

40èmes journées de l'APRHOC
Clermont-Ferrand
6 Octobre 2009

Actualités sur les phtalates dans les dispositifs médicaux

Sandrine Bagel-Boithias, PH
Valérie Sautou, MCU-PH

Service pharmacie CHU Clermont-Ferrand

Laboratoire de Pharmacie Clinique et Biotechniques,
Faculté de Pharmacie, Clermont-Ferrand

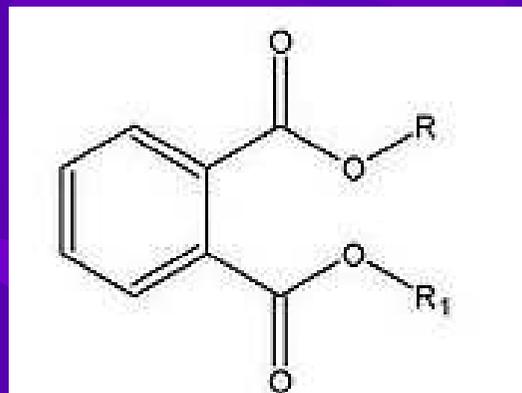
Les phtalates: pourquoi tant de haine ?



Qu'entend-on par phtalates ?

Plastifiants utilisés pour assouplir le PVC

Produits chimiques apparentés à l'acide phtalique



Les plus utilisés:

DBP(di butyl phtalate), BBP (benzyl butyl phtalate),
DINP (di isononyl phtalate), DIDP (di isodecyl phtalate),
DIPP (di iso pentyl phtalate), DEP (diethyl phtalate)
DEHP (di ethyl hexyl phtalate) parfois appelé DOP

Les phtalates: Où les trouve-t-on ?

Fils, câbles

Revêtements de sol, profilés

Jouets

Peintures, vernis



PARTOUT

Produits cosmétiques



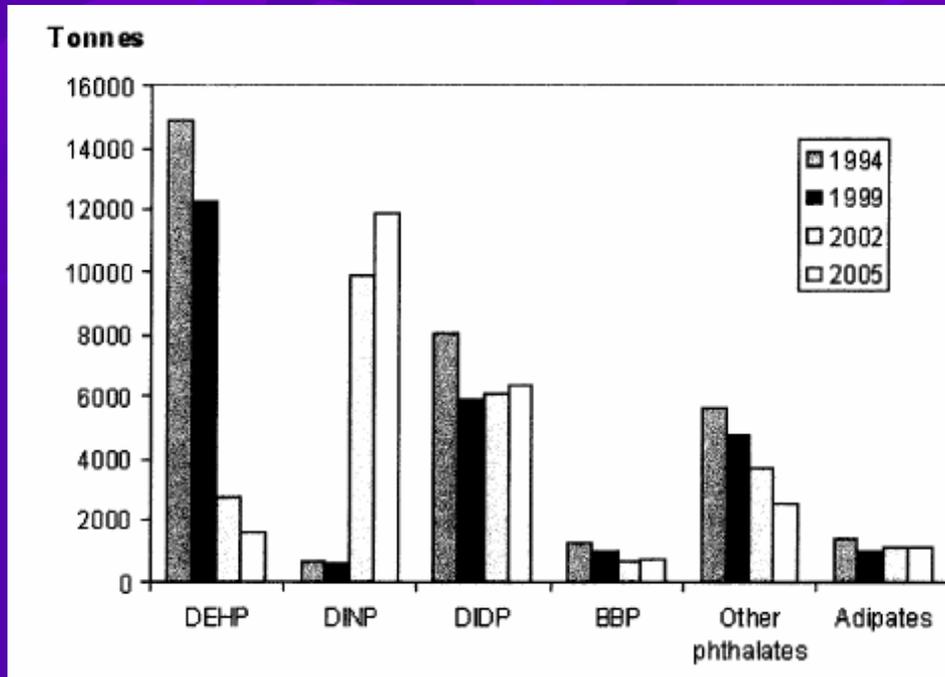
Médicaments
Dispositifs médicaux

Emballages alimentaires

Chaussures

Le DEHP: Utilisations sous surveillance

Evolution de la production des phtalates et adipates



(Products register, kemI, 2009)

Règlementation

DEHP interdit dans:

Jouets et articles de
puériculture

(directive UE 2005/84/EC),

Cosmétiques

(Directive 76/768/EEC)

Mais entre dans composition
de nombreux dispositifs médicaux

Quels dispositifs médicaux contiennent du DEHP ?



Les dispositifs médicaux
± souples en PVC
Quelques exemples:



Quel intérêt à utiliser du PVC dans les DM ?

SES QUALITES

Transparence

Résistance

Possibilité d'être assoupli

Possibilité d'être stérilisé

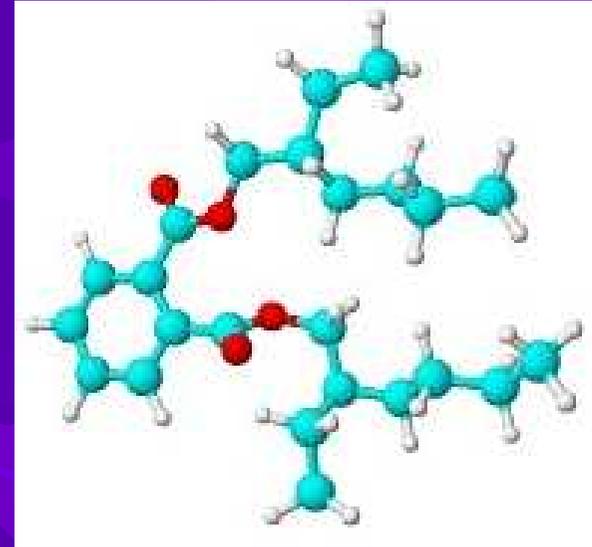
Et surtout...
SON FAIBLE
COÛT



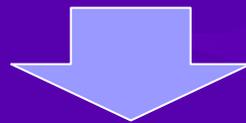
Propriétés physico-chimiques du DEHP

DEHP: Di-2-ethylhexyl phtalate

Liquide incolore inodore
Très lipophile



Non lié chimiquement au PVC



Peut migrer du dispositif médical et
entrer en contact avec le patient

Quels facteurs favorisent le relargage du DEHP?

Contact avec substances lipophiles:

Perfusion de médicaments lipophiles

Nutrition parentérale totale

Nutrition entérale

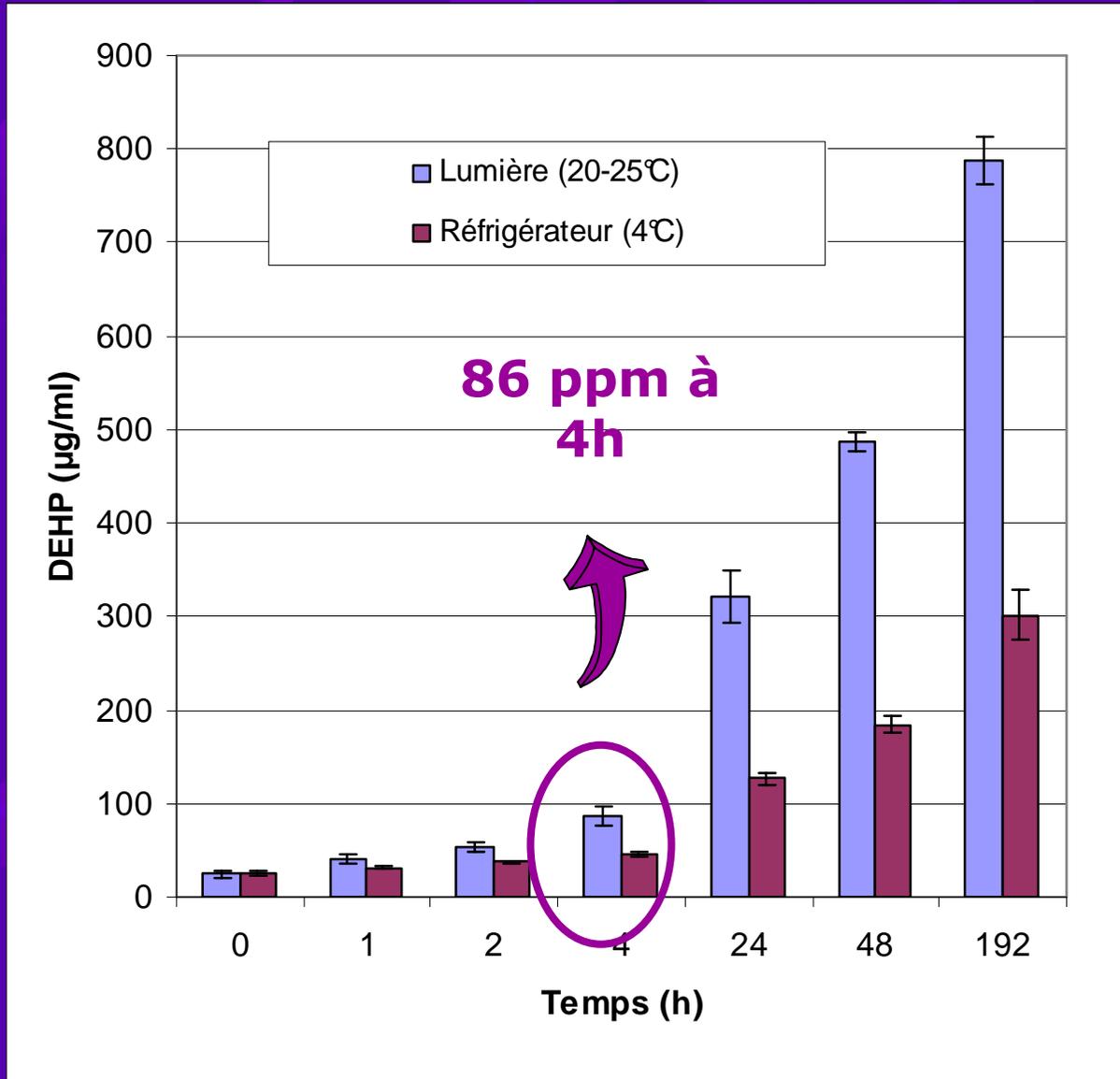


Excipient
Polysorbate,
huile de ricin

Influence de l'excipient sur le relargage du DEHP

	Polysorbate 1,6 mg/ml	CELLTOP 0,4 mg/ml
Prolongateur PVC (contact 2h)	30.23 ± 0.98	25.28 ± 0.44
Prolongateur PVC (Contact 24h)	70.23 ± 1.14	64.17 ± 1.52

DEHP (en $\mu\text{g/ml}$) dans les solutions de docétaxel à 0.74 mg/ml dans du NaCl 0.9% conditionnées dans poches en PVC



Perfusion de 250 ml de docétaxel à 0,74 mg/ml:
21,5mg
Pour un patient de 70 kg:
307 $\mu\text{g/kg/jour}$

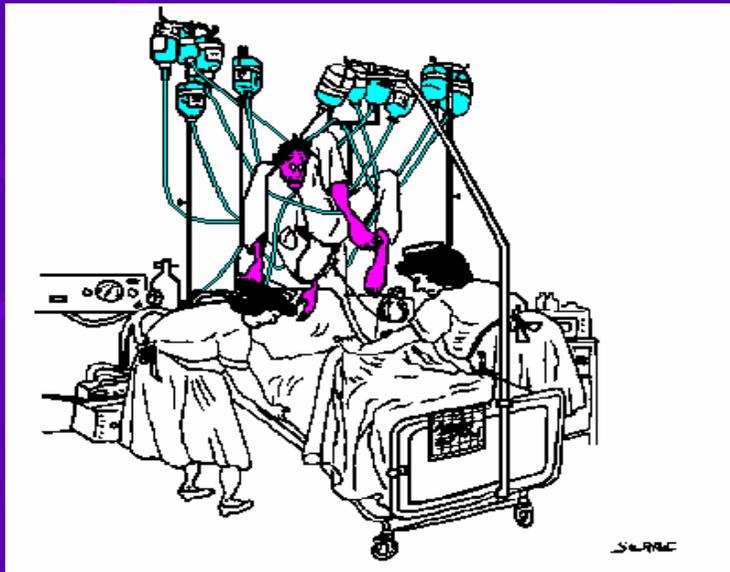
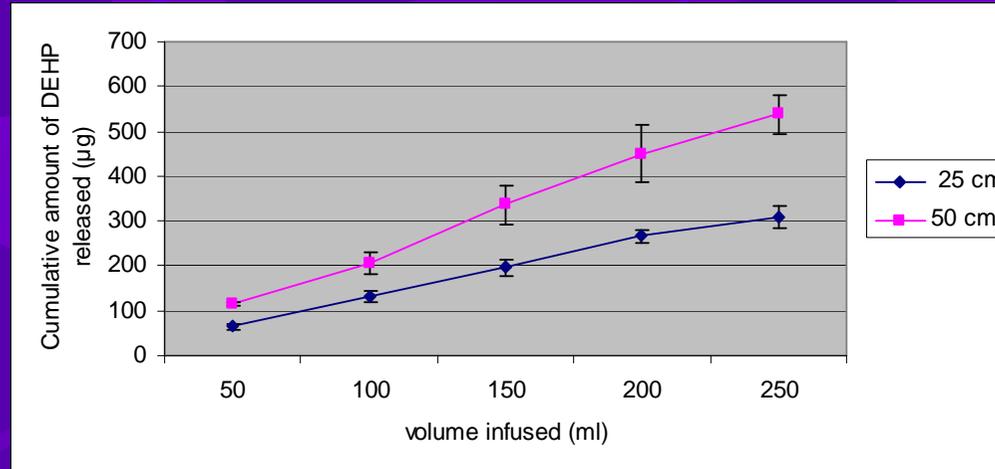


Doses limites tolérées
UE (ECB): 48 $\mu\text{g/kg/j}$

NB: 20 $\mu\text{g/kg/jour}$ pour NNés < 3mois et femmes en âge de procréer 25 $\mu\text{g/kg/jour}$ entre 3 et 12 mois

10 fois +

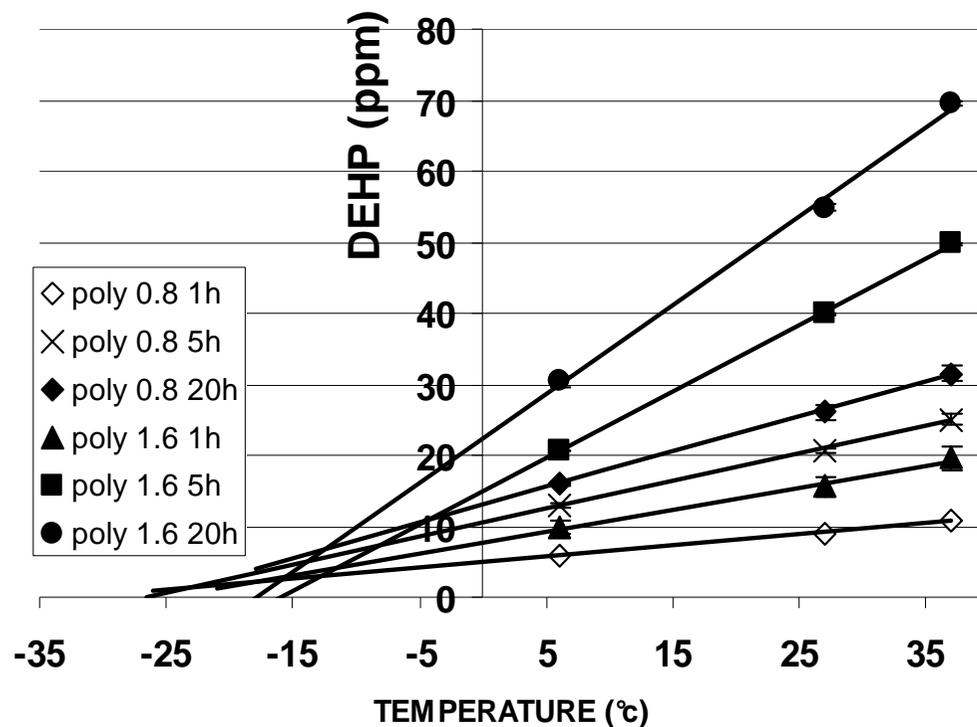
Influence de la surface de contact



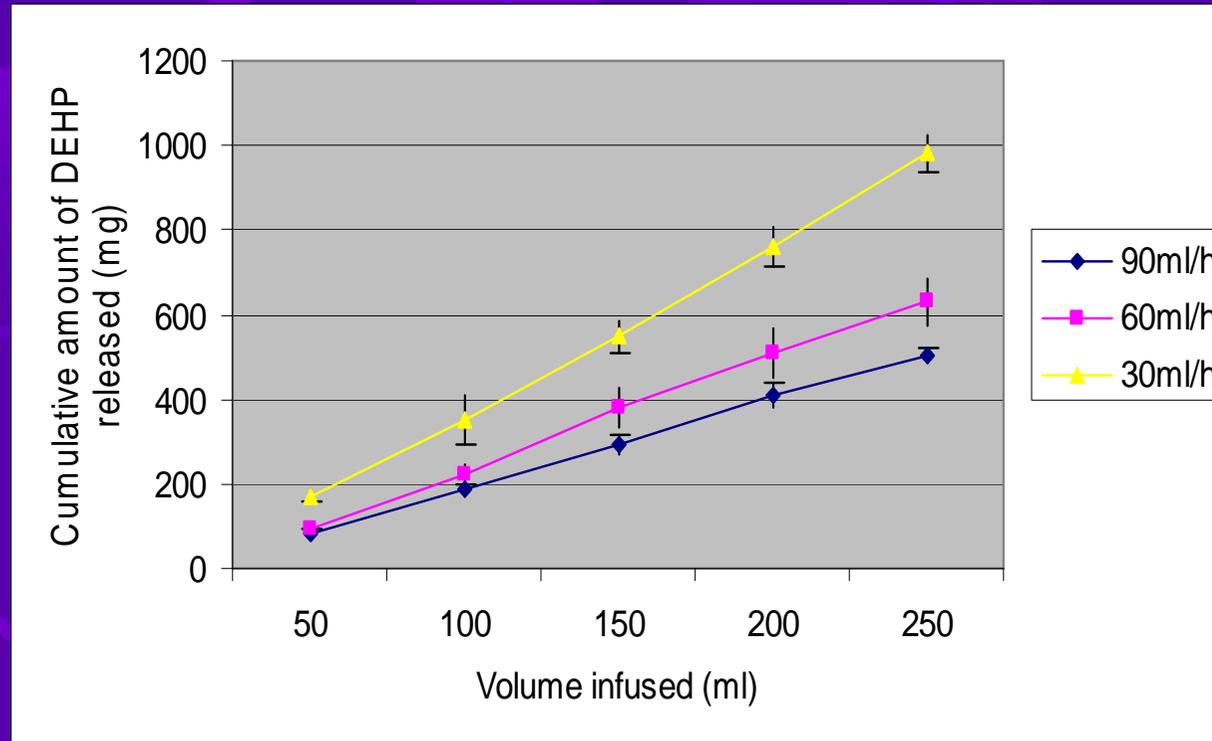
Longueur des
tubulures...

Influence de la température

Incubateurs en néonatalogie ?



Influence du débit de perfusion



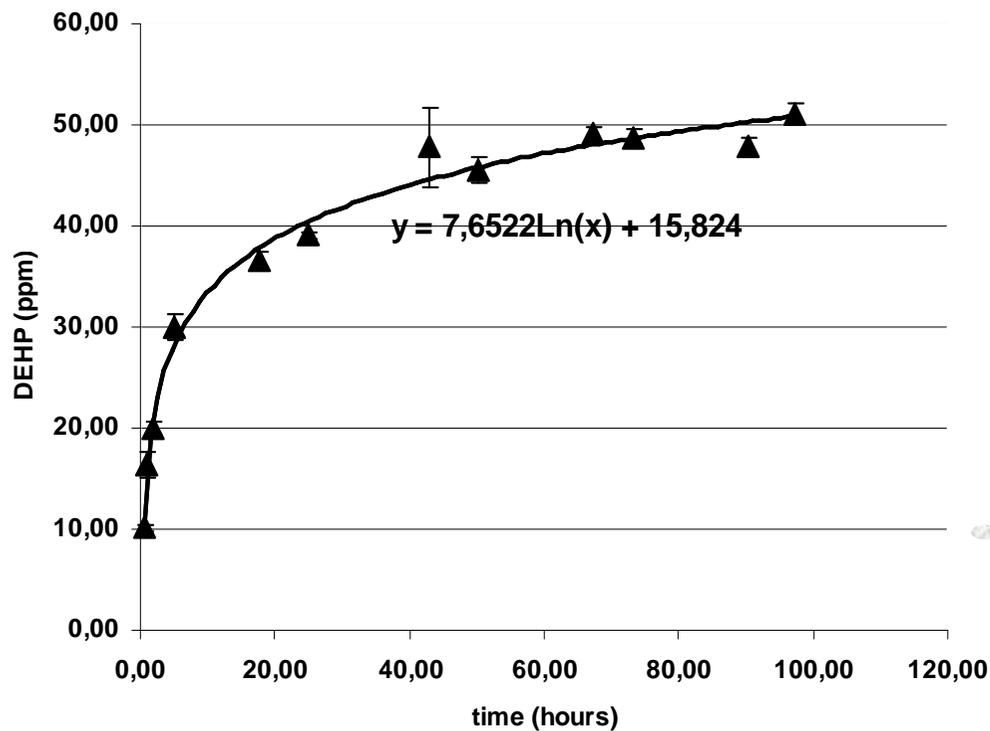
Débit de perfusion en pédiatrie ??



Influence de concentration et du temps de contact

Taux de DEHP en µg/ml

		C :	J1	J2	J3	J4	J5	J8
		µg/ml						
Etoposide	PVC	C1 : 50	<1	4,2	6	7,4	7,7	9,3
		C2 : 200	1,4	12,9	20,6	26,2	27,9	34,2
	PEbd	C1 : 50	<1	<1	<1	<1	<1	<1
		C2 : 200	<1	<1	<1	<1	<1	<1
Téniposide	PVC	C1 : 50	4,8	46,8	72,2	92,7	110	286
		C2 : 100	4,8	74,6	117,5	155,4	182,9	480,2
	PEbd	C1 : 50	<1	<1	<1	<1	<1	<1
		C2 : 100	<1	<1	<1	<1	<1	<1



DEHP relargué par des prolongateurs à base de PVC dans une solution de Celltop à 0,8 mg/ml

Prolongateurs neufs ??

Situations à haut risque d'exposition

ECMO
Transfusion
Hémodialyse
Transplantation cardiaque
et greffe artériocoronaire

Nécessité d'une CEC,
chauffée à 37° C
Volume perfusé important

Nutrition parentérale totale
Perfusion de médicaments lipophiles

Perfusion de
médicaments
lipidiques très
« extracteurs »
de DEHP

Nutrition entérale

Transformation rapide du
DEHP en MEHP toxique

Quelles sont les principales voies d'exposition du patient au DEHP ?

Voie pulmonaire

DEHP pro
asthmatiforme

Voie cutanée

Absorption plus
limitée et plus
lente

Voies d'exposition
peu critiques

Absorption
démontrée

Voie IV

Exposition
médicale
spécifique

Voie orale

Métabolisation
rapide en MEHP,
métabolite
toxique ++++

Voies d'exposition
plus problématiques

Dose estimée de DEHP reçue par adultes au cours d'actes médicaux utilisant des dispositifs médicaux en PVC (Santé Canada 2002, Scenihr 2008)

Acte médical	Dose de DEHP reçue (μ g/kg/j)	Référence
Exposition à long terme		
Hémodialyse	20-2200	NOAEL 4,8 mg/kg/j TDI: 48 μ g/kg/j (Santé Canada (2002)) Kambia (2003) Jacobson (1977) Doull (1999), Plonait (1993) Sté Canada (2002)
Nutrition parentérale	130-280	
Transfusion sanguine ou dérivés	800-2000 (enfants) 6-90	
Exposition à court terme		
Transfusion de dérivés sg (trauma)	1300 –8500	Jaeger (1972), Sjoberg (1985) Butch (1996) Barry (1989) Santé Canada (2002) Pearson (1993)
ECMO	3000-10000	
CEC (transplantation cardiaque)	2400	
Perf IV médicaments non lipophiles	< 5	
Perf IV médicaments lipophiles	> 1500	

Populations à haut risque d'exposition

Prématurés
Nouveaux-nés en néonatalogie

Couveuse chauffée à 37° C
Débit faible
Combinaison de plusieurs
thérapeutiques



Enfants, adolescents pré pubères
et femmes enceintes en USI

Population à haut risque de toxicité

Faible poids donc apport
de DEHP important
rapporté au poids
corporel

+

Immaturité sexuelle

+

Immaturité enzymatique

Dose estimée de DEHP reçue par les nouveaux-nés en néonatalogie en fonction des actes médicaux (Scenihr 2008)

Acte médical	Dose de DEHP reçue/jour par un Nné de 4 kg (μ g/kg/j)	Référence
Perfusion de médicaments: - Midazolam (24 ml) - Fentanyl (29 ml) - Propofol (1%, 10 ml, 24h)	7 33 1640	Loff (2000)
Nutrition parentérale	33 (sans lipide) 2500 (Emulsion lipidique 20%, 27° C) 3250 (lipides, 33° C)	Loff (2000) Loff (2002)
Echange transfusionnel (courte durée)	1200-22600 840-3300 1700-4200	Plonait (1993) Sjoberg (1985a) Sjoberg (1985a)
ECMO	> 14000 (μ g/kg/10j)	Schneider (1898)
Ventilation	<130 (oxygénothérapie) < 700 (sonde endotrachéale)	Santé Canada 200 Latini (1999)
Soins multiples en unité de soins intensifs (perf, NPT, transfusion)	2830	FDA (2001)

NOAEL 4,8 mg/kg/j
TDI: 48 μ g/kg/j

Dose estimée de DEHP reçue par les nouveaux-nés en néonatalogie

Les nouveaux nés prématurés en unités de soins intensifs reçoivent des doses de DEHP supérieures aux doses toxiques chez l'animal



Conséquences à long terme?

Quels sont les risques d'une exposition au DEHP ?

ETUDES ANIMALES



Toxicité aiguë: faible

Toxicité subchronique et chronique:

Organes cibles: foie +++ , rein, testicules

Toxicité hépatique par prolifération des péroxysomes

Toxicité jugée non transposable à l'homme

Génotoxicité/mutagenicité: RAS

Cancérogénicité:

DEHP cancérogène hépatique chez le rat et la souris.

Effet jugé non transposable à l'homme

Immunotoxicité:

Interaction avec le système immunitaire

Quels sont les risques d'une exposition au DEHP ?

ETUDES ANIMALES

Reproduction:

- Atrophie testiculaire
- Diminution de la fertilité
- Malformations
- Mortalité fœtale
- Poids fœtaux réduits
- Perturbateur endocrinien
- Anomalies du développement sexuel chez le jeune animal exposé in utero

**Variation entre les espèces
Rats différents des primates**

Effets
transposables
à l'Homme ??

Y a-t-il des risques pour l'homme ?

Réduction de la distance anogénitale

Corrélation significative entre le taux de 4 métabolites du DEHP et la réduction de la distance anogénitale

1^{ère} publication mettant en exergue les effets délétères d'une exposition pré natale au DEHP

Research | Children's Health

VOLUME 113 | NUMBER 8 | August 2005 • Environmental Health Perspectives

Decrease in Anogenital Distance among Male Infants with Prenatal Phthalate Exposure

Shanna H. Swan,¹ Katharina M. Main,² Fan Liu,³ Sara L. Stewart,³ Robin L. Kruse,³ Antonia M. Calafat,⁴ Catherine S. Mao,⁵ J. Bruce Redmon,⁶ Christine L. Ternand,⁷ Shannon Sullivan,⁸ J. Lynn Teague,⁹ and the Study for Future Families Research Team*

¹Department of Obstetrics and Gynecology, University of Rochester, Rochester, New York, USA; ²Department of Growth and Reproduction, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; ³Department of Family and Community Medicine, University of Missouri-Columbia, Columbia, Missouri, USA; ⁴National Center for Environmental Health, Centers for Disease Control and Prevention, Division of Laboratory Sciences, Atlanta, Georgia, USA; ⁵Department of Pediatrics, Division of Endocrinology, Los Angeles Biomedical Research Institute at Harbor-UCLA Medical Center, Los Angeles, California, USA; ⁶Departments of ⁶Pediatrics and ⁷Medicine, University of Minnesota Medical School, Minneapolis, Minnesota, USA; ⁸Department of Pediatrics, University of Iowa, Iowa City, Iowa, USA; ⁹Departments of Surgery (Urology) and Child Health, University of Missouri-Columbia, Columbia, Missouri, USA

Peu d'études épidémiologiques, faibles effectifs
mais....

Certaines confirment l'effet perturbateur endocrinien
Risque ++ chez l'enfant en bas âge et *in utero*

Effets reprotoxiques du DEHP chez l'homme ?

Hypospadia et cryptorchidie

Pas d'association démontrée entre l'exposition maternelle donc prénatale au DEHP et le risque de développement de telles anomalies

Poids de naissance et âge gestationnel

le taux de MEHP dans le cordon est

- Significativement associé à une diminution de l'âge gestationnel
- Non significativement associé à un plus faible poids de naissance

Développement pubertaire

Corrélation significative entre l'exposition au DEHP et le développement des seins chez les jeunes filles

Qualité du sperme

Etudes discordantes

Endométriose

Corrélation entre la sévérité de l'endométriose et le taux de phtalates

Quelles sont les répercussions de ces études ?

**Aspect
Réglementaire**



Directive 67/548/CEE) Inscription du DEHP sur la liste des substances CMR de cat 2.

R60 « peut altérer la fertilité »

R61 « Risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant »

REACH

SCENIHR, 2008

Recommandation AFSSAPS, Mars 2009

Recommandations de l'AFSSaPS

Recommandations aux utilisateurs

Pour les populations à risques: prématurés, enfants, ado prépubères et femmes enceintes en USI ou en hémodialyse

Utilisation préférentielle de DM sans DEHP pour l'administration de médicaments ou l'extraction de liquides biologiques

Recommandations aux industriels

Pour les DM contenant des phtalates classés CMR 1 ou 2

1. Nécessité d'informer de la présence de ces phtalates dans le DM
2. Si ces derniers doivent être utilisés dans les populations à risques, le fournisseur devra justifier l'utilisation de ces DM
3. Recherche d'alternatives indispensables pour ces DM

Application OBLIGATOIRE en mars 2010

Quelles sont les alternatives ?

Dispositifs médicaux multicouches ?

Alliant les qualités techniques du PVC et l'inertie chimique d'autres matériaux comme les polyoléfines ?

Dispositifs médicaux en PVC sans DEHP

*Autres plastifiants: DINCH, TOTM, DEHA, ...
Moins toxiques ?*

Dispositifs médicaux sans PVC

*Autres matériaux
Mêmes qualités techniques ?
Non toxiques ?
Coût ?*

Dispositifs médicaux multicouches

Objectifs: Eviter le relargage de DEHP en intercalant entre la solution perfusée et le PVC de la couche externe, une couche de PE réputée inerte

Résultats: Même lorsqu'ils sont neufs, du DEHP est déjà présent sur la couche interne en PE: le DEHP migre à travers le PE même en l'absence d'éléments « extracteurs »

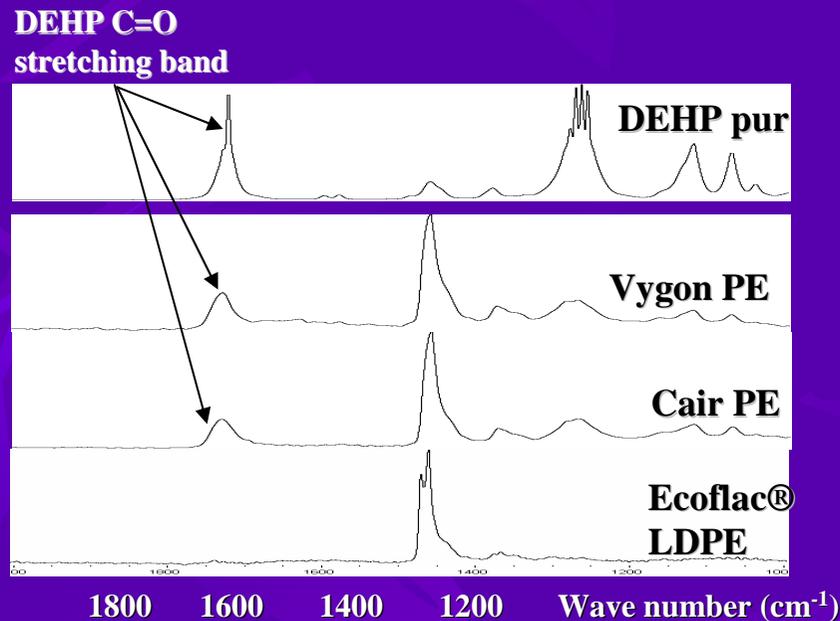
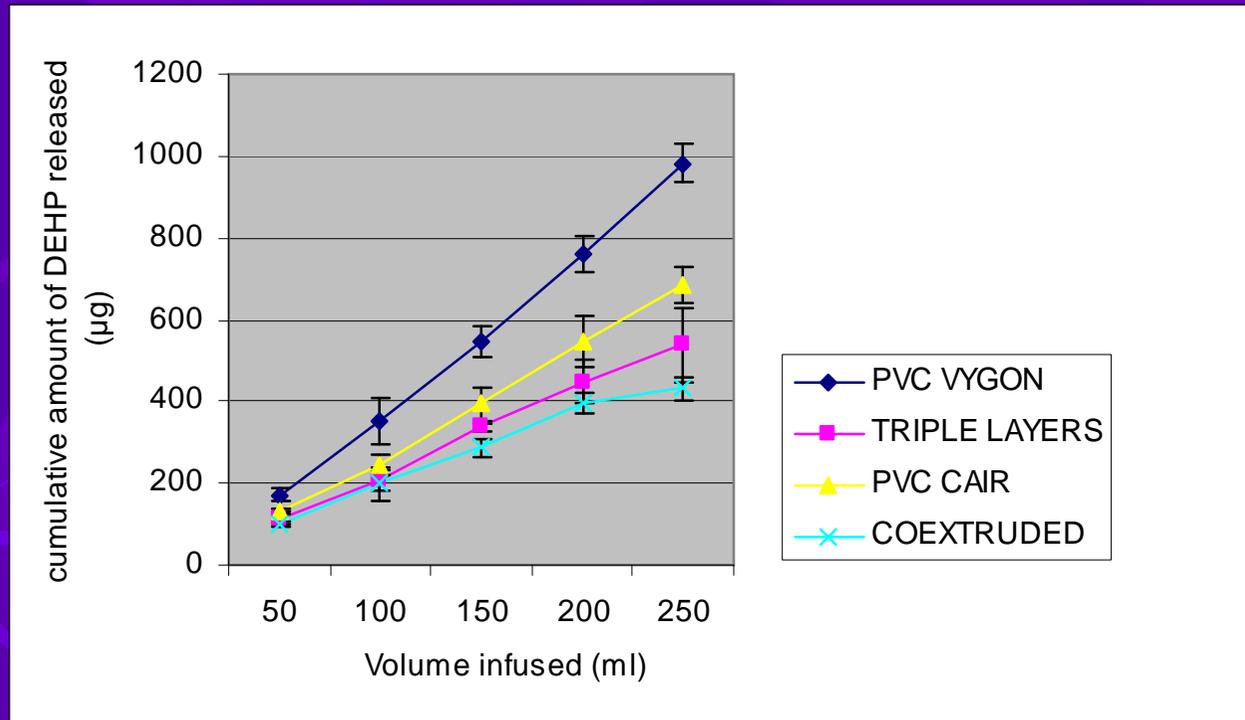


Fig.4: DEHP, ECOFLAC® LDPE and Vygon or Cair polyéthylène FTIR spectra.

Dispositifs médicaux multicouches

Influence du type de prolongateur sur le relargage de DEHP: ex de prolongateurs de 50cm, [étoposide]=0,4mg/ml, débit de 30ml/h

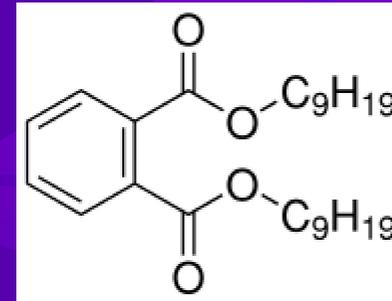


Les prolongateurs co-extrudés et tricouches relargent presque autant de DEHP dans la solution médicamenteuse, que des prolongateurs en PVC

Dispositifs médicaux en PVC sans DEHP

DINP

Di isononyl
Phtalate



Autre phtalate:
a priori meilleur Bf/risque
Non classé CMR

Par voie orale
Effets hépatiques et rénaux
chez les rongeurs

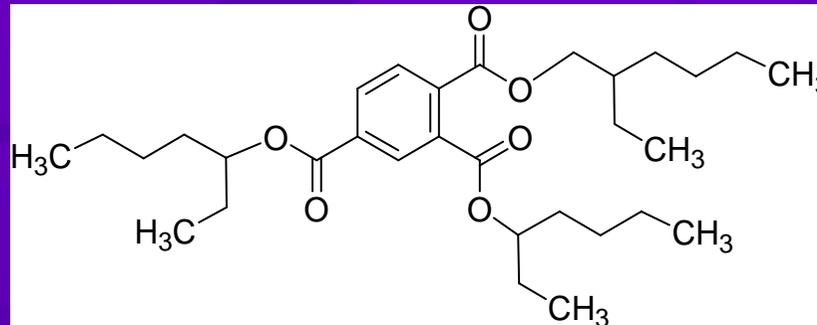
DM en contenant
Les poches de
recueil d'urine

**Pas d'étude de doses reçues par les patients à
partir des dispositifs médicaux**

Dispositifs médicaux en PVC sans DEHP

TOTM

Triocetyltrimellitate



Molécule très lipophile

Etudes chez l'animal
Effets sur la reproduction
Carcinogénicité ??

DM en contenant
*Perfuseurs, transfuseurs,
lignes de chimiothérapie*

Dispositifs médicaux en PVC sans DEHP

TOTM

Doses auxquelles sont exposés les patients via les DM

Etude réalisée en dialyse avec des lignes en PVC contenant du DEHP et du TOTM-DEHP

(Kambia et al, et al, Int J, Pharm, 2001)

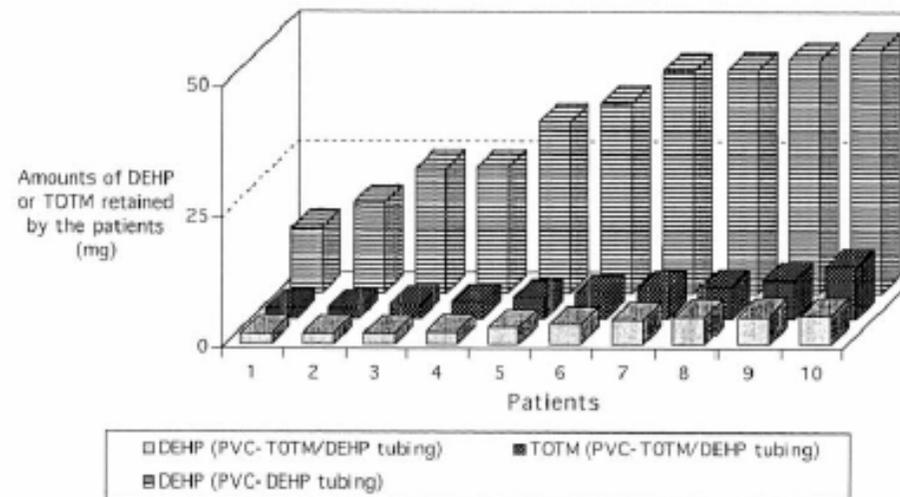


Fig. 2. Comparative amounts of TOTM or DEHP retained by patients according plasticized tubing used (Significant difference of total DEHP input between PVC-DEHP tubing and PVC-TOTM/DEHP ($P < 0.01$)).

Dispositifs médicaux en PVC sans DEHP

TOTM

Doses auxquelles sont exposés les patients via les DM

Etude réalisée sur Prolongateurs en PVC de 80 cm, contact avec du polysorbate 80 (Trevis et al, ESCP, 2007)

Influence de la concentration en polysorbate sur le relargage du TOTM					
Polysorbate concentration (mg/ml)	0.05 (n=6)	0.4 (n=6)	0.8 (n=6)	1.6 (n=6)	2 (n=6)
TOTM concentration (µg/ml)	0.047	0.053	0.035	0.083	0.040

NS, p = 0,35



Influence de la température et du temps de contact sur le relargage de TOTM					
Temps de contact	1 h		5 h		
	4° C (n=9)	20° C (n=9)	4° C (n=9)	20° C (n=9)	20° C (n=9)
T° de contact	4° C	20° C	4° C	20° C	20° C
TOTM (µg/ml)	0.137	0.03	0.065	0.01	0.053

T°, NS, p = 0,35

Tps, NS, p = 0,25

Dispositifs médicaux en PVC sans DEHP

DINCH

1,2-cyclohexanedicarboxylic acid diisononylester



Molécule
très lipophile

Etudes chez l'animal
Non reprotoxique
Toxicité rénale

DM en contenant
*Tubulures de
nutrition
entérale*

Dispositifs médicaux en PVC sans DEHP

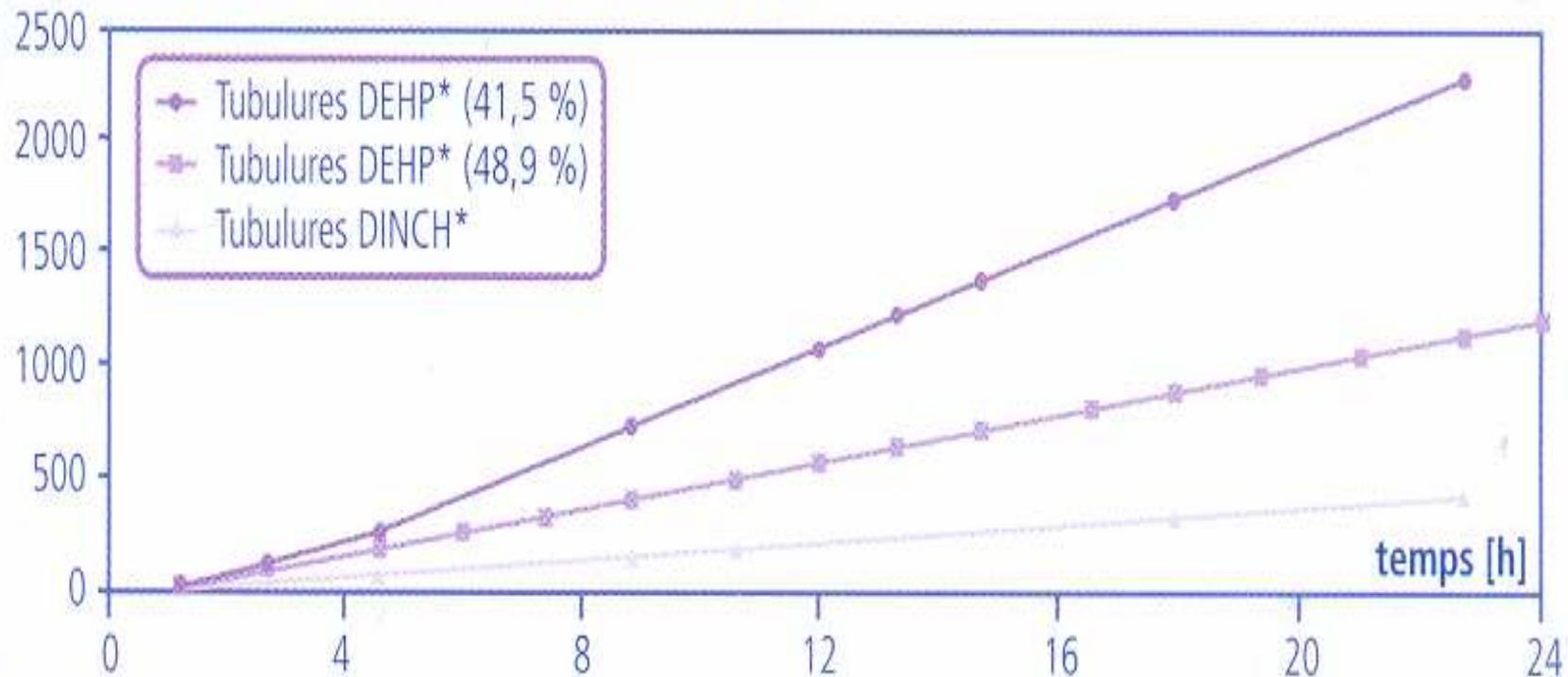
DINCH

Doses auxquelles sont exposés les patients via les DM

Etude réalisée à l'aide de tubulures de nutrition entérale en PVC (débit 38ml/h, sur 24 h)

(Welle et al, Forschung and Entwicklung, 2005)

Migration cumulée du plastifiant en solution [μg]

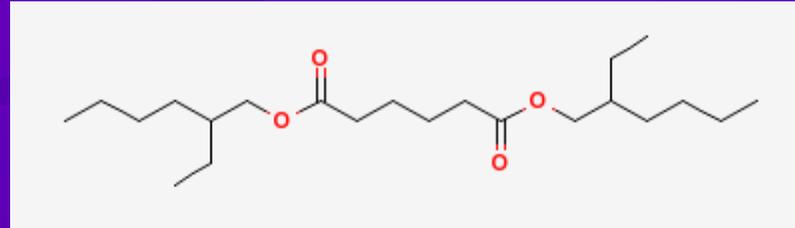


Dispositifs médicaux en PVC sans DEHP

DEHA



Diethylhexyladipate



Etudes chez l'animal

Effets sur le développement foetal
Mais pas d'effet antiandrogénique,
Pas de toxicité spécifique sur les
organes reproducteurs

DM en contenant
Lignes de dialyse

Etudes du relargage à partir des emballages alimentaires.
Pas d'études en situation clinique

Comparaison de la NOAEL du DEHP et des plastifiants utilisés comme alternatives (Scenihr 2008)

Plastifiant	NOAEL (mg/kg)	Toxicité sur la reproduction	Point critique
DEHP	4,8	Oui	Reproduction
DINP	15 (88)	Non/Oui	Foie
TOTM	100	Oui	Reproduction
DINCH	107	Non	Rein
DEHA	200	Oui	Foetotoxicité

Doses d'exposition connues (parfois > NOAEL: ex ECMO)

Doses d'exposition non déterminées

DINP, TOTM et DEHA toxiques pour la reproduction mais à des doses > 20 fois plus élevées que DEHP

Effets cancérogènes et mutagènes du DEHP et des autres plastifiants utilisés dans les DM (Scenihr 2008)

Plastifiant	Dose répétée NOAEL (mg/kg/j)	Génotoxicité	Carcinogénicité
DEHP	29 (rat male)	Non	LOAEL 320 (rat male)
DINP	15 (88)	Non	Rein
TOTM	100	Non	Pas de données
DINCH	107	Non	Non
DEHA	200	Non	NOAEL 1250

Manque de données sur la carcinogénicité (TOTM++)
et les doses d'exposition des patients aux plastifiants

Dispositifs médicaux sans PVC

Déjà
disponibles

Polyéthylène
Polyuréthane
Silicone

*Qualités techniques pas
toujours identiques*

Surcoût à intégrer

A venir

*Qualités techniques ?
Toxicité ?
Coût ?
Développement durable ?*

**Mais surtout,
absence d'interactions
contenu contenant**

Conclusion

Principe de précaution

Eviter d'être trop alarmiste

Poursuivre études d'évaluation des alternatives

Aide : Guide Europharmat + base de données