



Bulletin d'information

du réseau des centres d'information MiS sur les produits de santé

SOMMAIRE

INTERACTIONS CONTENANT / CONTENU

- Médicaments et PVC 2
- Médicaments et Phtalates 3-4

E. Létalon, E. Morichon. MIS Normandie



Lors de l'injection d'un médicament, il existe des risques d'interactions entre celui-ci et les dispositifs médicaux (DM) utilisés pour l'administrer. Ces risques sont importants à maîtriser car ils peuvent avoir un impact direct sur la prise en charge médicamenteuse en diminuant **l'efficacité thérapeutique** et/ou en compromettant la **sécurité des soins**.

Le polychlorure de vinyle (PVC) est un matériau entrant dans la fabrication des tubulures (ex : perfuseurs, prolongateurs, sondes, lignes de dialyse). Malgré ses caractéristiques intéressantes (résistance, tenue dans le temps, stabilité, transparence, faible coût et souplesse), il est sujet à un certain nombre d'interactions : sorption des médicaments et relargage d'additifs type phtalates.

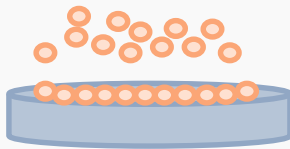


Question : une infirmière de Réanimation Pédiatrique ne parvient pas à maîtriser une hyperglycémie chez un nouveau-né malgré l'administration d'insuline (Novorapid®) au pousse-seringue électrique. L'insuline est administrée via une tubulure opaque en PVC.

Les interactions par **sorption** entre le contenant en PVC et le contenu induisent des pertes en médicament. Elles résultent d'interactions physico-chimiques selon deux mécanismes :

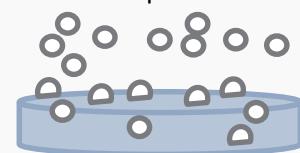
ADSORPTION

Interaction entre le médicament et la surface du dispositif, sur laquelle une partie du médicament vient se fixer. Elle survient avec les principes actifs de nature peptidique ou protéique.



ABSORPTION

Pénétration du principe actif à l'intérieur du matériau après adsorption du médicament en surface du dispositif. Cette interaction survient essentiellement avec les molécules lipophiles et de faible poids moléculaire.



De nombreux paramètres influencent ces interactions :

Facteurs liés au contenant :

structure, quantité de plastifiant, surface de contact

Facteurs liés au médicament :

caractéristiques physico-chimiques, solubilité du principe actif, pH de la solution.

Autres facteurs :

température, durée de contact, débit de perfusion, co-administration de médicaments, agitation.

Quelques exemples de médicaments concernés par l'adsorption sur PVC

- Héparine sodique
- Carmustine
- Ciclosporine
- Nicardipine, nifédipine
- Citrate de sufentanil, fentanyl
- Pentamidine
- Anesthésiques et médicaments du système nerveux central : propofol, bupivacaïne, lorazépam, diazépam
- Dérivés nitrés : trinitrine, isosorbide dinitrate
- Insuline

Quelques exemples de médicaments concernés par l'absorption sur PVC

- Clonazépam
- Isosorbide dinitrate
- Nimodipine
- Nitroglycérine
- Tacrolimus
- Anesthésiques et médicaments du système nerveux central : lorazépam, diazépam

Conduite à tenir :

Afin d'optimiser la prise en charge du patient, il est conseillé de remplacer les tubulures en PVC par d'autres matériaux, surtout pour les administrations de médicaments à faible débit :

- **Polyéthylène** : ce matériau est moins à risque de sorption. Il est beaucoup plus rigide que le PVC ce qui présente un intérêt pour les pousse-seringues électriques et les pompes (induit une bonne fiabilité du débit en comparaison au PVC).
- **PVC coextrudé avec une couche interne de polyéthylène** : grâce à la présence de PVC, ces matériaux présentent plus de souplesse que le polyéthylène. Ils sont cependant plus coûteux.

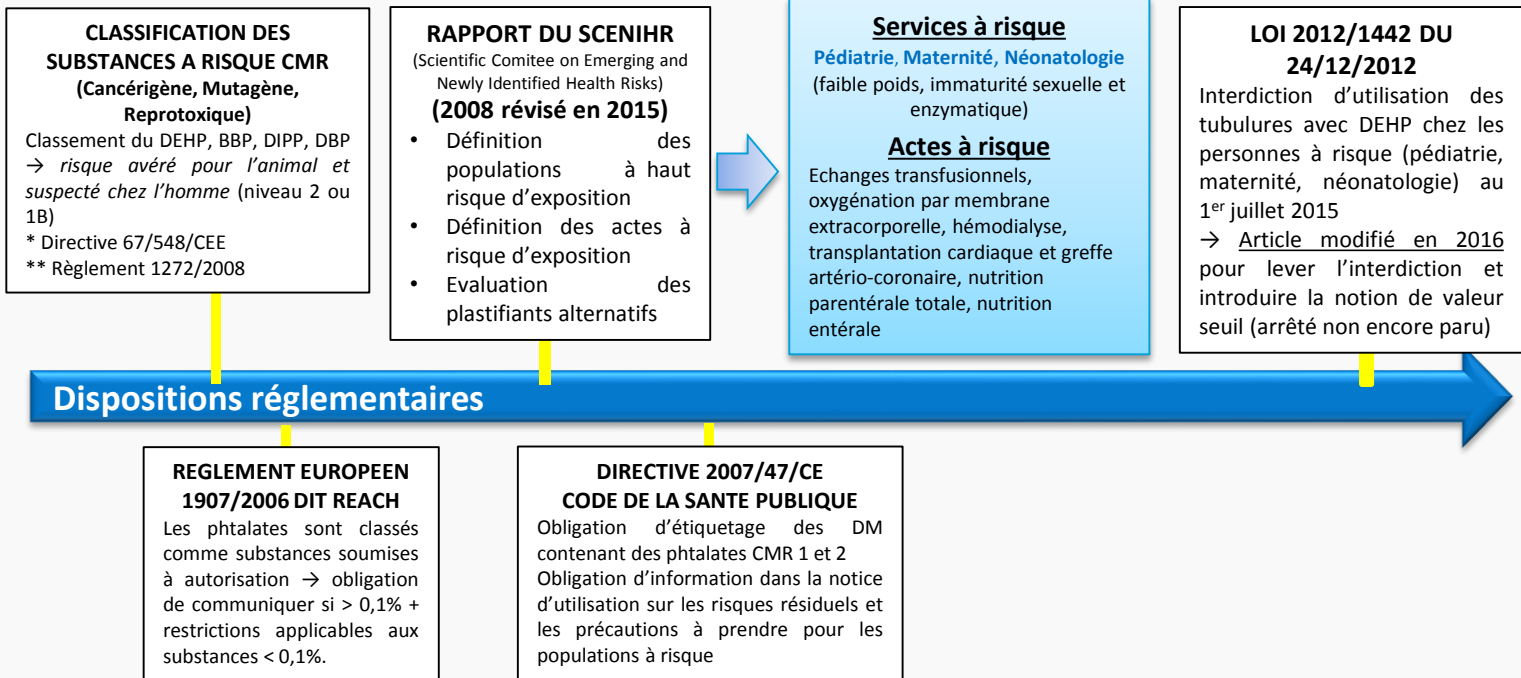
- E-learning « bonnes pratiques de perfusion ». OMÉDIT Centre. http://www.omedit-centre.fr/Perfuformation_module-2_Le_perfuseur/co/module_module2.html
- SFAR, SRLF, AFIB, Europharmat, SFPC, AAMB. Socle de connaissances sur la perfusion en anesthésie réanimation. Octobre 2016. <http://sfar.org/wp-content/uploads/2016/10/Socle-fondamentaux-perfusion.pdf>
- V. Sautou (Europharmat). Le PVC : de sa fabrication à son utilisation dans les dispositifs médicaux, son intérêt et ses limites. Octobre 2013. http://www.euro-pharmat.com/documents/journees_montpellier/orales_montpellier/27oralesautoumontpellier.pdf
- G. Grimandi (Europharmat). Incompatibilités DM / médicament ou matériau dans le temps. Octobre 2007. http://www.euro-pharmat.com/documents/journees_nantes/orales_nantes/22oralegrimandinantes.pdf
- HUG. Matériel de perfusion utilisé aux HUG. Juillet 2014. http://pharmacie.hug-ge.ch/ens/conferences/cours_hug06_incompatibilites.pdf
- Stablis 4.0 Liste récapitulative des facteurs influençant la stabilité. http://www.stablis.org/Listes_recap.php?Forme=Injectable&Type=Influences consulté le 07/02/2017
- Tunbridge et al. Stability of diluted heparin sodium stored in plastic syringes. *Am J Hosp Pharm*, 1981 ; 38(7) : 1001-4.

Que sont les phtalates et quels sont les risques ?

Les phtalates sont des composés chimiques utilisés comme **plastifiants du polychlorure de vinyle (PVC)** afin de lui conférer souplesse, extensibilité et élasticité.

Le **DEHP** (di(2-éthylhexyl)phtalate) est un représentant des phtalates qui était très utilisé comme plastifiant jusqu'en 2010. Il s'est depuis révélé potentiellement dangereux pour la **reproduction et/ou la fertilité**, tout comme d'autres phtalates tels que le DBP (dibutyl phtalate), le BBP (benzybutyl phtalate) et le DIPP (di-isopropyl phtalate). Le mécanisme à l'origine de cette toxicité est appelé **désorption** : le DEHP n'étant pas lié de façon covalente à la matrice plastique, il peut s'en libérer dans certaines conditions.

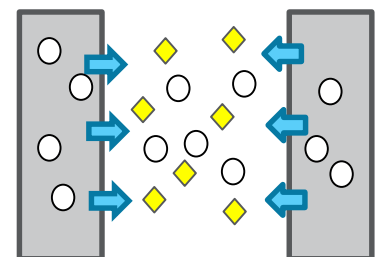
Dans le domaine de la perfusion, le DEHP peut actuellement persister à l'état de traces mais a été remplacé par d'autres plastifiants *a priori* moins toxiques (le risque est toujours en cours d'évaluation pour certains). Cependant, le risque persiste pour d'autres DM (circulation extracorporelle, oxygénothérapie par exemple) où le DEHP reste très présent.



Quelques exemples d'interactions entre les DM de perfusion et les médicaments

La plupart des interactions sont liées à la formulation du médicament et notamment à la présence d'un composé à caractère lipidique ou contenant un tensioactif capable d'extraire et de solubiliser le DEHP qui est alors relargué et administré au patient en même temps que le médicament. Le DEHP est alors métabolisé dans l'organisme par les lipases en MEHP (mono(2-éthylhexyl)phtalate) très cytotoxique.

- Certains anti-cancéreux**
 - Paclitaxel** (huile de ricin polyoxyéthylénée également appelée cremophor EL)
 - Etoposide** (polysorbate 80)
 - Docétaxel** (polysorbate 80)
 - Cabazitaxel** (polysorbate 80)
- Ciclosporine** (huile de ricin polyoxyéthylénée)
- Temsirolimus** (polysorbate 80)
- Propofol** (émulsion lipidique)
- Amiodarone** (polysorbate 80)
- Nutrition parentérale** (mélanges ternaires contenant des lipides)



Facteurs favorisant le relargage

- Lipophilie du médicament perfusé
- Allongement du temps de contact
- Augmentation de la surface de contact
- Augmentation de la température

Quid des autres DM ?

Le DEHP persiste dans certains DM notamment ceux dépendant d'un appareil électronique. Aucune alternative sans DEHP n'est disponible actuellement pour ces DM captifs de l'appareil. Le risque de relargage du DEHP reste donc présent.

Quelques exemples :

- **Oxygénothérapie** : l'humidité du gaz et la température proche de 37°C induisent des extractions de DEHP mais probablement moins élevées que celles causées par les substances lipophiles. Aucune valeur d'exposition n'est actuellement disponible.
- **Circulation extracorporelle (ex: dialyse, circulation extracorporelle en chirurgie cardiaque, oxygénation par membrane extracorporelle ou ECMO)** : le sang du patient induit un relargage important de DEHP amplifié par la température du circuit et le temps de contact du sang avec les tubulures. De plus, le sang étant riche en lipases, le DEHP est métabolisé rapidement en MEHP dont le potentiel toxique est connu.
- **Nutrition entérale** : les médicaments sont fréquemment de nature lipidique. De plus, le tube digestif est riche en lipases qui induisent une transformation rapide du DEHP en MEHP toxique. Le temps de contact du MEHP avant son métabolisme hépatique s'en trouve prolongé ce qui peut augmenter sa toxicité.

Comment remplacer le DEHP ?

De façon générale, il faut exclure les DM comportant du DEHP lors de leur référencement et à plus forte raison lorsqu'il s'agit des services de pédiatrie, néonatalogie et maternité. Quelles sont les alternatives possibles ?

① Utiliser du PVC sans DEHP plastifié avec:

- D'autres plastifiants caractérisés par une désorption moins importantes (l'évaluation de leur toxicité fait l'objet d'études en cours)
 - Les **triméllitates** (ex : TOTM ou trioctyl trimellitate)
 - Les **téréphtalates** (ex : DEHT ou dioctyl téréphtalate)
 - Les **carboxylates** (ex : DINCH ou 1,2-cyclohexane dicarboxylic acid diisononyl ester)
 - Les **citrate**s (ex : ATBC ou acétyl tributyl citrate)
- D'autres phtalates : le DINP (ou diiso nonyl phtalate) est un représentant des phtalates qui possède une chaîne carbonée plus longue que les autres, ce qui implique une désorption moins importante. Il reste néanmoins potentiellement toxique (des études de toxicité sont actuellement en cours).

② Recourir aux « multicouches » avec du PVC sans DEHP pour les DM de perfusion :

Il est possible de recourir aux multicouches en PVC plastifié avec d'autres plastifiants que le DEHP et coextrudé avec le polyéthylène (qui protège des interactions par sorption connues du PVC). Ces alternatives sont très coûteuses.

③ Recourir à d'autres polymères :

Les **polyoléfines** tel que le **polyéthylène** sont utilisés pour les DM de perfusion. Les interactions avec les médicaments sont limitées mais ces matériaux n'ont pas toujours des qualités techniques équivalentes (surtout pour les tubulures).

- Europharmat. Guide pratique sur les phtalates. Février 2010. <http://www.euro-pharmat.com/documents/Phtalates/phtalates030210.pdf>
- ANSM. Contrôle du marché des dispositifs médicaux en PVC annoncés sans DEHP. Novembre 2015. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c1c4d64cce8eaf2c5495f2073ae713c8.pdf
- Labow RS, Card RT, Rock G. The effect of the plasticizer di(2-ethylhexyl)phthalate on red cell deformability. *Blood*. 1987 ; 70(1) : 319-23.
- Peck CC, Albro PW.. Toxic potential of the plasticizer di(2-ethylhexyl) phthalate in the context of its disposition and metabolism in primates and man. *Environ Health Perspect*, 1982 ; 45 : 11–17.
- Directive n°67/548/CEE du 27/06/67 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses.
- Règlement n°1272/2008 du 16/12/08 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant la règlement (CE) n°1907/2006.
- Règlement européen n°1907/2006 dit REACH (JOUE 30/12/2006)
- SCENIHR. Preliminary report on the safety of medical devices containing DEHP-plasticized PVC or other plasticizers on neonates and other groups possibly at risk. 2008 (mis à jour en 2015).
- Directive 2007/47/CE du Parlement européen et du Conseil du 5 septembre 2007 modifiant la directive 90/385/CEE du Conseil.
- Loi n°2012-1442 du 14 décembre 2012 visant à la suspension de la fabrication, de l'importation, de l'exportation et de la mise sur le marché de tout conditionnement alimentaire contenant du bisphénol A.
- ANSM. Etiquetage relatif aux phtalates dans un dispositif médical. Mai 2016. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9810a3cd1c440dcf8c501b0920980f89.pdf
- SFAR, SFPC, SRLF, AFIB, Europharmat, AAMB. Socle de connaissances sur la perfusion en anesthésie réanimation. Octobre 2016. <http://sfar.org/wp-content/uploads/2016/10/Socle-fondamentaux-perfusion.pdf>
- HUG. Administration de chimiothérapie. Janvier 2015. http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/admin_chimio.pdf
- Dossiers du CNHIM. Anticancéreux : utilisation pratique. 7^{ème} édition. Décembre 2013.
- Stabilis 4.0 Liste récapitulative des facteurs influençant la stabilité. http://www.stabilis.org/Listes_recap.php?Forme=Injectable&Type=Influences consulté le 07/02/2017
- V. Sautou (APHBFC). Interactions contenu / contenant. Décembre 2014. http://aphbfc.adiph.fr/files/2015/01/APHBFC_4dec2014_interaction-contenu-contenant_CHU-Clermont.pdf
- Bagel-Boithias S, Sautou V. (APRHOC). Actualités sur les phtalates dans les dispositifs médicaux. Octobre 2009. http://aphoc.adiph.fr/files/2012/11/2009-Actualites_sur_les_phtalates_S_Bagel_V_Sautou_CHU_Clermont.pdf