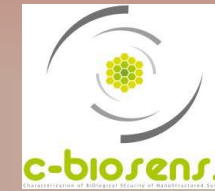


# LES PLASTIFIANTS DU PVC: QUE RETENIR DU PROJET ARMED<sup>®</sup>?

Pr Gael GRIMANDI, CHU Nantes  
Pr Valérie SAUTOU, CHU Clermont-Ferrand

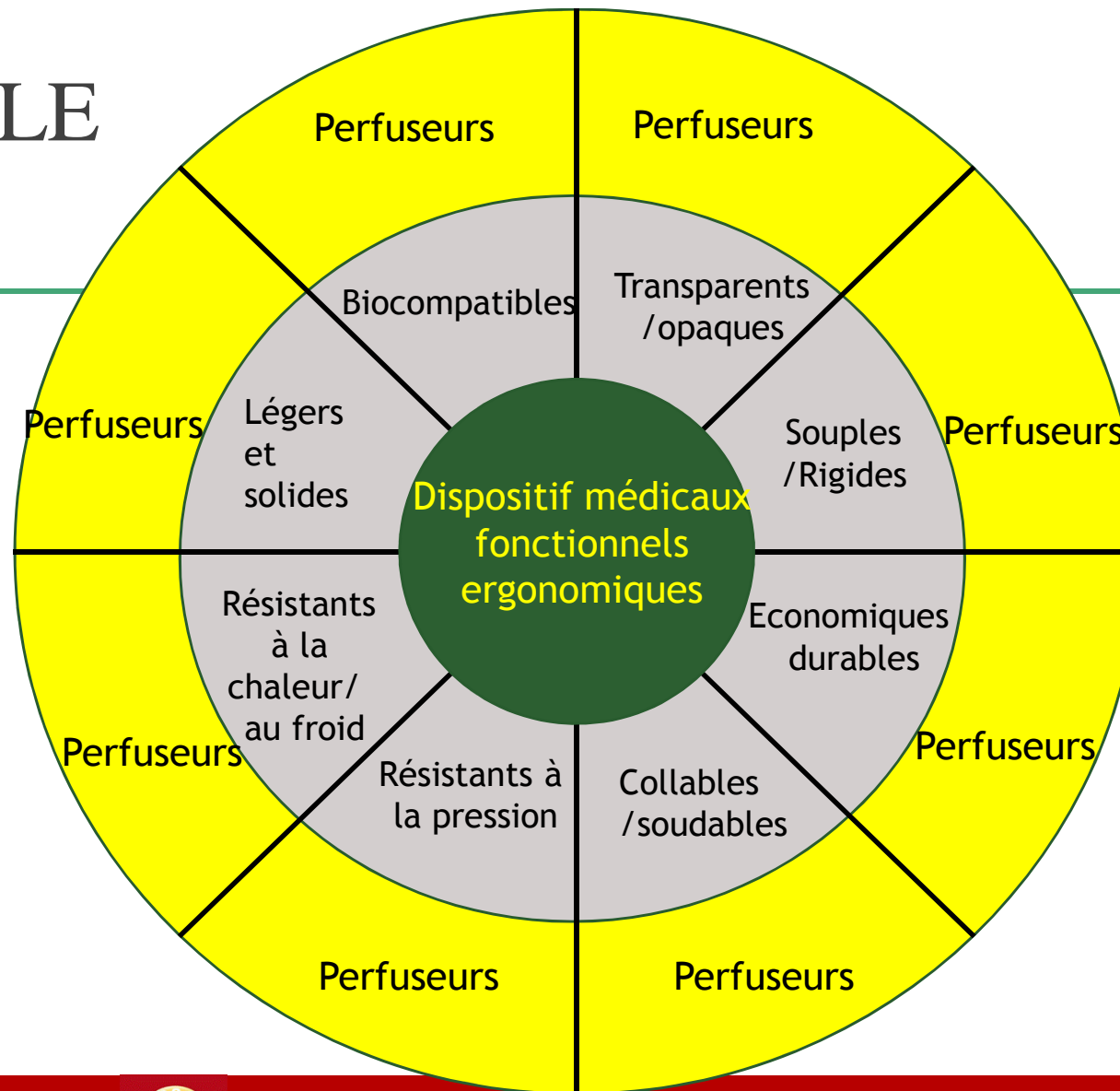


# DÉCLARATION DE LIENS D'INTÉRÊT

---

Néant

# PREAMBULE



# PREAMBULE

---

## Dispositif médical fonctionnel ergonomique

- Choix du/des polymères
- Choix des additifs
  - Plastifiants, colorants, agents de renforts, stabilisants
- Choix du procédé de mise en forme
  - Extrusion, injection

# PREAMBULE

- Exigences essentielles des dispositifs médicaux  
Atoxiques et biocompatibles
- Caractérisation par référence à la norme EN 10 993  
Réalisées sur le dispositif médical (matériau au préalable parfois)
- Pas ou peu d'évaluation de la toxicité des additifs (des monomères, des agents de polymérisation, colorants, plastifiants...)  
Additifs susceptibles d'être libérés dans l'organisme car non liés chimiquement aux chaînes de polymères

# PVC – CONTEXTE DU PROJET ARMED

## PVC

- Polymère très utilisé dans les DM  
Qualités: résistance, plasticité, facilité de collage
- Limites

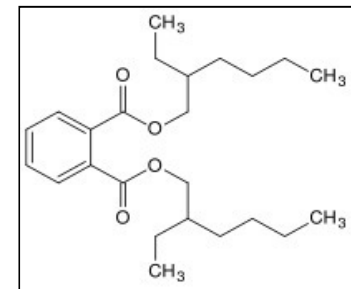
Nécessite l'addition de plastifiants pour assurer sa souplesse

Le diethylhexylphtalate DEHP utilisé quasi exclusivement jusqu'en 2009.

⇒ Migration , risque toxique

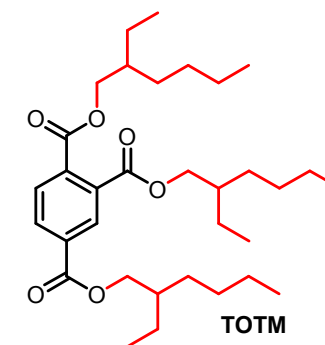
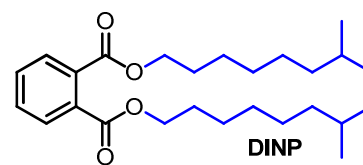
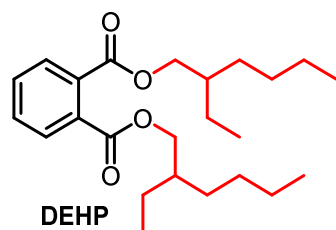
Autres plastifiants

Quelle migration ? Quels risques ?



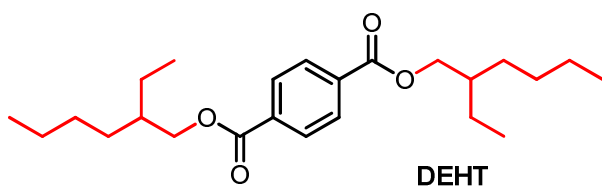
# LES PRINCIPAUX PLASTIFIANTS AJOUTES AU PVC

Les phtalates  
Dérivés de l'acide phtalique

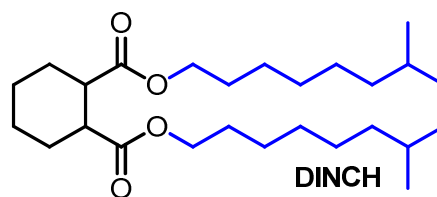


Trimellitate

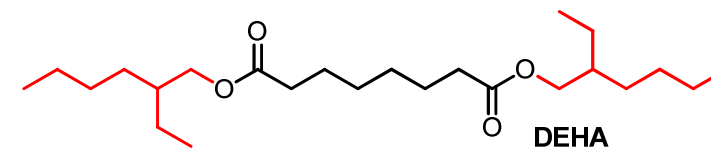
Les apparentés



Téréphtalate



Carboxylate

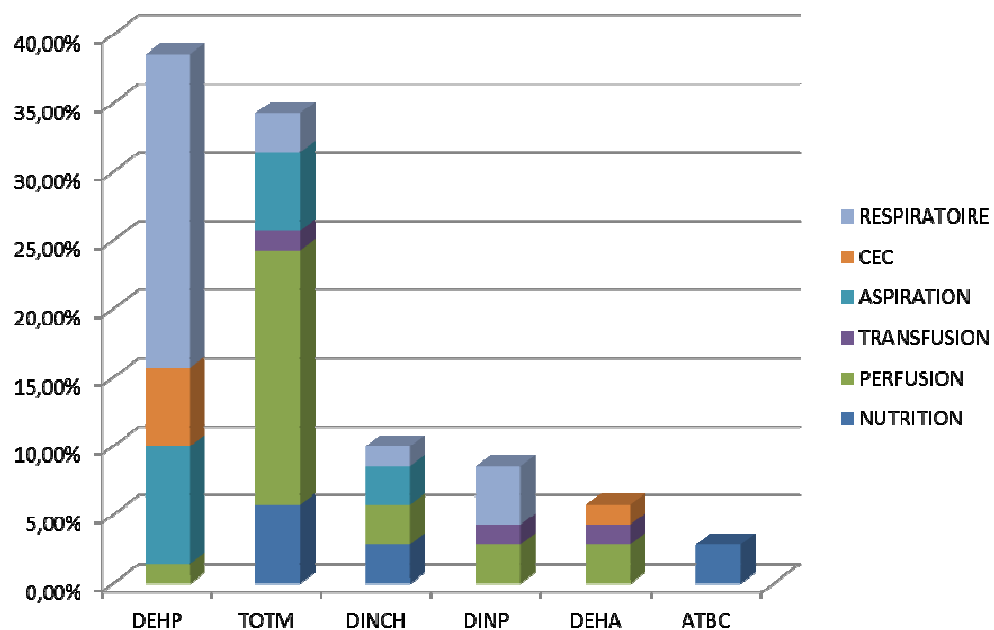


Adipate



# ETUDE ARMED: COMPOSITION DES DM

Bilan sur 70 DM en PVC dans 2 CHU (Clermont-Ferrand et Lille): services de réanimation et CCV



## Plastifiants MAJORITAIRES (%)

|                | ATBC        | DEHA        | DEHP        | DINCH       | DINP        | TOTM        |
|----------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| <b>Moyenne</b> | <b>25.9</b> | <b>27.0</b> | <b>31.3</b> | <b>34.3</b> | <b>35.3</b> | <b>33.9</b> |
| <b>Min</b>     | <b>24.2</b> | <b>23.7</b> | <b>22.1</b> | <b>29.8</b> | <b>29.3</b> | <b>24.8</b> |
| <b>Max</b>     | <b>27.6</b> | <b>32.4</b> | <b>39.8</b> | <b>40.5</b> | <b>43.8</b> | <b>42.1</b> |
| <b>CV</b>      | <b>9.1</b>  | <b>15.0</b> | <b>18.2</b> | <b>12.1</b> | <b>13.6</b> | <b>12.7</b> |

Figure: répartition des plastifiants majoritaires retrouvés parmi les classes de DMS



# ETUDE ARMED: COMPOSITION DES DM

## Plastifiants MINORITAIRES

|   | Plastifiant minoritaire 1  | Plastifiant minoritaire 2   | Plastifiant minoritaire 3                                |
|---|--|---|--|
| DMS plastifiés au <b>TOTM</b><br>(n=23) | <b>DEHT</b> dans 96% des DMS<br>=> 0,26±0,18%  | <b>DEHP</b> dans 43% des DMS<br>=> tous <0,1%                             | <b>DEHA</b> dans 13% des DMS<br>=> 0,20±0,12%            |
| DMS plastifiés au <b>DINCH</b><br>(n=7) | <b>DEHP</b> dans 71% des DMS<br>0,20±0,28%,<br>2 valeurs >0,1% (aspirateur<br>de mucosités et circuit<br>respiratoire) | <b>TOTM</b><br>à 3,92% (prolongateur)<br>à 0,3% (circuit<br>respiratoire) |  |
| DMS plastifiés au <b>DEHP</b><br>(n=27) | <b>DEHA</b> à 4,88±0,21%<br>(2 canules veineuses CEC)  | <b>DEHT</b> à 0,27% (une sonde<br>nasale)                                 | <b>ATBC</b> à 0,07% (pièce de<br>circuit de ventilation) |

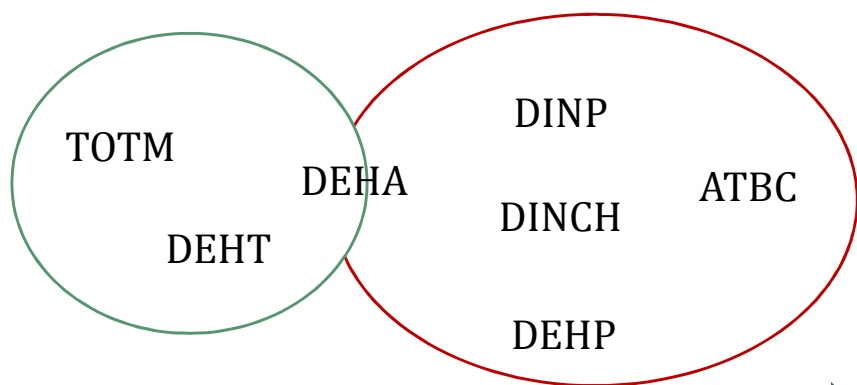
Tableau: répartition des plastifiants minoritaires retrouvés en fonction des majoritaires

# CES PLASTIFIANTS MIGRENT-ILS ?

**TOUS LES PLASTIFIANTS migrent en quantité VARIABLE**

Impact de l'utilisation clinique du dispositif (débit, contraintes mécaniques, température, nature des composants en contact, temps de contact, ...)

Dans des conditions identiques, statique, contact 24h  
Simulant d'une « émulsion lipidique »



Coefficient de diffusion apparent

**Profils de migration similaires**  
(statique, dynamique, pour DM en contact avec un liquide: perfusion, ECMO, dialyse)

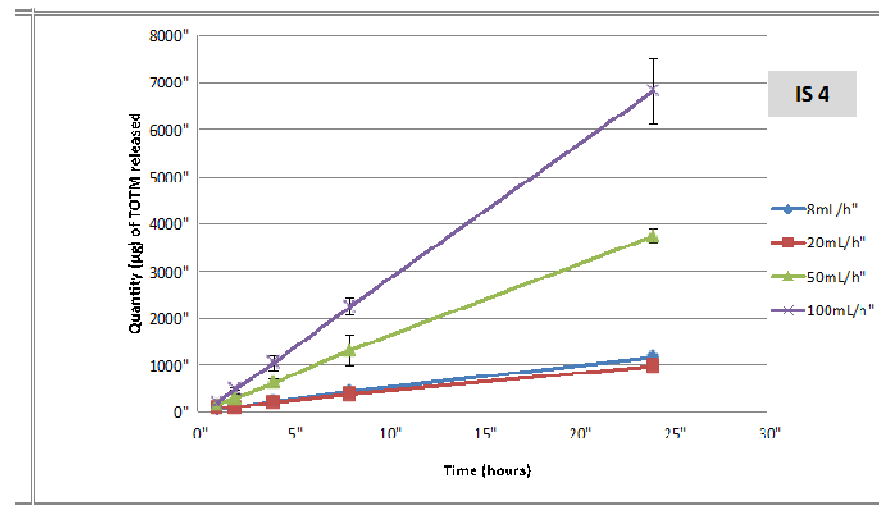
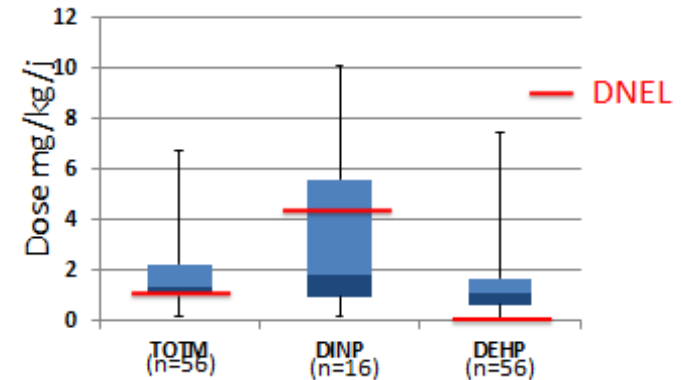
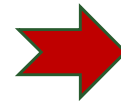
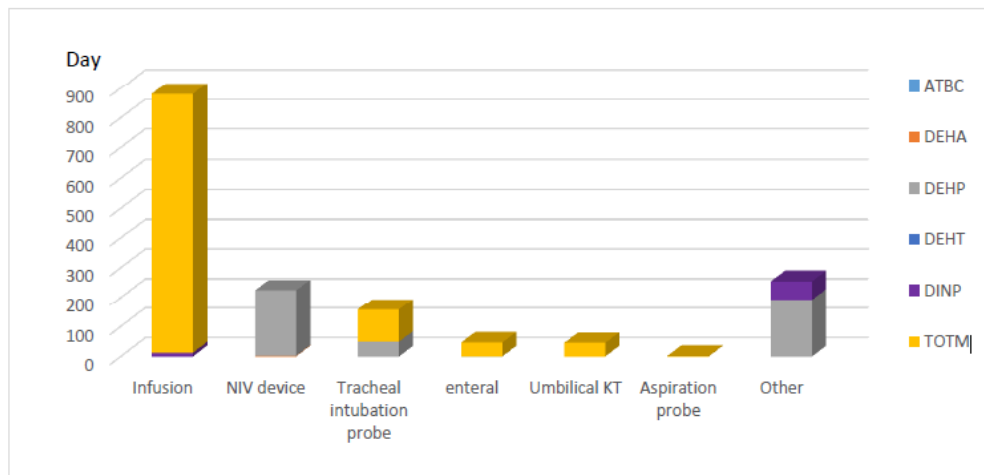


Fig. Quantité de TOTM relargué par un perfuseur pendant 24 h lors du passage d'un simulant ethanol/eau 50/50 à différents débits

# QUELLE EST L'EXPOSITION DES PATIENTS ?

Les doses reçues sont de quel ordre ? du mg/kg/jr (fonction du plastifiant, du nombre de DM, de la durée d'utilisation)

Ex dans un service de réanimation néonatale de CHU



La concentration en plastifiant dans les migrats (notamment CEC) peut atteindre le mg/ml

Quelle est la toxicité des plastifiants ?

Doit-on s'arrêter à la toxicité de la molécule mère ?

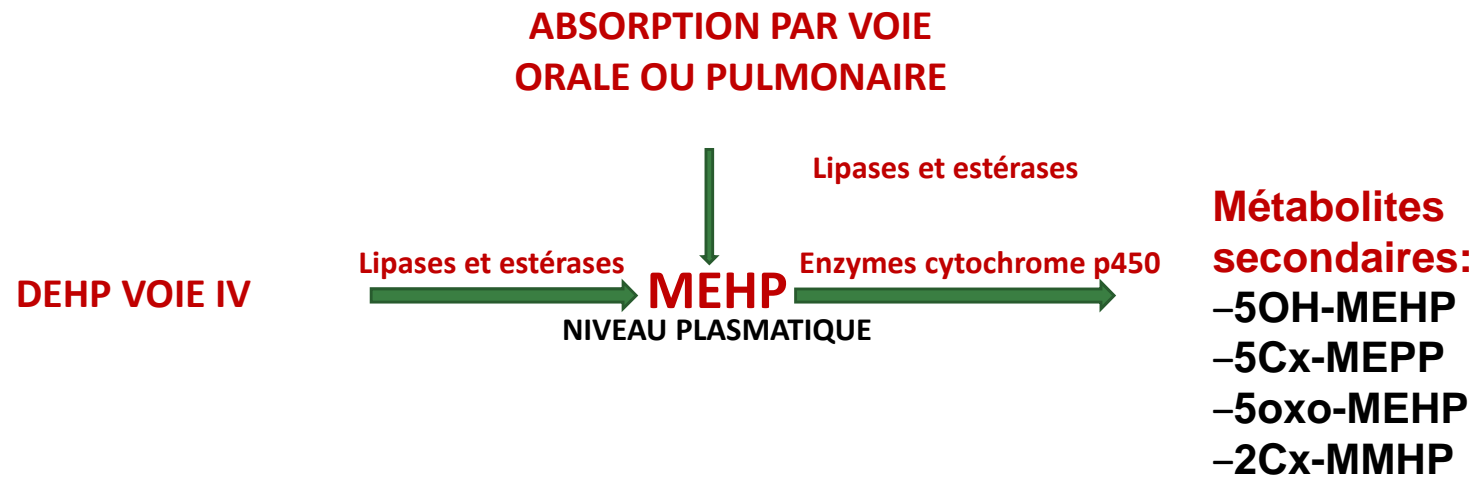
Fig 4. Use index repartition by plasticizer and by type of medical device

# TOXICITÉ DES PLASTIFIANTS

|                         | ANIMAUX  | HOMME  |
|-------------------------|--|--|
| <b>TOXICITE DU DEHP</b> | Reprotoxique<br>Fœtotoxique<br>Embryotoxique<br>Teratogène<br>Hepatocarcinogène<br>Disrupteur endocrine<br>Nephrotoxique | <b>Toxique pour la reproduction</b><br>(CMR Classe IB réglementation CLP 2009) |

Toxicité d'organe et disruption endocrinienne par fixation sur les récepteurs PPAR, AR, ER

# METABOLISME DU DEHP



**Elimination** : Elimination principalement urinaire sous forme de glucuronides

# PLASTIFIANTS ALTERNATIFS AU DEHP ET LEURS METABOLITES PRIMAIRES

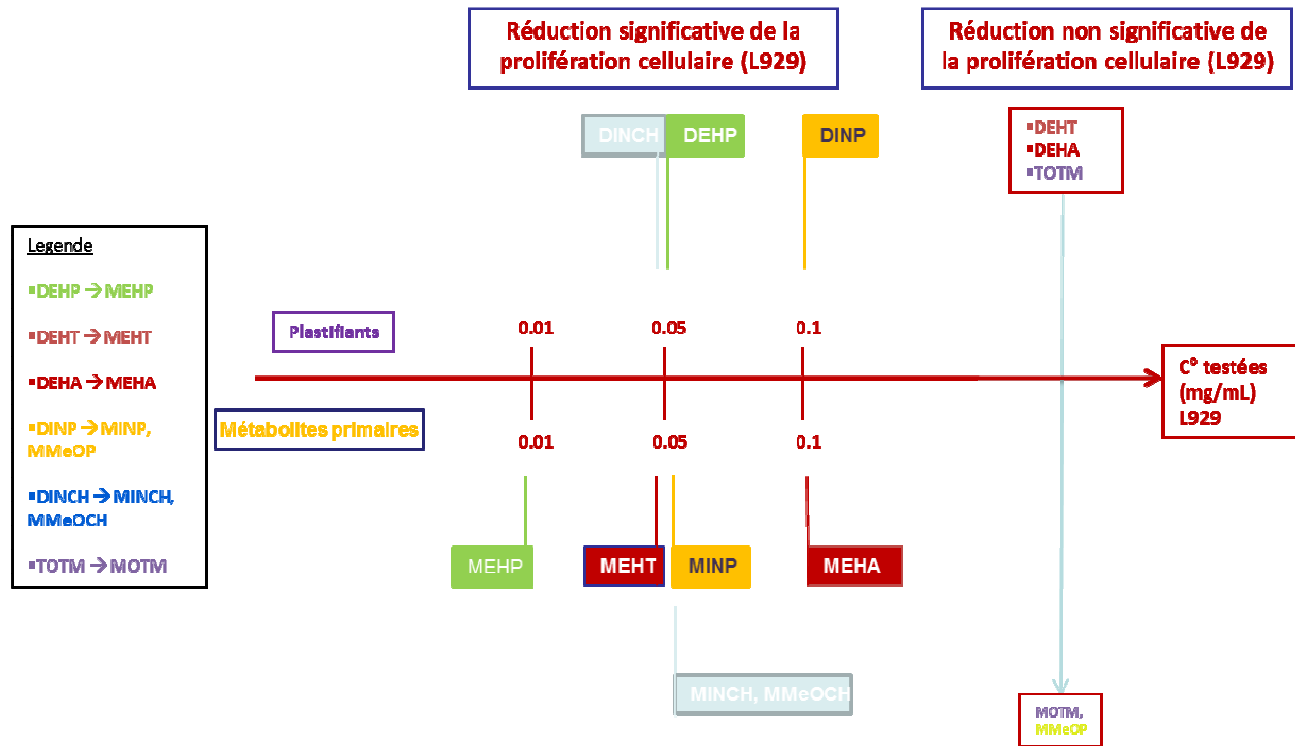
| Plastifiants alternatifs  | Métabolites primaires Synthétisés   |
|---|---|
| <b>DEHP</b><br><i>(Diethylhexyle phtalate)</i>                    | <b>MEHP</b><br><i>(Monoethylhexyle phtalate)</i>  |
| <b>DEHT</b><br><i>(Diethylhexyle téréphtalate)</i>                | <b>MEHT</b><br><i>(Monoethylhexyle téréphtalate)</i>  |
| <b>DINP</b><br><i>(Diisononyle phtalate)</i>                      | <b>MINP, MMeOP</b><br><i>(Mono-iso-nonyle phtalate, mono(4-methyloctyl)phthalate)</i>                       |
| <b>DINCH</b><br><i>(diisononyl cyclohexane-1,2-dicarboxylate)</i> | <b>MINCH, MMeOCH</b><br><i>(monoisononylcyclohexane, mono(4-methyloctyl) cyclohexane-1,2-dicarboxylate)</i> |
| <b>DEHA</b><br><i>(Diethylhexyle adipate)</i>                     | <b>MEHA</b><br><i>(Monoethylhexyle adipate)</i>   |
| <b>TOTM</b><br><i>(Triocyltrimellitate)</i>                       | <b>MOTM</b><br><i>(momooctyltrimellitate)</i>   |

# ETUDE DE CYTOTOXICITE

## Etude de cytotoxicité (norme 10 993-5)

- Cellules Fibroblastes murins L 929
- Durée de culture :7 jours ( norme > 24h)
- Culture en présence de solutions de plastifiants dans du DMSO (1%)/milieu de culture standard
  - Plastifiants non solubles en milieu aqueux
  - Concentrations testées 0,01; 0,5; 0,1%
- Mise en évidence de la cytotoxicité par le MTT test

# RESULTATS DE L'ETUDE DE CYTOTOXICITE





# RESULTATS DE L'ETUDE DE CYTOTOXICITE

- Molécules potentiellement cytotoxiques si  
viabilité cellulaire < 70% par rapport au  
témoin

**Plastifiants: DEHP (0.05 mg/mL) et le DINCH  
(0.1 mg/mL)**



Corrélation avec les quantités  
potentiellement libérées par les  
DM en clinique

- Métabolites primaires sont plus toxiques que  
les molécules mères

**Métabolites: MEHP (0.05 mg/mL),  
MEHT, MINCH et MMeOCH (0.1 mg/mL)**



Capacité de métabolisation in  
vivo ?

# SITUATION *IN VIVO* ?

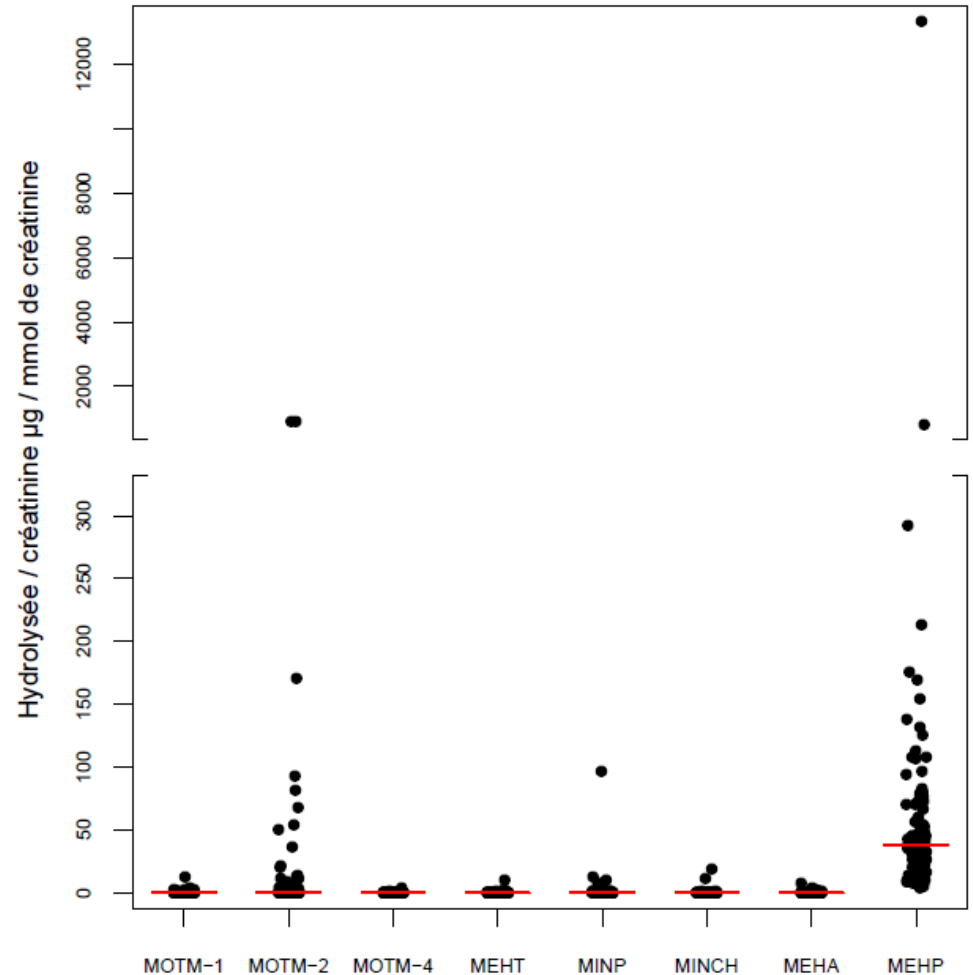
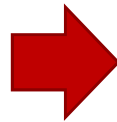
Focus sur une population de patients en réanimation néonatale (CHU de Clermont et de Lille): suivi maxi sur 6 jours, urines des 24 h

Analyse par LC-MS-MS des métabolites des plastifiants dans les urines des patients

Etat de la situation pour les métabolites primaires

MEHP: 10-800 ng/ml (tous les patients sont exposés)

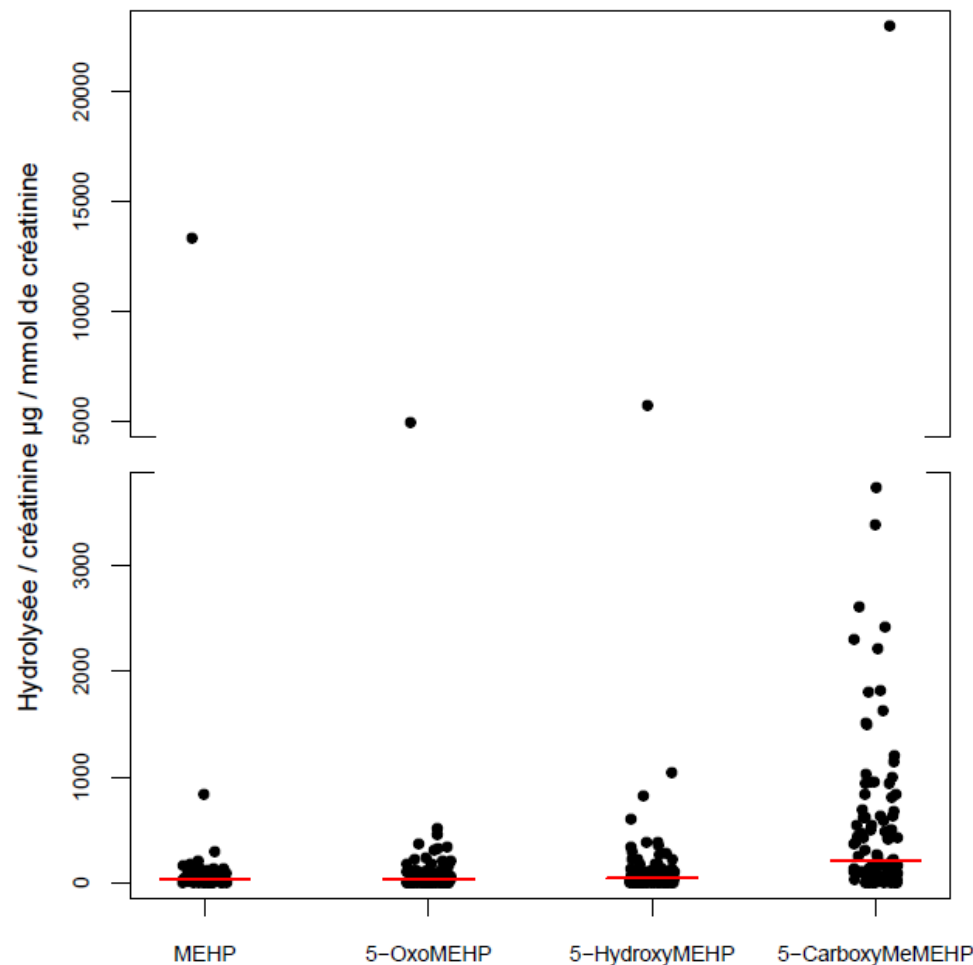
MEHT: souvent < LOQ  $\Rightarrow$  1 ng/ml



# SITUATION *IN VIVO* ? QUID DES MÉTABOLITES SECONDAIRES?

Exemple du DEHP

Evaluation de la cytotoxicité des métabolites  
secondaires



# CONCLUSION

- ✓ Etudes de migration
- ✓ Etudes de cytotoxicité sur les plastifiants et métabolites primaires
  - ⇒ TOTM = plastifiant intéressant
  - ✓ Mais nécessité de poursuivre les investigations sur la métabolisation in vivo (accumulation ?)
  - ✓ Tester la cytotoxicité à des doses plus élevées (augmentation du nombre de DM?)
  - ✓ Rechercher l'effet perturbateur endocrinien du plastifiant et des métabolites



Poursuite des investigations dans le cadre d'une nouvelle étude ARMED NEO (soutien financier de l'ANSM , AAP recherche 2015. Etude 2016-2018)



**Il est nécessaire et urgent de remplacer le DEHP des dispositifs médicaux  
mais il faut prendre le temps d'évaluer les solutions alternatives**

# REMERCIEMENTS



A tous les collaborateurs du projet Armed: chimistes, analystes, pharmaciens, infirmiers, cadres de santé, cliniciens, chirurgiens, étudiants; etc....



qui ont donné toute la dimension à ce projet par leur investissement et leur motivation pendant 3 ans



qui poursuivent pour la plupart l'aventure dans le cadre du projet Armed-Neo

Bienvenue à MC Chagnon et I. Séverin, de l'équipe NUTOX , INSERM 866 de l'université de Bourgogne qui nous rejoigne pour Armed-Néo