

# Multi-expositions des nouveau-nés aux phtalates lors de l'utilisation de Dispositifs Médicaux

Valérie Sautou

Pharmacien, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

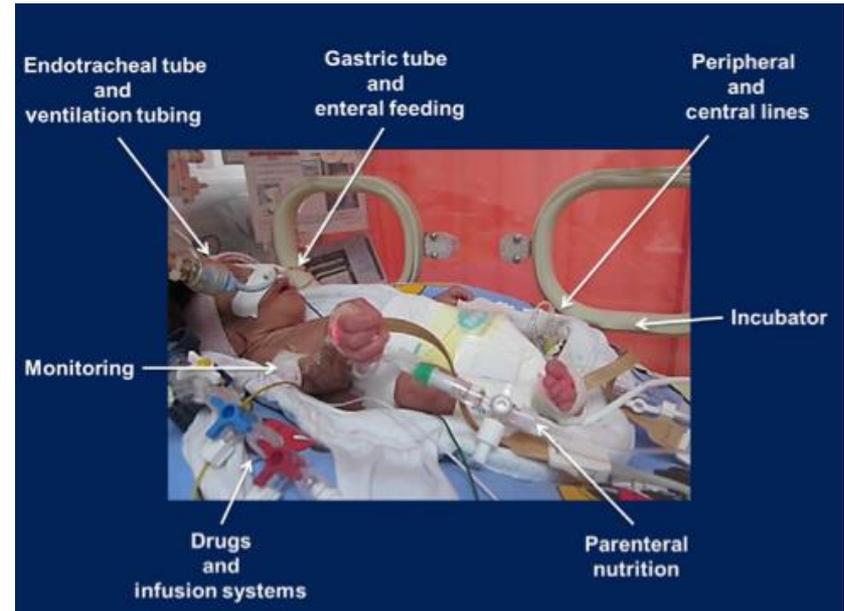
CHU de Clermont-Ferrand

UMR CNRS 6296 Equipe Matériaux pour la Santé

# Prise en charge des nouveau-nés/prématurés en réanimation néonatale



Utilisation de nombreux dispositifs médicaux en polychlorure de vinyle (PVC) exposés à des conditions particulières (incubateurs)



*Fischer C. et al, 2013*

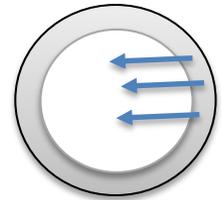
# Le PVC dans les dispositifs médicaux: avantages et inconvénients

**PVC = Polymère très utilisé dans les dispositifs médicaux (tubulures)**

Qualités: résistance, transparence, coût, souplesse  
(ajout d'additifs = plastifiants)



Pas de liaisons covalentes entre PVC et plastifiants  
⇒ Migration possible des plastifiants du matériau  
vers « fluides » en contact

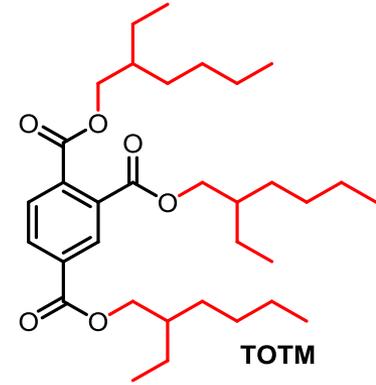
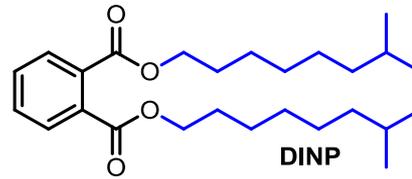
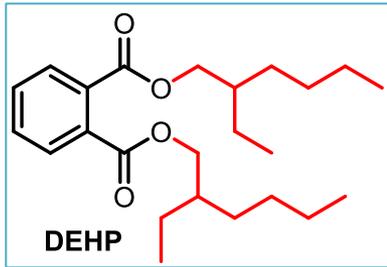


**Quels sont les plastifiants ajoutés dans le PVC des dispositifs médicaux en néonatalogie ?**

**Les nouveau-nés sont-ils exposés à ces plastifiants via les dispositifs médicaux ? Par quelles voies ? A quelles doses ?**

# Les principaux plastifiants utilisés dans le PVC des DM

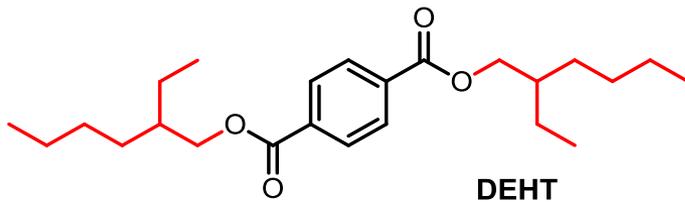
Les phtalates: dérivés de l'acide phtalique



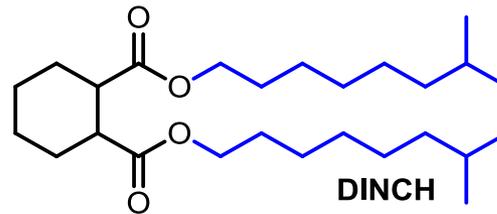
Classé CMR 1B  
Utilisation réglementée

Trimellitate

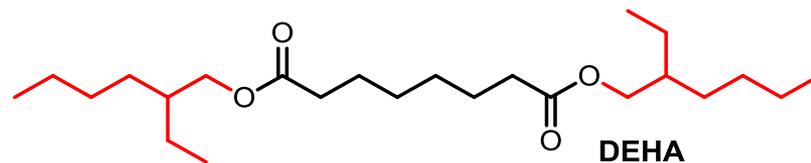
Les apparentés



Téréphtalate



Carboxylate



Adipate

# Que dit la réglementation concernant les phtalates dans les DM?

2008

2010

2015

2017

ECHA: DEHP substance très préoccupante (peut nuire à la fertilité)  
Rapport du Scenirh  
Directive 2007/47/CE

Loi Française  
N° 2012-1442 Article 3  
Interdit l'utilisation du DEHP dans les tubulures destinées aux maternités, néonatalogie et pédiatrie à compter du 01/07/2015

Dispositions particulières pour les DM contenant des phtalates à risques (DEHP = CMR1B)  
Etiquetage: DEHP si > 0.1%  
Justification d'utilisation dans les populations à risques

Arrêté du 13/04/2017  
Autorise l'utilisation de DEHP => 40% dans les DM de CEC, dialyse, collecte et transfusion de sang, assistance respiratoire (y compris chez le nouveau-nés => Juillet 2021)

DEHP



Arrivée des alternatives: DINCH, DINP, DEHT, TOTM, DEHA...  
Persistance du DEHP

# Composition en plastifiants des DM utilisés en réanimation néonatale



Etude Armed et Armed-néo exposition aux plastifiants des DM notamment en réanimation néonatale ⇒ base de données des DM utilisés : état des lieux non exhaustif, valable à un instant « t »

## **DM de la perfusion (perfuseurs- prolongateurs)**

+++ TOTM: 26 à 40% (g/100g de PVC). Contaminants: DEHT ± DEHP

Quelques DM plastifiés au DINP, DEHA, DEHT, DINCH (1 au DEHP...)

Idem pour les **transfuseurs**: TOTM majoritaire, DINP, DEHA

## **DM de la nutrition entérale (sondes, tubulures)**

TOTM, ATBC, DEHA et DEHP

## **DM d'oxygénothérapie (Circuits, sondes, masques, lunettes)**

DEHP +++

TOTM, DEHT

**DM d'ECMO** : DEHP => tendance à substituer le PVC par d'autres matériaux

**DM de dialyse**: DEHA

Choix du plastifiant « DM dépendant » mais surtout « fournisseur dépendant ».



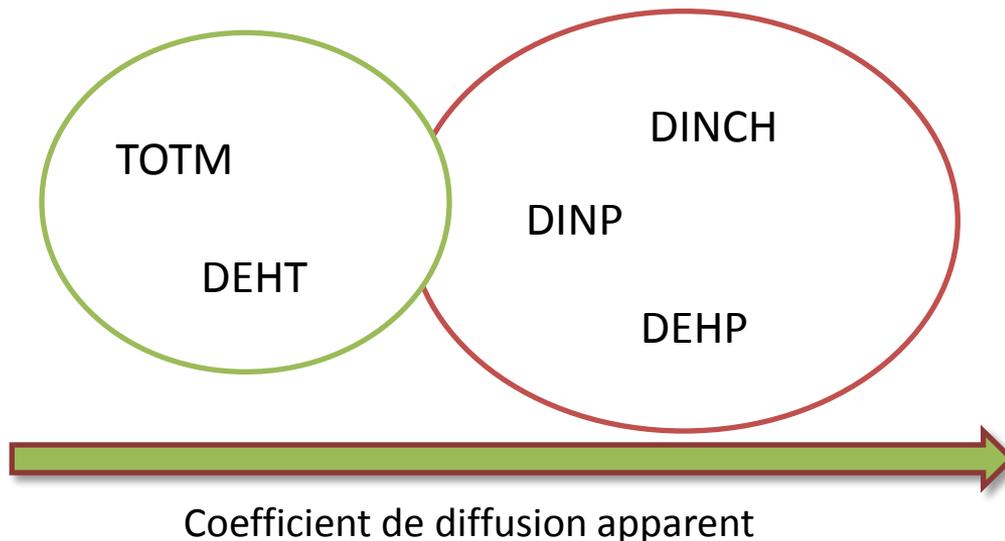
# Les plastifiants présents dans les DM sont-ils susceptibles de migrer ?

Modèles ex vivo

**TOUS LES PLASTIFIANTS migrent mais en quantité VARIABLE**

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

Détermination sur des DM similaires dans des conditions identiques, statique, contact 24h  
Simulant d'une « émulsion lipidique »



**Tests en dynamique**



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

# Quels sont les paramètres qui vont favoriser la migration ?

## Migration des plastifiants favorisée par:

### **Nature lipidique du fluide en contact**

- Nutrition entérale et parentérale avec lipides
- Médicaments lipophiles
- A un moindre degré: le sang

### **Température ( $\pm$ Humidification)**

- Incubateurs
- Circulation extracorporelle
- Circuits respiratoires chauffés

### **Rapport surface de DM/volume en contact**

- Longueur de tubulures importantes

### **Temps de contact – Débit**

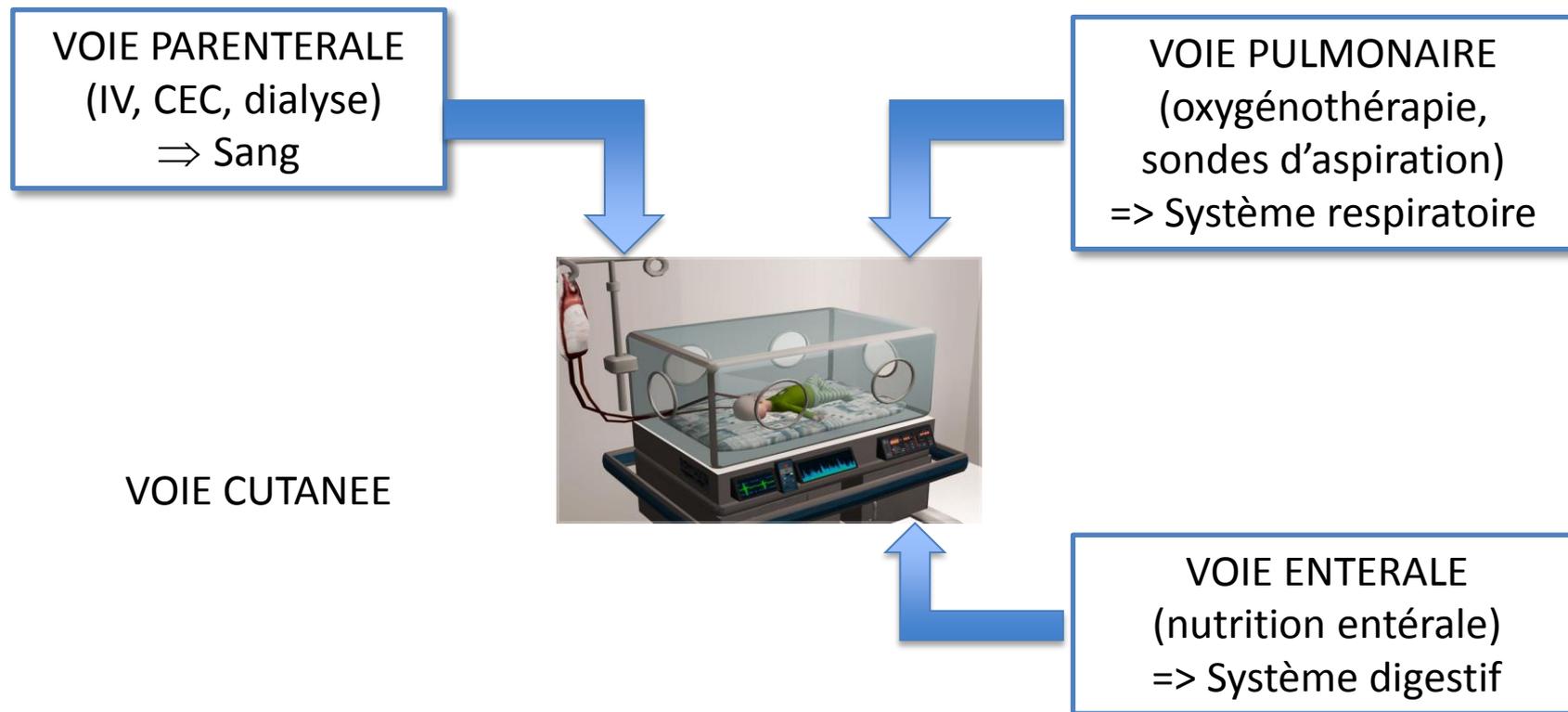
- Prise en charge en continue
- Débits lents



Nouveau-nés en réanimation/soins intensifs sont à haut risque d'exposition aux phtalates

# Peut-on estimer les doses d'exposition ?

DIFFICILE car multi-exposition (DM de composition variable, migrations différentes des plastifiants, fluides en contact de nature variable, influence du débit de la température,...)



**VARIABILITE DE L'EXPOSITION**

**VOIE D'EXPOSITION ⇒ impact sur le METABOLISME**

# Evaluation des doses d'exposition (projet ARMED)

Etude clinique: 122 nouveau-nés en réanimation (CHU de Lille et de Clermont-Ferrand)

Recueil des DM en PVC: caractéristiques (surface), nombre et durée d'utilisation,...

Date : \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
Jour d'étude : J1  
Volume d'urines collecté sur 24 heures :       $\mu\text{L}$   
Clairance à la créatinine (Cockcroft) :       $\mu\text{L}/\text{min}$

Nom de l'enquêteur : \_\_\_\_\_  
Fonction :  
 Photothérapie : si oui, durée \_\_\_h  
 Incubateur ( fermé  ouvert)

**Recensement des situations cliniques**  
 DIALYSE (( HD  HF  HDF)  
 NUTRITION PARENTÉRALE  
 NUTRITION ENTÉRALE  
 CEC  ECMO  ECLS  
 PLASMAPHÉRESE

**Recensement des DMs utilisés**

PERFUSEURS			
Modèle	Fournisseur	Heures de pose	Heures de retrait
<input type="checkbox"/> <u>Perfuseur</u> LB6-P (perfuseur simple)	SENDAL	___h	___h
<input type="checkbox"/> VLST00 (pompe <u>VoluMax</u> )	LÉPINE	___h	___h
<input type="checkbox"/> AX02SF (pompe <u>Alicia</u> )	SENDAL	___h	___h
<input type="checkbox"/> KIS 1X (simple)	DORAN	___h	___h
TRANSFUSEURS			
<input type="checkbox"/> <u>Transfuseur</u> (transfuseur simple)	SENDAL	___h	___h
<input type="checkbox"/> 41403 (transfuseur avec <u>assuétude</u> )	SLB MEDICAL	___h	___h
PROLONGATEURS			
<input type="checkbox"/> <u>Biocath</u> , opaque PO3115 (L150cm)	CAIR	___h	___h
<input type="checkbox"/> <u>Biocath</u> , PB3315M (2,5mm ; L150cm <u>cajaoulostoatoououou</u> )	CAIR	___h	___h
<u>Biocath</u> , PB31xxxM	CAIR	___h	___h
<input type="checkbox"/> 3101M (L10cm) <input type="checkbox"/> 3102M (L25cm) <input type="checkbox"/> 3105M <input type="checkbox"/> 3107M (L50cm) <input type="checkbox"/> 3110M (L100cm) <input type="checkbox"/> 3115M (L150cm) <input type="checkbox"/> 3118M (L180cm) <input type="checkbox"/> 3120M (L200cm)		___h	___h
<input type="checkbox"/> Prolongateur avec filtre 0,2 $\mu$ NEO96E		___h	___h
DISPOSITIFS DE NUTRITION ENTÉRALE			
<input type="checkbox"/> Tubulure 777015 [E- <u>putop kaopapao</u> ]	COVIDIEN	___h	___h
<input type="checkbox"/> Tubulure 777007 [E- <u>putop kaopapao</u> ]	COVIDIEN	___h	___h
Prolongateur NE <u>Nutroafe</u>	VYGON	___h	___h
<input type="checkbox"/> 368152 (L150cm) <input type="checkbox"/> 368032 (L30cm) <input type="checkbox"/> 53072103 (L30cm)		___h	___h
<input type="checkbox"/> Prolongateur bouton GPE ref 8884741821 (bouton <u>Nutrioport</u> )	COVIDIEN	___h	___h
<input type="checkbox"/> Prolongateur bouton GPE ref 012412 (bouton Mickey)	ASEPTINMED	___h	___h
Canule de prélèvement <u>Nutroafe</u>	VYGON	___h	___h
<input type="checkbox"/> 817002 <input type="checkbox"/> 817202 (L20cm ; <u>iaie</u> ) <input type="checkbox"/> 817302 (L30cm) <input type="checkbox"/> 817052 (L5cm ; <u>médicament</u> )		___h	___h
DISPOSITIFS DE RÉANIMATION			
CANULES DE TRACHÉOTOMIE			
<u>Stiles</u>	COVIDIEN	___h	___h
- Pédiatriques avec ballonnet : <input type="checkbox"/> 3.0 PED <input type="checkbox"/> 3.5 PED <input type="checkbox"/> 4.0 PED <input type="checkbox"/> 4.5 PED <input type="checkbox"/> 5.0 PED <input type="checkbox"/> 5.5 PED			
- Pédiatriques avec ballonnet : <input type="checkbox"/> 4.0 PDC <input type="checkbox"/> 4.5 PDC <input type="checkbox"/> 5.0 PDC <input type="checkbox"/> 5.5 PDC			
- Pédiatriques longues avec ballonnet : <input type="checkbox"/> 5.0 PDL <input type="checkbox"/> 5.5 PDL <input type="checkbox"/> 6.0 PDL <input type="checkbox"/> 6.5 PDL			

CRP patient version 1 octobre 2013

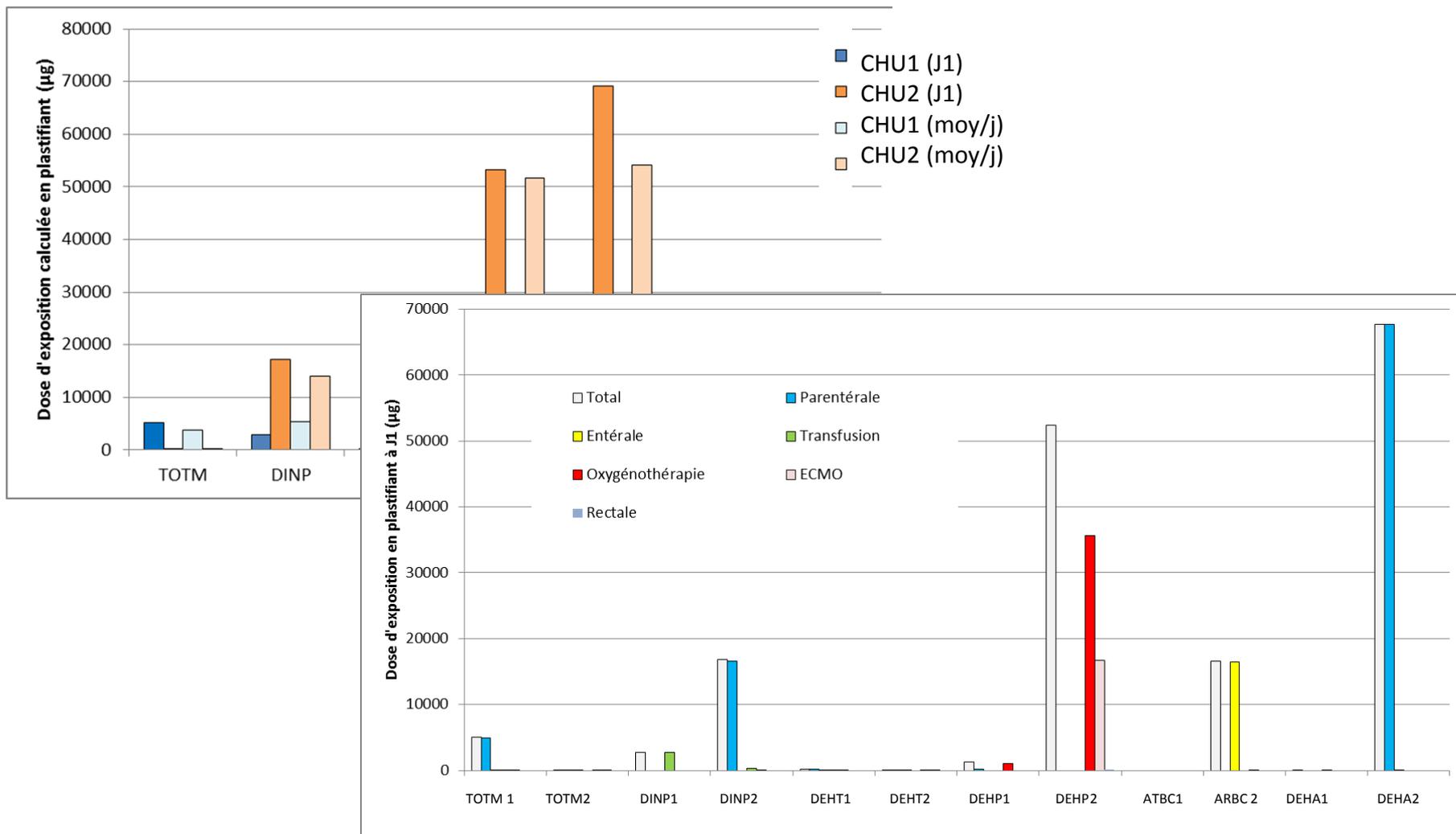
Nature et quantité de plastifiant dans chaque DM déterminée par GC-MS

Modélisation mathématique (modèle développé et validé à partir d'expérimentations *ex vivo*)

Estimation des doses de chaque plastifiant reçue par les nouveau-nés en fonction de leur prise en charge

# Evaluation des doses d'exposition (projet ARMED)

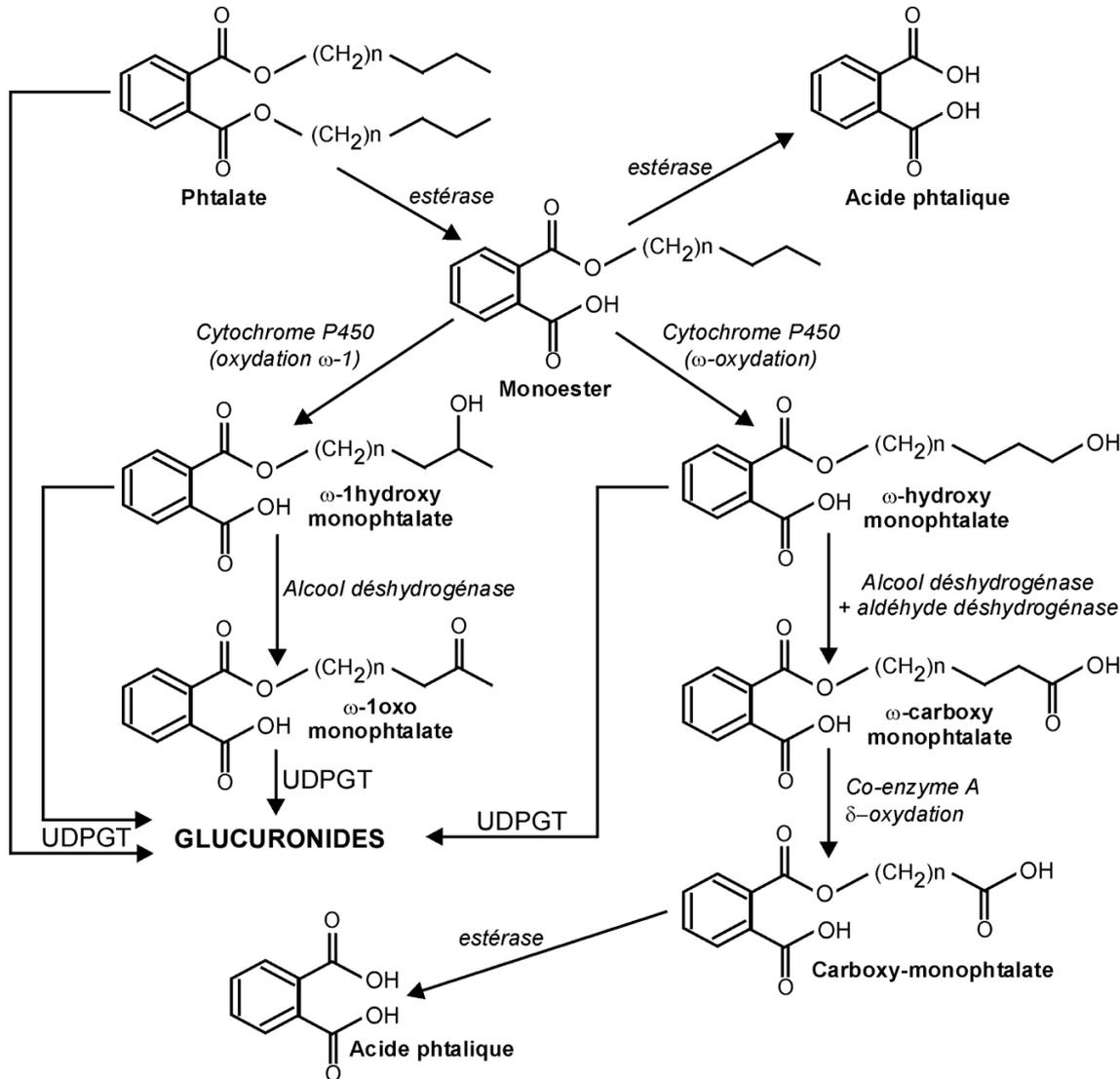
Dose d'exposition aux différents plastifiants lors du 1<sup>er</sup> jour d'exposition (J1) et dose moyenne (en µg/j) pendant la durée du séjour.



Dose d'exposition à chaque plastifiant après 24 heures maximum (J1) en fonction du type de dispositif médical

# Que se passe-t-il in vivo ?

Principales voies métaboliques des phtalates chez les mammifères (document Inserm 2011, d'après Albro, 1986 ; Silva et coll., 2003 ; Frederiksen et coll., 2007)



**Hydrolyse rapide**

**Quelle toxicité des métabolites ?**

Monoester ++

½ vie courte

Métabolites oxydés ?

**Quels effets ? (DEHP)**

Reprotoxicité

Effet PE

# Pourquoi l'exposition via les DM est-elle à risque chez le nouveau-né en réanimation ?

Faible poids des nouveau-nés particulièrement des prématurés  
=> Dose rapportée au poids peut être importante

Durée d'exposition susceptible d'être longue

Nouveau-nés/Prématurés: population à risque vis-à-vis des effets reprotoxiques, effets perturbateurs endocriniens

Immaturité enzymatique

- compensée par un mécanisme réflexe d'adaptation nutritionnelle (hypersécrétion de la lipase intestinale => + de monoesters (voie entérale)
- UGD-glucuronyltransférase: retard d'élimination urinaire des métabolites

# Exposition des nouveau-nés en réanimation aux phtalates: biomonitoring

Biomonitoring (étude Armed) sur 122 nouveau-nés en réanimation  
⇒ 372 échantillons d'urines

Exposition au DEHP:

Concentrations urinaires en métabolites du DEHP (Moyenne ± écart-type ; Médiane [intervalle interquartile])

	Mehp	Oxo-Mehp	OH-Mehp	Carboxy-Mehp
Concentration en ng/ml				
<b>Total</b>	46.07 ± 57.96 30.71 [18.61 ; 54.89]	141.22 ± 625.60 34.98 [14.20 ; 79.41]	172.58 ± 728.60 50.61 [19.23 ; 104.37]	917.55 ± 3539.46 296.76 [113.56 ; 654.15]
<b>REA 2 (n= 144)</b>	67.62 ± 81.46 44.55 [24.02 ; 81.51]	307.78 ± 979.88 82.13 [42.30 ; 156.46]	372.04 ± 1141.75 107.48 [53.28 ; 177.31]	1865.66 ± 5535.15 609.94 [274.03 ; 988.40]
<b>REA 1 (n=228)</b>	32.46 ± 28.81 26.28 [15.30 ; 40.10]	36.03 ± 77.92 19.10 [9.06 ; 42.97]	46.60 ± 72.29 27.13 [13.07 ; 59.76]	318.75 ± 493.95 171.27 [58.78 ; 403.27]

\*RV95:160µg/l (OH-MEHP) 120 (oxo-MEHP)  
et 200 (Cx-MEHP.)  
(Appel et al. 2016; Schulz et al 2012)

12.3% des patients ont  
C. Urinaire ≥ RV95\*  
(enfant 3-14 ans)

66 % des patients ont  
C. Urinaire ≥ RV95\*  
(enfant 3-14 ans)

Corrélation forte entre exposition aux DM contenant du DEHP et les concentrations en métabolites urinaires. Analyse multivariée (type de DM) => relation significative s'explique essentiellement par l'ECMO (p<0.01)

Exposition à d'autres phtalates (DINP) et assimilés

# CONCLUSION

Multi-exposition des nouveaux-nés de réanimation via les dispositifs médicaux

Exposition au DEHP trop importante => la limiter

Quid de la substitution ?

- Aller vers les plastifiants qui migrent le moins pour tous les DM ?  
TOTM – DEHT intéressants mais connaissances scientifiques encore insuffisantes
- Varier les plastifiants en fonction des DM ?  
Quid de l'effet cocktail ?

Encore de nombreuses inconnues dans l'équation...



# Etudes ARMED et ARMED –NEO

Avec le soutien financier de l'ANSM  
(AAP recherche)



Les partenaires (Clermont-Ferrand, Lille, Nantes et Dijon)



**MERCI DE VOTRE ATTENTION**