

## Recommandations portant sur les phtalates dans les dispositifs médicaux

### CONTEXTE

Plusieurs démarches tant européennes que nationales, sont engagées en vue d'une meilleure connaissance des conséquences environnementales et sanitaires liées à l'utilisation de substances chimiques, même pour celles connues depuis de nombreuses années.

Parmi toutes ces substances, une attention particulière est portée aux substances dites « CMR » ou Cancérogène, Mutagène ou toxique pour la Reproduction. Pour ces substances, un classement européen harmonisé a été établi. En fonction du degré de connaissance et de certitudes toxicologiques et épidémiologiques, les substances sont classées dans trois catégories notées 1, 2 et 3. (Annexe VI de la Directive 92/32/CEE du 30 avril 1992 portant septième modification de la directive 67/548/CEE concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses)

Les catégories 1 et 2 regroupent respectivement les substances connues pour avoir des effets CMR et celles présentant une forte présomption. La catégorie 3 liste des substances dont un effet est soupçonné, mais n'est pas suffisamment documenté.

La réglementation de l'utilisation des substances des catégories 1 et 2 est appelée à être renforcée, en vue de limiter au maximum leur emploi pour un grand nombre de domaines d'applications.

Comme tout secteur industriel, le secteur des produits de santé, et notamment celui du dispositif médical est concerné par ces questions. Pour certaines substances le débat est déjà ancien, comme par exemple les phtalates. Cette famille de composés est utilisée comme plastifiant dans la formulation des PVC (chlorure de polyvinyle), plastique couramment utilisés dans les dispositifs médicaux.

Dans cette famille, le DEHP (di (2-ethylhexyl) phtalate), qui est le plus répandu, est classé comme CMR de catégorie 2 toxique pour la reproduction. Dès 2002, le SCENIHR (Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks) a publié un rapport statuant sur la balance bénéfique/risque de l'emploi du DEHP dans les dispositifs médicaux. Cette position a été revue dans un nouveau rapport publié en février 2008.

En parallèle, la révision de la Directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux introduite par la Directive 2007/47/CE, a pris en compte la question des phtalates. Une exigence essentielle renforce les obligations des fabricants de DM « destinés à administrer dans l'organisme et/ou à retirer de l'organisme des médicaments, des liquides biologiques ou autres substances ou des dispositifs destinés au transport et au stockage de ces liquides ou substances » contenant des phtalates classés comme CMR de catégories 1 ou 2 conformément à l'annexe I de la Directive 67/548/CE. Cette disposition comprend deux volets, dont le premier vise à exiger un étiquetage spécifique de ces dispositifs médicaux. Le second exige la justification spécifique de l'utilisation de cette substance et l'indication dans la notice d'information, des risques résiduels, et des mesures de précaution appropriées dans le cas où les dispositifs médicaux sont spécialement destinés aux enfants, ou aux femmes enceintes ou allaitant.

C'est dans ce contexte que l'Afssaps se propose d'accompagner la mise en place de ces mesures qui ne seront d'application obligatoire qu'en mars 2010, par les recommandations qui suivent.

## LES PHTALATES

Les phtalates ont été rapidement utilisés comme plastifiants dans l'industrie des plastiques, et plus particulièrement du PVC en vue d'en améliorer la souplesse.

Mais la question de la toxicité des phtalates se pose depuis plusieurs années, conduisant alors à l'introduction progressive de mesures de précautions voire d'interdiction sur l'utilisation des phtalates comme plastifiant dans certains domaines d'applications.

C'est ainsi qu'en 1999, la commission européenne publie la décision 1999/815/CEE qui interdit l'utilisation de six phtalates dans les jouets destinés aux enfants de moins de 3 ans, cette interdiction sera étendue, en 2005, par la directive 2005/84 aux articles de puéricultures <http://europa.eu/scadplus/leg/fr/lvb/l32033.htm>.

Pour les dispositifs médicaux en milieu hospitalier, le manque de données épidémiologiques, et le grand nombre de situations nécessitant l'utilisation de matériels contenant des phtalates, ont rendu plus complexe la mise en place de recommandations.

### 1- CLASSIFICATION

Les phtalates ou esters phtaliques sont le produit d'estérification d'un acide phtalique avec un ou plusieurs alcools. Selon l'alcool d'estérification on distingue des esters phtaliques symétriques où les deux fonctions acides sont estérifiées par le même alcool (DEHP, DBP), dissymétriques où les deux fonctions acides sont estérifiées par des alcools différents (BBP) et non totalement définis lorsque les fonctions acides sont estérifiées par des alcools de type oxo (DINP, DIDP).

### 2- METABOLISME

Largement étudiés chez l'animal, les phtalates sont des produits stables et d'une grande liposolubilité. Bien absorbés par voie orale et par voie pulmonaire, l'absorption cutanée est quasiment inexistante. Dans l'organisme, la distribution est rapide vers les poumons, la rate, les tissus adipeux et plus particulièrement vers le foie. Il n'y a pas d'accumulation de la molécule dans l'organisme du fait de sa demi-vie d'élimination courte et variable selon les espèces animales. Sa pharmacocinétique se présente sous la forme d'un modèle bi-compartimental avec une deuxième phase d'élimination assez longue qui s'explique par l'existence d'un cycle entéro-hépatique. Les études chez l'animal montrent que le DEHP subit une hydrolyse enzymatique en mono(ethylhexyl) phtalate (MEHP), son métabolite principal, avec libération d'un alcool primaire le 2-ethylhexanol (2-EH), qui s'oxyde secondairement en acide 2-ethylhexanoïque (2-EHA). L'activité hydrolytique est assurée par des enzymes pancréatiques (lipases) et plasmiques (estérases). Le 2-EHA est aussi un métabolite actif toxique.

## LES PHTALATES DANS LES DISPOSITIFS MEDICAUX

Devant l'absence d'informations les chiffres avancés ne sont que des approximations. Cependant les experts rapportent que dans le groupe des phtalates, le DEHP est le plus utilisé comme plastifiant du PVC. Ce diester aromatique de l'acide phtalique entre actuellement pour plus de 50% dans la composition des plastiques à usage médical. Il est combiné par voie thermique au PVC pour former le PVC plastifié.

A l'intérieur du PVC, le DEHP demeure au sein de la matrice comme un élément semi-solide n'ayant pas de liaison covalente avec elle, ce qui donne au PVC une structure souple. Il peut donc migrer facilement hors de la structure PVC, a fortiori dans les produits ayant une forte affinité comme le sang, les mélanges nutritifs contenant des lipides, ou autres médicaments lipophiles en contact. Du fait de la toxicité du DEHP, ce phénomène d'extraction est préjudiciable, à une exception notable, celui des produits sanguins labiles (PSL). En effet, il a été décrit, dès le début des années 80 (Peck and Albro, 1982) que la stabilité des PSL était améliorée par le stockage dans une poche plastifiée avec des phtalates.

## RAPPORT SCENIHR 2008

Le rapport du SCENIHR propose une synthèse actualisée des connaissances toxicologiques sur les phtalates. En outre, il propose une liste de procédures médicales à haut potentiel d'exposition au DEHP :

- Echange transfusionnel en néonatalogie
- ECMO (Extra Corporeal Membrane Transfusion)
- Soins multiples dans les maladies du nouveau né
- Nutrition parentérale totale en néonatalogie
- Hémodialyse chez le garçon pré pubertaire
- Hémodialyse chez la femme enceinte ou allaitant
- Nutrition entérale chez le nouveau né et l'adulte
- Transplantation cardiaque et greffe artério coronaire
- Perfusion massive de sang chez le patient traumatique
- Transfusion de l'adulte sous ECMO

Ce rapport fait état également du risque particulier d'intoxication aiguë due à l'exposition au DEHP du nouveau né en NICU (Neonatal Intensive Care Unit). Du fait de sa petite taille, de sa vulnérabilité physique et des nombreux soins reçus utilisant des dispositifs médicaux contenant du DEHP (matériel de nutrition entérale, matériel de perfusion, cathéter central ombilical, systèmes de transfusion, d'hémodialyse ou de dialyse péritonéale continue et de canule endotrachéale), le nouveau né est très exposé. Les doses reçues dans ce cas de figure peuvent atteindre 20 fois la dose journalière tolérable c'est-à-dire et selon la FDA à 3 mg/Kg/jour pour un enfant de 4 Kg.

Face à des études épidémiologiques encore insuffisantes, le rapport ne donne pas de réponse définitive sur les effets délétères à long terme du DEHP chez l'homme. Seules les études toxicologiques menées depuis longtemps chez l'animal montrent une toxicité sur la reproduction.

## RECOMMANDATIONS AFSSAPS

Sur la base des données toxicologiques et épidémiologiques actualisées, des conclusions du rapport SCENIHR publié en février 2008 et dans le contexte des exigences proposées par la Directive 2007/47/CE qui seront applicables en mars 2010, l'AFSSAPS propose de mettre en place des recommandations pour couvrir cette période transitoire.

Elles sont destinées, d'une part aux fabricants pour les inviter à anticiper les nouvelles exigences de la directive 2007/47/CE applicables en 2010, et d'autre part aux utilisateurs pour les informer et leur demander d'utiliser lorsqu'ils sont disponibles, des matériels de substitution dans le cadre de procédures de soins à risque.

### Utilisateurs

Le risque d'une exposition aux DEHP est principalement fonction de la composition du matériau, du type de procédures de soins et du temps de contact avec le patient. A partir de ces notions bien identifiées actuellement et du risque potentiel de reprotoxicité du DEHP chez l'enfant pré pubère (SCENIHR 2008)), on identifie une population pour laquelle le risque est maximal : prématurés, nouveaux nés hospitalisés en néonatalogie, enfants et adolescents pré pubères hospitalisés en soins intensifs, en hémodialyse ou en traitement de longue durée.

Le DEHP traverse les barrières cutanée et placentaire, et se concentre facilement dans le lait maternel. Il conviendra donc, d'inclure les femmes enceintes ou allaitant en soins intensifs, en hémodialyse ou en traitement de longue durée, (SCENIHR 2008)

Pour ces populations et dans ces cas de figure, il est souhaitable de rechercher des solutions de substitution privilégiant l'utilisation de dispositifs sans DEHP lorsque ceux-ci sont destinés à administrer dans l'organisme et/ou à retirer de l'organisme des médicaments, des liquides biologiques ou autres substances ou dispositifs destinés au transport et au stockage de ces liquides ou substances.

Le niveau de risque ne justifie pas de renoncer à la réalisation d'un acte en l'absence de solution alternative sans phtalates.

### **Industriels**

Pour les dispositifs médicaux contenant des phtalates classés comme carcinogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction, des classes 1 ou 2 les différentes actions à mettre en place se situent à trois niveaux :

- 1) Prise en compte de la présence de phtalates dans l'information mise à disposition de l'utilisateur en attendant les nouvelles règles d'étiquetage (normes à paraître) pour les dispositifs médicaux destinés à administrer et/ou à retirer de l'organisme des médicaments, des liquides biologiques ou autres substances, ou destinés au transport et au stockage de ces liquides ou substances.
- 2) Pour les dispositifs médicaux décrits en 1) et destinés spécifiquement à être utilisés chez les prématurés, nouveaux nés hospitalisés en néonatalogie, enfants et adolescents pré pubères hospitalisés en soins intensifs, en hémodialyse ou en traitement de longue durée ou à des femmes enceintes ou allaitant, le fabricant devra fournir une justification spécifique pour l'utilisation de ce type de dispositifs médicaux et le cas échéant sur les mesures de précaution appropriées.
- 3) Pour les dispositifs médicaux décrits en 1) et 2) l'AFSSAPS conseille à l'ensemble des fabricants de mettre en place les recherches nécessaires à la substitution.

## **GLOSSAIRE**

DEHP	di(2-ethylhexyl) phtalate
MEHP	mono(ethylhexyl) phtalate
PVC	polyvinyl chloride
DBP	dibutyl phtalate
DINP	diisodécyl phtalate
DIDP	diisononyl phtalate
BBP	benzylbutyl phtalate
EHA	acide 2-éthylhexanoïque
EH	2-éthylhexanol
PSL	Produits Sanguins Labiles

## **REFERENCES**

- Arrêté du 21 juillet 2000 portant suspension de la mise sur le marché et ordonnant le retrait de certains jouets et articles de puériculture destinés à être mis en bouche par les enfants de moins de trois ans.
- Décision 2003/819/CE de la Commission, du 19 novembre 2003, modifiant la décision 199/815/CE concernant des mesures qui interdisent la mise sur le marché de jouets et articles de puériculture destinés à être mis en bouche par des enfants de moins de trois ans, fabriqués en PVC souple contenant certains phtalates.
- Behalf of the Federal Institute for drugs and medical Devices (BfArM), Minimizing DEHP exposure by Medical Devices Proposal of the BfArM for EU recommendations, Bonn, 16 sept. 2002
- Calafat AM et al , Automated solid phase extraction and quantitative analysis of human milk for 13 phthalate metabolites, J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 2004;805:49-56
- Cobellis L., Latini G., De Felice C., Razzi S., et al., High plasma concentrations of di-(2-ethylhexyl)-phthalate in women with endometriosis; Human Reproduction, 18 (7)1512-1515, 2003.
- Duty S. M., Silva M. J., Barr D. B., Brock J. W., et al., Phthalate Exposure and Human Semen Parameters; Epidemiology 14(3), p269-277, 2003
- FT n°161 de 2004, l'INRS (Schéma métabolique du DEHP : inrs FT 161 de 2004)
- Green Ronald, Hauser Russ, et al. Use of Di(2-ethylhexyl) Phthalate-Containing Medical Products and Urinary Levels of Mono(2-ethylhexyl) Phthalate in Neonatal Intensive Care Unit Infants. Environmental Health Perspectives. Volume 113, Number 9, September 2005.
- Health Canada, Medical Devices Bureau, Therapeutic Products Directorate, Health Products and Foods Branch. 2002. Health Canada Expert Advisory Panel on DEHP in Medical Devices: Final Report 2002 January 11. Ottawa: Health Canada. 2002.
- Jaeger RJ et al, Infusion of di-2-ethylhexylphtalate for neonates: a review of potential health risk. J Infus Nurs 2005;28:54-60
- Japan Chemical Week, 2002. Ministry Advises Hospitals to Use Alternatives to Medical Devices Using DEHP, Japan Chemical Week, 2002/11/21.
- Khodayar Rais-Bahrami, et al. Follow-Up Study of Adolescents Exposed to Di(2-Ethylhexyl) Phthalate (DEHP) as Neonates on Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) Support Volume 112, Number 13, September 2004
- Kohn MC, Parham F, Masten SA, Portier CJ, Shelby MD, Brock JW, et al.. Human exposure estimates for phthalates. Environ Health Perspect 108:A440–A442. 2000
- Latini G., De Felice C., Presta G., Del Vecchio A., et al., Exposure to Di(2-ethylhexyl)phthalate in Humans during Pregnancy, Biol Neonate 83, p22-24; DOI: 10.1159/000067012, 2003.

- Opinion on the safety of medical devices containing DEHP-plasticized PVC or other plasticizers on neonates and groups possibly at risk , Scientific Committee on Emerging and Newly-Identified Health Risks (SCENIHR) , Adopted after public consultation by the SCENIHR during the 22<sup>nd</sup> Plenary of 6 February 2008
- Peck CC, Albro PW.. Toxic potential of the plasticizer di(2-ethylhexyl) phthalate in the context of its disposition and metabolism in primates and man. Environ Health Perspect 45:11–17. 1982
- US FDA. United States Food and Drug Administration (FDA), Center for Devices and Radiological Health. 2001. Safety Assessment of Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) Released from PVC Medical Devices. Rockville, MD: U.S. FDA. 2001