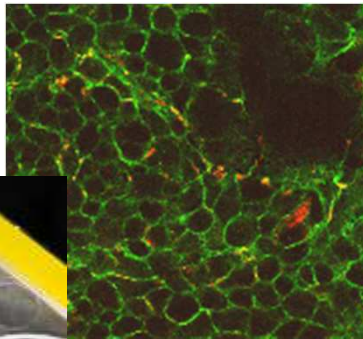


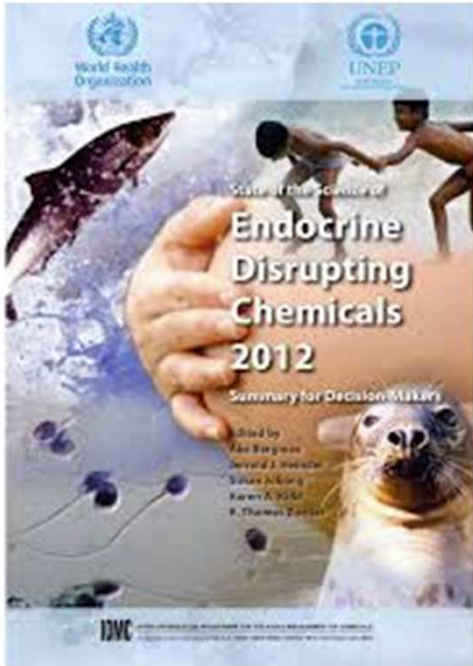
PEDIM :

Tests de détection des **P**erturbateurs **E**ndocriniens pour les **D**ispositifs **M**édicaux destinés à conserver, traiter ou administrer des produits de santé.

Application au cas particulier de la contamination du lait maternel.



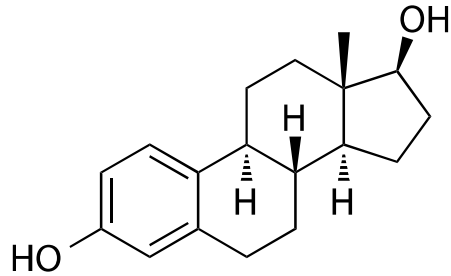
Perturbateurs endocrinien



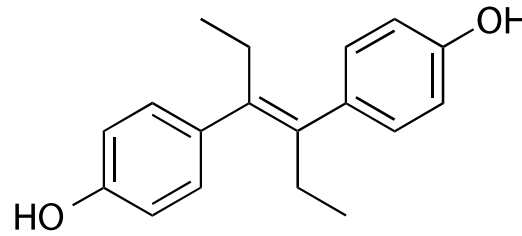
Définition OMS (2002) :

« Un perturbateur endocrinien est une substance exogène ou un mélange qui altère le fonctionnement du système endocrinien et **entraîne des effets délétères sur un organisme** ou sa descendance »

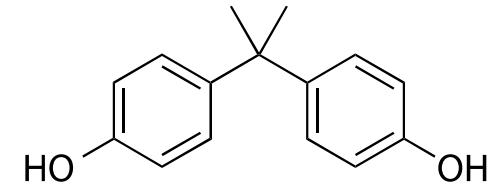
Structure \neq effet



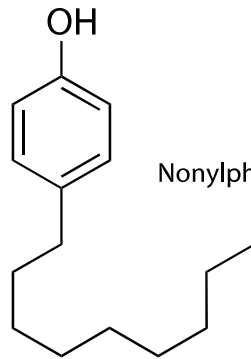
Estradiol



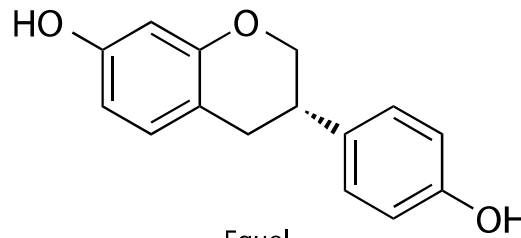
Diethylstilbestrol



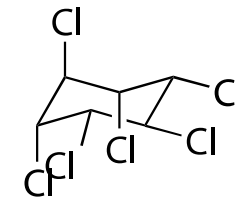
Bisphenol A



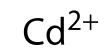
Nonylphenol



Equol



Lindane



Cadmium cation

La grande variabilité des structures chimique démontre le besoin d'une stratégie de test intégrée incluant des tests *in vivo*.

An ocean of chemicals to assess

- 800 chemicals are known or suspected to be capable of interfering with hormone receptors, synthesis or metabolism.
- Only a very small fraction have been investigated in in vivo tests capable of identifying endocrine effects in intact organisms.
- Only BPA has been classified in Europe as an endocrine disrupter
- The vast majority of chemicals in current commercial use have not been tested at all.
- REACH regulation : 150 000 chemicals (pre)registered in Europe for commercial use
- Humans have made or found 50 millions unique chemicals
- A novel substance is made every 2.6 sec (American Chemical Society database)

Problématique

Dispositifs médicaux : sujet d'attention particulière car utilisés sur ou dans le **corps humain** et sur des **populations** plus **sensibles** : malades, femmes enceintes, prématurés...

Les dispositifs médicaux contiennent des **substances** pouvant être **dangereuses**, notamment des **perturbateurs endocriniens**.

La réglementation ne cible qu'un nombre **très restreint de molécules** et ne prend en compte les **effets de mélanges de molécules**.

Les approches basées sur l'analyse chimique ne peuvent garantir la sécurité des DM car il n'existe pas de base de donnée exhaustive des PE ni de moyen de modéliser les effets cocktail de 100^{aines} de molécules.

Nous proposons de développer une batterie de tests basée sur la détection des effets de perturbation endocrinienne dans les dispositifs médicaux

Contexte réglementaire

Réglementations européennes → utilisation des substances **perturbatrices endocriniennes**

Règlement REACH, directive cosmétique, directive 2009/48/CE sur les jouets, directive 2007/19/CE sur les emballages alimentaires, **directive 2007/47/CE sur les dispositifs médicaux.**

Directive 2007/47/CE : **étiquetage** des dispositifs contenant des **phtalates**, (perturbateurs endocriniens entrant dans la composition de certains plastiques).

En France, la loi n° 2012-1442 du 24 décembre 2012 **interdit** à compter du 1er juillet 2015 l'utilisation de **tubulures comportant du di-(2-éthylhexyl) phtalate dans les services de pédiatrie, de néonatalogie et de maternité.**

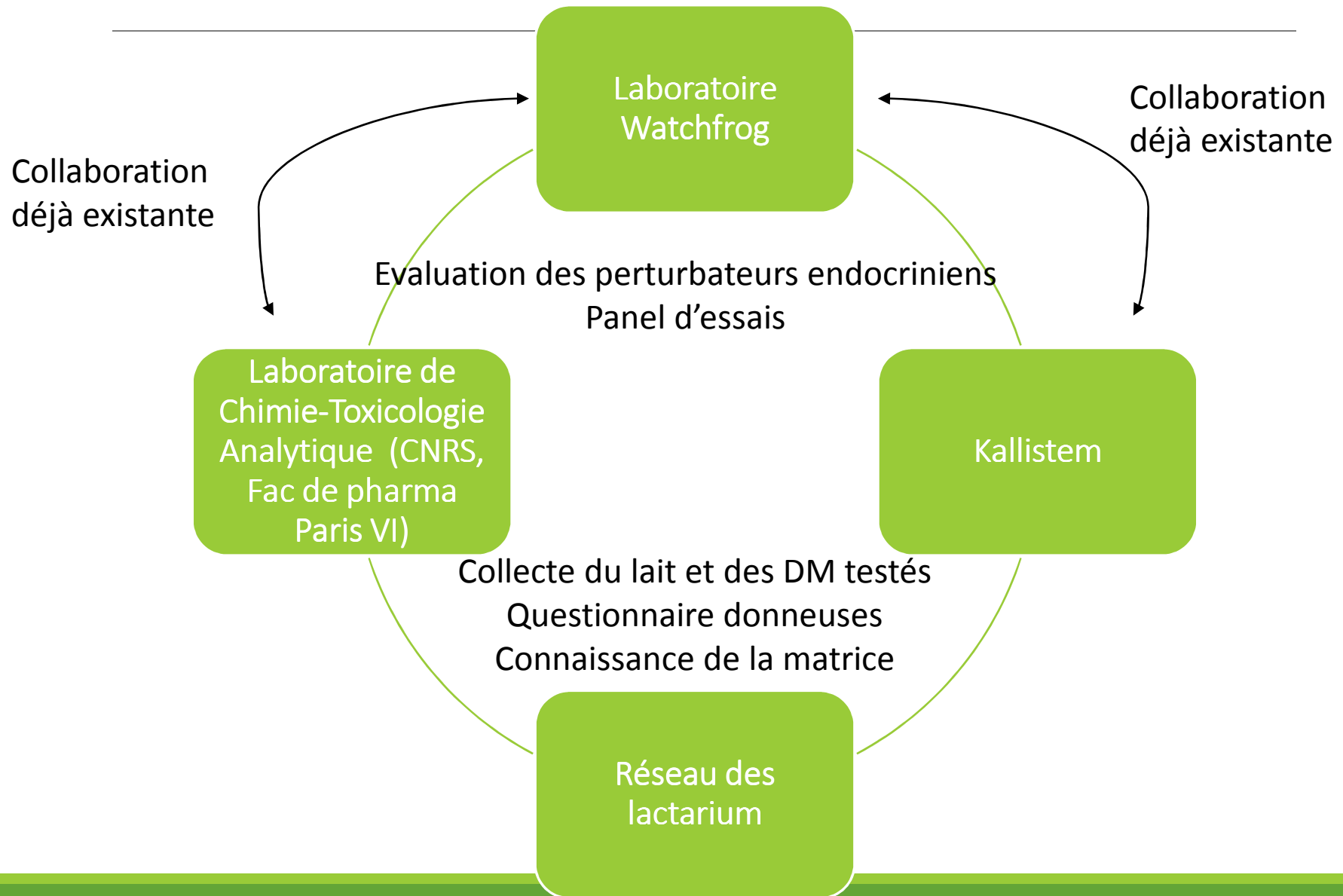
Stratégie

Faire la preuve de concept sur un secteur sensible : les dispositifs médicaux en contact avec les nouveaux nés.

Sujet de santé publique -> sécurité de l'alimentation entérale dans les services de néonatalogie incluant :

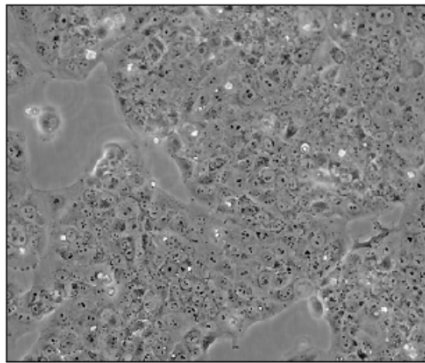
- la sécurité lié au matériaux utilisé dans les dispositifs médicaux
- la contamination du lait maternel par les perturbateurs endocriniens en France.

Partenaires

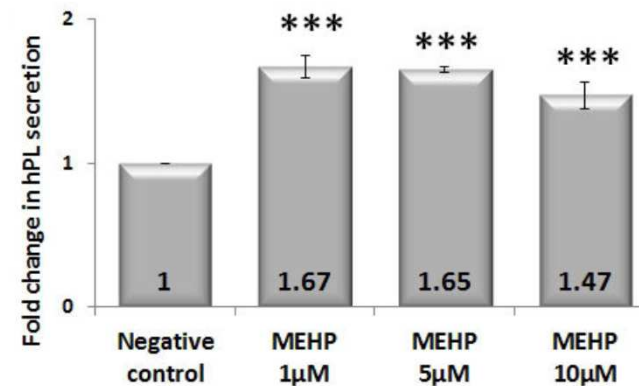


Laboratoire de Chimie-Toxicologie Analytique et Cellulaire (CNRS, Fac de pharma Paris VI)

Tests in vitro sur cellules placentaires humaines (perturbations hormonales et effets délétères)



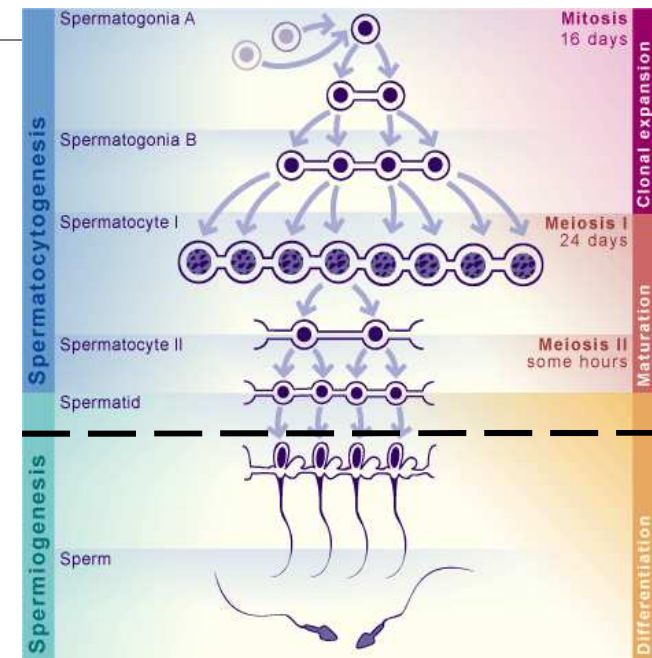
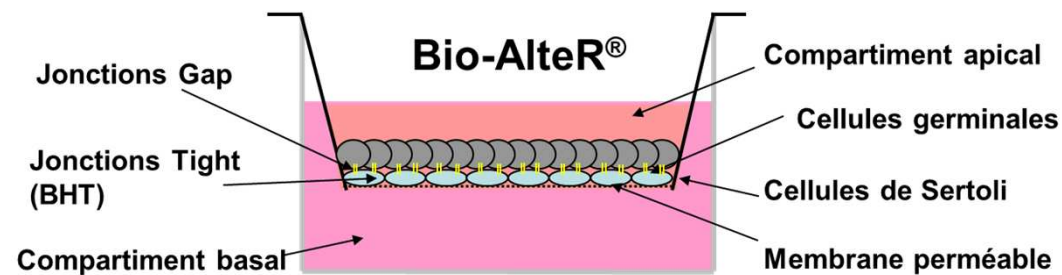
Cellules de placenta
(trophoblaste)



Dosage d'hormones dans
le surnageant

Kallistem (PME de 7 salariés)

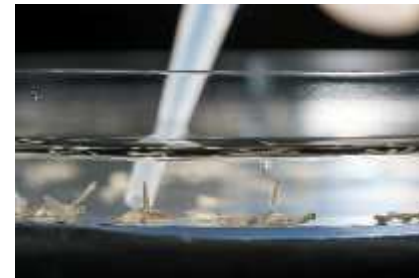
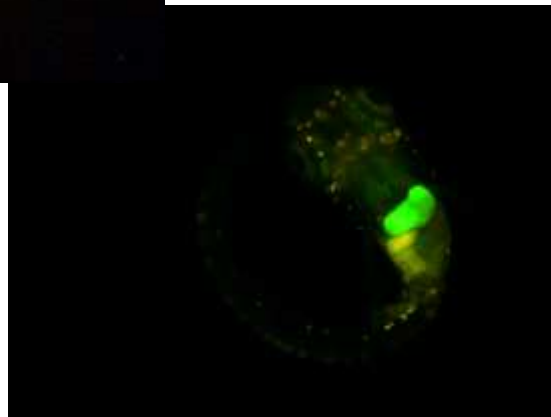
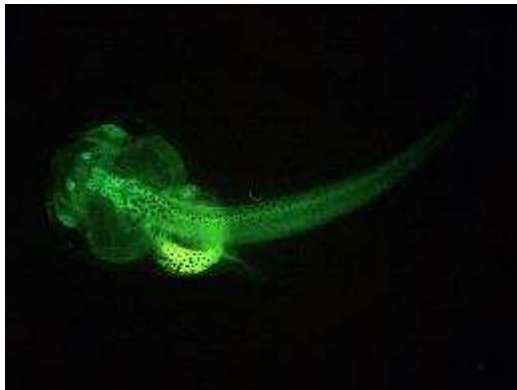
Test de toxicologie de la spermatogénèse *ex-vivo*



- Evaluation de l'intégrité de la barrière hémato-testiculaire par mesure de la TEER (Trans Epithelial Electric Resistance),
- Mesure de l'expression de différents gènes caractéristiques de la spermatogénèse (par RT-qPCR).

Laboratoire Watchfrog (PME de 11 salariés)

Tests *in vivo* sur larves d'amphibiens et de poissons (perturbations hormonales et effets délétères)

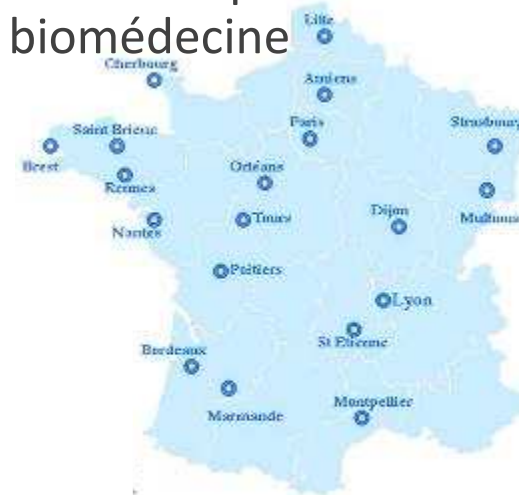


Association des lactariums

- Structures responsables de la collecte, qualification, pasteurisation et distribution du lait de femme provenant de dons anonymes et dirigé et destiné à nourrir les nouveau-nés les plus immatures.



- Le lait issu des lactariums est considéré comme un produit de santé sous l'égide de l'ANSM et de l'agence de biomédecine



38
lactarium
avec les
«lactariums
à usage
interne»

Structure du projet



Sous-Projet A : Lait maternel

Tâche 1 : Obtention du lait de référence et développement des protocoles d'analyses



- Lait de référence composé d'un mélange de laits de plusieurs dizaines de donneuses.
- Détermination de la composition ? (analyse chimique spectre large)
- Mise au point des protocoles d'analyse des effets endocriniens :
 - Techniques d'extractions
 - Adaptation des protocoles (miniaturisation, concentrations testables)
 - Ligne de base et variabilité de la réponse liée à la matrice

Protocoles adaptés à la matrice lait

Sous-Projet A : Lait maternel

Tâche 2 : Banc d'essai sur du lait maternel : évaluation de l'impact de la matrice

- Banc d'essai sur du lait de 200 femmes donneuses
 - Recrutement avec questionnaire
 - Prélèvements
 - Analyses biologiques
 - Analyses chimique spectre large sur 20 laits sélectionnés

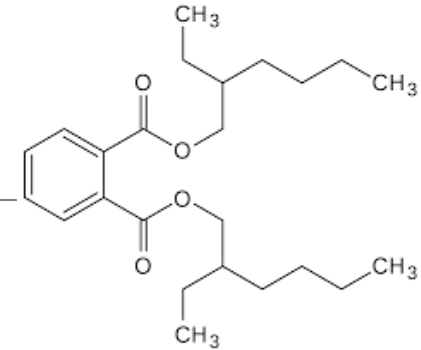


Caractérisation du niveau de contamination du lait maternel par les PE et des disparités inter donneuse.

Ensemble de bonnes pratiques hospitalières

Sous-Projet A : Lait maternel

Tâche 3 : Test des molécules de référence sur les modèles biologiques



- Sélection de 25 substances (19 Plastifiants listés par l'ANSM +6 molécules d'intérêt)
- Tests biologiques en matrice eau
- Dopage du lait de référence
- Test biologiques du lait de référence dopé

Caractérisation de la sensibilité de détection de chacun des tests pour les molécules de référence en matrice eau et lait.

Sous-projet B : Dispositifs médicaux

Tâches 1, 2 et 3 : Tests de tubulures, de seringues et de sondes de gavage (3 références)

- Réalisation des migrations dans le lait de référence (114 conditions : UV, températures...)
- Tests d'effets endocriniens
- Analyse chimique ciblée sur les molécules réglementaires
- Analyse chimique spectre large sur 3 conditions sélectionnées



Caractérisation des effets endocriniens induits par les molécules relarguées dans le lait lors de la nutrition entérale.

**Evaluation de la contamination du lait VS
contamination via les DM**

Sous-projet B : Dispositifs médicaux

Tâche 4 : Mise au point d'un simulant pour le lait maternel

- Test de quatre stimulants basés sur les normes de contrôle des emballages alimentaires
- Utilisation sur les trois conditions de migration sélectionnées
- Analyse chimiques ciblées sur les molécules migrants dans le lait maternel
- Sélection du/des simulants pour le lait
- Analyses biologiques sur 3 conditions avec le simulant sélectionné

Validation d'un/de simulant(s) pour le lait maternel.

Sous Projet C : Normalisation AFNOR

- Responsables des équipes Watchfrog et Fac de pharma sont membres de commissions de normalisation à l'AFNOR.
- Ces deux équipes ont déjà obtenu la normalisation de certaines applications de leurs technologies.

Introduire notre batterie de test dans des normes existantes dans le cadre des révisions périodiques.

Financements envisagés

-FUI (Fond Unique Interministériel) : PEDIM

-ANR : PLASTOX (Nouveaux plastifiants: étude et évaluation de leur potentiel effet perturbateur endocrinien)

-ANSES, Programme national de recherche environnement-santé-travail (PNR EST): Caractérisation de la contamination en PE du lait maternel dans deux lactariums (population urbaine/rurale ?)

MERCI
POUR
VOTRE
ATTENTION

