Exposition aux phtalates dans les services de néonatologie

Céline J. Fischer Fumeaux, Myriam Bickle Graz, Vincent Muehlethaler, David Palmero, Corinne Stadelmann Diaw, Farhat M'Madi, Jean-François Tolsa[1)]

Résumé

Alors que le plastique est omniprésent dans notre quotidien, les effets sur la santé de certains plastifiants, comme les phtalates, font l'objet de préoccupations croissantes. Dans les services de néonatologie, les nouveau-nés apparaissent à la fois particulièrement exposés et vulnérables au di(2-ethylhexyl)phtalate (DEHP) présent dans différents dispositifs médicaux. Si les conséquences de cette exposition restent incertaines, les données actuelles suggèrent des effets secondaires à long terme, notamment sur les fonctions reproductrices, et imposent une réflexion critique dans la gestion des risques.

Introduction

Les phtalates sont des dérivés (sels et esters) de l'acide phtalique. Le plus ubiquitaire de ces composés est le di(2-ethylhexyl)phtalate (DEHP), produit à large échelle dans l'industrie et retrouvé dans de nombreux matériaux courants (construction, textiles, emballages alimentaires, cosmétiques, etc.). En raison de son potentiel carcinogène, mutagène et reprotoxique, le DEHP a été interdit dans les jouets pour enfants et le matériel de puériculture, en Europe comme aux USA. Il reste cependant autorisé dans la fabrication des dispositifs médicaux (DM), dont il permet notamment d'accroître la souplesse et la résistance en se liant au polychlorure de vinyle (PVC).

Nouveau-nés hospitalisés: plus exposés

LE DEHP migre facilement dans l'environnement et peut entrer en contact avec le patient à travers les voies respiratoires, entérale, parentérale ou transcutanée *(Figure 1)*. Cette migration est favorisée par une température élevée (incubateurs), un pH alcalin ou des solutions lipophiles (médicaments, alimentation). Présent dans la composition de nombreux DM plastifiés *(Tableau 1)*, le DEHP peut représenter jusqu'à 40–50% de leur poids[1)]. Les sources d'exposition sont donc souvent multiples, répétées et prolongées. Bien que difficile à mesurer, cette exposition dans les services de néonatologie dépasse celle de la population générale, et pourrait même excéder les doses toxiques décrites chez l'animal, notamment lors de certaines procédures comme la circulation extracorporelle ou l'alimentation parentérale avec lipides[2)].

Nouveau-nés hospitalisés: plus vulnérables

A l'instar des femmes enceintes ou des fœtus, les nouveau-nés et nourrissons constituent une population à risque, principalement pour les raisons suivantes:

- Les voies permettant la métabolisation et l'élimination du DEHP et de ses métabolites

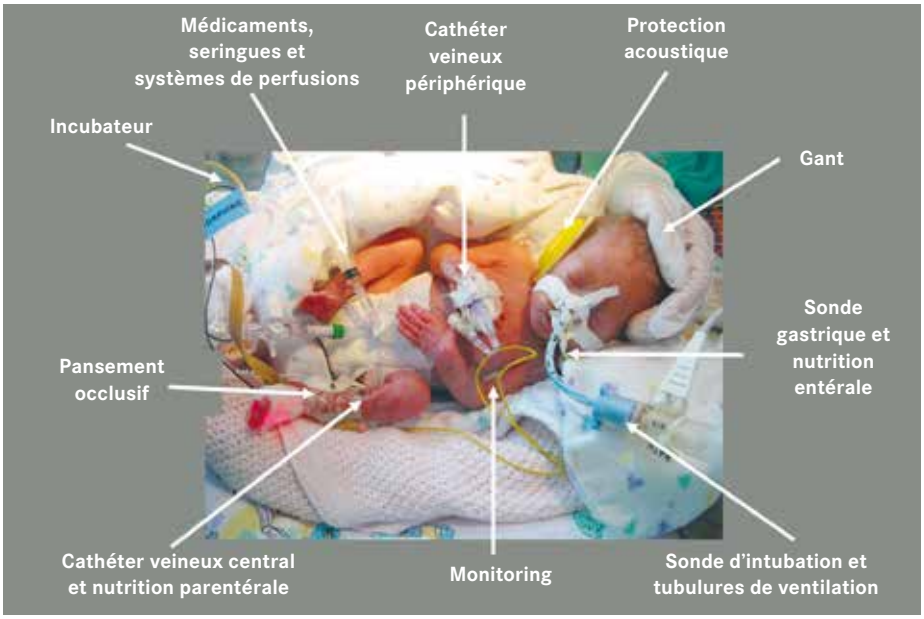


Figure 1: Sources possibles d'exposition au DEHP en néonatologie (d'après[15), 16)])

Ventilation	Tubes endotrachéaux Masques/canules pour CPAP ou oxygénothérapie Tubulures (CPAP, ventilateurs, oxygène, humidification) Sondes d'aspiration Masques et réservoirs d'insufflateur
Intraveineux	Cathéters: périphériques/ombilicaux/centraux percutanés Tubulures Conditionnement des dérivés sanguins Alimentation parentérale Médicaments, perfusions (surtout lipophiles)
Entéral	Sondes gastriques, sondes d'alimentation Tubulures d'alimentation Systèmes d'extraction et collection du lait
Contact	Sondes urinaires Drains thoraciques, autres drains Sacs plastiques Pansements occlusifs Gants Monitoring Bracelets d'identification

Tableau 1: Matériel utilisé en néonatologie pouvant contenir du DEHP (d'après[15), 16)])

1) Service de néonatologie, Département médico-chirurgical de Pédiatrie, CHUV, Lausanne

ne deviennent matures qu'à partir de l'âge de 3 mois.
- Les organes exposés sont en phase de croissance et de développement.
- Le faible poids accroît le rapport de la dose au poids corporel.
- Le jeune âge augmente la période de latence pour le développement des symptômes ainsi que les risques d'interactions avec d'autres substances.

Nouveau-nés hospitalisés: plus de risques?

Le risque de toxicité aiguë est faible, et ce sont les dangers à plus long terme qui sont redoutés.
Le DEHP traverse la barrière placentaire. Des études animales ont montré que l'exposition in utero à de fortes doses de DEHP s'associait à un risque accru de mortalité, de malformations et d'atteinte du système reproducteur pour le foetus (cryptorchidie, hypospade, dysgénésie testiculaire)[3]. Chez l'être humain, une relation négative entre l'exposition maternelle et la durée de la grossesse ou le poids de naissance a été rapportée de manière inconstante[4]. Une diminution de l'index anogénital chez les nouveau-nés de sexe masculin a été observée en cas de forte exposition maternelle pendant la grossesse, suggérant un effet anti-androgénique[5]. En outre, des perturbations neuro-comportementales ont récemment été décrites[6].
Les conséquences d'une exposition post-natale sont moins étudiées; la préoccupation majeure concerne les fonctions reproductives à long terme, surtout – mais pas uniquement- chez les garçons[7]. En outre, des anomalies neurologiques ont été décrites chez des rats prématurés dont l'alimentation était supplémentée en phtalates[8]. Des effets pro-inflammatoires, une augmentation du risque de dysplasie broncho-pulmonaire ou d'entérocolite nécrosante, une hépatotoxicité, une cholestase, des lésions cutanées ou le développement d'une rétinopathie ont également été imputés aux phtalates[9)–12].
A noter cependant que le niveau de preuves, basées essentiellement sur des études animales ou des associations épidémiologiques, reste faible *(Tableau 2)*.

Gestion des risques: une approche critique

Bien qu'il semble souhaitable de limiter l'exposition au DEHP en néonatologie, les moyens restent actuellement limités. Le cadre réglementaire en Suisse et en Europe impose l'identification du matériel contenant du DEHP par un symbole spécifique, ainsi qu'une justification de l'utilisation de cette substance dans le produit concerné, alors que l'affi-chage de l'absence de DEHP reste facultative *(Figure 2)*.
Dans une démarche de recensement du matériel contenant du DEHP dans le Service de Néonatologie du CHUV, ces pictogrammes permettaient d'identifier la présence de DEHP dans 27/278 (10%) articles. Parmi ceux-ci, 25 (93%) étaient des pièces de ventilation. A contrario, 25/278 (9%) articles affichaient un contenu sans DEHP, dont 15 (60%) étaient en lien avec l'alimentation entérale. Pour 226 (81%) articles, aucune information sur le contenu en DEHP n'apparaissait; un complément d'information a été demandé auprès des fabricants concernés.
Bien que le recours préférentiel à du matériel sans DEHP soit à considérer, il peut être limi-

Foetus	Données chez l'animal	Données chez l'être humain
Système reproducteur	Dysgénésie testicualire, hypospadias, hypofertillité (mâles et femelles)	Diminution de l'index uro-génital
Grossesse	Mort foetale	Prématurité, petit poids de naissance (résultats contradictoires)
Tératogénicité	Anomalies congénitales variées	
Carcinogénité	Prolifération peroxysomale hépatique et rénale (rongeurs)	
Neurodéveloppement		Modifications neuro-comportementales
Nouveau-né		
Système reproducteur	Mâles: diminution du poids testiculaire, atrophie tubulaire Femelles: ovaires polykystiques, cycles anovulatoires	
Carcinogénité	Hepatocarcinome, tumeurs rénales (selon les espèces)	Non démontrée
Neurodéveloppement	Altérations du développement cérébral (rats)	
Réponse inflammatoire	Inactivation du «peroxisome proliferator-activated receptor-γ" (PPAR-γ), effets pro-inflammatoires	*In vitro* dysrégulation de la réponse à différents stress (oxidatif, en particulier) Mise en question dans l'étiologie de la dysplasie broncho-pulmonaire et de l'entérocolite nécrosante
Autres	Diminution fonctions hépatiques et rénales Perturbations hématologiques (fonction plaquettaire, hémolyse) Troubles métaboliques (diminution vitamine E, zinc, tolérance au glucose) Effets pulmonaires (hyper-réactivité bronchique, oedème) Vascularisation rétinienne	Hépatique (cholestase, hépatomégalie) Dermatite

Tableau 2: Risques potentiels associés aux phtalates dans la littérature (d'après[15), 16)])



Figure 2: Pictogrammes signalant la présence (en haut) ou l'absence (en bas) de DEHP sur des emballages de dispositifs médicaux (d'après[15), 16)])

té pour des questions soit de disponibilité, soit de sécurité; en effet, certains DM contenant du DEHP sont impliqués dans des procédures vitales, pour lesquelles l'équivalence technique des matériaux alternatifs n'est pas toujours démontrée[13), 14)].

Conclusion

Malgré les limitations des connaissances actuelles, les associations rapportées entre l'exposition aux phtalates et les risques pour la santé, notamment pour la fertilité, incitent à la prudence. Des progrès sont nécessaires pour améliorer la sécurité des matériaux disponibles, mieux en connaître les effets potentiels sur la santé et adapter les cadres réglementaires. Cette démarche, multidisciplinaire, est prioritaire en néonatologie.

Références

1) Shea KM. Pediatric Exposure and Potential Toxicity of Phthalate Plasticizers. Pediatrics 2003; 111 (6): 1467–1474.
2) Green R, Hauser R, Calafat AM, Weuve J, Schettler T, Ringer S, et al. Use of di(2-ethylhexyl) phthalate-containing medical products and urinary levels of mono(2-ethylhexyl) phthalate in neonatal intensive care unit infants. Environ Health Perspect 2005; 113 (9): 1222–5.
3) Martino-Andrade AJ, Chahoud I. Reproductive toxicity of phthalate esters. Molecular Nutrition & Food Research 2010; 54 (1): 148–157.
4) Philippat C, Mortamais M, Chevrier C, et al. Exposure to Phthalates and Phenols during Pregnancy and Offspring Size at Birth. Environ Health Perspect 2011; 120 (3): 464–70.
5) Suzuki Y, Yoshinaga J, Mizumoto Y, et al. Foetal exposure to phthalate esters and anogenital distance in male newborns. Int J Androl 2012; June 22.
6) Whyatt RM, Liu X, Rauh VA, Calafat AM, Just AC, Hoepner L, et al. Maternal Prenatal Urinary Phthalate Metabolite Concentrations and Child Mental, Psychomotor, and Behavioral Development at 3 Years of Age. Environ Health Perspect 2012; 120 (2): 290–5.
7) Kavlock R, Barr D, Boekelheide K, Breslin W, Breysse P, Chapin R, et al. NTP-CERHR Expert Panel Update on the Reproductive and Developmental Toxicity of di(2-ethylhexyl) phthalate. Reprod Toxicol 2006; 22 (3): 291–399.
8) Smith CA, MacDonald A, Holahan MR. Acute postnatal exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate adversely impacts hippocampal development in the male rat. Neuroscience 2011; 193 (0): 100–108.
9) Gourlay T, Samartzis I, Stefanou D, Taylor K. Inflammatory Response of Rat and Human Neutrophils Exposed to Di-(2-ethyl-hexyl)-phthalate-Plasticized Polyvinyl Chloride. Artif Organs 2003; 27 (3): 256–260.
10) Latini G, De Felice C, Del Vecchio A, Barducci A, Ferri M, Chiellini F. Di-(2-ethylhexyl)phthalate leakage and color changes in endotracheal tubes after application in high-risk newborns. Neonatology 2009; 95 (4): 317–23.
11) Oie L HL, Madsen JO. Residential exposure to plasticizers and its possible role in the pathogenesis of asthma. Environ Health Perspect 1997; 105 (9): 978–984.
12) Roth BH, P; Lehmann, HJ; Ohles, HD et al. Di-(2-ethylhexyl)-phthalate as plasticizer in PVC respiratory tubing systems: indications of hazardous effects on pulmonary function in mechanically ventilated, preterm infants. Eur J Pediatr 1988; 147 (1): 41–6.
13) Van Vliet EDS, Reitano EM, Chhabra JS, et al. A review of alternatives to di (2-ethylhexyl) phthalate-containing medical devices in the neonatal intensive care unit. J Perinatol 2011; 31 (8): 551–560.
14) Pak V, Briscoe V, McCauley LA. How to reduce DEHP in your NICU: a plan of simple steps to promote change. Neonatal Netw. 2006; 25 (6): 447–450.
15) Fischer Fumeaux G., Bickle Graz M, Mühlethaler V, et al. Phtalates chez les nouveau-nés hospitalisés: quels dangers? Cahiers de la Puéricultrice 2013; 270: 30–32.
16) Fischer CJ, Bickle Graz M, Muehlethaler V, Palmero D, Tolsa JF. Phthalates in the NICU: Is it safe? J Paediatr Child Health 2013; 49 (9).

Correspondance

Dr Céline J. Fischer Fumeaux
Service de Néonatologie
Département Médico-Chirurgical de Pédiatrie
1011 Lausanne CHUV
celine-julie.fischer@chuv.ch

Les auteurs certifient qu'aucun soutien financier ou autre conflit d'intérêt n'est lié à cet article.