

COMMISSION EUROPÉENNE

Comité scientifique sur la santé, l'environnement et les risques émergents

« SCHEER »

LIGNES DIRECTRICES

Sur l'évaluation du rapport bénéfice/risque de la présence dans certains dispositifs médicaux de phtalates cancérigènes, mutagènes, reprotoxiques ou ayant des propriétés perturbant le système endocrinien

PAR :

BÉGUÉ Claire

Master 2. Juriste européen – Droit européen général

CSD3. Diplôme universitaire du Collège supérieur de droit

UE5. Diplôme universitaire de l'École européenne de droit

Université Toulouse-1-Capitole

Sur demande de la Commission européenne, le Comité scientifique sur la santé, l'environnement et les risques émergents, ci-après nommé « Comité », a présenté, le 9 septembre 2019 la version finale des Lignes directrices sur l'évaluation du rapport bénéfices/risques de la présence de phtalates cancérigènes, mutagènes, reprotoxiques et/ou perturbateurs endocriniens sur certains dispositifs médicaux¹.

Par « dispositifs médicaux », les Lignes directrices se réfèrent à tout instrument, appareil, équipement, logiciel, implant, réactif, matière ou autre destiné à être utilisé seul, ou en association, chez l'homme pour une ou plusieurs fins médicales². Elles s'appliquent, également, aux parties d'un dispositif médical ainsi qu'à ses matériaux.

Les phtalates sont largement utilisés dans l'industrie comme plastifiants de polymères et notamment, dans les dispositifs médicaux, en particulier le DEHP. D'autres comme le DMP et le DEP ne sont pas utilisés comme plastifiants mais, par exemple, comme additifs dans les dispositifs médicaux ainsi que dans les cosmétiques et les produits ménagers. L'interaction des phtalates avec les polymères dans lesquels ils sont incorporés est faible, de sorte qu'ils peuvent migrer du produit plastique dans l'environnement et dans le corps humain si le produit rentre en contact avec lui.

Certains phtalates peuvent avoir des propriétés cancérigènes, mutagènes, reprotoxiques ou perturbatrices du système endocrinien. Conformément au règlement 1272/2008³, ceux-ci sont classés par catégories, en particuliers les phtalates inclus dans les catégories 1A, 1B sont ceux visés par le présent document ainsi que ceux qualifiés de perturbateurs endocriniens. Il s'agit, d'une part, des phtalates dont les propriétés cancérigènes, mutagènes et reprotoxiques sont *avérées* (basées largement sur des études humaines) (catégorie 1A) ou *présumées* (basées largement sur des données provenant d'études animales) (catégorie 1B). D'autre part, des phtalates qualifiés de perturbateurs endocriniens, c'est-à-dire, qui présentent un effet indésirable sur un organisme intact ou ses descendants dû à un mode d'action endocrinien⁴.

¹ SCHEER, Scientific Committee on Health, Environmental and Emerging Risks, Guidelines on the benefit-risk assessment of the presence of phthalates in certain medical devices covering phthalates which are carcinogenic, mutagenic, toxic to reproduction (CMR) or have endocrine-disrupting (ED) properties, 2019, 63 p.

² *Ibid.*, p. 7. Le règlement 2017/745 définit la notion de dispositif médical à son article 2.1, Règlement (UE) n° 2017/745 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux.

³ 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.

⁴ Règlement (UE) n° 2018/605 de la Commission du 19 avril 2018 modifiant l'annexe II du Règlement (CE) n° 1107/2009 en établissant des critères scientifiques pour la détermination des propriétés perturbant le système endocrinien.

Plusieurs avis ont été rendus laissant soupçonner les effets néfastes de l'exposition aux phtalates DEHP. Dans son avis de 2015, le Comité scientifique des risques sanitaires émergents et nouveaux souligne le risque encouru par les patients soumis à une procédure d'hémodialyse qui peuvent être exposés à des effets induits par le DEHP et rappelle que les aliments sont la principale source d'exposition au DEHP pour les populations¹. Toutefois, les avantages des dispositifs médicaux ne peuvent être occultés de sorte que chaque alternative au DEHP, et plus généralement aux phtalates pouvant avoir des effets néfastes sur la santé humaine, devrait être considérée en comparant l'efficacité dans le traitement, le profil toxicologique et les propriétés de lixiviation² des matériaux de remplacement.

Ces Lignes directrices ont été réalisées dans le respect du règlement 2017/745, qui entrera en vigueur le 26 mai 2020, prévoyant que les dispositifs doivent être conçus et fabriqués de manière à réduire autant que possible les risques liés aux substances pouvant être libérées et par conséquent, le règlement soumet à justification adéquate la présence de toute substance, dont les phtalates, de catégorie 1A, 1B et/ou perturbateurs endocriniens dans une concentration supérieure à 0,1% en poids. Cela signifie qu'avant que les phtalates ne puissent être utilisés à plus de 0,1% en poids, les fabricants doivent démontrer, sur la base d'une justification scientifique, que les solutions de rechange possibles ne sont pas appropriées pour maintenir la fonctionnalité, la performance et le rapport bénéfices/risques du dispositif médical.

Ainsi, elles dressent les différentes étapes à suivre afin de mener à bien l'évaluation des avantages et des risques tant de la présence de ces phtalates dans un dispositif médical que des potentielles alternatives à ceux-ci ainsi que leurs comparaisons lorsque la présence de phtalates est supérieure à la limite précédemment évoquée. Quand plusieurs phtalates concernés sont utilisés dans le dispositif médical, une justification doit être fournie pour chacun d'entre eux ainsi que pour leur combinaison. Selon les Lignes directrices, une telle évaluation devrait être effectuées par une équipe multidisciplinaire comprenant entre autres, un spécialiste des matériaux, un spécialiste des dispositifs médicaux, un toxicologue et un médecin.

Le chemin à suivre se compose de dix étapes correspondant à un but précis et allant de l'évaluation de la présence de phtalates dans un dispositif médical (Partie I), en passant par l'évaluation de potentielles alternatives aux phtalates (Partie II) jusqu'à la comparaison entre la

¹ *op. cit.*, SCHEER, Guidelines on the benefit-risk assessment of the presence of phthalates in certain medical devices covering phthalates which are carcinogenic, p. 41.

² La lixiviation désigne une technique de lessivage de produits solides, par un solvant approprié, de façon à en extraire les parties solubles.

solution intégrant la présence de phtalates dans le dispositif médical et la solution alternative sans phtalates (Partie III), minutieusement détaillées, elles sont ici résumées.

PARTIE I.

L'ÉVALUATION DE LA PRÉSENCE DE PHTALATES DANS UN DISPOSITIF MÉDICAL

Cette première partie de l'évaluation se compose des trois premières étapes, à savoir la description et la caractérisation de la composition du dispositif médical, la description de l'utilisation et de la fonction du phtalate utilisé dans le dispositif médical et l'évaluation des risques du phtalate¹.

La description et la caractérisation de la composition du dispositif médical se réfère, notamment, à l'identification de la présence et de la concentration de chaque phtalate ainsi que du type de liaison chimique/physique².

Après avoir identifié les phtalates, il convient de décrire leurs utilisations et fonctions, en particulier, quelles sont leurs performances et leurs bénéfices matériels ou cliniques³.

S'agissant de la performance, il faut caractériser d'une part, la fonction et l'utilisation du phtalate ainsi que les propriétés qu'il confère au dispositif médical et d'autre part, l'utilisation conforme, la fonctionnalité et la performance du dispositif médical en précisant en quoi la présence du phtalate est essentielle.

S'agissant des bénéfices matériels ou cliniques liés à la présence de phtalates, il faut réaliser un inventaire des bénéfices procurés par la présence du phtalate dans le dispositif médical pour les patients tout en prenant en compte séparément les groupes vulnérables.

Enfin l'évaluation des risques liés à la présence de phtalates comprend quatre sous-étapes⁴ :

Tout d'abord, il est important de déterminer l'exposition du patient aux phtalates. Pour cela, il faut prendre en compte les pires scénarios possibles pour les différentes utilisations conformes du dispositif médical. Tout en considérant le type d'exposition, unique ou répété, ainsi que la durée limitée, prolongée ou permanente.

Ce préalable nécessaire est suivi par l'identification de la biocompatibilité, de la toxicologie générale et des dangers spécifiques associés au phtalate. À ce stade, il convient de décrire les

¹ *Ibid.*, p. 15-18.

² *Ibid.*, p. 15.

³ *Ibid.*, p. 15-16.

⁴ *Ibid.*, p. 16-18.

dangers associés au phtalate en considérant tous les paramètres toxicologiques pertinents pour la toxicité aiguë et chronique.

Ensuite, le risque doit être déterminé selon plusieurs scénarios d'utilisation possible tout en prenant en compte les différents groupes de patient. À cette fin, il est important de déterminer un point de départ adéquat qui peut être le niveau le plus sensible sans effets nocifs observés, le niveau d'effets indésirables le plus bas ou une dose qui provoque une réponse prédéfinie obtenue par la modélisation de la dose de référence. Le risque peut être décrit en comparant les niveaux d'exposition considérés comme « sûrs » avec l'exposition attendue dans le pire des scénarios ou en calculant la marge de sécurité. La détermination du risque doit être faite pour chaque groupe de patients pour lesquels le dispositif médical est destiné à être utilisé.

La dernière sous-étape consiste à déterminer l'exposition maximale tolérable pour le patient. Soit, déterminer dans quelles situations le risque évalué peut être acceptable, c'est-à-dire, lorsqu'il est compensé par les avantages de l'utilisation du dispositif chez les patients. La détermination se fait sur la base des informations précliniques et cliniques disponibles.

PARTIE II.

L'ÉVALUATION DES ALTERNATIVES POTENTIELLES AUX PHTALATES ¹

Cette deuxième étape de l'évaluation se fonde sur l'évaluation de substances potentiellement alternatives au phtalate c'est-à-dire pouvant être utilisées à la place du phtalate dans le dispositif médical.

Elle suppose, dans un premier temps, la réalisation d'un inventaire des alternatives potentielles comprenant les conceptions et/ou traitements médicaux pouvant remplacer la présence de phtalates². Cet inventaire doit prendre en compte toutes les informations disponibles tels que les recherches indépendantes, les études publiées ou encore les avis scientifiques.

Une fois l'inventaire réalisé, il convient d'identifier les alternatives jugées « pertinentes » et de les justifier tout en évaluant leur disponibilité³. Cela suppose la réalisation d'une analyse préliminaire de leur capacité de remplacement. Aussi, l'exclusion des alternatives jugées non pertinente est également soumise à justification – les critères d'inclusion et d'exclusion devant être précisés.

¹ *Ibid.*, p. 18-23.

² *Ibid.*, p. 18-19.

³ *Ibid.*, p. 19.

En suivant, les alternatives pertinentes identifiées doivent être décrites¹. Tout comme la description du phtalate, la description des alternatives identifiée repose d'une part, sur leurs bénéfices matériels et/ou cliniques et consiste en la réalisation d'un inventaire de ceux-ci selon les groupes de patients en prenant soin de séparer les groupes vulnérables et, d'autre part sur l'évaluation de la fonctionnalité et de la performance qui permet de déterminer si la solution alternative est en mesure de remplir les mêmes fonctions et performances que le phtalate dans le dispositif médical et par conséquent, si ce dernier reste nécessaire. Il convient de prendre en compte les conditions de traitement des matériaux, la qualité des matériaux après stérilisation et l'interaction possible avec les médicaments dans les systèmes de perfusion thérapeutique. Enfin, tout comme pour les phtalates, les risques de ces alternatives doivent être évalués². L'évaluation des risques suit le même schéma que celle du phtalate et comprend la détermination de l'exposition des patients dans les pires conditions possibles d'utilisation conforme, l'identification de la biocompatibilité, de la toxicologie et des dangers associés à l'alternative identifiée, la détermination du risque selon différents scénarios d'utilisation et groupes de patients ainsi que l'exposition maximale tolérable pour les patients.

Cette dernière analyse est nécessaire afin de procéder à la comparaison du « scénario d'utilisation » des phtalates avec le « scénario de non-utilisation ».

PARTIE III.

LA COMPARAISON ENTRE L'ALTERNATIVE IDENTIFIÉE ET LE PHTALATE³

La comparaison entre l'alternative identifiée et le phtalate repose sur la confrontation entre leurs fonctionnalité et performance, leurs dangers et leurs bénéfices. Chaque comparaison doit être effectuée pour chaque alternative incluse dans l'inventaire de départ. L'alternative pertinente est celle présentant des risques globaux réduits pour la santé humaine. Également, il faut tenir compte, dans l'évaluation, des nouveaux risques que peuvent présenter ces solutions alternatives.

¹ *Ibid.*, p. 19-20.

² *Ibid.*, p. 20-23.

³ *Ibid.*, p. 23-24.

Lors de la comparaison de la fonctionnalité et de la performance¹, d'autres éléments importants interviennent et doivent être pris en compte comme les effets de la stérilisation et les interactions avec les liquides de perfusion.

Au moment de comparer les dangers², il peut être difficile de comparer les risques liés à une substance comme un phtalate et ceux liés à une alternative technique comme une conception médicale ou un traitement médical, les risques peuvent ne pas être de même nature. Il s'agirait, dans ces cas-là, de comparaisons qualitatives ou semi-quantitatives.

Pour la comparaison des bénéfices³, il convient de présenter un résumé des avantages et des risques des phtalates utilisés dans le dispositif médical avec les solutions alternatives pertinentes incluant les incertitudes retenues.

En conclusion, cette analyse globale permet aux fabricants, aux organismes notifiés et aux organismes de réglementation de déterminer si l'utilisation d'un phtalate cancérigène, mutagène, reprotoxique et/ou perturbateur endocrinien à une dose supérieure à celle fixée par la réglementation dans un dispositif médical est justifiée. Au-delà de l'effort supplémentaire qu'elles induisent pour les fabricants, ces nouvelles exigences devront permettre d'assurer une transition en douceur vers les nouvelles règles et ainsi d'éviter des ruptures d'approvisionnement. Le Comité fait remarquer le manque de données concernant l'existence d'alternatives pertinentes moins nocives pour la santé humaine dans les dispositifs médicaux et encourage fortement la recherche en ce domaine. Également, l'évolution de la science doit nécessairement conduire à réviser régulièrement les évaluations bénéfices/risques de la présence de phtalate dans les dispositifs médicaux au regard de nouvelles alternatives potentielles. Dans l'attente de nouvelles preuves scientifiques, il est recommandé d'évaluer l'utilisation et l'utilité de ces Lignes directrices après une période de trois ans.

¹ *Ibid.*, p. 23.

² *Ibid.*, p. 24.

³ *Ibid.*, p. 24.