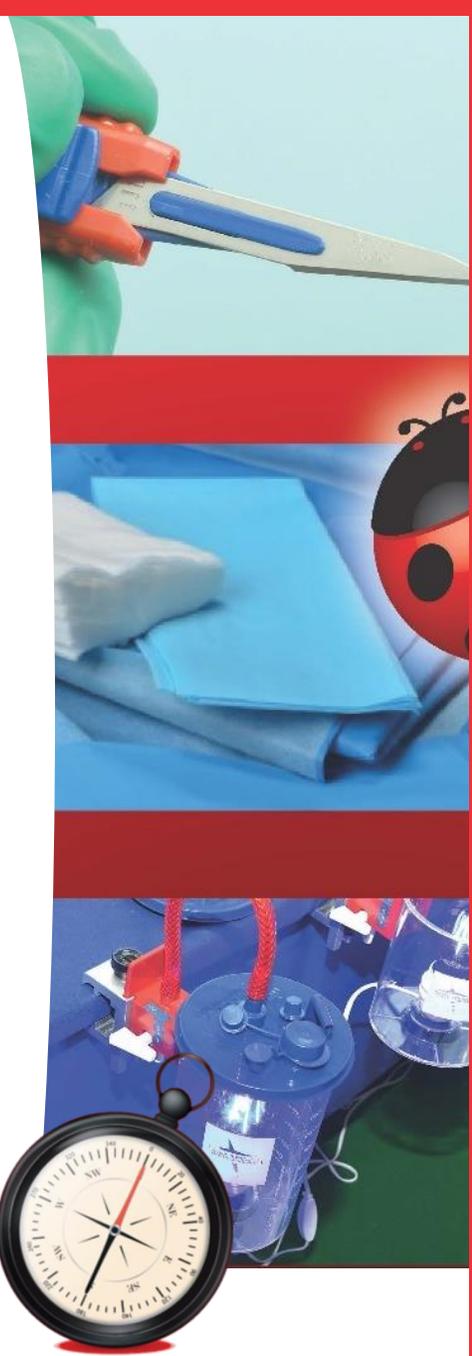


# Problématique des phtalates et assimilés. Où en sommes-nous ?

Pr Johann CLOUET  
CHU de Nantes – Nantes Université

Dr Fabien NATIVEL  
CHU de Nantes – Nantes Université

Dr Nicolas MAILLARD  
CH Vannes



- La gazette des actualités des biomatériaux et de la biocompatibilité !
  - Dr Nicolas MAILLARD
- Problématique des phtalates et assimilés. Où en sommes-nous ?
  - Contexte : Dr Fabien NATIVEL
  - Avis des intéressés ! Différents points de vue !
  - Table ronde – discussion avec l’auditoire

# Pourquoi ce sujet ?



Toxicology Letters  
Volume 189, Issue 1, 25 August 2009, Pages 67-77

Effects of plasticizers and their mixtures on estrogen receptor and thyroid hormone functions

Mandana Ghisari, Eva Cecilie Bonefeld-Jorgensen

https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2009.05.004

Environment International  
Volume 121, Part 1, December 2018, Pages 764-793

Review article

Phthalate exposure and male reproductive outcomes: A systematic review of the human epidemiological evidence

European Commission

Public Health

SCHEER - UPDATE of the GUIDELINES on the benefit-risk assessment of the presence of phthalates in certain medical devices covering phthalates which are carcinogenic, mutagenic, toxic to reproduction (CMR) or have endocrine-disrupting (ED) properties

EXPERT OPINION

SCHEER - UPDATE of the GUIDELINES on the benefit-risk assessment of the presence of phthalates in certain medical devices covering phthalates which are carcinogenic, mutagenic, toxic to reproduction (CMR) or have endocrine-disrupting (ED) properties

17 June 2024

Science of The Total Environment  
Volume 858, Part 3, 1 February 2023, 159994

Medical devices used in NICU: The main source of plasticisers' exposure of newborns

Lise Bernard, Morgane Masse, Benoît Boeuf, Philip Chennell, Bertrand Decaudin, Nelly Durand, Stéphanie Genay, Céline Lambert, Yoann Le Basle, Emmanuel Moreau, Jérémy Pinguet, Varlane Ponsonaille, Damien Richard, Nathalie Saturnin, Laurent Storme, Valérie Sautou, the ARMED study group

International Journal of Hygiene and Environmental Health  
Volume 222, Issue 3, April 2019, Pages 583-589

In vitro cytotoxic effects of secondary metabolites of DEHP and its alternative plasticizers DINCH and DINP on

metabolites MDPI

Metabolites. 2021 Feb; 11(2): 94. PMID: PMC7916494  
Published online 2021 Feb 10. doi: 10.3390/metabo11020094

Comparative Effects of Di-(2-ethylhexyl)phthalate and Di-(2-ethylhexyl)terephthalate Metabolites on Thyroid Receptors: In Vitro and In Silico Studies

Nicolas Kambia, Isabelle Séverin, Amaury Farce, Laurence Dahbi, Thierry Dine, Emmanuel Moreau, Valérie Sautou, and Marie-Christine Chagnon

Chemosphere  
Volume 173, April 2017, Pages 452-459

In vitro cytotoxic effects of DEHP-alternative plasticizers and their primary metabolites on a L929 cell line

Teuta Eljezi, Pierre Pinta, Damien Richard, Jérémy Pinguet, Jean-Michel Chezal, Marie-Christine Chagnon, Valérie Sautou, Gaël Grimandi, Emmanuel Moreau

Open Access Review

Effects and Mechanisms of Phthalates' Action on Reproductive Processes and Reproductive Health: A Literature Review

by Henrieta Hlisniková, Ida Petrovičová, Branislav Kolena, Miroslava Šidlova, Alexander Sirotkin

Department of Zoology and Anthropology, Faculty of Natural Sciences, Constantine the Philosopher University in Nitra, 949 74 Nitra, Slovakia

Int. J. Environ. Res. Public Health 2020, 17(18), 6811; https://doi.org/10.3390/ijerph17186811

Submission received: 24 August 2020 / Revised: 16 September 2020 / Accepted: 17 September 2020 / Published: 18 September 2020

International Journal of Environmental Research and Public Health



# Différents points de vue



Pr. Laurent STORME – CHRU Lille



Dr. Morgane MASSE – CHRU Lille

**ansm**

Agence nationale de sécurité du médicament  
et des produits de santé

Mme Cécile VERDIER - ANSM



Dr. Yasmine MOUTON - SGS

**Phtalales et  
assimilés**



Mr Matthieu LANSADE – CAIR LGL

**NAMSA®**

Dr. Marie-Charlotte NOTARGIACOMO - NAMSA

# La gazette des actualités

## NF-EN-ISO 10993 :

- Contexte de l'évolution de la norme ISO 10993-18 en 2020 : «Évaluation biologique des dispositifs médicaux - Partie 18 : Caractérisation chimique des matériaux des dispositifs médicaux au sein d'un processus de gestion du risque ».
- A la suite de cette caractérisation chimique, l'évaluation toxicologique des extractibles/relargables est devenue incontournable dans l'évaluation de la biocompatibilité des DM.
- Problématique d'application de l'ISO 10993-17 datant de 2002, notamment pour les DM en contact + d'1 jour et en terme d'unités sur certains seuils.

➔ **Nouvelle version de la norme ISO 10993-17 en septembre 2023 :**  
« Evaluation biologique des dispositifs médicaux – Partie 17 : Appréciation du risque toxicologique des constituants des dispositifs médicaux »

# La gazette des actualités

- **Nouveautés apportées :**
  - Intégration d'un facteur d'échelle (SF) : permettant de mieux évaluer ce qui est testé face à l'exposition maximum du patient au DM.
  - Poids standards définis en fonction des populations cibles :
    - Adulte = 60kg
    - Enfant = 10kg
    - Nourrisson = 3,5 kg (poids standard)
    - Nourrisson faible poids = 1,5kg
    - Prématuré = 0,5kg.
  - Définition de 4 périodes de temps de relargage si cinétique inconnue :
    - J1 : toxicité aigue
    - De J2 à J30 : toxicité subaigue
    - J31 à J365 : toxicité subchronique
    - J366 et + : toxicité chronique.

# La gazette des actualités

- **Nouveautés apportées :**

- Nouveau mode de calcul de la « dose d'exposition la plus défavorable estimée ».
- Marge de sécurité (MoS) définie sur les 4 périodes.
- Introduction de la notion de Toxicological Screening Limit (TSL) limitant le nombre de substances à évaluer (uniquement celles susceptibles d'engendrer un risque toxicologique),

- **Précisions apportées :**

- Prise tolérable (TI) : incertitude variation intra-espèce, incertitude pertinence données expérimentales, risque cancer.
- La notion d'exposition tolérable (TE) disparaît de cette version.



# La gazette des actualités

- A noter que cette norme a été en grande partie validée par la FDA en décembre 2023.
- Septembre 2024 : concertations dans le cadre d'une nouvelle réglementation de la FDA sur l'analyse chimique pour les essais de biocompatibilité des DM.

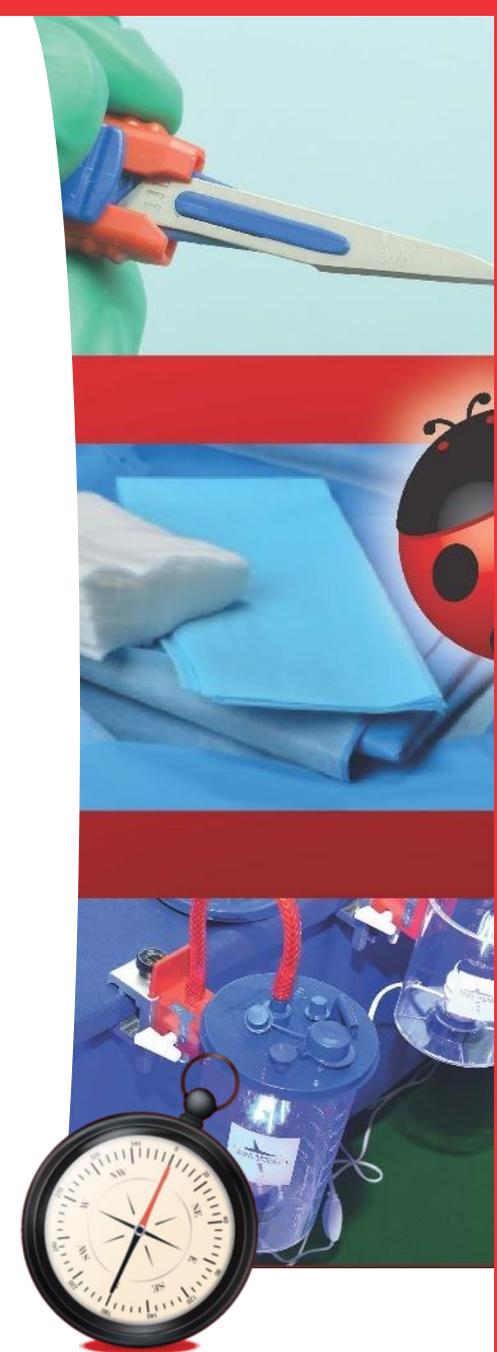


# Problématique des phtalates et assimilés. Où en sommes-nous ?

## CONTEXTE

Dr. Fabien NATIVEL  
Pharmacien

CHU de Nantes – Nantes Université



# Déclaration liens d'intérêts

- Aucun



# A quoi servent les plastifiants issus des DM ?

- Le PVC
  - Matériau très utilisé dans la vie courante et en milieu médical
  - Rigide à température ambiante



# A quoi servent les plastifiants issus des DM ?

- Le PVC
  - Matériau très utilisé dans la vie courante et en milieu médical
  - Rigide à température ambiante
- Ajout d'additifs (plastifiants)
  - Souplesse et flexibilité du PVC

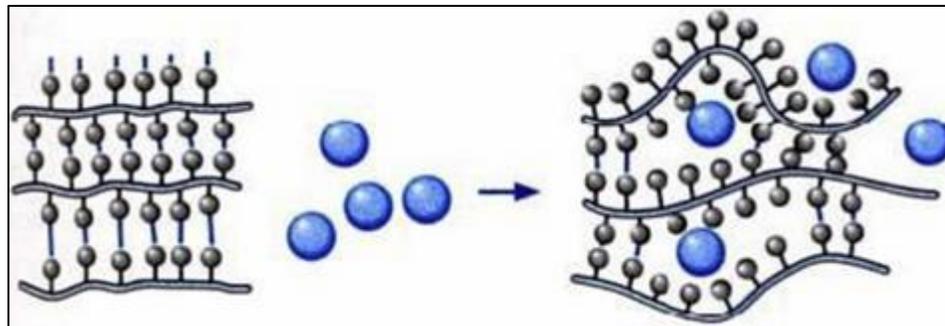
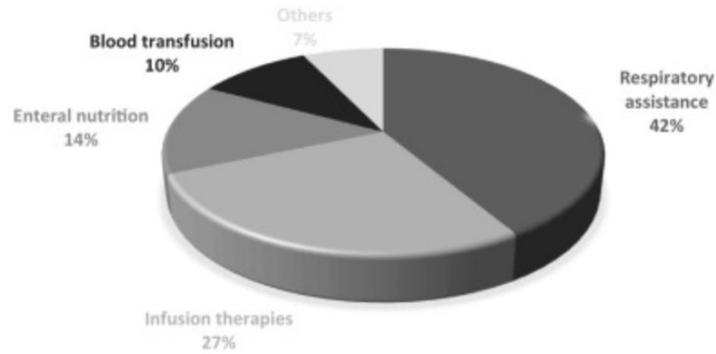


Image issue de Websself.net

# Quels DM sont concernés ?



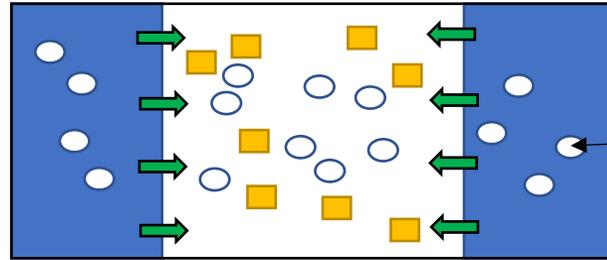
Et bien d'autres ....

Bernard L, et al. Science of The Total Environment, 2023

34<sup>E</sup> Journées nationales de formation sur les dispositifs médicaux

# Quel est le problème ?

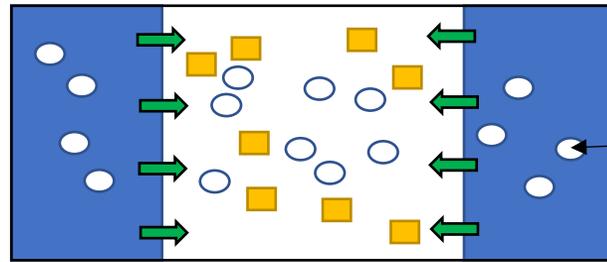
- **Phtalates non liés chimiquement au PVC**
- Théorie de la **migration Contenant/Contenu**



Additifs de fabrication (plastifiants), produits de dégradation (liés à la conservation, stérilisation).

# Quel est le problème ?

- Phtalates non liés chimiquement au PVC
- Théorie de la migration Contenant/Contenu



Additifs de fabrication (plastifiants), produits de dégradation (liés à la conservation, stérilisation).

- **Paramètres à surveiller**
  - Nature du contenu (lipophilie) ;
  - Nature, quantité et solubilité des additifs ;
  - Surface de contact ;
  - Température ;
  - Agitation mécanique

# Quelles conséquences pour les patients ?

- Effets perturbateurs endocriniens
  - Effet sur le système hormonal
  - Impact sur la fertilité
- Effets sur le métabolisme
  - Augmentation du risque d'obésité
  - Augmentation de la résistance à l'insuline
- Effets neurologiques
  - Déficit de l'attention
  - Altération cognitive
- Effets rénaux et hépatiques
- Risques cancérigènes



# Depuis quelques années ...



Toxicology Letters

Volume 189, Issue 1, 25 August 2009, Pages 67-77



## Effects of plasticizers and their mixtures on estrogen receptor and thyroid hormone functions

Mandana Ghisari , Eva Cecilie Bonefeld-Jorgensen  

Show more 

 Add to Mendeley  Share  Cite

<https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2009.05.004> 

[Get rights and content](#) 



# Depuis quelques années ...



Toxicology Letters

Volume 189, Issue 1, 25 August 2009, Pages 67-77



## Effects of plasticizers and their mixtures on estrogen receptor and thyroid hormone functions

Mandana Ghisari , Eva Cecilie Bonefeld-Jorgensen  

Show more 

+ Add to Mendeley  Share  Cite

<https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2009.05.004>

[Get rights and content](#) 



Environment International

Volume 121, Part 1, December 2018, Pages 764-793



Review article

## Phthalate exposure and male reproductive outcomes: A systematic review of the human epidemiological evidence

Elizabeth G. Radke <sup>a</sup>  , Joseph M. Braun <sup>b</sup>, John D. Meeker <sup>c</sup>, Glinda S. Cooper <sup>a d</sup>

Show more 



# Depuis quelques années ...



Toxicology Letters

Volume 189, Issue 1, 25 August 2009, Pages 67-77



## Effects of plasticizers and their mixtures on estrogen receptor and thyroid hormone functions

Mandana Ghisari , Eva Cecilie Bonefeld-Jorgensen 

Show more 

+ Add to Mendeley  Share 

<https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2009.05.004> ;

Open Access 

## Effects and Mechanisms of Phthalates' Action on Reproductive Processes and Reproductive Health: A Literature Review

by Henrieta Hlisníková \*  , Ida Petrovičová  , Branislav Kolena  , Miroslava Šidlovská  and Alexander Sirotkin  

Department of Zoology and Anthropology, Faculty of Natural Sciences, Constantine the Philosopher University in Nitra, 949 74 Nitra, Slovakia

\* Author to whom correspondence should be addressed.

*Int. J. Environ. Res. Public Health* **2020**, *17*(18), 6811; <https://doi.org/10.3390/ijerph17186811>

Submission received: 24 August 2020 / Revised: 16 September 2020 / Accepted: 17 September 2020 /

Published: 18 September 2020



Environment International

Volume 121, Part 1, December 2018, Pages 764-793



Review article

## Phthalate exposure and male reproductive outcomes: A systematic review of the epidemiological evidence

<sup>a, b</sup>, John D. Meeker <sup>c</sup>, Glinda S. Cooper <sup>a, d</sup>



International Journal of  
*Environmental Research  
and Public Health*

# Depuis quelques années ...



Toxicology Letters

Volume 189, Issue 1, 25 August 2009, Pages 67-77

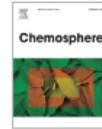


Effect  
estrog  
funct



Chemosphere

Volume 173, April 2017, Pages 452-459



Environment International

Volume 121, Part 1, December 2018, Pages 764-793



view article

Mandana G. *In vitro* cytotoxic effects of DEHP-alternative plasticizers and their primary metabolites on a L929 cell line

Show more

+ Add to M

<https://doi.org>

Teuta Eljezi <sup>a, b, 1</sup>, Pierre Pinta <sup>c, 1</sup>, Damien Richard <sup>d</sup>, Jérémy Pinguet <sup>d</sup>, Jean-Michel Chezal <sup>e</sup>, Marie-Christine Chagnon <sup>e</sup>, Valérie Sautou <sup>b, f</sup>, Gaël Grimandi <sup>c</sup>, Emmanuel Moreau <sup>a</sup>  

on Reproductive  
ature Review

Phthalate exposure and male reproductive outcomes: A systematic review of the epidemiological evidence

<sup>a, b</sup>, John D. Meeker <sup>c</sup>, Glinda S. Cooper <sup>a, d</sup>

by Henrieta Hlisníková <sup>\*</sup>  , Ida Petrovičová  , Branislav Kolena  , Miroslava Šidlovská  and Alexander Sirotkin  

Department of Zoology and Anthropology, Faculty of Natural Sciences, Constantine the Philosopher University in Nitra, 949 74 Nitra, Slovakia

\* Author to whom correspondence should be addressed.

*Int. J. Environ. Res. Public Health* **2020**, *17*(18), 6811; <https://doi.org/10.3390/ijerph17186811>

Submission received: 24 August 2020 / Revised: 16 September 2020 / Accepted: 17 September 2020 /

Published: 18 September 2020



International Journal of  
*Environmental Research  
and Public Health*



# Depuis quelques années ...



Toxicology Letters

Volume 189, Issue 1, 25 August 2009, Pages 67-77



Effect  
estrog  
funct



Chemosphere

Volume 173, April 2017, Pages 452-459



view article

Environment International

Volume 121, Part 1, December 2018, Pages 764-793



Mandana G

Show more

+ Add to M

<https://doi.org>

## *In vitro* cytotoxic effects of DEHP-alternative plasticizers and their primary metabolites on a L929 cell line

Teuta Eljezi <sup>a, b, 1</sup>, Pierre Pinta <sup>c, 1</sup>, Damien Richard <sup>d</sup>, Jérémy Pinguet <sup>d</sup>, Jean-Michel Chezal <sup>a</sup>, Marie-Christine Chagnon <sup>e</sup>, Valérie Sautou <sup>b, f</sup>, Gaël Grimandi <sup>c</sup>, Emmanuel Moreau <sup>a</sup>  

by Henrieta Hlisníková <sup>\*</sup>  , Ida Petrovičová  , Branislava Alexander Sirotkin  

Department of Zoology and Anthropology, Faculty of Natural Sciences, Nitra, 949 74 Nitra, Slovakia

\* Author to whom correspondence should be addressed.

*Int. J. Environ. Res. Public Health* **2020**, *17*(18), 6811; <https://doi.org>

Submission received: 24 August 2020 / Revised: 16 September 2020

Published: 18 September 2020



International Journal of Hygiene and Environmental Health

Volume 222, Issue 3, April 2019, Pages 583-589



## *In vitro* cytotoxic effects of secondary metabolites of DEHP and its alternative plasticizers DINCH and DINP on a L929 cell line

Teuta Eljezi <sup>a, 1</sup>, Pierre Pinta <sup>b, 1</sup>, Fabien Nativel <sup>b</sup>, Damien Richard <sup>c</sup>, Jérémy Pinguet <sup>c</sup>, Olivier Roy <sup>d</sup>, Valérie Sautou <sup>a</sup>, Gaël Grimandi <sup>b</sup>, Emmanuel Moreau <sup>a</sup>  



International Journal of  
*Environmental Research  
and Public Health*



# Depuis quelques années ...



Toxicology Letters

Volume 189, Issue 1, 25 August 2009, Pages 67-77



Effect of  
estrogenic  
function



Chemosphere

Volume 173, April 2017, Pages 452-459



view article

Environment International

Volume 121, Part 1, December 2018, Pages 764-793



Mandana G

Invited

Show more

plastic

+ Add to

on a

https://doi.org

Teuta Elje

Marie-Chi



Science of The Total Environment

Volume 858, Part 3, 1 February 2023, 159994



## Phthalate exposure and male reproductive

Journal of Hygiene and  
Environmental Health

April 2019, Pages 583-589



## Medical devices used in NICU: The main source of plasticisers' exposure of newborns

Lise Bernard <sup>a</sup> , Morgane Masse <sup>b</sup>, Benoît Boeuf <sup>c</sup>, Philip Chennell <sup>a</sup>, Bertrand Decaudin <sup>b</sup>, Nelly Durand <sup>d</sup>, Stéphanie Genay <sup>b</sup>, Céline Lambert <sup>e</sup>, Yoann Le Basle <sup>a</sup>, Emmanuel Moreau <sup>f</sup>, Jérémy Pinguet <sup>g</sup>, Varlane Ponsonaille <sup>c</sup>, Damien Richard <sup>g</sup>, Nathalie Saturnin <sup>c</sup>, Laurent Storme <sup>h, i</sup>, Valérie Sautou <sup>a</sup>, the ARMED study group

## Effects of secondary and its alternative DINP on a L929 cell

Damien Richard <sup>c</sup>, Jérémy Pinguet <sup>c</sup>, Olivier Roy <sup>d</sup>,  
Moreau <sup>a</sup>



Environmental Research  
and Public Health



# Depuis quelques années ...



Toxicology Letters

Volume 189, Issue 1, 25 August 2009, Pages 67-77



Effect of  
estrogenic  
function



Chemosphere

Volume 173, April 2017, Pages 452-459



view article

Environment International

Volume 121, Part 1, December 2018, Pages 764-793



Mandana G

Invit

Show more

plast

+ Add to

on a

https://doi.org

Teuta Elje

Marie-Chi



Science of The Total Environment

Volume 858, Part 3, 1 February 2023, 159994



Metabolites. 2021 Feb; 11(2): 94.

Published online 2021 Feb 10. doi: [10.3390/metabo11020094](https://doi.org/10.3390/metabo11020094)

PMCID: PMC7916494

PMID: [33578748](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33578748/)

## Medical devices used in NICU: The source of plasticisers' exposure of r

### Comparative Effects of Di-(2-ethylhexyl)phthalate and Di-(2-ethylhexyl)terephthalate Metabolites on Thyroid Receptors: In Vitro and In Silico Studies

Nicolas Kambia,<sup>1,†</sup> Isabelle Séverin,<sup>2,†</sup> Amaury Farce,<sup>3</sup> Laurence Dahbi,<sup>2</sup> Thierry Dine,<sup>1</sup> Emmanuel Moreau,<sup>4</sup> Valérie Sautou,<sup>5,\*</sup> and Marie-Christine Chagnon<sup>2</sup>

Lise Bernard <sup>a</sup> , Morgane Masse <sup>b</sup>, Benoît Boeuf <sup>c</sup>, Philip Chennell <sup>a</sup>, Berni Nelly Durand <sup>d</sup>, Stéphanie Genay <sup>b</sup>, Céline Lambert <sup>e</sup>, Yoann Le Basle <sup>a</sup>, Emmanuel Moreau <sup>†</sup>, Jérémy Pinguet <sup>g</sup>, Varlane Ponsonnaille <sup>c</sup>, Damien Richard <sup>g</sup>, Nathalie Saturnin <sup>c</sup>, Laurent Storme <sup>h, i</sup>, Valérie Sautou <sup>a</sup>, the ARMED study group

Damien Richard <sup>c</sup>, Jérémy Pinguet <sup>c</sup>, Olivier Roy <sup>d</sup>, Moreau <sup>a</sup>



# Depuis quelques années ...



EN

Search

## Public Health

Home > Publications >

SCHEER - UPDATE of the GUIDELINES on the benefit-risk assessment of the presence of phthalates in certain medical devices covering phthalates which are carcinogenic, mutagenic, toxic to reproduction (CMR) or have endocrine-disrupting (ED) properties

EXPERT OPINION

# SCHEER - UPDATE of the GUIDELINES on the benefit-risk assessment of the presence of phthalates in certain medical devices covering phthalates which are carcinogenic, mutagenic, toxic to reproduction (CMR) or have endocrine-disrupting (ED) properties

PAGE CONTENTS

## Details

Details

Publication date

17 June 2024

Effect  
estrog  
funct

Mandana G  
Show more  
+ Add to  
https://doi.org

Invit  
plast  
on a

Teuta Elje  
Marie-Chi

M  
sc

Lise  
Nell  
Jéré  
Lau



PMCID: PMC7916494

PMID: [33578748](#)

hylhexyl)terephthalate  
s

[Emmanuel Moreau](#),<sup>4</sup>



# Où en sommes-nous ? Quelles alternatives ?

Quel est le positionnement de nos tutelles sur cette problématique ?

**Mme Cécile VERDIER - ANSM**

## Phtalales et assimilés

# Où en sommes-nous ? Quelles alternatives ?

Quel est le positionnement de nos tutelles sur cette problématique ?

**Mme Cécile VERDIER - ANSM**

## **Phtalales et assimilés**

Quelles sont les alternatives de plastifiants pour les industriels et les impacts dans le processus de production ?

**Mr Matthieu LANSADE – CAIR LGL**

# Où en sommes-nous ? Quelles alternatives ?

Quel est le positionnement de nos tutelles sur cette problématique ?

**Mme Cécile VERDIER - ANSM**

## Phtalales et assimilés

Quelles sont les alternatives de plastifiants pour les industriels et les impacts dans le processus de production ?

**Mr Matthieu LANSADE – CAIR LGL**

Quels sont les impacts pour les laboratoires accompagnant les industriels lors des études de biocompatibilité dans le cadre du marquage CE ?

**Dr. Marie-Charlotte NOTARGIACOMO - NAMSA**

# Où en sommes-nous ? Quelles alternatives ?

Quel est le positionnement de nos tutelles sur cette problématique ?

**Mme Cécile VERDIER - ANSM**

Comment les Organismes Notifiés prennent en compte ces modifications lors de l'analyse de la documentation technique du dossier de marquage CE ?

**Dr. Yasmine MOUTON - SGS**

## Phtalales et assimilés

Quelles sont les alternatives de plastifiants pour les industriels et les impacts dans le processus de production ?

**Mr Matthieu LANSADE – CAIR LGL**

Quels sont les impacts pour les laboratoires accompagnant les industriels lors des études de biocompatibilité dans le cadre du marquage CE ?

**Dr. Marie-Charlotte NOTARGIACOMO - NAMSA**

# Où en sommes-nous ? Quelles alternatives ?

Quel est le positionnement de nos tutelles sur cette problématique ?

**Mme Cécile VERDIER - ANSM**

Comment les Organismes Notifiés prennent en compte ces modifications lors de l'analyse de la documentation technique du dossier de marquage CE ?

**Dr. Yasmine MOUTON - SGS**

## Phtalales et assimilés

Comment le pharmacien hospitalier peut-il limiter l'exposition des patients aux phtalates ?

**Dr. Morgane MASSE – CHRU Lille**

Quelles sont les alternatives de plastifiants pour les industriels et les impacts dans le processus de production ?

**Mr Matthieu LANSADE – CAIR LGL**

Quels sont les impacts pour les laboratoires accompagnant les industriels lors des études de biocompatibilité dans le cadre du marquage CE ?

**Dr. Marie-Charlotte NOTARGIACOMO - NAMSA**

# Où en sommes-nous ? Quelles alternatives ?

Quel est le point de vue des cliniciens ?

**Pr. Laurent STORME – CHRU Lille**

Quel est le positionnement de nos tutelles sur cette problématique ?

**Mme Cécile VERDIER - ANSM**

Comment les Organismes Notifiés prennent en compte ces modifications lors de l'analyse de la documentation technique du dossier de marquage CE ?

**Dr. Yasmine MOUTON - SGS**

## Phtalales et assimilés

Comment le pharmacien hospitalier peut-il limiter l'exposition des patients aux phtalates ?

**Dr. Morgane MASSE – CHRU Lille**

Quelles sont les alternatives de plastifiants pour les industriels et les impacts dans le processus de production ?

**Mr Matthieu LANSADE – CAIR LGL**

Quels sont les impacts pour les laboratoires accompagnant les industriels lors des études de biocompatibilité dans le cadre du marquage CE ?

**Dr. Marie-Charlotte NOTARGIACOMO - NAMSA**