



HAL
open science

Extraction du di-2-éthylhexylphtalate dans des perfusions médicamenteuses conditionnées en contenant de polychlorure de vinyle: comparaison de poches disponibles sur le marché français

Béatrice Demoré

► **To cite this version:**

Béatrice Demoré. Extraction du di-2-éthylhexylphtalate dans des perfusions médicamenteuses conditionnées en contenant de polychlorure de vinyle: comparaison de poches disponibles sur le marché français. Sciences pharmaceutiques. 1995. hal-01733554

HAL Id: hal-01733554

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733554>

Submitted on 14 Mar 2018

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 et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**MEMOIRE
DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE
PHARMACIE HOSPITALIERE ET
DES COLLECTIVITES**

soutenu devant le Jury Interrégional

le 10 octobre 1995

par Béatrice DEMORÉ

Conformément aux dispositions de l'Arrêté
du 4 octobre 1988 tient lieu de

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**



**EXTRACTION DU DI-2-ETHYLHEXYLPHTALATE
DANS DES PERFUSIONS MEDICAMENTEUSES
CONDITIONNEES EN CONTENANT DE POLYCHLORURE DE VINYLE
COMPARAISON DE POCHEs DISPONIBLES
SUR LE MARCHE FRANCAIS**

JURY

Président : M. M. HOFFMAN, Professeur
Membres : M. J.C. KOFFEL, Professeur
M. J. VIGNERON, Praticien Hospitalier
Mle S. BESSON, Professeur honoraire

DB 2873

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY I

FACULTE DES SCIENCES
PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

**MEMOIRE
DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE
PHARMACIE HOSPITALIERE ET
DES COLLECTIVITES**

soutenu devant le Jury Interrégional

le 10 octobre 1995

par Béatrice DEMORÉ

Conformément aux dispositions de l'Arrêté
du 4 octobre 1988 tient lieu de

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**



**EXTRACTION DU DI-2-ETHYLHEXYLPHTALATE
DANS DES PERFUSIONS MEDICAMENTEUSES
CONDITIONNEES EN CONTENANT DE POLYCHLORURE DE VINYLE
COMPARAISON DE Poches disponibles
SUR LE MARCHE FRANCAIS**

JURY

Président : M. M. HOFFMAN, Professeur
Membres : M. J.C. KOFFEL, Professeur
M. J. VIGNERON, Praticien Hospitalier
M^{le} S. BESSON, Professeur honoraire

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

UNIVERSITE Henri Poincaré - NANCY I

Année Universitaire 1995/1996

Membres du personnel enseignant

Doyen : C. VIGNERON

Vice Doyen : G. CATAU

PROFESSEURS HONORAIRES

M. BERNANOSE André
Mlle BESSON Suzanne
Mlle GIRARD Thérèse
M. MEUNIER André

M. MIRJOLET Marcel
M. PIERFITTE Maurice
M. RICHARD Georges
M. SOLEIL Jean

MAITRE DE CONFERENCES HONORAIRE

Mme BALDO Suzanne

PROFESSEURS

M.	ATKINSON Jeffrey	Pharmacodynamie
M.	BAGREL Alain	Biochimie fondamentale et clinique, Biotechnologie
Mlle	BATT Anne Marie	Toxicologie
M.	BLOCK Jean Claude	Santé et Environnement
M.	BONALY Roger	Biochimie microbienne
Mme	FINANCE Chantal	Microbiologie moléculaire
Mlle	GALTEAU Marie Madeleine	Biochimie
M.	HENRY Max	Botanique
M.	HOFFMAN Maurice	Pharmacie clinique
M.	JACQUE Michel	Pharmacodynamie
M.	KERGOSIEN Yannick	Mathématiques - Biophysique
M.	LABRUDE Pierre	Physiologie
M.	LALLOZ Lucien	Chimie organique
M.	LECTARD Pierre	Biologie végétale et Cryptogamie
M.	LEMAY René	Droit et économie pharmaceutique
M.	LOPPINET Vincent	Chimie thérapeutique
M.	MAINCENT Philippe	Pharmacie galénique
M.	MARSURA Alain	Chimie thérapeutique
M.	MARTIN Jean Armand	Chimie minérale et Minéralogie
M.	MORTIER François	Pharmacognosie
M.	NICOLAS Alain	Chimie analytique et Bromatologie
Mme	SCHWARTZBROD Janine	Bactériologie - Parasitologie
M.	SCHWARTZBROD Louis	Virologie - Immunologie
M.	SIEST Gérard	Chimie Biologique
M.	VIGNERON Claude	Hématologie

PROFESSEURS ASSOCIES OU INVITES

M	BAVEYE Philippe	Santé - Environnement
M.	BODEMEIER Roland	Pharmacie Galénique
Mle	CHARGOIS Anne	Pharmacologie
M.	O'KANE Maurice	Biochimie
M.	SHUVAEV Vladimir	Biochimie
Mme	STOĀANOV Marina	Biochimie clinique
Mme	STREIBLOVA Eva	Biochimie microbienne
M.	VAN STRALEN Paul	Toxicologie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme	ALBERT Monique	Bactériologie - Virologie
M.	BAUDOT Philippe	Toxicologie
Mme	BENOIT Emmanuelle	Chimie Analytique
M.	BONNEAUX François	Chimie Thérapeutique
Mme	CAPDEVILLE-ATKINSON Christine	Pharmacodynamie
M.	CATAU Gérald	Pharmacodynamie
M.	CHEVIN Jean Claude	Chimie minérale
M.	COLLIN Jean François	Pôle européen - Sûreté industrielle
Mme	COLLOMB Jocelyne	Parasitologie
M.	COULON Joël	Biochimie
M.	DECOLIN Dominique	Chimie analytique
Mle	FAIVRE Béatrice	GBM - Hématologie
M.	FERRARI Luc	Biochimie
Mme	FRIANT-MICHEL Pascale	Biophysique et Mathématiques
Mme	FUZELLIER Marie Claude	Pharmacognosie
M.	GHERMANI Nour-Eddine	Biophysique - Biomathématiques
Mle	HINZELIN Françoise	Biologie végétale et Pharmacognosie
Mme	HOFFMAN Marie Antoinette	Pharmacie Clinique
M.	HUMBERT Thierry	Interactions moléculaires
Mle	IMBS Marie Andrée	Bactériologie - Virologie et Parasitologie
Mme	KEDZIEREWICZ Francine	Pharmacie Galénique
Mme	LARTAUD-IDJOUADIENE Isabelle	Pharmacologie
Mme	LEININGER-MULLER Brigitte	Biochimie
M.	LEROY Pierre	Chimie analytique
Mme	LETOT Michèle	Bactériologie - Virologie et Parasitologie
Mme	LIVERTOUX Marie Hélène	Toxicologie
Mme	MARCHAND-ARVIER Monique	Immunologie - Hématologie
M.	MENU Patrick	Physiologie
M.	MIGNOT Bernard	Physique
M.	MONAL Jean Louis	Chimie Thérapeutique
M.	NOTTER Dominique	Biologie cellulaire
Mme	PAULUS Francine	Informatique
Mme	PERDIAKIS Christine	Chimie organique
Mme	PICHON Virginie	Biophysique et Mathématiques
Mme	POCHON Marie France	Chimie analytique
Mme	ROVEL Anne	Immunologie - Hématologie
M.	VISVIKIS Athanase	Toxicologie
Mme	WELLMAN-ROUSSEAU Maria Monika	Biochimie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE OU INVITE

M.	PURI Rajesh	Biologie cellulaire
----	-------------	---------------------

PROFESSEUR AGREGE

M. COCHAUD Christophe Anglais

ASSISTANTS

Mme BERTHE Marie-Catherine	Biochimie
M. DANGIEN Bernard	Botanique
Mme MOREAU Blandine	Pharmacognosie
Mme MOUREY Michèle	Cryptogamie
Mme PAVIS Annie	Parasitologie
M. TROCKLE Gabriel	Pharmacodynamie
Mme ZINUTTI Colette	Pharmacie galénique

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. DAHAOUI Slimane	Biophysique - Mathématiques
Mlea GAVRILOFF Catherine	Chimie Analytique
Mme MENDES-PELLELIN Christina	Biologie cellulaire - Hématologie
Mle UBRICH Nathalie	Biophysique - Mathématiques
M. VIARD Benoît	Biochimie

MONITEURS D'INITIATION A L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

Mle EVRARD Anne	Biochimie clinique
Mle FENAUX Marie Laure	Cytologie - Hémostase
M. GASPARD Philippe	Initiation à la connaissance du médicament
Mle MAGDALINUK Sandrine	Biologie cellulaire
Mle MAURICE Marie Hélène	Toxicologie
Mle PARMENTIER Christine	Chimie analytique
M. SOETENS Jean Christophe	Biomathématiques

DOCTEURS HONORIS CAUSA

M. ANDERSON Norman G.	Illinois	USA
M. BETTOLO Marini	Rome	ITALIE
M. BLOCH Konrad E.	Massachusetts	USA
M. BOVET Daniel	Rome	ITALIE
M. DUTTON Geoffrey J.	Dundee	ECOSSE
M. GHUYSEN Jean Marie	Liège	BELGIQUE
M. HEIDELBERGER	New Jersey	USA
M. KOFOD Helmer	Copenhague	DANEMARK
M. PARRAS FARRAS Ramon	Barcelone	ESPAGNE

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

M.	AZRIA	Pharmacologie
M.	BARADEL	Conseils vétérinaire
Mme	BLOCH	Gynécologie
M.	CAMUZEAX	Maintien à domicile
M.	CHARPIGNON	Gestion, Commercialisation
M.	DANOUX	Comptabilité
M.	DEMANGE	Pharmacie clinique
M.	DOUCHE	Services de la distribution pharmaceutique
Mme	EVARD	Services de la distribution pharmaceutique
M.	FRANCAIS	Services de la distribution pharmaceutique
M.	GABLE	Maintien à domicile
M.	GIESENFELD	Pharmacie clinique
Mme	GILGENKRANTZ	Génétique
M.	HACHET	Services de la distribution pharmaceutique
M.	JACQUOT	Assurance - qualité
M.	JOUAULT	Services de la distribution pharmaceutique
M.	JOUZEAU	Pharmacovigilance - Effets indésirables des médicaments
Mme	LABAIE	Audiologie
M.	LAMOTTE	Physique (acoustique)
M.	LE FLOC'H	Gestion, Droit du travail, Droit commercial
M.	LEVIN	Services de la distribution pharmaceutique
M.	LOUIS	Sémiologie
Mle	MANGIN	Pharmacie clinique
M.	MAUARY	Sémiologie
M.	MAY	Maladies infectieuses
M.	NICOLAY	Anatomie
M.	PARDON	Services de la distribution pharmaceutique
Mle	PICAUT	Pharmacie clinique
M.	RENAUX	Secourisme
M.	RETOURNARD	Electronique
M.	ROLLET	Secourisme
M.	ROUYER	Législation, Podologie, Orthopédie
M.	SIMON	Audiologie
M.	TURKAWKA	Relations humaines, techniques de la communication
Mle	WOLF	Services de la distribution pharmaceutique

"LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEURS AUTEURS".

SERMENT D'APOTHIKAIRE

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 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 d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

A Monsieur le Professeur HOFFMAN,

Tout au long de notre internat, vous nous avez donné les moyens
d'avancer et d'aller toujours plus loin.

Que ces quelques mots puissent exprimer toute notre reconnaissance
et tout notre respect.

A Monsieur le Professeur KOFFEL,

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance.

A Monsieur VIGNERON,

Vous nous avez "présenté" le DEHP, nous l'avons adopté.

Pour vos idées et vos conseils, soyez assurés de notre gratitude et de nos respectueux sentiments.

A Mademoiselle BESSON,

Vous nous avez fait l'honneur de vous intéresser à ce travail.

Pour votre accueil et votre gentillesse, soyez ici remerciées.

Nous tenons à remercier le laboratoire Aguezzant pour son aide matérielle.

*A tous les deux,
Merci.*

Pour toi, maman.

PLAN

INTRODUCTION	1
<u>PREMIERE PARTIE</u>	
<u>LE DI-2-ETHYLHEXYLPHTALATE (DEHP)</u>	5
<u>I. CARACTERISTIQUES PHYSICO-CHIMIQUES DU DEHP</u>	6
<u>II. UTILISATION DU DEHP</u>	6
<u>II.1. Le Polychlorure de vinyle</u>	
II.1.1. Définition	
II.1.2. Fabrication des poches de perfusion en PVC	
<u>II.1.2.1. Transformation de la résine PVC en granulés</u>	
<u>II.1.2.2. Extrusion</u>	
<u>II.1.2.3. De la gaine de PVC à la poche de perfusion</u>	
<u>II.1.2.4. Intérêt des poches de perfusion</u>	
<u>II.2. Le PVC à usage médical</u>	
II.2.1. Limites admissibles	
II.2.2. Réglementation	
<u>III. EXPOSITION DE L'HOMME AUX PHTALATES</u>	12
<u>III.1. Sources environnementales</u>	
<u>III.2. Sources alimentaires</u>	
<u>III.3. Sources médicales</u>	
<u>IV. METABOLISME DU DEHP</u>	13
<u>IV.1. Absorption</u>	
<u>IV.2. Distribution</u>	
<u>IV.3. Métabolisme</u>	
<u>IV.4. Elimination</u>	
<u>V. TOXICITE DU DEHP</u>	17
<u>V.1. Toxicité aiguë</u>	
<u>V.2. Toxicité chronique</u>	
<u>V.3. Toxicité spécifique</u>	
V.3.1. Plaquettes et éléments sanguins	
V.3.2. Poumons	

- V.3.3. Foie
- V.3.4. Tératogénicité et reproduction
- V.3.5. Testicules
- V.3.6. Mutagénicité et cytotoxicité
- V.3.7. Cancérogénicité

VI. EXTRACTION DU DEHP 23

VI.1. Produits sanguins

VI.2. Solutions médicamenteuses

VI.3. Dispositifs médicaux

VI.3.1. Matériel d'hémodialyse

VI.3.2. Dispositif de circulation extra-corporelle

DEUXIEME PARTIE

TRAVAIL EXPERIMENTAL REALISE 32

I. PRESENTATION

33

I.1. Poches en PVC étudiées

I.2. Poche en polyoléfine

I.3. Choix d'une méthode de dosage

I.4. Choix des médicaments étudiés

I.4.1. Véhem[®] (téniposide)

I.4.2. Sandimmun[®] (ciclosporine)

I.4.3. Vépéside[®] (étoposide)

I.4.4. Cordarone[®] (amiodarone)

I.4.5. Valium[®] (diazépam)

II. MATERIEL ET METHODE

37

II.1. Matériel

II.1.1. Poches plastiques étudiées

II.1.1.1. Poches en PVC

II.1.1.2. Poches en polyoléfine

II.1.2. Médicaments étudiés

II.1.3. Réactifs analytiques

II.1.4. Appareils

II.2. Méthode

II.2.1. Validation de la méthode

II.2.1.1. Linéarité

- II.2.1.2. Reproductibilité intra-série
- II.2.1.3. Reproductibilité inter-séries
- II.2.1.4. Limite de détection

II.2.2. Etude proprement dite

- II.2.2.1. Présentation de l'étude
- II.2.2.2. Préparation des perfusions
- II.2.2.3. Analyse des poches

III. RESULTATS

46

III.1. Résultats de la validation de la méthode

- III.1.1. Linéarité**
- III.1.2. Reproductibilité intra-série**
- III.1.3. Reproductibilité inter-séries**
- III.1.4. Limite de détection**

III.2. Résultats bruts de l'étude

- III.2.1. Aspect des poches**
- III.2.2. Analyse des poches témoins**
- III.2.3. Teneur en DEHP**
 - III.2.3.1. Véhem[®]
 - III.2.3.2. Sandimmun[®]
 - III.2.3.3. Vépéside[®]
 - III.2.3.4. Cordarone[®]
 - III.2.3.5. Valium[®]

IV. DISCUSSION

70

CONCLUSION

77

BIBLIOGRAPHIE

78

LISTE DES TABLEAUX

<u>Tableau I.</u> Toxicité aiguë du DEHP : doses létales 50 selon l'espèce et la voie d'administration.	18
<u>Tableau II.</u> Résultats du relargage de DEHP dans des solutions de ciclosporine, d'étoposide et de téniposide obtenus par PEARSON.	29
<u>Tableau III.</u> Médicaments étudiés et leurs principaux excipients.	34
<u>Tableau IV.</u> Dilutions effectuées pour la préparation de la gamme d'étalonnage du DEHP (concentrations de 5 à 40 µg/ml).	42
<u>Tableau V.</u> Dilutions effectuées pour la préparation de la gamme d'étalonnage du DEHP (concentration de 1 µg/ml).	42
<u>Tableau VI.</u> Dilutions effectuées pour la préparation de la gamme d'étalonnage du DEHP (concentration de 150 µg/ml).	42
<u>Tableau VII.</u> Résultats de la reproductibilité intra-série du dosage de solutions de DEHP à 5 µg/ml par CLHP : nombre de mesures, moyenne, écart-type de répétabilité et coefficient de variation en pourcentage.	47
<u>Tableau VIII.</u> Résultats de la reproductibilité intra-série du dosage de solutions de DEHP à 100 µg/ml par CLHP : nombre de mesures, moyenne, écart-type de répétabilité et coefficient de variation en pourcentage.	48
<u>Tableau IX.</u> Résultats de la reproductibilité inter-séries du dosage de solutions de DEHP à 5 et 100 µg/ml par CLHP : nombre de mesures, moyenne, écart-type de répétabilité et coefficient de variation en pourcentage.	49
<u>Tableau X.</u> Concentration de DEHP (en µg/ml) dans des solutions de Véhem [®] à 0,5 mg/ml en poches de NaCl 0,9% de différents fabricants, conservées à température ambiante pendant 24 heures.	54

<u>Tableau XI.</u> Concentration de DEHP (en $\mu\text{g/ml}$) dans des solutions de Véhem [®] à 0,5 mg/ml en poches de glucose 5% de différents fabricants, conservées à température ambiante pendant 24 heures.	54
<u>Tableau XII.</u> Concentration de DEHP (en $\mu\text{g/ml}$) dans des solutions de Sandimmun [®] à 0,5 mg/ml en poches de NaCl 0,9% de différents fabricants, conservées à température ambiante pendant 24 heures.	57
<u>Tableau XIII.</u> Concentration de DEHP (en $\mu\text{g/ml}$) dans des solutions de Sandimmun [®] à 0,5 mg/ml en poches de glucose 5% de différents fabricants, conservées à température ambiante pendant 24 heures.	57
<u>Tableau XIV.</u> Concentration de DEHP (en $\mu\text{g/ml}$) dans des solutions de Vépéside [®] à 0,4 mg/ml en poches de NaCl 0,9% de différents fabricants, conservées à température ambiante pendant 24 heures.	60
<u>Tableau XV.</u> Concentration de DEHP (en $\mu\text{g/ml}$) dans des solutions de Vépéside [®] à 0,4 mg/ml en poches de glucose 5% de différents fabricants, conservées à température ambiante pendant 24 heures.	60
<u>Tableau XVI.</u> Concentration de DEHP (en $\mu\text{g/ml}$) dans des solutions de Cordarone [®] à 1,5 mg/ml en poches de glucose 5% de différents fabricants, conservées à température ambiante pendant 24 heures.	62
<u>Tableau XVII.</u> Concentration de DEHP (en $\mu\text{g/ml}$) dans des solutions de Valium [®] à 0,1 mg/ml en poches de NaCl 0,9% de différents fabricants, conservées à température ambiante pendant 24 heures.	65
<u>Tableau XVIII.</u> Concentration de DEHP (en $\mu\text{g/ml}$) dans des solutions de Valium [®] à 0,1 mg/ml en poches de glucose 5% de différents fabricants, conservées à température ambiante pendant 24 heures.	65

LISTE DES FIGURES

<u>Figure 1.</u> Formule développée du DEHP.	6
<u>Figure 2.</u> Schéma général du métabolisme du DEHP chez les mammifères.	15
<u>Figure 3.</u> Chromatogramme de référence obtenu à partir d'une solution de DEHP dans du méthanol amenée à la concentration de 100 µg/ml par le méthanol.	40
<u>Figure 4.</u> Linéarité du signal (aire sous la courbe) en fonction de la concentration en DEHP.	47
<u>Figure 5.</u> Chromatogramme de référence d'une poche de NaCl 0,9% (Laboratoire Aguetant).	50
<u>Figure 6.</u> Chromatogramme de référence d'une poche de glucose 5% (Laboratoire Aguetant).	51
<u>Figure 7.</u> Chromatogramme d'une solution de Véhem [®] à 0,5 mg/ml dans NaCl 0,9% à T 8 heures.	52
<u>Figure 8.</u> Chromatogramme d'une solution de Véhem [®] à 0,5 mg/ml dans le glucose 5% à T 8 heures.	53
<u>Figure 9.</u> Chromatogramme d'une solution de Sandimmun [®] à 0,5 mg/ml dans le NaCl 0,9% à T 8 heures.	55
<u>Figure 10.</u> Chromatogramme d'une solution de Sandimmun [®] à 0,5 mg/ml dans le glucose 5% à T 8 heures.	56
<u>Figure 11.</u> Chromatogramme d'une solution de Vépéside [®] à 0,4 mg/ml dans le NaCl 0,9% à T 8 heures.	58
<u>Figure 12.</u> Chromatogramme d'une solution de Vépéside [®] à 0,4 mg/ml dans le glucose 5% à T 8 heures.	59

<u>Figure 13.</u> Chromatogramme d'une solution de Cordarone® à 1,5 mg/ml dans le glucose 5% à T 8 heures.	61
<u>Figure 14.</u> Chromatogramme d'une solution de Valium® à 0,1 mg/ml dans le NaCl 0,9% à T 8 heures.	63
<u>Figure 15.</u> Chromatogramme d'une solution de Valium® à 0,1 mg/ml dans le glucose 5% à T 8 heures.	64
<u>Figure 16.</u> Concentration de DEHP dans des solutions de Véhem® à 0,5 mg/ml en poches PVC de NaCl 0,9% de différents fabricants sur 24 heures.	67
<u>Figure 17.</u> Concentration de DEHP dans des solutions de Véhem® à 0,5 mg/ml en poches PVC de glucose 5% de différents fabricants sur 24 heures.	67
<u>Figure 18.</u> Concentration de DEHP dans des solutions de Sandimmun® à 0,5 mg/ml en poches PVC de NaCl 0,9% de différents fabricants sur 24 heures.	68
<u>Figure 19.</u> Concentration de DEHP dans des solutions de Sandimmun® à 0,5 mg/ml en poches PVC de glucose 5% de différents fabricants sur 24 heures.	68
<u>Figure 20.</u> Concentration de DEHP dans des solutions de Vépéside® à 0,4 mg/ml en poches PVC de NaCl 0,9% de différents fabricants sur 24 heures.	69
<u>Figure 21.</u> Concentration de DEHP dans des solutions de Vépéside® à 0,4 mg/ml en poches PVC de glucose 5% de différents fabricants sur 24 heures.	69
<u>Figure 22.</u> Concentration de DEHP dans des solutions de Cordarone® à 1,5 mg/ml en poches PVC de glucose 5% de différents fabricants sur 24 heures.	70



INTRODUCTION

La préparation des médicaments cytostatiques est une préoccupation d'actualité dans les pharmacies hospitalières et dans les services de soins. La manipulation de ces médicaments devrait tendre à se limiter de plus en plus dans ces derniers car l'organisation idéale est représentée par l'unité centralisée de préparation.

L'expérience de la pharmacie de l'hôpital de Brabois adultes, dans ce domaine, remonte maintenant à plusieurs années. Outre la préparation des perfusions de cytostatiques en poches de polychlorure de vinyle (PVC), destinées à l'ensemble des services de l'hôpital, l'activité de l'unité centralisée s'est élargie à la préparation des perfusions de certains médicaments administrés conjointement aux anticancéreux (antiémétiques, facteurs de croissance, antiviraux...).

L'optimisation du fonctionnement de ce système et son activité (en augmentation constante au fil des années) ont conduit à une organisation plus rationnelle du travail. En effet, il est nécessaire pour des produits comme les antiémétiques ou les antiviraux (ayant des posologies standards et stables) de fabriquer des séries de poches à l'avance et de les conserver dans des conditions appropriées. De même, certains cytostatiques sont préparés à l'avance et conservés jusqu'au jour de dispensation. Ce type de fabrication n'est possible que si l'on dispose d'informations concernant la stabilité des médicaments utilisés.

Les données fournies par les laboratoires ou par la littérature concernant la stabilité des produits sont quelquefois insuffisantes. Par conséquent, dans certains cas, des études de stabilité se révèlent nécessaires et indispensables. Il a donc été lancé, il y a quelques années, au niveau du laboratoire de contrôle de la pharmacie, des études de stabilité d'anticancéreux, d'antiémétiques et également d'antiviraux en poches PVC (chlorure de sodium 0,9% et glucose 5%), conservées à +4°C (réfrigérateur) et à -20°C (congélateur).

La recherche des migrations contenant-contenu faisant partie intégrante de l'étude de la stabilité des principes actifs, nous nous sommes donc tout naturellement intéressés aux plastifiants du PVC.

Le PVC est une matière plastique, composée de macromolécules, constituées elles-mêmes d'atomes de carbone, d'hydrogène et de chlore. Il présente un certain nombre de qualités, telles que légèreté, solidité et résistance, imperméabilité aux gaz et compatibilité avec de nombreuses substances ou encore facilité d'entretien. Ces propriétés sont à l'origine de la variété de ses applications : dans le domaine domestique (revêtements muraux, maroquinerie), alimentaire (emballages de boisson) et enfin dans le domaine médical (poches de perfusion, tubulures d'appareils). Sa fabrication nécessite l'utilisation d'additifs, comme les stabilisants (stéarates), les lubrifiants (stéarates, huile de soja époxydée) et les plastifiants. Ces derniers donnent au PVC sa souplesse et sa flexibilité.

Les principaux plastifiants employés dans l'industrie appartiennent au groupe des phtalates et le di-2-éthylhexylphtalate (DEHP) est le plus utilisé de ces composés. Ce produit est non seulement connu pour sa large utilisation dans la fabrication du PVC à usage médical (comme le recommande la Pharmacopée Européenne) et sa capacité de migration du contenant (paroi d'une poche de perfusion ou d'une tubulure) vers le contenu (solution de perfusion ou sang du malade) mais également pour sa toxicité.

Les données toxicologiques ne semblent pas encore définies précisément, notamment chez l'homme, et son métabolisme nécessite également un certain nombre de développements. Mais son appartenance au groupe "Cancérogène 2B" de la classification des produits cancérogènes du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) nous oblige à être vigilant (54). Par conséquent, il sera important de le rechercher en solution dans les perfusions médicamenteuses, et de pouvoir le doser à l'aide d'une méthode sensible.

Des résultats discordants selon les auteurs (32, 48) sur le relargage du DEHP dans des perfusions de Véhem[®] et de Vépéside[®] notamment, nous ont conduit à mettre en place une étude visant à comparer l'extraction du DEHP à partir de différentes poches en PVC disponibles sur le marché français. Elles contiennent des médicaments susceptibles, ou non, de provoquer l'extraction du DEHP, selon le type d'excipient présent dans leur formulation (huile de ricin polyoxyéthylénée, polysorbate 80 ou éthanol).

Des poches à triple couche à revêtement intérieur en polyéthylène (ne contenant donc ni PVC, ni DEHP) serviront de témoin négatif pour les dosages de DEHP.

Dans un premier temps, les résultats de ce travail devraient permettre de disposer d'informations précises sur l'extraction du DEHP dans les conditions étudiées, et surtout de comparer le comportement des différentes poches (et donc des différents PVC) vis-à-vis de cette migration.

Dans un second temps, il faudra appliquer ces résultats à la pratique quotidienne en utilisant des alternatives aux poches en PVC (flacons en verre ou poches en polyéthylène) en cas d'utilisation de solution injectable provoquant un relargage excessif du DEHP dans les différentes poches en PVC testées.

Après une première partie bibliographique sur le DEHP afin de tenter de faire le point sur l'avancée actuelle des connaissances en matière de métabolisme et de toxicité de ce produit chimique, nous présenterons, dans une seconde partie, le travail expérimental réalisé et les résultats obtenus, qui seront discutés avant de conclure.

PREMIERE PARTIE

LE DI-2-ETHYLHEXYLPHTALATE (DEHP)

I. CARACTERISTIQUES PHYSICO-CHIMIQUES

Le DEHP est synonyme de di-2-éthylhexylphtalate. Il a aussi été référencé sous le nom de phtalate de di (2-éthylhexyle), bis (2-éthylhexyl) phtalate, l'acide 1,2-benzènedicarboxylique, bis (2-éthylhexyl) ester, ou encore éthylhexyl phtalate (80).

Son poids moléculaire est de 390,62. Sa formule brute est $C_{24}H_{38}O_4$ et sa formule développée est représentée sur la figure 1 (76).

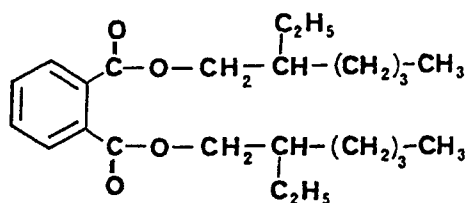


Figure 1. Formule développée du DEHP

Il s'agit d'un liquide peu coloré, d'aspect huileux et sans odeur. Il est très peu soluble dans l'eau (0,01 g/100 ml à 25°C) mais très soluble dans les solvants organiques (alcools) et les huiles. Son coefficient de partage (octanol/eau) est de 4,89 (76, 80).

Les esters phtaliques sont synthétisés à partir de l'anhydride phtalique et de l'alcool approprié (76).

II. UTILISATION DU DEHP

Le rôle des plastifiants est de donner de la flexibilité et de la souplesse au PVC. Sans plastifiant, il serait cassant et rigide (76, 80).

II.1. Le Polychlorure de vinyle

Le PVC plastifié est largement utilisé dans l'industrie et dans des applications variées : isolation de câbles électriques, revêtements de sol, volets roulants, revêtements de sièges de voiture, film thermosoudé pour le conditionnement

d'aliments, flacons, bouteilles et enfin dans des applications médicales (Nécessaires de transfusion et de perfusion, appareils médicaux) (14, 76, 80). Pour les applications destinées à contenir du sang ou des solutés massifs aqueux, la comparaison des principaux polymères face aux critères purement technologiques fait apparaître que le PVC est pratiquement le seul polymère satisfaisant à l'ensemble de ces critères.

Le PVC occupe donc une place particulière dans le développement de l'arsenal polymérique mis à la disposition de la technique médicale et pharmaceutique. En même temps, c'est probablement le polymère qui a suscité le plus de questions du point de vue de la toxicologie et de l'environnement (18).

II.1.1. Définition

Le polychlorure de vinyle est un dérivé synthétique, obtenu par polymérisation radicalaire d'un monomère, le chlorure de vinyle. Celui-ci est obtenu par la pyrolyse d'un intermédiaire, le 1,2 dichloro-éthane, produit lui-même par chloration de l'éthylène au moyen de chlore et/ou d'acide chlorhydrique. La polymérisation se fait en milieu aqueux, en autoclave, à une température de 30 à 70°C et sous une pression modérée inférieure à 20 bars. On obtient alors des grains poreux (capables d'absorber le plastifiant et de former une poudre sèche) ou des grains denses (qui formeront une suspension stable dans les plastifiants sous forme de pâte plus ou moins visqueuse) et qui sont ensuite séchés (18).

Le poids moléculaire du PVC est compris entre 50 000 et 100 000, et il est chimiquement inerte.

II.1.2. Fabrication des poches de perfusion en PVC

II.1.2.1. Transformation de la résine PVC en granulés

La résine PVC et les divers adjuvants sont pesés, puis parfaitement mélangés par un brassage approprié. Un travail mécanique de la matière est effectuée, la granulation, lui conférant une meilleure homogénéité.

II.1.2.2. Extrusion

Après la granulation, l'opération d'extrusion-soufflage de la gaine (appelée également extrusion-gonflage) est effectuée. Elle transforme les granulés en gaine, qui se présente sous la forme d'un tube de diamètre et d'épaisseur variables en fonction des besoins. L'intérieur de la gaine est stérile puisque lors de l'extrusion, les températures sont élevées (environ 180°C) et l'air de soufflage est filtré.

Une ligne d'extrusion-gonflage comprend : une extrudeuse, une tête de soufflage, un dispositif de refroidissement, un dispositif de tirage de gaine et un dispositif de réception. L'extrudeuse se compose principalement d'une vis à profil complexe tournant à l'intérieur d'un cylindre appelé fourreau. Celui-ci est chauffé à l'aide de résistances périphériques thermostatées. L'élévation de la température, le malaxage dans la vis et la pression se conjuguent pour amener les granulés à une viscosité telle qu'ils soient transformés de l'état solide à l'état fondu homogène. Pour assurer la régularité de la gaine, la filière décrit un mouvement de rotation alternatif.

La tête de soufflage répartit uniformément la matière sur la filière annulaire. Elle possède un système d'introduction d'une quantité définie d'air filtré stérile qui gonfle la gaine obtenue au diamètre voulu.

La température de la matière à la sortie de la tête se situant aux environs de 180°C, un refroidissement extérieur immédiat par air filtré sec est indispensable pour la manipuler et améliorer l'aspect de la surface.

Après refroidissement, la gaine est pincée entre deux cylindres tournant à vitesse constante qui en assurent le tirage et régulent son épaisseur.

Après passage entre les rouleaux de tirage, la gaine glisse sur une série de rouleaux d'acier jusqu'à l'enrouleur, qui permet d'obtenir des rouleaux d'un poids défini, faciles à stocker.

II.1.2.3. De la gaine de PVC à la poche de perfusion

Les différentes étapes de fabrication d'une poche sont les suivantes : déroulage de la gaine (délimitation du tour de la poche), impression par sérigraphie, séchage de l'impression, introduction et soudure des accès, soudure du tour de poche (par soudure haute fréquence), puis séparation des poches, empilage, emballage et encartonnage.

II.1.2.4 Intérêt des poches de perfusion

Le PVC est un produit incolore, transparent, souple, léger, peu encombrant et résistant aux chocs. Ces propriétés sont autant d'avantages lors de la manipulation pratique des poches de perfusion. De plus, les poches plastiques semblent offrir une sécurité plus grande que les flacons en verre en ce qui concerne la contamination bactérienne (système clos par absence de prise d'air, suremballage, ajout de médicament facilité par la présence d'un site d'injection spécifique et différent du site d'administration).

A la différence de beaucoup d'autres polymères, le PVC n'est donc pas issu à 100% ou presque de ces ressources fossiles limitées dont provient l'éthylène, puisqu'il est constitué pour 57% de chlore, obtenu par électrolyse du sel (le chlorure de sodium) dont les réserves sont virtuellement inépuisables. Cette caractéristique du PVC, à l'origine sans doute de ses qualités particulières, est aussi à l'origine de certains problèmes qui lui sont propres : toxicité du monomère de chlorure de vinyle, rigidité impliquant l'usage de plastifiants et produits de dégradation chlorés (18).

Au terme du processus de fabrication, le PVC qui forme une fine poudre (100 à 200 microns) contient cependant toujours une faible quantité de monomère résiduel. Du point de vue toxicologique, ce n'est qu'en 1974 que le caractère cancérigène de ce composé fut établi. Des limites acceptables d'exposition ont alors été déterminées. En Europe, du point de vue réglementaire et dans le cas des résines à usage alimentaire ou médical, la teneur limite en monomère de chlorure de vinyle est fixée à 1 mg/kg de résine (ou 1 ppm) (18).

II.2. Le PVC à usage médical

Le polymère vierge possède les caractéristiques physico-chimiques essentielles qui lui confèrent la plupart de ses qualités techniques (performances mécaniques, transparence, compatibilité chimique notamment). Mais ce polymère vierge a cependant l'inconvénient d'être très rigide et relativement sensible à la dégradation thermique ou photochimique. C'est pourquoi certains additifs sont utilisés pour améliorer ses propriétés : les principaux sont les anti-oxydants, les plastifiants, les stabilisants (qui absorbent l'acide chlorhydrique libéré lors de la décomposition thermique du PVC) et les lubrifiants.

Cependant, si ces additifs sont incorporés dans la structure cristalline du polymère, ils n'y sont pas liés mais s'y trouvent "en solution" et sont donc susceptibles de migrer par effet de diffusion ou par évaporation.

Ces additifs, à la différence du polymère pur, sont aussi parfois des substances biologiquement actives. Elles sont susceptibles alors d'exercer des effets indésirables lorsqu'elles entrent en contact avec l'organisme ou l'environnement. Pour chacune d'entre elles, il importe donc d'évaluer la dose au-delà de laquelle apparaît un risque significatif d'effet nocif et de fixer des limites de concentration acceptables (18).

En pratique, le nombre des additifs autorisés dans les pays développés, pour les applications médicales et alimentaires, est strictement limité aux additifs techniquement indispensables. Les Pharmacopées, par exemple, ne décrivent qu'un seul type de composition pour le PVC destiné à contenir le sang. La réglementation n'interdit pas pour autant l'usage d'autres constituants, mais c'est au laboratoire qui développe le produit de justifier alors d'un point de vue toxicologique l'emploi de ces produits et l'innocuité de la formule proposée (18, 49).

Le plastifiant se trouve au premier rang des additifs utilisés pour les applications médicales du PVC, conférant sa souplesse au polymère. Les principaux plastifiants utilisés sont les esters de l'acide phtalique, de l'acide adipique et de l'acide citrique. N'étant pas liés au polymère, ils présentent l'inconvénient de migrer du contenant vers le contenu. Cette migration varie en fonction de plusieurs paramètres tels que la température, le temps de stockage et la lipophilie du contenu. De plus, cette extraction est liée à la solubilité et au coefficient de diffusion des constituants du matériau, dispersés dans le polymère, et des constituants du médicament, eux-même dissous ou dispersés dans des excipients (49).

II.2.1. Limites admissibles

Le «Scientific Committee for Food», qui règlemente, au sein de la Communauté Economique Européenne, l'utilisation des substances en contact avec les denrées alimentaires, a fixé, pour les usages alimentaires, une dose journalière admissible de 0,025 mg/kg/jour de DEHP.

En ce qui concerne les poches en PVC destinées à contenir du sang, les Pharmacopées (la Pharmacopée européenne notamment) ne décrivent le

DEHP que comme plastifiant (avec un maximum de 40% en poids). Pour les autres applications, en particulier les emballages pharmaceutiques, la législation est proche de celle applicable aux emballages alimentaires (18, 76).

II.2.2. Réglementation

La Pharmacopée européenne (janvier 1990) stipule que "les matériaux à base de PVC plastifié employés pour la préparation des récipients destinés à contenir le sang humain, les produits du sang et les solutés aqueux pour perfusion intraveineuse sont définis par la nature et la proportion des composants entrant dans leur fabrication ; qu'ils renferment au minimum 55% de polychlorure de vinyle et qu'ils ne peuvent contenir en outre que les constituants suivants :

- au maximum 40% de phtalate de di(éthyl-2 hexyle),
 - au maximum 1% d'octanoate de zinc (éthyl-2 hexanoate de zinc),
 - au maximum 1% de stéarate de calcium ou de stéarate de zinc ou 1% de leur mélange,
 - au maximum 1% de N,N'-diacyl éthylènediamines (acyl-, dans ce contexte, indique notamment palmitoyl- et stéaroyl-),
 - au maximum 10% de l'une des 2 huiles époxydées suivantes ou 10% de leur mélange :
 - huile de soja époxydée dont la teneur en oxygène oxiranne est de 6% à 8% et dont l'indice d'iode n'est pas supérieur à 6,
 - huile de lin époxydée dont la teneur en oxygène oxiranne n'est pas supérieure à 10% et dont l'indice d'iode n'est pas supérieur à 7%.
- Aucune matière colorante n'est ajoutée" (40).

Il existe également à la Pharmacopée européenne (janvier 1992) une monographie concernant les matériaux à base de polychlorure de vinyle plastifié pour tubulures utilisés dans les nécessaires pour transfusion du sang et des produits du sang, qui stipule que "ces matériaux doivent renfermer au moins 55% de PVC avec le phtalate de di(éthyl-2 hexyle) comme plastifiant" (41).

Dans le cas des matériaux à base de PVC plastifié, destinés au conditionnement du sang, la Pharmacopée européenne s'est préoccupée de la migration des additifs des matières plastiques dans les préparations

injectables. Elle a défini un essai de simulation fondé sur l'emploi d'une solution d'alcool à 30 p.100 dont le pouvoir extracteur vis-à-vis du phtalate de di (éthyl-2 hexyle) est identique à celui du sang (49). En revanche, il n'est rien décrit pour les poches de perfusion en PVC.

Les plastifiants et donc le DEHP sont présents dans l'environnement de façon importante, et l'homme sera susceptible d'y être exposé par différents biais : voie orale, voie systémique, inhalation et aussi par contact cutané (80).

III. EXPOSITION DE L'HOMME AUX PHTALATES

L'homme est susceptible d'être exposé au DEHP à partir de différentes sources : environnementales, alimentaires et médicales.

III.1. Sources environnementales

Les esters d'acide phtalique se retrouvent dans le sol, les plantes et les huiles. Certains organismes aquatiques et certains poissons renferment aussi des phtalates. Il est difficile de déterminer si ces substances sont naturellement présentes dans la nature, ou si elles proviennent de produits manufacturés (76).

Il est bien établi que les phtalates peuvent se volatiliser à partir des plastiques. C'est pourquoi, ils sont présents dans l'atmosphère (76). Mais, la faible tension de vapeur du DEHP ne fait pas de l'exposition par inhalation une voie d'intoxication probable (80).

III.2. Sources alimentaires

De faibles quantités d'esters d'acide phtalique sont retrouvées dans de nombreux aliments, tels que les graisses, les viandes, le lait, le beurre, la crème et le fromage (76, 80). Leur provenance a fait l'objet de nombreuses études et ces phtalates semblent avoir une double origine : la migration à partir des films plastiques d'emballage et l'extraction à partir du matériel utilisé pour la fabrication de ces produits.

Dans le premier cas, ce relargage est apparemment fonction de la teneur en graisses, du temps de contact et de la température de stockage des produits (46, 59, 76).

Dans le second, une étude norvégienne a permis de mettre en évidence l'extraction de DEHP et son passage dans le lait à partir des tubulures en PVC des trayeuses (12, 76). En revanche, en Angleterre, du DEHP a été retrouvé dans de la crème et du lait, alors que le matériel utilisé ne contenait pas de DEHP (12). Ce résultat suggère que l'environnement serait une source non négligeable de contamination des aliments (12, 24, 46, 59, 76, 80).

III.3. Sources médicales

Il existe aussi une exposition due à des traitements médicaux et à l'utilisation d'appareils médicaux (reins artificiels, dispositifs de circulation extra-corporelle) renfermant dans leur composition du PVC plastifié avec du DEHP. Ce dernier est apparemment relargué à partir des tubulures plastiques et de la paroi des poches en PVC utilisées pour le stockage de produits sanguins et/ou pour la préparation et l'administration de solutés médicamenteux injectables (80).

L'homme est susceptible d'être exposé aux phtalates, et principalement au DEHP, par des voies différentes. L'étude de son métabolisme et de sa toxicité ont donc été appréhendés sur des modèles animaux.

IV. METABOLISME DU DEHP

La publication d'études du métabolisme du DEHP proprement dit est relativement récente (1989). L'homme peut être exposé au DEHP par voie orale, systémique, inhalation, contact cutané, et le métabolisme sera étudié en fonction du type d'exposition envisagé (6).

IV.1. Absorption

Les données sur l'absorption du DEHP après administration par voie orale chez l'homme sont limitées. La quantité de DEHP absorbée au niveau gastro-intestinal varie considérablement selon l'espèce étudiée (6).

Pour la majorité des espèces animales, le DEHP est hydrolysé par le suc pancréatique, les sécrétions intestinales et le tissu intestinal. L'ensemble des résultats obtenus permet de supposer que l'absorption du DEHP à travers le tractus gastro-intestinal peut se faire soit sous forme mono-estérifiée (observée chez le rat et le babouin), soit sous sa forme intacte de diester (4, 6, 31, 52).

Une autre voie d'absorption du DEHP est le transfert foeto-maternel (6, 31).

L'absorption par inhalation et par voie cutanée ont fait l'objet de peu d'études (6).

IV.2. Distribution

Aucune information concernant la distribution ou le métabolisme du DEHP n'a été publiée après une exposition par inhalation, chez l'homme ou chez l'animal. Chez l'homme, la distribution du DEHP ou de ses métabolites dans les tissus n'a été étudiée qu'après administration par voie intraveineuse (IV) (6).

La biodistribution est influencée par le véhicule employé pour administrer le DEHP. Les études de distribution ou de pharmacocinétique, réalisées après injection IV, sont donc difficiles à comparer entre elles. En effet, des préparations différentes d'une étude à l'autre peuvent être injectées, car le DEHP, très peu soluble dans l'eau, nécessite d'être solubilisé, afin de pouvoir être injecté par voie IV, dans des solutions alcooliques, des émulsions stabilisées par des tensioactifs ou des solutions micellaires de DEHP dans des lipoprotéines. La taille des particules des émulsions et l'état physico-chimique de la molécule peuvent modifier la vitesse du métabolisme et la clairance des tissus *in vivo*. En effet, quand il s'agit de DEHP émulsifié, une partie se retrouve dans les poumons et la rate, et lorsque le DEHP est solubilisé, on le retrouve dans le foie, le rein et la rate (6, 31, 71).

Le foie apparaît recevoir rapidement une plus grande quantité de DEHP et/ou de ses métabolites que les autres organes (6).

Chez l'homme, du DEHP a été retrouvé dans le foie, la rate, les poumons et la graisse abdominale, chez des malades ayant reçu du sang contenu dans des poches en PVC plastifié (31, 16).

IV.3. Métabolisme

Il n'y a pas d'informations disponibles sur le métabolisme du DEHP après exposition par inhalation ou par voie cutanée. Il n'a été étudié, chez une large variété d'espèces animales, qu'après exposition par voie orale ou intraveineuse (6).

Chez les mammifères, il subit une oxydation, après hydrolyse en mono (2-éthylhexyl) phtalate (MEHP) et en 2-éthylhexanol, pour produire un grand nombre de métabolites (6, 31, 52, 61).

Le chemin métabolique proposé pour le DEHP chez les mammifères est représenté sur la figure 2.

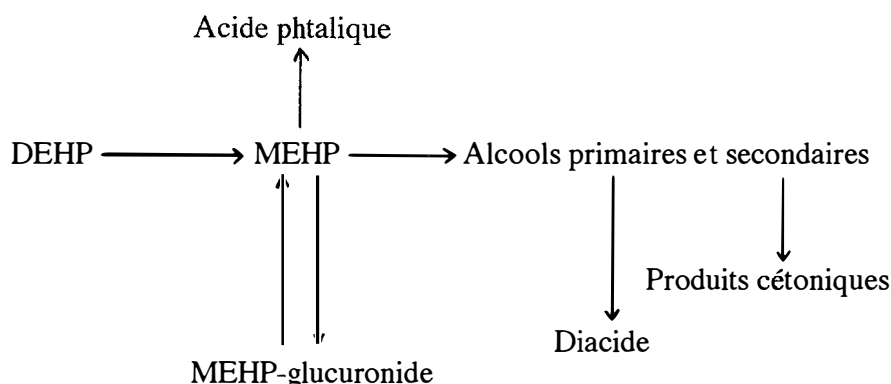


Figure 2. Schéma général du métabolisme du DEHP chez les mammifères

La première étape semble être une hydrolyse partielle en mono-ester, effectuée par les lipases de différents tissus, particulièrement actives dans le suc pancréatique, la muqueuse intestinale, le foie et les poumons (6, 25).

Le métabolisme oxydatif du MEHP commence par une hydroxylation cytochrome P-450 dépendante. Ceci se retrouve dans le rein du rat et les poumons du lapin. Les alcools primaires et secondaires résultant de cette réaction sont ensuite oxydés par une alcool déshydrogénase et une aldéhyde déshydrogénase pour donner respectivement des di-acides et des produits cétoniques (céto-acides). Les di-acides subissent une α et une β -oxydation dans les mitochondries et les peroxyzomes pour donner des acides à chaîne

plus courte (6). En tout point de cette chaîne métabolique, les produits peuvent être conjugués en glucuronides. Les dérivés glucuronoconjugués du MEHP ne sont pas retrouvés chez le rat, sont peu nombreux chez la souris et le hamster, et très nombreux chez les primates, y compris chez l'homme (6, 25, 31). La glucuronoconjugaison est la réaction de conjugaison la plus importante des métabolites du DEHP ; on trouve également la glucosidation mais de façon beaucoup moins importante (25).

Les métabolites du DEHP dérivés du MEHP ont été identifiés après isolement dans les urines essentiellement (21, 25, 26).

Le 2-éthylhexanol est rapidement métabolisé en acide 2-éthylhexanoïque dans de nombreux tissus. Cet acide subit une ω et une $\omega -1$ oxydation, donnant ainsi de l'acide 5-hydroxy-2-éthylhexanoïque, de l'acide 2-éthyl-5-hétohexanoïque et de l'acide 2-éthylhexandioïque, avec une β -oxydation de l'acétate en CO_2 . La décomposition, principalement thermique, des intermédiaires oxydants conduit à la formation de cétones (6).

Même si les profils urinaires montrent des différences quantitatives importantes dans les capacités oxydatives de différentes espèces, il n'y a pas de différences qualitatives. De plus, la production des différents métabolites du DEHP dépend de l'espèce étudiée, de l'âge de l'animal, du type d'exposition et de la dose de DEHP reçue (6, 53).

IV.4. Elimination

La vitesse d'élimination, chez le rat, dépend de la voie d'administration et la demi-vie plasmatique varie selon la forme d'administration (DEHP sous forme solubilisée ou émulsionnée).

Par voie orale, 90% de la dose ingérée est éliminée en 24 heures.

Quelle que soit la voie d'administration, l'élimination se fait par voie urinaire (environ 50%) et biliaire chez l'animal (31).

Chez l'homme, l'élimination emprunte les voies urinaire et biliaire. La demi-vie plasmatique est de l'ordre de 28 minutes (31, 52).

Environ 4,5% d'une dose unique de 10 g de DEHP, administré par voie orale, est retrouvé dans les urines d'un volontaire sain (6, 57).

Il sera important de noter les différences de métabolisme du DEHP selon les espèces, car elles permettront vraisemblablement d'expliquer en partie les différences de toxicité observées chez l'animal et chez l'homme.

V. TOXICITE DU DEHP

Le DEHP est le plastifiant dont la toxicité a été la plus étudiée : les premiers travaux datent du début des années 40. Ils visaient alors à déterminer la dose létale 50 (DL 50), après administration à différentes espèces animales par différentes voies (intrapéritonéale, intraveineuse, orale, dermique et par inhalation). Dans les années 1980, les travaux réalisés par le National Cancer Institute ou l'Environmental Protection Agency sont des protocoles d'étude de longue durée qui ne sont pas nécessairement centrés sur la toxicité aiguë (76).

De plus, il semble difficile d'extrapoler les résultats obtenus chez l'animal à l'homme, même dans le cas de l'administration de doses équivalentes (31). Il est évident que de telles différences dans des protocoles expérimentaux ne sont pas uniques à l'étude du DEHP, mais elles doivent être présentes à l'esprit pour l'interprétation des résultats (76).

V.1. Toxicité aiguë

La DL 50 a été déterminée chez différentes espèces animales, et les variations obtenues peuvent être dues à l'utilisation de solvants différents pour administrer le DEHP.

Les DL 50 obtenues après administration intrapéritonéale ou orale de DEHP, chez différentes espèces animales, sont rapportées dans le tableau I (11, 76, 80).

Tableau I. Toxicité aiguë du DEHP : doses létales 50 selon l'espèce et la voie d'administration

Espèce	Voie d'administration	DL 50 (g/kg)
Souris	intrapéritonéale	14,2
Rat	orale	26,0
Lapin	orale	34,0
Lapin	intrapéritonéale	31,0
Cobaye	cutanée	10,0

Ces chiffres sont difficiles à exploiter et à interpréter. En effet, de nombreuses difficultés méthodologiques peuvent être rencontrées lors de ce type d'étude : choix de la voie d'administration, des doses utilisées, du solvant employé, et également de la fréquence d'administration. Le degré de solubilité peut également influencer la distribution du DEHP *in vivo* et *in vitro* (76). Le choix du solvant utilisé pour réaliser les formes injectables ne doit pas influencer la cinétique et la toxicité du DEHP (31).

L'ensemble des résultats de ces études permet de conclure à une faible toxicité aiguë des esters de l'acide phtalique chez l'animal (11, 37, 76).

Chez l'homme, un essai a été tenté. Deux adultes, volontaires sains, de sexe masculin, ont développé des troubles gastriques après ingestion orale de 5 à 10 grammes de DEHP (31, 76, 80).

Il n'y a donc *a priori* aucune notion d'une toxicité aiguë chez l'homme sain à ce jour (80).

V.2. Toxicité chronique

Elle semble plus intéressante à considérer, car plus proche du risque réel susceptible d'être rencontré en médecine humaine.

Les premiers travaux ont montré qu'une dose de 60 mg/kg/jour de DEHP, administrée par voie orale chez le rat, le chien et le cobaye, sur une durée d'un an n'entraînait aucun effet (31, 76).

Des études de toxicité chronique chez le rat et la souris (des deux sexes), réalisées par le National Cancer Institute, ont mis en évidence des troubles hépatiques et une atrophie des testicules. Toutefois, l'interprétation de ces études est difficile du fait de l'utilisation dans ces protocoles des doses maximales tolérées par les animaux (76).

La toxicité chronique du DEHP a également été évaluée sur différents organes et appareils de façon plus spécifique.

V.3. Toxicité spécifique

V.3.1. Plaquettes et éléments sanguins

Des résultats controversés ont été obtenus dans l'étude de l'action du DEHP sur les plaquettes. En effet, certains auteurs ont comparé les plaquettes après conservation du sang dans des flacons en verre et dans des poches plastiques : leur nombre et leur activité sont quasiment les mêmes dans les deux conditionnements (76). D'autres auteurs, en revanche, ont noté une diminution de la viabilité des plaquettes dans les poches plastiques (76).

L'accumulation du DEHP dans le plasma semble liée à une affinité particulière de ce produit pour les plaquettes. En effet, un plasma pauvre en plaquettes contient environ deux fois moins de DEHP (en concentration) qu'un plasma riche en plaquettes (76).

D'autres auteurs ont rapporté la présence dans des poches de sang, non seulement de DEHP, mais aussi de MEHP. (76)

V.3.2. Poumons

Le DEHP serait à l'origine des micro-agrégats qui apparaissent dans le sang au cours du stockage des poches à +4° C. Il a été suggéré qu'il pouvait de ce fait être responsable, en partie, de l'insuffisance pulmonaire, qui se produit parfois à la suite de transfusions massives de poches de sang conservées préalablement au réfrigérateur (76).

De nombreuses études montrent que le DEHP a une action sur les tissus pulmonaires chez l'animal, mais la voie d'administration, la dose, le solvant utilisé et l'espèce étudiée jouent un rôle clé dans cette action (22, 31, 76).

V.3.3. Foie

Dès les années 1950, les effets chroniques du DEHP sur le foie des animaux étudiés, étaient largement controversés (76). En effet, son administration répétée provoque des effets variables sur la fonction hépatique, selon l'espèce (31, 76). Des études plus récentes chez le rat et la souris ont montré une augmentation significative du poids du foie, qui n'est pas retrouvée chez le cobaye ou le chien (56, 80).

Chez le rat, l'injection intrapéritonéale de 5 ml/kg de DEHP (à 3 reprises sur une période de 10 jours) entraîne une diminution de l'activité des succinyl-déshydrogénases et des ATPases et une augmentation de l'activité des phosphatases alcalines. Le DEHP (administré par voie orale à la dose de 2 g/kg/jour pendant 21 jours) augmente l'activité enzymatique de l'alcool déshydrogénase hépatique et la concentration en cytochrome P-450. Le poids du foie augmente également et l'activité enzymatique de la glucose-6-phosphate-déshydrogénase diminue (31, 76). Chez le rat, quelle que soit la voie d'administration utilisée, les systèmes enzymatiques sont modifiés. Il semblerait que les rats mâles soient plus sensibles que les rats femelles au DEHP, en ce qui concerne l'action sur le métabolisme hépatique (30, 38, 47, 76).

Dans les années 1980, le rôle potentiel des phtalates comme proliférateur des péroxysomes hépatiques a suscité un vif intérêt. Le DEHP est alors associé à la production de tumeurs hépatiques chez le rat et la souris. Ses deux métabolites principaux, le MEHP et le 2-éthylhexanol, ont également été considérés comme des proliférateurs de péroxysomes (76).

Le DEHP induit des modifications de la morphologie hépatique chez l'animal (foie de chien présentant une congestion et une vacuolisation des cellules), mais ces altérations n'ont pas entraîné de modifications histologiques évidentes, après administration orale ou intraveineuse (31, 37, 76).

V.3.4. Tératogénicité et reproduction

Le DEHP et le MEHP ont une action sur l'appareil reproducteur femelle de différentes espèces (rat, souris, lapin), qui peut se manifester par une mort foetale, une diminution de la taille et du poids du foetus, ou encore la stérilité des femelles (37, 63, 76).

L'administration intraveineuse de plasma, contenant 185 µg/ml de DEHP chez des rates gravides, n'a entraîné aucun effet tératogène ou embryotoxique. Les auteurs de cete étude ont conclu que les quantités de DEHP relarguées dans des poches plastiques ne causaient aucun risque tératogène chez le rat, et que seules de très fortes doses pouvaient être toxiques pour l'appareil reproducteur de l'animal. (76)

Des souris ayant reçu pendant leur gestation une alimentation contenant 2% de DEHP ont eu des petits présentant des anomalies du tube neural (spina bifida) et un retard de croissance du foetus (31, 76).

Le DEHP est tératogène quand il est administré à la souris (dans la nourriture et à fortes doses) pendant toute la durée de la gestation. En revanche, administré de la même façon chez le rat, il ne l'est pas (31, 33, 62, 76).

Les effets sur la reproduction concernent à la fois les mâles et les femelles (2, 17, 80).

Bien que les différences de toxicité puissent être liées à l'espèce animale étudiée, elles dépendent également de la voie d'administration, des doses de DEHP et de la durée du traitement (76).

V.3.5. Testicules

De nombreux phtalates, principalement le DEHP, entraînent une atrophie des testicules et modifient la quantité de zinc au niveau des gonades (5, 37, 76, 80). Une déplétion en zinc de l'alimentation entraîne une diminution de la croissance et du développement des testicules du rat, et une atrophie importante de l'épithélium germinal (1, 45, 74, 76).

Chez l'homme, une insuffisance en zinc induite expérimentalement provoque une oligospermie et peut avoir des effets secondaires sur les testicules (76).

La comparaison de l'action du DEHP, du MEHP et du 2-éthylhexanol sur les testicules du rat, après administration par voie orale, montre que seul le MEHP augmente le détachement des cellules germinatives à partir des cellules de Sertoli et des cellules germinatives (23, 65).

V.3.6. Mutagénicité et cytotoxicité

Le MEHP et le DEHP ne sont pas mutagènes d'après le test d'Ames. Pourtant, de fortes concentrations de MEHP ont entraîné la mort de certaines lignées de salmonelles (20, 76, 80).

Certains auteurs ont observé que le DEHP se liait à l'acide désoxyribonucléique du rat *in vivo*, pour de fortes doses seulement. Ce résultat est largement controversé (76, 80).

V.3.7. Cancérogénicité

Des études ont montré que le DEHP était carcinogène chez certaines espèces de rat et de souris, et qu'il augmentait de façon significative le nombre de tumeurs du foie (8, 37, 58, 76, 80).

Chez l'homme, il est intéressant de noter qu'il figure dans la catégorie 2B de la classification des agents cancérogènes du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) (54). Cette catégorie regroupe des produits considérés comme pouvant être cancérogènes pour l'homme. En revanche, dans la liste des produits chimiques cancérogènes de la Communauté Européenne, figurant à l'annexe I de la directive 67/548/CEE modifiée, le phtalate de di (2-éthylhexyle) n'est pas classé. Ce désaccord entre ces deux instances s'expliquent probablement par le fait que les pays de la CEE n'ont pas encore étudié ce produit (il existe 100 000 produits chimiques répertoriés). De plus, ces deux classifications donnent habituellement le même type de classement. Nous pouvons donc retenir que le DEHP est un produit potentiellement cancérogène pour l'homme (58).

Les données récentes concernant la toxicité du DEHP justifient pleinement les nombreuses études entreprises et l'intérêt porté aux incidences de l'exposition de l'homme à ce produit chimique. En effet, nous l'avons vu, l'homme peut être soumis à l'action du DEHP par inhalation, par exposition cutanée, orale (alimentation), mais aussi par voie injectable.

C'est à ce dernier type de contact que nous nous intéresserons plus particulièrement. Il s'agit de la présence de DEHP dans des poches en PVC contenant du sang ou des solutions de perfusions médicamenteuses ou encore dans le sang de patients exposés à certains dispositifs médicaux en PVC (matériel d'hémodialyse, dispositif de circulation extra-corporelle, par exemple).

VI. EXTRACTION DU DEHP

Le plastifiant peut quitter le polymère de différentes façons : par exsudation (s'il se trouve en trop grande quantité), par volatilisation ou enfin par migration. Dans ce dernier cas, il s'agit soit d'un simple phénomène de décharge, soit d'une désorption sous l'action d'un solvant.

Les phénomènes de migration sont les plus fréquents (18, 49).

L'utilisation de poches en PVC pour l'administration des médicaments nécessite des études approfondies de leur compatibilité avec les récipients en PVC. L'interaction contenu/contenant et les migrations en solution sont fonction d'un certain nombre de facteurs, tels que : la concentration du médicament à tester, la présence et la concentration d'excipients susceptibles de provoquer l'extraction de certains additifs, le temps de contact du médicament avec le PVC, la température à laquelle la conservation est réalisée, la nature du soluté et l'agitation du liquide (27, 69, 78). Le relargage des plastifiants dépendra également de la formulation du PVC (69).

L'extraction du DEHP pourra donc se faire à partir de poches en PVC contenant du sang, ou des solutions médicamenteuses avec certains tensioactifs (comme le polysorbate 80, l'huile de ricin polyoxyéthylénée), ou bien dans certaines situations thérapeutiques nécessitant un appareillage tel que le matériel d'hémodialyse et les dispositifs de circulation extra-corporelle (CEC) (36).

VI.1. Produits sanguins

Il n'y a pas de différence significative entre les quantités de DEHP relargué dans les poches décongelées au four à micro-ondes et au bain-marie à 37°C (procédé de décongélation habituel), à savoir de 1,13 mg/100ml en moyenne. Cette valeur correspond à celle retrouvée dans des poches de plasma riche en plaquettes conservé à 22°C pendant quarante-huit heures ou dans des poches de sang total conservées à +4°C pendant quatre à six semaines.

Ce résultat confirme l'extraction du DEHP à partir de poches en PVC utilisées pour le stockage de produits sanguins et montre qu'elle est fonction de la température de stockage. A température ambiante, le DEHP peut être retrouvé à des concentrations de l'ordre de plusieurs milligrammes par jour (29). Ces données suggèrent également la potentielle accumulation du DEHP chez des patients recevant de nombreuses poches de sang lors d'interventions chirurgicales. En effet, un patient opéré et transfusé avec dix poches de plasma frais congelé reçoit environ 250 mg de DEHP, ce qui correspond à environ 4 mg/kg chez un adulte de 70 kg (39).

Chez des nouveaux-nés transfusés de façon importante à la naissance, des quantités non négligeables de DEHP sont détectées (51, 66) et ont été associées dans certains cas au développement d'une entérocolite nécrosante et d'une cholestase (51).

Ces résultats ont déclenché la réalisation d'études comparatives entre les différents matériaux existants, mais aussi la recherche d'alternatives à l'utilisation de poches en PVC pour le stockage de produits sanguins.

La mise au point de nouveaux plastifiants non extractibles, tel que le di-n-décylphtalate (DnDP) se heurte à plusieurs difficultés. Tout d'abord, le plastifiant ne doit pas altérer les cellules sanguines (43, 60). Il a été montré, en effet, que le DEHP avait une action stabilisante sur les membranes des globules rouges, permettant ainsi un temps de stockage plus long. Il aurait également un effet inhibiteur sur certains processus biochimiques au niveau de ces cellules (43, 34, 60, 29) et empêcherait l'agrégation des plaquettes par action sur la membrane cellulaire (au niveau de la bicouche lipidique) (29).

Des études comparant plusieurs types de poches plastiques (poches en PVC plastifié soit avec le DEHP, soit avec le tri-(2-éthylhexyl) trimelliate (TEHT)

et poches en polyoléfine) ont conclu qu'il était possible de préparer et de conserver pendant cinq jours des concentrés de plaquettes dans des poches en PVC en maintenant leurs propriétés biologiques (55). Le TEHT a la propriété de moins migrer que le DEHP, mais les données toxicologiques et métaboliques chez l'homme restent encore trop fragmentaires pour en généraliser l'usage. Il est, de plus, beaucoup plus cher (18).

Les différences de relargage observées avec les poches en PVC pourraient être dues à la morphologie de la surface intérieure des poches, une surface rugueuse semblant plus propice au relargage devrait donc être évitée (13).

D'autres études comparatives sur des tubulures en PVC plastifié avec du DEHP, ou du trioctyl trimelliate (TOTM) ou du polymère adipate (PA) ont confirmé qu'il était acceptable de continuer à utiliser le DEHP, tout en accordant un certain intérêt aux autres produits sous réserve de plus amples données sur leur toxicité (9).

Le DEHP peut être utilisé comme plastifiant pour les poches de sang, mais les études de toxicité chez l'animal poussent l'industrie à trouver d'autres plastifiants pour le remplacer. Toutefois, ces essais sont rendus difficiles par les propriétés stabilisantes du DEHP vis-à-vis des cellules sanguines. Un produit de remplacement du DEHP, en plus de ses qualités propres de plastifiant, devra présenter une toxicité moindre et un tout aussi bon comportement vis-à-vis des produits stockés.

Une étude de 1994 montre que la conservation des plaquettes pendant six jours est satisfaisante à la fois dans des poches en polyoléfine et dans des poches en PVC. Toutefois, si le nombre de plaquettes est supérieur après six jours dans les poches en polyoléfine, la capacité d'adhésion et d'agrégation est inférieure dans les poches en PVC. Ceci confirme des résultats antérieurs (10).

Ces études mettent en évidence l'exposition des patients transfusés au DEHP relargué dans les poches de sang, mais ce phénomène peut également se rencontrer avec certaines perfusions médicamenteuses ou encore avec l'utilisation de certains matériels (tubulures en PVC, rein artificiel).

VI.2. Solutions médicamenteuses

La recherche des migrations fait partie intégrante de l'étude de la stabilité des principes actifs et des formes pharmaceutiques (49).

La solubilité du DEHP dans l'eau étant très faible, son relargage sous forme soluble dans les solutés aqueux est infime (18, 31). On ne retrouve pas ou très peu de DEHP dans des poches de chlorure de sodium à 0,9% (NaCl 0,9%) et de glucose 5% conservées pendant un an. Certains auteurs ont pourtant observé que des additifs, entrant dans la composition du PVC, comme le DEHP, les huiles végétales époxydées ou les stéarates, pouvaient être retrouvés en solution dans le liquide de perfusion après agitation des poches de chlorure de sodium 0,9% et de glucose 5% pendant 24 heures. Il faut également noter que le MEHP, un métabolite du DEHP, a été détecté dans ces solutions, alors qu'il n'était pas présent dans la composition du PVC au départ (68). D'autres études ont mis en évidence une relation entre la concentration en MEHP et en stéarates, dans la solution, et la migration du DEHP (67).

Par contre, en présence d'un tensio-actif (Tween 20, 80 ou polysorbate), on assiste à un relargage de substances chimiques à partir de poches en PVC (76). L'huile de ricin polyoxyéthylénée (Crémophor EL[®]) relargue également les plastifiants.

Afin d'illustrer ces remarques, nous allons étudier quelques exemples de médicaments de la littérature, concernés par le problème de migration des additifs à partir des poches de perfusion en PVC.

Le paclitaxel (Taxol[®]), nouvel anticancéreux utilisé dans le cancer de l'ovaire, a fait l'objet avant (et après) sa commercialisation (en 1994) de nombreuses études concernant sa stabilité et sa compatibilité dans différents solvants et différents matériaux. La faible solubilité du principe actif dans les solutés aqueux a nécessité le recours à l'huile de ricin polyoxyéthylénée (Crémophor EL[®]) dans sa formulation pour le dissoudre. L'extraction du DEHP a été également largement étudiée. Dans la notice du produit, il est clairement fait état de la migration du DEHP en solution, à partir du PVC, et il est conseillé d'utiliser des conditionnements en verre, en polypropylène ou en polyoléfine pour conserver les solutions de Taxol[®], ainsi que des systèmes de perfusion revêtus de polyéthylène pour son administration (19).

Une étude importante réalisée en 1991 (81) a étudié le relargage du DEHP par des solutions de Taxol[®] (à des concentrations variables de 0,3 à 1,2 µg/ml) dans le glucose 5% et le chlorure de sodium 0,9% en flacons en verre et en poches en PVC ou en polyoléfine. Les solutions de Taxol[®] sont stables pendant 24 heures et de grandes quantités de DEHP ont été détectées en solution. Les résultats obtenus dans le glucose 5% et le chlorure de sodium 0,9%, pour une même concentration en Taxol[®] de 0,9 mg/ml, sont comparables et on trouve environ 0,6 mg/ml de DEHP après 24 heures (81).

Une autre étude a consisté à évaluer l'extraction du DEHP à partir de vingt-six modèles différents de perfuseurs et vingt-quatre modèles différents de prolongateurs par des solutions de Taxol[®] (0,3 à 1,2 mg/ml) en poches polyoléfine de glucose 5%. Tous les prolongateurs étudiés sont compatibles avec le Taxol[®] (quel que soit le matériau utilisé). A l'exception de deux perfuseurs incompatibles (quelle que soit la concentration en Taxol[®]) et de cinq pour la concentration la plus élevée de 1,2 mg/ml, tous les autres peuvent être utilisés avec ce produit. Le relargage de DEHP est mis en évidence à partir de matériel en PVC, mais aussi à partir de matériel n'en contenant pas (dans des quantités plus grandes bien évidemment en présence de PVC). A la lumière de ces données, il apparaît nécessaire de sélectionner, en fonction du médicament utilisé, le type de perfuseur et de prolongateur à utiliser afin de minimiser l'exposition des patients au DEHP (77).

Un autre exemple pose le problème d'une étude de formulation de formes injectables d'amsacrine qui vise à tester deux excipients différents, le N méthylformamide (NMF) et le NN diméthylacétamide (DMA). Des solutions d'amsacrine ont été préparées dans chacun de ces solvants dans des poches de chlorure de sodium à 0,9% et le DEHP a été dosé par Chromatographie en Phase Gazeuse. Il est relargué de façon comparable dans les deux cas et en faible quantité (79).

De même, une étude de formulation galénique du 5-azacytosine arabinoside, avec le diméthylsulfoxyde (DMSO) et le diméthylacétamide (DMA) en poches PVC a également mis en évidence un relargage de DEHP en plus grande quantité avec le DMA (345 µg/h) qu'avec le DMSO (14 µg/h). De plus, dans cette étude, deux plastifiants différents étaient comparés, le DEHP et le TEHT, ce dernier étant moins extrait que le DEHP (42).

Ces résultats montrent que le choix de certains excipients et de certains plastifiants permettraient de minimiser l'exposition des patients au DEHP (42, 79).

Deux autres cytostatiques, le téniposide et l'étoposide, dérivés des podophyllotoxines, ont été étudiés. Des résultats controversés, quant à leur stabilité, ont été obtenus (7, 27, 32). Il en est de même pour le relargage du DEHP. Certains auteurs font état d'aucune cession de produit venant de la matière plastique au contact de ces deux produits. La méthode de dosage, utilisée, semble avoir une limite de détection trop faible (330 µg/ml) pour le détecter (32). Pour d'autres, les solutions de Vépéside[®] extraient le DEHP mais dans des proportions beaucoup plus faibles que les solutions de téniposide (48).

Une étude de 1994 sur la stabilité du Véhem[®] a également montré que, dans une solution à 100 mg/250 ml dans le glucose 5% en poches PVC, il y avait 148 µg/ml de DEHP après 24 heures de contact. Cette même solution extrait jusqu'à 13 µg/ml de DEHP à partir des perfuseurs en PVC utilisés pour son administration pendant une heure. Un essai en parallèle avec des flacons en verre et des poches en polyoléfine n'a montré aucune extraction de DEHP (27).

La ciclosporine fait également partie des produits susceptibles de relarguer le DEHP. Une étude de 1986 sur des solutions à 3 mg/ml en poches PVC, conservées à température ambiante et à la lumière pendant deux jours, a mis en évidence qu'après 8 heures de contact, il y avait 130 µg/ml de DEHP en solution (ce qui correspond à une extraction de 6,5 mg de DEHP dans 50 ml) (78). Elle confirme aussi une augmentation de la concentration en DEHP en fonction du temps de contact et de l'agitation des poches. Un essai parallèle avec des flacons en verre de glucose 5% a donné une teneur en DEHP inférieure à 2 µg/ml.

Une étude américaine de 1993 (48) a évalué le relargage du DEHP par différentes solutions médicamenteuses et parallèlement par des solutions d'excipients utilisées dans les préparations injectables de ces principes actifs. Les formulations différentes comportaient des solvants organiques (éthanol, polyéthylène glycol, propylène glycol) et/ou des surfactants (polysorbate 80 et huile de ricin polyoxyéthylénée). Les poches de soluté sont des poches PVC de glucose 5%.

Les résultats obtenus montrent que les trois solvants organiques étudiés ne relarguent pas le DEHP. En revanche, le polysorbate 80 et l'huile de ricin polyoxyéthylénée le relarguent et ceci en fonction de leur concentration dans la solution étudiée (le polysorbate 80 à 1% extrait 36 µg/ml de DEHP contre 237 µg/ml pour le polysorbate 80 à 25%). Il est bien évident que toutes les solutions médicamenteuses ne relargueront pas de la même façon puisque l'extraction sera fonction de la nature des excipients qu'elles contiennent.

Les concentrations en DEHP (en µg/ml) retrouvées en solution dans le glucose 5%, dans cette étude, à différents temps d'analyse, sont rapportées dans le tableau II (48).

Tableau II. Résultats du relargage de DEHP dans des solutions de ciclosporine, d'étoposide et de téniposide obtenus par PEARSON (48).

	Concentration de DEHP (en µg/ml)			
	0 h	4 h	8 h	24 h
Ciclosporine (3 mg/ml) Sandoz	/	11,5	28,5	101
Etoposide (0,4 mg/ml) Bristol	/	/	<1	2,5
Téniposide (0,1 mg/ml) Bristol	/	3	7,2	21,5

Pour l'administration par voie IV de solutions médicamenteuses relarguant le DEHP, il est conseillé d'utiliser des flacons en verre ou des poches en polyoléfine, et des tubulures ne contenant pas de DEHP, afin de minimiser l'exposition des patients. En cas de préparation dans des poches en PVC, il faut administrer ces solutions immédiatement après préparation (19, 48, 78).

Il faut noter que la recherche de DEHP dans des solutions de 5-fluorouracile (en pompe) avec comme excipients le trométamol et l'eau pour préparations injectables a montré qu'après 7 jours, il y avait moins d'1 partie par million (ppm) dans les solutions conservées à 25°C, et moins de 2 ppm dans les solutions conservées à 90°C (72).

Plusieurs études sur différents principes actifs, comme le téniposide et la ciclosporine notamment, montrent que les principes actifs ne jouent pas le rôle principal dans les phénomènes de migration des composants des matériaux vers le contenu. L'agent responsable est le plus souvent l'excipient utilisé pour solubiliser le médicament. En effet, ce solvant possède souvent des propriétés dissolvantes très prononcées vis-à-vis des matériaux plastiques ou des additifs. Dans le cas du téniposide, il s'agit de l'huile de ricin polyoxyéthylénée, surfactant anionique, et dans le cas de la ciclosporine du polysorbate 80 (27, 48, 49, 78).

A côté des produits sanguins et des solutions médicamenteuses, une extraction de plastifiant est retrouvée à partir de certains dispositifs médicaux.

VI.3. Dispositifs médicaux

VI.3.1. Matériel d'hémodialyse

Du DEHP a été détecté dans le sérum de patients hémodialysés avec du matériel ayant des tubulures en PVC plastifié dans des proportions plus importantes que dans le sérum de sujets sous dialyse péritonéale ambulatoire (28, 44). Cette extraction a été comparée à celle d'un autre plastifiant, le tri-2-éthylhexyltrimellitate (TEHTM) à partir de tubulures en PVC plastifié avec du TEHTM et a montré que son utilisation donnait des concentrations en DEHP inférieures (proches de la limite de détection) à l'utilisation de DEHP lui-même (0,10 à 0,70 µg/ml) (15).

Un patient reçoit environ 100 à 200 mg de DEHP en une séance de dialyse (78).

VI.3.2. Dispositif de circulation extra-corporelle

De même, le relargage du DEHP à partir de systèmes de circulation extra-corporelle a été mis en évidence (35).

Cette revue bibliographique permet de disposer de quelques éléments importants. Tout d'abord, même si la toxicité de ce produit nécessite encore des études complémentaires, il possède des effets hépatotoxiques et

cancérogènes. De plus, il semble clairement établi que le DEHP soit extrait par certaines solutions médicamenteuses à partir des parois des poches de perfusion en PVC.

Notre travail s'est donc orienté vers l'étude de ce type d'extraction par différentes solutions médicamenteuses à partir de poches en PVC commercialisées par des fabricants différents.

DEUXIEME PARTIE

TRAVAIL EXPERIMENTAL REALISE

I. PRESENTATION

Notre étude a comporté plusieurs phases : tout d'abord, le choix des poches à étudier (poches en PVC existant sur le marché français et poche ne contenant pas de PVC), ensuite la sélection d'une méthode de dosage du DEHP, le choix des médicaments à étudier et enfin, l'étude proprement dite.

I.1. Poches en PVC étudiées

Nous avons travaillé avec des poches en PVC de chlorure de sodium 0,9% et de glucose 5% (en volume de 100 ml) commercialisées par quatre fabricants différents : Aguettant, Baxter, Biosedra et Macopharma.

En effet, le PVC n'est pas forcément identique d'un fabricant à l'autre. Il peut en effet présenter des variations au niveau de ses composants et de leur quantité, mais aussi au niveau du procédé de fabrication.

I.2. Poche en polyoléfine

Nous avons confronté ces quatre poches en PVC à une poche multicouche de composition suivante : la couche externe est en polypropylène, la couche intermédiaire en nylon et la couche interne en polyéthylène. Elle ne contient donc ni PVC, ni DEHP. Par conséquent, elle servira de témoin négatif pour les dosages de DEHP.

I.3. Choix d'une méthode de dosage

La large utilisation du PVC plastifié dans des applications aussi différentes que l'alimentation, la maroquinerie ou encore les dispositifs médicaux, pour ne citer que celles-ci, a vu le développement, depuis le début des années 1970, de méthodes de dosage des phtalates, et principalement du DEHP.

Une revue bibliographique de ces méthodes a permis de dégager les principales techniques utilisées en milieu biologique et en milieu aqueux. Les principales méthodes de dosage font appel à la Chromatographie en Phase Gazeuse (CPG) (64, 70, 72, 73, 75, 78, 79) et à la Chromatographie Liquide Haute Pression (CLHP) (3, 27, 32, 42, 48, 50, 77, 81).

Nous n'avons d'emblée retenu que les méthodes CLHP en solution aqueuse et les avons comparées entre elles en ce qui concerne les conditions chromatographiques (phase mobile, colonne, débit, temps de rétention), le domaine de linéarité, la reproductibilité, la répétabilité et la limite de détection. La facilité d'exécution (surtout liée à l'absence d'extraction) a également été évaluée.

Cette sélection a permis de dégager trois méthodes (3, 48, 27) qui ont été ensuite testées expérimentalement de façon systématique (linéarité, reproductibilité et surtout limite de détection). De plus, nous avons effectué quelques tests en nous plaçant dans les conditions futures de l'étude, c'est-à-dire avec certains principes actifs en solution, de façon à voir les éventuelles interférences entre les pics du DEHP et ceux des solutions médicamenteuses étudiées. A l'issue de ces tests, la méthode de Faouzi et coll. a été retenue. Nous avons utilisé cette méthode après suppression de l'étalon interne (27).

I.4. Choix des médicaments étudiés

Les données bibliographiques sur l'extraction du DEHP à partir de poches en PVC, le rôle joué par certains excipients utilisés dans la formulation de solutions injectables de médicaments, ainsi que les discordances entre certains auteurs, à propos de l'extraction de DEHP dans des poches de Véhem® ou de Vépéside®, nous ont incitée à retenir les cinq médicaments présentés dans le tableau III.

Tableau III. Médicaments étudiés et leurs principaux excipients.

Spécialité	DCI	Excipient principal (susceptible d'extraire le DEHP)
Véhem®	téniposide	huile de ricin polyoxyéthylénée
Sandimmun®	ciclosporine	huile de ricin polyoxyéthylénée
Vépéside®	étoposide	Polysorbate 80
Cordarone®	amiodarone	Polysorbate 80
Valium®	diazépam	Alcool éthylique

I.4.1. Véhem[®] (téniposide)

Le téniposide (Véhem[®]) est un antinéoplasique cytostatique dérivé hémisynthétique de la podophyllotoxine. C'est un poison du fuseau, utilisé dans les lymphômes, les épanchements séreux néoplasiques de certaines tumeurs (sein, ovaire) et dans les tumeurs cérébrales et de la vessie.

Pour la préparation des perfusions ou des seringues, le Véhem[®] doit être dilué extemporanément dans du glucose 5% ou dans du chlorure de sodium à 0,9%, et perfusé en quarante-cinq à soixante minutes. Il est recommandé par le laboratoire de ne pas utiliser des seringues en plastique pour le prélèvement de ce soluté (sauf si le temps de prélèvement est réduit au minimum nécessaire), mais il n'est pas fait mention d'une interdiction d'utiliser des poches en PVC.

La posologie varie de 30 à 100 mg/m²/jour (19).

I.4.2. Sandimmun[®] (ciclosporine)

La ciclosporine est un polypeptide cyclique dont l'efficacité immunosuppressive prolonge la survie des allogreffes d'organes (rein, coeur, coeur-poumon, foie, pancréas). Elle est également utilisée dans les greffes de moëlle osseuse.

Des conseils pratiques pour la préparation des perfusions font état d'une dilution à effectuer dans la proportion de 1/20 à 1/100 dans du chlorure de sodium 0,9% ou dans du glucose à 5%. L'administration se fait par voie intraveineuse lente en deux à six heures, ou en perfusion continue sur vingt-quatre heures. Il est précisé d'utiliser, si possible, des récipients en verre, en raison d'une éventuelle attaque de certains matériaux plastiques (PVC) par l'excipient.

La posologie est de 2 à 5 mg/kg/jour, en perfusion intraveineuse (19).

I.4.3. Vépéside[®] (étoposide)

L'étoposide est un dérivé semi-synthétique de la podophyllotoxine utilisé dans des protocoles de chimiothérapie dans les carcinomes du testicule, les cancers bronchiques à petites cellules, les lymphomes malins non

hodgkiniens, les leucémies aiguës, les choriocarcinomes placentaires et les cancers du sein antérieurement traités.

La préparation se fait dans le glucose à 5% ou le chlorure de sodium à 0,9%, extemporanément, le prélèvement se fait avec une seringue en verre, sauf si le temps de prélèvement est suffisamment court, en respectant la dilution d'une ampoule pour 250 ml de soluté. Aucune mention ne précise de ne pas utiliser de récipients contenant du PVC.

La posologie varie de 50 à 150 mg/m²/24 heures (19).

I.4.4. Cordarone® (amiodarone)

L'amiodarone possède des propriétés antiangineuses et antiarythmiques. Elle est utilisée dans les troubles graves du rythme.

En perfusion veineuse, il ne faut pas, pour des raisons galéniques, utiliser de concentrations inférieures à 2 ampoules dans 500 ml. Il faut utiliser exclusivement du glucose à 5% comme solvant de perfusion (19).

Il n'est fait aucune mention d'une interaction avec le PVC.

I.4.5. Valium® (diazépam)

Le diazépam est une benzodiazépine utilisée dans les urgences neuropsychiques (crise d'angoisse, d'agitation, delirium tremens, état de mal épileptique, délires subaigus alcooliques), en anesthésie et dans le tétanos.

En perfusion veineuse, l'injection se fait directement dans la tubulure ou après dilution, juste avant l'utilisation, d'une ou deux ampoules maximum dans du chlorure de sodium 0,9% ou dans du glucose 5% (19).

II. MATERIEL ET METHODE

II.1. Matériel

II.1.1. Poches plastiques étudiées

II.1.1.1. Poches en PVC

- Aguetant, France :

poches Tuliflex[®] de NaCl 0,9%, 100 ml, lot 410820D, péremption 11/96,
poches Tuliflex[®] de glucose 5%, 100 ml, lot 405881D, péremption 11/95.

- Baxter, USA :

poches de NaCl 0,9%, 100 ml, lot 95B23G51, péremption 02/97,
poches de glucose 5%, 100 ml, lot 94E27G50, péremption 05/96.

- Biosedra, France :

poches Perfuflex[®] de NaCl 0,9%, 100 ml, lot 1993, péremption 08/96,
poches Perfuflex[®] de glucose 5%, 100 ml, lot 2189, péremption 08/96.

- Macopharma, France :

poches Macoflex[®] de NaCl 0,9%, 100 ml, lot 93J27A, péremption 10/95,
poches Macoflex[®] de glucose 5%, 100 ml, lot 93G27C, péremption 07/95.

II.1.1.2. Poches en polyoléfine

- Bieffe Medital, Italie :

poches Clear-flex[®] de NaCl 0,9%, 100 ml, lot 94122116, péremption 12/97,
poches Clear-flex[®] de glucose 5%, 100 ml, lot 94122216, péremption
12/97.

II.1.2. Médicaments étudiés

- Véhem[®] 50 mg/5 ml, Sandoz, lot 048, péremption 08/98

- Sandimmun[®] 50 mg/ml, Sandoz, lot 3058, péremption 07/98

- Vépéside[®] 100 mg/5 ml, Sandoz, lot 061, péremption 09/97

- Cordarone[®] 150 mg/3 ml, Labaz (Sanofi), lot SWIA405, péremption
04/97

- Valium® 10 mg/2 ml, Roche, lot F018Y, péremption 05/98.

II.1.3. Réactifs analytiques

Tous les réactifs sont de qualité analytique ou pour chromatographie.

- Méthanol pour HPLC, BDH Laboratoire Supplies, England
- Acétonitrile pour HPLC, Rathburn, Scotland
- DEHP, Prolabo, lot 87106, France
- Eau distillée.

II.1.4. Appareils

Pour réaliser cette étude, nous avons utilisé les appareils suivants :

- une chaîne CLHP modèle Spectra Physics Analytical, composée de :
 - une pompe P 2000
 - un injecteur automatique AS 1000
 - un détecteur à longueurs d'ondes variables UV 2000
 - un intégrateur Data jet integrator

et également :

- büchner de 1000 ml
- filtre type HA 0,45 µm (Millipore)
- barreau aimanté
- seringues de 5, 10 et 20 ml
- fioles jaugées de 10, 50 et 100 ml
- aiguilles 40-12

II.2. Méthode

La méthode de Faouzi et coll. retenue (27) utilise une colonne C 18 Hypersil ODS, 5 µm, 150 x 4,6 mm (Touzard et Matignon, France) et présente les conditions chromatographiques suivantes :

- | | |
|--------------------------------|--------------------|
| - débit d'élution | 2 ml/min |
| - température de la colonne | ambiante (20-25°C) |
| - longueur d'onde de détection | 222 nm |

- volume de la boucle d'injection 20 μ l
- vitesse papier de l'enregistreur 0,5 cm/min

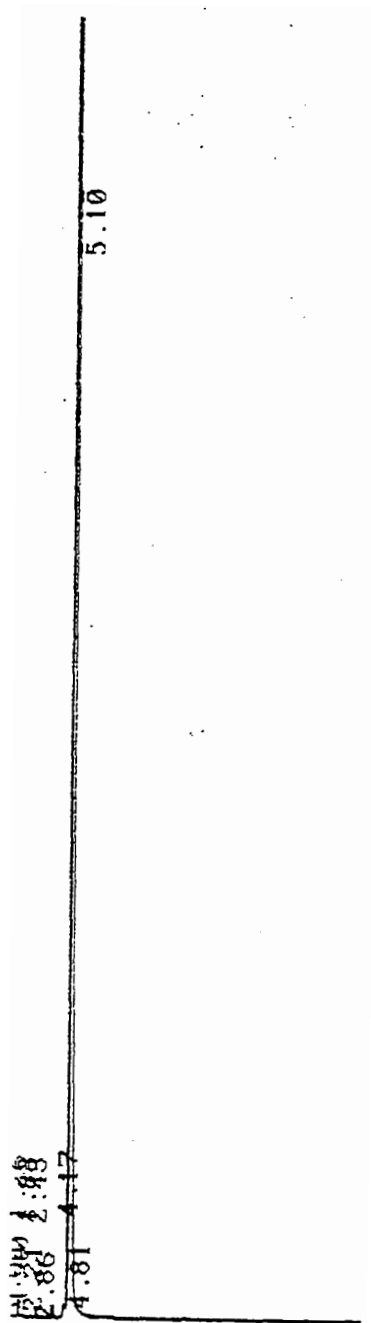
Préparation de la phase mobile :

- acétonitrile 900 ml
- eau distillée 100 ml

Filtrer la phase mobile obtenue sur un büchner à travers un filtre de type HA 0,45 μ m (Millipore). L'analyse est réalisée en régime isocratique, en maintenant un dégazage à l'hélium en permanence.

Après chaque séance, la colonne est laissée sous phase mobile.

Le chromatogramme de référence obtenu pour une solution de DEHP à 100 μ g/ml dans le méthanol est représenté sur la figure 3.



Temps de rétention (TR) = 5,10 minutes

pic du DEHP

Figure 3. Chromatogramme de référence obtenu à partir d'une solution de DEHP dans du méthanol amenée à la concentration de 100 µg/ml par le méthanol.

II.2.1. Validation de la méthode

La méthode d'analyse à valider est une méthode par CLHP utilisant un étalonnage externe.

II.2.1.1. Linéarité

Une méthode de dosage est dite linéaire si elle suit une équation du type

$$y = ax + b$$

Ici, x représente la variable concentration et y un signal, surface d'un pic. Ce signal dépend de la variable x. Le coefficient de corrélation (r) doit être voisin de 1.

La linéarité est étudiée sur une gamme d'étalonnage dont les valeurs sont comprises entre 1 et 150 µg/ml de DEHP.

Procédé :

Une gamme d'étalonnage est réalisée à partir d'une solution de DEHP dans le méthanol à 100 µg/ml.

Pour cela, il faut introduire 1 g de DEHP dans une fiole jaugée de 100 ml, puis compléter au volume avec du méthanol. La solution ainsi obtenue est à une concentration de 10 mg/ml. Il faut ensuite procéder à une dilution dans le méthanol pour obtenir la concentration de 100 µg/ml, puis par dilution de cette solution dans le méthanol, on obtient les concentrations suivantes : 5, 10, 20 et 40 µg/ml.

La solution à 150 µg/ml est obtenue en introduisant 1,5 ml de la solution à 10 mg/ml dans une fiole jaugée de 100 ml et en complétant au volume avec du méthanol.

La solution à 1 µg/ml est obtenue par dilution au 1/5 de la solution à 5 µg/ml dans le méthanol.

Le détail de ces dilutions est rapporté dans les tableaux IV, V et VI.

Tableau IV. Dilutions effectuées pour la préparation de la gamme d'étalonnage du DEHP (concentrations de 5 à 40 µg/ml)

Concentration (en µg/ml)	5	10	20	40
Solution de DEHP à 100 µg/ml (en ml)	2,5	1	2	4
Méthanol qsp (en ml)	50	10	10	100

Tableau V. Dilutions effectuées pour la préparation de la gamme d'étalonnage du DEHP (concentration de 1 µg/ml)

Concentration (en µg/ml)	1
Solution de DEHP à 5 µg/ml (en ml)	2
Méthanol qsp (en ml)	10

Tableau VI. Dilutions effectuées pour la préparation de la gamme d'étalonnage du DEHP (concentration de 150 µg/ml)

Concentration (en µg/ml)	150
Solution de DEHP à 10 mg/ml (en ml)	1,5
Méthanol qsp (en ml)	100

II.2.1.2. Reproductibilité intra-série

La reproductibilité intra-série est aussi appelée précision et exprime la réponse analytique à l'intérieur d'une série de mesures (solutions de DEHP à

5 µg/ml et 100 µg/ml). Elle est appréciée par la moyenne, l'écart-type de répétabilité et le coefficient de variation intra-série ou écart-type relatif de répétabilité.

Les solutions à 5 µg/ml et 100 µg/ml sont préparées de la façon suivante : dans une fiole jaugée de 100 ml, introduire :

DEHP	1 g
Méthanol qsp	100 ml

Agiter.

La solution-mère, ainsi obtenue, est à 10 mg/ml.

Prélever ensuite 1 ml de cette solution, l'introduire dans une fiole jaugée de 100 ml et compléter au volume avec du méthanol. On obtient alors une solution à 100 µg/ml.

Pour la solution à 5 µg/ml, prélever 2,5 ml de la solution à 100 µg/ml et compléter à 50 ml dans une fiole jaugée avec du méthanol.

II.2.1.3. Reproductibilité inter-séries

La reproductibilité inter-séries exprime la réponse analytique observée pour différentes séries de mesures réalisées dans les mêmes conditions.

Elle est appréciée par la moyenne, l'écart-type de reproductibilité, le coefficient de variation inter-série ou écart-type relatif de reproductibilité.

II.2.1.4. Limite de détection

La limite de détection correspond à la plus petite quantité de produit détectée. Elle a été étudiée sur des solutions de DEHP à 0,1 à 1 µg/ml dans le méthanol.

II.2.2. Etude proprement dite

II.2.2.1. Présentation de l'étude

L'étude se déroule de la façon décrite ci-dessous pour chaque médicament étudié.

Le jour de l'étude d'une molécule, dix poches (sauf si l'on n'étudie qu'un seul solvant), sont préparées et aussitôt analysées à un temps T 0. Elles se répartissent de la façon suivante :

- 1 poche de NaCl 0,9% et 1 poche de glucose 5% de chaque fabricant, soit dix poches

Elles sont conservées à température ambiante et à la lumière, tout au long de l'étude.

A T 4 h , un prélèvement sera effectué dans chaque poche et sera analysé.

Ce schéma se répétera de façon identique à T 8 h et T 24 h.

Au cours de cette analyse, l'aspect des poches (limpidité, coloration) sera évalué et la teneur en DEHP sera déterminée par CLHP.

Un témoin est réalisé en analysant en CLHP une poche de NaCl 0,9% et une poche de glucose 5% de chaque fabricant le jour de l'étude du premier médicament.

II.2.2.2. Préparation des perfusions

La totalité des poches est préparée aseptiquement, sous une hotte à flux d'air laminaire vertical, dans deux solvants différents, le chlorure de sodium 0,9 % et le glucose 5 % en poche PVC de 100 ml, et à des concentrations variables selon le principe actif étudié.

Pour chaque produit, la concentration étudiée est la suivante :

- Véhem[®] : 0,5 mg/ml
- Sandimmun[®] : 0,5 mg/ml
- Vépéside[®] : 0,4 mg/ml
- Cordarone[®] : 1,5 mg/ml
- Valium[®] : 0,1 mg/ml

Le matériel nécessaire à la réalisation de la totalité de l'étude est listé ci-dessous :

- 5 poches de NaCl 0,9 % de 100 ml, par fabricant, soit 25 poches
- 6 poches de glucose 5 % de 100 ml, par fabricant, soit 30 poches
- aiguilles 40-12
- seringues de 5 et 10 ml

- seringues de 2 ml (pour le prélèvement)
- étiquettes
- tubes d'analyse pour CLHP de 2 ml
- 10 ampoules de Véhem[®]
- 10 ampoules de Sandimmun[®]
- 5 ampoules de Vépéside[®]
- 10 ampoules de Cordarone[®]
- 10 ampoules de Valium[®]
- 1 blouse stérile
- plateaux stériles en acier inoxydable
- paires de gants stériles
- compresses stériles

Les ampoules sont immergées dans un b cher d'alcool iodé pendant trois minutes puis placées sur des plateaux stériles déballés.

Le reste du matériel, disposé sur les plateaux, est passé à l'alcool à 70  modifié et les plateaux sont rentrés sous flux.

Sous flux, il faut essayer les ampoules, puis les placer derrière la ligne de séparation des fumées devant soi. Le manipulateur disposera les poches, reçues sur un plateau à sa droite, à sa gauche sur la grille.

Pour tous les médicaments étudiés (sauf le Vépéside[®]), il suffira de casser une ampoule, de la prélever et de l'injecter dans une poche, que l'on placera ensuite à droite. Dans le cas du Vépéside[®], on prélèvera et injectera 2 ml dans les poches.

Ensuite, il faut réaliser le prélèvement, destiné à l'analyse par CLHP. Pour cela, on place une aiguille 40-12 sur une seringue de 2 ml. Après avoir homog nis  très soigneusement les poches par retournement (5 fois) et malaxage (10 secondes), il faut prélever 2 ml et remplir le tube d'analyse pour CLHP (préalablement identifié) directement sous flux.

Les poches, ainsi obtenues, sont étiquetées à la sortie du flux, selon un code d'identification composé de :

- 1 ou 2 lettres pour désigner le laboratoire :

A = Aguetant ; Ba = Biosedra ; Bx = Baxter ; C = Bieffe Medital ;
M = Macopharma

- un code pour le solvant de perfusion :

G5 = glucose 5 %, SP = chlorure de sodium 0,9 %

- 1 lettre pour le médicament étudié :
V = Véhem[®] ; S = Sandimmun[®] ; E = Etoposide ; C = Cordarone[®] ;
D = Diazepam
- 1 numéro (0, 4, 8 et 24) selon le temps d'analyse

II.2.2.3. Analyse des poches

L'aspect des poches sera apprécié par examen visuel à chaque temps d'analyse.

Les tubes, prélevés sous flux, sont directement placés dans le passeur de la chaîne CLHP et analysés. Chaque solution est analysée une seule fois. Nous n'avons effectué qu'une seule injection car le temps d'analyse des chromatogrammes est de l'ordre de quarante-cinq minutes (pics tardifs).

Nous pouvons à présent aborder les résultats expérimentaux obtenus dans cette étude.

III. RESULTATS

Avant de voir les résultats proprement dits de l'étude, nous commencerons par les résultats de la validation de la méthode de dosage du DEHP utilisée.

III.1. Résultats de la validation de la méthode

III.1.1. Linéarité

La linéarité de la méthode a été testée de 1 à 150 µg/ml et la courbe obtenue est représentée sur la figure 4.

La régression linéaire est

$$y = 9326,0 + 2,8616 \cdot 10^4 x$$

$$a = 2,8616 \cdot 10^4$$

$$b = 9326,0$$

$$r = 1$$

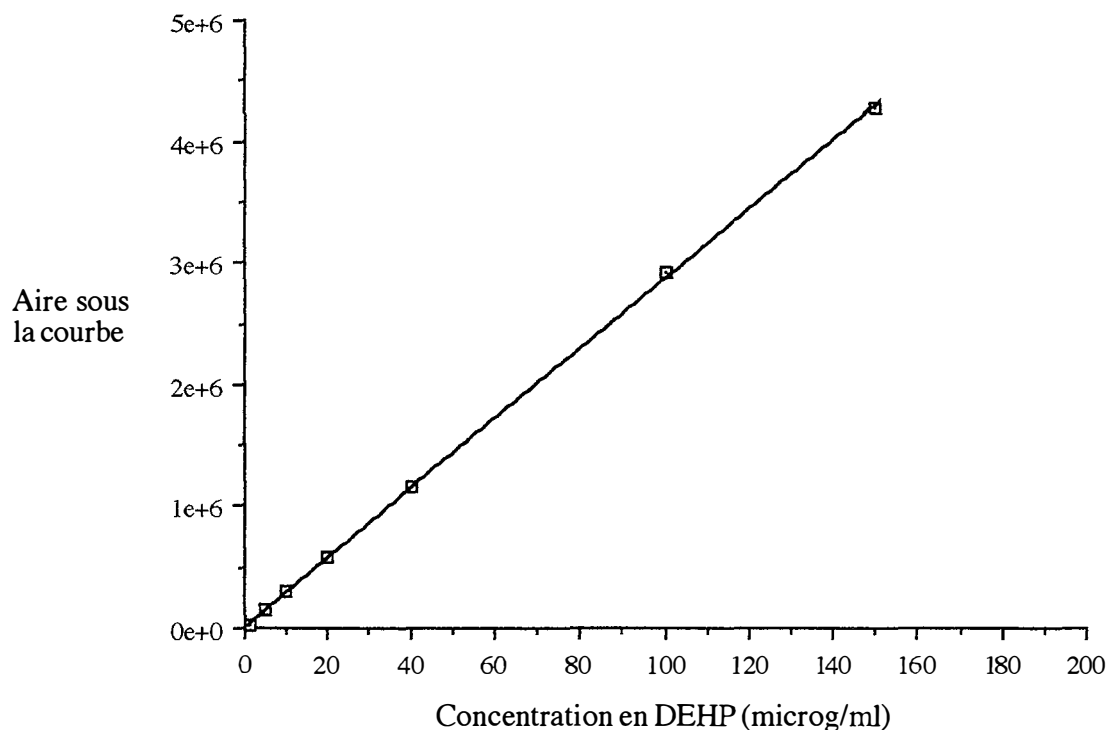


Figure 4. Linéarité du signal (aire sous la courbe) en fonction de la concentration en DEHP

III.1.2. Reproductibilité intra-série

Nous présenterons les valeurs obtenues pour chaque série d'analyse (correspondant à l'étude de chaque médicament) et pour les deux concentrations testées dans les tableaux VII et VIII.

Tableau VII. Résultats de la reproductibilité intra-série du dosage de solutions de DEHP à 5 µg/ml par CLHP : nombre de mesures, moyenne, écart-type de répétabilité et coefficient de variation en pourcentage.

	Série Véhem®	Série Sandimmun®	Série Vépéside®	Série Cordarone®	Série Valium®
Nombre de mesures	6	6	6	4	6
Moyenne	4,73	4,76	5,05	5,06	5,22
Ecart-type de répétabilité	0,08	0,05	0,10	0,14	0,11
Coefficient de variation (en %)	1,69	1,11	1,98	2,70	2,14

Tableau VIII. Résultats de la reproductibilité intra-série du dosage de solutions de DEHP à 100 µg/ml par CLHP : nombre de mesures, moyenne, écart-type de répétabilité et coefficient de variation en pourcentage.

	Série Véhem®	Série Sandimmun®	Série Vépéside®	Série Cordarone®	Série Valium®
Nombre de mesures	6	6	6	4	6
Moyenne	102,84	101,39	97,93	99,83	102,33
Ecart-type de répétabilité	2,49	1,94	1,13	0,68	0,78
Coefficient de variation (en %)	2,42	1,91	1,15	0,68	0,76

Pour les deux concentrations (5 et 100 µg/ml), le coefficient de variation est inférieur à 3%. La méthode est répétable.

III.1.3. Reproductibilité inter-séries

Les résultats de la reproductibilité inter-séries sont regroupés dans le tableau IX.

Tableau IX. Résultats de la reproductibilité inter-séries du dosage de solutions de DEHP à 5 et 100 µg/ml par CLHP : nombre de mesures, moyenne, écart-type de répétabilité et coefficient de variation en pourcentage.

	Solution à 5 µg/ml	Solution à 100 µg/ml
Nombre de mesures	5	5
Moyenne	4,96	100,86
Ecart-type de répétabilité	0,21	2,00
Coefficient de variation (%)	4,23	1,98

Le coefficient de variation (à 5 et 100 µg/ml) est inférieur à 5%. La méthode est reproductible.

III.1.4. Limite de détection

La limite de détection est de 0,8 µg/ml.

III.2. Résultats bruts de l'étude

III.2.1. Aspect des poches

Toutes les solutions sont restées limpides au cours de l'étude, sauf les perfusions de Cordarone[®] et de Vépéside[®] qui ont présenté un précipité dès T 4 heures.

Nous donnerons les résultats des dosages du DEHP effectués dans les poches de perfusion des différents médicaments étudiés. Nous présenterons ces résultats tout d'abord sous forme de tableaux, par médicament et par soluté de perfusion (NaCl 0,9% et glucose 5%) pour les cinq sortes de poches de l'étude, puis sous forme d'histogrammes.

Nous verrons successivement le cas du Véhem[®], du Sandimmun[®], de la Cordarone[®], du Vépéside[®] et du Valium[®], après avoir rapporté les

chromatogrammes d'une poche témoin de chlorure de sodium à 0,9% et de glucose 5%.

III.2.2. Analyse des poches témoins

L'analyse des poches témoins de glucose 5% et de chlorure de sodium 0,9% des différents fabricants, réalisée le jour de l'étude du Véhem[®], a donné des résultats tout à fait comparables : le dernier pic est à 1,43 minutes. L'aspect des chromatogrammes est le même pour tous les fabricants. A titre d'exemple, nous présentons, sur les figures 5 et 6, ceux qui ont été obtenus avec les poches Aguettant.

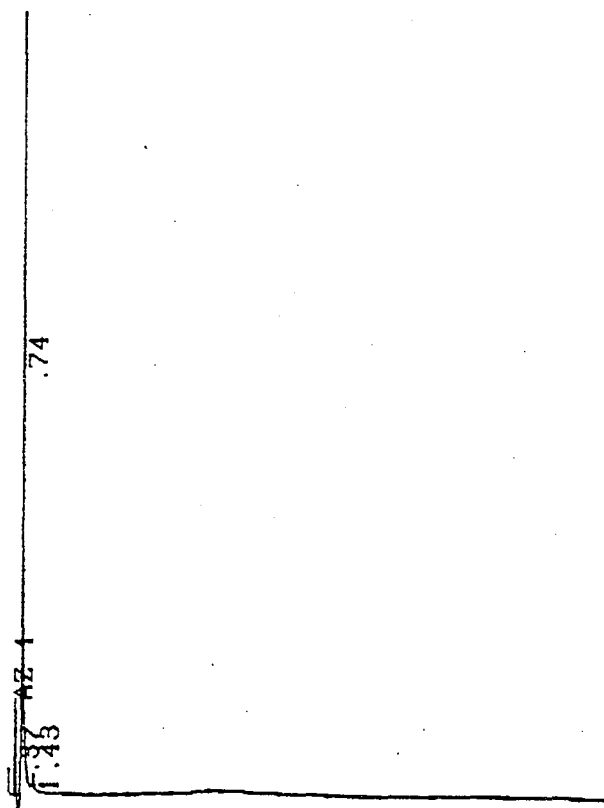


Figure 5. Chromatogramme de référence d'une poche de NaCl 0,9% (Laboratoire Aguettant)

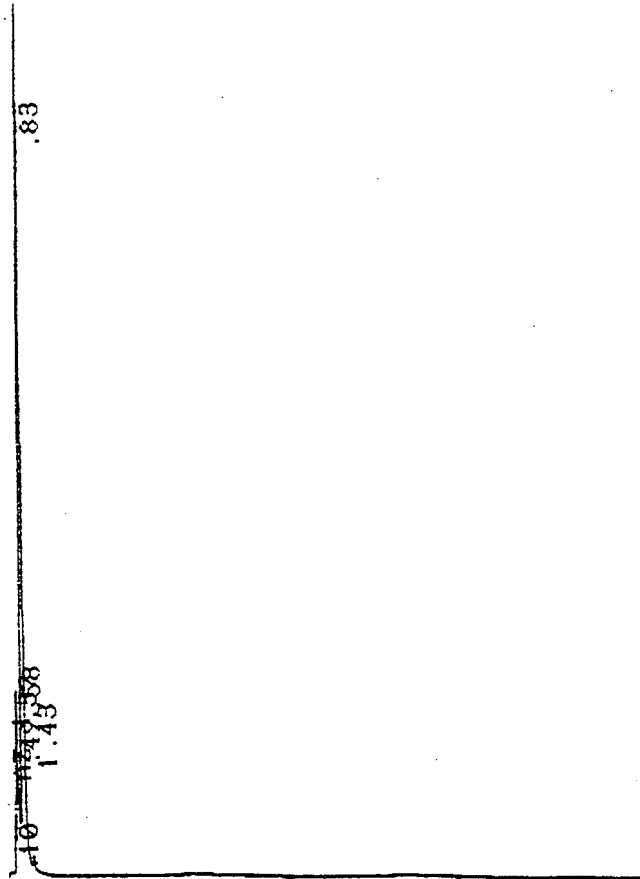


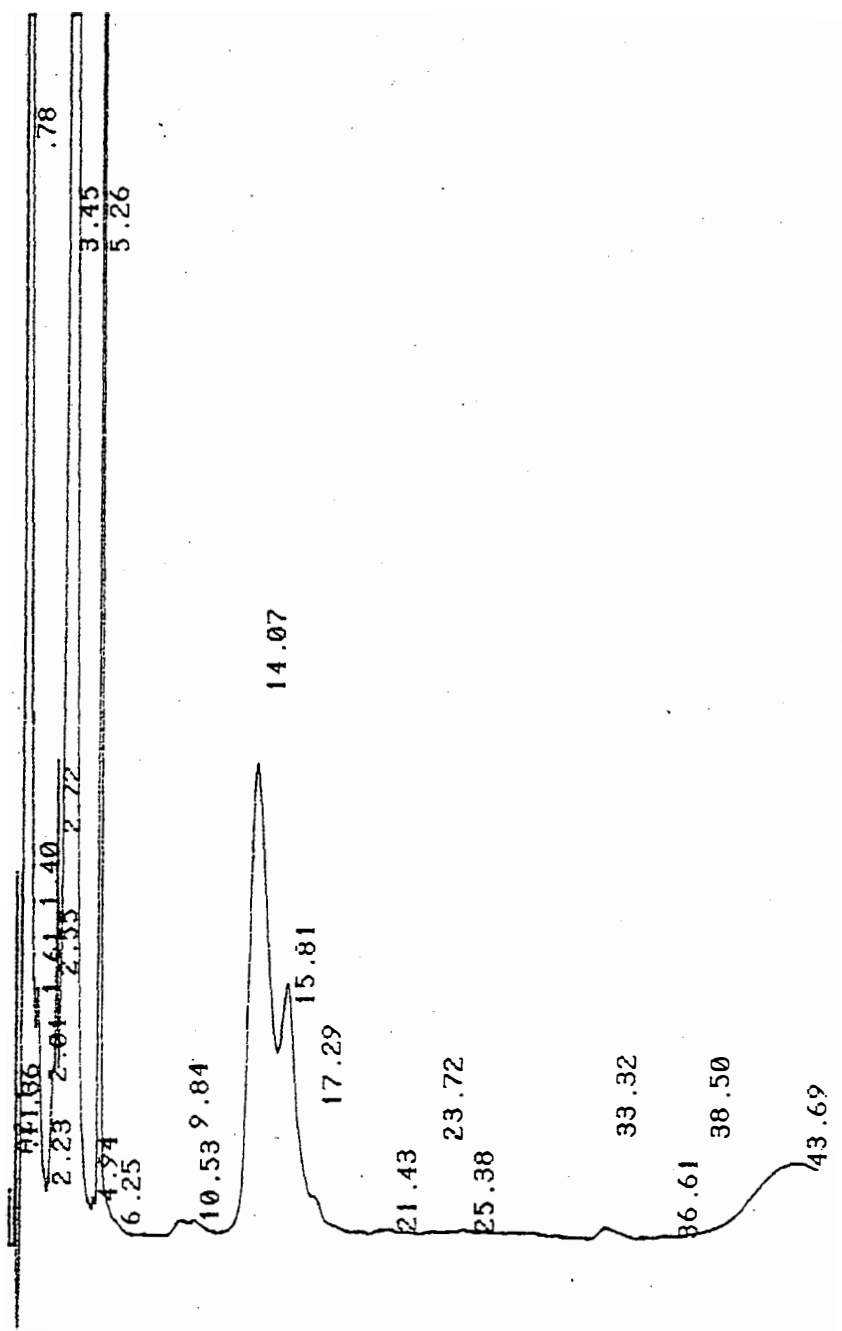
Figure 6. Chromatogramme de référence d'une poche de glucose 5% (Laboratoire Aguettant)

III.2.3. Teneur en DEHP

Les chromatogrammes présentés à titre d'exemple, dans cette partie, sont ceux des dosages de DEHP réalisés dans les poches du laboratoire Aguettant.

III.2.3.1. Véhem[®]

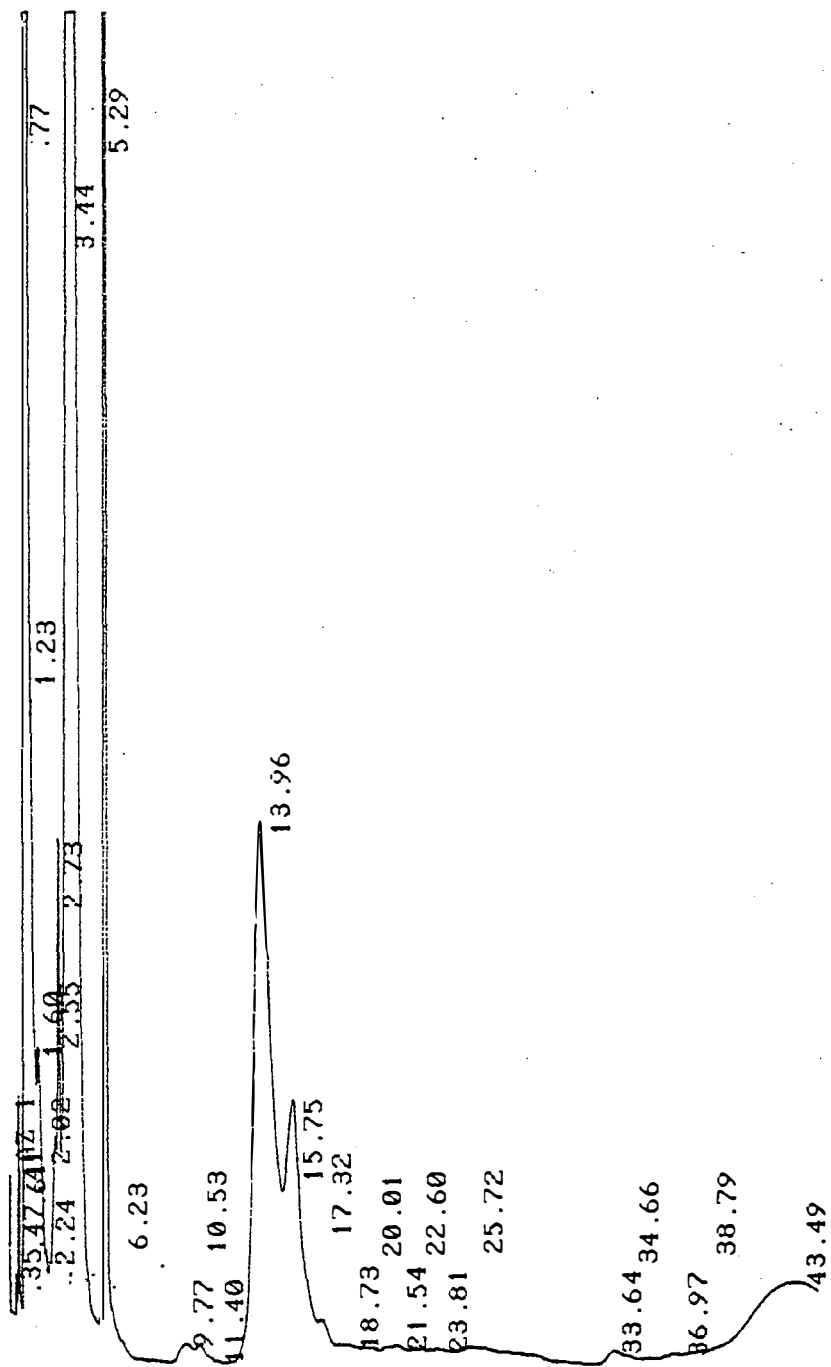
Les chromatogrammes des solutions de Véhem[®] 0,5 mg/ml dans le chlorure de sodium 0,9% et le glucose 5% à T 8 heures sont représentés respectivement sur les figures 7 et 8.



TR = 5,26 minutes

pic du DEHP

Figure 7. Chromatogramme d'une solution de Véhem® à 0,5 mg/ml dans NaCl 0,9% à T 8 heures



TR = 5,29 minutes

pic du DEHP

Figure 8. Chromatogramme d'une solution de Véhem® à 0,5 mg/ml dans le glucose 5% à T 8 heures

Des essais préliminaires ont consisté à analyser par CLHP des solutions de chacun des produits étudiés, préparées en flacon en verre. Nous avons pu ainsi observer les différents pics correspondant à la solution médicamenteuse et vérifier l'absence de pic avec un temps de rétention voisin de celui du DEHP.

Les résultats du dosage du DEHP sur 24 heures sont consignés dans les tableaux X et XI.

Tableau X. Concentration de DEHP (en $\mu\text{g/ml}$) dans des solutions de Véhem[®] à 0,5 mg/ml en poches de NaCl 0,9% de différents fabricants, conservées à température ambiante pendant 24 heures.

Poches	T 0	T 4	T 8	T 24
Aguettant	12,09	44,16	97,10	191,37
Biosedra	7,74	33,42	70,77	155,59
Baxter	7,20	42,90	89,09	192,31
Macopharma	8,71	55,65	83,06	188,67
Bieffe Medital	0,00	4,59	4,37	5,41

Tableau XI. Concentration de DEHP (en $\mu\text{g/ml}$) dans des solutions de Véhem[®] à 0,5 mg/ml en poches de glucose 5% de différents fabricants, conservées à température ambiante pendant 24 heures.

Poches	T 0	T 4	T 8	T 24
Aguettant	16,19	45,27	91,12	192,21
Biosedra	3,42	33,42	64,98	153,27
Baxter	6,42	42,38	75,65	178,91
Macopharma	7,19	44,14	81,95	190,82
Bieffe Medital	0,00	0,66	0,81	0,00

III.2.3.2. Sandimmun®

Les chromatogrammes des solutions de Sandimmun® à 0,5 mg/ml dans le chlorure de sodium 0,9% et le glucose 5% à T 8 heures sont représentés respectivement sur les figures 9 et 10.

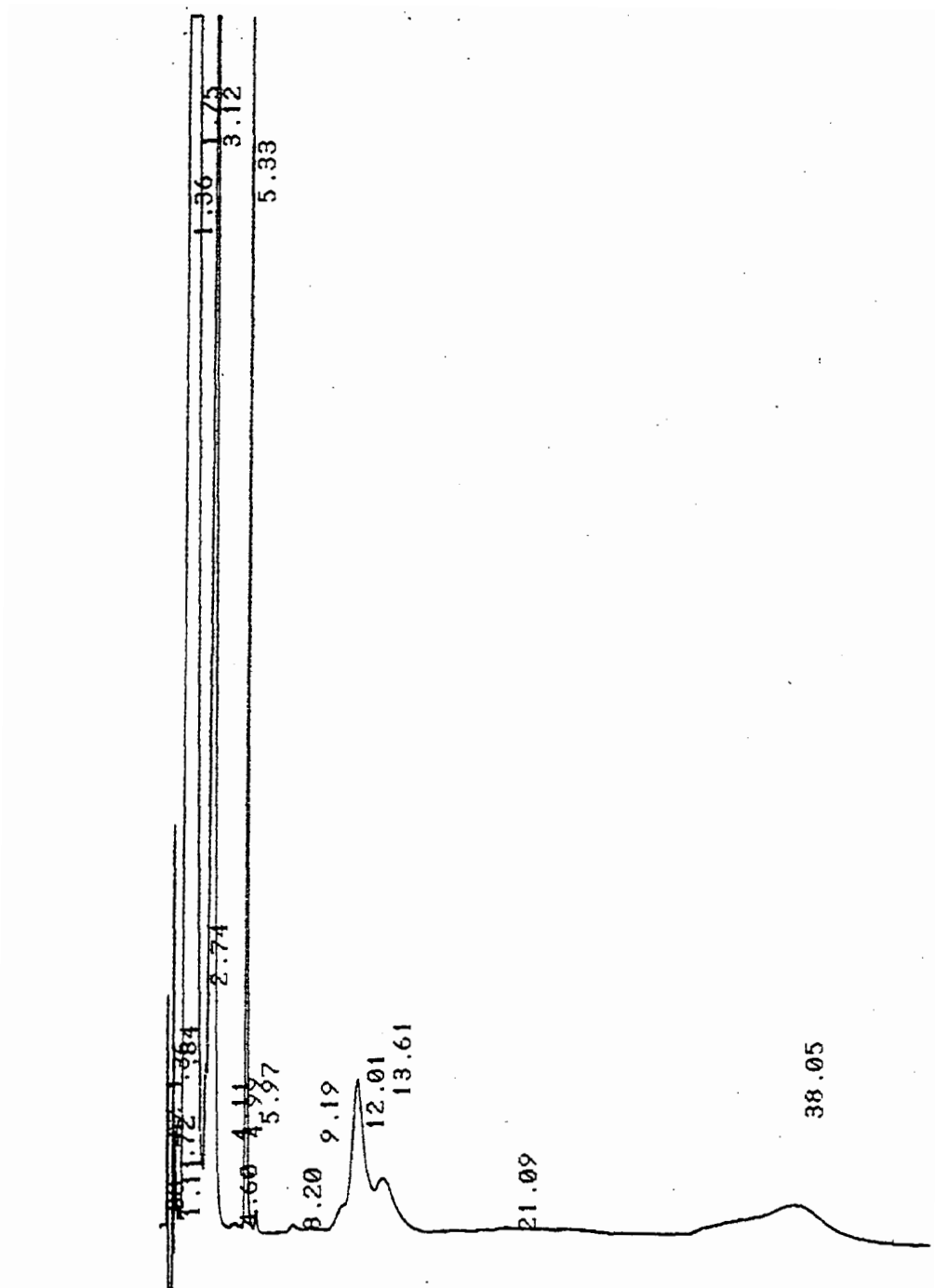
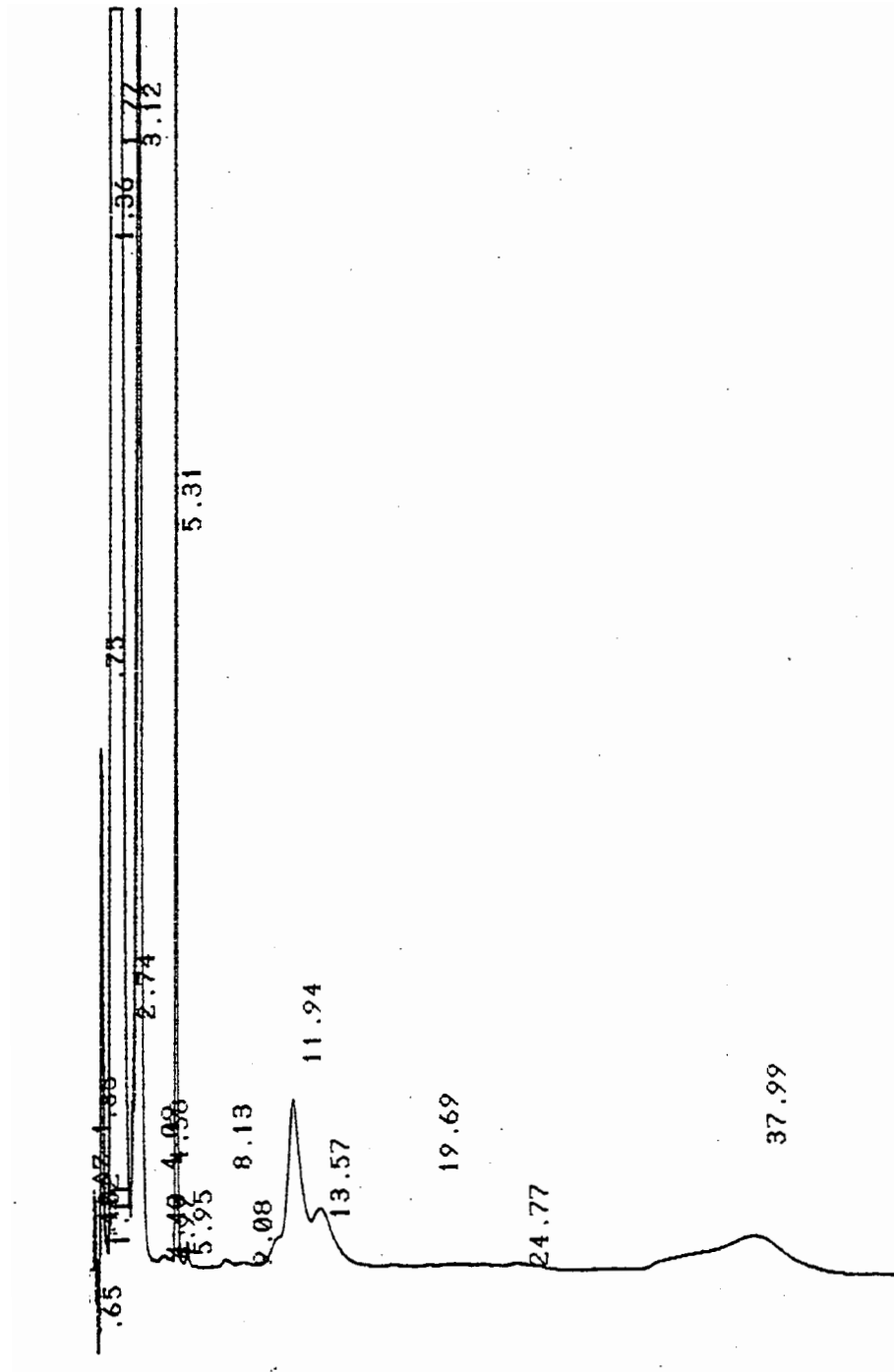


Figure 9. Chromatogramme d'une solution de Sandimmun® à 0,5 mg/ml dans le NaCl 0,9% à T 8 heures



TR = 5,31 minutes

pic du DEHP

Figure 10. Chromatogramme d'une solution de Sandimmun® à 0,5 mg/ml dans le glucose 5% à T 8 heures

Les résultats du dosage du DEHP sont consignés dans les tableaux XII et XIII.

Tableau XII. Concentration de DEHP (en $\mu\text{g/ml}$) dans des solutions de Sandimmun[®] à 0,5 mg/ml en poches de NaCl 0,9% de différents fabricants, conservées à température ambiante pendant 24 heures.

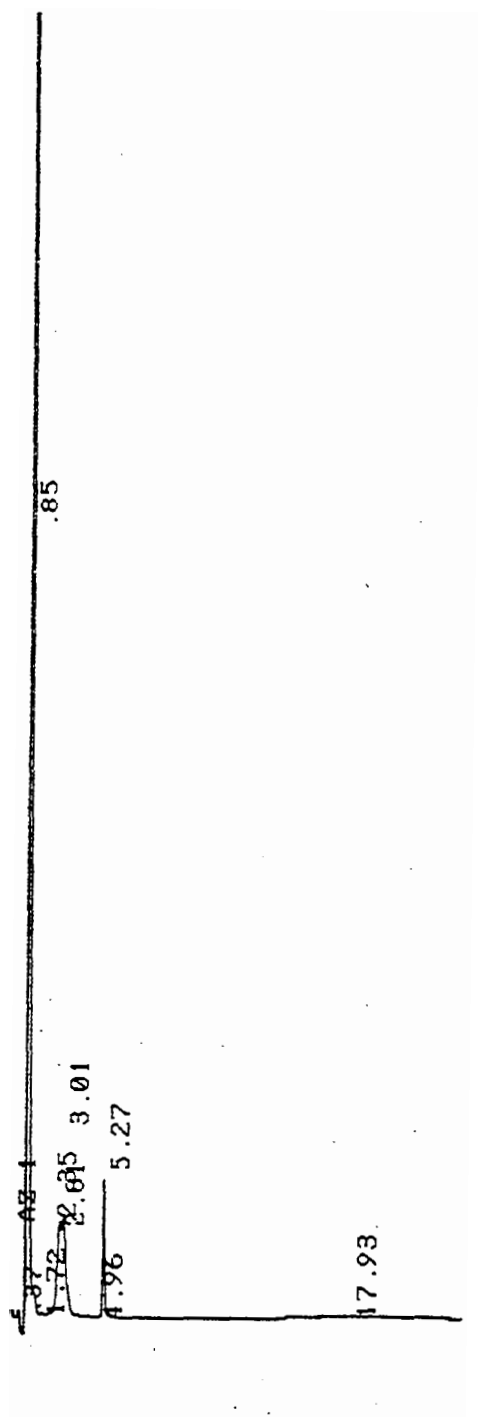
Poches	T 0	T 4	T 8	T 24
Aguettant	0,31	20,10	35,46	88,95
Biosedra	0,14	16,90	28,58	69,78
Baxter	1,79	17,78	40,25	84,10
Macopharma	0,11	18,12	39,89	88,77
Bieffe Medital	0,08	0,00	0,00	0,00

Tableau XIII. Concentration de DEHP (en $\mu\text{g/ml}$) dans des solutions de Sandimmun[®] à 0,5 mg/ml en poches de glucose 5% de différents fabricants, conservées à température ambiante pendant 24 heures.

Poches	T 0	T 4	T 8	T 24
Aguettant	0,62	21,07	39,29	96,63
Biosedra	0,39	14,08	26,25	64,40
Baxter	0,22	17,20	34,40	81,48
Macopharma	1,28	19,26	38,30	86,36
Bieffe Medital	0,08	0,00	0,00	1,20

III.2.3.3. Vépéside[®]

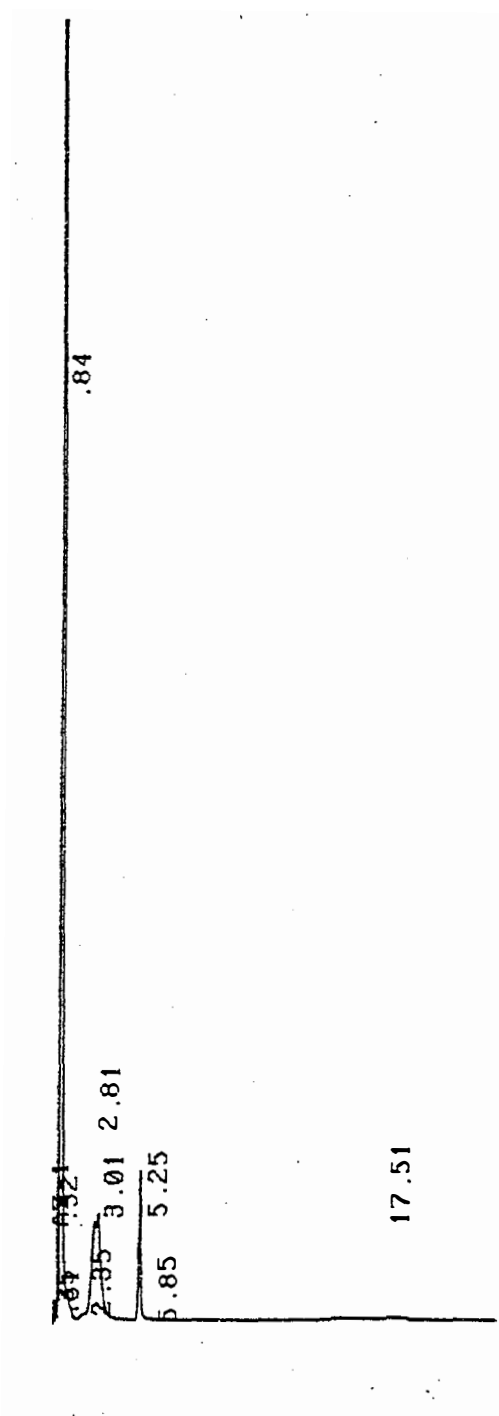
Les chromatogrammes des solutions de Vépéside[®] à 0,4 mg/ml dans le chlorure de sodium 0,9% et le glucose 5% à T 8 heures sont représentés respectivement sur les figures 11 et 12.



TR = 5,27 minutes

pic du DEHP

Figure 11. Chromatogramme d'une solution de Vépéside® à 0,4 mg/ml dans le NaCl 0,9% à T 8 heures



TR = 5,25 minutes

pic du DEHP

Figure 12. Chromatogramme d'une solution de Vépéside® à 0,4 mg/ml dans le glucose 5% à T 8 heures

Les résultats du dosage du DEHP sont consignés dans les tableaux XIV et XV.

Tableau XIV. Concentration de DEHP (en $\mu\text{g/ml}$) dans des solutions de Vépéside[®] à 0,4 mg/ml en poches de NaCl 0,9% de différents fabricants, conservées à température ambiante pendant 24 heures.

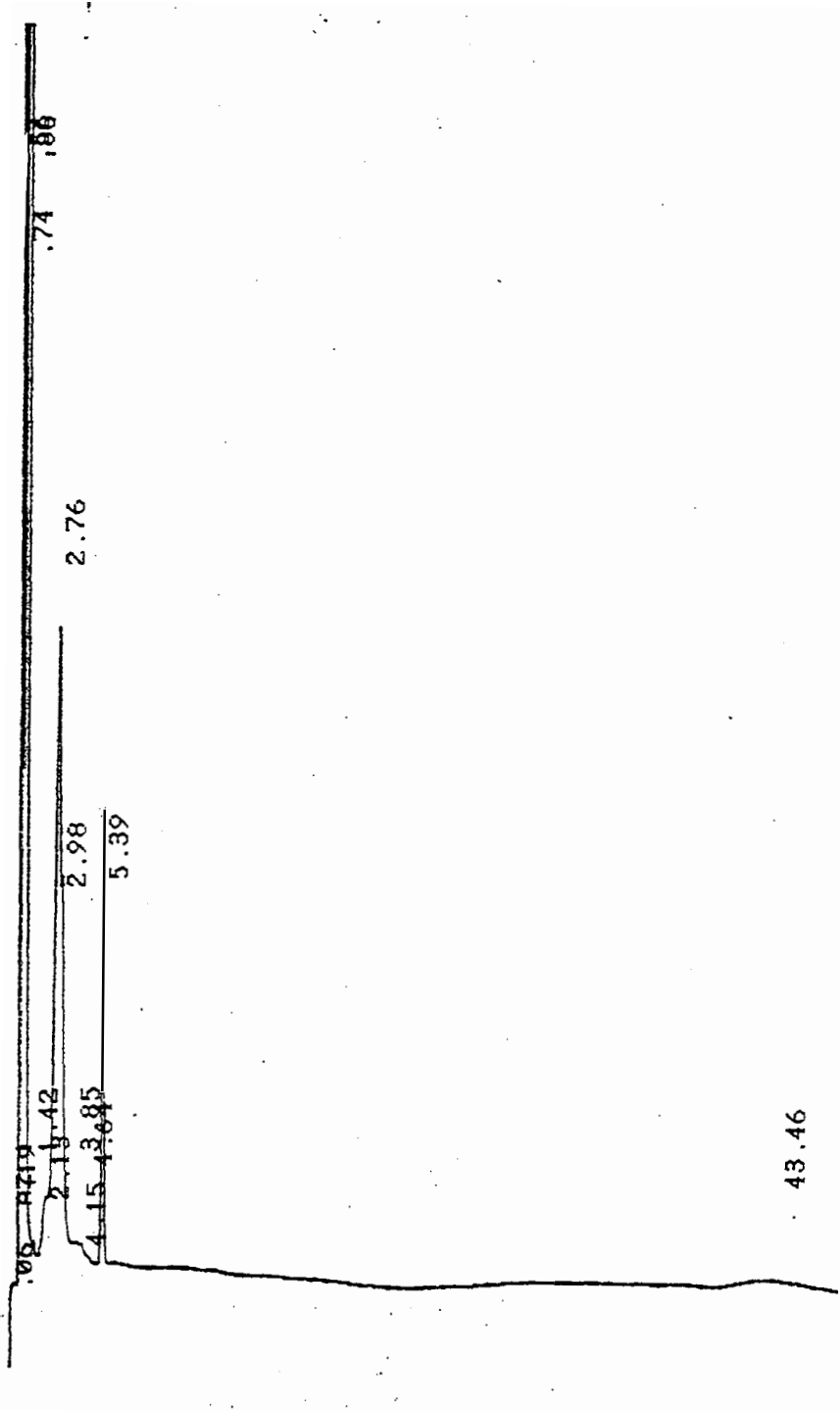
Poches	T 0	T 4	T 8	T 24
Aguettant	0,39	7,47	12,07	21,87
Biosedra	0,73	6,20	9,99	17,95
Baxter	0,45	7,36	11,76	20,47
Macopharma	2,83	7,24	12,88	20,74
Bieffe Medital	0,00	0,00	0,00	0,00

Tableau XV. Concentration de DEHP (en $\mu\text{g/ml}$) dans des solutions de Vépéside[®] à 0,4 mg/ml en poches de glucose 5% de différents fabricants, conservées à température ambiante pendant 24 heures.

Poches	T 0	T 4	T 8	T 24
Aguettant	0,62	8,50	13,54	24,87
Biosedra	0,38	5,60	9,31	17,23
Baxter	0,58	6,56	10,98	19,66
Macopharma	0,63	6,60	12,44	22,30
Bieffe Medital	0,00	0,00	0,00	0,00

III.2.3.4. Cordarone[®]

Le chromatogramme de la solution de Cordarone[®] à 1,5 mg/ml dans le glucose 5% à T 8 heures est représenté sur la figure 13.



TR = 5,39 minutes

pic du DEHP

Figure 13. Chromatogramme d'une solution de Cordarone® à 1,5 mg/ml dans le glucose 5% à T 8 heures

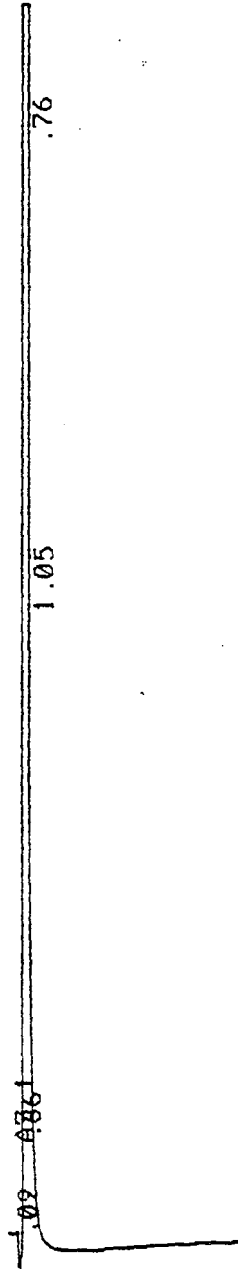
Les résultats du dosage du DEHP sont consignés dans le tableau XVI.

Tableau XVI. Concentration de DEHP (en $\mu\text{g/ml}$) dans des solutions de Cordarone[®] à 1,5 mg/ml en poches de glucose 5% de différents fabricants, conservées à température ambiante pendant 24 heures.

Poches	T 0	T 4	T 8	T 24
Aguettant	0,18	11,21	19,71	44,77
Biosedra	0,28	7,95	14,15	33,19
Baxter	0,30	9,30	16,38	37,10
Macopharma	0,18	9,03	18,40	43,29
Bieffe Medital	0,00	2,45	0,00	0,00

III.2.3.5. Valium[®]

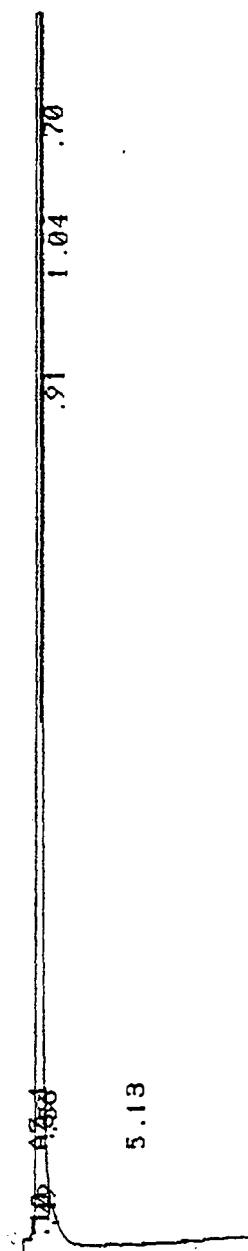
Les chromatogrammes des solutions de Valium[®] à 0,1 mg/ml dans le chlorure de sodium 0,9% et le glucose 5% à T 8 heures sont représentés respectivement sur les figures 14 et 15.



TR = 1,05 minutes

pic du solvant

Figure 14. Chromatogramme d'une solution de Valium® à 0,1 mg/ml dans le NaCl 0,9% à T 8 heures



TR = 1,04 minutes

pic du solvant

Figure 15. Chromatogramme d'une solution de Valium® à 0,1 mg/ml dans le glucose 5% à T 8 heures

Les résultats du dosage du DEHP sont consignés dans les tableaux XVII et XVIII.

Tableau XVII. Concentration de DEHP (en $\mu\text{g/ml}$) dans des solutions de Valium[®] à 0,1 mg/ml en poches de NaCl 0,9% de différents fabricants, conservées à température ambiante pendant 24 heures.

Poches	T 0	T 4	T 8	T 24
Aguettant	-1,19	0,00	0,00	0,00
Biosedra	-1,18	-1,15	0,00	0,00
Baxter	2,52	0,00	0,00	0,00
Macopharma	-1,17	-1,20	0,00	0,00
Bieffe Medital	2,83	0,00	0,00	0,00

Tableau XVIII. Concentration de DEHP (en $\mu\text{g/ml}$) dans des solutions de Valium[®] à 0,1 mg/ml en poches de glucose 5% de différents fabricants, conservées à température ambiante pendant 24 heures.

Poches	T 0	T 4	T 8	T 24
Aguettant	-1,18	-1,17	-1,10	0,89
Biosedra	-1,18	-1,15	-1,14	-0,85
Baxter	2,81	-1,21	0,00	0,00
Macopharma	-1,14	-1,07	-1,12	-0,48
Bieffe Medital	3,80	0,00	0,00	0,00

Afin de visualiser plus facilement ces résultats et de permettre une comparaison plus aisée du comportement des différentes poches en PVC étudiées, nous avons représenté ces tableaux sous forme d'histogrammes.

Un histogramme correspond aux résultats du dosage du DEHP, pour un médicament, dans un soluté de perfusion (NaCl 0,9% ou glucose 5% en poches PVC de 100 ml). La conservation des poches a lieu à température ambiante et les prélèvements dans les poches sont réalisés à T 0 (préparation des poches), T 4 heures, T 8 heures et T 24 heures.

Les résultats des poches Clear-flex[®] ne sont pas représentés sous forme d'histogrammes car la concentration en DEHP, dans ces poches, est, dans la plupart des cas, nulle. Les valeurs figurant dans les tableaux correspondent vraisemblablement à des artefacts.

Les valeurs négatives obtenues pour le Valium[®] correspondent à des valeurs nulles.

Les différents histogrammes sont représentés sur les figures 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22.

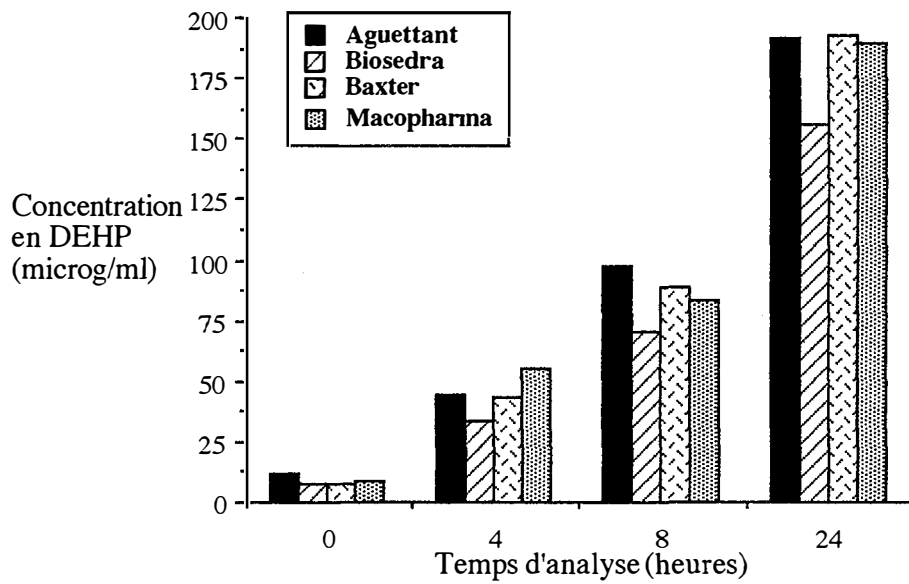


Figure 16. Concentration de DEHP dans des solutions de Véhem® à 0,5 mg/ml en poches PVC de NaCl 0,9% de différents fabricants sur 24 heures

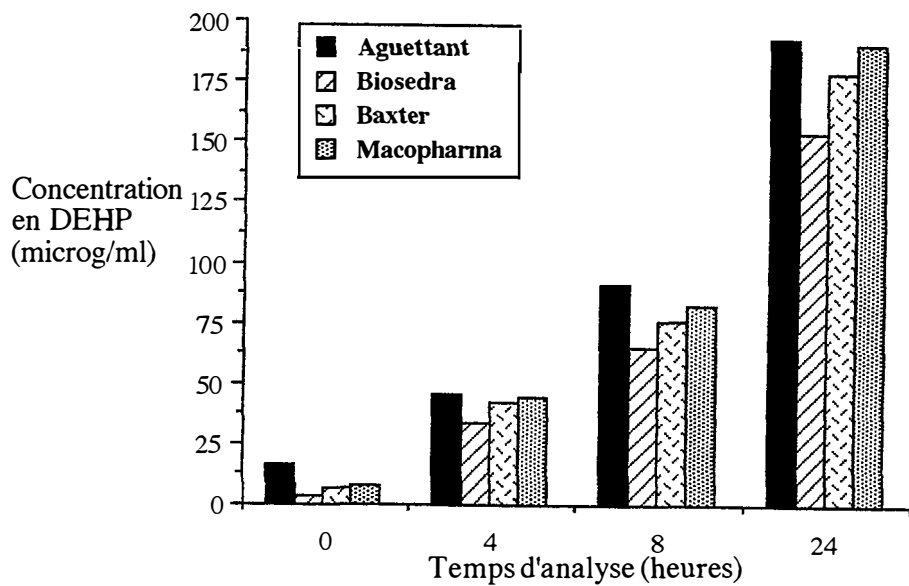


Figure 17. Concentration de DEHP dans des solutions de Véhem® à 0,5 mg/ml en poches PVC de glucose 5% de différents fabricants sur 24 heures.

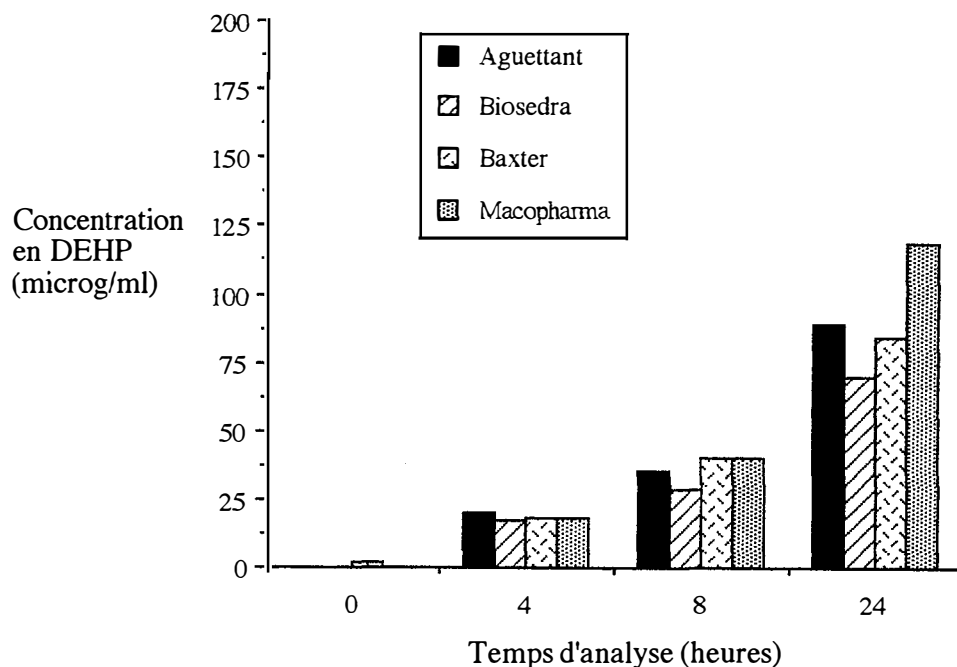


Figure 18. Concentration de DEHP dans des solutions de Sandimmun® à 0,5 mg/ml en poches PVC de NaCl 0,9% de différents fabricants sur 24 heures.

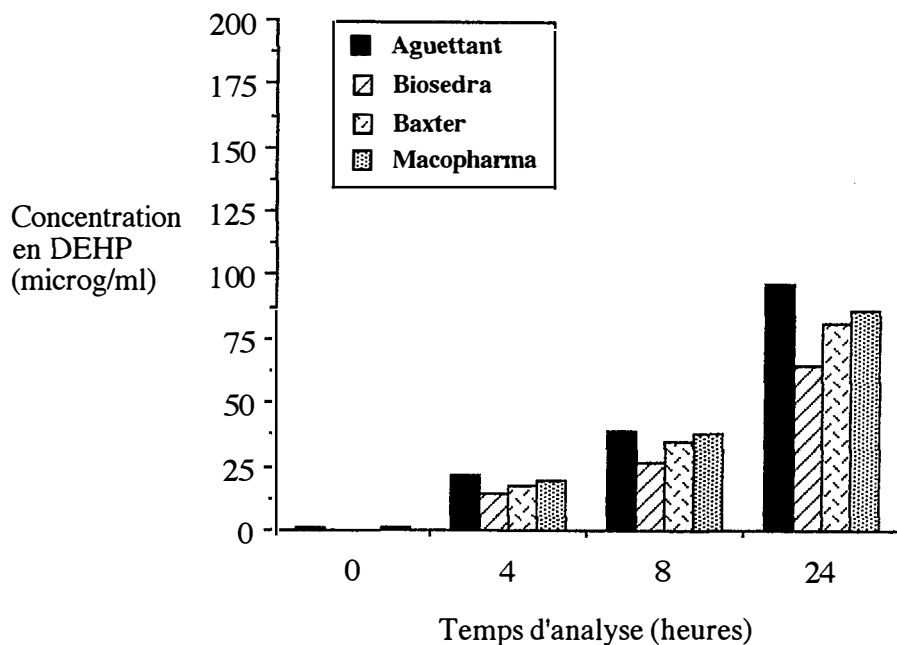


Figure 19. Concentration de DEHP dans des solutions de Sandimmun® à 0,5 mg/ml en poches PVC de glucose 5% de différents fabricants sur 24 heures.

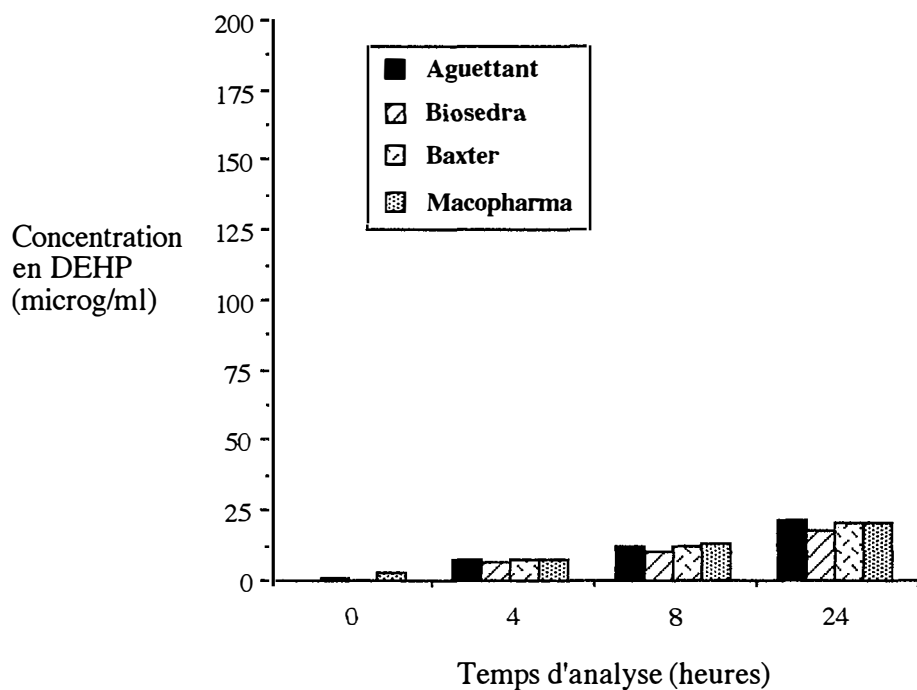


Figure 20. Concentration de DEHP dans des solutions de Vépéside® à 0,4 mg/ml en poches PVC de NaCl 0,9% de différents fabricants sur 24 heures.

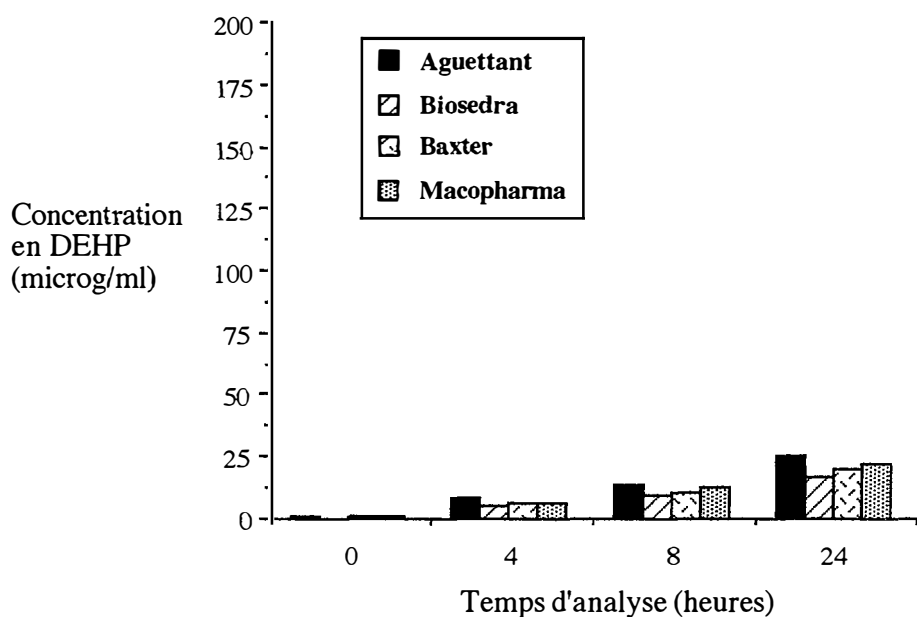


Figure 21. Concentration de DEHP dans des solutions de Vépéside® à 0,4 mg/ml en poches PVC de glucose 5% de différents fabricants sur 24 heures.

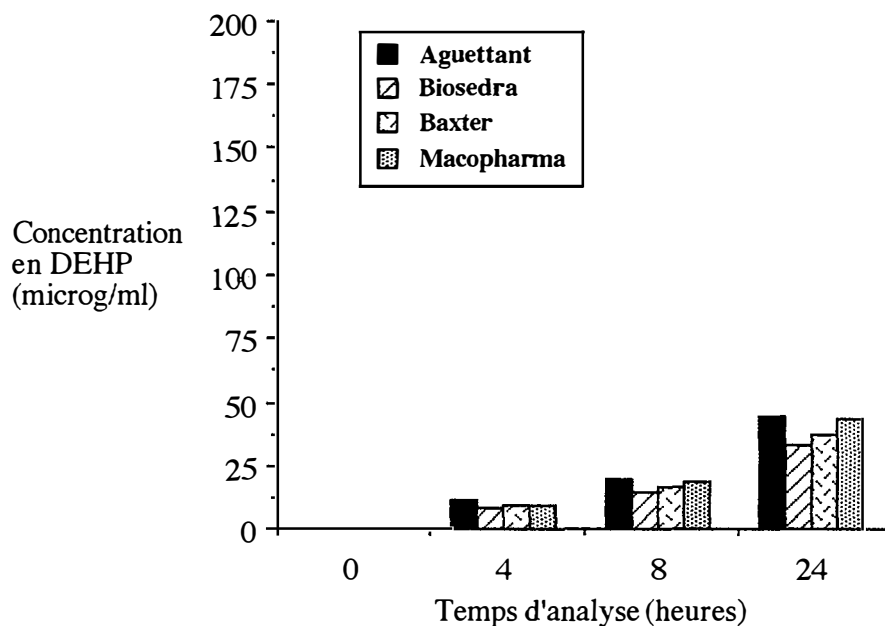


Figure 22. Concentration de DEHP dans des solutions de Cordarone® à 1,5 mg/ml en poches PVC de glucose 5% de différents fabricants sur 24 heures

IV. DISCUSSION

Le PVC plastifié est très utilisé dans le domaine médical et pharmaceutique, en particulier pour la fabrication des poches destinées à recevoir des produits sanguins ou médicamenteux et des tubulures. De ce fait, les interactions entre les matériaux plastiques et les médicaments sont largement étudiées. C'est ainsi que des phénomènes de migration des composants de la matière plastique vers les solutés contenus dans les poches ont été mis en évidence. Les plastifiants, et principalement le DEHP, sont au centre de ce type d'interactions contenant-contenu.

Même si l'utilisation des plastifiants dans les poches en PVC est récente, puisqu'elle remonte au début des années 1950, il est clairement établi que des produits lipophiles et certains tensioactifs sont capables d'extraire le DEHP des parois des poches, qui se trouve alors dans la solution de perfusion.

Certains excipients des solutions injectables de médicaments, utilisés pour dissoudre des principes actifs peu solubles dans l'eau, provoquent cette

extraction. C'est le cas notamment de l'huile de ricin polyoxyéthylénée (Crémophor EL[®]) et de tensioactifs tels que les polysorbates.

Les produits étudiés, dans ce travail, peuvent être regroupés en fonction des excipients qu'ils renferment : le Véhem[®] et le Sandimmun[®] contiennent de l'huile de ricin polyoxyéthylénée (Crémophor EL[®]), le Vépéside[®] et la Cordarone[®] du polysorbate 80 (et de l'alcool benzylique) et le Valium[®] de l'éthanol. Les concentrations des perfusions étudiées sont les suivantes : Véhem[®] et Sandimmun[®] à 0,5 mg/ml, Vépéside[®] à 0,4 mg/ml, Cordarone[®] à 1,5 mg/ml et Valium[®] à 0,1 mg/ml.

L'étude de ces cinq médicaments permet de dégager, dans un premier temps, des conclusions générales communes aux cinq produits testés. Dans un second temps, nous aborderons des remarques propres à chacun de ces médicaments.

Les concentrations de DEHP, détectées dans les solutions médicamenteuses, augmentent en fonction du temps. De plus, leur évolution est comparable dans le chlorure de sodium 0,9% et dans le glucose 5%, pour atteindre des valeurs voisines à T 24 heures.

Les 4 poches en PVC se comportent de façon comparable, quel que soit le médicament étudié.

Cette comparaison est intéressante car elle permet d'évaluer que des PVC, probablement fabriqués de façon différente, se comportent de la même façon vis-à-vis de l'extraction du DEHP. Ces différences de fabrication peuvent porter sur la quantité de DEHP présent dans la composition du PVC (puisque la Pharmacopée n'indique qu'un pourcentage maximum autorisé) mais également sur le procédé de fabrication. Ces deux paramètres permettront d'obtenir des PVC de dureté variable. En tout état de cause, même s'il existe des différences de ce type entre les PVC étudiés ici, leur comportement est tout à fait comparable dans les conditions de notre étude.

Aucune trace de DEHP n'est retrouvée dans les poches Clear-flex[®] dans la majorité des cas. Ce résultat était attendu puisque ces poches ne contiennent ni PVC, ni DEHP dans leur composition. En effet, la poche Clear-flex[®] est un tri-laminé composé d'une couche interne en polyéthylène, d'une couche intermédiaire en polyamide et d'une couche externe en polypropylène. Cette

poche ne contient pas de plastifiant, éliminant ainsi tout problème de relargage. C'est pourquoi, nous pouvons penser que les concentrations en DEHP détectées correspondent vraisemblablement à des artefacts. Elles sont, dans notre étude, un témoin négatif, permettant de vérifier la fiabilité des dosages et des résultats obtenus.

La concentration en DEHP à T 24 heures est, dans le cas du Véhem[®] et du Sandimmun[®], légèrement inférieure dans les poches Biosedra (155,59 µg/ml pour le Véhem[®] par exemple contre en moyenne 190 µg/ml pour les trois autres poches en PVC). Nous ne sommes pas en mesure de déterminer si cette différence est significative car les conditions de l'étude ne permettent pas de réaliser une étude statistique correcte du fait du petit nombre d'échantillons disponibles : une seule poche par fabricant et une seule injection par poche pour les différents temps d'analyse, pour chaque médicament. Il était, en effet, initialement prévu de préparer deux poches par fabricant avec deux injections par poche pour chaque analyse. Mais des temps d'analyse très longs (de l'ordre de 40 minutes pour chaque médicament) nous ont contraints à revoir notre plan de travail à la baisse.

Voyons à présent quelques remarques propres aux différents médicaments étudiés : tout d'abord, le cas du Véhem[®] et du Sandimmun[®].

L'extraction du DEHP dans le cas du Véhem[®] et du Sandimmun[®] est due à la présence d'huile de ricin polyoxyéthylénée, qui solubilise le phtalate. Il semble bien que cette extraction soit plus importante pour le Véhem[®] que pour le Sandimmun[®]. Ceci peut peut-être s'expliquer par une plus grande quantité d'huile de ricin polyoxyéthylénée dans les perfusions de Véhem[®], ou plus vraisemblablement par la présence dans les solutions injectables de Véhem[®] de diméthylacétamide, susceptible d'accentuer le relargage de DEHP.

Dans le cas particulier du Véhem[®], on serait en droit d'attendre une absence de DEHP en solution à T 0 (prélèvement immédiatement après la préparation des poches). Pourtant, sa concentration varie de 7,196 à 12,085 µg/ml dans le chlorure de sodium 0,9% et de 3,421 à 16,188 µg/ml dans le glucose 5%. Le Véhem[®] est le produit qui extrait le plus de DEHP dans les conditions de notre étude. Toutefois, le temps de contact des solutions de Véhem[®] avec les poches à T 0 correspond au délai existant

entre l'injection de l'ampoule dans la poche et le prélèvement quasi immédiat de 2 ml destinés à l'analyse par CLHP. Ce délai correspond à la durée de l'agitation de la poche, qui peut être évaluée à environ dix secondes. Ce temps semble insuffisant pour que l'extraction du DEHP ait pu commencer. Une étude récente sur le relargage du DEHP dans des solutions de Véhem[®] a montré qu'après seulement une minute de contact, il y avait environ 6 µg/ml de DEHP dans la solution de perfusion (pour une solution de Véhem[®] à 0,4 mg/ml conservée à température ambiante) (27). Par conséquent, les valeurs que nous obtenons semblent trop élevées pour cette seule explication. Il faut toutefois noter que ceci n'est observé qu'avec le Véhem[®] d'une part, et que d'autre part, pour les poches Clear-flex[®] (qui ne contiennent pas de DEHP), ceci ne se retrouve que de façon très isolée.

Toutefois, les résultats obtenus permettent de répondre aux objectifs de cette étude, à savoir étudier l'extraction et le passage en solution du DEHP au contact de cinq médicaments différents et comparer le comportement de quatre poches en PVC de fabricants différents. De plus, la méthode de dosage utilisée a été validée et sa limite de détection est tout à fait acceptable.

Nos résultats sont en concordance avec des études antérieures sur ce sujet. Il a été mis en évidence, dans une étude américaine, qu'une perfusion de Véhem[®] à 0,1 mg/ml relarguait environ 20 µg/ml de DEHP en 24 heures de contact (48). Ce résultat est inférieur à celui que nous obtenons en ramenant les concentrations de la solution initiale à la même valeur (100 µg/ml contre 190 µg/ml en moyenne dans notre étude pour une concentration de 0,5 mg/ml). Ceci est peut-être lié à une différence de formulation entre les solutions injectables et les PVC utilisés sur les marchés français et américain. En revanche, une étude française a détecté environ 150 µg/ml de DEHP en solution après également 24 heures de contact avec une concentration initiale en Véhem[®] de 0,4 mg/ml (27). Ce résultat correspond à ce que nous obtenons.

En ce qui concerne le Sandimmun[®], des solutions à 3 mg/ml ont montré une extraction d'environ 100 µg/ml après 24 heures de contact (78). Nous obtenons, pour une solution à 0,5 mg/ml, une concentration en DEHP d'environ 90 µg/ml, également après 24 heures. Ces deux résultats ne sont

donc pas cohérents, mais sont peut-être dus à des méthodes de dosage de sensibilité différente (CPG et CLHP).

Il faut noter que dans le cas du Sandimmun[®], le laboratoire préconise l'utilisation de flacons en verre pour l'administration des perfusions, et non les conditionnements en PVC. En revanche, pour le Véhem[®], il ne figure pas d'indication précise à ce sujet, excepté pour les seringues à utiliser. Ceci peut paraître surprenant dans la mesure où ces médicaments contiennent le même excipient susceptible d'entraîner le relargage du DEHP. Une normalisation et une uniformité des recommandations d'utilisation de ce type de produits serait peut-être souhaitable et nécessaire.

Ensuite, quelques remarques s'imposent pour les solutions injectables de Vépéside[®] et de Cordarone[®] qui contiennent du polysorbate 80 comme tensioactif.

Le Vépéside[®] et la Cordarone[®] présentent les mêmes profils de résultats, dans des concentrations moindres que les deux produits précédents. L'extraction du DEHP est due ici au polysorbate 80, et les deux solutions injectables ont les mêmes principaux excipients, polysorbate 80 et alcool benzylique. La différence de concentration notée précédemment avec les poches Biosedra ne se retrouve pas ici.

Une étude sur l'extraction du DEHP par des solutions de Vépéside[®] a conclu au relargage de 2,5 µg/ml de DEHP, après 24 heures, pour une solution à 0,4 mg/ml d'étoposide (48). Nous obtenons, dans notre étude pour une solution également à 0,4 mg/ml, environ 20 µg/ml, après 24 heures. Ces résultats sont très différents, et de nouveau peuvent être liés à des différences de formulation du médicament ou aux différentes poches utilisées.

Pour la Cordarone[®], l'étude n'a été réalisée que dans le glucose 5%, car le laboratoire qui commercialise ce produit recommande son utilisation exclusivement dans le sérum glucosé isotonique.

Enfin, dans le cas des perfusions de Valium[®], le DEHP ne semble pas extrait. En effet, toutes les concentrations sont nulles, exceptées certaines valeurs qui doivent correspondre à des artefacts. L'excipient principal de cette solution injectable de Valium[®] est l'éthanol. Une étude du relargage du

DEHP dans des solutions médicamenteuses a montré que l'éthanol, seul en solution dans des solvants de perfusion, ne provoquait pas d'extraction du DEHP (48). Nos résultats sont donc en concordance avec la littérature.

D'après les résultats de cette étude, il apparaît très nettement qu'aucune de ces poches en PVC ne convient pour l'administration de perfusions de Véhem[®], Sandimmun[®], Cordarone[®] et Vépéside[®]. En revanche, les poches en PVC peuvent être utilisées pour l'administration de perfusions de Valium[®]. Les poches Clear-flex[®] semblent donc être une bonne alternative pour l'administration de solutions médicamenteuses capables d'extraire le DEHP.

CONCLUSION

Le choix d'un conditionnement en matière plastique ne dépend pas uniquement de critères techniques, commerciaux ou de considération de transport et de stockage, mais repose sur des données scientifiques et expérimentales prenant en compte principalement les interactions et les migrations entre les matières plastiques et les médicaments. Leur étude a permis de mettre en évidence l'extraction des plastifiants, principalement du DEHP, à partir des poches de perfusion par des solutions aqueuses contenant des agents lipophiles, tels que l'huile de ricin polyoxyéthylénée, ou certains tensio-actifs comme le polysorbate 80.

Notre étude a permis de recueillir des données quantitatives sur la présence du DEHP dans des solutions de perfusion médicamenteuses. De plus, la comparaison de quatre poches en PVC montrent que ces PVC se comportent de façon tout à fait comparable vis-à-vis de l'extraction du DEHP pour un même médicament étudié.

Aucun de ces conditionnements en PVC n'est satisfaisant pour administrer des solutions de Véhem[®], de Sandimmun[®], de Cordarone[®] ou de Vépéside[®]. Par conséquent, il faudra se tourner vers d'autres alternatives, représentées par les flacons en verre ou les poches en polyoléfine pour administrer des solutions susceptibles d'extraire le DEHP. En effet, les poches multicouche, avec revêtement intérieur en polyéthylène, ne contiennent pas dans leur composition de plastifiant, ce qui élimine tout problème de relargage.



BIBLIOGRAPHIE

1. AGARWAL D.K., EUSTIS S., LAMB J.C., et al.
Effects of di(2-ethylhexyl)phthalate on the gonadal pathophysiology, sperm morphology, and reproductive performance of male rats.
Environ Health Perspect, 1986 ; 65 : 343-350.
2. AGARWAL D.K., LAWRENCE W.H., TURNER J.E., et al.
Effects of parenteral di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) on gonadal biochemistry, pathology and reproductive performance of mice.
J Toxicol Environ Health, 1989 ; 26, 1 : 39-59.
3. AIGNASSE M.F., PROGNON P., STACHOWITZ M., et al.
A new simple and rapid HPLC method for determination of DEHP in PVC packaging and releasing studies.
Int J Pharm, 1995 ; 113 : 241-246.
4. ALBRO P.W.
Absorption, metabolism and excretion of di(2-ethylhexyl)phthalate by rats and mice.
Environ Health Perspect, 1985 ; 65 : 293-298.
5. ALBRO P.W., CHAPIN R.E., CORBETT J.T., et al.
Mono-2-ethylhexyl phthalate, a metabolite of di(2-ethylhexyl)phthalate, causally linked to testicular atrophy in rats.
Toxicol Appl Pharmacol, 1989 ; 100 : 193-200.
6. ALBRO P.W., LAVENHAR S.R.
Metabolism of di(2-ethylhexyl)phthalate.
Drug Metab Rev 1989 ; 21, 1 : 13-34.
7. BEIJNEN J.H., BEIJNEN-BANDHOET A.U., DUBBELMAN A.C., et al.
Chemical and physical stability of etoposide and teniposide in commonly used infusion fluids.
J Par Sci Tech, 1991 ; 45, 2 : 108-112.
8. BELILES R., SALINAS J.A., KLUWE W.M.
A review of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) risk assessments.
Drug Metab Rev, 1989 ; 21, 1 : 3-12.
9. BLASS C.R., BIGGS M.S., JONES C., et al.
Blood response to plasticised poly(vinylchloride).
Plastics, Rubber and Composites processing and Application, 1991 ; 15, 4 : 221-227.
10. BOOMGAARD M.N., GOUWEROK C.V., DE KORTE D., et al.
Platelets stored for six days in a poliolefin container in a synthetic medium with minimal plasma carry-over.
Vox Sang, 1994 ; 66, 1 : 18-24.
11. CALLEY D., AUTIAN J., GUESS W.L.
Toxicology of a series of phthalate esters.
J Pharm Sci, 1966 ; 55, 2 : 158-162.

12. CASTLE L., GILBERT J., EKLUND T.
Migration of plasticizer from poly(vinyl chloride) milk tubing.
Food Addit Contam, 1990 ; 7, 5 : 591-596.
13. CHAWLA A.S., HINBERG I.
Leaching of plasticizers from and surface characterization of PVC blood platelet bag.
Biomater Artif Cells Immobilization Biotechnol, 1991 ; 19, 4 : 761-783.
14. CHRETIEN G.
Fiches "polymères"
in : Les matières plastiques à usage pharmaceutique / ed. POSTAIRE E.
Paris, Editions Médicales Internationales, 1991 : 106-110.
15. CHRISTENSSON A., LJUNGGREN L., NILSSON-THORELL C., et al.
In vivo comparative evaluation of hemodialysis tubing plasticized with DEHP and TEHTM.
Int J Artif Organs, 1991 ; 14, 7 : 407-410.
16. DARBY T.D., AUSMAN R.K.
Particulate matter in polyvinyl chloride intravenous bags.
N Engl J Med, 1974 ; 7 : 579.
17. DAVIS B.J., MARONPOT R.R., HEINDEL J.J.
Di(2-ethylhexyl)phthalate suppresses estradiol and ovulation in cycling rats.
Toxicol Appl Pharmacol 1994 ; 128 : 216-223.
18. DE GERLACHE J.
Le point sur la toxicité et l'innocuité des polymères.
Caoutchoucs et Plastiques, 1992, 717, 51-62.
19. Dictionnaire Vidal
Edition du Vidal, 1995.
20. DIRVEN H.A., THEUWS J.L., JONGENEELLEN F.J., et al.
Non-mutagenicity of four metabolites of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) and three structurally related derivatives of di(2-ethylhexyl)adipate (DEHA) in the salmonella mutagenicity assay.
Mutat Res, 1991 ; 260, 1 : 121-130.
21. DIRVEN H.A., VAN DEN BROEK P.H., JONGENEELLEN F.J.
Determination of four metabolites of the plasticizer di(2-ethylhexyl)phthalate in human urine samples.
Int Arch Occup Environ Health, 1993 ; 64, 8 : 555-560.
22. DOELMAN C., BORM P., BAST A.
Plasticisers and bronchial hyperreactivity.
Lancet, 1990, 335, 725.
23. DOSTAL L.A., CHAPIN R.E., STEFANSKI S.A., et al.
Testicular toxicity and reduced sertoli cell numbers in neonatal rats by di(2-ethylhexyl)phthalate and the recovery of fertility as adults.
Toxicol Appl Pharmacol, 1988 ; 95 : 104-121.

24. DOSTAL L.A., WEAVER R.P., SCHWETZ B.A.
Transfer of di(2-ethylhexyl)phthalate through rat milk and effects on milk composition and the mammary gland.
Toxicol Appl Pharmacol, 1987 ; 91 : 315-325.
25. EGESTAD B., SJOBERG P.
Glucosidation as a new conjugation pathway for metabolites of bis(2-ethylhexyl)phthalate.
Drug Metabolism and Disposition, 1992 ; 20, 3 : 470-472.
26. EGESTAD B., SJOBERG P.
Analysis by fast atom bombardment mass spectrometry of conjugated metabolites of bis(2-ethylhexyl)phthalate.
Biomed Environ Mass Spectrom, 1988 ; 16 : 151-154.
27. FAOUZI M.A., DINE T., LUYCKX M., et al.
Leaching of diethylhexyl phthalate from PVC bags into intravenous teniposide solution.
Int J Pharm, 1994 ; 105 : 89-93.
28. FLAMINIO L.M., BERGIA R., DE ANGELIS L., et al.
The fate of leached di-(2-ethylhexyl)-phthalate (DEHP) in patients on chronic haemodialysis.
Int J Artif Organs, 1988 ; 11, 6 : 428-434.
29. FRATANTONI J.C.
Review : the platelet storage lesion : possible role of plasticizers ?
Blood cells, 1992 ; 18 : 435-440.
30. GANNING A.E., OLSSON M.J., BRUNK U., et al.
Effects of prolonged treatment with phthalate ester on rat liver.
Pharmacol Toxicol, 1990 ; 67, 5 : 392-401.
31. GOULLET D., FUSSELIER M.
Evaluation des risques toxicologiques engendrés par la migration de deux plastifiants : diéthyl hexyl phtalate et diéthyl hexyl adipate à partir de matériel en chlorure de polyvinyle utilisé en médecine.
Labo-Pharma - Problèmes et techniques, 1980 ; 304 : 939-948.
32. HAMON M., PLAS-REMOISSENET D., KUBAB-ALAJATI S.
Etude de la stabilité dans des solutions diluées destinées à la perfusion de deux antimétabolites dérivés de la podophyllotoxine : l'étoposide (VP16), le téniposide ((VM16)).
S.T.P. Pharma, 1987 ; 3, 1 : 33-40.
33. HANSEN D.K., GRAFTON T.F.
Evaluation of di(2-ethylhexyl)phthalate-induced embryotoxicity in rodent whole-embryo culture.
J Toxicol Environ Health, 1994 ; 43, 3 : 361-367.
34. HEGEDUS E., RACZ Z.
Higher ATP level and reduced glucose consumption of red cells stored in PVC bags compared to glass bottles.
Vox Sang, 1987 ; 53, 2 : 83.

35. HOENICH N.A., THOMPSON J., VARINI E., et al.
Particule spallation and plasticiser (DEHP) release from extracorporeal circuit tubing materials.
Int J Artif Organs, 1990 ; 13, 1 : 55-62.
36. JAEGER R.J., RUBIN R.J.
Plasticizers from plastic devices : extraction, metabolism and accumulation by biological systems.
Science, 1970 ; 170 : 460-462.
37. KAMRIN M.A., Ph. D., MAYOR G.H., M.D., et al.
Diethyl phthalate : a perspective.
J Clin Pharmacol, 1991 ; 31 : 484-489.
38. KHALIQ M.A., SRIVASTAVA S.P.
Induction of hepatic polyamines by di(2-ethylhexyl)phthalate in rats.
Toxicol Lett, 1993 ; 66, 3 : 317-321.
39. LUFF R.D., M.D., M.P.H., et al.
Microwave technology for the rapid thawing of frozen blood components.
Am J Clin Pathol, 1985 ; 83, 1 : 59-64.
40. Matériaux à base de poly(chlorure de vinyle) plastifié pour récipients destinés à contenir le sang humain et les produits du sang et les solutés aqueux pour perfusion intraveineuse.
Pharmacopée Française, X^e édition, 1990.
41. Matériaux à base de poly(chlorure de vinyle) plastifié pour tubulures utilisées dans les nécessaires pour transfusion du sang et des produits du sang.
Pharmacopée française, X^e édition, 1992.
42. MOJAVERIAN P., REPTA A.J.
Development of an intravenous formulation for the unstable investigational cytotoxic nucleosides 5-azacytosine arabinoside and 5-azacytidine.
J Pharm Pharmacol, 1984 ; 36 : 728-733.
43. MYHRE B.A.
Toxicological quandary of the use of bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) as a plasticizer for blood bags.
Ann Clin Lab Sci, 1988 ; 18, 2 : 131-140.
44. NASSBERGER L., ARBIN A., OSTELIUS J.
Exposure of patients to phthalates from polyvinyl chloride tubes and bags during dialysis.
Nephron, 1987 ; 45, 4 : 286-290.
45. OISHI S.
Strain differences in susceptibility to di-2-ethylhexyl phthalate-induced testicular atrophy in mice.
Toxicol Lett, 1993 ; 66, 1 : 47-52.
46. PAGE B.D., LACROIX G.M.
Studies into the transfer and migration of phthalate esters from aluminium foil-paper laminates to butter and margarine.
Food Addit and Contam, 1992 ; 9, 3 : 197-212.

47. PARMAR D., SRIVASTAVA S.P., SETH P.K.
Effect of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) on hepatic mixed function oxidases in different animal species.
Toxicol Lett, 1988 ; 40, 3 : 209-217.
48. PEARSON S.D., TRISSEL L.A.
Leaching of diethylhexyl phthalate from polyvinyl chloride containers by selected drugs and formulation components.
Am J Hosp Pharm, 1993 ; 50 : 1405-1409.
49. PELLERIN F., BAYLOCQ D.
Interactions et migrations entre les matériaux plastiques et les médicaments.
in : Les matières plastiques à usage pharmaceutique / ed. POSTAIRE E.
Paris, Editions Médicales Internationales, 1991 : 273-300.
50. PETERS P.G., HAYBALL P.J.
A comparative analysis of the loss of amiodarone from small and large volume PVC and non-PVC infusion systems.
Anaesth Intensive Care, 1990 ; 18, 2 : 241-245.
51. PLONAIT S.L., NAU H., MAIER R.F., et al.
Exposure of newborn infants to di-(2-ethylhexyl)phthalate and 2-ethylhexanoic acid following exchange transfusion with polyvinylchloride catheters.
Transfusion, 1993 ; 33, 7 : 598-605.
52. POLLACK G.M., LI R.C.K., ERMER J.C., et al.
Effects of route of administration and repetitive dosing on the disposition kinetics of di(2-ethylhexyl)phthalate and its mono-de-esterified metabolite in rats.
Toxicol Appl Pharmacol, 1985 ; 75 : 246-256.
53. POLLACK G.M., SHEN D.D., DORR MB.
Contribution of metabolites to the route- and time-dependent hepatic effects of di(2-ethylhexyl)phthalate in the rat.
J Pharmacol Exp Ther, 1988 ; 248, 1 : 176-181.
54. Produits chimiques cancérigènes. Définitions. Classement.
INRS, CDU 616-006 : 661
Cahiers de notes complémentaires, 1993 ; 152 : 483-491.
55. QUINN M.A., CLYNE J.H., WOLF M.M., et al.
Storage of platelet concentrates and in vitro study of four types of plastic packs.
Pathology, 1986; 18, 3 : 331-335.
56. RAOM.S., YELDANDI A.V., SUBBARAO V.
Quantitative analysis of hepatocellular lesions induced by di(2-ethylhexyl)phthalate in F-344 rats.
J Toxicol Environ Health, 1990 ; 30, 2 : 85-89.
57. SCHMID P., SCHLATTER C.
Excretion and metabolism of di(2-ethylhexyl)phthalate in man.
Xenobiotica, 1985 ; 15, 3 : 251-256.
58. SCHULZ C.O.
Assessing human health risks from exposure to di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) and related phthalates : scientific issues.
Drug Metab Rev, 1989 ; 21, 1 : 111-120.

59. SHARMAN M., READ W.A., CASTLE L., et al.
Levels of di-(2-ethylhexyl)phthalate and total phthalate ester in milk, cream, butter and cheese.
Food Addit Contam, 1994 ; 11, 3 : 375-385.
60. SHIMIZU T., KOUKETZU K., MORISHIMA Y., et al.
A new polyvinylchloride blood bag plasticized with less-leachable phthalate ester analogue, di-n-decyl phthalate, for storage of platelets.
Transfusion, 1989 ; 29, 4 : 292-297.
61. SHINTANI H.
Determination of phthalic acid, mono-(2-ethylhexyl)phthalate and di-(2-ethylhexyl)phthalate in human plasma and in blood products.
J Chromatogr, 1985 ; 337 : 279-290.
62. SHIOTA K., MIMA S.
Assessment of the teratogenicity of di(2-ethylhexyl)phthalate and mono(2-ethylhexyl)phthalate in mice.
Arch Toxicol, 1985 ; 56, 4 : 263-266.
63. SINGH A.R., LAWRENCE W.H., AUTIAN J.
Teratogenicity of phthalate esters in rats.
J Pharm Sci, 1972 ; 61, 1 : 51-55.
64. SJOBERG P., BONDESSON U.
Determination of di(2-ethylhexyl)phthalate and four of its metabolites in blood plasma by gas chromatography-mass spectrometry.
J Chromatogr, 1985 ; 344 : 167-175.
65. SJOBERG P., BONDESSON U., GRAY T.J., et al.
Effects of di(2-ethylhexyl)phthalate and five of its metabolites on rat testis in vivo and in vitro.
Acta Pharmacol Toxicol, 1986 ; 58, 3 : 225-233.
66. SJOBERG P.O., BONDESSON U.G., SEDIN E.G., et al.
Exposure of newborn infants to plasticizers. Plasma levels of di-(2-ethylhexyl)phthalate and mono-(2-ethylhexyl)phthalate during exchange transfusion.
Transfusion, 1985 ; 25, 5 : 424-428.
67. SMISTAD G., WAALER T., ROKSVAAG P.O, et al.
The influence of mono (2-ethylhexyl) phthalate and stearates on the migration in soft polyvinyl chloride infusion bags.
Acta Pharm Nord, 1989 ; 1, 6 : 321-326.
68. SMISTAD G., WAALER T., ROKSVAAG P.O.
Migration of plastic additives from soft polyvinyl chloride bags into normal saline and glucose infusions.
Acta Pharm Nord, 1989 ; 1, 5 : 287-290.
69. SMISTAD G., WAALER T., ROKSVAAG P.O.
The influence of product factors on the migration in soft polyvinyl chloride infusion fluid bags.
Acta Pharm Nord, 1989 ; 1, 6 : 313-320.

70. SMISTAD G., WAALER T., ROKSVAAG P.O.
Determination by gas-liquid chromatography of trace amounts of soft polyvinyl chloride plastic additives in aqueous solutions.
Acta Pharm Nord, 1989 ; 1, 1 : 9-16.
71. STERN I.J., MIRIPOL J.E., IZZO R.S., et al.
Physicochemical Aspects of the extraction in blood and the disposition in rats of di-(2-ethylhexyl)phthalate plasticizer.
Toxicol Appl Pharmacol, 1977 ; 41 : 507-522.
72. STILES M.L., ALLEN L.V., YU-HSING TU
Stability of fluorouracil administered through four portable infusion pumps.
Am J Hosp Pharm, 1989 ; 46 : 2036-2040.
73. STILES M.L., YU-HSING TU, ALLEN L.V.
Stability of cefazolin sodium, cefoxitin sodium, ceftazidime, and penicillin G sodium in portable pump reservoirs.
Am J Hosp Pharm, 1989 ; 46 : 1408-1412.
74. TEIRLYNCK O., KAUFMAN J.M., BOGAERT M.G., et al.
Testicular toxicity induced by single dosing of di- and mono-(2-ethylhexyl) phthalate in the rat.
Toxicol Lett, 1988 ; 40, 1 : 85-91.
75. TEIRLYNCK O.A., ROSSEEL M.T.
Determination of di- and mono(2-ethylhexyl)phthalate in plasma by gas chromatography.
J Chromatogr, 1985 ; 342 : 399-405.
76. THOMAS J.A., THOMAS M.J.
Biological effects of di(2-ethylhexyl)phthalate and other phthalic acid esters.
Crit Rev Toxicol, 1984 ; 13, 4 : 283-317.
77. TRISSEL L.A., XU Q., KWAN J., et al.
Compatibility of paclitaxel injection vehicle with intravenous administration and extension sets.
Am J Hosp Pharm, 1994 ; 51, 15 : 2804-2810.
78. VENKATARAMANAN R., BURCKART G.J., PTACHCINSKI R., et al.
Leaching of diethylhexyl phthalate from polyvinyl chloride bags into intravenous cyclosporine solution.
Am J Hosp Pharm, 1986 ; 43 : 2800-2802.
79. VISHNUVAJALA B.R., CRADOCK J.C.
Compatibility of plastic infusion devices with diluted N-methylformamide and N,N-dimethylacetamide.
Am J Hosp Pharm ; 1984, 41 : 1160-1163.
80. VON BURG R.
Toxicology update. Bis (2-ethylhexyl)phthalate.
J Appl Toxicol, 1988 ; 8, 1 : 75-78.
81. WAUGH W.N., TRISSEL L.A., STELLA V.J.
Stability, compatibility, and plasticizer extraction of taxol injection diluted in infusion solutions stored in various containers.
Am J Hosp Pharm, 1991 ; 48 : 1520-1524.



N° d'identification

PH Nancy 95 n° 209

**EXTRACTION DU DI-2-ETHYLHEXYLPHTALATE DANS DES PERFUSIONS
MEDICAMENTEUSES CONDITIONNEES EN CONTENANT DE
POLYCHLORURE DE VINYLE
COMPARAISON DE POUCHES DISPONIBLES SUR LE MARCHE FRANCAIS**

soutenu le 10 octobre 1995

par Béatrice DEMORÉ

RESUME

Le di-2-éthylhexylphtalate (DEHP) est un des phtalates les plus utilisés comme plastifiant du polychlorure de vinyle (PVC). Il présente l'inconvénient de migrer du contenant vers le contenu au contact de solutés aqueux contenant des agents lipophiles comme l'huile de ricin polyoxyéthylénée ou des tensioactifs comme le polysorbate 80. Son extraction est moins nette avec des solutés alcooliques. Ces produits sont utilisés comme excipient dans la formulation de solutions injectables médicamenteuses (Véhem[®] et Sandimmun[®] pour l'huile de ricin polyoxyéthylénée, Cordarone[®] et Vépéside[®] pour le polysorbate 80 et Valium[®] pour l'alcool). Des études de toxicité du DEHP chez l'animal ont montré des effets hépatotoxiques et cancérogènes.

Le but de cette étude est de comparer l'extraction du DEHP par des perfusions de Véhem[®], Sandimmun[®], Cordarone[®], Vépéside[®] et Valium[®], à partir de poches en PVC de 100 ml de chlorure de sodium à 0,9% et de glucose à 5%, provenant de quatre fabricants différents (Aguettant, Baxter, Biosedra, Macopharma) et disponibles sur le marché français. La recherche du DEHP est réalisée à T 0 (préparation des poches) puis sur 24 heures (à T 4h, T 8h et T 24h) par dosage en Chromatographie Liquide Haute Performance. Les résultats obtenus permettent de vérifier la présence de DEHP dans toutes les perfusions étudiées, sauf dans le cas du Valium[®]. Le relargage de DEHP est comparable (sur 24 heures) pour les 4 types de poches étudiés, quel que soit le solvant de perfusion. Aucune des poches testées dans ce travail ne convient pour l'administration de solutions comportant des agents susceptibles de relarguer le DEHP. La meilleure alternative à la fabrication de ces perfusions reste l'utilisation de flacons en verre ou de poches en polyéthylène.

MOTS CLES

di-2-éthylhexylephtalate - toxicité - plastifiant - polychlorure de vinyle - huile de ricin polyoxyéthylénée - extraction

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
J. VIGNERON	Pharmacie Brabois adultes	Expérimentale <input checked="" type="checkbox"/> Bibliographique <input type="checkbox"/> Thème <input type="text" value="3"/>

Thèmes

1. Sciences fondamentales
3. Médicament
5. Biologie

2. Hygiène / Environnement
4. Alimentation - Nutrition
6. Pratique professionnelle