



## DEHP-free, risk-free ?

Dr Valérie Sautou  
Pharmacien MCU-PH

CHU Clermont-Ferrand  
EA 4676 C-Biosenss, Université d'Auvergne



Forum pharmaciens : Relargage et particules : ces risques invisibles  
Jeudi 12 décembre 2013



## Déclaration d'intérêts en rapport avec la présentation

Aucun lien d'intérêt avec une société commerciale en rapport avec cette présentation

Lien d'intérêt avec l'ANSM: soutien financier de l'étude ARMED (3 ans: 2013-2015)



# Dispositifs médicaux, PVC, phtalates, DEHP...

2010

REACH  
Classification CMR  
Rapport du Scenhir  
Directive 2007/47/CE

Alternatives au PVC  
Alternatives au DEHP



DM en PVC  
plastifié au DEHP

Dispositions  
particulières pour  
DM contenant des  
phtalates à risque  
DEHP: CMR 1B

DM PVC-free  
DM DEHP-free

Quel risque ?

Etiquetage



Justification  
d'utilisation dans  
populations à  
risque



## *Le DEHP, plastifiant à risque*

### **Etudes chez l'animal**

Toxicité chronique: connue  
Cancérogène hépatique  
Effets sur reproduction. Fertilité



**Risque avéré**

**CMR 1B**

### **Risques pour l'homme ?**

Etudes épidémiologiques récentes



**Risque suspecté**

Risques liés à exposition de femme enceinte

*Terme de grossesse*

*Effets sur reproduction des enfants (♂)*

Risques liés à l'exposition des enfants

*Nnés en soins intensifs*

*A lire les travaux  
de S. Swan et  
al (2006, 2008)*

*K. Ferguson et al  
(2013)*

*G. Latini et al  
(2003)*



## *Nutrition artificielle: situation reconnue à risque d'exposition au DEHP. Pourquoi ?*

Migration à partir des DMS en PVC plastifié  
(tubulures de nutrition prolongateurs)



### **Paramètres liés à la nutrition artificielle**

Substances lipophiles  
Surface de contact  
Durée de contact  
Débits lents



### **Voie entérale**

Métabolisation rapide en MEHP  
(toxicité +++)



### **Néonatalogie Pédiatrie**

Immaturité enz  
Immaturité org.  
Faible poids  
Couveuse

Vigilance ++ dans le choix des DM en réanimation néonatale, en gastroentérologie pédiatrique



## *Nutrition artificielle: situation reconnue à risque d'exposition au DEHP. Pourquoi ?*

Ex en néonatalogie

Acte médical	Dose de DEHP reçue par jour par un Nné de 4kg ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ )	Références
Nutrition parentérale	33 (sans lipide) 2500 (émulsion lipidique 20%, 27°C) 3250 (lipides, 33°C)	Loff (2000) Loff (2002)
ECMO	3000-10 000	Butch (1996)



Données chez  
l'adulte  
130-280  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$   
*Mazur 1989,  
Loff 2000*

**Quelques repères...**  
**Population générale**  
6-17  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$  (95<sup>ème</sup>perc)  
**TDI**  
48  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$   
**NOAEL**  
4,8 mg/kg/j

Nutrition  
artificielle =  
*Situation à risque*  
*Nécessité de*  
*limiter*  
*l'exposition via*  
*les DM*



## *Quelles solutions pour s'affranchir du DEHP ?*

### **Remplacer le PVC par un autre matériau**

Fait si possible: sondes

Difficile pour tubulures: propriétés (mécaniques, physico-chimiques), isofonctionnalité, coût

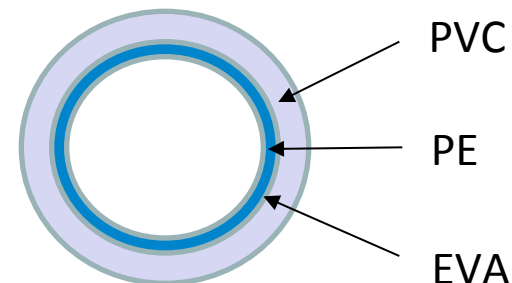
NB: Biocompatibilité  $\neq$  compatibilité physico-chimique

Nouveau matériau: nouveau risque?

Ex: Systèmes de pompe  
Molettes des perfuseurs

### **Associer matériaux (co-extrudés)**

PVC/PE: migration DEHP persiste



### **Conserver le PVC et remplacer le DEHP par d'autres plastifiants**

Solution adoptée pour la plupart des DM en PVC

Quels plastifiants ? Quels risques?



## Situation actuelle en nutrition artificielle

**Dispositifs médicaux en PVC plastifié**  
(tubulures pour pompes, perfuseurs, prolongateurs)



**1 plastifiant non CMR**  
(ou plusieurs ?)  
25 à 55 % en pds de PVC

**DEHP**  
**< 0,1%**

**Catheters veineux centraux, sondes**  
Silicone  
Polyuréthane

Plastifiants	Domaine
TOTM	<b>Nutrition entérale et parentérale</b> Hémodialyse. Transfusion
DINCH	<b>Nutrition entérale</b> Perfusion
DEHT	Perfusion- Transfusion
DINP	<b>Nutrition parentérale</b> Perfusion- Transfusion
DEHA	Hémodialyse- Transfusion
ATBC	<b>Nutrition entérale et parentérale</b> ECMO





## *Nouveaux plastifiants: état des lieux des connaissances*

### Toxicité données animales

Plastifiant	Migration à partir DM	Toxicité chronique (Organes cibles)	Cancérogénèse	Reproduction Développement
DINCH	Oui ds émulsions (<DEHP)	Foie, Rein Thyroïde	Thyroïde	Oui
DEHT	No data	Poids, rétine	Non	Non
TOTM	Oui dans émulsions IV (<DEHP)	Foie Oestrogènes	Non	Oui
DINP	No data	Foie	Foie, rein, GR	Oui
ATBC	Oui ds émulsions (> DEHP)	Poids, foie, rein	Non	Oui
DEHA	No data (DM)	Foie, poids, métabolisme	Foie	Oui

*NB: Données synthétiques. Se reporter aux valeurs des NOAEL pour chaque toxicité*

Pas de données de toxicité chez l'homme



## *Nouveaux plastifiants: quel risque ?*

### **Switch DEHP/plastifiants alternatifs: risque évalué d'après**

- Données physico-chimiques
- Données de toxicité animale

⇒ Première approche

### **Poursuivre évaluation du risque**

Données toxicologiques (métabolites ?)

Données de migration

Biomonitoring, exposition dans les situations cliniques à risque



*Une étude en cours*



# Evaluation et gestion des risques liés aux dispositifs médicaux en PVC plastifié

Etude nationale 2013-2015 financée par ANSM

Porteur  
du projet



**PARTENAIRES**



CRIOT

Coordinateur scientifique:  
V. Sautou



## GRANDS AXES DU PROJET

### LABORATOIRE

#### ETUDES DE MIGRATION

Quels plastifiants dans les DM?  
Quelle quantité?  
Migrent-ils? En quelle quantité?

### CLINIQUE

#### EXPOSITION DU PATIENT

Retrouve-t-on des plastifiants dans les liquides biologiques?  
Sous quelle forme? Combien?

Doses  
d'exposition



Concentrations  
biologiques



### LABORATOIRE

#### ETUDES DE TOXICITE

Les quantités retrouvées sont-elles susceptibles d'être toxiques ?

## AXE 1: CARACTERISATION ET MIGRATION

### 1 Identifier et quantifier les plastifiants dans les dispositifs médicaux

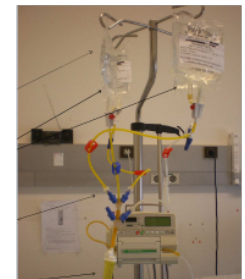


Développer les méthodes d'analyse (6 plastifiants)  
Analyser les plastifiants dans les DM utilisés

### 2 Evaluer le pouvoir de migration des plastifiants à partir des DM



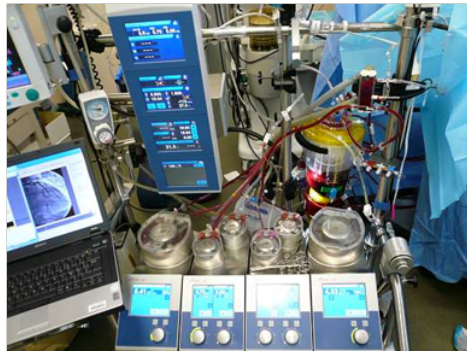
Développer des modèles représentatifs  
des situations médicales  
Tests de migration



### 3 Modéliser pour prédire la capacité migratoire d'un plastifiant

Modélisation mathématique

## AXE 2: BIOMONITORING



Voie parentérale



Patient

Plastifiant

Métabolites

Élimination urinaire

Analyse des plastifiants et métabolites dans les urines

Développer les méthodes de dosage  
Synthétiser les métabolites pour étalonnage



Voie orale



Voie pulmonaire

## AXE 3: TOXICITE

### AXE 1: Migration

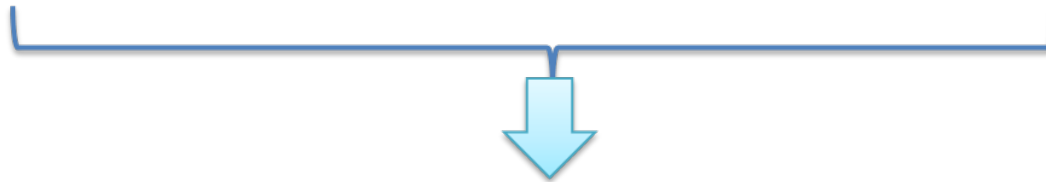


Quantité de plastifiants dans le dispositif médical, dans le « migrat »  
≈ Dose d'exposition

### AXE 2: Biomonitoring



Quantité de plastifiant et métabolites *in vivo*  
Concentration urinaire



### ETUDES DE CYTOTOXICITE

Screening





# Conclusion

DEHP free: risk free ? Réponse différée

MESURER RAPPORT BENEFICE/RISQUE en intégrant tous les paramètres

