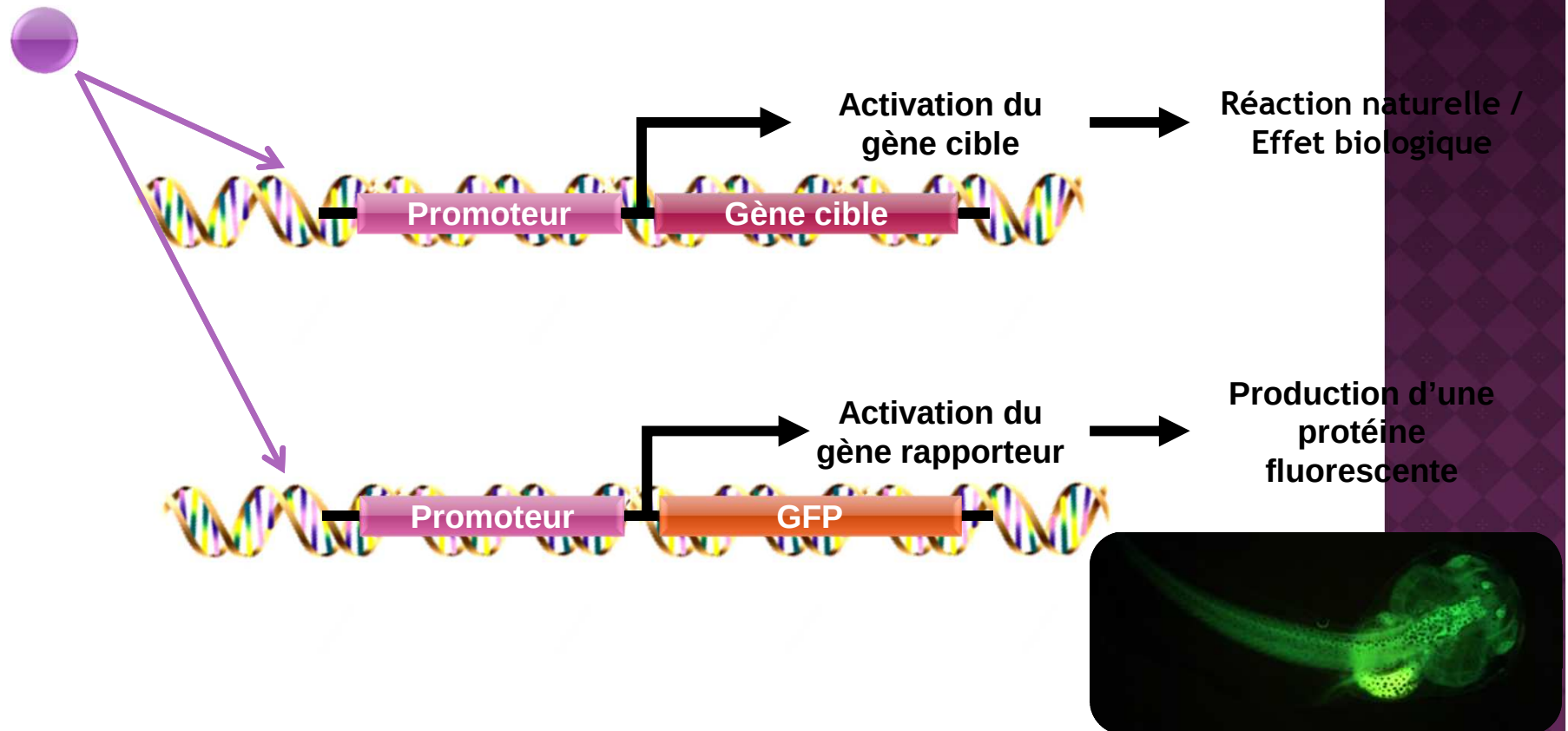
PERTURBATEURS ENDOCRINIENS : LES EFFETS SUR LA SANTÉ ET L'ENVIRONNEMENT



TECHNOLOGIE WATCHFROG

Une **étiquette génétique** pour révéler la réaction naturelle des organismes aux polluants.

Polluant



EVALUER LE POTENTIEL HORMONAL DE TROIS AXES

Axe thyroïdien

Métamorphose

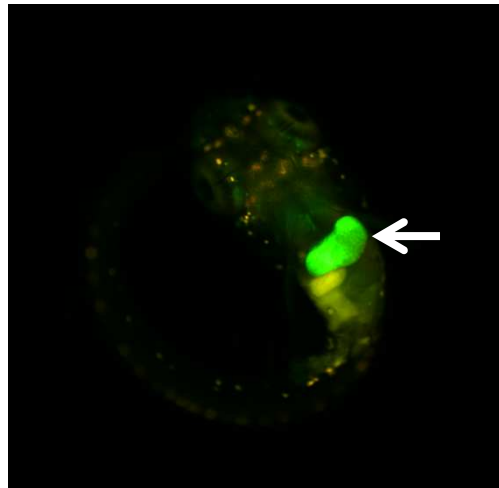
THbZIP



Axe œstrogénique

Caractères sexuels
: œuf/sexe

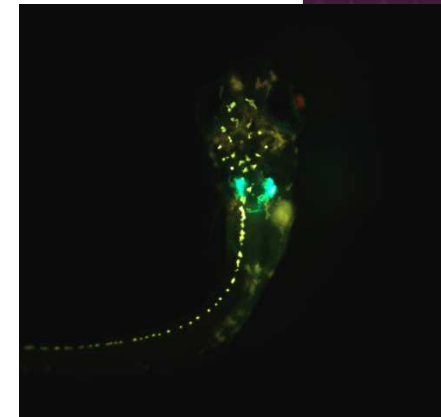
ChgH



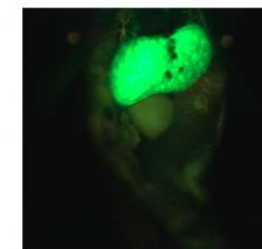
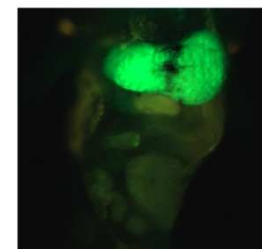
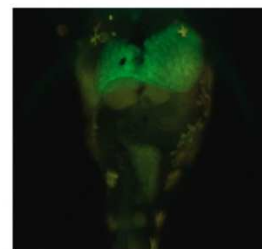
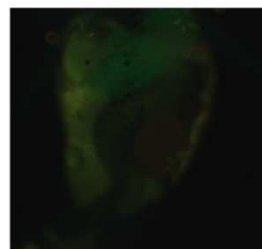
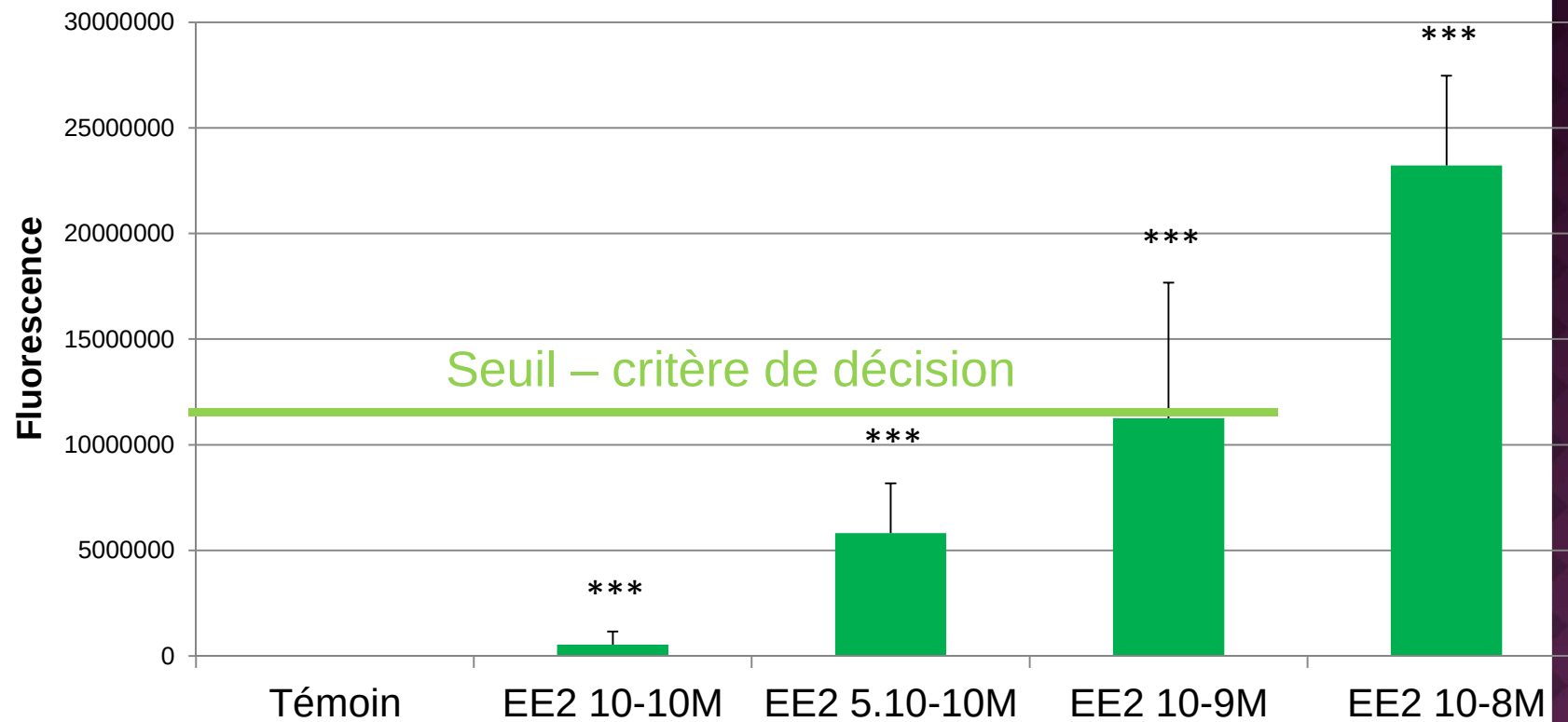
Axe androgénique

Caractère sexuel :
capacité reproduction
mâle

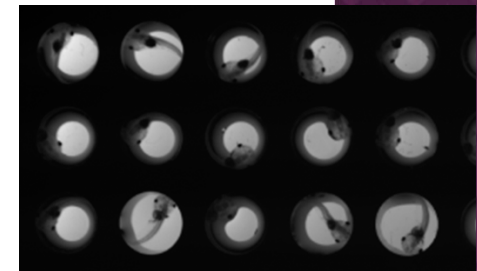
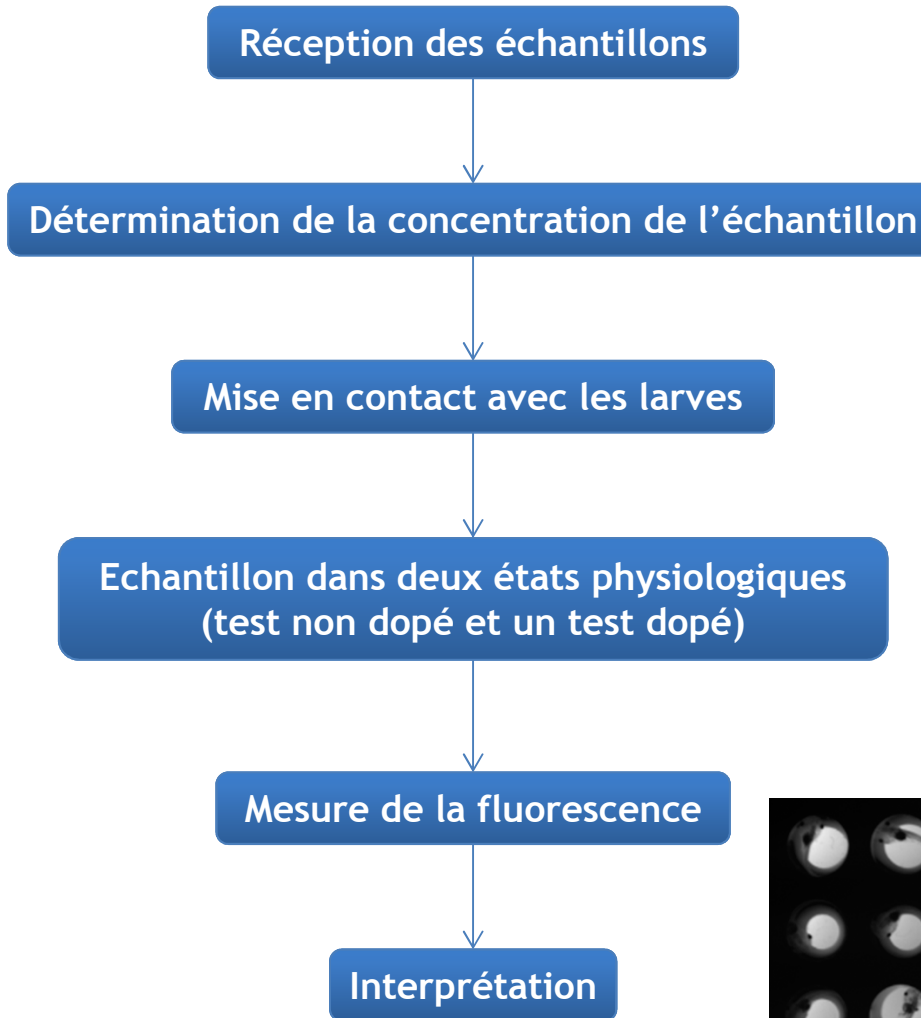
Spiggin



UNE RÉPONSE QUANTITATIVE



TESTS EN LABORATOIRE - PRINCIPE





HUMADE

Méthode innovante pour cartographier les effets endocrines du lait de femme

Même mode de recrutement que « contalait »

- consentement
- Lait jeté pour bactériologie non conforme avant pasteurisation
- Échantillons traitées par Génopole corbeil

- Projet national : FUI
- Projet européen validé par G Weaver