



**HAL**  
open science

# Méthodologie d'évaluation des substances cancérigènes, mutagènes et reprotoxiques et/ou présentant un effet perturbateur endocrinien dans le cadre d'appels d'offres de dispositifs médicaux stériles

de Boisset Priscille

► **To cite this version:**

de Boisset Priscille. Méthodologie d'évaluation des substances cancérigènes, mutagènes et reprotoxiques et/ou présentant un effet perturbateur endocrinien dans le cadre d'appels d'offres de dispositifs médicaux stériles. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03016664

**HAL Id: dumas-03016664**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03016664>**

Submitted on 20 Nov 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

Année : 2020

METHODOLOGIE D'EVALUATION DES SUBSTANCES CANCERIGENES,  
MUTAGENES ET REPROTOXIQUES ET/OU PRESENTANT UN EFFET  
PERTURBATEUR ENDOCRINIEN DANS LE CADRE D'APPELS D'OFFRES DE  
DISPOSITIFS MEDICAUX STERILES

MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE  
PHARMACIE HOSPITALIERE-PRATIQUE ET RECHERCHE

Conformément aux dispositions du décret N° 90-810 du 10 septembre 1990, tient lieu de

THÈSE  
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE  
DIPLÔME D'ÉTAT

Priscille de BOISSET

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE  
GRENOBLE

Le : 16/11/2020

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

M. Pierrick BEDOUCH, Professeur – Université Grenoble Alpes

Membres :

M. Yoann LE BASLE, Pharmacien – CHU Clermont-Ferrand (directeur de thèse)

Mme. Christine DEMEILLIERS, Maître de conférences – Université Grenoble Alpes  
(tuteur universitaire)

Mme. Valérie SAUTOU, Professeur – Université Clermont Auvergne

Mme. Lucie GERMON, Pharmacien – CHU Clermont-Ferrand

*L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Michel SEVE**

Vice-doyen et Directrice des Etudes :  
**Mme Christine DEMEILLIERS**

**Année 2020 - 2021**

**ENSEIGNANTS – CHERCHEURS**

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
PU-PH	ALLENET	BENOIT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS
PU	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MAST	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS
MCF	BATANDIER	CECILE	LBFA – INSERM U1055
PU-PH	BEDOUC	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS
MCF	BELAIDI-CORSAT	ELISE	HP2, Inserm U1042
MAST	BELLET	BEATRICE	-
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	IAB – CRI INSERM U823
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	BRIANCON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS
MCU-PH	BUSSER	BENOIT	Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309
Professeur Emérite	CALOP	JEAN	
MCF	CAVAILLES	PIERRE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCU-PH	CHANOINE	SEBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS
MCU-PH	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-
PU	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF Emérite	DELETRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON
MCF	DEMEILLERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
PU-PH	FAURE	PATRICE	HP2 – INSERM U1042

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042
PRCE	FITE	ANDREE	-
MCU-PH	GARNAUD	CECILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-
MCU-PH	GERMI	RAPHAELE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale
MCF	GEZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF Emérite	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	GODIN-RIBUOT	DIANE	HP2 – INSERM U1042
Professeure Emérite	GRILLOT	RENEE	-
MCF Emérite	GROSSET	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	GUIEU	VALERIE	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	HENNEBIQUE	AURELIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR S1042
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	LEENHARDT	JULIEN	INSERM – U1039
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-
CDD	MAZET	ROSELINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	MELO DI LIMA	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553
AHU	MINOVES	MELANIE	HP2 – INSERM U1042
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA - INSERM U1055
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	PLUCHART	HELENE	TIMC-IMAG – UMR 5525 CNRS, TheMAS
PU	RACHIDI	WALID	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042
PAST	RIEU	ISABELLE	-
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	-

Mise à jour le 14/09/2020

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
PU-PH	SEVE	MICHEL	LBFA – INSERM U1055
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCF	VANHAVERBEKE	CECILE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	WARTHER	DAVID	DPM – UMR 5063 CNRS
PU Emerite	WOUESSIDJEWÉ	DENIS	DPM – UMR 5063 CNRS

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire  
 ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches  
 BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection  
 CHU : Centre Hospitalier Universitaire  
 CIB : Centre d'Innovation en Biologie  
 CRI : Centre de Recherche INSERM  
 CNRS : Centre National de Recherche Scientifique  
 DCE : Doctorants Contractuels Enseignement  
 DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire  
 HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire  
 IAB : Institute for Advanced Biosciences  
 IBS : Institut de Biologie Structurale  
 LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes  
 LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée  
 LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux  
 LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie  
 LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine  
 LPSS : Laboratoire Parcours Santé Systémique  
 LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques  
 MAST : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel  
 MCF : Maître de Conférences des Universités  
 MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers  
 PAST : Professeur Associé à Temps Partiel  
 PRAG : Professeur Agrégé  
 PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement  
 PU : Professeur des Universités  
 PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers  
 SyMMES : Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Energie et la Santé  
 TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation  
 UMR: Unité Mixte de Recherche  
 UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

Mise à jour le 14/09/2020

## Remerciements

A M. le Professeur Pierrick BEDOUCH, de me faire l'honneur de présider cette thèse. Je le remercie pour tout ce qu'il m'a enseigné durant mes années passées à l'UFR de Pharmacie de Grenoble.

A Mme le Docteur Christine DEMEILLIERS pour avoir accepté d'évaluer ce travail et de participer à ce jury.

A M. le Docteur Yoann LE BASLE pour son soutien et son engagement dans ce projet. Je le remercie également pour sa rigueur, ses conseils et judicieuses suggestions tant pour l'interprétation des résultats que pour la rédaction.

A Mme le Professeur Valérie SAUTOU qui a été à l'origine de ce sujet, en a suivi les développements et dont les remarques m'ont permis d'approfondir et d'améliorer ce travail.

A Mme le Docteur Lucie GERMON pour cette dernière année d'internat passée à ses côtés. Je la remercie pour tout ce qu'elle m'a appris ainsi que pour son investissement constant dans ce travail qui touche sa routine au quotidien.

Je tiens également à remercier les équipes qui m'ont accueillie au cours de ces 4 années d'internat et tout particulièrement le personnel du secteur des dispositifs médicaux stériles de la pharmacie du CHU de Clermont-Ferrand. Je garde un excellent souvenir de cette année.

A ma famille qui m'a toujours soutenue, encouragée et accompagnée dans mes choix.

A mes amis, au groupe de la fac, aux princesses de Clermont pour tous ces moments partagés.



## Table des matières

Table des illustrations.....	4
Liste des abréviations.....	5
Introduction.....	7
Partie I – Etat des lieux des CMR et PE .....	9
1.1. Les substances CMR et perturbateurs endocriniens .....	9
1.1.1. Définitions et classifications .....	9
1.1.2. Effets observés .....	12
1.1.3. Lien substance-effet.....	14
1.2. Exposition aux substances CMR et PE .....	16
1.2.1. Les sources d'exposition.....	16
1.2.2. Populations particulières.....	22
1.3. Règlementation applicable .....	23
1.3.1. Règlementation transversale .....	24
1.3.2. Règlementation spécifique des dispositifs médicaux.....	25
1.4. Stratégies nationales et plans d'actions des perturbateurs endocriniens .....	31
Partie II – Impact des CMR et PE dans les choix de DMS .....	33
2.1. Contextualisation .....	33
2.1. Matériel et méthodes .....	43
2.1.1. Etape 1 : élaboration des supports .....	43
2.1.2. Etape 2 : test des supports proposés.....	44
2.2. Résultats.....	48
2.2.1. Etape 1 : Supports proposés .....	48
2.2.2. Etape 2 : retours de l'étape de test .....	50
2.3. Discussion .....	60
2.3.1. Eléments de réflexion du côté acheteur.....	60
2.3.2. Prise en compte du critère « CMR/PE » du côté des fournisseurs .....	70
2.3.3. Scénario final proposé .....	76
Conclusion.....	81
Bibliographie.....	82
Annexes.....	86

# Table des illustrations

## Partie I - Figures

Figure 1. Le système endocrinien (4) .....	10
Figure 2. Définition des DM d'après la directive 93/42/CEE selon Qualitiso (21) .....	18
Figure 3. Systèmes et organes et leur période de développement (31) .....	22
Figure 4. Calendrier des appels d'offre du groupement PharmAuvergne .....	36
Figure 5. Chronologie de la phase test.....	47
Figure 6. Grille proposée aux fournisseurs .....	49
Figure 7. Répartition en fonction du type de réponses obtenues.....	52
Figure 8. Substances CMR/PE identifiées hors OE.....	54
Figure 9. Calendrier des appels d'offre avec le critère « CMR/PE ».....	80

## Partie II – Tableaux

Tableau 1. Classification des substances CMR d'après les définitions du CLP (5).....	11
Tableau 2. Poids des différents critères dans la note finale .....	39
Tableau 3. Composés identifiés dans les DMS et leur classification .....	54
Tableau 4. Note obtenue pour les fournisseurs ayant répondu aux lots 4 et 10 .....	59
Tableau 5. Poids des critères de notation proposé en intégrant les données CMR/PE.	69

## Liste des abréviations

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

ARMED : Assessment and Risk Management of MEDical Devices in plasticized polyvinylchloride

AO : Appel d'Offres

BPA : Bisphénol A

CCTP : Cahier des Clauses Techniques Particulières

CLP : Classification, Labelling and Packaging

CMR : Cancérogène, Mutagène ou Reprotoxiques

DCE : Dossier de Consultation des Entreprises

DEHP : Di-EthylHexyl Phtalate

DMS : Dispositif Médical Stérile

ECHA : European CHEmicals Agency

EFSA : European Food Safety Authority

INRS : Institut National de recherche et de sécurité

ISO : International Standard Organization

JO : Journal Officiel

MAD : Mise à disposition

NIAS : Non Intentionally Added Substances

OCDE : Organisation de coopération et de développement économiques

OE : Oxyde d'Ethylène

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ON : Organisme Notifié

PE : Perturbateurs Endocriniens

PNRPE : Programme National de Recherche sur les Perturbateurs Endocriniens

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

PVC : PolyChlorure de Vinyle

REACH: Registration, Evaluation and Authorisation of CHEmicals

SCHEER : Scientific Committee on Health, Environmental and Emerging Risks

SCENIHR : Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks

SNPE : Stratégie Nationale sur les Perturbateurs Endocriniens

SVHC : Substance of Very High Concern

UE : Union Européenne

## Introduction

Le sujet des substances cancérigènes, mutagènes et reprotoxiques (CMR) et des perturbateurs endocriniens (PE) a pris de l'ampleur ces dernières années et fait régulièrement l'actualité. Cependant, si le grand public s'intéresse de plus en plus aux enjeux qu'ils représentent pour leur santé et leur environnement, la prise en compte de ces substances par les pouvoirs publics reste variable au sein même de l'Union Européenne (UE). En effet, des disparités existent au niveau réglementaire entre les substances CMR et les perturbateurs endocriniens mais aussi dans les différents domaines concernés par ces thématiques (agroalimentaire, cosmétique, médical). Dans le domaine médical, et plus particulièrement le secteur des dispositifs médicaux (DM), de nouvelles dispositions réglementaires ayant pour but l'amélioration de la sécurité des dispositifs médicaux, ont vu le jour (1). Ainsi certaines exigences ajoutées dans le cadre du règlement (UE) 2017/745, concernent les substances CMR et PE entrant dans la conception et la fabrication des DM. Elles intègrent notamment la notion de concentration limite et impose une justification en cas de présence de CMR et/ou PE supérieure à la valeur fixée. La prochaine mise en œuvre de ce règlement mais également les réflexions issues de la recherche sur cette thématique ont amené le CHU de Clermont-Ferrand à s'intéresser à l'impact de ces exigences sur les DM utilisés pour les soins au quotidien. En effet, depuis plusieurs années le CHU de Clermont-Ferrand est porteur de projets de recherche visant à étudier le risque d'exposition des patients hospitalisés, et plus particulièrement les nouveau-nés, aux composés CMR et PE. Les résultats obtenus mettent en évidence une surexposition des nouveau-nés en réanimation à certains phtalates *via* les DM en polychlorure de vinyle (PVC) plastifiés. A la suite de ce constat, l'étude d'alternatives et solutions permettant de limiter cette exposition semble indispensable. C'est dans ce contexte que la pharmacie du CHU a proposé à une application pratique de ces connaissances permettant la sécurisation de l'achat des DM.

Elle a conduit au développement, au sein du groupement PharmAuvergne, d'une politique d'achat intégrant ces substances dans les choix de DMS. L'objectif de ce travail est de formaliser une méthode de recueil et d'évaluation des données CMR et PE des DM stériles dans le cadre des marchés du groupement PharmAuvergne.

## Partie I – Etat des lieux des CMR et PE

### 1.1. Les substances CMR et perturbateurs endocriniens

#### 1.1.1. Définitions et classifications

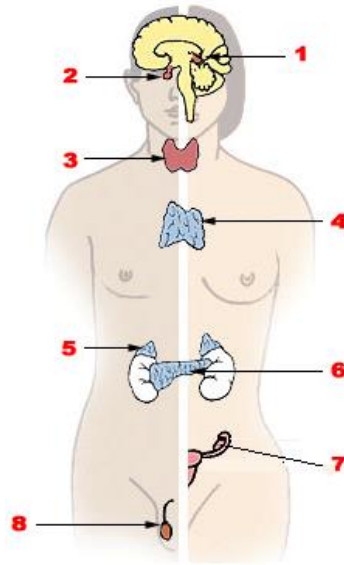
##### Définitions

Les substances cancérigènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction (CMR) possèdent une définition dans le cadre de la réglementation sur la prévention des risques chimiques (2). Elles sont définies par l'effet qu'elles produisent : cancérigène, mutagène et toxique pour la reproduction. Ainsi, elles correspondent à des « *substances et mélanges qui, par inhalation, ingestion ou pénétration cutanée, peuvent :*

- *Provoquer un cancer ou en augmenter la fréquence* » – pour les substances cancérigènes.
- *Produire des défauts génétiques héréditaires ou en augmenter la fréquence* » – pour les substances mutagènes.
- *Produire ou augmenter la fréquence d'effets nocifs non héréditaires dans la progéniture ou porter atteinte aux fonctions ou capacités reproductives.* » – pour les substances toxiques pour la reproduction.

Pour les perturbateurs endocriniens (PE), la définition communément retenue est celle proposée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 2002 : « *substance ou mélange exogène qui modifie la/les fonction(s) du système endocrinien et qui, en conséquence, a des effets nocifs sur la santé d'un organisme intact, de sa descendance ou des (sous)populations* » (3). Cette définition se base sur le mécanisme d'action – l'interaction des PE avec le système endocrinien. Celui-ci est composé de glandes endocrines (Figure 1) sécrétant des hormones (les hormones stéroïdiennes : androgènes, œstrogènes, corticoïdes ; les hormones thyroïdiennes, l'insuline...)

impliquées dans divers processus biologiques et permettant le développement de l'organisme ainsi que le maintien son homéostasie.



**Figure 1. Le système endocrinien (4)**

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)

Les mécanismes d'action des perturbateurs endocriniens identifiés sont les suivants :

- Perturbation de la production, la dégradation et/ou les mécanismes de régulation des hormones naturelles.
- Perturbation du transport des hormones.
- Substitution à l'hormone naturelle en mimant ses effets dans les voies de signalisation endogènes (effet agoniste).
- Inhibition de l'action de l'hormone naturelle : le PE empêche la fixation de l'hormone à son récepteur et donc la transmission du signal (effet antagoniste).

Ces interférences dans les cascades de signalisation peuvent aboutir à l'altération de la communication cellulaire et de la coordination au sein de l'organisme et affecter les grandes fonctions du corps humain.



## Classification

La classification des CMR est encadrée et harmonisée au niveau européen par le règlement CLP (Classification, Labelling and Packing) (5). Celle-ci se base sur le niveau de preuve des effets cancérigènes, mutagènes et/ou toxiques pour la reproduction des substances ou mélanges de substances chimiques pour définir deux catégories de dangers : 1 (A et B) et 2.

**Tableau 1. Classification des substances CMR d'après les définitions du CLP (5)**

<b>Effets</b>	<b>Catégorie de danger</b>	
<b>Cancérogènes</b>	1A	Substances dont le potentiel cancérigène pour l'être humain est avéré.
	1B	Substances dont le potentiel cancérigène pour l'être humain est supposé.
	2	Substances dont le potentiel cancérigène pour l'être humain est suspecté.
<b>Mutagènes</b>	1A	Substances dont la capacité d'induire des mutations héréditaires dans les cellules germinales des êtres humains est avérée.
	1B	Substances dont la capacité d'induire des mutations héréditaires dans les cellules germinales des êtres humains est supposée.
	2	Substances dont la capacité d'induire des mutations héréditaires dans les cellules germinales des êtres humains est suspectée.
<b>Toxiques pour la reproduction</b>	1A	Substances dont la toxicité pour la reproduction humaine est avérée.
	1B	Substances dont la toxicité pour la reproduction humaine est présumée.
	2	Substances dont la toxicité pour la reproduction humaine est suspectée.

A ce jour aucune classification des PE n'est officiellement adoptée. Cependant, ils peuvent être classés en fonction de leur origine – naturelle ou anthropique ; de leur mode d'action ; du niveau de preuve de leur effet PE – avéré, présumé, supposé. Cette dernière classification a été proposée en 2016 par l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) (6).

Les perturbateurs endocriniens peuvent également posséder des effets CMR. C'est la raison pour laquelle, certaines substances possédant des propriétés perturbatrices du système endocrinien sont également intégrées dans l'une des catégories CMR décrites ci-dessus. Comme exemple, on peut citer le cas du di-éthylhexyl phtalate (DEHP), perturbateur endocrinien reconnu (effet anti-androgéniques, diminution de la fertilité masculine) et classé CMR 1B du fait de sa toxicité sur la reproduction.

### **1.1.2. Effets observés**

Les scientifiques ont, depuis de nombreuses années, alerté sur l'impact de l'exposition à des agents chimiques. Concernant les composés CMR, les effets observés correspondent à la définition même de ces substances : apparition ou augmentation du risque de cancer, génération de mutation, impact sur la reproduction (ex : infertilité) ou sur le développement *in utero* (ex : malformations fœtales).

Le terme *perturbateur endocrinien* n'est apparu qu'en 1991 après la conférence de Wingspread sous l'impulsion de Théo Colborn auteure de « *Our Stolen Future* » (7). Pourtant, dans les années 60 déjà, les effets de certains produits chimiques sur l'environnement et la faune étaient constatés. Ainsi, la publication du livre « *Silent spring* » (8) de Rachel Carson avait mené à l'interdiction d'utilisation d'un pesticide, le dichloro-diphényltrichloroéthane (DDT), en raison de son rôle dans la disparition des oiseaux. Depuis, et même si les causes peuvent être multiples, plusieurs autres exemples ont mis en évidence l'impact des perturbateurs endocriniens sur l'animal et l'Homme dont certains sont présentés ci-après.

### **Troubles affectant les hormones sexuelles**

Les perturbateurs endocriniens agissant sur les voies de signalisation des œstrogènes et androgènes peuvent avoir des répercussions sur la fertilité et la reproduction des

espèces animales mais aussi de l'être humain. Une augmentation de l'infertilité (malformations des organes reproducteurs, baisse de la qualité du sperme) dans les pays développés a été constatée ces dernières années dont une part serait attribuable à l'environnement dans lequel évoluent les individus.

L'un des exemples emblématiques de la perturbation des hormones oestrogéniques est celui du diéthylstilbestrol (Distilbène) prescrit entre 1940 et 1970 aux femmes enceintes dans le but de prévenir les fausses couches. Ce composé de synthèse est reconnu par l'organisme comme un œstrogène endogène. Le suivi des filles et petites-filles de ces femmes a permis de prouver le lien entre l'exposition au Distilbène® et un risque accru de développer des cancers gynécologiques rares (carcinome à cellules claires du vagin et du col de l'utérus) ainsi que des malformations de l'appareil reproducteur et une diminution de la fertilité (9).

### **Troubles métaboliques**

De même que l'infertilité croît, les maladies chroniques et métaboliques (obésité et diabète) sont plus fréquentes en Occident. L'allongement de la durée de vie, les comportements et les meilleures techniques de diagnostic expliquent en partie ces évolutions. Cependant, certains composés chimiques en contact avec l'homme sont suspectés de posséder une action sur le métabolisme favorisant l'évolution de ces maladies. C'est le cas du bisphénol A dont le caractère obésogène a été montré chez le rongeur (10).

### **Troubles neurodéveloppementaux et du comportement**

Parmi les sujets préoccupants dans lesquels les PE semblent jouer un rôle important figure les troubles liés aux perturbations du développement cérébral (11) : troubles du spectre autistique, déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité et baisse de QI. En

effet, depuis 20 ans une baisse de Quotient Intellectuel (QI) de 2 points par décennies a été constatée dans des études épidémiologiques en parallèle d'une augmentation de la production chimique. Etant donné la courte période sur laquelle sont faites ces observations, les modifications génétiques ne peuvent à elles seules expliquer cette baisse de QI. Des causes environnementales ont été avancées comme causes plausibles. Le lien avec les concentrations circulantes en hormones thyroïdiennes pendant la grossesse et en période péri-natale et les troubles neuro-développementaux a été étudié. Il ressort que ces hormones sont indispensables au développement correct du système nerveux et que leur absence au moment voulu au cours de la croissance *in utero* engendre des anomalies dans la structure du cerveau et une baisse de QI. Le dosage d'agents chimiques dans le liquide amniotique a par ailleurs montré que l'enfant baigne dès sa conception dans un mélange de centaines de produits chimiques. Une partie d'entre eux interfèrent avec l'action des hormones thyroïdiennes.

On peut donner l'exemple du méthylmercure, composé connu pour ses effets neurotoxiques par son action sur les hormones thyroïdiennes. Un lien a été démontré entre l'exposition des femmes enceintes à cet agent et les troubles neurologiques observés par la suite chez l'enfant à la suite de l'intoxication des habitants de la baie de Minamata au Japon dans les années 50.

Les effets décrits sont un premier élément de la problématique que représentent les substances CMR et PE. Un autre point important sur ce sujet est la mise en évidence d'une relation entre l'exposition et les effets cliniques constatés.

### **1.1.3. Lien substance-effet**

La relation entre une substance et l'effet observé est difficile à démontrer du fait de la multitude des substances chimiques présentes dans l'environnement, des multiples

voies d'exposition, de la variabilité des effets en fonction de la dose (courbe dose-effet non monotone), ou de la période d'exposition (fenêtre de susceptibilité) (12). En outre, l'association de plusieurs composés augmente la complexité de l'analyse car elle peut donner lieu à des effets combinés dits effets « cocktail » : additifs, antagonistes ou synergiques. Il a également été constaté que les effets pouvaient être transgénérationnels et apparaître chez la descendance de personnes exposées (exemple du Distilbène) et être dus à l'association de plusieurs facteurs (comportements, infections, génétiques...).

Certaines situations ont permis de révéler ce lien :

- En cas d'exposition accidentelle à de fortes doses d'une substance. Dans ce cas, l'impact de faibles doses et de la durée d'exposition ne peuvent pas être évalué. C'est le cas par exemple de l'accident survenu en dans la ville de Seveso en 1976 avec l'exposition à la dioxine TCDD (tétrachloro-2, 3, 7, 8 dibenzo-paradioxine) dont les effets sur le long terme sont encore à l'étude ;
- Lors de recherches *in vitro* ou *in vivo* chez l'animal avec la question de la transposition des résultats à l'homme ;
- Lors de surveillance de populations exposées avec la réalisation d'études épidémiologiques.

Le recoupement des données issues des recherches expérimentales et des études épidémiologiques permet d'apporter un faisceau d'indices pour mettre en évidence le lien de causalité. Cependant, étant donnée l'impact sur la santé humaine et l'environnement, et lorsque les arguments expérimentaux sont probants, il n'est pas forcément souhaitable d'attendre les résultats épidémiologiques car cela signifie que les effets sont déjà visibles dans la population.

Du fait de la complexité du problème, une méthode unique ne peut pas à elle seule démontrer les effets néfastes d'une substance. En 2018, l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) et l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) ont émis des recommandations pour l'identification des perturbateurs endocriniens (13). Ces recommandations s'appuient sur les lignes directrices de l'OCDE (Organisation de coopération et de développement économiques) mise à jour en 2018 (14).

## **1.2. Exposition aux substances CMR et PE**

### **1.2.1. Les sources d'exposition**

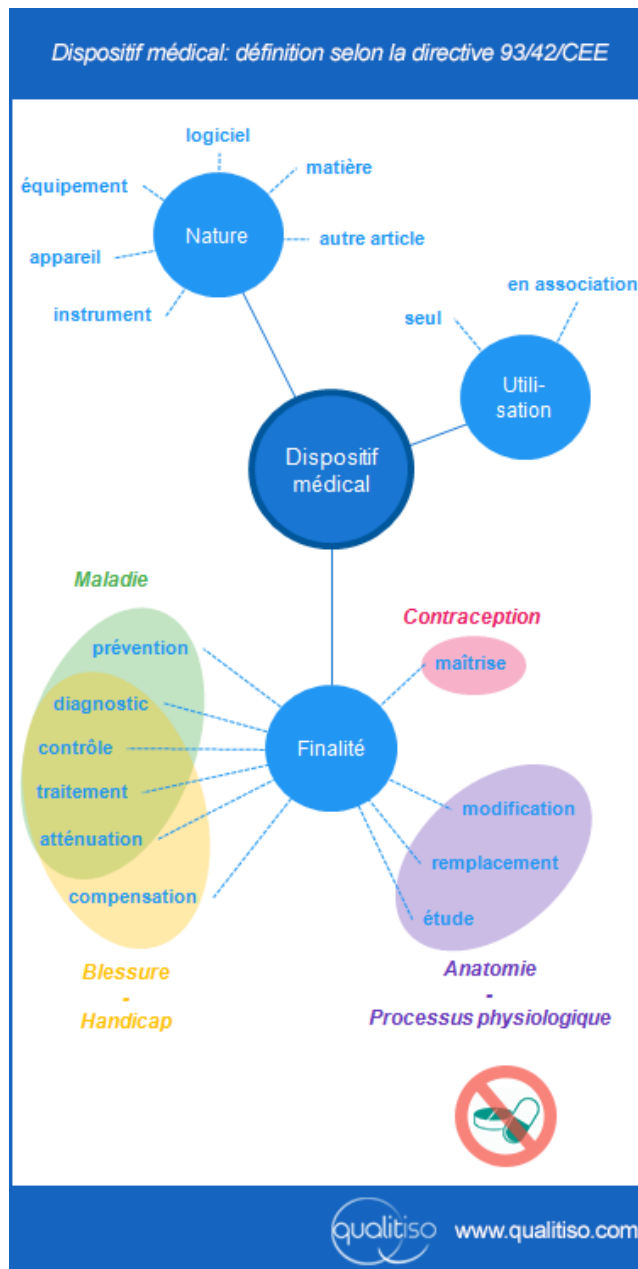
De façon générale, l'organisme est exposé à des composés dangereux pour la santé par les voies respiratoires, digestives et cutanées. Les sources d'exposition sont multiples et quotidiennes, dans le milieu professionnel comme dans le cadre de la vie domestique. Parmi celles-ci se trouvent : l'alimentation (notamment *via* les emballages) et l'eau, l'ameublement (retardateurs de flamme), les jouets pour enfants, les peintures, revêtements, colles, détergents/solvants, les pesticides et enfin, les produits de santé (médicaments, dispositifs médicaux et cosmétiques).

Des études épidémiologiques sont menées pour connaître le niveau d'imprégnation de la population à différents composés PE. En France, c'est le cas de l'Etude de Santé sur l'Environnement, la Biosurveillance, l'Activité physique et la Nutrition (ESTEBAN) dont l'un des objectifs était d'estimer le niveau d'exposition de la population nationale à certaines substances présentes dans l'environnement. Les substances en question étant les phtalates (15), les bisphénols A (BPA), F et S (16) ainsi que les parabènes (17). Il ressort que ces composés sont omniprésents dans notre environnement : au moins un phtalate a été détecté au niveau urinaire chez les individus participant à l'étude. Pour la suite de notre propos, nous nous focaliserons sur la problématique des CMR et PE liée

à l'exposition *via* les dispositifs médicaux, c'est pourquoi les phtalates et le BPA seront plus spécifiquement abordés.

### **Les dispositifs médicaux**

Les dispositifs médicaux sont définis à l'article L5211-1 du Code de la Santé Publique (CSP) (18) comme étant « *tout instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels nécessaires au bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens. Constitue également un dispositif médical le logiciel destiné par le fabricant à être utilisé spécifiquement à des fins diagnostiques ou thérapeutiques* ». Cette définition est transposée à partir de celle proposée dans les directives européennes relatives aux DM (19),(20). Elle tient compte du type de matériel (« instrument, appareil... ») et de sa destination Figure 2.



**Figure 2. Définition des DM d'après la directive 93/42/CEE selon Qualitiso (21)**

Le règlement (UE) 2017/745 (1) fait évoluer cette définition en intégrant de nouvelles finalités (« prévision » et « pronostic ») et apporte des précisions à la définition existante. A la différence des directives européennes relatives aux DM, le règlement ne sera pas transposé dans les textes réglementaires français mais directement et intégralement intégré. Le large champ couvert par ces définitions explique le nombre élevé de DM existants sur le marché mais aussi leur diversité en termes d'utilisation, de complexité du



matériel (compresse *versus* défibrillateur) et des technologies mise en œuvre (textile, informatique, métallurgie, plasturgie...). Ils peuvent correspondre à des consommables à usage unique (tubulures, seringues), à des implants, à des dispositifs réutilisables (ancillaires de pose de prothèse) ou à des équipements (scanners, générateurs de dialyse).

Les dispositifs médicaux sont largement utilisés dans les établissements de soins et sont nécessaires à la prise en charge des patients, en particulier lors de la réalisation de gestes invasifs. Ils sont également une source identifiée de composés potentiellement dangereux pour la santé. Même si la part d'exposition aux CMR et PE liée aux DMS n'est pas la plus importante en population générale, elle n'est pas à négliger du fait du profil des personnes exposées (personnes présentant des pathologies chroniques, femmes enceintes, nouveau-nés) et du type de contact avec les patients : prolongé, répété (ex : patients dialysés) et potentiellement invasifs. Des catégories de DMS sont identifiées comme plus à risque car elles sont invasives ou permettent de véhiculer des liquides, solutés ou thérapeutiques vers le patient. Il s'agit en particulier du matériel servant à la perfusion, la nutrition entérale et parentérale ou utilisés dans les circulations extracorporelles et les circuits de dialyse mais aussi les DMS implantables. Parmi les substances entrant dans la composition des DMS et faisant l'objet de recherche et de surveillance, deux types font l'objet d'une étude particulière : les plastifiants du polychlorure de vinyle (PVC), dont les phtalates, et le bisphénol A (BPA).

Les phtalates sont des composés chimiques employés comme plastifiants dans les dispositifs médicaux en PVC, leur rôle étant d'apporter souplesse et flexibilité à ce matériau (tubulures, poches). Cependant, l'absence de liaisons covalentes entre les plastifiants et la matrice de PVC entraîne un risque de migration vers les

thérapeutiques/milieus mis en contact. Ce phénomène est observé sous certaines conditions de contact avec l'organisme, direct ou indirect via les fluides administrés (médicaments, gaz) ou prélevés (sang). Il est plus ou moins important selon la nature chimique de ces plastifiants, la nature des fluides (les émulsions lipidiques sont particulièrement extractrices), le temps de contact, les conditions de températures, le débit de perfusion, etc, (22), (23). Les plastifiants entrent alors en contact avec le patient. Des travaux de recherche ont étudié les différents plastifiants (phtalates et apparentés tels les adipates, carboxylates,...) utilisés dans l'industrie et leur migration (24). Plusieurs membres de la famille des phtalates sont connus comme possédant ou suspectés de posséder, des propriétés perturbatrices du système endocrinien, et certains composés ont montré des effets toxiques chez l'Homme. C'est le cas du DEHP, substance CMR de classe 1B, qui fait d'ailleurs l'objet d'une réglementation spécifique (cf. [§1.3.2](#)) (25). Ce phtalate est décrit dans la Pharmacopée Européenne dans la partie concernant les additifs des plastiques et se retrouve dans les monographies des matériaux en PVC avec une concentration maximale fixée à 40% (m/m) (26), (27). A l'heure actuelle, les industriels proposent des DMS avec d'autres matériaux (comme le polyuréthane, le polyéthylène) lorsque cette solution est possible ou s'oriente vers d'autres plastifiants que le DEHP pour assouplir le PVC composant le dispositif médical. Cependant en 2015, le Comité Scientifique sur la Santé, l'Environnement et les Risques Emergents (SCENIHR) a publié une mise à jour l'avis concernant la sécurité du DEHP dans les dispositifs médicaux. Il rappelle le fait que si des alternatives existent et sont utilisées, il convient de rester prudent et d'évaluer le profil de toxicité de ces nouvelles molécules qui peuvent elles aussi présenter des risques pour la santé humaine (28).

Le bisphénol A est un composé synthétisé pour la première fois par Alexander Dianin en 1891. Il entre dans la fabrication de polymères (polycarbonates, polysulfones) et des

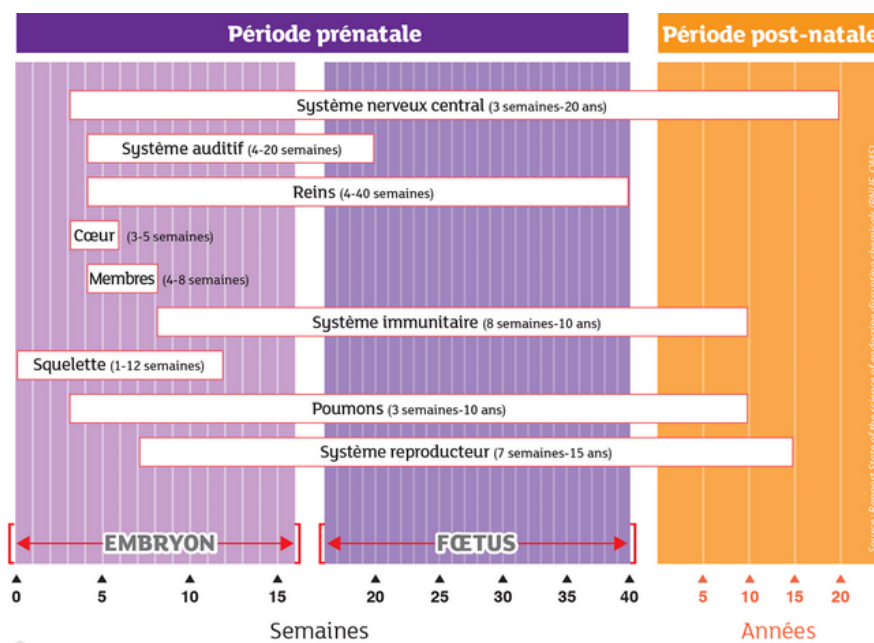
résines époxy. Dans le cas du BPA, l'exposition est liée à la présence de monomères résiduels issus des étapes de synthèse mais pouvant également provenir de son relargage à la suite de la dégradation des matériaux (hydrolyse du polycarbonate pour des températures > 60°C) (29). Depuis 2018, suite à une proposition de l'ANSES, le BPA est classé au niveau européen dans la catégorie CMR 1B en raison des risques de toxicité pour la reproduction que représente cette substance. Il est également reconnu comme possédant des effets perturbateurs endocriniens par l'ECHA et inscrit sur la liste des substances extrêmement préoccupantes (*Substance of Very High Concern* ou SVHC) (30). Bien que la principale source d'exposition au BPA soit l'alimentation (présence dans les emballages alimentaires), ce composé est aussi bien présent dans les DM. Les résines époxy sont par exemple utilisées dans des amalgames dentaires ou encore dans des colles servant à assembler différents constituants d'un DM (éléments des cathéters, tubulures, seringues). Les polycarbonates, appréciés notamment pour leurs propriétés mécaniques (résistance et rigidité) et leur transparence, sont retrouvés dans les corps de certaines seringues, connectiques de DM de perfusion ou encore dans les coques des hémodialyseurs. Enfin, selon leur composition (polysulfones), les membranes des hémodialyseurs (correspondant à la partie filtrante en contact avec le sang) peuvent elles aussi être à l'origine d'une exposition non désirée au BPA.

Tout comme le DEHP, le BPA fait l'objet d'une réglementation spécifique et de restrictions d'utilisations. A l'heure actuelle, les industriels sont encouragés à rechercher des alternatives au BPA dans le domaine agroalimentaire comme dans l'industrie du DM. D'autres composés de la même famille (BPF et BPS) sur lesquels le recul n'est pas suffisant mais ayant montré un potentiel effet PE sont aujourd'hui utilisés en remplacement du BPA.

Les dispositifs médicaux sont donc une source d'exposition potentielle pour les patients pris en charge dans des structures de soins. Elle est même quasiment systématique dès lors que sont pratiqués des actes de perfusions, drainage, épuration.

### 1.2.2. Populations particulières

Tous les patients hospitalisés ne sont pas égaux en termes de risques liés à l'exposition aux substances CMR et PE. En effet, au cours de sa vie, l'être humain présente des périodes durant lesquelles sa vulnérabilité à ces substances est plus grande. Il s'agit d'étapes charnières pendant lesquelles les organes et différents systèmes (nerveux, reproducteur, digestif, urinaire...) s'organisent : le développement embryonnaire et fœtal *in utero* et, après la naissance, les stades de croissance et maturation de l'enfant et de l'adolescent. Ces phases de développement mettent en jeu des mécanismes de signalisation et de régulation mobilisant le système hormonal et dont la perturbation peut avoir un impact sur les capacités de l'adulte (cf. [§1.1.2.](#)).



**Figure 3. Systèmes et organes et leur période de développement (31)**

Le passage de la barrière placentaire a été démontré pour certains composés toxiques et dans le lait maternel (ex : DEHP (28)). Ils peuvent également agir en diminuant la concentration circulante d'hormone maternelle (hormones thyroïdiennes) nécessaire au développement cérébral notamment. Les femmes enceintes et allaitantes et la population pédiatrique (nouveau-nés, enfants) sont donc des populations particulièrement sensibles à l'exposition aux substances perturbatrices du système endocrinien. Les prématurés sont une catégorie à part et fragile en raison :

- Des multiples procédures médicales auxquelles ils sont soumis ;
- Du nombre important de DMS indispensables pour les prendre en charge et soutenir leurs fonctions vitales ;
- De l'immaturation de leur organisme pour faire face, tant en termes de sensibilité que de capacité de métabolisation / élimination faible de ces substances liée à un fonctionnement rénal et hépatique altéré.

### **1.3. Règlementation applicable**

Le 18 avril 2019, le Parlement européen a adopté une résolution pour pousser l'UE à se doter d'un cadre complet en matière de perturbateurs endocriniens (32). Elle fait suite à la parution et présentation d'un rapport dressant un état des lieux des perturbateurs endocriniens (preuve scientifique des effets des PE et réglementation en vigueur) et concluant à l'insuffisance de la réglementation européenne sur le sujet (12). Cette résolution place les PE sur le même plan que les CMR en raison du danger que représentent ces substances pour les animaux et la santé humaine. Cette partie présente la réglementation existant à l'heure actuelle pour les substances chimiques et les DM.

### **1.3.1. Règlementation transversale**

#### **Règlement (UE) 1907/2006**

Au niveau européen, le règlement (CE) 1907/2006, enregistrement, Evaluation, Autorisation et Restriction des substances Chimiques (REACH) (2) est entré en vigueur le 1<sup>er</sup> juin 2007. Il a pour objectif d'améliorer la protection de la santé humaine et de l'environnement vis-à-vis des risques liés aux produits chimiques. Il permet le recensement, l'évaluation et le contrôle des produits chimiques commercialisés dans l'UE. Dans ce cadre, les industriels sont responsables de la gestion des risques liés aux produits chimiques qu'ils fabriquent ou importent dans l'UE. Ils doivent également fournir aux utilisateurs des informations relatives à la sécurité de leurs produits. Plusieurs procédures sont prévues dans ce règlement en fonction de la dangerosité de la substance et des quantités fabriquées/importées. Ainsi :

- Une quantité de substance fabriquée ou importée à plus d'une tonne par an nécessite une procédure d'enregistrement. Après évaluation du dossier, l'utilisation de la substance peut être autorisée, soumise à certaines restrictions ou interdite.
- Une substance présentant un risque inacceptable pour la santé ou l'environnement peut être interdite ou voir son utilisation limitée (procédure de restriction).
- Une substance extrêmement préoccupante pour la santé humaine et/ou l'environnement (SVHC) est soumise à une procédure d'autorisation.

Les SVHC correspondent aux substances décrites à l'article 57 du règlement qui englobent, entre autres, les CMR 1A et 1B et les PE. Ces substances sont présentes sur la liste de l'Annexe XIV. Parmi les produits chimiques figurant sur cette liste se trouvent des composés de la famille des phtalates qui, comme nous l'avons vu précédemment, peuvent entrer dans la composition de DM utilisés en

médecine humaine (benzyle butyle phtalate, le di-ethylhexyl phtalate (DEHP), le dibutyle phtalate et le di-isobutyle phtalate). L'objectif de la procédure d'autorisation étant, à terme, le remplacement des substances soumises à autorisation par des composés moins toxiques.

L'ECHA est l'agence qui au niveau européen a pour mission d'évaluer les informations fournies par les industriels concernant la dangerosité des produits chimiques.

### **Règlement (UE) 1272/2008**

Le règlement européen 1272/2008, dit règlement CLP, définit les règles européennes en matière de classification, d'étiquetage et d'emballage des produits chimiques. Il permet l'harmonisation de la classification et des mentions de l'étiquetage des substances et mélanges dangereux pour l'environnement et/ou pour l'Homme. Il impose aux fabricants et importateurs de réaliser la classification, d'étiqueter et d'emballer de manière appropriée leurs produits avant leur mise sur le marché.

L'Annexe VI du règlement (CE) n° 1272/2008 CLP correspond à la classification des substances dangereuses et figure les produits classés CMR.

### **1.3.2. Réglementation spécifique des dispositifs médicaux**

Les dispositions spécifiques pour la gestion des risques propres à une source d'exposition (cosmétiques, alimentation, DMS...) font l'objet de réglementations sectorielles. Les dispositifs médicaux sont régis par une réglementation européenne établissant leurs conditions d'accès au marché européen et de surveillance après commercialisation. En effet, un dispositif ne peut être mis sur le marché ou mis en service que s'il est conforme à la réglementation en vigueur. La commercialisation et la libre circulation des DM au sein des Etats membres de l'UE est conditionnée à l'obtention du marquage CE. L'apposition du marquage CE atteste de la conformité du DM aux

exigences réglementaires en matière de qualité et de sécurité. Ces exigences, dont une partie est dédiée aux CMR et PE, dépendent de la classe du dispositif et sont décrites dans les textes réglementaires relatifs aux DM. A l'exception des DM non stériles de classe I, la délivrance du marquage CE est confiée à des organismes notifiés (ON). Ceux-ci sont chargés d'évaluer la conformité du DM à la réglementation les concernant. En France, seul le Groupement pour l'évaluation des dispositifs médicaux (GMED) a été désigné ON et a la capacité de certifier les DM selon la directive 93/42/CEE et le règlement (UE) 2017/745. Les industriels peuvent également se tourner vers d'autres ON certifiés au niveau européen en fonction de leurs domaines de compétences (par exemple : le *Technischer Überwachungsverein – TÜV* ou le *British Standard Institution – BSI*). L'autorité compétente française chargée de la surveillance et du contrôle du marché est l'ANSM. Le fabricant est quant à lui responsable de la mise à jour de la documentation associée à son DM et de la réalisation des demandes de renouvellement de marquage CE.

### **Directives 93/42/CEE et 2007/47/CEE**

Il s'agit de l'ancienne réglementation, encore en vigueur mais destinée à disparaître dans les années à venir. Dans le cas des DMS, la question de la présence de substances CMR était déjà abordée dans la directive 2007/47/CEE modifiant la directive 93/42/CEE, et plus particulièrement dans son Annexe I. Le fabricant doit prouver que son dispositif médical répond aux exigences essentielles formulées dans cette annexe pour l'obtention du marquage CE. Celui est délivré, pour les DMS par un organisme notifié. Le point 7.5 des Exigences essentielles concerne la conception et la fabrication des DM. Dans cette partie, sont mentionnées certains types de dispositifs et certains composés (phtalates) devant faire l'objet d'une attention particulière. Ce texte met surtout l'accent sur l'information de la présence de substance dangereuse *via* l'étiquetage en tenant compte



de la réglementation en vigueur sur la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances dangereuses. Il prévoit également que le fabricant fournisse une justification appropriée en cas d'utilisation de substances CMR chez des enfants, femmes enceintes ou allaitantes.

### **Règlement (UE) 2017/745**

L'année 2021 sera une année charnière dans le secteur des dispositifs médicaux, puisque l'Europe entame une période de transition réglementaire. En effet, les directives 93/42/CEE, 2007/47/CE actuellement en vigueur sont destinées à être remplacées à partir de 2021 par le règlement (UE) 2017/745 (tous les DM hors DM de diagnostic *in vitro*, bénéficiant d'une réglementation à part). Celui-ci est paru en mai 2017 et son application, prévue initialement le 26 mai 2020, a été reportée au 26 mai 2021 en raison du contexte mondial (pandémie de Covid-19) (33). Cette période de transition étalée sur quatre ans doit permettre aux fabricants de dispositifs médicaux d'appliquer et se mettre en conformité avec les nouvelles exigences au rythme des besoins de renouvellement ou d'acquisition d'un marquage CE, les certificats CE délivrés sous les directives avant le 26 mai 2021 restant valables jusqu'à leur expiration et au plus tard à la fin de la période de transition. A partir de mai 2021, plus aucun marquage n'est délivré sous la directive 93/42/CEE. Tout nouveau DM ou matériel nécessitant renouvellement marquage CE doit se conformer aux exigences du règlement (UE) 2017/745. Ce règlement, remplaçant les directives existantes jusqu'alors, vient harmoniser et renforcer la réglementation européenne en matière de dispositifs médicaux. Tout comme les directives relatives aux DM, il possède une annexe nommée « Exigences générales en matière de sécurité et de performances » que les fabricants doivent respecter pour l'obtention du marquage CE. Le chapitre 2 de cette annexe I est consacré aux « Exigences relatives à la conception et à la fabrication ». La première partie de ce chapitre est dédiée aux propriétés

physiques, chimiques et biologiques. On peut souligner le point 10.1 qui s'intéresse à l'évaluation de la toxicité et de la compatibilité des matériaux et substances présents dans les DM. Pour satisfaire à ces exigences, les industriels peuvent s'appuyer sur les normes de l'évaluation biologique des DM, les normes ISO 10993. Cet ensemble de normes décrit les méthodes et tests à effectuer pour démontrer la biocompatibilité de leurs produits.

Le point 10.4 aborde quant à lui plus particulièrement la question des substances CMR 1A, 1B et PE. Le règlement (UE) 2017/745 fixe des conditions concernant la présence de CMR et PE dans les dispositifs médicaux sans pour autant interdire les composés ayant démontré un effet toxique pour la santé humaine. En fonction d'une concentration limite en CMR et PE – qu'il impose, la conduite à tenir ne sera pas la même :

- < 0,1% en fraction massique : pas de restriction ni de justification nécessaire pour le fabricant ;
- > 0,1% en fraction massique : le fabricant doit pouvoir justifier la présence du composé identifié. Cette justification s'appuie sur une analyse de l'exposition aux CMR/PE, l'existence d'alternative et l'argumentation sur le maintien du composé toxique en cas d'alternative connue. Une mention indiquant la substance présente doit être apposée sur l'emballage.

Pour l'identification des substances CMR et PE concernés par ces mesures, le règlement 2017/745 dirige le fabricant vers les règlements (CE) REACH et CLP. L'exposition des populations les plus sensibles à l'action des PE n'est quant à elle prise en compte que dans l'argumentation à fournir en cas de concentration > 0,1% (m/m). D'après le règlement (UE) 2017/745, l'ensemble des éléments décrits au point 10.4 ci-dessus s'appliquent pour les DM qui :

- « *sont invasifs et entrent en contact direct avec le corps humain, ou*

- *sont destinés à (ré)introduire et/ou prélever un médicament, des fluides corporels ou d'autres substances, dont des gaz, dans le corps, ou*
- *sont destinés à transporter ou stocker des médicaments, des fluides corporels ou d'autres substances, dont des gaz, destinés à être (ré)introduits dans le corps »*

Cela concerne un nombre important de matériels utilisés en particulier à l'hôpital. Les dispositifs médicaux entrant dans le cadre de procédures de dialyse, de perfusion et nutrition entérale font notamment partie des DM visés par ce point.

Les phtalates font l'objet d'un point spécifique au sein de l'annexe I (Chapitre 2, point 10.4.3). Cette partie renvoie aux recommandations sur l'évaluation bénéfices-risques de la présence de phtalates dans certains dispositifs médicaux proposées par le SCHEER en juin 2019 (34). Ce document décrit la méthodologie à suivre pour effectuer une analyse bénéfices-risques et justifier la présence de phtalates CMR 1A ou 1B et/ou de phtalates PE dans les DM à des concentrations > 0,1% en masse. Une évaluation des alternatives possibles aux phtalates y est également présentée.

### **Règlementation spécifique – DEHP**

En 2012, et dans le but de limiter l'exposition de populations sensibles, la France a adopté une loi interdisant l'utilisation du DEHP dans les tubulures destinées à la pédiatrie, à la néonatalogie et aux services de maternité (35). Cependant, suite au constat de l'impossibilité d'atteindre cet objectif, des amendements introduisant la notion de concentration limite en DEHP ont été apportés (36). Cette concentration a été fixée par Arrêté en avril 2017 à 0,1 % (m/m) de DEHP, une teneur supérieure à cette valeur étant interdite (37). Certains DM appartenant à des catégories définies à l'article 2 (DM de circulation extracorporelle, DM de dialyse, DM utilisés dans les nécessaires pour collecte, préparation et transfusion du sang et des composants sanguins et DM d'assistance

respiratoire) peuvent présenter des concentrations allant jusqu'à 40% (m/m). Cette valeur fait référence à celle proposée par Pharmacopée Européenne et s'explique par la nécessité de rechercher et trouver des alternatives (37). Actuellement, et malgré l'incitation à rechercher des alternatives, le DEHP est encore présent dans les dispositifs médicaux utilisés dans ces services. A l'avenir et lorsqu'elle sera applicable, les fabricants devront se conformer à la nouvelle réglementation européenne avec la prise en compte des exigences relatives aux substances CMR et PE décrite dans le § *Règlement (UE) 2017/745* ci-dessus.

### **Règlementation spécifique – BPA**

En 2010, la France suspend provisoirement la fabrication, l'importation et l'exportation des biberons contenant du BPA. Ce texte initial est modifié par en 2012 (35) avec l'interdiction définitive de biberons contenant du BPA. Au niveau européen, cette interdiction est étendue à l'ensemble de l'UE par la directive 2011/8/UE (38). Les autres contenants alimentaires, hors DM, utilisant du BPA font également l'objet de restrictions d'utilisation aux niveaux français et européen mais ne seront pas abordés.

### **Règlementation spécifique – Oxyde d'éthylène**

Employé comme agent stérilisant pour la majorité des dispositifs médicaux stériles, l'oxyde d'éthylène est un gaz classé dans la catégorie CMR 1B pour ses effets cancérogènes et mutagènes. Son utilisation en néonatalogie et pédiatrie est encadrée depuis 2015 suite à une décision de police sanitaire de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) publiée au Journal Officiel (JO) (39). Les limites admissibles en résidus d'oxyde d'éthylène après stérilisation ont été précisées en se basant sur la norme NF EN ISO 10993-7 (40). Elles prennent en compte l'utilisation concomitante de cinq DM sur un patient. La norme ISO 11135 (41) permet de valider la méthode de

stérilisation et la norme NF EN ISO 10993-7 (42) propose des méthodes pour le dosage des taux résiduels d'OE.

#### **1.4. Stratégies nationales et plans d'actions des perturbateurs endocriniens**

Une Stratégie Nationale sur les Perturbateurs Endocriniens (SNPE) a été mise en place dès 2014 dans le but de réduire l'exposition de la population et de l'environnement aux perturbateurs endocriniens. Après la clôture de ce premier projet et son évaluation, un second volet SNPE2 (2019-2022) (43) a été élaboré et intégré dans le plan national santé et environnement. Celui-ci conserve l'objectif principal du SNPE1 et se décline en 13 mesures phares pilotées par les Ministères (Transition écologique, de la Santé et des Solidarité, de l'Agriculture, des Finances) et impliquent les Agences françaises de différents secteurs (ANSES, ANSM, Santé publique France).

Au premier rang des mesures proposées figure l'élaboration d'une liste de substances chimiques présentant des propriétés de PE. Cette tâche est confiée de façon conjointe à l'ANSES et l'ANSM et s'intéresse notamment au secteur de la santé (médicaments et DM). Parmi les autres axes de travail on peut souligner le désir d'impliquer les professionnels de santé en les formants sur ce sujet puis les intégrant dans des programmes de sensibilisation et prévention auprès des populations. Il y est également prévu l'amélioration des connaissances des substances PE, placée au centre de ce programme, et qui concerne aussi bien l'imprégnation de l'environnement, l'exposition des populations, la compréhension de l'impact des PE ou le soutien apporté aux projets de recherches fondamentales et appliquées en santé. Ainsi, la SNPE intègre les programmes de recherche déjà existant : le Programme National de Recherche sur les Perturbateurs Endocriniens (PNRPE) du Ministère chargé de l'environnement et le Programme National de Recherche Environnement-Santé-Travail (PNR-EST) à l'initiative

de l'ANSES. Enfin, une partie le SNPE2 s'intéresse à l'action à mener au niveau européen et plus particulièrement en matière de réglementation où le manque de cadre harmonisé peut poser un problème.

## Partie II – Impact des CMR et PE dans les choix de DMS

### 2.1. Contextualisation

La pharmacie du CHU de Clermont-Ferrand est particulièrement sensibilisée à la question de l'exposition des patients aux perturbateurs endocriniens *via* les dispositifs médicaux stériles (DMS). En effet, plusieurs projets s'intéressant aux DMS en PVC plastifiés – évaluation de la nature du plastifiant, de sa quantité et de sa migration à partir du DM, de sa toxicité *in vitro* et *in vivo* et de l'exposition des patients – ont été portés par le CHU. Il s'agit en particulier des projets ARMED et ARMED NEO (*Assessment and Risk Management of Medical devices in polyvinylchloride*) coordonnés par le Pr. Valérie SAUTOU et financés par l'ANSM (44). Les objectifs de ces projets étaient d'évaluer les risques liés au relargage des plastifiants à partir des DM en PVC, développer des outils d'aide à gestion des risques et proposer des limites acceptables notamment en réanimation néonatale (ARMED NEO). Ces études ont mis en évidence l'importance du choix du matériau des DM pour diminuer l'exposition en milieu hospitalier. On peut par ailleurs noter que le CHU de Clermont-Ferrand accueille des patients faisant partie des populations parmi les plus sensibles à l'action des CMR et PE : femmes enceintes (services d'obstétrique), nouveau-nés (services de maternité, néonatalogie et réanimation néonatale niveau III), enfants et adolescents (services de pédiatrie) et femmes allaitantes.

Parmi les missions de la pharmacie à usage intérieur se trouvent l'approvisionnement, l'évaluation et la sécurisation du circuit des produits de santé (dont les DMS) au sein des établissements de santé dans le cadre des dispositions décrites dans l'article L.5126-1 du CSP (45) et modifiée par l'Ordonnance 2016-1729 du 15 décembre 2016 (46) dont le décret d'application et en attente de parution. Ainsi, et bien qu'ils n'en soient bien souvent pas les utilisateurs, les pharmaciens exerçant en PUI sont responsables du bon usage

des DMS au sein de leur établissement. Ils jouent également un rôle capital dans le choix du matériel.

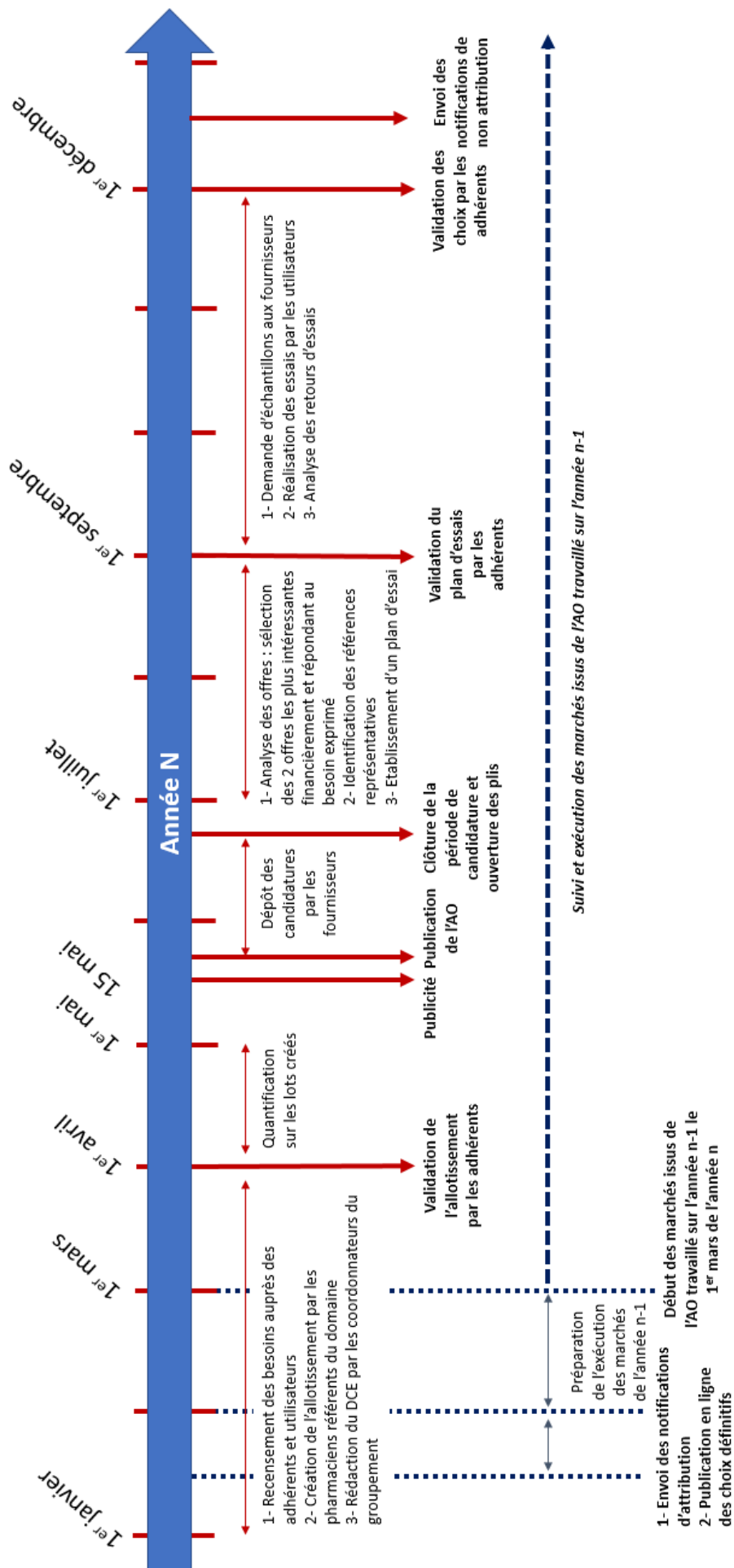
Le secteur des dispositifs médicaux de la pharmacie mène au quotidien des activités associées au bon usage des DMS et à la gestion de l'approvisionnement du CHU en matériel stérile. En plus de ces missions obligatoires, la coordination du groupement PharmAuvergne pour l'achat des DMS est effectuée par des pharmaciens au CHU sous délégation du Directeur général et en lien avec la direction des achats et de la logistique. Ce groupement est constitué de 34 établissements adhérents parmi lesquels se trouve le CHU de Clermont-Ferrand.

A l'heure actuelle, l'intégralité des processus administratifs et techniques liés à l'achat des dispositifs médicaux stériles est assumée par les pharmaciens du CHU et réalisée conformément à la réglementation des marchés publics à laquelle est soumise toute structure publique. Les marchés du groupement sont régis par le Code de la commande publique entré en application le 1<sup>er</sup> octobre 2019. Il provient de la directive européenne 2014/24/UE du 26 février 2014 (47) qui a par la suite été transposée dans le droit français. C'est en 2018, suite à la Loi 2016-1691 du 9 décembre 2016 dite « Loi SAPIN 2 » que sont adoptés l'ordonnance 2018-1074 du 26 novembre 2018 (partie législative) (48) et le décret 2018-1075 du 3 décembre 2018 (partie réglementaire) (49) donnant naissance au Code de la commande publique. Il a pour objectif de garantir et de prouver la bonne utilisation des deniers publics. Pour cela, les structures publiques sont dans l'obligation de mettre en œuvre des procédures d'achat efficaces assurant aux fournisseurs la liberté d'accès au marché public. Les principes régissant ces procédures sont : la mise en concurrence (selon montants), l'égalité de traitement entre les candidats et la transparence de la démarche.



Les coordonnateurs marchés sont en charge du choix de la procédure mise en œuvre (mise en concurrence par le biais des appels d'offre (AO), marché exclusif...), de la mise en place et du suivi d'un calendrier précis (recensement des besoins, allotissement, publication, analyse des offres, essais et publication des résultats) et de la décision du DMS retenu. La chronologie de ces différentes étapes est présentée dans la Figure 4. Les pharmaciens du groupement possèdent quant à eux un rôle d'expert technique avec une implication majeure au cours de différentes phases du processus d'achat. Ainsi, ils participent au recensement, à l'harmonisation et expression des besoins mais aussi à l'analyse technique des candidatures des AO pour l'élaboration d'un plan d'essais. Ces étapes aboutissent à une synthèse des résultats permettant de proposer, pour chaque lot, un pré-choix de fournisseur à retenir.

En pratique, le déploiement de la stratégie d'achat a été organisé en trois grands segments d'achat étalés sur trois ans avec la réalisation d'un AO ouvert par an, le contrat étant renouvelable deux fois. Tous les ans, un segment équivalant au tiers des besoins en DMS est travaillé. Le cycle complet permet de répondre à l'intégralité des besoins en DMS des établissements adhérents à PharmAuvergne. Cela représente approximativement entre 450 et 1200 lots mis en concurrence et analysés chaque année. Chaque lot répond à un besoin des utilisateurs harmonisé et validé au niveau du groupement avec une définition spécifique (libellé et notice technique). Pour donner un exemple, lors de l'AO 2020, le lot 99 correspondait au libellé : « Cathéter de dialyse courte durée, polyuréthane ou silicone, simple flux, toutes références ».



**Figure 4. Calendrier des appels d' offre du groupement PharmAuvergne**

La publication des besoins sous la forme d'un AO ouvert est exigée par le Code de la commande publique dès lors que les montants estimés mis en jeu lors de la procédure d'achat sont supérieurs à 221 000 euros hors taxe. Elle doit alors bénéficier d'une publicité officielle, diffusée au JOUE (Journal Officiel de l'Union européenne) et BOAMP (Bulletin Officiel d'Annonce des marchés Publics) pour respecter les obligations de mise en concurrence et de publicité. La technique d'achat est l'accord cadre à bons de commandes (pour l'exécution).

Durant la période de candidature, un dossier de consultation des entreprises (DCE) est mis à disposition des fournisseurs. Ce DCE est très majoritairement rédigé par les pharmaciens coordonnateurs et présente un certain nombre d'éléments indispensables à porter à la connaissance des fournisseurs souhaitant candidater. Il leur permet d'apprécier : le périmètre temporel et géographique du marché, la nature précise des besoins (descriptifs techniques et quantités éventuellement estimés), les modalités de mises en concurrence et de jugement des offres, ainsi que des clauses concernant l'exécution du marché s'ils sont retenus. Le cahier des clauses administratives générales, pour les fournitures consommables et services (CCAG-FCS) est par ailleurs applicable durant l'exécution du marché en l'absence de mentions y dérogeant dans le CCAP.

Parmi les éléments constitutifs de ce dossier figurent deux éléments d'intérêt pour cette démarche autour des CMR et PE :

- Le Cahier des Clauses Techniques Particulières (CCTP) qui décrit et explique les contraintes et obligations techniques du marché.
- Le Règlement de la Consultation (RC) qui fixe les critères de jugement des offres, incluant évidemment la stratégie d'évaluation des dispositifs et leur poids dans la note finale.

L'acheteur a la responsabilité et le droit de fixer les modalités de jugement des offres. Cela implique l'obligation d'annoncer les modalités définies aux candidats pour respecter

les principes de transparence et d'équité de traitement. Les fournisseurs souhaitant candidater disposent d'une période dédiée, et strictement définie, correspondant à une durée d'au moins 30 jours ouvrés. Ils doivent pouvoir proposer, dans les délais impartis, leurs offres techniques et financières et apporter dans un mémoire technique tous les éléments exigés par l'acheteur. Celui-ci peut, s'il le souhaite, allonger la durée de la période de candidature. Cependant, en raison du temps nécessaire à la réalisation d'une évaluation optimale des offres et du nécessaire respect du calendrier des AO, cette possibilité est rarement mise en pratique. En effet, cette option suppose de retarder le début de l'analyse des réponses car aucune offre ne peut être étudiée avant la fin officielle de la période de candidature.

Dans le cadre des marchés PharmAuvergne, le système de notation des offres est présenté dans le RC et se décompose à l'heure actuelle de la manière suivante :

- Une note « technique » traduisant l'aspect pratique du matériel. Cette valeur englobe trois paramètres. Les deux premiers sont la « Présentation » (lisibilité, facilité d'ouverture de l'emballage...) et la « Fonctionnalité » (ergonomie, sécurité et qualité d'utilisation) du DM constituant l'offre technique du fournisseur. Le troisième composant de cette note est la « Maintenance » lorsqu'un équipement biomédical est mis à disposition (MAD). Elle peut être travaillée de différentes manières : études de fiche technique, analyse de publication / littératures (implants), essais sur « table », mais nécessite, bien souvent, une évaluation du DM dans des conditions réelles de soins, en partenariat avec des utilisateurs.
- Une note « prix » reflétant l'aspect purement financier de l'offre, la plus avantageuse bénéficiant de la meilleure note.
- Une note « prestation fournisseur » correspondant à la proposition de l'industriel en termes d'accompagnement (formation du personnel), de ses capacités de livraison, de la gestion des ruptures. Elle permet également une évaluation de son

engagement dans le développement durable et la dématérialisation des flux d'informations. Elle s'appuie sur les réponses du candidat à un formulaire ou cadre de mémoire technique standardisé.

La répartition du poids des différents critères est présentée dans le Tableau 2.

**Tableau 2. Poids des différents critères dans la note finale**

<b>Critère</b>		<b>Pourcentage des différents critères dans la note finale</b>
<b>Technique</b>	<b>Présentation</b>	50 %
	<b>Fonctionnalité</b>	
	<b>Maintenance</b>	
<b>Financier</b>		35 %
<b>Prestation fournisseur</b>		15 %

L'importance donnée à la partie technique, représentant à elle seule 50% de la note totale, s'explique par la volonté des pharmaciens du groupement d'impliquer le plus possible les utilisateurs dans la démarche de choix du matériel. Ainsi, à l'issue de la procédure de mise en concurrence, le résultat correspondra meilleur rapport qualité-prix possible en offrant aux personnels médicaux et paramédicaux des outils de travail adéquats à la bonne prise en charge des patients. Dans le cadre d'un groupement, la note technique est la moyenne des notes techniques de tous les adhérents apportant aux coordonnateurs des retours sur les DM à l'essai. Le travail et l'attribution des notes sont réalisés conjointement à l'analyse des offres, entre juillet et décembre. La note finale, pour une candidature sur un lot donné, est calculée grâce aux notes et poids accordés à chaque critère. Elle permet *in fine* d'obtenir un classement des offres sur chaque lot. Le marché, sur le lot considéré, est contractualisé avec le candidat ayant obtenu la meilleure note sur le lot.

A l'issue de la mise en concurrence, après la finalisation des choix, l'acheteur est dans l'obligation d'informer chaque candidat des résultats définitifs des lots ainsi que des motifs

pour lesquels ils sont retenus (titulaire du lot) ou écartés (candidats rejetés). Chaque note doit pouvoir être rigoureusement justifiée pour répondre aux questions amiables, voire aux référés (tribunal administratif), des fournisseurs non retenus. La méthodologie d'évaluation, le choix et la mise en œuvre de chaque critère durant l'ensemble du processus de mise en concurrence est réalisé de manière à rendre le résultat final incontestable. Dans le cas contraire, l'acheteur s'expose à l'annulation pure et simple des choix faits à l'issue de sa procédure et devra alors, pour le ou les lots contesté(s), publier un nouvel AO complet. Lorsque le résultat est validé et non contesté par les candidats, la contractualisation d'un marché avec un fournisseur titulaire est finalisée. Ce dernier obtient l'exclusivité pour le lot considéré en contrepartie de son offre technique et financière. Seule cette dernière étape permet de déclencher les approvisionnements en DM, le marché entre alors dans sa phase d'exécution.

L'ensemble de ce processus d'AO, débouchant sur l'approvisionnement en DM de l'établissement, est donc une démarche longue. Plus les DMS sont complexes, les critères de jugement fins et la multiplicité des offres et des lots grande, plus la durée de mise en concurrence est conséquente et doit être planifiée. La décision d'ajouter de nouveaux critères de jugement pour affiner les choix dépend de l'acheteur ou, dans le cas du groupement PharmAuvergne, du coordonnateur. Sous réserve de respecter les principes d'équité et de transparence, il est donc possible d'inclure de nouveaux éléments.

L'idée d'une intégration de la problématique des substances CMR et PE dans les AO de groupement est issue des résultats des projets ARMED et ARMED NEO. L'une des conclusions à tirer de ces recherches est qu'une réduction du risque de l'exposition des patients à ces composés passe par le choix des DM utilisés. En considérant les obligations des marchés publics cités précédemment pour l'achat des DMS (et donc

l'approvisionnement) dans les établissements de santé, la concrétisation des résultats de l'équipe de recherche sur les CMR et PE ne peut se faire qu'au travers des AO. Cette solution est d'autant plus séduisante que la coordination du groupement PharmAuvergne est réalisée par des pharmaciens déjà sensibilisés à la problématique. Pour cette application, il convient de développer une méthodologie transposable au cadre juridique strict des AO et qui permette d'obtenir des données complètes et pertinentes de la part des fabricants. Celles-ci sont destinées à évaluer la performance de l'offre des candidats sur le sujet des CMR et PE et à être intégrées aux critères existants.

Une première expérimentation a été réalisée sur les AO de l'année 2020 (cf. Annexe 1). Le principal objectif de cette démarche était de réduire l'exposition aux substances CMR et perturbatrices du système endocrinien connues des patients en contact avec des dispositifs médicaux stériles en milieu hospitalier. Des informations sur les substances CMR et PE entrant dans la composition des DMS proposés à cet AO avaient été recueillies et analysées. Il était initialement prévu d'intégrer les notes dans la partie « sécurité » du critère technique. Les résultats obtenus à la suite de cette expérience ont mis en évidence plusieurs points :

- Il est indispensable formaliser d'avantage cette démarche apportant des précisions sur le but recherché et la façon de procéder. En effet, les services répondant aux AO publics chez les fournisseurs sont peu compétents voire peu compliants sur les questions CMR / PE.
- L'obtention de données consolidées doit être compatible avec les délais d'un AO
- La transmission de données incomplètes ne doit pas exclure ou rendre irrégulière la candidature (car il n'y aurait plus aucun candidat).
- La notation doit prendre en compte la qualité des réponses et leur attribuer une note basse voire nulle selon le cas.

- Le critère CMR/PE doit être compatible avec l'objectif principal de l'AO à savoir l'approvisionnement des établissements du groupement avec des DMS pour la prise en charge des patients. En effet, un DMS parfait du point de vue CMR / PE n'est pas nécessairement performant sur les critères techniques (en particulier ergonomie, sécurité et qualité d'utilisation / résultats obtenus).

En réponse à ces conclusions, le travail mené dans le cadre de cette thèse a pour but de formaliser et standardiser une méthode de recueil et de notation des données CMR et PE dans le cadre des AO de DMS. La première partie consiste à élaborer les documents support pour les prochains AO. La seconde correspond à une phase de test pour évaluer ces supports et les améliorer. L'établissement de directives et formulaires clairs et simples devraient permettre l'intégration de la démarche d'évaluation des CMR/PE dans la routine des AO de DMS du groupement PharmAuvergne (respect des objectifs temporels et de choix du « bon DMS » en terme technique notamment). En effet, dans ce cas, les connaissances des composés CMR et PE ne seront pas un prérequis à l'analyse des offres qui pourrait être réalisée par l'ensemble du personnel pharmaceutique de la Pharmacie DMS.



## **2.1. Matériel et méthodes**

### **2.1.1. Etape 1 : élaboration des supports**

#### **Listes de CMR et PE**

Aucune sélection n'a été réalisée *a priori* par rapport aux listes officielles existantes. En effet, les substances concernées peuvent provenir de la composition même du dispositif mais aussi des différentes étapes de son processus de fabrication. Ces informations sont connues et maîtrisées par le fabricant seul. Pour les CMR, la liste qui a été donnée comme référence est celle de l'annexe VI du CLP. En ce qui concerne les PE, plusieurs listes existent mais aucune n'est proposée de façon harmonisée au niveau européen comme pour les CMR. La liste de perturbateurs endocriniens qui a été suggérée comme base (non limitative) dans le cadre de ce travail est celle du PNRPE.

#### **Dispositifs médicaux concernés**

L'annexe I du règlement (UE) 2017/745 a servi de support pour déterminer les dispositifs médicaux stériles concernés par la collecte de données « CMR/PE ». La description de ces DMS est précisée au paragraphe [1.3.2](#). De nombreux DMS du CHU correspondent à cette définition et sont donc intéressés par cette démarche.

#### **Grille de recueil**

Pour limiter les formats de réponse divers et variés compliquant l'analyse, il a été prévu de fournir un support comportant des éléments à renseigner. La création de la grille a été réalisée sous le format Excel. Comme lors de la première expérience (Annexe 1), le choix des informations demandées s'est appuyé sur les éléments proposés dans les exigences générales en matière de sécurité et de performance du règlement (UE) 2017/745 et les connaissances issues des résultats des projets ARMED. Les possibilités de réponses pour les éléments à renseigner dans la grille ont été limitées lorsque cela était faisable.

Ce support est destiné à être intégré en annexe dans le dossier de consultation des entreprises (DCE) comme le sont actuellement les fiches de renseignement fournisseur ou les fiche de prestation fournisseur.

### **Barème de notation du critère « CMR/PE »**

Le système de notation appliqué sur l'AO 2020 prenait en compte la classification CMR et PE des substances ainsi que la connaissance d'un effet cocktail pour le composé et la quantité déclarée présente dans le DMS. Dans le cadre de cette thèse, le support de recueil ayant été modifié, le barème de notation a suivi les différents éléments proposés dans la grille. Il a pris en compte la partie concernant les composés eux-mêmes mais également les éléments liés à l'exposition et l'argumentaire proposé par l'industriel quant à l'existence ou non d'alternative et au maintien du CMR/PE. Des points ont également été consacrés à la réponse globale : relance nécessaire pour obtenir une réponse, items non renseignés, retours incomplets.

### **2.1.2. Etape 2 : test des supports proposés**

Une phase de test a été prévue pour évaluer la pertinence et la facilité d'utilisation des deux outils majeurs et critiques dans cette démarche : la grille de recueil (côté fournisseur) et le barème de notation (côté acheteur). Ces éléments destinés à être intégrés dans le RC et le CCTP doivent faire la preuve de leur capacité à être discriminants. L'évaluation des retours de la phase de test avait pour but d'améliorer la prise en compte du paramètre « CMR/PE » dans le DCE avant une réelle intégration dans le prochain AO du groupement. Pour la réalisation de cette étape, des fournisseurs de DMS ont été sollicités en dehors de la période d'AO conventionnelle.

## **Définition du périmètre de la phase de test**

Afin de pouvoir comparer les réponses de plusieurs fournisseurs sur un même lot, comme dans le cas d'une véritable mise en concurrence, les lots sur lesquels a porté le test appartenaient à une procédure close. L'intégralité des candidatures retenues et non retenues ont été à nouveau exploitées. En effet, la période durant laquelle a été réalisé le test (mai-juin 2020) correspondait à la phase de candidature de l'AO préparé en 2020 et exécuté en 2021. Les propositions des fournisseurs, pour cette procédure 2020, n'étaient pas encore disponibles et ses candidats n'ont pas pu être sollicités. L'AO choisi, et qui a servi de base pour le test, est entré en exécution au 1<sup>er</sup> mars 2019 (AO 2019). Les abords entéral et parentéral comportent des DMS considérés comme critiques du point de vue de la définition de l'annexe I Chap.2 du règlement (UE) 2017/745 car ils sont « destinés à (ré)introduire et/ou prélever un médicament, des fluides corporels ou d'autres substances, dont des gaz, dans le corps ». L'AO 2019 s'est révélé particulièrement approprié à cette étape de test car les domaines qu'il traitait comprenaient ces voies d'abords.

Pour limiter le nombre de données à analyser sur la phase test, une sélection a été effectuée sur les lots des DMS de la perfusion/abord parentéral. Elle a tenu compte de la consommation annuelle des DMS au CHU, des services utilisateurs (dont la pédiatrie, la néonatalogie) mais aussi de la captivité de certains dispositifs (consommables stériles spécifiques pour un appareil). Ce dernier élément est particulier car « matériel captif » signifie qu'un seul fournisseur proposer du consommable (DMS) compatible avec un équipement biomédical acheté et propriété du centre hospitalier. L'établissement n'a dans ce cas aucune possibilité de choisir entre plusieurs fournisseurs. Il a été décidé de solliciter les fournisseurs des lots pour lesquels ce type de matériel décrit car l'absence

de concurrents pourrait limiter les possibilités de substitution par des composés moins dangereux.

### **Sollicitation des fournisseurs en phase test**

Cette sollicitation a été réalisée en dehors du cadre des procédures d'AO annuelle du groupement PharmAuvergne. Le 15 mai 2020, une demande d'information a été adressée *via* le coordonnateur du groupement à l'ensemble des fournisseurs qui avaient candidaté à l'AO 2019. Cet envoi comprenait : le support de recueil d'informations décrit plus haut, des instructions pour faciliter son remplissage (Annexe 2) et un courrier (Annexe 3) expliquant la démarche. Ce courrier mettait également en avant les objectifs d'intégrer le critère « CMR/PE » dans les prochains AO et d'améliorer la méthode proposée grâce à la participation des fournisseurs. La fin du recueil a été fixée au 15 juin 2020 pour permettre l'analyse des retours et évaluer la capacité à obtenir les informations demandées sur une durée restreinte, comme lors d'une réelle procédure. Des relances ont été prévues avant, au moment et dans les 15 jours suivants la fin de la période de recueil. La Figure 5 reprend et synthétise ces différentes phases.

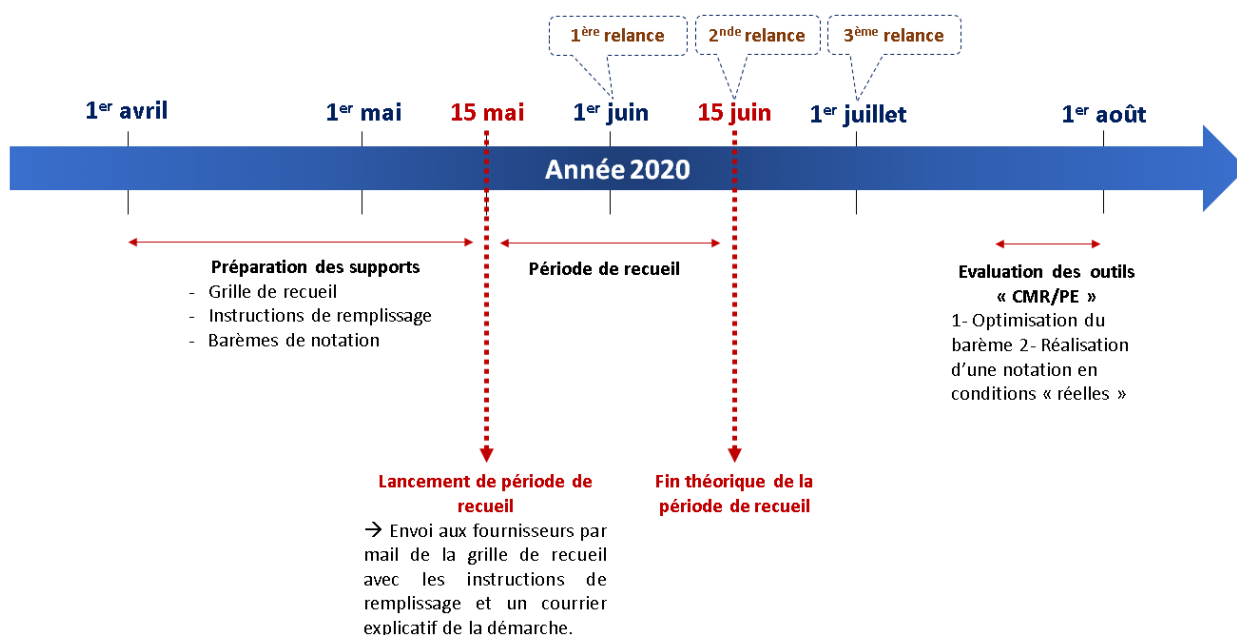
### **Evaluation des outils en phase test**

Les deux documents destinés à être évalués sont étroitement liés, le premier (gille de recueil) étant nécessaire à l'évaluation du second. 5 réponses ont été sélectionnées pour cette évaluation. Trois personnes travaillant à la pharmacie DMS du CHU et possédant déjà des connaissances (à divers degrés) dans le domaine des CMR et PE ont participé à cette étape. Celle-ci s'est déroulée en deux parties :

- Partie 1 – optimisation du barème de notation : 3 barèmes différents ont été élaborés et testés, prenant en compte ou non les paramètres de la grille de recueil. Ils devaient permettre de réaliser une première identification des critères non

discriminants et des éléments qui pourraient être sujet à interprétation ou non pertinent. Sur cette partie, la même grille de recueil d'un des 5 fournisseurs sollicités a été utilisée. A l'issue de cette phase, les critères non discriminants ont été éliminés du barème final et ceux sujets à interprétation ont été modifiés pour limiter le risque d'interprétation par la personne analysant les données.

- Partie 2 – Réalisation d'une notation des offres en « conditions réelles » : à l'issue de l'optimisation du barème de notation, un barème de notation de l'offre considéré comme finalisé a été proposé (Annexe 4). Il a ensuite été employé pour noter les 5 fournisseurs candidats sur les mêmes lots à partir de leur grille de recueil respective (soit 5 grilles au total). Le temps nécessaire à la réalisation de cette notation du critère « CMR/PE » et les notes attribuées par chacun des évaluateurs ont été enregistrés.



**Figure 5. Chronologie de la phase test**

## **2.2. Résultats**

### **2.2.1. Etape 1 : Supports proposés**

#### **Grille de recueil et instructions de remplissage**

La grille de recueil obtenue avant l'étape de test correspond à la [Figure 6](#). Elle s'explique de la manière suivante : pour chacune des références de chaque lot, la présence ou l'absence de substances CMR et/ou PE est à renseigner ; dans les deux cas, les tests analytiques apportant la preuve de ce qui est annoncé doivent être précisés. Lorsqu'un composé CMR et/ou perturbateur endocrinien est identifié, sa désignation précise ainsi que la quantité dosée sont à détailler. Concernant les concentrations de substances CMR/PE, elles sont demandées exprimées en fraction massique (% m/m) ou par leur positionnement par rapport à la valeur seuil de 0,1% (m/m). Dans notre demande, une argumentation est à fournir quelle que soit la concentration de la substance dès lors que sa présence est détectée. Enfin, une partie concernant l'exposition est également prévue avec la population exposée (population générale, pédiatrique, femmes enceintes ou allaitantes), la durée d'exposition prévisible et la classification du DM comme « à risque » ou non selon la définition du règlement (UE) 2017/745.

Le choix de réponse est limité autant que possible pour les différents éléments demandés grâce aux menus déroulants et verrouillage du classeur. C'est le cas, par exemple, de la classification CMR où les catégories « 1A », « 1B », « 2 » et « AUCUN » sont proposées. En revanche, pour l'argumentaire concernant la présence de composé CMR/PE, seules des pistes sont données dans les instructions sur ce qui est attendu. Cette partie doit être complétée dès lors qu'une substance CMR et/ou PE est identifiée.

Lot d'appel d'offre	Fabriquant (si différent du candidat)	Référence produit	Substance CMR et/ou PE identifiée	Test réalisé	Catégorie de CMR	Propriétés perturbateurs endocriniens	Quantité (% masse/masse)	Exposition à la substance			Alternative(s) existante(s)	Argumentation
								Population	Durée	Contact à risque		
				1A								
				1B								
				2								
				AUCUN								

**Figure 6. Grille proposée aux fournisseurs**

### Barème de notation

Le barème de notation s'appuie sur les éléments de la grille et se décompose en 3 sections (Annexe 4) :

- Section 1 : notation générale de la réponse. A ce niveau, sont pris en compte la nécessité d'effectuer des relances pour l'obtention d'une réponse et les retours incomplets.
- Section 2 : notation globale de la référence. Elle correspond à l'évaluation des références proposées sur le lot. La présence/l'absence de composés CMR/PE dans le DM et leur identification précise (désignation scientifique) sont notées. Si plusieurs références sont proposées sur le lot, la note de la section 2 est égale à celle présentant la moins bonne note.
- Section 3 : notation spécifique des substances. Elle prend en compte la partie concernant les composés eux-mêmes : classification, exposition et l'argumentaire proposé par l'industriel quant à l'existence ou non d'alternative et au maintien du CMR/PE. Si plusieurs substances sont présentes dans une référence, la note de cette section correspond à celle de la substance ayant la moins bonne note.

Chaque élément du barème retire ou non des points sur un total de 20 points initialement. L'absence d'information aboutissant à l'attribution de la pire note possible sur la partie concernée. Si l'on prend l'exemple des catégories CMR, la classe 1A correspondait au

retrait de 2 points sur les 20 initiaux. Dans le cas où une substance est identifiée mais qu'aucune information n'est renseignée dans la colonne « catégorie CMR », 2 points sont retirés dans la note « CMR/PE ». Chaque fournisseur obtient une note pour chaque lot d'AO sur lequel il a candidaté.

### **2.2.2. Etape 2 : retours de l'étape de test**

Pour la phase de test, 49 lots concernant le domaine de la perfusion/abord parentéral ont été sélectionnés (cf. Annexe 5). Les 30 fournisseurs ayant candidaté à ces lots lors de l'AO 2019 ont été sollicités.

#### **Typologie des réponses**

Sur les 30 candidats sondés, 8 (26,7%) n'ont transmis aucune information concernant les substances CMR et perturbateurs endocriniens. Les motifs expliquant cette absence de réponse sont les suivants :

- Absence d'explication ou de motif concernant l'absence de réponse (3 fournisseurs) ;
- Cette demande ne fait pas partie des priorités actuelles de la société. La préparation d'audit prochain ou de dossier en vue du renouvellement de marquage est privilégié (2 fournisseurs) ;
- Les informations sont difficiles à obtenir car la demande est une nouveauté ou les services en charge du dossier ne donnent pas de retour (siège de l'entreprise hors France, site de production distinct du fournisseur du CHU) (2 fournisseurs) ;
- Le dispositif n'est plus commercialisé (1 fournisseur)

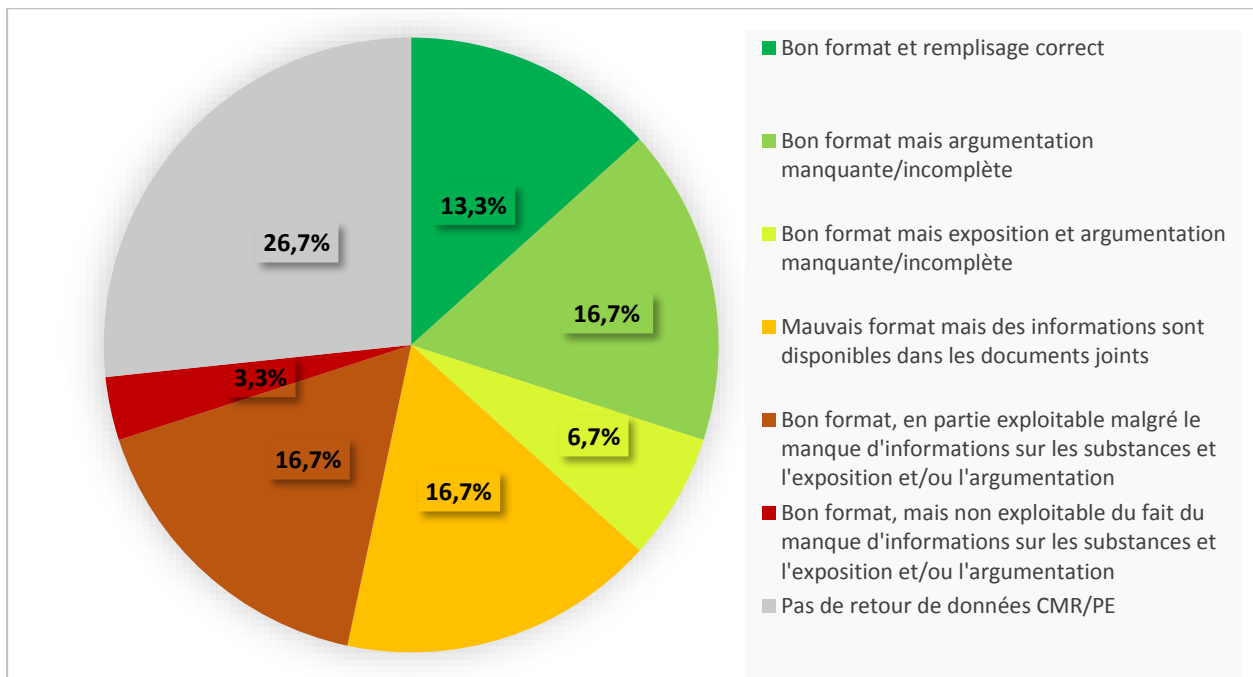
Ces fournisseurs ont dû être écartés pour la suite de l'analyse.



Concernant les 22 fournisseurs pour lesquels un retour de données CMR/PE a été transmis (soit 73,3% des sondés), les réponses se répartissent de la manière suivante (pour un total de 30 fournisseurs) :

- 13,3% se présente sous le bon format et avec un remplissage conforme ;
- 43,3% se présente sous le bon format mais des informations sont absentes ou transmises dans les documents joints. De façon plus précise, les éléments manquants ou incomplets correspondent pour :
  - o 5 fournisseurs (16,7%), seulement à la partie « Justification » ;
  - o 2 fournisseurs (6,7%), aux parties « exposition » et « Justification » ;
  - o 5 fournisseurs (16,7%), aux éléments concernant les substances (présence ou absence, désignation, classification) et aux données d'exposition ou de justification ;
  - o 1 fournisseur (3,3%), à l'ensemble des éléments demandés mais de façon variable en fonction de la référence et du lot concerné, rendant la réponse inexploitable.
- 16,7% se présente sous le mauvais format (word, mail, document pdf) avec l'ensemble des éléments demandés dans des documents joints à la réponse.

La figure ci-dessous ([Figure 7](#)) reprend et présente les différents types de réponses pour l'ensemble des 30 fournisseurs sollicités.



**Figure 7. Répartition en fonction du type de réponses obtenues.**

Sur les 22 retours, des informations complémentaires ont été demandées pour 20 d'entre eux. Il s'agissait de demandes de précisions sur :

- Des informations manquantes comme des items non complétés ou l'absence de prise en compte du moyen de stérilisation ;
- Les termes utilisés dans le cas par exemple où « SVHC » ou « YES/OUI » étaient renseignés dans la colonne « substance CMR/PE » alors que la désignation précise du composé était attendue.

### **Temporalité : relances et délai de réponse**

La fin de la période de recueil de données fournisseurs était initialement fixée au 15 juin. Cependant, cette durée s'est avérée insuffisante pour certaines sociétés (demande de délai supplémentaire pour 2 d'entre elles) et des relances (de 1 à 3 relances) ont été nécessaires dans la majorité des cas (90.9%) pour obtenir les premiers retours.

Seuls deux fournisseurs n'ont pas nécessité de relance pour obtenir un premier retour.

Les raisons indiquées pour ces retards sont les suivantes :

- Comme pour les fournisseurs n'ayant donné aucun retour, les informations sont difficiles à obtenir car ce type de demande est une nouveauté ou les services en charge du dossier / le fabricant du DM ne donnent pas de retour ;
- Le contexte (pandémie de Covid-19) a entraîné un retard sur certains dossiers.

Les retours de réponses initiales (c'est-à-dire avant toutes demandes d'informations complémentaires) se répartissent ainsi :

- Entre [J-30 jours ; J] : 43,3% (soit 13 fournisseurs) ;
- Entre [J ; J + 15 jours] : 23,3% (soit 7 fournisseurs) ;
- Entre [J + 35 jours ; J + 40 jours] : 6,7% (soit 2 fournisseurs).

*J* correspondant au 15 juin 2020, date de fin de recueil annoncée et *n* aux réponses fournisseurs obtenues. Les retours d'informations complémentaires se sont quant à eux étalés jusqu'en septembre 2020, soit près de 2,5 mois après la fin du délai initialement fixé.

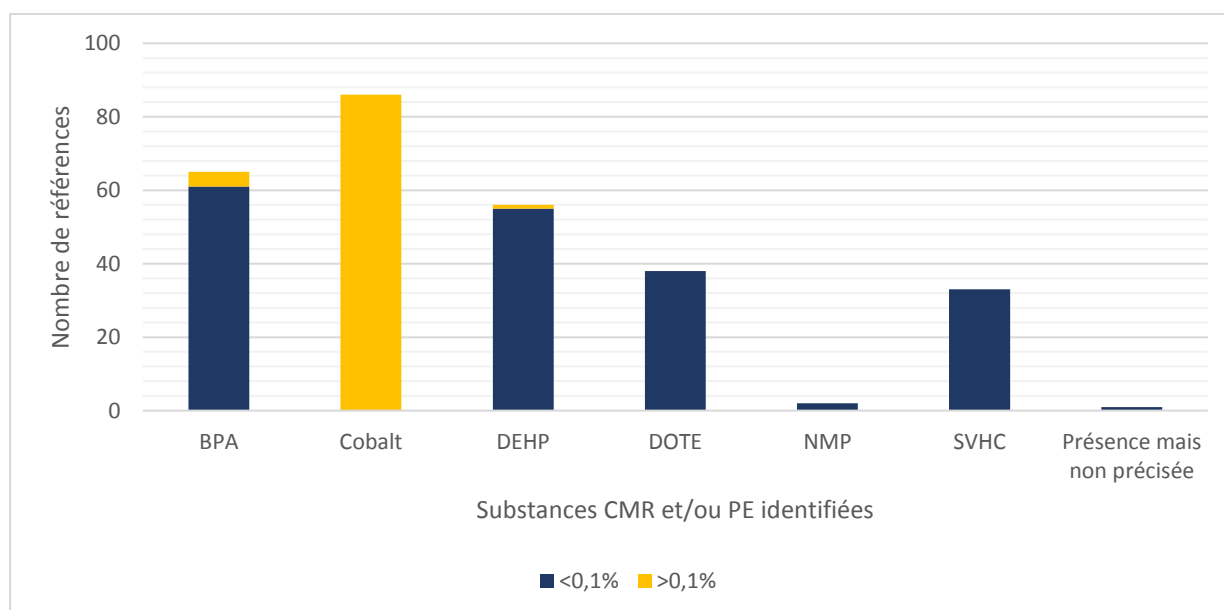
### **Substances déclarées présentes**

Un des retours fait étant inexploitable, il est éliminé de cette partie. L'analyse des substances est menée sur 21 réponses représentant 745 références. Parmi ces références, 695 présentent au moins 1 composé CMR/PE. Les substances retrouvées dans les réponses sont le BPA, le Cobalt, le DEHP, DOTE (2-ethylhexyl 10-ethyl-4,4-dioctyl-7-oxo-8-oxa-3,5-dithia-4-stannatetradecanoate), NMP (N-Methyl 2-Pyrrolidone), OE, SVHC, Présence de CMR et/ou PE mais non précisé. Elles sont présentées avec leur classification en tant que CMR et/ou PE dans le tableau ci-dessous (Tableau 3).

**Tableau 3.** Composés identifiés dans les DMS et leur classification

Composés identifiés	CMR	PE
4,4'-isopropylidènediphénol (Bisphénol A ou BPA)	1B	Oui
Cobalt	1B	Non
Di-ethylhexyl phtalate (DEHP)	1B	Oui
2-ethylhexyl 10-ethyl-4,4-dioctyl-7-oxo-8-oxa-3,5-dithia-4-stannatetradecanoate (DOTE)	1B	Non
N-Methyl 2-Pyrrolidone (NMP)	1B	Non
Oxyde d'éthylène (OE)	1B	Non
Substances extrêmement préoccupantes (SVHC)	1A et 1B	Oui
Présence de CMR et/ou PE mais non précisé	-	-

Pour la majorité des références pour lesquelles un CMR/PE (73,9%) est identifié, la concentration mesurée est inférieure à la valeur seuil de 0,1% (m/m). 91 références ont au moins un composé supérieur à 0,1% (m/m). Les substances déclarées dans ce dernier cas correspondent au DEHP, BPA et Cobalt. Pour ce qui est des références avec DEHP et BPA à des concentrations > 0,1%, il est intéressant de noter qu'il s'agit de dispositifs captifs de matériel biomédical acheté au CHU. La [Figure 8](#) présente la répartition des composés identifiés pour l'ensemble des références et en fonction de la valeur seuil 0,1% (m/m).



**Figure 8.** Substances CMR/PE identifiées hors OE

Dans le cas des références pour lesquelles la présence de substances extrêmement préoccupantes (SVHC) a été indiquée, il n'a pas été possible d'obtenir la désignation exacte de la ou des composé(s) regroupé(s) sous ce terme.

L'oxyde d'éthylène est l'agent stérilisant de la plupart des DMS et n'a pourtant, dans la majorité des cas (90,9%), pas été pris lors de la réponse initiale. Il a systématiquement fait l'objet de demande d'informations complémentaires. Sur l'ensemble des retours, 1 fournisseur a tenu compte de l'OE dès le départ et 1 autre utilisait la stérilisation par rayonnements. Au total, 593 des 745 références présentent des résidus en OE dans les réponses finales. Après les retours des compléments d'informations, 3 fournisseurs dont les DMS sont stérilisés par ce moyen n'en tiennent pas compte dans les substances CMR/PE. Ce qui correspond à 142 références. Les informations indiquées dans la partie « concentration % m/m » correspondent :

- Pour 10 fournisseurs à la limite maximale proposée par l'ANSM (< 60µg/DM) en 2015 ou aux limites admissibles de la norme ISO 10993-7 ;
- Pour 5 fournisseurs à des valeurs inférieures à 0,1% (m/m) ;
- Pour 3 fournisseurs les données proposées ne peuvent être interprétées.

Concernant la classification des substances identifiées, des écarts entre la classification CLP ou l'existence de propriétés PE connues et ce qui est déclaré par le fournisseur ont été relevés. Les erreurs sont les suivantes :

- DEHP classé dans la catégorie CMR 2 (1 fournisseur, 3 lots) ou CMR 1A (1 fournisseur, 6 lots) alors qu'il est considéré comme CMR 1B selon le CLP ;
- BPA déclaré comme PE mais non CMR alors qu'il est classé CMR 1B par le CLP (1 fournisseur, 1 lot) ;

- OE classé CMR 1A alors qu'il appartient à la catégorie CMR 1B dans le CLP (1 fournisseur, 6 lots).

La partie « test réalisé » correspond aux tests analytiques effectués pour la mise en évidence de la présence/absence de composés CMR/PE. Les fournisseurs se sont référés aux normes ISO 10993 relatives aux tests de biocompatibilité des DM et pour certains au règlement REACH (5 fournisseurs).

### **Justifications apportées**

Aucune information n'a été renseignée dans la partie « justification » du support proposé ni en document joint pour 3 des 21 réponses étudiées. La majorité des 18 réponses restantes (61% des cas) avance comme argument que la concentration en des composés CMR/PE est inférieure aux valeurs seuil fixées dans la réglementation REACH (<0,1%) ou dans les normes (dont ISO 10993-7 pour l'OE) en vigueur. Pour 7 d'entre eux ce critère constitue le seul argument donné à l'identification de composé CMR/PE dans le DM.

Les autres justifications proposées relevées dans les réponses sont :

- L'absence d'alternative sans autre précision ou en précisant le rôle du composé ;  
Le composé en question entrant dans le processus de fabrication ou dans la le DM et pouvant être retrouvé à l'état de trace (non détecté lors des tests ou dans des concentrations < 0,1%).
- L'existence d'alternative (composé, procédé) :
  - o Les solutions de substitution sont mises en œuvre mais la substance CMR/PE reste présente et est identifiée à l'état de traces. C'est le cas de certains DM pour lesquels le DEHP est présent alors que d'autres plastifiants sont utilisés (DINCH, TOTM) dans la composition du DM.

- Les solutions de substitution existantes ne sont pas utilisées car leur effet sur les matériaux du DM sont insuffisamment connues ou sont délétères. On peut citer par exemple l'incompatibilité de la stérilisation par la chaleur avec certains plastiques ou la possibilité d'altération de la structure des matériaux par les rayonnements gamma notamment.

Malgré des méthodes de stérilisation généralement connues (chaleur humide/sèche, rayonnement et gaz) pour les dispositifs médicaux, les réponses concernant l'existence d'alternative à l'OE sont très diverses. En effet dans les réponses tenant compte de la méthode de stérilisation, l'OE est pour certains candidats considéré comme agent stérilisant sans alternative et sans autres explications. Pour d'autres, le choix de l'utilisation de cet agent stérilisant est expliqué par l'efficacité démontrée de l'OE pour l'obtention d'un DM stérile ainsi que son absence d'altération du matériau. L'impact qu'ont ou auraient les autres méthodes de stérilisation sur la sécurité ou les performances des DM entre également dans les critères de choix de la méthode de stérilisation. Ces divergences d'analyse s'observent pour des DM de fournisseurs différents mais proposés sur un même lot

### **Barème de notation**

Dans le cadre de ce test, les données transmises par les fournisseurs hors grilles de recueils ont été prises en compte pour disposer d'une base de données CMR/PE la plus complète possible. En effet de nombreux retours sont non conformes (cf. partie *Typologie des réponses*).

A la suite de la partie 1, « optimisation du barème de notation », les éléments concernant l'exposition – durée, population exposée, type d'exposition (« DM à risque ») sont supprimés car non discriminants. En effet, lorsqu'ils sont complétés sont identiques pour

tous les fournisseurs sur un même lot. Le barème de notation final ne prend donc pas en compte ces points.

La 2<sup>nde</sup> partie de l'évaluation du barème de notation correspond à l'application du barème issue de la partie 1. La durée moyenne nécessaire pour noter 5 fournisseurs (et au total 19 lots) est de  $35,7 \pm 4,7$  min. Pour un même évaluateur, la durée varie fortement en fonction :

- Du lot noté pour un même fournisseur, allant de 30 secondes à 10 minutes ;
- Du fournisseur, allant de 40 secondes (Fournisseur 1, Evalueur 3) à 24 minutes (Fournisseur 2, Evalueur 3).

Plusieurs remarques ont été faites par les personnes participant à cette étape de notation. La première est l'hésitation constatée sur la manière de prendre en compte certains éléments et leur situation dans la grille de notation. C'est le cas en particulier des tests analytiques proposés dans la partie « test réalisé ». Le barème est jugé trop vague (« présence » *versus* « absence ») pour les différents cas présentés : citation uniquement de la conformité à la norme concernée ou à la réglementation en vigueur ou case vide avec transmission de rapport d'analyse complet. Un autre exemple est celui des concentrations ou quantités déclarées dans les réponses. En effet, la grille de notation repose sur les critères « > 0,1% (m/m) », « < 0,1% (m/m) » et « Non renseignée » et le choix s'est avéré difficile lorsqu'une quantité spécifique était indiquée. La seconde remarque est liée à la perte de temps due à la recherche des informations dans les documents joints hors grille lorsque les retours ne sont pas faits sous le format prévu. Enfin, il a été rapporté que certaines erreurs pouvaient passer inaperçues si le barème est appliqué de façon littérale. Ainsi, l'un des évaluateurs a corrigé automatiquement les erreurs de classification des substances CMR/PE repérée dans les réponses (ex : DEHP classé CMR 1A au lieu de 1B).



## Cohérence des notes « CMR/PE » obtenues

Le Tableau 4 est une extraction des notes (/20) obtenues pour les lots 4 et 10.

### Tableau 4. Note obtenue pour les fournisseurs ayant répondu aux lots 4 et 10

(notes surlignées en vert = fournisseur Fx classé premier par le évaluateur Ey pour le critère « CMR/PE » sur le lot z)

		Lot 4				Lot 10		
		<b>Fournisseurs</b>						
		F1	F2	F3	F4	F1	F2	F3
Evalueurs	E1	0	13	13,25	13	0	13	13,25
	E2	0	13	15,25	16	0	13	15,25
	E3	0	13	9,75	6,75	0	13	9,75

Une note de 0/20 correspond à une absence totale de retour de la part du fournisseur (F1). Lorsque les données de la grille transmise sont identiques pour les références répondues sur plusieurs lots, la note obtenue est identique sur les lots concernés (F2 et F3 ci-dessus).

Le constat général, suite à la réalisation de ce test, est le suivant :

- 1- Une grande variabilité dans le temps passé pour noter les données « CMR/PE » est observé en fonction de la personne réalisant le test et du fournisseur ;
- 2- Les notes attribuées diffèrent fortement pour un même fournisseur et un même lot et aboutissent à un classement très différent des offres sur le critère CMR/PE en fonction de l'évaluateur.

Cette étape a également permis de mettre en évidence certaines incohérences dans le barème de notation. En effet, si l'absence totale de réponse donne au candidat une note de 0/20, un mauvais remplissage ou des réponses incomplètes peuvent dans certains cas favoriser un candidat au détriment des fournisseurs transmettant des données les plus exhaustives possibles.

## **2.3. Discussion**

Comme cela a été présenté dans la partie Résultats, des supports (grille de recueil, barème de notation) ont été proposés et la phase de test a permis de mettre en évidence la nécessité de leur apporter des ajustements. Plusieurs points, relevés au cours de ces étapes, sont à prendre en compte tant du côté acheteur (groupement PharmAuvergne) que du côté du candidat (fournisseur) pour l'application du critère « CMR/PE » en pratique.

### **2.3.1. Eléments de réflexion du côté acheteur**

#### **Dispositifs médicaux concernés**

Il semble raisonnable de se restreindre aux catégories de DMS décrites dans l'annexe I du règlement (UE) 2017/745 plutôt que d'intégrer un critère « CMR/PE » sans distinction à tous les lots d'un AO. Les arguments à considérer en faveur de cette mesure sont les difficultés rencontrées pour l'obtention et la consolidation des données, la volumétrie importante à l'échelle d'un AO complet, et le temps de notation. Par ailleurs, l'application de ce critère à certains DM comme les tubes de prélèvements, collecteurs d'urines n'entraînant pas d'exposition du patient générerait un travail supplémentaire lors de l'analyse et ne se justifierait pas du point de vue des exigences réglementaires. Dans le cadre d'une réelle procédure d'AO, une reconnaissance en amont des DMS intéressés par le critère « CMR/PE » peut être proposée sur la base de leur destination tel que proposé dans le règlement (UE) 2017/745. La période correspondant au recensement des besoins et à la création de l'allotissement est alors le moment idéal pour cibler les lots concernés avant la publication du marché. Puis lors de l'analyse des offres, une référence représentative des DM du lot, identifiée par le pharmacien expert technique, est proposée. Elle correspond au produit le plus utilisé au CHU au sein d'une même gamme, et sera utilisée pour les essais. Afin de rendre plus réalisable la notation

« CMR/PE », cette référence représentative servirait seule de support pour la notation et permettrait d'optimiser le temps d'analyse et de notation des réponses (Notation développée plus bas).

### **Populations concernées**

Initialement cette démarche était destinée à limiter l'exposition des patients hospitalisés et plus spécifiquement des sujets les plus sensibles à savoir les femmes enceintes ou allaitantes et la population pédiatrique. La question est donc de chercher un moyen permettant de cibler au mieux ces populations lors des AO de DMS. De nombreux DM utilisés dans les services de pédiatrie, obstétrique et de maternité le sont également dans les services de soins adultes conventionnels, tous abords et spécialités confondus. Dans le cas de la demande réalisée pour cette thèse, la question ne s'est posée qu'au travers de la partie « exposition » du tableau de recueil. Cependant, la plupart des gammes DM de la perfusion ciblées pouvant être utilisées chez l'adulte comme chez l'enfant et les fournisseurs proposant des gammes comprenant plusieurs dimensions, ce paramètre ne présentait pas un grand intérêt. Une étude référence par référence, en ciblant certaines tailles, paraît irréalisable et ne permettrait pas de détecter non plus les utilisations détournées. Pour un AO réel, plusieurs options peuvent être envisagées pour mieux prendre en compte la population exposée et considérer les populations à risque.

Une première possibilité serait de mettre en œuvre deux lots en parallèle pour chaque besoin : le premier pour les DMS destinés aux services hors néonatalogie, pédiatrie et maternité et le second pour les services accueillant des populations sensibles. Cette solution semble cependant peu réalisable d'un point de vue pratique pour plusieurs raisons. Tout d'abord, la masse de données à analyser, la mise en place et le suivi des essais dans le cadre des AO représentent déjà actuellement un investissement considérable de la part des pharmaciens. Le dédoublement de lots (perfusion, nutrition)

augmenterait le temps nécessaire à l'analyse et au suivi du bon déroulement de ces étapes. Par ailleurs, en fonction des choix finaux, il est possible sinon probable que les dispositifs retenus pour ces lots soient différents. Cela impliquerait une augmentation du nombre de références à gérer quotidiennement et aurait un impact sur l'ensemble du circuit des DMS (approvisionnement, stockage, distribution, rupture et contrôle des demandes de services). Un autre argument en défaveur de cette option est la capacité de « bricolage » et montages diverses réalisés en pédiatrie et néonatalogie à partir de matériels destinés à l'adulte. Cette situation se rencontre notamment lorsqu'il n'existe aucun DM adapté à la prise en charge de l'enfant. Peu de fournisseurs, voire aucun, seraient alors susceptibles de candidater sur des lots spécifiquement pédiatriques et destinés à la néonatalogie ou aux grands prématurés car en théorie leur DMS ne sont pas validés pour ces populations. L'exposition aux CMR et PE *via* les DM ne serait dans ce cas, que partiellement couverte car les utilisateurs se tourneraient vers les DM des lots « adultes » non ciblés pour l'application du critère « CMR/PE ». Enfin, si l'on s'intéresse au côté financier, la massification des quantités permet d'améliorer les prix unitaires des produits. La fragmentation des besoins rendrait les offres moins avantageuses pour les lots concernés.

La seconde possibilité consisterait à appliquer ce critère « CMR/PE » à l'ensemble des lots de DMS considérés « à risque » comme décrit dans la partie *Dispositifs médicaux concernés* ci-dessus. Dans ce cas, pour cibler plus spécifiquement les personnes sensibles, il serait possible d'identifier les lots pour lesquels une utilisation des DMS correspondant serait détectée dans les services de pédiatrie, obstétriques et maternité. Cette étape pourrait être réalisée à partir des consommations de DMS dans les services du pôle FEE lors de la phase d'allotissement. Le DCE précisera alors les lots concernés par ce critère. *De facto*, cette mesure permettrait d'obtenir le choix « le plus adéquat » du point de vue CMR/PE et serait étendue à l'ensemble des patients hospitalisés sur les lots

concernés puisqu'il n'y aurait qu'un lot pour un besoin quelle que soit la population destinataire du DMS. Néanmoins, elle augmente le risque de choisir un DMS ne répondant pas au besoin technique exprimé et transversal sur l'ensemble du centre hospitalier.

Enfin, aucun des deux cas présentés ci-dessus ne permet de résoudre le problème posé par le consommable stérile captif d'équipements biomédicaux achetés. De fait, les alternatives dans les gammes de consommables captifs n'existent pas systématiquement. Le groupement PharmAuvergne n'aura alors pas de levier puisqu'agir sur cette exposition impactera le plan d'équipement biomédical et les choix de marchés non plus de la pharmacie mais du secteur biomédical. Cela démontre qu'un travail sur la meilleure façon de prendre en compte les populations à risque est à mener très en amont en impliquant tous les acteurs hospitaliers. Cette démarche doit s'inscrire dans la politique de développement durable des établissements.

### **Grille de recueil**

La proposition d'une grille de recueil, est incontournable car elle permet d'éviter une trop grande variété dans les formats de réponses des fournisseurs, cette hétérogénéité aboutissant à des données transmises inexploitable. En outre, la standardisation est obligatoire pour l'optimisation du temps d'analyse mais aussi, et surtout, pour satisfaire aux exigences du Code de la commande publique et la justification des choix de marché au fournisseur, qui doit être rigoureusement argumenté. D'après les résultats obtenus, il apparaît encore nécessaire d'améliorer ce document. La phase de test a déjà permis de montrer le caractère non-discriminant et a abouti à la suppression de la partie exposition (population – durée – DM « à risque »). Cela est logique car le libellé du lot et sa notice technique oriente le fournisseur sur le même type de DM correspondant au besoin exprimé. Ces informations, sans doute pertinente pour une cartographie des risques

patient ne sont pas utiles pour la notation des données « CMR/PE » dans le cadre d'un AO.

D'autres pistes d'amélioration peuvent également être avancées comme la proposition d'une grille de recueil avec une utilisation d'une limitation des possibilités de réponses (menus déroulants verrouillés dans Excel) plus étendue, lorsque cela est possible. Ce qui est déjà le cas pour les classifications CMR et PE et qui pourrait être également appliquée aux colonnes « Concentration en % (m/m) » avec les choix « > 0,1% », « < 0,1% » et « inquantifiable » par exemple. La proposition du choix « inquantifiable » correspond aux cas de substances entrant dans la composition ou la fabrication du DMS mais dont la quantité n'est pas mesurable lors de la réalisation des tests analytiques (en lien avec la limite de quantification). Cette information doit être décrite explicitement dans les instructions de remplissage. Il nous semble également important d'avoir une indication des composés détectables et quantifiables mais dans des concentrations inférieures à 0,1% (m/m). Cette solution de restreindre les options possibles a pour but de limiter la variabilité des réponses pour un même paramètre. Par exemple si l'on reprend la partie « Concentration en % (m/m) » les résultats obtenus pouvaient être : « 4 mg », « < 60µg/DM », « < 0.1% » ou être donnés en termes de désorption de l'OE en fonction du temps. Cette solution diminuera le risque de retours non conformes et facilitera alors l'analyse des données par les pharmaciens du groupement, sans s'exposer à un risque d'interprétation. Il est en revanche impossible de proposer des options aussi réduites pour la partie argumentation. En effet, les justifications sont issues des résultats de l'analyse bénéfices-risques, de l'existence de substitutions possibles (composé, procédé) et des travaux de recherche et développement menés par les industriels. De plus, comme nous le verront par la suite, la réglementation actuelle ne demande d'argumentaire que pour les concentrations supérieures à 0,1% (m/m), il est

donc difficile d'obtenir des réponses standardisées des fournisseurs sur cette partie de la grille.

L'ajout de la traduction anglaise de la grille, des instructions de remplissage et de la notice fournisseur pourraient également améliorer les retours. Cette modification diminuerait le risque d'interprétation lorsque le service en charge du dossier n'est pas francophone.

Les indications d'aide au remplissage données dans les documents se sont avérées insuffisantes pour guider les fournisseurs. Un exemple flagrant est l'omission de l'OE malgré la précision apportée dans ce document sur la prise en compte des substances entrant dans le processus de fabrication (et donc la stérilisation). Cela concerne également, les réponses par un terme générique « SVHC » ou « YES/OUI » alors que la désignation du CMR/PE était attendue. Pour faciliter la compréhension et limiter les incohérences dans les réponses, les exigences pour le remplissage de la grille de recueil doivent également être améliorées. Par ailleurs, des évolutions sont en cours pour la proposition d'une liste de perturbateurs endocriniens formalisée et harmonisée au niveau européen : depuis la réalisation du test en mai 2020, trois listes de substances PE issues de la collaboration de plusieurs Etats membres de l'UE (Belgique, Danemark, France, Pays-Bas et Suède) ont été proposées (juin 2020). Elles répertorient d'une part les substances reconnues comme PE dans l'Union européenne ; d'autre part les substances PE suspectées et en cours d'évaluation ; et enfin, les substances considérées comme PE l'un des Etats membres participants à ce projet (50), (51). Elles ont pour objectifs de permettre de repérer rapidement et éliminer les substances les plus préoccupantes en améliorant la coopération entre les Agences nationales et européennes. Les travaux menés par l'ANSES dans le cadre du SNPE2 sont destinés à alimenter ces bases de données. Ces listes pourraient servir de base pour les prochaines demandes et mieux

orienter les fournisseurs. En fonction des documents finaux proposés, le barème de notation reprenant les différents items de la grille sera ajusté.

### **Attribution d'une note « CMR/PE »**

La notation est un point sensible car elle permet de classer les offres en vue du choix final. Elle doit être juste et adaptée au critère, mais aussi permettre de parer à la tentation de ne pas compléter les informations demandées en appliquant des pénalités. Le barème doit de son côté être facilement applicable puisque qu'il est destiné à être intégré dans la routine et utilisé par personnes ayant des connaissances variables sur les CMR-PE dans le cadre de l'analyse des offres. Il a été décidé d'utiliser un barème s'appuyant sur les éléments présents dans le document de recueil. Or, à l'issue du test du barème (étape 2), il est ressorti une grande variabilité dans la durée de notation et dans les notes attribuées.

Un premier élément expliquant les variations observées sont les connaissances en matière de CMR et perturbateurs endocriniens. En effet, celles-ci n'étaient pas identiques entre les trois personnes effectuant ce test. L'un d'eux a notamment corrigé automatiquement les erreurs de classification de substance alors que les deux autres se sont uniquement appuyés sur les informations renseignées dans le tableau par le fournisseur. Un évaluateur non sensibilisé ne pourrait pas détecter ces erreurs et le barème n'est pas conçu pour cela. Pour ce premier point, la solution pourrait être la réalisation de la notation uniquement par le pharmacien expert du domaine sur les lots le concernant, sous réserve d'une formation standardisée sur les CMR et PE pour l'ensemble de l'équipe. Par conséquent, tous les fournisseurs sur un même lot seront traités de la même façon (équité de traitement). De plus, afin d'éviter les problèmes liés à la présence d'informations erronées dans le tableau, il est envisagé de proposer une liste de composés CMR et/ou PE connus pour être utilisés dans le secteur du dispositif



médical (phtalates, BPA, OE). Cette liste ayant pour objectif de contrôler rapidement les données de classification proposées. Cependant, le risque de cette dernière option serait de vouloir l'étendre à l'ensemble des substances déclarées. Bien qu'une vérification systématique puisse sembler adéquate et idéale, le temps consacré à cette tâche pourrait être une limite importante à la mise en place d'une telle démarche.

Une autre origine aux écarts de notes mises en évidence est la prise en compte ou non des données fournies en dehors du support de recueil prévu. La recherche effectuée dans une documentation parfois très fournie entraîne un risque d'omission, une perte de temps et une différence de traitement/interprétation des informations aboutissant à une variation de la note. Une solution pourrait être de ne tenir compte que de ce qui est indiqué dans le tableau, au détriment des fournisseurs ne respectant pas les consignes de remplissage. Il faudrait pour cela être sûr que les données renseignées dans le tableau répondent bien à ce qui est demandé et informer bien entendus les fournisseurs de ces modalités dans le RC. Les documents annexes ne seront dans ce cas demandés que comme éléments de preuves ce qui est avancé dans la grille (les rapports de test notamment). Cette stratégie apporterait également une solution aux réponses incomplètes pour lesquels la sévérité du barème s'est avérée insuffisante. Ces pénalités sont nécessaires car elles soulignent la volonté d'accorder de l'importance de ce nouveau critère et de promouvoir un remplissage rigoureux de la grille de recueil, les données lacunaires desservant la candidature.

L'hésitation dans le choix des items du barème est également une explication à ces observations. Cette partie révèle une grande différence dans la façon de considérer les éléments de réponse entre les évaluateurs alors qu'un même barème a été employé. C'est en particulier le cas de la partie concernant les tests analytiques : aucune consigne spécifique n'avait été donnée dans le barème sur la prise en compte des différents textes de références (règlements ou normes) ou de la transmission des rapports de tests

complets. Dans ce cas, la manière prendre en compte les règlements REACH et 2017/745 ainsi que les normes de biocompatibilité (ou spécifique d'un matériau) peut être inclus dans des instructions à destination du personnel de la pharmacie.

La note du critère « CMR/PE » obtenue par l'application de ce barème est prévue sur 20 points et sera attribué à un fournisseur pour un lot donné. Même si l'application n'a pas été menée sur une procédure d'AO en cours, il convient de se projeter dans l'intégration de cette note dans la note finale de l'offre et le poids à accorder à ce nouveau critère. Il faut considérer l'ensemble des autres exigences fondamentales et prioritaires pour le choix de DMS. Plus le poids du critère est important, meilleur sera sa meilleure visibilité et pourrait motiver les fournisseurs candidats à transmettre leurs données pour l'analyse. Pour cela, le critère « CMR/PE » doit être sorti du critère « technique » (correspondant à l'aspect pratique du DM et à l'avis des utilisateurs et adhérents) et faire l'objet d'une ligne indépendante dans le RC. Un poids équivalant à 2% de la note finale peut être proposé dans un premier temps. Pour les lots de DM concernés par le critère « CMR et PE », la répartition des différents critères de la note globale est présentée dans le Tableau 5. Elle conserve la supériorité des parties technique (50%) et financière (35%) tandis que la note « Prestation fournisseur » est diminuée (13%) au profit du critère « CMR/PE » (2%).

**Tableau 5.** Poids des critères de notation proposé en intégrant les données CMR/PE

Critères		Pourcentage des différents critères dans la note finale
Technique	Présentation	50 %
	Fonctionnalité	
	Maintenance	
Financier		35 %
Prestation fournisseur		13 %
CMR et PE		2 %

Le pourcentage de ce critère dans la notation peut paraître faible étant donné les enjeux de santé que représentent les CMR et perturbateurs endocriniens. Cependant, il convient de prendre en compte l'impact qu'aurait une diminution du poids des autres paramètres. La note technique reflète la sécurité et les performances du DM du point de vue de l'utilisateur (établissements de santé adhérents) dans l'obtention du résultat de soin. L'importance donnée à cette partie motive les professionnels à participer aux essais et offre un véritable contre-poids par rapport à une vision uniquement financière. Elle permet ainsi de préserver le but premier d'une mise en concurrence à savoir aboutir au choix d'un matériel fonctionnel. Diminuer cette partie pourrait avoir l'effet pervers de sélectionner un DM moins performant voire non fonctionnel et de désintéresser les utilisateurs de ces procédures annuelles et reviendrait à une perte de qualité et sécurité des soins pour les patients. Choisir un matériel exempt de CMR/PE mais ne permettant pas la réalisation des soins n'est pas une option envisageable étant donné l'impact potentiel d'un matériel inadapté dans la prise en charge des patients. A l'heure actuelle, considérant la variabilité, en termes de performance et de qualité, des DM proposés par des fournisseurs répondants à un même lot, les essais sont indispensables et il est capital que la part des paramètres techniques reste prépondérante. Cependant, à qualité

technique identique, le critère « CMR/PE » est amené à jouer le rôle de discriminant au même titre que la prestation fournisseur.

Une diminution de la note « financière » risque pour sa part de ne plus inciter les industriels à faire des propositions performantes. Or, ces lourdes procédures de mises en concurrence sont l'occasion pour les établissements de réaliser des économies, second objectif de ces AO de marché public. Dans un contexte où les dépenses de santé sont surveillées, il ne semble pas judicieux de diminuer la part correspondant à l'offre financière des DM.

Finalement, il paraît judicieux de prévoir une partie consacrée à ce nouveau critère lors de la rédaction du DCE. Elle précisera les lots concernés et la place qu'il occupera dans l'évaluation du dispositif candidat.

L'ensemble des pharmaciens technique du groupement de commande, sera impacté par l'inclusion d'un nouveau critère « CMR/PE ». Une vérification en amont de l'adéquation des moyens à mettre en œuvre est donc à prévoir. Par ailleurs, et même si la formalisation d'une méthode de recueil et de notation doit permettre l'application en routine sans prérequis sur les CMR/PE, une sensibilisation des professionnels de santé sur le sujet restera nécessaire. Ces remarques synthétisent la problématique de la notation CMR / PE du point de vue de l'acheteur, il convient à présent de s'intéresser à l'aspect sensibilisation des fournisseurs.

### **2.3.2. Prise en compte du critère « CMR/PE » du côté des fournisseurs**

Durant cette phase de test, le remplissage de la grille de données n'était pas obligatoire pour les fournisseurs car hors contexte d'AO. Leur implication et leur bonne volonté sont

des éléments déterminants dans l'optimisation de la méthode d'évaluation des CMR et PE dans le cadre des AO de DMS.

### **Délai de réponse**

Le fait de donner une date de fin à la période de recueil de données permet d'évaluer la capacité à obtenir les informations demandées sur une durée restreinte, comme lors d'une réelle procédure (30 jours de candidature). Au vu de l'étalement des retours et jusqu'à 40 jours après la date limite de retour pour les réponses initiales voire 2,5 mois en tenant compte des compléments d'information demandés, il est légitime de s'interroger sur la compatibilité de ce recueil avec le calendrier d'un AO. Une partie des documents transmis par les candidats lors des AO étant régularisable, une relance après l'ouverture des plis et le constat de l'absence de données CMR/PE serait acceptable, sous réserve d'une date limite de retours avec une note sanction de 0/20 en cas de non-réponse. Etant donnée la charge travail pour l'ensemble du personnel pharmaceutique liée à l'analyse des candidatures et la mise en place des essais, il semble compliqué d'organiser des relances (un suivi étant indispensable), pendant ces périodes. Il est d'autant plus nécessaire que l'ensemble des données « CMR/PE » soient déjà collectées et disponibles au moment de l'évaluation des offres qu'un fournisseur non prioritaire selon le plan d'essai initial, peut le devenir (cf. § 2.2.3. Période d'essai).

### **Capacité de réponse des fournisseurs**

A plusieurs reprises, les fournisseurs sollicités ont signalé les difficultés qu'ils rencontraient pour obtenir les informations demandées. En effet, des données comme la désignation précise des substances entrant dans la composition des DM ainsi que dans le processus de fabrication ou les quantités sont considérées comme confidentielles. Tout le personnel d'une société n'a pas systématiquement accès à l'ensemble des

données de conception et fabrication des DM de leur entreprise. Par ailleurs, les industriels en contact avec le CHU et candidatant aux AO peuvent posséder le statut de distributeur et ne pas bénéficier de la totalité de ces informations détenues par le fabricant. Plus complexes encore est l'exemple de fournisseurs approvisionnant le CHU en set ou kit de soins et dont les nombreux éléments constitutifs, assemblés sous une même référence, proviennent de différents fabricants. Dans ce dernier cas, les fabricants ne communiqueront que certaines informations à leur client (l'assembleur du set). Enfin, lorsque le site conservant les données de conception et fabrication des dispositifs est délocalisé à l'étranger, la compréhension de la demande peut également être un frein à leur bonne transmission (dans le cas présent tous les supports proposés étaient en français). En revanche, l'absence de réponse liée aux priorités de l'entreprise est à prendre avec précaution car la demande faite dans le cadre de cette thèse a été réalisée en dehors du cadre d'AO et s'appuie sur la bonne volonté de l'industriel. Cependant, d'après l'ensemble des explications transmises pour justifier l'absence de retours, le contexte hors AO ne semble pas être la principale source des difficultés pour fournir une réponse complète. Bien que l'année 2020 et cette phase de test soient marquées par l'épidémie à coronavirus, ces obstacles, indépendants des actions menées au sein du groupement, seront probablement retrouvés lors de l'application dans le cadre de mises en concurrence réelles lors des futurs AO.

Un autre paramètre à prendre en compte est le niveau de connaissance des industriels sur la question des CMR et PE dans les produits de santé et des évolutions réglementaires les concernant. Ainsi, à la suite de l'envoi réalisé le 15 mai 2020, la pharmacie DMS a été sollicitée pour donner de plus amples explications sur les retours attendus car cette demande correspondait à une nouveauté. En lien avec ce dernier élément, certains détails des réponses fournies sont à souligner comme les erreurs relevées dans la classification des composés identifiés ou encore les justifications

s'appuyant uniquement sur l'argument des concentrations < 0,1% et expliquant que le DM est alors conforme à la réglementation européenne. Le fournisseur n'est pas tenu d'aller plus loin dans ses recherches. Par ailleurs, l'interlocuteur pour ce sujet est très variable d'un laboratoire à l'autre, les informations étant centralisées par les services qualité, affaires réglementaires ou encore marketing. La façon d'aborder le sujet des substances CMR et PE pourrait aussi être liée au secteur chargé de traiter la demande et avec un point de vue différent en selon leurs fonctions. Dans le cas d'une réelle candidature à un AO publié, les services marchés des fournisseurs sont en première ligne pour l'élaboration du dossier de candidature. La question des CMR/PE relevant plus des compétences des services qualité et affaires réglementaires, les retours ne seront pas forcément tels qu'attendus, voire moins pertinents encore que ceux faits pendant la phase de test.

Tous ces constats sont d'autant plus problématiques que l'évaluation des données CMR et PE dans le cadre des AO s'appuie sur les déclarations des fournisseurs. Un défaut de clarté ou de compréhension de la demande mais surtout l'impossibilité d'accéder aux informations du côté des fournisseurs aura un impact négatif sur les notations des candidats, sur l'ensemble du processus d'analyse du côté de la pharmacie DMS. Cela pourra biaiser les résultats voire retarder le classement final des offres. C'est en particulier pour toutes ces raisons que le poids actuellement choisi pour ce critère (2%) est faible.

Un élément pouvant contrebalancer cet aspect uniquement déclaratif est la réalisation de contrôles qualitatifs et quantitatifs sur les DMS proposés et prévus dans le CCTP. Ils permettraient de consolider les données transmises par les candidats et de renforcer auprès des fournisseurs la conscience du risque que représentent ces substances. Cette

démarche pourrait être réalisée par laboratoire de contrôle et développement du CHU au cours de la période d'analyse des données CMR/PE (cf. §2.3.3. *Scenario final proposé*).

### **Substances déclarées et non déclarées**

Si l'on s'intéresse maintenant au contenu des réponses obtenues à la suite de l'étape de test, plusieurs points méritent d'être relevés. En effet, ceux-ci sont préjudiciables à une évaluation correcte des données et pouvant fausser les notes et classements des offres pour le critère « CMR/PE ».

On peut notamment souligner la non-exhaustivité des informations transmises avec une probable sous-déclaration des substances CMR et PE réellement présentes. Plusieurs éléments viennent soutenir cette hypothèse.

En premier lieu, très peu de réponses incluaient d'emblée les substances entrant dans le processus de fabrication ou des substances ajoutées involontairement (NIAS) dans les informations transmises. Les raisons pouvant en partie expliquer cette omission – malgré la mention faite dans les instructions de remplissage – sont l'absence de lecture des instructions de remplissage et la confidentialité des données de conception et fabrication (cf. § *Capacité de réponse des fournisseurs*). L'oxyde d'éthylène est un cas particulier car ce composé est bien identifié comme agent de stérilisation intervenant après la fabrication des DMS. Cette méthode de stérilisation est aujourd'hui difficilement substituable et bénéficie d'une réglementation et norme spécifiques (ISO 11135 pour le processus en lui-même et ISO 10993-7 pour la biocompatibilité). Malgré sa toxicité (CMR 1B) et l'existence possible de résidus post-stérilisation, son rôle d'agent stérilisant semble l'avoir banalisé. En effet, on a pu constater l'absence quasi systématique de prise en compte de ce composé dans les réponses initiales des candidats, alors que la très grande majorité des DMS de perfusion sont stérilisés à l'OE.



Ensuite, aucune substance PE et sans effet CMR n'a été déclarée sur les 745 références incluses dans le test. Les substances identifiées dans les DMS comme CMR et/ou PE et déclarées par les fournisseurs sont le BPA, le Cobalt, le DEHP, le DOTE, le NMP et l'OE. Parmi celles-ci figure le DEHP, seul phtalate présent d'après les données recueillies. Il existe sans doute un biais lié à la médiatisation et à l'existence d'une réglementation spécifique pour le DEHP dans le domaine de la santé. Cependant, il est possible que certains composés de cette famille chimique connus pour leurs effets PE (mais non classés CMR) n'aient pas été considérés comme relevant de cette demande d'informations ; la reconnaissance d'effets CMR pour certains PE et pas d'autres pouvant entraîner une confusion. Cela illustre une sensibilisation non optimale des fournisseurs sur le sujet des PE.

Enfin, les composés CMR et/ou PE dont la concentration est inférieure à la valeur seuil définie dans la réglementation européenne (0,1% (m/m)) sont pris en compte de façon variable selon les fournisseurs. En témoigne certains retours dans lesquels il était précisé que seules les substances présentes en concentration > 0,1% (m/m) étaient communiquées. Celles dont la valeur était inférieure à ce seuil ont alors été considérées conformes à la réglementation en vigueur et pour quelques fournisseurs comme non critiques. Cette différence de traitement des substances en fonction de la valeur seuil de 0,1% (m/m) s'explique par les directives données dans les textes réglementaires. Car, rappelons-le, les exigences du règlement (UE) 2017/745 (Annexe I, section 10.4.2) ne demandent une argumentation que lorsque la présence en CMR ou PE est supérieure ou égale à 0,1% (m/m). Néanmoins, cette limite peut s'avérer inadaptée aux cas des PE, pour lesquels l'effet nocif n'est pas toujours lié à la dose (cf. § 1.1.3. *Lien substance-effet*) comme dans le cas du BPA où la courbe correspondant l'effet PE en fonction de la dose a l'aspect d'un « U ». Aucune valeur seuil n'est déterminée pour de nombreux composés.

Un autre paramètre important et pouvant porter à confusion est le manque de précision dans les termes utilisés. Ainsi, parmi les réponses, il a été observé que dans la colonne « substances CMR/PE », la désignation des composés identifiés n'a pas toujours été renseignée et ce malgré les précisions apportées dans le document accompagnant la demande (instructions pour le remplissage). L'utilisation des termes « SVHC » ou « YES/OUI » recouvrent une grande variété de substances ; les SVHC englobant notamment les CMR 1A et 1B ainsi que les PE dans la réglementation REACH. Dans ce cas, l'évaluateur ne saura pas comment considérer ces informations et les inclure dans la note. De plus, l'emploi des mentions « DEHP-free » et « BPA-free » n'avait pas toujours une signification claire. Dans son rapport de 2016 (52), l'ANSM stipule que l'utilisation de la mention DEHP-free sur l'étiquetage et dans la documentation technique est à réserver aux DM exempts de cette substance. Il a cependant été constaté que son utilisation dans les retours obtenus pouvait correspondre à des DM pour lesquels des CMR/PE étaient présents dans des valeurs inférieures 0,1% (m/m).

L'ensemble de ces éléments doivent être pris en compte dans le barème de notation (cf. § *Attribution d'une note « CMR/PE »*) pour que l'acheteur puisse sanctionner les « mauvais réponders » et avancer dans sa notation.

### **2.3.3.Scenario final proposé**

Finalement, à la suite des différents éléments exposés, cette dernière partie propose un scénario possible pour l'intégration de données « CMR/PE » dans les procédures d'AO de DMS. Si l'on reprend l'ensemble du cycle de la procédure d'AO, le schéma présenté ci-après pourrait être appliqué.

### **Période d'allotissement (de début janvier à début avril)**

C'est au cours de cette étape de recensement des besoins que la détermination des lots sur lesquels s'appliqueront le critère « CMR/PE » devra être réalisée. Si l'on s'appuie sur ce qui a été présenté dans les *Eléments de réflexions du côté acheteur* ci-dessus, il semble logique qu'une collaboration entre les chercheurs hospitalo-universitaires et les pharmaciens acheteurs du groupement PharmAuvergne soit mise en place lors de cette étape pour un ciblage optimal des lots concernés. En effet, si les lots comprenant des DMS des catégories décrites dans le règlement (UE) 2017/745 peuvent être identifiés par le pharmacien expert technique du domaine travaillé, la prise en compte de la population sensible est plus compliquée. Le DCE étant rédigé durant l'allotissement, tous les éléments relatifs au critère « CMR/PE » devront y être intégrés par les coordonnateurs du groupement : description et modalités notation dans le RC ; lots concernés et supports de la demande dans le CCTP.

### **Période de candidature (de mi-mai à mi-juin) versus période de recueil (de mi-mai à début septembre)**

Les données CMR/PE seront demandées avec les autres éléments constitutifs du dossier fournisseur, dans le mémoire technique. Si la publication de l'AO (mi-mai) correspond à la date de début de recueil des données, il semble difficile voire impossible que la période de candidature suffise aux fournisseurs pour transmettre ces informations (cf. § *Délai de réponse* et *Capacité de réponse des fournisseurs*). Une autre stratégie possible serait de décaler la fin du recueil à la date de validation du plan d'essai (début septembre) et de ne réaliser l'analyse des données « CMR/PE » que pendant la période des essais. Cela permettra d'offrir aux candidats plus de temps pour réunir les informations nécessaires mais également d'effectuer une relance des fournisseurs au moment de l'ouverture des plis (fin de la période de candidature). Cette proposition nécessite toutefois la validation

d'un juriste. Début septembre, à la fin de cette période de recueil et relances formalisées, aucun délai supplémentaire ne sera accordé et l'absence de données équivaldra d'emblée à une note de 0/20 pour ce critère.

### **Période d'essai (de début septembre à début décembre)**

L'étape de pré-analyse technique (juillet-août) élimine les candidatures inappropriées aux besoins annoncés, celles inacceptables d'un point de vue financier et permet de déterminer le plan d'essai avec les DMS en « essai prioritaire ». Les candidatures non prioritaires sont alors mises de côté. Une référence représentative dans les essais prioritaires est identifiée. Cette référence servirait alors de support pour la notation des données CMR et PE, plutôt que de noter chaque référence présentes dans l'offre et appartenant à une même gamme.

A partir de la date de validation du plan d'essai, limite fixée pour la transmission des données, les retours des fournisseurs seront analysés pour l'attribution d'une note « CMR/PE ». Ils bénéficieront alors du même traitement que la note technique : seules les deux offres les mieux classées financièrement, sélectionnées pour des essais seront notées. Les offres les moins bien classées financièrement ne vont pas jusqu'à la phase d'essai et n'ont donc pas de note « technique », ni de note pour le critère « CMR/PE ». Cette façon de procéder a pour but de diminuer le volume d'analyse, en se focalisant sur les offres ayant le plus de chance d'être retenues.

Considérant ces éléments, il pourrait sembler étrange de demander les données « CMR/PE » à l'ensemble des candidats alors que seuls deux d'entre eux seront évalués.

Cependant, plusieurs raisons expliquent ce choix :

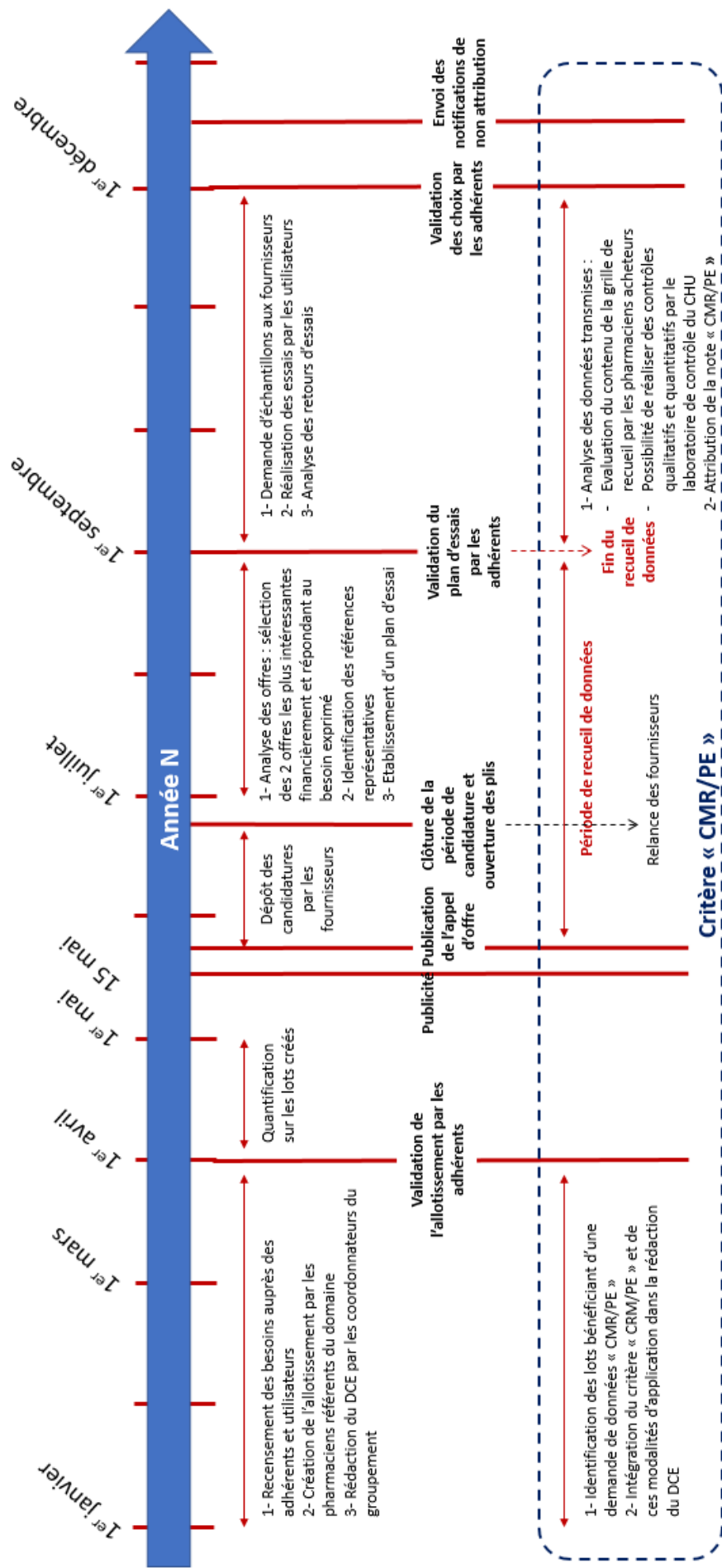
- Premièrement, les deux offres les mieux placées et le plan d'essai ne sont fixés qu'au début du mois de septembre. Une demande de données CMR/PE réalisée en septembre (et en dehors du profil acheteur obligatoire pour la candidature

initiale) ne serait ni assez formelle ni compatible avec les délais de la procédure. Il faut effectivement tenir compte de la durée de recueil (côté fournisseurs), du temps d'analyse (côté groupement d'achat) et de la date butoir d'annonce des choix définitifs.

- Deuxièmement, les DMS en essais prioritaires sont susceptibles d'évoluer si les premiers retours des utilisateurs ne sont pas satisfaisants. Dans ce cas, il est nécessaire d'avoir à disposition les données des candidatures « mises de côtés » car devenant prioritaires (essais secondaires). Ces essais secondaires ont souvent lieu à la fin de la période d'essais, donc à une date très proche du classement final pour les choix.
- Enfin, adresser la demande avec l'ensemble des autres éléments constitutifs du dossier technique va dans le sens du principe d'équité de traitement des fournisseurs dans le cadre d'un marché public.

Des contrôles qualitatifs et quantitatifs des DMS retenus pour les essais pourront être pratiqués dans le cadre de la plateforme de contrôle des DMS du CHU en fonction des retours obtenus. Les données issues de réponses incomplètes et les DMS critiques seraient tout particulièrement ciblés. Dans un premier temps ces tests analytiques de contrôles ne concerneront que les phtalates et assimilés ainsi que le BPA. Ils pourront par la suite prendre en compte d'autres substances toxiques au fur et à mesure du développement des méthodes analytiques.

Le déroulement factuel décrit ci-dessus et en particulier les dates limites de retours ainsi que les pénalités en cas de non-respect doivent être clairement annoncées dans les RC. La [Figure 9](#) reprend le calendrier d'une procédure d'AO ([Figure 4](#)) et présente l'intégration du critère « CMR/PE » dans cette démarche.



**Figure 9.** Calendrier des appels d' offre avec le critère « CMR/PE »

**TITRE : METHODOLOGIE D'EVALUATION DES SUBSTANCES CANCERIGENES, MUTAGENES ET REPROTOXIQUES ET/OU PRESENTANT UN EFFET PERTURBATEUR ENDOCRINIEN DANS LE CADRE D'APPELS D'OFFRES DE DISPOSITIFS MEDICAUX STERILES**

**CONCLUSION :**

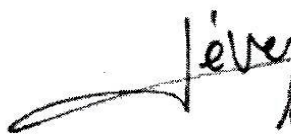

Les connaissances grandissantes des composés CMR et PE et de leurs effets néfastes incitent à la mise en place de démarches visant à évaluer et tenter de prévenir les risques qu'ils représentent. Dans le cas des DMS, il est impératif de comprendre et cerner les risques d'exposition qu'ils constituent pour les patients hospitalisés. Le CHU de Clermont-Ferrand a fait de la limitation de cette exposition pour les populations les plus fragiles une priorité. L'un des leviers pour maîtriser l'exposition des patients est l'optimisation du choix du matériel stérile utilisé dans les services de soins.

A l'heure actuelle, de nombreux obstacles rendent inadaptée l'application d'une tolérance zéro pour les patients, même dans les populations les plus sensibles. Parmi les principales difficultés se trouve d'une part le manque d'alternatives sûres et permettant le maintien de la fonctionnalité des DM. En effet, il n'est pas acceptable de retenir un DMS non fonctionnel ou insuffisamment performant alors que son objectif principal est la réalisation de soins. D'autre part, comme nous l'avons vu au fil de ce travail, les difficultés à obtenir des informations fiables et exhaustives constituent un frein important. L'application du règlement (UE) 2017/745 apportera sans doute une première réponse. Toutefois il ne suffira pas, au moins pour les PE, et il paraît nécessaire de mieux sensibiliser et informer sur le sujet les industriels, acteurs majeurs pour l'évolution vers des produits de santé plus sûrs et performants.

L'application du critère « CMR/PE » dans les AO du groupement PharmAuvergne nécessite une formalisation et une intégration dans le cahier des charges de ses procédures de mise en concurrence. Si dans l'état actuel elle ne permet pas d'atteindre l'objectif de la maîtrise parfaite de l'exposition, elle pourrait être un levier de poids pour la sensibilisation des fournisseurs, favoriser le dialogue et la création d'un lien fournisseur-hôpital sur la thématique des CMR et PE.

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER**  
Grenoble, le : 2 Novembre 2020

**LE DOYEN**  
Pr. Michel SEVE

**LE DIRECTEUR DE THESE :**  
Dr. Yoann LE BASLE



**LE TUTEUR UNIVERSITAIRE :-**  
Dr. Christine DEMEILLIERS



## Bibliographie

1. Règlement (UE) 2017/745 du Parlement Européen et du Conseil - du 5 avril 2017 - relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) no 178/2002 et le règlement (CE) no 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE. p. 175.
2. Règlement (CE) no 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH), instituant une agence européenne des produits chimiques, modifiant la directive 1999/45/CE et abrogeant le règlement (CEE) no 793/93 du Conseil et le règlement (CE) no 1488/94 de la Commission ainsi que la directive 76/769/CEE du Conseil et les directives 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE et 2000/21/CE de la Commission.
3. WHO. Global assessment of the state of the science of endocrine disruptors. UNEP. 2002;8.
4. ANSES. Les Cahiers de la Recherche No 13 - Santé, Environnement, Travail – juillet, 2019. p. 55.
5. 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) no 1907/2006.
6. ANSES. Avis relatif à la définition de critères scientifiques définissant les perturbateurs endocriniens. [Internet]. 2016 juill [cité 8 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/SUBCHIM2016SA0133.pdf>
7. Dumanoski D., Colborn T. Our Stolen Future. 1996. 306 p.
8. Carson R. 1962. Printemps silencieux. Editions Wild Project. 288p.
9. ANSM. Complications liées à l'exposition in utero au diéthylstilbestrol (DES) (Distilbène®, Stilboestrol-Borne®). 2011;9.
10. Wassenaar PNH, Trasande L, Legler J. Systematic Review and Meta-Analysis of Early-Life Exposure to Bisphenol A and Obesity-Related Outcomes in Rodents. Environ Health Perspect. 05 2017;125(10):106001.
11. Demeneix B. Cocktail toxique : comment les perturbateurs endocriniens empoisonnent notre cerveau. Editions Odile Jacob. 2017.
12. Demeinex B., Slama R. Endocrin disruptors : from scientific evidence to human health protection.Parlement Européen 2019. 132 p.
13. Fotakis G, Phrakonkham P, Schoonjans R, Sera R, Bo A. Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of Regulations (EU) No 528/2012 and (EC) No 1107/2009. EFSA J. :135.
14. OCDE. Revised Guidance Document 150 on Standardised Test Guidelines for Evaluating Chemicals for Endocrine Disruption [Internet]. [cité 27 août 2020]. Disponible sur: [https://www.oecd-ilibrary.org/fr/environment/guidance-document-on-standardised-test-guidelines-for-evaluating-chemicals-for-endocrine-disruption-2nd-edition\\_9789264304741-en](https://www.oecd-ilibrary.org/fr/environment/guidance-document-on-standardised-test-guidelines-for-evaluating-chemicals-for-endocrine-disruption-2nd-edition_9789264304741-en)
15. Santé Publique France. Imprégnation de la population française par les phtalates. Programme national de biosurveillance Esteban 2014-2016. sept 2019;52.



16. Santé Publique France. Imprégnation de la population française par les bisphénols A, S et F. Programme national de biosurveillance Esteban 2014-2016. sept 2019;58.
17. Santé Publique France. Imprégnation de la population française par les parabènes. Programme national de biosurveillance Esteban 2014-2016. sept 2019;41.
18. Code de la santé publique - Article L5211-1 [Internet]. Code de la santé publique. Disponible : <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000021964486/2010-03-21/>.
19. Directive 93/42/CEE du Conseil, du 14 juin 1993, relative aux dispositifs médicaux. Disponible : <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/1993/42/oj>.
20. Directive 2007/47/CE du Parlement européen et du Conseil du 5 septembre 2007 modifiant la directive 90/385/CEE du Conseil concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux dispositifs médicaux implantables actifs, la directive 93/42/CEE du Conseil relative aux dispositifs médicaux et la directive 98/8/CE concernant la mise sur le marché des produits biocides (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE). Disponible : <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2007/47/oj>.
21. Qualitiso. Définition des DM selon la Directive 93/42/CEE [Internet]. Disponible : <https://www.qualitiso.com/dispositif-medical-definition/>.
22. Takehisa H, Naoko E, Masahiko S, Katsuhide T, Moriyuki O, Keizoh S, et al. Release behavior of diethylhexyl phthalate from the polyvinyl-chloride tubing used for intravenous administration and the plasticized PVC membrane. *Int J Pharm.* 13 juin 2005;297(1-2):30-7.
23. Bernard L, Eljezi T, Clauson H, Lambert C, Bouattour Y, Chennell P, et al. Effects of flow rate on the migration of different plasticizers from PVC infusion medical devices. *PloS One.* 2018;13(2):e0192369.
24. Bernard L, Cueff R, Breyse C, Décaudin B, Sautou V. Migrability of PVC plasticizers from medical devices into a simulant of infused solutions. *Int J Pharm.* 15 mai 2015;485(1):341-7.
25. INRS. Phtalate de bis(2-éthylhexyle), Fiche toxicologique n°161. [Internet] [cité 4 avr 2020]. Disponible : [http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX\\_161](http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_161).
26. Pharmacopée Européenne. Edition 10, 3.1.14. Matériaux à base de polychlorure de vinyle plastifiés pour récipients destinés à contenir les solutions aqueuses pour perfusion intraveineuse. pp. 482-485.
27. Pharmacopée Européenne. Edition 10, 3.3.2. Matériaux à base de polychlorure de vinyle plastifiés pour récipients destinés à contenir le sang humain et les produits du sang. pp. 505-509.
28. Commission Européenne. The safety of medical devices containing DEHP-plasticized PVC or other plasticizers on neonates and other groups possibly at risk. SCENIHR. 2015. Disponible : [https://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/emerging/docs/scenih\\_r\\_o\\_047.pdf](https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/emerging/docs/scenih_r_o_047.pdf). p. 170.
29. INRS. Bisphénol A, Fiche toxicologique n°279 [Internet]. 2020. Disponible sur: [http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX\\_279](http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_279)
30. ECHA. Bisphénol A [Internet]. [cité 4 avr 2020]. Disponible sur: <https://echa.europa.eu/fr/hot-topics/bisphenol-a>

31. INRS. Périodes de vulnérabilité aux perturbateurs endocriniens des principaux organes et systèmes chez l'homme. [Internet]. Disponible : <http://www.inrs.fr/risques/perturbateurs-endocriniens/effets-sur-la-sante.html>.
32. Résolution du Parlement européen du 18 avril 2019 sur la progression vers un cadre complet de l'Union européenne en matière de perturbateurs endocriniens. Un cadre complet de l'Union européenne en matière de perturbateurs endocriniens. [Internet]. Disponible : [https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/TA-8-2019-0441\\_FR.html#def\\_1\\_13](https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/TA-8-2019-0441_FR.html#def_1_13) [Internet]. [cité 17 oct 2020]. Disponible sur: [https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/TA-8-2019-0441\\_FR.html](https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/TA-8-2019-0441_FR.html)
33. Règlement (UE) 2020/561 du Parlement européen et du Conseil du 23 avril 2020 modifiant le règlement (UE) 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux en ce qui concerne les dates d'application de certaines de ses dispositions (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L, 32020R0561 avr 24, 2020. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2020/561/oj/fra>
34. SCHEER. 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. juin 2019.63p.
35. Loi n°2012-1442 du 24 décembre 2012 visant à la suspension de la fabrication, de l'importation, de l'exportation et de la mise sur le marché de tout conditionnement à vocation alimentaire contenant du bisphénol A. [Internet]. Disponible : <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000026830015/2020-10-16/>.
36. Code de la santé publique - Article L5214 -1 [Internet]. Code de la santé publique. Disponible : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000031930488/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000031930488/).
37. Arrêté du 13 avril 2017 fixant les niveaux de concentration en di-(2-éthylhexyl) phtalate au-dessus desquels l'utilisation de tubulures qui en comportent est interdite en application de l'article L. 5214-1 du code de la santé publique [Internet]. Disponible : <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/LEGITEXT000034452852/2018-05-09/>.
38. Directive 2011/8/UE de la Commission, du 28 janvier 2011 modifiant la directive 2002/72/CE en ce qui concerne la restriction de l'utilisation du bisphénol A dans les biberons en plastique pour nourrissons. [Internet]. Disponible : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/ALL/?uri=CELEX%3A32011L0008>.
39. Décision du 10/09/2015 fixant des conditions particulières de mise sur le marché et de distribution de certains dispositifs médicaux stérilisés à l'oxyde d'éthylène - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 4 avr 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/Decisions/Injonctions-decisions-de-police-sanitaire-sanctions-financieres-interdictions-de-publicite-Decisions-de-police-sanitaire/Decision-du-10-09-2015-fixant-des-conditions-particulières-de-mise-sur-le-marche-et-de-distribution-de-certains-dispositifs-medicaux-sterilises-a-l-oxyle-d-ethylene>
40. Instruction n° DGS/PP3/DGOS/PF2/2015/311 du 16 octobre 2015 relative aux conditions particulières de mise sur le marché et de distribution des dispositifs médicaux stérilisés à l'oxyde d'éthylène utilisés chez les nouveau-nés, nouveau-nés prématurés et les nourrissons - Légifrance [Internet]. [cité 9 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/circulaire/id/40202>
41. Norme internationale ISO 11135:2014 Juillet 2014. Stérilisation des produits de santé - Oxyde d'éthylène - Exigences de développement, de validation et de contrôle de routine d'un processus de stérilisation pour des dispositifs médicaux.

42. AFNOR. Norme NF EN ISO : 10993-7 - Décembre 2008 Évaluation biologique des dispositifs médicaux - Partie 7 : résidus de stérilisation à l'oxyde d'éthylène [Internet]. [cité 11 avr 2020]. Disponible sur: [https://www.boutique.afnor.org/norme/nf-en-iso-10993-7/evaluation-biologique-des-dispositifs-medicaux-partie-7-residus-de-sterilisation-a-l-oxyde-d-ethylene/article/726896/fa113577#a\\_bloc\\_info\\_exigences](https://www.boutique.afnor.org/norme/nf-en-iso-10993-7/evaluation-biologique-des-dispositifs-medicaux-partie-7-residus-de-sterilisation-a-l-oxyde-d-ethylene/article/726896/fa113577#a_bloc_info_exigences)
43. Ministère de la Transition Ecologique et Solidaire, Ministère des Solidarités et de la Santé. Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens 2 - Plan d'actions 2019-2022. 2019. 60p.
44. ANSM. 2012 – 2016 : 5 années d'appels à projets de recherche. Juin 2017, 61p.
45. Code de la santé publique - Article L5126-1 [Internet]. Code de la santé publique. Disponible : <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000033621036/2017-07-01/>.
46. Ordonnance n° 2016-1729 du 15 décembre 2016 relative aux pharmacies à usage intérieur. [Internet]. Disponible : <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/ordonnance/2016/12/15/AFSH1625422R/jo/texte>.
47. Directive 2014/24/UE du Parlement européen et du Conseil du 26 février 2014 sur la passation des marchés publics et abrogeant la directive 2004/18/CE Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE . [Internet]. Disponible : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32014L0024>.
48. Ordonnance n° 2018-1074 du 26 novembre 2018 portant partie législative du code de la commande publique. [Internet] Disponible <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/ordonnance/2018/11/26/ECOM1818593R/jo/texte>.
49. Décret n° 2018-1075 du 3 décembre 2018 portant partie réglementaire du code de la commande publique. [Internet] Disponible <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2018/12/3/ECOM1818600D/jo/texte>.
50. EDList. Endocrine Disruptors List. [Internet]. 2020 [cité le 12 oct. 2020]. Disponible : <https://edlists.org/>.
51. Ministère de la Transition Ecologique. La France s'associe à ses partenaires européens pour constituer la liste des substances reconnues comme perturbateurs endocriniens. juin 2020. Disponible : <https://www.ecologie.gouv.fr/france-sassocie-partenaires-europeens-constituer-liste-des-substances-reconnues-comme-perturbateurs>. 2p.
52. ANSM. Contrôle du marché des dispositifs médicaux en PVC annoncés sans DEHP. 2015. [Internet]. [cité 2 févr 2020]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/c1c4d64cce8eaf2c5495f2073ae713c8.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c1c4d64cce8eaf2c5495f2073ae713c8.pdf)

## Annexes

## **Annexe 1 - Travail réalisé dans le cadre de l'appel d'offre de dispositifs médicaux stériles 2020**

### **Contexte**

Dans le prolongement des travaux de recherche ARMED et de l'évolution de la réglementation européenne des dispositifs médicaux, la pharmacie du CHU de Clermont-Ferrand s'est intéressée aux moyens de prévenir l'exposition des patients aux substances CMR et PE. Pour cela, dès 2019, une mise en application dans le cadre des marchés du groupement PharmAuvergne a été proposée. L'objectif à long terme du travail mené sur cet AO 2020 était d'optimiser la sécurité des DMS utilisés au CHU en de limiter l'exposition des patients hospitalisés à des composés toxiques.

### **Matériel et Méthodes**

Le périmètre de l'appel d'offre 2020 incluait le matériel de radiologie vasculaire interventionnelle, chirurgie vasculaire, le drapage, les sutures, l'hémodialyse, les objets de soins (gants). Afin de prendre en compte le paramètre « présence de substances CMR ou PE » dans le choix du DM, un paragraphe concernant spécifiquement ces composés avait été intégrée au Cahier des Clauses Techniques Particulières dans les « Exigences et informations techniques supplémentaires ». Les données CMR/PE n'ont été réclamées que pour les candidatures sélectionnées pour des essais prioritaires, après la période d'analyse des offres, et sur les DMS tels que définis dans l'annexe I, chapitre 2 (10.4.1) du règlement européen UE 2017/745 (cf. § [1.3.2.](#)). Un courrier était alors adressé aux fournisseurs concernés avec les lots et les informations attendues. Ce sont principalement les lots correspondant aux besoins en DM d'hémodialyse et de chirurgie cardiaque qui ont été sélectionnés.

Pour chaque référence de chaque lot, un certain nombre d'informations avaient été demandées aux fournisseurs :

- Présence d'une ou plusieurs substance(s) CMR 1A, 1B et/ou PE
- La quantité de ces substances dans le dispositif exprimée en pourcentage masse/masse.
- L'utilisation potentielle de la référence dans les services de néonatalogie ou pédiatrie.
- Une justification était demandée en cas de présence de CMR et/ou perturbateurs endocriniens pour les DM pouvant être utilisés en pédiatrie. Il était notamment demandé d'argumenter sur le maintien de la substance dans la composition du DM.

En cas d'absence de composés toxiques dans le matériel, les tests analytiques prouvant cette information devaient être fournis.

Le barème proposé lors de cette première expérience reposait sur la substance identifiée : sa classification comme CMR (1A, 1B), son effet PE, sa concentration et si tel était le cas, son effet cocktail lorsque plusieurs substances étaient identifiées. Le résultat obtenu devait être inclus dans le paramètre « sécurité » d'utilisation de la note technique pour les références concernées.

## **Résultats**

Au total, 48 fournisseurs avaient été sollicités dont 37 ont fourni une réponse. Le fait que le règlement (UE) 2017/745 n'était pas encore applicable et la difficulté à obtenir les informations demandées avaient été les principaux arguments avancés pour expliquer l'absence de transmission de données. Le nombre de références concernées étaient de 633 réparties sur 138 lots. Au sein de ces références, 257 contenaient au moins une substance. Les phtalates faisaient partie des composés les plus déclarés comme étant présents, au premier rang desquels le DEHP. A l'inverse, l'oxyde d'éthylène quasiment

ubiquitaire, et la BPA présent dans les colles des DMS, étaient quant à eux rarement pris en compte.

## **Conclusion**

Le paramètre « CMR et PE » devait initialement être intégré dans la partie « sécurité d'utilisation » de la note technique pour les références concernées. Cependant, en raison de l'hétérogénéité qualitative des réponses, les résultats n'avaient pu avoir un réel poids dans la note finale et le choix des DMS retenus. En effet, si certains candidats n'ont pas répondu à temps (et ont obtenus la note de 0/20), d'autres ont transmis une réponse très incomplète. Il a dans ce cas été nécessaire d'effectuer des relances étalées sur plusieurs semaines. Non seulement les retours n'ont pas toujours permis d'obtenir les informations manquantes, mais les délais de réponses étaient *de facto* incompatibles avec la temporalité des choix d'appel d'offre.

## Annexe 2 – Instructions de remplissage accompagnant la grille de recueil

### Abréviations utilisées :

CMR : cancérogène, mutagène, toxique pour la reproduction

DM : dispositif médical

PE : perturbateur endocrinien

### 1. La grille

La grille de renseignements CMR/PE vous est proposée sous forme d'un tableau Excel (cf. document *Grille CMR\_PE* joint au courrier).

Lot d'appel d'offre	Fabricant (si différent du candidat)	Référence produit	Substance CMR et/ou PE identifiée	Test réalisé	Catégorie de CMR	Propriétés perturbateurs endocriniens	Quantité (% masse/masse)	Exposition à la substance		Alternative(s) existante(s)	Argumentation
								Population	Durée		

### 2. Rendu final

La réponse doit être rendue **sous forme d'un tableau Excel** (.xls ou .xlsx), les autres formats (dont Word et PDF) ne sont pas acceptés.

L'architecture proposée doit être conservée :

- **Les cases ne doivent en aucun cas être fusionnées**
- Si une liste déroulante vous est proposée dans une cellule, **la réponse attendue correspond à l'une des propositions de cette liste**

**Joindre impérativement le certificat d'analyse ainsi que tout document ou référence pouvant s'avérer utile dans l'interprétation des données.**

### 3. Remplissage

#### a- Pour toutes les références

Pour toutes les références présentes dans chaque lot, les 5 premières colonnes doivent être complétées.

Lot d'appel d'offre	Fabricant (si différent du candidat)	Référence produit	Substance CMR et/ou PE identifiée	Test réalisé	Catégorie de CMR

#### Précisions sur le contenu des colonnes :

- « *Référence produit* » : les références attendues sont celles proposées et retenues à l'appel d'offre de DM PharmAuvergne 2019.
- « *Substance CMR et/ou PE identifiée* » :
  - o Préciser le nom de la substance
  - o Si aucune substance CMR et/ou PE n'est présente, indiquer « **AUCUN** » dans cette colonne sur la ligne de la référence concernée.

*Les substances entrant dans le processus de fabrication sont à prendre en compte (ex : agent stérilisant).*
- « *Test réalisé* » : préciser les tests analytiques réalisés prouvant la présence/absence des substances (même si « **AUCUN** » a été indiqué pour la référence dans la colonne n°4).



**Si vous avez indiqué « AUCUN » dans la colonne n°4 :**

- Les colonnes 6 à 13 doivent rester vides
- Vous pouvez ignorer la partie « b- Présence de substances CMR/PE » ci-dessous

**b- Présence de substances CMR et/ou de perturbateur endocrinien**

Il est attendu **une ligne par substance identifiée CMR et/ou perturbateur endocrinien**. Si plusieurs substances sont identifiées pour une même référence, compléter autant de lignes que de substances identifiées pour cette référence.

Précisions sur le contenu des colonnes :

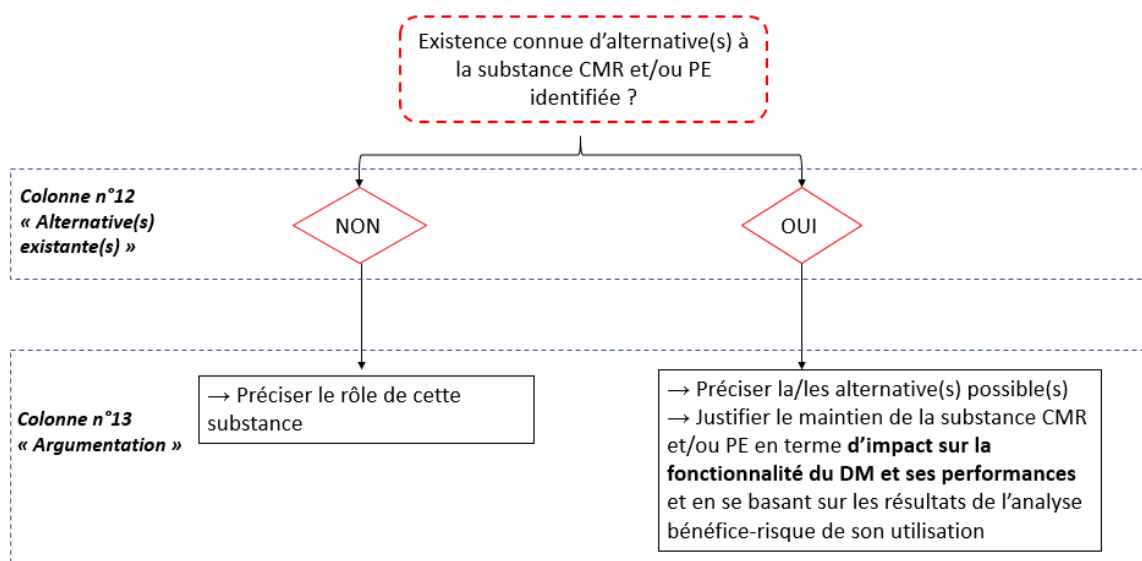
- « *Catégorie de CMR* » et « *Propriété perturbateur endocrinien* » : choisir une des options de la liste déroulante.
- « *Quantité* » : la quantité doit être exprimée en pourcentage de la masse totale.
  - o Si > 0,1% : préciser la valeur obtenue
  - o Si < 0,1% : indiquer « < 0,1% »

Dans les 2 cas, compléter la colonne « *Argumentation* » selon les modalités décrites ci-dessous.

- « *Exposition* » :
  - o Indiquer la population exposée en sélectionnant une option parmi les 3 propositions. Le terme "pédiatrique" comprend l'ensemble des sous-groupes pédiatriques du nouveau-né à l'adolescent.
  - o Durée d'exposition : en fonction de la durée d'utilisation prévue du DM comme définit dans le règlement européen 2017/745 (temporaire < 60 min ; court terme [60min ; 30 jours] ; long terme > 30jours).
  - o « *DM à risque* » : indiquer « **OUI** » si la référence entre dans l'une de ces catégories :

<b>DM concernés<sup>1</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- <b>DM invasifs,</b></li><li>- <b>DM destinés à (ré)introduire et/ou prélever un médicament, des fluides corporels ou d'autres substances, dont des gaz, dans le corps,</b></li><li>- <b>DM destinés à transporter ou stocker des médicaments, des fluides corporels ou d'autres substances, dont des gaz, destinés à être (ré)introduits dans le corps.</b></li></ul>
---------------------------------	---

- Pour les deux dernières colonnes :



<sup>1</sup> Liste issue de l'Annexe I Chap 2. (10.4.1) du règlement (UE) 2017/745

## Annexe 3 – Courrier adressé aux fournisseurs pour le recueil de données sur les CMR et PE

Madame, Monsieur,

Le Pharmacie du CHU de Clermont-Ferrand accorde une attention particulière à la prévention de l'exposition des patients aux substances cancérigènes, mutagènes et reprotoxiques (CMR) et perturbateurs endocriniens *via* les dispositifs médicaux. Le règlement (UE) 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux stériles va renforcer les exigences vis-à-vis de ces substances (Annexe I Chap. 2, 10.4).

Un nouveau critère de jugement prenant en compte les substances CMR et perturbateurs endocriniens est intégré à la notation des appels d'offre de dispositifs médicaux stériles du groupement PharmAuvergne. La formalisation d'une méthode de collecte et d'évaluation des informations CMR/PE fait l'objet d'une thèse de Pharmacie qui sera soutenue en octobre 2020. Afin de disposer d'une méthode fiable, nous souhaitons juger de la pertinence des modalités de recueil et d'évaluation des données concernant ces substances.

Dans ce contexte, nous vous sollicitons pour établir la liste et les quantités des substances CMR de catégories 1A ou 1B et des perturbateurs endocriniens présents dans les dispositifs médicaux stériles proposés et retenus à l'appel d'offre PharmAuvergne 2019. Cette démarche servira à améliorer le système d'évaluation déjà existant avant son application dans le cadre d'un prochain appel d'offre.

Les références concernées par cette demande sont les suivantes :

N° de lot	Libellé du lot	Références concernées

Vous pouvez vous référer aux listes en vigueur pour les substances CMR 1A et 1B (disponible sur le site de l'INRS <http://www.inrs.fr/media.html?refINRS=outil66>). Concernant les perturbateurs endocriniens, les principales substances pour lesquelles une réponse est attendue sont listées sur <https://www.pnrpe.fr/perturbateurs-endocriniens/>. Cette liste n'est pas limitative.

La réponse est attendue **sous forme d'un tableau excel** (.xls ou .xlsx). Vous trouverez, joints à ce courrier, la grille type (*Grille CMR\_PE*) à compléter ainsi qu'un mode opératoire pour son remplissage (*MO grille CMR\_PE*).

Nous vous remercions de votre collaboration pour ce projet, pour lequel nous aurions besoin d'un retour avant **le 15 juin 2020** à l'adresse mail [pdeboisset@chu-clermontferrand.fr](mailto:pdeboisset@chu-clermontferrand.fr) ; [pharmauvergnedms@chu-clermontferrand.fr](mailto:pharmauvergnedms@chu-clermontferrand.fr) (lien Wetransfert ou équivalent apprécié), de manière à permettre l'analyse des données. Nous vous proposons un retour écrit de la note « CMR/PE » des références pour lesquels nous vous sollicitons.

## Annexe 4 – Support de notation testé dans la 2<sup>nd</sup>e partie de l'évaluation du barème

Fournisseur :

Note finale /20

20

Lot :

Consigne de remplissage : mettre "X" dans la colonne la plus à droite de chaque tableau

### Partie I - notation générale de la réponse

		Pts retirés	
Obtention de réponse	AUCUNE <sup>(1)</sup>	20	
	Sans relance	0	
	≥ 1 relance	1	
Colonne "Test réalisé" renseignée si "AUCUN" dans la colonne 4	ISO 10993/EN ISO 10993/NF EN ISO 10993	0	
	Autre que ISO 10993 mais justifié	1	
	Non renseigné	3	
Mode de stérilisation	Oxyde d'éthylène	OE pris en compte par le fournisseur	0
		OE non pris en compte par le fournisseur	3
	Irradiation*	OUI	0
		Total 1	0

**Total 1 sur 7 pts**  
<sup>(1)</sup> mettre 0/20 = note finale, ne pas tenir compte de la suite  
*\*idéalement les tests toxico 10993 devraient être réalisés après la sté...*

### Partie II - notation globale de la référence

(1) Plusieurs sous-lot → prendre en compte le sous-lot le plus critique puis (2)

(2) Plusieurs références pour un lot → ne noter que la référence représentative de la gamme

		Pts retirés	
Substance CMR/PE	Présence dans le DM	OUI	1
		NON <sup>(2)</sup>	0
	Identification par leur dénomination	OUI	0
		NON	2
		Non renseignée <b>MAIS</b> info dans doc joints	0,5
		Non renseignée <b>ET</b> pas d'info dans doc joints	2
En fonction du nombre de substances identifiées pour une référence <sup>(3)</sup>	1 substance	0,25	
	2 substances	0,5	
	3 substances	0,75	
	≥ 4 substances	1	
	Aucune	0	
		Total 2	0

**Total 2 sur 4 pts**  
<sup>(2)</sup> Si "NON" : la partie III n'est pas à compléter  
<sup>(3)</sup> Si "OUI" à présence de substance CMR/PE mais nombre de substance non précisé → cocher la case "≥ 4 substances"

### Partie III - notation spécifique des substances

Catégorie CMR		Pts retirés	Substance			
			1	2	3	4
	1A	2				
	1B	1				
	2	0				
	Non renseignée <b>MAIS</b> info dans les doc joints****	0,5				
	Non renseignée <b>ET</b> pas d'info dans les doc joints	2				

**Total 3 sur 9 pts**

<b>Propriétés PE</b>	Oui	2				
	Non	0				
	Non renseignée <b>MAIS</b> info dans les doc joints	0,5				
	Non renseignée <b>ET pas</b> d'info dans les doc joints	2				
<b>Quantité</b>	<0,1%	0,5				
	>0,1%	1				
	Non renseignée <b>MAIS</b> info dans les doc joints	0,5				
	Non renseignée <b>ET pas</b> d'info dans les doc joints	1				
<b>Alternative(s) et argumentation (colonnes 10 + 11)</b>	et "argumentation" non complétée	4				
	Uniquement le rôle de la substance	3				
	OUI Impact de l'utilisation de la substance sur la fonctionnalité et la performance du DM <b>OU</b> explication pourquoi la substance est préférée à l'alternative	2				
	Impact de l'utilisation de la substance sur la fonctionnalité et la performance du DM <b>ET</b> explication pourquoi la substance est préférée à l'alternative	1				
	NON Mais "argumentation" non complétée	4				
	Description du rôle de la substance <b>OU</b> explication pourquoi pas d'alternative	1				
	Description du rôle de la substance <b>ET</b> explication pourquoi pas d'alternative	0				
	Non renseignée <b>MAIS</b> info dans les doc joints	0,5				
	Non renseignée <b>ET pas</b> d'info dans les doc joints	4				

Pour "Total 3" prendre la substance ayant le plus de points retirés

0 0 0 0

Total 3

0

## Annexe 5 – Lots de perfusion sélectionnés pour l'étape de test

AO 2019	N° lot	Nom du lot
PADM4	4	Seringue 3 pièces luer 1 ml (= tuberculine) - emballage unitaire
	5	Seringue 3 pièces luer-lock 1ml - emballage unitaire
	6	Seringue 3 pièces luer-lock 3ml et 5ml - emballage unitaire
	7	Seringue 3 pièces luer-lock 10 à 60ml environ - emballage unitaire
	8	Seringue 2 pièces luer simple centré et excentre 2 à 20 ml - emballage unitaire
	9	Seringue 3 pièces luer simple excentré tout volume (de 2 à 60ml) - emballage unitaire
	10	Seringue 3 pièces opaque luer-lock 50 ml et autres volumes - emballage unitaire
	12	Seringue 3 pièces luer lock 5 et 10 ml pré-remplies de sérum physiologique (NaCl 0,9%)
	18	Prolongateur multilumière en PU muni de valve bidirectionnelle + valve antiretour, et valve seule
	19	Prolongateur polyvalent co-extrudé PE/PVC embout mâle femelle luer-lock pour PSE et gravité
	21	Prolongateur co-extrudé PE/PVC embout mâle-mâle luer-lock - toutes dimensions
	22	Prolongateur opaque pour PSE - D1MM-L150CM environ, avec cache-seringue
	24	Prolongateur co-extrudé PE/PVC robinet 3 voies lipidorésistant 7 jours embout mâle femelle luer-lock
	25	Robinet trois voies lipidorésistant 7 jours - toutes références
	26	Rampe 2 - 3 - 4 et 5 robinets avec prolongateur co-extrudé PE/PVC connectique non collée
	31	Perfuseur gravité sans DEHP, sans site, avec ou sans prise d'air, embout terminal luer-lock mobile
	34	Perfuseur de précision sans DEHP pour perfusion par gravité (chambre de 150 ml environ)
	36	Transfuseur sans DEHP pour perfusion par gravité, sans site, sans prise d'air
	37	Transfuseur de précision sans DEHP pour perfusion par gravité (chambre de 150 ml environ)
	38	Régulateur de débit non prémonté, sur prolongateur D2,5mm environ - toutes références
41	Filtre plat stérilisant 0,22µm pour perfusion à faible affinité aux protéines prolongateur sans DEHP	
42	Filtre plat 1,2µm pour perfusion de solution lipidique avec prolongateur sans DEHP	
56	Prolongateur simple voie de 10cm environ avec valve bidirectionnelle pression neutre	
84	Tubulures / cassettes compatibles avec les pompes à perfusion IVAC598 et 590... - toutes références	

	85	Tubulures / cassettes compatibles avec les pompes à perfusion pompes MVP MS, Optima 1, 2, 3 et MS
	87	Tubulures / cassettes compatibles avec les pompes à perfusion SIGNATURE EDITION 1 voie et 2 voies
	89	Tubulures / cassettes compatibles avec les pompes à perfusion VOLUMAT Agilia et VOLUMAT MC Agilia
	95	Consommables compatibles avec automate pour préparation de nutrition parentéral EMC2400 (BAXA)
	109	Aiguille hypodermique à usage unique - 18 à 30 gauges
	110	Aiguille hypodermique à usage unique sécurisée - 18 à 30 gauges
	112	Aiguille pour préparation de médicament avec pointe mousse, avec ou sans filtre particulaire
	114	Aiguille à insuline non sécurisée compatible avec tous les stylos injecteurs du diabète
	116	Système perfusion intra-osseuse adulte et pédiatrique motorisé : aiguille, système de stabilisation
	117	Système de perfusion intra-osseuse non motorisée : aiguille à positionnement manuelle
	123	Aiguille épicroânienne (microperfuseur à aiguille) non sécurisée, tubulure 10cm environ luer lock
	130	Cathéter court intraveineux sans site avec et sans ailettes sécurisé avec système contrôle de sang
	132	Cathéter court intraveineux sans site, avec et sans ailettes, avec sécurité active
	140	Cathéter veineux périphérique long MIDLINE inséré au-dessus du pli du coude injection haute pression
	141	PICC Line : Cathéter veineux central inséré par voie périphérique (au-dessus du pli du coude) adulte
	142	PICC Line : Cathéter veineux central inséré par voie périphérique avec ou sans set de pose complet
	143	PICC Line : Cathéter veineux central inséré par voie périphérique (dessus du pli du coude) pédiatrie
	144	Cathéter veineux central classique en polyuréthane monolumière ou multilumière (de 2 à 5 lumières)
	145	Cathéter veineux central classique: mono et multilumière pédiatrie (3 à 5Fr - L5 à 10cm environ)
	148	Cathéter veineux central tunnelisable, en silicone (type Broviac ou Groshong)
	150	Chambre à cathéter implantable adulte : accessoire de pose pour les chirurgiens
	151	Chambre à cathéter implantable adulte : cathéter en silicone, accessoire de pose pour chirurgiens
	152	Cathéter veineux central type PICC / épicutanéocave 1 et 2Fr pour prématurés et nouveau-nés
	153	Cathéter ombilical simple et double lumière, en PVC ou en polyuréthane (2 à 8Fr - L30 et 40cm)
PADM6	1	Cathéter court intraveineux sans site, sécurisé ou non, néonatal 26G

## Annexe 6 – Exemples de réponses

Lot d'appel d'offr.	Fabricant (si différent du produit)	Référence produit	Substance CMR et/ou PE identifi	Test réalisé	Catégorie de CMR	Propriétés perturbateurs endocrinier	Quantité (% masse/masse)	Exposition à la substance		Alternatives(s) existante(s)	Argumentation
								Population	Durée		
n		X	DEHP	Test report DEHP	2	-	< 0,1%	Population 3: Population 1 + Population 2	Court terme	OUI	Fournisseur F a remplacé le plastifiant DEHP de ses produits par du Bisphénol A mais des traces de DEHP, dans les limites conformes à la réglementation REACH, pourraient être présentes dans nos dispositifs (voir DTS <sup>Document 1</sup> ).
n		X	BPA	Test report BPA	AUCUN	PE	< 0,1%	Population 3: Population 1 + Population 2	Court terme	OUI	Fournisseur F s'est engagé dans une démarche de substitution du BPA, de ses dispositifs médicaux de perfusion. Cette gamme est disponible à la vente. (voir DTS BISPHENOL A)
n		X	Oxyde d'éthylène	Doc DE	1B		< 60µg/ dispositif	Population 3: Population 1 + Population 2	Court terme	OUI	Il existe différents types de stérilisation applicables aux dispositifs médicaux. Les trois possibles pour ces produits sont la stérilisation à la vapeur, qui n'est pas adaptée aux plastiques (température trop élevée), la stérilisation par irradiation, qui provoque la fragilisation de certains matériaux notamment les polymères dont la structure est altérée par cette opération, en le traitement à l'oxyde d'éthylène, seule solution par conséquent applicable sans risque d'altération des critères de sécurité et de performance sur les dispositifs médicaux. Toutefois les éventuels risques résiduels liés à l'utilisation de cette technologie sont parfaitement maîtrisés, via un procédé de désorption adapté des produits qui permet de limiter la présence de résidus d'oxyde d'éthylène pour en réduire le risque au maximum, jusqu'à le rendre négligeable.

Tender lot	Manufacturer (if different)	Reference product	CMR substance and/or identified	Test done	Category of CMR	Properties of endocrine	Quantity (% weight/ weight)	Exposure to the substance		Existing alternatives	Argument
								Population	Duration		
n	A	Yes	0.5% w/w, in a stainless steel component		1B						Refer attached statement letter
n	B	N/A	N/a		AUCUN						Refer attached statement letter
n	C	Yes	0.5% w/w, in a stainless steel component		1B						Refer attached statement letter



# Serment de Galien



« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

**D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.**

**D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.**

**De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

**Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».**



Priscille DE BOISSET

TITRE : Méthodologie d'évaluation des substances cancérigènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction et de celles possédant un effet perturbateur endocrinien dans le cadre des marchés de dispositifs médicaux stériles

RÉSUMÉ : La prévention des risques liés aux substances cancérigènes, mutagènes et reprotoxiques (CMR) et aux perturbateurs endocriniens (PE) représente un enjeu de santé publique. Les dispositifs médicaux stériles (DMS) peuvent être des sources de CMR et PE pour les patients hospitalisés. La recherche de moyens pour limiter cette exposition est donc indispensable, en particulier chez les personnes à risque. Cela passe notamment par les choix effectués lors des appels d'offre du groupement d'achat PharmAuvergne. L'application d'un critère de jugement « CMR/PE » aux offres de DMS doit permettre de prendre en compte ces substances tout en se conformant au code de la commande publique et en conservant la place prépondérante de l'aspect fonctionnel des DMS dans le choix final. Il a donc été nécessaire de formaliser et vérifier la faisabilité de ce nouveau critère. Des supports de recueil et de notation ont été créés et testés auprès de 30 fournisseurs de DMS de perfusion. Les résultats montrent une grande hétérogénéité en termes de forme et de contenu exploitable pour obtenir un critère de jugement conforme aux exigences juridiques. Ils révèlent aussi la difficulté à obtenir des informations fiables et exhaustives auprès des fournisseurs. Des ajustements doivent être apportés aux supports pour leur utilisation en pratique et une collaboration équipe de recherche-acheteur sera nécessaire pour déterminer la meilleure façon de prendre en compte les populations particulières. Un scénario a été construit pour permettre d'insérer cette démarche d'évaluation des CMR/PE dans les appels d'offre et ainsi améliorer la visibilité de cette problématique et favoriser le dialogue hôpital-fournisseur.

MOTS CLÉS : CMR, perturbateur endocrinien, dispositifs médicaux stériles, appels d'offres

FILIÈRE : Pharmacie hospitalière pratique et recherche