



Guide pratique sur les phtalates

Chapitre 1 : Utilisation des phtalates dans les DM.....	3
1.1 Qu'entend-on par phtalates ?.....	3
1.2 Quels sont les volumes médicaux et leur utilisation ?.....	5
Quelles sont les alternatives ?	5
 Chapitre 2 : Contexte réglementaire.....	 9
2.1 Le règlement REACH (enregistrement, évaluation et autorisation des produits chimiques)	9
Le classement des substances chimiques	10
Classification:	11
Phrase de risque :	12
2.2 Les évolutions de la réglementation des dispositifs médicaux	12
Rapport du SCENIHR.....	12
La directive Européenne 2007/47/CE.....	13
La recommandation de l'AFSSAPS de mars 2009.....	15
Dans les autres pays :.....	15
 Chapitre 3 : Quelles attitudes en pratiques ?.....	 16
3.1 Pour l'utilisateur.....	16
Quelles sont les procédures à risque ?.....	16
Quels sont les dispositifs médicaux à risque ?.....	16
3.2 Pour le fabricant	21
Etiquetage des dispositifs médicaux.	21
Information pour les patients à risques	24
3.3 Pour l'acheteur	25
Quel critère discriminant ?.....	25
Critère de choix.....	25

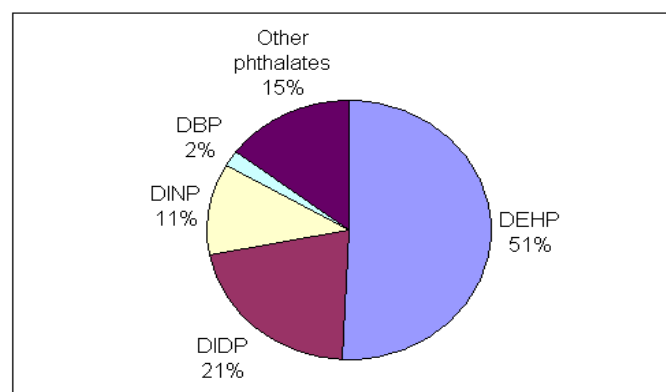
Chapitre 1 : Utilisation des phtalates dans les DM

1.1 Qu'entend-on par phtalates ?

Les phtalates sont des composés obtenus par estérification de l'acide phtalique. Ils sont utilisés comme plastifiants du polychlorure de vinyle (PVC) afin de lui conférer souplesse, extensibilité et élasticité désirée. On trouve des phtalates dans de nombreux articles en PVC de consommation, ces composés sont omniprésents dans notre environnement. Ils entrent dans la composition des revêtements de sols, des peintures, des câbles, ... mais aussi des jouets, des emballages alimentaires, des produits cosmétiques, des emballages gastrorésistants des médicaments et bien sûr des dispositifs médicaux (DM).

Les phtalates ne sont pas liés de façon covalente à la matrice plastique et peuvent donc s'en libérer par contact avec des liquides, des graisses ou s'échapper dans l'air ambiant. L'homme est exposé aux phtalates quotidiennement par inhalation, ingestion ou contact cutané (INRS, 2004). Cette exposition n'est dans la plupart des cas pas problématique : les phtalates concernés ne sont pas reconnus toxiques (DIDP, DINP), ou bien les taux auxquels sont exposés les individus sont faibles. Cependant, des phtalates se sont révélés critiques pour la reproduction et/ou la fertilité (DBP, BBP, DIPP et DEHP) et ne sont plus autorisés dans certains domaines (jouets pour les enfants, articles de puériculture, emballages alimentaires, produits cosmétiques) (EFSA, 2004 ; EU, 2005 ; UE, 2007).

Actuellement dans le domaine des DM, un phtalate est plus particulièrement utilisé pour assouplir le PVC, le DEHP, car c'est le seul inscrit à la Pharmacopée Européenne 6^{ème} édition.



Répartition des phtalates comme plastifiants

De plus, il présente un intérêt en termes de stabilisation de la paroi des globules rouges, permettant ainsi d'augmenter la conservation du sang en poche (Labow et al, 1987). Or, il entre dans la catégorie des phtalates potentiellement à risque pour la reproduction et la fertilité. Le DEHP contenu dans les DM peut entrer en contact avec le patient par voie entérale (nutrition entérale), par voie parentérale (transfusion, circulations extracorporelles comme l'ECMO, dialyse, nutrition parentérale, perfusions de médicaments (et particulièrement ceux à caractère lipophile)), et dans une moindre mesure par voie pulmonaire (oxygénothérapie, ventilation artificielle) (Food and Drug Administration (FDA), 2001 ; Hinberg et al., 2002 ; Heudorf et al., 2007 ; SCENIHR, 2008). Il s'avère que les quantités de DEHP libérées par les DM lors de ces situations cliniques sont importantes, plus particulièrement lorsque ces situations sont cumulées.

En moyenne, un individu est exposé dans son quotidien à des doses de 6 à 17 µg/kg/j. Par le biais des DM, la dose d'exposition dépasse très souvent 1 mg/kg/j et peut même atteindre plusieurs dizaines de mg. Un nouveau-né en soins intensifs peut se retrouver exposé à des quantités supérieures à 35 mg/kg sur des périodes de 10 jours (SCENIHR, 2008). Ces quantités dépassent largement la dose journalière tolérable définie par l'UE à savoir 48 µg/kg/j (ECB, 2006) et atteignent même les doses révélées toxiques pour la fertilité et la reproduction lors des études animales (CERHR, 2000 ; CERHR, 2005, SCTEE, 2004).

Données toxicologiques d'après rapport FDA 2002			
Voie	type	Dose maximale mg/kg/jour	
		Adulte	Nouveau-né
Voie parentérale	Solution de NaCl ou Glucosée	0,005	0,03
	Nutrition parentérale avec lipides poche EVA + perfuseur PVC	0,13	2,5
		0,06	
	Transfusion PSL Chronique Massive traumatisme majeur Chirurgie classique ECMO Exsanguino-transfusion	1,3 à 2,6	0,3
		0,5	
		> 5	
		> 3	4,7 → 34,9 Jusqu'à 22,6
	CEC	15,4 → 72,9	
Hémodialyse	0,02 à 0,36		
Dialyse péritonéale	<0,01		
Plasmaphérèse	0,03		
Voie orale	Nutrition entérale	0,14	0,14
	Allaitement <3mois		0,021
	3 à 12 mois Allaitement mère hémodialysée		0,008 >90 ?
Voie respiratoire	Ventilation sous respirateur	0,0004 à 0,001	
Voie cutanée	Gants	0,007	

C'est la raison pour laquelle l'AFSSAPS, à travers ses recommandations datant de mars 2009, demande d'être vigilant quant à l'utilisation des DM en PVC plastifiés avec du DEHP (AFSSAPS, 2009). Cependant, tous les DM ne présentent pas le même risque vis à vis des malades, et certains patients sont plus sensibles que d'autres. Il convient donc de définir les DM les plus à risques, les populations les plus exposées, afin de réaliser une substitution progressive des DM en PVC plastifié avec du DEHP.

1.2 Quels sont les volumes médicaux et leur utilisation ?

Aujourd'hui, le DEHP est le plastifiant le plus communément utilisé dans les PVC utilisés pour la fabrication des DM.

L'Europe de l'Ouest consomme 5,8 millions de tonnes de PVC par an, 0,5% étant destiné à l'usage médical (SCENIHR, 2008).

On retrouve ainsi des phtalates pour les DM tels que:

- **Dispositifs de soins courants** : nécessaires de perfusion et ou de transfusion, prolongateurs, ... dispositifs de nutrition entérale et parentérale : sondes, tubulures, poches, ... ou encore pour l'abord respiratoire : canules (trachéotomie, ...), insufflateurs, humidificateurs, sondes (endotrachéales, nasogastriques, trachéostomie, ...),
- **Dispositifs de circulation extracorporelle**, que ce soit dialyse ou CEC,
- **Dispositifs de drainage divers** : drains, poches de recueil, sondes rectales, urinaires, urétérales, etc.

Une étude menée en 2004 (Ruzickova et al., 2004), dans le cadre de la prévention du risque phtalate, dans 7 pays européens, dont la France, majoritairement dans des unités pédiatriques et néonatalogiques, a mis en évidence que sur les 48 DM testés, 40 étaient en PVC, avec pour 39 d'entre eux une concentration volumétrique en DEHP variant entre 17 et 41% du poids total. Les 8 autres produits testés ne contenaient pas de PVC, mais l'un d'entre eux présentait des traces de DEHP (0,02%).

Quelles sont les alternatives ?

Plusieurs solutions sont possibles : conserver le PVC qui présente un certain nombre de qualités techniques indéniables et le plastifier avec d'autres composés que le DEHP ou utiliser d'autres matériaux que le PVC.

Alternatives en termes de plastifiants :

Autres phtalates : à l'heure actuelle, le DINP semble être le phtalate présentant le meilleur rapport bénéfice/risque pour une utilisation éventuelle dans le cadre des DM en PVC. Il entre déjà dans la composition de nombreux produits de consommation en PVC. Il a tendance à remplacer le DEHP dans diverses applications courantes. Il présente des propriétés physicochimiques très voisines du DEHP, notamment sa très faible solubilité dans l'eau. En termes de toxicité, il n'a pas montré d'effet sur la fertilité. Quelques effets ont été identifiés sur le développement foetal, mais à très fortes doses, ce qui n'a pas justifié son classement parmi les substances à risque pour la reproduction. A noter tout de même que l'administration répétée par voie orale de ce phtalate a entraîné chez les rongeurs des effets hépatiques et rénaux (INRS, 2003 ; SCENIHR, 2008). Même si ces effets n'ont pas été à ce jour confirmés chez l'homme, ce point reste à surveiller.

Le DINP présente une dose sans effet nocif observé [NOAEL : No Observed Adverse Effect Level] 3 fois plus élevée que le DEHP (SCENIHR, 2008), mais cette marge en terme de toxicité reste faible par rapport à celle d'autres plastifiants n'entrant pas dans la catégorie des phtalates présentés ci-dessous.

Autres plastifiants non phtalates : parmi les plastifiants déjà intégrés dans certains DM, on retrouve le TOTM, DINCH et le DEHA.

Le **TOTM** (trioctyltrimellitate) : c'est une molécule plus encombrante que le DEHP et encore moins hydrosoluble, ce qui semble expliquer le fait qu'elle reste plus facilement dans la matrice plastique. Ce plastifiant actuellement intégré aux DM destinés à la perfusion (perfuseurs, prolongateurs) a fait l'objet de quelques études évaluant son relargage (Kambia et al., 2001 ; Trevis et al., 2005). Celui-ci est très significativement inférieur à celui du DEHP dans les mêmes conditions d'utilisation des DM. Les données de toxicité chez l'animal mettent en évidence des effets sur la reproduction similaires à ceux observés avec le DEHP. Cependant les doses entraînant cette toxicité sont 20 fois plus élevées qu'avec le DEHP. Les quantités moindres de TOTM relarguées par les DM associées à un seuil plus élevé de toxicité en font à ce jour un plastifiant plus sûr que le DEHP. Cependant des études complémentaires sont à réaliser pour mesurer si le relargage de TOTM reste modéré dans les diverses situations cliniques. De plus les données toxicologiques sont encore insuffisantes, particulièrement en terme de carcinogénicité (Stuer-Lauridsen et al., 2001; SCENIHR, 2008).

A noter une possible contamination des solutions de TOTM par du DEHP, ce qui entraînerait des taux de DEHP dans les DM supérieurs aux 0,1% acceptables dans la réglementation REACH. Les industriels devront se montrer vigilants sur la pureté du TOTM utilisé pour plastifier leurs DM en PVC, et intégrer en particulier cette situation dangereuse au niveau de leur analyse de risque.

Le **DINCH** (1,2-cyclohexanedicarboxylic acid, diisononylester) : ses propriétés physicochimiques sont proches de celles du TOTM : molécule lipophile, « encombrante ». Il est déjà utilisé en nutrition entérale, où il entre dans la composition des tubulures en PVC. Une étude a montré que le relargage est minime par rapport à celui du DEHP, même lors d'un contact avec des produits lipidiques (Welle et al., 2005). Ce composé ne présente pas de risque avéré sur la fertilité et la reproduction. Cependant il a été mis en évidence une toxicité rénale à doses répétées et très élevées. A titre de comparaison, la NOAEL définie pour le DEHP est de 4,8 mg/kg/j, alors que celle qui a été validée comme la dose limite au delà de laquelle les effets sur le rein apparaissent est de 107 mg/kg/j. (SCENIHR, 2008). Cette valeur semble loin des quantités susceptibles d'être relarguées à partir des DM en pratique clinique, même dans des cas d'expositions multiples.

Le **DEHA** (Di éthyl hexyl adipate) : ce composé, obtenu par estérification de l'acide adipique (diester) avec différents alcools, n'est pas exempt de toxicité. En effet, même si les organes de la reproduction sont épargnés, les études chez l'animal montrent une fœtotoxicité à des doses supérieures à 200 mg/kg/j (SCENIHR, 2008, CSTEE, 1999). Ces doses sont nettement supérieures à celles observées avec le DEHP, mais nous ne savons pas actuellement quelles quantités de DEHA pourraient être relarguées par les DM. Des études dans le domaine alimentaire mettent en évidence une importante migration lors d'un contact entre les emballages alimentaires et les composés gras (CSTEE, 1999). Il ne semble donc pas favorable d'intégrer ce plastifiant dans des DM susceptibles d'entrer en contact avec des substances lipophiles (nutrition parentérale, entérale, perfusion). Actuellement il entre uniquement dans la composition de lignes de dialyse en PVC.

Comparaison des produits plastifiants versus DEHP (d'après TURI Toxics Use Reduction Institute -Université du Massachusett Lowell- juin 2006)						
	DEHP	TOTM	DEHA	BTHC	DINCH	DINP
Transparence		Identique	Identique	Identique	Identique	Identique
Souplesse à froid		Moins bon	Identique	Meilleur	Meilleur	Meilleur
Elasticité	Lente	Identique	Identique	?	Identique	Identique
Compatibilité PVC	Bonne	Identique	-	Identique	Identique	Identique
Coût		Supérieur	Identique	Supérieur	Supérieur	Identique
Migration lipide	Oui	Meilleur	Identique	Meilleur	Meilleur	Identique
Exposition à émission	Oui	Meilleur	Moins bon	Moins bon	?	Identique
Carcinogénicité	Non	?	?	?	?	?
Reprotoxicité	Suspecte	Identique	Identique	Meilleur	Meilleure	Meilleur
Irritation	Oui	Identique	Meilleur	Meilleur	Meilleur	Meilleur

Alternatives en termes de matériaux :

D'autres matériaux sont envisageables comme alternative au PVC. Les plus fréquemment retrouvés sont les polyoléfines (polyéthylène et polypropylène) et le polyuréthane, voire le silicone et le verre.

Le cas des dispositifs présentant plusieurs couches de matériaux différents est à évoquer. Il a été montré que les tubulures co-extrudées (PE/PVC) et multicouches (PE/EVA/PVC) ne préviennent pas la libération de DEHP lors de perfusions de solutions à base de polysorbate 80 (Bourdeaux et al., 2004 ; Bagel-Boithias et al., 2005)

Alternatives pressenties	
Plastifiants	Matériaux
TOTM	Ethyl vinyl acétate
DEHA	Polyoléfines (PE, PP)
BTHC	Verre
DINP	Silicone
DINCH	Polyuréthane

Chapitre 2 : Contexte réglementaire

De nombreux textes européens ont traité au cours de ces 10 dernières années la question de l'utilisation de certains phtalates dans les biens de consommation courante et dans les produits de santé. Les enfants ont fait l'objet de mesures de précaution particulières. Ainsi dès 1999, la décision 1999/815/CE, prorogée plus de 20 fois au nom du principe de précaution jusqu'à l'adoption de la directive 2005/84/CE, interdisait la mise sur le marché de jouets et d'articles de puériculture destinés à être mis en bouche par des enfants de moins de 3 ans, contenant certains phtalates (DINP, DEHP, DBP, DIDP, DNOP et BBP). Dans le domaine des produits de santé, dès 2002, la FDA mettait en place des recommandations sur l'utilisation du DEHP, mettant en avant une identification des actes à risque, des populations à risque, et une détermination des doses limites (FDA, 2002). La même année, une publication du Scientific Committee on Medicinal Products and Medical Devices de la Commission européenne n'émettait ni recommandation pour limiter l'utilisation du DEHP quelle que soit la catégorie de patient, ni valeurs limites recommandables (Commission Européenne, 2002). Cette position a évolué récemment.

Conformément au plan de mise en œuvre du sommet mondial de Johannesburg pour le développement durable (adopté le 4 septembre 2002), l'Union Européenne s'est engagée à ce que d'ici 2020 les produits chimiques soient fabriqués et utilisés pour réduire au maximum les effets néfastes graves sur la santé humaine et sur l'environnement.

1.3 Le règlement REACH (enregistrement, évaluation et autorisation des produits chimiques)

Le règlement européen n°1907/2006 dit règlement REACH (JOUE 30/12/2006) encadre l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des produits chimiques. Ce règlement repose sur le principe qu'*il incombe aux fabricants, aux importateurs et aux utilisateurs en aval de veiller à fabriquer, à mettre sur le marché ou à utiliser des substances qui n'ont pas d'effets nocifs pour la santé humaine ou l'environnement. Ses dispositions reposent sur le principe de précaution.* Il prévoit un régime d'autorisation spécifique pour les substances présentant un risque Carcinogène, Mutagène ou toxique pour la Reproduction (CMR) de niveau 1 ou 2 selon la directive 67/548/CEE.

REACH a donc pour objectifs :

- de renforcer le principe de substitution des substances jugées les plus dangereuses,
- d'assurer une information la mieux documentée possible au public sur les risques liés à l'utilisation et/ou à l'exposition aux dites substances.

Le fabricant de substances toxiques doit conduire une analyse des risques et la tenir à disposition à tout moment.

Le classement des substances chimiques

La mise en place de la réglementation concernant le classement des substances chimiques avait pour objectif la mise en place d'un classement européen harmonisé. Cette réglementation est issue de la directive 67/548/CEE en vigueur jusqu'au 1^{er} décembre 2010. Le classement harmonisé des substances chimiques passe par un groupe de travail (groupe CMR) qui propose un classement des substances à la Commission européenne. Le classement est publié sous la forme d'une Adaptation au Progrès Technique par la mise à jour de l'annexe I de la directive 67/548/CEE.

L'objectif est maintenant celui d'un système général harmonisé (SGH) sur le plan mondial. Le nouveau règlement européen 1272/2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges (JOUE 31/12/2008), en vigueur depuis le 20 janvier 2009, prévoit la mise en place d'un inventaire des classifications et des étiquetages des substances, la mise en conformité des étiquettes et des fiches de données sécurité avec le SGH avant le 1^{er} décembre 2010 pour les substances et le 1^{er} juin 2015 pour les mélanges. L'Agence Européenne des Produits Chimiques effectue les propositions de classement à la Commission européenne. Le classement est publié sous la forme d'une Adaptation au Progrès Technique par la mise à jour de l'annexe VI du règlement 1272/2008.

La classification CMR prévoit trois niveaux de risque (tableau 1).

Tableau I : classification CMR

	Directive 67/548 CE	Règlement 1272/2008
Avéré pour l'homme	1	1A
Avéré pour l'animal et suspecté pour l'homme	2	1B
Suspect- Doute en l'absence d'informations sérieuses disponibles	3	2

Selon le règlement 1272/2008, la reprotoxicité regroupe les effets néfastes sur la fonction sexuelle et la fertilité, ainsi que les effets néfastes sur le développement des descendants.

Certains phtalates font l'objet d'un classement comme substance à risque reprotoxique. Il s'agit DEHP, BBP, DIPP et DBP qui sont classés Repro2 selon la directive 67/548/CEE et Repro1B selon le règlement 1272/2008.

Classification :

Aujourd'hui, la réglementation s'appliquant pour la classification dans notre pays relève de l'arrêté du 20 avril 2004, annexe 1.

Il y a ainsi 3 catégories d'agents toxiques pour la reproduction :

- **Catégorie 1** : Substances et préparations que l'on sait être toxiques pour la reproduction de l'homme.
- **Catégorie 2** : Substances et préparations pour lesquelles il existe une forte présomption que l'exposition de l'homme à de telles substances et préparations puisse produire ou augmenter la fréquence d'effets nocifs non héréditaires dans la progéniture ou porter atteinte aux fonctions ou capacités reproductives.
- **Catégorie 3** : Substances et préparations préoccupantes pour l'homme en raison d'effets toxiques possibles pour la reproduction, mais pour lesquelles les informations disponibles sont insuffisantes pour classer ces substances et préparations dans la catégorie 2.

L'évolution européenne conduit la France à appliquer le règlement CLP 1272/2008, et ce dès le 1^{er} décembre 2010 pour les produits seuls (substances) et le 1^{er} juin 2015 pour tous les mélanges. Cette classification CLP distingue de nouveau 3 catégories d'agents toxiques pour la reproduction, mais intitulées différemment :

- **Catégorie 1A** : Substances dont la toxicité pour la reproduction humaine est avérée.
- **Catégorie 1B** : Substances présumées toxiques pour la reproduction humaine.
- **Catégorie 2** : Substances suspectées d'être toxiques pour la reproduction humaine.

Phrase de risque :

Pour identifier un composant selon son niveau de toxicité, des lettres sont utilisées : T pour Toxique et R pour la nature du risque. R est affecté d'un indice numérique qui correspond à une phrase de risque. Ainsi, au niveau reprotoxicité, on peut retenir 5 phrases :

- R60 : Peut altérer la fertilité.
- R61 : Risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant.
- R62 : Risque possible d'altération de la fertilité.
- R63 : Risque possible pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant.
- R64 : Risque possible pour les bébés nourris au lait maternel.

Classification européenne réglementaire des produits chimiques cancérigènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction - 2009 Bases INRS				
Nom :	N°CAS	Classification CMR	Classification CE	Etiquetage
Phtalate de bis(2-éthylhexyle) DEHP	117-81-7	REPRO 2	Repr. Cat. 2 ; R60-61	T / R : 60-61 / S : 53-45
de butyle benzyle BBP	85-68-7	REPRO 2 / REPRO 3	Repr. Cat. 2 ; R61 Repr. Cat. 3 ; R62 N ; R50-53	T ; N / R : 61-62-50/53 / S : 53- 45-60-61
de dibutyle DBP	84-74-2	REPRO 2 / REPRO 3	Repr. Cat. 2 ; R61 Repr. Cat. 3 ; R62 N ; R50	T ; N / R : 61-50-62 / S : 53-45-61

1.4 Les évolutions de la réglementation des dispositifs médicaux

Rapport du SCENIHR [Scientific Committee on Emerging and Newly-Identified Health Risks]

En 2002, le comité scientifique sur les produits et les DM [SCMPMD Scientific Committee on Medical Products and Medical Devices] émettait une opinion indiquant que le rapport bénéfice/risque était à l'avantage de l'usage des DM en PVC avec phtalates du fait de risques non avérés en médecine humaine.

L'évolution de la réglementation européenne et de la directive 93/42 a amené la Commission européenne à confier au SCENIHR une réévaluation du dossier. Après 2 rapports intermédiaires, le SCENIHR dans son dernier rapport (SCENIHR, 2008) :

- confirme la toxicité animale du DEHP et de certains phtalates ;
- retient que les études chez l'homme (syndrome de dysgénésie testiculaire, poids à la naissance, développement pubertaire, qualité du sperme et hormones, fertilité...) sont controversées et limitées ;
- indique que les doses auxquelles les patients sont exposés soulèvent l'inquiétude même en l'absence de preuves cliniques ou épidémiologiques d'effets délétères pour l'homme ;
- définit des populations particulières à haut risque d'exposition ;
- définit des actes à haut risque d'exposition pour le patient ;
- évalue les plastifiants alternatifs.

La directive Européenne 2007/47/CE

La directive européenne 2007/47/CE du Parlement du Conseil publiée le 5 septembre 2007 modifie la directive 93/42/CEE relative aux DM et 90/385/CEE relative aux DM implantables actifs. Cette directive est actuellement en cours de transposition en droit français, et devient applicable à partir de mars 2010.

Le point 1)e) de l'annexe II de la directive 2007/47/CE modifie le point 7.5 de l'annexe I de la directive 93/42 et introduit pour les DM relevant de la directive 93/42/CEE (les DM implantables actifs et les dispositifs de diagnostic in vitro ne sont pas concernés) une obligation d'étiquetage dans certaines conditions pour les DM contenant des phtalates de type CMR1 et 2 ainsi que pour certaines populations à risque une obligation d'information dans la notice d'utilisation sur les risques résiduels et les précautions à prendre.

Ainsi le point 7.5 de la directive 93/42/CEE est remplacé par le texte suivant, applicable à compter du 21 mars 2010 :

«7.5. Les dispositifs doivent être conçus et fabriqués de manière à réduire au minimum les risques découlant des substances dégagées par le dispositif. Une attention particulière doit être accordée aux substances carcinogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction conformément à l'annexe I de la directive 67/548/CEE du Conseil du 27 juin 1967 [produits classés CMR 1 ou 2] concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses.

Si des parties d'un dispositif (ou un dispositif lui-même) destinées 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, contiennent des phtalates classés comme carcinogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction, de la classe 1 ou 2 conformément à l'annexe I de la directive 67/548/CEE, ces dispositifs doivent être étiquetés sur le dispositif lui-même et/ou sur l'emballage de chaque unité ou, le cas échéant, sur l'emballage de vente, en tant que dispositif contenant des phtalates.

Si l'utilisation prévue de ces dispositifs inclut le traitement d'enfants ou le traitement de femmes enceintes ou allaitant, le fabricant doit fournir une justification spécifique pour l'utilisation de ces substances en ce qui concerne le respect des exigences essentielles, notamment du présent paragraphe, dans la documentation technique et, dans la notice d'utilisation, des informations sur les risques résiduels pour ces groupes de patients et, le cas échéant, sur des mesures de précaution appropriées. »

Cette modification du point 7.5 intervient alors que de nombreux états membres avaient émis des recommandations en vue de réduire ou de limiter l'utilisation, chez les enfants, les femmes enceintes ou allaitant et autres patients à risque, des DM contenant des phtalates dangereux. Et qu'il paraît opportun afin de permettre au corps médical d'éviter de tels risques, d'étiqueter en conséquence les dispositifs susceptibles de libérer des phtalates dans l'organisme des patients (considérant 28 de la directive 2007/47/CE).

On retiendra que la Directive pour les dispositifs *destinés à administrer dans l'organisme et/ou à retirer de l'organisme des médicaments, des liquides biologiques ou d'autres substances ou des dispositifs destinés au transport et au stockage de ces liquides ou substances* met en place deux mesures :

- Ces dispositifs doivent être étiquetés sur le dispositif et/ou l'emballage de chaque unité, l'emballage de vente, en tant que dispositif contenant des phtalates. Le Comité Européen de Normalisation sera chargé d'établir un étiquetage spécifique approprié.
- En cas d'utilisation de ces dispositifs chez l'enfant et la femme enceinte ou allaitant, le fabricant doit fournir une justification spécifique pour l'utilisation de ces substances en ce qui concerne le respect des exigences essentielles dans la documentation technique et, dans la notice d'utilisation, des informations sur les risques résiduels pour ces groupes de patients et, le cas échéant, sur des mesures de précaution appropriées.

La recommandation de l'AFSSAPS de mars 2009

Ces recommandations viennent en préparation à la mise en application des exigences de la directive 2007/47/CE en mars prochain, s'adressant à l'ensemble des phtalates de classe CMR 1 et 2 selon la directive 67/548/CEE.

Le volet utilisateur a pour objet de sensibiliser les professionnels de santé.

La seconde partie de la recommandation, destinée aux industriels, les invite à intégrer les contraintes liées aux phtalates de classe CMR 1 et 2 selon la directive 67/548/CEE, notamment pour les nouveaux produits.

Dans les autres pays :

Aux USA, la FDA a diffusé une recommandation en juillet 2002 - reprise par le SCENIHR - concernant la restriction d'utilisation des DM en PVC avec DEHP pour les populations et les actes à risques.

Au Canada, Santé Canada a publié en novembre 2002, suite aux travaux conduits par un groupe d'experts, 12 recommandations dont le contenu est très proche des avis du SCENIHR.

En Australie, la Therapeutic Goods Administration (TGA) a surtout recommandé un étiquetage, en s'appuyant sur les études du SCENIHR, et relativisant le niveau de risque sinon pour les nouveaux nés.

Au Royaume Uni, en novembre 2007, la Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) a fait un point sur les données du SCENIHR (rapport transitoire de 2007) et estimé qu'il ne lui paraissait pas nécessaire de prendre des dispositions spécifiques autres que celles qui découleront de l'évolution de la directive CE, à savoir qu'il appartient au fabricant, lors de son analyse de risque d'estimer si selon la destination de son DM le DEHP est à éviter.

Chapitre 3 : Quelles attitudes en pratiques ?

1.5 Pour l'utilisateur

Quelles sont les procédures à risque ?

Les situations à risque mises en avant par le SCENIHR et reprises dans les recommandations de l'AFSSAPS sont les suivantes :

- Echange transfusionnel en néonatalogie,
- Oxygénation extracorporelle à membrane (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 traumatisé,
- Transfusion de l'adulte sous ECMO.

Le SCENIHR met également en avant les risques d'intoxication du nouveau-né pris en charge dans un service de soins intensifs.

Quels sont les dispositifs médicaux à risque ?

Pour identifier les familles de DM à risque, le principe de la Classification des Dispositifs Médicaux et autres Produits de Santé CLADIMED à 5 niveaux élaborés selon le même principe que l'ATC (Anatomical Therapeutical Chemical Classification), est retenu. CLADIMED permet de classer sur un seul niveau un produit donné sur des notions d'usage principal et d'indications validées.

- Niveau 1 : famille ou **niveau anatomique**= une lettre de A à Z
- Niveau 2 : sous famille ou fonction= deux chiffres de 50 à 99
(car les chiffres 1 à 49 sont réservés aux médicaments)
- Niveau 3 : gamme ou lieu d'action = une lettre de A à Z
- Niveau 4 : sous gamme ou catégorie = une lettre de A à Z
- Niveau 5 : composant = deux chiffres de 1 à 99
(niveau de nomenclature GMDN)

La classification CLADIMED « allégée » permet ainsi de présenter les catégories de DM à risque.

Famille	Sous Famille	Gamme	Sous Gamme	Classe	Libellé classification CLADIMED	Peut Contenir des Phtalates (2009)	Classe à risque ?
A				A	TRACTUS DIGESTIF ET METABOLISME		
A	50			A50	TRACTUS DIGESTIF ALIMENTATION ENTERALE		
A	50	A		A50A	SERINGUE ORALE	NON	OUI
A	50	A	A	A50AA	SERINGUES A GAVAGE	NON	OUI
A	50	B		A50B	ALIMENTATION ENTERALE, SONDES	OUI	OUI
A	50	B	A	A50BA	SONDES D'ALIMENTATION ENTERALE	OUI	OUI
A	50	Z		A50Z	TRACTUS DIGESTIF ALIMENTATION ENTERALE AUTRES	OUI	OUI
A	51			A51	TRACTUS DIGESTIF HEMOSTASE		
A	51	A		A51A	TRACTUS DIGESTIF HEMOSTASE PAR COMPRESSION		
A	51	B		A51B	TRACTUS DIGESTIF HEMOSTASE PAR SCLEROSE		
A	52			A52	TRACTUS DIGESTIF ASPIRATION IRRIGATION		
A	52	A		A52A	SONDES, GASTRODUODENALES	OUI	OUI
A	52	A	A	A52AA	SONDES GASTRODUODENALES A SIMPLE COURANT	OUI	OUI
A	52	A	B	A52AB	SONDES GASTRODUODENALES A DOUBLE COURANT	OUI	OUI
A	52	A	C	A52AC	TUBE DE LAVAGE GASTRIQUE		
A	52	B		A52B	SONDES, INTESTINALES	OUI	OUI
A	52	B	A	A52BA	SONDES INTESTINALES	OUI	OUI
A	52	B	B	A52BB	SONDES RECTALES		
A	52	B	C	A52BC	NECESSAIRE COMPLET A LAVEMENT		
A	52	Z		A52Z	TRACTUS DIGESTIF ASPIRATION IRRIGATION AUTRES	OUI	OUI
A	53			A53	TRACTUS DIGESTIF DRAINAGE		
A	54			A54	TRACTUS DIGESTIF DILATATION		
A	55			A55	TRACTUS DIGESTIF DESOBSTRUCTION		
A	56			A56	TRACTUS DIGESTIF PROTHESES		
A	57			A57	TRACTUS DIGESTIF, APPAREILLAGES		
A	57	A		A57A	STOMIES DIGESTIVES	NON	OUI
A	57	B		A57B	TRACTUS DIGESTIF, SYSTEMES POUR IRRIGATION	NON	OUI
A	57	Z		A57Z	TRACTUS DIGESTIF APPAREILLAGES AUTRES		
A	59			A59	TRACTUS DIGESTIF BIOPSIE		
A	60			A60	TRACTUS DIGESTIF, METABOLISME		
A	62			A62	TRACTUS DIGESTIF GUIDE		
A	63			A63	TRACTUS DIGESTIF EXPLORATION		
A	64			A64	TRACTUS DIGESTIF EXTRACTEUR		
A	65			A65	TRACTUS DIGESTIF ABLATION		
A	66			A66	TRACTUS DIGESTIF TRAITEMENT DU REFLUX GASTRO-OESOPHAGIEN		
A	67			A67	TRACTUS DIGESTIF ACCESSOIRE POUR ENDOSCOPE		

A	70			A70	TRACTUS DIGESTIF OBESITE		
B				B	SANG CIRCULATION SANGUINE		
B	50			B50	TRAITEMENT DU SANG		
B	50	A		B50A	REDUCTION DE CAILLOTS		
B	50	B		B50B	DIALYSE		
B	50	B	A	B50BA	CATHETERS DE DIALYSE PERITONEALE	NON	OUI
B	50	B	B	B50BB	DIALYSE ACCESSOIRES		
B	50	C		B50C	HEMODIALYSE		
B	50	C	A	B50CA	CATHETERS D'HEMODIALYSE	NON	OUI
B	50	C	B	B50CB	AIGUILLES A FISTULE	OUI	OUI
B	50	C	C	B50CC	HEMODIALYSEURS	NON	OUI
B	50	C	D	B50CD	LIGNES D'HEMODIALYSE	OUI	OUI
B	50	C	E	B50CE	HEMODIALYSE, ACCESSOIRES		
B	50	C	F	B50CF	TROUSSES DE SOINS D'HEMODIALYSE		
B	50	C	G	B50CG	POCHES D'HEMODIALYSE	OUI	OUI
B	50	C	H	B50CH	SOLUTIONS HEMODIALYSE	OUI	OUI
B	50	C	Z	B50CZ	HEMODIALYSE, AUTRES		
B	50	D		B50D	TRANSFUSION		
B	50	D	A	B50DA	FILTRES	OUI	OUI
B	50	D	B	B50DB	POCHES DE TRANSFERT	OUI	OUI
B	50	D	C	B50DC	NECESSAIRES POUR TRANSFUSION	OUI	OUI
B	50	D	D	B50DD	SYSTEME D'AUTOTRANSFUSION	OUI	OUI
B	50	D	E	B50DE	SYSTEME DE TRANSFERT	OUI	OUI
B	50	D	F	B50DF	MANCHETTE A PRESSION		
B	50	E		B50E	HEMOFILTRATION		
B	50	E	A	B50EA	LIGNES POUR MACHINE HEMOFILTRATION	OUI	OUI
B	50	E	B	B50EB	FILTRES D'HEMOFILTRATION	OUI	OUI
B	50	E	C	B50EC	CATHETERS D'HEMOFILTRATION	NON	OUI
B	50	F		B50F	PLASMAPHERESE	OUI	OUI
B	50	G		B50G	CYTAPHERESE	OUI	OUI
B	50	Z		B50Z	TRAITEMENT DU SANG, AUTRES		
B	52			B52	SANG CIRCULATION SANGUINE, PREVENTION		
C				C	SYSTEME CARDIO-VASCULAIRE		
C	50			C50	PROTHESE		
C	51			C51	DESOBSTRUCTION		
C	52			C52	EMBOLISATION VASCULAIRE		
C	53			C53	CIRCULATION EXTRACORPORELLE: C.E.C.		
C	53	A		C53A	TUBULURES DE C.E.C.	OUI	OUI
C	53	B		C53B	C.E.C., TETE CENTRIFUGE	NON	OUI
C	53	C		C53C	C.E.C., CORPS DE POMPE	NON	OUI
C	53	D		C53D	C.E.C., OXYGENATEURS	NON	OUI
C	53	D	B	C53DB	C.E.C., OXYGENATEURS A MEMBRANE	NON	OUI
C	53	E		C53E	C.E.C., RESERVOIRS	OUI	OUI
C	53	F		C53F	C.E.C., NECESSAIRES		
C	53	G		C53G	C.E.C., PIEGES A BULLES		
C	53	H		C53H	C.E.C., FILTRES	OUI	OUI

C	53	I		C53I	C.E.C : CANULES	OUI	OUI
C	54			C54	PERFUSION		
C	54	A		C54A	CHAMBRES A CATHETER IMPLANTABLES		
C	54	A	A	C54AA	CHAMBRES SIMPLES A CATHETER		
C	54	A	B	C54AB	CHAMBRES DOUBLES		
C	54	B		C54B	ACCESSOIRES POUR CHAMBRES A CATHETER		
C	54	B	A	C54BA	AIGUILLES	OUI	OUI
C	54	C		C54C	POMPES A PERFUSION IMPLANTABLES ACTIVES		
C	54	D		C54D	DIFFUSEURS PORTABLES	OUI	OUI
C	54	F		C54F	CATHETERS		
C	54	F	A	C54FA	CATHETERS PERIPHERIQUES	OUI	OUI
C	54	F	B	C54FB	CATHETERS CENTRAUX		
C	54	F	F	C54FF	CATHETERS DE MESURE		
C	54	G		C54G	FILTRES		
C	54	G	A	C54GA	FILTRES POUR PERFUSION	OUI	OUI
C	54	H		C54H	NECESSAIRES POUR PERFUSION	OUI	OUI
C	54	I		C54I	MICROPERFUSEURS	OUI	OUI
C	54	J		C54J	AIGUILLES		
C	54	J	A	C54JA	AIGUILLES A PRISE D'AIR		
C	54	K		C54K	ACCESSOIRES DE PERFUSION		
C	54	K	A	C54KA	OBTURATEURS		
C	54	K	B	C54KB	PROLONGATEURS DE PERFUSION	OUI	OUI
C	54	K	C	C54KC	RAMPES	OUI	OUI
C	54	K	D	C54KD	ROBINETS	OUI	OUI
C	54	K	E	C54KE	PANSEMENTS POUR FIXATION DE CATHETER		
C	54	K	F	C54KF	PROTECTEURS DE RAMPE		
C	54	K	G	C54KG	RACCORDS		
C	54	K	H	C54KH	PRISE D'AIR		
C	54	K	I	C54KI	REGULATEUR DE DEBIT	OUI	OUI
C	54	Z		C54Z	AUTRES		
C	55			C55	ASSISTANCE CARDIAQUE		
C	55	A		C55A	ASSISTANCE VENTRICULAIRE	NON	OUI
C	55	A	A	C55AA	ASSISTANCE VENTRICULAIRE, CŒUR ARTIFICIEL (anciennement PROTHESES)	NON	OUI
C	55	B		C55B	ASSISTANCE AORTIQUE	NON	OUI
C	55	B	A	C55BA	ASSISTANCE AORTIQUE, CONTRE PULSION	NON	OUI
E				E	HYGIENE - PROTECTION		
E	50			E50	HABILLAGE		
E	51			E51	DRAPAGES OPERATOIRES		
E	52			E52	DESINFECTION DECONTAMINATION - STERILISATION		
F				F	SOINS		
F	50			F50	DETERSION NETTOYAGE		
F	51			F51	CICATRISATION ET PROTECTION DES PLAIES		
F	52			F52	ABORD CHIRURGICAL		
F	53			F53	MECHAGE		
F	54			F54	DRAINAGE CHIRURGICAL		
F	55			F55	FIXATION ET MAINTIEN		

F	56			F56	PREVENTION		
F	57			F57	ACCESSOIRES GENERAUX		
G				G	SYSTEME UROGENITAL		
G	50			G50	RECUEIL DES URINES		
G	51			G51	SYSTEME UROGENITAL, DRAINAGE IRRIGATION		
G	52			G52	SYSTEME UROGENITAL, DILATATION		
G	53			G53	PROTHESES UROGENITALES		
G	54			G54	SYSTEME UROGENITAL, PROTECTION		
G	60			G60	INSEMINATION ARTIFICIELLE		
G	61			G61	IVG		
G	62			G62	OBSTETRIQUE OU NEONATALE		
G	62	A		G62A	CLAMP DE BAR		
G	62	B		G62B	CATHETERS OMBILICAUX	NON	OUI
G	62	C		G62C	ELECTRODES FOETALES		
G	62	D		G62D	POCHES DE RECUEIL PLACENTAIRE		
G	62	Z		G62Z	AUTRES		
G	63			G63	SYSTEME UROGENITAL, PREVENTION		
K				K	PRELEVEMENT INJECTION-EXPLORATION		
K	50			K50	EXPLORATION GENERALE		
K	51			K51	EXPLORATION DES FONCTIONS ANATOMIQUES		
K	52			K52	BIOPSIE		
K	53			K53	PRELEVEMENT ET ANALYSES DES LIQUIDES BIOLOGIQUES		
K	54			K54	PRELEVEMENT-INJECTION NON SPECIALISE		
K	54	A		K54A	AIGUILLES		
K	54	A	A	K54AA	AIGUILLES REUTILISABLES		
K	54	A	B	K54AB	AIGUILLES HYPODERMIQUES A USAGE UNIQUE		
K	54	B		K54B	SERINGUES		
K	54	B	A	K54BA	SERINGUES VERRE		
K	54	B	B	K54BB	SERINGUES A USAGE UNIQUE	NON	OUI
K	54	C		K54C	MICROPERFUSEURS	OUI	OUI
M				M	SYSTEME MUSCULAIRE ET SQUELETTE		
N				N	SYSTEME NERVEUX		
N	50			N50	ANESTHESIE LOCOREGIONALE		
N	50	A		N50A	ANESTHESIE LOCOREGIONALE		
N	50	A	A	N50AA	CATHETERS D'ANESTHESIE LOCOREGIONALE		
N	50	A	B	N50AB	FILTRES		
N	50	A	C	N50AC	AIGUILLES ANESTHESIE LOCO-REGIONALE		
N	50	A	D	N50AD	SERINGUES FAIBLE RESISTANCE		
N	50	A	E	N50AE	NECESSAIRES		
N	50	B		N50B	RACHIANESTHESIE		
N	50	B	A	N50BA	CATHETERS POUR RACHIANESTHESIE		
N	50	B	B	N50BB	AIGUILLES		
N	50	B	C	N50BC	NECESSAIRES		
N	50	C		N50C	GENERATEUR D'IMPULSION		
N	50	C	A	N50CA	NEUROSTIMULATEUR		

N	50	D		N50D	ANESTHESIE LOCALE		
N	50	D	A	N50DA	GARROT		
N	50	Z		N50Z	AUTRES		
N	51			N51	ANESTHESIE GENERALE		
N	52			N52	STIMULATION		
N	53			N53	SYSTEME NERVEUX CANULE		
N	54			N54	SYSTEME NERVEUX PROTHESES ET IMPLANTS		
N	54	A		N54A	IMPLANT CENTRAL	NON	OUI
N	54	A	A	N54AA	VALVE D'HYDROCEPHALIE	NON	OUI
N	54	A	B	N54AB	CATHETER VENTRICULAIRE	NON	OUI
N	54	B		N54B	IMPLANT PERIPHERIQUE		
N	54	C		N54C	TREILLIS, PLAQUE INTERNE DE RENFORT SYSTEME NERVEUX		
N	54	Z		N54Z	AUTRES		
N	55			N55	DIVERS, SYSTEME NERVEUX		
R				R	SYSTEME RESPIRATOIRE		
S				S	ORGANES SENSORIELS		
V				V	DIVERS		

1.6 Pour le fabricant

Comme vu au chapitre 2, il appartient au fabricant d'évaluer le risque de son DM en fonction de sa destination et d'informer l'utilisateur de la présence potentielle de phtalates. L'étiquetage revêt donc ici une importance majeure.

Etiquetage des dispositifs médicaux.

Conformément au point 7.5 de l'annexe I de la directive 93/42/CEE modifié par la directive 2007/47/CE, les DM ou les parties d'un DM destinés à administrer dans l'organisme ou à retirer de l'organisme des médicaments, des liquides biologiques ou autres substances, ou les dispositifs destinés au transport et au stockage de ces liquides ou substances et qui contiennent des phtalates classés comme carcinogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction de la classe 1 ou 2 conformément à l'annexe I de la directive 67/548/CEE, doivent être étiquetés, sur le dispositif lui même et/ou sur l'emballage de chaque unité, ou le cas échéant sur l'emballage de vente en tant que dispositif contenant des phtalates.

On entend par phtalates dans les paragraphes ci-dessous les phtalates classés comme carcinogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction de la classe 1 ou 2 conformément à l'annexe I de la directive 67/548/CEE.

<i>Les questions à se poser pour le fabricant à titre de guide</i>	
<p>Quand faut-il étiqueter le dispositif ?</p>	<p>L'étiquetage des DM est exigé lorsque les quatre conditions suivantes sont remplies :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Le dispositif contient des phtalates comme composants à part entière du DM (ce ne sont pas des contaminants ou des résidus) ET 2. Ces phtalates sont classés comme carcinogène, mutagène ou toxique pour la reproduction de type 1 ou 2 conformément à l'annexe I de la directive 67/548/EEC amendée ET 3. Ce dispositif est destiné à administrer et/ou à extraire des médicaments, des liquides corporels ou à administrer d'autres substances dans le corps et/ou à extraire celles-ci du corps ou destiné à transporter et conserver des fluides corporels ET 4. Les phtalates sont présents dans la partie du dispositif qui est destinée à administrer et/ou à extraire des médicaments, des liquides corporels ou à administrer d'autres substances dans le corps et/ou à extraire celles-ci du corps ou destinée à transporter et conserver des fluides corporels.
<p>Quand ne faut-il pas étiqueter le dispositif ?</p>	<p>La présence de phtalates n'implique pas automatiquement un étiquetage phtalates. Ainsi, si la réponse est non à l'une des 4 conditions du paragraphe précédent ou si les phtalates ne sont pas un des composants de la formulation du DM mais un contaminant par exemple l'étiquetage « phtalates » n'est pas requis.</p>

<p>Quel contenu de l'étiquetage ?</p>	<p>Lorsque l'étiquetage « phtalates » est nécessaire, le symbole harmonisé (actuellement décrit dans le projet de norme Pr EN 15986) est préférable à une description. Toutefois, tant que la norme harmonisée n'est pas disponible, si le symbole est utilisé, il doit être expliqué dans la notice d'utilisation. Le symbole doit être placé sur le DM lui-même et/ou sur l'emballage de chaque unité ou lorsque cela est approprié sur le conditionnement de vente. La communication de l'information doit avant tout se faire sur la présence de phtalates. Il est recommandé de ne pas utiliser la négation de symbole pour les dispositifs ne contenant pas de phtalates.</p> <p>Le symbole proposé est un symbole générique « contient PHT » accompagné du nom du phtalate classé CMR1 ou 2 (ex DEHP). Le nom du phtalate doit être adjacent au symbole générique.</p>
---------------------------------------	---

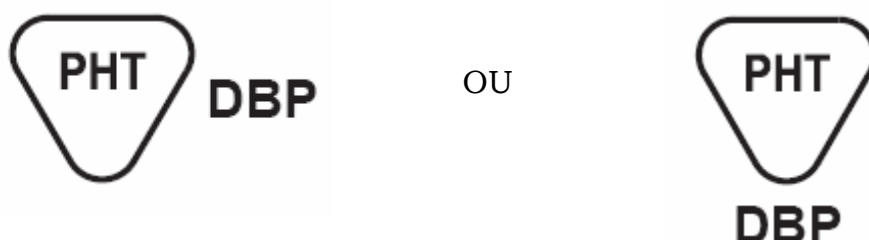
Le SNITEM et EUCOMED recommandent l'utilisation de ce symbole dans l'attente de l'adoption de la norme

Exemples

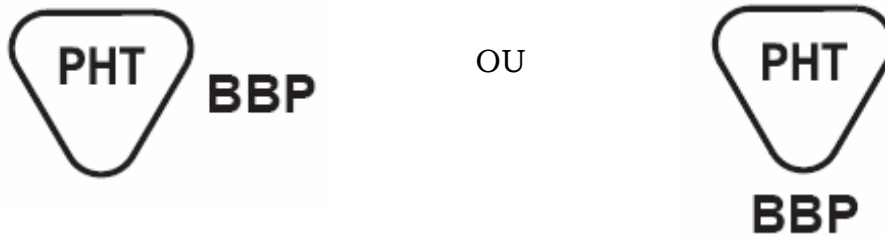
Symboles pour « CONTIENT DES PHATALTES OU PRESENCE DE PHTALATES » Bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) :



Symboles pour « CONTIENT DES PHATALTES OU PRESENCE DE PHTALATES » Dibutyl phthalate (DBP) :



Symboles pour « CONTIENT DES PHATALTES OU PRESENCE DE PHTALATES » benzyl butyl phthalate (BBP) :



Symboles pour « CONTIENT DES PHATALTES OU PRESENCE DE PHTALATES » bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP), Dibutyl phthalate (DBP) and benzyl butyl phthalate (BBP) :



Information pour les patients à risques

Lorsque l'utilisation prévue de ces dispositifs qui contiennent des phtalates inclut le traitement d'enfants ou le traitement de femmes enceintes ou allaitant, le fabricant doit fournir dans la notice d'utilisation des informations sur les risques résiduels pour ces groupes de patients et le cas échéant, sur les mesures de précaution appropriées.

Il relève de la responsabilité de chaque fabricant de faire une analyse en fonction du risque et de proposer par exemple dans la notice d'utilisation des mesures de précaution ou de restrictions de durée d'utilisation. L'analyse des risques pourra se baser sur des éléments tels que le contact par les orifices naturels, l'administration intraveineuse, entérale ou par inhalation.

- Le type de contact : liquide corporel, gaz, tissus,
- La durée du contact : long terme, court terme, unique, répété,
- La quantité de phtalates susceptible d'être reléguée au patient.

Les fabricants peuvent entre autres s'appuyer sur le rapport du SCENIHR pour déterminer les risques liés à une utilisation spécifique.

1.7 Pour l'acheteur

Quel critère discriminant ?

Selon la directive 2007/47/CE, les DM contenant des phtalates doivent :

- avoir un étiquetage mentionnant la présence de phtalates,
- comporter une notice d'information indiquant les risques résiduels et les mesures de précautions appropriées dans le cas où les DM sont spécialement destinés aux enfants, femmes enceintes ou allaitant.

En attente de l'application de la directive (mars 2010), les fournisseurs doivent être en mesure de mentionner les DM contenant des phtalates, suite à leur analyse de risques. Aucune notion de seuil n'est envisageable au regard des exigences de la directive qui vise à réduire le risque lié aux substances identifiées par REACH.

Critère de choix

La préférence ira aux DM sans phtalates pour les situations à risques, population à risques, procédures à risque et DM à risque (produits mentionnés dans le tableau au chapitre 3).

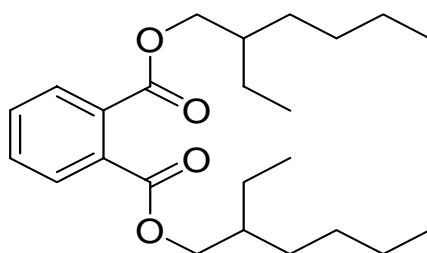
LEXIQUE

DEHP

Signification : Bis(2-éthylhexyl)phtalate

Formule générale : $C_6H_4(CO_2C_8H_{17})_2$

Formule développée :



Autres noms :

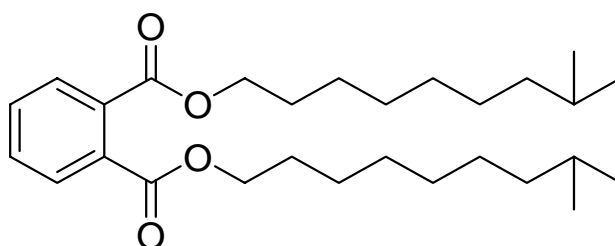
N° CAS : [117-81-7]

DIDP

Signification : Diisodécylique phtalate

Formule générale : $C_6H_4[COO(CH_2)_7CH(CH_3)_2]_2$

Formule développée :



Autres noms :

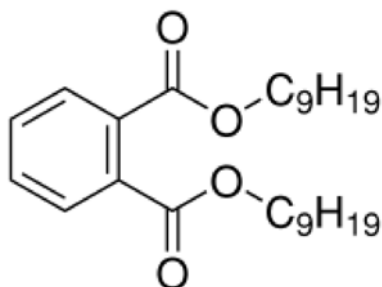
N° CAS : [26761-40-0]

DINP

Signification : Diisononyl phtalate

Formule générale : $C_6H_4[COO(CH_2)_6CH(CH_3)_2]_2$

Formule développée :



Autres noms : Dioctyl phtalate

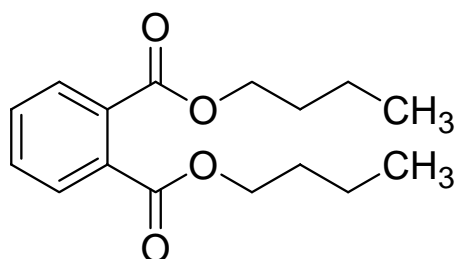
N° CAS : [28553-12-0]

DBP

Signification : Dibutyl phtalate

Formule générale : $C_6H_4[COO(CH_2)_3CH_3]_2$

Formule développée :



Autres noms :

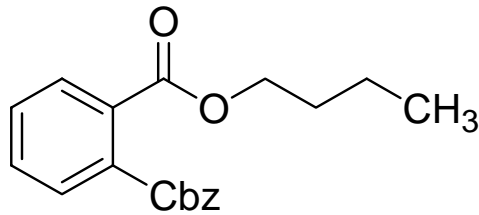
N° CAS : [84-74-2]

BBP

Signification : Benzylbutyl phtalate

Formule générale : $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{OOC}\text{C}_6\text{H}_4\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$

Formule développée :



Autres noms :

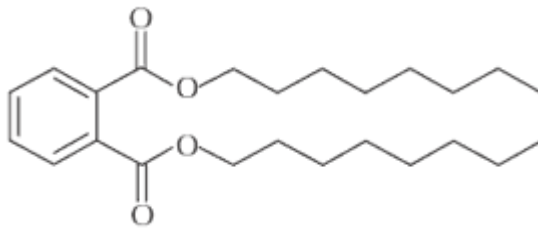
N° CAS : [85-68-7]

DNOP

Signification : Di-n-octyl phtalate

Formule générale : $\text{C}_6\text{H}_4[\text{COO}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3]_2$

Formule développée :



Autres noms :

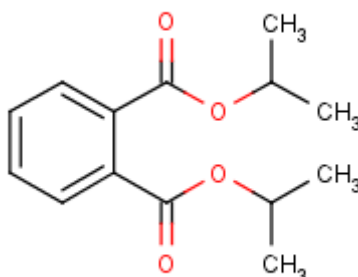
N° CAS : [117-84-0]

DIPP

Signification : di-isopropyl phtalate

Formule générale : $C_6H_4[COOCH(CH_3)_2]_2$

Formule développée :



Autres noms :

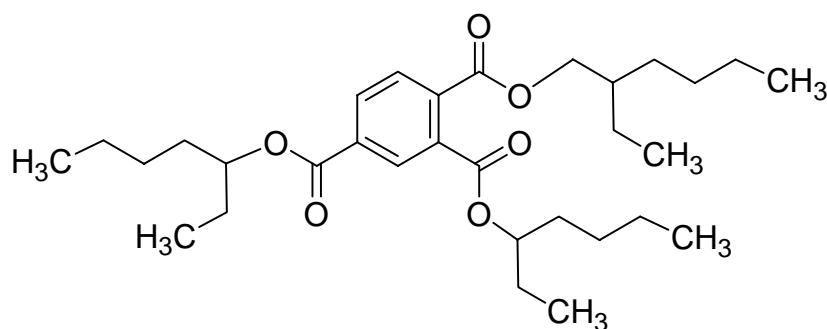
N° CAS : [605-45-8]

TOTM

Signification : Triethylhexyl trimellitat

Formule générale : $C_{33}H_{54}O_6$

Formule développée :



Autres noms : Trioctyl Trimellitate

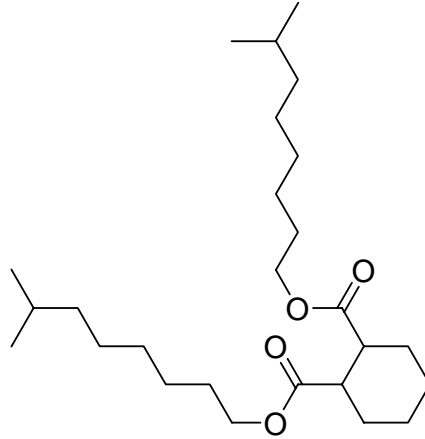
N° CAS : [3319-31-1]

DINCH

Signification : 1,2-Cyclohexanedicarboxylic acid, diisononyl ester

Formule générale : $C_{26}H_{48}O_4$

Formule développée :



Autres noms :

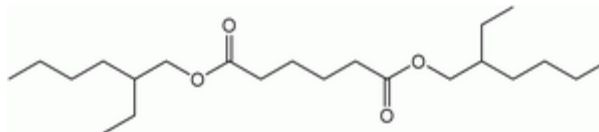
N° CAS : [166412-78-8]

DEHA

Signification : di(2-éthylhexyl) adipate

Formule générale : $C_{22}H_{42}O_4$

Formule développée :



Autres noms : - Bis(2-éthylhexyl) adipate

- Bis(2-éthylhexyl)hexanedioate

N° CAS : [103-23-1]

Bibliographie

- AFSSAPS, Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Recommandations portant sur les phtalates dans les dispositifs médicaux. Mars 2009.
- Bagel-Boithias S, Sautou-Miranda V, Bourdeaux D, Tramier V, Boyer A, Chopineau J. Leaching of diethylhexylphtalate from multilayer tubing into etoposide infusion solutions. *Am J Health Syst Pharm.* 2005; 62(2):182-8.
- Bourdeaux D, Sautou-Miranda V, Bagel-Boithias S, Boyer A, Chopineau J. Analysis by liquid chromatography and infrared spectrometry of di(2-ethylhexyl) phtalate released by multilayer infusion tubing. *J Pharm Biomed Anal* 2004;35:57-64.
- Commission Européenne. Medical devices containing DEHP plasticised PVC; neonates and other groups possibly at risk from DEHP toxicity. 2002.
- CE : The Scientific Committee on Medicinal Products and Medical Devices : Opinion on Medical Devices Containing DEHP Plasticised PVC; Neonates and Other Groups Possibly at Risk from DEHP Toxicity - Septembre 2002.
- CE JRC Institut of health and Consumer protection Toxicology and chemical substance. Bis(2éthylhexyl) Phtalate (DEHP) Risk assessment report – 2008.
- CEHRH. Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction. NTP-CERHR expert panel report on di(2-ethylhexyl) phtalate. Research Triangle Park NC: National Toxicology Program; 2000.
- CEHRH Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction. Expert panel re-evaluation of DEHP: meeting summary, October 14 2005. Research Triangle Park NC: National Toxicology Program; 2000.
- CSTEE. Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment. Opinion on the toxicology characteristics and risk of certain citrates and adipates used as substitute for phtalates as plasticizers in certain soft PVC products. 1999.
- CSTEE. Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment. Opinion on the results of a second risk assessment of bis(2-ethylhexyl) phtalate (DEHP) in human health part. Brussels: European Commission; 2004.
- Directive 2007/47/CE du Parlement européen et du Conseil du 5 septembre 2007 modifiant la directive 90/385/CEE du Conseil concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux dispositifs médicaux implantables actifs, la directive 93/42/CEE du

Conseil relative aux dispositifs médicaux et la directive 98/8/CE concernant la mise sur le marché des produits biocides (JOUE 21/09/2007).

- ECB. European Chemicals Bureau. European Union risk assessment report for bis(2-ethylhexyl) phthalate. Consolidated final report: February 2004. R042_0402_env_hh_4-6. Ispra: ECB; 2006.
- EFSA European Food Safety Authority. Statement of the scientific panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC panel) on the reclassification of some phthalates for consistency with the new SCF guidelines for food contact materials. Parma: EFSA; 2004.
- EFSA European Food Safety Authority. Opinion of the scientific panel on food additives, flavourings, processing aids and material in contact with food (AFC) to a list of 12th substances for food contact materials, 2006, 395-401.
- FDA. Public Health Notification. PVC Devices containing the plasticizer DEHP. 2002.
- Heudorf U, Mersch-Sundermann V, Angerer J. Phtalates: toxicology and exposure. *Int. J. Hyg. Environ. Health.* 2007; 210: 623-634.
- Hinberg I. EAP on DEHP in medical devices MDB report: an exposure and toxicity assessment. Ottawa: Health Canada; 2002.
- INRS. Point des connaissances sur les phtalates, ED5010, 2004.
- INRS. Phtalate de dibutyle. FT 98, 2003.
- INRS. Phtalate de bis(2-éthylhexyle). FT 161, 2004.
- INRS. Phtalate de di isononyle. FT 245, 2003.
- Institut National de Santé Publique Québec. Les phtalates : État des connaissances sur la toxicité et l'exposition de la population générale – janvier 2004.
- Kambia K, Dine T, Azar R, et al. Comparative study of the leachability of di(2-ethylhexyl) phthalate and tri(2-ethylhexyl)trimellitate from haemodialysis tubing. *Int J Pharm*2001;229:139-46.
- Labow RS, Card RT, Rock G. The effect of the plasticizer di(2-ethylhexyl)phtalate on red cell deformability. *Blood.* 1987; 70(1):319-23.
- Rossi M, Muehlberger M. Neonatal Exposure to DEHP (di-2-ethylhexyl phthalate) and Opportunities for Prevention in Europe – octobre 2000.

- Ruzickova K, Cobbing M, Rossi M, Belazzi Th. Preventing Harm from Phtalates, Avoiding PVC in Hospitals- juin 2004.
- SCENIHR Scientific Committee on Emerging and Newly-Identified Health Risks. Preliminary report on the safety of medical devices containing DEHP-plasticized PVC or other plasticizers on neonates and other groups possibly at risk. 2008.
- SCENIHR. Opinion on the safety of medical devices containing dehp plasticized PVC or other plasticizers on neonates and other groups possibly at risk. 2008
http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenih/docs/scenih_r_o_014.pdf
- Stuer-Lauridsen F, Mikkelsen S, Havelund S, Birkved M, Hansen LP. Environmental and health assesment of alternatives to phtalates and to flexible PVC. Miljostyrelsen, 2001
- Trévis S, Sautou-Miranda V, Bagel-Boithias S, Balayssac D, Chopineau J. Release of a plasticizer, tri-2-ethylhexyl trimellitate, from polyvinylchloride tubings 7th ESCP Spring conference on clinical pharmacy, Edimburgh, 17-19 May 2007
- Toxics Use Reduction Institute University of Massachusetts Lowell Five Chemicals, Alternatives Assessment Study- June 2006
- UE. Union Européenne. Directive 2007/19/CE de la commissiondu2 Avril 2007. Journal Officiel de l'Union Européenne, 2007.
- US Food and Drug Administration. Safety assessmentof di(2-ethylhexyl)phthlate (DEHP) release from medicaldevices. Rockville MD: FDA; 2001.
- Welle F, Wolz G, Franz R. Migration of plasticizers from PVC tubes into enteral feeding solutions., Forschung und Entwicklung 2005;3:17-21.