

Année universitaire 2025/2026

**THÈSE POUR L'OBTENTION DU
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Soutenue publiquement le 6 février 2026

Par MINTSA M'OWONE DAVID BARTHÉLÉMY

**Substitution du Di(2-éthylhexyl) phtalate sous REACH
dans les poches et accessoires en polychlorure de vinyle :
impacts qualité et réglementaire**

Membre du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Guillaume Garçon, UFR3S Pharmacie,
Université de Lille

Directrice de thèse : Madame le Docteur Mounira Hamoudi, UFR3S Pharmacie,
Université de Lille

Membre extérieur et assesseur : Madame Agathe De Labbey, Chef de projet
annexe 1 des Bonnes Pratiques de Fabrication au sein du laboratoire Aguetant

Université de Lille	
Président	Régis BORDET
Premier Vice-président	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-présidente Formation	Corinne ROBACZEWSKI
Vice-président Recherche	Olivier COLOT
Vice-président Ressources Humaine	Jean-Philippe TRICOIT
Directrice Générale des Services	Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S	
Doyen	Dominique Lacroix
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité	Hervé HUBERT
Vice-Doyenne Recherche	Karine FAURE
Vice-Doyen Finances et Patrimoine	Emmanuelle LIPKA
Vice-Doyen International	Vincent DERAMECOURT
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires	Sébastien D'HARANCY
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie	Caroline LANIER
Vice-Doyen Territoire-Partenariats	Thomas MORGENROTH
Vice-Doyen Santé numérique et	Vincent SOBANSKI

Communication	
Vice-Doyenne Vie de Campus	Anne-Laure BARBOTI
Vice-Doyen étudiant	Victor HELENA

Faculté de Pharmacie	
Vice-Doyen	Pascal ODOU
Premier Assesseur et Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement la Vie de la Faculté et	Anne GARAT
Assesseur aux Ressources et Personnels	Emmanuelle LIPKA
Responsable de l'Administration et du Pilotage	Cyrille PORTA
Représentant étudiant	Honoré GUISE
Chargé de mission 1er cycle	Philippe GERVOIS
Chargée de mission 2eme cycle	Héloïse HENRY
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche	Nicolas WILLAND
Chargé de mission Relations Internationales	Christophe FURMAN
Chargée de Mission Qualité	Marie-Françoise ODOU
Chargé de mission dossier HCERES	Réjane LESTRELIN

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	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85

Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
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	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	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
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82

Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI- BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86

Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
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	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique	86

			Albert Lespagnol	
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
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
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie	

			galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	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	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
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
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
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
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86

M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandre	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

REMERCIEMENTS

Je souhaite tout d'abord remercier le Professeur Guillaume Garçon, président de mon jury de thèse. Merci d'avoir accepté de présider le jury de soutenance et pour la bienveillance avec laquelle vous portez attention à mon travail.

Ma profonde gratitude va à ma directrice de thèse, Madame Mounira Hamoudi. Merci pour votre accompagnement tout au long de mon cursus à la Faculté de Pharmacie de Lille. Vos conseils, votre écoute, votre soutien constant et l'attention que vous portez au bien-être des étudiants ont été pour moi un repère précieux sur le plan académique et sur le plan humain.

Je tiens également à remercier l'ensemble de l'équipe pédagogique de l'UFR3S – département de Pharmacie de Lille, ainsi que tous les intervenants. La qualité de l'enseignement dispensé et l'engagement de chacun ont largement contribué à façonner mon parcours.

Ma reconnaissance s'adresse à Madame Agathe De Labbey pour son accompagnement tout au long de la rédaction de ma thèse d'exercice pour sa disponibilité et ses conseils. Je lui exprime également ma gratitude pour avoir accepté de juger ce travail en faisant partie du jury de soutenance.

À mes frères et sœurs, merci pour votre soutien, vos encouragements et votre présence fidèle tout au long de mes années d'études. J'adresse aussi mes remerciements à mon autre famille, celle que la vie m'a donnée, pour les moments partagés, votre bienveillance et votre soutien sans faille.

Mention spéciale à toutes les personnes de l'ombre qui m'ont soutenu, aidé dont mon très cher ami et frère d'armes Laudhey. Merci pour ta disponibilité et tes questions challengeantes.

À mes très chers parents, votre absence n'a pas interrompu le chemin. Ce travail n'est pas un aboutissement mais le commencement d'un nouveau chapitre qui s'inscrit dans la continuité de vos valeurs.

Table des matières

Remerciements	1
Liste des figures	4
Liste des tableaux	5
Liste des abréviations	5
Introduction	9
I. Généralités sur le polychlorure de vinyle	10
1. Définition et historique	10
2. Procédé d'obtention : du monomère de chlorure de vinyle au polychlorure de vinyle..	10
3. Propriétés physicochimiques	13
4. Les additifs	15
II. Les plastifiants	16
1. Généralités.....	16
2. Focus sur le di(2-éthylhexyl) phtalate	17
3. Alternatives au di(2-éthylhexyl) phtalate	18
3.1. Présentation des alternatives	18
3.2. Propriétés physicochimiques des plastifiants alternatifs	20
4. Sources d'exposition aux phtalates.....	22
5. Dose journalière d'exposition	23
III. Toxicocinétique et toxicité des plastifiants	28
1. Toxicocinétique	28
1.1. Définition et généralités	28
1.2. Absorption	28
1.3. Distribution	30
1.4. Métabolisme	31
1.5. Élimination.....	34
2. Toxicité	34
2.1. Définition et mécanisme toxique	34
2.2. Étude de toxicité chez l'animal.....	35
2.3. Étude de toxicité chez l'Homme	37
IV. REACH : contexte général et évolution de la réglementation européenne	39
1. Premières réglementations européennes avant REACH.....	39
2. Limites des directives : genèse et adoption de REACH	40
3. Objectifs, portée et fonctionnement de REACH.....	41
3.1. L'enregistrement	42
3.2. L'évaluation	43

3.3.	L'autorisation	43
3.4.	La restriction	43
4.	Règlement européen CLP (Classification Labelling Packaging) 1272/2008.....	44
5.	Règlement européen (UE) 2017/45	47
6.	Les substances dangereuses : les cancérogènes, mutagènes, reprotoxiques et les perturbateurs endocriniens	48
7.	Focus sur le di(2-éthylhexyl) phtalate : une substance réglementée	52
8.	Les scandales sanitaires	56
8.1.	Le scandale des jouets et articles de puériculture	56
8.2.	L'exposition hospitalière : vulnérabilité des patients	56
9.	Surveillance de l'exposition en population générale.....	57
10.	Projet ARMED.....	58
V.	<i>Application de REACH : gestion des changements du di(2-éthylhexyl) phtalate</i>	60
1.	Introduction.....	60
2.	Création de la gestion des changements	64
3.	Évaluation et acceptation de la gestion des changements.....	65
4.	Suivi et clôture du plan d'action	66
5.	Gestion de risques : ICH Q9.....	66
6.	Interactions contenu-contenant	68
7.	Substitution du di(2-éthylhexyl) phtalate	69
7.1.	Contexte et périmètre	69
7.2.	Cadre et référentiels qualité pharmaceutiques	70
7.3.	Balance qualité/sécurité : décision du changement	71
8.	Impacts réglementaires des changements.....	72
	<i>Conclusion</i>	76
	<i>Bibliographie</i>	78

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Schéma simplifié de la production du chlorure de vinyle monomère et du polychlorure de vinyle à partir d'éthylène et de chlore ^{3,4,114}	11
Figure 2 : Obtention du Polychlorure de Vinyle par polymérisation radicalaire ¹¹⁵	12
Figure 3 : Structures amorphes et cristallines de différents polymères (PVC : polychlorure de vinyle ;PS : polystyrène ; PE : polyéthylène ; PP : polypropylène) ¹¹⁶	13
Figure 4 : Exemples de dispositifs médicaux en Polychlorure de Vinyle plastifié au di(2-éthylhexyl) phtalate.....	18
Figure 5 : Différences structurelles entre un solvant, un plastifiant et un lubrifiant.....	20
Figure 6 : Métabolisme du di(2-éthylhexyl) phtalate et formation de ses métabolites ³⁸	32
Figure 7 : Plastifiants et leurs métabolites primaires et secondaires ⁴²	33
Figure 8 : Cibles phtalates et mécanisme d'action du di(2-éthylhexyl) phtalate ⁴³	35
Figure 9 : Évolution réglementaire : directives Européennes a la création de REACH ⁶¹	41
Figure 10 : Calendrier de déploiement des nouvelles classes de dangers ⁷⁰	45
Figure 11 : Pictogrammes du système harmonisé ⁷⁰	46
Figure 12 : Exemple d'étiquetage de l'acétone ⁷⁰	47
Figure 13 : Principales glandes du système hormonal (1 et 2, épiphyse, hypophyse et hypothalamus – 3, thyroïde et parathyroïdes – 4, thymus – 5, surrénales – 6, pancréas – 7, ovaires – 8, testicules) ⁷³	50
Figure 14 : Principaux pictogrammes présents dans les fiches de données de sécurité du di(2-éthylhexyl) phtalate ⁶⁹	54
Figure 15 : Exemple de marquages applicables sur les dispositifs médicaux indiquant la présence de di(2-éthylhexyl) phtalate ou non et tout autre phtalate (PHT).	55
Figure 16 : Exemple d'illustration de poche en polychlorure de vinyle et de ses accessoires contenant du Di(2-éthylhexyl) phtalate (A- Film ; B-Tube coextrudé ; C-Tuber Luer ; D- Embout).	61
Figure 17 : Étapes générales de la gestion des changements ¹¹³	63
Figure 18 : Vue d'ensemble de la gestion de risques selon l'ICH Q9 ⁹⁰	67

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Propriétés physicochimiques du polychlorure de vinyle ^{3,4}	14
Tableau 2 : Famille des plastifiants et origines ⁸	16
Tableau 3 : Fiche d'identification du di(2-éthylhexyl) phtalate ^{8,12,80}	17
Tableau 4 : Plastifiants alternatifs au di(2-éthylhexyl) phtalate ^{8,80}	19
Tableau 5 : Propriétés physicochimiques du di(2-éthylhexyl) phtalate et des alternatives ⁹⁻¹²	21
Tableau 6 : Estimation de l'exposition journalière aux plastifiants (AJ ou DI) ¹⁸⁻²¹	24
Tableau 7 : Seuils d'exposition (DNEL) des plastifiants en population générale ²²	25
Tableau 8 : NOAEL (mg/kg/j) du di(2-éthylhexyl) phtalate et des alternatives ¹²	26
Tableau 9 : Doses journalières tolérables (DJT/TDI) par voie orale du di(2-éthylhexyl) phtalate et des alternatives ^{19,21,23-25,27}	27
Tableau 10 : Taux d'absorption du di(2-éthylhexyl) phtalate et des alternatives via différentes voies d'exposition ^{12,27-30}	29
Tableau 12 : Critères pour la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances cancérogènes, mutagènes et reprotoxiques ⁶⁹	49
Tableau 13 : Critères pour la classification, l'étiquetage et l'emballage des perturbateurs endocriniens ⁸⁸	51

LISTE DES ABREVIATIONS

- **AET** : Analytical Evaluation Threshold (seuil analytique d'évaluation)
- **AJ / DI** : Apport journalier / Daily Intake
- **AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché
- **ANDA** : Abbreviated New Drug Application
- **ANSES** : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement
et du travail
- **ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
- **AUC** : Aire sous la courbe (exposition)

- **ARMED** : Assessment and Risk Management of Medical Devices in plastified PVC
- **BPF** : Bonnes Pratiques de Fabrication
- **BPOG** : BioPhorum Operations Group
- **CAS** : Chemical Abstracts Service (n° d'identification)
- **CBE-0** : Changes Being Effected – notification immediate
- **CBE-30** : Changes Being Effected – notification 30 jours avant
- **CEE** : Communauté Économique Européenne
- **CFR** : Code of Federal Regulations (21 CFR 314.70 / 601.12)
- **CHU** : Centre Hospitalier Universitaire
- **CLP** : Classification, Labelling and Packaging (règlement (CE) n° 1272/2008)
- **C_{max}** : Concentration maximale
- **CMR** : Cancérogènes, Mutagènes, toxiques pour la Reproduction
- **CVM** : Chlorure de Vinyle Monomère
- **CYP450** : Cytochrome P450
- **DEHA** : Di(2-éthylhexyl) adipate
- **DEHP** : Di(2-éthylhexyl) phtalate
- **DEHT** : Di(2-éthylhexyl) téréphtalate (DOTP)
- **DINCH** : Di-isononyl cyclohexane-1,2-dicarboxylate
- **DINP** : Di-isononyl phtalate
- **DJT / TDI** : Dose Journalière Tolérable / Tolerable Daily Intake
- **DM** : Dispositif Médical
- **DNEL** : Niveau dérivé sans effet

- **DSC** : Calorimétrie différentielle à balayage
- **ECHA** : European Chemicals Agency (Agence Européenne des produits Chimiques)
- **E&L** : Extractibles et relargables (Extractables & Leachables)
- **E-PVC** : PVC en émulsion
- **EMA** : European Medicines Agency
- **FDA** : Food and Drug Administration (États-Unis)
- **FDS** : Fiche de Données de Sécurité
- **HSE** : Hygiène, Sécurité, Environnement
- **ICH M7** : International Council for harmonisation (ICH M7 : Évaluation et maîtrise des impuretés mutagènes)
- **ICH Q10** : International Council for harmonisation (ICH Q10 : Système qualité pharmaceutique)
- **ICH Q9** : International Council for harmonisation (ICH Q9 : Gestion du risque qualité)
- **ISO/IEC 17025** : Exigences de compétence des laboratoires d'essais/étalonnages
- **IV** : Intraveineux / Intraveineuse
- **M-PVC** : PVC en masse
- **MEHP** : Mono(2-éthylhexyl) phtalate (métabolite du DEHP)
- **NDA** : New Drug Application
- **NOAEL** : Dose sans effet indésirable observé
- **OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
- **PAS** : Prior Approval Supplement
- **PDE** : Permitted Daily Exposure (exposition journalière admissible)
- **PE** : Perturbateurs Endocriniens

- **PNSE** : Plan National Santé Environnement
- **PQRI** : Product Quality Research Institute
- **PVC** : PolyChlorure de Vinyle
- **QI** : Qualification d'Installation
- **QO** : Qualification Opérationnelle
- **QP** : Qualification de Performance
- **REACH** : Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (règlement UE)
- **SCENIHR** : Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks
- **SGH** : Système Général Harmonisé
- **S-PVC** : PVC en suspension
- **T_g** : Température de transition vitreuse (Glass Transition)
- **T_{max}** : Temps pour atteindre la concentration maximale
- **TOTM** : Trioctyl trimellitate (Tri(2-éthylhexyl) trimellitate)
- **TTC** : Threshold of Toxicological Concern (seuil de préoccupation toxicologique)
- **IUD** : Identifiant Unique du Dispositif (Unique Device Identification)
- **UE** : Union Européenne
- **IUF** : Identifiant Unique de Formulation
- **URS** : User Requirements Specification (spécification des exigences utilisateurs)
- **USP** : United States Pharmacopeia (chapitres <1663>/<1664>)

INTRODUCTION

La qualité et la sécurité d'un médicament injectable ne dépendent pas uniquement de sa formulation et de son procédé de fabrication. Elles reposent également sur la nature des matériaux au contact tout au long de son cycle de vie. Parmi eux, le polychlorure de vinyle (PVC) est largement utilisé dans les dispositifs médicaux souples en milieu hospitalier. Cette souplesse n'est pas une propriété intrinsèque du PVC ; elle est la résultante de l'ajout de plastifiants. Le choix et la stabilité de ces plastifiants sont des enjeux réglementaires et sanitaires majeurs. Ainsi, le cadre réglementaire *Registration, Evaluation, Authorisation and restriction of Chemicals* dit REACH prend toute son importance. Il ne vise pas uniquement le PVC en tant que matériau mais aussi les substances qui y sont incorporées. Celles-ci sont ciblées car elles sont susceptibles de migrer et d'interagir avec la solution en contact. REACH encadre l'enregistrement, l'évaluation de toutes les substances chimiques ; et prévoit leur restriction ou une autorisation spécifique d'utilisation.

Face à ces préoccupations, l'évaluation des poches s'appuie sur des études d'extractibles et de relargables. Ces derniers sont systématiquement comparés à des valeurs toxicologiques de référence. Cette approche permet de documenter la compatibilité d'un contenant avec le contenu sur la base de données scientifiques. La poche souple est en contact direct avec la solution injectable et constitue un conditionnement primaire. Sa modification de composition entraîne un impact réglementaire pouvant avoir une incidence sur l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Ce changement oblige les industriels à justifier leurs modifications et à notifier les autorités compétentes. Cette démarche fait partie intégrante du management du système qualité pharmaceutique. Elle repose notamment sur une maîtrise des changements conformément à l'ICH Q10. De plus, elle s'appuie sur l'ICH Q9 pour la gestion des risques. Ainsi, la substitution du plastifiant historique du PVC, le Di(2-éthylhexyl) phtalate (DEHP) par une alternative est conduite de manière maîtrisée.

Ma thèse se décline en trois axes. La première partie présente le PVC, le DEHP et les plastifiants alternatifs. La seconde partie clarifie le rôle structurant de REACH dans la décision de substitution du Di(2-éthylhexyl) phtalate en insistant sur l'enjeu sanitaire. Enfin la dernière partie, démontre comment la gestion des changements conformément à l'ICH Q10 et Q9 conduit à un dossier réglementaire solide aboutissant à une variation d'AMM.

I. GENERALITES SUR LE POLYCHLORURE DE VINYLE

1. DEFINITION ET HISTORIQUE

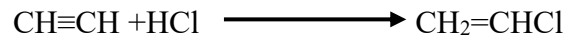
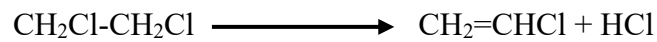
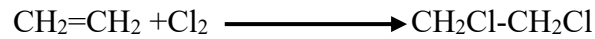
Le polychlorure de vinyle est un homopolymère thermoplastique de synthèse. Il est obtenu par polymérisation radicalaire en chaîne du chlorure de vinyle, son monomère (CVM). Il est issu de la pétrochimie. Une fois polymérisé, on le retrouve essentiellement sous deux formes:

- La forme rigide avec une structure amorphe et polaire due à la présence de groupements chlorés. Cela lui confère une bonne résistance chimique.
- La forme flexible due à l'ajout de plastifiants qui vont venir améliorer sa malléabilité.

La découverte du PVC remonte au XIX^e siècle avec Eugen Baumann en 1872 et le premier brevet à 1913 ¹. C'est le chimiste Friedrich Klatte qui a breveté le tout premier procédé de polymérisation du CVM sous l'action de la lumière ². Cette étape a marqué le début de la production industrielle, conduisant en 1926 le chimiste Waldo L. Semon à mettre au point le PVC plastifié. Ce dernier étant flexible avec des propriétés d'usage élargies. Ces développements ont permis de formaliser les procédés d'obtention du PVC, aujourd'hui bien maîtrisés ¹.

2. PROCEDE D'OBTENTION : DU MONOMERE DE CHLORURE DE VINYLE AU POLYCHLORURE DE VINYLE

Sur le plan industriel, il existe plusieurs voies d'obtention du CVM. On peut notamment citer deux voies d'obtention, à savoir la chlorination directe de l'éthylène et l'hydrochloration de l'acétylène. Dans le procédé couramment utilisé, il est principalement fabriqué à partir de chlore issu de l'électrolyse du sel et d'éthylène issu de la pétrochimie. L'éthylène réagit avec le dichlore qui produit du dichlorure d'éthylène. Il est ensuite décomposé par voie thermique jusqu'à l'obtention de deux produits : le CVM et l'acide chlorhydrique. De plus, on peut mentionner le procédé d'hydrochloration d'Acétylène : on vient faire réagir l'acide chlorhydrique sur l'acétylène afin d'obtenir du CVM ³.



Le schéma ci-dessous illustre la voie éthylénique de la production du CVM et sa polymérisation jusqu'à l'obtention du PVC.

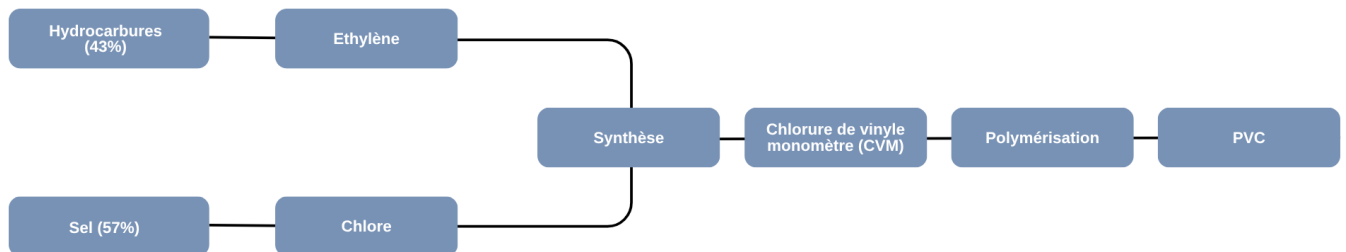


Figure 1 : Schéma simplifié de la production du chlorure de vinyle monomère et du polychlorure de vinyle à partir d'éthylène et de chlore ^{3,4,114}.

Après obtention du CVM, on amorce sa polymérisation radicalaire. Elle est réalisée dans un autoclave, sous pression et température contrôlées, en présence de photo-initiateurs. Elle s'effectue en 3 étapes :

- La formation de radicaux libres,
- Une réaction de propagation,
- Une réaction de terminaison.

On peut l'illustrer comme suit :

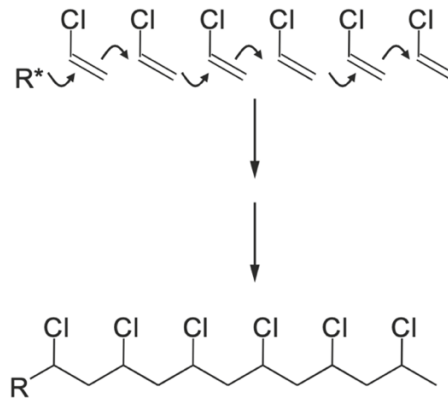


Figure 2 : Obtention du Polychlorure de Vinyle par polymérisation radicalaire ¹¹⁵.

Il existe plusieurs procédés industriels de polymérisation à savoir :

- La polymérisation en milieu dispersé (suspension, émulsion, dispersion, etc...) ;
- La polymérisation en solution ;
- La polymérisation en masse (sans solvant).

Le procédé dépend de l'industriel, du cahier des charges et des exigences de production. Cependant, la polymérisation en suspension reste majoritairement utilisée en raison de sa facilité de mise en œuvre et de son rendement élevé. Le PVC ainsi produit possède des propriétés physicochimiques spécifiques, essentielles à ses performances techniques.

3. PROPRIETES PHYSICOCHIMIQUES

Le PVC est majoritairement amorphe et polaire mais peut présenter des zones semi-cristallines. Cela s'explique par la présence de chlore dans sa structure. Il présente une bonne résistance au feu, aux produits chimiques ainsi que de très bonnes performances mécaniques ³.

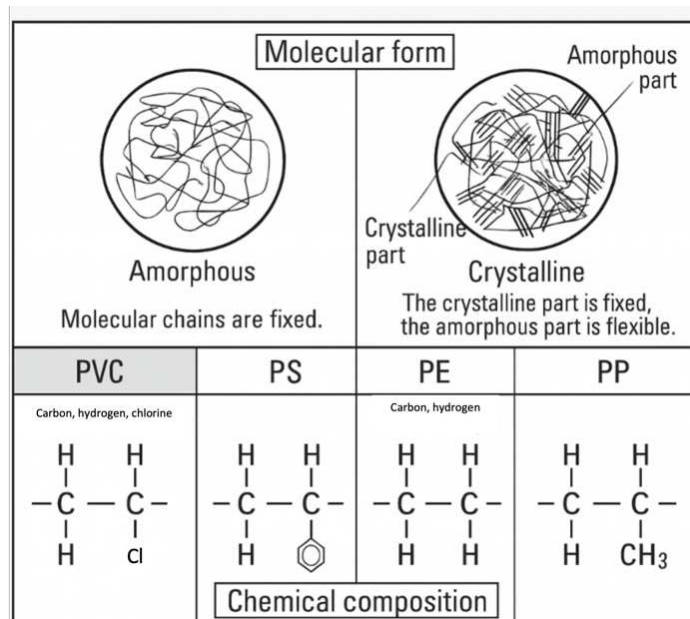


Figure 3 : Structures amorphes et cristallines de différents polymères (PVC : polychlorure de vinyle ; PS : polystyrène ; PE : polyéthylène ; PP : polypropylène) ¹¹⁶.

Il est miscible avec certains adjuvants ou additifs, ce qui engendre une amélioration de ses propriétés (flexibilité, élasticité, antimicrobiennes, propriétés anti-UV). C'est un matériau d'intérêt majeur dans l'industrie pharmaceutique et notamment celui des dispositifs médicaux (DM) ⁴.

Tableau 1 : Propriétés physicochimiques du polychlorure de vinyle ^{3,4}.

Propriétés	Valeurs typiques
Formule	$\left[\begin{array}{cc} \text{H} & \text{Cl} \\ & \\ -\text{C} & -\text{C}- \\ & \\ \text{H} & \text{H} \end{array} \right]_n$
Numéro CAS	9002-86-2
Masse moléculaire (g/mol)	37 000 – 214 000
Température de polymérisation (°C)	55 – 73
Température de transition vitreuse (T _g °C)	58 – 75 (plastifié) ; 80 – 87 (rigide)
Taille des particules	S-PVC : 50–200 µm ; E-PVC : 1–2 µm ; M-PVC : 5–10 µm
Densité à 20 °C (g·cm ⁻³)	1,35 – 1,53
Température de fusion (°C)	185 – 195

S-PVC : PVC en suspension ; E-PVC : PVC en émulsion ; M-PVC : PVC en masse

Les valeurs présentées proviennent de la littérature et de bases de données de référence. Elles peuvent varier selon le procédé de polymérisation, le degré de cristallinité et la présence de plastifiants. Le PVC rigide présente une température de transition vitreuse (T_g) comprise entre 80 et 87 °C. Tandis que pour le PVC plastifié les valeurs de T_g se situent entre 58 et 75 °C. La densité varie entre 1,35 et 1,53 g·cm⁻³ selon la proportion de phase cristalline. La température de fusion est comprise entre 185–195 °C et la masse moléculaire se situe entre 37 000 et 214 000 g·mol⁻¹ ^{3,4}. Pour adapter ces propriétés aux besoins spécifiques, divers additifs peuvent être incorporés au PVC.

4. LES ADDITIFS

Les additifs ou adjuvants sont des espèces chimiques ajoutées à une formulation ou une synthèse. Ceci a pour but de modifier les propriétés physicochimiques, mécaniques et esthétiques du matériau final. Ils sont notamment utilisés pour les polymères tels que le PVC. On en distingue plusieurs :

- Les stabilisants thermiques (calcium-zinc, organoétain, huile de soja époxydée – ESBO – dans le cas du PVC médical),
- Les photo-stabilisants (benzotriazoles, organo-étains),
- Les lubrifiants (cire de paraffine, acide stéarique),
- Les agents d'impact permettant d'améliorer la résistance aux chocs (ABS, caoutchouc nitrile),
- Les retardateurs de flamme (antimoine trioxide, paraffines chlorées, phosphates organiques),
- Les pigments (dioxyde de titane),
- Les plastifiants ⁵⁻⁷.

Parmi ces additifs, les plastifiants occupent une place centrale. Ils confèrent au PVC sa souplesse et sa polyvalence d'usage.

II. LES PLASTIFIANTS

1. GENERALITES

Les plastifiants sont des substances liquides et peu volatiles ajoutées aux polymères, dont le PVC. Le but de cet ajout étant d'abaisser la T_g , de diminuer la rigidité, d'accroître la flexibilité et de faciliter la mise en œuvre du matériau. Les plastifiants sont utilisés depuis des siècles. On peut notamment citer l'exemple de l'eau qui a été reconnue comme plastifiant en présence d'argile en poterie. Les plastifiants peuvent être classés en deux catégories : chimiques/synthétiques et les biosourcés ⁸.

Tableau 2 : Famille des plastifiants et origines ⁸.

Famille	Origine	Exemple(s)
Phtalates	Synthétique	DEHP, DBP, BBP
Téréphtalates	Synthétique	DEHT
Adipates	Synthétique	DEHA
Trimellitates	Synthétique	TOTM
Cyclohexane-dicarboxylates	Synthétique	DINCH
Phosphates	Synthétique	TEP, TBP, TPP
Citrates	Biosourcée (acide citrique naturel)	ATBC
Époxydes d'huiles végétales	Biosourcée (huile végétale époxydée)	ESBO
Polyesters / Polyadipates	Synthétique / semi-biosourcée	Polyadipate, Polybutyrate

Ces plastifiants sont souvent retrouvés dans les dispositifs médicaux. Le plus utilisé reste néanmoins le DEHP.

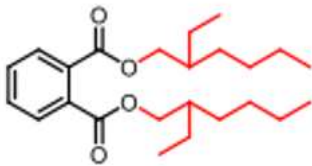
2. FOCUS SUR LE DI(2-ETHYLHEXYL) PHTALATE

Le di-(2-éthylhexyl) phtalate (DEHP) est depuis plus d'un demi-siècle le plastifiant le plus utilisé dans les dispositifs médicaux en PVC. Ce statut est notamment dû à :

- Son faible coût,
- Ses propriétés (souplesse, transparence, stabilité),
- Sa bonne compatibilité avec les matrices polymériques.

Le DEHP fait partie de la famille des phtalates et dérive de l'acide phtalique. Il possède un noyau benzénique et deux groupements esters ayant la même chaîne alkyle (2-éthylhexanol) placée en position ortho ^{8,12}.

Tableau 3 : Fiche d'identification du di(2-éthylhexyl) phtalate ^{8,12,80}.

Plastifiant	DEHP – Di-(2-éthylhexyl) phtalate
Structure chimique	
EC / List name*	Phtalate de bis(2-éthylhexyle)
Nom IUPAC**	1,2-bis(2-ethylhexyl) benzene-1,2-dicarboxylate
N° CAS***	117-81-7
N° EINECS or EC / List no. ****	204-211-0

EC / List name : European Community name / List name assigned by ECHA

*** IUPAC : International Union of Pure and Applied Chemistry*

**** CAS : Chemical Abstracts Service*

***** EINECS : European Inventory of Existing Commercial Chemical Substances or EC / List no. : European Community number / List number assigned by ECHA*

Il est incorporé dans les tubulures de perfusion, les poches de sang et de nutrition parentérale, les cathéters, les circuits de circulation extracorporelle et les systèmes de dialyse ou de ventilation.

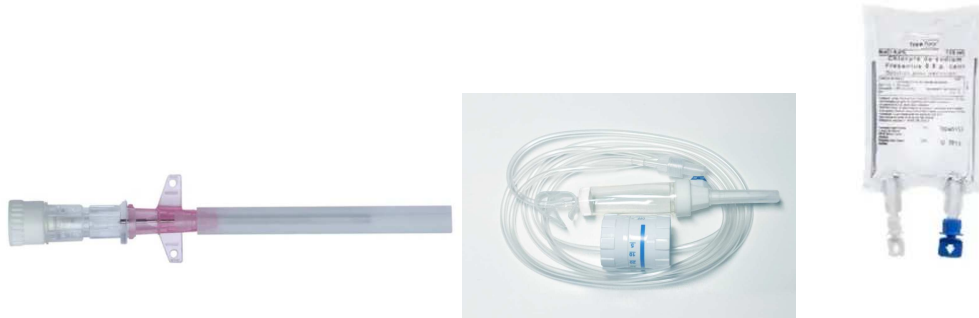


Figure 4 : Exemples de dispositifs médicaux en Polychlorure de Vinyle plastifié au di(2-éthylhexyl) phtalate.

Ces applications hospitalières nécessitent un matériau souple, transparent et chimiquement stable. Le PVC plastifié par le DEHP a satisfait ces propriétés pendant plusieurs décennies. Cependant, des études ont montré qu'il existe des risques majeurs liés à son exposition. Ce qui a conduit à la réflexion sur des alternatives.

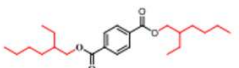
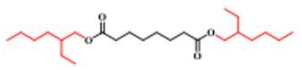
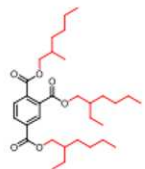
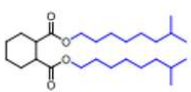
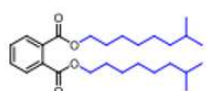
3. ALTERNATIVES AU DI(2-ETHYLHEXYL) PHTALATE

3.1. PRESENTATION DES ALTERNATIVES

Plusieurs alternatives au DEHP ont vu le jour ces dernières années. Les principaux plastifiants alternatifs retrouvés dans les dispositifs médicaux peuvent être regroupés en deux familles :

- Les phtalates dérivés de l'acide phtalique (DINP et TOTM),
- Leurs apparentés (DEHT, DINCH et DEHA) ⁸.

Tableau 4 : Plastifiants alternatifs au di(2-éthylhexyl) phtalate ^{8,80}.

Plastifiant alternatif	Structure chimique	EC / List name*	Nom IUPAC**	N° CAS***	N° EINECS / EC / List no.****
DEHT (Di-(2-éthylhexyl) terephthalate)		Bis(2-éthylhexyl) terephthalate	1,4-bis(2-éthylhexyl) benzene-1,4-dicarboxylate	6422-86-2	229-176-9
DEHA (Di-(2-éthylhexyl) adipate)		Bis(2-éthylhexyl) adipate	1,6-bis(2-éthylhexyl) hexanedioate	103-23-1	203-090-1
TOTM (Tri-octyltrimellitate)		Tris(2-éthylhexyl) benzene-1,2,4-tricarboxylate	1,2,4-tris(2-éthylhexyl) benzene-1,2,4-tricarboxylate	3319-31-1	222-020-0
DINCH (Diisononyl cyclohexane-1,2-dicarboxylic acid)		1,2-Cyclohexanedicarboxylic acid, 1,2-diisononyl ester	Diisononyl cyclohexane-1,2-dicarboxylate	166412-78-8	605-439-7
DINP (Di-isononyl phthalate)		1,2-Benzenedicarboxylic acid, 1,2-diisononyl ester	Bis(7-methyloctyl) benzene-1,2-dicarboxylate	68515-48-0 / 28553-12-0	271-090-9

*EC / List name : European Community name / List name assigned by ECHA

**IUPAC : International Union of Pure and Applied Chemistry

***CAS : Chemical Abstracts Service

****EINECS : European Inventory of Existing Commercial Chemical Substances or EC / List number assigned by ECHA

D'un point de vue structural, elles possèdent toutes deux groupements carboxylates avec une chaîne alkyle de longueur identique, excepté le TOTM qui en compte trois. On peut notamment les différencier par rapport au noyau. En effet, on retrouve un noyau benzénique pour le DEHT, le TOTM et le DINP ; et pour le DINCH un noyau cyclohexane. Concernant le DEHA on a plutôt une structure linéaire. De plus, le DEHT, DEHA et le TOTM sont substitués par le 2-éthylhexanyle ; et le DINP et le DINCH par un groupement isononyle.

Ces structures moléculaires se rapprochent fortement de celles des solvants et des lubrifiants. La différence majeure réside dans la longueur de la chaîne carbonée. Une longue chaîne va augmenter le caractère hydrophobe de la molécule.

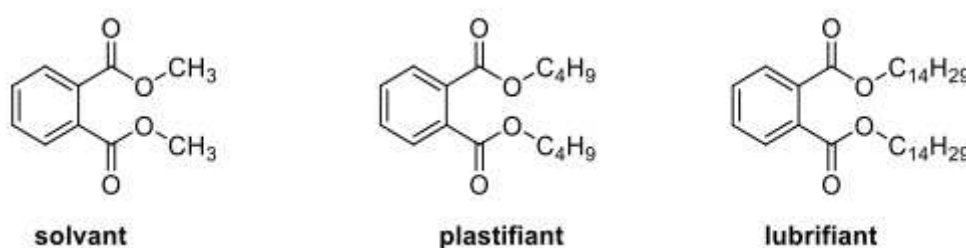


Figure 5 : Différences structurelles entre un solvant, un plastifiant et un lubrifiant.

De plus, la structure moléculaire impacte aussi d'autres paramètres physicochimiques tels que : la volatilité, la température de solubilité, la compatibilité et les propriétés lubrifiantes. En effet, plus le nombre de carbone augmente plus la température de solubilité, la compatibilité avec la matrice et les propriétés lubrifiantes augmentent. Quant à la volatilité, elle diminue lorsque le nombre de carbone augmente. Les paramètres physicochimiques sont ainsi importants afin de nous aider dans le choix du plastifiant approprié.

3.2. PROPRIETES PHYSICOCHIMIQUES DES PLASTIFIANTS ALTERNATIFS

Le choix du plastifiant est fortement lié à sa physicochimie. Celle-ci impacte la migration des plastifiants vers les solutions en contact. Le tableau ci-dessous résume les principales propriétés.

Tableau 5 : Propriétés physicochimiques du di(2-éthylhexyl) phtalate et des alternatives ⁹⁻¹².

Propriété	DEHP	DINP	DINCH	TOTM	DEHA	DEHT
Masse moléculaire (g/mol)	390.6	418.6	424.6	546.8	370.6	390.6
Point de fusion (°C)	-50	-43	-54 (écoulement)	-50	-67.8	-48
Point d'ébullition (°C, 1013 hPa)	385	>390 (décomp.) / 244–252 à 0.7 kPa	240–250 (4 hPa)	283 (4 hPa)	417	363
Pression de vapeur (Pa, 25 °C)	3.4×10^{-5}	6×10^{-5}	$< 2.8 \times 10^{-4}$ (100 °C)	8×10^{-6}	4×10^{-4}	3×10^{-3}
Solubilité eau (mg/L, 25 °C)	0.003	0.0006	<0.02	0.00013	0.005	0.004
Log octanol/eau (25 °C)	7.5	8.8	10.0 (calculé)	8.0–11	8.1	8.3
Pureté (%)	99.7	>99	>99.5	≥98.4	≥99	≈98.5
Taux d'extractibles dans l'eau (% m/m)	0.01	0.07	0.05	0.00	0.10	0.09
Taux d'extractible dans le kérosène (% m/m)	44.3	77	64	>70	>70	71
Indice de réfraction (nD, 20–25 °C)	≈1.485	≈1.485	ND	1.484	1.447– 1.45	1.4867
Indice d'acide (mg KOH/g)	≤0.05	≤0.05	—	≤0.05	≤0.05	≤0.05
Indice de saponification (mg KOH/g)	284–290	260–266	—	308–318	280–289	≈290

Ces valeurs sont issues de la littérature scientifique. Elles rassemblent les paramètres essentiels tels que la masse moléculaire, la solubilité dans l'eau, la volatilité, la pression de vapeur et le coefficient de partage octanol/eau (log Kow). Ces propriétés déterminent à la fois la compatibilité du plastifiant avec la matrice polymérique et sa stabilité au sein du matériau. Elles conditionnent également la capacité du plastifiant à migrer hors du PVC au contact de solutions. Ainsi, une fois libérés dans le milieu, les plastifiants peuvent entrer en contact direct avec le patient. Ce phénomène de migration constitue une étape déterminante dans l'évaluation de leur sécurité d'emploi. Il est donc le point de départ des différentes voies d'expositions chez l'homme.

4. SOURCES D'EXPOSITION AUX PHTALATES

Des études ont montré qu'il existait plusieurs sources d'expositions au DEHP. En effet, ce plastifiant n'est pas lié par des liaisons covalentes au PVC. Il s'insère entre les chaînes macromoléculaires via des interactions faibles. Cela entraîne sa migration dans le milieu environnant ¹³⁻¹⁶.

La principale source d'exposition pour la population générale aux phtalates est l'*alimentation*. Cette exposition se fait lors du contact entre l'emballage et l'aliment qui sera ingéré par l'humain. Cela concerne surtout les phtalates de haut poids moléculaire possédant un caractère lipophile ¹³. L'ANSES a réalisé une étude sur l'exposition alimentaire et a remarqué que les concentrations les plus élevées étaient retrouvées dans les biscuits pour bébé. Cependant, les données montrent plusieurs variabilités :

- En termes de concentration en phtalates,
- En fonction des aliments en contact,
- Du type de phtalate dans l'emballage,
- Et du mode de fabrication ¹⁴.

Un autre facteur d'exposition est l'*air*. Étant utilisé dans la fabrication de nombreux équipements (de peintures, de revêtements de sol, etc...) l'exposition se fait via les poussières

volatilisées. Leur ingestion se fait de manière involontaire par inhalation. L'étude Ecos-Per a montré que les concentrations en phtalates étaient plus importantes dans les écoles que dans les logements. On retrouvait majoritairement ceux de faible poids moléculaire dans la phase gazeuse de l'air intérieur mesurée.

De plus, certaines expositions sont liées à l'usage de cosmétiques et de produits ménagers. On peut notamment notifier l'usage de vernis à ongles, de parfum, etc. On y retrouve principalement des phtalates à courte chaîne ¹⁷.

En outre, les dispositifs médicaux tels que les poches de sang, d'urine, les tubulures, cathéters, constituent une source d'exposition. La migration est d'autant plus marquée lorsque les fluides en contact sont lipophiles comme les émulsions lipidiques. On peut notamment citer le cas de contacts prolongés avec les produits sanguins conservés sur plusieurs jours. C'est le cas des poches en PVC plastifié au DEHP. Le plastifiant non lié peut migrer vers la solution et augmenter l'exposition du patient. Par ailleurs, d'autres paramètres tels que les conditions de stockage, le type de stérilisation utilisé ainsi que la surface de contact sont des sources d'exposition. Cela peut s'avérer grave en particulier pour les populations vulnérables (les femmes enceintes, les nouveau-nés et les enfants, les personnes en réanimation, les patients dialysés ainsi que les transfusés) ¹⁶. Pour évaluer la dangerosité de cette exposition, il a été nécessaire de définir des valeurs de référence. Ces multiples sources d'exposition justifient la mise en place de valeurs de référence. Elles permettent de rendre compte du risque comme la dose journalière tolérable (DJT) qui en est un parfait exemple.

5. DOSE JOURNALIERE D'EXPOSITION

Les voies d'exposition aux phtalates via les procédures médicales sont variables. L'ingestion de ces derniers peut être conséquente pour le patient en fonction de l'acte médical reçu. De ce fait, il a été nécessaire de définir des valeurs seuils. Ces spécifications fournissent une indication quant à leur apport journalier dans l'organisme, ce qui permet de mesurer l'impact.

L'apport journalier (AJ) permet d'évaluer le niveau d'exposition aux composés chimiques. Il permet aussi d'avoir une vision globale de l'exposition de la population générale vis-à-vis d'un

agent chimique. Le tableau ci-dessous nous donne des informations quant à l’AJ des plastifiants (tableau 6).

Ce sont des valeurs calculées à partir de modèles mathématiques basés sur les concentrations de métabolites urinaires. Ces valeurs sont ensuite comparées avec les valeurs toxicologiques de référence à savoir la dose dérivée sans effet (derived no-effect levels ou encore DNEL) et la dose journalière tolérable (DJT ou TDI pour Tolerable Daily Intake).

Tableau 6 : Estimation de l’exposition journalière aux plastifiants (AJ ou DI) ¹⁸⁻²¹.

Plastifiant	Apport journalier AJ ou DI (µg/kg/j)	Voie d’exposition	Références
DEHP	2,7	Toutes les voies d’exposition (calcul basé sur les concentrations de métabolites urinaires)	Wittassek <i>et al.</i>, 2007a ¹⁸
DINP	1,6	Toutes les voies d’exposition (calcul basé sur les concentrations de métabolites urinaires)	Wittassek <i>et al.</i>, 2007a ¹⁸
DINCH	8,10	Toutes les voies d’exposition (calcul basé sur les concentrations de métabolites urinaires)	Nicnas, 2011 ¹⁹
DEHT	0,29	Inhalation (modèle EASE, usage professionnel)	Bui <i>et al.</i>, 2016 ²⁰
DEHA	0,46	Inhalation + orale + cutanée (modèle EASE, usage professionnel)	Stuer-Lauridsen <i>et al.</i>, 2001 ²¹
TOTM	$1,62 \times 10^{-13}$	Inhalation (modèle EASE, usage professionnel)	Stuer-Lauridsen <i>et al.</i>, 2001 ²¹

On observe que les apports journaliers les plus élevés sont le DEHP et le DINP. Cela traduit une exposition plus importante de la population générale. À contrario, les plastifiants alternatifs tels que le DINCH, le DEHT ou le TOTM présentent des apports nettement plus faibles suggérant une meilleure maîtrise de l'exposition et un risque toxicologique plus faible.

La Derived No Effect Level (DNEL) est une des valeurs de référence à laquelle se comparer. En effet, elle représente le seuil maximal d'exposition à une substance sans danger chez l'humain. Le tableau ci-dessous résume les valeurs disponibles dans la littérature concernant la DNEL.

Tableau 7 : Seuils d'exposition (DNEL) des plastifiants en population générale ²².

Voie d'exposition / Plastifiant	DEHP	DINP	DINCH	DEHT	DEHA	TOTM
DNEL par voie pulmonaire (mg/m³)	0,13	15,3	21	6,86	4,4	0,98
DNEL par voie cutanée (mg/kg pc/j)	0,72	220	25	3,95	13	11,25
DNEL par voie orale (mg/kg pc/j)	0,04	4,4	2	3,95	1,3	1,13
DNEL moyenne (mg/kg pc/j)	0,30	79,90	16,00	4,92	6,23	4,45

On remarque que le DEHP a les DNEL les plus faibles, ce qui traduit une toxicité plus élevée et donc une restriction d'exposition importante. À l'inverse, les plastifiants alternatifs tels que le DINP, le DINCH ou le DEHT affichent des DNEL beaucoup plus élevés, ce qui témoigne d'un profil toxicologique plus sûr. Ces données confirment que d'un point de vue toxicologique les plastifiants alternatifs offrent une meilleure marge de sécurité par rapport au DEHP.

Ces valeurs sont déterminées à partir de la No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) ou dose sans effet indésirable observé chaque plastifiant. Elle peut être définie comme étant la plus forte dose à laquelle aucun effet nocif n'est observé chez l'animal. Ces dernières sont obtenues après des études de toxicité (aiguë, répétée, chronique, etc..) sur l'animal. À partir de ces

données, des facteurs d'incertitude sont appliqués pour extrapoler les résultats à la population humaine et couvrir les différences interindividuelles. Les valeurs disponibles dans la littérature sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 8 : NOAEL (mg/kg/j) du di(2-éthylhexyl) phtalate et des alternatives ¹².

Voie d'exposition/ Plastifiant	DEHP	DINP	DINCH	DEHT	DEHA	TOTM
Toxicité par dose répétée / chronique	29 / 36 (Mâle / Femelle)	15	107,1 / 389,4 et 318 / 342 (Mâle / Femelle)	584 / 617 et 1000 / 1100 (Mâle / Femelle)	40, 200 et 1000	100 / 1000 (Mâle / Femelle)
Cancérogénicité	98	112	40 / 200 (Mâle / Femelle)	79 / 102 (Mâle / Femelle)	ND	ND
Toxicité sur la reproduction / le développement	4,8	50	1,000	458 / 747 (Mâle / Femelle)	200	100 / 1000 (Mâle / Femelle)

Les valeurs de NOAEL mettent en évidence des différences entre le DEHP et les plastifiants alternatifs. En effet, il présente les NOAEL les plus faibles en particulier pour la toxicité sur la reproduction et le développement ($\approx 4,8$ mg/kg/j). Cela confirme sa toxicité plus marquée. Les plastifiants alternatifs (le DINCH, le DEHT ou le TOTM) présentent des NOAEL nettement plus élevées traduisant une meilleure tolérance toxicologique. Le DINP et le DEHA se situent dans une zone intermédiaire, avec des valeurs modérées mais supérieures à celles du DEHP.

À partir de la NOAEL, il est possible de déterminer la dose journalière tolérable. Elle peut être définie comme la quantité de substance pouvant être ingérée sur toute une vie sans effet néfaste sur la santé. (cf. tableau 8)

Tableau 9 : Doses journalières tolérables (DJT/TDI) par voie orale du di(2-éthylhexyl)
phtalate et des alternatives ^{19,21,23-25,27}.

Plastifiant	DJT / TDI (µg/Kg/j)	Références
DEHP	50	EFSA 2005a ²³
DINP	150	EFSA 2005b ²⁴
DINCH	400	Nicas 2011 ¹⁹
DEHT	3950	ECHA 2014b ²⁵
DEHA	300	Stuer-Lauridsen <i>et al.</i>(2001). ²¹
TOTM	1130	ECHA 2014b ²⁵ ; Danish EPA 2014 ²⁷
ATBC	1000	Nicas 2011 ¹⁹ ; Danish EPA 2014 ²⁷

Les valeurs de DJT/TDI confirment les différences de profil toxicologique entre le DEHP et ses substituts. Le DEHP présente la valeur la plus basse (50 µg/Kg/j) ce qui veut dire une marge de sécurité étroite et une toxicité plus élevée. À contrario, les plastifiants alternatifs (DEHT, le TOTM et l'ATBC) affichent des DJT bien plus élevées indiquant une toxicité nettement inférieure. Ces données soutiennent la substitution du DEHP par des alternatives plus sûres.

Afin de mieux comprendre les effets de ces substances sur l'organisme, il est essentiel de se questionner sur le devenir de ces molécules. Cela inclut notamment les étapes d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'élimination.

III. TOXICOCINETIQUE ET TOXICITE DES PLASTIFIANTS

1. TOXICOCINETIQUE

1.1. DEFINITION ET GENERALITES

La toxicocinétique peut être définie comme étant la science qui étudie le devenir de toute substance (y compris les substances toxiques) dans l'organisme au cours du temps. Elle décrit les processus d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion/élimination.

De plus, elle permet d'une part l'identification des métabolites et de leurs biomarqueurs spécifiques ; d'autre part d'estimer les paramètres clés tels que

- Le temps de demi-vie,
- La concentration maximale ($C_{\max}$),
- Le temps pour atteindre $C_{\max}$ ($T_{\max}$),
- L'aire sous la courbe (AUC) et la clairance,
- Le volume de distribution,
- Les taux d'absorption et d'élimination,
- La biodisponibilité.

Toutes ces informations permettent de mettre en évidence les effets dus à l'exposition de diverses molécules y compris les plastifiants. Ainsi, cela permet de comprendre la réponse de l'organisme. En ce qui concerne ces plastifiants, on peut retrouver de nombreuses études dans la littérature décrivant leur devenir une fois dans l'organisme. Ces derniers subissent des biotransformations enzymatiques afin d'être éliminés par voie biliaire et/ou urinaire. La première étape du devenir d'une substance dans l'organisme est son absorption. Elle conditionne l'entrée des plastifiants dans la circulation systémique.

1.2. ABSORPTION

L'absorption est la première étape de la cinétique. Elle consiste au passage d'une substance de son site d'exposition vers la circulation sanguine. Concernant le PVC plastifié, l'absorption peut survenir lors d'actes médicaux (perfusion, transfusion, circulation extracorporelle,

dialyse); mais aussi par voie orale (aliments et médicaments en contact), cutanée (contact prolongé) ou pulmonaire (aérosols/particules). Dans la littérature, nous pouvons retrouver des données concernant l'absorption par ces différentes voies. Le tableau ci-dessous nous donne toutes les informations disponibles.

Tableau 10 : Taux d'absorption du di(2-éthylhexyl) phtalate et des alternatives via différentes voies d'exposition ^{12,27-30}.

Voie	DEHP	DINP	DINCH	DEHT	DEHA	TOTM
Absorption chez l'homme – Orale	50–75 % (SCENIHR 2015); ≈100 % envisageable (ECHA 2013)	≈100 % (SCENIHR 2015)	≈90 % (SCENIHR 2016)	ND	≈100 % (SCENIHR 2015)	ND
Absorption chez l'homme – Pulmonaire	75–100 % (ECHA 2013)	ND	ND	ND	ND	ND
Absorption chez l'homme – Intraveineuse	100 % (SCENIHR 2015)	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
Absorption chez l'homme – Cutanée	ND	ND	Très faible / non quantifiée ; pas de perméation détectable in vitro et chez volontaires (Hopf 2024)	Très faible ; perméation faible sur peau humaine (CPSC DEHT 2018)	< 0,05 % (CPSC DEHA 2018)	ND
Absorption chez l'animal – Orale	ND	50–70 % (SCENIHR 2015)	40–49 % (CPSC DINCH 2018)	≈97 % (Barber 1994 ; CPSC 2018)	≈100 % (SCENIHR 2016)	18 % (CPSC 2018) ; ≈90 % rapporté (SCENIHR 2015)
Absorption chez l'animal – Pulmonaire	ND	75 % adultes/ 100 % nouveau-nés (SCENIHR 2015)	ND	ND	ND	ND
Absorption chez l'animal –Intraveineuse	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100%
Absorption chez l'animal – Cutanée	ND	ND	ND	ND	ND	Pas d'absorption systémique détectable après 12 h (CPSC 2018)

ND : Non disponible

L'absorption orale des plastifiants est généralement élevée, cela traduit une bonne biodisponibilité. À contrario, l'absorption cutanée reste très faible, voire négligeable pour les composés de haut poids moléculaire comme le TOTM ou le DEHT. Les données confirment ainsi que les plastifiants alternatifs présentent une absorption systémique plus faible que le DEHP soutenant ainsi leur profil toxicocinétique plus favorable. Une fois absorbés, les plastifiants sont distribués dans l'organisme selon leur nature chimique et leur voie d'entrée.

1.3. DISTRIBUTION

Une fois absorbées, les substances sont réparties et distribuées dans l'organisme majoritairement dans les tissus et le plasma. Celles à caractère hydrophile seront distribuées plus rapidement dans les tissus et fluides riches en eau. Tandis que celles à caractère lipophile seront quant à elles distribuées préférentiellement vers les tissus et liquides lipidiques.

Concernant le DEHP, les données de la littérature nous montrent qu'il est largement distribué dans le foie, les reins, les testicules et le plasma chez les rats et les ouistitis ¹². De plus, une étude a démontré que la concentration en ¹⁴C-DEHP était 20 fois plus élevée chez le rat que le ouistiti ³². Elle a aussi montré qu'on retrouve les métabolites du DEHP dans le lait des rats en lactation ainsi que chez les femmes allaitantes ^{31,32}.

Quant à nos plastifiants alternatifs, il n'y a pas encore beaucoup d'études concernant la distribution (DINP, DINCH, DEHT et DEHA) dans des organes précis. Tout porte à croire que leur distribution est similaire à celle du DEHP car leur voie métabolique est identique.

Néanmoins concernant le TOTM, une étude montre que 72 % de la dose administrée en intraveineuse retrouve dans le foie 24 h après ²⁸. Bien que les plastifiants alternatifs puissent suivre des voies métaboliques similaires, leur profil de distribution peut différer. En effet, les caractéristiques comme la lipophilie, la taille et les réactions biochimiques jouent un rôle important d'où l'étude spécifique de chacun ¹². Après cette étape de distribution dans l'organisme, les plastifiants subissent des transformations biochimiques : c'est l'étape du métabolisme.

1.4. METABOLISME

Le métabolisme est l'étape de biotransformation des molécules en métabolites hydrosolubles afin d'être éliminées de l'organisme. Cette biotransformation est réalisée via des réactions enzymatiques successives ^{33,34}. Elle se produit principalement au niveau du foie mais aussi du sang, du tube digestif, des reins ou encore des poumons ³⁵. Le processus métabolique des phtalates s'effectue généralement en deux grandes phases :

- Phase I (fonctionnalisation) qui comprend les réactions d'hydrolyse et d'oxydation. Elles sont catalysées par des estérases et des cytochromes P450. Cela permet d'obtenir la formation de monoesters ou d'alcools oxydés ;
- Phase II (conjugaison) quant à elle, vise à rendre les métabolites formés polaires. Cela se fait notamment par glucuroconjugaison ou sulfoconjugaison ; cela permet de les excréter plus facilement par voie urinaire ou biliaire ³⁷.

Chez l'humain, les phtalates présentent des demi-vies courtes pouvant aller de quelques heures à quelques jours. Cela se traduit par une élimination rapide et un faible potentiel de bioaccumulation ³⁶.

Tableau 12 : Demi-vies et voies d'élimination du di(2-éthylhexyl) phtalate et des alternatives
27-29, 37-41

Substance	Demi-vie moyenne (h)	Type / Voie d'élimination	Références
DEHP	12–48 (MEHP) ; jusqu'à 72 (oxydés)	Urinaire / biliaire / fécale	Koch <i>et al.</i> , 2005 ³⁷ ; Koch & Angerer, 2007 ³⁸
DINP	24–72	Urinaire	Wittassek & Angerer, 2008 ³⁹
DINCH	24–48	Urinaire	Silva <i>et al.</i> , 2013 ⁴⁰
DEHA	24–36	Urinaire / fécale	CPSC, 2018 ²⁷
DEHT	24–48	Urinaire	CPSC, 2018 ²⁹ ; Barber <i>et al.</i> , 1994 ⁴¹
TOTM	48–72 (rat, IV) ; ≥72 (humain)	Fécale / biliaire	CPSC, 2018 ²⁸

Les plastifiants alternatifs présentent des demi-vies comparables ou légèrement supérieures à celles du DEHP. De plus, leur faible absorption et leur métabolisation limitée réduisent leur biodisponibilité systémique. Le DEHT quant à lui suit une cinétique proche du DEHP avec une oxydation plus efficace. Le TOTM est plus lipophile et donc éliminé plus lentement. Dans l'ensemble, ces composés affichent un profil toxicocinétique plus sûr que celui du DEHP.

Concernant le DEHP, après une administration IV, il est rapidement hydrolysé par des estérases et lipases plasmatiques en MEHP. Il subit ensuite une oxydation hépatique par les CYP450 générant des métabolites secondaires ³⁶.

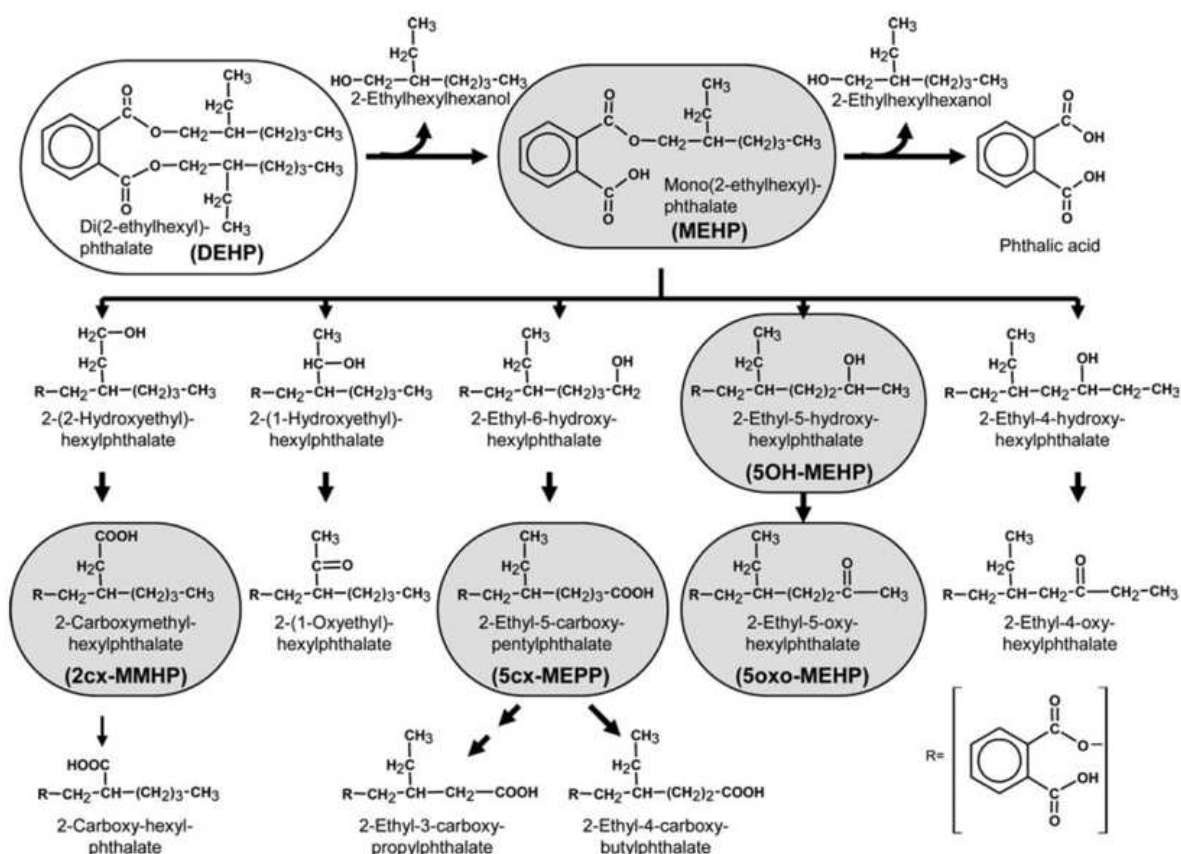


Figure 6 : Métabolisme du di(2-éthylhexyl) phthalate et formation de ses métabolites ³⁸.

Les biomarqueurs spécifiques obtenus suite à la biotransformation du DEHP sont encadrés sur la figure 6. Concernant les plastifiants alternatifs, ils suivent tous la même voie métabolique que celle du DEHP, excepté le TOMT. Cette biotransformation donne naissance à des métabolites primaires et secondaires.

Plastifiants	 DEHP*	 DINP*	 DINCH*	 DEHT* DEHTP*	 DEHA*	 TOTM* TEHTM*
Métabolites primaires	 MEHP*	 MINP**	 MINCH**	 MEHTP* MEHT** MEHTP	 MEHA*	 1-MEHTM* 2-MEHTM* 4-MEHTM*
Métabolites secondaires	 5-oxo-MEHP* 5-oxo-MEHP**	 MMeOP* MMeOP**	 MINCH* MMeOCH**	 5-oxo-MEHTP* 5-oxo-MEHT ou MEOHTP	 MEOHA*	 1,2-DEHTM* 1,4-DEHTM* 2,4-DEHTM*
	 5-OH-MEHP* 5-OH-MEHP**	 7-oxo-MMeOP* 7-oxo-MMeOP**	 7-oxo-MINCH* 7-oxo-MMeOCH**	 5-OH-MEHTP* 5-OH-MEHT ou MEHTP	 MEHHA*	 2-ox-1-MMHTM* 5OH-1-MEHTM* 5ox-1-MEPTM* 5-oxo-2-MEHTM*
Références	 5-ox-MEPP* 5-ox-MEHP**	 OH-MINP* 7OH-MMeOP*	 OH-MINCH* 7-OH-MMeOCH**	 5-cx-MMHTP* 5-Cx-MEHT ou MECPTP		
	 2-cx-MMHP*	 7carboxy-MMeHP* 7-cx-MMeOP**	 cx-MINCH* 7-cx-MMeOCH**	 2-cx-MMHTP*		 2-ox-2-MMHTM* 5OH-2-MEHTM* 5cx-2-MEPTM* 5-oxo-2-MEHTM*
	Koch et al. 2005	Koch et al. 2007	Koch et al. 2013	Frederik Lessmann et al. 2017	Manori J. Silva et al. 2013	Christine Höllner et al. 2018

*nomenclature des autres auteurs ; **nomenclature usuelle

Figure 7 : Plastifiants et leurs métabolites primaires et secondaires ⁴².

Une fois métabolisés, les plastifiants sont éliminés de l'organisme par différentes voies, principalement urinaire et biliaire.

1.5. ÉLIMINATION

L'élimination est la dernière étape de la toxicocinétique. Comme évoqué dans le paragraphe précédent, elle se fait suite à la conjugaison des métabolites avec l'acide glucuronique. Cette réaction entraîne la formation de dérivés conjugués. Ils sont principalement éliminés dans l'urine, sous forme glucuronides ou sous forme libre ^{12,35,37}. De plus, on peut noter que la voie métabolique est identique chez les humains et les rats mais avec des profils différents. On observe une élimination à 87,4 % des métabolites du DEHP sous forme libre, tandis que 11,2 % sous forme glucuro-conjuguée après 24 heures chez le rat mâle ^{12,33}.

Par ailleurs, la maturité du système enzymatique influence la capacité d'élimination. En effet, les nouveau-nés et les nourrissons disposent d'un système de conjugaison encore immature. Cette immaturité limite leur capacité à éliminer efficacement les métabolites et les rend plus vulnérables aux effets toxiques ³⁴.

2. TOXICITE

2.1. DEFINITION ET MECANISME TOXIQUE

La toxicité d'une molécule peut être définie comme étant la capacité à engendrer un ou plusieurs effet(s) délétère(s) sur l'organisme. Elle dépend de la dose, la voie d'administration et du temps d'exposition. Afin de prévenir et de se protéger contre les effets nocifs d'un xénobiotique on va étudier le(s) mécanisme(s) toxique(s) de ce dernier.

Concernant le mécanisme toxique du DEHP et des plastifiants alternatifs phtalates/apparentés, il n'a pas encore été totalement élucidé. Cependant, plusieurs études scientifiques sur les mammifères ont montré que les récepteurs nucléaires PPAR (peroxysome proliferator activated receptor) sont ciblés par les phtalates ⁴³.

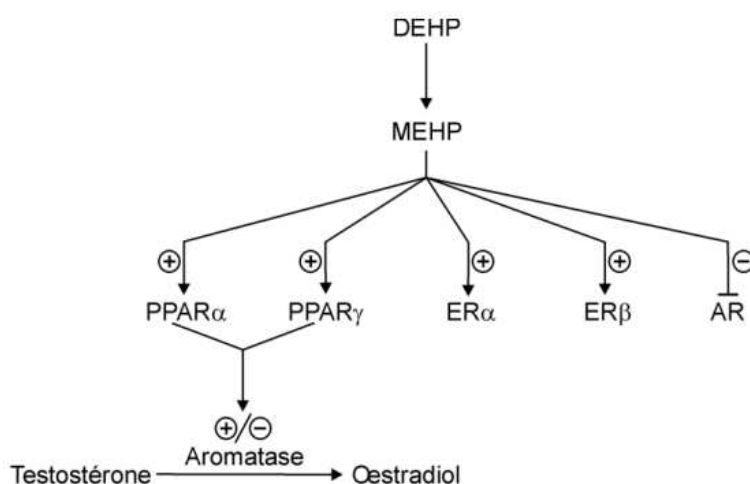


Figure 8 : Cibles phtalates et mécanisme d'action du di(2-éthylhexyl) phtalate ⁴³.

Ils ciblent principalement les récepteurs PPAR α et γ , les récepteurs des œstrogènes α et β (ER) et le récepteur des androgènes (AR). De plus, les récepteurs des xénobiotiques CAR (constitutive activated receptor) et PXR (pregnan X receptor) ont été également identifiés comme des médiateurs possibles des effets de ces molécules. En effet, leur fixation à ces récepteurs perturbe le système endocrinien. Notamment les hormones thyroïdiennes mais aussi le développement du cerveau ¹². Une étude a montré une diminution de la thyroxine libre chez les fillettes de 3 ans pour des concentrations élevées en phtalates. Aucune observation similaire n'a été faite chez les garçons ⁴⁴. Les recherches sur la toxicité des plastifiants ont d'abord été réalisées chez l'animal fournissant des données essentielles sur leurs effets biologiques.

2.2. ÉTUDE DE TOXICITE CHEZ L'ANIMAL

Plusieurs auteurs ont démontré les effets toxiques du DEHP chez les animaux. Il est classé comme CMR *1B* (cancérogène, mutagène et reprotoxique). En effet, des études ont démontré que les métabolites ont un effet délétère sur plusieurs organes ¹². On peut notamment citer l'étude de Willson *et al.* (2021) qui rapporte que l'exposition prolongée au DEHP induit des altérations histopathologiques chez le rat. On observe notamment une atrophie des tubes séminifères et une dégénérescence des cellules de Sertoli. Tout cela traduit une perturbation de la spermatogénèse ⁴⁵.

De plus, David *et al.* (1994) ont montré que chez les rates adultes l'exposition au DEHP entraîne une suppression de la production d'œstradiol et une inhibition de l'ovulation. Cela conduit à une altération de la stéroïdogénèse ovarienne ⁴⁶. Au niveau du foie, Weghorst *et al.* (1994) ont observé la formation de foyers et d'adénomes hépatocellulaires chez les souris ⁴⁷.

Concernant la toxicité des autres plastifiants, on peut retrouver quelques informations dans la littérature. En effet, l'étude de la toxicité du DINCH chez le rat n'a montré aucun effet sur les organes et les hormones thyroïdiennes après une perfusion en continue de 29 jours ⁴⁸. Cependant, on a pu relever suite à l'étude sur deux générations une hypertrophie et hyperplasie des cellules folliculaires thyroïdiennes avec une NOAEL de 40mg/Kg/j. Aussi, il a été démontré que son métabolite MINCH est un agoniste de PPAR- α et peut induire une différenciation pré-adipocytaire ⁴⁹.

Le DEHT a été évalué dans une étude de toxicité chronique et de cancérogénicité sur deux ans chez le rat Fischer 344. Aucune augmentation significative de l'incidence tumorale n'a été observée. Il présente un profil génotoxique négatif et n'active pas de manière robuste les récepteurs PPAR α ou PPAR γ chez le rongeur. Une légère diminution du poids corporel a été observée chez la descendance dans les études de reproduction sans altérations majeures du développement ⁵⁰.

Lors d'une étude de toxicité chronique du DEHA, une diminution du poids corporel a été observée accompagnée d'une augmentation de l'activité enzymatique, du poids du foie et de perturbations du métabolisme lipidique. Aucun effet sur l'appareil reproducteur mâle et aucune toxicité sur les métabolites n'est référencée dans la littérature ²⁷.

Pour le DINP, aucun effet significatif n'a été observé sur la reproduction chez les mammifères y compris les femelles allaitantes. Cependant, son exposition affecte la croissance et la maturation des ovocytes chez le poisson-zèbre ⁵¹. Par ailleurs, les études de toxicité chronique ont montré qu'il induit une néoplasie hépatique chez le rat et la souris due au mode de prolifération des peroxysomes ⁵².

Les données sur le TOTM montrent une augmentation du foie et une induction des peroxysomes hépatiques chez les rats. On remarque aussi que le métabolisme lipidique et le cycle cellulaire sont affectés. De plus, chez les mâles on a une diminution non significative de la production

des spermatozoïdes. Aucune donnée dans la littérature ne fait référence à une toxicité des métabolites. Si les études animales ont permis d'identifier plusieurs effets toxiques des plastifiants, il est également essentiel d'examiner leur impact potentiel chez l'humain ⁵³.

2.3. ÉTUDE DE TOXICITE CHEZ L'HOMME

Dans la littérature, on retrouve quelques données établissant un lien entre la dose, l'exposition et la toxicité au niveau endocrinien, reproductif, thyroïdien et métabolique. Concernant le DEHP, plusieurs études ont montré une association entre les concentrations urinaires de ses métabolites et des altérations du développement génital masculin. On peut notamment citer Swan *et al.* (2005) qui ont observé une réduction significative de la distance ano-génitale (AGD) chez des garçons nés de mères fortement exposées pendant la grossesse ⁵⁴. Ces résultats ont été confirmés par Jensen *et al.* (2016) qui a mis en évidence une relation dose-réponse entre l'exposition prénatale au DEHP et la réduction de l'AGD ⁵⁵. Par ailleurs, Boas *et al.* (2010) ont rapporté une diminution des taux sériques de thyroxine libre (T₄) chez les enfants exposés à des phtalates ⁵⁶. En outre, Hoppin *et al.* (2004) ont montré une altération de la fonction respiratoire chez l'adulte liée à une exposition chronique ⁵⁸.

Pour le DINP, les métabolites urinaires ont été associés à une activité anti-androgénique et anti-œstrogénique ¹². Bornehag *et al.* (2015) ont observé une corrélation inverse entre les concentrations urinaires de métabolites du DINP et l'AGD chez des garçons de 21 mois ⁵⁹. Résultats ont été confirmés par l'étude de Axelsson *et al.* (2010), qui confirment le potentiel perturbateur endocrinien du DINP chez l'humain ⁵⁷.

Concernant le DINCH, les données humaines restent limitées. Toutefois, Useini *et al.* (2023) ont montré *in vitro* que son métabolite principal le MINCH peut activer partiellement les récepteurs PPAR- γ à des concentrations supérieures à 10 μ M. Cela suggère un effet potentiel sur la signalisation lipidique. L'ECHA rapporte également une faible activité œstrogénique du DINCH sans conséquence toxicologique avérée chez l'humain ^{12,49}.

Enfin, pour les plastifiants alternatifs tels que le DEHT, le DEHA et le TOTM, les données cliniques humaines sont très limitées. Une étude de tolérance cutanée menée par la CPSC (2018) n'a révélé aucun effet irritant ou sensibilisant significatif après exposition topique au DEHT ⁶⁰. À contrario, le TOTM a provoqué de légers érythèmes ²⁸.

Aucune étude n'a rapporté à ce jour d'effet toxique majeur chez l'humain pour ces composés. Cependant des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer leur innocuité à long terme. Au regard de ces éléments, il est donc nécessaire d'examiner le cadre réglementaire. Ce dernier s'appuie sur le règlement REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals) ainsi que sur le règlement CLP (Classification, Labelling and Packaging) ; tous deux étant étroitement liés au règlement (UE) 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux.

IV. REACH : CONTEXTE GENERAL ET EVOLUTION DE LA REGLEMENTATION EUROPEENNE

1. PREMIERES REGLEMENTATIONS EUROPEENNES AVANT REACH

La découverte et la production de nouvelles substances chimiques n'ont cessé de croître au cours des dernières décennies. Cependant, cette croissance s'accompagne d'une augmentation des risques pour la santé humaine et pour l'environnement. Afin de prévenir ces risques et d'assurer une utilisation sécurisée des substances et mélanges chimiques, il est rapidement apparu nécessaire de mettre en place un dispositif de contrôle et un cadre réglementaire strict à l'échelle européenne et internationale.

Avant l'entrée en vigueur du règlement REACH, la régulation des substances et mélanges chimiques reposait sur un ensemble de directives. Adoptées par la Communauté économique européenne (CEE), ces textes constituaient à cette période le cadre juridique pour la gestion des produits chimiques.

La première de ces directives est la 67/548/CEE du 27 juin 1967 établissant les règles relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses.

Afin de compléter ce dispositif, la directive 76/769/CEE du 27 juillet 1976 est venue restreindre la mise sur le marché de certaines substances et préparations considérées comme dangereuses.

En 1979, nous avons eu l'adoption de la directive 79/831/CEE introduisant la distinction entre substances « existantes » et « nouvelles ». Elle imposait pour ces dernières une notification préalable accompagnée d'un dossier d'évaluation des risques.(données physicochimiques, toxicologiques et écotoxicologiques)

En 1988, la directive 88/379/CEE étendait les dispositions relatives à la classification et à l'étiquetage aux préparations (mélanges de substances telles que peintures, détergents ou cosmétiques).

En 1993, le règlement (CEE) n° 793/93 vient renforcer les obligations des industriels. Elle a instauré une procédure d'évaluation systématique des substances existantes en exigeant de ces derniers la collecte et la transmission de données (identité, tonnage, usages, propriétés physico-chimiques, toxicologiques, écotoxicologiques et exposition).

Enfin, la directive 1999/45/CE est venue renforcer la protection des utilisateurs par l'obligation de fiches de données de sécurité (FDS) et un étiquetage harmonisé. Ce cadre, bien que structurant, présentait des limites ⁶¹.

2. LIMITES DES DIRECTIVES : GENESE ET ADOPTION DE REACH

À la fin des années 1990, les limites du dispositif réglementaire existant commencent à se faire ressentir. Les procédures sont jugées complexes, lentes et peu efficaces. La majorité des substances existantes n'avait pas fait l'objet d'une évaluation approfondie faute d'un cadre harmonisé d'enregistrement et de contrôle.

Face à ce constat, la Commission Européenne engage dès 1999 une réflexion visant à réformer la réglementation européenne vis-à-vis des substances chimiques. Cette démarche aboutit à la publication en 2001 du « Livre blanc ». Ce livre blanc est un document expliquant la future stratégie en matière de contrôle et de libre circulation des produits chimiques dans la CEE. Ce livre introduit pour la première fois le concept de **REACH** (*Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals*) ^{61,62}.

Après plusieurs années de réflexion et concertations, le règlement (CE) n° 1907/2006 dit REACH est adopté le 18 décembre 2006 et entre en vigueur le 1^{er} juin 2007. Il marque une rupture dans la politique européenne des produits chimiques. Il vient instaurer un système unique d'enregistrement, d'évaluation, d'autorisation et de restriction des substances chimiques. La responsabilité de démontrer la sécurité des produits est désormais transférée des autorités publiques vers les fabricants et importateurs ^{61,62}.

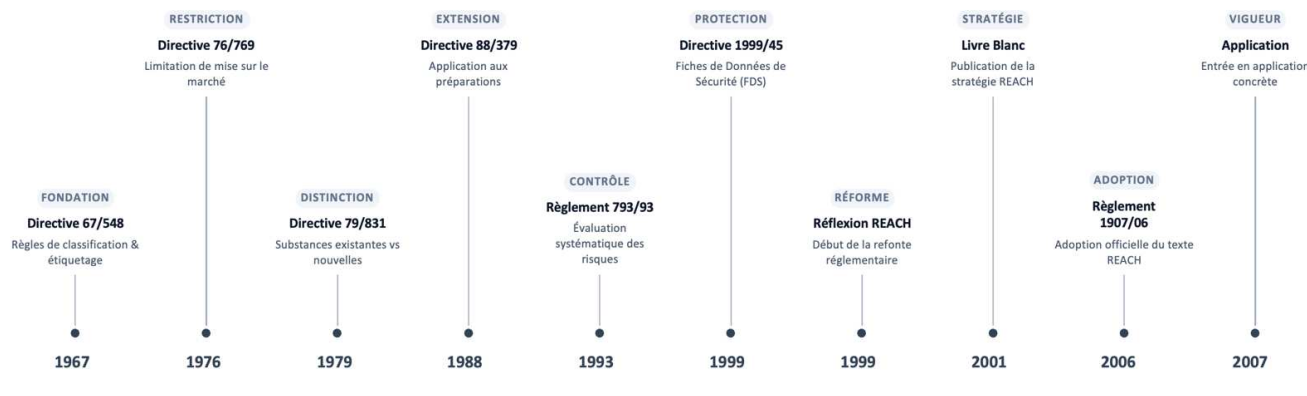


Figure 9 : Évolution réglementaire : directives Européennes à la création de REACH ⁶¹.

3. OBJECTIFS, PORTEE ET FONCTIONNEMENT DE REACH

Le règlement REACH vise principalement à :

- Protéger la santé humaine et l'environnement contre les risques liés aux substances chimiques.
- Assurer la libre circulation de ces substances au sein de la CEE.
- Favoriser l'innovation et la compétitivité de l'industrie chimique européenne.

Il s'applique à tous les acteurs de la chaîne d'approvisionnement à savoir producteurs, importateurs, utilisateurs. Il impose la fourniture de données scientifiques détaillées sur les propriétés et risques des substances produites à plus d'une tonne par an. En l'absence de données suffisantes, aucune mise sur le marché n'est possible ^{61,62}.

Par ailleurs, REACH promeut la substitution progressive des substances cancérogènes, mutagènes, reprotoxiques (CMR) et perturbateurs endocriniens. De plus, il soutient le développement de méthodes d'évaluation alternatives à l'expérimentation animale (telles que les *organ-on-chip* ou l'intelligence artificielle) ⁶³.

La mise en œuvre de REACH est confiée à l'**Agence européenne des produits chimiques (ECHA : European Chemicals Agency)**, basée à Helsinki. Ses missions consistent à :

- Exécuter les tâches techniques, scientifiques et administratives liées à l'application du règlement,
- Émettre des avis et décisions scientifiques indépendantes,
- Coopérer avec les autorités nationales, la Commission Européenne et les organisations internationales,
- Assister les entreprises notamment les PME dans la mise en conformité,
- Mettre à disposition des informations fiables pour les citoyens et les parties prenantes.

Ainsi REACH, piloté par l'ECHA repose sur quatre piliers essentiels : l'enregistrement, l'évaluation, l'autorisation et la restriction.

3.1. L'ENREGISTREMENT

Concernant l'enregistrement, les entreprises sont responsables de la collecte des données sur les propriétés physico-chimiques, toxicologiques et écotoxicologiques des substances qu'elles fabriquent et/ou importent. Ces informations sont transmises à l'ECHA via un dossier d'enregistrement unique par substance. Ce dernier comporte l'identité de la substance, ses propriétés physico-chimiques, toxicologiques et écotoxicologiques, ses usages, l'évaluation des risques et les informations administratives nécessaires à la soumission conjointe. Les fabricants et importateurs doivent coopérer pour déposer un enregistrement conjoint, s'acquitter d'une redevance variable selon la taille de l'entreprise et le tonnage concerné. Certaines substances (médicaments, produits radioactifs, additifs alimentaires, etc.) sont partiellement ou totalement exemptées car déjà régies par d'autres réglementations spécifiques ^{61,64}.

3.2. L'EVALUATION

L'évaluation vise à garantir la qualité et la conformité des informations soumises. Elle comporte trois phases :

- Évaluation des dossiers par l'ECHA,
- Décision réglementaire en concertation avec les États membres et en cas de désaccord un arbitrage par la Commission européenne,
- Suivi et mise à jour des dossiers sous la supervision des autorités nationales.

En cas de non-conformité, des sanctions ou mesures correctives peuvent être imposées ^{61,65}.

3.3. L'AUTORISATION

L'autorisation vise à contrôler l'usage des substances extrêmement préoccupantes (*Substance of Very High Concern ou SVHC*). Ce sont des substances qui ont été identifiées par l'ECHA comme présentant des propriétés dangereuses pour la santé humaine ou l'environnement. Elles sont classées selon les critères suivants :

- CMR (cancérogènes, mutagènes, reprotoxiques),
- PBT/vPvB (persistantes, bioaccumulables, toxiques),
- Perturbateurs endocriniens.

Après une consultation publique de 45 jours, la substance est ajoutée à la liste des substances candidates. Cela entraîne des obligations immédiates pour les entreprises : fournir une FDS, informer les consommateurs et notifier l'ECHA en cas de changement majeur ^{61,66}.

3.4. LA RESTRICTION

La restriction vise à limiter ou interdire la production, la mise sur le marché ou l'utilisation de substances présentant un risque pour la santé humaine et/ou l'environnement. Contrairement à l'autorisation, elle peut s'appliquer à toute substance indépendamment du tonnage.

Les restrictions sont listées à l'annexe XVII du règlement et peuvent découler de propositions soumises par un État membre, l'ECHA ou la Commission Européenne ^{61,67}.

En somme, REACH repose sur quatre piliers mais son application ne se fait pas de manière isolée. En effet, d'autres cadres réglementaires dont le règlement européen n°1272/2008 dit CLP (*Classification Labelling and Packaging*) et le règlement européen (UE) 2017/45 relatif aux dispositifs médicaux interagissent avec REACH.

4. REGLEMENT EUROPEEN CLP (CLASSIFICATION LABELLING PACKAGING) 1272/2008

Le règlement n°1272/2008 dit CLP (*Classification, Labelling and Packaging*) établit les règles de classification, d'étiquetage et d'emballage des substances ainsi que des mélanges chimiques. Il a été établi pour renforcer l'ancien système général harmonisé (SGH) dans l'UE. Il remplace les directives 67/548/CEE, 1999/45/CE et modifie le règlement n°1907/2006. Ce règlement est appliqué depuis le 20 janvier 2009 et s'est fait de manière progressive. Il est obligatoire depuis le 1^{er} décembre 2010 pour les substances, c'est-à-dire les composés chimiques uniques aux propriétés propres ; et depuis le 1^{er} juin 2015 pour les mélanges, qui peuvent être définis comme les combinaisons de plusieurs substances sans réaction chimique entre elles ⁶⁸.

En effet, il permet la classification des dangers en 33 classes. Elles sont réparties en :

- 17 classes de dangers physiques (explosif, inflammable, corrosif, réactif, etc.),
- 11 classes de dangers pour la santé,
- 4 classes de dangers pour l'environnement,
- 1 classe « dangereux pour la couche d'ozone » ⁶⁹.

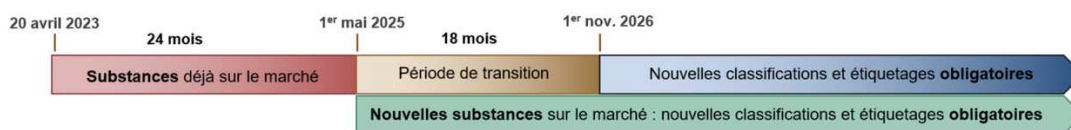
De plus, depuis avril 2023 l'UE a introduit trois nouvelles classes de dangers. On peut notamment relever :

- Les perturbateurs endocriniens,
- Les persistants bioaccumulables et toxiques (PBT), très persistantes et très bioaccumulables (vPvB),

- Les persistants mobiles et toxiques (PMT), très persistants et très mobiles (vPvM).

Elles ont été ajoutées à l'annexe I du règlement CLP par le règlement n°2023/707. Elles sont applicables depuis avril 2023 pour les substances nouvellement évaluées. Pour celles déjà enregistrées et mises sur le marché, une période de transition est prévue. Un calendrier de déploiement a été mis en place ⁷⁰.

Substances



Mélanges



Figure 10 : Calendrier de déploiement des nouvelles classes de dangers ⁷⁰.

Cependant, il est important de noter qu'elles ne sont pas associées à des pictogrammes. Ces nouvelles classes sont spécifiques à l'union européenne (UE) et ne sont pas harmonisées à un système international.

Par ailleurs, ce règlement utilise neuf pictogrammes de danger inspirés du SGH. Ils permettent d'identifier visuellement les risques liés aux produits chimiques. Chaque pictogramme se présente sous la forme d'un symbole noir sur fond blanc, encadré par un losange rouge. Ils possèdent tous un code établi selon une nomenclature standard commençant par SGH suivi d'un chiffre (ex. : SGH01, SGH02...).



Figure 11 : Pictogrammes du système harmonisé ⁷⁰.

En outre, l'étiquette CLP regroupe divers éléments obligatoires :

- Pictogrammes,
- Mention d'avertissement,
- Mentions de danger (H),
- Conseils de prudence (P),
- Mentions complémentaires (EUH),
- Identité du fournisseur
- Identificateurs du produit.

Pour les mélanges présentant un danger physique et/ou pour la santé, l'UFI (Identifiant Unique de Formulation) doit figurer sur l'étiquette.

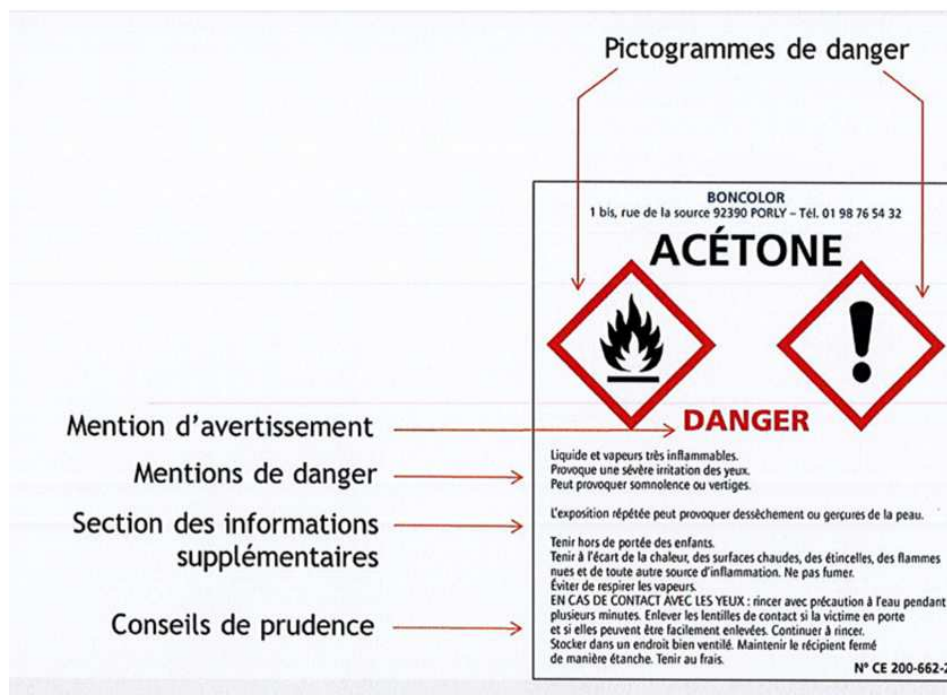


Figure 12 : Exemple d'étiquetage de l'acétone ⁷⁰.

Ainsi, le règlement CLP s'applique à tous les acteurs : fabricants, importateurs, formulateurs, distributeurs et utilisateurs. Ils doivent classer, étiqueter et emballer les produits et mélanges avant toute mise sur le marché. De plus, ils se doivent de maintenir à jour toute information transmise aux autorités.

5. REGLEMENT EUROPEEN (UE) 2017/45

Le règlement sur les dispositifs médicaux interagit lui aussi avec la réglementation REACH. Selon l'article L.5211-1 du Code de la santé publique, un dispositif médical peut être défini comme « tout instrument, appareil, équipement, logiciel, implant, réactif, matière ou autre article dont l'action principale n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques, immunologiques ou métaboliques ». Ces dispositifs sont régis par le règlement européen (UE) 2017/45 et il est applicable depuis le 26 mai 2021. Il vient abroger et remplacer plusieurs directives. Son but est de renforcer la sécurité, la traçabilité et la surveillance tout au long de la vie du dispositif. L'utilisation et la mise sur le marché européen ne peuvent se faire que s'il a été évalué, déclaré conforme et apposé par le marquage CE. Ces étapes sont réalisées par un

organisme notifié qui a aussi la charge de l'évaluation et la déclaration de substances dangereuses comme les CMR et les PE ⁷¹.

6. LES SUBSTANCES DANGEREUSES : LES CANCEROGENES, MUTAGENES, REPROTOXIQUES ET LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Les substances cancérigènes mutagènes et reprotoxiques (CMR) peuvent être définies comme étant des substances produisant des effets nocifs pour l'organisme. En effet, elles peuvent par inhalation, ingestion ou pénétration cutanée :

- Provoquer ou augmenter la fréquence d'un cancer **(C)**,
- Produire ou augmenter la fréquence des défauts génétiques héréditaires **(M)**,
- Produire ou augmenter la fréquence des effets nocifs non héréditaires dans la progéniture ou porter atteinte aux fonctions ou capacités reproductives **(R)** ⁷³.

Elles sont classées et harmonisées selon le règlement CLP n°1272/2008. On distingue 3 catégories pour chaque effet. On peut noter :

- Catégorie 1A : effets avérés chez l'humain,
- Catégorie 1B : effets présumés sur la base d'études chez l'animal,
- Catégorie 2 : effets suspectés ⁶⁸.

Tableau 11 : Critères pour la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances
cancérogènes, mutagènes et reprotoxiques ⁶⁹.

Effets	Catégorie de danger	Définition
Cancérogènes	1A	Substances dont le potentiel cancérigène pour l'être humain est avéré.
	1B	Substances dont le potentiel cancérogène pour l'être humain est supposé.
	2	Substances suspectées d'être cancérogènes pour l'homme.
Mutagènes	1A	Substances dont la capacité d'induire des mutations héréditaires dans les cellules germinales humaines.
	1B	Substances dont la capacité d'induire des mutations héréditaires chez l'humain est supposé.
	2	Substances préoccupantes du fait qu'elles pourraient induire des mutations héréditaires dans les cellules germinales des êtres humains.
Reprotoxiques	1A	Substances dont la toxicité pour la reproduction humaine est avérée.
	1B	Substances présumées toxiques pour la reproduction humaine.
	2	Substances suspectées d'être toxiques pour la reproduction humaine.

Les perturbateurs endocriniens quant à eux sont définis selon l'organisation mondiale de la santé (OMS) comme étant des substances chimiques d'origine naturelle ou artificielle, étrangères à l'organisme qui peuvent interférer avec le fonctionnement du système endocrinien et induire ainsi des effets délétères sur celui-ci ou sur ses descendants. Ce système est composé de plusieurs organes encore appelés glandes. Ils produisent des hormones qui sont libérées dans le sang ⁷³.

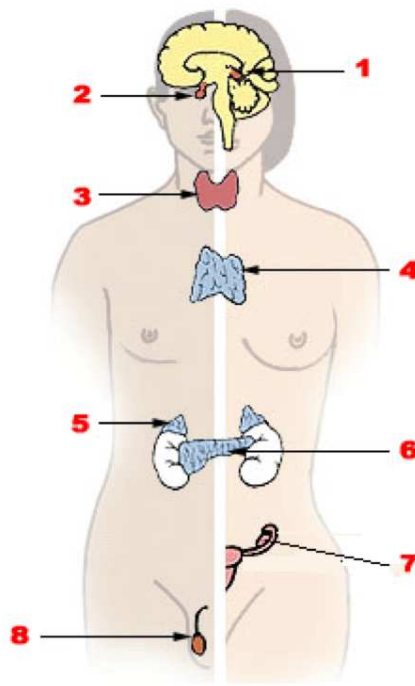


Figure 13 : Principales glandes du système hormonal (1 et 2, épiphyse, hypophyse et hypothalamus – 3, thyroïde et parathyroïdes – 4, thymus – 5, surrénales – 6, pancréas – 7, ovaires – 8, testicules) ⁷³.

Une altération de ce système peut perturber l'équilibre de l'organisme. Plusieurs mécanismes d'action sont décrits :

- L'imitation d'une hormone ce qui entraîne une réponse comparable à l'hormone endogène : c'est l'effet mimétique.
- Le blocage d'une hormone ce qui l'empêche d'agir sur son récepteur : c'est l'effet antagoniste.
- Le dérèglement de la production, de la dégradation ou du fonctionnement des hormones ou de leurs récepteurs.
- La perturbation du transport des hormones dans le corps ⁷³.

Depuis 2023, le règlement CLP a été modifié par le règlement délégué (UE) 2023/707 pour intégrer des classes de danger spécifiques aux perturbateurs endocriniens. Ces substances sont désormais classées en deux catégories :

- Catégorie 1 : pour les perturbateurs endocriniens avérés (CMR *1A*) ou présumés (CMR *1B*),
- Catégorie 2 : pour ceux suspectés ⁸⁸.

Cette classification s'applique à la fois aux effets sur la santé humaine que sur l'environnement.

Tableau 12 : Critères pour la classification, l'étiquetage et l'emballage des perturbateurs endocriniens ⁸⁸.

Domaine	Catégorie	Définition	Critères principaux
Santé humaine	1	Connu ou présumé perturbateur endocrinien	• Données humaines ; ou données animales ; ou données non animales offrant une capacité de prédiction équivalente • Activité endocrinienne mise en évidence • Effet néfaste observé chez un organisme intact, sa descendance ou les générations futures • Lien biologiquement plausible entre l'activité endocrinienne et l'effet néfaste • Si la pertinence pour l'être humain est sérieusement mise en doute, la Catégorie 2 peut être envisagée
	2	Suspecté perturbateur endocrinien	• Preuves limitées • Activité endocrinienne • Effet néfaste • Lien plausible mais incertain pour la Catégorie 1
Environnement	1	Connu ou présumé perturbateur endocrinien	• Données animales et/ou données non animales offrant une capacité de prédiction équivalente • Activité endocrinienne • Effet néfaste chez un organisme intact, sa descendance ou les générations futures • Lien biologiquement plausible • Si la pertinence au niveau des populations/sous-populations est fortement mise en doute, la Catégorie 2 peut être envisagée
	2	Suspecté perturbateur endocrinien	• Preuves limitées • Activité endocrinienne • Effet néfaste • Lien plausible mais incertain insuffisant pour la Catégorie 1

Les critères de classification de la santé humaine et de l'environnement reposent sur les mêmes éléments. Cependant, le niveau de danger n'est pas apprécié de la même manière. En effet, pour la santé humaine on observe le risque pour l'humain tandis que pour l'environnement on évalue plutôt le risque sur les populations ou les sous populations d'organismes.

En somme, REACH et CLP constituent la base de la gestion des substances chimiques dans l'UE. Le premier encadre les usages et obligations, le second classe les dangers. Ce cadre est étroitement lié à la réglementation des dispositifs médicaux (MDR) car leur fabrication nécessite des substances chimiques notamment des plastifiants. Plusieurs plastifiants font aujourd'hui l'objet d'alertes. La littérature et les autorités ont mis en évidence leurs propriétés CMR et/ou de perturbateur endocrinien. C'est le cas du DEHP, utilisé pour assouplir certains dispositifs en PVC.

7. FOCUS SUR LE DI(2-ETHYLHEXYL) PHTALATE : UNE SUBSTANCE REGLEMENTEE

Le di(2-éthylhexyl) phtalate (DEHP) est un plastifiant appartenant à la famille des phtalates. Il est largement utilisé pour conférer au PVC sa flexibilité et sa souplesse. Grâce à ses propriétés chimiques, mécaniques et thermiques favorables, le DEHP a été massivement employé dans de nombreux produits du quotidien et dispositifs médicaux. Il demeure encore très utilisé dans certains dispositifs médicaux de transfusion et de stockage du sang. Il contribue à stabiliser la membrane des globules rouges et à limiter l'hémolyse contrairement à plusieurs plastifiants alternatifs ¹¹⁷.

Cependant, le DEHP n'étant pas chimiquement lié à la matrice polymère, il peut donc migrer vers le milieu environnant ou être libéré par contact, ingestion ou encore inhalation. Cela explique sa présence ubiquitaire dans l'environnement et dans l'organisme humain. On peut le retrouver sous forme de métabolites dans l'urine, le sang ou le lait maternel.

Ces caractéristiques physico-chimiques combinées à sa large utilisation dans les produits du quotidien expliquent sa présence en population générale. De plus, de nombreuses études épidémiologiques et toxicologiques ont démontré ses effets délétères sur la reproduction et le

développement ainsi que son activité perturbatrice endocrinienne. Cela a entraîné un renforcement de la réglementation.

En raison de ses effets délétères avérés, il est aujourd'hui classé CMR de catégorie *IB*. Il est aussi reconnu comme perturbateur endocrinien selon les critères européens. Il est classé parmi les substances extrêmement préoccupantes (SVHC). Son utilisation dans certains dispositifs médicaux sera soumise à une procédure d'autorisation spécifique à l'horizon 2030 selon le règlement (UE) 2023/2482. Il figure à la fois dans :

- L'annexe XIV qui soumet son utilisation à autorisation préalable délivrée par la Commission européenne.
- L'annexe XVII qui en restreint l'usage dans les produits de consommation en interdisant la mise sur le marché de jouets et articles de puériculture conditionnement plus de 0,1 % m/m de DEHP ⁷⁴.

Par ailleurs, il est classé au titre du CLP comme :

- Repr. *IB* – H360FD : « *Peut nuire à la fertilité et au fœtus* »;
- Aquatic Acute 1 / Chronic 1 – H400 / H410 : « *Très toxique pour les organismes aquatiques* ».

Cette classification repose sur des données animales établissant un effet présumé chez l'humain ainsi que sur des données environnementales. De plus, il n'y a pas de classement harmonisé pour la cancérogénicité, la mutagénicité du DEHP ⁷⁴.

En outre, le règlement CLP distingue deux nouvelles catégories pour les perturbateurs endocriniens : l'une pour la santé humaine et l'autre pour l'environnement. Cependant, dans l'Annexe VI du CLP, aucun produit n'est encore officiellement classé comme perturbateur endocrinien y compris le DEHP.

Concernant l'étiquetage, tout produit contenant plus de 0,1 % m/m de DEHP doit comporter ces mentions de danger sur son étiquette, accompagnées des pictogrammes de danger GHS08 (santé) et GHS09 (environnement) si nécessaire. Cette limite de 0,1 % correspond au seuil fixé par le règlement CLP pour les substances classées Reprotoxiques *1A/1B*, catégorie dans laquelle le DEHP est harmonisé.



Figure 14 : Principaux pictogrammes présents dans les fiches de données de sécurité du di(2-éthylhexyl) phtalate

69

La fiche de données de sécurité (FDS) doit être fournie pour tout produit contenant plus de 0,1 % m/m de la substance concernée. Cette FDS doit inclure des informations détaillées sur :

- La composition chimique du produit,
- Les mesures de précaution à adopter,
- Les risques pour la santé humaine et l'environnement,
- Et les procédures de gestion du risque recommandées.

Le règlement CLP contribue donc à renforcer l'information sur le risque chimique pour les utilisateurs et les consommateurs. Il complète le dispositif de gestion du risque instauré par REACH.

En parallèle, le règlement (UE) 2017/745 impose pour tout dispositif contenant plus de 0,1 % m/m de DEHP :

- Indication claire sur l'étiquette et/ou dans la notice la présence du DEHP,
- Justification scientifique en l'absence d'alternative techniquement viable,
- Documentation sur le risque d'exposition pour le patient en tenant compte de la durée et du type de contact (cutané, sanguin, muqueux, etc.).

Ces informations doivent figurer dans le dossier technique et être indiquées sur l'étiquette ou dans la notice.

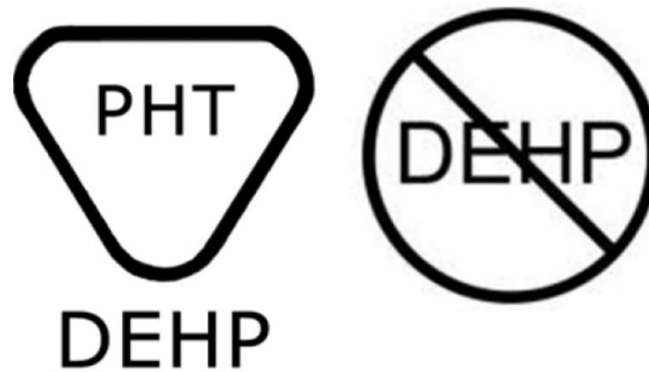


Figure 15 : Exemple de marquages applicables sur les dispositifs médicaux indiquant la présence de di(2-éthylhexyl) phtalate ou non et tout autre phtalate (PHT).

Cette obligation d'information vise à renforcer la vigilance des utilisateurs (médecins, pharmaciens, personnels hospitaliers). Le but étant d'assurer la sécurité du patient et de permettre d'adapter le choix du dispositif au contexte clinique. En outre, il permet une meilleure traçabilité et implique plus de responsabilité de la part des industriels. Ces exigences trouvent toutefois leur origine dans plusieurs scandales sanitaires liés au DEHP. Ces derniers, ayant grandement contribué à l'amélioration de la sécurité du patient tout en favorisant son remplacement progressif par des alternatives plus sûres.

8. LES SCANDALES SANITAIRES

8.1. LE SCANDALE DES JOUETS ET ARTICLES DE PUERICULTURE

Le premier tournant majeur survient dans les années 1990–2000. Une série d'enquêtes menées dans plusieurs pays européens a mis en évidence la présence de phtalates dont le DEHP, le dibutyl phtalate (DBP) et le benzyl butyl phtalate (BBP) dans les jouets, tétines et articles de puériculture destinés aux enfants ⁷⁶. Les analyses ont révélé des concentrations élevées de ces plastifiants dans les objets en PVC souple. Ces derniers peuvent être mis en bouche par les enfants, leur exposition peut s'avérer très importante. En réponse aux inquiétudes, la Commission européenne a interdit temporairement six phtalates dans les jouets dès 1999. Cette mesure a été rendue permanente en 2005 par la directive 2005/84/CE. Ce scandale a alerté les populations sur les dangers de l'exposition à des perturbateurs endocriniens. Il a aussi démontré les failles de contrôle du marché ce qui a conduit à la mise en place du règlement REACH.

8.2. L'EXPOSITION HOSPITALIERE : VULNERABILITE DES PATIENTS

Plusieurs études ont mis en évidence une exposition significative au DEHP dans le milieu médical. On peut notamment relever des études chez les nouveau-nés prématurés, les enfants en soins intensifs et les patients dialysés. En effet, Koch *et al* (2004) ont montré que le DEHP est rapidement métabolisé chez l'homme en plusieurs composés oxydés dont deux sont majoritairement excrétés dans les urines [le mono(2-éthyl-5-hydroxyhexyl) phtalate et le mono(2-éthyl-5-oxohexyl) phtalate] ⁷⁷. Par ailleurs, Wahl *et al.* (2004) ont prouvé que chez les patients hémodialysés la formation du 4-heptanone comme métabolite n'était pas liée au diabète. Cela est plutôt dû à la biotransformation du plastifiant en conditions d'exposition clinique prolongée ⁷⁸.

Le DEHP contenu dans les dispositifs en PVC peut migrer dans les solutions ou le sang circulant exposant directement les patients à des concentrations mesurables. Ces observations ont conduit plusieurs agences sanitaires dont l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) (2009) en France à l'étiquetage obligatoire des dispositifs conditionnement ce plastifiant. De plus, ils ont recommandé sa substitution progressive par des plastifiants plus sûrs tels que le di-(2-éthylhexyl) terephthalate (DEHT) , le tri-octyltrimellitate (TOTM) ou le

diisononyl cyclohexane-1,2-dicarboxylic acid (DINCH). Ces alertes ont permis une prise de conscience générale ⁷⁹. Cela a abouti à la mise en place de programmes de biosurveillance et de recherche dédiée à l'imprégnation des populations exposées par le Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR) ⁸⁰.

Par ailleurs, certains hôpitaux comme le Karolinska en Suède ont progressivement éliminé les dispositifs en PVC-DEHP de leurs services de néonatalogie et de dialyse. Plus récemment, Bernard *et al.* (2021) ont confirmé, chez des nouveau-nés français, la persistance de niveaux élevés de métabolites du DEHP dans les urines [le mono(2-éthyl-5-carboxypentyl) phtalate, le mono(2-éthyl-5-hydroxyhexyl) phtalate, le mono(2-éthyl-5-oxohexyl) phtalate) et le mono(2-éthylhexyl) phtalate] ⁸². Ils insistent sur la nécessité de poursuivre les efforts de substitution et de renforcer la surveillance ⁸¹.

9. SURVEILLANCE DE L'EXPOSITION EN POPULATION GENERALE

À la suite des scandales et méfaits liés au DEHP, des programmes de biosurveillance ont été mis en place pour mesurer l'exposition de la population générale. En France, l'étude Esteban 2014-2016 a montré que les métabolites du DEHP étaient présents dans les urines de 80% à 99 % des échantillons analysés ¹³. On note des niveaux plus élevés chez les enfants. De plus, l'étude sur l'alimentation EAT2 de l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) montre qu'elle est la principale voie d'exposition ¹⁴. Ces résultats confirment que malgré les restrictions européennes le DEHP demeure omniprésent dans l'environnement et les produits du quotidien. Cela rend ainsi la biosurveillance indispensable pour suivre et réduire l'exposition. Dans cette optique, le projet Assessment and Risk Management of Medical Devices in plasticized PVC (ARMED) a été lancé pour évaluer l'exposition aux plastifiants issus des dispositifs médicaux.

10. PROJET ARMED

Le projet **ARMED** (*Assessment and Risk Management of Medical Devices in plastified PVC*) a été initié en 2013 et financé par l'ANSM. Il était coordonné par le Professeur Valérie Sautou du centre hospitalier universitaire (CHU) de Clermont-Ferrand en collaboration avec d'autres CHU (CHU Lille et de Nantes). Ils impliquaient aussi des laboratoires universitaires pluridisciplinaires (chimie analytique, toxicologie, biomatériaux). Ils ont permis la caractérisation des plastifiants et leurs métabolites présents dans les dispositifs médicaux en PVC souple ainsi que l'évaluation de leur migration vers les milieux biologiques ^{42,84,85}.

L'un des principaux enjeux était d'établir le lien entre les relargables et leur exposition chez des patients en milieu hospitalier. Le projet a ainsi permis d'une part le développement de méthodes analytiques pour doser les métabolites dans les urines. D'autre part, il a permis l'évaluation de la cytotoxicité des plastifiants et de leurs métabolites sur des lignées cellulaires. Les travaux ont notamment montré que certains plastifiants alternatifs peuvent migrer depuis le PVC à des concentrations élevées comme le DINCH et peuvent présenter un potentiel cytotoxique. Cependant, d'autres comme le DEHT et le TOMT sont jugés moins préoccupants.

Le projet ARMED a ainsi posé les bases de recherche sur les risques chimiques liés aux plastifiants dans les dispositifs médicaux. Il a aussi contribué aux réflexions concernant les CMR et perturbateurs endocriniens dans le cadre du règlement UE 2017/745. Cela a permis l'adoption de mesures spécifiques visant les populations les plus vulnérables. Ces décisions se traduisent par un renforcement de la législation.

En effet, en France, l'arrêté du 13 avril 2017 a interdit l'utilisation de dispositifs conditionnement plus de 0,1 % m/m de DEHP dans les services de pédiatrie, néonatalogie et maternité ⁸⁶. Cependant une tolérance transitoire a été accordée pour certains dispositifs critiques (circuits extracorporels, dialyse, transfusion sanguine). Cette décision s'appuyait sur plusieurs avis de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et de l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES), soulignant la vulnérabilité des nouveau-nés prématurés et des femmes enceintes face à l'exposition au DEHP ⁷⁹. Elle s'inscrit également dans la continuité du Plan national santé environnement (PNSE 3) qui visait à réduire l'exposition aux perturbateurs endocriniens ⁸⁹.

Pour garantir la sécurité, l'ANSM quant à elle, a effectué plusieurs investigations auprès des fabricants. En effet, elle a montré en 2016 que parmi 62 dispositifs annoncés « sans DEHP » 11 contenaient encore plus de 0,1 % m/m de ce plastifiant. Cet article mentionne notamment sa présence dans les tubulures de perfusion, de nutrition ou de circulation extracorporelle. Ce constat témoigne des difficultés rencontrées par les autorités pour assurer un contrôle efficace du DEHP malgré une connaissance des risques associés. Ces observations imposent donc des actions correctives concrètes ⁸⁷.

L'Union européenne a donc fixé à l'horizon 2030 la fin des usages du DEHP soumis à autorisation dans les dispositifs médicaux. L'objectif est la substitution totale. Cela requiert des changements majeurs qui peuvent s'avérer lourds et coûteux pour les industriels. Ils exigent de nombreux essais :

- Physicochimiques (migration, extractibles/relargables),
- Biocompatibilité (selon l'ISO 10993),
- Performance,
- Stérilisation,
- Stabilité.

Ils entraînent aussi des impacts réglementaires tels que la mise à jour du dossier auprès de l'organisme notifié, modification de l'identification unique des dispositifs (IUD) et de l'étiquetage.

Le cadre réglementaire clarifié avec un focus sur le rôle de REACH et des réglementations connexes, la nécessité de substitution n'est plus un débat. La réflexion s'oriente désormais vers les modalités de remplacement dans le respect des exigences de qualité pharmaceutique. La dernière partie répond concrètement aux exigences REACH. Elle couvre notamment l'ouverture et le pilotage d'un dossier de gestion des changements, la gestion du risque selon l'ICH Q9/Q10, les études d'extractibles et de relargables, et la justification réglementaire jusqu'à la variation d'AMM.

V. APPLICATION DE REACH : GESTION DES CHANGEMENTS DU DI(2-ETHYLHEXYL) PHTALATE

1. INTRODUCTION

Selon l'article L.5111-1 du Code de la santé publique, un médicament peut être défini comme étant « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques ». Il peut exister sous différentes formes galéniques (comprimé, injectable, crème, aérosol, etc.) et être administré de différentes façons. Trois critères sont toujours essentiels : qualité, sécurité et efficacité. Pour les solutions injectables, les exigences sont plus strictes, à ces premiers critères s'ajoutent :

- Innocuité,
- Isotonicité,
- Stérilité,
- Apyrogénicité,
- Limpidité,
- Compatibilité entre le conditionnement et le contenu pour éviter toute contamination.

Cette compatibilité est vérifiée par des études sur les substances extractibles et relargables. Ces études sont menées tout au long du cycle de vie du produit. C'est dans ce cadre de maîtrise des risques que le règlement européen REACH a restreint l'usage du DEHP. Suite à cette restriction, j'ai participé à une gestion des changements lors de mon stage de fin d'études. Elle visait à remplacer le DEHP dans tous les matériaux en PVC à savoir les poches et les accessoires.

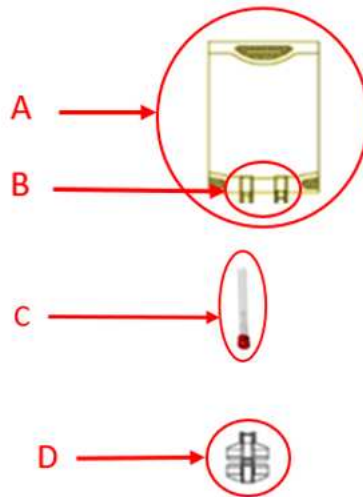


Figure 16 : Exemple d'illustration de poche en polychlorure de vinyle et de ses accessoires contenant du Di(2-éthylhexyl) phtalate (A- Film ; B-Tube coextrudé ; C-Tuber Luer ; D- Embout).

L'objectif de ce changement est double. Le principal est de protéger la santé humaine en réduisant l'exposition des populations vulnérables (femmes enceintes, nourrissons, enfants, personnes âgées...) exposées à ce plastifiant. D'autre part, il vise à protéger notre environnement en réduisant son utilisation afin de limiter son accumulation environnementale car c'est un plastifiant dit « persistant ».

Les nouvelles poches non-DEHP doivent présenter la même compatibilité physico-chimique avec les solutions médicamenteuses, une résistance mécanique et une aptitude à la soudure équivalente voire supérieure aux anciennes poches. De plus, elles doivent présenter un profil toxicologique moins nocif pour le patient. Ce changement s'inscrit notamment dans une démarche d'amélioration continue et de maîtrise des procédés comme décrite par l'ICH Q10 (*3.2-système de gestion du changement*). Cela permet ainsi de répondre aux exigences des BPF.

L'industrie pharmaceutique étant très réglementée, tout changement apporté à une matière, un procédé, un équipement, un système informatisé ou un document peut avoir des conséquences sur la qualité du produit, la sécurité du patient ou la conformité réglementaire. C'est en ce sens qu'il est indispensable de formaliser ces modifications à travers un processus strict appelé «

Gestion des changements ». Ce dernier est défini comme un système formel et documenté permettant la gestion des modifications d'éléments critiques dans le cadre du système qualité.

Tel que défini par l'ICH Q10 *Pharmaceutical Quality System*, il repose sur une évaluation des risques, une traçabilité complète et un pilotage pluridisciplinaire. L'objectif est d'assurer que chaque changement est maîtrisé, analysé pour ses impacts potentiels et mis en œuvre de manière sécurisée avec l'accord de tous les services concernés.

Ce processus structuré impose une analyse de risques, une traçabilité documentaire complète et l'approbation formelle du changement avant sa mise en application. Il garantit ainsi que tout risque lié au changement soit maîtrisé. Tout changement non déclaré ou non encadré constitue une non-conformité vis-à-vis des exigences des BPF, des référentiels cGMP (current Good Manufacturing Practices) ou des recommandations des autorités telles que l'ANSM ou la FDA. Ces changements peuvent être audités aussi bien lors des inspections des autorités compétentes que lors des audits internes. Les étapes générales de ce processus sont les suivantes :

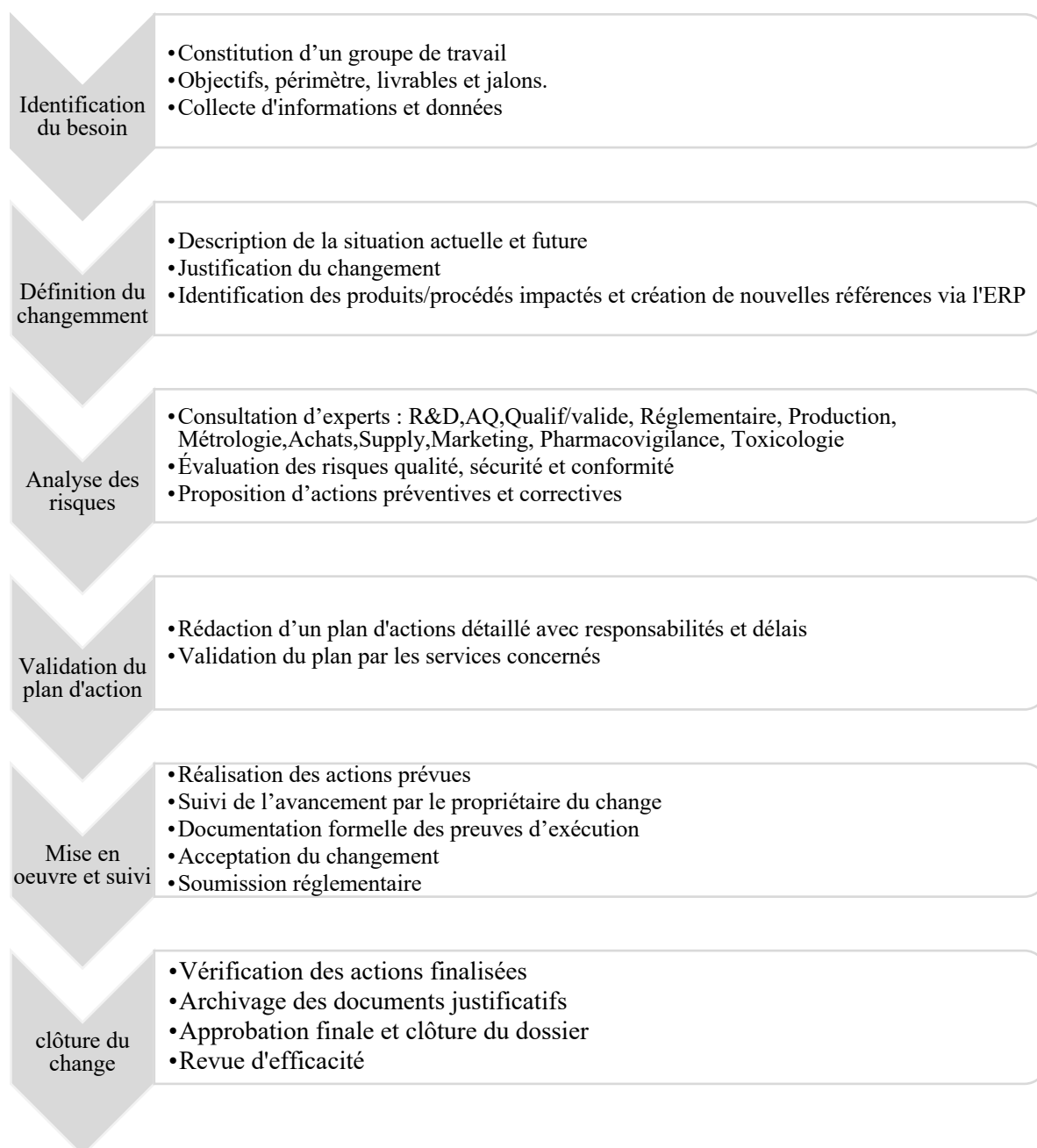


Figure 17 : Étapes générales de la gestion des changements ¹¹³.

Trois grandes étapes importantes sont à retenir : la création de la gestion des changements, l'évaluation ainsi que l'acceptation et enfin la clôture de la gestion des changements.

2. CREATION DE LA GESTION DES CHANGEMENTS

Le besoin est formalisé comme décrit dans l'ICH Q10. Il s'agit d'un changement majeur de matière première susceptible d'impacter la qualité du produit et le dossier réglementaire. La demande de changement décrit et justifie la modification. Dans le cas présent, il se justifie par les exigences REACH et sa politique de réduction des risques.

De plus, il donne le périmètre auquel on s'attaque. Cette étude ciblait les composants en contact conditionnement du DEHP, les différents types de poches (monocouches, bicouches) et les différents volumes. L'objectif étant de maintenir la performance et réduire l'exposition des patients. Pour structurer correctement la demande, un User Requirements Specification (URS) a été rédigé. Il vient cadrer les exigences fonctionnelles et techniques de la matière de remplacement c'est-à-dire :

- Composition attendue,
- Compatibilité physico-chimique,
- Aptitude au procédé (soudure, intégrité),
- Conditions de stérilisation,
- Exigences de traçabilité,
- Livrables attendus (certificats fournisseurs, fiches techniques, preuves de conformité).

Une fois le besoin défini et les exigences formalisées, la phase suivante consiste à planifier les actions à mener par les différents acteurs impliqués. En effet, elle recense les acteurs impliqués, les documents qualité à mettre à jour et les jalons (revues, essais, validations) afin de garantir un changement encadré, évalué et documenté conformément aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).

3. ÉVALUATION ET ACCEPTATION DE LA GESTION DES CHANGEMENTS

Une fois la demande de changement formalisée, celle-ci doit obligatoirement faire l'objet d'une évaluation par un comité pluridisciplinaire avant toute mise en œuvre. Cette évaluation repose sur une approche de gestion des risques conforme aux référentiels ICH Q9 et Q10. Cette gestion des risques permet d'anticiper les impacts potentiels en analysant la gravité, la probabilité et la détectabilité des risques. Cette étape est essentielle pour garantir que le changement proposé n'aura pas d'impact négatif sur la qualité du produit, la conformité réglementaire ou le bon fonctionnement des procédés existants. Le comité d'évaluation est généralement composé d'experts issus de divers services. Dans ce projet, il a mobilisé :

- **Assurance qualité** : qui pilote la gestion des changements, vérifie la conformité aux BPF, la traçabilité et valide la clôture.
- **Affaires réglementaires** : qui évaluent l'impact sur les dossiers (variations AMM/marquage CE), préparent les soumissions et échangent avec les autorités et les organismes notifiés.
- **Qualité Fournisseur/Achats** : qualifient le fournisseur, formalisent le Quality Agreement, collectent les certificats et les notifications de changements.
- **R&D et production** : qui réalisent les essais de faisabilité, adaptent le procédé et accompagnent le transfert en fabrication.
- **Contrôle qualité** : qui définit un plan de contrôle et réalise les analyses comparatives entre l'ancien et le nouveau matériau. Il documente les écarts éventuels contribuant à la décision finale de libération des lots.
- **Toxicologie** : évalue les substances extraites et relarguées, estime l'exposition, compare aux doses admissibles/références et conclut sur la marge de sécurité pour les patients.
- **Qualification/Validation et Industrialisation** : qui évaluent l'impact sur les équipements/procédés, planifient et exécutent QI/QO/QP, requalifications.
- **Pharmacovigilance** : qui surveille les signaux post-changement et met à jour le plan de gestion des risques.
- **Supply chain et HSE** : sécurisent l'approvisionnement et la gestion des stocks ; évaluent les impacts sécurité/environnement et met à jour des fiches de données de sécurité (FDS)/étiquetage.

4. SUIVI ET CLOTURE DU PLAN D’ACTION

Le suivi du plan d’action est assuré par le créateur du changement. Cependant, chaque intervenant reste responsable de la réalisation de sa propre tâche. La mise en production est conditionnée par la complétude des preuves (équivalence, conformité, acceptabilité du risque patient). La clôture intervient uniquement lorsque l’ensemble des actions sont réalisées et que la documentation associée est complétée et validée. Après vérification des critères et acceptation, tout est archivé dans le système qualité. Un suivi après mise en œuvre est mis en place pour attester du maintien de la qualité et de la sécurité (indicateurs, revues périodiques, actions correctives si besoin). Le projet étant toujours en cours, le dossier sera clôturé une fois toutes les actions terminées et validées.

En somme, la maîtrise des changements relève de la gestion du risque comme énoncé dans l’ICH Q9. Ce référentiel permet d’identifier, d’évaluer, de maîtriser, de documenter les risques liés à la substitution du DEHP.

5. GESTION DE RISQUES : ICH Q9

Selon l’ICH Q9, un risque peut être défini comme étant la combinaison de la probabilité d’occurrence d’un dommage et de la gravité de ce dernier ⁹⁰. Cette définition s’applique notamment aux matériaux en contact avec le médicament comme les poches en PVC plastifiées au DEHP. En effet, le risque dans notre cas résulte de la probabilité des interactions contenant-contenu et de la gravité de ses conséquences cliniques. Il peut altérer la qualité et l’innocuité de la solution et donc la sécurité du patient. Dans le cas du DEHP, ces interactions sont rendues possibles car le plastifiant n’est pas lié de manière covalente à sa matrice. Il peut ainsi migrer et exposer les populations lors d’interventions médicales. Ce qui a conduit les autorités à réévaluer son usage et à le substituer par des plastifiants plus sûrs.

Dans ce contexte, les fabricants doivent gérer ces risques conformément au Système Qualité Pharmaceutique ICH Q10. Ils se doivent aussi de respecter les Bonnes Pratiques de Fabrication (GMP/BPF). Le management du risque est exigé tout au long du cycle de vie du médicament. Son approche suit la structure d’ICH Q9 en trois étapes :

- L'évaluation : qui couvre l'identification des dangers (matériaux, procédés, stérilisation), l'analyse et l'évaluation du risque. Pour les matériaux d'emballage, elle s'appuie sur des études d'extractibles/relargables conformément à plusieurs lignes directrices et référentiels internationaux.
- La maîtrise : qui consiste à réduire le risque (substitution du plastifiant, spécifications renforcées, contrôle du procédé) ou à justifier son acceptation par des données scientifiques et vérifiables.
- La communication/revue : qui permet de faire circuler l'information entre les différents pôles (R&D, production, affaires réglementaires, pharmacovigilance...). De plus, elle planifie la revue périodique du risque conformément à l'ICH Q10 et au Chapitre 1 des BPF.⁹¹⁻⁹³

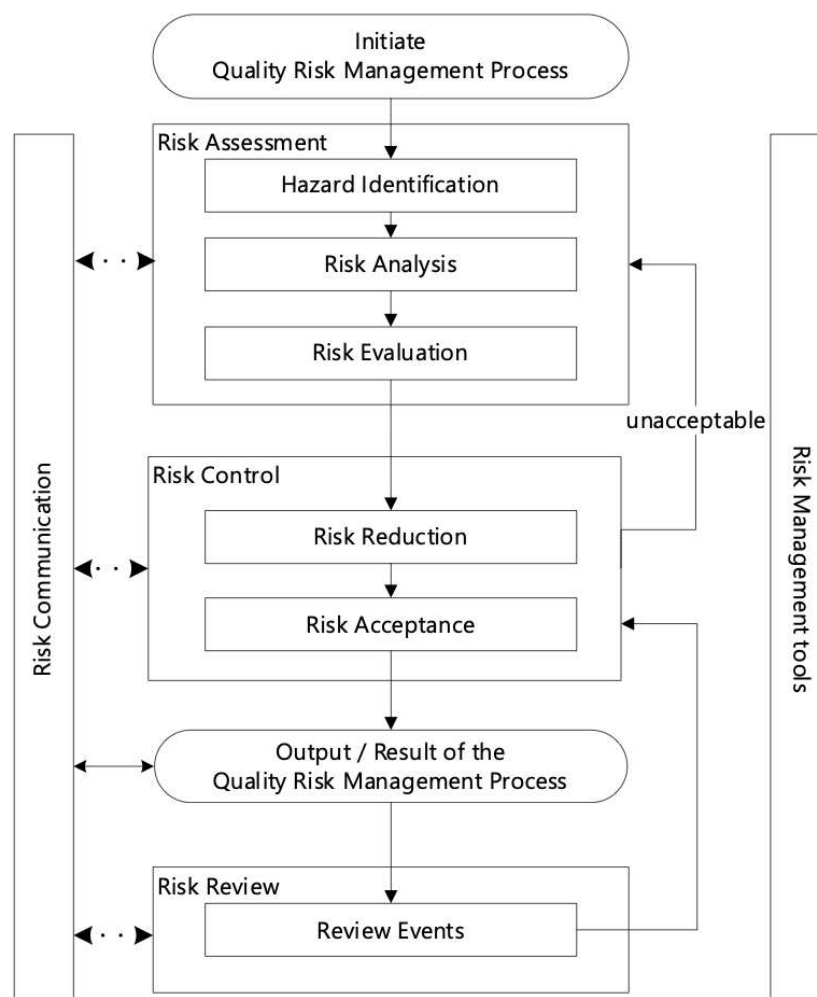


Figure 18 : Vue d'ensemble de la gestion de risques selon l'ICH Q9⁹⁰.

En somme, les interactions contenu-contenant sont une priorité. En effet, le transfert des composants de la poche vers la solution injectable et inversement peut compromettre l'innocuité du médicament.

6. INTERACTIONS CONTENU-CONTENANT

Les interactions contenu–contenant recouvrent l'ensemble des échanges physico-chimiques entre la solution médicamenteuse et son conditionnement en contact direct. Dans le cas des poches en PVC plastifiées au DEHP, ces interactions sont déterminantes pour la qualité, l'innocuité et la performance du produit. Elles doivent être évaluées dans le dossier pharmaceutique conformément aux lignes directrices et pharmacopées internationales ⁹¹⁻⁹³. On distingue deux sortes d'interactions :

- La migration du contenu vers le conditionnement qui regroupe trois mécanismes. On relève le phénomène de sorption qui regroupe les deux premiers mécanismes, l'adsorption et l'absorption. En effet, on peut observer une adsorption qui correspond à la fixation de composés de la solution à la surface interne de la poche. Ce phénomène peut entraîner une réduction de la biodisponibilité de la substance active. De plus, on observe aussi une absorption qui se traduit par la pénétration de molécules comme la substance active ou des excipients dans la matrice polymère. Cela peut induire des modifications des propriétés du matériau comme un gonflement ou un durcissement de la poche. Enfin, le dernier mécanisme est la perméation. Il désigne le passage de composés volatils au travers de la paroi. Cela peut engendrer une oxydation et rendre la solution plus concentrée ⁹⁴.
- La migration du conditionnement vers le contenu : se fait par relargage (leaching) des composés du conditionnement. En effet, les poches souples en PVC sont fabriquées à partir d'une matrice polymère à laquelle on vient ajouter des additifs lui permettant d'améliorer ses propriétés comme le DEHP. Ces additifs sont susceptibles d'être extraits ou de migrer dans la solution. Pour évaluer ce risque, on distingue deux types de molécules à savoir les extractibles et les relargables. Les extractibles sont des molécules

qu'on force à sortir du matériau en le sollicitant en conditions extrêmes. Les relargables quant à eux, sont des molécules qui se retrouvent réellement en solution en conditions normales de stockage et d'utilisation ⁹⁵.

Au regard des différents échanges et du risque de migration du DEHP vers la solution injectable il est donc nécessaire de réduire l'exposition. Pour assurer la conformité réglementaire, il faut donc obligatoirement le remplacer par un plastifiant avec un profil toxicologique moins dangereux. Cette mesure permet de limiter le risque et ainsi de répondre aux exigences réglementaires.

7. SUBSTITUTION DU DI(2-ETHYLHEXYL) PHTHALATE

7.1. CONTEXTE ET PERIMETRE

La substitution du DEHP au profit d'un plastifiant non-DEHP dans le PVC constitue un changement majeur. Il vise exclusivement les éléments en contact avec la solution des systèmes de poches (film, tubulures co-extrudées, embout « twist-off » et tube Luer) dans leurs différentes configurations commerciales. De plus, il inclut l'ensemble du cycle de vie du produit à savoir : les matières premières, les procédés de fabrication/assemblage, la stérilisation et les conditions de stockage.

Le périmètre inclut également les scénarios cliniques selon les populations : adultes, enfants, nourrissons, nouveau-nés et prématurés. Des configurations « pire cas » sont choisies sur des bases scientifiques par exemple l'usage de poches de 50 mL avec un rapport surface/volume élevé. Les conditions de contact, les durées d'exposition et les volumes perfusés reflètent l'usage réel en clinique. Avant la réalisation de ces essais, un Analytical Evaluation Threshold (AET) est établi conformément à l'ICH M7. Pour une exposition de 1 à 10 ans, le seuil toxicologique retenu est le Threshold of Toxicological Concern (TTC) de 10 µg/j. Cela est ainsi appliqué au scénario clinique critique (pire cas) soit les poches surface/volume le plus élevé.

En somme, l'objectif principal de ce changement est la mise en conformité avec la réglementation REACH. De plus, un autre enjeu est le maintien de la qualité pharmaceutique et la sécurité des patients tout en limitant les impacts industriels et réglementaires. La stratégie retenue est la mise en place de la gestion « gestion des changements » associé à une gestion des

risques conformément aux BPF. Elle met l'accent sur l'évaluation des matériaux au contact des solutions injectables au regard des exigences qualité et réglementaires applicables.

7.2. CADRE ET REFERENTIELS QUALITE PHARMACEUTIQUES

Après formalisation de la demande auprès du service assurance qualité et définition du périmètre, il a fallu établir un cadre qualité conformément aux référentiels de qualité. La démarche combine deux volets complémentaires. D'une part, on a la démonstration d'équivalence « matière/composant » via les dossiers techniques des fournisseurs. D'autre part via les référentiels reconnus pour les matériaux d'emballage en contact avec les médicaments injectables. On peut notamment citer :

- FDA, Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics (1999 Q&A 2022) : qui permet de démontrer l'adéquation des systèmes de fermeture-conditionnement des médicaments/biologiques (composition, performances, compatibilité, sécurité).
- EMA, Guideline on Plastic Immediate Packaging Materials (2005) : qui renseigne sur les exigences spécifiques pour matières plastiques en contact direct (identité, additifs, essais de compatibilité/extractibles, conformité pharmacopée), hors élastomères.
- USP <1663>/<1664> pour la qualification extractibles/relargables : la pharmacopée US qui donne d'une part les recommandations afin de planifier et réaliser des études d'extractibles (conception, solvants, conditions « stress », interprétation. USP <1663>). D'autre part, afin d'établir la stratégie d'identification/quantification et d'évaluation toxicologique d'impuretés en conditions d'usage des relargables (USP<1664>).
- Recommandations du Product Quality Research Institute (PQRI) : sont des recommandations industrielles détaillées pour les critères d'acceptation, seuils d'identification/qualification et conceptions des études extractibles et relargables pour les formes parentérales.

- BPOG/BioPhorum : recense les bonnes pratiques pour les polymères. C'est un guide pour l'évaluation du risque de relargables et pour la standardisation des essais d'extractibles applicables aux systèmes à usage unique (protocoles types, solvants/points de temps, reporting)^{92,93,96-98}.

Par ailleurs, l'évaluation toxicologique repose sur la détermination de valeurs Permitted Daily Exposure (PDE) conformément aux principes de l'ISO 10993-17:2023. Ces dernières permettent d'estimer les niveaux d'exposition tolérables aux substances identifiées dans les matériaux en contact. Lorsque les données toxicologiques sont limitées, l'approche retient l'application des TTC tels que décrits dans l'ICH M7. Cette approche est adaptée aux formes parentérales selon les travaux du PQRI et les recommandations du consortium ELSIE (Extractables and Leachables Safety Information Exchange).

Toutes ces études sont réalisées dans des laboratoires certifiés ISO/IEC 17025. Cela permet d'une part de formaliser la gestion des incertitudes, des seuils et des critères analytiques. D'autre part, de renforcer la fiabilité et l'interprétation des résultats/données^{100,101}.

7.3. BALANCE QUALITE/SECURITE : DECISION DU CHANGEMENT

L'évaluation est en cours selon le plan d'action prévu à cet effet. Par souci de confidentialité, aucun résultat ne pourra être totalement divulgué à ce stade. Néanmoins, les premiers résultats indiquent un profil toxicologique favorable pour le PVC non-DEHP. Cette conclusion repose sur les données analytiques obtenues en conditions « pire cas » incluant des essais d'extractibles et de relargables. Elle s'appuie notamment sur la littérature concernant les plastifiants mais aussi sur les données toxicologiques des fournisseurs et les recommandations scientifiques. L'enjeu principal étant de garantir que l'interaction contenant-contenu n'altère en rien les propriétés attendues de la solution injectable.

En effet, les composés identifiés au-dessus de l'AET montrent des niveaux d'exposition compatibles avec les valeurs de référence (PDE&TTC). Les marges de sécurité restent donc adaptées à l'usage parentéral. De plus, la comparaison avec le profil du PVC plastifié au DEHP ne montre aucun risque supplémentaire. Cela confirme donc que le choix de ce nouveau

plastifiant non-DEHP est cohérent et que les hypothèses concernant notre pire cas sont pertinentes.

Ainsi, la substitution du DEHP par un plastifiant non-DEHP dans les composants en contact direct avec la solution s'aligne sur les exigences de conformité REACH. Elle préserve ainsi la qualité pharmaceutique et la sécurité patient. Ces résultats préliminaires constituent une base scientifique solide pour soutenir la décision dans le système qualité. Ils permettent la poursuite des essais pour s'assurer de l'efficacité et de la stabilité dans le temps.

Cependant, l'application de ce changement aux médicaments commercialisés nécessite une étape réglementaire importante. Cela demande une mise à jour du dossier d'AMM avec les données de justification fondées sur des bases scientifiques (résultats des essais extractibles & relargables, toxicologiques). Cette mise à jour est communément appelée variation d'AMM.

8. IMPACTS REGLEMENTAIRES DES CHANGEMENTS

Les changements opérés peuvent avoir un impact réglementaire. Il est donc nécessaire de s'assurer que nous soyons conformes à la réglementation en vigueur. Dans le cadre de ce travail, il est important de préciser que le produit étudié est un médicament injectable contenu dans une poche PVC non-DEHP. Cette poche plastifiée constitue le conditionnement primaire du médicament. C'est-à-dire la partie de l'emballage entrant en contact direct avec la solution médicamenteuse.

À l'issue des premiers essais menés, les résultats convergent vers un profil toxicologique et physico-chimique compatible avec l'usage parentéral du plastifiant non-DEHP. Ces données, combinées à la littérature E&L et aux informations des fournisseurs, renforcent le dossier qualité. Elles soutiennent la démonstration de compatibilité du système contenant-fermeture. Comme le changement concerne le conditionnement primaire, il requiert une variation de l'AMM conformément aux lignes directrices européennes 2013/C 223/01. Dans ce contexte, il est donc utile de situer les différents types d'emballage à savoir :

- Le conditionnement primaire : désigne le récipient ou tout autre conditionnement immédiatement en contact avec le médicament. Son rôle est essentiel pour la protection

et la stabilité du produit. On peut citer comme exemple la poche de perfusion, le flacon en verre ou la seringue préremplie.

- Le conditionnement secondaire : est l'emballage qui entoure, protège le conditionnement primaire. On peut notamment citer les boîtes en carton ou encore certains emballages plastiques.
- Le conditionnement tertiaire : est l'emballage destiné au transport, à la logistique et au stockage. On peut citer les cartons, les palettes ou encore des caisses en plastique ^{101,103}.

Au niveau européen, la procédure de modification/variation d'AMM est encadré par règlement (CE) n°1234/2008. Il est complété par la ligne directrice de la Commission Européenne 2013/C 223/01 détaillant les catégories, les conditions de variations et les éléments à fournir. On distingue ainsi les variations de :

- Type IA : sont des modifications ayant un impact négligeable sur le produit. Elles suivent une procédure simplifiée dite « do and tell » où le titulaire de l'AMM peut mettre en œuvre le changement immédiatement tout en informant l'autorité compétente dans un délai défini. Exemple : correction d'une erreur typographique dans le dossier ou changement administratif sans incidence sur le produit.
- Type IB : sont des changements présentant un faible impact potentiel et nécessitant une évaluation allégée par l'autorité compétente. Exemple : modification mineure du procédé de fabrication ou ajout d'un site de contrôle secondaire.
- Type II : sont des modifications majeures susceptibles d'avoir un effet significatif sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament. Ces variations requièrent une évaluation complète et une approbation préalable avant toute mise en œuvre. Exemple : changement de matériau du conditionnement primaire (substitution du DEHP).
- Les extensions : correspondent à tout changement modifiant profondément les caractéristiques du médicament. Elles sont considérées équivalentes à une nouvelle demande d'AMM. Exemple : ajout d'une nouvelle indication thérapeutique, changement de forme pharmaceutique ou de voie d'administration ¹⁰².

Pour une solution injectable, la substitution du plastifiant de l'emballage primaire relève donc d'une variation de type II. Elle nécessite donc un dossier incluant des données E&L, des études de stabilité et le profil toxicologique. De plus, elle doit inclure la mise à jour des spécifications et si nécessaire les informations produit. En outre, la Commission Européenne et l'EMA ont annoncé l'entrée en application de nouvelles lignes directrices concernant les variations dès le 15 janvier 2026. Elles visent à accélérer les procédures, les harmoniser aux exigences documentaires mais aussi à introduire une nouvelle classification dédiée aux variations urgentes. D'ici là, les titulaires d'AMM doivent se référer aux règles en vigueur ¹⁰³.

¹⁰⁴⁻¹⁰⁷Aux États-Unis, la FDA encadre les changements post-AMM par le 21 CFR 314.70 (NDA/ANDA) et le 21 CFR 601.12(BLA). Ces textes définissent les obligations de notifications et d'approbation en fonction de l'impact qualité. Trois voies sont prévues :

- Annual Report pour les changements mineurs.
- Changes Being Effectuated (CBE-30/CBE-0) pour des changements modérés notifiés.
- Prior Approval Supplement (PAS) pour les changements majeurs.

Les modifications d'un système contenant-fermeture de produits injectables sont habituellement classées PAS. Tout comme la Communauté européenne, la FDA précise les attentes (justificatifs de compatibilité, E&L, stabilité) dans sa ligne directrice.

En somme, les résultats analytiques et toxicologiques disponibles soutiennent la compatibilité du PVC non-DEHP avec l'usage parentéral. Ils s'alignent à la littérature scientifique et réglementaire. Comme évoqué, la modification concerne un conditionnement primaire. Elle doit donc faire l'objet d'une variation d'AMM (UE : cadre Règlement (CE) n° 1234/2008 et lignes directrices de la Commission ; USA : 21 CFR 314.70/601.12). Le dossier doit inclure les données sur E&L, les études de stabilité et la justification toxicologique (PDE, TTC, profil toxicologique). De plus, il doit comporter la mise à jour des spécifications et le cas échéant des informations du produit. Au regard de la nature du changement, le classement attendu est une

variation de type II en Europe et un PAS auprès de la FDA. Ces éléments confirment que la substitution du DEHP améliore le profil de risque sans compromettre la qualité pharmaceutique.

Par ailleurs, sur le plan économique, ce changement par un matériau alternatif représente un investissement important. En effet, pour un médicament injectable en poche, la littérature suggère qu'un programme E&L structuré combine des données des fournisseurs et des études spécifiques. Les coûts s'élevant entre plusieurs dizaines et quelques centaines de milliers d'euros selon le nombre de matériaux, de lots et les conditions d'essais ¹⁰⁸. D'après la revue d'Eurofins BioPharma Product Testing, ils estiment qu'un programme complet d'évaluation E&L, incluant des études d'extractibles, de relargables, identification et évaluation toxicologique, peut durer 18 mois ou plus et coûter jusqu'à 500 000 USD pour un produit à risque élevé ¹⁰⁹.

De plus, Galland montre que le PVC de grade médical souple standard (75 Shore A) contenant du DEHP coûte moins de 1,50 USD par livre ; tandis que l'utilisation de plastifiants alternatifs augmente le coût de 0,03 à 0,45 USD par livre en fonction du plastifiant choisi (DEHA, DEHP, TOTM, etc.) ¹⁰⁸. À ces coûts s'ajoutent des dépenses industrielles et qualités liées à la requalification du procédé, incluant études de compatibilité, lots de validation et éventuelles adaptations d'équipements, conformément aux lignes directrices de l'EMA sur la validation de procédé ¹⁰⁹.

Sur le plan réglementaire, en procédure centralisée européenne, un changement de matériau du conditionnement primaire avec impact potentiel sur la qualité est considéré comme une variation majeure de type II. Le règlement (UE) 2024/568 fixe des frais de 163 200 € pour une variation de type II avec ajout ou modification d'indication et de 22 000 € pour une variation de type II autre, incluant les changements de qualité sans modification d'indication ¹¹¹.

Aux États-Unis, ces changements sont gérés via des PAS. Pour les génériques (ANDAs), les réformes Generic Drug User Fee Amendments (GDUFA) II/III ont supprimé le « PAS fee » spécifique. Les coûts réglementaires sont donc surtout internes ; et liés à la préparation du dossier, à la génération de données E&L et aux études de stabilité. Les frais externes sont principalement des redevances annuelles de programme de recherche. Pour un injectable en poche, l'ensemble de ces coûts constitue un investissement stratégique. Ainsi, il est important d'évaluer la balance bénéfice/risque des interactions contenant-contenu pour la solution injectable ¹¹².

CONCLUSION

Ce travail avait pour objectif d’apprécier la substitution du Di(2-éthylhexyl) phtalate (DEHP) plastifiant historique du polychlorure de vinyle (PVC) par une option non-DEHP. Ce changement de composition s’inscrit dans un cadre scientifique et réglementaire robuste qui vise à garantir la sécurité du patient.

L’approche a été organisée en trois volets complémentaires : l’état de l’art toxicologique, le cadre normatif et réglementaire (REACH/CLP, référentiels ICH, exigences des pharmacopées, Bonnes Pratiques de Fabrication, guides des extractibles et relargables) et la mise en œuvre opérationnelle de la gestion des changements.

Sur le plan scientifique, il a été important de rappeler que la qualité d’un médicament injectable dépend aussi de l’interface contenu–contenant. L’évaluation de cette interface est indispensable pour garantir l’innocuité et la stabilité du produit. En effet, les essais d’extractibles et de relargables (E&L) corrélés aux références toxicologiques (PDE/TTC) ont permis d’objectiver précisément l’exposition du patient et de soutenir la décision de substitution.

Sur le plan réglementaire, on observe une convergence entre les textes européens et les référentiels (de la qualité) internationaux. La modification de la composition d’un conditionnement primaire relève d’une variation majeure de type II en Europe et PAS (Prior Approval Supplement) aux États-Unis nécessitant un dossier technique exhaustif. À ce titre, l’entrée en vigueur des nouvelles lignes directrices européennes sur les variations au 15 janvier 2026 vient renforcer ce cadre, avec l’objectif d’accélérer et d’harmoniser les procédures, notamment pour les changements critiques.

Sur le plan opérationnel, la substitution a été pilotée via un processus de gestion des changements documentant l’équivalence matière/composant (données fournisseurs conformes aux pharmacopées US et Européenne). Les essais en conditions de « pire cas » confirment un profil toxicologique favorable pour le PVC non-DEHP, sans risque additionnel. Ce plastifiant non-DEHP a été validé par des études E&L, une évaluation toxicologique et des tests fonctionnels (compatibilité, performances, stérilisation, biocompatibilité).

En somme, nous avons ici une méthodologie reproductible. Elle allie la gestion des risques aux référentiels internationaux et à la pratique industrielle pour limiter l’exposition aux substances

préoccupantes sans compromettre la qualité du produit. Pour finir, les perspectives sont le suivi post-implémentation et la pharmacovigilance afin de garantir la pérennité de cette amélioration de la sécurité sanitaire.

Dans ce processus complexe, le pharmacien industriel joue un rôle central en coordonnant les aspects scientifiques et réglementaires. Responsable de la qualité et de la sécurité du patient, il fait le lien entre les données de recherche, les contraintes de fabrication réglementaires et les exigences de santé publique. Son expertise permet d'analyser les études d'extractibles et de relargables (E&L) en tenant compte des seuils toxicologiques et de valider les ajustements techniques auprès des autorités. En définitive, c'est lui qui garantit que les évolutions ne nuisent pas à l'intégrité du produit final.

HBIBLIOGRAPHIE

1. Bellis M. History of Vinyl [Internet]. (2024). <https://www.thoughtco.com/history-of-vinyl-1992458> Consulté 26 décembre 2025.
2. Dero B. Les 100 ans du PVC. ECVM / VinylPlus ; (2013). https://decouvrirlepvc.org/wp-content/uploads/2020/01/Les_100_ans_du_PVC.pdf Consulté le 26 décembre 2025.
3. Allsopp, M. W., & Vianello, G. (2000). Poly(vinyl chloride). Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry Vol. A21, p. 1–30. Wiley VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. :https://doi.org/10.1002/14356007.a21_717
4. PlasticsEurope, European Council of Vinyl Manufacturers (ECVM). Eco-profile and Environmental Product Declaration of Vinyl Chloride (VCM) and Polyvinyl Chloride (PVC). Institute for Energy and Environmental Research Heidelberg GmbH, Germany. [Internet]. (2023) ; Disponible sur: https://pvc.org/wp-content/uploads/2023/06/230628_Eco-profile-PVC_june23.pdf Consulté le 26 décembre 2025.
5. Elgharbawy, A. (2022). Poly Vinyl Chloride Additives and Applications – A Review. Journal of Risk Analysis and Crisis Response, 12(3), Article 335. <https://doi.org/10.54560/jracr.v12i3.335>
6. Folarin, O. M., & Sadiku, E. R. (2011). Thermal stabilizers for poly(vinyl chloride): A review, International Journal of Physical Sciences, vol. 6(18), p.4323–4330. <https://doi.org/10.5897/IJPS11.654>
7. Bueno-Ferrer, C., Garrigós, M. C., & Jiménez, A. (2010). Characterization and thermal stability of poly(vinyl chloride) plasticized with epoxidized soybean oil for food packaging. Polymer Degradation and Stability, vol 95(11), p.2207–2212. <https://doi.org/10.1016/j.polymdegradstab.2010.01.027>
8. Van Vliet, E. D., Reitano, E. D., Chhabra, J. S., Bergen, G. P., & Whyatt, R. M. (2011). A review of alternatives to di(2 ethylhexyl) phthalate containing medical devices in the neonatal intensive care unit. Journal of Perinatology, vol 31(8), p.551–560. <https://doi.org/10.1038/jp.2010.208>
9. BASF Corporation, Palatinol® TOTM Technical Data Sheet Tri octyl Trimellitate, (2013). https://chemicals.basf.com/dam/jcr:75e67603-2904-3463-a53d-fd66a47d45b7/basf/products/cp/plasticizers/tds-sheets/updated-tds-sheets/Palatinol_TOTM_TDS_202305.pdf . Consulté 26 décembre 2025.
10. BASF Corporation, Hexamoll® DINCH® 1,2 - Cyclohexane dicarboxylic acid, di - isononyl ester, (2013). https://download.basf.com/p1/8a80826f999ff5330199aa9289a3003d/en/Hexamoll_DINCH_-_TDS_Technical_Data_Sheet_North_America_English.pdf?view Consulté 26 décembre 2025.

11. ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). Toxicological Profile for Di(2-ethylhexyl) Phthalate (DEHP). U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Atlanta (GA); (2021) <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp9.pdf> Consulté 26 décembre 2025.
12. Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR), (2015). Opinion on the safety of medical devices containing DEHP plasticized PVC or other plasticizers on neonates and other groups possibly at risk.
13. Santé publique France.(2019).Imprégnation de la population française par les phtalates – Programme national de biosurveillance Esteban de 2014-2016, Saint-Maurice.
14. ANSES.(2018).EAT2 – Étude de l'alimentation totale française 2 : exposition de la population aux substances chimiques.<https://www.anses.fr/fr/content/etude-de-l'alimentation-totale-eat-2-lanses-met-disposition-les-donnees-de-son-analyse> Consulté 26 décembre 2025.
15. Étude longitudinale depuis l'enfance (ELFE) – Phase pilote (2007) : principaux résultats pour le bisphénol A et les phtalates Saint-Maurice : Santé publique France. <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/exposition-a-des-substances-chimiques/perturbateurs-endocriniens/documents/rapport-synthese/etude-longitudinale-depuis-l-enfance-elfe-phase-pilote-2007--principaux-resultats-pour-le-bisphenol-a-et-les-phtalates> Consulté 26 décembre 2025.
16. Bagel, S., Décaudin, B., Neuville, S., Chopineau, J., Odou, P., & Sautou, V. (2011). Les phtalates dans les dispositifs médicaux destinés à la nutrition artificielle [Phthalates in medical devices for parenteral and enteral nutrition].*Nutrition Clinique et Métabolisme*, 25(1), 15–23.<https://doi.org/10.1016/j.nupar.2010.11.001>
17. Glorennec, P., *et al.* (2019). Expositions et risques sanitaires liés aux composés organiques semi-volatils dans l'habitat : Synthèse du programme de recherche ECOS-Habitat.*Environnement, Risques & Santé*, 18(5), 380–391.<https://doi.org/10.1684/ers.2019.1342>
18. Wittassek, M., Wiesmüller, G. A., Koch, H. M., Eckard, R., *et al.* (2007). Internal phthalate exposure over the last two decades: A retrospective human biomonitoring study. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 210, 319–333.<https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2007.01.037>.
19. (Nicnas) National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme. Public report 1,2-Cyclohexanedicarboxylic acid, 1,2-diisononyl ester (Hexamoll DINCH). (2012)
20. Bui, T. T., Giovanoulis, G., Cousins, A. P., Magnér, J., *et al.*(2016). Human exposure, hazard and risk of alternative plasticizers to phthalate esters. *Science of the Total Environment*, 541, 451–467.<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.09.036>.

21. Stuer-Lauridsen, F., Mikkelsen, S., Havelund, S., Birkved, M., & Hansen, L. P. (2001). Environmental and health assessment of alternatives to phthalates and to flexible PVC. COWI Consulting Engineers and Planners AS. <https://www2.mst.dk/udgiv/publications/2001/87-7944-407-5/pdf/87-7944-408-3.pdf> Consulté 26 décembre 2025.
22. European Chemicals Agency. (2014b). Background document to the opinion on the Annex XV dossier proposing restrictions on four phthalates (DEHP, DBP, BBP, DIBP). Helsinki: ECHA. <https://echa.europa.eu/documents/10162/e06ddac2-5ff7-4863-83d5-2fb071a1ec13> Consulté 26 décembre 2025.
23. EFSA 2005a. Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) related to Bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) for use in food contact materials. EFSA Journal (2005);3:243. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2005.243>.
24. EFSA 2005b. Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) related to Di-isononylphthalate (DINP) for use in food contact materials. EFSA Journal (2005);3:244. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2005.244>.
25. Information sur les produits chimiques - ECHA n.d. <https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals> Consulté 26 décembre 2025.
26. Danish Environmental Protection Agency. Danish EPA 2014. Alternatives to classified phthalates in medical devices. 2014. <https://www2.mst.dk/udgiv/publications/2014/03/978-87-93178-27-4.pdf> Consulté 26 décembre 2025.
27. University of Cincinnati, Risk Science Center. (2018). Toxicity review for Bis(2-ethylhexyl) adipate (DEHA). Prepared for the U.S. Consumer Product Safety Commission (CPSC), Contract No. CPSC-D-17-0001, Task Order No. 003. Cincinnati, OH: University of Cincinnati, Department of Environmental Health.
28. University of Cincinnati, Risk Science Center. (2018). Toxicity review for Trioctyltrimellitate (TOTM). Prepared for the U.S. Consumer Product Safety Commission (CPSC), Contract No. CPSC-D-17-0001, Task Order No. 003. Cincinnati, OH: University of Cincinnati, Department of Environmental Health.
29. University of Cincinnati, Risk Science Center. (2018). Toxicity review for 1,2-cyclohexanedicarboxylic acid, dinonyl ester, branched and linear (DINX). Prepared for the U.S. Consumer Product Safety Commission (CPSC), Contract No. CPSC-D-17-0001, Task Order No. 003. Cincinnati, OH: University of Cincinnati, Department of Environmental Health.

30. Hopf, N. B., De Luca, H. P., Koch, H. M., Pälme, C., Berthet, A., & Reale, E. (2024). Human skin absorption of three plasticizers: Diisononyl 1,2 cyclohexanedicarboxylate (DINCH), di(2 ethylhexyl) terephthalate (DEHTP), and di(2 ethylhexyl) adipate (DEHA). *Toxicology Letters*, 400, 104–112. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2024.08.002>
31. Kurata, Y., Makinodan, F., Shimamura, N., & Katoh, M. (2012). Metabolism of di(2 ethylhexyl) phthalate (DEHP): comparative study in juvenile and fetal marmosets and rats. *Journal of Toxicological Sciences*, 37(1), 33–49. <https://doi.org/10.2131/jts.37.33>
32. Dostal, L. A., Weaver, R. P., & Schwetz, B. A. (1987). Transfer of di(2 ethylhexyl) phthalate through rat milk and effects on milk composition and the mammary gland. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 91(3), 315–325. [https://doi.org/10.1016/0041-008X\(87\)90054-8](https://doi.org/10.1016/0041-008X(87)90054-8)
33. ANSES. (2011). Connaissances relatives aux données de toxicité sur les composés de la famille des phtalates (Tome 3). Maisons-Alfort : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr/system/files/SUBCHIM2009sa0331Ra-106.pdf> Consulté 26 décembre 2025.
34. INSERM. (2011). Les phtalates — Expertise collective : Reproduction et environnement. Paris : Les Éditions Inserm.
35. Frederiksen, H., Skakkebæk, N. E., & Andersson, A. M. (2007). Metabolism of phthalates in humans. *Molecular Nutrition & Food Research*, 51(7), 899–911. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200600243>
36. Koch, H. M., & Calafat, A. M. (2009). Human body burdens of chemicals used in plastic manufacture. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 364 (1526), 2063–2078. <https://doi.org/10.1098/rstb.2008.0208>
37. Koch, H. M., Bolt, H. M., Preuss, R., & Angerer, J. (2005). New metabolites of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) in human urine and serum after single oral doses of deuterium-labelled DEHP. *Archives of Toxicology*, 79(7), 367-376. <https://doi.org/10.1007/s00204-004-0642-4>
38. Koch, H. M., & Angerer, J. (2007). Phthalates: Biomonitoring of exposure and risk assessment. *International Journal of Andrology*, 31(2), 131–138. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2007.00837.x>
39. Wittassek, M., & Angerer, J. (2008). Phthalates: metabolism and exposure. *International Journal of Andrology*, 31(2), 131–138. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2007.00837.x>
40. Zota, A. R., Calafat, A. M., & Woodruff, T. J. (2014). Temporal trends in phthalate exposures: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2001–2010. *Environmental Health Perspectives*, 122(3), 235–241. <https://doi.org/10.1289/ehp.1306681>

41. Barber, E. D., Fox, J. A., & Giordano, C. J. (1994). Hydrolysis, absorption, and metabolism of di(2 ethylhexyl) terephthalate in the rat. *Xenobiotica: The Fate of Foreign Compounds in Biological Systems*, 24(5), 441–450. <https://doi.org/10.3109/00498259409043247>
42. Eljezi, T. (née Bajrami). (2019). Synthèse des métabolites des plastifiants présents dans les dispositifs médicaux pour évaluation de leur cytotoxicité et de l'exposition des patients en chirurgie cardiaque [Thèse de doctorat, Université Clermont Auvergne]. p.1-212. HAL Archives Ouvertes. <https://theses.hal.science/tel-03408808v1> Consulté 26 décembre 2025.
43. Chevrier, C., Bousquet, M., & Multigner, L. (2011). Mécanismes d'action des phtalates. In *Reproduction et environnement* (pp. 447–453). Paris : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM).
44. Morgenstern, R., *et al.* (2017). Phthalates and thyroid function in preschool age children: Sex specific associations. *Environment International*, 106, 11–18. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.05.007>
45. Willson, C. J. (2021). Phthalate toxicity in rats and its relation to testicular dysgenesis syndrome in humans. *Toxicologic Pathology*, 49(8), 1416–1424. <https://doi.org/10.1177/01926233211045331>
46. Davis, B. J., Maronpot, R. R., & Heindel, J. J. (1994). Di-(2 ethylhexyl) phthalate suppresses estradiol and ovulation in cycling rats *Toxicology and Applied Pharmacology*, 128(2), 216–223. <https://doi.org/10.1006/taap.1994.1200>
47. Weghorst, C.M., Devor, D.E., Henneman, J.R., & Ward, J.M. (1994). Promotion of hepatocellular foci and adenomas by di(2-ethylhexyl) phthalate and phenobarbital in C3H/HeNCr mice following exposure to N-nitrosodiethylamine at 15 days of age. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 46(3), 231–237. [https://doi.org/10.1016/S0940-2993\(11\)80372-6](https://doi.org/10.1016/S0940-2993(11)80372-6)
48. National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (NICNAS). (2008). Full public report: 1,2-Cyclohexanedicarboxylic acid, 1,2-diisononyl ester (“Hexamoll DINCH”) (File No: STD/1259). Sydney, Australia: Australian Government Department of Health and Ageing.
49. Useini, A., Engelberger, F., Künze, G., & Sträter, N. (2023). Structural basis of the activation of PPAR γ by the plasticizer metabolites MEHP and MINCH. *Environment International*, 173, 107822. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2023.107822>
50. David, R. M., Moore, M. R., Finney, D. C., & Guest, D. (2008). Carcinogenicity and chronic toxicity of di(2-ethylhexyl) terephthalate (DEHT) following a 2-year dietary exposure in Fischer 344 rats. *Food and Chemical Toxicology*, 46(3), 990–1005. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2007.10.037>

51. Santangeli, S., Maradonna, F., Zanardini, M., Notarstefano, V., Gioacchini, G., Forner Piquer, I., Habibi, H., & Carnevali, O. (2017). Effects of diisononyl phthalate on *Danio rerio* reproduction. *Environmental Pollution*, 233, 307–318. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.08.060>
52. Kaufmann, W., Deckardt, K., McKee, R. H., Butala, J. H., & Bahnemann, R. (2002). Tumor induction in mouse liver: Diisononyl phthalate acts via peroxisome proliferation. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 36(2), 175–183. <https://doi.org/10.1006/rtp.2002.1575>
53. Hodgson, J. R. (1987). Results of peroxisome induction studies on tri(2-ethylhexyl)trimellitate and 2-ethylhexanol. *Toxicology and Industrial Health*, 3(2), 49–61. <https://doi.org/10.1177/074823378700300205>
54. Swan, S. H., *et al.* (2005). Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. *Environmental Health Perspectives*, 113(8), 1056–1061. <https://doi.org/10.1289/ehp.8100>
55. Jensen, T. K., *et al.* (2016). Prenatal exposure to phthalates and anogenital distance in Danish infants. *Environmental Health Perspectives*, 124(7), 1107–1113. <https://doi.org/10.1289/ehp.1509870>
56. Boas, M., *et al.* (2010). Childhood exposure to phthalates: Associations with thyroid function, insulin-like growth factor I, and growth. *Environmental Health Perspectives*, 118(10), 1458–1464. <https://doi.org/10.1289/ehp.0901331>
57. Axelsson, J., Rylander, L., Rignell-Hydbom, A., Lindh, C. H., Jönsson, B. A. G., & Giwercman, A. (2015). Prenatal phthalate exposure and reproductive function in young men. *Environmental Research*, 138, 264–270. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.02.024>
58. Hoppin, J. A., Ulmer, R., & London, S. J. (2004). Phthalate exposure and pulmonary function. *Environmental Health Perspectives*, 112(5), 571–577. <https://doi.org/10.1289/ehp.6564>
59. Bornehag, C. G., *et al.* (2015). Prenatal phthalate exposures and anogenital distance in Swedish boys. *Environmental Health Perspectives*, 123(1), 101–107. <https://doi.org/10.1289/ehp.1408163>
60. University of Cincinnati, Risk Science Center. (2018). Toxicity review for di-2-ethylhexyl terephthalate (DEHT). Prepared for the U.S. Consumer Product Safety Commission (CPSC) under Contract No. CPSC-D-17-0001, Task Order No. 003. Cincinnati, OH: University of Cincinnati, Department of Environmental Health.
61. Déchatria, H. (2010). REACH : une nouvelle réglementation pour les substances chimiques. *Chimie verte*. <https://www.techniques-ingenieur.fr/doi/10.51257/a/v1/sl6705> Consulté 26 décembre 2025.
62. Commission des Communautés européennes. (2001). Livre blanc : Stratégie pour la future politique dans le domaine des substances chimiques (COM(2001) 88 final). Bruxelles. <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:2001:0088:FIN:FR:PDF> Consulté 26 décembre 2025.

63. Zuang, V. (2024). Non-Animal Methods in Science and Regulation: EURL ECVAM Status Report 2024. European Commission, Joint Research Centre. <https://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/handle/JRC141304> consulté 26 décembre 2025.
64. European Chemicals Agency (ECHA). (n.d.). REACH registration. <https://echa.europa.eu/fr/regulations/reach/registration> consulté 26 décembre 2025.
65. European Chemicals Agency (ECHA). (n.d.). Substance evaluation under REACH. <https://echa.europa.eu/fr/regulations/reach/evaluation/substance-evaluation> Consulté 26 décembre 2025.
66. European Chemicals Agency (ECHA). (n.d.). Substances of very high concern: Identification explained. <https://echa.europa.eu/fr/substances-of-very-high-concern-identification-explained> Consulté 26 décembre 2025.
67. European Chemicals Agency (ECHA). (n.d.). Restriction procedure under REACH. <https://echa.europa.eu/fr/regulations/reach/restrictions/restriction-procedure> Consulté 26 décembre 2025.
68. Union européenne. (2008). Règlement (CE) n° 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, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE, et modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006 (CLP). Journal officiel de l'Union européenne, L 353, 1–1355. <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2008/1272/oj> Consulté 26 décembre 2025.
69. Institut national de recherche et de sécurité (INRS). (n.d.). Comprendre le système d'étiquetage des produits chimiques. <https://www.inrs.fr/risques/classification-etiquetage-produits-chimiques/comprendre-systemes-etiquetage-produits-chimiques.html> Consulté 26 décembre 2025.
70. Institut national de l'environnement industriel et des risques (INERIS). (n.d.). Nouvelles classes de danger CLP. <https://clp-info.ineris.fr/focus/nouvelles-classes-de-danger-clp> Consulté 26 décembre 2025.
71. République française. (n.d.). Article L.5211-1 du Code de la santé publique – Définition des dispositifs médicaux. Légifrance. https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000021964486 Consulté 26 décembre 2025.
72. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES). (n.d.). Substances cancérogènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction (CMR). <https://www.anses.fr/fr/content/substances-cancerogenes-mutagenes-et-toxiques-pour-la-reproduction-cmr> Consulté 26 décembre 2025.

73. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES). (2013). Perturbateurs endocriniens : état des lieux et perspectives. <https://www.anses.fr/system/files/CDLR-mg-PerturbateursEndocriniens13.pdf> Consulté 26 décembre 2025.
74. Conseil de l'Union européenne. (2008). Regulation of the European Parliament and of the Council on classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/2006: Annex VI – Table 3.1 List of harmonised classification and labelling of hazardous substances (PE-CONS 3671/08 ADD 9 REV 2). <https://data.consilium.europa.eu/doc/document/ST-3671-2008-ADD-9-REV-2/en/pdf> Consulté 26 décembre 2025.
75. Commission européenne. (2023). Règlement (UE) 2023/2482 de la Commission du 13 novembre 2023 modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne la substance phtalate de bis(2-éthylhexyle) (DEHP) dans les dispositifs médicaux (JO UE L 309, 14 novembre 2023, p. 14–17). <https://data.europa.eu/eli/reg/2023/2482/oj> consulté 26 décembre 2025.
76. European Commission. (1999). Commission Decision 1999/815/EC of 7 December 1999 adopting measures prohibiting the placing on the market of toys and childcare articles intended to be placed in the mouth by children under three years of age made of soft PVC containing one or more of the following substances: di-isoo-nonyl phthalate (DINP), di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP), dibutyl phthalate (DBP), di-iso-decyl phthalate (DIDP), di-n-octyl phthalate (DNOP) and butylbenzyl phthalate (BBP). Official Journal of the European Communities, L 315, 46–49. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:31999D0815> Consulté 26 décembre 2025.
77. Koch, H. M., Bolt, H. M., & Angerer, J. (2004). Di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) metabolites in human urine and serum after a single oral dose of deuterium-labelled DEHP. Archives of Toxicology, 78(3), 123–130. <https://doi.org/10.1007/s00204-003-0522-3>
78. Wahl, H. G., Hong, Q., Hildenbrand, S., Risler, T., Luft, D., & Liebich, H. M. (2004). 4-Heptanone is a metabolite of the plasticizer di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in haemodialysis patients. Nephrology Dialysis Transplantation, 19(10), 2576–2583. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh425>
79. Afssaps. Recommandations portant sur les phtalates dans les dispositifs médicaux. Département Surveillance du Marché (DEDIM). (2009).

<https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/11/a71e772b5eccc88a7162758b5375e1bf.pdf> Consulté le 26 décembre 2025.

80. Scientific Committee on Emerging and Newly-Identified Health Risks (SCENIHR). The safety of medical devices containing DEHP-plasticized PVC or other plasticizers on neonates and other groups possibly at risk (2015 update).European Commission, Brussels; (2016).
81. Health Care Without Harm Europe. PVC/DEHP phase-out is possible anywhere in Europe: Model hospitals show how to succeed. Health Care Without Harm Europe, Prague; (2007).
https://europe.noharm.org/sites/default/files/documents-files/2675/PVC_DEHP_Phase-Out_Europe.pdf
Consulté le 26 décembre 2025.
82. Bernard L, *et al.* (2021).Association between Urinary Metabolites and the Exposure of Intensive Care Newborns to Plasticizers of Medical Devices Used for Their Care Management. *Metabolites*.11(4):252.
<https://doi.org/10.3390/metabo11040252>
83. Santé publique France. Imprégnation de la population française par les phtalates. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Saint-Maurice : Santé publique France ; (2019). 51 p. ISBN : 979-10-289-0575-0.
84. Grimandi, G., & Sautou, V. (2016). Les plastifiants du PVC : que retenir du projet ARMED® ? Communication présentée aux Journées nationales Euro-Pharmat, Bordeaux, France.
85. Pinta, P.-G. (2016).Étude de biocompatibilité des plastifiants alternatifs au DEHP et de leurs métabolites primaires[Thèse de doctorat, Université de Nantes] p 1-79.
86. Ministère des Solidarités et de la Santé. (2017). Instruction n° DGS/VSS1/2017/111 relative à la mise en œuvre de l'arrêté du 13 avril 2017 interdisant certains dispositifs médicaux conditionnement du DEHP.
<https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000034449871/> Consulté le 26 décembre 2025.
87. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).(2016).Contrôle du marché des dispositifs médicaux en PVC annoncés sans DEHP. Rapport d'enquête.
88. Commission européenne. (2022). Règlement délégué (UE) 2023/707 modifiant le règlement (CE) n° 1272/2008 en ce qui concerne les classes de danger et les critères de classification, d'étiquetage et d'emballage des substances et des mélanges. Journal officiel de l'Union européenne, L 93, 7–23. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX%3A32023R0707> Consulté le 26 décembre 2025.
89. Ministère des Solidarités et de la Santé. (2019). Plan national santé environnement 2015-2019 (PNSE 3). INERIS.<https://aida.ineris.fr/sites/aida/files/gesdoc/76822/PNSE3.pdf> Consulté le 26 décembre 2025.

90. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Quality Risk Management Q9(R1). Final version adopted (2023).
91. APA : United States Pharmacopeia (USP). (2015). USP General Chapter <1664> Assessment of Drug Product Leachables Associated with Pharmaceutical Packaging/Delivery Systems. Disponible sur https://pdf4pro.com/file/e9371/wp_content_uploads_2021_01_USP_NF_1664.pdf.pdf. Consulté le 26 décembre 2025.
92. United States Pharmacopeia (USP). Extractables and Leachables (USP <1663>, USP <1664>). <https://www.usp.org/impurities/extractables-and-leachables>. Consulté le 26 décembre 2025.
93. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Container Closure System and Component Changes: Glass Vials and Stoppers :<https://www.hhs.gov/guidance/document/container-closure-system-and-component-changes-glass-vials-and-stoppers> consulté le 26 décembre 2025.
94. Masse, M., Maton, M., Genay, S., Blanchemain, N., Barthélémy, C., Décaudin, B., *et al.* (2018). In vitro assessment of the influence of intravenous extension set materials on insulin aspart drug delivery. PLoS ONE, 13(8), e0201623.<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201623>
95. Jenke, D. (2002). Extractable/Leachable substances from plastic materials used as pharmaceutical product containers/devices. PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, 56(6), 332–371. PMID: 12497770
96. European Medicines Agency. Guideline on Plastic Primary (Immediate) Packaging Materials. (2005). <https://www.ema.europa.eu/en/plastic-primary-packaging-materials-scientific-guideline>. Consulté le 26 décembre 2025.
97. BioPhorum Operations Group. (2021). Best practices guide for evaluating leachables risk from polymeric single-use systems used in biopharmaceutical manufacturing. BioPhorum Operations Group.
98. Product Quality Research Institute (PQRI). (2022). Parenteral Drug Product (PDP) Leachables and Extractables Recommendations. PQRI. <https://pqri.org/wp-content/uploads/2022/03/PQRI-PDP-Recommendation-2022.pdf> Consulté le 26 décembre 2025.
99. International Organization for Standardization. (2017). ISO/IEC 17025:2017 – General requirements for the competence of testing and calibration laboratories. ISO.<https://www.iso.org/standard/75323.html> Consulté le 26 décembre 2025.

100. International Council for Harmonisation. (2023). ICH M7(R2) – 2nd Addendum Step 4 Presentation. ICH. https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_M7%28R2%29_2ndAddendum_Step_4_Presentation_2023_0516.pdf Consulté le 26 décembre 2025.
101. Commission européenne. Guidelines on the details of the various categories of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products (2013/C 223/01). Journal officiel de l'Union européenne, (2013). [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX%3A52013XC0802\(04\)](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX%3A52013XC0802(04)) Consulté le 26 décembre 2025.
102. Union européenne. Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil de (2001) instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Journal officiel de l'Union européenne, L 311, (2001), p.67–128. <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:311:0067:0128:EN:PDF> Consulté le 26 décembre 2025.
103. Agence européenne des médicaments (EMA). New variations guidelines to streamline lifecycle management of medicines. EMA, (2024). <https://www.ema.europa.eu/en/news/new-variations-guidelines-streamline-lifecycle-management-medicines> Consulté le 26 décembre 2025.
104. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry: Changes to an Approved NDA or ANDA. Silver Spring, MD: FDA. (2004)
105. Code of Federal Regulations. 21 CFR Part 314 — Applications for FDA Approval to Market a New Drug; Section 314.70 — Changes to an Approved Application. Washington, DC: U.S. Government Publishing Office. <https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-D/part-314/subpart-B/section-314.70> Consulté le 26 décembre 2025.
106. Code of Federal Regulations. 21 CFR Part 601 — Licensing; Section 601.12 — Changes to an Approved Application. Washington, DC: U.S. Government Publishing Office. <https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-F/part-601/subpart-B/section-601.12> consulté le 26 décembre 2025.
107. U.S. Department of Health and Human Services (HHS) Guidance Portal. Container Closure System and Component Changes: Glass Vials and Stoppers. HHS Guidance Database; (2024). <https://www.hhs.gov/guidance/document/container-closure-system-and-component-changes-glass-vials-and-stoppers> consulté le 26 décembre 2025.

108. Galland, P. M. (2014). Eliminating DEHP Plasticizer in Medical-Grade PVC. Medical Design Briefs. <https://www.medicaldesignbriefs.com/component/content/article/19859-eliminating-dehp-plasticizer-in-medical-grade-pvc> Consulté le 26 décembre 2025.
109. Rushing, W. (2018). Developing a Phase-Appropriate Extractables & Leachables Program. Eurofins BioPharma Product Testing, White Paper. https://cdnmedia.eurofins.com/corporate-eurofins/media/12146638/9420_early-phase-el_web.pdf Consulté le 26 décembre 2025.
110. European Medicines Agency. (2012). Guideline on process validation for finished products – information and data to be provided in regulatory submissions. EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012 Rev.1. <https://www.ema.europa.eu/en/process-validation-finished-products-information-data-be-provided-regulatory-submissions-scientific-guideline> Consulté le 26 décembre 2025.
111. Union européenne. (2024). Règlement (UE) 2024/568 du Parlement européen et du Conseil de (2024) sur les redevances dues à l'Agence européenne des médicaments. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/HTML/?uri=CELEX:02024R0568-20240214> Consulté le 26 décembre 2025.
112. Clarkston Consulting. (2017). GDUFA II Fees – What You Need to Know. <https://clarkstonconsulting.com/insights/gdufa-ii-fees-need-know/> Consulté le 26 décembre 2025.
113. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). (2008). ICH Q10: Pharmaceutical Quality System.
114. Mottram, R. (s.d.) The Contribution of PVC to Sustainability . British Plastics Federation. https://www.bpf.co.uk/sustainable_manufacturing/introduction_to_sustainability/PVC_Sustainability.aspx . Consulté le 25 décembre 2025.
115. Schiller, M. (2022). PVC Additives: Performance, Chemistry, Developments, and Sustainability (2nd ed.). Hanser Publishers.
116. Yangzhou Chengsen Plastics Co., Ltd. (2018). Propriétés physiques du PVC. ABS Manufacturer. <https://www.absmanufacturer.com/info/pvc-s-physical-properties-25506745.html> . Consulté 26 décembre 2025
117. Van Wonderen, *et al.* (2025). Combinations of non-di(2-ethylhexyl) phthalate collection sets, storage bags and additive solutions for red blood cells. Transfusion Medicine Reviews, vol. 39, article 150904. <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2025.150904>

Université de Lille

UFR3S-Pharmacie

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année universitaire 2025/2026

Nom : MINTSA M'OWONE

Prénom : David Barthélémy

Titre de la thèse :

Substitution du Di(2-éthylhexyl) phtalate sous REACH dans les poches et accessoires en polychlorure de vinyle : impact qualité et réglementaire

Mots-clés :

REACH – PVC – DEHP – plastifiants – substitution – interactions - contenu-contenant – migration – extractibles - relargables - toxicologie - AET - PDE - TTC - ICH Q9 - ICH Q10 - gestion des risques - gestion des changements - système qualité pharmaceutique - conditionnement primaire – solution injectable – stérile - variation d'AMM.

Résumé :

Largement utilisé en milieu hospitalier, le polychlorure de vinyle (PVC) compose de nombreux dispositifs médicaux essentiels tels que les tubulures, les cathéters, les circuits de circulation extracorporelle, les poches de sang et de solutions injectables. Pour garantir la sécurité des patients, ces dispositifs doivent répondre à des exigences strictes de stérilité, de stabilité et de compatibilité. Afin d'améliorer sa malléabilité, le PVC est souvent rendu flexible par l'ajout d'un plastifiant, principalement le Di(2-éthylhexyl) phtalate (DEHP). Ce composé peut migrer vers la solution injectable ; ce qui soulève des préoccupations sanitaires majeures ainsi que des enjeux réglementaires liés au règlement REACH.

Ce travail de thèse s'appuie sur le concept d'interactions contenu–contenant incluant le relargage, la sorption et la perméation. Les études d'extractibles et relargables sont associées à des seuils toxicologiques (PDE : Permitted Daily Exposure, TTC : Threshold of Toxicological Concern, AET : Analytical Evaluation Threshold) qui constituent la base de l'évaluation du risque patient.

Nous décrivons la structure du PVC, les principales familles de plastifiants alternatifs au DEHP et leur toxicité. La substitution du DEHP est considérée comme un changement majeur affectant tous les éléments en contact direct avec le produit. Cette modification est intégrée au système qualité pharmaceutique via la gestion des risques (ICH Q9) et la maîtrise des changements (ICH Q10). L'analyse souligne les conséquences réglementaires d'une modification du conditionnement primaire conduisant à une variation d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Les résultats présentés montrent une compatibilité des plastifiants alternatifs avec l'usage parentéral. En conclusion, cette substitution permet d'améliorer la sécurité tout en respectant les exigences réglementaires et industrielles.