Exposition aux plastifiants issus des dispositifs médicaux: Que savons-nous? Comment agir?



Stéphanie Genay

Pharmacien
Faculté de pharmacie – Université Lille 2
CHRU de Lille



EA 7365 – Groupe de recherche sur les injectables et les technologies associées



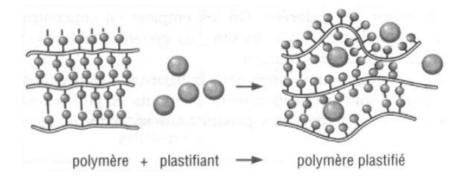
Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille



A quoi servent les plastifiants?

• PVC

- Matériau très largement utilisé en milieu médical et dans la vie courante
- Rigide à température ambiante
- Ajout de plastifiants
 - Transformation du PVC en matériau souple et flexible



Quels dispositifs médicaux?

sonde

Masque





Perfuseurs

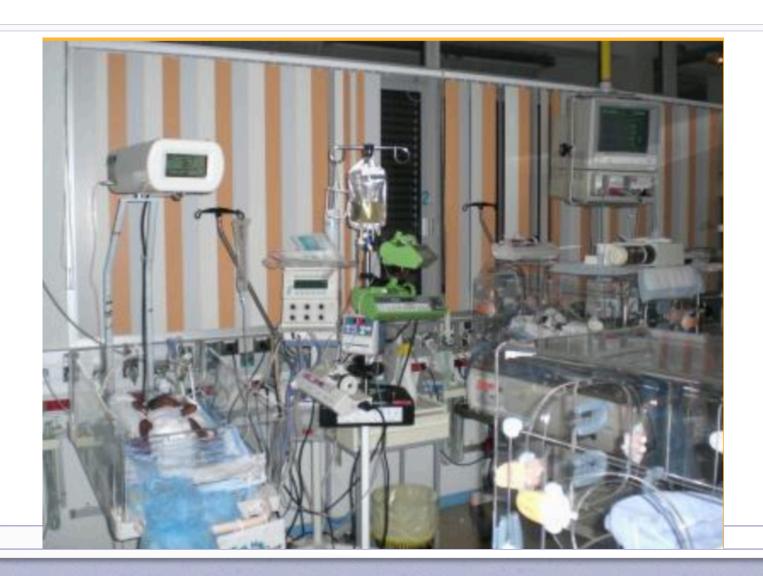
circuit de CE,C

Tubulures de nutrition

Situations d'exposition



Situations d'exposition



Situations d'exposition



Problématique du DEHP et autres phtalates

- Données toxicologiques
 - Animal
 - Rats et souris → Appareil reproducteur mâle
 - Rongeurs → Foie
 - Homme
 - Peu de données confirmant les études animales

There is limited evidence indicating a relation between DEHP exposures and specific effects in humans. It is recognised that especially the potentially high exposure during medical treatments raises concern, even in the absence of clinical or epidemiological evidence for harmful effects in humans.

SCENIHR, 2007

Commission européenne, Scientific Committee on Emerging and Newly-Identified Health Risks. Juin 2007

Problématique du DEHP et autres phtalates

- Confirmation de la toxicité animale
- Définition de populations à haut risque d'exposition
- Définition d'actes à haut risque d'exposition pour le patient
- Analyse de la littérature → peu de preuves de toxicité chez l'homme
- Évaluation des alternatives au DEHP

- Bien choisir ses dispositifs médicaux ⇔ identifier les matériaux
 - Critère de choix essentiel
 - Prévention des interactions contenant-contenu



Question posée par l'exposition aux plastifiants du PVC et leur toxicité

Article L.5214-1

A compter du 1er juillet 2015, l'utilisation de tubulures comportant du di-(2-éthylhexyl) phtalate, à des concentrations supérieures à des niveaux fixés par arrêté du ministre chargé de la santé, est interdite dans les services de pédiatrie, de néonatologie et de maternité.

Introduction d'une notion de seuil par la loi n°2016-41 du 26 janvier 2016

Arrêté du 13 avril 2017 fixant les niveaux de concentration en di-(2-éthylhexyl) phtalate au-dessus desquels l'utilisation de tubulures qui en comportent est interdite en application de l'article L. 5214-1 du CSP

- L'interdiction s'applique aux tubulures, utilisées dans les services de **pédiatrie, de néonatologie et de maternité**, comportant DEHP à une concentration supérieure à 0,1 % masse/masse de matière plastifiée.
- Dans l'attente de la disponibilité d'alternatives, la concentration maximale admise en DEHP est de 40 % m/m de matière plastifiée, lorsque les tubulures concernées appartiennent aux catégories de dispositifs médicaux suivantes :
 - DM de circulation extracorporelle
 - DM de dialyse
 - DM utilisés dans les nécessaires pour collecte, préparation et transfusion du sang et des composants sanguins
 - DM d'assistance respiratoire
- En l'absence d'alternatives disponibles, les tubulures comportant les **concentrations en DEHP les plus faibles** sont à privilégier.

- Nutrition parentérale = acte à risque d'exposition
- Nouveau-nés = population à risque



Question posée par l'exposition aux plastifiants du PVC et leur toxicité



FDA, 2001

Table 2-2. Estimated upper-bound dose of DEHP received by adult and neonatal patients undergoing various medical procedures.

Infusion of crystalloid IV solutions Infusion of crystalloid IV solutions IV infusion of drugs requiring pharmaceutical vehicles for solubilization When administered according to manufacturer's instructions When stored mixed and stored at room temperature for 24 hr TPN administration Without added lipid 0.03 0.03 0.03 With added lipid 0.13 2.5 Administered via EVA bag and PVC tubing Blood transfusion Trauma patient 1. Sepacement transfusion/heonate Exchange transfusion/heonate Exchange transfusion/correction of anemia in patients receiving chemotherapy and in patients with sickle cell disease Replacement transfusion/surgical patient undergoing CABG Orthotopic heart transplant Artificial heart transplant Artificial heart transplant ECMO 14 Apheresis 0.03 Peritoneal dialysis Catella Intuitition 0.14 0.14 0.14	Procedure	DEHP dose		
Infusion of crystalloid IV solutions IV infusion of drugs requiring pharmaceutical vehicles for solubilization When administered according to manufacturer's instructions When stored mixed and stored at room temperature for 24 hr TPN administration Without added lipid O.03 O.03 With added lipid O.03 Administered via EVA bag and PVC tubing Blood transfusion Trauma patient Transfusion/ECMO in adult patient Exchange transfusion/neonate Replacement transfusion/neonate in NICU Replacement transfusion/correction of anemia in patients receiving chemotherapy and in patients with sickle cell disease Replacement of clotting disorders with cryoprecipitate Cardiopulmonary bypass CABG Treatment of clotting disorders with cryoprecipitate Cardiopulmonary bypass CABG Orthotopic heart transplant Artificial heart transplant Artificial heart transplant Artificial heart transplant Artificial heart transplant Apheresis O.03 Peritoneal dialysis O.001				
IV infusion of drugs requiring pharmaceutical vehicles for solubilization When administered according to manufacturer's instructions When stored mixed and stored at room temperature for 24 hr TPN administration Without added lipid 0.03 0.03 With added lipid 0.13 2.5 Administered via EVA bag and PVC tubing 0.06 Blood transfusion Trauma patient Transfusion/EMO in adult patient Exchange transfusion/neonate Replacement transfusion/neonate in NICU Replacement transfusion/orection of anemia in patients excluding a cell disease Replacement transfusion/surgical patient undergroing CABG Treatment of clotting disorders with cryoprecipitate Cardiopulmonary bypass CABG 1 Orthotopic heart transplant Artificial heart transplant 2.4 ECMO 14 Apheresis 0.03 Peritoneal dialysis O 0.03 O 0.		Addit (70 kg)	Neonate (4 kg)	
Vehicles for solubilization When administered according to manufacturer's instructions D.04 0.03 When stored mixed and stored at room temperature for 24 hr 0.15 TPN administration Without added lipid 0.03 0.03 With added lipid 0.13 2.5 Administered via EVA bag and PVC tubing 0.06 Blood transfusion Transtusion/ECMO in adult patient 8.5 Exchange transfusion/heronate 22.6 Replacement transfusion/loconate in NICU 0.3 Replacement transfusion/correction of anemia in patients receiving chemotherapy and in patients 0.09 with sickle cell disease Replacement transfusion/surgical patient undergoing CABG 0.28 Treatment of clotting disorders with cryoprecipitate 0.03 Cardiopulmonary bypass CABG CABG 1 Orthotopic heart transplant 0.3 Artificial heart transplant 2.4 ECMO 14 Apheresis 0.03 Hemodialysis < 0.01	Infusion of crystalloid IV solutions	0.005	0.03	
When administered according to manufacturer's instructions 0.04 0.03 When stored mixed and stored at room temperature for 24 hr 0.15 TPN administration Without added lipid 0.03 0.03 With added lipid 0.13 2.5 Administered via EVA bag and PVC tubing 0.06 Blood transfusion Traum patient 8.5 Transfusion/EOMO in adult patient Exchange transfusion/heonate 22.6 8 Replacement transfusion/heonate in NICU 0.3 0.09 Replacement transfusion/orderection of anemia in patients receiving chemotherapy and in patients 0.09 0.09 with sickle cell disease Replacement transfusion/surgical patient undergoing CABG 0.28 0.03 Treatment of clotting disorders with cryoprecipitate 0.03 0.03 Cardiopulmonary bypass CABG 1 Orthotopic heart transplant 0.3 0.3 Attificial heart transplant 2.4 ECMO 14 Apheresis 0.03 Hemodialysis 0.01				
When stored mixed and stored at room temperature for 24 hr TPN administration Without added lipid 0.03 0.03 With added lipid 0.13 2.5 Administered via EVA bag and PVC tubing 0.06 Blood transfusion Trauma patient 8.5 Transfusion/ECMO in adult patient 2.2.6 Replacement transfusion/neonate 22.6 Replacement transfusion/orection of anemia in patients eciving chemotherapy and in patients 0.09 with sickle cell disease Replacement transfusion/surgical patient undergoing CABG Treatment of clotting disorders with cryoprecipitate 0.03 Cardiopulmonary bypass CABG 1 Orthotopic heart transplant 0.3 Artificial heart transplant 2.4 ECMO 14 Apheresis 0.03 Peritoneal dialysis < 0.01		h na	0.03	
Without added lipid 0.03 0.03 With added lipid 0.13 2.5 Administered via EVA bag and PVC tubing 0.06 Blood transfusion 8.5 Transfusion/ECMO in adult patient 3.0 Exchange transfusion/neonate 22.6 Replacement transfusion/neonate in NICU 0.3 Replacement transfusion/correction of anemia in patients receiving chemotherapy and in patients 0.09 with sickle cell disease Replacement transfusion/surgical patient undergoing CABG 0.28 Treatment of clotting disorders with cryoprecipitate 0.03 Cardiopulmonary bypass CABG CABG 1 Orthotopic heart transplant 0.3 Attificial heart transplant 2.4 ECMO 14 Apheresis 0.03 Hemodialysis < 0.01	3		0.00	
With added lipid 0.13 2.5 Administered via EVA bag and PVC tubing 0.06 2.5 Blood transfusion	TPN administration			
Administered via EVA bag and PVC tubing 0.06	Without added lipid	0.03		
Blood transfusion Section Sect			2.5	
Tranum patient	Administered via EVA bag and PVC tubing	0.06		
Transfusion/ECMO in adult patient 3.0 Exchange transfusion/neonate 22.6 Replacement transfusion/neonate in NICU 0.3 Replacement transfusion/orcerction of anemia in patients receiving chemotherapy and in patients 0.09 with sickle cell disease Replacement transfusion/surgical patient 0.28 Treatment of clotting disorders with cryoprecipitate 0.03 Cardiopulmonary bypass CABG 1 Orthotopic heart transplant 0.3 Artificial heart transplant 2.4 ECMO 14 Apheresis 0.03 Hemodialysis 0.36 Peritoneal dialysis < 0.01				
Exchange transfusion/neonate 22.6	·			
Replacement transfusion/neonate in NICU		3.0		
Replacement transfusion/correction of anemia in patients receiving chemotherapy and in patients with sickle cell disease Replacement transfusion/surgical patient undergoing CABG 0.28 Treatment of clotting disorders with cryoprecipitate 0.03				
patients receiving chemotherapy and in patients 0.09 with sickle cell disease Replacement transfusion/surgical patient undergoing CABG Treatment of clotting disorders with cryoprecipitate 0.03 Cardiopulmonary bypass CABG 1 Orthotopic heart transplant 0.3 Artificial heart transplant 2.4 ECMO 14 Apheresis 0.03 Hemodialysis 0.36 Peritoneal dialysis <0.01			0.3	
with sixle cell disease Replacement transfusion/surgical patient undergoing CABG 0.28 Treatment of clotting disorders with cryoprecipitate 0.03 Cardiopulmonary bypass 1 CABG 1 Orthotopic heart transplant 0.3 Artificial heart transplant 2.4 ECMO 14 Apheresis 0.03 Hemodialysis 0.36 Peritoneal dialysis < 0.01		0.00		
Replacement transfusion/surgical patient undergoing CABG 0.28		0.09		
undergoing CABG Treatment of clotting disorders with cryoprecipitate Cardiopulmonary bypass CABG Orthotopic heart transplant Artificial heart transplant 2.4 ECMO 14 Apheresis 0.03 Hemodialysis 0.36 Peritoneal dialysis				
Cardiopulmonary bypass CABG 1 Orthotopic heart transplant 0.3 Artificial heart transplant 2.4 ECMO 14 Apheresis 0.03 Hemodialysis 0.36 Peritoneal dialysis < 0.01		0.28		
CABG 1 Orthotopic heart transplant 0.3 Artificial heart transplant 2.4 ECMO 14 Apheresis 0.03 Hemodialysis 0.36 Peritoneal dialysis < 0.01	Treatment of clotting disorders with cryoprecipitate	0.03		
Orthotopic heart transplant 0.3 Artificial heart transplant 2.4 ECMO 14 Apheresis 0.03 Hemodialysis 0.36 Peritoneal dialysis < 0.01	Cardiopulmonary bypass			
Artificial heart transplant 2.4 ECMO 14 Apheresis 0.03 Hemodialysis 0.36 Peritoneal dialysis < 0.01				
ECMO 14 Apheresis 0.03 Hemodialysis 0.36 Peritoneal dialysis < 0.01				
Apheresis 0.03 Hemodialysis 0.36 Peritoneal dialysis < 0.01	Artificial heart transplant	2.4		
Hemodialysis 0.36 Peritoneal dialysis < 0.01	ЕСМО		14	
Peritoneal dialysis < 0.01	Apheresis	0.03		
	Hemodialysis	0.36		
Enteral nutrition 0.14 0.14	Peritoneal dialysis	< 0.01		
	Enteral nutrition	0.14	0.14	

- Nutrition parentérale = acte à risque d'exposition
- Nouveau-nés = population à risque

La nature de l'émulsion lipidique influe le relargage de DEHP à partir de prolongateurs en PE/ PVC

Bagel S et al, JPEN 2011

Question posée par l'exposition aux plastifiants du PVC et leur toxicité

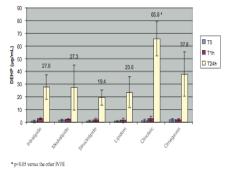


Figure 1. Bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) leaching by polyvinyl chloride (PVC)/polyethylene (PE) infusion extension sets according to time and lipid emulsion type. *P < .05 vs the other intravenous fat emulsion.

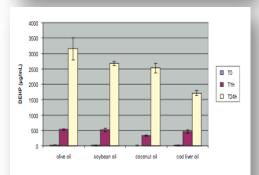


Figure 2. Bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) leaching by polyvinyl chloride/polyethylene tubing according to contact exposure time and oil type.

- Par quoi peut-on remplacer le DEHP et les phtalates à risque?
 - Dispositifs multicouches (PE/PVC par exemple)
 - Dispositifs en PVC sans phtalate à risque
 - Dispositifs sans PVC (PUR par exemple)



Deux questions relatives aux solutions alternatives

- Isofonctionnalité
- 2. Niveau de risque

Plastifiants alternatifs

Matériaux alternatifs

Question posée par l'exposition aux plastifiants du PVC et leur toxicité

Plastifiants alternatifs









2007 (update 2015)

2014

2013-2015

Evaluation des données concernant 8 plastifiants alternatifs



Evaluation des données concernant 10 plastifiants alternatifs

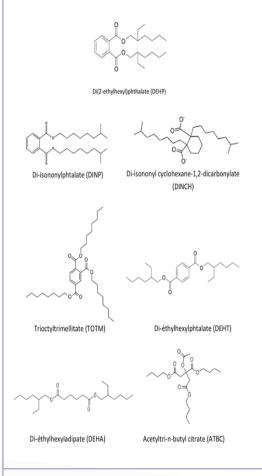


Projet
d'évaluation de
6 plastifiants
alternatifs

DEHA, DEHT, ATBC, DINP, DINCH, TOTM

ARMED et ARMED-Neo sont des projets du CHU de Clermont-Ferrand (Pr Valérie Sautou) financés par l'ANSM

Plastifiants alternatifs





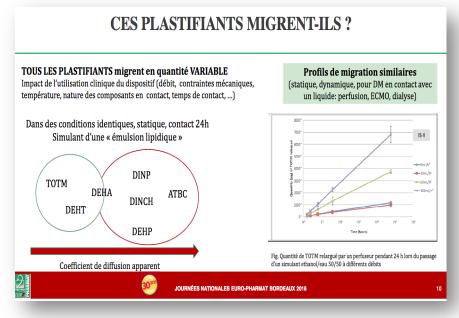
Most of the considered alternatives show a better toxicological profile than DEHP, and are thus preferable to DEHP.

However, data are lacking for a few of the alternatives, before a toxicological assessment can be carried out.

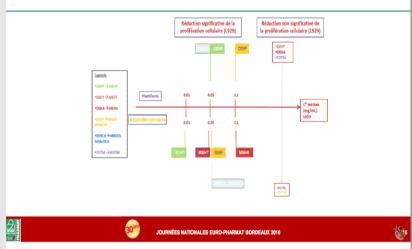
It is up to the manufacturers of the medical devices to resolve whether a DEHPsubstitution could be achieved without compromising patient safety.

Plastifiants alternatifs

• Bilan ARMED (diapositives Valérie Sautou et Gaël Grimandi, Europharmat 2016)



RESULTATS DE L'ETUDE DE CYTOTOXICITE



Bernard L, Int J Pharm 2015

Eljezi T et al, Chemosphere2017





Exposition et risque en réanimation néonatale Impact de la voie d'exposition Effet perturbateur endocrinien 2016-2018

ARMED et ARMED-Neo sont des projets du CHU de Clermont-Ferrand (Pr Valérie Sautou) financés par l'ANSM

Plastifiants alternatifs

David Faessler, Gregor McCombie, Maurus Biedermann, Florian Felder, Ulrike Subotic

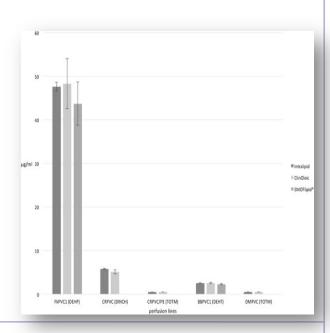
Leaching of plasticizers from polyvinylchloride perfusion lines by different lipid emulsions for premature infants under clinical conditions

International Journal of Pharmaceutics, Volume 520, Issues 1–2, 2017, 119–125

Plasticizer leaching [µg/ml] from different PVC perfusion lines with a length of 150 cm (first assay).

Producer	Abbreviation	Plasticizer	Leaching into lipid emulsion (\pm Standard deviation) [$\mu g/ml$]		
			Intralipid® 20%	ClinOleic® 20%	SMOFlipid® 20%
Fresenius kabi	FkPVC1	DEHP	47.6 ± 0.96	48.3 ± 5.7	43.7 ± 5.0
CAIR LGL	CRPVC	DINCH	5.8 ± 0.11	5.1 ± 0.4	no data
CAIR LGL	CRPVC/PE	TOTM	< 0.5	<0.5	no data
BBraun	BBPVC1	DEHT	2.55 ± 0.05	2.56 ± 0.16	2.26 ± 0.17
Dispomed	DMPVC	TOTM	< 0.5	<0.5	no data

Relargage significativement supérieur du DEHP par rapport aux autres plastifiant Pas d'influence de l'émulsion lipidique



Matériaux alternatifs

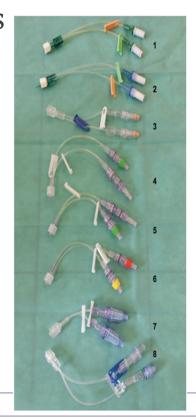
- Le recours à un matériau alternatif solutionne-t-il tous les problèmes?
- Changer de matériau implique d'en connaître les conséquences

Foinard A et al, 2016

PLOS ONE

Table 3. Mean concentrations of diazepam (as % of the initial syringe concentrations) delivered at the egress of the double-lumen extension tubes and mean concentrations of diazepam sorbed per internal surface (in % per mm²) at T0+150 min.

Double-lumen extension tube	Reference	Tubing material	Mean concentrations of diazepam delivered (%)	Mean concentrations of diazepam sorbed per internal surface (% per mm²)
Octopus 2	841.264	PUR	48.58 ± 2.88	0.109 ± 0.006^{1}
Octopus 2	5841.208	PUR	50.30 ± 1.46	0.106 ± 0.003^2
Spider double lumen	PY2101NCM	PUR	59.30 ± 1.21	0.162 ± 0.005^3
Smallbore double lumen	011-MC33076	PUR	78.83 ± 2.26	0.047± 0.005 ⁴
Smallbore double lumen	011-MC33077	PUR	81.88 ± 2.49	0.060 ± 0.008^5
Smallbore double lumen	011-MC33165	PVC	77.89 ± 2.51	0.065 ± 0.007^6
MaxPlus Clear 2 way connector	MFX2502MP	PVC	59.99 ± 1.24	0.232 ± 0.007^7
Edelvaiss-CW2+	Edelvaiss-CW2 +	PE/PVC	85.06 ± 3.94	0.057 ± 0.015 ⁸



Evolution en huit ans des matériaux et plastifiants utilisés dans les dispositifs médicaux stériles en réanimation néonatale

- 83 DM de perfusion, 42 de NE, 8 de NP.
- Principal plastifiant alternatif connu 2009 est TOTM.
- En 2017, tous les DM de perfusion sont sans DEHP, le plastifiant utilisé n'est pas précisé.
- Tous les DM de NP sont sans DEHP, les plastifiants utilisés ne sont pas mentionnés.

PERFUSION	2009	2014	2017
% de DM en PVC	26	24	13
% de DM contenant du DEHP	29	0	0
NUTRITION ENTERALE			
% de DM en PVC	64	53	50
NUTRITION PARENTERALE			
% de DM en PVC	100	50	50

A l'avenir?

- Se tourner vers la chimie verte?
 - Matériaux biosourcés
 - Plastifiants « verts »



POLYSORB® ID permet d'abandonner les plastifiants fossiles standard sans aucun travail de reformulation ni aucune adaptation des paramètres des processus

- Intégration de la démarche dans le choix des matériaux de l'environnement médical?
 - Limiter les expositions au quotidien
- Etablir une liste des DM utilisables pour les populations à risque

Remerciements

- Laboratoire de Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
 - Bertrand Décaudin, Pascal Odou, Morgane Masse, Christine Barthélémy
- Collaborateurs des projets ARMED et ARMED Neo
 - Valérie Sautou, Gaël Grimandi, Laurent Storme
- Projet Fédératif Hospitalo-Universitaire « 1000 jours pour la santé »
 - Financé par le CHRU de Lille et l'Université de Lille
 - Labélisé par l'alliance Aviesan