

Phtalates et médicaments

1. Qu'est-ce qu'un phtalate ? A quoi servent les phtalates ?
2. Quelle est leur utilisation dans les médicaments ?
3. Quelle est la réglementation actuelle sur les phtalates ? Les phtalates sont-ils autorisés dans les médicaments ?
4. Quels risques peuvent présenter les phtalates ?
5. Existe-t-il un seuil et si oui, comment est-il déterminé ?
6. Quels médicaments contiennent des phtalates ? Quels types de phtalates ?
7. Quelle est l'action de l'ANSM pour minimiser les risques liés aux phtalates dans les médicaments ?
8. Comment savoir si le médicament que je prends contient des phtalates ?
9. Quelle(s) précaution(s) prendre si je suis traité par un médicament concerné par le plan d'action de l'ANSM ?

1. Qu'est-ce qu'un phtalate ? A quoi servent les phtalates ?

Les phtalates constituent une large famille de produits chimiques. Ce sont des additifs utilisés couramment dans les matières plastiques notamment le polychlorure de vinyle (PVC) et d'autres matériaux pour les rendre plus transparents, souples et flexibles.

Selon l'INRS¹, ils sont produits à quelque 3 millions de tonnes par an dans le monde, et sont présents partout à des niveaux différents dans notre environnement quotidien. Ainsi, on les retrouve dans pratiquement tous les articles en PVC de manipulation quasi-quotidienne : profilés, anneaux de dentition, ballons, nappes, tuyaux, rideaux de douche, imperméables, colles, lubrifiants, fils et câbles, dallages, couvertures plastifiées, emballage de certains produits notamment alimentaires, et produits de santé.

2. Quelle est leur utilisation dans les médicaments ?

Dans les médicaments autorisés en France, les phtalates sont utilisés comme excipients principalement dans l'enrobage gastro-résistant des comprimés ou des gélules à libération modifiée.

3. Quelle est la réglementation actuelle sur les phtalates ? Les phtalates sont-ils autorisés dans les médicaments ?

Le 25 avril 2013, l'Agence Européenne du Médicament (*European Medicines Agency*, EMA), a mis en ligne un projet de recommandation ouvert à commentaires sur l'utilisation des phtalates dans les médicaments à usage humain². Il y est rappelé que l'utilisation d'un excipient présentant un risque, notamment de type cancérigène, mutagène, ou reprotoxique, dans les médicaments à usage humain est acceptable à condition qu'il n'existe pas de substituant présentant un risque moindre, que les effets toxiques mis en évidence chez l'animal n'ont pas de pertinence pour l'Homme, ou que la balance bénéfique/ risque du produit supplante les risques potentiels.

4. Quels risques peuvent présenter les phtalates ?

La toxicité varie d'un phtalate à un autre. Chez l'animal, certains phtalates ont été reconnus nocifs pour la santé en raison de leur toxicité sur la reproduction. Les données cliniques disponibles concernant les effets potentiels des phtalates chez l'Homme ne permettent pas d'exclure un risque, en particulier pour les

¹ Institut National de Recherche et de Sécurité, Le point des connaissances sur les phtalates (2004)

² Draft guideline on the use of phthalates as excipients in human medicinal products (EMA/CHMP/SWP/362974/2012)

populations sensibles comme les enfants exposés in utero, les nouveau-nés exposés via l'allaitement et les enfants exposés directement.

5. Existe-t-il un seuil et si oui, comment est-il déterminé ?

Une Valeur Toxique de Référence (VTR) est un indice qui établit la relation entre une dose externe d'exposition à une substance toxique et la survenue d'un effet nocif. Les VTR sont spécifiques d'un effet, d'une durée, et d'une voie d'exposition. On considère que la VTR représente la dose d'exposition en deçà de laquelle il n'y aura pas de manifestation de l'effet nocif considéré pour l'Homme.

Les VTR sont déterminées sur la base d'une dose n'induisant pas d'effet chez l'animal à laquelle sont appliqués des facteurs de sécurité pour protéger les populations.

L'EMA a déterminé des VTR pour une exposition chronique par voie orale aux phtalates utilisés comme excipients dans certains médicaments, et pour lesquels des effets sur la reproduction ont été observés chez l'animal : phtalate de dibutyle (DBP, 0,01 mg/kg/jour), phtalate de diéthyle (DEP, 4 mg/kg/jour), acétate phtalate de polyvinyle (PVAP, 2 mg/kg/jour).

6. Quels médicaments contiennent des phtalates ? Quels types de phtalates ?

Pour les médicaments autorisés en France, l'ANSM a identifié cinq phtalates entrant dans la composition d'environ 150 spécialités pharmaceutiques : le phtalate de dibutyle (DBP), le phtalate de diéthyle (DEP), l'acétate phtalate de polyvinyle (PVAP), le phtalate d'hypromellose (HPMCP) et l'acétate phtalate de cellulose (CAP). Parmi ces 5 phtalates, seuls 3 (DBP, DEP, PVAP) sont potentiellement toxiques pour l'espèce humaine, selon les données disponibles.

En l'état actuel des connaissances, les spécialités suivantes ont été identifiées comme contenant un phtalate potentiellement toxique pour l'espèce humaine, en l'occurrence le DBP, en quantités supérieures à celles recommandées par l'Agence européenne :

Spécialité	Dénomination commune internationale	Dosage concerné	Forme pharmaceutique concernée	Coordonnées du laboratoire
ACADIONE	tiopronine	250 mg	Comprimé dragéifié	Sanofi Aventis France Tél : 01 57 63 33 33
ATRICAN*	ténonitrozole	250 mg	Capsule molle gastro-résistante	Innotech International Tél : 01 45 46 40 15
PROKINYL	métoclopramide	15 mg	Gélule à libération prolongée	Techni-Pharma Tél : 00 377 92 05 77 10
ROWASA	mésalazine	250 mg	Comprimé enrobé gastro-résistant	Abbott Products Tél : 01 46 25 85 00
ROWASA**	mésalazine	500 mg	Comprimé enrobé gastro-résistant	Abbott Products Tél : 01 46 25 85 00

* spécialité en arrêt de commercialisation depuis le 31/03/2012

** une demande de modification de l'autorisation de mise sur le marché pour remplacer le phtalate entrant dans la composition de cette spécialité est en cours d'instruction

Les spécialités mentionnées ci-dessus feront l'objet d'une modification de formulation (voir question 7).

7. Quelle est l'action de l'ANSM pour minimiser les risques liés aux phtalates dans les médicaments ?

En parallèle de la réglementation européenne, l'ANSM a décidé de prendre certaines mesures afin de minimiser les risques potentiels et a mis en place un plan d'action pour les spécialités exposant les patients à des quantités de phtalates supérieures à celles recommandées par l'Agence européenne du médicament (voir tableau ci-dessus). Ainsi, il a été demandé aux laboratoires titulaires des Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) de ces spécialités de :

- les reformuler afin de mettre à disposition, dans un délai de 18 mois, des formes pharmaceutiques dépourvues de phtalate de dibutyle ;
- modifier le résumé des caractéristiques du produit destiné aux professionnels de santé et la notice destinée aux patients de sorte à informer les populations sensibles (femmes enceintes et allaitantes, enfants) de la présence de phtalate pendant cette période transitoire.

8. Comment savoir si le médicament que je prends contient des phtalates ?

La liste des excipients entrant dans la composition des médicaments peut être consultée en ligne sur le site de l'ANSM, par le biais du répertoire des spécialités pharmaceutiques : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>

9. Quelle(s) précaution(s) prendre si je suis traité par un médicament concerné par le plan d'action de l'ANSM ?

Compte tenu de la présence de phtalates à des seuils dépassant les seuils recommandés par l'Agence européenne et par mesure de précaution, l'ANSM recommande de limiter l'utilisation des spécialités concernées (voir tableau, question 6) pour les personnes les plus sensibles :

- la femme enceinte, afin de limiter l'exposition in utero aux phtalates
- la femme allaitant : afin de limiter l'exposition de l'enfant via l'allaitement
- les enfants, afin de limiter l'exposition directe.

L'ANSM recommande aux professionnels de santé, pour ces personnes :

- de favoriser, quand cela est possible, les alternatives thérapeutiques disponibles et dépourvues de phtalates (autres spécialités contenant le même principe actif et ne comportant pas de phtalates parmi les excipients, autres spécialités contenant un principe actif différent mais ayant la même indication thérapeutique).
- de limiter, en l'absence d'alternative, le traitement par les spécialités concernées (voir tableau, question 6) à la durée la plus courte possible et à la dose efficace minimale.

Pour les personnes les plus sensibles à ces effets potentiels, il est conseillé ainsi de prendre contact avec votre médecin ou votre pharmacien qui évaluera la nécessité d'une alternative thérapeutique.