

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE PHARMACIE
HOSPITALIERE**

Soutenue publiquement le 5 octobre 2023

Par Monsieur Aymeric MONNIEZ

**Conformément aux dispositions réglementaires en vigueur tient lieu de
THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Perturbateurs endocriniens dans les Dispositifs Médicaux : état
des lieux et plan d'action au Centre Hospitalier de Dunkerque**

Membres du jury :

Président : Monsieur le Docteur Bertrand DÉCAUDIN, Professeur des Universités –
Praticien Hospitalier, CHU de Lille – Université de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Madame le Docteur Léa FORTRIE, Pharmacien assistant –
CH de Dunkerque

Assesseur(s) : Madame le Docteur Morgane MASSE, Maître de Conférences – Praticien
Hospitalier, CHU de Lille – Université de Lille

Madame le Docteur Emmanuelle ROBIN, Pédiatre, Praticien Hospitalier –
CH de Dunkerque

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président

Régis BORDET

Premier Vice-président

Etienne PEYRAT

Vice-présidente Formation

Christel BEAUCOURT

Vice-président Recherche

Olivier COLOT

Vice-présidente Réseaux internationaux et européens

Kathleen O'CONNOR

Vice-président Ressources humaines

Jérôme FONCEL

Directrice Générale des Services

Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen

Dominique LACROIX

Premier Vice-Doyen

Guillaume PENEL

Vice-Doyen Recherche

Éric BOULANGER

Vice-Doyen Finances et Patrimoine

Damien CUNY

Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations
sanitaires

Sébastien D'HARANCY

Vice-Doyen RH, SI et Qualité

Hervé HUBERT

Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie

Caroline LANIER

Vice-Doyen Territoires-Partenariats

Thomas MORGENROTH

Vice-Doyenne Vie de Campus

Claire PINÇON

Vice-Doyen International et Communication

Vincent SOBANSKI

Vice-Doyen étudiant

Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen

Delphine ALLORGE

Premier Assesseur et Assesseur en charge des études

Benjamin BERTIN

Assesseur aux Ressources et Personnels

Stéphanie DELBAERE

Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement

Anne GARAT

Assesseur à la Vie de la Faculté

Emmanuelle LIPKA

Responsable des Services

Cyrille PORTA

Représentant étudiant

Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85

M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-	Kadiombo	Biologie cellulaire	87

Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86

Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86

Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86

M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille

03 20 96 40 40

<https://pharmacie.univ-lille.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

A mon jury de thèse,

A Monsieur le Docteur Bertrand DÉCAUDIN, Professeur des Universités,

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de présider le jury de soutenance de cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A Madame le Docteur Léa FORTRIE, Pharmacien Hospitalier,

Merci pour ta bienveillance, ta disponibilité, ta patience tout au long de ce travail et pendant tout mon stage à Dunkerque. J'ai beaucoup appris à tes côtés et j'espère que ta première thèse en tant que directrice te laissera un agréable souvenir.

A Madame le Docteur Morgane MASSE, Maître de Conférence des Universités,

Merci pour votre accessibilité et l'enthousiasme dont vous avez fait part lors de la présentation de mon sujet.

A Madame le Docteur Emmanuelle ROBIN, Médecin Hospitalier,

Merci de l'intérêt porté à cette thèse, et de l'honneur que vous me faites d'accepter de juger ce travail.

A tous mes collègues, pharmaciens, internes et préparateurs,

Merci pour toutes les belles rencontres que j'ai pu faire pendant cet internat et notamment aux plus grands pharmaciens qu'il m'ait été permis de rencontrer : Stéphanie, Perrine, François et Basile.

Merci à toute l'équipe de Dunkerque : ne changez rien, merci pour votre accueil. Merci tout particulièrement à vous Fred et Mathias d'avoir pris le temps de me relire et d'apporter vos conseils.

A mes co-internes qui auront rendu ces années d'internat d'autant plus agréables et notamment Louise, Maÿlis, Cécile et Caro : merci pour votre bonne humeur et d'avoir égayé nos journées de stage.

A ma famille,

Papa, Maman, Arthur et Apolline c'est bon ça sent la fin, merci pour votre soutien infaillible tout au long de ces années d'études ainsi que pour le goût du travail bien fait et la rigueur que vous m'avez transmis. Merci pour tout.

A mes grands-parents, merci pour tout votre amour, j'espère vous rendre fiers.

A mes amis,

De l'école, collège et lycée : je ne peux pas tous vous citer, merci d'être là depuis toutes ces années. Merci pour toutes ces soirées, escapades, vacances et expériences en tout genre. Sachez que malgré la distance qui peut nous séparer, je ne vous oublie pas.

Au club sandwich et autres copains : merci pour tous les moments passés ensemble, et pour l'apéro.

A Margaux,

Merci (ou bravo) d'avoir le courage de me supporter. Merci pour ton sourire, ta joie, pour tous les bons moments passés et tous ceux à venir.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABREVIATIONS ET ACRONYMES.....	19
LISTE DES FIGURES.....	20
LISTE DES TABLEAUX.....	20
LISTE DES ANNEXES	20
I. INTRODUCTION.....	23
II. LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS DANS LES DISPOSITIFS MEDICAUX ET LEURS ALTERNATIVES	27
1. Définitions.....	27
2. Mécanismes d'action et conséquences des perturbateurs endocriniens	28
3. Aspects réglementaires.....	31
4. Substances identifiées au règlement européen	33
a. Le phtalate de bis(2-éthylehexyle) DEHP	34
b. Le phtalate de dibutyle DBP.....	35
c. Le phtalate de diisodécyle DIDP	35
d. Le phtalate de benzyle et de butyle BBP.....	36
5. Alternatives aux phtalates	36
a. L'acétylcitrate de tributyle ATBC	38
b. Le citrate de n-butyryl-tri-n-hexyle BTHC	39
c. Le téréphtalate de bis(2-éthylhexyle) DEHT.....	40
d. L'adipate de bis(2-éthylhexyle) DEHA.....	40
e. Le diisonyl phtalate DINP	41
f. Le diisonyl cyclohexane-1,2-dicarboxylate DINCH.....	41
g. Le trimellitate de tris(2-éthylhexyle) TOTM.....	42
h. Le COMGHA	43
III. ETAT DES LIEUX AU CENTRE HOSPITALIER DE DUNKERQUE	45
1. Matériel et méthodes	45
2. Résultats	48
a. Etats des lieux.....	48
b. Cartographie des risques.....	50
c. Recherche d'alternatives.....	51
d. Etudes des marchés et bilan économique	51

DISCUSSION	55
CONCLUSION.....	61
BIBLIOGRAPHIE	63
ANNEXES.....	67

LISTE DES ABREVIATIONS ET ACRONYMES

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé

ATBC : acétylcitrate de tributyle

BBP : phtalate de benzyle et de butyle

BPA : bisphénol A

BTHC : citrate de n-butyryl-tri-n-hexyle

CE : Commission Européenne

CMR : cancérogène, mutagène, reprotoxique

COMGHA : Glycerides, Castor-oil-mono-, hydrogenated, acetates

DBP : phtalate de dibutyle

DEHA : adipate de bis(2-éthylhexyle)

DEHP : phtalate de bis(2-éthylehexyle)

DEHT : téréphtalate de bis(2-éthylhexyle)

DIDP : phtalate de diisodécyle

DINCH : diisonyl cyclohexane-1,2-dicarboxylate

DINP : diisonyl phtalate

DM : dispositifs médicaux

ECHA : *European Chemicals Agency*

ECMO : *ExtraCorporeal Membrane Oxygenation*

EVA : éthylvinyl acétate

GHT : Groupement Hospitalier Territorial

ISO : *International Organization for Standardization*

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PE : perturbateurs(s) endocrinien(s)

PVC : polychlorure de vinyle

SCENIHR : *Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks*

TOTM : trimellitate de tris(2-éthylhexyle)

T3 : tri-iodothyronine

T4 : thyroxine

UNICEF : *United Nations International Children's Emergency Fund*

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : glandes endocrines et principales hormones du système endocrinien humain.....	27
Figure 2 : les cibles des perturbateurs endocriniens.....	28
Figure 3 : périodes de vulnérabilité aux PE des principaux organes et systèmes chez l'Homme	29
Figure 4 : pictogramme signalant la présence ou l'absence (<0,1%) de substances identifiées au règlement.....	33
Figure 5 : schéma d'une tubulure coextrudée en PVC et polyéthylène (38)	38
Figure 6 : migration spécifique des plastifiants dans un simulant éthanolique après différents temps de contact (38)	44
Figure 7 : répartition des plastifiants utilisés dans les DM en PVC.....	49
Figure 8 : extrait de la fiche technique du masque à oxygène référencé au CHD	49
Figure 9 : extrait de la fiche technique des sondes d'intubation endotrachéales à ballonnet référencées au CHD	50
Figure 10 : répartition des plastifiants utilisés dans les DM comprenant du PVC selon le marché	52
Figure 11: exemple d'intitulé de lot présentant la notion d'absence de DEHP.....	57
Figure 12: pictogramme signalant l'utilisation d'oxyde d'éthylène dans la stérilisation	58

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: utilisation et comparaison des matériaux alternatifs au PVC plastifié (38).....	37
Tableau 2: méthode de cotation du risque en fonction du temps de contact, de l'indication et du degré de relargage	47
Tableau 3 : évaluation du risque représenté par les DM présentant le DEHP > 0,1%.....	50
Tableau 4: étude de la différence de coût des DM alternatifs	53

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1: affiche de communication des résultats.....	67
Annexe 2: extrait du tableur d'analyse du livret des dispositifs médicaux dans les services cibles	68

I. INTRODUCTION

En 2010, l'UNICEF lance le concept des « 1000 premiers jours » (1), qui vont de la conception de l'enfant aux deux premières années de vie, pour envisager une approche globale de la santé de la mère et de l'enfant. Il englobe de nombreuses réflexions, études et actions dans le but de promouvoir un environnement favorable au développement harmonieux du fœtus et du nouveau-né. En France, ces « 1000 premiers jours » font l'objet de nombreuses campagnes de sensibilisation notamment *via* le rapport des 1000 premiers jours ou le site dédié à destination des parents et futurs parents (2).

Parmi les cibles de ces réflexions figurent les perturbateurs endocriniens qui font l'objet depuis de nombreuses années d'un intérêt de la communauté scientifique. On peut par exemple citer le bisphénol A et le scandale du début des années 2000 ayant mené à l'interdiction de son utilisation dans les biberons en 2010 puis dans tous les emballages alimentaires en 2015 (3) du fait de ses propriétés de perturbations endocriniennes suggérées puis avérées à ce jour par l'Agence Européenne des produits chimiques (ECHA).

Si ces réflexions concernent le choix des bons produits et des bons gestes au domicile pour le développement de l'enfant (par exemple éviter les contenants en plastique pour l'alimentaire), elles doivent également concerner sa bonne prise en charge en période pré et post-natale à l'hôpital. En effet la médicalisation croissante des grossesses et la prise en charge du nouveau-né et de la future mère à l'hôpital semble être un axe primordial à travailler car certains perturbateurs endocriniens sont capables de traverser la barrière placentaire (4) mais également d'atteindre l'enfant lors de l'allaitement (5). De plus, les périodes de développement fœtale et néonatale sont identifiées comme des fenêtres de vulnérabilités aux perturbateurs endocriniens (PE) de par l'immaturité enzymatique qui les caractérisent (6).

Afin d'assurer le suivi médical des futures mères et de leurs nouveau-nés, l'utilisation de dispositifs médicaux (DM) est fréquente et plus ou moins invasive selon la prise en charge nécessaire.

Parmi les composants des DM figure notamment le polychlorure de vinyle (PVC) qui représente 27% des polymères utilisés dans les dispositifs médicaux (7) pour de nombreuses applications médicales du fait de ses caractéristiques intéressantes comme sa transparence, sa souplesse, sa durabilité et enfin son faible coût.

Les plastifiants utilisés dans le PVC sont capables de migrer à partir de la matrice au contact de différents fluides (médicament, liquides biologiques...) (8). Cette migration est variable en

fonction de la structure de celui-ci, mais elle dépend également de nombreux paramètres environnementaux : la surface de contact entre le contenant et le contenu (9), le contact avec un contenu lipophile qui va favoriser l'extraction des plastifiants (9), le temps de contact prolongé qui est lié au débit ainsi que la température (10).

Parmi les plastifiants utilisés, le DEHP est le chef de file mais son utilisation pose un problème de santé publique du fait de son potentiel de migration élevé (8). En effet il est identifié au règlement européen relatif à la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et des mélanges dit règlement CLP (*Classification Labelling and Packaging*) comme supposé toxique pour la reproduction (classe 1b) (11), mais aussi reconnu par l'ECHA comme perturbateur endocrinien (12).

Le DEHP est un phtalate, une famille de substances dérivées de l'acide phtalique, dont les propriétés chimiques offrent leurs qualités de souplesse, transparence et robustesse aux matières plastiques. Dans leur forme pure, ils sont normalement inodores, incolores, présentent des propriétés lipophiles et une faible solubilité dans l'eau. Ils sont principalement utilisés comme plastifiants pour conférer au PVC sa souplesse, son extensibilité et son élasticité. Ils sont présents dans de nombreux objets de notre vie courante comme les revêtements de sols et les peintures mais aussi dans les objets de consommation courante (jouets, emballages alimentaires) (4). On retrouve également ces phtalates dans les produits cosmétiques, les emballages gastro-résistants des médicaments et bien sûr les dispositifs médicaux incluant du PVC.

Dans son rapport de 2008, le SCENHIR propose une liste de procédures médicales à haut potentiel d'exposition au DEHP (13) :

- Echange transfusionnel en néonatalogie ;
- L'oxygénation par membrane extra-corporelle (ECMO) ;
- Soins multiples dans les maladies du nouveau-né ;
- Nutrition parentérale totale en néonatalogie ;
- Hémodialyse chez le garçon pré-pubertaire ;
- Hémodialyse chez la femme enceinte ou allaitant ;
- Nutrition entérale chez le nouveau-né et l'adulte ;
- Transplantation cardiaque et greffe artério-coronaire ;
- Perfusion massive de sang chez le patient traumatique ;
- Transfusion de l'adulte sous ECMO.

Les objectifs de cette thèse sont :

- L'identification des perturbateurs endocriniens utilisés dans les dispositifs médicaux ainsi que des solutions pour limiter leur utilisation,
- La réalisation d'un état des lieux des DM utilisés chez les patients dans la période des « 1000 premiers jours » au CH de Dunkerque,
- L'élaboration d'un plan d'action de substitution des dispositifs identifiés comme présentant des perturbateurs endocriniens.

II. LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS DANS LES DISPOSITIFS MEDICAUX ET LEURS ALTERNATIVES

1. Définitions

La définition d'un perturbateur endocrinien n'est pas consensuelle, l'OMS définit en 2002 un PE comme « une substance ou un mélange qui altère les fonctions du système endocrinien et de ce fait induit des effets néfastes dans un organisme intact, sa progéniture ou au sein de (sous)-populations. » (6).

Le système endocrinien englobe les différentes glandes endocrines (ex : thyroïde, ovaires, testicules...) qui secrètent des hormones et les libèrent dans la circulation sanguine. Ces hormones sont primordiales dans de nombreuses fonctions de l'organisme telles que la croissance, le métabolisme ou les fonctions reproductives.

Une hormone (du grec *hormao*, « je stimule ») est une substance chimique élaborée par un groupe de cellules ou une glande endocrine et qui exerce une action spécifique sur le fonctionnement d'un organe.

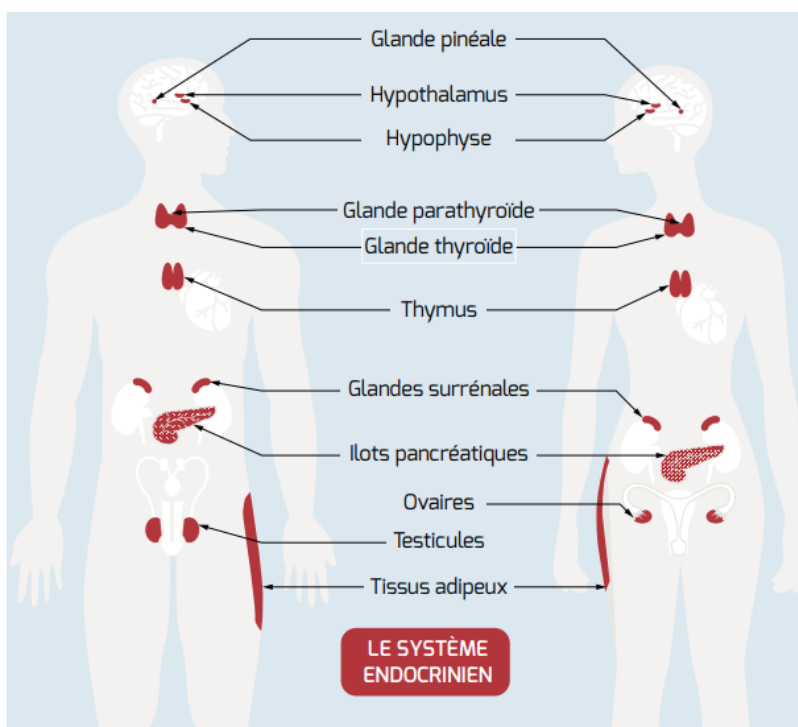


Figure 1 : glandes endocrines et principales hormones du système endocrinien humain

2. Mécanismes d'action et conséquences des perturbateurs endocriniens

Les PE agissent selon 3 mécanismes d'action principaux :

- L'effet agoniste : la substance imite l'action d'une hormone naturelle en se fixant sur son récepteur cellulaire et provoque une réaction inopportune dans l'organisme ;
- L'effet antagoniste : la substance se lie au récepteur hormonal et entre en compétition avec l'hormone naturelle, empêchant ainsi l'émission du signal ;
- En perturbant le mécanisme de production ou de régulation (transport, élimination) d'une hormone ou de son récepteur.

La figure ci-dessous présente les différents mécanismes et organes sur lesquels les PE sont capables d'interférer.

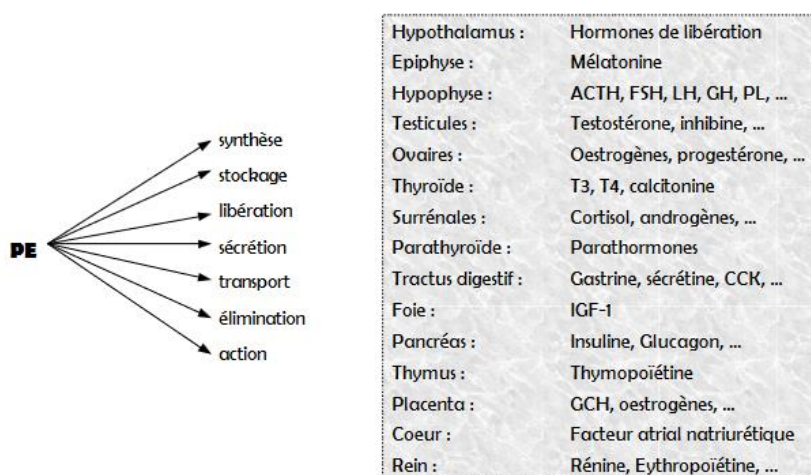


Figure 2 : les cibles des perturbateurs endocriniens

Ainsi un perturbateur endocrinien n'est pas caractérisé par un effet toxique mais plutôt par une modification du système endocrinien qui peut être susceptible d'entraîner un effet délétère pour l'organisme. On définit donc un perturbateur endocrinien par son mécanisme d'action et non par la nature de son potentiel effet nocif ou par ses propriétés physico-chimiques ou toxicocinétiques (14).

Du fait de leur diversité et de la multiplicité des expositions, il est pour l'instant très difficile d'établir un lien de cause à effet entre l'exposition à un PE et la survenue de pathologies. Cependant leur implication dans l'apparition de certaines maladies est fortement suspectée par les études en cours (15) :

- Diminution de la qualité et de la quantité de sperme, baisse de la testostérone, anomalies de la fonction ovarienne ;
- Anomalies de l'implantation et du développement du fœtus (faible poids de naissance, prématurité, troubles du comportement) ;
- Effets sur l'appareil reproducteur : cryptorchidie, hypospadias, hypoplasie testiculaire, kystes des épididymes, endométriose, ovaires polykystiques, puberté précoce ;
- Cancers hormono-dépendants : testicules, prostate, sein, utérus et ovaires ;
- Troubles métaboliques : obésité, diabète, perturbations thyroïdiennes, maladies cardiovasculaires.

Les perturbateurs endocriniens exercent leurs effets selon l'âge de l'individu. Des « fenêtres de susceptibilité » ou « périodes de vulnérabilité » ont été identifiées : ce sont les périodes où une population est la plus sensible à leurs actions (16).

Si l'on sait que les 1000 premiers jours sont cruciaux pour le développement du futur adulte, on observe qu'ils sont également une période où les PE peuvent exercer leurs effets nocifs sur le développement de l'ensemble de nos organes (figure 3). Ainsi il semble indispensable de réduire l'exposition du futur enfant dès sa conception.

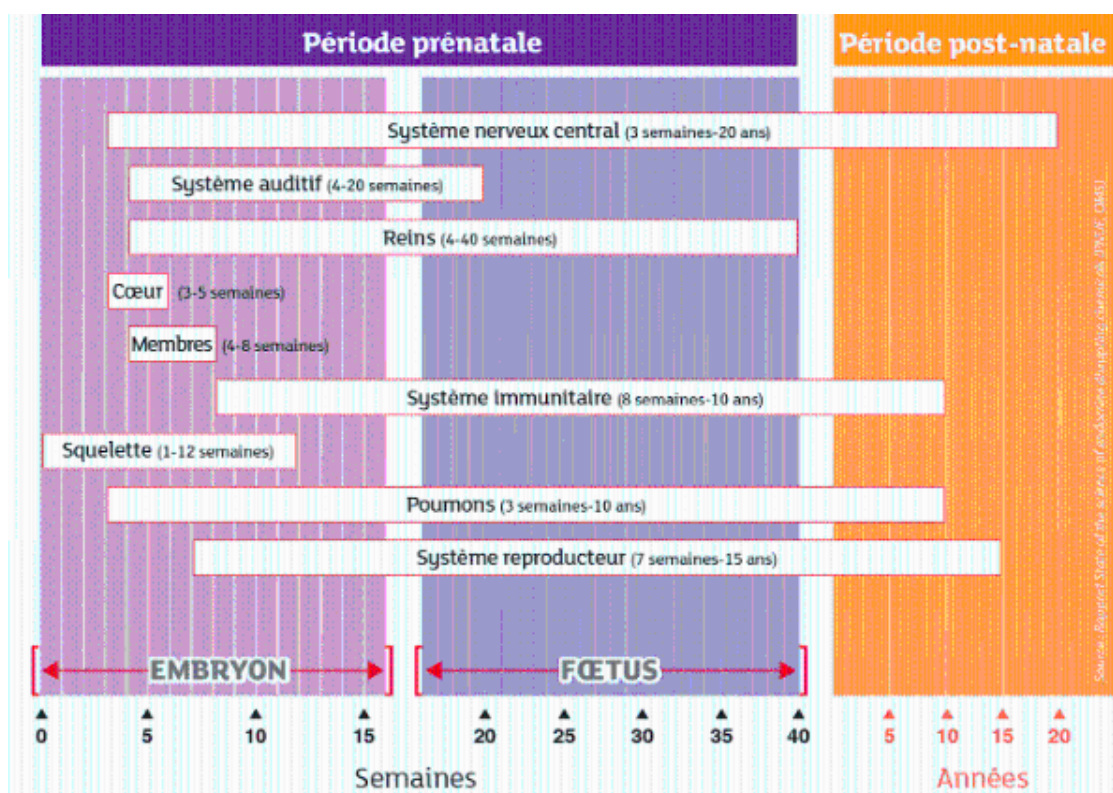


Figure 3 : périodes de vulnérabilité aux PE des principaux organes et systèmes chez l'Homme

Il existe peu d'études effectuées sur l'effet des phtalates chez l'Homme, contrairement aux études portées sur l'animal.

Un résumé est présenté ci-dessous afin de mettre en évidence les preuves des effets délétères de l'exposition aux phtalates des femmes enceintes ainsi qu'à sa descendance en période pré et post natales et à ses conséquences :

- Une étude de cohorte sur 501 patients a été menée et a révélé que l'exposition aux esters de phtalates (issu du métabolisme des phtalates) était associée à une diminution de la qualité du sperme (17).
- Il a été démontré que l'exposition pré-natale aux phtalates affecte le développement des organes génitaux masculins et peut avoir un impact sur les hommes pendant leur croissance (18), notamment par l'observation d'une diminution de la distance ano-génitale. La distance anogénitale (DAG) est la distance entre l'anus et la base du pénis, et une DAG masculine réduite ou courte peut être un indicateur de malformations génitales et de troubles de la reproduction à l'âge adulte (19).
- Chez les femmes enceintes une association significative entre les niveaux de certains esters de phtalates dans les échantillons d'urine maternelle (collectés à 16 et 26 semaines de gestation) et une élévation de la tension artérielle diastolique a été observée, ainsi qu'un risque accru de maladies hypertensives induites par la grossesse (20).
- Deux études ont révélé des associations positives constantes entre les expositions aux phtalates et une diminution de la T3 et de la T4 libres chez les filles et les garçons, ce qui suggère que les phtalates peuvent être à l'origine de troubles thyroïdiens chez l'enfant. (21) (22).
- Selon une étude de suivi sur 9 ans, il semble que l'exposition pré et post-natale aux phtalates soit associée à l'apparition de l'asthme chez l'enfant (23).
- De nombreuses études montrent une association entre les niveaux urinaires des métabolites de phtalates et l'augmentation de l'Indice de Masse Corporelle (IMC) et du tour de taille chez les enfants (24).

Il a également été signalé que l'obésité chez les enfants était induite par l'exposition aux phtalates pendant la grossesse de la mère. Une étude de cohorte approfondie a notamment révélé que les métabolites du DEHP étaient fortement associés à une augmentation de

l'IMC, du tour de taille et du pourcentage de graisse corporelle chez les enfants de différents âges. (25)

- Une étude transversale sur 261 enfants a mis en évidence une association entre l'exposition au DEHP et les troubles du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) (26). Il a également été mis en évidence que les concentrations urinaires maternelles de DEHP étaient associées de manière monotone à un risque accru de TDAH chez les enfants (27). Cependant de nombreuses études se contredisent concernant l'association entre l'exposition pré et post-natale aux phtalates et une diminution du quotient intellectuel chez l'enfant (28) (29).
- Le Comité d'Evaluation des Risques de l'Agence Européenne des produits chimiques présente dans son rapport de 2017 les différents taux d'absorption chez l'Homme selon l'âge et la voie d'absorption des 4 phtalates identifiés comme PE (30) :

Phtalate	Voie orale	Voie cutanée	Inhalation
DEHP	50% chez l'adulte, 100% chez l'enfant	5%	75% chez l'adulte 100% chez l'enfant
DBP	100%	10%	100%
DiBP	100%	10%	100%
BBP	100%	5%	100%

3. Aspects réglementaires

Le règlement européen REACH (n°1907/2006) pour Registration, Evaluation and Authorisation of CHemicals, est entré en vigueur le 1^{er} juin 2007. Il a pour objectif la sécurisation de la fabrication et de l'utilisation des substances chimiques dans l'industrie européenne.

Il s'applique pour toutes substances chimiques fabriquées ou importées en Europe à hauteur de plus d'une tonne par an. Les entreprises concernées doivent identifier et gérer les risques liés aux substances qu'elles fabriquent ou commercialisent pour se conformer au règlement.

Après identification des substances chimiques selon des procédures de collecte et d'évaluation d'informations sur les propriétés et dangers des substances chimiques, les entreprises doivent soumettre celles-ci à l'Agence Européenne des Produits Chimiques qui évaluera ensuite les enregistrements individuels pour vérifier que ceux-ci respectent la législation.

Le règlement REACH décrit 3 procédures selon la dangerosité de la substance :

- L'Enregistrement (ou Registration) concerne toutes les substances fabriquées ou importées dans l'Union Européenne dont la quantité est supérieure à une tonne par an. Il consiste pour les entreprises à constituer un dossier comportant les informations sur les propriétés physico-chimiques, toxicologiques et écotoxicologiques des substances concernées, une évaluation des risques pour la santé et l'environnement ainsi que les mesures de gestion appropriées.

- La procédure d'Autorisation vise à terme à remplacer les substances extrêmement préoccupantes (ou SVHC pour *Substances of Very High Concern*) par d'autres substances ou technologies économiquement et techniquement viables moins dangereuses. L'inscription d'une substance à la procédure d'Autorisation se fait sur proposition d'un Etat Membre ou de l'ECHA d'identifier une substance comme SVHC selon les critères de l'article 57 du règlement REACH (31) :
 - Cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction (CMR) de catégories 1A ou 1B selon le règlement CLP ;
 - Persistantes, bioaccumulables et toxiques (PBT) ou très persistantes et très bioaccumulables (vPvB) conformément à l'annexe XIII de REACH ;
 - Présentant un niveau de préoccupation équivalent suscité par l'utilisation de substances CMR ou PBT/vPvB (ex : les perturbateurs endocriniens et sensibilisants respiratoires).

- La Restriction consiste à émettre des mesures de prohibition ou de limitation quant à la fabrication, la mise sur le marché ou l'utilisation d'une substance jugée comme présentant un risque inacceptable pour la santé humaine et/ou l'environnement. Les substances soumises à Restriction sont inscrites à l'annexe XVII du Règlement REACH : celle-ci définit les conditions d'utilisation de la substance, ces conditions pouvant être une restriction de quantité jusqu'à l'interdiction de la production ou de l'utilisation.

La Commission Européenne dans sa directive 2007/47/CE statue que si des parties d'un dispositif (ou un dispositif lui-même) contiennent des phtalates classés comme carcinogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction, de la classe 1 ou 2, ils doivent être étiquetés sur le dispositif lui-même et/ou sur l'emballage de chaque unité ou, le cas échéant, sur l'emballage de vente, en tant que dispositif contenant des phtalates. Elle stipule également que le fabricant doit fournir une justification spécifique pour l'utilisation de ces substances chez l'enfant et la femme

enceinte ou allaitante ainsi qu'une information sur les risques résiduels et les mesures de précaution (32). Un symbole spécifique indiquant la présence de phtalates à plus de 0,1% dans les dispositifs médicaux a été créé et est défini dans la norme harmonisée NF EN 159862. Il doit être accompagné de la désignation abrégée du ou des phtalates utilisés.



Figure 4 : pictogramme signalant la présence ou l'absence (<0,1%) de substances identifiées au règlement

En France l'Arrêté du 13 avril 2017 fixe les niveaux de concentrations en DEHP au-dessus desquels l'utilisation de tubulures en comportant est interdite en application de l'article L5214-1 du Code de la Santé Publique. (33)

Dans son article 1, cet arrêté interdit l'utilisation des tubulures utilisées dans les services de pédiatrie, de néonatalogie et de maternité comportant du di-(2-éthylhexyl) phtalate à une concentration supérieure à 0,1 % masse/masse de matière plastifiée.

Dans l'attente d'alternatives disponibles, l'article 2 fixe la concentration admise en DEHP à 40% masse/masse de matière plastifiée lorsque les tubulures concernées appartiennent aux catégories de DM 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.

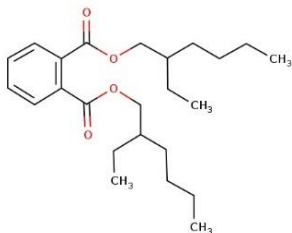

4. Substances identifiées au règlement européen

Le 23 novembre 2021, la Commission européenne a publié le règlement n° 2021/2045 modifiant l'Annexe XIV (34) en reconnaissant les propriétés de perturbation endocrinienne pour la santé humaine au DEHP, au BBP, au DBP et au DIBP. Cette modification soumet à autorisation les usages suivants :

- DM et matériaux en contact avec les aliments comportant du DEHP ;

- Mélanges contenant soit du DEHP, soit du BBP, soit du DBP, soit du DIBP à des concentrations supérieures ou égales à 0,1% en poids ;
- Les conditionnements primaires de médicaments comprenant du DEHP, du BBP ou du DBP.

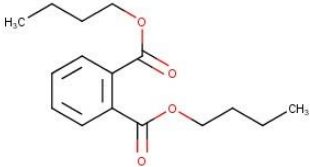


a. Le phtalate de bis(2-éthylehexyle) DEHP

Nom	Phtalate de bis(2-éthylehexyle)
Formule chimique	C ₂₄ H ₃₈ O ₄
Formule	
Synonymes	<p>Phtalate de di(2-éthylhexyle)</p> <p>Di(2-ethylhexyl) phtalate</p> <p>DEHP</p>
Classification CLP	 <p>H360Df : peut nuire au fœtus, susceptible de nuire à la fertilité</p>

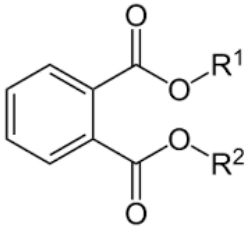

Couramment appelé DEHP, le phtalate de bis(2-éthylehexyle) est fréquemment utilisé comme plastifiant du PVC et fait donc l'objet de nombreuses études, il est notamment classé toxique pour la reproduction de catégorie 1B selon le Règlement (CE) n°1272/2008. Lorsqu'il est assimilé au PVC pour lui conférer ses propriétés de flexibilité, le DEHP n'est pas lié de façon covalente et peut donc migrer vers le patient.

La date limite de dépôt des demandes d'autorisation du DEHP dans les dispositifs médicaux est fixée au 27 novembre 2023.

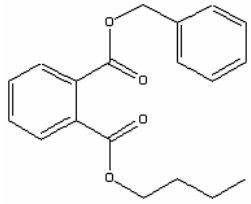


b. Le phtalate de dibutyle DBP

Nom	Phtalate de dibutyle
Formule chimique	$C_{16}H_{22}O_4$
Formule	
Synonymes	Phtalate de di-n-butyle Dibutyl phtalate DBP
Classification CLP	 H360Df : peut nuire au fœtus, susceptible de nuire à la fertilité  H400 : très toxique pour les organismes aquatiques

c. Le phtalate de diisodécyle DIDP

Nom	Phtalate de diisodécyle
Formule chimique	$C_{28}H_{46}O_4$
Formule	
Synonymes	Diisodecyl phtalate DIDP
Classification CLP	 H400 : très toxique pour les organismes aquatiques

d. Le phtalate de benzyle et de butyle BBP

Nom	Phtalate de benzyle et de butyle
Formule chimique	$C_{19}H_{20}O_4$
Formule	
Synonymes	Benzylbutyl phtalate BBP
Classification CLP	 H360Df : peut nuire au fœtus, susceptible de nuire à la fertilité  H400 : très toxique pour les organismes aquatiques

5. Alternatives aux phtalates

La substitution du PVC par d'autres matériaux comme le polyuréthane (PUR), le silicone ou le polyéthylène est possible. Cependant l'utilisation de ces matériaux aux performances techniques équivalentes au PVC nécessite un investissement plus important, rendant le dispositif moins compétitif sur le marché.

Le tableau suivant compare les principaux matériaux potentiellement alternatifs et déjà utilisé dans de nombreux DM.

<i>Matériau</i>	<i>Utilisation dans les DM</i>	<i>Avantages</i>	<i>Inconvénients</i>
<i>Polyéthylène</i>	Prolongateurs, gants de soins, seringues, implants chirurgicaux, films autoadhésifs, champs	Faible coût, inertie chimique, biocompatibilité	Ajout de stabilisants (antioxydants), pas de résistance à l'autoclavage, rigidité, opacité
<i>Polypropylène</i>	Seringues, tubulures, sutures	Faible coût, inertie chimique, clarté, résistance mécanique	Ajout de stabilisants (antioxydants), rigidité, inflammable, peu résistant aux UV
<i>Ethylvinyle acétate</i>	Canules, poches de remplissage pour nutrition parentérale	Souplesse, transparence, durabilité, biocompatibilité, résistance aux UV	Non résistant à la chaleur, inflammable
<i>Silicone</i>	Sondes, cathéters, circuit d'ECMO	Biocompatibilité, stabilité thermique, flexibilité, faible tension de surface, durabilité	Coût, interactions médicamenteuses, instabilité physicochimique
<i>Polyuréthane</i>	Cathéters, prolongateurs, sondes	Biocompatibilité, stabilité thermique, flexibilité, durabilité	Coût, instabilité physicochimique

Tableau 1: utilisation et comparaison des matériaux alternatifs au PVC plastifié (38)

La piste de la coextrusion des dispositifs est également explorée. La coextrusion consiste à allier différentes matières entre elles pour former des couches de polymères. Elle est notamment utilisée dans les tubulures en utilisant le PVC associé au polyéthylène ou au polyuréthane par une interface d'éthylvinyle acétate (EVA). Ainsi le dispositif obtient la souplesse, la transparence et la résistance mécanique du PVC combinées à l'inertie chimique de la couche

interne de polyéthylène. Cependant ce polyéthylène ne constitue pas une barrière efficace contre la migration des phtalates (9).

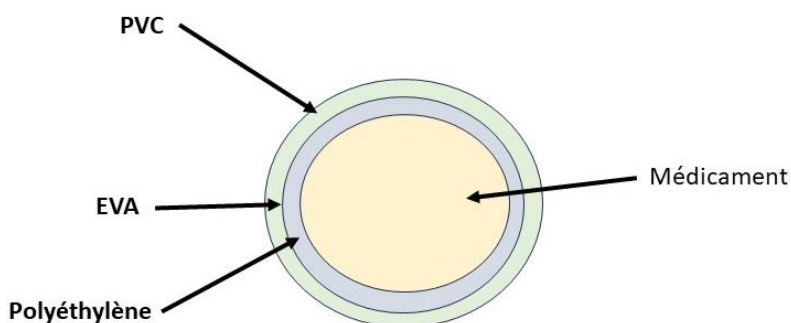


Figure 5 : schéma d'une tubulure coextrudée en PVC et polyéthylène (38)

Enfin, la substitution du DEHP par des plastifiants alternatifs est également envisagée par les industriels. Le Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR) a identifié 8 matériaux susceptibles de représenter une alternative viable au DEHP (13).

Dans sa révision du rapport intitulé « The safety of medical devices containing DEHPplasticized PVC or other plasticizers on neonates and other groups possibly at risk », le SCENIHR a identifié pour chacune des propositions alternatives les propriétés physico-chimiques et les données de toxicité étudiée sur des modèles animaux et humains (13). L'ensemble des données exposées ci-dessous proviennent de ce rapport.

a. L'acétylcitrate de tributyle ATBC

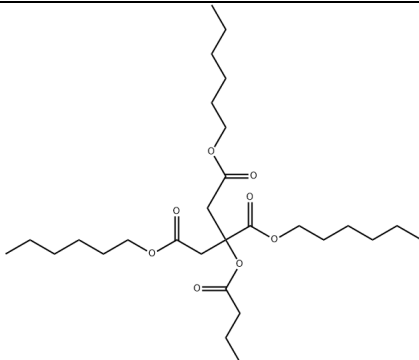
Nom	Formule	Formule chimique	Synonymes
Acétylcitrate de tributyle	$C_{20}H_{34}O_8$		Acétyl tributyl citrate ATBC

Aucune information n'a été trouvée sur l'exposition humaine par le biais des DM, ni sur sa toxicité chez l'Homme. La seule indication disponible concerne le potentiel de lixiviation à partir de dispositifs médicaux suggère un taux plus élevé que celui du DEHP. La lixiviation est le phénomène d'extraction de composé(s) chimique(s) d'un contenant vers la solution qu'il contient, il est d'autant plus important que la température est élevée. De plus amples informations sont nécessaires sur cet aspect afin de clarifier l'exposition humaine dans les conditions réelles d'utilisation des dispositifs médicaux ainsi que sur les différences entre les voies d'exposition orale et parentérale.

Une diminution du poids corporel, des changements hématologiques et biochimiques et une augmentation du poids du foie aux doses les plus élevées ont été observées dans les études à doses répétées chez le rat.

L'ATBC s'est avéré non génotoxique ; en outre, dans une étude de bio-essai à vie sur des rats (bien que ne répondant pas aux normes actuelles pour ce type de test), aucune tumeur liée à la dose n'a été trouvée.

b. Le citrate de n-butyryl-tri-n-hexyle BTHC

Nom	Formule	Formule chimique	Synonymes
Citrate de n-butyryl-tri-n-hexyle	C ₂₈ H ₅₀ O ₈		Butyryl-n-trihexylcitrate BTHC

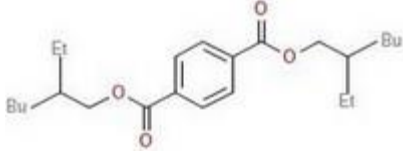
Inscrit en 2017 à la Pharmacopée Européenne en tant que plastifiant du PVC (35), le BTHC est bien absorbé après administration orale et est rapidement métabolisé et excrété par l'organisme. Il est jugé « peu probable » qu'il s'accumule dans l'organisme à la suite d'une exposition fréquente.

Il présente chez le rat une faible toxicité à la suite d'une administration aiguë par voie orale ou par voie intraveineuse. Dans les études à doses répétées, seuls des effets non spécifiques ont été constatés. Aucun effet du BTHC n'a pu être constaté chez les rats sur la reproduction, et aucune

anomalie ou mort fœtale dépendante de la dose n'a été identifiée. Aucune information n'existe sur sa toxicité chez l'Homme.

Un taux de lixiviation légèrement inférieur à celui du DEHP a été constaté, mais les informations sont très rares.

c. Le téréphtalate de bis(2-éthylhexyle) DEHT

Nom	Formule	Formule chimique	Synonymes
Téréphtalate de bis(2-éthylhexyle)	$C_{24}H_{38}O_4$		Di(2-ethylhexyl) téréphtalate DEHT

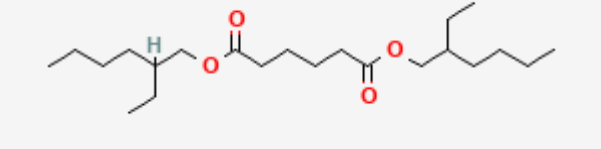
Le DEHT est utilisé dans une large gamme d'applications, notamment les jouets et les articles de puériculture et les Dispositifs Médicaux où il est utilisé comme plastifiant suite à son inscription à la Pharmacopée Européenne en 2017 (35).

Isomère du DEHP, sa différence structurale permet sa dégradation en deux produits non toxiques (36) : ainsi il ne montre pas de risque reprotoxique à la différence du DEHP.

Aux doses auxquelles le DEHP, le BBP et le DINP altèrent la différenciation sexuelle chez le rat, le DEHT lui est inactif.

Deux études humaines ont été rapportées, toutes deux portant sur l'application cutanée du DEHT : l'une pour tester l'irritation cutanée primaire, l'autre sur la sensibilisation cutanée. Dans les conditions de l'étude, le DEHT s'est avéré non irritant et n'a pas provoqué de sensibilisation.

d. L'adipate de bis(2-éthylhexyle) DEHA

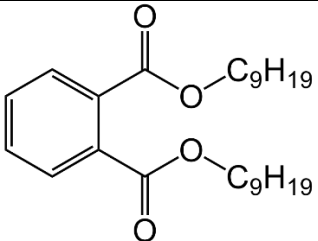
Nom	Formule	Formule chimique	Synonymes
Adipate de bis(2-éthylhexyle)	$C_{22}H_{42}O_4$		Di(2-ethylhexyl) adipate DEHA

Autre substance proposée par le SCENHIR comme plastifiant alternatif au DEHP, le DEHA est déjà utilisés dans des nombreuses applications (jouets, fils et câbles, cuir artificiel).

Le Programme National de Toxicologie Américain a conclu que le DEHA est probablement cancérigène chez les souris, provoquant des adénomes hépatocellulaires.

Le DEHA est cependant inscrit au plan d'action continu du règlement REACH en raison de préoccupations relatives à la reprotoxicité.

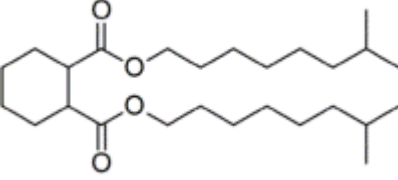
e. Le diisonyl phtalate DINP

Nom	Formule	Formule chimique	Synonymes
Diisonyl phtalate	$C_{26}H_{42}O_4$		DINP

Le DINP est utilisé comme plastifiant dans les jouets avec restriction : l'utilisation est limitée par le règlement (UE) n° 1907/2006, annexe XVII, 52, c'est-à-dire qu'il ne doit pas être utilisé pour les jouets et les articles de puériculture qui peuvent être portés à la bouche.

L'effet du DINP sur la reproduction indique un profil de danger moins puissant mais similaire à celui du DEHP avec mécanisme d'action lié à un effet sur la stéroïdogénèse chez le rat mâle fœtal.

f. Le diisonyl cyclohexane-1,2-dicarboxylate DINCH

Nom	Formule	Formule chimique	Synonymes
Diisonyl cyclohexane-1,2-dicarboxylate	$C_{26}H_{48}O_4$		Hexamoll® DINCH

Le DINCH est proposé comme alternative au DEHP dans les DM "pour les applications sensibles". Le DINCH a été inscrit à la Pharmacopée Européenne en novembre 2017 (35). Son comportement physique est similaire à celui du DEHP : les deux plastifiants ont des viscosités

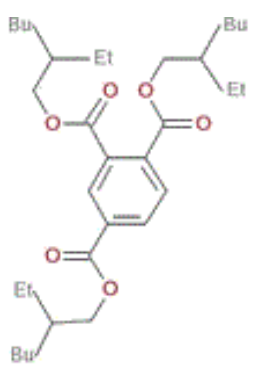
similaires, ce qui suggère que les formulations de PVC concernées ne nécessiteraient pas de changements significatifs dans la teneur en plastifiants et en modificateurs de viscosité (37).

Certains aspects toxicologiques du DINCH ont été fournis par le fabricant et récemment examinés par le SCHENIR. Les données ont révélé que le DINCH induisait une très faible toxicité aiguë chez les rats après administration orale et cutanée, et une étude d'alimentation de 28 jours n'a donné aucune indication d'effets sur les testicules ou les ovaires. Des études sur le développement prénatal et les effets sur deux générations ont également été réalisées et les résultats ont montré que le DINCH n'induisait aucune toxicité pour la reproduction. L'exposition au DINCH ne s'est pas révélée mutagène ou génotoxique.

À ce jour et selon le SCENHIR, le DINCH peut être considéré comme le candidat le plus prometteur pour remplacer le DEHP dans le PVC.

Il a également été démontré qu'il présentait une faible persistance dans l'environnement et une biodégradabilité élevée par rapport au DEHP, et les tests de toxicité préliminaires sont prometteurs.

g. Le trimellitate de tris(2-éthylhexyle) TOTM

Nom	Formule	Formule chimique	Synonymes
Trioctyl trimellitate	$C_{33}H_{54}O_6$		Tris (2-ethylhexyl)benzene-1,2,4-tricarboxylate TOTM

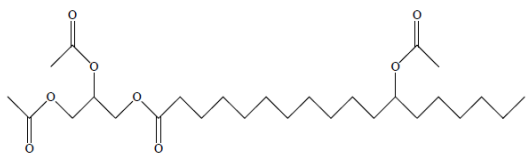
Inscrit à la Pharmacopée Européenne en tant que plastifiant (35) et enregistré dans le cadre du règlement REACH, le TOTM est principalement utilisé comme plastifiant pour les câbles et fils électriques en PVC. Les plastifiants à base de trimellitate sont une alternative aux plastifiants à base de phtalate dans les applications à haute température. Les produits finis comprennent des produits résistants à l'huile, des tuyaux d'essence, des tuyaux de pluie, des tuyaux d'arrosage, des tuyaux de chauffage, etc.

Le TOTM a un faible potentiel de toxicité aiguë. D'après les données disponibles, le TOTM semble être faiblement absorbé et métabolisé. Cela peut expliquer en partie la faible toxicité hépatique du composé.

Aucun mode d'action toxicologique clair ne peut être identifié. Le TOTM n'est pas génotoxique. Le spectre de certains changements morphologiques et biochimiques dans le foie des rats est le même pour le TOTM et le DEHP, mais son degré de dommage est de loin plus faible que chez ceux exposés au DEHP.

De plus le TOTM présente un taux de migration très largement inférieure au DEHP indépendamment du temps de contact (38).

h. Le COMGHA

Nom	Formule	Formule chimique	Synonymes
Glycerides, Castor-oil- mono-, hydrogenated, acetates	C ₂₇ H ₄₈ O ₈ (A) C ₂₅ H ₄₆ O ₆ (B)		COMGHA

Le COMGHA est un mélange de 2 composants majeurs : acide 12-(Acétoxy)-stéarique, ester de 2,3(bis(acétoxy)propyle) (composant A) et acide octadécanoïque, 2,3(bis(acétoxy)propyl ester) (composant B). Il présente une performance en tant que plastifiant similaire à celle du DEHP. Il est approuvé dans l'UE pour une utilisation dans les matériaux d'emballage alimentaire par l'avis de l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA 2004).

Sur la base des données sommaires soumises par l'industrie à l'ECHA, il semble que ce produit soit plutôt non toxique par voie orale, très probablement en raison d'une faible absorption par la muqueuse gastro-intestinale. Par conséquent, les informations ne sont pas pertinentes pour l'exposition liée à l'utilisation de nombreux dispositifs médicaux, pour lesquels la principale voie d'exposition est parentérale, ce qui signifie une biodisponibilité de 100 %. Le taux de lixiviation est légèrement inférieur à celui du DEHP.

En 2013, le projet ARMED pour « *Assessment and Risk Management of MEDical Devices in plastified PVC* », soutenu financièrement par l'ANSM, porté par le CHU de Clermont-Ferrand

et notamment soutenu par le CHU de Lille, est monté afin d'évaluer les solutions alternatives à adopter pour ces DM. Il a pour principaux objectifs l'évaluation des risques liés au relargage des plastifiants à partir des DM en PVC, ainsi que la hiérarchisation des migrations selon le plastifiant (39).

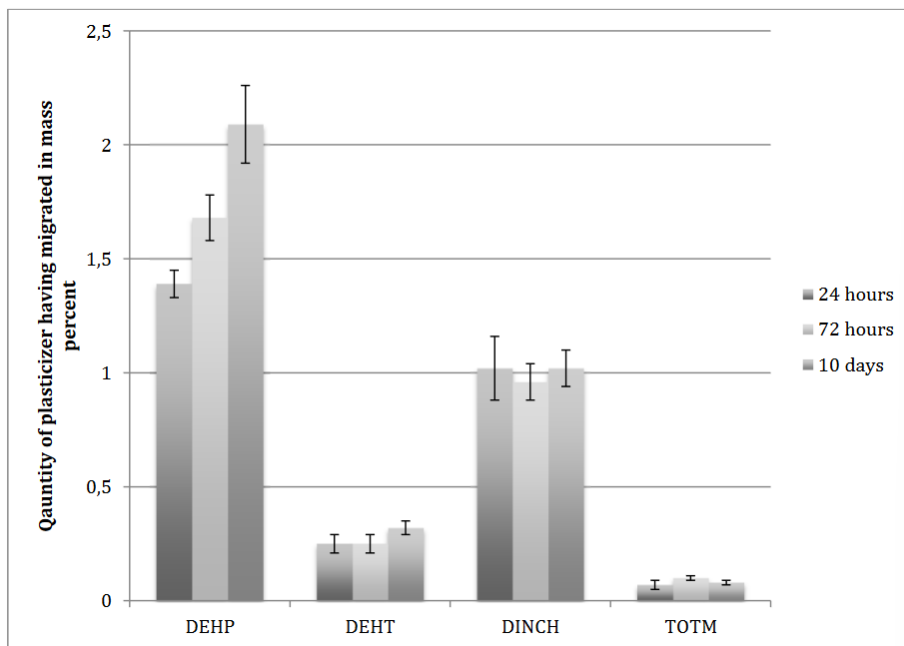


Figure 6 : migration spécifique des plastifiants dans un simulant éthanolique après différents temps de contact (38)

Ainsi on observe dans le graphique ci-dessus (figure 6) que le DEHP montre une capacité de migration supérieure à 3 plastifiants potentiellement alternatifs qui sont le DINCH, le DEHT et le TOTM dont la capacité de migration est très faible quel que soit le temps de contact.

III. ETAT DES LIEUX AU CENTRE HOSPITALIER DE DUNKERQUE

La maternité du Centre Hospitalier de Dunkerque comptabilise plus de 1500 naissances sur l'année 2022. Elle est classée de niveau 2 et dispose d'un service de néonatalogie qui assure la prise en charge des nouveau-nés à risque et ceux nécessitant une hospitalisation à la suite de la naissance.

Fortement impliquée dans les « 1000 premiers jours », elle propose de nombreux ateliers (exemples : « l'activité physique pendant la grossesse », « les 1^{ers} soins du nouveau-né ») afin d'accompagner les parents. De plus, plusieurs sages-femmes suivent actuellement des formations sur les perturbateurs endocriniens afin de proposer de nouveaux ateliers sur cette thématique.

Enfin elle dispose depuis 2021 du label « Initiative Hôpital Ami des Bébé ». Créé à l'initiative de l'OMS et de l'UNICEF, ce label attribué pour une durée de 4 ans promeut et certifie chez les établissements un accompagnement de qualité aux parents ainsi qu'une protection du lien mère-enfant en encourageant notamment l'allaitement maternel.

Afin d'évaluer au mieux nos pratiques concernant l'exposition de nos patients à des substances dangereuses, nous avons mené une étude sur le livret des DM du Centre Hospitalier de Dunkerque.

Les objectifs de cette étude sont :

- La réalisation d'un état des lieux de nos DM stériles dans les services concernés par l'arrêté du 13 avril 2017 et l'évaluation de la conformité à cet arrêté,
- L'évaluation du degré de criticité et d'urgence de substitution évalué par un algorithme de décision sous forme d'une « cartographie des risques ».
- La mise en place d'un plan d'action médico-économique de substitution des dispositifs non-conformes par l'étude du marché français actuel, la demande d'offre de prix et l'essai d'échantillons si nécessaire puis enfin par le calcul de la différence de coût en regard de nos consommations sur l'année 2022.

1. Matériel et méthodes

Nous avons sélectionné notre population cible en regard de l'arrêté du 13 avril 2017 qui concerne les « services de pédiatrie, de néonatalogie et de maternité » : ces services correspondent à ceux accueillant les patients dans la période où ils sont les plus vulnérables aux PE.

Nous avons donc étudié les dispositifs médicaux dispensés au cours de l'année 2022 au Centre Hospitalier de Dunkerque dans les services d'anesthésiologie maternité, biberonnerie, néonatalogie, bloc obstétrique et service d'hospitalisation obstétrique, les services de pédiatrie, consultations gynécologiques et la salle de césarienne.

Outre les DM présentant une « tubulure » comme indiqué dans l'arrêté, nous avons décidé d'élargir notre étude et d'étudier l'intégralité de la gamme des DM en PVC afin de limiter encore davantage l'exposition des patients. En effet si le relargage des phtalates se fait principalement par voie orale et pulmonaire, il existe d'autres voies de relargage non-concernées par les « tubulures » qu'il ne faut pas négliger comme le relargage cutané ou via les muqueuses.

Ainsi pour chaque DM comportant du PVC, nous avons recherché le plastifiant utilisé ainsi que sa teneur en consultant les fiches techniques ainsi qu'en contactant les fournisseurs si l'information n'est pas disponible. Les résultats de ce travail sont présentés de manière synthétique dans l'annexe 2.

Pour tous les DM comportant du DEHP ou l'un des autres phtalates inscrits à l'annexe XIV du règlement REACH à concentration supérieure à 0,1%, nous avons analysé et coté le risque que sa conservation au livret représentait. De plus nous avons recherché des alternatives conformes commercialisées en France.

Afin d'établir une « cartographie des risques », nous avons identifié et coté les facteurs selon la littérature les plus importants dans le risque de relargage du DEHP :

- **Le temps de contact T** : selon le règlement 2018/2005 de la Commission Européenne (40), le temps de contact est dit prolongé si le contact avec la peau est continu pendant plus de 10 minutes par jour. Il est défini comme intermittent s'il dépasse 30 minutes par jour. En nous basant sur ces durées et considérant le temps comme un facteur favorisant le relargage du DEHP (10), nous avons choisi d'appliquer également ces définitions de temps de contact au contact phtalate/substance administrée. Il est noté de 1 à 3 selon la durée d'utilisation du DM : 1 correspond à un temps de contact phtalate/peau ou phtalate/substance administrée nul, 2 à un temps inférieur à 10 minutes en continu ou 30 minutes par intermittence et 3 à un temps supérieur à 10 minutes en continu ou 30 minutes par intermittence.
- **L'indication de perfusion ou de recueil I**. La cotation est de 1 si le DM est indiqué dans le recueil (limitant le risque d'administration du phtalate ayant potentiellement migré), de 2 si c'est un dispositif d'administration ne servant pas à l'administration de substances

lipophiles (facteur reconnu comme favorisant le relargage du phtalate) auquel cas sa cotation sera de 3.

- La voie d'abord (cutanée, respiratoire...) que nous avons traduit par le **degré de relargage R** évalué à 1 si le DM ne rentre pas en contact avec le patient dans le cadre de son indication, à 2 pour la voie cutanée et 3 pour les voies digestives et pulmonaires selon les différents taux d'absorption évalués par le Comité d'Evaluation des Risques de l'Agence Européenne des produits chimiques dans son rapport de 2017 (30) exposés ci-dessous.

Phtalate	Voie orale	Voie cutanée	Inhalation
DEHP	50% chez l'adulte, 100% chez l'enfant	5%	75% chez l'adulte 100% chez l'enfant
DBP	100%	10%	100%
DiBP	100%	10%	100%
BBP	100%	5%	100%

Le tableau ci-dessous résume la méthode de cotation du risque représenté :

Temps de contact T		Indication : perfusion / recueil I	Degré de relargage D	Cotation du risque
phtalate/peau phtalate/substance administrée	0 minutes	Recueil	0 contact	1
phtalate/peau phtalate/substance administrée	< 10 min en continu OU < 30 min en intermittent	Administration de substances non- lipophiles	Voie cutanée	2
phtalate/peau phtalate substance administrée	> 10 min en continu OU > 30 min en intermittent	Administration de substances lipophiles	Voie digestive/pulmonaire	3

Tableau 2: méthode de cotation du risque en fonction du temps de contact, de l'indication et du degré de relargage

Afin de catégoriser les DM dans 3 catégories de risques, nous les évaluons en nous inspirant de la méthode de cartographie des risques où d'ordinaire ce sont la fréquence et la gravité de chaque risque qui sont identifiées, évaluées puis multipliées entre elles pour classer le risque. Ici nous multiplions les valeurs de T, I et D entre elles pour obtenir une valeur du risque allant de 1 pour le score de risque le plus faible jusqu'à 27 pour le risque le plus important. Ils seront classés en 3 catégories selon la valeur calculée :

- Un score inférieur à 4 correspond à un risque faible, c'est-à-dire aucun facteur de risque (score de 1 pour chaque critère) ou un seul critère à 2 ou 3 points : les dispositifs appartenant à cette catégorie de risque ne doivent pas faire l'objet de recherche de solution alternative.
- Un score compris entre 4 et 12 classe le risque comme intermédiaire, c'est-à-dire que l'un des critères est encore coté à 1 et limite donc la potentielle migration de phtalates. Il doit faire l'objet d'une substitution sans notion d'urgence.
- Avec un score supérieur à 12, plusieurs facteurs de risque sont au niveau maximal. Le risque est considéré comme important et le dispositif doit faire l'objet d'une veille et de recherches approfondies afin de le substituer dans les meilleurs délais.

2. Résultats

a. Etats des lieux

Sur les 313 références de dispositifs médicaux dispensés dans les 11 services identifiés, 67 répondent au critère d'inclusion de notre étude (21,4%).

Parmi ces 67 DM, 13 dépassent le taux de 0,1% de DEHP. Treize autres DM contenant le DEHP sont présents à une teneur de moins de 0,1%. Parmi les 41 autres dispositifs, les plastifiants utilisés sont le TOTM pour 31 d'entre eux (75,6%), le DINCH dans 5 dispositifs (12,2%), le citrate d'éthyle dans 3 cas (7,3%) et le DEHT pour les 2 derniers dispositifs (4,9%).

Le citrate d'éthyle ou citrate de triéthyle est un ester de l'acide citrique utilisé notamment comme plastifiant. Il ne présente à priori pas de risque selon l'ECHA et n'est pas identifié par le règlement CLP (41).

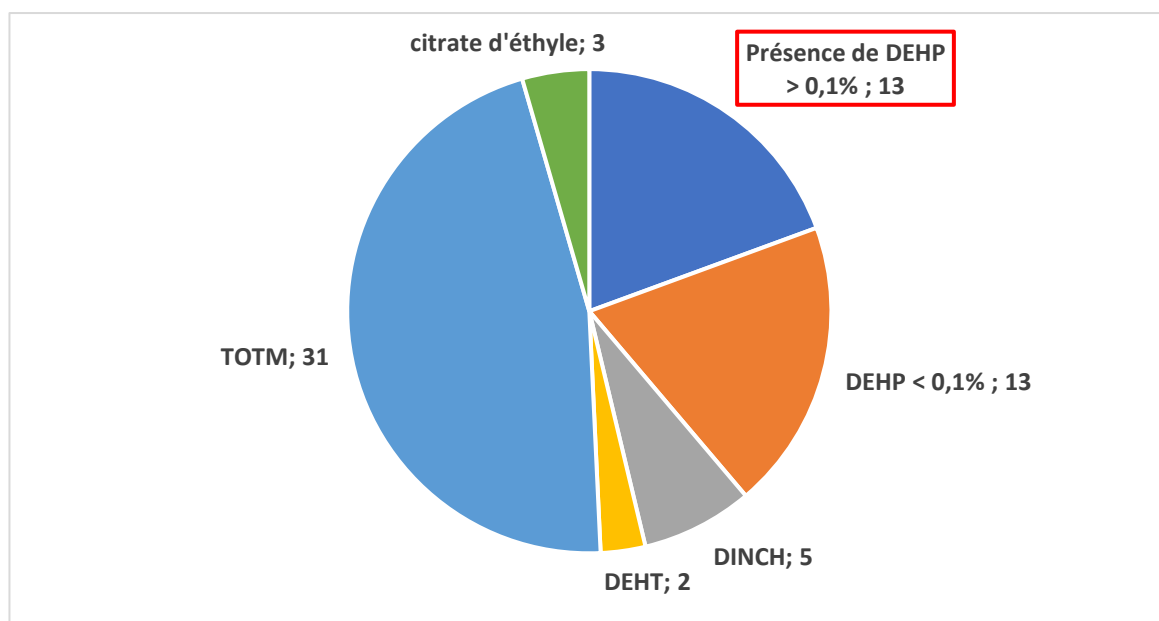


Figure 7 : répartition des plastifiants utilisés dans les DM en PVC

Nous avons donc identifié 13 dispositifs dont la teneur en DEHP dépasse le taux de 0,1% de la masse plastifiée :

- Une poche à urine 2L stérile dont la fiche technique mentionne « présence de phtalates (DEHP) ».
- Une tubulure à oxygène de 2m dont l'emballage présente le logo signalant la présence de DEHP > 0,1%.
- Un masque laryngé contenant du DEHP à teneur inconnue selon la fiche technique du fournisseur : nous avons demandé la teneur mais sommes sans réponse pour le moment.
- Un masque à oxygène avec tubulure dont la fiche technique atteste de la teneur en DEHP > 0,1% et de la présence de DBP également :

Phthalate	Min (%)	Max (%)	Min weight (q)	Max weight (q)
DEHP	20.00000000	20.00000000	17.19688600	17.19688600
DBP	0.01000000	0.01000000	0.00859844	0.00859844

Figure 8 : extrait de la fiche technique du masque à oxygène référencé au CHD

- 2 sondes d'intubation endotrachéales avec ballonnet contenant du DEHP à teneur inférieure à 30% selon la fiche technique.

Ballonnet	
Matériaux	PVC
Latex	sans
Phtalates (DEHP)	avec (<30%)

Figure 9 : extrait de la fiche technique des sondes d'intubation endotrachéales à ballonnet référencées au CHD

- Une tubulure d'aspiration dont l'emballage présente le logo signalant la présence de DEHP > 0,1%.
- 5 sondes d'intubation sans ballonnet présentant également une teneur en DEHP de 30% après réponse du laboratoire.
- Une poche d'aspiration 1,5L dont le conditionnement est doté du logo de présence de DEHP.

b. Cartographie des risques

Le risque a été évalué pour chacun des dispositifs afin de prioriser la recherche d'alternatives. Le tableau ci-dessous expose les résultats de la cotation des risques pour les 13 DM comportant le DEHP à plus de 0,1%.

	Temps de contact T	Indication : perfusion / recueil I	Degré de relargage R	Cotation du risque
MASQUE HTE CONCENT ADULTE	3	2	3	18
SDE INTUB PED A BALL x 2	3	2	3	18
SDE INTUB PED SS BALL x 5	3	2	3	18
POCHE URINE 2LT ORDINAIRE §	1	1	1	1
TUB CONNECT O2 2MT	3	2	3	18
POCHE ASPIRATION 1,5 LT AV TUB @	1	1	1	1
TUB ASPI POUR POCHE ASPI 1,8M	1	1	1	1
MASQUE LARYNGE	3	2	3	18

Tableau 3 : évaluation du risque représenté par les DM présentant le DEHP > 0,1%

On observe 3 dispositifs dont le score de risque est inférieur à 4 : ces dispositifs servent au recueil de liquides biologiques et ne sont pas en contact avec le patient, ils ne peuvent donc pas présenter de relargage de DEHP vers le patient dans le cadre de leur indication.

Les 10 autres dispositifs sont jugés comme à haut risque par le temps de contact qui peut être évalué comme prolongé car mis en place durant plus de 10 minutes et indiqués dans l'administration de mélanges gazeux. Enfin leur voie d'abord pulmonaire implique un risque de relargage très élevé.

c. Recherche d'alternatives

Il n'existe à priori pas de référence de masque haute concentration dont la tubulure est conçue sans DEHP sur le marché actuel.

Une solution alternative aux sondes d'intubation avec ballonnet avait été trouvée mais n'est plus commercialisée depuis le début de l'année 2023, aucune n'alternative n'a été trouvée à ce jour.

Une référence alternative aux sondes sans ballonnet existe et a déjà été utilisée lors d'un marché précédent : celle-ci présente une teneur en DEHP inférieure à 0,1% et va être réintroduite si les modalités d'approvisionnement le permettent.

Aucune alternative répondant à nos critères n'a été trouvée non plus pour la tubulure à oxygène.

Après évaluation du besoin avec les services, il s'avère que le masque laryngé va être supprimé du livret, la recherche d'alternatives n'est donc plus nécessaire.

Ces résultats ont fait l'objet d'une communication sous formes d'affiche (Annexe 1) aux services concernés via un envoi aux cadres de santé ainsi qu'au sein de la pharmacie lors d'une réunion de service. Il existe également un projet de communication au public avec l'aide du service de communication de l'hôpital.

d. Etudes des marchés et bilan économique

Dans les services ciblés, 78 dispositifs sont achetés via des marchés locaux : le marché du Groupe Hospitalier Territorial (GHT), les marchés négociés sans concurrence et les marchés en

gré-a-gré contre les 235 autres dispositifs qui sont achetés via un marché régional (75% de nos dispositifs).

Le graphique ci-dessous expose la répartition des plastifiants utilisés dans les DM en PVC selon le marché auxquels ils appartiennent.

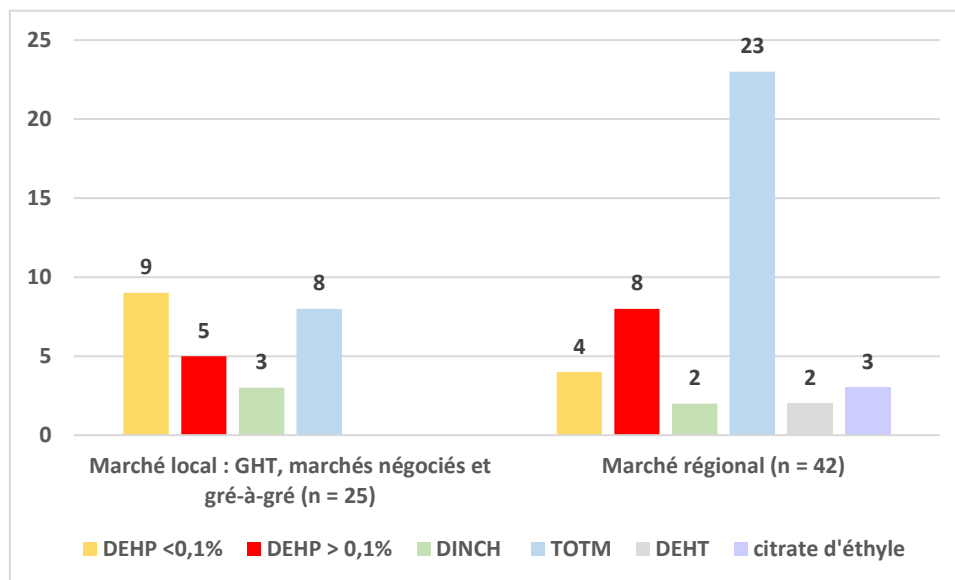


Figure 10 : répartition des plastifiants utilisés dans les DM comprenant du PVC selon le marché

Ainsi nous observons que :

- Parmi les 13 DM plastifiés présentant le DEHP à plus de 0,1%, 38,5% sont achetés via un marché local (5 dispositifs) contre 61,5% via un marché régional (8 dispositifs).
- En marché régional, les DM composés à plus de 0,1% de DEHP représentent 8 dispositifs sur 235. Au niveau local ce sont 5 dispositifs sur 78 qui ont dans leur structure plus de 0,1% de DEHP.

Nous avons également calculé le coût que représenterait la substitution des dispositifs incriminés avec les alternatives trouvées en prenant pour base sur la consommation annuelle de l'année 2022.

Le tableau ci-dessous reprend les données analysées.

Libelle Produit	Prix U HT	Qté annuelle ensemble de l'hopital	Prix annuel HT ensemble de l'hopital	Qté annuelle services concernés	Prix annuel HT services concernés	Dispositif de substitution	Offre de prix HT	(sur)coût annuel au CHD	(sur)coût annuel dans les services
SDE INTUB PED SANS BALL	1,40 €	91	128,80 €	79	110,60 €	SONDE ALTERNATIVE	1,27 €	-7,15 €	-9,51 €

Tableau 4: étude de la différence de coût des DM alternatifs

DISCUSSION

L'analyse de notre livret de DM révèle que le DEHP reste un plastifiant répandu malgré les études portant sur les phtalates et leurs propriétés perturbatrices endocriniennes. Cependant il n'est présent en quantité supérieure à 0,1% que dans 13 dispositifs sur les 313 références dispensées aux services concernés par notre travail : ces résultats ont fait l'objet d'une communication aux services concernés (Annexe 1).

Les 13 DM incriminés comportent tous une « tubulure » comme cité par l'arrêté du 13 avril 2017, ainsi nous pouvons évaluer la conformité de notre livret à cet arrêté en nous intéressant à leur teneur en DEHP. S'il est présent en quantité supérieure à 0,1%, sa teneur est autorisée jusqu'à 40% de la masse plastifiée s'il appartient aux catégories 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 : c'est le cas pour les 2 sondes d'intubation pédiatriques sans ballonnet (DEHP = 20 à 25%), les 5 sondes d'intubation avec ballonnet (DEHP = 30%) et le masque à oxygène à haute concentration qui contient 20% de DEHP. Les teneurs en DEHP du masque laryngé et de la tubulure à oxygène ne sont pas connues.

Les trois dispositifs restants dont la masse en DEHP dépasse 0,1% de la masse plastifiée n'entrent pas dans les catégories susmentionnées : ce sont la poche de recueil d'urine 2L, la poche d'aspiration 1,5L et la tubulure d'aspiration dont les teneurs en DEHP sont également inconnues. Cependant leur indication ne classe ces dispositifs qu'à faible risque selon nos critères d'évaluation.

Ainsi nous obtenons seulement 5 DM qui n'entrent à priori pas en conformité avec l'arrêté du 13 avril 2017 du fait de l'absence de réponses des fournisseurs. Ils nécessiteront donc une attention particulière lors du prochain renouvellement de marché.

Sur les 67 DM en PVC, 31 contiennent du TOTM comme plastifiant. Le TOTM semble être un plastifiant alternatif très intéressant par sa faible toxicité rapportée par le SCENIHR ainsi que son très faible potentiel de migration selon les résultats du groupe de l'étude ARMED (39). Il est également absent de la classification CMR.

Les DM comportant du DEHP en teneur inférieure à 0,1% représentent 13 des dispositifs en PVC. Cette donnée est cependant à prendre avec précaution : dans son rapport de 2015 sur le contrôle du marché des DM en PVC annoncés sans DEHP, l'ANSM a détecté plusieurs dispositifs parmi sa population de DM cibles qui portent l'étiquetage d'« absence de phtalates » mais présentant pourtant un taux de DEHP > 0,1% (42). L'objectif est donc d'éliminer totalement la présence de DEHP dans notre livret.

Les autres plastifiants utilisés sont le DINCH pour 5 des DM composés de PVC. Le DINCH figure également dans la liste des plastifiants alternatifs proposés par le SCENIHR qui le propose d'ailleurs comme l'un des candidats les plus prometteurs au regard des résultats de test de toxicité. Cependant il possède un taux de migration largement plus élevé que le TOTM selon les résultats de l'étude ARMED (39), et doit donc faire l'objet d'études approfondies.

Le quatrième plastifiant le plus présent est le citrate d'éthyle pour 3 dispositifs. Ce plastifiant ne figure pas sur la liste d'alternatives proposées par le SCENIHR mais les premières données de toxicité sont rassurantes, de plus il n'est pas identifié par le règlement CLP (41).

Ces données sont encourageantes mais doivent cependant faire toujours l'objet d'une veille scientifique pour compléter les données existantes de toxicité humaine manquante pour la plupart des substances alternatives à ce jour.

Enfin le dernier plastifiant identifié est le DEHT dont les premières données de toxicité sont également rassurantes, il présente également un faible potentiel de migration devant le DINCH (39).

Ce faible chiffre de DM comportant du DEHP peut s'expliquer par les différents textes de loi relatifs à l'étiquetage des dispositifs et à la teneur en phtalates qui obligent les laboratoires à se mettre en conformité. On note également un effort des fournisseurs à proposer des dispositifs sans phtalates que leur absence soit demandée au marché ou pas.

Les pharmaciens coordonnateurs de notre marché régional demandent dans le Cahier des Clauses Techniques Particulières (CCTP) à ce que les fournisseurs signalent la présence de DEHP dans leurs intitulés mais ce point n'est pas forcément vérifié pour chaque lot : ceci représente une première piste d'amélioration pour limiter le risque patient.

De plus certains lots appelés au marché contiennent dans leurs intitulés une demande explicite d'absence de DEHP comme indiqué dans la figure ci-jointe.

**Perfuseur de sécurité, sans desamorçage
Avec perforateur prise d'air incorporée obturable stérile, avec purge
automatique, chambre compte goutte calibré 20gouttes/mn filtre
15µ, roulette pour réglage de débit, sans latex, sans DEHP**

Figure 11: exemple d'intitulé de lot présentant la notion d'absence de DEHP

Si seulement 4,2% du livret des DM des services que nous avons ciblés contient du DEHP à une teneur supérieure à 0,1%, ce travail doit nous inciter à continuer la démarche de sécurisation de notre livret de DM. En nous basant sur la liste de procédures médicales à haut potentiel d'exposition au DEHP proposée par le SCENIHR dans son rapport de 2008, nous pouvons cibler les prochains services sur lesquels travailler en priorité. Ainsi nous pouvons par exemple effectuer le même travail sur le service d'hémodialyse qui représente un acte à haut potentiel de relargage de DEHP de par sa chronicité (13).

Le SCENIHR cible d'autres populations concernées par les procédures à risque comme l'adulte homme ou femme notamment via les procédures d'ECMO, de transfusion ou de transplantation et greffes.

Il faudrait aboutir à un livret des DM 100% sans DEHP pour l'ensemble de l'établissement afin de palier la complexité du flux des patients, notamment si ceux-ci sont admis aux urgences mais également par principe de précaution en l'absence de données chez les populations adultes.

La substitution des phtalates représente également un enjeu environnemental : certains phtalates (comme le DBP, le DIDP et le BBP) sont classés comme « très toxiques pour les organismes aquatiques » du fait de leur lipophilie pouvant entraîner une bioaccumulation *via* la pollution des océans par les micro plastiques. Ces micro plastiques présents dans l'alimentation font l'objet de recherches pour déterminer leur réel impact sur la santé humaine (43).

A ce titre, le DINCH représente une alternative intéressante d'un point de vue environnemental et est présenté selon le rapport du SCENIHR comme la substance alternative la plus respectueuse de l'environnement par son faible potentiel de bioaccumulation et sa biodégradabilité (44).

Parmi les autres facteurs de risque que peuvent impliquer la conception des DM à visée des patients en bas âge, la stérilisation à l'oxyde d'éthylène (EO) est un facteur à évaluer. L'oxyde d'éthylène est un agent de stérilisation couramment utilisé par les fabricants pour les dispositifs médicaux à usage unique. Cet agent très efficace contre les micro-organismes est cependant classé cancérigène et mutagène de catégorie 1b selon le règlement CLP (11) et son utilisation doit être obligatoirement signalée sur l'emballage d'un DM s'il a été utilisé pour sa stérilisation.



Figure 12: pictogramme signalant l'utilisation d'oxyde d'éthylène dans la stérilisation

De plus, selon l'instruction 2015/311 du 16 octobre 2015 le fabricant doit fournir aux distributeurs et aux établissements de santé la valeur de la quantité résiduelle d'oxyde d'éthylène qu'il a défini comme limite admissible et qu'il garantit au moment de la mise sur le marché de son dispositif si celui-ci est destiné à être utilisé chez les nouveau-nés, les nouveau-nés prématurés et les nourrissons. Le contrôle de ces valeurs et l'utilisation des dispositifs concernés chez ces populations est sous la responsabilité du pharmacien qui se base sur les valeurs limites de résidus d'OE de référence calculée selon la norme NF EN ISO 10993-7. En l'absence de solution thérapeutique satisfaisante, il faut privilégier les DM comportant la quantité d'oxyde d'éthylène résiduelle la plus faible possible (45).

Ce travail fait l'objet de plusieurs limites. Dans un premier lieu, la mise en conformité avec l'arrêté du 13 avril 2017 est conditionnée par la définition que l'évaluateur applique à la notion de « tubulure » qui ne fait l'objet d'aucune définition et peut donc prêter à interprétation. Aucune méthodologie n'est proposée par les autorités pour se mettre en conformité avec cet arrêté.

D'autre part la pauvreté des informations données par les fournisseurs sur certains DM implique un travail de recherche et de communication avec le laboratoire provoquant lui-même des délais de réponse plus ou moins long. Cependant dans son titre IV, article 33, le règlement REACH, stipule que « Sur demande d'un consommateur, tout fournisseur d'un article contenant une substance répondant aux critères énoncés à l'article 57 et identifiée conformément à l'article 59, paragraphe 1, avec une concentration supérieure à 0,1 % masse/masse (w/w), fournit au consommateur des informations suffisantes dont il dispose pour permettre l'utilisation dudit article en toute sécurité et comprenant, au moins, le nom de la substance. Les informations pertinentes sont fournies, gratuitement, dans les 45 jours qui suivent la réception de la demande. », ainsi les laboratoires ne nous ayant pas répondu quant à la teneur en DEHP de leur dispositif n'entrent pas en règle avec cet article si l'on considère que cette information permet son utilisation en toute sécurité.

Le contexte actuel du marché, où les ruptures et les retards de livraison sont de plus en plus importants, nous oblige à acheter des solutions de substitution hors-marché. Cependant pour répondre aux besoins des professionnels et des patients, nous ne pouvons pas forcément être vigilants sur la présence ou non de phtalates. Ainsi les dispositifs étudiés ne comprennent pas les dispositifs hors-livret commandés ponctuellement dans ce contexte de rupture.

De même afin d'être véritablement exhaustif sur l'exposition de nos populations à risques, il semble primordial d'étudier les ordonnances de dispositifs médicaux exécutées en ville en informant les prescripteurs mais également les pharmaciens d'officine sur les dispositifs potentiellement à risque.

Enfin, le calcul de cotation de risque créé dans le cadre de ce travail est uniquement basé sur des données bibliographiques. Il n'a pas fait l'objet d'une validation par un collège d'experts ou d'une validation clinique.

Bien que non consensuel, ce travail permet d'identifier rapidement les DM jugés critiques afin d'orienter l'effort de substitution.

CONCLUSION

Parmi les défis à relever dans le cadre des « 1000 premiers jours », l'exposition des enfants à différentes substances est un enjeu de taille même si le lien de causalité entre l'exposition à une substance et une pathologie est difficile à identifier. Le scandale du bisphénol A dès le début des années 2000 a notamment permis de mettre en lumière la problématique des perturbateurs endocriniens et les effets délétères qu'ils pouvaient avoir sur les enfants en bas âge.

Dans une volonté de réduire au maximum le risque d'exposition des enfants à ces perturbateurs endocriniens dès la conception, il semble primordial de sécuriser nos pratiques à l'hôpital concernant la prise en charge de la femme enceinte et du jeune enfant.

Après avoir identifié les substances présentant des propriétés perturbatrices endocriniennes dans les dispositifs médicaux utilisés chez les femmes enceintes et les nouveau-nés, l'objectif de ce travail était de dresser un état des lieux des dispositifs dispensés à ces patients à risque au Centre Hospitalier de Dunkerque puis de mettre en place un plan d'action afin de substituer les dispositifs mis en cause.

L'identification des phtalates, qui sont les substances à éliminer de notre livret et des substances alternatives à adopter ainsi que notre travail d'identification du risque par une méthode de cotation simple, permettra d'évaluer de futurs dispositifs référencés. Il permettra potentiellement aussi d'étendre ce travail à d'autres services et populations dans l'objectif de sécuriser le livret de dispositifs de l'ensemble du Centre Hospitalier de Dunkerque.

Ces résultats montrent la complexité de la prise en charge des populations à risques. L'enjeu est désormais de trouver la meilleure solution possible à ces substances tout en assurant la meilleure prise en charge possible de nos patients. Cet objectif passe également par des études supplémentaires sur les substances alternatives aux phtalates.

BIBLIOGRAPHIE




1. Ministère des Solidarités et de la Santé. Rapport de la commission des 1000 premiers jours. septembre 2020.
2. 1000premiersjours.fr [Internet]. Disponible sur: <https://www.1000-premiers-jours.fr/fr>
3. LOI n° 2012-1442 du 24 décembre 2012 visant à la suspension de la fabrication, de l'importation, de l'exportation et de la mise sur le marché de tout conditionnement à vocation alimentaire contenant du bisphénol A.
4. Tang ZR, Xu XL, Deng SL, Lian ZX, Yu K. Oestrogenic Endocrine Disruptors in the Placenta and the Fetus. *Int J Mol Sci.* 23 févr 2020;21(4):1519.
5. Stefanidou M, Maravelias C, Spiliopoulou C. Human Exposure to Endocrine Disruptors and Breast Milk. *Endocr Metab Immune Disord - Drug Targets.* 1 sept 2009;9(3):269-76.
6. ANSES. ANSES - Que sont les perturbateurs endocriniens ? [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/travaux-et-implication-de-lanses-sur-les-perturbateurs-endocriniens>
7. PVC vs. other polymers in medical devices [Internet]. Disponible sur: <https://pvcmed.org/healthcare/facts-figures/>
8. Takehisa H, Naoko E, Masahiko S, Katsuhide T, Moriyuki O, Keizoh S, et al. Release behavior of diethylhexyl phthalate from the polyvinyl-chloride tubing used for intravenous administration and the plasticized PVC membrane. *Int J Pharm.* juin 2005;297(1-2):30-7.
9. Bagel-Boithias S, Sautou-Miranda V, Bourdeaux D, Tramier V, Boyer A, Chopineau J. Leaching of diethylhexyl phthalate from multilayer tubing into etoposide infusion solutions. *Am J Health Syst Pharm.* 15 janv 2005;62(2):182-8.
10. Bourdeaux D, Sautou-Miranda V, Bagel-Boithias S, Boyer A, Chopineau J. Analysis by liquid chromatography and infrared spectrometry of di(2-ethylhexyl)phthalate released by multilayer infusion tubing. *J Pharm Biomed Anal.* avr 2004;35(1):57-64.
11. RÈGLEMENT (CE) No 1272/2008 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges.
12. 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 subst.pdf.
13. Testai E, Hartemann P, Rastogi SC, Bernauer U, Piersma A, De Jong W, et al. The safety of medical devices containing DEHP plasticized PVC or other plasticizers on neonates

- and other groups possibly at risk (2015 update). *Regul Toxicol Pharmacol.* avr 2016;76:209-10.
14. Barbier G, France. Rapport sur les perturbateurs endocriniens, le temps des précautions. Assemblée Nationale, 2011.
 15. Kabir ER, Rahman MS, Rahman I. A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. *Environ Toxicol Pharmacol.* juill 2015;40(1):241-58.
 16. INRS. Perturbateurs endocriniens [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/risques/perturbateurs-endocriniens/definition-mecanismes-action.html>
 17. Bloom MS, Whitcomb BW, Chen Z, Ye A, Kannan K, Buck Louis GM. Associations between urinary phthalate concentrations and semen quality parameters in a general population. *Hum Reprod.* nov 2015;30(11):2645-57.
 18. Swan SH, Sathyanarayana S, Barrett ES, Janssen S, Liu F, Nguyen RHN, et al. First trimester phthalate exposure and anogenital distance in newborns. *Hum Reprod.* 1 avr 2015;30(4):963-72.
 19. Schwartz CL, Christiansen S, Vinggaard AM, Axelstad M, Hass U, Svingen T. Anogenital distance as a toxicological or clinical marker for fetal androgen action and risk for reproductive disorders. *Arch Toxicol.* févr 2019;93(2):253-72.
 20. Werner EF, Braun JM, Yolton K, Khoury JC, Lanphear BP. The association between maternal urinary phthalate concentrations and blood pressure in pregnancy: The HOME Study. *Environ Health.* déc 2015;14(1):75.
 21. Morgenstern R, Whyatt RM, Insel BJ, Calafat AM, Liu X, Rauh VA, et al. Phthalates and thyroid function in preschool age children: Sex specific associations. *Environ Int.* sept 2017;106:11-8.
 22. Huang HB, Pan WH, Chang JW, Chiang HC, Guo YL, Jaakkola JJK, et al. Does exposure to phthalates influence thyroid function and growth hormone homeostasis? The Taiwan Environmental Survey for Toxicants (TEST) 2013. *Environ Res.* févr 2017;153:63-72.
 23. Ku HY, Su PH, Wen HJ, Sun HL, Wang CJ, Chen HY, et al. Prenatal and Postnatal Exposure to Phthalate Esters and Asthma: A 9-Year Follow-Up Study of a Taiwanese Birth Cohort. Chen YC, éditeur. *PLOS ONE.* 13 avr 2015;10(4):e0123309.
 24. Amin MM, Ebrahimpour K, Parastar S, Shoshtari-Yeganeh B, Hashemi M, Mansourian M, et al. Association of urinary concentrations of phthalate metabolites with cardiometabolic risk factors and obesity in children and adolescents. *Chemosphere.* nov 2018;211:547-56.

25. Harley KG, Berger K, Rauch S, Kogut K, Claus Henn B, Calafat AM, et al. Association of prenatal urinary phthalate metabolite concentrations and childhood BMI and obesity. *Pediatr Res.* sept 2017;82(3):405-15.
26. Kim BN, Cho SC, Kim Y, Shin MS, Yoo HJ, Kim JW, et al. Phthalates Exposure and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in School-Age Children. *Biol Psychiatry.* nov 2009;66(10):958-63.
27. Engel SM, Villanger GD, Nethery RC, Thomsen C, Sakhi AK, Drover SSM, et al. Prenatal Phthalates, Maternal Thyroid Function, and Risk of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in the Norwegian Mother and Child Cohort. *Environ Health Perspect.* 21 mai 2018;126(5):057004.
28. Factor-Litvak P, Insel B, Calafat AM, Liu X, Perera F, Rauh VA, et al. Persistent Associations between Maternal Prenatal Exposure to Phthalates on Child IQ at Age 7 Years. Carpenter DO, éditeur. *PLoS ONE.* 10 déc 2014;9(12):e114003.
29. Kim JI, Hong YC, Shin CH, Lee YA, Lim YH, Kim BN. The effects of maternal and children phthalate exposure on the neurocognitive function of 6-year-old children. *Environ Res.* juill 2017;156:519-25.
30. ECHA Committee for Risk Assessment (RAC) and Committee for Socioeconomic Analysis (SEAC) Opinion on an Annex XV dossier proposing restrictions on four phthalates (DEHP, BBP, DBP, DIBP); ECHA/RAC/RES-O-0000001412-86-140/F and ECHA/SEAC/RES- O-0000001412-86-154/F respectively [Internet]. Disponible sur: <https://echa.europa.eu/documents/10162/a265bf86-5fbd-496b-87b4-63ff238de2f7>
31. RÈGLEMENT (CE) No 1907/2006 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 18 décembre 2006.
32. DIRECTIVE 2007/47/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 5 septembre 2007.
33. 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 code de la santé publique.
34. RÈGLEMENT (UE) 2021/2045 DE LA COMMISSION du 23 novembre 2021.
35. Communiqué de presse - Révision des chapitres généraux de la Ph. Eur. sur les matériaux à base de PVC plastifié - janvier 2018 (1).pdf.
36. Bagel S, Décaudin B, Neuville S, Chopineau J, Odou P, Sautou V. Les phtalates dans les dispositifs médicaux destinés à la nutrition artificielle. *Nutr Clin Métabolisme.* févr 2011;25(1):15-23.

37. Chiellini F, Ferri M, Morelli A, Dipaola L, Latini G. Perspectives on alternatives to phthalate plasticized poly(vinyl chloride) in medical devices applications. *Prog Polym Sci.* juill 2013;38(7):1067-88.
38. Bernard LB. Evaluation de la migration des plastifiants à partir des dispositifs médicaux en polychlorure de vinyle et développement d'un moyen de prévention par procédé Sol-Gel.
39. Décaudin B. CHERCHER LES PLASTIFIANTS DANS LES DISPOSITIFS MÉDICAUX : LESQUELS, POURQUOI, COMMENT ?
40. 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).
41. ECHA. Triethyl citrate [Internet]. Disponible sur: <https://echa.europa.eu/fr/registration-dossier/-/registered-dossier/14584/1/1>
42. ANSM. Contrôle du marché des dispositifs médicaux en PVC annoncés sans DEHP [Internet]. 2015. Disponible sur: https://archive.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c1c4d64cce8eaf2c5495f2073ae713c8.pdf
43. ANSES. Un cocktail de microplastiques dans notre alimentation [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/un-cocktail-de-microplastiques-dans-notre-alimentation>
44. ANSES. AVIS de l'Anses relatif à l'analyse de la meilleure option de gestion des risques (RMOA) pour le DINCH® (1,2-cyclohexanedicarboxylic acid, diisononyl ester, n° CAS 166412-78-8) [Internet]. 2015. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/avis-de-1%E2%80%99anses-relatif-%C3%A0-1%E2%80%99analyse-de-la-meilleure-option-de-gestion-des-risques-rmoa-pou-0>
45. INSTRUCTION N° DGS/PP3/DGOS/PF2/2015/311 du 16 octobre 2015 relative aux conditions particulières de mise sur le marché et de distribution des dispositifs médicaux stérilisés à l'oxyde d'éthylène.
46. Institut National du Cancer. Les perturbateurs endocriniens [Internet]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Environnement/Les-perturbateurs-endocriniens>

Annexe 1: affiche de communication des résultats


A. Monniez, Dr L. Fortrie (6338)
Pharmacie à Usage Intérieur

PERTURBATEURS ENDOCRINIENS et DISPOSITIFS MEDICAUX : où en sommes-nous au CHD ?


DEHP : substance utilisée comme plastifiant des DM supposée cancérogène et possédant des propriétés perturbatrices endocriniennes selon l'Agence Européenne des Produits chimiques

Perturbateur endocrinien (OMS) : « substance qui altère les fonctions du système endocrinien et de ce fait induit des effets néfastes »

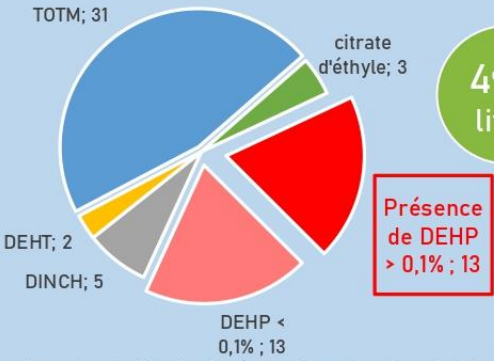
La population pédiatrique, dès le stade fœtal, y est particulièrement sensible



- Etude sur les services prenant en charge des enfants et femmes enceintes
- Evaluation du livret thérapeutique
- Recherche d'alternatives



313 références
→ 67 avec du PVC
→ 13 avec plus de 0,1% de DEHP*



TOTM; 31
citrate d'éthyle; 3
DEHT; 2
DINCH; 5
DEHP < 0,1% ; 13

Présence de DEHP > 0,1% ; 13

4% du livret

Parmi ces 13 dispositifs :

- 10 dispositifs de l'abord respiratoire
- 3 dispositifs sans contact avec le patient = non-critique

6 alternatives sans DEHP trouvées

7 dispositifs sans alternatives trouvées dont les 3 non-critiques

Répartition des plastifiants utilisés dans les DM contenant du PVC

Juillet 2023 *quantité limite tolérée selon l'article L5214-1 de l'arrêté du 13 avril 2017 du CSP

Annexe 2: extrait du tableau d'analyse du livret des dispositifs médicaux dans les services cibles

Marché	Réf. Fournisseur	Libelle Produit	Nom fournisseur	PVC : Oui/Non	Plastifiant utilisé
HDF GDM 21	266130	SDE DE SALEM CH 16	CARDINAL HEALTH	Oui	citrate d'éthyle
HDF GDM 21	266148	SDE DE SALEM CH 18	CARDINAL HEALTH	Oui	citrate d'éthyle
HDF GDM 21	1180264895	SDE DE SALEM CH 20	CARDINAL HEALTH	Oui	citrate d'éthyle
GAG	385151	VALVE BIDIREC IV AVEC TUBULURE PED	BECTON DICKINSON	Oui	DEHP <0,1%
GHT AOG 21	273-043V	PERF OPAQUE POMPE ASENA GW	BECTON DICKINSON	Oui	DEHP <0,1%
HDF GDM 21	VH-22-EGA	TRANSFUSEUR ADULTE	BECTON DICKINSON	Oui	DEHP <0,1%
HDF GDM 21	MZ5303	VALVE BIDIREC IV AVEC TUBULURE (HP) §	BECTON DICKINSON	Oui	DEHP <0,1%
HDF GDM 21	LOC28MN	LUNETTE O2 NOURISSON	TELEFLEX MEDICA	Oui	DEHP <0,1%
GHT AOG 21	RT265	CIRCUIT HUMID VENTIL NEO NAT	FISHER PAYKEL	Oui	DEHP <0,1%
GHT AOSPE 22	24710	EPICRANIENNE VENOFLEX 19G	VYGON	Oui	DEHP <0,1%
HDF GDM 21	1192000	MASQUE HTE CONCENT PEDIAT §	INTERSURGICAL	Oui	DEHP <0,1%
GHT AOSPE 22	VPE602007	AIG HUBER/PROL 22G 20MM SECURISEE	VYGON	Oui	DEHP <0,1%
GHT AOSPE 22	VPE603007	AIG HUBER/PROL 22G 30MM SECURISEE £	VYGON	Oui	DEHP <0,1%
GHT AOG 21	367393	SET PRELEV SECUR SANG 21G 8/10 VERT	BECTON DICKINSON	Oui	DEHP <0,1%
GHT AOG 21	367392	SET PRELEV SECUR SANG 23G 6/10 BLEU	BECTON DICKINSON	Oui	DEHP <0,1%
GHT AOG 21	367391	SET PRELEV SECUR SANG 25G 5/10 BLEU M	BECTON DICKINSON	Oui	DEHP <0,1%
HDF GDM 21	1102000	MASQUE HTE CONCENT ADULTE	INTERSURGICAL	Oui	DEHP = 20%
GHT AOG 21	S021110030	SDE INTUB PED A BALL 3,0MM	COMEPA INDUSTRI	Oui	DEHP = 20/25%
GHT AOG 21	S021110035	SDE INTUB PED A BALL 3,5MM	COMEPA INDUSTRI	Oui	DEHP = 20/25%
HDF GDM 21	100/111/020	SDE INTUB PED SANS BALL 2,0MM	SMITHS MEDICAL	Oui	DEHP = 30%
HDF GDM 21	100/111/025	SDE INTUB PED SANS BALL 2,5MM	SMITHS MEDICAL	Oui	DEHP = 30%
HDF GDM 21	100/111/030	SDE INTUB PED SANS BALL 3,0MM	SMITHS MEDICAL	Oui	DEHP = 30%

HDF GDM 21	100/111/035	SDE INTUB PED SANS BALL 3,5MM	SMITHS MEDICAL	Oui	DEHP = 30%
HDF GDM 21	100/111/040	SDE INTUB PED SANS BALL 4,0MM	SMITHS MEDICAL	Oui	DEHP = 30%
GHT AOG 21	508713	POCHE URINE 2LT ORDINAIRE §	CONVATEC LABOR	Oui	DEHP > 0,1%
HDF GDM 21	1174000	TUB CONNECT O2 2MT	INTERSURGICAL	Oui	DEHP > 0,1%
HDF GDM 21	135150	FASTRACH UU MASQUE T5	TELEFLEX MEDICA	Oui	DEHP > 0,1%
GHT AOSPE 22	OR926K	POCHE ASPIRATION 1,5 LT AV TUB @	MEDLINE INTERNA	Oui	DEHP > 0,1%
GHT AOSPE 22	ORNEX56A	TUB ASPI POUR POCHE ASPI 1,8M	MEDLINE INTERNA	Oui	DEHP > 0,1%
HDF GDM 21	563 0801 1	SDE OXYGENE CH 08	CODAN FRANCE SA	Oui	DEHT
HDF GDM 21	199 2201 1	SDE RECTALE CH 22	CODAN FRANCE SA	Oui	DEHT
GHT AOG 21	PS3302M	PROLONG 0,25M ROB 3 VOIES	CAIR LABORATOI	Oui	DINCH
HDF GDM 21	PER3FL25BPAF	PERF GRAVITE ROBINET @	DIDACTIC	Oui	DINCH
HDF GDM 21	PER1FL25	PERF GRAVITE SIMPLE @	DIDACTIC	Oui	DINCH
GHT AOG 21	RP150	PROLONG POUSSE SERINGUE @	KLFMED FRANCE	Oui	DINCH
GHT AOG 21	RP150-OP	PROLONG POUSSE SERINGUE OPAQUE	KLFMED FRANCE	Oui	DINCH
HDF GDM 21	817202	CANULE PRELEVEMENT LAIT 20 CM	VYGON	Oui	TOTM
HDF GDM 21	27004	CATH OMBILICAL 270.04	VYGON	Oui	TOTM
HDF GDM 21	27005	CATH OMBILICAL 270.05	VYGON	Oui	TOTM
HDF GDM 21	27003	CATH OMBILICAL T3	VYGON	Oui	TOTM
HDF GDM 21	39108	SDE DE LEVIN 391.08	VYGON	Oui	TOTM
HDF GDM 21	39110	SDE DE LEVIN 391.10	VYGON	Oui	TOTM
HDF GDM 21	39114	SDE DE LEVIN 391.14	VYGON	Oui	TOTM
HDF GDM 21	310.04	SDE DE NUTRITION BB CH 04 §	VYGON	Oui	TOTM
HDF GDM 21	310.06	SDE DE NUTRITION BB CH 06 §	VYGON	Oui	TOTM
HDF GDM 21	310.08	SDE DE NUTRITION BB CH 08 §	VYGON	Oui	TOTM
HDF GDM 21	310.10	SDE DE NUTRITION BB CH 10 §	VYGON	Oui	TOTM
HDF GDM 21	362062	SDE GAVAGE NUTRISAFE 2 CH06 L125	VYGON	Oui	TOTM
HDF GDM 21	362082	SDE GAVAGE NUTRISAFE 2 CH08 L125	VYGON	Oui	TOTM
HDF GDM 21	76.3628	ARBRE CHIMIOTHERAPIE 1 VOIE	CODAN FRANCE SA	Oui	TOTM

HDF GDM 21	76.3662	ARBRE CHIMIOThERAPIE 2 VOIES @	CODAN FRANCE SA	Oui	TOTM
HDF GDM 21	76.3603	ARBRE CHIMIOThERAPIE 4 VOIES @	CODAN FRANCE SA	Oui	TOTM
HDF GDM 21	7054506	SDE ASPIRATION CH 06	VYGON	Oui	TOTM
HDF GDM 21	7054508	SDE ASPIRATION CH 08	VYGON	Oui	TOTM
HDF GDM 21	7054510	SDE ASPIRATION CH 10	VYGON	Oui	TOTM
HDF GDM 21	7054512	SDE ASPIRATION CH 12	VYGON	Oui	TOTM
HDF GDM 21	7054514	SDE ASPIRATION CH 14 §	VYGON	Oui	TOTM
HDF GDM 21	07054516	SDE ASPIRATION CH 16 §	VYGON	Oui	TOTM
HDF GDM 21	7054518	SDE ASPIRATION CH 18	VYGON	Oui	TOTM
GHT AOG 21	51450	SDE INTUB BP HYPERBALL 5 MM §	VYGON	Oui	TOTM
GHT AOG 21	51460	SDE INTUB BP HYPERBALL 6 MM §	VYGON	Oui	TOTM
GHT AOG 21	51465	SDE INTUB BP HYPERBALL 6,5 MM §	VYGON	Oui	TOTM
GHT AOG 21	51475	SDE INTUB BP HYPERBALL 7,5 MM §	VYGON	Oui	TOTM
GHT AOG 21	51480	SDE INTUB BP HYPERBALL 8 MM §	VYGON	Oui	TOTM
GHT AOSPE 22	21-2770-24	AIG HUBER GRIPPER 22G/16MM	SMITHS MEDICAL	Oui	TOTM
GHT AOSPE 22	21-2766-24	AIG HUBER GRIPPER 22G/19MM	SMITHS MEDICAL	Oui	TOTM
GHT AOSPE 22	21-2760-24	AIG HUBER GRIPPER 22G/25MM	SMITHS MEDICAL	Oui	TOTM
HDF GDM 21	170605-000140	SDE FOLEY SILKOMED CH 14	TELEFLEX MEDICA	Non	
GAG	M95121-30	MASQUE AURICULAIRE PEDIATRIQUE	ALLTEX	Non	
GAG	1504001	RACCORD CONNECT O2	INTERSURGICAL	Non	
GAG	F2001N	MASQUE PROTEC RESPI FFP2 §	NETSUN	Non	
GAG	061502	PANS A DECOUPER AVEC COMP	RAFFIN MEDICAL	Non	
GAG	211S05-50	COMP NON TISS STE 5 X 5 /5 @	SYLAMED LABORA	Non	
GAG	213S05-50	COMP NON TISS STE 7,5X7,5 /5 @	SYLAMED LABORA	Non	
GAG	303	COTON BOULE @	SYLAMED LABORA	Non	
GAG	2901 HUVN	KIT HUMIDIFICATION AIR 2901 HUVN §	TEAMALEX MEDICA	Non	
GAG	B3052	SACS RECUEIL INFILTRAT	THERADIAL	Non	
GAG	2924700	PLATEAU VIDE @	AUBIN SAS	Non	
GAG	EP02/50	DISP FIX CATH PERI 16G	BERNAS MEDICAL	Non	
GAG	009.0005	DAL SYST NUTRITION SUPPLEMENTAIRE	MEDELA FRANCE	Non	
GAG	9581CEA	CASAQUE CHIR RENF XXL-EL @	MEDLINE INTERNA	Non	
GAG	CNS000004/75	ELECTRODE FOETALE SCALP SPL SPIRALE £	NEOVENTA	Non	
GAG	5062-AI	CATH RADIOPAQUE OPTIVA 16G X 50MM £	SMITHS MEDICAL	Non	

GAG	31922-27	AIG WHITACRE 22/27G 140MM+INTRO	TEMENA	Non	
GHT AOG 21	RT330	CIRCUIT HUMID VENTIL OPTIFLOW JUNIOR	FISHER PAYKEL	Non	
GHT AOG 21	OJR414	LUNETTE O2 OPTIFLOW JUNIOR NNE	FISHER PAYKEL	Non	
GHT AOG 21	OJR416	LUNETTE O2 OPTIFLOW JUNIOR NRS	FISHER PAYKEL	Non	
GHT AOG 21	OJR412	LUNETTE O2 OPTIFLOW JUNIOR PREMATURE	FISHER PAYKEL	Non	
GHT AOG 21	CP6313V	MASQUE VENTIL ANEST T3 PETIT §	COMEPA INDUSTRI	Non	
GHT AOG 21	CP6314V	MASQUE VENTIL ANEST T4 MOYEN §	COMEPA INDUSTRI	Non	
GHT AOG 21	CP6315V	MASQUE VENTIL ANEST T5 GD MODELE §	COMEPA INDUSTRI	Non	
GHT AOG 21	STR1541	STERI-STRIP 06 X 75	3M FRANCE	Non	
GHT AOG 21	AT030720	FILTRE A EAU TERMINAL JET DOUCHETTE	AQUA TOOLS	Non	
GHT AOG 21	366594	LANCETTE ENF MICROTAINER 2MM 366594	BECTON DICKINSON	Non	
GHT AOG 21	N30-075	COMP NON TISSE N.STE 7,5 X 7,5 @	LCH MEDICAL PRO	Non	
GHT AOG 21	33040	CHAMP TROUE 45X75CM §	LOHMANN RAUSCH	Non	
GHT AOG 21	4003	CAPTEUR O2 LNOP NEO L	MASIMO	Non	
GHT AOG 21	4047	CAPTEUR O2 RD NEO BDE ADH DE REMPLA	MASIMO	Non	
GHT AOG 21	601C	BDE CREPE 05 CM	SYLAMED LABORA	Non	
GHT AOG 21	SP05	SET DE SOIN STERILE UU @	SYLAMED LABORA	Non	
GHT AOG 21	4887336	BDE COMPRESSION 16+ 4MTX10CM	THUASNE	Non	
GHT AOG 21	285241	SDE VESICALE DTE CH 14	COLOPLAST	Non	
GHT AOG 21	FOA25	SPARAD MOUSSE MICROFOAM 2,5CM	3M FRANCE	Non	
GHT AOG 21	3042735AN	DISQUE THERMO REFLECHISSANT NEONAT	COMEPA INDUSTRI	Non	
GHT AOG 21	OJR414	LUNETTE O2 OPTIFLOW JUNIOR NNE	FISHER PAYKEL	Non	
GHT AOG 21	OJR416	LUNETTE O2 OPTIFLOW JUNIOR NRS	FISHER PAYKEL	Non	
GHT AOG 21	OJR412	LUNETTE O2 OPTIFLOW JUNIOR PREMATURE	FISHER PAYKEL	Non	
GHT AOG 21	MTS-03531	CISEAUX COURBE POINTU METAL	LCH MEDICAL PRO	Non	
GHT AOG 21	258965	TROUSSE CESARIENNE @	LOHMANN RAUSCH	Non	

GHT AOG 21	8484CEA	CHAMP SOUS FESSIER POCHE GRADUEE	MEDLINE INTERNA	Non	
GHT AOG 21	KER70005	CUPULE UU 1000 ML	MEDLINE INTERNA	Non	
GHT AOG 21	KER70557	SET SUTURE EPISIOTOMIE @	MEDLINE INTERNA	Non	
GHT AOG 21	SYLAFIX15	MEFIX 10 MT X 15 CM	SYLAMED LABORA	Non	
GHT AOG 21	347575	CHAMP FENETRE ADHE 75X75CM D 8CM §	VYGON	Non	
GHT AOSPE 22	DYNDSC1500	POCHE ASPIRATION 1,5 LT SS TUB §	MEDLINE INTERNA	Non	
GHT AOSPE 22	DYNDCLO1500	BOCAL RIGIDE 1,5 LT POCHE ASPI £ §	MEDLINE INTERNA	Non	
HDF GDM 21	112120	AIG IM 21G 2 (50 8/10)	DIDACTIC	Non	
HDF GDM 21	111815	AIG TROC 18G 1,5 (40 12/10)	DIDACTIC	Non	
HDF GDM 21	BISD11	BISTOURI B 11	DIDACTIC	Non	
HDF GDM 21	BISD23	BISTOURI B 23	DIDACTIC	Non	
HDF GDM 21	MJD2210/PO	DOIGTIER UU 2 DOIGTS STE PERINAT	DIDACTIC	Non	
HDF GDM 21	MICP5N	EPICRANIENNE MICROFLEX 05 25G	DIDACTIC	Non	
HDF GDM 21	MICP7N	EPICRANIENNE MICROFLEX 07 22G	DIDACTIC	Non	
HDF GDM 21	GN200NP67	GANT EXAM 6/7 NITRILE @	DIDACTIC	Non	
HDF GDM 21	GN200NP78	GANT EXAM 7/8 NITRILE @	DIDACTIC	Non	
HDF GDM 21	GN200NP89	GANT EXAM 8/9 NITRILE @	DIDACTIC	Non	
HDF GDM 21	GN200NP910	GANT EXAM 9/10 NITRILE @	DIDACTIC	Non	
HDF GDM 21	GVA1200PM	GANT EXAM VINYL 6/7 §	DIDACTIC	Non	
HDF GDM 21	GVB1200PM	GANT EXAM VINYL 7/8 @	DIDACTIC	Non	
HDF GDM 21	GVC1200PM	GANT EXAM VINYL 8/9 §	DIDACTIC	Non	
HDF GDM 21	STID	LAME COUPE FILS UU	DIDACTIC	Non	
HDF GDM 21	21112	DRAIN TROCART CH12	DUOMED	Non	
HDF GDM 21	2302.3300	BIOPSY PUNCH 4 MM	EURO DIFFUSION	Non	
HDF GDM 21	599249	PROTECTION SONDE ECHOGRAPHIE LUB	EURO DIFFUSION	Non	
HDF GDM 21	SPI204	SPECULUM UU 15MM VIOLET	EURO DIFFUSION	Non	
HDF GDM 21	SPI205	SPECULUM UU 20MM VIERGE BLANC @	EURO DIFFUSION	Non	
HDF GDM 21	SPI208	SPECULUM UU 24MM PETIT BLEU @	EURO DIFFUSION	Non	
HDF GDM 21	SPI207	SPECULUM UU 30MM GRAND VERT @	EURO DIFFUSION	Non	
HDF GDM 21	103323	SERINGUE TUBERCULINE 1ML NON MONT	EUROMEDIS	Non	
HDF GDM 21	01.159E	CLAMP DE BAHR STERILE	GYNEAS	Non	
HDF GDM 21	12.213H	DOIGTIER UU 2 DOIGTS N/STE £	GYNEAS	Non	
HDF GDM 21	12.091	GANT OBSTETRIQUE 6,5 £	GYNEAS	Non	
HDF GDM 21	12.092	GANT OBSTETRIQUE 7,5 £	GYNEAS	Non	

HDF GDM 21	12.093	GANT OBSTETRIQUE 8,5 £	GYNEAS	Non	
HDF GDM 21	01.510P	HYSTEROMETRE UU CH 10	GYNEAS	Non	
HDF GDM 21	01.512P	HYSTEROMETRE UU CH 12	GYNEAS	Non	
HDF GDM 21	01.514P	HYSTEROMETRE UU CH 14	GYNEAS	Non	
HDF GDM 21	01.400	PERFORATEUR DE MEMBRANE	GYNEAS	Non	
HDF GDM 21	01.150	PINCE CHERON PLASTIQUE COUDEE	GYNEAS	Non	
HDF GDM 21	01.1024	PINCE COUPE CLAMP OMBILICAL	GYNEAS	Non	
HDF GDM 21	02.125P	PIPELLE DE CORNIER	GYNEAS	Non	
HDF GDM 21	01.380	SET RETRAIT IMPLANT CONTRACEPTIF §	GYNEAS	Non	
HDF GDM 21	9324413	BDE COHESIVE 04CM X 4M	HARTMANN	Non	
HDF GDM 21	9324426	BDE COHESIVE 06CM X 4M	HARTMANN	Non	
HDF GDM 21	020201	BDE NYLON 05 CM	RAFFIN MEDICAL	Non	
HDF GDM 21	020202	BDE NYLON 07 CM	RAFFIN MEDICAL	Non	
HDF GDM 21	TE1624W	PANS FILM TRANSPARENT 6 X 7 CM	3M FRANCE	Non	
HDF GDM 21	MI525	SPARAD MICROPORE 2,5 CM X 5 MT	3M FRANCE	Non	
HDF GDM 21	TR925	SPARAD TRANSPORE 2,5 X 9,1	3M FRANCE	Non	
HDF GDM 21	TE1622W	TEGADERM 4,4 X 4,4 NEONAT	3M FRANCE	Non	
HDF GDM 21	TEG1610	TEGADERM 5 X 5,7 NEONAT	3M FRANCE	Non	
HDF GDM 21	330200760	GANT MEDICAL STERILE T 6 §	ANSELL SA	Non	
HDF GDM 21	330200765	GANT MEDICAL STERILE T 6 1/2 §	ANSELL SA	Non	
HDF GDM 21	330200770	GANT MEDICAL STERILE T 7 §	ANSELL SA	Non	
HDF GDM 21	330200775	GANT MEDICAL STERILE T 7 1/2 §	ANSELL SA	Non	
HDF GDM 21	330200780	GANT MEDICAL STERILE T 8 §	ANSELL SA	Non	
HDF GDM 21	330200785	GANT MEDICAL STERILE T 8,5 §	ANSELL SA	Non	
HDF GDM 21	4507401	AIG PL 22G 1 1/2 (40mm)	B BRAUN MEDICAL	Non	
HDF GDM 21	C0762350	SOIE NOIRE 3/0 3/8 75CM	B BRAUN MEDICAL	Non	
HDF GDM 21	227566R	URINOCOL FILLE UU	B BRAUN MEDICAL	Non	

HDF GDM 21	227546R	URINOCOL GARCON UU	B BRAUN MEDICAL	Non	
HDF GDM 21	227573R	URINOCOL PREMATURE UU	B BRAUN MEDICAL	Non	
HDF GDM 21	367300	ADAPTATEUR PREL. SANG	BECTON DICKINSON	Non	
HDF GDM 21	305760	AIG SC 25G 5/8 (16 5/10) SECU	BECTON DICKINSON	Non	
HDF GDM 21	368836	AIG VACU FLASHBACK 25MM 22G +CDPOMPE	BECTON DICKINSON	Non	
HDF GDM 21	364815	CORPS DE POMPE	BECTON DICKINSON	Non	
HDF GDM 21	368103	LANCETTE BB TALON NORMAL 368103	BECTON DICKINSON	Non	
HDF GDM 21	368102	LANCETTE BB TALON PETIT 368102 £	BECTON DICKINSON	Non	
HDF GDM 21	394280	OBTURATEUR CATH 22G 25MM BLEU	BECTON DICKINSON	Non	
HDF GDM 21	394287	OBTURATEUR CATH 24G 19MM JAUNE	BECTON DICKINSON	Non	
HDF GDM 21	5101490	TETERELLE UU 1 PIECE 24MM @	BELDICO FRANCE	Non	
HDF GDM 21	5100743	TETERELLE UU 1 PIECE 27MM @	BELDICO FRANCE	Non	
HDF GDM 21	5100132	TETERELLE UU 1 PIECE 30MM	BELDICO FRANCE	Non	
HDF GDM 21	ORHE HT507	COMP OKCEL HEMOST 5X7,5CM CELLUL	BENEWMEDICAL	Non	
HDF GDM 21	1022	COALGAN	BROTHIER SA	Non	
HDF GDM 21	7146501	OUATE ORTHO 2,7M X 15CM	BSN RADIANTE SA	Non	
HDF GDM 21	7236001	SPARAD TISSE DECOUP 2CM (TYPE LEUKO)	BSN RADIANTE SA	Non	
HDF GDM 21	RO301M	ROBINET 3 VOIES LUER LOCK	CAIR LABORATOI	Non	
HDF GDM 21	NCE50SE	SERINGUE NUT ENTERALE 60 ML ENFIT	CAIR LABORATOI	Non	
HDF GDM 21	335330	PANS HYDROCOLLOIDE TRANSP 10X10 CM	COLOPLAST	Non	
HDF GDM 21	AK3100	RACCORD UNIVERSEL AK3100	COLOPLAST	Non	
HDF GDM 21	LVMAC0	LAME LARYNGO UU MACINTOSH T0	COMEPA INDUSTRI	Non	
HDF GDM 21	LVMAC1	LAME LARYNGO UU MACINTOSH T1	COMEPA INDUSTRI	Non	
HDF GDM 21	LVMILO	LAME LARYNGO UU MILLER T0	COMEPA INDUSTRI	Non	
HDF GDM 21	1100050	CANULE GUEDEL T 00	INTERSURGICAL	Non	
HDF GDM 21	1111065	CANULE GUEDEL T1	INTERSURGICAL	Non	
HDF GDM 21	1135015	MASQUE OXYGENE ADULTE @	INTERSURGICAL	Non	
HDF GDM 21	1454015	NEBULISEUR ENFANT	INTERSURGICAL	Non	
HDF GDM 21	SCI-02	CISEAUX PANS BOUT MOUSSE	LCH MEDICAL PRO	Non	
HDF GDM 21	MTS-08140	PINCE OTE AGRAFE STERILE	LCH MEDICAL PRO	Non	
HDF GDM 21	2221	HUMIDIFICATEUR OXYGENO 325ML @	MEDTRONIC	Non	
HDF GDM 21	361	LANCETTE GLYCEMIE UU 30G 1,5MM	OWEN MUMFORD	Non	

HDF GDM 21	360108	PINCE KOCHER DTE SS GRIFF PLASTIQUE	RAFFIN MEDICAL	Non	
HDF GDM 21	MF-AB2E	CHAMBRE INHAL BABYHALER ENF 1-5 ANS	SANTELEC	Non	
HDF GDM 21	MF-AB2N	CHAMBRE INHALATION NRS 0/18 MOIS	SANTELEC	Non	
HDF GDM 21	V041XXL	CASAQUE DE SOINS XL 140CM @	SEGETEX EIF	Non	
HDF GDM 21	VMS2R-03C40	MASQUE SOINS IIR ELAST AURICULAIRE @	SEGETEX EIF	Non	
HDF GDM 21	4008	PANS FILM TRANSPARENT 10 X 12 CM	SMITH NEPHEW	Non	
HDF GDM 21	706121	SDE CANNELEE METAL	STERIMA	Non	
HDF GDM 21	210	LAME BISTOURI B23	SWANN	Non	
HDF GDM 21	1055	CHAMP NON TROUE STE 50X50	SYLAMED LABORA	Non	
HDF GDM 21	870	PANS ADH AVEC COMP 5X7	SYLAMED LABORA	Non	
HDF GDM 21	871	PANS ADH AVEC COMP 10X8	SYLAMED LABORA	Non	
HDF GDM 21	873	PANS ADH AVEC COMP 20X10	SYLAMED LABORA	Non	
HDF GDM 21	875	PANS ADH AVEC COMP 30X10	SYLAMED LABORA	Non	
HDF GDM 21	2067907	PANS AMERICAIN STE 15X20	SYLAMED LABORA	Non	
HDF GDM 21	754008	BDE ADH ELASTIQUE 20CMX2.5M	URGO	Non	
HDF GDM 21	754021	BDE ADH ELASTIQUE 3CMX2.5M	URGO	Non	
HDF GDM 21	553175	COMP COLLAGENE PANGEN 2,5 X 3,5	URGO	Non	
HDF GDM 21	508538	PANS INTERFACE 10 CM X 10 CM	URGO	Non	
HDF GDM 21	556743	URGOSTRIPS 03 X 75 mm	URGO	Non	
HDF GDM 21	556744	URGOSTRIPS 06 X 75	URGO	Non	
HDF GDM 21	988800	OBTURATEUR UNIVERSEL LUER LOCK	VYGON	Non	
HDF GDM 21	88404	RACCORD Y 884.04/CNY- 01	VYGON	Non	
HDF GDM 21	200467	STOP VIDE	ASEPT INMED STE	Non	
HDF GDM 21	8337481	TETERELLE UU 1 PIECE 22MM	BELDICO FRANCE	Non	
HDF GDM 21	HK-TTQ-A	VENTOUSE OBST KIWI STERILE	NATECH	Non	

HDF GDM 21	305895	AIG IM 21G 1,5 (40 8/10) SECU	BECTON DICKINSON	Non	
HDF GDM 21	300866	SERINGUE 3P 60ML LUER EXCENTRE @	BECTON DICKINSON	Non	
HDF GDM 21	306574	SERINGUE SALINE 5ML (VOIE PERIPH)	BECTON DICKINSON	Non	
HDF GDM 21	300928	SERINGUE 2P 02ML LUER CENTRE @	BECTON DICKINSON	Non	
HDF GDM 21	309050	SERINGUE 2P 05ML LUER EXCENTRE @	BECTON DICKINSON	Non	
HDF GDM 21	309110	SERINGUE 2P 10ML LUER EXCENTRE @	BECTON DICKINSON	Non	
HDF GDM 21	300296	SERINGUE 2P 20ML LUER EXCENTRE @	BECTON DICKINSON	Non	
HDF GDM 21	305959	SERINGUE 3P 10ML LUER LOCK	BECTON DICKINSON	Non	
HDF GDM 21	300865	SERINGUE 3P 50ML LUER LOCK @	BECTON DICKINSON	Non	
HDF GDM 21	5100489	BIBERON BOUCHON UU 130ML @	BELDICO FRANCE	Non	
HDF GDM 21	5100472	BIBERON UU 60ML @	BELDICO FRANCE	Non	
HDF GDM 21	5100482	BIBERON UU 130ML @	BELDICO FRANCE	Non	
HDF GDM 21	5100486	BIBERON UU 240ML @	BELDICO FRANCE	Non	
HDF GDM 21	382954	CATH COURT SECU 16G 30MM GRIS BC	BECTON DICKINSON	Non	
HDF GDM 21	382944	CATH COURT SECU 18G 30MM VERT BC	BECTON DICKINSON	Non	
HDF GDM 21	382934	CATH COURT SECU 20G 30MM ROSE BC	BECTON DICKINSON	Non	
HDF GDM 21	300869	SERINGUE 3P 60ML LUER LOCK OPAQUE	BECTON DICKINSON	Non	
HDF GDM 21	305934	SERINGUE INSUL 0,5 ML 30G 8MM	BECTON DICKINSON	Non	
HDF GDM 21	1015604	SERINGUE NUT ENTER NUTRISAFE 60 ML @	VYGON	Non	
HDF GDM 21	1015014	SERINGUE NUTRITION ENTERALE 1 ML §	VYGON	Non	
HDF GDM 21	1015024	SERINGUE NUTRITION ENTERALE 2,5ML §	VYGON	Non	
HDF GDM 21	1015214	SERINGUE NUTRITION ENTERALE 20 ML	VYGON	Non	
HDF GDM 21	1015054	SERINGUE NUTRITION ENTERALE 5 ML	VYGON	Non	
HDF GDM 21	381911	CATH COURT SECU 24G 14MM JAUNE	BECTON DICKINSON	Non	
HDF GDM 21	381912	CATH COURT SECU 24G 19MM JAUNE	BECTON DICKINSON	Non	
HDF GDM 21	422357	PANS HYDROCEL SILICONE AD 10X10	CONVATEC LABOR	Non	

HDF GDM 21	422358	PANS HYDROCEL SILICONE AD 15X15	CONVATEC LABOR	Non	
HDF GDM 21	422624	PANS HYDROFIBRE MECHE 2,5X40 AQUACEL	CONVATEC LABOR	Non	
HDF GDM 21	350107	CUPULE UU 120 ML	RAFFIN MEDICAL	Non	
HDF GDM 21	600937	BLUE MARKER 10MG/ML 1ML	AGUETTANT LABOR	Non	
HDF GDM 21	C8402	ECARTEUR PAROI ALEXIS MOYEN	APPLIED MEDICAL	Non	
HDF GDM 21	G6313	ECARTEUR PAROI CESAR ALEXIS LARGE	APPLIED MEDICAL	Non	
HDF GDM 21	202119	ASPI MUCOSITES PEDIAT	ASEPT INMED STE	Non	
HDF GDM 21	16052702	MECHE DE GAZE STERILE 02 CM	AUBIN SAS	Non	
HDF GDM 21	4507908	AIG PL 22G 3 1/2 (90mm)	B BRAUN MEDICAL	Non	
HDF GDM 21	4502043	AIG WHITACRE 25G 90MM+INTRO	B BRAUN MEDICAL	Non	
HDF GDM 21	4514017C	KIT PERIDURAL PERIFIX ONE SILICONE	B BRAUN MEDICAL	Non	
HDF GDM 21	C3046596	NOVOSYN QUICK 0 90CM 1/2 HRC37S	B BRAUN MEDICAL	Non	
HDF GDM 21	C3046597	NOVOSYN QUICK 1 90CM 1/2 HRC37S	B BRAUN MEDICAL	Non	
HDF GDM 21	C3046686	NOVOSYN QUICK 3/0 70CM 3/8 DSMP16	B BRAUN MEDICAL	Non	
HDF GDM 21	305892	AIG IM 23G 1 (25 6/10) SECU	BECTON DICKINSON	Non	
HDF GDM 21	368609	AIG VACUTAINER SECU 32MM 8/10 21G VERT	BECTON DICKINSON	Non	
HDF GDM 21	381323	CATH COURT 22G BLEU 25MM (URG PED)	BECTON DICKINSON	Non	
HDF GDM 21	382957	CATH COURT SECU 16G 45MM GRIS BC	BECTON DICKINSON	Non	
HDF GDM 21	121410	PISTOLET MONOPTY 14G 10CM 22MM	BECTON DICKINSON	Non	
HDF GDM 21	ORHE HT535	COMP OKCEL HEMOST 5X35CM CELLUL	BENEWMEDICAL	Non	
HDF GDM 21	7254100	COLLE CUTANEE	BSN RADIANTE SA	Non	
HDF GDM 21	2D73PM65	GANT CHIR SYNTH 6,5 §	CARDINAL HEALTH	Non	
HDF GDM 21	2D73PM75	GANT CHIR SYNTH 7,5 §	CARDINAL HEALTH	Non	
HDF GDM 21	LVMIL00	LAME LARYNGO UU MILLER T00	COMEPA INDUSTRI	Non	
HDF GDM 21	LVMIL1	LAME LARYNGO UU MILLER T1	COMEPA INDUSTRI	Non	
HDF GDM 21	LVMIL3	LAME LARYNGO UU MILLER T3	COMEPA INDUSTRI	Non	
HDF GDM 21	LVMIL4	LAME LARYNGO UU MILLER T4	COMEPA INDUSTRI	Non	
HDF GDM 21	690015707	CRAYON DERMIQUE STERILE	CONTROLE GRAPHI	Non	
HDF GDM 21	1112080	CANULE GUEDEL T2	INTERSURGICAL	Non	
HDF GDM 21	2009000	CIRCUIT RESPI ANES 2 PIEGES EAU §	INTERSURGICAL	Non	
HDF GDM 21	1196015	MASQUE OXYGENE ENFANT §	INTERSURGICAL	Non	
HDF GDM 21	PDP1923T	PDS PLUS BOUCLE 1/2C 40MM RDE USPO	JOHNSON JOHNS	Non	

HDF GDM 21	8752.10	AIG BLOC PARACERVICAL	LABO C C D	Non	
HDF GDM 21	1119615	AIG ECHOGENE CORDO/AMNIO 150MM 20G £	LABO C C D	Non	
HDF GDM 21	MTS-05021	PINCE DISSEQ A GRIF (ADSON) METAL	LCH MEDICAL PRO	Non	
HDF GDM 21	MTS-08040	PINCE MAGILL 170 MM U.U	LCH MEDICAL PRO	Non	
HDF GDM 21	190246	FILET TUBULAIRE T3	MEDISPORT	Non	
HDF GDM 21	DYJPEFP020	POCHE RECUEIL GYNECO	MEDLINE INTERNA	Non	
HDF GDM 21	8886803712	AGRAFE A PEAU	MEDTRONIC	Non	
HDF GDM 21	581820	PANS HYDROCEL SILICONE AD 10X20	MOLNLYCKE HEALT	Non	
HDF GDM 21	43.01.20004	BALLON HEMOSTASE GYNECO BAKRI § (URG)	NATECH	Non	
HDF GDM 21	43.03.10001	BALLON MATURATION CERVICALE	NATECH	Non	
HDF GDM 21	IUP	CAPTEUR PRESSION INTRA-UTERINE	PROTHIA	Non	
HDF GDM 21	350105	PORTE AIGUILLE UU	RAFFIN MEDICAL	Non	
HDF GDM 21	380104-1	STYLET METALLIQUE U.U 706171	RAFFIN MEDICAL	Non	
HDF GDM 21	CE1026	AIG ACUPUNCTURE 0,26X13MM CUIVRE £	SEDIMA FRANCE	Non	
HDF GDM 21	CE1028	AIG ACUPUNCTURE 0,26X25MM CUIVRE £	SEDIMA FRANCE	Non	
HDF GDM 21	100/496/126	AIG RACHI 26G 90MM £	SMITHS MEDICAL	Non	
HDF GDM 21	JC-05400-E	KIT PERIDURAL ARROW JC-05400-E §	TELEFLEX MEDICA	Non	
HDF GDM 21	754007	BDE ADH ELASTIQUE 15CMX2.5M	URGO	Non	
HDF GDM 21	82801	BOUCHON/ SERINGUE NUTRISAFE	VYGON	Non	
HDF GDM 21	721016	CISEAUX METZENBAUM COURBE 25CM	VYGON	Non	
HDF GDM 21	721021	PINCE HALSTEAD COURBE SS GRIF	VYGON	Non	
HDF GDM 21	OTF-025-005	COMP HEMOSTAT FIBRILLAIRE 2,5X5CM	ASSUT EUROPE FR	Non	
HDF GDM 21	G29432	KIT CRICOTHYROTOMIE § (URG)	COOK FRANCE	Non	
Marchés négociés (DM captifs)	305207	SERINGUE VOIE ORALE 1ML	BECTON DICKINSON	Non	
Marchés négociés (DM captifs)	305208	SERINGUE VOIE ORALE 5ML	BECTON DICKINSON	Non	
Marchés négociés (DM captifs)	M46441300S	TUB PERF POMPE FRESENIUS AGILIA @	FRESENIUS VIAL	Non	
Marchés négociés (DM captifs)	CAT880/TDOC-7FD	SDE 3 V A BALLONNET LABORIE CAT880 §	MEDICAL MEASURE	Non	
Marchés négociés (DM captifs)	TUB500	TUBULURE POMPE LABORIE TUB500	MEDICAL MEASURE	Non	

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2022/2023

Nom : Monniez

Prénom : Aymeric

Titre de la thèse : « Perturbateurs endocriniens dans les Dispositifs Médicaux : état des lieux et plan d'action au Centre Hospitalier de Dunkerque »

Mots-clés : dispositifs médicaux, perturbateurs endocriniens, plastifiants, phtalate de bis(2-éthylehexyle), mère, enfant

Résumé : Les perturbateurs endocriniens sont à l'origine de différents troubles et de pathologies et représentent un risque pour la santé du jeune enfant dès sa conception. Ceux-ci sont présents dans de nombreux objets de la vie quotidienne mais également à l'hôpital dans certains matériaux identifiés et utilisés dans les dispositifs médicaux pour leur qualité de plastifiants.

L'objectif est d'évaluer notre livret de dispositifs médicaux dispensés chez les patients dans la période des « 1000 premiers jours » et de dresser un plan d'action pour limiter l'exposition à ces perturbateurs endocriniens au centre Hospitalier de Dunkerque (CHD).

Nous avons décidé de dresser un état des lieux des dispositifs dispensés aux patients dans leurs « 1000 premiers jours » en sélectionnant les services correspondants puis en dressant un algorithme de décision de substitution selon le risque représenté par l'indication de chaque dispositif mis en cause.

Les premiers résultats sont encourageants mais la substitution de tous les dispositifs mis en cause n'est pas encore atteinte. L'enjeu est maintenant de veiller sur le marché français pour substituer ces dispositifs mais également de continuer cette politique de sécurisation de nos pratiques à l'ensemble des services.

Membres du jury :

Président : Monsieur le Docteur Bertrand DÉCAUDIN, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, CHU de Lille – Université de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Madame le Docteur Léa FORTRIE, Pharmacien assistant, CH de Dunkerque

Assesseur(s) : Madame le Docteur Morgane MASSE, Maître de Conférences – Praticien Hospitalier, CHU de Lille – Université de Lille

Madame le Docteur Emmanuelle ROBIN, Pédiatre, Praticien Hospitalier – CH de Dunkerque