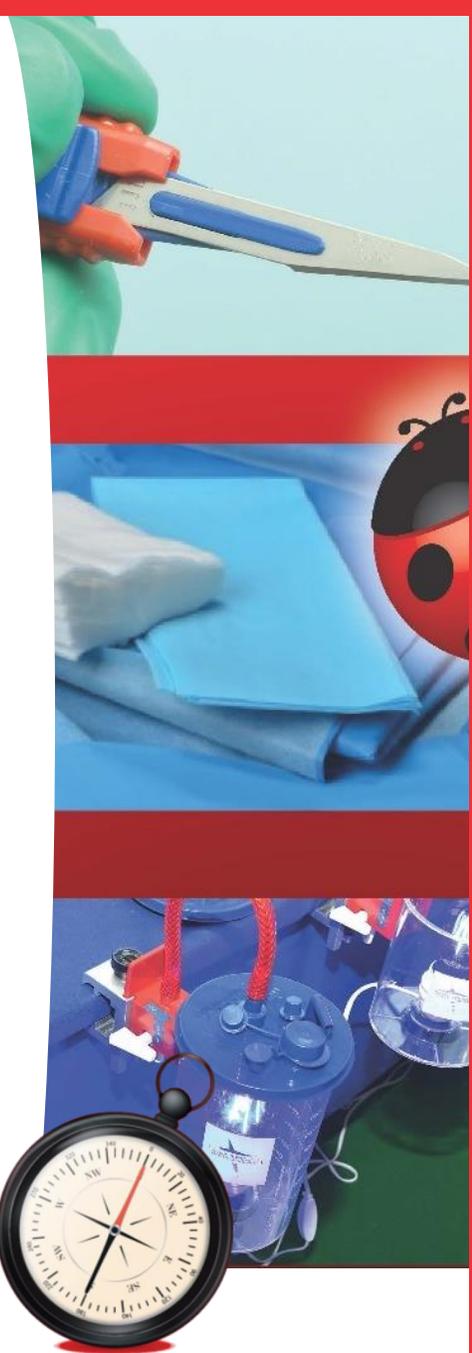


PROBLEMATIQUE DES PHTALATES ET ASSIMILES: OÙ EN SOMMES-NOUS?

POINT DE VUE AUTORITE COMPETENTE

Cécile Verdier, ANSM



EURO-PHARMAT
N'A PAS PERDU LE NORD !

DÉBARQUEMENT SUR LILLE
LES 15, 16 ET 17 OCTOBRE 2024

POUR VIVRE ENSEMBLE
LES **34**^{ES} JOURNÉES
NATIONALES
SUR LES DISPOSITIFS
MÉDICAUX STÉRILES

À LILLE GRAND PALAIS
1 BD DES CITÉS UNIES

www.euro-pharmat.com



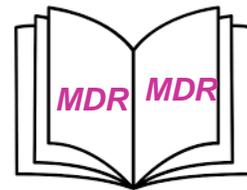
Déclaration liens d'intérêts

- Je déclare ne pas avoir de liens d'intérêts



Challenges





ansm

Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Evaluation

Inspection

Surveillance du marché

Contrôle

Garantir un niveau élevé de protection de la santé publique

- ✓ Changements sectoriels
- ✓ Intersectoriels (législation horizontale)

3 problématiques pour une AC

1. Danger liés aux phtalates incorporés au DM → Possible risque pour le patient
2. Répondre aux considérations réglementaires
Transition MDD au MDR / Changement de classe possible du DM
3. Assurer la continuité des soins



3 problématiques pour une AC

1. Danger liés aux phtalates incorporés au DM → Possible risque pour le patient



Quels sont les effets sur la santé? *DEHP*

- Absorption orale maximale et rapide de 50 à 75%
- Biodisponibilité par voie parentérale: 100%
- Faible toxicité aiguë par voie orale ($DL_{50} > 25$ g/kg)
- Toxicité orale répétée, rongeurs: DEHP induit toxicité au niveau des reins, du foie, des testicules
- Prolifération hépatocytes, hypertrophie et tumeurs hépatocellulaires (DEHP, MEHP, PPAR α)
- Toxicité sur reproduction et développement (rat, souris, hamster, furet, ouistiti): toxicité testiculaire (jeunes animaux immatures), NOAEL = 4,8 mg/kg/j
- Réduction du taux de testostérone foétale
- Incidence accrue des mamelons, malformations génitales, diminution de la distance anogénitale, réduction du nombre de spermatoocytes et des modifications testiculaires, atrophie tubulaire, hyperplasie des cellules de Leydig

CMR1B

PE santé humaine

PE environnement

Action oestrogénique qui peut provoquer l'inversion des sexes des poissons mâles/femelles

Quelle réglementation pour les phtalates dans les DM?

 **Medical Device Regulation (MDR) (2017/745) [risque]**

Annexe 1, Chapitre II, section 10.4 Substances:

10.4.1: Autorise l'utilisation de substances CMR 1A/1B et/ou ED dans certains dispositifs médicaux au-dessus d'une concentration de 0,1 % m/m lorsqu'une justification appropriée peut être fournie

10.4.2: la justification doit suivre plusieurs étapes:

- Analyse et estimation de l'exposition potentielle du patient à la substance
- Analyse des substances, de matériaux, de conception et de traitements médicaux alternatifs /de substitution
- Arguments expliquant pourquoi si la substance de substitution est disponible, pourquoi la modification de conception n'est pas réalisable pour maintenir le fonctionnement, les performances et le rapport B/R du produit.

10.4.3: Guidance SCHEER

 **Réglementation Nationale**

A compter du 1^{er} Juillet 2015, l'utilisation de tubulures comportant du DEHP est interdite dans les services de pédiatrie, de néonatalogie et de maternité (Art. L.5214-1 CDP, Loi n°2012-1442 du 24 décembre 2012)

Cette interdiction d'utilisation s'applique aux tubulures si [DEHP]]> 0,1 % m/m (Art 1, Arrêté du 13 avril 2017)

Dans l'attente d'alternatives, une concentration maximale admise est de 40 % m/m pour tubulures: dispositifs médicaux de circulation extracorporelle ; dispositifs médicaux de dialyse ; dispositifs médicaux utilisés dans les nécessaires pour collecte, préparation et transfusion du sang et des composants sanguins ; dispositifs médicaux d'assistance respiratoire (Art 2, Arrêté du 13 avril 2017)

Règlement CLP (N°1272/2008) du Parlement et du Conseil du 16 décembre 2008

 **[danger]**

Classification de substances pour leur **danger pour la santé humaine**

C: Cancérogène
M: Mutagène
R: Reprotoxique

PE pour la santé humaine et environnement : depuis mars 2023



Inscription à l'Annexe VI : revêt une application obligatoire.

Règlement REACH (N°1907/2006) du Parlement et du Conseil du 18 décembre 2006

 **[danger]**

Evaluation des dangers:

- Santé humaine, Physico-chimiques, Environnement, PBT vPvB
- Classification substances extrêmement préoccupantes
- **Autorisation: Annexe XIV**
→ aboutir progressivement à leur remplacement par d'autres substances ou technologies plus sûres.
- **Restriction: Annexe XVII:**
 - Risque inacceptable pour l'homme ou l'environnement.
 - Limitation/interdiction dans les usages

| Annexe XIV Entrée N° | Nom substance | EC number | CAS number | Classification CMR | Propriétés | Date limite pour l'introduction des demandes | Date d'expiration |
|----------------------|--|-----------|------------|--------------------|---|--|--|
| 04 | Bis(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) | 204-211-0 | 117-81-7 | CMR 1B | Toxic for reproduction (Article 57c) Endocrine disrupting properties (Article 57(f) - environment) Endocrine disrupting properties (Article 57(f) - human health) | 27 nov 2023 1 ^{er} janvier 2029 (pour utilisation dans DM) | 27 mai 2025 1 ^{er} juillet 2030 (pour utilisation dans DM) |
| 05 | Benzyl butyl phthalate (BBP) | 201-622-7 | 85-68-7 | CMR 1B | Toxic for reproduction (Article 57c) Endocrine disrupting properties (Article 57(f) - human health) | 21-août-2013 | 21-févr.-2015 |
| 06 | Dibutyl phthalate (DBP) | 201-557-4 | 84-74-2 | CMR 1B | Toxic for reproduction (Article 57c) Endocrine disrupting properties (Article 57(f) - human health) | 21-août-2013 | 21-févr.-2015 |
| 07 | Diisobutyl phthalate (DIBP) | 201-553-2 | 84-69-5 | CMR 1B | Toxic for reproduction (Article 57c) | | 21-févr.-2015 |

14 phtalates inscrits à Annexe XIV (REACH)

DEHP:
➤ CMR1B

| Entrée N° | Nom substance | N°CAS | Propriétés | Date limite pour l'introduction des demandes | Dates d'expiration |
|-----------|---------------|-----------------|--|---|--|
| 4 | DEHP | N° CAS 117-81-7 | CMR 1B PE santé humaine PE environnement | 27 novembre 2023 1 ^{er} janvier 2029 (pour l'utilisation dans DM) | 27 mai 2025 1 ^{er} juillet 2030 (pour l'utilisation dans DM) |

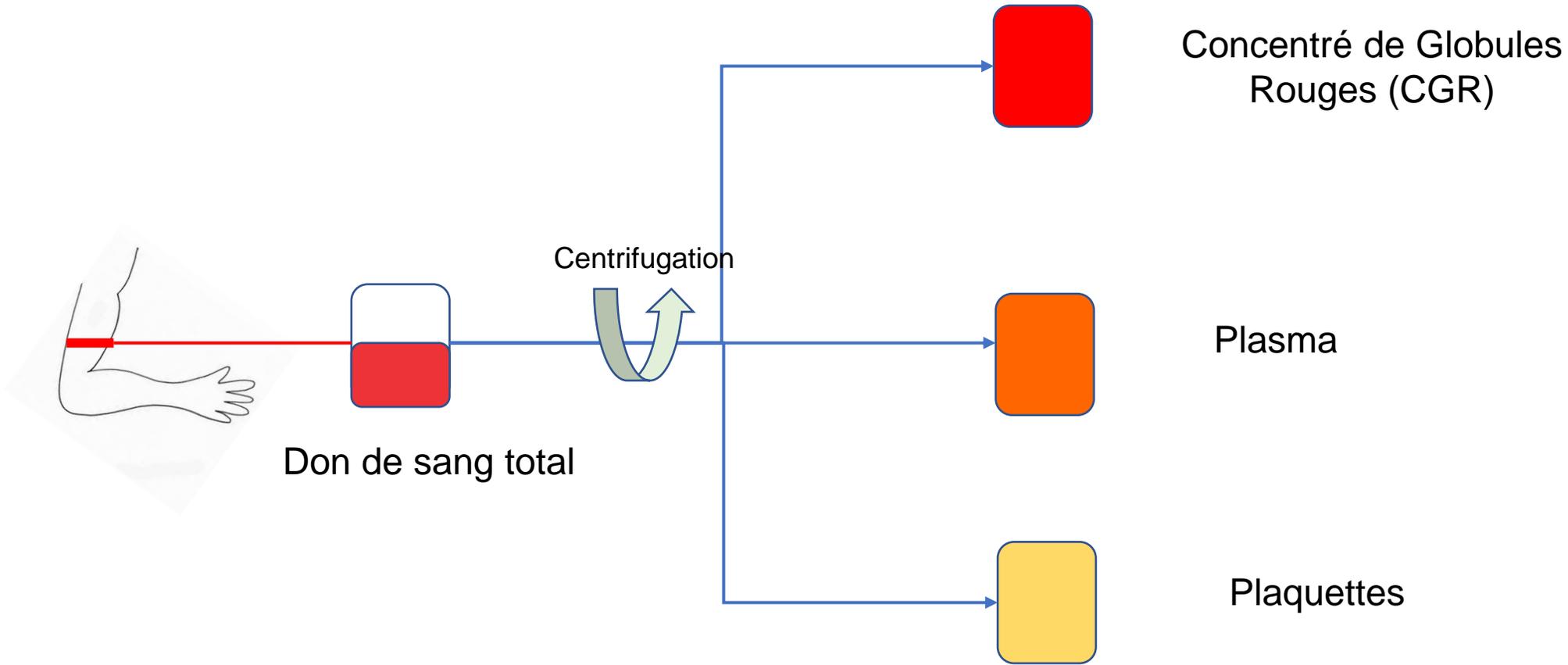
| | | | | | | | |
|----|--|-----------|-------------|--------|--------------------------------------|---------------|---------------|
| 39 | n-pentyl-isopentyl phthalate | 933-378-9 | 776297-69-9 | CMR 1B | Toxic for reproduction (Article 57c) | 04-janv.-2019 | 04-juil.-2020 |
| 44 | 1,2-Benzenedicarboxylic acid, dihexyl ester, branched and linear | 271-093-5 | 271-093-5 | CMR 1B | Toxic for reproduction (Article 57c) | 27-août-2021 | 27-févr.-2023 |
| 45 | Dihexyl phthalate | 201-559-5 | 84-75-3 | CMR 1B | Toxic for reproduction (Article 57c) | 27-août-2021 | 27-févr.-2023 |
| 46 | 1,2-benzenedicarboxylic acid, di-C6-10-alkyl esters or mixed decyl and hexyl and octyl diesters with ≥ 0.3% of dihexyl phthalate | 201-559-5 | | CMR 1B | Toxic for reproduction (Article 57c) | 27-août-2021 | 27-févr.-2023 |

Phtalates inscrits en Annexe XVII (restriction): ne s'applique pas aux dispositifs médicaux

Exemple: poches à sang



1. Danger liés aux phtalates incorporés au DM → Possible risque pour le patient



1. Danger liés aux phtalates incorporés au DM → Possible risque pour le patient

Propriétés du DEHP dans les poches à sang:

- ✓ Stabilise la membrane des globules rouges et réduit l'hémolyse de stockage
- ✓ Améliore la qualité des globules rouges pour le stockage
- ✓ Durée de conservation prolongée et donc disponibilité pour les patients
- ✓ Augmentation du taux de survie post-transfusionnelle des GR



1. Danger liés aux phtalates incorporés au DM → Possible risque pour le patient

↳ Changement de matériau

- Trouver des alternatives: nombreuses études pour trouver la meilleure combinaison [Nouveau plastifiant + Solution Conservation]

| | | |
|----------------|--|---|
| DINCH +SAGM | Hémolyse en fin de stockage augmentée par rapport au DEHP mais reste inf à la limite de 0,8% | Lagerberg et al 2015, cité dans SCHEER 14 juin 2024 |
| DINCH + PAGGSM | Réduiraient l'hémolyse à un niveau similaire à celui du DEHP+PAGGSM | |
| DEHT + SAGM | Hémolyse légèrement plus élevées que avec le DEHP mais reste inférieure à la limite européenne de 0,8% | Larsson et al, 2021, cité dans SCHEER 14 juin 2024 |
| DEHT + PAGGSM | Réduit hémolyse par rapport à SAGM  | |
| BTHC + PAGGSM | Niveau hémolyse comparable à DEHP+SAGM | Vermeulen et al 2022, cité dans SCHEER 14 juin 2024 |

DINCH: N°CAS 166412-78-8

DEHT: N°CAS 6422-86-2

PAGGSM (Phosphate Adenine Glucose Guanosine Saline Mannitol)

SAGM (Saline Adenine Glucose Mannitol)

SCHEER (Scientific Committee on Health, Environmental and Emerging Risks 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, 14 June 2024

2. Répondre aux considérations réglementaires

- Transition MDD au MDR
- Changement de la classe II b à la classe III

Règle 2: poche à sang vide → classe IIb

Règle 14: poche à sang incorporant une SMA anticoagulante ou de conservation → classe III

Règle 21: poche à sang incorporant une substance non médicamenteuse → classe III

3. Assurer la continuité des soins

➤ ANSM:

- Assure continuité des soins
- Vigilante dans l'accompagnement → mise en place nouveaux outils sur les ruptures

[https://ansm.sante.fr/actualites/indisponibilite-dun-dispositif-medical-lansm-publie-une-procedure-de-gestion-preventive-pour-les-operateurs-du-marche#:~:text=L'ANSM%20met%20en%20place,vitro%20\(DMDIV\)%20dits%20indispensables.](https://ansm.sante.fr/actualites/indisponibilite-dun-dispositif-medical-lansm-publie-une-procedure-de-gestion-preventive-pour-les-operateurs-du-marche#:~:text=L'ANSM%20met%20en%20place,vitro%20(DMDIV)%20dits%20indispensables.)

➤ ANSM:

- Consciente des difficultés transitionnelles
- Attentive pour éviter situation de pénurie dans les hôpitaux et les centres de transfusion
- A l'écoute des difficultés
- Vigilante dans l'accompagnement → système rupture

**Merci pour votre
attention**

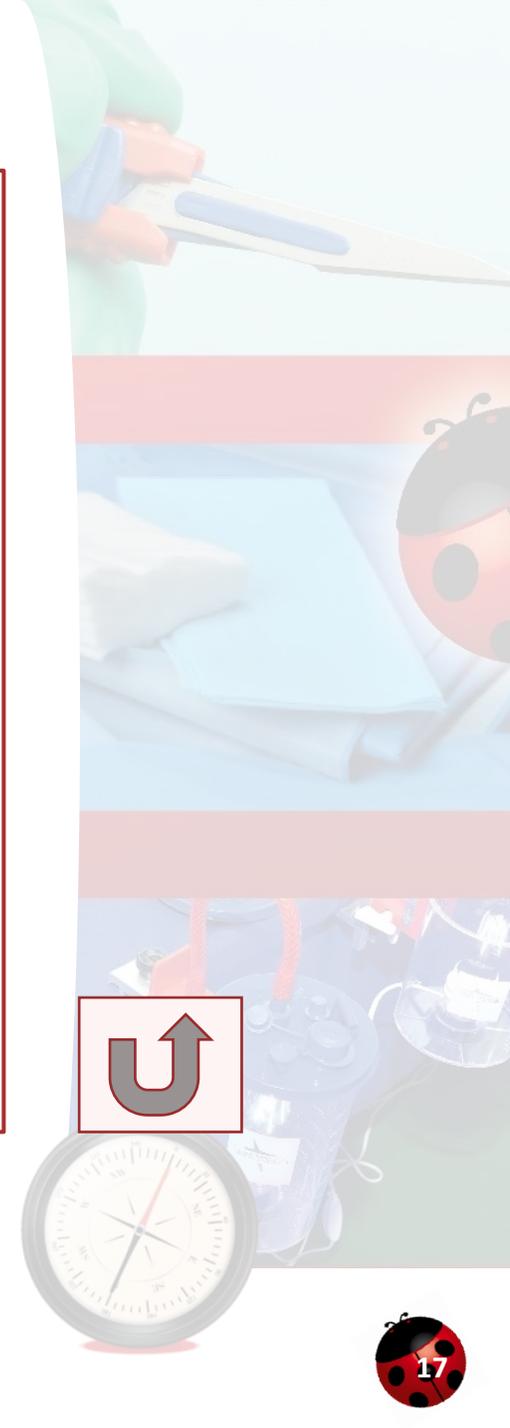


Catégories de danger qui définit le niveau de l'effet CMR observé:

CMR de catégorie 1A : substances et préparations que l'on sait être CMR pour l'homme (données épidémio) ;

CMR de catégorie 1B : substances et préparations pour lesquelles il existe une forte présomption que l'exposition de l'homme à de telles substances et préparations peut provoquer ou augmenter la fréquence d'apparition des effets CMR (données animales) ;

CMR de catégorie 2 : substances et préparations préoccupantes pour l'homme en raison d'effets CMR possibles mais pour lesquelles les informations disponibles sont insuffisantes pour classer ces substances et préparations dans la catégorie 1B



RÈGLEMENT (UE) 2017/999 DE LA COMMISSION du 13 juin 2017 modifiant l'annexe XIV du règlement (CE) no 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH)

→ Insertion n° 33 à 39

DÉCISION D'EXÉCUTION (UE) 2017/1210 DE LA COMMISSION du 4 juillet 2017 sur l'identification du phtalate de bis(2-éthylhexyle) (DEHP), du phtalate de dibutyle (DBP), du phtalate de benzyle et de butyle (BBP) et du phtalate de diisobutyle (DIBP) en tant que substances extrêmement préoccupantes conformément à l'article 57, point f), du règlement (CE) no 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil

→ PE santé humaine (DEHP, DBP, BBP, DIBP)

RÈGLEMENT (UE) 2018/2005 DE LA COMMISSION du 17 décembre 2018 modifiant l'annexe XVII du règlement (CE) no 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH), en ce qui concerne le phtalate de bis(2-éthylhexyle) (DEHP), le phtalate de dibutyle (DBP), le phtalate de benzyle et de butyle (BBP) et le phtalate de diisobutyle (DIBP) *

→ Annexe XVII, entrée n°51 (DEHP, DBP, BBP, DIBP): ne s'applique pas aux dispositifs médicaux.

RÈGLEMENT (UE) 2020/171 DE LA COMMISSION du 6 février 2020 modifiant l'annexe XIV du règlement (CE) no 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH)

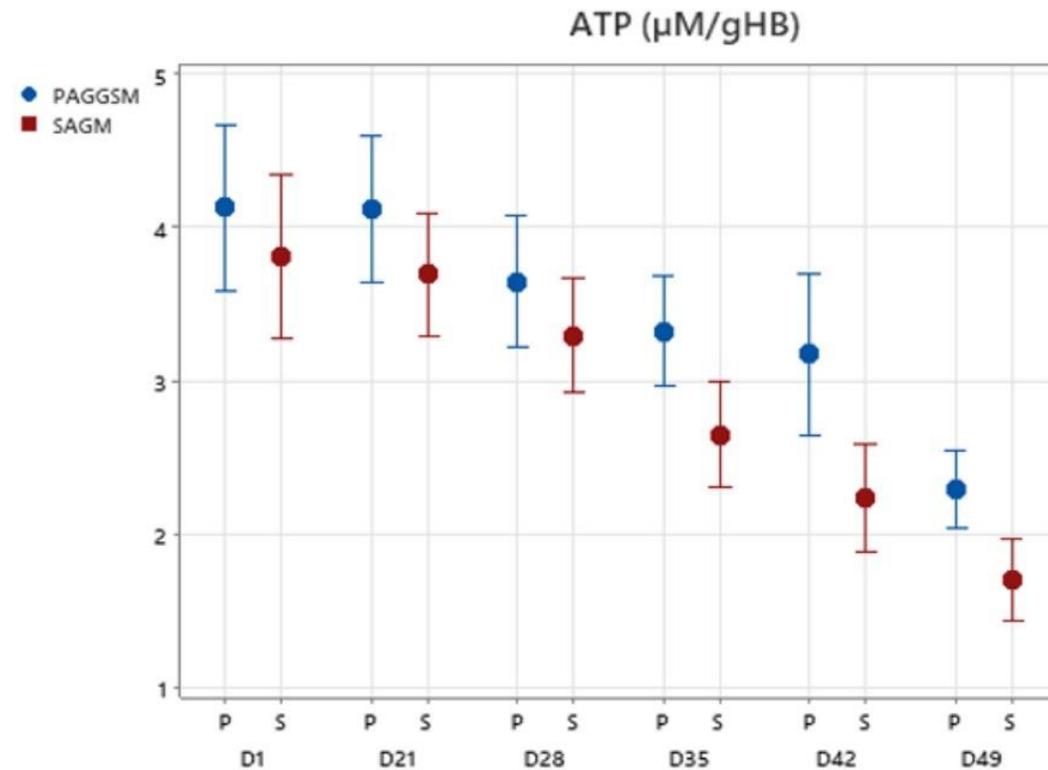
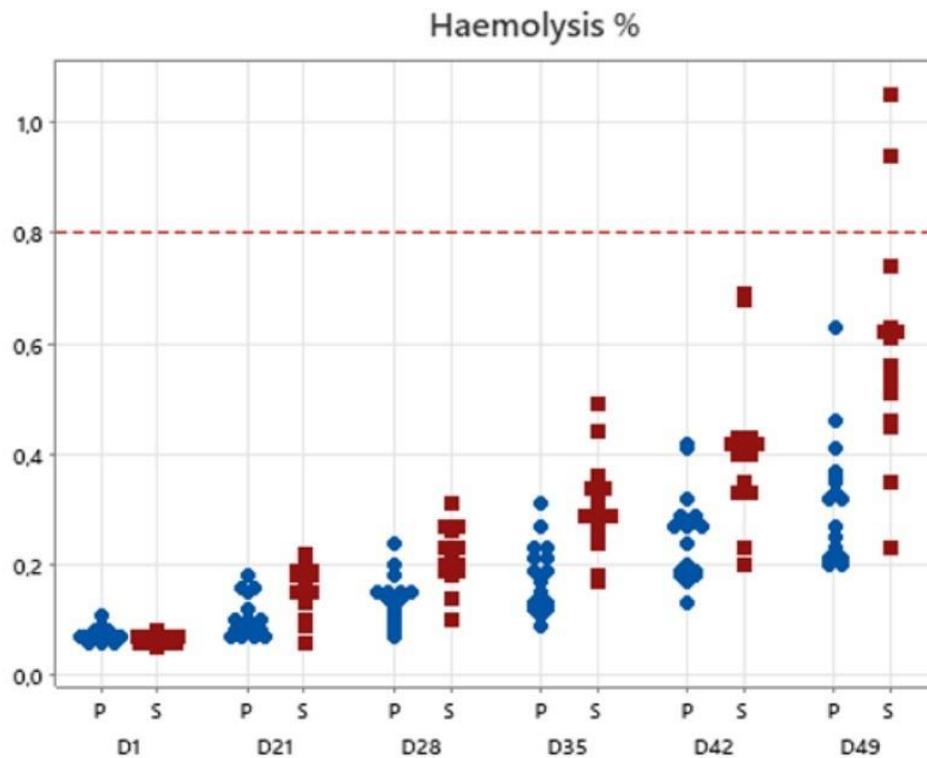
→ Insertion n° 44 à 46

RÈGLEMENT (UE) 2021/2045 DE LA COMMISSION du 23 novembre 2021 modifiant l'annexe XIV du règlement (CE) no 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH)

→ PE environnement (DEHP)

RÈGLEMENT (UE) 2023/2482 DE LA COMMISSION du 13 novembre 2023 modifiant le règlement (CE) no 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne la substance phtalate de bis (2-éthylhexyle) (DEHP) dans les dispositifs médicaux

→ Modification des dates Annexe XIV pour le DEHP (entrée n°4) pour les dispositifs médicaux



Différence significative sur hémolyse à partir du 21^e jour entre SAGM et PAGGSM et sur l'ATP à partir du 35^e jour.

Solution de PAGSSM permet de contrebalancer la perte de stabilité des GR due au changement de plastifiant.

Cette combinaison maintient la conformité de l'hémolyse jusqu'à 49 jours.

