

**République Algérienne Démocratique et Populaire**

**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**

**UNIVERSITE DE BLIDA 1**

**Faculté Des Sciences Technologiques**

**Département de Chimie Industrielle**



**MEMOIRE DE MASTER PROFESSIONNEL**

En Génie Des Procédés

Spécialité : Pharmacie Industrielle

**Etude de l'inertie d'un système perfuseur au contact de  
quelques liquides à usage pharmaceutique.**

Par

Khettab Kaoutar

Devant le jury :

M <sup>r</sup> . Ouzzane	Université de Blida	Président
M <sup>m</sup> . Ait Mesbah	Université de Blida	Examinatrice
M <sup>r</sup> . Fettaka	Université de Blida	Examineur
M <sup>m</sup> . Zeddami	Université de Blida	Directrice de mémoire

Promotion 2014/15

## تلخيص :

الهدف من هذه الدراسة هو التحقق من ظاهرة هجرة di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) من الجهاز محقن للأوردة المصنوع من البولي فينيل كلوريد (PVC) الى داخل محلول الجلوكوز 5٪ ، و مستحلبات الدهون التي يمثلها الايثانول و مزيج من الايثانول / الماء (1مل/9مل).  
لقد قمنا بتعريض غرف وأنابيب الأجهزة في اتصال مع الجلوكوز والسوائل الاخرى تحت درجات حرارة مختلفة (25°، 40° و 70°) لفترات مختلفة من الزمن (ساعتان، 24 ساعة). لقد قمنا بتحديد كمية DEHP التي هاجرت داخل العينات باستخدام مطياف الأشعة فوق البنفسجية (UV) عند 276 نانومتر.  
لقد أظهرت نتائج التجربة أن كميات كبيرة من DEHP قد هاجرت داخل الإيثانول مقابل كميات ضئيلة جدا داخل المحاليل المائية.

## ABSTRACT :

The aim of the present study is to examine the leaching of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) from polyvinyl-chloride (PVC) infusion sets exposed to 5% glucose intravenous solution, and infusing lipid emulsions simulated by Ethanol and Ethanol/Water (1ml/9ml).

We have exposed the drips room and the tubings of infusion devices in contact with glucose and simulators media at different temperatures (25 ° C, 40 ° C, 70 ° C) for various periods of time (2h, 24h). We then determined the amount of the DEHP leached in samples at 276 nm using ultraviolet spectroscopy (UV).

The experience's results showed that large quantities of DEHP were leached in ethanol. However, we found that the DEHP leached in the aqueous solutions were in very small amount.

## RESUME :

Le but de la présente étude est de mettre en évidence le phénomène de la migration du di (2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) à partir de perfuseurs en chlorure de polyvinyle (PVC) misent en contact avec à une solution de glucose à 5%, et émulsions lipidiques pour perfusion qui ont été simulés par l'éthanol et de l'éthanol/eau (1 ml /9 ml).

Nous avons mis les chambres compte-gouttes et tubulures constituant les dispositifs de perfusion en contact avec le glucose et les milieux simulateurs à différentes températures (25 ° C, 40 ° C, 70 ° C) pour divers temps de contact (2h, 24h). Nous avons ensuite déterminé la quantité du DEHP migrée dans les échantillons à 276 nm en utilisant la spectroscopie ultraviolet (UV).

Les résultats de l'expérience ont montré que des quantités remarquables du DEHP ont migrées dans l'éthanol. Cependant, nous avons constaté que les taux du DEHP libéré dans les solutions aqueuses sont en très petites quantités.

## **REMERCIEMENTS**

Je remercie tout d'abord ALLAH le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.

Mes remerciements s'adressent à ma promotrice madame C.Zeddami pour son encadrement durant la période de préparation de ce mémoire.

Je suis consciente de l'honneur que m'ont fait monsieur Ouzzane en étant président du jury et madame Ait Masbah et monsieur Fettaka d'avoir acceptés d'examiner ce travail.

Je tiens à remercier tous mes professeurs pour leurs générosités et la patience dont ils ont su faire preuve durant mes deux années de master.

Mes profonds remerciements vont également à tous l'effectif du département de la Chimie Industrielle de l'université de Blida 1, et à toutes les personnes qui m'ont aidée et soutenue de près ou de loin.



## DEDICACE

*Je dédie cet humble travail :*

### **A mes parents,**

*Pour leur présence, leur patience, leurs encouragements, leur soutien sans faille tout au long de mes études. Je leur dois en grande partie qui je suis devenu. J'ai essayé d'être toujours votre fierté. J'espère avoir été à la hauteur. Trouvez en ce mémoire le témoignage de mon amour et de ma profonde reconnaissance.*

### **A mes frères et sœurs,**

*Vous comptez énormément pour moi. Merci infiniment pour votre présence et votre soutien qui, je n'en doute pas, ne fera qu'augmenter au fil du temps.*

### **A mes meilleures amies,**

*Merci pour votre soutien et vos encouragements lorsque j'en ai eu besoin, je vous remercie du fond du cœur de toujours être à mes côtés. Votre amitié m'est chère.*

### **A mes camarades,**

*Ceux de la promotion 2014/2015 de « MASTER 2 PROFESSIONNEL DE LA PHARMACIE INDUSTRIELLE », ces années n'auraient pas été les mêmes sans vous.*

**A ceux qui comptent pour moi.**

**KAOUTAR**



## LITSTE DES FIGURES

Figure I.1: Schéma descriptif d'une poche de perfusion.....	4
Figure I.2: Schéma descriptifs de constitution d'un perfuseur.....	7
Figure II.1. : Formule développée du PVC .....	8
Figure II.2 : Formule développée du DEHP.....	9
Figure II.3 : les interactions possibles entre contenu et contenant.....	11
Figure II.4 : Schéma descriptif de phénomène de sorption : (a) adsorption, (b) absorption.....	12
Figure II.5 : Schéma descriptif de phénomène du passage du contenu à l'extérieure de son contenant.....	12
Figure II.6 : Schéma descriptif de phénomène de diffusion des molécules vers le contenant.....	13
Figure II.7: Schéma descriptif de phénomène de migration.....	13
Figure II.8 : Phénomènes d'échange entre le polymère et le contenu.....	15
Figure II.9 : La morphologie amorphe et semi-cristalline de quelques polymères.....	16
Figure II.10 : Modification de texture de matériau.....	17
Figure II.11 : Influence de la température sur la structure des polymères.....	17
Figure III.1 : Les préparations injectables servant pour l'étude de migration.....	26
Figure III.2 : Schéma explicatif des étapes de préparation et analyse des films de polymère – additifs.....	31
Figure III.3 : Schéma explicatif des étapes de préparation et analyse des films de précipités, et quantification du plastifiant contenu dans le filtrat.....	32
Figure IV.1 : Spectres FTIR des films de la Chambre compte-gouttes.....	35
Figure IV.2 : Spectres FTIR des films en PVC de la tubulure.....	36
Figure IV. 3 : Spectre IRTF d'un film en PVC souple à 50% par du DEHP.....	36
Figure IV.4 : Courbe d'étalonnage.....	38
Figure IV.5: Schéma explicatif des dilutions effectuées pour l'analyse par UV du filtrat dans le cas de la chambre compte-gouttes.....	38
Figure IV.6: schéma explicatif des dilutions effectuées pour l'analyse l'échantillon de la tubulure par UV.....	41
Figure IV.7 : Migration du DEHP à partir de la chambre compte-gouttes dans le soluté injectable et les milieux simulateurs à 25°C.....	44
Figure IV.8 : Migration du DEHP à partir de la chambre compte-gouttes dans le soluté	

injectable et les milieux simulateurs à 40°C.....	45
Figure IV.9 : Migration du DEHP à partir de la chambre Compte-gouttes dans le soluté injectable et les milieux simulateurs à 70°C.....	47
Figure IV.10 : Migration du DEHP à partir de la tubulure dans le soluté injectable (glucosé à 5%) et l'éthanol à 25 °C avec les procédé P1 et P 2.....	49
Figure IV.11 : Migration du DEHP à partir de la tubulure dans le soluté injectable (glucosé à 5%) et l'éthanol à 40 °C et 70°C avec le procédé P1.....	50

## LITSTE DES TABLEAUX

Tableau III.1 : Les réactifs utilisés pour les essais expérimentaux.....	27
Tableau IV.1 : Les différents nombres d'onde et liaisons caractérisant le PVC et le DEHP.....	37
Tableau IV.2: Détermination de la masse du DEHP dans l'échantillon de la chambre compte-gouttes.....	39
Tableau IV.3 : Détermination de la masse du DEHP dans l'échantillon de la tubulure.....	40
Tableau IV.4 : Résultats du test de migration du DEHP à partir de la chambre compte gouttes dans le soluté glucosé à 25°C (ANNEXE A <sub>5</sub> ).	
Tableau IV.5 : Résultats du test de migration du DEHP à partir de la chambre compte gouttes dans l'éthanol-eau à 25°C (ANNEXE A <sub>5</sub> ).	
Tableau IV.6 : Résultats du test de migration du DEHP à partir de la chambre compte gouttes dans l'éthanol à 25°C (ANNEXE A <sub>5</sub> ).	
Tableau IV.7 : Résultats du test de migration du DEHP à partir de la chambre compte-gouttes dans le soluté glucosé à 40°C (ANNEXE A <sub>6</sub> ).	
Tableau IV.8 : Résultats du test de migration du DEHP à partir de la chambre compte gouttes dans l'éthanol-eau à 40°C (ANNEXE A <sub>6</sub> ).	
Tableau IV.9 : Résultats du test de migration du DEHP à partir de la chambre compte gouttes dans l'éthanol à 40°C (ANNEXE A <sub>6</sub> ).	
Tableau IV.10. Résultats du test de migration du DEHP à partir de la chambre compte gouttes dans le soluté glucosé à 70°C (ANNEXE A <sub>7</sub> ).	
Tableau IV.11 : Résultats du test de migration du DEHP à partir de la chambre compte -gouttes dans l'éthanol-eau à 70°C (ANNEXE A <sub>7</sub> ).	
Tableau IV.12 : Résultats du test de migration du DEHP à partir de la chambre compte-gouttes dans l'éthanol à 70°C (ANNEXE A <sub>7</sub> ).	
Tableau IV.13 : Influence de la température sur la migration du DEHP dans l'éthanol-eau et l'éthanol.....	48
Tableau IV.14 : Résultats du test de migration du DEHP à partir de la tubulure dans le soluté glucosé à 25°C selon le procédé 01 (ANNEXE A <sub>8</sub> ).	
Tableau IV.15: Résultats du test de migration du DEHP à partir des tubulures dans le soluté glucosé à 25°C selon le procédé 02 (ANNEXE A <sub>8</sub> ).	

Tableau IV.16 : Résultats du test de migration du DEHP à partir de la tubulure dans l'éthanol à 25°C selon le procédé 01 (ANNEXE A<sub>9</sub>).

Tableau IV.17: Résultats du test de migration du DEHP à partir des tubulures dans l'éthanol à 25°C selon le procédé 02 (ANNEXE A<sub>9</sub>).

Tableau IV.18: Résultats du test de migration du DEHP à partir de la tubulure dans le soluté glucosé à 40°C selon le procédé 01 (ANNEXE A<sub>10</sub>).

Tableau IV.19 : Résultats du test de migration du DEHP à partir de la tubulure dans le soluté glucosé à 70°C selon le procédé 01 (ANNEXE A<sub>10</sub>).

Tableau IV.20 : Résultats du test de migration du DEHP à partir de la tubulure dans l'éthanol à 40°C selon le procédé 01 (ANNEXE A<sub>11</sub>).

Tableau IV.21 : Résultats du test de migration du DEHP à partir de la tubulure dans l'éthanol à 70°C selon le procédé 01 (ANNEXE A<sub>11</sub>).



## ABREVIATIONS

ARMED	: Evaluation et la gestion des risques des dispositifs médicaux en chlorure de polyvinyle plastifié.
AFSSAPS	: Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.
AFNOR	: Association française de normalisation.
CE	: Comité Européen.
CHU	: Centre hospitalier universitaire.
CPG	: Chromatographie en phase gazeuse.
DEHP	: Di(2-ethylhexyl)phtalate.
DEHT	: Di(2-ethylhexyl)téréphtalate.
DINICH	: Di-(isononyl) cyclohexane-1,2-dicarboxylate.
DOP	: Dioctylphtalate.
EN	: Norme adoptée par le Comité Européen de Normalisation.
EVA	: Poly(éthylène -acétate de vinyle).
IRTF	: Spectrophotomètre infrarouge à transformée de Fourier.
IMC	: Industries médico-chirurgicales.
IR	: Infrarouge.
ISO	: Organisation internationale de normalisation.
IV	: Voie intraveineuse.
NF	: Norme Française, norme adoptée par l'AFNOR.
NF EN ISO	: Norme internationale reprise dans la collection européenne.
PC	: Polycarbonate.
PE	: Polyéthylène .
PEHT	: Polyéthylène haute densité.
PET	: Polyéthylène téréphtalate.
PHT	: Phtalate.
PP	: Polypropylène.
PS	: Polystyrène.
PVC	: Polychlorure de vinyle.
SC	: Voie sous-cutanée.
THF	: Tétrahydrofurane.
TOTM	: Trioctyltrimellilate.
UV	: Ultraviolet.
VIS	: Visible.
VVC	: Voie veineuse centrale.
VVP	: Voie veineuse périphérique.

## SYMBOLES

$\lambda$	: Longueur d'onde.
$\varepsilon$	: Coefficient d'extinction.
A	: Absorbance.
C	: Concentration.
cm	: Centimètre.
CMR 2	: Classe des substances toxiques pour la reproduction.
°C	: Degré Celsius.
D	: Densité.
j	: Jour.
H	: Heure.
H/E	: Emulsion huile dans eau.
Kg	: Kilogramme.
$\mu\text{g}$	: Microgramme.
l	: Litre.
m	: Masse.
mol	: Mole.
nm	: Nanomètre.
pH	: Potentiel hydrogène.
$R^2$	: coefficient de détermination.
t	: Temps.
T	: Température.
$T_f$	: Température de fusion.
$T_g$	: Température de transition vitreuse.
$T_x$	: Taux de migration.
V	: Volume.
v/v	: volume/volume.

## TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE</b>	
<b>CHAPITRE I : GENERALITES SUR LA PERFUSION</b>	
I-1.Définition de la perfusion.....	3
I-2.Voies d'administration.....	3
I-3.Préparations pharmaceutiques pour perfusion.....	3
I-4.Matériel de perfusion.....	4
I-4.1. Contenants.....	4
I-4.2. Perfuseurs par gravité.....	5
<b>CHAPITRE II : COMPATIBILITE D'UN SYSTEME DE PERFUSION AVEC DES PREPARATIONS PHARMACEUTIQUES</b>	
II-1. Poly(chlorure de vinyle) à usage médicale et pharmaceutique.....	8
II-1.1. Le poly(chlorure de vinyle) (PVC).....	8
II-1.2. Di(2-ethylhexyl) phtalate (DEHP).....	9
II-2. Phénomènes des interactions contenu-contenant.....	11
II-2.1.Les interactions dans le sens contenu vers le contenant.....	11
II-2.2.Les interactions dans le sens contenant vers le contenu.....	13
II-3. Migration.....	13
II-4. Mécanisme de migration.....	14
II.5.Paramètres influençant la migration.....	15
II.5.1. Paramètres liés au contenu.....	15
II.5.2. Paramètres liés au contenant.....	15
II.5.3. Paramètres liés à l'environnement.....	17
II-6.Synthèse bibliographique des études de migration de DEHP dans le domaine de la perfusion.....	18
<b>ETUDE EXPERIMENTALE</b>	
<b>CHAPITRE III : METHODOLOGIE EXPERIMENTALE</b>	
III-1. Présentation du plan expérimental.....	23
III-2. Produits utilisés.....	23
III-2.1. Perfuseurs plastiques étudiées.....	23
III-2.2. Soluté Glucosé 5%, Poche en PVC, 1000ml.....	24
III-2.3. Emulsion à reconstitué pour perfusion intraveineuse.....	25
III-3. Réactifs analytiques.....	27
III-4. Matériels.....	28
III.4.1.Matériels et verreries de laboratoire.....	28
III.4.2.Matériels analytique.....	28
III-5. Méthodes.....	28

III-5.1.Caractérisation du PVC du plastifiant par spectroscopie IRTF.....	29
III-5.2. Protocole des tests de migration.....	33

## **CHAPITRE IV : RESULTATS ET DISCUSSIONS**

IV-1. Etude du matériau plastique du perfuseur par la spectroscopie IRTF.....	35
IV-1.1. Cas des films avec additifs obtenus à partir de la chambre compte-gouttes (Fcs) et la tubulure (Fts).....	35
IV-1.2.Cas des films sans additifs obtenus à partir de la chambre compte-gouttes (Fcr) et la tubulure (Ftr).....	37
IV-2 Quantification du DEHP dans le perfuseur.....	38
IV-2.1. Par la spectroscopie UV à 276nm.....	38
IV-2.2.Par gravimétrie.....	41
IV-3. Etude de la migration du DEHP à partir des perfuseurs en PVC.....	43
IV-3.1.Tests de migration à 25°C avec la chambre compte-gouttes.....	43
IV-3.2.Tests de migration à 40°C avec la chambre compte-gouttes.....	45
IV-3.3.Tests de migration à 70°C avec la chambre compte-gouttes.....	46
IV-3.4. Influence de la température sur la migration du DEHP dans l'éthanol-eau et l'éthanol.....	47
IV-3.5.Tests de migration avec la tubulure au contact de soluté injectable (glucosé à 5%) et l'éthanol.....	48
<b>CONCLUSION GENERALE.....</b>	<b>53</b>

Références

Annexes

# **INTRODUCTION**

## INTRODUCTION

Notre thème se propose d'étudier le phénomène de la migration du di (2-ethylhexyl) phtalate (DEHP), un plastifiant de perfuseurs en polychlorure de vinyle (PVC), dans des préparations pour perfusion et des milieux simulateurs à différentes températures et pendant des durées de contacts variables.

L'intérêt de cette problématique réside à notre sens à la fois dans son aspect sujet d'actualité que de son importance capitale quant à l'avenir de l'utilisation du PVC plastifié dans le domaine médical.

En effet, la recherche scientifique ainsi que la réglementation internationale se préoccupent actuellement des réactions possibles entre les préparations pour perfusion et leurs matériaux d'administration en matières plastiques.

C'est ainsi qu'en Mars 2009, l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) a publié des recommandations sur l'utilisation du DEHP dans les dispositifs médicaux sous prétexte que ce plastifiant utilisé pour assouplir le PVC peut facilement migrer des dispositifs médicaux vers le patient. Or, le DEHP est classé comme toxique pour la reproduction (CMR 2) [1].

En outre, l'article 3 de la loi française n° 2012-1442 du 24 décembre 2012, a prévu qu'à compter du 1er juillet 2015, l'utilisation de tubulures comportant du DEHP est interdite dans les services de pédiatrie, de néonatalogie et de maternité [2,3]. Cette restriction d'utilisation du DEHP a été rendue nécessaire, au regard notamment de la directive européenne (2007/47/CE) [2,3]. Il est donc urgent de trouver des alternatives, soit en termes de plastifiants, soit en termes de matériaux [1].

Au stade actuel, les entreprises de production des équipements médicaux n'ont pas encore mis sur le marché des matériaux de substitution. Les effets à long terme des produits alternatifs au DEHP ne sont pas connus, et des études sont toujours en cours [2, 3].

Notre problématique se propose alors de mettre en évidence la réalité du phénomène de migration. Deux parties seront abordées. La première traitera de l'étude bibliographique sur le DEHP afin de tenter de faire le point sur l'avancée actuelle des connaissances en la matière. La seconde partie sera consacrée quant à elle au travail

expérimental et aux résultats qui en découlent, accompagnés des discussions avant de conclure.

**ETUDE**  
**BIBLIOGRAPHIQUE**



# **CHAPITRE I :**

## **GENERALITES SUR LA PERFUSION**

## CHAPITRE I : GENERALITES SUR LA PERFUSION

### I-1. Définition de la perfusion :

La perfusion est définie comme « un acte sur prescription médicale consistant à administrer par voie parentérale une préparation injectable, à l'exclusion du sang et dérivés (on parle alors de transfusion), contenue dans un récipient, transférée à l'aide d'un dispositif approprié reliant ce récipient au système veineux ou parfois sous-cutané (hypodermoclyse) » [4-7].

Trois éléments sont indispensables dans une ligne de perfusion [8,9] :

- Un récepteur : ce sont les différentes voies d'administration ;
- Un liquide de perfusion : c'est la préparation médicamenteuse pour perfusion ;
- Un vecteur : c'est le matériel de perfusion.

### I-2. Voies d'administration : [6-9]

Les voies d'administration des préparations pour perfusions sont :

- Voie intraveineuse (IV) : périphérique (VVP) ou centrale (VVC) ;
- Voie sous-cutanée (SC) : hypodermoclyse ;
- Voie Intra-osseuse ;
- Voie intrathécale.

### I-3. PREPARATIONS PHARMACEUTIQUES POUR PERFUSION: [10]

Trois catégories de préparations pour perfusion intraveineuse figurent dans les monographies de la pharmacopée européenne sous la classe des préparations parentérales:

- Les préparations pour perfusion intraveineuse ;
- Les préparations à diluer pour perfusion intraveineuse ;
- Les poudres pour perfusion intraveineuse.

Les exigences spécifiées pour les préparations pour perfusion sont :

- Stérilité ;
- Pratiquement exemptes de particules ;
- Satisfaites aux tests des endotoxines et des pyrogènes ;

Elles doivent être isotoniques, de faible viscosité, à des pH proches de la neutralité et de composition la plus simple possible. Les conservateurs antimicrobiens ne sont pas additionnés dans ce type de préparation.

#### I-4. Matériel de perfusion :

Les dispositifs de la ligne de perfusion couramment utilisés aux hôpitaux sont [7-9]:

- Contenant : Poche ou flacon de volume supérieur à 50 ml ;
- Perfuseur : les perfuseurs par gravité ou par pression ;
- Accessoires (régulateur de débit, rampes, robinets) ;
- Dispositif d'abord (les cathéters ou aiguille épicroânienne).

##### I-4.1. Contenants :

Les préparations injectables pour perfusion sont conditionnées soit en :

- Poches souples en matières plastiques à mono, bi ou tri-compartment ;
- Flacons en verre ou en matière plastique.

On trouve sur ces contenants :

- Un site pour l'injection de produits additionnels ;
- Un site pour connexion à une ligne de tubulure de perfusion.



Figure I.1: Schéma descriptif d'une poche de perfusion. [8]

## **I-4.2. Perfuseurs par gravité :**

### **I-4.2.1.Définition :**

Le perfuseur, appelé aussi à la pharmacopée française « nécessaire pour perfusion » est destiné à l'administration parentérale de préparations injectables conditionnées en flacon ou en poche [4,7].

Il est notamment défini comme «dispositif reliant un récipient contenant plus de 50 millilitres d'une préparation injectable au système veineux, et permettant le transfert de la préparation à un débit réglable». Classiquement, leur durée d'utilisation ne doit pas excéder 24 heures [7,11]. Dans les conditions d'asepsie strictes, le perfuseur doit être remplacé au mois toutes les 72 heures pour la voie centrale et 96 heures pour la voie périphérique [4,7].

La compatibilité physico-chimique des principes actifs perfusés avec le perfuseur utilisé doit être démontrée. L'utilisation d'un perfuseur opaque est recommandée dans le cas où les molécules actives photosensibles [11].

### **I-4.2.2. Composition :**

Pour remplir sa fonction, un perfuseur doit être constitué des éléments indispensables suivants :

#### **i. Perforateur :**

Aussi appelé trocart ou percuteur, le perforateur met en continuité le flacon ou la poche à perfuser avec la tubulure.il se situe à l'extrémité proximal du perfuseur. Il est recouvert d'un capuchon protecteur pour assurer sa stérilité [6,7].

De forme et dimension normalisées, il perce la paroi de la poche ou le bouchon du flacon d'au moins 5mm dans le soluté.

Il est constitué d'un tube effilé en matière plastique, il doit être rigide, perforant monté sur une embase assurant son étanchéité avec le contenant de perfusé.

Il peut être monocanal pour les poches souples (sans prise d'air), ou bicanal avec prise d'air filtrée (obturateur avec membrane filtrante de porosité entre 0,22 micromètre et 0,33 micromètre) pour faciliter l'écoulement soluté à partir des flacons rigides.

#### **ii. Chambre compte-gouttes :**

De forme cylindrique, elle peut être rigide ou semi-rigide. Son volume varie de 10 à 15ml. Transparente, elle a pour objectif de piéger les bulles d'air et de permettre le contrôle visuel du débit par comptage des gouttes qui s'effectue en appréciant la chute libre des gouttes sur une hauteur d'au moins 20 millimètres [6,7,12].

Elle peut être munie ou non dans sa partie basale d'un filtre de 15µm à 20µm destiné à retenir les éventuels résidus de solutés à perfuser. Dans certains cas, un filtre long que l'on voit très clairement au sein de la chambre compte-gouttes est parfois utilisé à une porosité de 170 micromètres à 200 micromètres. Pour une bonne utilisation, la chambre compte-gouttes doit être remplie entre la moitié et trois quart de sa capacité.

Le réservoir compte-gouttes est calibré (nombre de gouttes n) par le fabricant à 20 gouttes (ou 60 gouttes pour les perfuseurs utilisés en pédiatrie). Il est donc facile de connaître le débit en gouttes par minute. A titre d'exemple, pour un flacon ou une poche de volume V= 2000 ml à passer en 24 heures, soit 1440 minutes (t), le débit sera de soit 28 gouttes par minute. Il est déterminé à partir de l'équation I.1.

$$\text{débit} = \frac{V \times n}{t \times 60} = \frac{2000 \times 20}{24 \times 60} \quad (\text{equation I} - 1)$$

### iii. Tubulure :

Elle relie de façon étanche les éléments composant le perfuseur entre eux jusqu'à l'abord veineux. Elle assure le transfert par gravité des solutés à perfuser. Elle est en matière plastique, le plus souvent en poly(chlorure de vinyle) (PVC) plastifié, d'une longueur minimale de 1,50 mètre (hors la chambre et le perforateur) et d'un diamètre intérieur de 3 millimètres. Elle ne doit pas se couder. La tubulure doit être souple, transparente pour permettre de vérifier l'écoulement du soluté et détecter le passage éventuel de bulles d'air, étanche, résistante et compatible avec les solutés à perfuser. Toutes fois, l'utilisation des tubulures opacifiées est obligatoire pour certains médicaments photosensibles [6,7,13].

### iv. Système de réglage de débit :

Le réglage du débit de perfusion se fait à l'intermédiaire d'une pince à roulette, un clamp ou encore par une mollette, dite un régulateur de débit qui se situ en aval de la chambre compte-gouttes, en ajustant le nombre de gouttes par unité de temps qui s'écoulent de celle-ci. Le principe de son fonctionnement est fondé sur l'écrasement progressif de la tubulure jusqu'à son obturation complète [6,7,14].

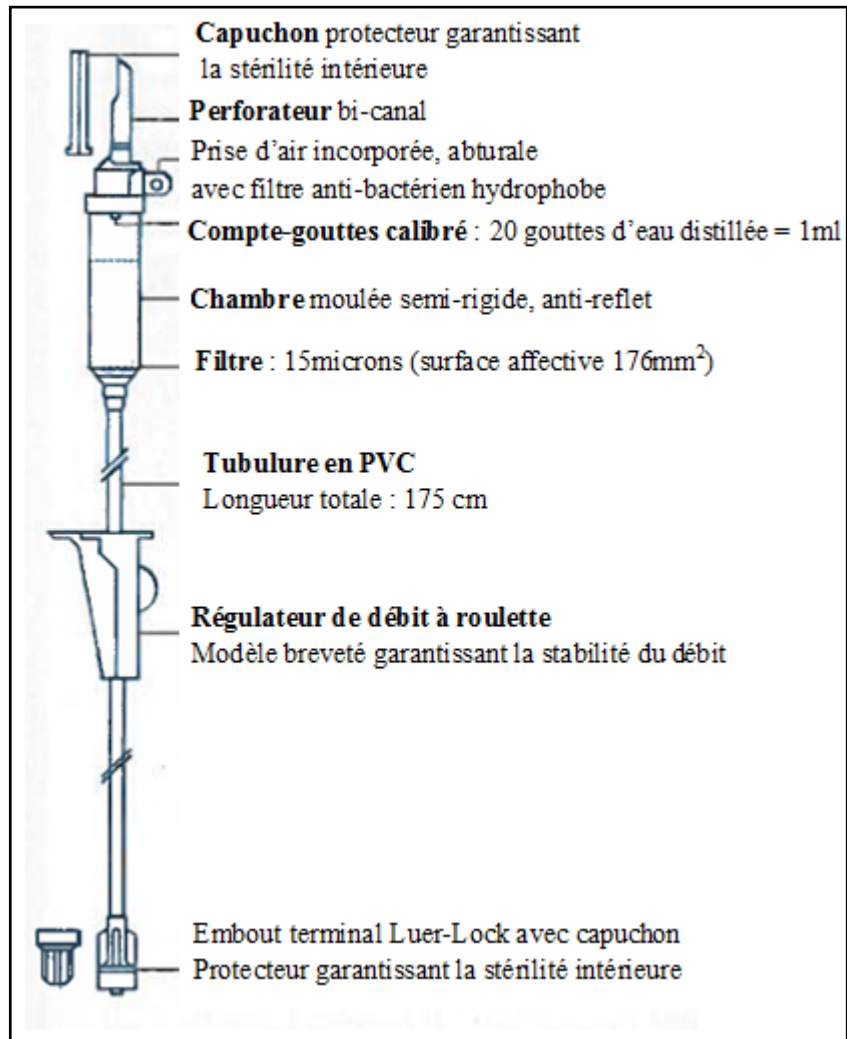


Figure I.2: Schéma descriptifs de constitution d'un perfuseur. [7]

**CHAPITRE II :**

**COMPATIBILITE D'UN SYSTEME DE PERFUSION**

**AVEC DES PREPARATIONS PHARMACEUTIQUES**

## **CHAPITRE II : COMPATIBILITE D'UN SYSTEME DE PERFUSION AVEC DES PREPARATIONS PHARMACEUTIQUES**

### **Introduction:**

Les matériaux plastiques occupent une large place dans le domaine médical et pharmaceutique. En effet, beaucoup de médicaments sont conservés dans des flacons en polyéthylène haute densité (PEHD), et en polypropylène (PP). Des solutions de perfusion et le sang sont conditionnés dans des poches en PVC souples. Par ailleurs, les accessoires intervenant dans le transfert des perfusions, de la transfusion et l'hémodialyse sont en PVC contenant un plastifiant qui lui confère une souplesse facilitant ainsi l'usage. De ce fait une interaction pourrait apparaître entre les liquides et le système de perfusion. Elle se traduit par la migration du plastifiant du PVC vers la solution perfusée.

Comme le plastifiant utilisé appartient à la famille des phtalates, notamment, le DEHP, une contamination serait éventuelle.

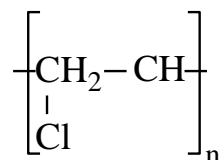
Dans ce qui suit nous donnerons un aperçu sur le PVC, le plastifiant et le phénomène de migration.

Un résumé sur les travaux relatifs à la migration de DEHP dans le domaine de la perfusion

### **II-1. Poly (chlorure de vinyle) à usage médical et pharmaceutique :**

#### **II-1.1. Le poly(chlorure de vinyle) (PVC) :**

Le PVC est une matière thermoplastique obtenue par polymérisation de monomère chlorure de vinyle ( $\text{CH}_2 = \text{CHCl}$ ). Il est connu par ses propriétés mécaniques et physiques intéressantes. Il possède une excellente résistance à l'abrasion. Il résiste aux acides concentrés, aux bases, aux alcools, aux graisses, aux huiles et à de nombreux solvants organiques. Néanmoins, il est sensible au choc et au froid. Sa tenue à chaud est limitée à  $70^\circ\text{C}$ . Sa structure chimique est donnée par la figure II-1 [15,16]:



**Figure II.1. : Formule développée du PVC [16].**

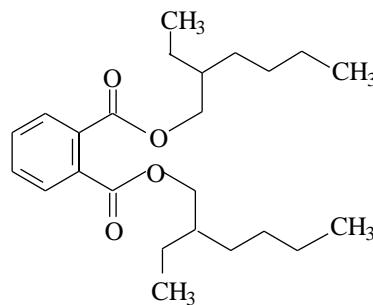


Le PVC n'est pratiquement jamais utilisé seul, mais avec des petites quantités d'adjuvants tels que :

- Plastifiant : les PVC semi-rigides et souples peut contenir du 5% à 40% de plastifiant qui leur confère la souplesse. Cependant, le PVC rigide ne contient pas du plastifiant.
- Stabilisant thermiques : protégeant la résine durant sa transformation en empêchant la libération de gaz chlorhydrique, durant le stockage ou la stérilisation à l'autoclavage.
- Lubrifiants : destinés à faciliter ou rendre possible sa transformation.
- Des charges, des pigments, des agents de renforcement aux chocs, des stabilisants à la lumière et colorants peuvent également être ajoutés à la résine du PVC.

### II-1.2. Di(2-éthylhexyl) phtalate (DEHP) :

Le bis(2-éthylhexyl) phtalate, ou di(2-éthylhexyl) phtalate (DEHP) est connu sous le nom de dioctylphtalate (DOP), est un ester ramifié de la famille des phtalates. Ce diester aromatique de l'acide phtalique entre actuellement pour plus de 50% dans la composition des plastiques à usage médical. Il est combiné par voie thermique au PVC pour former le PVC plastifié [14]. Il a pour formule chimique  $C_{24}H_{38}O_4$  [17]. Sa formule développée est la suivante :



**Figure II.2 : Formule développée du DEHP [17].**

Il est obtenu par estérification de l'anhydride phtalique sur un excès d'alcool (2-éthyl hexanol). Il se caractérise par une solubilité très faible et par une volatilité peu élevée (migration lente du produit hors des produits qui le contiennent). Sa pression de vapeur croît toutefois avec la température, accélérant sa migration [17].

Actuellement dans le domaine des dispositifs médicaux, le DEHP est l'unique phtalate utilisé pour assouplir le PVC car c'est le seul inscrit à la Pharmacopée Européenne 6<sup>e</sup> édition [18].

Il est très apprécié pour les propriétés mécaniques qu'il confère au PVC et pour la facilité de sa transformation, il présente un très bon rapport qualité prix. Il est considéré depuis plus d'une trentaine d'années comme le produit standard du marché des plastifiants [17].

Or, il s'avère que les quantités de DEHP libérées par les dispositifs médicaux lors de situations cliniques (perfusion, transfusion, nutrition entérale, ...etc.) sont importantes.

En moyenne, un individu est exposé dans son quotidien à des doses de 6 à 17  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$  par le biais des dispositifs de perfusion, la dose d'exposition dépasse très souvent 1  $\text{mg}/\text{kg}/\text{j}$  et peut même atteindre plusieurs dizaines de mg. Un nouveau-né en soins intensifs peut se retrouver exposé à des quantités supérieures à 35  $\text{mg}/\text{kg}$  sur des périodes de 10 jours (SCENIHR, 2008). Ces quantités dépassent largement la dose journalière tolérable définie par l'union européenne à savoir 48  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$  (ECB, 2006) et atteignent même les doses révélées toxiques pour la fertilité et la reproduction lors des études animales (CERHR, 2000 ; CERHR, 2005, SCTEE, 2004) [18].

Sur le plan toxicologique des phtalates, des études expérimentales réalisées auprès de différentes espèces animales ont fait état d'une atrophie testiculaire, une atteinte hépatique, une baisse de la fertilité, une diminution du poids fœtal, une augmentation de la masse des reins, une activité anti-androgène ainsi que des effets tératogènes (à des doses très élevées) [19-22].

L'exposition au DEHP a été associée à une augmentation de l'incidence d'adénome (tumeur des glandes) et de carcinome hépatocellulaire (cancer du foie) chez les rongeurs. Un des mécanismes proposés pour expliquer ce phénomène observé chez ces animaux est une prolifération des peroxysomes et des organelles cellulaires, lequel processus ne serait pas activé chez les primates et les humains. Plusieurs avis de spécialistes signalent qu'il ne faut pas ignorer le potentiel cancérigène des phtalates chez l'humain. L'usage de divers équipements médicaux suscite beaucoup d'inquiétude quant aux effets possible du DEHP sur le développement des enfants mâles nés prématurément qui requièrent des soins prolongés. L'US-FDA ainsi que la Communauté européenne sont également préoccupés par l'utilisation des équipements médicaux contenant du DEHP et le risque d'atteinte hépatique chez les jeunes bébés [23].

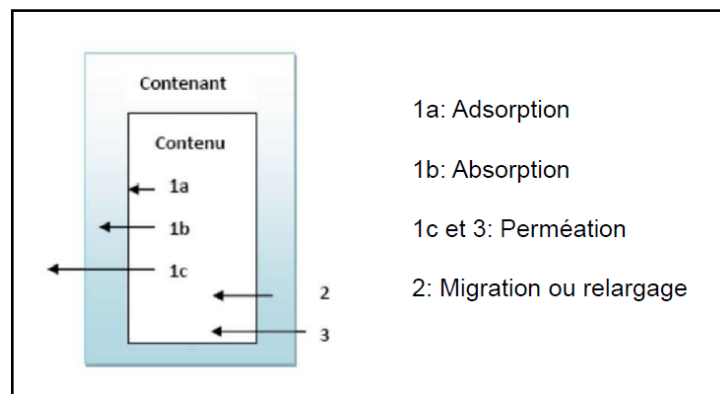
## II-2. Phénomènes des interactions contenu-contenant :

Les interactions contenu-contenant représentent un cas d'incompatibilité entre un médicament avec son récipient [24]. C'est l'un des facteurs intrinsèques intervenants dans la stabilité des produits pharmaceutiques et influençant leur qualité. Pour cela, le couple formulation- conditionnement primaire doit faire obligatoirement l'objet d'une étude d'interaction contenu-contenant.

Cette étude fait partie intégrante des études de stabilité [25]. Dans le domaine de perfusion médical, les matériaux polymériques utilisés pour la fabrication des « contenants transitoires » des médicaments, c'est-à-dire ceux employés en vue de leur administration (poches, réservoirs de pompes, perfuseurs, seringues,... etc) peuvent être à l'origine d'interactions avec les solutions mises à leurs contacts [26].

En effet, deux types d'interactions [26,27] sont possibles (Figure II.3) :

- Les interactions dans le sens contenu vers contenant ;
- Les interactions dans le sens contenant vers contenu.

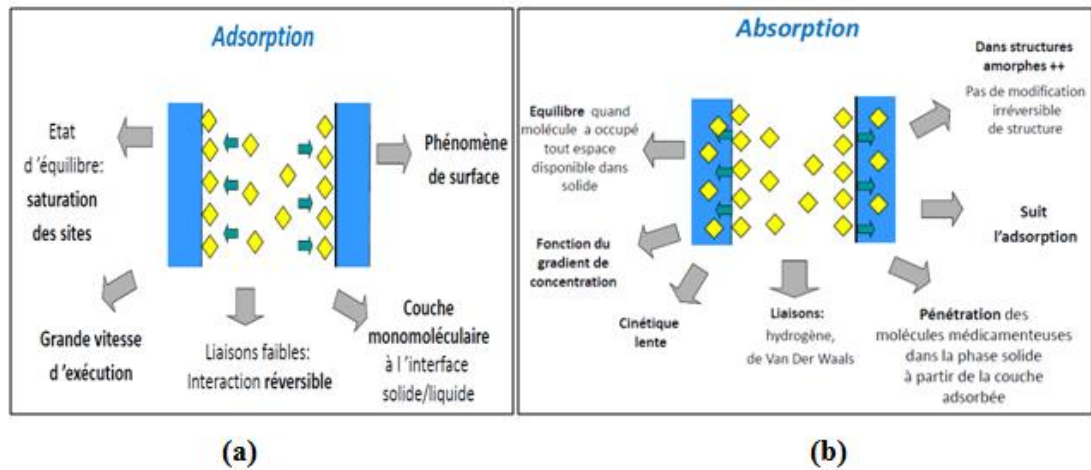


**Figure II.3 : les interactions possibles entre contenu et contenant, 1a, 1b, 1c : Les interactions dans le sens contenu vers contenant, 2 et 3 : Les interactions dans le sens contenant vers contenu [27].**

### II-2.1. Les interactions dans le sens contenu vers le contenant :

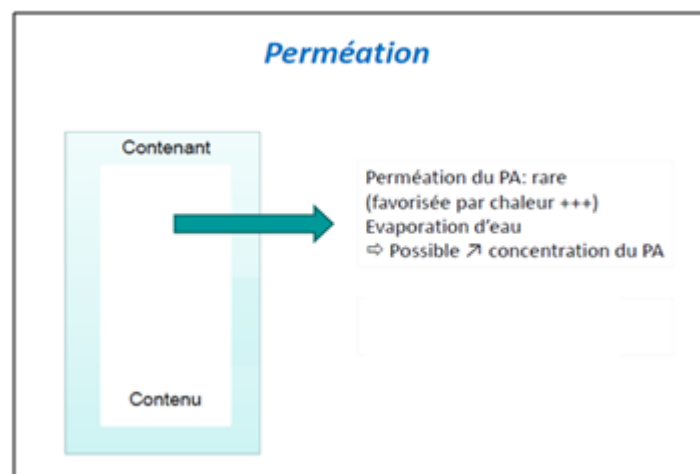
Ce type d'interactions repose sur trois phénomènes qui surviennent chronologiquement : adsorption et absorption (sorption) (Figure II.4), et perméation (désorption) (Figure II.5).

Il débute par une adsorption sur la surface interne des contenants transitoires (poches, perfuseurs, prolongateurs, seringues,...etc.) suivie par une absorption dans l'épaisseur du matériau [26].



**Figure II.4 : Schéma descriptif de phénomène de sorption : (a) adsorption, (b) absorption [27].**

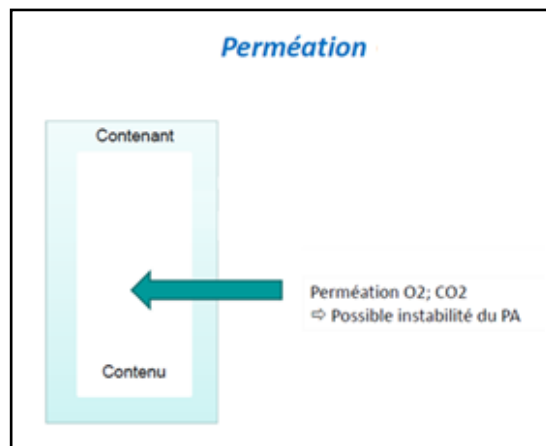
L'absorption peut aboutir au bout d'un temps suffisant à un phénomène de perméation (Figure II-5), les molécules des principes actifs qui ont complètement traversé le matériau apparaissant sur la surface externe des contenants [28].



**Figure II.5 : Schéma descriptif du phénomène de transfert du contenu à l'extérieur de son contenant [27].**

### II-2.2. Les interactions dans le sens contenant vers le contenu :

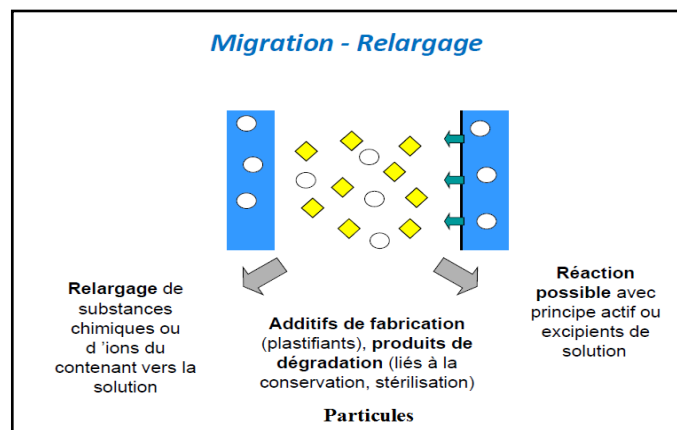
Les interactions dans le sens contenant-contenu se traduit par la diffusion des molécules de l'environnement extérieur (vapeur d'eau ou de gaz) à travers la matrice polymère (perméation) (Figure II.6), et la migration (Figure II.7) d'un ou plusieurs constituants du matériau (contenant) dans les solutions médicamenteuses (contenu). [25, 26, 29]



**Figure II.6 : Schéma descriptif du phénomène de diffusion des molécules vers le contenant [27].**

### II-3. Migration :

La migration appelé encore extraction, relargage, ou désorption est l'extraction de l'un ou de l'ensemble des constituants du matériau plastique et leur libération et passage dans le produit contenu [29,30]. C'est une interaction chimique entre la substance extraite et le médicament [29].



**Figure II.7: Schéma descriptif de phénomène de migration [27].**

Les articles de conditionnement des préparations pharmaceutiques ainsi que les dispositifs médicaux utilisés pour leur administration sont à base de matériaux contenant des additifs susceptibles de migrer (de relarguer ou de désorber) au sein de la préparation médicamenteuse [30,31].

Pour cela, l'étude de la migration est une étape critique dans le développement des dispositifs médicaux et des médicaments et permet d'évaluer les substances extractibles et des relargables qui peuvent être une source de composés toxiques dans des produits pharmaceutiques [32].

En effet, l'objectif de l'étude d'extractible est de favoriser au maximum le passage de composés du contenant dans le contenu pour identifier ceux qui sont susceptible de migrer dans des conditions extrêmes. Elle peut être réalisée selon la méthodologie disponible dans les normes alimentaires dans un milieu simulant pour des durées de contact variables et à différentes températures [32].

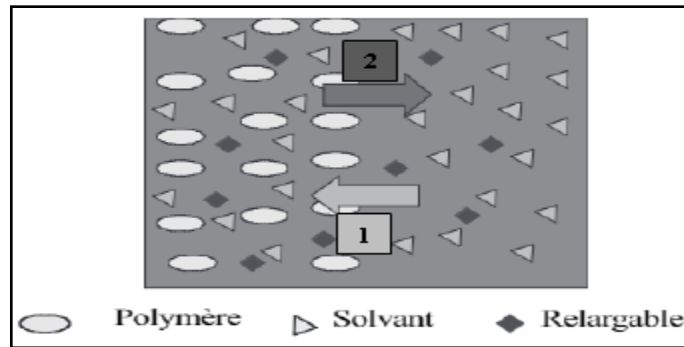
Pour l'étude de relargable, elle est réalisée dans les conditions normales de conservation et d'utilisation en présence de produit. Son but est de rechercher et quantifier les composants identifiés lors de l'étude des extractibles qui sont susceptible d'être relargués au cours du temps dans le produit [32].

Effectivement, le principal exemple de ce phénomène est l'extraction des additifs de matériaux plastiques qui survient essentiellement en présence de tensio-actifs et de produits lipophiles lors de la transfusion, la dialyse, nutrition parentérale, et perfusions de médicaments et particulièrement ceux à caractère lipophile [28].

Parmi les médicaments concernés, on peut citer ampoule Sandimmun®IV dans lequel l'huile de ricin polyoxyéthylénée contenue dans la formulation peut dissoudre le DEHP de la poche Flex en PVC. L'ampoule de Taxol®paclitaxel dont les excipients (huile de ricin - crémosphor) présentent un risque élevé d'interaction et peuvent extraire le plastifiant l'éthylhexylphtalate d'une poche et tubulures en PVC [24, 28, 30].

#### **II-4. Mécanisme de migration :**

Le mécanisme de migration [25,31] est basé sur des phénomènes d'échanges (Figure II.8). En premier lieu certains constituants du médicament (solvant) commence par diffuser à travers la matrice du polymère ce qui solubilise ensuite les composés de bas poids moléculaire (additifs, monomères, oligomères) dans le matériau (le sens 1). Par la suite, le relargable diffuse à travers le polymère pour passer dans le milieu contenu (le sens 2).



**Figure II.8 : Phénomènes d'échange entre le polymère et le contenu [31].**

En fait, à l'intérieur du PVC, le DEHP demeure au sein de la matrice comme un élément semi-solide n'ayant pas de liaison covalente avec elle, ce qui donne au PVC une structure souple. Il peut donc migrer facilement hors de la structure PVC, a fortiori dans les produits ayant une forte affinité comme le sang, les mélanges nutritifs contenant des lipides, ou autres médicaments lipophiles en contact [33, 34].

### **II-5. Paramètres influençant la migration :**

On distingue les paramètres suivants :

#### **II-5.1. Paramètres liés au contenu:**

On cite [24, 30] :

- Caractéristiques physicochimiques du principe actif : nature, masse moléculaire, structure, coefficient de partage ;
- Nature des excipients ;
- Concentration: les réactions sont généralement favorisées avec des concentrations extrêmes ;
- Potentielle d'hydrogène (pH) : des changements de pH importants peuvent entraîner des réactions.

#### **II-5.2. Paramètres liés au contenant :**

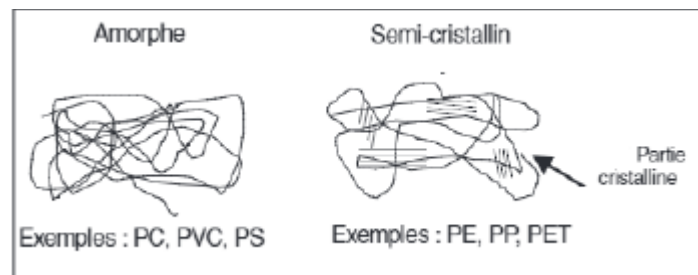
Il s'agit des paramètres suivants [30, 31] :

- Composition ;
- Surface de contact;
- Epaisseur de la paroi;

- Morphologie de polymère :

Les matériaux dits « amorphes », dont les longues chaînes sont en désordre, cas du PVC, par exemple, permettent ainsi aux molécules de médicaments de s'inclure progressivement dans le matériau polymérique par conséquent les aditifs sont solubilisés [30, 31].

Par contre les médicaments dits « cristallins », dont les chaînes sont relativement bien alignées sur de grandes longueurs, cas du polyéthylène (PE), s'opposent par la proximité des chaînes, à la pénétration du milieu contenu. Alors, les sites cristallins forment une barrière à la migration, il y'a donc une faible migration dans les polymères cristallins.



**Figure II.9 : La morphologie amorphe et semi-cristalline de quelques polymères [31].**

Un matériau amorphe est notamment caractérisé par la température de transition vitreuse ( $T_g$ ) alors que la température de fusion ( $T_f$ ) caractérise un matériau cristallin. Pour les polymères semi-cristallins, ils possèdent une partie amorphe et une partie cristalline ce qui les rend caractérisés à la fois par  $T_g$  et  $T_f$ .

Alors, la  $T_g$  d'un matériau peut permettre d'anticiper les phénomènes de diffusion. Si  $T_g$  est faible, la diffusion potentielle est importante. De même la diffusion est importante dans un polymère apolaire que dans un polymère polaire.

- Poids moléculaire des relargables:

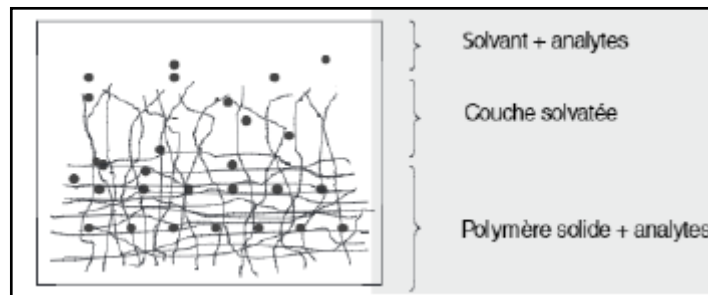
En règle générale, les relargables de faible poids moléculaire sont très solubles alors que les relargables de fort poids moléculaires sont peu solubles. De même pour la diffusion. Elle est inversement proportionnelle au poids moléculaire [31].

- Solubilité du relargables dans le contenu:

Il est important de connaître la solubilité du relargable dans le contenu ainsi que la possibilité de solvation du polymère dans le contenu. En règle générale, les liquides hydrophobes sont de bons solvants alors que les solvants hydrophiles sont des mauvais solvants [31].



Exemple : le solvant peut modifier la texture et les propriétés physiques du contenant (gonflement, durcissement) par un effet de solvatation comme il est schématisé dans la Figure II.10.

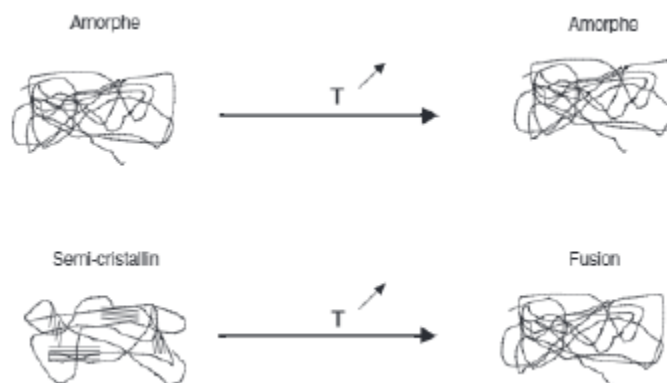


**Figure II.10 : Modification de texture de matériau [31].**

### II-5.3. Paramètres liés à l'environnement :

On distingue l'effet des facteurs suivants [24,30] :

- Débit ;
- Agitation;
- Procédés de fabrication : exemple la stérilisation.
- Temps de contact : plus le temps de contact est long, plus le risque de transfert est important.
- Température : l'élévation de la température peut favoriser les réactions chimiques. En effet. Lorsqu'un polymère semi-cristallin est soumis à la température, il y'a une fusion des sites cristallins, ce qui entraîne un accroissement de la solubilité et l'effet barrière cristalline diminue. Au contraire, le polymère amorphe reste intact (Figure II.11) [30, 31].



**Figure II.11 : Influence de la température sur la structure des polymères [31].**

La température influence notamment le phénomène de diffusion qui est régie par la loi de Fick [28] :

$$\frac{dC}{dt} = D \times \frac{d^2C}{dx^2} \quad (\text{equation II - 2})$$

Où D est le coefficient de diffusion qui dépend de la température selon l'équation II-3.

$$D = D_0 \times \exp\left(-\frac{E}{RT}\right) \quad (\text{equation II - 3})$$

Par voie de conséquence, si la température augmente alors la diffusion augmente.

## **II-6.Synthèse bibliographique des études de migration de DEHP dans le domaine de la perfusion :**

L'étude de migration des plastifiants, en particulier le DEHP, à partir des sets de perfusion en matières plastiques notamment en PVC a fait l'objet de très nombreuses publications.

D'ailleurs, l'approche analytique des études de migration est relativement aisée et les méthodes chromatographiques et spectrale apportent leur garantie de précision et de fiabilité. En effet, les tubulures en PVC plastifié présentent souvent des décharges très importantes, imputables principalement au plastifiant, et se traduisant par une absorbance très nette dans l'ultraviolet (UV), ou par l'apparition de pics supplémentaires sur les chromatogrammes en phase liquide [16].

Dans ce contexte, une étude expérimentale a été menée par J.KASTNER et al (2012) [35] pour évaluer la migration de divers plastifiants commerciaux dans un milieu aqueux en utilisant la chromatographie en phase gazeuse (CPG) et une méthode gravimétrique.

A cette fin, Les chercheurs ont préparés des films de PVC pesant 0,7 g (de diamètre de 25 millimètres et d'une épaisseur de 1 millimètres) avec 40% de plastifiant ( DEHP, divers plastifiants de structure linéaire) ensuite ils ont procédé aux essais de migration par la technique d'immersion dans l'eau déminéralisée des différents films échantillons constitués de divers plastifiants. Ils ont alors constaté que les films plastifiés avec le DEHP ont perdus 0,7% de leur poids initiale dans la première semaine de l'étude de

migration et un peu plus (0,9%) au bout de trois semaines. Les chercheurs ont également analysés le milieu liquide (contenu) par la CPG. Ils ont pu mettre en évidence le phénomène de migration de DEHP. En effet, le taux de migration de DEHP a été le plus élevé en comparaison avec les autres plastifiants, d'environ  $0.79\% \pm 0.25\%$  après une semaine et  $1.91\% \pm 0.54\%$  après trois semaines de l'étude. Cette différence a été justifiée par le caractère hydrophobe élevé des plastifiants ayant une structure linéaire contrairement au DEHP qui possède un noyau aromatique [35].

En janvier 2013, le CHU de Clermont-Ferrand [36] a lancé en France avec trois partenaires hospitalo-universitaires et deux laboratoires de recherche universitaires ainsi qu'un centre de ressources technologiques le projet ARMED (Assessment and Risk Management of MEdical Devices in plasticized polyvinylchloride, ou en français évaluation et gestion des risques des dispositifs médicaux en chlorure de polyvinyle plastifié) qui étudie la migration des plastifiants et compare leur capacité migratoire à partir de tubulure en PVC et évalue ainsi l'exposition de patients à partir des dispositifs médicaux en situation clinique [36,37]. Pour la réalisation de ce projet, et en raison de l'absence de modèle d'essai de migration dans le domaine des dispositifs médicaux, les chercheurs sont orientés dans leur essais préliminaires vers le règlement (CE 10-2011) du modèle agroalimentaire qui définit les conditions d'essai de migration spécifique et globale par la méthode d'immersion dans un simulant constitué d'un mélange d'éthanol/eau (50/50) (v/v) dans des conditions d'expérience définies (24h, 72h, 10 jours à 40°C) pour des échantillons de tubulure en PVC d'une longueur de 30cm [37].

Effectivement, lors de la 24<sup>ième</sup> journée nationale sur les dispositifs médicaux en octobre 2014 en France, les chercheurs ont discuté les résultats des essais de migration globale et spécifique [37].

D'une part Ils ont trouvé que la perte en masse par rapport à la masse initial est la plus remarquable pour les échantillons de PVC/DEHP après 24 heures de contact avec le simulant à 40°C et est d'ordre de 1,2%. Cette perte est de 0,8% pour des tubulures en PVC/DINICH (di-(isononyl) cyclohexane-1,2-dicarboxylate), et inférieure à 0,2 % pour les tubulures en PVC/DEHT (di(2-ethylhexyl)téréphtalate); et PVC/TOTM (Triocyltrimellilate) [37].

D'autre part, les essais de migration spécifique ont montré que le DEHP est toujours le plastifiant qui a migré le plus avec un taux de 4% et une capacité de migration égale à 8,5

par rapport à la masse initiale du plastifiant présente dans la tubulure (34%) à 24h, d'environ 5% à 72h, et de 6% après 10 jours.

Pour les résultats de migration spécifique du DNICH, ils ont aperçu qu'ils s'approchent de ceux du DEHP. Il a migré alors avec un taux de 3,5% et une capacité de migration égale à 8,3 par rapport à la masse initiale du plastifiant présente dans la tubulure (29%) à 24h, d'environ 3% à 72h, et légèrement plus que 3,5% après 10 jours [37].

A la lumière de cette expérience, les résultats sont prometteurs pour le TOTM ayant la capacité de migration spécifique de 180 avec le plus faible taux de migration qui n'a pas dépassé le 0,2% même après 10 jours de contact [37].

Dans une autre partie de l'étude ARMED [37], les experts veulent développer un ou plusieurs modèles simples adaptés aux multiples utilisations des dispositifs médicaux. Pour cela, ils comptent étudier le phénomène de migration dans les conditions les plus défavorables (worst case scenario) : c'est le cas des perfusions et nutriments artificiels pour voie VVP qui sont destinées à l'administration chez des patients adulte et en pédiatrie.

Autres résultats de l'étude menée par L. Bernard et al. [38] qui fait aussi partie du projet ARMED, ont été publiés en mars 2015, au quelle ils ont ainsi étudié la migration de plusieurs plastifiants à partir d'une tubulure en PVC vers un simulant constitué par un mélange d'éthanol/eau déminéralisée (50/50) (v/v), en se basant sur les critères d'étude exigés par la réglementation alimentaire (Norme AFNOR : NF EN 1186-3, 2003). Le simulant choisi est un solvant capable d'extraire des substances lipophiles et est donc utilisé pour les essais de migration des émulsions huile dans eau (Règlement de l'Union Européenne, Octobre 2011).

Pour cela, les chercheurs ont d'abord quantifié par CPG la masse de plastifiant présent dans chaque dispositif. Ils ont trouvés  $31,1\% \pm 3,6\%$  de DEHP dans la tubulure®Raumedic. Ils ont ensuite effectué les tests de migration pour des échantillons découpés de tubulures (30 centimètres de longueur, avec un diamètre interne de 3 millimètres et un diamètre extérieur de 4,1 millimètres). Ils ont pesé puis immergé chaque échantillon dans 125 ml de milieu simulant à 40°C pendant 24h, 72 h et 10 jours. Un millilitre de simulant a été prélevée pour les essais de migration spécifiques et ajoutée à un étalon interne (benzylbutylphtalate) pour analyse par CPG.

La migration globale a été obtenue en mesurant la différence de poids avant et après le test de migration. Le pourcentage de la masse de DEHP migrée par rapport à la masse initiale de plastifiant est de  $1,27\% \pm 0,08\%$  après 24h de contact, et de  $1,34\% \pm 0,30\%$  après 10 jours.

Les taux de migration de DEHP respectivement pour les essais de migration spécifique de 24h, 72h et 10 jours étaient :  $4,08\% \pm 0,17\%$  ;  $4,94\% \pm 0,30\%$  ;  $6,16\% \pm 0,51\%$ .

Les résultats issus de cette expérience ont montré clairement que les plastifiants ont une différence de comportements lors de la migration dans des conditions similaires de contact. Cette étude a conclu que le DEHP est le plastifiant avec le plus grand taux de migration qui évolue au fil du temps. Après 24 h de contact, un huitième (1/8) du DEHP initialement présent dans la tubulure a été déplacé par le mélange d'éthanol/eau hors de la matrice en PVC et cette migration a augmenté avec le temps de contact.

En outre, Frank Welle et al. (2004) [39] ont menée une étude de migration ayant pour objectif de substituer l'utilisation de DEHP dans les tubulures de perfusion en PVC, par un nouveau plastifiant DINCH. Ils ont fait circuler une solution de nutrition entérale destinée aux nouveau-nés, avec deux tubulures (PVC/DEHP) et (PVC/DINCH) pour un débit de 5 ml/h pendant 24h à température ambiante.

La masse fractionnée de DEHP migré était d'environ 60  $\mu\text{g}$  pour une durée de 3h, et a atteint un équilibre dans un temps relativement court (environ 200  $\mu\text{g}$  durant 6h à 21h de perfusion), pour atteindre une migration maximale après 24h (d'environ 210  $\mu\text{g}$ ). Contrairement, la masse fractionnée de DINICH migré a été très faibles (environ 40  $\mu\text{g}$  à 24h).

La masse cumulée de DEHP migré (de 60  $\mu\text{g}$  jusqu'à plus de 1400  $\mu\text{g}$ ) dans la solution était d'environ 8 fois supérieure à celle du DINICH ce qui en fait une bonne alternative au DEHP pour réduire le phénomène de migration dans les tubulures. Ce remplacement a été ainsi proposé par J.KASTNER et al. (2012) [35] pour réduire ce phénomène dans les contenus aqueux.

Une autre étude a été menée par S.Bagel et al.(2009) [40] qui ont comparé la migration du DEHP à partir de divers prolongateurs. Ils ont utilisé pour la première partie de leur étude des prolongateurs d'une longueur de 25 centimètres et 50 centimètres : Prolongateurs VYGON en PVC et en tricouches, et Prolongateurs CAIR en PVC et

coextrudés. Pour le milieu contenu, ils ont fait appelle à une solution à diluée pour perfusion, l'étoposide qui est connu pour sa capacité à extraire du DEHP à partir du PVC.

Les chercheurs ont découvert que les prolongateurs coextrudés et en tricouches relarguent presque autant de DEHP que les prolongateurs en PVC. Ce relargage a augmenté avec la longueur du prolongateur et la diminution du débit.

Dans la deuxième phase de leur expérience, S.Bagel et al (2009) ont utilisé un tensioactif comme milieu simulateur, le polysorbate connu aussitôt comme excipient favorisant l'extraction du DEHP à partir du PVC. Leur objectif était d'évaluer l'influence de la concentration en polysorbate (variable de 0,05mg/ml jusqu'au 2mg/ml), de la température (4°C et 20°C) et du temps de contact (1h, 5h, 20h). Pour cela, ils ont utilisé des prolongateurs en PVC plastifiés par TOTM.

Les chercheurs observé que le relargage du TOTM à partir de PVC est faible et n'est pas influencé par les trois paramètres d'étude. Ils ont conclut que sous réserve d'études toxicologiques approfondies, le TOTM semble être une alternative au DEHP très intéressante et que les dispositifs médicaux multicouches à base de PVC ne sont pas une alternative suffisante pour se prémunir du risque de relargage de DEHP. Selon leur opinion, d'autres plastifiants semblent être intéressants. Ils ont déclaré que dans le cas échéant l'idéal serait sans doute d'utiliser d'autres matériaux que le PVC, qui sont biodégradable et ayant d'une grande inertie en terme d'interactions contenu contenant et en terme de toxicité. Donc, le DEHP, qui est actuellement le plastifiant le plus utilisé, sera remplacé à long terme afin que les tubulures PVC soient plus sûres.

**ETUDE EXPERIMENTALE**

**CHAPITRE III :**

**METHODOLOGIE**

**EXPERIMENTALE**



## **CHAPITRE III : METHODOLOGIE EXPERIMENTALE**

### **III-1. Présentation du plan expérimental :**

Notre travail expérimental est effectué dans le but d'étudier le phénomène de migration du plastifiant (DEHP) à partir d'un dispositif médical de perfusion vers deux préparations injectables pour perfusion intraveineuse (une solution glucosé et des émulsions injectables) et des milieux simulateurs (éthanol, mélange d'éthanol et d'eau distillée, et mélange des huiles végétales) en suivant les modèles agro-alimentaires.

Notre étude a porté sur trois volets:

- a) Identification du matériau plastique constituant le perfuseur par la spectrophotométrie infrarouge à transformée de Fourier (IRTF),
- b) Quantification du plastifiant présent dans le matériau plastique,
- c) Une étude cinétique de migration du plastifiant à partir de la chambre compte-gouttes et des tubulures à trois températures (25°C, 40°C et 70°C) dans différents milieux liquides par la spectrophotométrie Ultra-violet (UV).

### **III-2. Produits utilisés :**

Nous avons travaillé avec des perfuseurs, seringues et deux poches de soluté Glucosé 5% fabriqués par le laboratoire algérien des Industries médico-chirurgicales (IMC) dans son site de production situé à la zone industrielle de Rouïba sis Alger. Ils ont commercialisés sur tout le territoire Algérien.

Nous avons envisagé à utiliser une poche d'une émulsion à reconstitué à tri-compartiments (contenance de 2000 millilitres) importée de l'étranger et destinées à l'utilisation hospitalière. Elle est fabriquée par BAXTER en Belgique, exploité par BAXTER en France et titulaire au CLINTEC PARENTERAL, France.

#### **III-2.1. Perfuseurs plastiques étudiées :**

Sarl IMC a mis au point un set pour perfusion standard pouvant être utilisé dans la majorité des cas et dans la plupart des services hospitaliers algériens.

Chaque set est conditionné dans un blister individuel, composé de papier et de film médical, sur lequel sont portées les inscriptions exigées par les normes européennes d'étiquetage des dispositifs médicaux telles que le numéro de lot et les dates de stérilisation et de péremption, ainsi que la présence d'un phtalate (PHT), précisément le plastifiant



DEHP qui figure clairement sur son conditionnement et schématisé par le triangle.

En effet, dans la notice d'utilisation de perfuseur IMC, le fabricant a recommandé l'utilisation des perfuseurs sans phtalates chez les enfants, les femmes enceintes ou allaitant afin d'éviter tout risque de toxicité. Il a signalé que les perfuseurs IMC contiennent des phtalates (DEHP) qui sont classés comme toxique pour la reproduction (CMR2).

Le perfuseur IMC [41] est constitué de :

- Perforateur : Aux caractéristiques dimensionnelles adaptables au raccordement des poches et muni d'un capuchon protecteur.
- Filtre hydrophobe : C'est un filtre accompagnant le perforateur, imperméable aux germes contenus dans l'air ambiant, nécessaire surtout pour les bouteilles rigides.
- Chambre compte-gouttes : Souple, en PVC.
- Filtre long : Filtre associé à la chambre compte-gouttes de surface utile de 25 cm<sup>2</sup>.
- Tubulure : D'un diamètre interne de 3,0 mm et externe de 4,1 mm et d'une longueur de 1,50 m. il est totalement transparente, souple, résistante à la pliure et assure une bonne connexion patient-soluté.
- Roulette avec cage qui sert à la régulation du débit de perfusion.

### **III-2.2. Soluté Glucosé 5%, Poche en PVC, 1000ml**

Les poches de Soluté Glucosé 5% d'IMC sont fabriquées à partir d'une gaine PVC dont la composition répond à la monographie de la Pharmacopée Européenne [42].

Ces poches sont dites à doubles accès trocardable, comprennent un site de connexion et un site d'injection.

Elles sont sur-emballées d'un film en polyéthylène téréphtalate /polypropylène (PET/PP).

La stabilité des solutés a été étudiée par le fabricant en tenant compte des conditions climatiques de notre pays. La date de péremption a été validée en fonction de la particularité du PVC.

### **III-2.3. Emulsion à reconstitué pour perfusion intraveineuse :**

L'émulsion à reconstitué pour perfusion (OLICLINOMEL N4-550E) est conditionnée dans une poche en polyoléfine contenant un volume de 2000 ml (Figure III.1).

Elle est constituée de trois compartiments [43] :

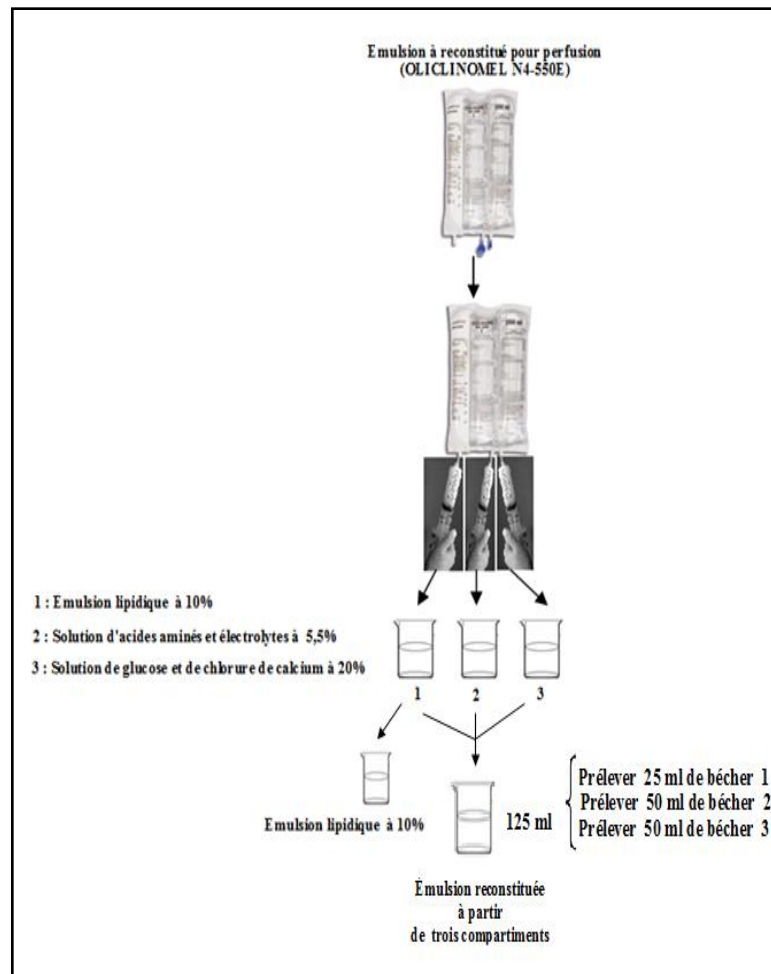
- Compartiment de la gauche : renferme une émulsion lipidique à 10% à base d'un mélange de 80% de l'huile d'olive et 20% de l'huile de soja, c'est un liquide homogène d'apparence laiteuse, avec un volume de remplissage égale à 400 ml.
- Compartiment du milieu : renferme une solution incolore d'acides aminés avec des électrolytes à 5,5%, dans un volume de remplissage égale à 800 ml. Elle comporte un site d'administration pour l'insertion du perforateur du perfuseur.
- Compartiment de la droite : renferme une solution limpide de glucose avec du chlorure de calcium à 20%, avec un volume de remplissage égale à 800 ml. Elle comporte un site d'injection pour l'ajout des suppléments si nécessaires.

Après la rupture des soudures, les trois compartiments sont mélangés, OLICLINOMEL devient une émulsion pour perfusion homogène d'aspect laiteux dont la capacité de la poche sera suffisante pour permettre l'addition de vitamines, d'électrolytes et d'oligo-éléments.

Cette poche est en plastique multicouches avec des additifs autorisés. Elle est de composition suivante :

- Une couche intérieure : représente un mélange de copolymères polyoléfiniques. Elle est en contact direct avec les contenus et compatibles avec ceux-ci.
- Les autres couches sont composées poly(éthylène -acétate de vinyle) (EVA) et d'un copolyester.

Pour empêcher tout contact avec l'oxygène contenu dans l'air, la poche est conditionnée dans un suremballage étanche à l'oxygène, qui contient un sachet absorbant d'oxygène.




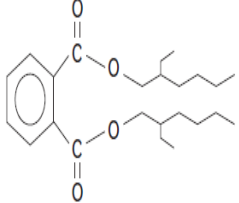


**Figure III.1 : Les préparations injectables servant pour l'étude de migration.**

### III-3. Réactifs utilisés :

L'ensemble des produits chimiques utilisés sont regroupés dans le tableau III.1.

**Tableau III.1 : Les réactifs utilisés pour les essais expérimentaux.**

	<b>Ethanol</b>	<b>Méthanol</b>	<b>Tétrahydrofurane</b>	<b>Phtalate de bis(2-éthylhexyle)</b>
<b>Produit</b>	Alcool éthylique	Alcool méthylique	THF Oxolane Oxacyclopentane 1,4-époxybutane	phtalate de di-2-éthylhexyle DEHP ou DOP
<b>Formule chimique</b>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>3</sub> OH	C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O	C <sub>24</sub> H <sub>38</sub> O <sub>4</sub>
<b>Structure chimique</b>				
<b>Masse molaire (g/mol)</b>	46,07	32,04	72,1	390,57
<b>Densité (<math>D_4^{20}</math>)</b>	0,789	0,792	0,89	0,983
<b>Marque commercial</b>	VWR BDH Prolabo®	VWR BDH Prolabo®	VWR BDH Prolabo®	VWR BDH Prolabo®

### III-4. Matériels :

#### III-4.1. Matériels et verreries de laboratoire :

- Agitateur magnétique à plaque chauffante (STUART) ;
- Bain marie (MEMMERT) ;
- Balance analytique (SARTORIUS Analytic) ;
- Barreau aimanté ;
- Bêchers de 50ml ;
- Eprouvettes de 10 ml ( $\pm 0,2$  ml) ;
- Etuve (MEMMERT);
- Fioles jaugées ;
- Hotte ;
- Pipettes graduées ;
- Tige de retrait pour récupération de barreaux aimantés ;
- Tubes à essai.

#### III-4.2. Matériels analytique :

- Un spectrophotomètre infrarouge à transformée de Fourier (IRTF) de marque JASCO de type FTIR-4100 a été utilisé en adoptant les conditions suivantes:

- ✓ Zone spectrale 400 à 4000  $\text{cm}^{-1}$ ,
- ✓ Nombre de scan 10,
- ✓ Résolution de 2 $\text{cm}^{-1}$
- ✓ Le logiciel IRsolution pour le traitement des spectres.

- Un spectrophotomètre d'absorption ultraviolet-visible (UV-VIS) de marque SHIMADSU UV-1700, cuves transparente en quartz de 1 cm de longueur a été utilisé pour la quantification de la migration du plastifiant. Nous rappelons qu'un étalonnage a été effectué à l'aide d'une gamme de solutions (DEHP/ solvant) dont les détails sont donnés dans un annexes A<sub>1</sub>.

### III-5. Méthodes :

Cette partie est consacrée d'abord à décrire la méthode d'identification des constituants (polymère et plastifiant) du perfuseur étudié par la spectrophotométrie infrarouge à transformée de Fourier IRTF (figures III.2 et III.3).

Il convient ensuite à détailler la méthodologie expérimentale adoptée pour mettre en évidence le phénomène de migration du plastifiant à partir du polymère.

### **III-5.1. Caractérisation du PVC du plastifiant par spectroscopie IRTF:**

#### **III-5.1.1. Préparation des films en présence des additifs :**

De chaque partie du perfuseur nous avons découpés des portions P ayant les masses suivantes:

- ✓ 0,5030g de la chambre compte-gouttes,
- ✓ 0,1878g de la tubulure,
- ✓ 0,0143g de filtre long.

Chaque portion P est ensuite découpée en fines lamelles puis introduites dans un bécher de 50 ml équipé d'un barreau aimanté contenant un volume de THF (environ 15 ml).

En manipulant sous la hotte, l'ensemble est mis sous agitation magnétique jusqu'à dissolution complète du matériau. Chaque solutions est versée immédiatement dans une boîte de pétrie en verre à part et ensuite sécher à l'étuve à 60°C pendant 24h.

On récupère les films en grattant sur les côtés de chaque boîte de pétrie à l'aide d'une spatule à une extrémité plate et une extrémité pointu.

#### **III-5.1.2. Préparation de films en PVC sans les additifs :**

On dissout séparément dans 15mL de THF 0,0910g de la chambre compte-gouttes et 0,1637g de la tubulure en suivant la même procédure décrite précédemment.

Afin de récupérer la résine de base (PVC) sans les additifs nous avons réalisé la précipitation du polymère pour chaque échantillon, dès que la dissolution du matériau est complète. Et cela en ajoutant gouttes à gouttes du méthanol, en agitant manuellement.

On laisse reposer le précipité quelques minutes puis on rajoute le méthanol jusqu'à précipitation complète (formation d'un précipité granuleux blanc).

On transvase le contenu du bécher sur un filtre en verre fritté en utilisant une petite quantité de méthanol pour aider le transfert et pour lavé le précipité. On filtre deux fois successivement pour isoler la solution.

On sèche le précipité à l'étuve à 60°C pendant 5 mn, puis on le pèse. On a récupéré **0,0558g** et **0,0953g** de précipité obtenu à partir de la chambre compte-gouttes et de la tubulure, respectivement.

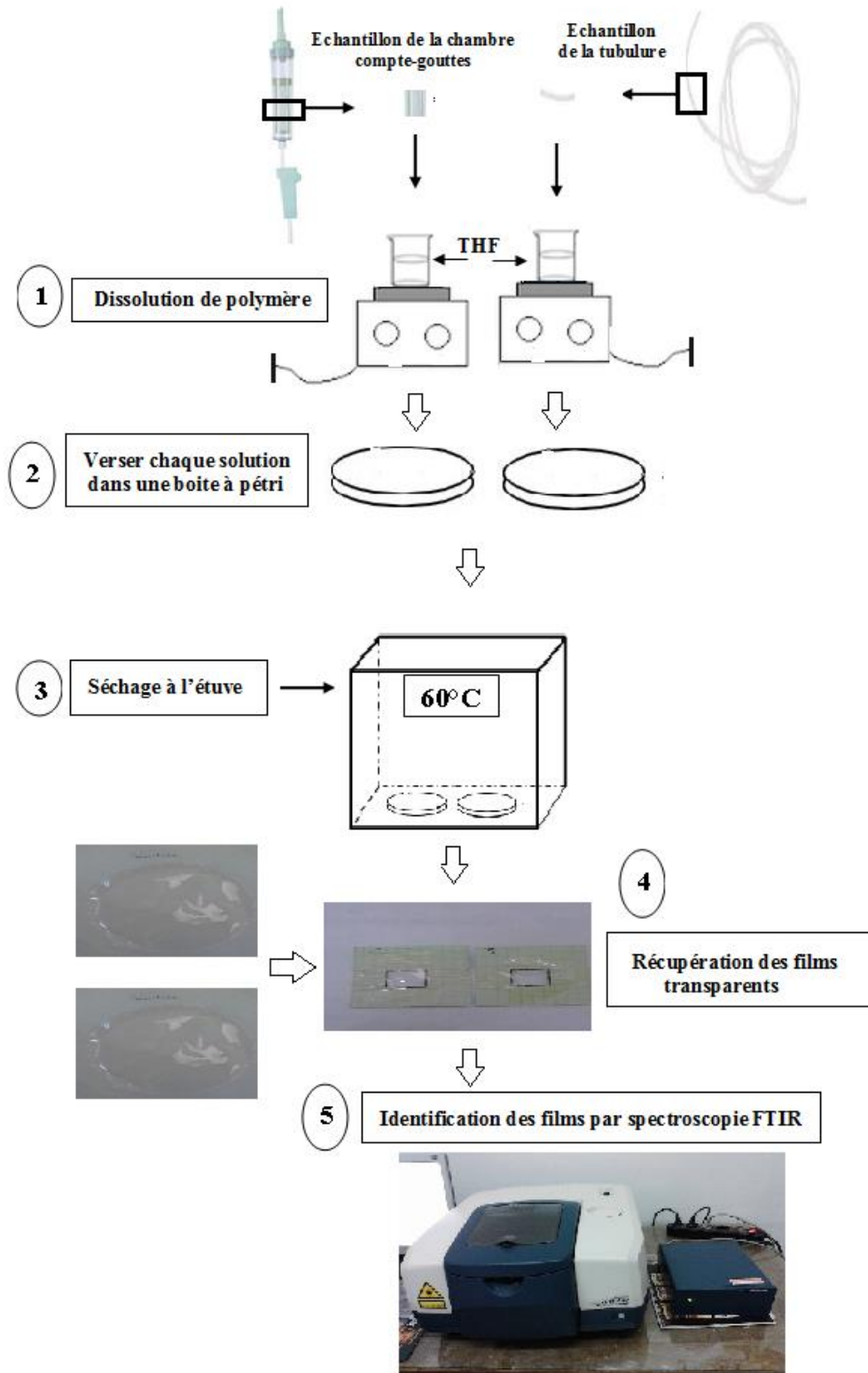
Enfin, pour obtenir un film de polymère sans additifs, on redissout la totalité de chaque précipité dans le THF puis on étale chaque mélange sur une boîte de pétri en verre. Celle-

ci est placée dans à l'étuve à 60°C afin d'évaporer le THF résiduel. Après 24h, on récupère les films.

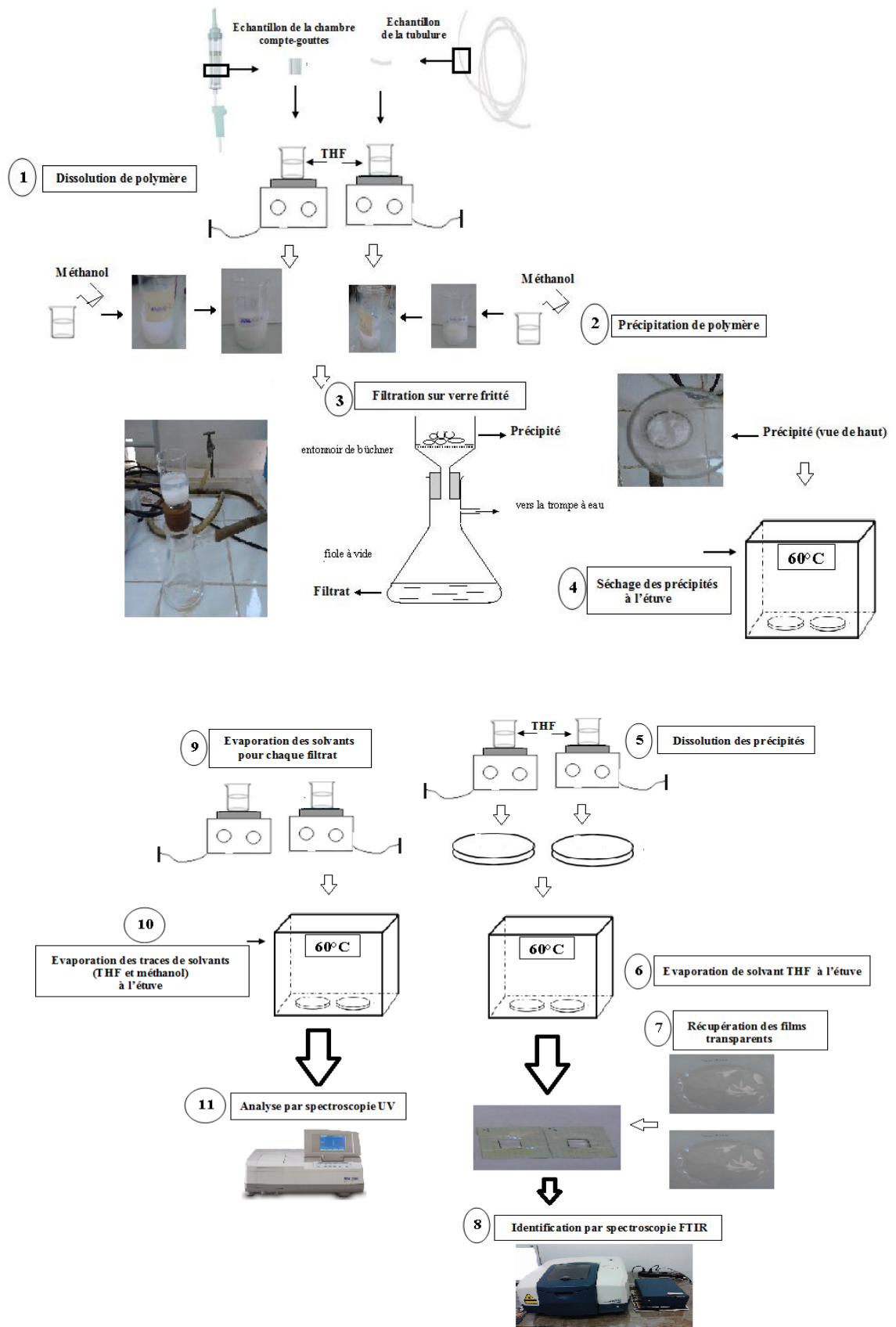
### **III-5.1.3. Caractérisation des additifs présents dans le filtrat :**

La solution récupérée (filtrat) est filtrée encore une fois dans un bécher pour obtenir une phase limpide, puis elle est placée sur une plaque chauffante jusqu'à évaporation des solvants (THF et méthanol) et est déposé 5 mn dans l'étuve à 50°C pour s'assurer que les dernières traces de solvants ont été éliminées. On a récupéré des cristaux secs et on les a introduits par la suite dans 4 ml d'éthanol pour une lecture ultérieure par la spectrophotométrie UV.





**Figure III.2 : Schéma explicatif des étapes de préparation et analyse des films de polymère – additifs.**



**Figure III.3 : Schéma explicatif des étapes de préparation et analyse des films de précipités, et quantification du plastifiant contenu dans le filtrat.**

### **III-5.2. Protocole des tests de migration :**

#### **III-5.2.1. Procédés de mise au contact perfuseur/liquide - Cellules de migration :**

Les tests de migration ont été effectués dans un bain thermostaté doté d'un système fixation assurant l'immersion des cellules de migration. Aussi, nous avons adopté deux procédés (1 et 2) de mise en contact (perfuseur/liquide).

**Procédé 1 :** un perfuseur mis au contact avec un volume V mL de liquide renouvelé à un intervalle du temps régulier. Ainsi la durée de contact perfuseur/liquide demeure constante.

**Procédé 2:** une dizaine de perfuseurs contenant le liquide pendant un temps estimé comme suit  $t_i = t_{i-1} + x$ , x étant un exprimé en minutes ou en heure. La durée de contact perfuseur/liquide est croissante.

Par ailleurs, on désignera par cellule de migration l'ensemble chambre compte-gouttes /liquides ou tubulures/liquides. A cet effet, nous avons préparé 3 cellules A, B et C.

##### **III-5.2.1.1. Cas de la chambre compte-gouttes : Cellule A (selon le procédé 1)**

Les tests sont réalisés dans un bain marie thermostaté aux trois températures considérées (25; 40 et 70°C) avec une seule chambre compte-gouttes pendant 2 heures. Pour chaque température du bain, on y immerge le support portant la chambre compte-gouttes remplie au trois quart (3/4) avec 10 ml de contenu (préparations injectables ou milieux simulateurs) ; le liquide est renouvelé toutes les 15mn. Les échantillons liquides sont récupérés dans des tubes à essai (Annexe A<sub>2</sub>).

##### **III-5.2.1.2. Cas des tubulures:**

**Cellule B (selon le procédé 1) :** est constituée d'une seule portion de tubulure. On remplit cette tubulure avec V mL du contenu considéré, puis on la fixe sur un support, ensuite on dépose ce dernier dans le bain marie préalablement chauffé à la température désirée, et on déclenche le chronomètre (Annexe A<sub>3</sub>).

A un intervalle du temps régulier (chaque 15mn pour les tests de 2h, et chaque 2h pour les tests de 24h), on récupère le contenu dans un tube à essai et on réinjecte à nouveau le contenu considéré dans la même tubulure déjà utilisée.

Nous avons effectué alors les tests suivants :

- Injecter 4mL de soluté Glucosé 5% dans un échantillon de la tubulure d'une longueur de 0,58m à 25°C durant 24h ;

- Injecter 0,85mL d'éthanol dans un échantillon de la tubulure d'une longueur de 0,15m à 25°C durant 24h ;
- Injecter 2,6mL d'éthanol dans un échantillon de la tubulure d'une longueur de 0,37m à 40°C et 70°C durant 2h.

**Cellule C (procédé 02)** : est constituée d'une douze de portion de tubulures contenant V mL de liquide. Le premier échantillon est prélevé au bout de 2 heures ( $t_1$ ), les autres prélèvements sont effectués à différents temps  $t_i = t_{i-1} + 2 \text{ heures}$  avec i variant de 2 à 12. Les échantillons liquides sont récupérés dans des tubes à essai.

Nous avons alors effectué les deux tests suivants :

- Injecter 4mL de soluté Glucosé 5% dans chaque échantillon de la tubulure d'une longueur de 0,58m à 25°C ;
- Injecter 0,85mL d'éthanol dans chaque échantillon de la tubulure d'une longueur de 0,15m à 25°C.

**CHAPITRE IV :**

**RESULTATS  
ET DISCUSSIONS**

## CHAPITRE IV : RESULTATS ET DISCUSSION

### IV-1. Etude du matériau plastique du perfuseur par la spectroscopie IRTF :

#### IV-1.1. Cas des films avec additifs obtenus à partir de la chambre compte-gouttes (Fcs) et la tubulure (Fts) :

Dans un but de mettre en relief la formulation **du matériau plastique constituant le perfuseur**, nous avons enregistré les spectres IRTF des films préparés à partir de la chambre compte-gouttes (Fcs) et la tubulure (Fts). Ils sont représentés par les figures IV.1 et IV.2.

La comparaison des spectres des films Fc et Ft au spectre de référence du PVC contenant un plastifiant de la famille des phtalates (DEHP ou DBP) montre une nette concordance [44-50]. Aussi, nous remarquons la présence de la bande carbonyle C=O intense absorbant  $1740\text{ cm}^{-1}$  qui serait attribuée certainement à un plastifiant appartenant à la famille des phtalates comme le DEHP ou DBP. Elle est plus importante que la bande C-H que apparait à entre  $2800$  et  $3000\text{ cm}^{-1}$ , ce qui traduit que la teneur en plastifiant dans le matériau est très élevée.

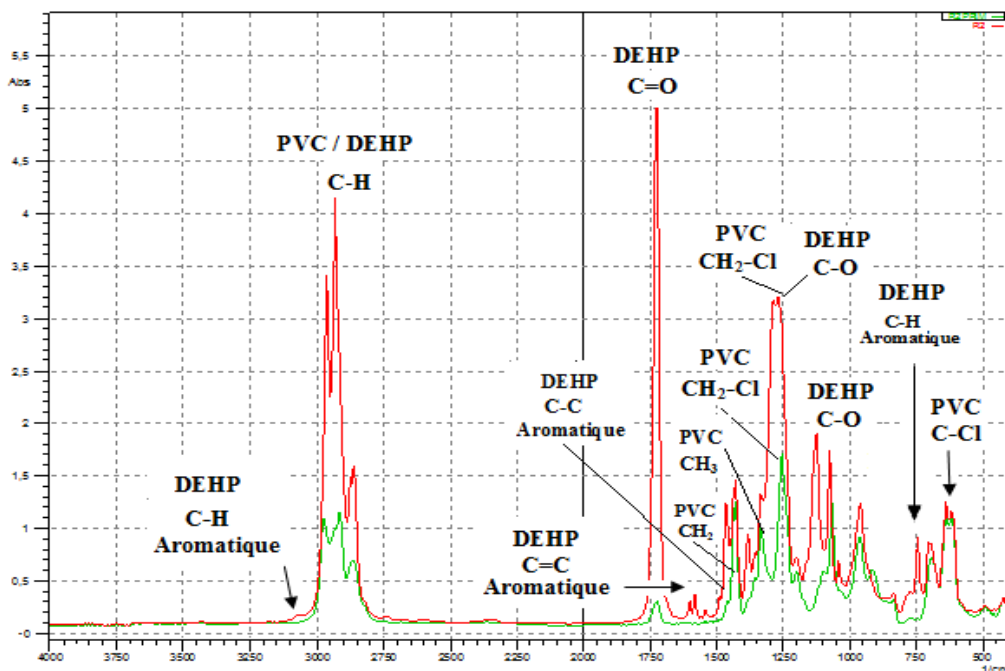
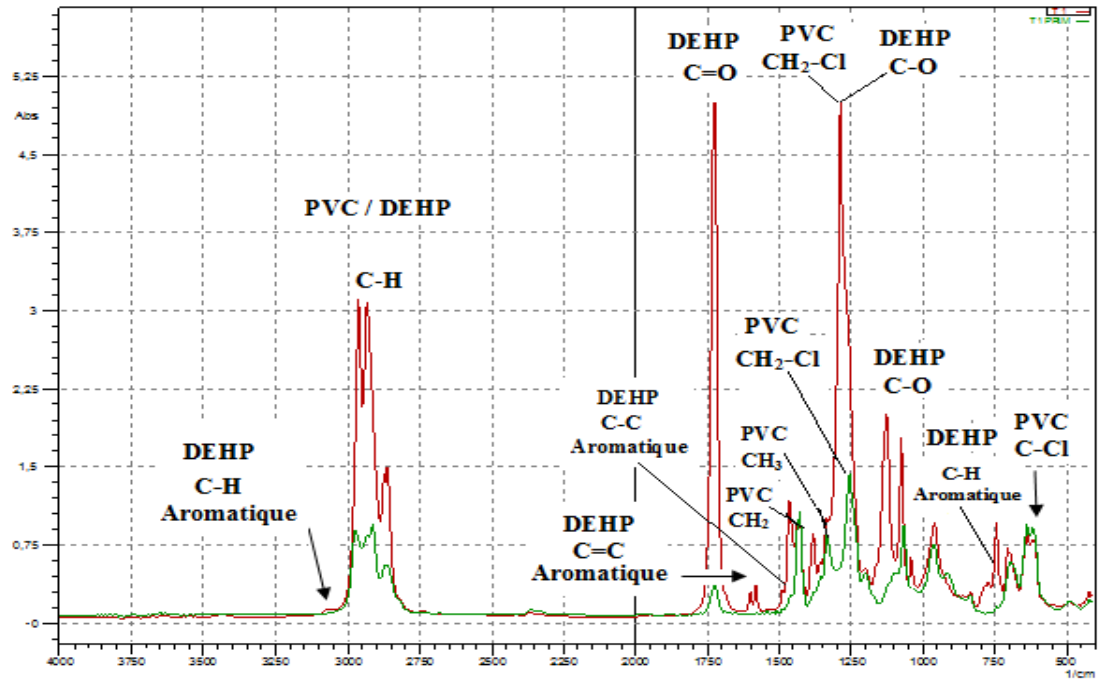


Figure IV.1 : Spectres FTIR des films de la Chambre compte-gouttes.

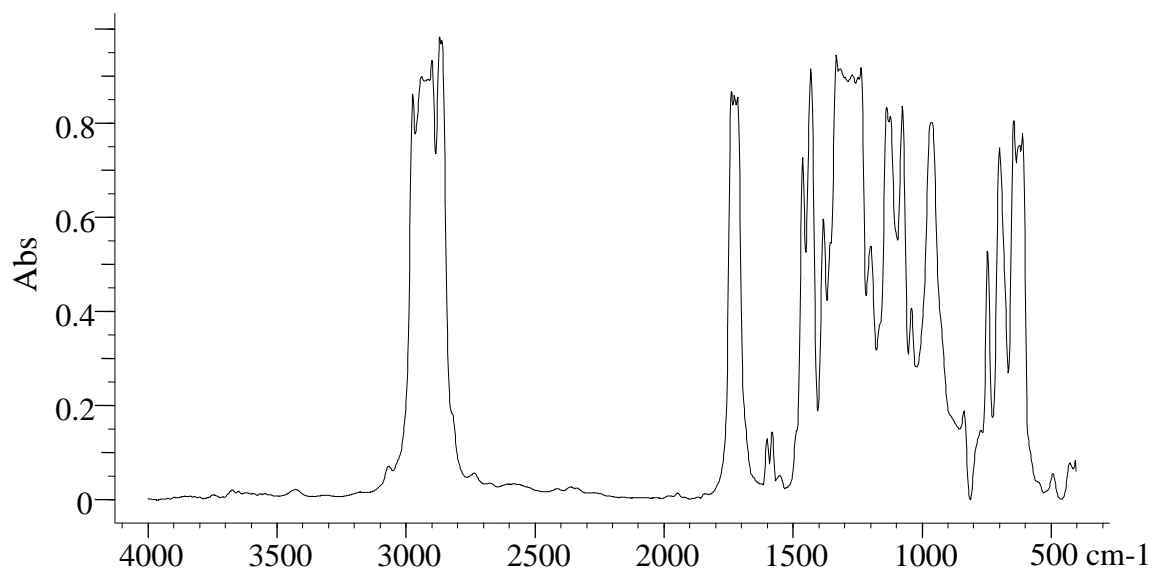
— film FCs: PVC avec additifs, — film FCr: PVC sans additifs



**Figure IV.2 : Spectres FTIR des films en PVC de la tubulure.**

— film Fts: PVC avec additifs, — film Ftr: PVC sans additifs

En effet, en étudiant des spectres des films en PVC contenant 50% de DEHP et d'autres additifs dont la structure chimique contient la fonction C=O (Figure VI.3) nous remarquons que la bande C=O est assez intense tout en restant inférieure à la bande C-H.

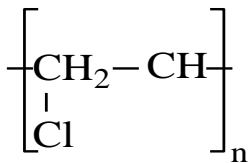
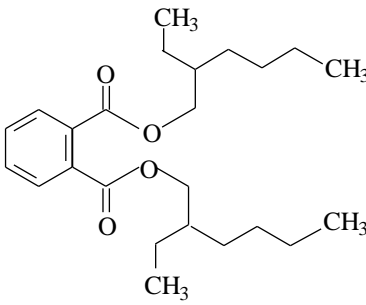


**Figure IV. 3 : Spectre IRTF d'un film en PVC souple à 50% par du DEHP [44].**

Par ailleurs, nous avons noté un doublet de bandes spécifique aux phtalates absorbant à 1580 et 1600  $\text{cm}^{-1}$ , les bandes en question sont attribuées aux fonctions C-O et C=C, respectivement [50].

A titre d'information nous avons regroupé dans le tableau VI.1 les maximal d'absorption et les groupements fonctionnels correspondants.

**Tableau IV.1 : les différents nombres d'onde et liaisons caractérisant le PVC et le DEHP [46-58].**

PVC		
Nombre d'onde ( $\text{cm}^{-1}$ )	Liaison	
600-700	C-Cl (chlorure d'alkyle)	
700	C-Cl	
1250	$\text{CH}_2\text{-Cl}$	
1300	$\text{CH}_3$	
1400	$\text{CH}_2$	
2800-3000	C-H	
DEHP		
Nombre d'onde ( $\text{cm}^{-1}$ )	Liaison	
700-750	Benzène ortho di-substitué	
1100 et 1250	C-O	
1400-1600	C=C Aromatique	
1700-1750	C=O	
2800-3000	C-H	
3000-3100	C-H Aromatique (benzène substitué)	

Pour le filtre inclus dans la chambre compte-gouttes, il s'avère insoluble dans le THF et le chloroforme. Donc il ne s'agit pas du PVC. Nous n'avons pas trouvé le bon solvant pour le solubiliser afin de préparer un film qui sera destiné à l'analyser par l'IRTF.

#### IV-1.2.Cas des films sans additifs obtenus à partir de la chambre compte-gouttes (Fcr) et la tubulure (Ftr) :

Les films en PVC souple Fcs et Fts ont été redissous séparément dans du THF et par la suite ont été précipités à l'aide du méthanol. Les parties solides ne devraient contenir que le PVC; celles-ci sont récupérées, séchées et redissoutes dans le THF pour former de nouveau des films en PVC sans additifs que désignera par Fcr et Ftr. Ces derniers ont été



analysés par la **spectroscopie IRTF**. Les spectres correspondants illustrés par les Graphiques IV.1 et IV.2 (spectres en verts) montrent:

- Une nette régression de la bande carbonyle C=O (spectre vert), ce qui traduit une extraction partielle des additifs par la précipitation. En d'autres termes ces derniers sont ont été piégés dans la phase liquide (THF et méthanol).
- La disparition de la bande absorbant à  $750\text{ cm}^{-1}$  caractéristique du DEHP.

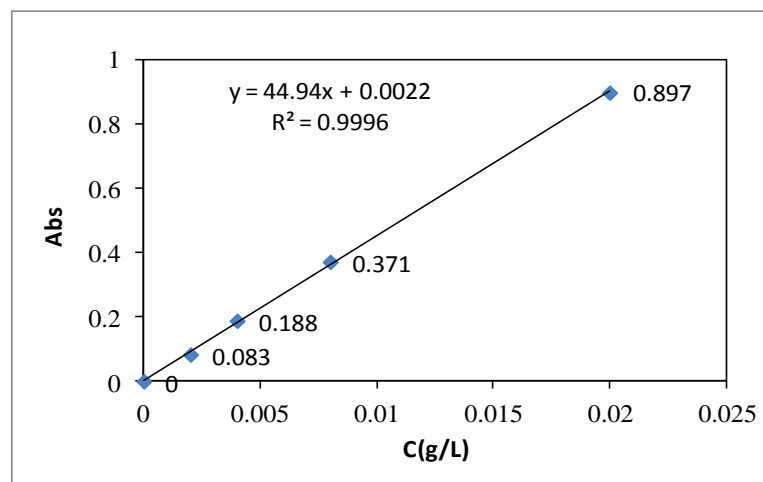
(Annexe A<sub>4</sub> : Figure).

## IV-2. Quantification du DEHP dans le perfuseur :

### IV-2.1. Par la spectroscopie UV à 276nm :

Pour quantifier le DEHP dans le perfuseur (chambre compte-gouttes et tubulure) nous avons établie une courbe d'étalonnage par dissolution du DEHP dans l'éthanol pur à différentes concentrations (Figure VI.4). La lecture des absorbances a été effectuée à 276nm suite à un balayage de la zone spectrale entre 200 et 400 nm.

Aussi, nous avons noté une linéarité. Mais en toute rigueur, la loi de Beer Lambert ne semble pas être vérifiée.



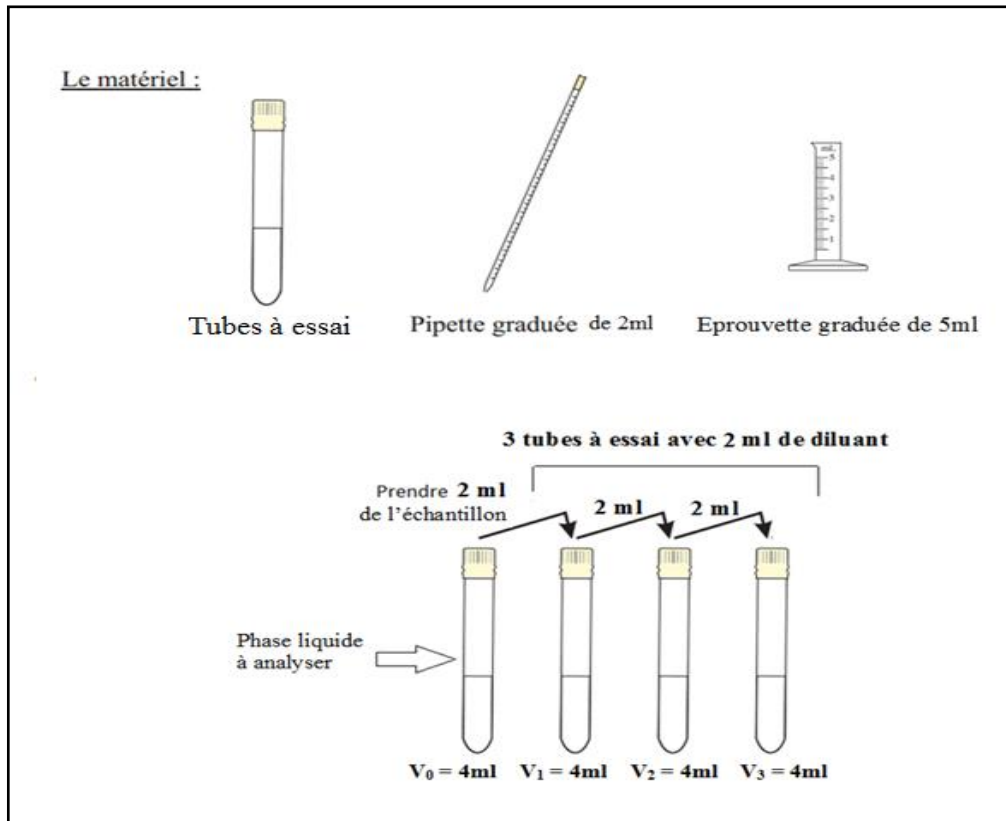
**Figure IV.4 : Courbe d'étalonnage.**

#### IV-2.1.1. Cas de la chambre compte-gouttes :

L'analyse de la phase liquide (filtrat) obtenu dans le cas de la chambre compte-gouttes a donné une absorbance assez élevée à 276 nm. De ce fait nous avons effectué trois dilutions (Figure IV.5) afin de rejoindre la gamme d'étalonnage. Les données expérimentales sont regroupées dans le tableau VI.2.

**Tableau IV.2: Détermination de la masse du DEHP dans l'échantillon de la chambre compte-gouttes.**

Masse pesée de la chambre compte-gouttes avant précipitation $m_c = 0,0910$ g Masse de précipité $M_{pvc} = m_p = 0,0558$ g				
Tubes à essai	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>
Facteur de dilution		2	4	8
Abs (276 nm)	3,612	3,311	2,613	1,421
Cx (g/l)				0,250
m'x (g)				0,001



**Figure IV.5: Schéma explicatif des dilutions effectuées pour l'analyse par UV du filtrat dans le cas de la chambre compte-gouttes.**

Calcul de la quantité de DEHP :**Le facteur de dilution F =8**

Soit  $y = 44.94 x + 0.0022$  l'équation de la courbe d'étalonnage, où P désigne la pente :

$$P = 44.94$$

On a donc:

$$C_x \text{ g/L} = \frac{A}{P} \times \text{Facteur de dilution} = \frac{1,421}{44,94} \times 8 = 0,25 \text{ g/L}$$

En déduit la masse  $m_x$  (g) du DEHP contenu dans une portion de la chambre de compte-goutte ayant une masse de 0,0910 g :

$$m_x \text{ (g)} = C_x \cdot V_0 = 0,25 \times 0,004 = 0,001 \text{ g} \Rightarrow \text{Ce qui donne un \% en DEHP de l'ordre de 1.09 par rapport à la masse du PVC.}$$

Par ailleurs, la quantité totale de DEHP dans toute la chambre compte-gouttes de masse 10,3906 g serait de 0,113 g.

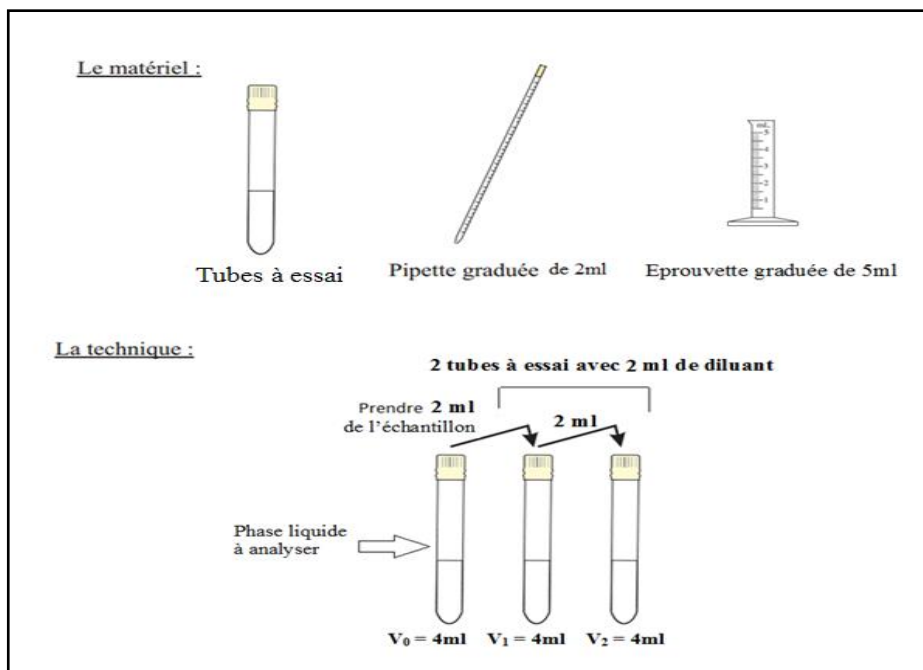
Nous tenons à rappeler que nous avons supposé que le DEHP serait l'additif majoritaire par aux autres (antioxydant, lubrifiant et stabilisant) dont la teneur de chacun d'eux ne dépasserait pas le 1% selon la littérature [59]. C'est la raison pour laquelle nous tenu compte que du plastifiant.

**IV-2.1.2. Cas de la tubulure :**

Dans le cas du filtrat récupéré après précipitation du PVC constituant la tubulure, nous avons effectué deux dilutions pour la lecture par la spectroscopie UV à 276 nm comme l'indique la figure IV.6 et tableau IV.3.

**Tableau IV.3 : Détermination de la masse du DEHP dans l'échantillon de la tubulure.**

<b>masse pesée au préalable de tubulure avant précipitation = 0,1637 g</b>			
<b>masse de précipité = 0,0953 g</b>			
<b>Tubes à essai</b>	0	1	2
<b>Facteur de dilution</b>		2	4
<b>A (276 nm)</b>	3,612	3,412	1,852
<b>Cx (g/l)</b>			0,165
<b>m'x (g)</b>			0,0007



**Figure IV.6: schéma explicatif des dilutions effectuées pour l'analyse l'échantillon de la tubulure par UV.**

Calcul de la quantité de DEHP :

$$C_x \text{ g/L} = \frac{A}{P} \times \text{Facteur de dilution} = \frac{1,852}{44,94} \times 4 = 0,165 \text{ g/L}$$

En déduit :  $m'_x \text{ (g)} = C_x \cdot V_0 = 0,163 \times 0,004 \approx 0,0007 \text{ g}$  de DEHP contenue dans une portion de la tubulure de masse = 0,165 g.

Pour la tubulure entière de masse 11,7963 on trouverait 0.050 g de DEHP. **C'est la quantité à laquelle serait exposé tout patient perfusé.**

#### **IV-2.2.Par gravimétrie :**

##### **IV-2.2.1. Cas de la chambre compte-gouttes :**

La masse de la portion de la chambre compte-gouttes a une masse  $m_c = 0,0910 \text{ g}$ , celle du PVC précipité  $m_p = 0,0558 \text{ g}$ . Par voie de conséquence :

$m_c - m_p = m \text{ additifs} = 0,0910 - 0,0558 = 0,0352 \text{ g}$ ; ce qui donne un % en DEHP de l'ordre de 63,08 par rapport à la masse du PV. Cette teneur est inadmissible dans tout dispositif médical.

Si on calcule le % du plastifiant et du PVC par rapport à la masse de la chambre compte-gouttes, on aura :

- Pour le PVC :

$$\% = \frac{0,0558 \times 100}{0,0910} = 61,32$$

- Pour le DEHP :

$$\% = \frac{0,0352 \times 100}{0,091} = 38,68$$

Cette teneur semblerait en accord avec les données de la littérature qui mentionne que le % de DEHP dans les perfuseurs pourrait osciller entre 17 et 40 [59].

Si on calcule le % du plastifiant par rapport à la masse PVC, on aura :

- Pour le DEHP :

$$\% = \frac{0,0352 \times 100}{0,0558} = 63,08$$

Cette valeur serait exagérée pour être utilisée dans le domaine médical.

L'écart entre les deux valeurs spectroscopique (1,09 %) et gravimétriques (63,08 %) est assez marquant. C'est certainement la courbe d'étalonnage qui serait à l'origine de cette différence. En effet, on remarque que l'absorbance du tube T<sub>3</sub> (voir tableau VI.2) se trouve en dehors de la gamme d'étalonnage. Toutefois, la chambre compte-gouttes est légèrement souple, mais pas au point où la concentration du plastifiant soit de 1%, et cela vue les données de la spectroscopie IRTF qui stipule une teneur élevée en DEHP traduite par l'importance de la bande C=O).

#### IV.2.2.2. Cas de la tubulure

La masse m<sub>t</sub> de la portion de la tubulure vaut 0,1637 g et celle du PVC de précipité est de m<sub>p</sub> = 0,0953 g , m<sub>t</sub> - m<sub>p</sub> = m additifs = 0,0684g .

Si on calcul le % d'additif et du PVC par rapport à la masse de la tubulure, on aura :

- Pour le PVC :

$$\% = \frac{0,0953 \times 100}{0,1637} = 58,21$$

- Pour le DEHP :

$$\% = \frac{0,0684 \times 100}{0,1637} = 41,78$$

Si on calcule le % d'additifs par rapport à la masse PVC, on aura :

- Pour le DEHP :

$$\% = \frac{0,0684 \times 100}{0,0953} = 71,77$$

Comme précédemment cette valeur est erronée. Il est inconcevable qu'un dispositif médical comporte une telle teneur de DEHP dont le taux limite toléré est inférieur à 0,1%.

### **IV-3. Etude de la migration du DEHP à partir des perfuseurs en PVC :**

#### **IV-3.1. Tests de migration à 25°C avec la chambre compte-gouttes :**

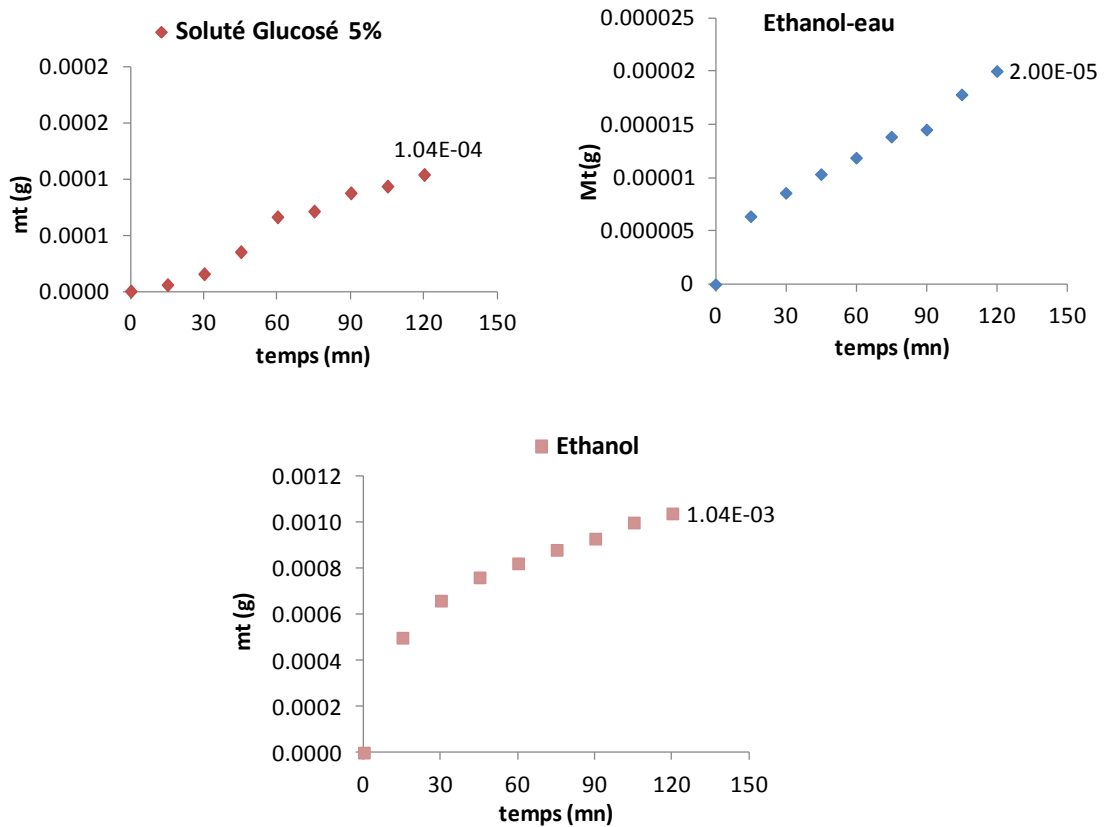
Les tests de migration ont été réalisés en utilisant une chambre compte-gouttes pour un liquide et une température considérés. De ce fait, le liquide est renouvelé toute les 15 mn sur une durée de 2 heures.

##### **IV-3.1.1. Dans les émulsions injectables et le mélange l'huile d'olives –l'huile de soja :**

L'analyse des échantillons liquides lipidiques par la spectroscopie à 276 nm exigeait des dilutions à l'aide d'un solvant comme l'hexane dans lequel les lipides sont solubles. Toutefois nous n'avons pas pu réaliser ce travail. De ce fait nous ne pouvons pas se prononcer sur l'existence ou l'absence d'une éventuelle migration bien que les données de la littérature confirment la migration du DEHP dans les corps gras [45].

##### **IV-3.1.2. Dans le soluté Glucosé 5% :**

La quantification du DEHP dans les échantillons liquide glucosé à 5% , l'éthanol pur et aqueux nous a permis d'établir les courbes représentatives des cinétiques de migration (Figures IV.7). Nous tenons à signaler que nous avons représenté graphiquement les quantités de DEHP cumulée comme étant la somme des masses  $m_x$  enregistrées aux différents temps de contact ( $m_t = \sum_{i=0}^n m_x$  ; où n est le nombre d'échantillons). Les résultats obtenus par rapport à  $m_x$  montrent des fluctuations (Annexe A<sub>5</sub> : **Tableau IV.4**) alors qu'on devrait observer une diminution au cours du temps, puisque nous avons utilisé une chambre compte-gouttes dans laquelle on a renouvelé le liquide 8 fois. La masse de DEHP libéré à la fin de l'essai est **0,104 mg.**



**Figure IV.7 : Migration du DEHP à partir de la chambre compte-gouttes dans le soluté injectable et les milieux simulateurs à 25°C.**

#### IV-3.1.3. Dans le mélange éthanol-eau (1mL/9mL) :

En observant les résultats obtenus (Annexe A<sub>5</sub> : **Tableau IV.5**) et que nous avons représenté par la figure **IV.7**, on remarque que les masses  $m_x$  diminuent nettement entre 15 et 60 mn. Au-delà de cette durée nous avons noté des fluctuations avec une masse cumulée de DEHP libéré à la fin de l'essai de **0,0201 mg**.

#### IV-3.1.4. Dans l'éthanol :

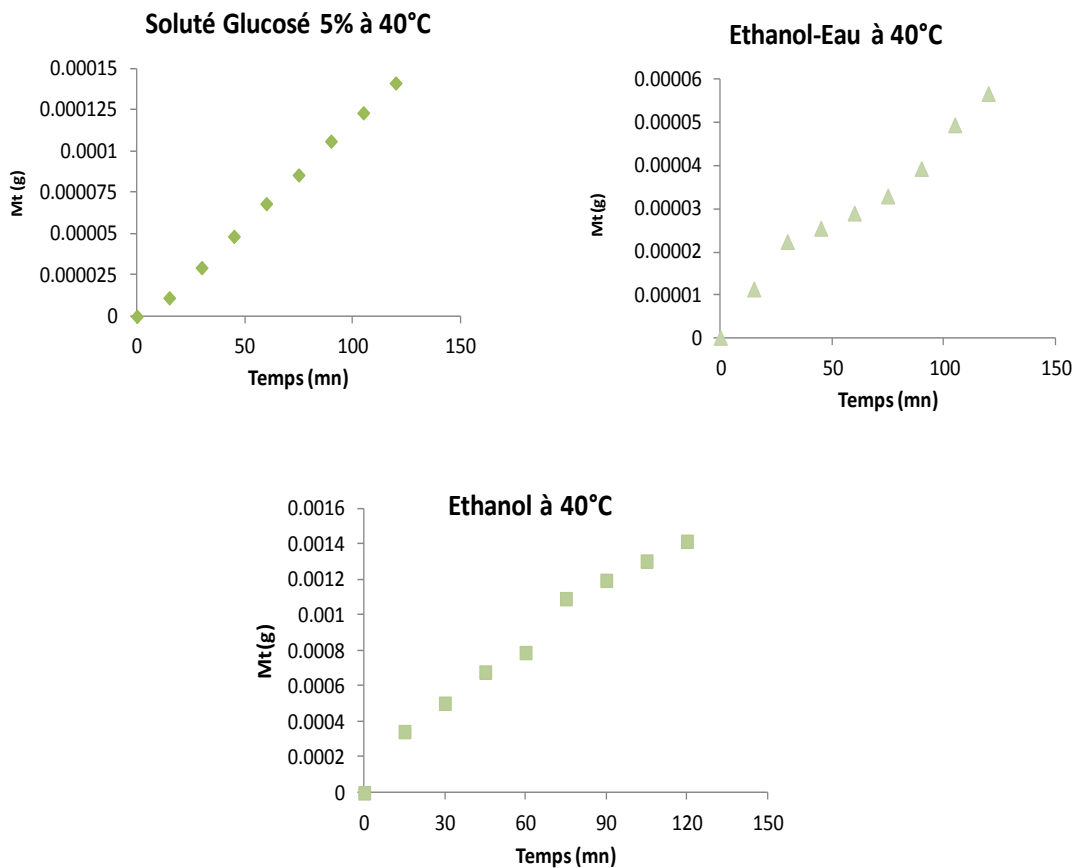
Dans le cas des résultats (Annexe A<sub>5</sub> : **Tableau IV.6**, Figure **IV.7**) obtenus dans l'éthanol nous remarquons qu'au bout de 15 mn on a la plus forte quantité de DEHP libérée (0,5 mg), elle est 78 et 87 fois plus importante que celles trouvée dans le simulant éthanol-eau (1mL/9mL) et l'injectable glucosé à 5%, respectivement. A la fin des essais la quantité cumulée de DEHP libéré de 1,04 mg. Elle est 10 fois et 52 fois **plus élevée que celle trouvée dans** et l'injectable glucosé à 5% ( $mt = 0,104\text{mg}$ ) et le simulant éthanol-eau (1mL/9mL) ( $mt = 0,0201\text{ mg}$ ), respectivement. C'est un résultat prévisible puisque la

migration est importante dans les milieux liquides où le DEHP est soluble. En d'autres termes la phase aqueuse freine la migration du DEHP.

### IV-3.2. Tests de migration à 40°C avec la chambre compte-gouttes :

#### IV-3.2.1. Soluté Glucosé 5% :

Hormis les 15 premières minutes, les valeurs trouvées (Annexe A<sub>6</sub> : **Tableau IV.7**, **Figure IV.8**) sont proches ce qui supposerait que la migration a eu lieu faiblement au début puis une inertie est apparue au voisinage de **18 µg**. Chose qui serait en réalité en concordance avec les données de littérature puisque dans les milieux fortement aqueux le DEHP n'est pas soluble donc il ne devrait pas migrer.



**Figure IV.8 : Migration du DEHP à partir de la chambre compte-gouttes dans le soluté injectable et les milieux simulateurs à 40°C.**



#### **IV-3.2.2. *Ethanol-Eau (1mL/9mL) :***

Les deux premiers prélèvements (à 15 et 30 mn) présentent une légère migration du DEHP, par la suite on note une constance des entre 45 et 75 mn suivie d'une augmentation de la quantité migrée qui reste quasiment négligeable. Elle est de l'ordre de **56,6 µg** à la fin de l'essai (120mn). Cette valeur est 3 fois plus élevée que celle détectée dans le soluté glucosé à 5%. C'est en fait la teneur en eau du milieu liquide qui gêne la migration du DEHP (Annexe A<sub>6</sub> : **Tableau IV.8, Figure IV.8**).

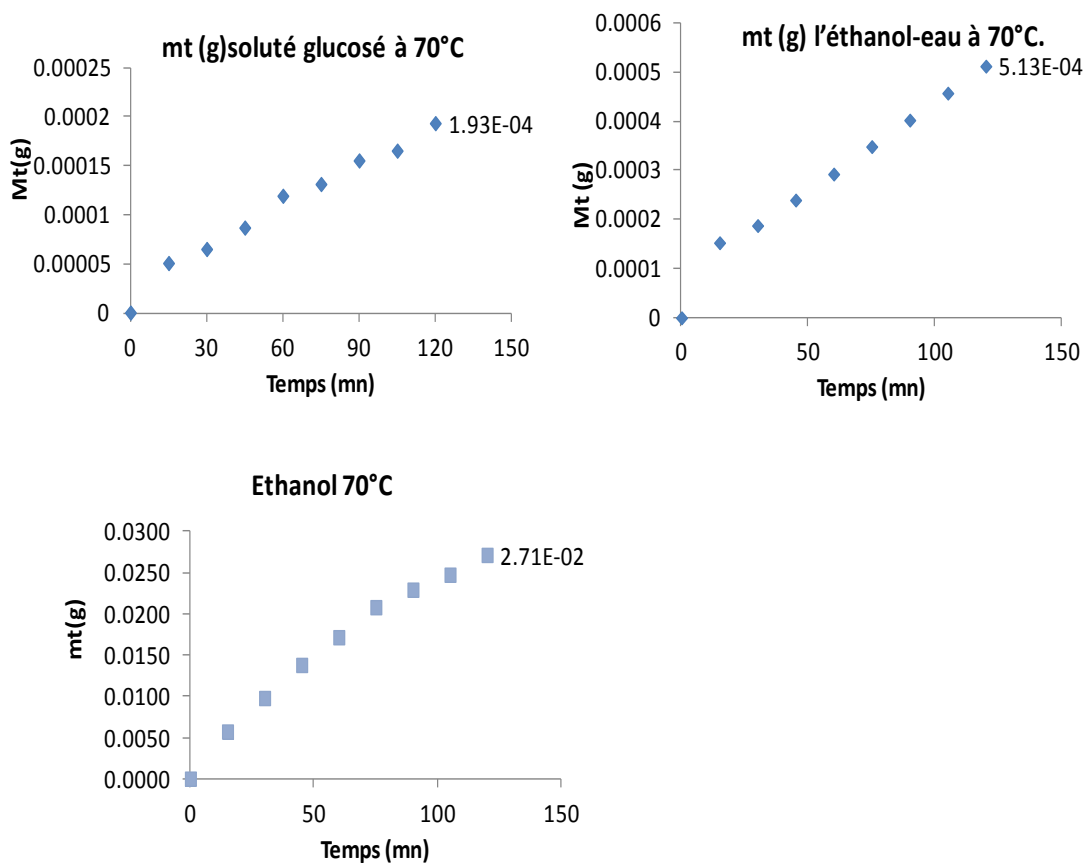
#### **IV-3.2.3. *Ethanol :***

Dans le cas de cet essai réalisé dans l'éthanol à 40°C, le DEHP migre facilement par rapport aux essais précédents. En effet, au bout de 2 heures la chambre compte gouttes aurait libéré une quantité égale **1,42 mg** de DEHP (Annexe A<sub>6</sub> : **Tableau IV.9, Figure IV.8**). Par rapport aux deux milieux précédents **l'éthanol-eau** (56 µg) et soluté glucosé (18 µg) la migration semble être 25 et 10 fois plus grandes, respectivement. Ce qui faudrait garder de ces résultats c'est que la température accélère la migration comme il a été mentionné dans la littérature [45].

### **IV-3.3. Tests de migration à 70°C avec la chambre compte-gouttes :**

#### **IV-3.3.1. Tests de migration à 70°C dans les trois milieux (Soluté Glucosé 5%, Ethanol-eau, ethanol) :**

Comme le montre la figure IV.9 (Annexe A<sub>7</sub> : Tableau IV.10, Tableau IV.11, Tableau IV.12), c'est toujours dans l'éthanol que le DEHP qui diffuse le mieux. La quantité cumulée de DEHP relargué est 140 et 51 fois plus élevée que celles qui correspondent au soluté glucosé et l'éthanol-eau, respectivement.



**Figure IV.9 : Migration du DEHP à partir de la chambre  
Compte-gouttes dans le soluté injectable et les milieux simulateurs à 70°C.**

#### **IV-3.4. Influence de la température sur la migration du DEHP dans l'éthanol-eau et l'éthanol :**

Afin d'observer l'influence de la température sur la migration du DEHP dans les deux simulant liquides nous avons comparé les quantités cumulées ayant migré à la fin des essais réalisés aux 3 températures. Le tableau **IV.13** montre l'influence de la température sur la migration du DEHP. En effet, on observe que plus la température augmente plus la migration est accéléré, et cela conformément aux données de la littérature [61].

**Le tableau IV.13 : Influence de la température sur la migration du DEHP dans l'éthanol-eau et l'éthanol.**

Milieux liquides	Températures (°C)		
	25	40	70
mt (g) éthanol-eau	2.01E-5	5.66E-5	5.13E-4
mt (g) éthanol	1.04E-3	1.42E-3	2.71E-2

**IV-3.5. Tests de migration avec la tubulure au contact de soluté injectable (glucosé à 5%) et l'éthanol :**

Pour les essais de migration réalisés à 25, 40 et 70°C avec la tubulure **au contact du soluté injectable (glucosé à 5%) et l'éthanol** pur nous avons adopté deux procédés:

- a. Procédé P1: nous avons pris une seule tubulure de longueur L (cm) contenant un liquide (solution injectable glucosée à 5 % ou éthanol) qui sera renouvelé toutes les deux heures pendant 24 heures pour les tests effectués à 25°C. De ce fait le temps de séjours sera de 2 heures pour chaque échantillon.

Dans le cas des essais réalisés à 40 et 70°C pendant 2 heures, le liquide est alors renouvelé toute les 15 mn. Par ailleurs, la migration finale sera exprimée par les **quantités de DEHP cumulées par rapport à toute la longueur de la tubulure de 150 cm** .

- b. Procédé P2: nous avons pris 12 tubulures de longueur L (cm) contenant chacune 4mL de liquide (solution injectable ou simulant). Les temps de séjours sont croissants allant de 2 heures jusqu'à 24 heures avec un pas de 2 heures (pour le soluté **glucosé à 5% à 25°C**). **A 40 et 70°C les tests sont effectués au bout de 2 heures**, les prélèvements seront faits toutes les 15 minutes. Dans ce cas la migration sera décrite par les **masses mt** enregistrée aux différents temps  $t_i$  (non cumulées) et cela **par rapport à toute la longueur de la tubulure de 150 cm** .

#### IV-3.5.1. Tests de migration à 25, 40 et 70°C dans les deux milieux (Soluté Glucosé à 5%, éthanol) :

L'ensemble des résultats obtenus est représenté par la figure IV.10. Ainsi, nous remarquons que:

##### i. Dans le cas du Soluté Glucosé à 5% et l'éthanol à 25°C :

La migration du DEHP suit une progression relativement linéaire pour les deux procédés P1. Par contre avec le second procédé P2 la progression semble être plus lente.

Par ailleurs, en observant les absorbances (Annexe A<sub>8</sub> : Tableaux IV.14 et IV.15) enregistrées pour l'ensemble des échantillons des deux procédés P1 et P2) nous remarquons que les valeurs sont très proches. Cependant l'écart entre les quantités notées est associé au mode de calcul de mt. En effet, avec le procédé P1 mt représente la somme des masses  $m_i$  correspondant au temps  $t_i$ . Par contre avec P2,  $mt = m_i$ .

Toutefois, les masses enregistrées à la fin de l'essai sont de 0.0634 mg et 0,0242 mg, respectivement.

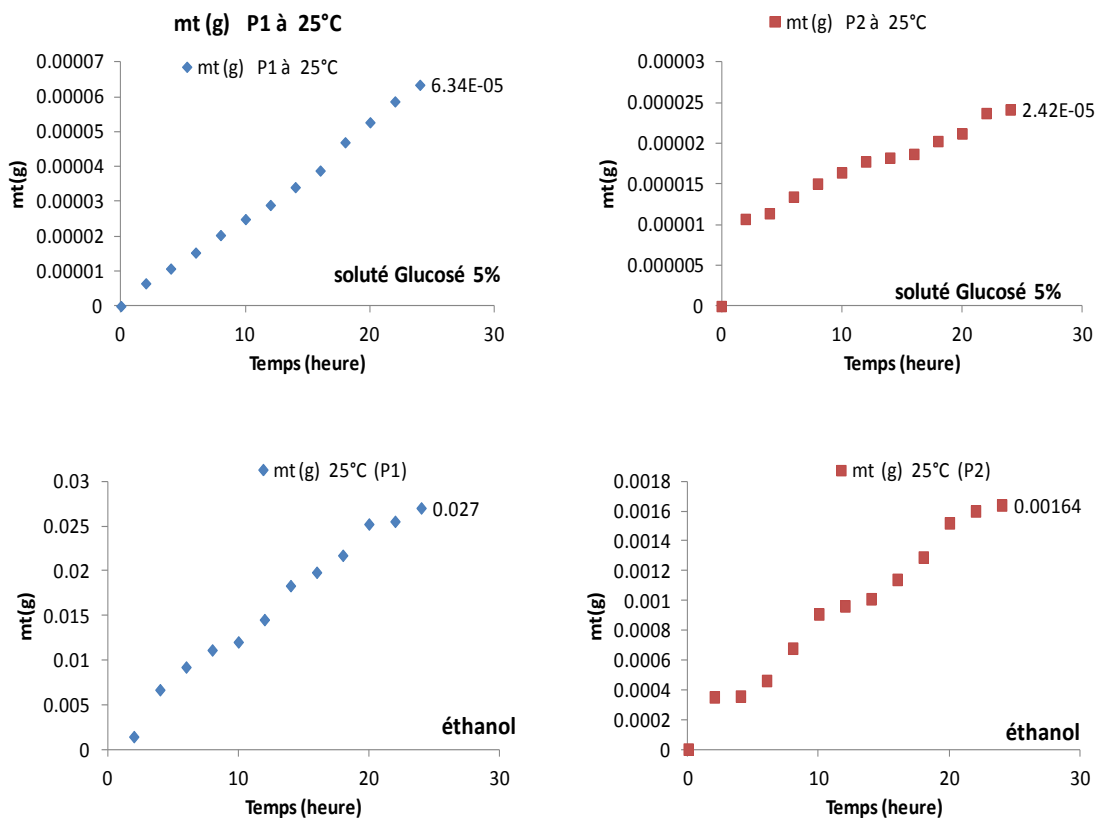


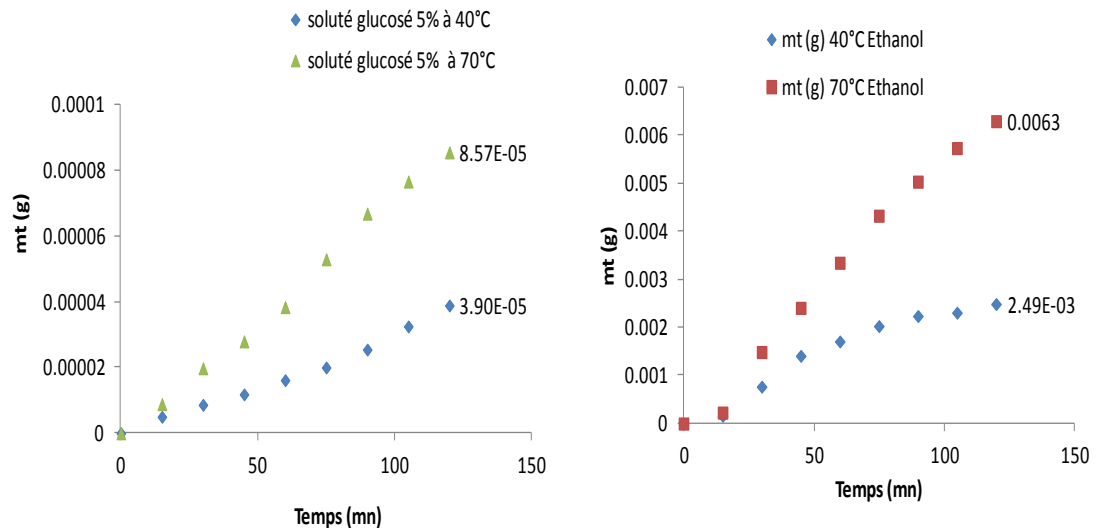
Figure IV.10 : Migration du DEHP à partir de la tubulure dans le soluté injectable (glucosé à 5%) et l'éthanol à 25 °C avec les procédés P1 et P 2.

ii. **Dans le cas de l'éthanol à 25° C:** avec le procédé P1 la migration est plus rapide (Annexe A<sub>9</sub> : **Tableaux IV.16 et IV.17, Figure IV.10**) car le fait de renouveler le liquide nous avons créé un gradient de concentration du DEHP dans le liquide qui est une condition pour déclencher la migration [45]. Rappelons que la migration s'arrêtera quand il y a équilibre qui débute avec P2 à partir de 24 heures pour une masse de 1,64 mg.

iii. **Dans le cas du Soluté Glucosé à 5% et de l'éthanol à 40 et 70°C :** les tests ont été réalisés avec le procédé 1 pendant 2 heures (Annexe A<sub>10</sub> : **Tableaux IV.18 et IV.19, Annexe A<sub>11</sub> : Tableaux IV.20 et IV.21**).

Les résultats obtenus sont illustrés par la figure IV.11. Comme précédemment, on observe l'effet de la température qui accélère la migration du DEHP et la nature du milieu liquide dont l'importance de la fraction aqueuse gêne la migration conformément à la littérature[61]. A la fin des essais, les masses du DEHP trouvées dans le soluté glucosé à 5% sont de l'ordre de 0,39 µg et 0,57 µg à 40 et 70°C, respectivement.

Parallèlement dans l'éthanol les masses relarguées sont de 2,49 mg et 6,3 mg pour les mêmes températures. Ce qui donne un rapport de masses ( $mt_{70^{\circ}C}/mt_{40^{\circ}C}$ ) voisin de 2,53.



**Figure IV.11 : Migration du DEHP à partir de la tubulure dans le soluté injectable (glucosé à 5%) et l'éthanol à 40 °C et 70 °C avec le procédé P1.**

### **Conclusion :**

Au terme de nos observations nous tenons à souligner les points suivants :

- La présence d'une substance qui absorbe à 276 nm provenant des poches du soluté Glucosé témoin prélevés à partir de deux poches en PVC qui sont fabriqués en Janvier 2015. Toutefois, on ne peut pas se prononcer sur la nature de la substance détectée avec la spectroscopie UV-visible qui est une technique instrumentale peu sensible aux faibles concentrations d'une part. D'autre part, elle est non séparative et ne permet l'identification des substances absorbant à la même longueur d'onde. Bien que le DEHP soit additionné au PVC pour la fabrication des poches destinés à renfermer les nutriments artificielles pour leur confère de la souplesse désirée [61], il n'a pas été détecté dans les perfusions glucosées à 5%. En effet, DINE et al. (1991), M.A.GOTARDO & M.MONTEIRO (2005) n'ont trouvé aucune trace de DEHP dans les mêmes contenus conservés dans des poches en PVC stockée pendant une année et 12h [62], et cela en utilisant la chromatographie gazeuse muni d'un détecteur à ionisation de flamme (CPG-FID) du DEHP. Cependant, A.ARBIN & J.OSTELIUS (1980) ont quantifié 4µg/l du DEHP dans 1000ml du glucose à 5% stocké dans des poches en PVC pendant 5 mois et une année mais avec un détecteur à capture d'électrons qui est plus sensible que le détecteur à ionisation de flamme (FID) [62,63]. Aussi, STRAC et al. (2009) ont confirmé la présence des traces DEHP en (µg) dans l'eau et dans une solution saline de chlorure de sodium conservée pendant une année dans une poche de PVC souple par analyse en CPG couplé avec la spectroscopie de masse (MS) [64].

- La migration du DEHP à partir des perfuseurs®IMC est possible, elle est influencée par certains facteurs, notamment :

#### ***a. Temps de contact :***

On a remarqué que la quantité migrée du DEHP augmente avec le temps de contact entre les perfuseurs étudiés en PVC et les milieux contenus. Cela correspond aux résultats observés lors d'une étude réalisée par Bourdeaux et al. (2004) sur des tubulures de 1,50 m en contact avec une solution de polysorbate 80 qui a montré que le relargage du DEHP est très important pendant les 24 premières heures puis s'atténue [61].

**b. *Température:***

On a ainsi observé que l'élévation de température favorise également le phénomène de migration du plastifiant. Ce constat a été déjà approuvé par Loff et al. (2002) qui ont eu une augmentation de 20 à 30% de la quantité de DEHP relarguée par des tubulures en PVC lors d'une perfusion de lipides lorsque la température passe de 27°C à 33°C. Ce rôle majeur de la température sur la migration du DEHP a été confirmé aussi par Bourdeaux et al. (2004) [61].

**c. *Nature de contenu :***

La nature de milieu en contact direct avec les deux parties de perfuseurs influence la cinétique de migration du DEHP à partir de polymère. En faite, l'éthanol est le milieu le plus favorable pour dissoudre le DEHP et a incité le plastifiant à se libéré à partir de la matrice du PVC [61]. Contrairement, le glucose et le mélange d'éthanol-eau étant des milieux aqueux n'ont pas une affinité avec le plastifiant ce qui se reflète par des taux de migration très faibles.

- Il était difficile de détecté les plastifiant dans le mélange lipidique l'huile d'olives – l'huile de soja

**C O N C L U S I O N**

**GENERALE**



## CONCLUSION GENERALE

L'étude que nous avons effectuée a permis de mettre en évidence la nature du matériau plastique utilisé dans pour les perfuseurs®IMC. Il s'agit du PVC souple contenant un plastifiant de la famille des phtalates. Ce dernier a été extrait du polymère dissout dans du THF et précipité par du méthanol. La phase liquide a été analysée par la spectroscopie dans l'ultraviolet à 276 nm qui a donné une réponse.

Par ailleurs, nous avons pu observer par la même technique instrumentale la migration du plastifiant dans notamment dans l'éthanol. En effet, à la lumière des résultats obtenus des tests de simulation des émulsions pour perfusion par l'éthanol nous avons établi qu'il est facile d'extraire le DEHP lorsqu'il est soumis à l'action de ce solvant dans divers conditions (aux températures: 25, 40 et 70°C ; des durées de contacts différentes). Par conséquent, il faudra se tourner vers d'autres perfuseurs pour la perfusion des contenus lipophiles en vue de limiter et/ou réduire le phénomène de migration.

Par ailleurs, les résultats issus de l'étude de migration du DEHP dans le soluté glucosé à 5% et dans le milieu simulateur constitué par le mélange d'Ethanol-Eau (1ml/9ml) nous a permis de conclure que les taux de migration du plastifiant dans ces milieux aqueux sont très faibles par rapport avec ceux obtenus après le contact de l'éthanol avec les perfuseurs.

Notre étude a fait ressortir alors que la masse du DEHP libérée à partir des perfuseurs en PVC plastifié est influencée nettement par la nature de milieu contenu auxquels ils sont mis en contact, ainsi que le temps et la température des tests de la migration.

Néanmoins, l'analyse par la spectroscopie UV ne nous a pas fournit des informations requises pour pouvoir évaluer la migration du plastifiant dans les échantillons, les témoins des émulsions pour perfusions et dans le milieu simulateur de l'huile d'olive - soja.

Quant aux des traces constatées du DEHP dans les témoins de soluté glucosé par l'absorbance à 276 nm, nous ne pouvant pas affirmer d'une manière absolue que ces traces proviennent du phénomène de migration du plastifiant à partir des poches.

Enfin, il convient de continuer les expériences par d'autres méthodes analytiques plus performantes ouvrant des pistes et perspective à d'autres thèmes de recherche examinant les interactions contenu-contenant d'un côté entre les poches et leurs milieux contenus de l'autre coté entre les perfuseurs en PVC et les préparations lipophiles pour perfusion

## REFERENCES

- [1]. Welle, F. & al., « Etude de migration de di(2-ethylhexyl)phtalate (DEHP) par rapport un plastifiant alternative le di-(isononyle) cyclohexane-1,2-dicarboxylate (DINCH), à partir des tubulures en PVC dans une solution de nutrition entérale », (November 2004).
- [2]. Le JO Sénat, « Interdiction du DEHP dans les tubulures : Question orale sans débat n° 0789S de Mme Patricia Schillinger (Haut-Rhin - SOC) », (22 Mai 2014).
- [3]. Le JO Sénat, « Interdiction du DEHP dans les tubulures : Réponse du Secrétariat d'État auprès du ministère des affaires sociales et de la santé, chargé des personnes handicapées et de la lutte contre l'exclusion », (04 Juin 2014).
- [4]. Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles, « Les perfuseurs », (Avril 2003).
- [5]. Centre Hospitalier Agen, « Guide de bonnes pratiques : Perfusion », (Décembre 2008).
- [6]. Aulagner, G. , Demoré, B. , « Dispositifs médicaux stériles » , (2011).
- [7]. Porphy, « Le perfuseur », n°492, (Mai 2013), p35-36.
- [8]. MENOTTI, J., « Cours : Généralités injections et Perfusions », (Janvier 2013).
- [9]. Coussemacq, M. , « Perfusion : Bonnes pratiques», (2012).
- [10]. Pharmacopée Européenne, « Monographies des formes pharmaceutiques, Préparations parentérales », tome1, 6<sup>e</sup> édition, (Juillet 2007), p797 – 799.
- [11]. Commission Technique d'EURO PHARMAT, « Fiche de bon usage du perfuseur par gravité », (Avril 2007).
- [12]. Commission Technique d'EURO PHARMAT, « Fiche bon usage de la chambre compte gouttes », (Avril 2006).
- [13]. Commission Technique d'EURO PHARMAT, « Fiche bon usage de la tubulure », (Avril 2006).

- [14]. Omédit - région Centre – Commission des dispositifs médicaux, « Recommandations de bon usage de l'utilisation du régulateur de débit de perfusion », (Décembre 2011).
- [15]. Le Hir, A. & al., « Pharmacie galénique, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, Matière plastique Polychlorure de vinyle », 9<sup>e</sup> édition, Elsevier Masson, (Février 2009), p101-102.
- [16]. Pellerin, F., « Les matières plastiques à usage pharmaceutique », Lavoisier, 2<sup>e</sup> édition, (1991), p574.
- [17]. Brignon, J, Malherbe, L., I N E R I S/ Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques, « Données technico-économiques sur les substances chimiques en France : Di(2-ethylhexyl)phtalate », (Mai 2005).
- [18]. Documentation d'EURO PHARMAT, « Guide pratique sur les phtalates », (Février 2010).
- [19]. Derache, R., « Sécurité alimentaires et réglementation européenne, Toxicologie et sécurité des aliments », Edition Technique & Documentation- Lavoisier, Paris, (1986), p577-589.
- [20]. AFSA /AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES ALIMENTS, Décision n° 2000-236, (28 juillet 2000).
- [21]. BOCCRF / Bulletin Officiel de la de Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes, n° 18, NOR : ECOC0100442V, (31 décembre 2001).
- [22]. U. S. F.D.A / U. S. Centre d'administration de l'agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux, Guide pour les préparations industrielles et pétitions des additifs alimentaires, Recommandation chimique, (Avril 2002).
- [23]. Saint-Laurent, L., Rhains, M., « les phtalates : Etat des connaissances sur la toxicité et l'exposition de la population générale », communiqué de veille toxicologique, institut national de santé publique, Québec, (7 janvier 2004).

- [24]. Bulletin d'information du Contact Avis Pharmacologique et Pharmaceutique, « Administration de médicaments par voie parentérale et incompatibilités physico-chimiques », n°40, (Mai 2006).
- [25]. LNCPP/Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques, Evaluation des études de stabilité des médicaments, (Novembre 2006).
- [26]. Airaudo, C., Neyret, P. , « Interactions contenant contenu dans le domaine des anticancéreux », Centre Hospitalier Valvert, Marseille, (1999).
- [27]. Sautou, V., « Interactions contenu-contenant », (Décembre 2014).
- [28]. Université de Lille 2, « Cours des Bonnes Pratiques de perfusion », (Mars 2013).
- [29]. Cooper, J., « Matière plastique pour des préparations pharmaceutiques : Essai et contrôle », OMS/Organisation Mondiale de Santé , (1974), p10.
- [30]. Centre de formation HUG, « Administration de médicaments par voie parentérale : incompatibilités physico-chimiques », (Février 2006).
- [31]. Brossard, D. & al., « Guide méthodologique des études de stabilité des préparations, Partie 01 : Préparations liquides, risques de relargage », 1<sup>er</sup> édition, (Avril 2014), p10.
- [32]. Laschi, A. & al., Commission SFSTP, « Interaction contenant-contenu : II.Méthodologie », STP Pharma Pratiques, volume 17, n°3, (Mai-Juin 2007).
- [33]. Causse, R., Sirdey, T., « Recommandations d'AFSSAP portant sur les phtalates dans les dispositifs médicaux », (Mars 2009).
- [34]. Documentation d'Euro Pharmat, « Guide pratique sur les phtalates », (Février 2010).
- [35]. KASTNER, J. & al, « Migration de di-2-éthylhexyle et plastifiants "verts" de poly (chlorure de vinyle) dans un milieu aqueux », (July 2012).
- [36]. CHU de Clermont-Ferrand , « Quels sont les risques liés à la présence de plastifiants dans les dispositifs médicaux », Recherche-Etude, Article 4, (Jeudi 07 février 2013).

- [37]. Bernard, L. & al., , « Migration globale et migration spécifique : Projet ARMED migration des plastifiants à partir des dispositifs médicaux », Documentation d'Euro Pharmat, (Octobre 2014).
- [38]. Bernard, L. & al., « Migration des plastifiants de PVC à partir de dispositifs médicaux vers un simulant d'une émulsion pour perfusion », (March 2015).
- [39]. Frank Welle & al., « Etude de migration de DEHP par rapport un plastifiant alternative le di-(isononyl) cyclohexane-1,2-dicarboxylate (DINCH), à partir des tubulures en PVC dans une solution de nutrition entérale », (November 2004).
- [40]. Bagel, S. & al., « Fiabilité et sécurité des alternatives au pvc plastifié par le DEHP dans le domaine de la perfusion », Documentation d'Euro Pharma, (2009).
- [41]. Site web de Sarl IMC, Produits Médicaux « Perfuseur » ([http://www.imc-dz.com/produits/produits1.php?action=detail&id\\_prod=11&id\\_cat=2](http://www.imc-dz.com/produits/produits1.php?action=detail&id_prod=11&id_cat=2))
- [42]. Site web de Sarl IMC, Solutions injectables « Poches de perfusion en PVC » ([http://www.imc-dz.com/produits/produits1.php?action=detail&id\\_prod=14&id\\_cat=3](http://www.imc-dz.com/produits/produits1.php?action=detail&id_prod=14&id_cat=3))
- [43]. Baxter, Notice d'OLICLINOMEL N4-550E « Emulsion pour perfusion », (8 décembre 2009).([http://www.baxter.fr/04\\_produits/ressources/Oliclinomel\\_Notices.pdf](http://www.baxter.fr/04_produits/ressources/Oliclinomel_Notices.pdf)).
- [44]. Zeddou, C., « Etude de la migration d'un stabilisant thermique du PVC souple et rigide et de deux antioxydant phénolique du polystyrène dans des stimulants liquides alimentaires », Thèse de doctorat, Ecole nationale polytechnique d'Alger, (2012).
- [45]. Amara, A., « Caractérisation et la cinétique de la migration d'un plastifiant et d'un stabilisateur de chaleur, les deux additifs de la composition du PVC souple et rigide dans les milieux organiques », 39<sup>e</sup> édition des journées européennes conjointes sur équilibres entre phases (JEEP XXXIX), Nancy (France), (March 2013).
- [46]. Université de Technologie de CHALMERS, « Développement de IRFT et HPLC : méthodes d'analyse des substances extraites de cathéters urinaires », Sweden, (2011).
- [47]. Documentation technique de Jasco, « Identification et détermination quantitative de plastifiant dans le PVC par IRTF », Japan.

- [48]. Li, Z. & al., « Application de la spectroscopie infrarouge aux polymères de matériaux biomédicales », China, (June 2012).
- [49]. Higgins, F., Agilent Technologies, « Le dépistage rapide et fiable des phtalates dans les plastiques par spectroscopie FTIR », USA, (2013).
- [50]. Base de données spectrale pour les composés organiques, Japan. ([http://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct\\_frame\\_top.cgi](http://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_top.cgi)).
- [50]. Socrates, G., Fréquences caractérisant les groupes dans l'infrarouge, Wiley publication, New York, (1980).
- [58]. Université de Nice Sophia Antipolis, la base de données IR par fréquences, France. ([http://www.unice.fr/cdiac/animations/spectroscopie/infra\\_rouge/infra\\_rouge.htm](http://www.unice.fr/cdiac/animations/spectroscopie/infra_rouge/infra_rouge.htm)).
- [59]. Reyne, M. « Les Plastiques dans l'emballage », Edition Hermès, Paris, (1991).
- [60]. Sautou, V., « Fonctionnalisation des biomatériaux : nanocoating et protection de la migration des additifs des polymères », Journées d'Euro-Pharmat , Lyon, (11-13 octobre 2013).
- [61]. Bagel, S. & al., « Les phtalates dans les dispositifs médicaux destinés à la nutrition artificielle », (Novembre 2010).
- [62]. Gotardo, M., Monteiro, M. , « Migration de diéthylhexylphtalate à partir des poches en PVC dans une solutions intraveineuse de cyclosporine », (March 2005).
- [63]. Arbin, A., Ostelius, J., « Détermination par chromatographie gazeuse muni d'un capteur d'électrons de mono et de diéthylhexylphtalate dans des solutions aqueuses stockés dans des poches en PVC », (January 1980).
- [64]. STRAC & al., « Migration de diéthylhexylPhtalate dans une solution saline durant une année », (2009).

# **ANNEXES**

## **ANNEXE A<sub>1</sub> : Quantification du DEHP par la spectrophotométrie UV**

La spectrophotométrie UV-visible est utilisée pour caractériser le plastifiant DEHP récupéré après la précipitation de la tubulure et la chambre compte-gouttes du perfuseur à étudié, et pour la suivie au cours du temps le phénomène de la migration DEHP dans les préparations injectables et les différents milieux simulateurs après effectués les tests de migration selon les conditions prédéfinis.

### **- Préparation de la gamme de l'étalonnage :**

A). Préparation de la solution mère de concentration massique de 0,04g/l :

Dans une fiole jaugée de 25ml, on prélève un volume de l'étalon (DEHP) équivalent à une masse de 0,1g. On agite la fiole manuellement et on ajuste le volume jusqu'au trait de jauge avec l'éthanol. On obtient une solution ayant une concentration de 4g/l.

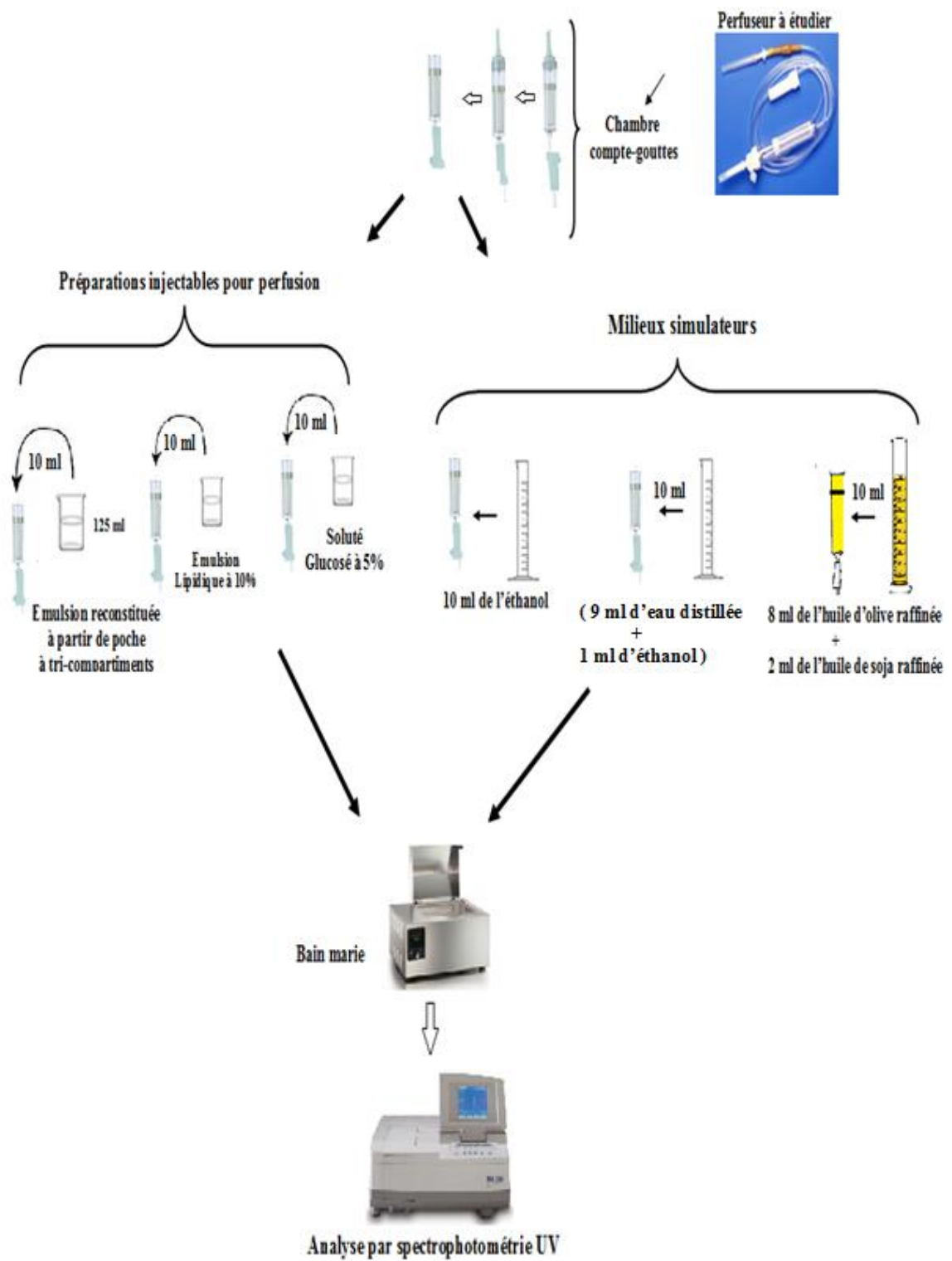
On prélève un volume de 0,1 mL de cette solution et on l'introduit dans une fiole jaugée de 10ml puis on ajuste le volume avec l'éthanol. On obtient une solution ayant une concentration de 0,04g/l qui servira pour la préparation de la gamme d'étalonnage.

B). Préparation des dilutions :

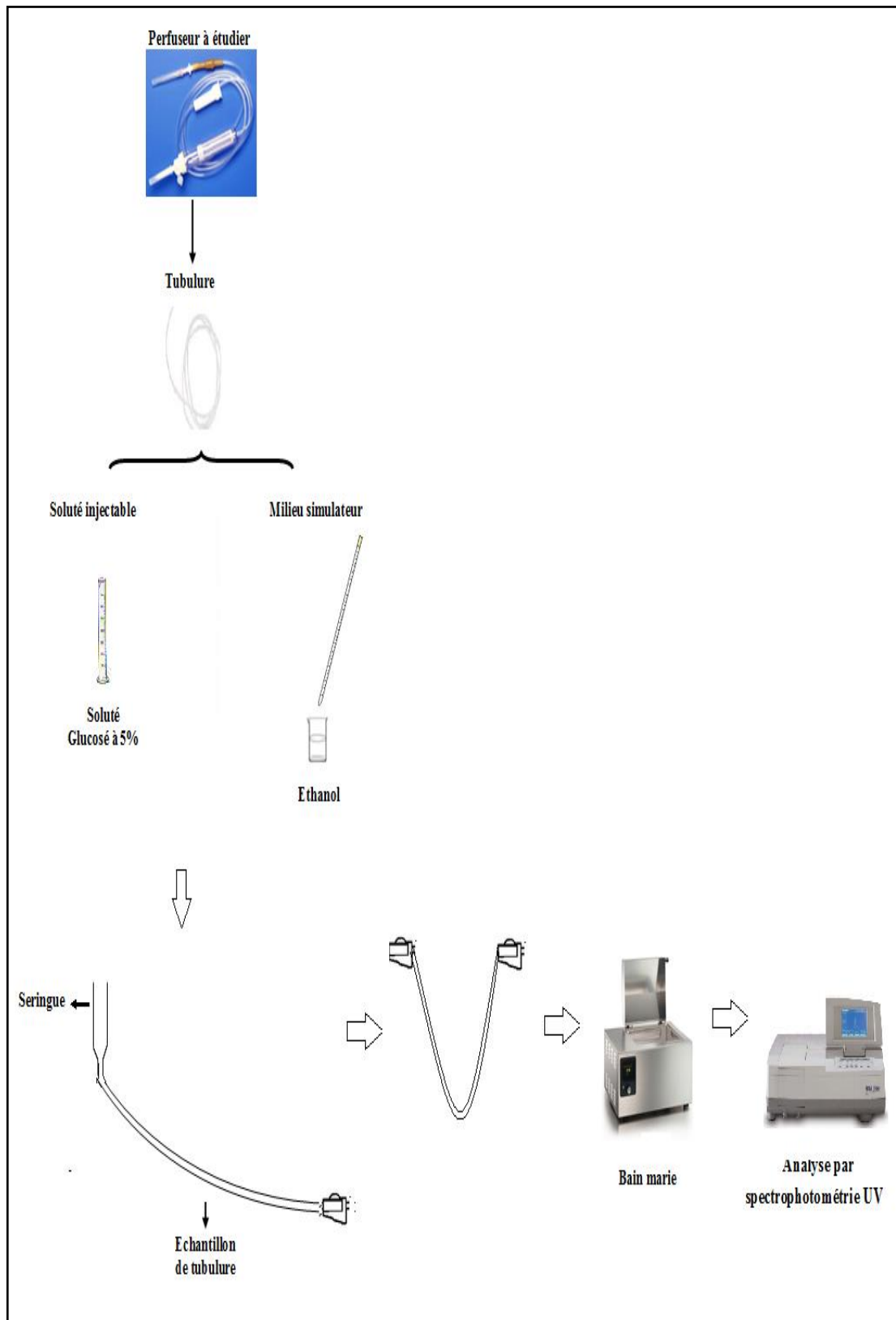
Pour tracer la courbe d'étalonnage, six solutions filles standards de volume  $V_f = 10\text{mL}$  sont préparées en prélevant respectivement des volumes  $V_m$  à partir de la solution mère ( $C_m = 0,04 \text{ g/l}$ ) : 0,1mL ; 0,2mL ; 0,5 mL ; 2,0mL ; 5,0 mL.



**ANNEXE A<sub>2</sub> : Schéma explicatif des essais de migration pour la chambre compte-gouttes.**



**ANNEXE A<sub>3</sub> : Schéma explicatif des essais de migration pour la tubulure.**



**ANNEXE A<sub>4</sub> : Spectres IRTF du DEHP, DBP, PVC.**

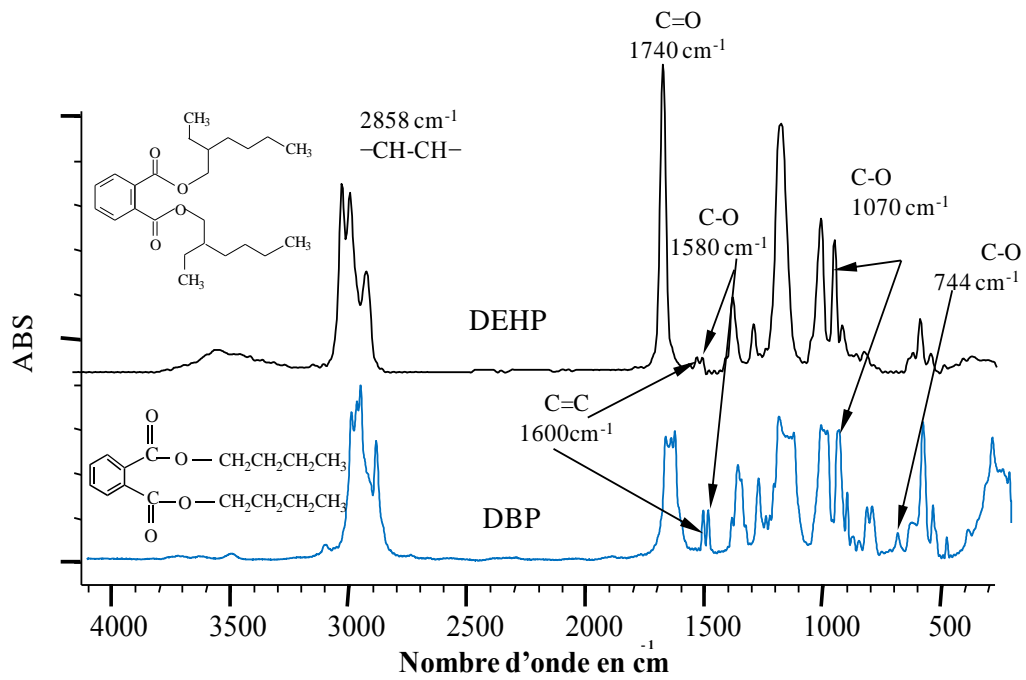


Figure : Spectres IRTF du DEHP et du DBP [44,45].

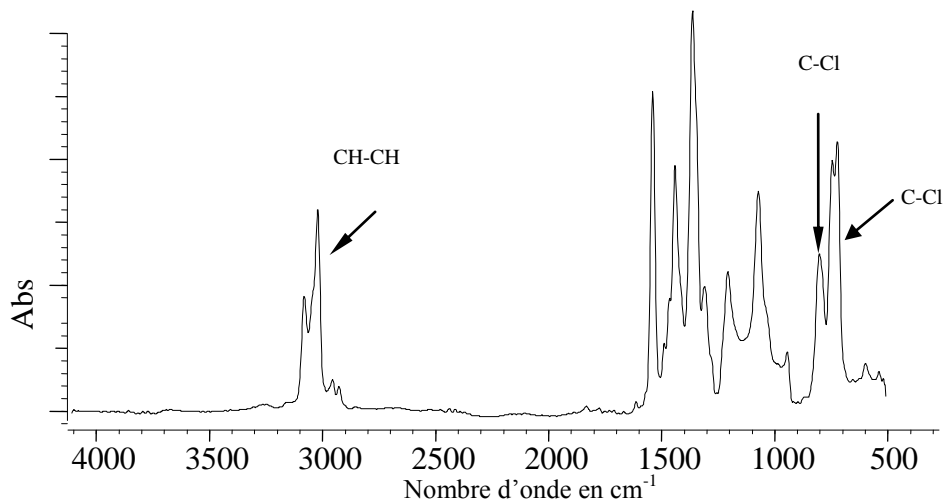


Figure : Spectre IRTF de la résine PVC [45].

**ANNEXE A<sub>5</sub> : Résultats des tests de migration à 25°C avec la chambre compte-gouttes**

**Tableau IV.4 : Résultats du test de migration du DEHP à partir de la chambre compte-gouttes dans le soluté glucosé à 25°C.**

t (mn)	0	15	30	45	60	75	90	105	120
A	0.036 témoin	0.062	0.08	0.125	0.177	0.059	0.11	0.063	0.083
A corrigé	0	0.026	0.044	0.089	0.141	0.023	0.074	0.027	0.047
C <sub>x</sub> (g/l)	0	5.73E-4	9.69E-4	1.96E-3	3.11E-3	5.07E-4	1.63E-3	5.95E-4	1.04E-3
m <sub>x</sub> (g)	0	5.73E-6	9.69E-6	1.96E-5	3.11E-5	5.07E-6	1.63E-5	5.95E-6	1.04E-5
m <sub>t</sub> (g)	0	5.73E-6	1.54E-5	3.50E-5	6.61E-5	7.12E-5	8.75E-5	9.34E-5	1.04E-4
T <sub>x</sub> (%)	0	0.01	0.01	0.03	0.06	0.06	0.08	0.08	0.09

E : c'est la fonction puissance 10<sup>-a</sup> . ex : à t=15mn on a C<sub>x</sub> = 5.73.10<sup>-4</sup> (g/l).  
A corrigé = A échantillon – A témoin = A échantillon - 0.036.

**Tableau IV.5 : Résultats du test de migration du DEHP à partir de la chambre compte-gouttes dans l'éthanol-eau à 25°C.**

t (mn)	0	15	30	45	60	75	90	105	120
A	0	0.029	0.01	0.008	0.007	0.009	0.003	0.015	0.01
C <sub>x</sub> (g/l)	0	6.39E-4	2.20E-4	1.76E-4	1.54E-4	1.98E-4	6.61E-5	3.30E-4	2.20E-4
m <sub>x</sub> (g)	0	6.39E-6	2.20E-6	1.76E-6	1.54E-6	1.98E-6	6.61E-7	3.30E-6	2.20E-6
m <sub>t</sub> (g)	0	6.39E-6	8.59E-6	1.04E-5	1.19E-5	1.39E-5	1.45E-5	1.78E-5	2.01E-5
T <sub>x</sub> (%)	0	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.02	0.02

**Tableau IV.6 : Résultats du test de migration du DEHP à partir de la chambre compte-gouttes dans l'éthanol à 25°C.**

t (mn)	0	15	30	45	60	75	90	105	120
A	0	0.108	0.732	0.459	0.277	0.266	0.222	0.318	0.179
C <sub>x</sub> (g/l)	0	5.00E-2	1.61E-2	1.01E-2	6.10E-3	5.86E-3	4.89E-3	7.01E-3	3.94E-3
m <sub>x</sub> (g)	0	5.00E-4	1.61E-4	1.01E-4	6.10E-5	5.86E-5	4.89E-5	7.01E-5	3.94E-5
mt (g)	0	5.00E-4	6.61E-4	7.62E-4	8.23E-4	8.82E-4	9.31E-4	1.00E-3	1.04E-3
T <sub>x</sub> (%)	0	0.44	0.58	0.67	0.72	0.77	0.81	0.88	0.91

**ANNEXE A<sub>6</sub> : Résultats des tests de migration à 40°C avec la chambre compte-gouttes**

**Tableau IV.7 : Résultats du test de migration du DEHP à partir de la chambre compte-gouttes dans le soluté glucosé à 40°C.**

t (mn)	0	15	30	45	60	75	90	105	120
A	0.036 (témoin)	0.087	0.119	0.122	0.126	0.115	0.129	0.114	0.118
A <sub>corrigé</sub>	0	0.051	0.083	0.086	0.09	0.079	0.093	0.078	0.082
C <sub>x</sub> (g/l)	0	1.12E-3	1.83E-3	1.89E-3	1.98E-3	1.74E-3	2.05E-3	1.72E-3	1.81E-3
m <sub>x</sub> (g)	0	1.12E-5	1.83E-5	1.89E-5	1.98E-5	1.74E-5	2.05E-5	1.72E-5	1.81E-5
m <sub>t</sub> (g)	0	1.12E-5	2.95E-5	4.85E-5	6.83E-5	8.57E-5	1.06E-4	1.23E-4	1.41E-4
T <sub>x</sub> (%)	0	0.01	0.03	0.04	0.06	0.08	0.09	0.11	0.12

**Tableau IV.8 : Résultats du test de migration du DEHP à partir de la chambre compte-gouttes dans l'éthanol-eau à 40°C.**

t (mn)	0	15	30	45	60	75	90	105	120
A	0	0.051	0.05	0.014	0.016	0.018	0.029	0.046	0.033
C <sub>x</sub> (g/l)	0	1.12E-3	1.10E-3	3.08E-4	3.53E-4	3.97E-4	6.39E-4	1.01E-3	7.27E-4
m <sub>x</sub> (g)	0	1.12E-5	1.10E-5	3.08E-6	3.53E-6	3.97E-6	6.39E-6	1.01E-5	7.27E-6
m <sub>t</sub> (g)	0	1.12E-5	2.23E-5	2.53E-5	2.89E-5	3.28E-5	3.92E-5	4.94E-5	5.66E-5
T <sub>x</sub> (%)	0	0.01	0.02	0.02	0.03	0.03	0.03	0.04	0.05

**Tableau IV.9 : Résultats du test de migration du DEHP à partir de la chambre compte-gouttes dans l'éthanol à 40°C.**

t (mn)	0	15	30	45	60	75	90	105	120
A	0	1.565	0.725	0.797	0.497	1.376	0.469	0.492	0.505
C <sub>x</sub> (g/l)	0	3.45E-2	1.60E-2	1.76E-2	1.10E-2	3.03E-2	1.03E-2	1.08E-2	1.11E-2
m <sub>x</sub> (g)	0	3.45E-4	1.60E-4	1.76E-4	1.10E-4	3.03E-4	1.03E-4	1.08E-4	1.11E-4
m <sub>t</sub> (g)	0	3.45E-4	5.05E-4	6.80E-4	7.90E-4	1.09E-3	1.20E-3	1.30E-3	1.42E-3
T <sub>x</sub> (%)	0	0.30	0.44	0.60	0.69	0.96	1.05	1.14	1.24

**ANNEXE A7 : Résultats des tests de migration à 70°C avec la chambre compte-gouttes**

**Tableau IV.10. Résultats du test de migration du DEHP à partir de la chambre compte-gouttes dans le soluté glucosé à 70°C.**

t (mn)	0	15	30	45	60	75	90	105	120
A	0.036	0.265	0.101	0.135	0.183	0.091	0.143	0.084	0.162
A corrigé	0	0.229	0.065	0.099	0.147	0.055	0.107	0.048	0.126
C <sub>x</sub> (g/l)	0	5.05E-3	1.43E-3	2.18E-3	3.24E-3	1.21E-3	2.36E-3	1.06E-3	2.78E-3
m <sub>x</sub> (g)	0	5.05E-5	1.43E-5	2.18E-5	3.24E-5	1.21E-5	2.36E-5	1.06E-5	2.78E-5
m <sub>t</sub> (g)	0	5.05E-5	6.48E-5	8.66E-5	1.19E-4	1.31E-4	1.55E-4	1.65E-4	1.93E-4
T <sub>x</sub> (%)	0	0.04	0.06	0.08	0.10	0.11	0.14	0.14	0.17

**Tableau IV.11 : Résultats du test de migration du DEHP à partir de la chambre compte-gouttes dans l'éthanol-eau à 70°C.**

t (mn)	0	15	30	45	60	75	90	105	120
A	0	0.695	0.157	0.235	0.245	0.252	0.243	0.25	0.252
C <sub>x</sub> (g/l)	0	1.53E-2	3.46E-3	5.18E-3	5.40E-3	5.55E-3	5.35E-3	5.51E-3	5.55E-3
m <sub>x</sub> (g)	0	1.53E-4	3.46E-5	5.18E-5	5.40E-5	5.55E-5	5.35E-5	5.51E-5	5.55E-5
m <sub>t</sub> (g)	0	1.53E-4	1.88E-4	2.40E-4	2.93E-4	3.49E-4	4.03E-4	4.58E-4	5.13E-4
T <sub>x</sub> (%)	0	0.13	0.16	0.21	0.26	0.31	0.35	0.40	0.45

**Tableau IV.12 : Résultats du test de migration du DEHP à partir de la chambre compte-gouttes dans l'éthanol à 70°C.**

t (mn)	0	15	30	45	60	75	90	105	120
A	0	0.835	0.594	0.586	0.491	0.532	0.31	0.265	0.351
C <sub>x</sub> (g/l)	0	5.70E-1	4.06E-1	4.00E-1	3.35E-1	3.63E-1	2.12E-1	1.81E-1	2.40E-1
m <sub>x</sub> (g/l)	0	5.70E-3	4.06E-3	4.00E-3	3.35E-3	3.63E-3	2.12E-3	1.81E-3	2.40E-3
m <sub>t</sub> (g)	0	5.70E-3	9.76E-3	1.38E-2	1.71E-2	2.08E-2	2.29E-2	2.47E-2	2.71E-2
T <sub>x</sub> (%)	0	4.99	8.55	12.05	14.99	18.17	20.02	21.61	23.71

**ANNEXE A<sub>3</sub>: Résultats des tests de migration avec la tubulure au contact le soluté injectable (glucosé à 5%) à 25°C**

**Tableau IV.14 : Résultats du test de migration du DEHP à partir de la tubulure dans le soluté glucosé à 25°C selon le procédé 01.**

1 seul échantillon de la tubulure d'une longueur L'=58cm est rempli avec V' = 4 ml de soluté Glucosé à T = 25°C													
t (h)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
A	0,152	0,226	0,2	0,204	0,209	0,204	0,198	0,21	0,206	0,244	0,217	0,22	0,206
A corrigée	0	0,074	0,048	0,052	0,057	0,052	0,046	0,058	0,054	0,092	0,065	0,068	0,054
C <sub>x</sub> (g/l)	0	1,63 E-3	1,06 E-3	1,15 E-3	1,26 E-3	1,15 E-3	1,01 E-3	1,28 E-3	1,19 E-3	2,03 E-3	1,43 E-3	1,50 E-3	1,19 E-3
m <sub>x</sub> (g) dans 58cm	0	6,52 E-6	4,23 E-6	4,58 E-6	5,02 E-6	4,58 E-6	4,05 E-6	5,11 E-6	4,76 E-6	8,11 E-6	5,73 E-6	5,99 E-6	4,76 E-6
m <sub>totale</sub> (g) dans 150cm	0	1,69 E-5	1,09 E-5	1,19 E-5	1,30 E-5	1,19 E-5	1,05 E-5	1,32 E-5	1,23 E-5	2,10 E-5	1,48 E-5	1,55 E-5	1,23 E-5
m <sub>t</sub> (g)	0	1,69 E-5	2,78 E-5	3,97 E-5	5,27 E-5	6,45 E-5	7,50 E-5	8,82 E-5	1,01 E-4	1,21 E-4	1,36 E-4	1,52 E-4	1,64 E-4
T <sub>x</sub> (%)	0	0,03	0,06	0,08	0,10	0,13	0,15	0,18	0,20	0,24	0,27	0,30	0,33

E : c'est la fonction puissance  $10^{-a}$ , ex : à t = 2h on a  $C_x = 1,63.10^{-3}$  (g/l).

$$A_{\text{corrigée}} = A_{\text{échantillon}} - A_{\text{témoin}} = A_{\text{échantillon}} - 0,152 ; C_x = \frac{A_{\text{corrigée}}}{45,385} ; m_x (g) = C_x \times V'$$

$$m_{\text{totale}} (g) = m_x \times \left(\frac{150}{58}\right) ; m_t = \sum_{i=0}^n m_{\text{totale}} (i) ; T_x (\%) = \left(\frac{m_t}{0,0504}\right) \times 100\%$$

**Tableau IV.15: Résultats du test de migration du DEHP à partir des tubulures dans le soluté glucosé à 25°C selon le procédé 02.**

12 échantillons de la tubulure d'une longueur de L'=58 cm sont remplis avec V'= 4ml de soluté Glucosé à T = 25°C.													
n° Tubulure		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
t (h)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
A	0,152	0,199	0,202	0,211	0,218	0,224	0,23	0,232	0,234	0,241	0,245	0,256	0,258
A corrigée	0	0,047	0,05	0,059	0,066	0,072	0,078	0,08	0,082	0,089	0,093	0,104	0,106
C <sub>x</sub> (g/l)	0	1,04 E-3	1,10 E-3	1,30 E-3	1,45 E-3	1,59 E-3	1,72 E-3	1,76 E-3	1,81 E-3	1,96 E-3	2,05 E-3	2,29 E-3	2,34 E-3
m <sub>x</sub> (g) dans 58cm	0	4,14 E-6	4,41 E-6	5,20 E-6	5,82 E-6	6,35 E-6	6,87 E-6	7,05 E-6	7,23 E-6	7,84 E-6	8,20 E-6	9,17 E-6	9,34 E-6
m <sub>totale</sub> (g) dans 150cm	0	4,14 E-6	8,55 E-6	1,37 E-5	1,96 E-5	2,59 E-5	3,28 E-5	3,98 E-5	4,71 E-5	5,49 E-5	6,31 E-5	7,23 E-5	8,16 E-5
T <sub>x</sub> (%)	0	0,01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,07	0,08	0,09	0,11	0,13	0,14	0,16

$$T_x (\%) = \left(\frac{m_{\text{totale}}}{0,0504}\right) \times 100\%$$

**ANNEXE A<sub>9</sub>: Résultats des tests de migration avec la tubulure au contact de milieu simulateur d'éthanol à 25°C**

**Tableau IV.16 : Résultats du test de migration du DEHP à partir de la tubulure dans l'éthanol à 25°C selon le procédé 01.**

1 seul échantillon de la tubulure d'une longueur de L'=15 cm est rempli avec V' (éthanol) = 0,85ml à T=25°C. (Analyse des solutions échantillons après parfois divers dilutions)													
t (h)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
A	0	2,451	2,29	2,215	1,42	1,555	1,913	2,872	2,683	1,434	2,683	0,507	2,659
C <sub>x</sub> (g/l)	0	1,65 E-1	6,17 E-1	2,99 E-1	2,20 E-1	1,05 E-1	2,97 E-1	4,45 E-1	1,81 E-1	2,22 E-1	4,16 E-1	3,42 E-2	1,79 E-1
m <sub>x</sub> (g) dans 15cm	0	1,40 E-4	5,25 E-4	2,54 E-4	1,87 E-4	8,91 E-5	2,52 E-4	3,78 E-4	1,54 E-4	1,89 E-4	3,54 E-4	2,90 E-05	1,52 E-4
m <sub>totale</sub> (g) dans 150cm	0	1,40 E-3	5,25 E-3	2,54 E-3	1,87 E-3	8,91 E-4	2,52 E-3	3,78 E-3	1,54 E-3	1,89 E-3	3,54 E-3	2,90 E-4	1,52 E-3
m <sub>t</sub> (g)	0	1,40 E-3	6,65 E-3	9,19 E-3	1,11 E-2	1,20 E-2	1,45 E-2	1,83 E-2	1,98 E-2	2,17 E-2	2,52 E-2	2,55 E-2	2,70 E-2
T <sub>x</sub> (%)	0	2,79	13,20	18,23	21,95	23,71	28,71	36,22	39,27	43,02	50,03	50,61	53,63

$$C_x = \frac{A}{45,385} \text{ (x Facteur de dilution s'il y'a lieu) ; } m_x \text{ (g) = } C_x \times V' \text{ ; } m_{totale} \text{ (g) = } m_x \times \left(\frac{150}{15}\right) \text{ ;}$$

$$m_t = \sum_{i=0}^n m_{totale(i)} \text{ ; } T_x \text{ (%) = } \left(\frac{m_t}{0,0504}\right) \times 100\% .$$

**Tableau IV.17: Résultats du test de migration du DEHP à partir des tubulures dans l'éthanol à 25°C selon le procédé 02.**

12 échantillons de la tubulure d'une longueur de L'=15 cm et rempli avec V' (éthanol) = 0,85ml à T=25°C. (Analyse des solutions échantillons après divers dilutions)													
n° Tubulure		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
t (h)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
A	0	0,612	0,622	0,804	1,184	1,585	1,679	1,766	1,989	2,257	2,644 9	2,8	2,856
C <sub>x</sub> (g/l)	0	4,12 E-2	4,19 E-2	5,42 E-2	7,98 E-2	1,07 E-1	1,13 E-1	1,19 E-1	1,34 E-1	1,52 E-1	1,78 E-1	1,89 E-1	1,92 E-1
m <sub>x</sub> (g) dans 15cm	0	3,51 E-5	3,56 E-5	4,61 E-5	6,78 E-5	9,08 E-5	9,62 E-5	1,01 E-4	1,14 E-4	1,29 E-4	1,52 E-4	1,60 E-4	1,64 E-4
m <sub>totale</sub> (g) dans 150cm	0	3,51 E-4	3,56 E-4	4,61 E-4	6,78 E-4	9,08 E-4	9,62 E-4	1,01 E-3	1,14 E-3	1,29 E-3	1,52 E-3	1,60 E-3	1,64 E-3
T <sub>x</sub> (%)	0	0,70	0,71	0,91	1,35	1,80	1,91	2,01	2,26	2,57	3,01	3,18	3,25

$$T_x \text{ (%) = } \left(\frac{m_{totale}}{0,0504}\right) \times 100\% .$$



**ANNEXE A<sub>10</sub>: Résultats des tests de migration avec la tubulure au contact le soluté injectable (glucosé à 5%) à 40°C et 70°C**

**Tableau IV.18: Résultats du test de migration du DEHP à partir de la tubulure dans le soluté glucosé à 40°C selon le procédé 01.**

Même échantillon de la tubulure d'une longueur de L'=58 cm									
Et remplit avec V'= 4ml de soluté Glucosé à T = 40°C.									
t(mm)	0	15	30	45	60	75	90	105	120
A	0,152	0,174	0,168	0,166	0,171	0,169	0,176	0,183	0,18
A corrigée	0	0,022	0,016	0,014	0,019	0,017	0,024	0,031	0,028
C <sub>x</sub> (g/l)	0	4,85E-4	3,53E-4	3,08E-4	4,19E-4	3,75E-4	5,29E-4	6,83E-4	6,17E-4
m <sub>x</sub> (g) dans 15cm	0	1,94E-6	1,41E-6	1,23E-6	1,67E-6	1,50E-6	2,12E-6	2,73E-6	2,47E-6
m <sub>totale</sub> (g) dans 150cm	0	5,01E-6	3,65E-6	3,19E-6	4,33E-6	3,87E-6	5,47E-6	7,07E-6	6,38E-6
m <sub>t</sub> (g)	0	5,01E-6	8,66E-6	1,19E-5	1,62E-5	2,01E-5	2,55E-5	3,26E-5	3,90E-5
T <sub>x</sub> (%)	0	0,01	0,02	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06	0,08

**Tableau IV.19 : Résultats du test de migration du DEHP à partir de la tubulure dans le soluté glucosé à 70°C selon le procédé 01.**

Même échantillon de la tubulure d'une longueur de L'=58 cm									
Et remplit avec V'= 4ml de soluté Glucosé à T = 70°C.									
t (mm)	0	15	30	45	60	75	90	105	120
A	0,152	0,191	0,2	0,188	0,198	0,216	0,213	0,195	0,191
A corrigée	0	0,039	0,048	0,036	0,046	0,064	0,061	0,043	0,039
C <sub>x</sub> (g/l)	0	8,59E-4	1,06E-3	7,93E-4	1,01E-3	1,41E-3	1,34E-3	9,47E-4	8,59E-4
m <sub>x</sub> (g) dans 15cm	0	3,44E-6	4,23E-6	3,17E-6	4,05E-6	5,64E-6	5,38E-6	3,79E-6	3,44E-6
m <sub>totale</sub> (g) dans 150cm	0	8,89E-6	1,09E-5	8,21E-6	1,05E-5	1,46E-5	1,39E-5	9,80E-6	8,89E-6
m <sub>t</sub> (g)	0	8,89E-6	1,98E-5	2,80E-5	3,85E-5	5,31E-5	6,70E-5	7,68E-5	8,57E-5
T <sub>x</sub> (%)	0	0,02	0,04	0,06	0,08	0,11	0,13	0,15	0,17

**ANNEXE A<sub>11</sub>: Résultats des tests de migration avec la tubulure au contact de milieu  
simulateur d'éthanol à 40°C et 70°C**

**Tableau IV.20 : Résultats du test de migration du DEHP à partir de la tubulure dans l'éthanol à 40°C selon le procédé 01.**

Même échantillon de la tubulure d'une longueur de L'=37 cm et rempli avec V' (éthanol) = 2,6ml à T=40°C.									
t (mn)	0	15	30	45	60	75	90	105	120
A	0	0,695	2,613	2,767	1,293	1,373	0,883	0,332	0,758
C <sub>x</sub> (g/l)	0	1,53E-2	5,76E-2	6,10E-2	2,85E-2	3,03E-2	1,95E-2	7,32E-3	1,67E-2
m <sub>x</sub> (g) dans 15cm	0	3,98E-5	1,50E-4	1,59E-4	7,41E-5	7,87E-5	5,06E-5	1,90E-5	4,34E-5
m <sub>totale</sub> (g) dans 150cm	0	1,61E-4	6,07E-4	6,43E-4	3,00E-4	3,19E-4	2,05E-4	7,71E-5	1,76E-4
m <sub>t</sub> (g)	0	1,61E-4	7,68E-4	1,41E-3	1,71E-3	2,03E-3	2,24E-3	2,31E-3	2,49E-3
T <sub>x</sub> (%)	0	0,32	1,52	2,80	3,40	4,03	4,43	4,59	4,94

**Tableau IV.21 : Résultats du test de migration du DEHP à partir de la tubulure dans l'éthanol à 70°C selon le procédé 01.**

Même échantillon de la tubulure d'une longueur de L'=37 cm et rempli avec V' (éthanol) = 2,6ml à T=70°C.									
t (mn)	0	15	30	45	60	75	90	105	120
A	0	0,436	2,709	1,995	2,027	2,101	1,533	1,505	1,197
C <sub>x</sub> (g/l)	0	2,16 E-2	1,19 E-1	8,79 E-2	8,93 E-2	9,26 E-2	6,76 E-2	6,63 E-2	5,27 E-2
m <sub>x</sub> (g) dans 15cm	0	5,62 E-5	3,10 E-4	2,29 E-4	2,32 E-4	2,41 E-4	1,76 E-4	1,72 E-4	1,37 E-4
m <sub>totale</sub> (g) dans 150cm	0	2,28 E-4	1,26 E-3	9,27 E-4	9,42 E-4	9,76 E-4	7,12 E-4	6,99 E-4	5,56 E-4
m <sub>t</sub> (g)	0	2,28 E-4	1,49 E-3	2,41 E-3	3,35 E-3	4,33 E-3	5,04 E-3	5,74 E-3	6,30 E-3
T <sub>x</sub> (%)	0	0,45	2,95	4,79	6,66	8,59	10,00	11,39	12,49