



HAL
open science

Evaluation de la migration des plastifiants à partir des dispositifs médicaux en polychlorure de vinyle et développement d'un moyen de prévention par procédé Sol-Gel.

Lise Badaroux Bernard

► **To cite this version:**

Lise Badaroux Bernard. Evaluation de la migration des plastifiants à partir des dispositifs médicaux en polychlorure de vinyle et développement d'un moyen de prévention par procédé Sol-Gel.. Médecine humaine et pathologie. Université d'Auvergne - Clermont-Ferrand I, 2015. Français. NNT : 2015CLF1MM01 . tel-01657409

HAL Id: tel-01657409

<https://theses.hal.science/tel-01657409>

Submitted on 6 Dec 2017

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

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

*ÉCOLE DOCTORALE
DES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ*

N° d'ordre :

Thèse de Doctorat d'Université

Présentée à l'Université d'Auvergne

pour l'obtention du grade de DOCTEUR D'UNIVERSITÉ
(Décret du 5 juillet 1984)

Spécialité Pharmacie Clinique et Biotechniques

soutenue le 20 mars 2015

BERNARD Lise, née BADAROUX

***Évaluation de la migration des plastifiants à partir des
dispositifs médicaux en polychlorure de vinyle et
développement d'un moyen de prévention par procédé Sol-Gel***

Membres :
Mme le Professeur Valérie SAUTOU, UFR Pharmacie Clermont-Ferrand
(Directeur)
Mr le Professeur Jean CHOPINEAU, UFR Pharmacie Clermont-Ferrand (Co-directeur)
Mr le Professeur Bertrand DÉCAUDIN, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et
Biologiques Lille
Mr le Professeur Bertrand SOUWEINE, UFR Médecine Clermont-Ferrand
Mme le Professeur Marie-Christine CHAGNON, Université de Bourgogne

Rapporteurs :
Mr le Professeur Gaël GRIMANDI, UFR de Sciences Pharmaceutiques et Biologiques Nantes
Mr le Professeur Daniel HARTMANN, Faculté de Pharmacie, Lyon

EA 4676 C-BIOSENS

REMERCIEMENTS

À MES DIRECTEURS DE THÈSE

Monsieur le Professeur Jean CHOPINEAU
Professeur Émérite de Pharmacie Clinique et Biotechniques
UFR Pharmacie Clermont-Ferrand,
EA 4676 C-BIOSENS, Université d'Auvergne

Ces quelques lignes ne suffiront pas à exprimer mon entière reconnaissance pour votre soutien et précieux conseils. Merci pour l'humanisme dont vous avez fait preuve à mon égard durant toutes ces années ainsi que la confiance que vous m'avez témoignée. J'ai appris, j'ai grandi, j'ai compris que ce soit dans le domaine universitaire ou hospitalier. Merci pour le savoir transmis, votre culture communiquée et l'étendue de votre intellectualité.

Madame le Professeur Valérie SAUTOU
Professeur des Universités – Praticien hospitalier
Pharmacie Clinique et Biotechniques
UFR Pharmacie Clermont-Ferrand,
EA 4676 C-BIOSENS, Université d'Auvergne
CHU Clermont-Ferrand

Je vais reprendre ces quelques mots de La Bruyère qui me paraissent ici adaptés : « Il n'y a guère au monde un plus bel excès que celui de la reconnaissance ». Je vais donc la mettre en abyme et utiliser cette citation avec excès, même si l'excès n'est jamais bon : ô combien de mercis je te dis et de reconnaissance je te dédie chère Valérie. Ce n'est pas ce que tu attends initialement, je sais, mais l'humain a toujours l'ouïe fine pour entendre les vers d'une telle poésie, surtout quand ceux-ci ont la valeur d'une vérité infinie.

Notre rencontre professionnelle a changé ma vie, m'a dessiné un horizon de plus en plus élargi, et donné l'envie de grands projets, la soif de connaissance et de recherches ambitieuses.

Tu m'as aidée à me construire et à me connaître. Au-delà de méthodes de travail, ce sont des valeurs de vie qui m'ont été transmises, qui m'ont appris à me respecter et à respecter les autres, à comprendre l'importance des mots et à les utiliser avec tout leur sens, à collaborer et à transmettre en assurant sa parole.

On sait ce que l'on vaut et on vaut ce que l'on fait.

Rigueur, précision, détail et valeur : notions que j'ai intégrées au fil des années et qui font désormais toute mon intégrité.

Mon souhait le plus cher est simple : continuer à avancer et produire à tes côtés. Grâce à toi, je suis armée...

AUX MEMBRES DU JURY

Monsieur le Professeur Gaël Grimandi
Professeur des Universités – Praticien hospitalier
Laboratoire d'Ingénierie Ostéo-Articulaire et Dentaire,
UFR de Sciences Pharmaceutiques et Biologiques,
LIOAD , INSERM U 791, Université de Nantes
CHU de Nantes

C'est un grand honneur pour moi que vous acceptiez d'être rapporteur de ma thèse d'université. Ainsi, merci d'éclairer ce travail de votre haute compétence scientifique, particulièrement dans le domaine des dispositifs médicaux. Je suis vraiment honorée de vous compter parmi les membres de ce jury.

Monsieur le Professeur Daniel Hartmann
Professeur des Universités
Laboratoire d'Ingénierie Ostéo-Articulaire et Dentaire,
MATEIS, UMR-CNRS 5510,
Faculté de Pharmacie, Université Claude Bernard – Lyon 1

Je tenais à vous remercier d'avoir accepté de porter un jugement sur ce travail de thèse, à la lueur de votre grande expérience et expertise dans le domaine des dispositifs médicaux. Je suis très fière de vous compter parmi les membres du jury.

Monsieur le Professeur Bertrand DÉCAUDIN
Professeur des Universités – Praticien hospitalier
Pharmacie Clinique
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques,
EA 4481-IFR114, Université Lille 2
CHRU de Lille

Bertrand, je suis très honorée que tu fasses partie du jury de ma thèse d'université. Merci pour ton aide et ta collaboration dans ce projet, ton regard averti et ton expertise tout au long de ce travail. Merci aussi pour ton rôle de rapporteur aux deux comités de thèse. Notre collaboration « armedienne » a été un très grand enrichissement pour moi et je t'en suis très reconnaissante. J'espère que cette collaboration n'est qu'une prémisse des nombreuses à venir. Avec tout mon respect, merci.

Monsieur le Professeur Bertrand SOUWEINE
Professeur des Universités – Praticien hospitalier
Réanimation et Médecine d'urgence
UFR Médecine de Clermont-Ferrand,
UMR CNRS 6023, Université Blaise Pascal
CHU Clermont-Ferrand

Bertrand, je tiens à vous remercier particulièrement d'avoir été rapporteur à mes deux comités de thèse et de faire partie aujourd'hui de mon jury de thèse. Votre expertise scientifique, excellence clinique et votre pertinence pédagogique m'ont permis d'approfondir le sujet et d'approcher le versant clinique (notamment celui de la réanimation) avec un regard plus fin et plus critique. Je vous suis vraiment reconnaissante d'avoir contribué à ce projet.

Madame le Professeur Marie-Christine CHAGNON
Professeur des Universités, Toxicologie Alimentaire
AgroSp Dijon, Équipe NUTox INSERM U866,
Université de Bourgogne

C'est un honneur de vous compter parmi les membres de ce jury de thèse. J'ai pu bénéficier de votre très grande expérience en toxicologie alimentaire pour élaborer cette thèse et cette précieuse aide a enrichi notre projet de manière considérable. Je suis sincèrement touchée que vous acceptiez de siéger dans ce jury et vous en remercie.

Et aussi...

À mon mari, la flamme de ma vie, mon amour mais aussi mon guide et mon ami. Merci d'accepter notre vie, de supporter mon exigence, de croire en mes convictions, de suivre mes ambitions, de soutenir mes doutes et reconforter mes peurs. Merci pour cet amour sans limite, qui a aplani un chemin parfois sinueux et douloureux, et a laissé éclore son plus beau fruit : notre fille, June. A jamais...

À ma maman, qui m'a inculqué de grandes valeurs, et m'a toujours donné le meilleur. Je te suis reconnaissante pour toujours.

À mon père, ce confident unique, plein d'amour et de bienveillance à mon égard. Merci de m'écouter, me conseiller et être à mes côtés.

À mon frère, mon Nounou. Malgré la distance, je sais que je peux toujours compter sur toi. Merci.

A mes chers beaux-parents, dont la générosité et le dévouement sont sans limite. Je crois que je n'aurai jamais les mots suffisants pour vous exprimer toute ma reconnaissance et mon amour. Merci pour tout ce que vous faites au quotidien, votre gentillesse et ce sens de la famille et de l'amour fraternel que vous entretenez. Je vous admire et vous remercie.

A Guigui, mon geek préféré, sans qui la soumission de plusieurs articles n'aurait pu se faire ! Merci pour ta patience à mon égard, ta nonchalance apaisante et ta bienveillance permanente. Merci aussi à Aurélie pour sa gentillesse et sa bonne humeur constantes.

À Mélanie, ma grande amie : merci pour ton soutien au quotidien, ta compréhension et ton entière dévotion. Ton écoute et ton aide n'ont pas de prix. Avec toute mon amitié, merci.

À Béatrice Roche, devenue ma partenaire indissociable et surtout une amie très chère. Merci de supporter la travaillomane que je suis et de m'avoir introduite dans ton monde hormonal ! C'est toujours un immense plaisir de travailler avec toi, de monter des projets et de refaire nos vies et nos métiers autour d'un café purement lyophilisé ! What else ? Rien d'autre sauf merci pour ton amitié.

À Mireille, à Emmanuelle, à Véronique, à Nelly, mes petites « ARCquettes », toujours opérationnelles, toujours partantes et toujours reconfortantes ! Merci pour ces échanges et cette complicité. Que de bonnes choses à venir.

À Sylvie Fourgeaud, Varlane Ponsonaille, Nathalie Lenoble, Amélie Gomet : une équipe de choc ! Un immense merci pour votre professionnalisme et votre implication dans ARMED. Sans votre suivi rigoureux, le projet ne sera pas ainsi mené.

Merci aux étudiants de 5^e année hospitalo-universitaire missionnés sur le projet ARMED, qui ont ait un travail colossal de recueil et de saisie de données, avec dévouement et application. Leur aide précieuse mérite vraiment d'être soulignée.

À Colette : toujours prête à me montrer son grand savoir-faire dans le domaine agroalimentaire. Merci pour ton accueil chez Casimir et ton aide dans ce projet.

À Régis, pour ta rigueur, ton efficacité et tes conseils avisés. Merci pour ta complémentarité dans nos travaux et publications, échanges fructueux que je souhaite vraiment poursuivre !

À Philip, pour ta grande justesse et ton intégrité. Merci de ne pas t'être moquée de mon « so French accent » et d'avoir relu attentivement mes articles.

À Jessica, ma « première élève » : merci pour ton respect, ton sérieux et ta rigueur. J'espère que nous collaborerons beaucoup par la suite.

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	15
I- LES DISPOSITIFS MEDICAUX EN PVC PLASTIFIÉ	19
I.1 Le PVC plastifié	20
I.1.1 Fabrication du PVC plastifié	20
I.1.2 Propriétés du PVC plastifié et utilisation dans les dispositifs médicaux	22
I.1.3 Contraintes liées au PVC plastifié des DMS.....	25
I.1.3.1 Phénomènes d'adsorption et absorption médicamenteuse	25
I.1.3.2 Phénomènes de migration – problématique du DEHP	26
I.2 Alternatives au PVC plastifié DEHP	28
I.2.1 Les autres matériaux.....	28
I.2.2 Le PVC coextrudé – les multicouches	31
I.2.3 L'approche mécanistique : fonctionnalisation du PVC plastifié	33
I.2.4 Les autres plastifiants.....	33
I.3 Les plastifiants alternatifs au DEHP présents dans les DMS.....	34
I.3.1 Utilisations et applications.....	38
I.3.2 Propriétés physicochimiques	41
I.3.3 Toxicité et métabolisme	45
II- MESURE DE LA MIGRATION DES PLASTIFIANTS A PARTIR DES DMS ET EVALUATION DE L'EXPOSITION DES PATIENTS.....	50
II.1 Caractérisation et évaluation de la migration des plastifiants	51
II.1.1 État des lieux des méthodes analytiques applicables au dosage des plastifiants dans les DMS et les fluides en contact.....	51
II.1.1.1 Analyse des plastifiants dans la matrice PVC	51
Méthodes analytiques directes.....	52
Méthodes analytiques indirectes.....	53
Les procédures d'extraction	54
II.1.1.2 Analyse des plastifiants dans les fluides biologiques	58
Analyse des plastifiants parents	58
Analyse des métabolites des plastifiants	60
II.1.1.3 Analyse des plastifiants dans les simulants	62
II.2 Evaluation de la migration des plastifiants à partir des dispositifs médicaux : état de l'art et étude expérimentale	64
II.2.1 Les données de migration à partir des DMS : état des lieux.....	64
II.2.2 Premiers essais de migration à partir des DMS.....	65
II.2.2.1 Matériels et méthodes.....	65
Échantillons.....	65
Analyse des plastifiants dans les tubulures en PVC	66
Tests de migration.....	66
II.2.2.2 Résultats.....	68
II.2.2.3 Discussion.....	71
Des capacités migratoires différentes	71
Corrélation entre migration et propriétés physicochimiques.....	73
Corrélation entre migration et fonctionnalité des dispositifs médicaux	74
Prise en considération de la toxicité des plastifiants.....	75
Intérêt de modèles de migration adaptés.....	76
II.3 Evaluation de la migration des plastifiants à partir des dispositifs médicaux : construction de modèles expérimentaux en perfusion et nutrition.....	77
II.3.1 Matériels et méthodes.....	77

II.3.2 Résultats et Discussion	80
II.3.2.1 Base de réflexion: les données de l'alimentaire	80
Réglementation	80
Les modèles de migration utilisés en agro-alimentaire	81
II.3.2.2 Recensement des paramètres influençant la migration en situation de perfusion et de nutrition artificielle	83
Surface de contact entre matériaux et produits en contact :	83
Nature du contenu en contact avec les DMS concernés :	83
Les conditions de contact entre DM et fluide en situation clinique	85
II.3.2.3 Recensement des conditions d'exposition en perfusion/nutrition	86
II.3.2.4 Établissement du postulat clinique	90
II.3.2.5 Construction du modèle de perfusion/nutrition	95
Conditions des modèles	95
Réalisation pratique	97
III- MOYENS DE PREVENTION DE LA MIGRATION DES PLASTIFIANTS ET DE L'ABSORPTION DES MEDICAMENTS SUR LES DISPOSITIFS MEDICAUX EN PVC PAR FONCTIONNALISATION DE SURFACE.....	100
III.1 Etat de l'art.....	101
III.2 Prévention de la migration des plastifiants des DMS par coating	102
III.2.1 Le procédé sol-gel.....	103
III.2.1.1 Principe du sol-gel [156].....	103
III.2.1.2 La technique sol-gel.....	103
III.2.1.3 Revêtement du PVC des DMS	104
III.2.2 Travaux préliminaires	104
II.2.3 Développement d'un coating hybride.....	104
III.2.4 Le coating hybride comme moyen de prévention de la migration ?	106
III.2.4.1 Matériels et méthode	106
Matériels	106
Méthode	107
III.2.4.2 Résultats et discussion.....	108
III.3 Prévention de l'absorption des médicaments dans le PVC des DMS	111
III.3.1 Matériels et méthodes.....	111
Matériels	111
Méthodes	111
III.3.2 Résultats et discussion.....	112
IV- DISCUSSION GENERALE – CONCLUSION	121
IV. BILAN DES PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS ISSUES DE LA THESE.....	127
V. BIBLIOGRAPHIE	131
VI. ANNEXES.....	142

Liste des abréviations

AA : adipic acid
ADDFMS : Aliments Diététiques Destinés à des Fins Médicales Spéciales
AG : Analyse gravimétrique
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ARMED : Assessment and Risk Management of MEDical Devices in plasticized polyvinylchloride
ASE: Accelerated Solvent Extraction
ATBC : Acetyltri-n-butyl citrate
ATG : Analyse ThermoGravimétrique
CCTIRS : Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé
CDHA : Cyclohexane-1,2-dicarboxylic acid
CEC : Circulation ExtraCorporelle
CIREP : Cosmetic Ingredient Review Expert Panel
CLP : Classification, Labelling, Packaging
CMR : Cancérogène Mutagène Reprotoxique
CORAP : COmmunity Rolling Action Plan
CPP : Comité de Protection des Personnes
CRB : Centre de Ressources Biologiques
CRBA : Centre de Ressources Biologiques d'Auvergne
CRF : Case Report Form
CVD : Chemical Vapor Deposition
CVM (VCM): Chlorure de vinyle monomère
cx-MINCH : Cyclohexane-1,2-dicarboxylic mono carboxyisononyl ester
cx-MINP : mono-(carboxy-isononyl)phthalate
DART: Direct Analysis in Real Time
DCE (EDC): Dichlorure d'éthylène
DEHA : Di-(2-ethylhexyl) adipate
DEHP : Di(2-éthylhexyl)phthalate
DEHT : Di-(2-ethylhexyl) terephthalate
DINCH : 1 Di(isononyl)-cyclohexane-1,2-dicarboxylic acid
DINP : Di-(isononyl) phthalate
DJT : Dose Journalière Tolérable
DMS : Dispositifs Médicaux Stériles
DNEL : Derived No Effect Levels
DNIS : dinitrate isosorbide
DSC : Differential Scanning Calorimetry
EA : Équipe d'Accueil
ECHA : European Chemicals Agency
ECLS : Extra Corporeal Life Support
ECMO : Extra Corporeal Membrane oxygenation
EHA : 2-ethylhexanoic acid
EVA: Ethylène Vinyle Acétate
EVACO : Ethylene Vinyl Acetate carbon monoxide
EVOH : Ethylène-alcool polyvinylique
FTIR-ATR : Fourier Transform Infrared spectroscopy - Attenuated Total Reflection
GC : Gas Chromatography
HDPE: High Density Polyethylene
HS: Head Space
HTA: Health technology Assessment
IR: InfraRouge
LC : Liquid Chromatography
LDPE: Low Density Polyethylene
LLDPE: Linear Low Density Polyethylene
LMG: Limite de Migration Globale
LMS: Limite de Migration Spécifique
MAE: Microwave Assited Extraction
MAPTMS: Methacryloxypropyltrimethoxysilane

MEB : Microscope à Balayage Électronique
MEHA : mono-(2-ethylhexyl) adipate
MEHP : monethylhexylterephthalate
MEHT: monethylhexylphtalate
MESR : Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
MINCH : Cyclohexane-1,2-dicarboxylic mono isononyl ester
MINP: monoisononylphtalate
MS : Mass Spectrometry
NE: Nutrition Entréale
NIR : Near Infrared Spectroscopy
NOAEL : No Observed Adverse Effect Level
NP: Nutrition Parentérale
OH-MINCH : Cyclohexane-1,2-dicarboxylic mono hydroxyisononyl ester
OH-MINP : mono-(hydroxyisononyl)phtallate
OMS: Organisation Mondiale de la Santé
oxo-MINCH : Cyclohexane-1,2-dicarboxylic mono oxoisononyl ester
oxo-MINP : mono-(oxo-isononyl)phtalate
PA: Polyamide
PAN: Polyacrilonitrile
PBT : Potentially Persistent, Bioaccumulative and Toxicity
PCA: Patient Controlled Analgesia
PE: Polyéthylène
PEbD : PolyEthylène Basse Densité
PLE : Pressurised Liquid Extraction
PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
PP : Polypropylène
PU : Polyuréthane
PUI : Pharmacie à Usage Intérieur
PVC : PolyVinylChloride
PVD : Physical Vapor Deposition
PVDC : Polychlorure de Vinylidène
REACH : Registration, Evaluation and Authorization of Chemicals
RMN (NMR) : Résonance Magnétique Nucléaire
SFC : Supercritical Fluid Chromatography
SFE : Supercritical Fluid Extraction
Si : Silicone
SNS : Surfaces NanoStructurées
sPLE : selected Pressurised Liquid Extraction
SPME : Solid Phase Microextraction
TBAH : Tetrabutylammonium Hydroxide
Tg : transition vitreuse (glass transition)
TOTM : tri-octyltrimellitate
TPA : Terephthalic acid
UAE : Ultrasound Assisted Extraction
UV : UltraViolet

Liste des tableaux

Tableau 1 : Utilisation et comparaison des matériaux alternatifs au PVC plastifié	29
Tableau 2 : Identification et structures chimiques des plastifiants alternatifs au DEHP intégrés dans les dispositifs médicaux	36
Tableau 3: Principaux domaines d'utilisation des plastifiants alternatifs au DEHP (Bernard et al, 2014 [57])	39
Tableau 4: Aperçu des principales propriétés physicochimiques et mécaniques des plastifiants alternatifs au DEHP utilisés dans les DMS (Bernard et al, 2014)	42
Tableau 5 : Résumé des données de métabolisme, toxicité et exposition des patients des plastifiants alternatifs au DEHP	49
Tableau 6 : Comparaison des différentes techniques d'extraction potentiellement adaptées à l'analyse des plastifiants alternatifs au DEHP dans les DMS (Bernard et al, <i>Talanta</i> 2014)... ..	57
Tableau 7 : Methods for level determination of alternative plasticizers from human fluids matrix (Bernard et al, 2014)	59
Tableau 8 : methods for trace level determination of metabolites of alternative plasticizers from urine samples Bernard et al, <i>Talanta</i> 2014).....	61
Tableau 9 : Methods for level determination of alternative plasticizers from simulant matrix	63
Tableau 10 : Quantités de plastifiants dans les échantillons de tubulures	68
Tableau 11 : Résidus obtenus après le test de migration globale dans le simulant éthanolique ..	69
Tableau 12 : Comparaison des pouvoirs migratoires des plastifiants étudiés (DEHP, DEHT, DINCH et TOTM).....	71
Tableau 13: liste des simulants autorisés en alimentaire pour les tests de migration à partir des emballages plastiques (d'après Règlement EU 10/2011)	82
Tableau 14: Caractéristiques techniques des dispositifs médicaux utilisés en perfusion et de nutrition.....	83
Tableau 15: Composition lipidique des produits de nutrition entérale et parentérale	84
Tableau 16 : Conditions cliniques d'utilisation des dispositifs médicaux de la perfusion et de la nutrition.....	86
Tableau 17 : Récapitulatif des surfaces globales de contact entre DMS et fluides perfusés dans les différents montages établis	90
Tableau 18 : Estimation des surfaces de PVC plastifié représentant réellement le worst case en situation clinique de perfusion/nutrition.....	92
Tableau 19 : Paramètres des tests de migration des plastifiants selon les modèles adulte et pédiatrique	96
Tableau 20 : conditions de débits de perfusion pour la réalisation des tests dynamiques avec prolongateur.....	98
Tableau 21 : conditions de débits de perfusion pour la réalisation des tests dynamiques avec prolongateur.....	99
Tableau 22 : Evaluation du taux de DEHP dans les échantillons non cotés après migration	110

Liste des figures

Figure 1 : Process de fabrication industrielle du PVC	21
Figure 2: Structure du PVC et comparaison aux autres polyoléfines (www.pvc.org).....	23
Figure 3: Mécanisme des interactions entre les molécules de PVC et de plastifiant (www.pvc.org)	23
Figure 4 : Avantages du PVC plastifié dans les applications médicales (d'après info.smithersrapra.com).....	24
Figure 5 : schéma d'une coupe d'un prolongateur coextrudé (PVC/PE)	33
Figure 6 : Répartition des plastifiants utilisés dans les dispositifs médicaux commercialisés en France et étudiés par Gimeno et al [58]	40
Figure 7 : photo de la mise en contact entre l'échantillon de PVC plastifié et le simulant au cours des tests de migration (globale et spécifique)	67
Figure 8 : flow chart des tests de migration spécifique et de migration globale	68
Figure 9 : Migration spécifique des plastifiants dans le simulant éthanolique après différents temps de contact.....	70
Figure 10 : Process méthodologique de mise en place de modèles de migration des plastifiants à partir des DMs de perfusion et nutrition	80
Figure 11 : Montage de perfusion du service de Réanimation Médicale Polyvalente (RMP) du CHU de Clermont-Ferrand.....	87
Figure 12 : Montage de perfusion du service de Réanimation Chirurgie Cardiovasculaire du CHU de Clermont-Ferrand.....	88
Figure 13 : Montage de perfusion du service de Réanimation Néonatale du CHU de Clermont- Ferrand	88
Figure 14 : Montage de perfusion du service de Réanimation Chirurgie Cardiovasculaire du CHRU de Lille.....	89
Figure 15 : Montage de perfusion du service de Réanimation Néonatale du CHRU de Lille	89
Figure 16 : Comparaison des postulats alimentaire et clinique à la base de l'établissement des modèles	94
Figure 18 : Représentation schématique des tests de migration en conditions statiques avec prolongateur.....	97
Figure 19 : Représentation schématique des tests de migration en conditions statiques avec prolongateur.....	97
Figure 21 : Représentation schématique des étapes de constitution d'un sol gel.....	103
Figure 22 : Représentation schématique du revêtement hybride sur le substrat PVC par la méthode de dip-coating.....	104
Figure 24 : Schéma du processus de polymérisation induit par les rayons UV (Massard et al, 2012)	106
Figure 25 : Essai de migration d'une bande de PVC Macoflex® dans de l'éthanol à 95% pendant une heure	107
Figure 28 : Concentration en DEHP relargué à partir du PVC non coaté (n= 15) et coaté (n=15) PVC dans la solution éthanolique.....	113
Figure 29 : Effet barrière pendant les temps de contact du sol gel-gel hybride sur les échantillons de PVC	113
Figure 30 : Test de l'allongement à la rupture sur les échantillons de PVC coaté et non coaté ..	114
Figure 31 : Module de Young sur les échantillons de PVC coaté et non coaté.....	114
Figure 32 : Images MEB (x100) des surfaces non coâtées (A) et coâtées (B) après test de migration du DEHP à différents temps : (1) t=30min, (2) t=60min, (3) t=180min, (4) t=24h	115

Figure 33 : Concentrations restantes en diazépam après contact avec le PVC non coaté (n=15), le PVC coaté (n=15) et le PEbD (n=15) (Bernard et al 2013).....	116
Figure 34 : Concentrations restantes en DNIS après contact avec le PVC non coaté (n=15), le PVC coaté (n=15) et le PEbD (n=15) (Bernard et al 2013)	117
Figure 35 : Images MEB (500x) des surfaces en PVC non coatées (A) et coatées (B) après les tests d'absorption dans le diazépam à différents temps: (1) t=30min, (2) t=60min, (3) t=180min, (4) t=24h (Bernard et al, 2013).....	118
Figure 36 : Images MEB (500x) des surfaces en PVC non coatées (A) et coatées (B) après les tests d'absorption dans le DNIS à différents temps: (1) t=30min, (2) t=60min, (3) t=180min, (4) t=24h (Bernard et al, 2013)	119

INTRODUCTION

Le PVC (polyvinyle chlorure) est un des polymères les plus utilisés dans le domaine médical et entre dans la fabrication de nombreux dispositifs médicaux stériles (DMS), notamment de la perfusion et de la nutrition.

Néanmoins, en tant que tel, le PVC est rigide. Sa souplesse et sa flexibilité lui sont conférées par l'adjonction de plastifiants, qui sont intégrés dans ces DMS à hauteur de 30 à 40% en masse. Or ces composés sont susceptibles de migrer à partir du PVC et entrer en contact avec le patient.

La migration de ces plastifiants pose un problème de santé publique pour certains composés comme les phtalates (notamment le di-éthylhexylphtalate (DEHP)), dont le risque toxique pour l'Homme est reconnu.

En effet, le DEHP fait partie des composés chimiques classés à risque carcinogène, mutagène ou toxique pour la reproduction selon le Règlement 1272/2008, dit Règlement CLP (Classification, Labelling, Packaging) [1] en raison des troubles qu'il pourrait provoquer sur la fertilité et la reproduction.

De nombreux textes réglementaires ont traité au cours des 10 dernières années la question de l'utilisation de certains phtalates dans des produits de consommation courante et dans les produits de santé. C'est ainsi qu'en 2009, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) a invité les professionnels de santé et les industriels à anticiper les exigences de la directive 2007/47/CE, applicable à partir de mars 2010. Cette dernière met en place des dispositions particulières pour les DMS contenant des phtalates classés CMR (Cancérigène, Mutagène, Reprotoxique) 1a ou 1b selon le Règlement CLP, à savoir l'étiquetage de ces DMS comme contenant des phtalates et la justification de leur utilisation chez l'enfant et la femme enceinte ou allaitante. Récemment, ces restrictions d'utilisation ont été élargies et font l'objet de l'article 3 de la loi n° 2012-1442 du 24 décembre 2012 [2]. Cet article prévoit qu'à compter du 1^{er} juillet 2015, l'utilisation de tubulures comportant du DEHP est interdite dans les services de pédiatrie, de néonatalogie et de maternité.

C'est dans ce contexte que les industriels ont dû avoir recours à des solutions alternatives au PVC plastifié au DEHP. Dans certains cas, le PVC a été substitué par d'autres matériaux comme le polyuréthane (PU), le silicone (Si) ou encore le polyéthylène (PE) mais ces matériaux ne permettent pas toujours l'isofonctionnalité du dispositif médical concerné. Ainsi dans certaines situations, cette substitution s'est avérée impossible, les performances techniques attendues (élasticité, biocompatibilité, stabilité) ne pouvant être atteintes a fortiori à coût équivalent. Aussi, les industriels du DMS ont substitué le DEHP par des plastifiants alternatifs tels que le

TOTM (tri-octyltrimellitate), le DINP : (di-(isononyl) phtalate), le DINCH (1-Di(isononyl)-cyclohexane-1,2-dicarboxylic acid), le DEHA (di-(2-ethylhexyl) adipate), le DEHT (di-(2-ethylhexyl) terephthalate) ou encore l'ATBC (acetyltri-n-butyl citrate) sur la base de données physicochimiques laissant supposer une moindre migration, et sur le fondement de premières données toxicologiques chez l'animal (rapport du Scenihp [3]). Il reste encore certaines incertitudes concernant l'innocuité de ces plastifiants via les DMS étant donné le peu d'études de migration réalisées dans les conditions cliniques d'utilisation [3] [4].

Ces plastifiants ont cependant déjà remplacé le DEHP dans de nombreux dispositifs médicaux en PVC, et particulièrement ceux pour lesquels le niveau d'exposition des patients est élevé à savoir les situations médicales dites à risque telles que la nutrition artificielle, les circulations extracorporelle, la transfusion, la perfusion de médicaments lipophiles.

L'objectif de ce travail de thèse est de contribuer d'une part à évaluer la migration des plastifiants alternatifs au DEHP à partir de dispositifs médicaux en PVC pour en estimer l'exposition des patients et d'autre part de développer un concept innovant de prévention de cette migration, en mettant à profit la fonctionnalisation de surface et notamment la technique physico-chimique du sol gel.

Pour étudier la migration des plastifiants intégrés dans les DMS, il était nécessaire de déterminer et de comprendre les propriétés intrinsèques de chaque additif susceptibles d'influencer leur migration en situation clinique. Une synthèse bibliographique sur les différents plastifiants intégrés dans ces DMS a permis de les comparer en termes de propriétés physicochimiques et de métabolisme, caractéristiques d'influence de leur migration et de leur toxicité intrinsèque.

Puis, en adoptant une méthodologie comparable à celle validée et utilisée dans le domaine agro-alimentaire, nous avons mis en œuvre un modèle de migration *in vitro*, établi selon les modalités cliniques d'utilisation de ces DMS, en situation de perfusion et de nutrition chez le patient adulte. Ce modèle, doit permettre par la suite de réaliser des tests de migration pouvant quantifier cette migration à partir de toute tubulure en PVC plastifié commercialisée.

Ces deux travaux ont été réalisés dans le cadre des tâches 1 et 2 du projet ARMED (*Assessment and Risk Management of Medical devices in PolyvinylChloride*), coordonné par Pr Valérie Sautou, projet ayant obtenu le soutien financier de l'ANSM dans le cadre de l'AAP-recherche 2012 (schéma général annexe 1).

Il s'agit d'une première étape dans la détermination ultérieure des doses auxquelles le patient est susceptible d'être exposé en situation médicale à risque.

Au-delà de cette thèse, ces données seront corrélées aux données d'exposition réelles mesurées par l'analyse des taux de plastifiants et de leurs métabolites retrouvés chez les patients en situation clinique à risque (protocole de recherche clinique, tâche 5 du projet ARMED), ainsi qu'aux données de cytotoxicité (tâche 6 du projet ARMED). Elles ont pour but ultime (finalité du projet ARMED) d'alimenter la réflexion sur la détermination de doses acceptables au sein des dispositifs médicaux et sur la hiérarchisation des risques liés aux différents plastifiants intégrés à ce jour dans les dispositifs médicaux en PVC.

Parallèlement notre projet a consisté à rechercher des solutions alternatives afin de limiter ces phénomènes de migration, notamment par la création d'une barrière anti-relargage nanocoatée à la surface du PVC. En utilisant la technique du sol gel, nous avons revêtu le PVC des dispositifs médicaux d'un film protecteur à base de dioxyde de titane et mesuré *in vitro* l'effet anti-migration dans des conditions de contact se rapprochant de situations de perfusion. Les résultats de nos premiers essais ont permis de perfectionner ce coating par une approche chimique dite hybride susceptible d'améliorer l'effet barrière vis-à-vis de la migration des plastifiants.

Dans une approche plus globale de la problématique, notre objectif intègre l'évaluation des autres types d'interactions contenu/contenant caractérisant le PVC, telles que l'absorption des médicaments dans ce dernier. En effet, ces deux types d'interactions sont interdépendantes en pratique clinique et doivent nécessairement faire l'objet d'une évaluation globale, destinée à prévenir les risques associés.

I- LES DISPOSITIFS MEDICAUX EN PVC PLASTIFIÉ

I.1 Le PVC plastifié

Le PVC est la 3^{ème} matière plastique la plus utilisée dans le monde après les polyéthylènes (PE) et le polypropylène (PP). Son invention puis son développement symbolisent parfaitement l'essor des matières plastiques pendant la première Guerre Mondiale [5].

Chaque année, la demande au niveau mondial est estimée à 35 millions de tonnes, soit une augmentation annuelle de 5% [6].

En 2012, la production en Europe représente 8 millions de tonnes par an pour une consommation d'environ 6,5 millions, soit 15% de la totalité des plastiques utilisés en Europe [6].

Le PVC est utilisé pour une multitude d'applications rigides et souples, dans divers domaines. Il est ubiquitaire, et retrouvé par exemple dans les produits suivants : canalisations (tubes et raccords), emballages (films, bouteilles, flacons), profilés (volets, fenêtres, gaines de câbles), revêtements de sols et de murs, jouets, textiles, automobile, et dans de nombreuses applications médicales (poches à sang, gants de soins, drains, tubulures souples...).

A titre indicatif, le PVC représente 55% de toutes les matières plastiques utilisées dans le bâtiment pour le marché européen [7]

Il se présente sous formes variées en fonction des applications désirées. Les « tubes souples » représentent 5% de cet ensemble [7].

I.1.1 Fabrication du PVC plastifié

Le PVC est composé de chlore (57 % en poids) et d'éthylène, hydrocarbure composé de carbone et d'hydrogène (43 %) issu du pétrole. Le chlore est obtenu par électrolyse du sel (chlorure de sodium : NaCl).

Par réaction entre le chlore et l'éthylène, on obtient le chlorure de vinyle monomère (CVM ou VCM en anglais) qui, par polymérisation, donne le PVC (figure 1).

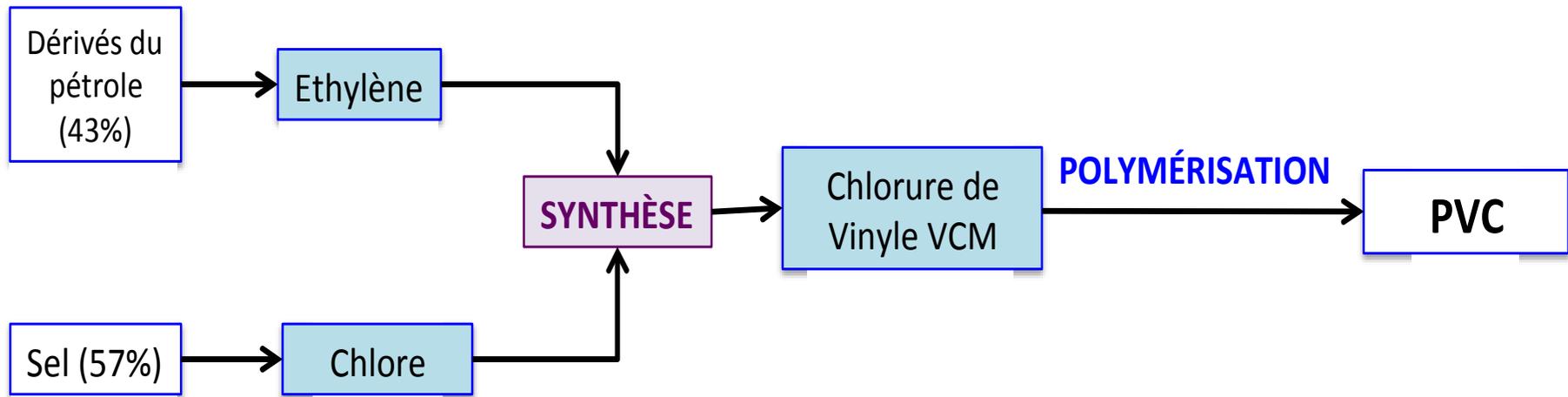


Figure 1 : Process de fabrication industrielle du PVC

La polymérisation du CVM peut être réalisée selon trois procédés : en suspension, en émulsion ou en masse. La technique la plus utilisée est la suspension. Elle permet de réaliser des produits transparents avec une faible absorption dans l'eau. Les particules de PVC ainsi obtenues ont un diamètre compris entre 120 et 150 μm .

Le PVC est livré sous forme d'une poudre blanche. C'est un thermoplastique, qui, pour être utilisé et mis en forme, nécessite l'ajout de divers adjuvants autorisés, ce qui donne le "compound", c'est-à-dire un PVC additivé prêt à être transformé.

Les additifs sont indispensables car ils facilitent la mise en œuvre (stabilisants, lubrifiants), et permettent de faire varier les caractéristiques du PVC dans des proportions importantes (plastifiants, charges, pigments...). La part des additifs varie entre 10 et 25% en poids par rapport à la résine PVC pour les produits rigides et peut atteindre près de 60% pour les produits souples.

La transformation du PVC en produit fini, s'effectue entre 180 et 200°C et fait appel à plusieurs techniques que sont l'extrusion, l'injection, l'extrusion-soufflage, l'enduction, le calandrage, le thermoformage, le trempage et le rotomoulage.

À titre d'exemple, la technique permettant de réaliser des tubulures souples comme des perfuseurs ou prolongateurs est l'extrusion.

I.1.2 Propriétés du PVC plastifié et utilisation dans les dispositifs médicaux

Propriétés du PVC plastifié

Le PVC présente une structure essentiellement amorphe en raison de la présence d'atomes de chlore, comparativement aux autres oléfines comme le PE ou le PP (figure 2).

Cette particularité lui confère un grand nombre de propriétés qui en font un matériau de choix pour de nombreuses applications. Ses qualités sont nombreuses : résistance mécanique et au feu, tenue dans le temps, résistance à l'oxydation, stabilité chimique vis-à-vis des acides et des bases, des huiles, des alcools. C'est également un bon isolant électrique et thermique. Enfin, à cela s'ajoute une dimension économique, le PVC étant un matériau de très faible coût, avec un prix au kilo variant de 0,5 à 1,25€.

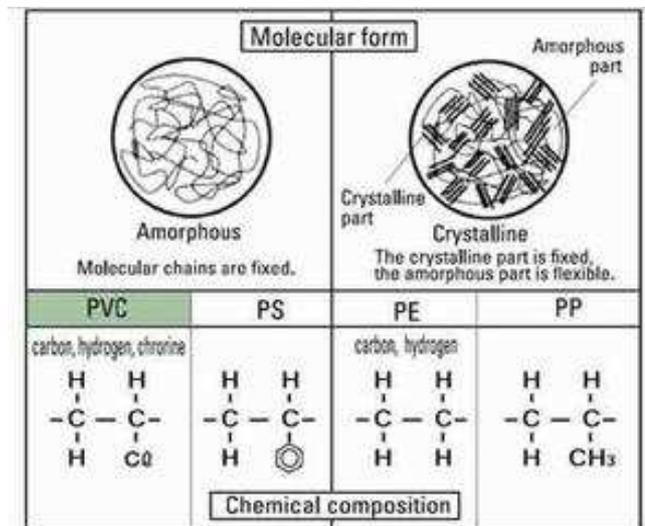


Figure 2: Structure du PVC et comparaison aux autres polyoléfines (www.pvc.org)

Certaines de ces performances peuvent être accrues par l'adjonction d'additifs, d'autres apportées par eux. En fonction des qualités recherchées, l'additif est sélectionné et est mélangé au PVC selon le processus de « compounding » décrit précédemment.

Les plastifiants sont des additifs utilisés pour rendre le PVC souple et flexible. En effet, le PVC est rigide de base à température ambiante, en raison des courtes distances entre les molécules liées entre elles par de fortes interactions. Mais la polarité suffisante de ses ponts carbone-chlorure permet au polymère d'interagir avec des plastifiants par l'intermédiaire d'interactions électrostatiques faibles type liaisons de Van der Waals ou interactions dipôle-dipôle, qui vont créer de la distance entre les chaînes polymériques et ainsi assouplir le polymère [8] (figure 3).

Le fait de pouvoir jouer sur la souplesse du PVC par addition de plastifiants lui confère des propriétés et des utilisations variées en fonction de sa formulation.

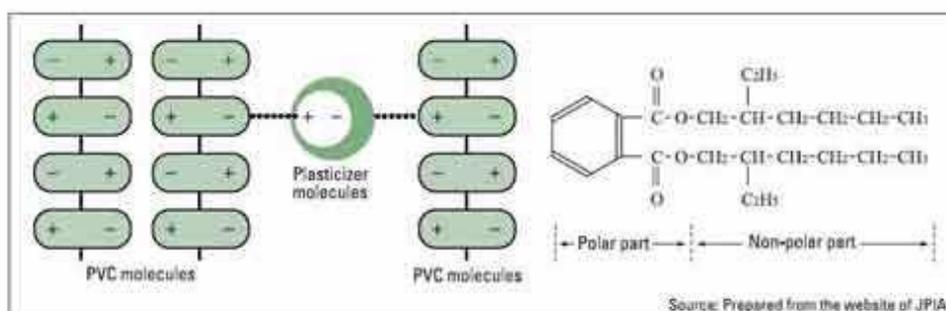


Figure 3: Mécanisme des interactions entre les molécules de PVC et de plastifiant (www.pvc.org)

Utilisation du PVC plastifié dans les dispositifs médicaux

A l'heure actuelle, le PVC, essentiellement le PVC souple donc plastifié, est le matériau le plus approprié pour une large variété d'applications médicales, en raison de ses performances techniques et son coût. Par conséquent, à l'hôpital, près de 30% dispositifs médicaux en matière plastique contiennent du PVC [6].

Les principales caractéristiques du PVC plastifié nécessaires pour les dispositifs médicaux sont (figure 4):

- **sa transparence** : qui apporte une clarté lors d'un monitoring de débits de médicaments ou fluides biologiques par exemple
- **sa flexibilité, durabilité et fiabilité** : il entre dans la fabrication de poches à sang et autres containers légers non cassables, largement utilisés dans la pratique médicale actuelle.
- **sa résistance mécanique et chimique** : qui permet de résister aux sollicitations manuelles et mécaniques lors de l'utilisation d'un perfuseur pour pompe ou d'un drain thoracique par exemple et aux agressions de solvants forts ou du process de stérilisation (l'ajout d'un plastifiant abaisse la température de transition vitreuse ce qui rend le PVC résistant à une stérilisation à la vapeur d'eau à 121°C).
- **son coût** : de nombreux dispositifs médicaux sont à usage unique et utilisés chaque jour massivement par les établissements de santé. L'utilisation de matériaux alternatifs plus onéreux pourrait se chiffrer à plusieurs millions d'euro.

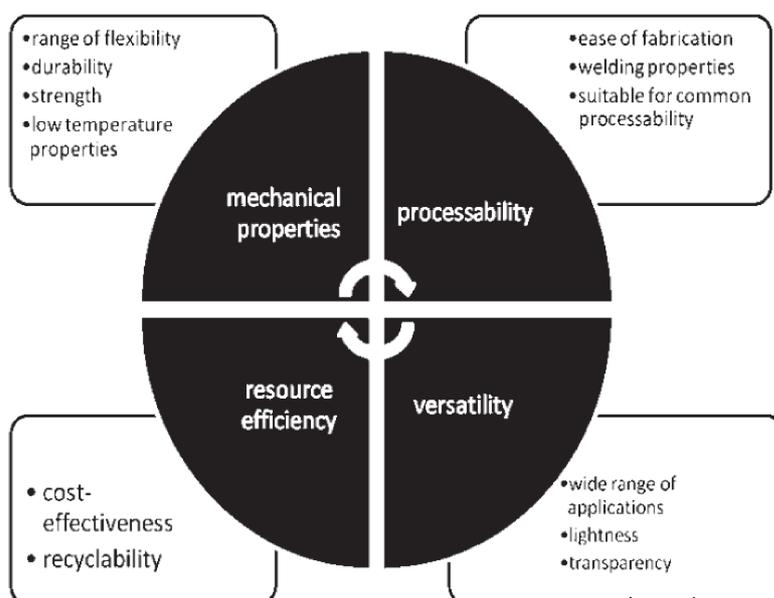


Figure 4 : Avantages du PVC plastifié dans les applications médicales (d'après info.smithersrapra.com)

Actuellement, les dispositifs médicaux stériles (DMS) commercialisés en PVC plastifié sont représentés par les tubulures pour perfusion, transfusion et nutrition artificielle, les circuits de CEC (circulation extracorporelle), d'ECMO (Extracorporeal Membrane Oxygenation), les lignes de dialyse, les canules veineuses, artérielles, aortiques, canules de trachéotomie, les sondes d'aspiration, les sondes endotrachéales, les poches de recueil d'urine, les poches à sang, etc...

Le PVC est également présent dans des dispositifs médicaux non stériles utilisés à l'hôpital, tels que des masques et canules à oxygène, des circuits de ventilation, sucettes pour prématurés, spiromètres de rééducation respiratoire, etc...

Aujourd'hui, les deux principales applications médicales du PVC plastifié concernent les contenants flexibles (poches à sang, collecteurs d'urine et poches de stomies) mais surtout les tubulures.

I.1.3 Contraintes liées au PVC plastifié des DMS

Un des inconvénients majeurs du PVC est sa mauvaise inertie chimique. Du fait de sa structure amorphe et l'adjonction de plastifiants, le PVC est sujet à des problèmes de compatibilité avec certaines solutions médicamenteuses, qui, par exemple, sont perfusées au moyen d'une tubulure. Ces interactions contenu/contenant sont essentiellement des phénomènes d'absorption et de migration.

I.1.3.1 Phénomènes d'adsorption et absorption médicamenteuse

L'adsorption est un phénomène par lequel des molécules de gaz ou de liquide sont susceptibles de se fixer à la surface du matériau, en l'occurrence le PVC d'un dispositif médical. Si la molécule pénètre au sein du matériau, on parle alors d'absorption [9].

L'adsorption est un phénomène de surface caractérisé par une interaction entre les molécules de soluté et la surface du matériau en contact avec la solution. Une couche monomoléculaire de soluté se forme à l'interface solide/liquide. C'est un phénomène mettant en jeu des liaisons faibles, qui se réalise à grande vitesse (saturation des sites du PVC), et qui peut être maîtrisé par blocage préalable des sites du matériau par exemple.

Des phénomènes d'adsorption ont été rapportés avec l'insuline [10] [11] [12].

L'absorption, quand elle a lieu, fait suite au phénomène d'adsorption décrit précédemment. Elle correspond à l'infiltration des molécules fixées en surface à l'intérieur de la nature rigide du polymère. C'est un phénomène qui évolue de façon beaucoup plus lente dans le temps, et qu'il est donc plus difficile à maîtriser que l'adsorption. Elle se réalise préférentiellement dans les structures amorphes (comme le PVC) que dans les structures cristallines. Il n'y a pas de réaction chimique entre le liquide et le solide : ni l'un, ni l'autre ne subissent un changement irréversible de leur structure. L'opération consiste tout simplement en une interpénétration. Elle concerne surtout des molécules à caractère lipophile. La famille pharmacologique qui illustre bien le phénomène d'absorption dans les matières plastiques et notamment le PVC est celle des dérivés nitrés ([13][14][11] [15]). Mais d'autres molécules médicamenteuses présentent des interactions à type d'absorption avec le PVC : le diazépam, la chlorpromazine, la warfarine et la vitamine A par exemples ([15][16] [17][18])

Le phénomène de sorption peut entraîner une diminution significative de la concentration en principe actif, susceptible d'avoir des conséquences sur l'efficacité thérapeutique. De plus, ce phénomène étant réversible, il est possible d'observer une variabilité de l'administration du médicament au cours d'une perfusion. Notons par exemple une diminution de 25% de la concentration en héparine sodique ou de 30% de celle du dinitrate isosorbide dès les premières minutes de perfusion à travers un prolongateur de 50cm en PVC plastifié. 30 à 50% du principe actif absorbé revient ensuite dans la solution en cours. [19].

D'autre part, il a été mis en évidence que l'absorption de médicaments au sein du PVC pouvait être modifiée par l'intégration des alternatives au DEHP dans le polymère.

En effet, l'équipe de Treleano *et al* a montré qu'un prolongateur en PVC plastifié au DEHP entraînant une absorption de 18% de nitroglycérine après 3 heures de perfusion à 1mL/min voit cette interaction majorée de 8% lorsque l'assouplissement du PVC du dispositif est fait avec du DINCH et de 13% avec du DEHA [20].

I.1.3.2 Phénomènes de migration – problématique du DEHP

L'autre interaction contenu/contenant affectant le PVC est la migration (ou relargage), qui consiste en la diffusion de substances chimiques présentes dans le polymère vers la solution en contact. Ces substances peuvent être des additifs ou des produits de dégradation liés à la conservation ou à la stérilisation. Ces produits peuvent réagir avec le principe actif ou les excipients et modifier les propriétés thérapeutiques ou la tolérance du médicament. Dans le cas

du PVC plastifié d'un dispositif médical, cette migration concerne principalement les plastifiants, et notamment jusqu'en 2010 le DEHP, phtalate majoritairement utilisé comme plastifiant en raison d'un très bon rapport coût/efficacité. Il est d'ailleurs encore à ce jour le seul plastifiant inscrit à la Pharmacopée Européenne 8^e édition dans les monographies concernant les contenants à base de PVC. En 2010, les phtalates représentaient 80% de la production mondiale de plastifiants [21] dont 50% étaient du DEHP. Il a été intégré dans de nombreux dispositifs médicaux notamment des domaines de la perfusion, de la nutrition entérale et parentérale ou encore de la dialyse.

Comme nous l'avons vu précédemment, les plastifiants et donc le DEHP ne sont liés aux chaînes polymériques que par des liaisons faibles. Par conséquent, ils sont susceptibles de migrer depuis la matrice PVC et ainsi d'entrer en contact avec le patient via les solutions médicamenteuses perfusées. De nombreuses études ont été publiées sur le relargage du DEHP depuis plusieurs années [22] [23] [24] [25] [26][27]. De plus, la littérature montre désormais clairement que certains paramètres favorisent le relargage du DEHP, comme les substances lipidiques [28], la surface de contact entre le PVC du dispositif médical et la solution médicamenteuse circulant [28], la température [29][30], une absence ou un faible débit de perfusion [28] ou encore le temps de contact [30][31].

Or le DEHP a été classé à risque pour la santé humaine, sur la fertilité et le développement [3]. Une réglementation a été mise en place pour contrôler son utilisation dans le domaine des dispositifs médicaux, sans l'interdire complètement, avec l'application en mars 2010 de la Directive 2007/47/CE [32] (étiquetage des DMS annonçant clairement la présence de phtalates CMR 1a ou 1b et justification en cas d'utilisation chez la femme enceinte ou allaitant et chez l'enfant). Dernièrement, la loi sur l'interdiction du bisphénol A dans tout conditionnement à vocation alimentaire consacre un article pour interdire à partir du 1^{er} juillet 2015 l'utilisation de tublures comportant du di-(2-éthylhexyl) phtalate dans les services de pédiatrie, de néonatalogie et de maternité.

Il y a quelques années, le développement de prolongateurs co-extrudés associant une couche interne en polyéthylène à la matrice PVC a été une solution très efficace pour limiter le phénomène d'absorption médicamenteuse, tout conservant les qualités techniques du PVC. Cependant, il a été montré que le polyéthylène ne constitue pas une barrière efficace contre la migration du DEHP [30] [28].

Il est important de trouver des solutions alternatives pour prévenir ces deux types d'interactions contenu/contenant indissociables en pratique clinique, afin de garantir une sécurité des patients hospitalisés.

I.2 Alternatives au PVC plastifié DEHP

I.2.1 Les autres matériaux

La possibilité d'utiliser des matériaux sans ajouter de plastifiants représente incontestablement une approche intéressante pour pallier les problèmes du PVC plastifié. De plus, l'utilisation de matériaux exempts de PVC pourrait également limiter les risques liés au cycle de vie du PVC, à savoir l'émission de substances cancérigènes telles que le chlore, le dichlorure d'éthylène (DCE ou en anglais EDC), et le VCM produits lors de la synthèse du PVC ou encore les dioxines ou les furannes formés par combustion dans des incinérateurs de déchets hospitaliers [33].

Parmi les autres matières plastiques pouvant être utilisées pour les dispositifs médicaux, certaines sont susceptibles de présenter un intérêt comme le polyéthylène (PE), le polypropylène (PP), les polyuréthanes (PU), les silicones (Si) ou encore le copolymère éthylène/acétate de vinyle (EVA). Ces plastiques alternatifs ne contiennent pas de chlore, ni de stabilisants thermiques potentiellement toxiques (plomb, cadmium et composés organoétains), nécessaires au PVC pour prévenir sa photo et thermodégradation. Néanmoins, l'usage des métaux lourds comme stabilisant est en cours d'abandon, le cadmium et le plomb ont été remplacés par du baryum-zinc. La réglementation européenne, par le biais du plan Vinyl2010 prévoit un arrêt de l'utilisation du plomb dans la fabrication du PVC.

Quoiqu'il en soit, les autres polymères susmentionnés ne sont pas à risque de générer au cours de leur cycle de vie des composés organiques chlorés dangereux.

Néanmoins, la substitution du PVC par d'autres matériaux reste un challenge, car il est aujourd'hui difficile d'obtenir des qualités techniques similaires au PVC pour un coût équivalent [34]. Bien que la plupart des matériaux pressentis pour remplacer le PVC égale les performances techniques du PVC plastifié, leur coût élevé reste un frein à leur exploitation dans les dispositifs médicaux.

Le tableau 1 ci-dessous résume et compare les caractéristiques propres à chaque matériau alternatif au PVC.

Tableau 1 : Utilisation et comparaison des matériaux alternatifs au PVC plastifié

Matériau alternatif	Utilisation dans les dispositifs médicaux	Avantages	Inconvénients
Polyoléfines			
Polyéthylène	Prolongateurs, gants de soins, seringues, implants chirurgicaux, films autoadhésifs, champs	Faible coût Inertie chimique Biocompatibilité	Ajout de stabilisants (antioxydants) Pas de résistance à l'autoclavage Rigidité Opacité
Polypropylène	Seringues, tubulures, sutures	Faible coût Inertie chimique Clarté Résistance mécanique	Ajout de stabilisants (antioxydants) Rigidité Translucide Inflammable Peu résistant aux UV
Ethylvinyle acétate	Canules, poches de remplissage pour nutrition parentérale	Souplesse Transparence Durabilité Biocompatibilité Résistance aux UV	Non résistant à la chaleur (>60°C) Inflammable Inertie ?
Silicone	Sondes, cathéters, circuits d'ECMO	Excellente biocompatibilité Stabilité thermique flexibilité Faible tension de surface durabilité	Coût élevé Problèmes d'interactions médicamenteuses (adsorption, relargage de particules) Instabilité physicochimique Coût élevé
Polyuréthanes	Cathéters, prolongateurs, sondes (gastrostomie percutanée)	Excellente biocompatibilité Stabilité thermique flexibilité durabilité	Coût élevé Instabilité physicochimique

Polyoléfine est le terme générique de types de plastiques qui comprennent les polyéthylènes (polyéthylène basse densité (LDPE), polyéthylène densité linéaire (LLDPE) et polyéthylène haute densité (HDPE)) et le polypropylène (PP). Ensemble, ils constituent 47% des 24,1 millions de tonnes consommés chaque année en Europe de l'Ouest.

Leur inertie chimique est une de leur grande qualité, qui les rend adaptés pour des applications réglementées comme les emballages alimentaires (films étirables, pots de yaourts, emballages de biscuits apéritifs, etc...) mais aussi les dispositifs médicaux, avec une compatibilité prouvée avec de nombreuses solutions médicamenteuses [35][36][37]. Les polyoléfines, notamment le polyéthylène, sont déjà intégrés dans certains DMS comme des prolongateurs, seringues, sutures, champs de soin, etc...

Néanmoins, ce sont des matériaux beaucoup moins amorphes que le PVC en raison de l'absence d'atomes de chlore, qui empêchent le positionnement latéral des chaînes principales et donc la cristallisation, comme dans le PVC. De ce fait, ils sont beaucoup plus rigides et donc moins adaptés à être les matériaux constitutifs de tubulures souples telles qu'un perfuseur. L'opacité du polyéthylène est aussi un frein à son utilisation dans les dispositifs de la perfusion ou de la nutrition. Enfin, ils ne sont probablement pas non plus dénués de problèmes d'interactions contenu/contenant, avec un relargage d'antioxydants (utilisés comme stabilisants) démontré dans de nombreuses études dans le domaine agroalimentaire [38][39].

Actuellement, il existe un champ d'investigation concernant les polyoléfines, qui permettrait d'améliorer leurs propriétés optiques (transparence) et mécaniques (flexibilité) [40]. Il s'agit de la technologie par métallocène, qui permet de greffer des groupements plus ou moins longs sur la molécule linéaire de polyéthylène par exemple [41], tout en contrôlant son architecture et son poids moléculaire, et rend la structure finale plus amorphe (diminution de son degré de cristallinité) et donc plus élastique [42]. Mais cette voie de recherche est encore en cours.

L'éthylène Vinyle Acétate est issu de la copolymérisation de l'éthylène et de l'acétate de vinyle.

Cette résine présente un caractère plus élastomère que le polyéthylène. En effet, l'introduction du motif acétate diminue la cristallinité, donc la rigidité. Cela permet plus de flexibilité et une meilleure tenue aux chocs, même à basse température.

Il en existe une grande variété suivant le taux de vinyl acétate, qui conditionne la flexibilité du polymère, sans adjonction de plastifiant. Dans le domaine des dispositifs médicaux, il est utilisable pour des poches de conservation de sang mais également pour des poches de remplissage de nutrition parentérale (NP), évitant ainsi le transfert de plastifiant dans les mélanges ternaires de NP contenant des lipides. C'est d'ailleurs ce type de poches qui est utilisé en France pour la préparation des poches de nutrition parentérale à la carte fabriquée en PUI (pharmacie à usage intérieur) [43].

Leur très grande souplesse leur vaut des applications dans des colles, par exemple pour souder les 2 couches de PVC et de PE dans des dispositifs médicaux coextrudés.

Leur sensibilité thermique rend leur mise en œuvre plus difficile, ce qui en fait un matériau plus onéreux que le PVC. D'autre part, la question de leur stabilité chimique a été relativement peu étudiée et semblerait plus faible que les polyoléfines.

Les silicones ou polysiloxanes, sont des élastomères, c'est-à-dire des polymères présentant des propriétés élastiques. Ce sont des polymères synthétiques dont la chaîne principale est

composée d'une répétition d'alternances d'atomes de silicium et d'oxygène, sur laquelle se greffent des chaînes latérales faites de groupements organiques. Les silicones sont souvent utilisées pour des applications nécessitant un contact prolongé avec l'organisme du fait de leur excellente biocompatibilité. D'autre part, leur stabilité chimique, associée à une faible tension de surface et à une hydrophobie suffisante les rend propices à une utilisation dans les cathéters, sondes et circuits d'ECMO (oxygénateurs de sang).

Néanmoins, leur inertie chimique semble remise en question depuis plusieurs années avec des problèmes d'interactions contenu/contenant à type d'absorption de médicaments lipophiles sur des membranes d'oxygénateurs de circuit d'ECMO ([44] [45]), ou d'adsorption de protéines médicamenteuses sur des surfaces poreuses de silicone [46]. D'autres auteurs ont également montré l'existence d'une instabilité physicochimique ayant généré la détérioration d'une sonde de gastrostomie en silicone après exposition à des solutions lipidiques [47].

A cela s'ajoute leur coût élevé, notamment en comparaison avec le PVC.

Les polyuréthanes, substances également élastomériques, sont, quant à eux, des polymères d'uréthanes, produits de la réaction entre des molécules d'isocyanates et d'alcools. C'est une famille très variée, puisqu'elle est constituée de toute molécule possédant des liaisons uréthanes dans sa chaîne principale. Ainsi, on obtient des matériaux très divers, rigides, souples et/ou flexibles.

Comme le silicone, c'est un matériau très résistant comparativement au PVC, donc une bonne alternative pour les dispositifs médicaux de durée de vie longue, tels que les tubulures de gastrostomie percutanée par exemples. Le polyuréthane est également présent dans des pansements (films de polyuréthane enduits d'un adhésif) de nombreux cathéters, sondes de trachéotomie, sondes de nutrition entérale et sondes d'aspiration, ou de nombreux dispositifs implantables tels que les prothèses vasculaires, pacemakers, poches à sang, cœurs artificiels [48] notamment grâce à sa très grande propriété élastomérique [49].

Des problèmes d'incompatibilité semblent également exister avec les polyuréthanes. Ils seraient même plus vulnérables que le silicone à l'action d'agents plus ou moins agressifs [50].

1.2.2 Le PVC coextrudé – les multicouches

Le concept de coextrusion est apparu dans le domaine de l'emballage plastique dans les années 1990. Comme une matière n'apporte pas à elle seule toutes les caractéristiques recherchées, il est possible de les allier entre elles pour former des complexes, pouvant aller jusqu'à une superposition de plus de 10 couches de polymères.

L'utilisation des coextrudés trouve des applications de plus en plus nombreuses dans les domaines alimentaire, pharmaceutique, médical, cosmétique et électronique, en raison d'une combinaison de nombreuses propriétés recherchées (imperméabilité aux gaz et à la vapeur d'eau, résistance mécanique, malléabilité, et faible coût pour certaines alliances) que le matériau seul ne possède pas [51].

Par exemple, le LPDE, le PP, et le PVC rigide sont d'excellentes barrières à l'humidité. Certains autres matériaux comme le polyacrylonitrile (PAN), le polychlorure de vinylidène (PVDC), le copolymère éthylène-alcool polyvinylique (EVOH), les polyamides (PA) et le polyester ne laissent pas passer l'oxygène, le gaz carbonique et l'azote. Ainsi, en « empilant » par coextrusion ces différents produits avec un support apportant la tenue mécanique, on obtient des complexes qui ont des perméabilités aux gaz très faibles.

La plupart des structures multicouches coextrudées est basée sur des polyoléfines. Par exemple, dans le domaine alimentaire, la combinaison LLDPE/EVOH/LDPE est utilisée pour le packaging des vins et jus de fruits, le PA/EVA pour les produits congelés ou encore l'association HDPE/EVOH/HDPE pour le ketchup et autres sauces.

Dans l'industrie pharmaceutique, la blistérisation de formes orales est réalisée pour 90% avec des réseaux multicouches type PVC/PVDC/PE.

Pour les dispositifs médicaux, notamment les tubulures, la plupart des coextrusions concerne le PVC associé, soit à une polyoléfine type PE soit à un élastomère type PU. À l'heure actuelle, on trouve de nombreux prolongateurs en PVC souple comportant une enduction d'une couche de PE sur la face intérieure, les 2 couches polymériques étant intimement « collées » entre elles par une monocouche d'EVA (figure 5) et PVC extérieur. Le dispositif combine ainsi les propriétés des deux matériaux: on obtient un DM plutôt souple, transparent et résistant d'un point de vue mécanique. D'autre part, l'inertie chimique conférée par la couche interne de PE est une prévention efficace vis-à-vis des phénomènes d'absorption médicamenteuse. Néanmoins, il a été prouvé que le polyéthylène ne constituait pas une barrière efficace contre la migration des phtalates [28].

La solution ne semble pas non plus être apportée par la coextrusion du PVC avec du PU, qui laisserait passer des particules induites par des pompes à sang dans des tubulures pour hémodialyse [52]. De plus, ce type de multicouches (PVC/PU) ne semble pas apporter de bénéfice pour l'hémocompatibilité de dispositifs tels que des transfuseurs [53].

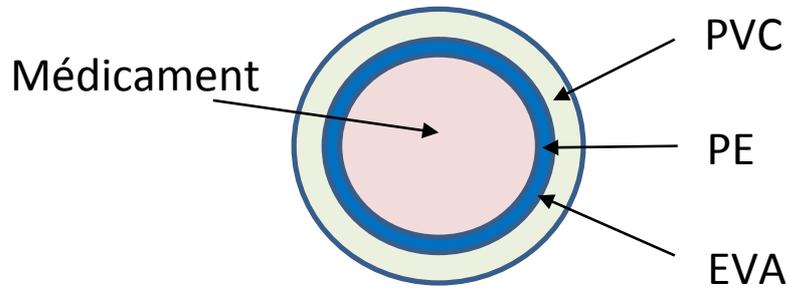


Figure 5 : schéma d'une coupe d'un prolongateur coextrudé (PVC/PE)

I.2.3 L'approche mécanistique : fonctionnalisation du PVC plastifié

La recherche dans le domaine des biomatériaux sur les modifications de surface des polymères a attiré l'attention ces 20 dernières années pour ses aspects prometteurs en termes d'amélioration de leur biocompatibilité sans altération de leurs propriétés mécaniques [54]. Cette fonctionnalisation de surface du PVC, qui se réalise par voie chimique ou physique a été principalement développée dans le but de réduire le relargage des plastifiants à partir de la matrice PVC. Toutes les études ont été faites avec du PVC plastifié au DEHP, aucune avec un plastifiant alternatif. La modification de surface peut se réaliser selon différents procédés, qui sont la réticulation de surface par traitement physique ou chimique, le greffage qui modifie les caractéristiques superficielles du PVC et le revêtement de surface de la matrice PVC ou coating. Ces différentes approches ne seront pas détaillées dans cette partie car elles font l'objet d'une synthèse bibliographique en 3^{ème} partie de ce manuscrit (paragraphe III.1)

I.2.4 Les autres plastifiants

La dernière solution envisagée pour s'affranchir du relargage du DEHP consiste à garder le PVC comme matériau constitutif du dispositif médical et à le plastifier avec un autre composé que le DEHP.

Un plastifiant est jugé à ses qualités, essentiellement fonction de l'usage que l'on veut faire du plastique dans lequel il est incorporé.

Dans tous les cas, et notamment dans le domaine médical, les propriétés suivantes sont indispensables :

- excellente compatibilité plastifiant-polymère ;
- action plastifiante efficace, en vue de son application
- permanence raisonnable de façon à maintenir les propriétés désirées pendant la durée de vie du produit ;

- stabilité suffisante (thermique, oxydative, UV, etc.) pour assurer, d'une part, une mise en œuvre sans décomposition notable du plastifiant et, d'autre part, la longévité souhaitée pour le produit plastifié.

- l'aspect économique (disponibilité, coût) est également de première importance pour le choix d'un plastifiant. En effet, au vu de l'utilisation massive de DMS comme les perfuseurs, la part attribuée au plastifiant doit être minime.

- absence de toxicité pour l'Homme et en l'occurrence le patient notamment depuis la mise en exergue du profil toxicologique du DEHP et de la famille des phtalates de manière générale

A ce jour le composé chimique idéal qui réunirait toutes ces qualités n'existe pas. Néanmoins, un plastifiant est considéré comme optimal quand il offre le meilleur compromis entre ces diverses propriétés, ce qui fut longtemps le cas du DEHP, avant que la dimension sécuritaire en relation avec sa toxicité ne soit réellement prise en compte.

La performance du PVC plastifié est affectée par la perte au cours du temps de sa flexibilité due à l'évaporation et au relargage de son plastifiant dans l'environnement. C'est une préoccupation majeure, notamment dans le domaine des dispositifs médicaux et de leur bon usage pour assurer la sécurité des patients hospitalisés.

Pour faire face à ces contraintes devenues prioritaires, la recherche a focalisé sur le développement de nouveaux plastifiants ayant potentiellement une plus faible aptitude à relarguer, et qui sont donc de potentielles alternatives au DEHP. Dans les dispositifs médicaux, les plastifiants alternatifs venus substituer le DEHP sont le TOTM (tri-octyltrimellitate), le DINP (Di-(isononyl) phtalate), le DINCH (1 Di(isononyl)-cyclohexane-1,2-dicarboxylic acid), le DEHA (Di-(2-ethylhexyl) adipate), le DEHT (Di-(2-ethylhexyl) terephthalate) et l'ATBC (Acetyltri-n-butyl citrate). Ces plastifiants ont été proposés par le groupe d'experts du Scenhir, sur l'établissement d'un rapport bénéfices/risques le plus favorable compte tenu des données scientifiques alors disponibles [3].

Nous allons maintenant voir en détails les caractéristiques de ces différents composés qui sont d'ores et déjà intégrés dans les DMS en PVC.

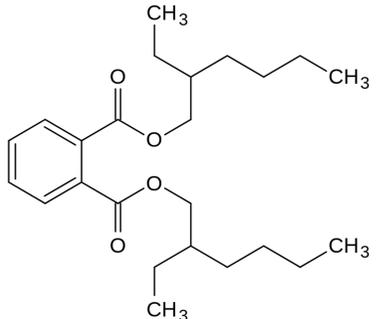
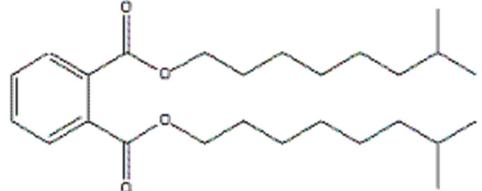
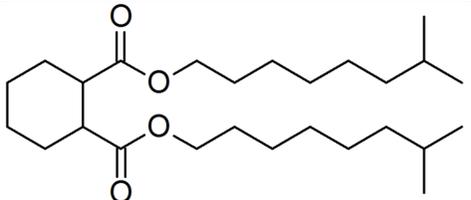
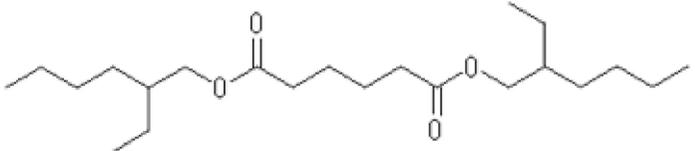
I.3 Les plastifiants alternatifs au DEHP présents dans les DMS

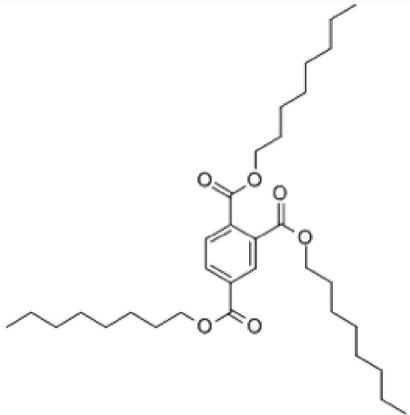
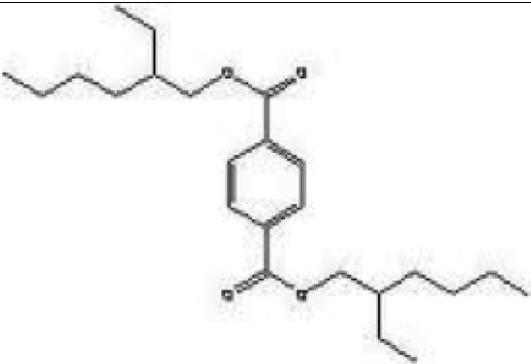
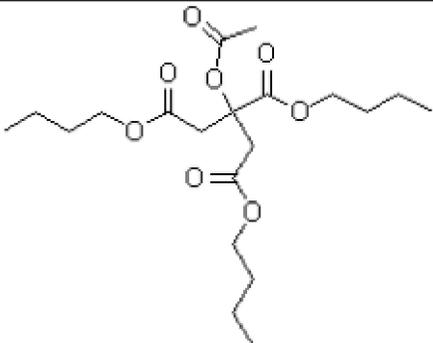
Cette partie a fait l'objet d'un travail de synthèse publié dans Talanta en mai 2014 [55]. Elle a permis de faire une mise au point sur les caractéristiques propres à chaque plastifiant alternatif

présent dans les dispositifs médicaux, nécessaire à la compréhension de leur capacité de migration et donc à son évaluation.

Les plastifiants alternatifs au DEHP appartiennent à des classes chimiques variées (tableau 2). Leurs propriétés physicochimiques ne sont donc pas identiques. Ces différences se traduisent par des différences au niveau de leur métabolisation et donc de leur toxicité.

Tableau 2 : Identification et structures chimiques des plastifiants alternatifs au DEHP intégrés dans les dispositifs médicaux

Substance chimique	N° CAS	N°EINECS	Synonymes	Formule chimique
Di-(2-ethylhexyl) phtalate ou DEHP	117-81-7	204-211-0	Bis(2-ethylhexyl)phtalate, Dioctylphtalate (DOP)	
Di-(isononyl) phtalate ou DINP	68515-48-0 (DINP-1) ou 28553-12-0 (DINP-2)	271-090-9 (DINP-1) ou 249-079-5 (DINP-2)	1,2- Benzenedicarboxylic acid, diisononyl ester Phthalic acid, diisononyl ester	
1 Di(isononyl)- cyclohexane-1,2- dicarboxylic acid ou DINCH	166412-78-8	431-890-2	1,2-Cyclohexane dicarboxylic acid diisononyl ester, Hexamoll®	
Di-(2-ethylhexyl) adipate ou DEHA	103-23-1	203-090-1	Diisooctyl adipate, diéthylhexyladipate	

<p>Tri-octyltrimellitate ou TOTM</p>	<p>3319-31-1</p>	<p>220-020-0</p>	<p>1,2,4-Benzenetricarboxylic acid, tris(2-ethylhexyl)ester, Tris(2-ethylhexyl)benzène-1,2,4-tricarboxylate, Tris(2-ethylhexyl)trimellitate</p>	
<p>Di-(2-ethylhexyl) terephthalate ou DEHT</p>	<p>6422-86-2</p>	<p>229-176-9</p>	<p>Bis(2-ethylhexyl) benzene-1,4-dicarboxylate, Dioctylterephthalate (DOTP)</p>	
<p>Acetyltri-n-butyl citrate ou ATBC</p>	<p>77-90-7</p>	<p>201-067-0</p>	<p>Tributyl acetylcitrate, A,2,3-Propanetricarboxylic acid, 2-(acetyloxy)-tributyl ester, Citric acid, Tributyl ester, acetate Citroflex® A-4</p>	

I.3.1 Utilisations et applications

Globalement, les plastifiants sont les principaux additifs des polymères comme le PVC, 50% en moyenne pour les produits souples [7]. Ils sont ajoutés à la résine PVC à doses variables pour conférer une souplesse permanente aux produits finis en fonction de leurs futures utilisations. Leur utilisation est donc ubiquitaire.

Les plastifiants alternatifs au DEHP sont utilisés dans de nombreux produits industriels, pour des applications aussi bien extérieures qu'intérieures. Leur utilisation se fait en fonction du ratio coût/efficacité des matériaux bruts utilisés dans la production de produits finis. Aussi, on les retrouve dans de nombreux articles en PVC (tableau 3) tels que :

- **les voitures** : en moyenne 150kg de PVC par voiture dont 12% de PVC souple, retrouvés dans les garnitures extérieures, les habitacles et tableaux de bord, les revêtements et joints de carrosserie, le gainage des câbles
- **sols d'intérieur en vinyl** : 50 millions de m² sont posés chaque année en France
- **revêtements muraux**, qui représentent 10 millions de m² chaque année en France
- **constructions** : à titre d'exemples, 75 tonnes de PVC plastifié soit 56000m² assurent l'étanchéité du Stade de France tandis que 24500m² servent pour couvrir les tribunes du stade olympique des J.O de Londres
- **films alimentaires** : avec pour certains une limite de migration spécifique (LMS) donnée par le Règlement 10/2011 [56] (exemple : LMS du DEHA = 18mg/kg d'aliment)
- **jouets et articles de puériculture** : avec des restrictions d'utilisations concernant le DINP et le DEHP, dont la présence dans les articles pour enfants de moins de 3 ans n'est plus autorisée depuis l'adoption de la Directive 2005/84/CE [57]
- **cosmétiques**
- **dispositifs médicaux**

Tableau 3: Principaux domaines d'utilisation des plastifiants alternatifs au DEHP (Bernard et al, 2014 [55])

Plasticizer	Main fields of application	Medical uses	Most relevant MDs	Plasticizer concentration in MDs (wt%)
TOTM	Medical devices , wire insulation, cable product, electric insulation,	Infusion Enteral and parenteral nutrition Haemodialysis Transfusion	infusion sets, extension sets, transfusion sets, tubings for pump administration, enteral feeding tubes, disposable infusion pumps arteriovenous lines.	43 to 57
DEHT	Medical devices , toys and childcare articles, beverage closures, cables and wire,	Infusion Transfusion	Infusion, extension and transfusion sets	25 to 35
DINP	Medical devices , automotive, cable and wire, coatings, flooring, toys, inks	Infusion Transfusion Parenteral nutrition	Infusion and transfusion sets, sclap vein sets (for tiny veins), feeding tubings for gravity or pump administration*	30 to 40
DINCH	Medical devices , toys, food contact applications	Enteral nutrition Infusion	feeding tubings for gravity or pump administration, infusion and extension sets	About 40
DEHA	Medical devices , flooring and wall coverings, toys, clothes food packaging and films, cosmetics (nailcoating),	Haemodialysis Transfusion	Disposable infusion pumps arteriovenous lines, heating lines for blood and blood products	na
ATBC	Medical devices , pharmaceutical products, toys, cosmetics (films), ink formulations, food contact applications	Enteral and parenteral nutrition ECMO	Feeding tubings for gravity or pump administration, enteral feeding tubes, extracorporeal tubings	na

Dans les dispositifs médicaux commercialisés, la distribution des plastifiants alternatifs n'est pas homogène comme démontré dans le travail de Gimeno et *al.* [58] (figure 6), les industriels ayant modifié leurs gammes de produits selon leur politique marketing interne. Ils interviennent dans la plastification de tubulures de perfusion et de transfusion (perfuseurs, transfuseurs, tubulures pour pompes, prolongateurs), de nutrition entérale ou parentérale, de lignes d'hémodialyse artérielles et veineuses), de circuits d'ECMO et de CEC, dans lesquels ils sont présents entre 25 et 60% environ en poids du PVC.

Certains plastifiants ont des applications spécifiques. Par exemple, le DINCH et l'ATBC sont utilisés en mélange avec d'autres plastifiants dans les poches de sang en PVC, en raison notamment de leur capacité à prévenir l'hémolyse excessive pendant la conservation de ces produits sanguins [59].

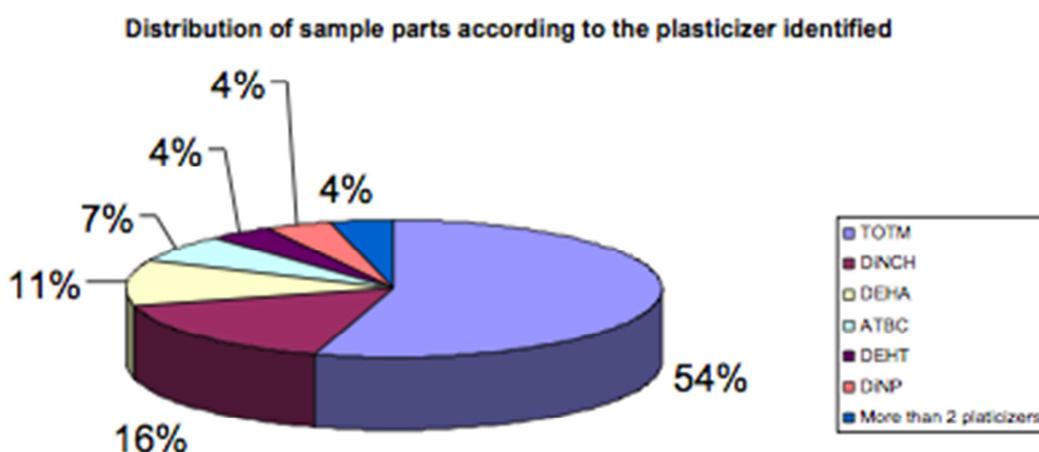


Figure 6 : Répartition des plastifiants utilisés dans les dispositifs médicaux commercialisés en France et étudiés par Gimeno et *al* [58]

Cependant, à l'heure actuelle, il n'est pas rare de voir évoluer les gammes de dispositifs médicaux des laboratoires en fonction des données émergentes concernant notamment leur toxicité. En effet, ils ne bénéficient pas de référentiel ou de guide basé sur la mesure du risque associé à chaque plastifiant, qui permettrait de guider leurs choix selon l'utilisation finale de leurs produits.

I.3.2 Propriétés physicochimiques

La migration du DEHP est influencée, on l'a vu, par certains facteurs externes qui agissent en fonction des conditions environnementales en l'occurrence des conditions cliniques dans lesquelles le ou les dispositif(s) sont utilisés. À côté de ces facteurs externes, le pouvoir migratoire du DEHP et de ses alternatives est également régi par des facteurs intrinsèques propres à chaque molécule. En effet les propriétés physicochimiques des plastifiants ont un impact sur leur capacité à diffuser depuis la matrice PVC vers les différents produits perfusés.

Il est donc important de comprendre les mécanismes mis en jeu pour pouvoir interpréter et évaluer globalement la migration des plastifiants.

Le tableau 4 présente les principales propriétés physicochimiques, paramètres mécaniques et performances des 6 plastifiants alternatifs, en comparaison avec le DEHP.

Tableau 4: Aperçu des principales propriétés physicochimiques et mécaniques des plastifiants alternatifs au DEHP utilisés dans les DMS (Bernard et al, 2014 [55])

	DEHP	TOTM	DEHA	ATBC	DEHT	DINP	DINCH
Molecular weight (g/mol)	390.56	546.80	370.57	402.50	390.54	418.62	424.70
Transparency	good	=	=	=	=	=	=
Compatibility with PVC	good	=	-	na	=	=	=
Viscosity (cp at 20°C)	71	247	14	37	78	99	44-60
Water solubility (mg/L at 25°C)	weak (0.285)	+++ 100	+ 0.78	++ 5	++ na	--- 1.10^{-3}	-- 0.02
Volatility (Vp ; at 20°C, Pa)	$8,6. 10^{-4}$	$<1.10^{-7}$	1.10^{-4}	6.10^{-4}	na	$<1.10^{-4}$	1.10^{-4}
Leaching aptitude into oily media (logK_{ow})	7.6	- 5.94	- 6.10	- 4.30	- 5.72	+ 8.80	+ 10.00
Low T°C properties	good	---	+++	na	+	-	++
- flex T°C		-19.2	-52.8		-27.7	-23.6	na
- brittleness T°C**		-31.8	-62.7		-33.4	-31.8	-43
Substitution factor*	1	1.17	0.93	na	1.03	1.06	na
references	[60][3] [61]	[62][60][3][63] [61][21]	[60][3][63]	[3][63][21]	[63][61][21]	[60][3][64][61] [21]	[65][3][64]

Abbreviations: DEHP (di(2-ethylhexyl)phthalate), TOTM (Tri-octyltrimellitate), DEHA (Di-(2-ethylhexyl) adipate), ATBC (Acetyltri-n-butyl citrate), DEHT (Di-(2-ethylhexyl) terephthalate), DINP (Di-(isononyl) phthalate), DINCH (Di(isononyl)-cyclohexane-1,2-dicarboxylic acid)

*plasticizer level (phr=parts per hundred) required for 80A durometer hardness at room temperature vs required DEHP level (phr=52,9)

** PVC at 50phr plasticizer

na: data no available

+, - and = : comparison symbols meaning: + Better , = Similar, - Worse (comparison made with DEHP properties)

Brittleness temperature is the minimum temperature at which PVC can be used without becoming too brittle and is measured by ASTM D-746

Flex temperature is the temperature at which the material is considered to have lost most of its elastomeric properties, and is measured by ASTM D 1043

Dans le domaine des dispositifs médicaux, le PVC doit être flexible. Les alternatives au DEHP sont des plastifiants dits externes, et agissent comme solvants de la part amorphe du PVC [8]. Quel que soit le mécanisme de plastification (lubrification, gélification, théorie des volumes libres ou théorie mécanistique), la flexibilité du PVC est surtout liée à la part non polaire de la molécule de plastifiant, qui sert à atténuer les forces d'attraction entre les chaînes polymériques, augmentant ainsi le volume libre de la matrice, dans lequel les additifs sont mobiles et peuvent bouger.

Le ratio des parts polaire et non polaire d'un plastifiant est déterminant son effet solubilisant : s'il est trop polaire, il détruira les sites cristallites du PVC ; s'il est trop apolaire, la mobilité excessive du plastifiant est propice à son relargage [60].

Compatibilité avec le PVC

De manière générale, les plastifiants sont de puissants solvants du PVC en raison de leur polarité suffisante. Cependant, le DEHA est connu pour être peu compatible avec le PVC, en raison de sa plus faible polarité liée à ses deux chaînes latérales aliphatiques et l'absence de noyau aromatique dans sa structure. Cela a conduit certains auteurs à remplacer le DEHA par des plastifiants polymériques afin d'augmenter le compromis compatibilité/migration du DEHA pour les films alimentaires [66]. Ces caractéristiques sont également attendues pour l'ATBC, mais dans une moindre mesure, de par la présence de groupements carbonés additionnels qui augmentent sa polarité. Pour les mêmes raisons, le DINCH présente également une moindre solvabilité du PVC.

Stabilité des plastifiants dans la matrice PVC

La polarité suffisante des plastifiants alternatifs les rend d'autant moins volatiles, tout comme le DEHP, ce qui est confirmé par leur faible pression de vapeur (tableau 4).

D'autre part, leur haut poids moléculaire et leur plus grand encombrement stérique, associés à un nombre plus faible de ramifications les rend plus stables et apporte une protection pour le PVC contre les phénomènes d'oxydation [60]. C'est essentiellement vrai pour la famille des trimellitates dont fait partie le TOTM. Les esters trimellitiques sont le produit de 3 moles d'octanol avec l'anhydride trimellitique. Comparativement aux autres plastifiants, le TOTM possède à la fois 3 chaînes alkyl et 3 groupements esters, qui contribuent à son haut poids moléculaire et une polarité suffisante pour maintenir sa compatibilité avec le PVC. De même, la faible volatilité du DINCH lui est conférée par son poids moléculaire de 424 g.mol^{-1} et sa polarité

moyenne. C'est donc aussi sans surprise que le DEHA, malgré son faible poids moléculaire, possède une faible pression de vapeur en raison de sa structure alkyle linéaire.

Diffusivité des plastifiants

Polarité et volatilité sont donc deux caractéristiques essentielles dans la détermination des taux de migration de chaque plastifiant. **De plus, l'un des facteurs limitant de cette migration est le coefficient de partage, LogK_{ow} , propre à chaque molécule.** Plus il sera élevé et plus, théoriquement, le plastifiant aura une propension à migrer vers les fluides à caractère lipidique.

La diffusion d'un plastifiant dans le milieu liquide environnant implique dans un premier temps une mise en mouvement des molécules de plastifiant tout au long de la matrice polymère vers l'interface entre le plastique et le milieu, puis, dans un second temps, la solubilisation du plastifiant dans le milieu. Ainsi, les polarités respectives du plastifiant et du milieu sont importantes dans la détermination des taux de migration. Kastner et *al* ont montré qu'aucune migration du DINCH n'avait eu lieu dans le milieu aqueux étudié. En effet, la plus grande hydrophobie (chaînes alkyles à 9 atomes de carbone sur les groupements terminaux) du DINCH comparée à celle du DEHP réduit sa solubilité dans l'eau à température ambiante (0,020mg/L pour le DINCH versus 0,285mg/L pour le DEHP [67]). À l'inverse, la faible diffusivité dans un milieu lipidique est apportée par la part non polaire d'un plastifiant ainsi que par un poids moléculaire élevé et une structure ramifiée. C'est ce qui peut expliquer la moindre migration du TOTM comparativement à celle du DEHP dans les études de Ito et *al* et de Kambia et *al* ([68][22]). En ce qui concerne le DEHT, qui est l'isomère structural du DEHP, la position en para des 2 groupements acides carboxyliques crée un moindre encombrement stérique, qui serait normalement responsable de sa plus grande capacité de diffusion. Cependant, la structure moléculaire du DEHT lui confère un volume moléculaire plus important, rendant sa migration plus difficile. Le DINP est quant à lui moins ramifié que le DEHP, donc a priori moins résistant à la migration. Avec un LogK_{ow} élevé, le DINCH est supposé migrer de manière importante dans les milieux lipidiques comme une solution pour nutrition parentérale, contrairement aux résultats obtenus par l'équipe de Welle [69].

Efficacité plastifiante

Néanmoins, le ratio des parts polaire et apolaire de chaque molécule plastifiante n'influe pas uniquement sur sa capacité migratoire mais également sur son efficacité plastifiante, exprimée par le facteur de substitution. Celle-ci est mesurée par la souplesse (rigidité) du polymère, sa

résistance à la traction (tensile strength) et sa ductilité, évaluée par le module de Young (elastic modulus). Ces caractéristiques sont influencées par le type et la quantité initiale de plastifiant dans la matrice polymère. Ceci constitue un enjeu majeur pour les industriels, dans la mesure où la majorité des plastifiants doit être ajoutée au PVC à des quantités supérieures à celles requises avec le DEHP pour avoir un produit fini de souplesse identique (tableau 4). Par exemple, le DINP est 6% moins efficient que le DEHP. En d'autres termes, le DINP doit être ajouté à une matrice PVC à un taux 6% plus important que le taux de DEHP pour obtenir la même souplesse. De la même manière, Coltro et al ont pu montrer que le DEHT et l'ATBC avaient une efficacité plastifiante plus faible que le DEHA : bien qu'ajoutés en proportions identiques à l'adipate dans le PVC, le DEHT et l'ATBC n'ont pas permis aux échantillons de PVC plastifié d'obtenir les mêmes résultats aux tests mécaniques [70].

Propriétés à basse température

L'expression de l'efficacité plastifiante correspond aux propriétés des plastifiants à basse température (fragilité et élasticité à froid) et explique ainsi que le DINP et le DEHT présentent une fragilité et une flexibilité à froid supérieures à celles du TOTM.

1.3.3 Toxicité et métabolisme

Les informations disponibles sur le métabolisme et l'élimination de composés organiques peut expliquer leurs effets biologiques, comme cela a pu être clairement démontré pour le DEHP, dont la toxicité est essentiellement due à son métabolite primaire, le MEHP (mono-(2-ethylhexyl) phthalate) [71][72][73][74].

Le métabolisme des plastifiants alternatifs au DEHP étant comparable à celui des phtalates de manière générale, il existe de nombreuses préoccupations liées à l'exposition des patients à ces molécules. Les études de biomonitoring permettent d'évaluer cette exposition en mesurant les taux de plastifiants et de leurs métabolites dans les liquides biologiques comme le sang, les urines, la salive ou l'air expiré. Ainsi, une meilleure compréhension du métabolisme chez l'Homme et de la cinétique d'excrétion est indispensable pour identifier les métabolites spécifiques de l'exposition à ces plastifiants.

Dans les 10 dernières années, plusieurs études de biomonitoring ont permis d'identifier et d'analyser directement les métabolites humains spécifiques des plastifiants alternatifs. Ces études restent cependant peu nombreuses et nous ne recensons aujourd'hui aucune étude

d'exposition par voie IV (principale voie d'exposition avec les DMS dans les situations médicales à risque). Les voies de métabolisation du DINP, DINCH, DEHA et DEHT sont similaires [75][76][77][78][79][80]. Ils sont métabolisés très rapidement et ne s'accumulent pas dans les tissus, laissant une dose restante négligeable après 48h. Après hydrolyse pré systémique initiale rapide dans le tractus gastro-intestinal, les monoesters correspondants sont ensuite oxydés (ω -oxydation ou (ω -1)-oxydation) dans le foie pour produire des métabolites secondaires. Ces métabolites peuvent ensuite être conjugués par l'acide glucuronique ou sulfurique pour former les dérivés conjugués respectifs avant d'être éliminés dans l'urine. Dans la plupart des cas, ces métabolites secondaires ont été identifiés comme les biomarqueurs spécifiques de l'exposition à ces plastifiants.

En dépit d'une voie d'excrétion identique, le profil toxicologique de chaque plastifiant est différent. Globalement, il peut être noté que les Doses Journalières Tolérables (DJT) ou DNEL (Derived No Effect Levels) des plastifiants alternatifs fournies pour la population générale (et non pas exposée professionnellement) par les déclarants au niveau du REACH (Registration, Evaluation and Authorization of Chemicals) sont toutes plus élevées que celle du DEHP. De plus, même si aucune molécule n'est dénuée de toxicité, leur profil toxicologique au niveau de la reproduction et du développement est différent de celui du DEHP. Exception faite pour le DEHA, suspecté d'avoir des effets sur le système reproducteur mâle, en raison de ses similitudes structurelles et de métabolisme avec le DEHP [4].

La toxicité du DINP semble proche de celle du DEHP mais s'exprime à des doses supérieures. Aucun effet sur la fertilité des animaux n'a été rapporté mais des anomalies pendant le développement embryofœtal sont apparues chez des rats exposés à des doses élevées de DINP. Les preuves indiquent que l'exposition orale au DINP induit une augmentation des tumeurs hépatiques chez les rats et souris mais aucune prolifération des péroxysomes hépatiques n'a été observée chez les singes. À partir de ces études de toxicologie, la NOAEL (Non Observed Adverse Effect Level) a été fixée à 15mg/kg/j, contre 4.8mg/kg/j pour le DEHP. Sur la base de ces données, le DINP n'est pourtant pas classé comme substance CMR (Cancérogène Mutagène reprotoxique).

Pour le DINCH, la NOAEL est de 40mg/kg/j en termes de toxicité chronique, basée sur des modifications apparues sur le foie et le rein à doses élevées. Il ne possède aucune activité antiandrogénique et aucune mutagénicité n'est connue pour le DINCH. Son potentiel carcinogène n'a pas été mis en évidence mais les informations recensées par le REACH sont

limitées, avec notamment une augmentation du nombre de carcinomes folliculaires dans la glande thyroïde à doses supérieures. Ceci a conduit récemment à une réévaluation de son pouvoir de perturbateur endocrinien, dont les conclusions sont en contradiction avec les précédentes données [4]. Le DINCH posséderait une activité endocrinienne modérée, poussant au principe de précaution. La DNEL du DINCH est actuellement de 2mg/kg/j pour la population générale.

Le DEHT est l'isomère structurel en para du DEHP. Ces différences structurelles ont des conséquences importantes en termes de métabolisme et ainsi de toxicité. Le DEHT est faiblement converti en son métabolite primaire, le MEHT (mono-(2-ethylhexyl) terephthalate), qui le rend moins toxique que le DEHP. Chez l'Homme, le DEHT est non sensibilisant et non irritant [81]. Il a été conclu que le DEHT ne détenait aucune activité de perturbation endocrinienne après des études de reproduction et de développement chez des rats Sprague-Dawley sur 2 générations (évaluation de la spermatogénèse, poids des organes reproducteurs, distance anogénitale et rétention de la lactation) [82]. De plus, aucune carcinogénéicité n'a été retrouvée par Deyo et *al.*, après exposition orale de rats sur une période de 2 ans [83]. Ce sont les résultats de l'étude de Wirnitzer et *al.* qui ont permis de fixer la NOAEL (toxicité systémique) entre 79 et 102 mg/kg/j [84]. Il en ressort une DNEL la plus élevée des plastifiants alternatifs : 3.95 mg/kg/j.

Le TOTM présente une toxicité hépatique moindre comparativement au DEHP, probablement en raison de sa faible transformation métabolique : 75% de la dose orale ingérée est éliminée dans les fèces, principalement sous forme de molécule parente [63] et, dans une moindre mesure, comme mono- et diester (MOTM et DOTM). Malgré une induction d'hépatomégalies dans des études de toxicités répétées chez des rongeurs, le TOTM est moins puissant que le DEHP pour induire la prolifération des péroxysomes, un mécanisme considéré comme non extrapolable à l'Homme [4]. Il semble qu'il ne soit pas capable de se fixer comme le phtalate sur les sites de liaisons des récepteurs PPAR du foie [85]. Le point limitant en termes de toxicité pour le TOTM est celle sur la reproduction, amenant à une NOAEL de 100mg/kg/j. Il serait à l'origine d'une diminution du nombre des spermatozoïdes et spermatides mais ces effets sont nuancés par les résultats d'une étude de détermination des profils de transcription de gènes qui montre l'absence d'effets répressifs de l'expression de gènes impliqués dans des anomalies de la stéroïdogénèse et de développement des testicules, contrairement à des substance dites actives (MEHP et DEHP). Son classement comme substance toxique sur la reproduction n'est pas encore

étayé en raison du manque d'études de toxicité. Enfin, le TOTM n'est pas une substance carcinogène. Sa DNEL est de 1.13mg/kg/j. Cependant, il ne fait pas partie de la liste positive des monomères autorisés dans les emballages plastiques en annexe 1 du Règlement 10/2011 car il n'a pas fait l'objet d'évaluations dans ce domaine comme les autres plastifiants. Ce manque de données amène à un principe de précaution.

Le DEHA présente une toxicité sur le système reproductif, démontré dans plusieurs études animales, en raison essentiellement de ses similitudes structurelles avec le DEHP. Le DEHA est foetotoxique et toxique sur le développement embryofœtal, ce qui lui vaut une NOAEL de 28 à 170mg/kg/j et une inscription sur la liste CORAP en vue de son évaluation approfondie sur la période 2013-2015. Son label « perturbateur endocrinien » semble de plus en plus évident, avec notamment des effets thyroïdiens retrouvés chez le rat. Sa DNEL est 1.3mg/kg/j.

Les données de toxicité concernant l'ATBC sont peu nombreuses. Par exemple, aucune donnée sur une possible activité endocrinienne n'est disponible dans le dossier d'enregistrement du REACH. La NOAEL de l'ATBC a été fixée à 250mg/kg pour sa toxicité sur le développement en dépit d'un manque d'études. L'ATBC n'est pas génotoxique ni carcinogène. Malgré des données très limitées et la nécessité de conduire des essais chez l'Homme, le Conseil de Révision des Ingrédients Cosmétiques (Cosmetic Ingredient Review Expert Panel (CIREP)) a conclu à son utilisation sécuritaire dans les produits cosmétiques.

Le tableau 5 ci-dessous présente un résumé des données de métabolisme et de toxicité des plastifiants alternatifs au DEHP.

Tableau 5 : Résumé des données de métabolisme, toxicité et exposition des patients des plastifiants alternatifs au DEHP

Plastifiant	Marqueurs spécifiques exposition	Études de biomonitoring	Endpoints	TOXICITÉ				
				Perturbateur endocrinien?	Génotoxicité	Carcinogénicité	NOAEL (mg/kg)	DNEL (mg/kg/j)
DEHP ^{1,2,3,4}	MEHP+++	OUI (nombreuses, directes et indirectes)	Toxicité du monoester MEHP	OUI (reproduction)	NON	OUI	4,8	0,048
TOTM ^{*,4}	TOTM, MOTM, DOTM	NON	T _{1/2} longue: accumulation tissulaire	Controversé (reproduction)	NON	NON	100 (reproduction)	1,13
DINCH ^{4,5,6,7,8} (Homme)	OH-MINCH, cx-MINCH, oxo-MINCH	OUI	Métabolisme similaire celui phtalates	OUI (thyroïde?)	NON	OUI/NON	40 (rein)	2
DINP ^{4, 5, 9-19}	OH-MINP, cx-MINP, oxo-MINP	OUI (nombreuses, directes et indirectes)	Phtalate...	?	NON	Rat, souris non confirmée chez primate	15 (88) (foie)	nd**
DEHT ^{*,4,5,20}	MEHT, TPA	NON	Faible synthèse de MEHT	NON	NON	NON	VO: 79-102 IV: 381,6 (toxicité systémique)	3,95
DEHA ^{4,5,21-23}	MEHA, MEHHA, MEOHA	OUI	Passage systémique très rapide	OUI (reproduction, thyroïde?)	NON	Espèce-dépendante?	28 (foetotoxicité)	1,3
ATBC ^{*,4,5,}	Monobutylcitrate	NON	Peu de données	OUI (reproduction)	NON	NON	300 (foie)	1

* Données chez l'animal uniquement ; ** données non disponibles ; MOTM: monoctyltrimellitate; DOTM: dicotyltrimellitate; TPA: terephthalic acid; MEHT: monethylhexylterephthalate ; MINP: monoisononylphthalate; OH-MINP : mono-(hydroxyisononyl)phthalate ; oxo-MINP : mono-(oxo-isononyl)phthalate ; cx-MINP : mono-(carboxy-isononyl)phthalate ; CDHA : Cyclohexane-1,2-dicarboxylic acid ; MINCH : Cyclohexane-1,2-dicarboxylic mono isononyl ester ; OH-MINCH : Cyclohexane-1,2-dicarboxylic mono hydroxyisononyl ester ; oxo-MINCH : Cyclohexane-1,2-dicarboxylic mono oxoisononyl ester, cx-MINCH : Cyclohexane-1,2-dicarboxylic mono carboxyisononyl ester; MEHA : mono-(2-ethylhexyl) adipate

II- MESURE DE LA MIGRATION DES PLASTIFIANTS A PARTIR DES DMS ET EVALUATION DE L'EXPOSITION DES PATIENTS

II.1 Caractérisation et évaluation de la migration des plastifiants

II.1.1 État des lieux des méthodes analytiques applicables au dosage des plastifiants dans les DMS et les fluides en contact

Pour pouvoir évaluer la migration des plastifiants dans les différentes matrices dans lesquelles ils sont susceptibles de relarguer, il est important de pouvoir caractériser ces plastifiants au sein de ces matrices. La tâche 1 du projet ARMED consiste à développer, comparer et valider des méthodes d'analyse pertinentes des plastifiants au sein des dispositifs médicaux en PVC et d'appliquer ces méthodes à la caractérisation des plastifiants au sein des dispositifs médicaux disponibles sur le marché français. C'est donc la première étape avant de pouvoir étudier le pouvoir migratoire propre à chaque plastifiant à partir de la matrice DM. Aussi, en travail préliminaire de l'évaluation de la migration des plastifiants, nous avons réalisé une revue de la littérature dans le but de recenser l'ensemble des méthodes analytiques disponibles et potentiellement adaptées à la détermination des plastifiants dans les différentes matrices nécessaires à l'évaluation de l'exposition des patients. Ces méthodes sont supposées être capables :

- d'identifier et de quantifier les plastifiants dans la matrice PVC des DMS et de vérifier l'absence de traces de contamination par du DEHP à un taux inférieur aux 0.1% réglementaires à ce jour.
- d'analyser les plastifiants dans les fluides en contact avec les dispositifs médicaux. Ces liquides peuvent être des fluides biologiques (sang, lait maternel), des médicaments injectables et solutions de nutrition artificielle, ou encore des simulants capables de reproduire des conditions cliniques de migration
- de mesurer l'exposition des patients à ces plastifiants et leurs métabolites en quantifiant leur présence dans les fluides biologiques humains (urines notamment)

Ce recensement a permis de montrer que globalement plusieurs techniques pourraient être employées pour l'analyse des plastifiants alternatifs dans les différentes matrices mentionnées ci-dessus.

II.1.1.1 Analyse des plastifiants dans la matrice PVC

L'identification et la quantification des plastifiants au sein des DM peuvent être effectuées par des techniques plus ou moins rapides, destructrices ou non, directes ou indirectes. Certaines permettent de détecter les plastifiants aux taux attendus dans les dispositifs médicaux (30 à

40%) voire être capables de détecter des traces de contaminant potentiel. En effet, les équipes de Genay et al [86] et de Gimeno et al [58] ont précédemment montré que certains dispositifs médicaux commercialisés n'étaient pas « purs » mais souvent contaminés par des traces de DEHP ou DEHT.

Méthodes analytiques directes

Généralement, ces méthodes d'analyse ne sont pas des méthodes sensibles mais permettent d'obtenir facilement une information globale. Elles sont basées sur les caractéristiques générales des polymères et des plastifiants, telles que leur thermolabilité et leurs propriétés électromagnétiques et spectrales.

L'analyse gravimétrique (AG), thermogravimétrique (ATG) ou la Calorimétrie Différentielle à Balayage (en anglais Differential Scanning Calorimetry, DSC) sont des techniques permettant de réaliser un screening global et donner une information sur les taux de plastifiants présents dans la matrice PVC. Dans le domaine des polymères, l'ATG et la DSC sont fréquemment utilisées pour étudier leur décomposition thermique et ainsi évaluer le vieillissement de tubulures souples [87], la dernière méthode étant basée sur les modifications de la température de transition vitreuse (T_g). Certains auteurs ont ainsi pu quantifier des taux de plastifiants dans des matrices PVC : l'évaporation du DINP et le DEHA ont été comparés dans l'étude de Marcilla et al [87], le TOTM a présenté la plus haute stabilité thermique dans le travail de Rahman [88] tandis que Wang et al ont utilisé la DSC pour comparer les extractions de DEHP et DEHA à partir de tubulures souples [89]. Cette méthode s'est également avérée utile pour mesurer les effets de la stérilisation par rayonnement gamma sur le relargage du DEHP à partir de poches en PVC souples [90]. Enfin, en appliquant la méthode ATSM D1239, l'équipe de Kastner a mesuré par analyse gravimétrique la perte en masse de DINCH après extraction par de l'eau désionisée.

Globalement, ces méthodes sont des outils intéressants pour quantifier une proportion globale d'additifs présents dans la matrice PVC d'un DMS et donc pour un contrôle qualité d'un produit commercialisé. Néanmoins elles restent des méthodes peu sensibles et insuffisamment spécifiques pour discriminer les plastifiants au sein d'une telle matrice.

La Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) et la Spectroscopie Infrarouge (IR) ont également été utilisées pour l'analyse des plastifiants dans des systèmes type PVC plastifié, y compris des tubes en PVC. Dotée d'une bonne sensibilité, la technique par **FTIR-ATR** (Fourier Transform-Infrared Spectroscopy with Attenuated Total Reflectance) a permis à l'équipe de Marcilla de déterminer les concentrations des plastifiants dans les résines PVC mais aussi d'estimer leur

coefficient de diffusion propre [90]. La méthode RMN possède quant à elle une excellente spécificité, permettant une séparation des isomères, ce qui, dans le cadre des dispositifs médicaux, peut être utile pour discriminer le DEHP de son isomère le DEHT. Les avantages de ces techniques non destructrices sont néanmoins associés à certaines contraintes de sensibilité, de temps et de coût. Des techniques récentes ont été développées pour tenter de pallier ces inconvénients, telles que la spectroscopie dans le proche infrarouge (**Near Infrared Spectroscopy, NIR**), qui, couplée à une analyse logistique multivariée, a permis à l'équipe de Saeki et al de séparer efficacement le DINP et le DEHP, une bonne alternative en cas de dispositifs médicaux contenant des « mélanges de plastifiants » [91]. Un gain de temps d'analyse a été obtenu par l'utilisation d'une technique moderne dite Analyse Directe en Temps Réel (**Direct Analysis in Real Time, DART**), qui permet de réaliser un prescreening des plastifiants d'une matrice PVC d'un DM, mais nécessite le couplage à un détecteur type spectromètre de masse [92].

Méthodes analytiques indirectes

La chromatographie gazeuse (GC) et la chromatographie liquide (LC) sont les deux techniques indirectes privilégiées et ont déjà servi à l'analyse en routine de phtalates dans une gamme large d'échantillons, allant de l'air ambiant des ménages aux eaux usées en passant par les emballages alimentaires, jouets et produits médicaux.

Différents détecteurs peuvent être employés en chromatographie gazeuse pour quantifier les additifs du PVC. La spectrométrie de masse (MS) est le mode de détection le plus adapté pour simultanément détecter et quantifier des mélanges de plastifiants en faible quantité issus de matrices complexes en raison d'une excellente sensibilité et spécificité. Par exemple, la technique a servi à l'équipe de Gimeno pour identifier et quantifier, en utilisant des ratios m/z spécifiques, 14 phtalates et 5 plastifiants non phtaliques, incluant certaines alternatives au DEHP, utilisés dans les dispositifs médicaux [58]. La détection par ionisation de flamme peut également être utilisée, moyennant néanmoins une étape préalable d'extraction efficiente [93].

Pour le moment, nous n'avons recensé que très peu d'études d'analyse des plastifiants dans la matrice DM par chromatographie liquide, souvent réservée à l'analyse de composés non volatiles. Pour les plastifiants alternatifs aux DEHP, la technique présente des contraintes en termes de détection de composés qui n'absorbent pas dans l'UV comme le DEHA, l'ATBC et le DINCH ou de séparation de composés isomériques tels que le DEHP et le DEHT. L'application d'une méthode LC-UV développée et optimisée par l'équipe de Radaniel et al sur des tubulures

en PVC plastifié a néanmoins permis de détecter et quantifier avec une bonne précision et exactitude 4 des 6 plastifiants majoritairement retrouvés dans les DMS commercialisés [94]. Une option intéressante pourrait éventuellement être apportée par l'emploi de la chromatographie en fluide supercritique, une méthode hybride entre la chromatographie liquide et gazeuse, comme le montre l'équipe de Lecoœur et *al* [95]. L'ATBC, qui n'avait pu être détecté par LC-UV, a pu ici être analysé dans les échantillons de PVC plastifié. Néanmoins, la technique nécessite une étape importante d'optimisation des conditions d'analyse ainsi qu'un équipement spécifique, rendant l'analyse de routine plus difficile. Cette optimisation a été réalisée notamment par l'utilisation d'une phase stationnaire en carbone graphite poreux, qui a permis une séparation robuste des plastifiants alternatifs aromatiques (DEHP, DEHT et TOTM) des non aromatiques (ATBC et DEHA) en moins de 10 minutes d'analyse [96].

Les procédures d'extraction

Les méthodes de dosages indirectes telles que la chromatographie gazeuse ou liquide nécessitent une étape préalable d'extraction, capable d'isoler de la matrice DM les plastifiants d'intérêt avant leur analyse quantitative par chromatographie. De nombreuses techniques d'extraction peuvent être utilisées mais les extractions solide-liquide sont les plus employées.

Parmi elles, les techniques traditionnelles telles que la méthode Soxhlet, l'extraction par solvant ou la technique de dissolution-précipitation restent fréquemment utilisées en raison de critères combinés applicables à une utilisation en routine. Des travaux réalisés au sein de notre équipe ont permis de comparer ces 3 techniques et de mettre au point une méthode simple, rapide, facilement applicable pour la quantification de 4 plastifiants couramment utilisés dans les dispositifs médicaux (TOTM, DEHP, DINCH et DEHT) et pouvant être implémentée dans des laboratoires de contrôle. Ces travaux ont l'objet d'une publication dont les résultats montrent qu'après comparaison des rendements d'extraction, la technique la plus efficace a été optimisée pour garantir une évaluation rapide et réussie de dispositifs médicaux commercialisés issus de firmes pharmaceutiques diverses. Ainsi, l'extraction à température ambiante par 50mL de chloroforme pendant 30 minutes a permis d'extraire le DEHP, le DEHT, le DINCH et le TOTM à partir de dispositifs médicaux actuellement présents sur le marché français [93]. Notre étude souligne la nécessité d'utiliser un solvant approprié, facteur limitant de l'efficacité de la technique d'extraction. Ce choix est en effet dépendant de plusieurs paramètres intrinsèques aux plastifiants tels que leur polarité et leur solubilité. Cette méthode a également permis d'extraire efficacement le DEHA dans l'étude de Wang et *al* [89]. Elle est applicable en routine.

De la même manière, il est possible d'utiliser la technique par dissolution du polymère suivie d'une réprécipitation du polymère (le PVC dans notre cas) pour isoler les plastifiants d'une matrice PVC d'un DM, comme ont pu le montrer les équipes de Genay *et al* [86] et Wang *et al* [89].

A côté de ces méthodes classiques, il existe des techniques dites sous pression telles que l'ASE (accelerated solvent extraction), encore appelée PLE (pressurised liquid extraction ou pressurised solvent extraction), la MAE (Microwave assisted extraction), l'UAE (ultrasound assisted extraction) ou la SFE (Supercritical Fluid extraction).

Le principe est celui d'une extraction classique par solvant, laquelle est assistée c'est-à-dire accélérée grâce à la pression impulsée fonction de la méthode. Pour l'ASE, le solvant est maintenu sous pression pour faciliter sa pénétration dans la matrice du polymère. Dans le cas de l'UAE, la sonification permet d'accélérer l'extraction en augmentant la diffusion intraparticulaire du soluté par agitation du système. Le principe de la MAE repose sur le chauffage exercé par les microwaves sur les molécules de solvant, provoquant une rupture des liaisons H ce qui facilite la pénétration du solvant dans l'échantillon permettant d'extraire les analytes. La SFE est une technique similaire à l'ASE utilisant le CO₂ comme solvant à l'état supercritique (température et pression contrôlées). Le CO₂ se dissout dans le polymère, ce qui entraîne son gonflement et donc une plastification. Le couplage en ligne de la SFE avec une méthode chromatographique a permis à l'équipe de Cano *et al* d'isoler le DINP, le DEHA de plastisols en PVC [97]. La problématique de séparation des isomères est résolue par un couplage de la SFE à la SFC (Supercritical Fluid Chromatography) selon Zhou *et al* [98]. Théoriquement, ces méthodes plus récentes sont applicables à l'extraction des plastifiants à partir des dispositifs médicaux, produisant de bons rendements sous conditions optimisées et s'affranchissant d'une utilisation importante de solvant plus ou moins toxique. Elles restent néanmoins des techniques parfois chères (équipement), nécessitant une phase d'optimisation importante ([97]) ou exposées à un problème de reproductibilité.

Enfin, les méthodes dites en espace de tête peuvent également s'appliquer à des matrices type PVC. C'est un dispositif d'extraction fonctionnant en tandem avec une GC, dans lequel l'échantillon est chauffé dans un vial scellé jusqu'à atteindre un équilibre entre les phases liquide et gazeuse. L'aliquot gazeux contenant les analytes est ensuite injecté dans la colonne. L'étape limitante est la volatilité des composés à analyser, qui est corrélée avec le rendement d'extraction. Or les composés comme le DINCH, le TOTM et le DINP sont à haut poids moléculaires et donc faiblement volatils. Le couplage de ce système à la SPME (Solid Phase

Microextraction), augmente considérablement la sélectivité et la sensibilité de la méthode. L'équipe de Fankhauser-Noti et *al* a montré l'efficacité d'un système de désorption thermique interne dans l'injecteur, considéré comme un process headspace (HS) dynamique pour extraire certains plastifiants alternatifs au DEHP (DINP, DEHA et ATBC) à partir d'huiles minérales, facilitant l'analyse ultérieure par GC-MS [99].

Le tableau 6 propose une comparaison des techniques d'extraction potentiellement adaptées à l'analyse des plastifiants alternatifs dans les DMS.

Tableau 6 : Comparaison des différentes techniques d'extraction potentiellement adaptées à l'analyse des plastifiants alternatifs au DEHP dans les DMS (Bernard et al, 2014 [55])

Method	Polymer dissolution	Solvent extraction	Soxhlet	ASE (=PSE)	MAE	UAE	SFE	HS	HS-SPME
Main solvent	- toluene, THF, - EtOH, MeOH,	Hexane, Et ₂ O CHCl ₃ , dichloromethane,	Ethylacetate, Et ₂ O	2-propanol, acetone, ACN, cyclohexane,	Solvents with microwave absorbing component: 2-propanol, hexane, isooctane, MeOH, EtOH,	ethyl acetate	Mainly CO ₂	No	No
Solvent volume	> 10 mL	50-100 mL	> 100mL	< 50 mL	10-50mL	5-50mL	Low (analytescollect)	No	No
Sample size	1 g	1-5 g	1-5 g	< 1 g	0,5-1g	0,5-5g	<1g	<1g	<1g
Analysis time	> 60 min	30 min - 24 h	6-24 h	10-15 min	5-30min	15-60min	<60min		5-60min
advantages	Easy Inexpensive	possibility to dissolve small molecular weight compounds	remaining high temperature during procedure, inexpensive equipment	Short extraction time, low solvent consumption, high reproductibility,	Fast and effective, low solvent use, several samples in one extraction (10-14), controlled pressure and T°C	Simple, less expensive, several samples in one extraction	Low solvent use, fast, low critical temperature and pressure, high purity and low toxicity	Inexpensive , no complex equipment	Allows selective extraction, low cost, fast
disadvantages	with-volatils solvents, cleanup steps time	choice of solvent (solubility) which provides specific extraction efficiency	Time consuming extraction, large amount of solvent environment,	Expensive, time consuming sample preparation, difficult choice of solvent	Expensive equipment, reproductibility problems	Not always effective	Difficult to optimize expensive equipment,	Only for volatile compounds	Only for volatile compounds
Extraction yield	high	high	high	Very high	high		Medium-yield	medium	?
Optimization	Repeated extractions	-	High pressure, automated or microwave-assisted Soxhlet extraction		+CPE, extraction conditions	Use of a mechanical shaker	Adding a modifier which increases the the extraction of polar coumponds		

EtOH: ethanol; MeOH: methanol; THF: tetrahydrofuran; EtO₂: diethylether; CHCl₃: chloroform

ASE: Accelerated Solvent Extraction; PSE: Pressurized Solvent Extraction; MAE: Microwaves Extraction; UAE: Ultrasonic-Assisted Extraction; SFE: Supercritical Fluid Extraction; HS: Head-Space; HS-SPME: Head-Space- Solid Phase MicroExtraction

L'étape d'extraction représente finalement la première étape dans la mesure de l'efficacité et de la sécurité d'utilisation des DMS en PVC plastifié ainsi que dans l'évaluation du risque d'exposition des patients. Cette évaluation ne pourra se faire qu'après étude de leur migration à partir de ces DMS quantifiés.

II.1.1.2 Analyse des plastifiants dans les fluides biologiques

La mesure de la migration des plastifiants à partir des dispositifs médicaux et donc du risque d'exposition des patients peut se faire directement en quantifiant les plastifiants et/ou leurs métabolites dans les liquides biologiques dans lesquels les premiers auront potentiellement migré. Ces études, dites de biomonitoring, permettent de s'affranchir des biais liés aux expositions par les voies externes possibles. Les techniques de dosage employées sont principalement des méthodes chromatographiques spécifiques et sensibles, telles que la GC-MS ou LC-MS/MS, capable pour cette dernière d'analyser des taux de plastifiants en très faible quantité.

Nous ne nous attarderons pas sur cette partie, au profit de celle consacrée aux méthodes de dosage recensées pour l'analyse des plastifiants dans les simulants, afin de répondre aux objectifs de la thèse.

Analyse des plastifiants parents

Peu d'études ont mesuré des niveaux de plastifiants alternatifs au DEHP dans des matrices biologiques. Seuls le TOTM, le DINP et le DEHA ont été quantifiés dans le sang ou le lait maternel par GC-MS ou LC-UV [22] [100] [101]. Dans tous les cas, une extraction préalable à partir de ces matrices complexes est essentielle, complétée dans l'étude de Fromme et *al* par une étape de lavage des extraits par extraction sélective par liquide pressurisé (sPLE, selective pressurized liquid extraction). La chromatographie gazeuse est largement utilisée, en raison de sa simplicité d'utilisation, sa rapidité et sa sensibilité. La LC s'avère aussi très utile, notamment pour la détermination de composés à haut point d'ébullition tels que les plastifiants alternatifs au DEHP.

Les données de ces études sont compilées dans le tableau 7 ci-dessous.

Tableau 7 : Methods for level determination of alternative plasticizers from human fluids matrix (Bernard et al, 2014 [55])

<i>Separation technique</i>	<i>Matrix</i>	<i>Stationary phase</i>	<i>Detection</i>	<i>Sample preparation technique</i>	<i>Compound of interest of medical applications</i>	<i>Limit of detection (µg/L)</i>	<i>Limit of quantification (µg/L)</i>	<i>Reference</i>
LC-UV	blood	C18 (4,6x150mm ; 5µm)	UV	LLE	TOTM	-	25	[22]9]
GC-MS ?	Blood	?	MS		TOTM			[100]
GC-MS	breastmilk	Capillary column (30mx0, 25mm, 0,5 µm)	EI-quadrupole	LLE + sPLE	DINP and DEHA	0,1ng/g		[101]

Analyse des métabolites des plastifiants

Le biomonitoring humain consiste également à analyser les métabolites des plastifiants présents dans les fluides biologiques, essentiellement les urines [102]. Ces métabolites représentent les biomarqueurs spécifiques de l'exposition à ces plastifiants. Ce procédé a l'avantage de s'affranchir des erreurs de contamination liées au caractère ubiquitaire des molécules parentes pendant le recueil des échantillons, leur transport, leur conservation et leur analyse.

Les méthodes employées pour cette analyse sont généralement des techniques de pointe très sensibles susceptibles de détecter et quantifier les plastifiants et leurs métabolites présents à des taux très faibles dans des matrices complexes comme les liquides biologiques. Les données de biomonitoring sont limitées concernant les alternatives au DEHP et aucune n'a encore été réalisée à partir d'une exposition via un dispositif médical.

Les données disponibles dans la littérature concernent principalement le dosage des métabolites du DINP et du DINCH dans les urines. Ce sont les premières études, conduites essentiellement par les équipes de Koch et Andersson, qui ont permis de montrer l'intérêt d'utiliser les métabolites secondaires et non plus les monoesters de ces plastifiants comme biomarqueurs spécifiques de l'exposition [78] [103] [104]. Récemment, l'équipe de Silva *et al* a pu caractériser les biomarqueurs spécifiques de l'exposition au DEHA en utilisant une méthode LC-MS [105]. La technique de dosage retenue est la LC-MS/MS pour sa capacité à détecter et quantifier des composés à l'état de trace, de l'ordre du $1/10^6$ de $\mu\text{g/L}$. Dans ces cas, le quadrupole reste l'analyseur privilégié des métabolites extraits à partir des échantillons urinaires selon une méthode « SPE online » (SPE : solid phase extraction). Les données issues des études conduites pour mesurer les concentrations de métabolites des plastifiants dans les fluides biologiques sont recensées dans le tableau 8.

Enfin, d'autres techniques ont récemment été développées mais ne concernent encore que le DEHP. Parmi elles, on trouve une méthode Elisa compétitrice directe [106] ou encore l'électrophorèse capillaire [107].

Tableau 8 : methods for trace level determination of metabolites of alternative plasticizers from urine samples Bernard et al, 2014 [55])

Separation technique	Stationary phase	Detection	Sample preparation technique	Couppound of interest for medical applications (dosage of its metabolites)	Limit of detection (µg/L)	Limit of quantification (µg/L)	Reference
LC/LC-MS/MS	RP C18 (dC18 2,1x150mm ; 3µm)	ESI-ion trap	SPE on-line on Capcell PAK 5u C18-MG-II	DINCH	-	MINCH and CHDA 0,1 ; OH-, oxo- and cx-MINCH 0,05	[78]
LC/LC-MS/MS	RP C18 (dC18 2,1x150mm ; 3µm)	ESI-ion trap	SPE on-line on Capcell PAK 5u C18-MG-II	DINCH	MINCH 0,05 ; OH-, oxo- and cx-MINCH 0,025	MINCH 0,1 ; OH-, oxo- and cx-MINCH 0,05	[77]
LC/LC-MS/MS	Fusion-RP (3x250mm ; 4µm)	ESI-quadrupoleQ ₂	SPE on-line on LiChrospher RP-8 ADS, 25 µm, 25mmx4mm)	DINP	0,25	0,5	[103]
LC/LC-MS/MS	RP C18 (dC18 2,1x150mm ; 3µm)	ESI-quadrupoleQ ₂	SPE on-line on Capcell PAK 5u C18-MG-II	DINP	-	0,25	[108]
LC/LC-MS/MS	RP C18 (dC18 2,1x150mm ; 3µm)	ESI-quadrupoleQ ₂	SPE on-line on LiChrospher RP-8 ADS, 25 µm, 25mmx4mm	DINP	0,1	0,2	[109]
LC-MS/MS	na	na	SPE on LiChrospher RP-8	DINP	-	MINP 4 ; OH-, oxo- and cx-MINP 1	[110]
LC/LC-MS/MS	Fusion-RP (3x250mm ; 4µm)	ESI-quadrupoleQ ₂	SPE on-line on LiChrospher RP-8 ADS, 25 µm, 25mmx4mm	DINP	-	0,25	[111]
LC/LC-MS/MS	Fusion-RP (3x250mm ; 4µm)	ESI-quadrupoleQ ₂	SPE on-line on LiChrospher RP-8 ADS, 25 µm, 25mmx4mm	DINP	0,25	0,5	[112]
LC-MS/MS	Betasilphenyl (2 ,1x100mm ; 3 µm)	ESI-quadrupoleQ ₃	SPE	DINP	MINP 0,36 ; OH-, oxo- and cx-MINP 0,25	-	[113]
LC/LC-MS/MS	Fusion-RP (3x250mm ; 4µm)	ESI-quadrupoleQ ₂	SPE on-line on LiChrospher RP-8 ADS, 25 µm, 25mmx4mm	DINP	0,25	-	[114]
LC/LC-MS/MS	Fusion-RP (3x250mm ; 4µm)	ESI-quadrupoleQ ₂	SPE on-line on LiChrospher RP-8 ADS, 25 µm, 25mmx4mm	DINP	1	-	[115]
LC-MS/MS	Fusion-RP (2x75mm ; 4µm)	ESI-quadrupoleQ ₃	Automated SPE	DINP	MINP 0,61 ; OH-MINP 0,26, oxo-MINP 0,25 and cx-MINP 0,11	-	[116]
LC-MS/MS	Phenyl-hexyl (3x150mm ; 3µm)	ESI-quadrupoleQ ₃	Protein precipitation	DINP	MINP 1,5 ; OH-MINP 1, oxo-MINP 0,5 and cx-MINP 1,3	-	[117]
LC/LC-MS/MS	Fusion-RP (2x75mm ; 4µm)	ESI-quadrupoleQ ₂	SPE on-line on LiChrospher RP-8 ADS, 25 µm, 25mmx4mm	DINP	-	0,5	[118]
LC-MS/MS	Fusion-RP (3x250mm ; 4µm)	ESI-quadrupoleQ ₂	SPE on-line on C18 PhenomenexPrimesphere 30x4,6mm ; 5 µm	DINP	-	0,25	[119]
LC-MS/MS	Fusion-RP (2x75mm ; 4µm)	ESI-quadrupoleQ ₂	Automated SPE	DINP	MINP 0,62 ; OH-MINP 0,31, oxo-MINP 0,16 and cx-MINP 0,10	-	[120]
LC/LC-MS/MS	Betasil phenyl (2 ,1x150mm ; 3 µm)	ESI-quadrupoleQ ₃	SPE on-line on Chromolith Flash RP-18 (2 µm, 25mmx4,6mm)	DINP	MINP 0,8 ; cx-MINP 0,7	-	[121]
LC/LC-MS/MS	Phenyl-Hexyl 150x4.6 mm, 3 µm	ESI-quadrupoleQ ₂	SPE on-line on LiChrospher RP-8 ADS, 25 µm, 25mmx4mm	DINP	-	0,2	[122]
LC-MS/MS	Fusion-RP (2x75mm ; 4µm)	ESI-quadrupoleQ ₂	Automated SPE	DINP	MINP 0,15; OH-MINP 0,12, oxo-MINP 0,11 and cx-MINP 0,05	-	[123]
GC-MS	ChrompackCPSil 52CB (25mx0.32mm, 0.5 µm)	EI	LLE (NaOH + HCl + diethylether)	DEHA	-	-	[80]
GC-MS	BP1 column (25mx0.32mmx0.5 µm)	EI	LLE (NaOH + HCl + diethylether)	DEHA	-	-	[79]
LC-MS/MS	Betasil phenyl (2 ,1x150mm ; 3 µm)	ESI-quadrupoleQ ₂	SPE on-line on Chromolith Flash RP-18 (2 µm, 25mmx4,6mm)	DEHA	0.5	-	[105]

II.1.1.3 Analyse des plastifiants dans les simulants

Comme nous venons de le voir, les études menées pour mesurer l'exposition des patients aux plastifiants des DMS nécessitent de recruter des sujets consentants pour pouvoir recueillir leur sang, leur plasma, lait ou urines. Néanmoins, ces matrices réelles sont généralement complexes et de composition variable, ce qui augmente la difficulté des analyses. De plus, ces études *in vivo* souffrent d'un biais majeur dû à la multi exposition des patients. Les taux de plastifiants retrouvés peuvent provenir de sources variées autres que les DMS telles que l'alimentation, l'environnement intérieur, extérieur, l'exposition professionnelle, etc...Aussi, un milieu de contact alternatif est souvent préféré, lequel doit permettre de reproduire une matrice réelle afin de se placer dans des conditions les plus proches de la pratique clinique. Pour ce faire, l'optimisation des conditions d'essais (choix du simulant, température et temps de contact, débit, agressions mécaniques, etc...) et de la méthode d'analyse utilisée est une étape essentielle. Nous montrerons par la suite qu'il s'agit des éléments de base de construction de nos modèles de simulation de la migration (paragraphe II.1.2).

La littérature montre que les méthodes les plus employées pour l'analyse des plastifiants dans les simulants sont la chromatographie liquide et gazeuse (tableau 9). L'équipe de Luo et *al* a utilisé le mélange éthanol/eau comme simulant pour évaluer le relargage du DEHP à partir de dispositifs médicaux avec le sang de patients potentiels [124]. Ils ont pu montrer que la technique par GC-MS était appropriée pour quantifier les taux de phtalate dans ce milieu d'extraction. La GC-MS a également servi à mesurer les taux de DINP relargué dans un simulant salivaire à partir de jouets pour jeunes enfants [125], ou encore les taux de DINCH retrouvés dans l'eau désionisée après une phase d'extraction liquide-liquide dans l'étude de Kastner et *al* [67]. Enfin, la GC-MS ainsi que la LC-MS/MS ont permis d'identifier des taux de DINCH, TOTM et DEHT dans des simulants type solutions médicamenteuses, se rapprochant ainsi davantage des conditions de pratique médicale [69][84][68]. Ces études restent néanmoins incomplètes au niveau méthodologiques et ne permettent pas d'avoir une estimation précise et comparable des taux de plastifiants ayant migré dans ces différents stimulants. Ce point sera largement discuté ultérieurement (paragraphe II.2.2.1).

Tableau 9 : Methods for level determination of alternative plasticizers from simulant matrix (Bernard et al, 2014 [55])

Separation technique	matrix	Stationary phase	Detection	Sample preparation technique	Compound of interest for medical applications	Limit of detection (µg/mL)	Limit of quantitation (µg/mL)	Reference
GC-MS	Saliva simulant solution	50% dimethyl-50% diphenylpolysiloxane column (30mx0,25mm ; 0,15 µm)	EI	LLE	DINP	2,5-3,5	-	[125]4
Gravimetric analysis	De-ionized water				DINCH	-		[67]7
GC-MS		na	na	LLE		na		
LC-MS/MS	IV pharmaceutical solutions	C8 (2,1x50mm ; 5µm)	ESI-quadrupoleQ ₃	SPE on-line on Capcell PAK 5u C18-MG-II	TOTM	0,0005	0,001	[68]8
GC-MS	Middle-chain-triglyceride emulsion Balanced cristalloid solution Balanced cristalloid solution with 10% ethanol				DEHT			[84]3

L'intégralité de ce travail de revue a fait l'objet d'un article publié dans Talanta en mai 2014 [55]. Il a servi de mise au point sur les méthodes de dosage des plastifiants dans les dispositifs médicaux, ainsi qu'à leur comparaison et à leur application sur l'analyse des DMS commercialisés en France (tâche 1 du projet ARMED).

II.2 Evaluation de la migration des plastifiants à partir des dispositifs médicaux : état de l'art et étude expérimentale

II.2.1 Les données de migration à partir des DMS : état des lieux

A l'heure actuelle, les études de migration des plastifiants alternatifs au DEHP à partir du PVC des dispositifs médicaux sont peu nombreuses et ne concernent pas tous les composés. En effet, il n'existe pas de donnée disponible concernant le **relargage du DEHA** à partir des DMS, l'essentiel des études recensant une migration de ce plastifiant à partir des emballages alimentaires, essentiellement dans des aliments gras ([126], [127],[3]).

Le DINP n'a fait l'objet d'aucune étude de migration *in vitro* à partir de dispositifs médicaux. Quelques travaux ont été publiés uniquement dans les domaines des jouets et articles de puériculture (notamment depuis son interdiction) [128] [129] ou de l'agro-alimentaire [130] [131]. Il existe cependant plusieurs études de biomonitoring, essentiellement après exposition orale ([121], [119],[132]). On ne dispose aujourd'hui d'aucune donnée mesurant l'exposition humaine au DINP par voie parentérale, qui est une des voies principales impliquant les dispositifs médicaux.

Pour le TOTM, deux études de migration de ce plastifiant à partir de tubulures en PVC ont été recensées. La première [22] montre une migration moindre du plastifiant en comparaison au DEHP dans le sang de patients hémodialysés, malgré néanmoins une importante variabilité interindividuelle. La seconde [68] établit en outre l'impact de la stérilisation par rayons gamma sur cette migration. L'équipe montre ainsi que le relargage du TOTM est diminué lorsque les tubulures sont irradiées et qu'aucun produit de dégradation n'est produit par l'irradiation.

Une seule étude propose des résultats quant à **la migration du DINCH** à partir de tubulures de nutrition entérale. Ce plastifiant migre très peu (notamment en raison de son encombrement stérique important) et les taux retrouvés après 24h de contact avec des solutions lipidiques sont très faibles par rapport au DEHP [69].

Enfin, la migration du DEHT a été étudiée par Wirnitzer et *al*, montrant un relargage important du plastifiant à partir de tubulures en PVC perfusées avec des solutions lipidiques. La quantité

relarguée a augmenté progressivement en fonction du temps jusqu'à atteindre un maximum à la fin de la période d'étude, soit 24 heures [84].

Cet état de la littérature montre que les données restent insuffisantes concernant la migration de ces plastifiants à partir des dispositifs médicaux. La mise en place de modèles de simulation de leur migration à l'instar des modèles existants dans l'alimentaire permettra d'apporter des informations indispensables afin de mesurer l'exposition des patients à ces plastifiants. Cette exposition des patients aux plastifiants du PVC à partir des DMS est en effet à ce jour peu et mal connue. Sa mesure, corrélée aux données de migration, sera, à terme, un des moyens de prévention et de maîtrise du risque lié à ces plastifiants en situation médicale à risque.

Il est d'ores et déjà évident que le phénomène de migration existe, en raison de la libre mobilité des plastifiants dans la matrice du PVC et donc de leur capacité à migrer au sein des liquides perfusés. Nous avons cherché à évaluer cette migration, dans un premier temps à partir d'un modèle simple adapté des méthodes utilisées en agroalimentaire

II.2.2 Premiers essais de migration à partir des DMS

L'étude a été conçue selon une méthodologie comparable à celle adoptée dans le domaine agro-alimentaire telle que décrite dans le paragraphe II.3.2.1. Le but était de déterminer et de comparer, dans des conditions identiques se rapprochant de la pratique clinique, le pouvoir migratoire des plastifiants intégrés dans les DMS en PVC destinés à entrer en contact avec des solutions médicamenteuses ou des fluides biologiques.

Des tests de migration globale et spécifique ont ainsi été menés à partir d'échantillons de PVC plastifiés au DEHP, DEHT, DINCH et TOTM.

II.2.2.1 Matériels et méthodes

Échantillons

Les échantillons sont des morceaux de tubulures dont les dimensions sont les suivantes :

- longueur : 30cm de long
- diamètre interne : 30mm
- diamètre externe : 41mm

Ils sont issus de perfuseurs et de tubulures pour nutrition artificielle commercialisés en France par Codan, B. Braun, Nutricia et Raumedic et plastifiés respectivement par du TOTM, DEHT, DINCH et DEHP.

Analyse des plastifiants dans les tubulures en PVC

Les quantités de plastifiant présent dans chaque dispositif ont été quantifiées après extraction selon la méthode GC-FID développée dans notre précédente étude [93].

Tests de migration

En appliquant la méthodologie propre à l'alimentaire pour effectuer les tests de migration, les 3 principaux paramètres ont été préalablement définis :

- choix du simulant : le mélange éthanol/eau (50/50) a été choisi pour sa capacité à refléter, selon le Règlement 10/2011, les aliments à caractère lipidique. Il semblait adapté comme milieu simulateur de solutions médicamenteuses lipidiques telles que les solutions de nutrition entérale ou parentérale.
- conditions de température et de temps de contact : en adéquation avec le Règlement 10/2011 et la pratique clinique, les tests ont été effectués à 40°C, qui est la température des incubateurs des nouveau-nés hospitalisés, et pendant 24h et 72h correspondant aux temps maximum de perfusion intraveineuse de solutions médicamenteuses lipidiques et non lipidiques. La mise en place d'un temps de contact de 10 jours doit servir à avoir des premières données de cinétiques dans des situations comparables
- choix de la méthode : la technique par immersion a été choisie, très souvent utilisée pour les tests alimentaires et adaptée à l'étude

1-Tests de migration globale

Les tests de migration globale ont été effectués dans le respect de la norme NF EN 1186-3 « Matériaux et objets en contact avec les denrées alimentaires - Matière plastique - Partie 3 : méthodes d'essai pour la migration globale dans les simulants aqueux par immersion totale » [133]. Chaque échantillon de PVC plastifié est pesé avant d'être immergé dans 125mL de simulant éthanolique dans une fiole en verre (figure 7). La fiole est mise à l'étuve à 40°C pendant le temps de contact défini (24h, 72h ou 10 jours). Après cette période de contact, 1mL de simulant est prélevé pour le test de migration spécifique. Le reste est évaporé et les résidus sont pesés. Pour chaque temps de contact, 4 expérimentations sont menées. Chaque

expérimentation est répétée 3 fois. En parallèle, 3 répétitions des tests de migration identiques sont menés sur des contrôles sans échantillon de PVC pour chaque temps de contact.



Figure 7 : photo de la mise en contact entre l'échantillon de PVC plastifié et le simulant au cours des tests de migration (globale et spécifique)

2-Tests de migration spécifique

Les 1mL d'éthanol prélevés sont analysés après addition de l'étalon interne pour évaluer la quantité de plastifiant ayant migré.

Le logigramme récapitulant le design de l'étude est présenté en figure 8.

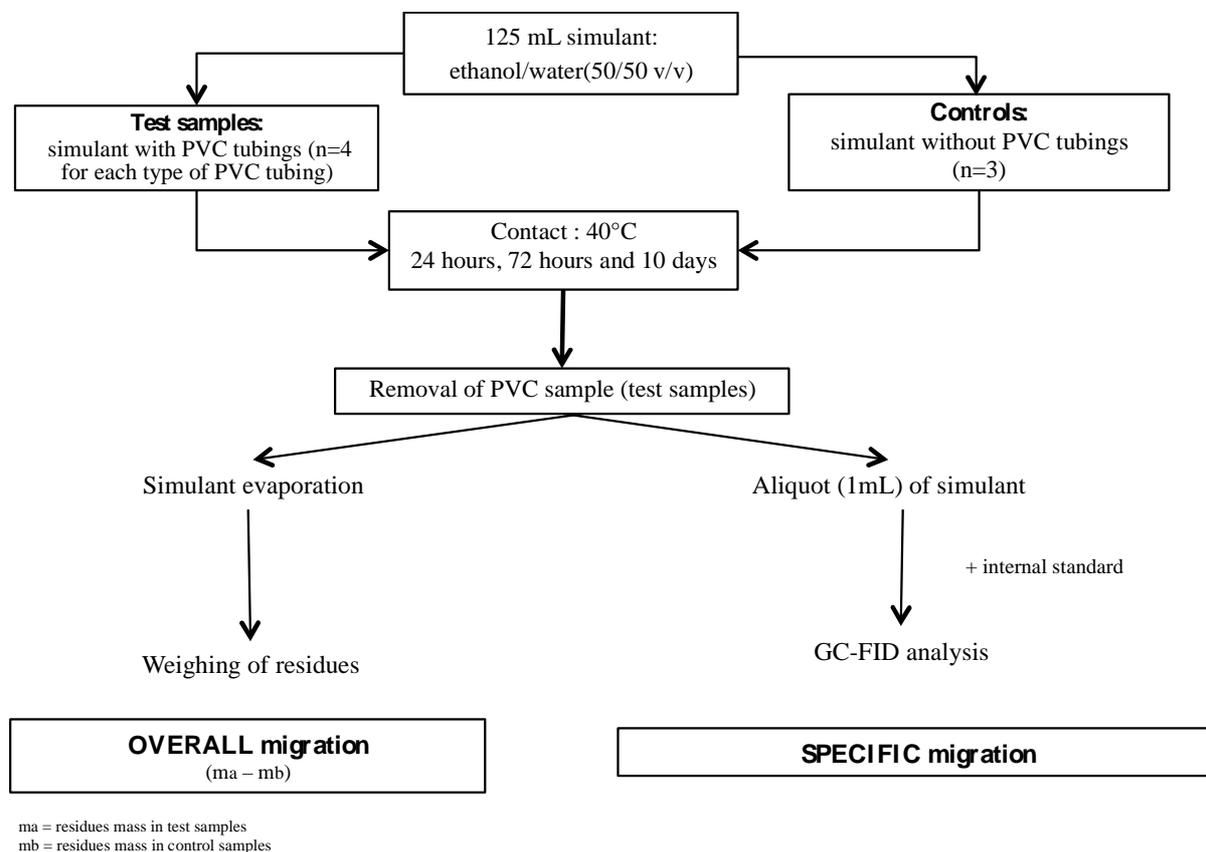


Figure 8 : flow chart des tests de migration spécifique et de migration globale

II.2.2.2 Résultats

1- Dosage des plastifiants dans les échantillons de tubulures

Le tableau 10 recense les taux de plastifiants retrouvés dans chacun des 4 types de tubulures en PVC analysés.

Tableau 10 : Quantités de plastifiants dans les échantillons de tubulures

PVC tubing	Plasticizer	Quantity of plasticizer in PVC tubing (expressed in mass percent)
Raumedic ref 117.81.7	DEHP	31.1 ± 3.6
BBraun ref. 4063007	DEHT	28.0 ± 3.4
Nutricia ref. 35138	DINCH	29.7 ± 1.1
Codan ref. 43-3030	TOTM	36.5 ± 1.4

2- Migration globale

Les résultats des tests de migration globale sont présentés dans le tableau 11.

Tableau 11 : Résidus obtenus après le test de migration globale dans le simulant éthanolique

PVC tubings	Mass (g) of the initial PVC sample *	Mass (mg) of residues *	Overall migration in % (g per 100g of PVC) *
After 24 hours of contact			
PVC/DEHP	2.08 ± 0.02	26.42 ± 1.65	1.27 ± 0.08
PVC/DEHT	2.21 ± 0.01	2.48 ± 1.71	0.11 ± 0.08
PVC/DINCH	2.08 ± 0.02	17.52 ± 2.32	0.84 ± 0.11
PVC/TOTM	2.06 ± 0.04	1.40 ± 1.66	0.07 ± 0.08
After 72 hours of contact			
PVC/DEHP	NA**	NA**	NA**
PVC/DEHT	2.23 ± 0.01	5.05 ± 0.51	0.23 ± 0.02
PVC/DINCH	2.10 ± 0.02	11.10 ± 1.92	0.53 ± 0.09
PVC/TOTM	2.07 ± 0.02	4.67 ± 0.58	0.23 ± 0.03
After 10 days of contact			
PVC/DEHP	2.09 ± 0.01	27.95 ± 6.10	1.34 ± 0.30
PVC/DEHT	2.15 ± 0.02	9.85 ± 0.24	0.46 ± 0.01
PVC/DINCH	2.10 ± 0.03	12.45 ± 2.22	0.59 ± 0.11
PVC/TOTM	2.07 ± 0.01	3.50 ± 1.02	0.17 ± 0.05

* average ± standard deviation of 4 experimental determinations

** data not available

De manière générale, les résultats montrent que des résidus ont été détectés après contact entre le simulant et la tubulure en PVC, quel que soit le plastifiant intégré dans cette tubulure. Aucun résidu n'a été retrouvé dans les échantillons contrôles.

D'autre part, nous avons remarqué que les pertes de masse globale d'additifs sont différentes selon le plastifiant ajouté à la matrice PVC, allant d'un rapport de 1 à 12 entre les échantillons contenant du DEHP et ceux contenant du TOTM par exemple.

3- Migration spécifique

Les résultats des tests de migration spécifique sont présentés sur la figure 9.

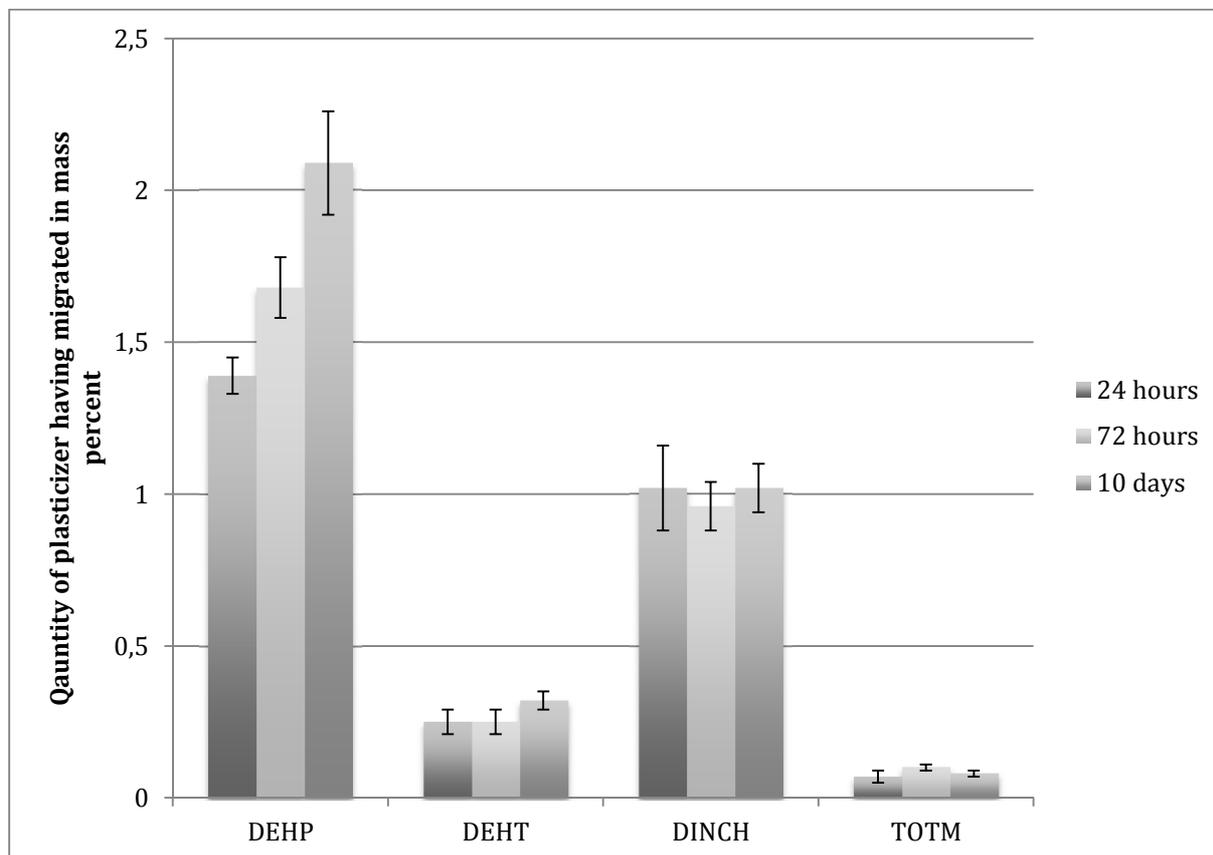


Figure 9 : Migration spécifique des plastifiants dans le simulant éthanolique après différents temps de contact

Ces résultats montrent que dans les mêmes conditions, les plastifiants étudiés ont une capacité migratoire différente.

Les quantités de DEHP et le DINCH mesurées dans le simulant sont sensiblement plus élevées que celles retrouvées pour le TOTM et le DEHT. Ces données sont valables indépendamment du temps de contact. Les taux de plastifiants retrouvés en plus faible quantité sont ceux correspondant aux échantillons plastifiés au TOTM, qui sont respectivement 20, 17 et 26 fois moins importants que ceux du DEHP relargué à 24 heures, 72 heures et 10 jours.

D'autre part, la migration dans le temps des plastifiants est également différente. La migration du DEHP est progressive au cours du temps, puisque la quantité relarguée à 10 jours a augmenté de 50% par rapport à celle relarguée à 24h. Ce phénomène n'est pas observable pour les plastifiants alternatifs: leur migration est stable au cours du temps, suggérant l'atteinte d'un état d'équilibre dès 24 heures de contact.

Afin d'avoir une meilleure vision de la comparaison des migrations de chaque plastifiant, nous avons ensuite exprimé les résultats de migration spécifique en pourcentage de plastifiant ayant

migré par rapport au taux initial de plastifiant présent dans la tubulure. Cela nous a ainsi permis de déterminer le ratio *plastifiant relargué/plastifiant initial*.

Ces données sont présentées dans le tableau 12 ci-dessous.

Tableau 12 : Comparaison des pouvoirs migratoires des plastifiants étudiés (DEHP, DEHT, DINCH et TOTM)

PVC Samples	Percentage of plasticizer in the PVC sample (%)	Time contact (h: hour; d:day)	Percentage of initial plasticizer migrated in the simulant (%)	Ratio Migrated/Initial
PVC/DEHP	31.1 ± 3.6	24 h	4.08 ± 0.17	1/8
		72 h	4.94 ± 0.30	1/6
		10 d	6.16 ± 0.51	1/5
PVC/DEHT	28.0 ± 3.4	24 h	0.90 ± 0.13	1/31
		72 h	0.88 ± 0.13	1/32
		10 d	1.16 ± 0.11	1/22
PVC/DINCH	29.7 ± 1.1	24 h	3.52 ± 0.47	1/8
		72 h	3.30 ± 0.27	1/9
		10 d	3.64 ± 0.03	1/8
PVC/TOTM	36.5 ± 1.4	24 h	0.20 ± 0.05	1/182
		72 h	0.28 ± 0.04	1/130
		10 d	0.24 ± 0.03	1/152

Nous constatons que le DEHP a une grande capacité migratoire mais que celle du DINCH est similaire. A contrario, le pouvoir migratoire du TOTM dans ces mêmes conditions semblerait très faible au regard des 2 derniers, avec un rapport de 180 entre de ce qui est présent dans le DM et ce qui migre réellement après 24 heures de contact. Enfin le DEHT possède, lui, une capacité de migration intermédiaire mais tout de même moindre par rapport au DEHP et au DINCH.

II.2.2.3 Discussion

Des capacités migratoires différentes

Notre étude avait pour but de déterminer la capacité migratoire des principaux plastifiants utilisés dans les DMS de perfusion et de nutrition artificielle (TOTM, DEHT et DINCH) et de les comparer à celle du DEHP, la référence en termes de plastifiant jusqu'à sa restriction d'utilisation dans ces dispositifs en 2010.

Tout d'abord, la comparaison des données de migration globale et spécifique montre que les plastifiants sont les principaux migrants à partir des tubulures de PVC. D'où l'intérêt de focaliser sur ces composés dans l'évaluation des risques liés à leur migration.

Les résultats montrent également clairement que chaque plastifiant possède son propre pouvoir migratoire dans les mêmes conditions de mise en contact et que ce dernier est plus faible pour les plastifiants alternatifs que celui du DEHP. Le DEHP est le plastifiant qui présente la migration la plus importante et celle-ci est évolutive dans le temps. Après 24 heures de contact, 1/8^e du DEHP présent initialement dans la tubulure en PVC a migré, ce rapport augmentant au cours de l'étude.

Les taux de migration des plastifiants alternatifs (DEHT, DINCH et TOTM) varient significativement.

Ces résultats sont en adéquation avec l'évolution contextuelle de prévention et de gestion des risques liés aux substances environnementales potentiellement toxiques pour la santé humaine, notamment ceux relatifs aux perturbateurs endocriniens. En effet, depuis les recommandations du Comité de la Prévention et de la Précaution (CPP) de 2003 émises à la demande de Madame Roselyne Bachelot, alors Ministre de l'Écologie et du Développement Durable, qui prévoyaient déjà de renforcer la recherche, la surveillance et la vigilance de l'exposition à ces substances, la loi n° 2012-1442 du 24 décembre 2012 visant à la *suspension de la fabrication, de l'importation, de l'exportation et de la mise sur le marché de tout conditionnement à vocation alimentaire contenant du bisphénol A* prévoit quant à elle dans son article 3 l'interdiction à partir du 1^{er} juillet 2015 d'utiliser des tubulures comportant du di-(2-éthylhexyl) phtalate dans les services de pédiatrie, de néonatalogie et de maternité [2]. Ce dernier devra donc impérativement être remplacé. Par quoi en priorité ?

Sous réserve d'une absence de toxicité aux doses relarguées, le TOTM serait susceptible de présenter un réel intérêt du fait de sa très faible capacité à migrer à partir des tubulures en PVC. La quantité ayant migré représentant seulement 0.2% du taux de plastifiant initial présent dans le dispositif, sans progression dans le temps. Pourtant, le TOTM, avec un facteur de substitution de 1.17, possède la plus faible efficacité plastifiante, nécessitant d'être incorporé à des taux plus élevés que les autres plastifiants pour obtenir une souplesse du dispositif équivalente, comme c'est le cas ici où il est intégré à plus de 36% en poids du PVC. Ceci n'est cependant pas préjudiciable au risque d'exposition puisque seulement 1/180^e du TOTM présent dans le PVC migre dans le simulat. Ce résultat est cohérent avec celui obtenu par l'équipe de Kambia, démontrant un taux de TOTM relargué à partir de tubulures plus faible que celui de DEHP dans les mêmes conditions [22].

Le DEHT présente lui aussi, d'après nos données, un intérêt potentiel pour la clinique. Sa capacité migratoire est plus importante que celle du TOTM, probablement en raison de sa structure moléculaire parente avec celle du DEHP, mais elle reste environ 3 fois moindre comparativement à celles du DEHP mais aussi du DINCH. L'étude de Wirnitzer soulignait la propension du DEHT à migrer dans les solutions à caractère lipidique, avec une évolution croissante de cette migration au cours du temps [84]. Cependant, aucune comparaison n'a été réalisée avec le DEHP ou autres plastifiants dans les mêmes conditions.

En ce qui concerne le DINCH, nos résultats soulignent son potentiel à migrer à partir de la matrice PVC des dispositifs médicaux, similaire à celui du DEHP, pendant les premières 24 heures de contact. Nous observons pour ces 2 plastifiants une migration importante correspondant à environ $1/8^{\text{ème}}$ de la quantité initiale. La diffusion du DINCH à partir de la matrice PVC semble cependant moins évolutive dans le temps. Nos résultats ne sont finalement pas aussi favorables à l'utilisation du DINCH au sein des tubulures de nutrition que ceux obtenus par Welle et al, laquelle met en exergue un relargage moindre du plastifiant dans des solutions lipidiques, comparativement au DEHP [69]. La différence essentielle dans nos études réside dans les modèles utilisés, et la comparaison des résultats ramenée au taux de plastifiant initial dans la tubulure.

Dans notre étude, les données de migration sont comparables puisque les conditions ont été standardisées par l'application de notre modèle dérivé des modèles alimentaires, modèles qui permettent à l'heure actuelle à l'ensemble des industriels de l'emballage plastique de garantir d'un point de vue sécuritaire une conformité de leurs produits finis. Le DINCH n'apparaît pas comme un plastifiant de choix pour ce type de dispositif médical en raison de son pouvoir migratoire élevé, d'autant qu'il n'est pas exempt de toxicité et que le dernier rapport ministériel danois évoque un risque émergent à type de perturbation endocrinienne avec effets thyroïdiens [4][3].

Corrélation entre migration et propriétés physicochimiques

Les disparités migratoires entre les plastifiants peuvent s'expliquer par leurs propriétés physicochimiques intrinsèques, comme nous avons pu le voir en paragraphe 1.2.2. Certaines de ces propriétés ont un impact important sur leur migration et contribuent davantage à leur relargage au sein des médicaments ou fluides biologiques en contact avec ces dispositifs médicaux et exposent ainsi le patient à ces composés chimiques. Polarité et solubilité sont deux facteurs déterminants pour la capacité migratoire des plastifiants. Globalement, les

plastifiants sont de puissants solvants du PVC en raison de leur polarité suffisante. Ceci les rend d'autant moins volatiles, tout comme le DEHP. La solubilité joue également un rôle essentiel dans leur migration, en raison des interactions existant entre le PVC, le plastifiant et le simulant. C'est ce qui pourrait expliquer la plus faible propension du DINCH à migrer dans le simulant aqueux étudié dans le travail de Kastner et al [67].

D'autre part, leur haut poids moléculaire et leur plus grand encombrement stérique, associés à un nombre plus faible de ramifications les rend plus stables dans la matrice polymérique [8]. C'est essentiellement vrai pour la famille des trimellitates dont fait partie le TOTM, où les 3 chaînes alkyl et les groupements ester contribuent à leur haut poids moléculaire et leur confèrent une polarité suffisante pour maintenir une certaine compatibilité avec le PVC et améliorer l'efficacité de la matrice PVC. Mais d'autres facteurs intrinsèques interviennent tels que le coefficient de partage du plastifiant, $\text{Log}K_{ow}$, qui contribue à l'affinité du plastifiant avec des médicaments circulants à caractère lipidique, ce qui accentue son relargage vers des solutions de nutrition parentérale. C'est ce qui peut expliquer en partie la diffusion non négligeable du DINCH, lequel possède un coefficient de partage élevé, probablement médié par une part apolaire importante de la molécule due à son noyau aromatique et ses chaînes aliphatiques latérales, associées à une structure peu ramifiée. Concernant le DEHT, qui est l'isomère structurel du DEHP, la position en para des 2 groupements acide carboxylique engendre a priori un moindre encombrement stérique, qui serait normalement plus propice à sa diffusion. Mais la structure moléculaire du DEHT lui confère un volume moléculaire supérieur, rendant son relargage à partir du PVC plus difficile.

Corrélation entre migration et fonctionnalité des dispositifs médicaux

Aussi, il serait restrictif de limiter la capacité migratoire des plastifiants à une ou deux caractéristiques physicochimiques, puisqu'il s'agit a priori d'un jeu de compromis entre ces différentes propriétés, lesquelles, notamment leur polarité, influent également sur la capacité plastifiante des molécules. Ceci constitue un enjeu majeur pour les industriels, dans la mesure où la majorité des plastifiants doit être ajoutée au PVC à des concentrations supérieures à celles requises pour le DEHP pour avoir un produit fini de souplesse identique. Ainsi, il paraît légitime de s'interroger sur l'isofonctionnalité du dispositif médical à T0 mais également lors de leur utilisation. La perte de plastifiant s'accompagne d'une perte de son élasticité et de sa souplesse. La plus grande perte en DEHP ou DINCH telle que le suggèrent les résultats de notre

étude sont susceptibles d'affecter les propriétés mécaniques des dispositifs médicaux dès les 24 premières heures d'utilisation, les rendant parfois impropres à une utilisation optimale par perte de compliance et obligeant à des changements plus réguliers.

Prise en considération de la toxicité des plastifiants

Comme dans toute évaluation de risque liée à des substances chimiques, il convient de corrélérer les doses de plastifiants relarguées aux données toxicologiques spécifiques. Cette évaluation chimique et biologique conjointe est parfaitement établie et régulée dans le domaine de l'industrie pharmaceutique lors de l'évaluation des compatibilités entre les matériaux plastiques et les solutions médicamenteuses destinées à être en contact pendant une période de temps [134]. En ce qui concerne les plastifiants alternatifs au DEHP, les données toxicologiques restent peu nombreuses, notamment celles concernant l'espèce humaine. Il n'en demeure pas moins que les études d'exposition animale, évaluées avec la rigueur méthodologique du score de Klimish de l'ECHA (European Chemical Agency), suggèrent des potentiels toxiques différents au sein des molécules, tels qu'en attestent les NOAEL. Les doses maximales n'entraînant pas d'effet indésirable sont relativement proches pour le TOTM et le DEHT : la NOAEL du TOTM est de 100mg/kg pour un effet sur la reproduction et celle du DEHT entre 79 et 102 mg/kg en toxicité systémique et hématologique. Aucune perturbation endocrinienne n'a été retrouvée pour le DEHT. Même si on est encore loin des 4.8mg/kg/j du DEHP, la NOAEL du DINCH n'est que de 40mg/kg/j pour des effets rénaux et hépatiques observées en toxicité chronique. De plus, les données émanant du rapport ministériel danois [4] évoque le potentiel perturbateur endocrinien du DINCH, donnée faisant suite à une réévaluation indépendante d'experts, laquelle a d'ailleurs été controversée par le producteur BASF. Ces effets thyroïdiens seraient également en lien avec des cancers. Pour le moment, il n'est pas inscrit sur la liste CoRAP (COmmunity Rolling Action Plan) de l'Agence Européenne des Produits Chimiques (ECHA) à la différence du DEHA en raison de ses effets suspectés sur la thyroïde. Une mise à jour de cette liste est attendue pour mars 2015. En l'absence de transposition possible à l'Homme, cette confrontation avec les données toxicologiques met en avant un premier niveau de risque supérieur pour le DINCH comparativement au DEHT et surtout au TOTM. En effet, le plastifiant, présent en quantité inférieure dans les dispositifs médicaux, migre beaucoup plus et serait plus toxique.

Intérêt de modèles de migration adaptés

Cette corrélation ne peut se réaliser qu'en déterminant des limites de migration spécifique (LMS) de chaque plastifiant dans les situations médicales exposantes et en les comparant aux doses journalières tolérables (DJT) pour l'Homme. Les DJT dérivent des NOAEL retrouvées chez l'animal par l'introduction d'un facteur de sécurité souvent compris entre 100 et 1000, et tient compte de la sensibilité inter-espèces, de la variabilité intra-espèce et de la méthode de mesure employée. La détermination de ces LMS ne peut se réaliser qu'au moyen d'une évaluation des quantités exactes de plastifiants relarguées dans des situations cliniques diverses et variées. La mise en place de modèles reflétant la réalité clinique est donc une priorité.

Le modèle utilisé dans notre étude est emprunté de l'agroalimentaire et n'est probablement pas le reflet exact des conditions cliniques. Selon Jenke « data reflecting the specific accumulation levels of extractables in foods and food simulants may or may not be directly relevant to pharmaceutical applications. » [135]. Néanmoins, il reste approprié à des situations de perfusion et de nutrition, les paramètres définis ayant pris en compte les contraintes d'utilisation des dispositifs médicaux lors de ces pratiques médicales. La standardisation de ces paramètres a permis d'établir les comparaisons. Certaines de ces conditions doivent cependant être optimisées afin de vérifier que les doses de plastifiant ayant migré correspondent aux doses auxquelles le patient sera exposé lors d'une perfusion de solutions médicamenteuses ou de mélanges nutritifs. D'autre part, le but est de déterminer, au regard de la toxicité propre de chaque plastifiant, si les quantités relarguées exposent ces patients hospitalisés à des doses toxiques avérées et ainsi de définir des limites de migration spécifique acceptables.

Pour la construction de ces modèles adaptés, l'essentiel repose, nous le verrons par la suite, sur l'établissement d'un rapport surface de PVC plastifié/volume de simulant en contact, qui est régi par la définition d'un postulat clinique. Ce postulat se base sur les pratiques de soins et thérapeutiques des patients hospitalisés, comme le postulat alimentaire sur les consommations réelles des individus. Pour le déterminer, un certain nombre de paramètres d'exposition réelle doivent être pris en compte, comme les dimensions des tubulures, leur montage, les quantités moyennes utilisées par patient, les volumes quotidiens perfusés, etc...

Ce travail a été soumis pour publication dans la revue *International Journal of Pharmaceutics*.

II.3 Evaluation de la migration des plastifiants à partir des dispositifs médicaux : construction de modèles expérimentaux en perfusion et nutrition

Comme nous venons de le voir, il est nécessaire d'étudier cette migration, afin d'évaluer le risque d'exposition à ces plastifiants lors de l'utilisation des DMS en pratique clinique. Il n'existe aucun modèle décrit à ce jour permettant d'évaluer cette migration, contrairement à l'existant dans le domaine agro-alimentaire, où la migration des additifs de l'emballage vers l'aliment en contact est un risque évalué et pris en compte depuis plusieurs années. Il fait l'objet d'une réglementation européenne harmonisée (Règlement 1935/2004 dit Règlement cadre [136]) établie en vue d'assurer la sécurité des consommateurs. Une mesure spécifique concerne les matières plastiques, le Règlement UE 10/2011 [56], venu consolider les textes émanant de 13 Directives différentes. Ce règlement donne aux industriels des valeurs limites acceptables de migration des composés présents dans les emballages plastiques alimentaires ainsi que les méthodes exhaustives qui doivent être appliquées pour l'évaluation de leur migration. La démarche d'évaluation des DMS en PVC plastifié peut être comparable à celle adoptée pour les emballages alimentaires en adaptant les modèles à l'utilisation clinique des DMS.

II.3.1 Matériels et méthodes

La problématique des interactions contenu/contenant entre le dispositif médical et le médicament ou la nutrition artificielle administrés est en partie comparable à celle des interactions existant entre l'emballage plastique alimentaire et l'aliment. Nous avons fait un état des lieux des données disponibles dans le domaine agroalimentaire permettant la mise en œuvre des essais de migration utilisés. Puis nous avons adopté une démarche de transposition de ces données à l'approche clinique du concept.

La méthodologie appliquée à la construction des modèles de perfusion/nutrition s'est faite par étapes successives. Le processus est présenté sur la figure 10.

L'ensemble du processus méthodologique incluant la validation finale du modèle proposé a été réalisé par un groupe de travail pluridisciplinaire composé de médecins, pharmaciens cliniciens, ingénieurs agro-alimentaires, toxicologues, galénistes et physico-chimistes.

1^{ère} étape : Bases réglementaires dans le domaine agro-alimentaire

Nous avons basé notre réflexion sur les données réglementaires existantes dans le domaine agroalimentaire. En se focalisant sur le Règlement 10/2011 spécifique aux emballages

plastiques, sur les normes relatives aux essais de migration décrits dans le Règlement ainsi que sur les guides pratiques d'aide aux industriels de l'emballage, nous avons recensé les éléments clés décrivant les modèles et le postulat actuels.

Cette synthèse nous a permis de faire la transposition au concept clinique.

2^{ème} étape : Recensement des paramètres influençant la migration en situation de perfusion et de nutrition artificielle

Le rapport du Scenihp [3] associé à une analyse de la littérature scientifique a permis d'identifier les paramètres susceptibles d'influencer la migration des plastifiants à partir des DMS. Ces facteurs ont ensuite été caractérisés grâce à différents outils (logiciels, bases de données, pratique clinique)

- Surface de contact entre matériaux et solutions en contact :

Un recensement exhaustif des DMS de la perfusion et nutrition artificielle disponibles sur le marché français en 2014 a été réalisé afin de déterminer les caractéristiques en terme de dimensions (diamètre et longueur des tubulures) et donc de surface théoriquement en contact avec les fluides circulant dans ces dispositifs.

- nature du contenu en contact avec les DMS concernés :

En se focalisant sur des services de soins « à risque » (services de réanimation adulte et néonatale et d'oncologie) et en raison de la nature très variée des médicaments injectables et Aliments Destinés à Des Fins Médicales Spéciales, une revue de leur composition excipientaire a été réalisée. Cette liste a été établie au moyen des logiciels métiers PharmaTM, ChimioTM, ainsi qu'aux bases de données scientifiques du VidalTM, ThériaqueTM et StabilisTM. Ceci a permis de déterminer des « classes » de produits injectables en fonction de leur nature chimique.

- paramètres environnementaux, conditions d'utilisation : le débit d'administration, le temps et la température de contact ont été caractérisés, sur la base des documents scientifiques de chaque médicament, de recommandations et consensus nationaux et internationaux mais également par l'intermédiaire de visites programmées dans les unités de soin susmentionnées. Cet état des lieux au sein des unités de soin était destiné à recenser les conditions d'utilisation des DMS en pratique réelle.

3^{ème} étape : Recensement des conditions d'exposition

L'utilisation clinique de ces dispositifs médicaux ne se fait pas de manière indépendante pour chaque dispositif mais selon des montages de perfusion/nutrition, conformément aux pratiques

de services. Nous avons donc interrogé les soignants et médecins lors de nos visites dans les services et reconstitué avec eux les montages pratiqués, correspondant aux pires scénarios envisageables de soins apportés pour un patient, et nous les avons comparés avec ceux du CHRU de Lille.

4^{ème} étape : établissement du postulat clinique

À partir des données cliniques que nous avons recensées, nous avons cherché à déterminer l'hypothèse conventionnelle permettant de relier l'exposition théorique du patient par l'intermédiaire des dispositifs médicaux de perfusion et de nutrition (surface en contact en dm^2) à sa situation clinique exposante de malade, c'est-à-dire à l'ensemble des fluides véhiculant les plastifiants responsables de cette exposition (volume en L ou masse en kg exposant).

5^{ème} étape : construction des modèles

A partir des données recueillies et du postulat établi, un ou plusieurs modèles seront proposés permettant de tester la migration des plastifiants à partir des DMS de la perfusion et de la nutrition artificielle.

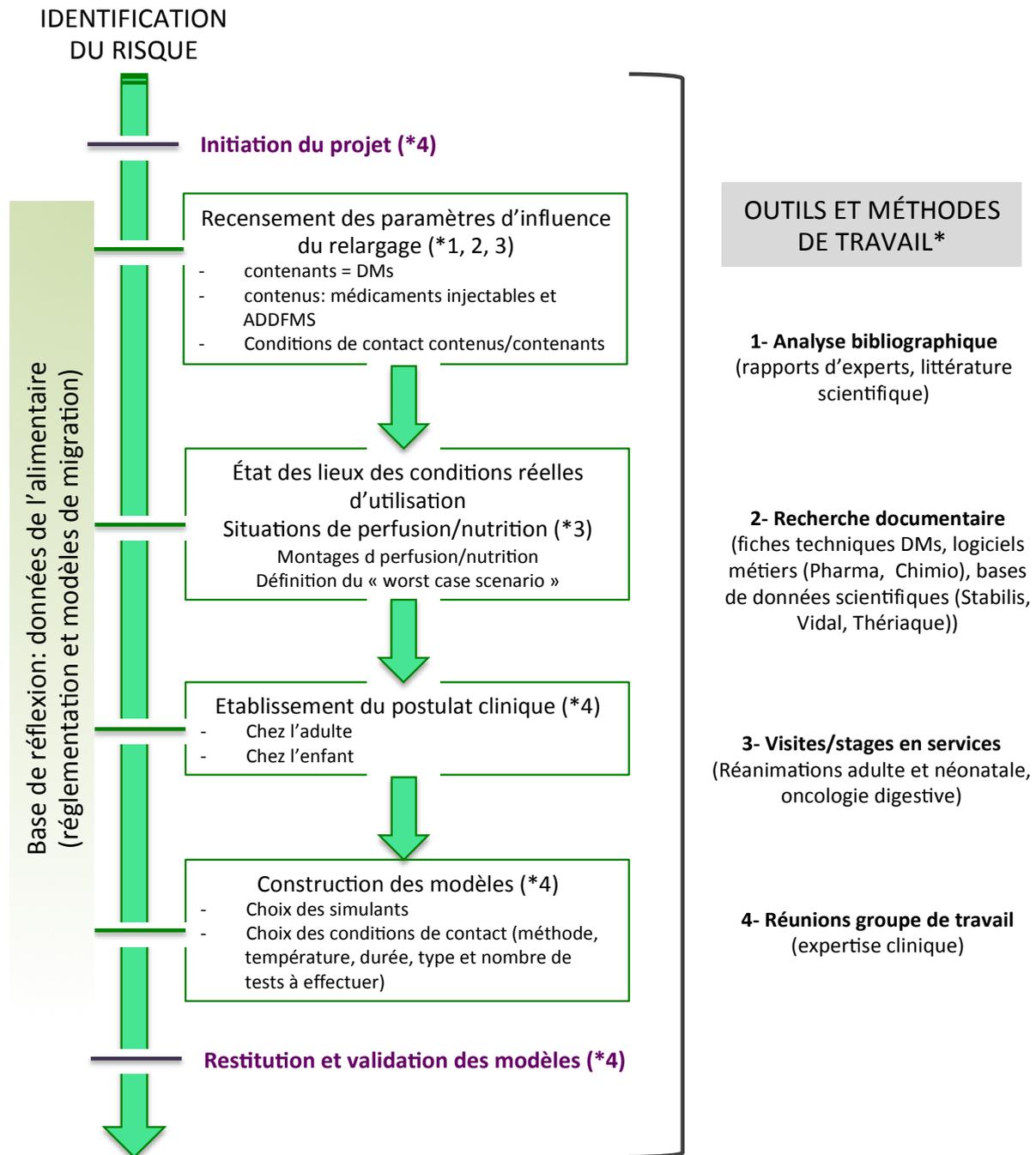


Figure 10 : Process méthodologique de mise en place de modèles de migration des plastifiants à partir des DMs de perfusion et nutrition

II.3.2 Résultats et Discussion

II.3.2.1 Base de réflexion: les données de l'alimentaire

Réglementation

La réglementation européenne impose aux industriels, à travers le règlement cadre n° 1935/2004 [136] et son article 3, le principe d'inertie des emballages destinés au contact

alimentaire c'est-à-dire, notamment, que l'emballage ne doit pas céder à l'aliment de substances susceptibles de présenter un danger pour la santé humaine.

Le Règlement 10/2011, spécifique aux emballages plastiques, fixe une liste positive de substances autorisées (monomères/additifs) ainsi que des seuils d'acceptation dans les aliments sur la base de 2 types d'évaluation des phénomènes de migration :

- la migration spécifique d'un constituant donné, qui doit être telle que le consommateur n'ingère pas des quantités supérieures à la dose journalière tolérable (DJT);
- la migration globale, somme des migrations spécifiques de tous les migrants. Actuellement, la norme pour les emballages alimentaires usuels est de 10 mg / dm² de matériau ou de 60 mg / kg d'aliment ; au-delà, l'altération de l'aliment est jugée inacceptable,

Ces dispositions réglementaires servent de base aux fournisseurs d'emballages plastiques pour vérifier que les constituants de leurs emballages sont conformes aux exigences et ainsi contrôler la conformité du produit fini aux exigences de l'inertie. D'autre part, des guides pratiques ont été élaborés par la Commission Européenne pour aider les industriels dans la réalisation des tests de migration [137] ou dans la validation des méthodes analytiques de contrôle ([138]).

Les normes NF EN 1186- 1 à 15 présentent quant à elles les modalités de contact pour la réalisation des tests de migration globale et/ou spécifique mais aussi les modalités pour l'exploitation et le rendu des résultats (normes en cours de révision)

Les modèles de migration utilisés en agro-alimentaire

Les essais peuvent être réalisés soit directement dans les denrées alimentaires, soit à l'aide de milieux simulateurs d'aliments ou simulants. D'autre part, chaque test doit être réalisé dans des conditions de temps de contact et de température définis, qui doivent reproduire au plus près les conditions ultérieures d'utilisations réelles, et selon les pires conditions de contact prévisibles

Les simulants autorisés

Il existe une liste précise de 6 simulants différents à utiliser de manière adéquate lors des essais de simulation en fonction du(des) type(s) d'aliment(s) destiné(s) à être en contact avec l'emballage alimentaire (tableau 13). Selon les contraintes de l'essai, des substituts de simulants, peuvent être utilisés.

Tableau 13: liste des simulants autorisés en alimentaire pour les tests de migration à partir des emballages plastiques (d'après Règlement EU 10/2011)

Type d'aliment	Simulant*	Abréviation
Aliments à caractère hydrophile	Ethanol 10 %	Simulant A
Aliments acide pH <4.5	Acide acétique 3%	Simulant B
Aliments alcoolisés (20%)	Ethanol 20 %	Simulant C
Aliments alcoolisés >20%	Ethanol 50 %	Simulant D1
Emulsion lipidique		
Aliments contenant des matières grasses libres en surface	Huile végétale**	Simulant D2
Aliments secs et non gras	MPPO oxyde de poly (2-6-diphényl-p-phénylène) =Tenax®	Simulant E

* les simulants peuvent être remplacés si, sur la base de données scientifiques, ils surestiment la migration par rapport aux simulants réglementaires

** avec caractéristiques de composition

Conditions d'essais de migration

Sept conditions standardisées sont décrites (et 2 supplémentaires pour le simulant E) pour évaluer la migration globale, souvent représentées par le couple « 10 jours à 40°C » (annexe 2). Pour la migration spécifique, les conditions d'essai de simulation sont fonction de l'usage réel et décrites dans un tableau de correspondance (annexe 3). Pour les contacts prévisibles de très longue durée, des conditions de simulation accélérées particulières peuvent être mises en place.

A cela s'ajoutent 2 facteurs de correction à appliquer pour les aliments gras :

- facteur de réduction lié à la teneur en matière grasse (FRTMG), corrigeant la migration spécifique dans les denrées alimentaires contenant plus de 20 % de matières grasses
- coefficient de réduction, qui tient compte, de façon conventionnelle, du pouvoir d'extraction plus grand du simulant des aliments gras par rapport à certains types de denrées alimentaires.

À titre d'exemple, le chocolat est assigné à un facteur de réduction de 5, chiffre par lequel sera divisé le résultat de la migration globale dans le simulant D2 avant de vérifier sa conformité vis-à-vis de la limite acceptable.

Choix de la méthode d'essai

En fonction du type d'emballage et de sa forme, la méthode employée par un industriel pour réaliser ses essais peut se faire en cellule, par immersion, par remplissage ou en sandwich.

A noter que la méthode la plus employée dans la mesure du possible est la technique par immersion, mimant un contact des deux faces de l'emballage plastique avec la denrée alimentaire, en raison de sa simplicité d'utilisation.

II.3.2.2 Recensement des paramètres influençant la migration en situation de perfusion et de nutrition artificielle

Surface de contact entre matériaux et produits en contact :

Le tableau 14 correspond à la synthèse de ces caractéristiques par catégorie de DMS utilisés en perfusion et nutrition.

Tableau 14: Caractéristiques techniques des dispositifs médicaux utilisés en perfusion et de nutrition

Type de DMS	Perfuseurs par gravité	Perfuseurs pour pompe	Prolongateurs	Tubulures pour pompe de nutrition
Principaux fournisseurs	Sendal, BBraun, Doran, Cair, Vygon	Fresenius, Sendal, Carefusion,	Cair, Vygon, Pall, Perouse	Covidien, Cair, Vygon, AseptInmed
Longueur minimale (cm)	150	150	10	210
Longueur maximale (cm)	180	285	200	255
Diamètre interne (mm)	3	3	1	3
Surface interne (cm ²)	141	141	3.14	210

La perfusion utilise deux grands types de dispositifs médicaux en PVC plastifié : les perfuseurs, subdivisés en perfuseurs par gravité et perfuseurs pour pompe, et les prolongateurs. En nutrition, ces dispositifs sont représentés par les tubulures pour pompe. En fonction des laboratoires pharmaceutiques, chaque catégorie de dispositifs a ses particularités techniques et dimensionnelles. Dans la construction de nos modèles, il était important de caractériser la longueur des dispositifs (et donc leur surface), puisque c'est un paramètre majorant le relargage des plastifiants [28] [37], avec, selon les auteurs, existence d'un rapport de proportionnalité. Pour chaque dispositif recensé, nous avons donc calculé la surface interne susceptible d'être en contact avec les fluides circulants potentiellement extracteurs des plastifiants de la matrice PVC.

Nature du contenu en contact avec les DMS concernés :

L'analyse des médicaments et produits administrés par voie injectable a permis de distinguer 4 grands types de fluides :

- type 1 : fluides à caractère fortement lipidique (médicaments de nutrition parentérale et ADDFMS (Aliments Diététiques Destinés à des Fins Médicales Spéciales) pour l'alimentation entérale, émulsions médicamenteuses lipidiques telles que le propofol)

- type 2 : fluides à caractère faiblement lipidique (médicaments contenant des excipients à base de Polysorbate 80®, d'huile de ricin polyoxyéthylénée, essentiellement les cytotoxiques injectables)

- type 3 : fluides à caractère ionique (médicaments contenant des excipients à base de mélanges acides/basiques tamponnés)

- type 4 : fluides à caractère alcoolique (médicaments contenant des excipients éthanoliques)

En annexe 4 figure une liste informative non exhaustive des différentes catégories de médicaments retrouvés en établissement hospitalier.

Les données de la littérature montrent que le caractère lipidique des solvants exerce une influence considérable sur l'extraction des plastifiants à partir du PVC [28] [139] , dont la puissance est comparable à celle de l'éthanol [140] [31], justifiant son utilisation en tant que simulant. Pour l'établissement de nos modèles, il a donc fallu vérifier les différences de teneur en lipides des médicaments recensés. Les données de cette analyse concernant les mélanges de nutrition artificielle sont présentées dans le tableau 15.

Tableau 15: Composition lipidique des produits de nutrition entérale et parentérale

Type de médicaments lipidiques		Teneur en lipides	Exemples de médicaments
Solutions de NP prêtes à l'emploi	Solutions dites « binaires »	0% (pas de lipide)	Peptamen®, Aminomix®
	Solutions dites « ternaires »	maximum 20%	Olimel®, Perikabiven®, Smofkabiven®
Solutions lipidiques en flacons pour NP		100%	
Solutions de nutrition entérale		Environ 20%	Fresubin®, Nutrison®, Isosource®, Sondalis®

NP : nutrition parentérale ; NE : nutrition entérale

Toutes les solutions nutritives pour alimentation entérale sont pourvues de lipides. Les lipides contenus dans les solutions de nutrition artificielle en mélange (NP et NE) sont présents à une teneur moyenne d'environ 20%, avec une faible variabilité entre les différents fournisseurs. La nutrition parentérale selon le mode en Y avec flacons séparés utilise quant à elle des solutions de lipides pures constituées de mélanges de différents types de lipides.

D'autre part, notre recensement a montré l'existence de gammes de pH variées pour les différents médicaments perfusés (annexe 4). Or l'effet du pH sur le relargage des plastifiants n'a pas été étudié dans la littérature. Nous avons donc effectué au sein de notre laboratoire des tests de migration *in vitro* à 3 pH différents représentatifs de l'ensemble des pH des médicaments recensés. Ces mesures ont permis de mettre en évidence que le pH acide (entre 3 et 4) favorise plus la migration du plastifiant (DEHP). Par conséquent, dans notre modèle de « worst case scénario » il pourra être pertinent d'utiliser une solution tampon acide pour la préparation du simulant.

Les conditions de contact entre DM et fluide en situation clinique

Ces conditions intègrent comme paramètres le débit d'administration, le temps et la température de contact.

Les débits et les durées de perfusion de chaque fluide injectable ont été recherchés (annexe 4). Ces deux paramètres, souvent indissociables, ont un impact sur le relargage des plastifiants. Les travaux menés sur le DEHP par les équipes de Loff en 2002 [29], de Bourdeaux en 2004 [30] et Kambia en 2003 [141] montrent que l'exposition au phtalate est majorée avec le temps de contact entre le contenant en PVC et le contenu jusqu'à épuisement de la quantité de phtalate dans le matériau. Cependant, le taux de plastifiant migrant n'évolue pas de façon linéaire dans le temps. L'étude de D. Bourdeaux et *al* faite sur des prolongateurs de 150cm en contact avec du polysorbate 80 a montré que le relargage du plastifiant est très important dans les 24 premières heures puis s'atténue [30]. Cette donnée est confirmée par Bernard et *al* dans le cadre d'une étude destinée à évaluer l'efficacité d'une barrière protectrice du PVC contre ce relargage [31]. Les modalités d'administration des médicaments injectables ou produits de nutrition entérale varient d'un produit à l'autre en fonction de l'indication, du volume à administrer, de sa nature et du profil du patient. C'est pourquoi les temps de contact avec les dispositifs médicaux sont compris dans une gamme de valeurs allant de quelques minutes à 96h pour de la nutrition ne contenant pas de lipides, ce qui correspond à la durée de pose maximale d'un perfuseur.

De la même manière, l'extraction des phtalates est favorisée en situation statique mais l'application d'un débit de perfusion n'empêche pas le processus de relargage. Cependant, plus le débit d'administration d'une solution est lent, plus la quantité de DEHP sera importante. L'équipe de Bagel et *al* a montré que la quantité cumulée de DEHP ayant migré après perfusion de 250mL d'étoposide est de 500mg à 90mL/h et de 1000mg à 30mL/h [28]. Les débits

d'administration que nous avons recensés sont très variables et peuvent aller de 0.1mL/h (nutrition parentérale en services de réanimation néonatale) à 300 voire 500mL/h pour des perfusions médicamenteuses souvent de courte durée, telles que des antalgiques (paracétamol, kétoprofène) ou certaines chimiothérapies.

A contrario de l'alimentaire, il n'existe pas de multiples conditions thermiques d'utilisation des dispositifs médicaux de perfusion et de nutrition. Toutes les administrations de médicaments injectables, chimiothérapies comprises, se réalisent à température ambiante, qui est d'environ 25°C dans les services de soins. La particularité se porte sur la population néonatale avec l'utilisation des incubateurs maintenant des conditions qui reproduisent l'environnement *in utero* : entre 38°C et 39°C et avec une hygrométrie suffisante. Or, il a été démontré que la température favorisait le relargage des plastifiants à partir de tubulures en PVC plastifié [30], pouvant l'augmentait d'un facteur de 20 à 30% lorsque la température augmentait de 6°C [29]. L'ensemble de ces données cliniques est regroupé dans le tableau 16.

Tableau 16 : Conditions cliniques d'utilisation des dispositifs médicaux de la perfusion et de la nutrition

DM Paramètres	Perfuseurs	Prolongateurs	Tubulures de nutrition entérale
Types de produits en contact	Types 1, 2, 3 et 4	Types 1, 2, 3 et 4	Type 1
Température			
Min	Ambiante (25°C)	Ambiante (25°C)	Ambiante (25°C)
Max	38 °C (couveuses)	38°C (couveuses)	
Débit			
Min	1 ml/h	0,1ml/h	50ml/h
Max	300ml/h	300 ml/h	150 ml/h
Temps de contact			
Min	15-20min	30 s	8h (cyclique)
Max	96h (nutrition sans lipide)	24h	24h
Surface de contact cm²			
Min	141	3,14	210
Max	268	117,75	240
PH			
Min	3	3	
Max	8,5	12	

II.3.2.3 Recensement des conditions d'exposition en perfusion/nutrition

Dans le cas du scénario le plus défavorable (hors grands brûlés qui nécessitent des volumes de remplissage très élevés), les montages les plus complexes, de par le nombre de dispositifs

utilisés et la diversité des médicaments perfusés, sont retrouvés dans les services de réanimation, accueillant des patients en situation d'urgence (défaillances viscérales aiguës circulatoires, rénales et respiratoires) qui nécessitent de nombreux traitements par voie parentérale (hydratation, antalgiques, antibiotiques, nutrition, anticoagulants, anesthésiants, etc...) de manière concomitante, administrés notamment par l'intermédiaire d'un cathéter veineux central. Nous avons ainsi établi plusieurs types de schémas du « worst case scenario », représentatifs des situations de perfusion les plus complexes en unités de soins adultes et néonatales (figures 11 à 15), c'est-à-dire présentant une surface de contact maximale entre les DMS utilisés et les fluides perfusés.

Ces montages nous ont permis de calculer les surfaces globales de PVC en contact avec les fluides perfusés (tableau 17).

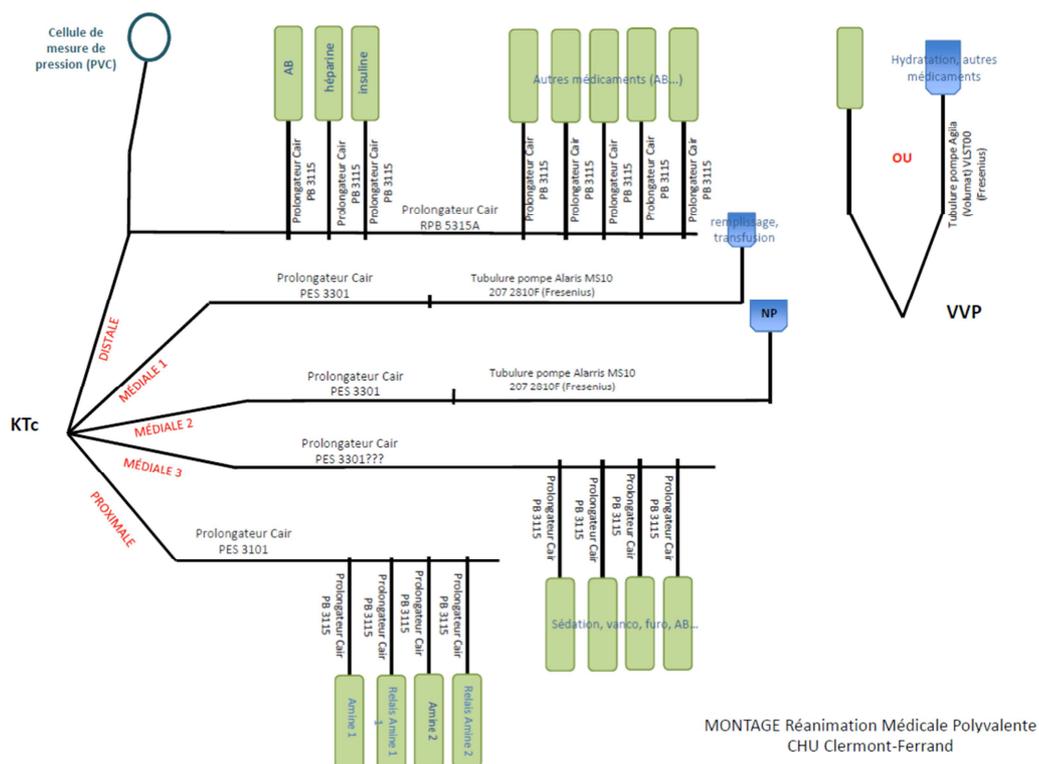


Figure 11 : Montage de perfusion du service de Réanimation Médicale Polyvalente (RMP) du CHU de Clermont-Ferrand

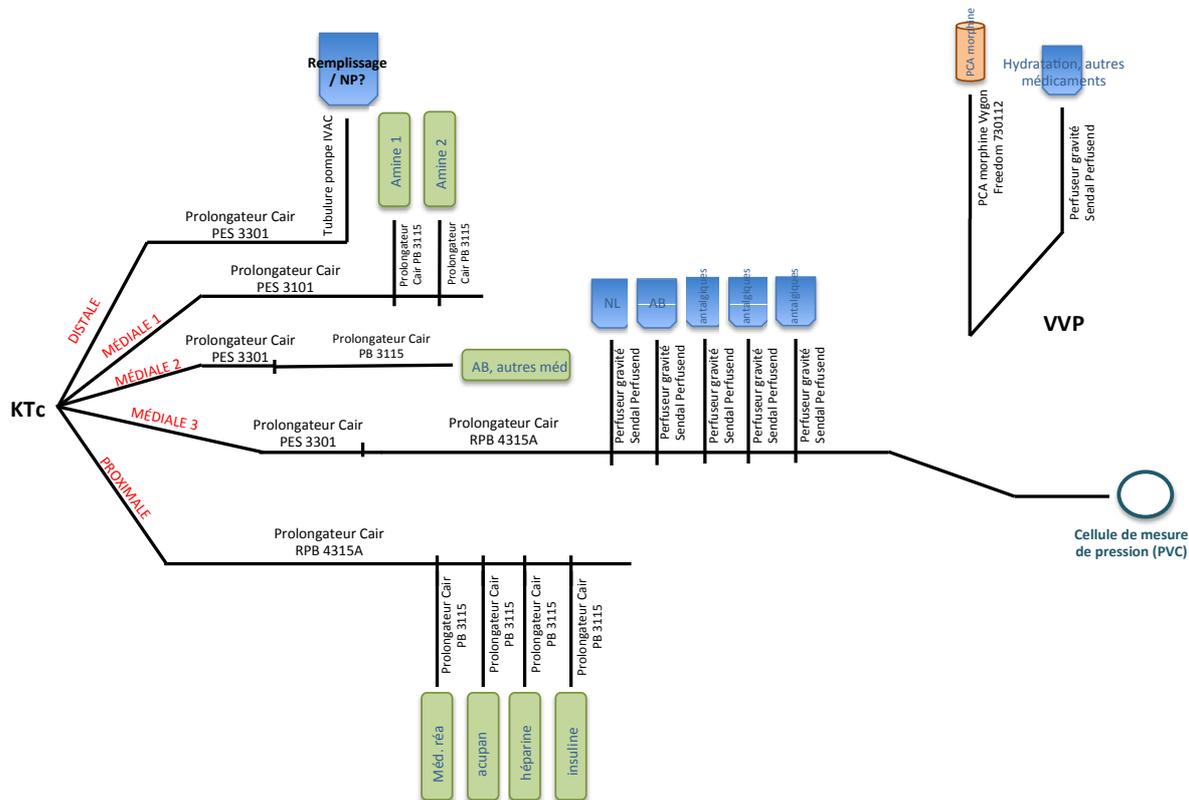


Figure 12 : Montage de perfusion du service de Réanimation Chirurgie Cardiovasculaire du CHU de Clermont-Ferrand

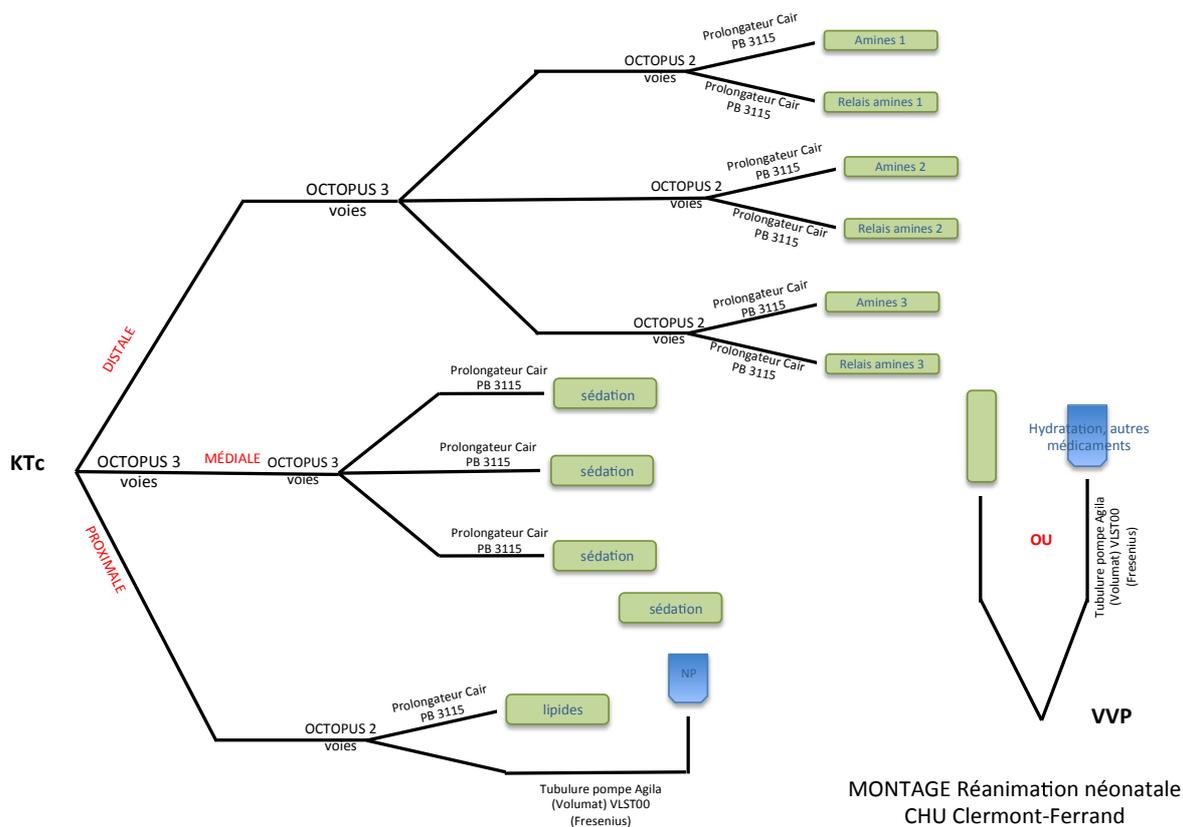


Figure 13 : Montage de perfusion du service de Réanimation Néonatale du CHU de Clermont-Ferrand

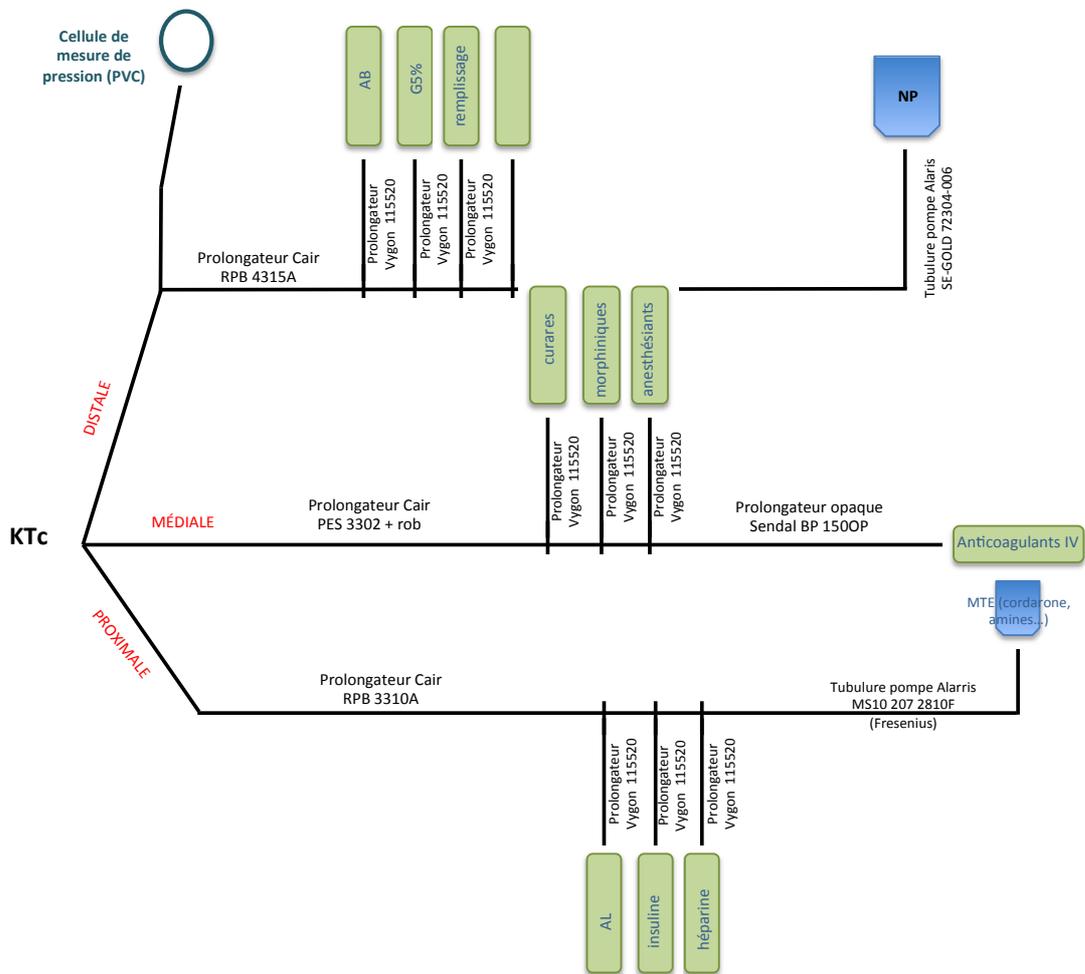


Figure 14 : Montage de perfusion du service de Réanimation Chirurgie Cardiovasculaire du CHRU de Lille

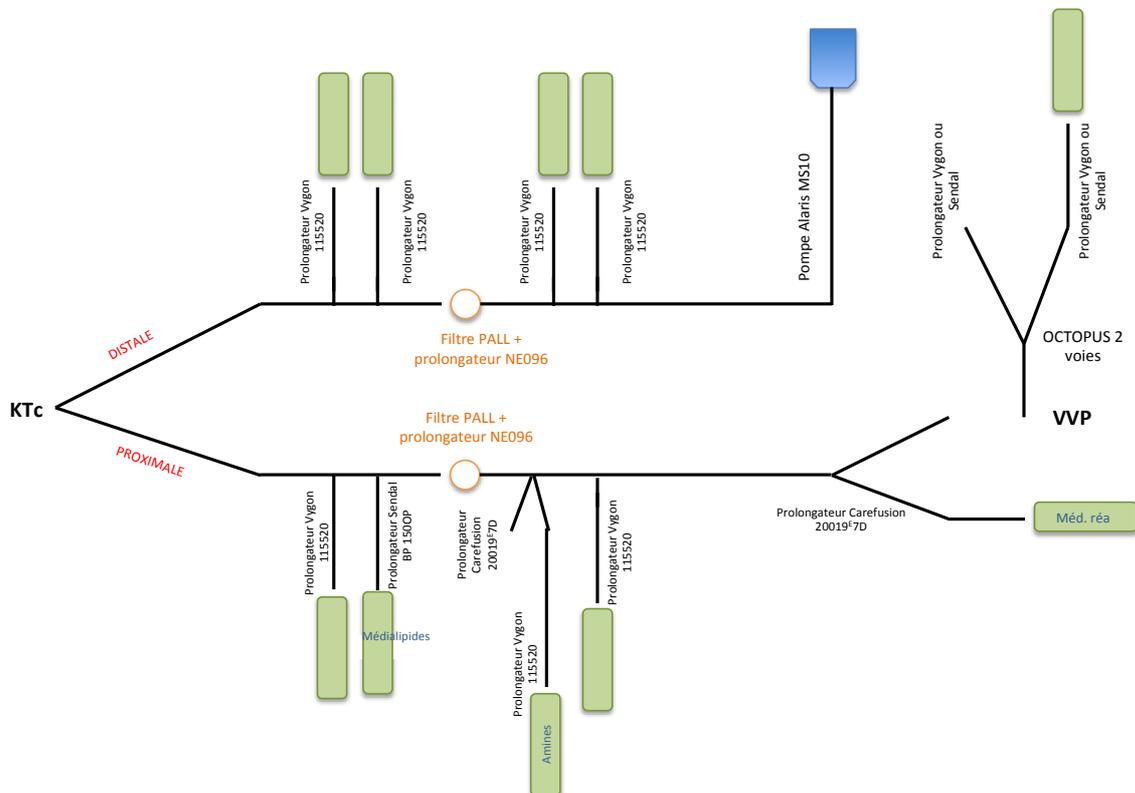


Figure 15 : Montage de perfusion du service de Réanimation Néonatale du CHRU de Lille

Tableau 17 : Récapitulatif des surfaces globales de contact entre DMS et fluides perfusés dans les différents montages établis

ADULTE					
Établissement	Service	Nb prolongateurs	Nb perfuseurs gravité	Nb tubulures pompe	Surface totale (dm ²)
CHU Clermont	Réanimation CCV	14	6	1	17.7
	RMP	14	0	3	18.2
CHRU Lille	Réanimation CCV	14	0	2	13.7
NÉONATOLOGIE					
Établissement	Service	Nb prolongateurs	Nb perfuseurs gravité	Nb tubulures pompe	Surface totale (dm ²)
CHU Clermont	Réanimation néonatale	12	0	1	8.34
CHRU Lille	Réanimation néonatale 1	12	0	1	8.47
	Réanimation néonatale 2	10	0	1	7.01

III.3.2.4 Établissement du postulat clinique

Chez l'adulte, en se calquant sur le modèle alimentaire, le postulat clinique a été établi ainsi :
« 1 adulte de 60 kg reçoit chaque jour x ml de médicaments administrés au moyen de x cm² de tubulure en PVC plastifié »

Dans le « worst case scenario », il convient de choisir le volume maximal perfusé quotidiennement et la surface maximale de PVC en contact avec les médicaments et produits de nutrition administrés.

Pour trouver le volume quotidien d'exposition d'un patient dans une situation à risque de perfusion/nutrition (services de réanimation), notre réflexion pluridisciplinaire nous a amenés à considérer les valeurs minimales de remplissage par jour qui définissent un acte de suppléance vitale, telles que côtés dans le PMSI (données de l'Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation) : *Perfusion intraveineuse de produit de remplissage à un débit supérieur à 50ml/kg en moins de 24 heures* [142].

Ainsi, pour notre postulat du pire scénario, un Homme de 60kg reçoit donc quotidiennement $60 \times 50 = 3000\text{mL}$ de solution médicamenteuse. Cependant, cette donnée a été réévaluée en séance de travail : d'après les réanimateurs du groupe, la situation défavorable la plus rencontrée en pratique clinique de réanimation, est celle considérant un remplissage de 35mL/kg/j .

Notre analyse des montages de perfusion/nutrition nous a permis de calculer la surface totale maximale de tubulures utilisées pour perfuser sur une journée l'ensemble des solutions médicamenteuses. Dans ce type de montage, 14 prolongateurs, 6 perfuseurs, une tubulure pour PCA de morphine et 1 tubulure pour pompe peuvent véhiculer des solutions médicamenteuses pendant 1 journée. La surface totale de ces tubulures a été rapportée à 18.2 dm^2 .

Néanmoins, la réflexion en table ronde du groupe de travail pluridisciplinaire nous a amenés à reconsidérer cette surface de DMS en contact. En effet, tous les DMS du montage de perfusion ne seront pas exposés à la totalité du volume perfusé, même dans une situation très défavorable intégrant l'ensemble des voies d'abord. Les DMS les plus proches du cathéter central seront les plus exposés (prolongateurs essentiellement). Certaines voies sont plus sujettes à l'extraction des plastifiants, notamment voie de la nutrition entérale ou parentérale et la voie de perfusion de médicaments les plus lipophiles. Aussi, seront prises en compte dans le calcul uniquement ces deux voies. Ces calculs sont repris dans le tableau 18 ci-dessous. Les calculs amènent à une surface maximale de DMS en contact de 11dm^2 , qui a été arrondie à 10dm^2 , valeur validée par l'ensemble du groupe de travail.

Tableau 18 : Estimation des surfaces de PVC plastifié représentant réellement le worst case en situation clinique de perfusion/nutrition

ADULTE								
Établissement	Service	Nombre de voies (worst case)	Surface totale des dispositifs médicaux (dm ²)					Calcul surface max (voie la plus exposante + voie NP)
			distale	proximale	Médiale 1	Médiale 2	Médiale 3	
CHU Clermont	Réa CCV	5	2.65 *	5.36	0.98	0.58	8.35	11.0
	RMP	5	5.70	2.30	2.65	2.65*	2.37	8.35
CHRU Lille	Réa CCV	3	5.77*	5.21	2.70			11.0

* voie contenant la nutrition parentérale

Nous avons ensuite déterminé notre postulat clinique adulte comme suit « **1 patient de 60kg est susceptible de recevoir chaque jour 2L de médicaments perfusés au moyen de 10 dm² de tubulure, soit 1L de solution médicamenteuse perfusée par 5.5 dm²de tubulure en PVC plastifié** ».

Chez le nouveau-né prématuré, nous avons également déterminé le volume maximal d'apports hydriques sur une journée et la surface maximale en contact avec ce volume.

Pour le volume maximal perfusé, nous avons consulté les recommandations européennes et internationales [143]. Ces recommandations sont adaptées dans de nombreux établissements de santé sous forme de « guides internes » (exemple des hôpitaux de Melbourne, Iowa et Auckland : [144][145][146]) . Ce volume est évolutif dans les premières semaines de vie, qui se décomposent en 3 phases successives. Des apports hydriques spécifiques existent pour les prématurés en raison de leurs immaturités cutanée (engendrant des pertes par évaporation en phase 1 et des pertes insensibles en phase 2), rénale (diminution du pouvoir de concentration des urines) et des particularités liées à leur pathologie nécessitant des soins intensifs ou de réanimation. D'autre part, ce volume est essentiellement représenté par la nutrition parentérale chez les prématurés. Nous avons également considéré que la majorité des enfants accueillis en service de réanimation néonatale étaient des grands prématurés, c'est-à-dire répondant à la définition d'enfants d'âge gestationnel inférieur à 32 semaines d'aménorrhée ou bien avec un poids de naissance inférieur à 1500g. Notre recherche documentaire ainsi que l'appui des médecins réanimateurs de notre établissement nous ont permis d'établir que le volume maximal de fluides médicamenteux perfusés à un prématuré était de 200mL/kg/j. Ces données sont corroborées par le rapport de l'OMS [147] sur les risques liés à la restriction hydrique chez les prématurés, basé sur une revue Cochrane de Bell et Accaregui [148].

Notre analyse des montages de perfusion/nutrition fait état d'un montage le plus complexe constitué de 12 prolongateurs et 2 tubulures pour pompe susceptibles de véhiculer des solutions médicamenteuses pendant 1 journée. La surface totale de ces tubulures a été rapportée à 8.47 dm².

Notre postulat clinique pédiatrique s'établit donc comme suit « **1 patient nouveau-né prématuré de 1.5kg est susceptible de recevoir chaque jour 300mL de médicaments perfusés au moyen de 8.5 dm² de tubulure, soit 1L de solution médicamenteuse perfusée par 28.3 dm² de tubulure en PVC plastifié** ».

Contrairement au postulat établi chez l'adulte, le postulat pédiatrique n'a pas encore été rediscuté en réunion pluridisciplinaire et n'est donc pas à ce jour validé par le groupe d'experts.

Ces postulats serviront de base de calcul à la détermination de la Limite de Migration Spécifique (LMS) de chaque plastifiant du dispositif médical vers le fluide véhiculé et donc vers le patient. Ils vont permettre d'estimer l'exposition, à partir de la Dose Journalière Tolérable (DJT) ou DNEL (Derived No Effect Level) issue elle-même des données de toxicologies animales (NOAEL). La DJT représente la dose sûre administrable chez l'Homme. La marge de sécurité entre NOAEL et DJT prend en compte :

- le facteur de sécurité inter-espèces, c'est-à-dire l'éventuelle sensibilité accrue de la physiologie humaine à un plastifiant par rapport à la sensibilité des espèces animales testées
- le facteur de sécurité intra-espèces, considérant la diversité physiologique au sein d'une même espèce
- un facteur de sécurité lié à la variabilité de la méthode employée

Ce facteur de sécurité entre NOAEL et DNEL est donc souvent compris entre 100 et 1000.

La relation entre DNEL et LMS pour un plastifiant donné pourrait donc s'exprimer ainsi :

$$\text{LMS dans la solution médicamenteuse (mg/L):} \quad \frac{\text{DNEL (mg/kg/j)}}{2 \text{ (L/j)}} \times 60$$

D'après notre postulat adulte, 2L de solution médicamenteuse sont véhiculés au moyen de 10dm². Ainsi, cette LMS peut être exprimée en mg/dm² par division de la valeur exprimée en mg/L par 10 (figure 16).

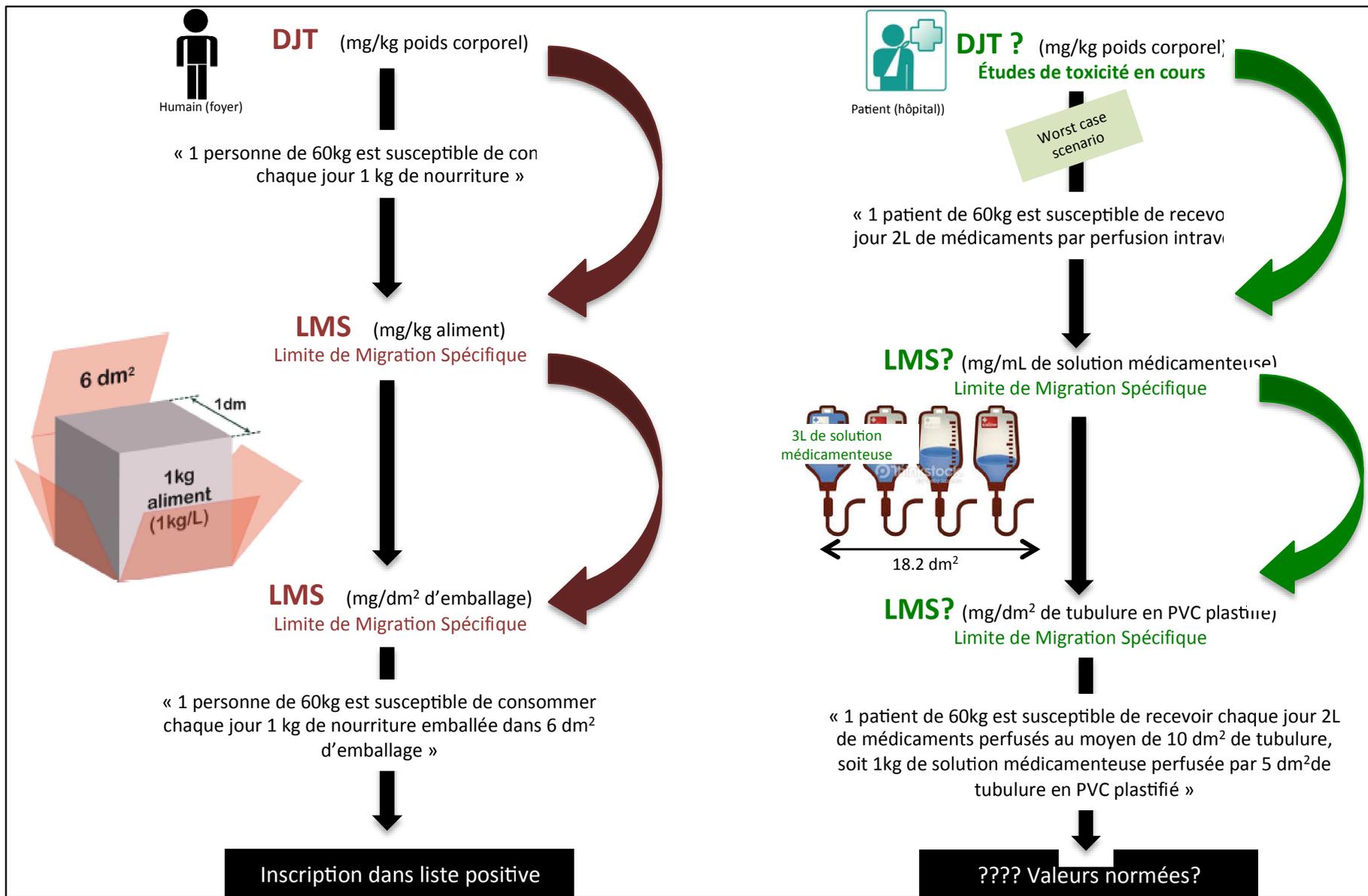


Figure 16 : Comparaison des postulats alimentaire et clinique à la base de l'établissement des modèles

II.3.2.5 Construction du modèle de perfusion/nutrition

Les résultats de notre démarche méthodologique nous permettent de proposer 2 modèles simples de simulation de la migration des plastifiants en situations de perfusion/nutrition selon le « worst case scenario ».

Ce choix du worst case a été principalement motivé par la volonté d'une application industrielle de nos modèles. En effet, les dispositifs médicaux impliqués (perfuseurs, prolongateurs et tubulures pour pompe) sont produits à grande échelle, utilisés chaque jour massivement dans les établissements de santé et surtout pour de nombreuses applications. Ils sont intégrés au sein de montages différents et variées, avec de multiples possibilités. Il était impossible d'envisager tous les cas de figure et ainsi de restreindre l'usage des DMS à certains montages ou certaines applications.

Conditions des modèles

Les conditions communes retenues pour les modèles adulte et pédiatrique de migration spécifique sont les suivantes :

1- préparation de l'échantillon : le test de migration est réalisé sur le DM ou sur un échantillon prélevé sur le DM.

2- choix du solvant : le DM doit être testé avec :

- simulant éthanolique 50%
- acide acétique 3% (simulant pour les médicaments acides pH<4 .5)

3- conditions de contact :

⇒ méthode pour réaliser le test (figure 17) : la méthode par immersion (la plus facile à mettre en œuvre) n'a pas été retenue car elle n'est pas applicable aux multicouches. Le modèle dynamique en circuit ouvert est le modèle retenu

⇒ température de contact : 25°C et 37°C si le DM a un usage destiné à la néonatalogie

Remarque : si le DM est destiné à des applications à la fois adulte et de néonatalogie, il devra être testé aux deux conditions de température

⇒ choix de la durée de contact : 24h (si contact prévisible du DM avec des lipides), sinon 72h à 96h

Faire des prélèvements après 24 h, 96h + tester 10 jours de contact pour voir évolution.

4- DMS réutilisables: lorsqu'un DM est destiné à entrer en contact répété avec les fluides et médicaments perfusés (cas des DMS conçus pour réaliser des perfusions successives), les essais de migration doivent être effectués 3 fois sur un échantillon unique, en utilisant

chaque une autre portion de simulant. Le résultat de migration sera porté sur la base du niveau de migration constaté lors du 3^e essai.

5- Analyse des plastifiants relargués: au terme de la durée de contact prescrite, la migration spécifique est analysée dans le simulant à l'aide d'une méthode d'analyse séparative suffisamment spécifique (et sensible) [55]

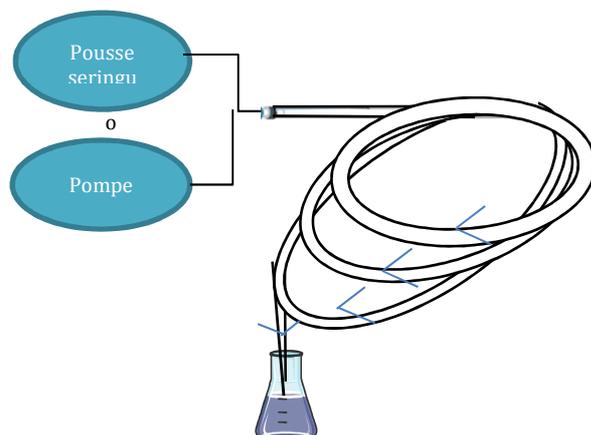


Figure 17 : Méthode en circuit dynamique ouvert

L'ensemble de ces paramètres est résumé dans le tableau 19 ci-dessous :

Tableau 19 : Paramètres des tests de migration des plastifiants selon les modèles adulte et pédiatrique

Paramètre du test de migration	DM à usage adulte	DM à usage pédiatrique
Préparation de l'échantillon	DM ou échantillon de DM	DM ou échantillon de DM
Simulant		
tout médicament	Ethanol 50% /eau 50%	Ethanol 50% /eau 50%
médicament à pH acide (<4 .5)	Acide acétique	Acide acétique
Rapport S/V (en mL/cm ²)	2	0.25*
Méthode	Circuit dynamique ouvert et circuit statique	Circuit dynamique ouvert et circuit statique
Température de contact	25°C	37°C
Durée de contact	24h, 72h et 96h	24h, 72h et 96h
Méthode d'analyse des migrants spécifiques	Méthode séparative spécifique	Méthode séparative spécifique

* sous réserve d'une validation par le groupe d'experts

Un modèle adulte a été proposé en réunion de groupe de travail en date du 20 novembre 2014. Le groupe doit se réunir à nouveau à l'issue des premiers tests de migration à la fin du premier trimestre 2015.

Tests statiques

Tests de migration sur les prolongateurs

Le prolongateur (exemple : prolongateur Cair PES 3301M) est rempli avec le simulant puis le contact est réalisé pendant la période d'étude.

Les prélèvements du simulant pour dosage du plastifiant relargué sont effectués à 24h, 72 et 96h ainsi qu'à des temps intermédiaires : 1h, 2h, 4h, 6h, 8h, 10h.

Sur la figure 18 est représenté le schéma de montage du test statique avec prolongateur.

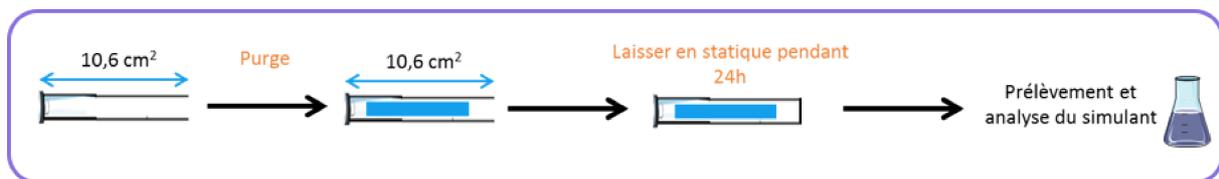


Figure 18 : Représentation schématique des tests de migration en conditions statiques avec prolongateur.

Tests de migration sur les perfuseurs

Exemple de perfuseur à tester : Perfuseur VLST 00 pour pompe Volumat LEPINE. Le schéma est identique à celui des tests avec prolongateur (figure 19)

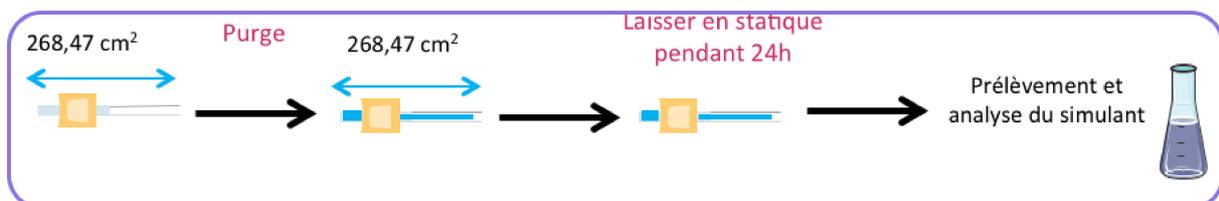


Figure 19 : Représentation schématique des tests de migration en conditions statiques avec prolongateur

Tests dynamiques

Pour pouvoir reproduire au plus près les conditions cliniques en situation de perfusion et de nutrition, tout en conservant le rapport de 2 mL/cm^2 issu du postulat clinique, plusieurs types de tests sont à envisager :

- sur les prolongateurs : pour les faibles débits
- sur les perfuseurs : pour les débits plus élevés
- sur les tubulures pour pompes : pour connaître l'effet des contraintes mécaniques

Chez l'adulte en service de réanimation, les débits de perfusion sont variables en fonction de la thérapeutique administrée ainsi que du volume à perfuser. La gamme de valeurs s'étend de 2mL/h à 300mL, avec cependant parfois des perfusions administrées à des vitesses inférieures à 2mL/h voir inférieures à 1mL/h.

Tests de migration sur les prolongateurs

Il est possible de mettre en contact un prolongateur de 13.5cm de long et de diamètre interne 2.5mm (surface interne = 10cm²) (exemple : prolongateur Cair PES 3301M) avec 20mL de simulant pour obtenir un rapport de 2 mL/cm².

De manière générale, le contact dynamique est réalisé au moyen d'un débit continu sur la période d'étude grâce à un pousse seringue électrique.

D'un point de vue pratique, pour pouvoir simuler un arrêt de perfusion, puis un maintien dans la tubulure du produit en contact s'il n'y a pas de rinçage et ensuite une reprise du débit, nous proposons un test de migration comme représenté sur la figure 20.

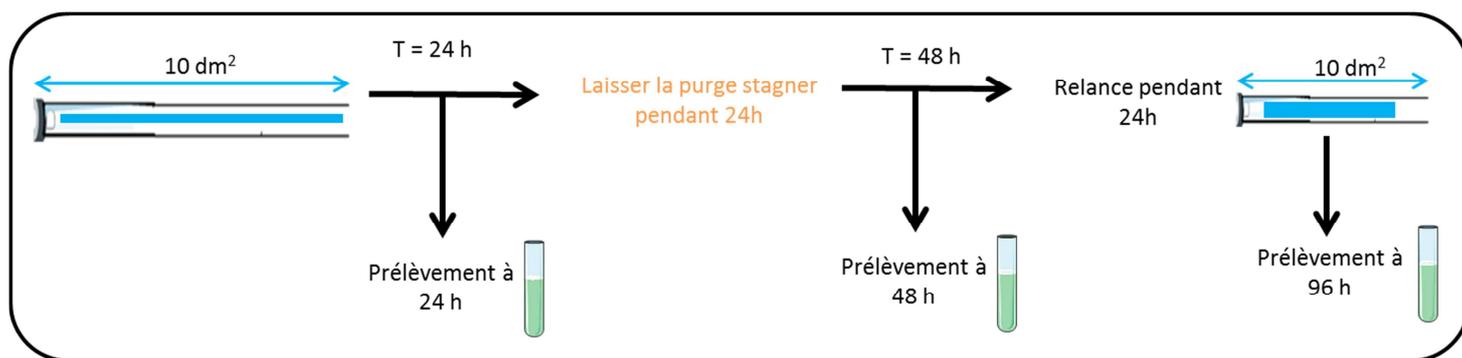


Figure 20 : Schéma général des tests de migrations en conditions dynamiques avec prolongateur

L'application de différents débits tels que proposés dans le tableau 20 respecte le postulat de 2 mL/cm².

Tableau 20 : conditions de débits de perfusion pour la réalisation des tests dynamiques avec prolongateur

Débit	Volume total perfusé	Durée	Surface de tubulure
0.3 mL/h	7,2 mL	24h	10 cm ²
0.83 mL/h	20 mL	24h	10 cm ²
2 mL/h	48 mL	24h	10 cm ²
5 mL/h	120 mL	24h	10 cm ²
8 mL/h	192 mL	24h	10 cm ²

Tests de migration sur les perfuseurs

Pour une perfusion classique, le volume perfusé est convertit en nombre de gouttes et le temps est exprimé en minutes afin d'obtenir un débit en gouttes par minutes.

Ainsi : **1mL de soluté perfusé correspond à 20 gouttes**

(hors contexte pédiatrique et transfusion sanguine).

L'application de différents débits tels que proposés dans le tableau 21 respecte le postulat de 2 mL/cm².

Tableau 21 : conditions de débits de perfusion pour la réalisation des tests dynamiques avec prolongateur

Débit	Nombre de gouttes/min	Volume total perfusé	Durée	Surface de tubulure
2 mL/h	0.5 ou 1	48 mL	24h	268 cm ²
10 mL/h	4 gouttes/min (3.3)	240 mL	24h	268 cm ²
30 mL/h	10 gouttes/min	720 mL	24h	268 cm ²
150 mL/h	50gouttes/min	3600 mL	24h	268 cm ²
300 mL/h	100gouttes/min	7200 mL	24h	268 cm ²

**III- MOYENS DE PREVENTION DE LA
MIGRATION DES PLASTIFIANTS ET
DE L'ABSORPTION DES
MEDICAMENTS SUR LES
DISPOSITIFS MEDICAUX EN PVC PAR
FONCTIONNALISATION DE SURFACE**

En parallèle de ce travail d'évaluation de la migration des plastifiants à partir des dispositifs médicaux, nous avons cherché à mettre en place des moyens de prévention de cette migration grâce à une approche mécanistique par fonctionnalisation de la surface du PVC des DMS. Nous avons, pour cela, bénéficié des compétences et de l'expérience des physicochimistes de notre équipe C-BIOSENS. La technique retenue, développée dans le cadre de notre thématique de recherche au sein de notre EA (Equipe d'Accueil), est celle du coating, susceptible de prévenir cette migration par le dépôt d'une couche mince sur la surface du PVC de type barrière prévenant du relargage des plastifiants.

III.1 Etat de l'art

Plusieurs approches ont été mises en œuvre pour prévenir la migration exclusivement du DEHP. De manière générale, trois procédés permettent de réduire sensiblement la migration du DEHP depuis la matrice PVC : le « crosslinking », le « grafting » et le « coating ». Ces différentes techniques de fonctionnalisation de surface permettent ainsi de former une barrière « anti-migration », protégeant le polymère du relargage de son plastifiant. Ces méthodes sont obtenues par divers procédés, physiques ou bien chimiques.

Le crosslinking ou réticulation intermoléculaire consiste à créer un réseau (le plus souvent par la création de ponts disulfure) au niveau de la chaîne polymérique, ce qui empêche le plastifiant de migrer. Ce crosslinking s'obtient en traitant le polymère par plasma froid, c'est-à-dire hors équilibre thermodynamique (donc applicable aux polymères thermosensibles comme le PVC). Les molécules excitées du milieu vont réagir avec les chaînes macromoléculaires du PVC pour conduire à la formation de liaisons covalentes, créant ainsi cette réticulation de surface propre à diminuer, voir stopper la migration des plastifiants selon le gaz utilisé (N_2 , CO_2 , He, H_2 , Ar). La surface du PVC est ainsi fonctionnalisée.

Une irradiation UV de la surface du polymère conduit également à un phénomène de crosslinking et à une amélioration notable des propriétés barrières à la migration des plastifiants [149]. Cette réticulation s'obtient également par voie chimique telle que la substitution nucléophile des atomes de chlore du PVC, dont la labilité permet d'obtenir des ponts disulfures solides : le PVC est traité avec des ions azide, sulfide, dialkyl dithiocarbamate ou thiosulfate par exemple en présence d'un catalyseur de transfert de phase comme le TBAH ([150] [151] [152]) et il se forme un gel « barrière », résultat de cette

réticulation à la surface du PVC. Il est également possible d'améliorer la résistance au relargage des plastifiants traditionnels par combinaison de ces derniers à des plastifiants polymériques : le terpolymère EVACO réduit sensiblement la migration du DEHA, en établissant de puissantes interactions avec le PVC alimentaire [66].

Le 2^e grand procédé de fonctionnalisation consiste à greffer (« **grafting** ») les molécules de plastifiants directement sur les groupements thiols de la chaîne polymérique par des liaisons covalentes. Le DEHP ne migre pratiquement pas dans ces conditions selon Navarro et al [153] et le PVC est rendu très flexible (diminution de la Tg). Mais aucun test mécanique n'a été réalisé.

La voie du coating semble offrir les mêmes solutions anti-migration, par revêtement de la surface du PVC d'un dépôt mince obtenu par différents procédés. Il est possible d'utiliser des techniques de dépôt de couche en phase vapeur (PVD, CVD) non idéales pour les plastiques sensibles aux températures élevées [154]. Un revêtement hybride organique-inorganique de la surface du PVC appelé *ceramer* s'obtient quant à lui par le procédé sol-gel et permet de travailler dans des conditions thermiques beaucoup plus basses. La forte adhésion au PVC due à la formation de complexes intermoléculaires puissants et l'efficacité de la barrière anti-DEHP résultent néanmoins d'un équilibre très précis entre les phases organique et inorganique de cet hybride [155].

III.2 Prévention de la migration des plastifiants des DMS par coating

Cette dernière voie du coating est celle que nous avons choisi d'explorer en vue de protéger le PVC de la migration de ses additifs. Par un dépôt à base de dioxyde de titane à la surface du polymère, nous espérons obtenir un écran susceptible de lutter contre le relargage des plastifiants. Par ailleurs, pour répondre à une problématique clinique, si ce dépôt est efficace et inhibe la migration, il est important qu'il reste compatible vis-à-vis des propriétés mécaniques et optiques de souplesse, transparence et flexibilité du PVC plastifié et qu'il apporte également une solution anti-absorption vis-à-vis des médicaments perfusés. C'est pourquoi il semblait nécessaire de prendre en considération ces deux éléments.

III.2.1 Le procédé sol-gel

III.2.1.1 Principe du sol-gel [156]

La technique sol-gel (contraction de « solution-gélification ») est un procédé d'élaboration de matériaux permettant la synthèse de verres, de céramiques et de composés hybrides organo-minéraux, à partir de précurseurs en solution. Il permet de réaliser des couches minces constituées d'empilements de nanoparticules d'oxydes métalliques.

Ce procédé s'effectue dans des conditions dites de chimie douce, à des températures nettement plus basses que celles des voies classiques de synthèse. Ces conditions offrent également la possibilité d'associer des espèces organiques et minérales pour former de nouvelles familles de composés hybrides organo-minéraux, possédant des propriétés inédites.

III.2.1.2 La technique sol-gel

Le principe de cette technique repose sur une succession de réactions d'hydrolyse-condensation (polymérisation) à température modérée proche de la température ambiante afin de préparer des réseaux d'oxydes à partir de précurseurs de type alcoxydes métalliques, par exemple le dioxyde de titane (TiO_2).

Dans un premier temps, le système est à l'état liquide. C'est un mélange d'oligomères colloïdaux partiellement hydrolysés (selon l'avancement de la polymérisation) appelé « SOL »

Puis s'opère une gélification dans le temps pour former réseau d'oxydes gonflé par le solvant avec liaisons chimiques assurant la cohésion mécanique du matériau lui donnant un aspect dit « GEL » (élastique). Le gel correspond à la formation d'un réseau tridimensionnel de liaisons de Van der waals (figure 21).

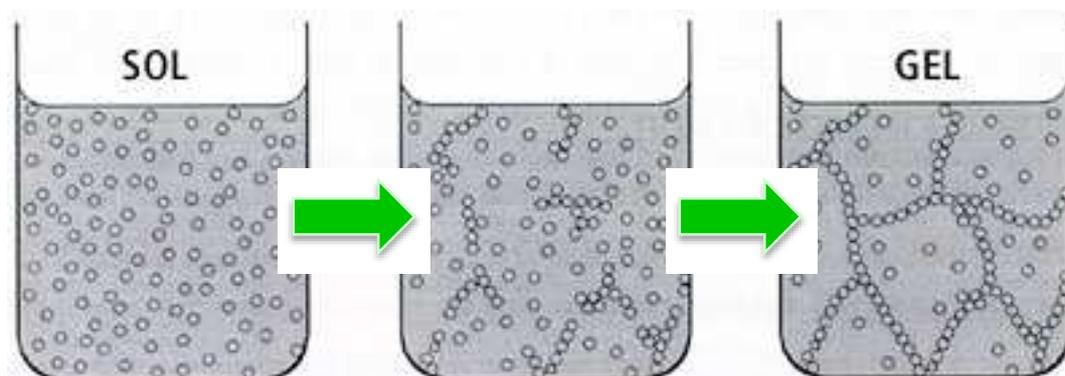


Figure 21 : Représentation schématique des étapes de constitution d'un sol gel

III.2.1.3 Revêtement du PVC des DMS

Le revêtement du substrat se fait ensuite par une technique de trempage-retrait appelée « dip-coating », qui permet de réaliser des couches minces avec contrôle de l'épaisseur du film déposé par variation de la vitesse de dépôt (figure 22).

Le trempage consiste à plonger le substrat dans la solution d'alcoxydes. Les réactions d'hydrolyse-condensation se produisent ensuite spontanément à l'air. Cette technique permet de réaliser, en une seule opération, des dépôts sur les deux faces d'un matériau comme le PVC. L'épaisseur des films peut varier de 100 nm à quelques micromètres.

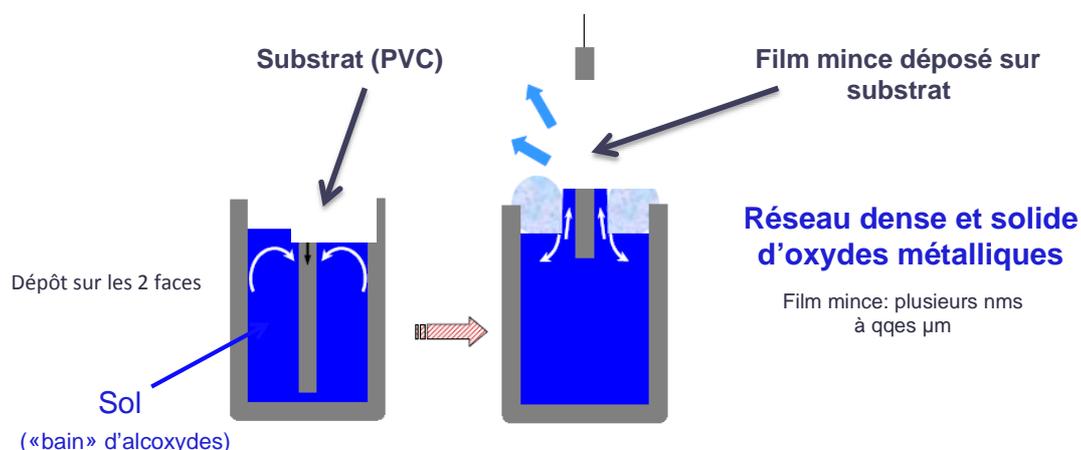


Figure 22 : Représentation schématique du revêtement hybride sur le substrat PVC par la méthode de dip-coating

III.2.2 Travaux préliminaires

Des travaux préliminaires réalisés au sein de l'EA C-Biosenss ont permis de montrer la potentialité de couches minces de sol gel de dioxyde de titane déposées par dip-coating sur des échantillons de tubulures en PVC plastifié DEHP. La migration du plastifiant a ainsi été réduite de 92%.

II.2.3 Développement d'un coating hybride

Par la suite, le perfectionnement de ce revêtement a abouti à la mise au point par notre équipe d'un sol hybride (encore appelé ceramer).

En effet, les conditions dites de chimie douce rendent possibles d'associer des espèces organique et minérales pour former des nouvelles familles de composés hybrides organo-minéraux.

La sythèse du sol hybride se réalise de la manière suivante (figure 23) :

- Préhydrolyse en catalyse acide de l'alcoxyasilane (précurseur = MAPTMS): naissance d'un réseau de silice (liaisons covalentes) = **solution SOL**
- Chélation par préfonctionnalisation organique du 2^e précurseur minéral: isopropoxyde de titane par l'acide acrylique (AA) = solution complexée de titane
- Insertion de la fraction modifiée dans la fraction préhydrolysée et cohydrolyse des deux espèces: obtention d'un squelette de silice avec inclusion de gpts titane = **hybrid SOL**
- Condensation par polymérisation (double réticulation: organique et minérale): obtention réseau tridimensionnel **GEL**

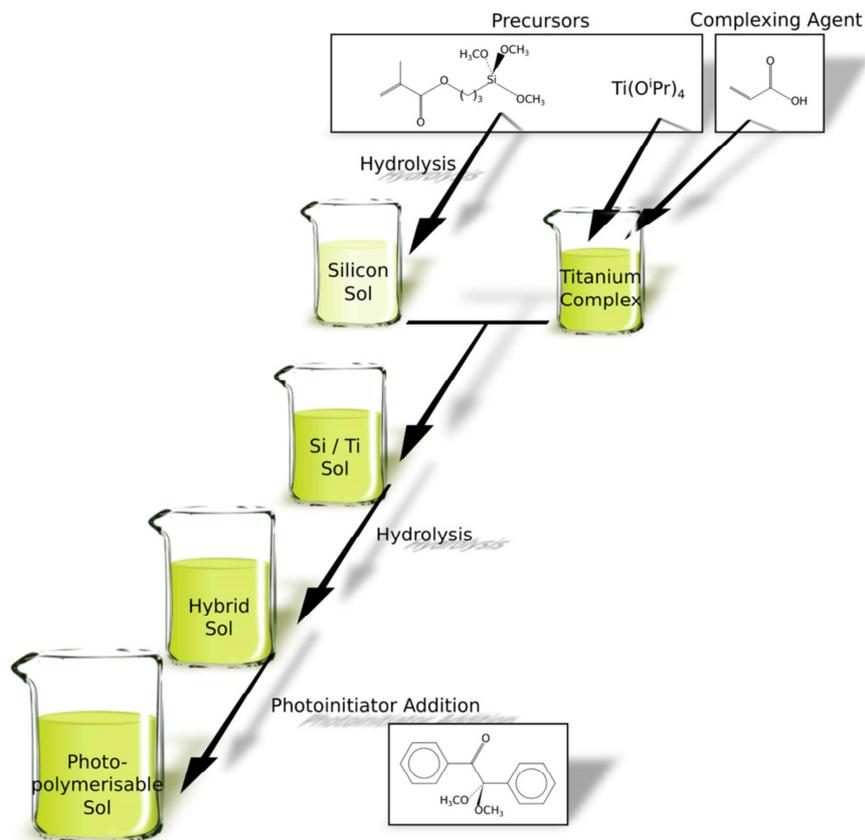


Figure 23 : Schéma des différentes étapes de synthèse du sol hybride (Massard et al, 2012)

L'étape finale consiste à ajouter un photoinducteur (le 2,2-diméthoxy-1,2-diphényléthane-1-one). Il sert à la photopolymérisation du sol après son dépôt par dip-coating sur le PVC, en induisant un crosslinking des ligands organiques (figure 24).

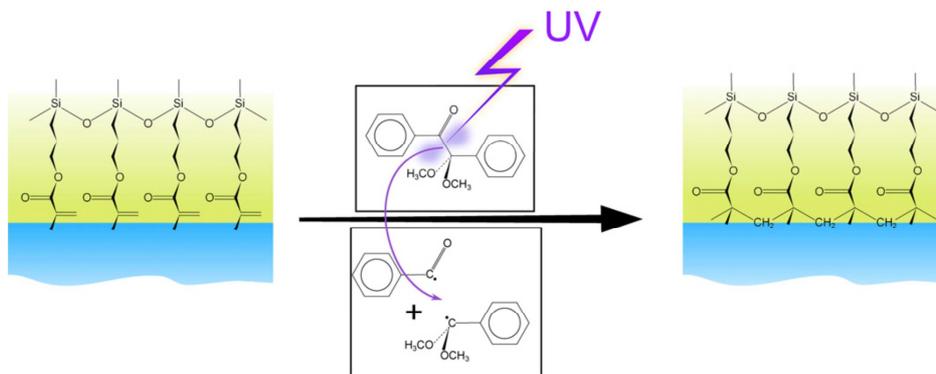


Figure 24 : Schéma du processus de polymérisation induit par les rayons UV (Massard et al, 2012)

III.2.4 Le coating hybride comme moyen de prévention de la migration ?

Nous avons donc ensuite évalué l'effet barrière de ce nouveau coating hybride vis-à-vis de la migration des plastifiants du PVC. Nous avons également vérifié si un traitement préalable par gaz plasma ou UV-ozone permettait d'accroître l'effet protecteur du sol hybride.

III.2.4.1 Matériels et méthode

Matériels

Les échantillons sont des bandes PVC plastifié au DEHP de 6mc de long sur 1cm de large, découpées dans des poches Macoflex® (laboratoire Macopharma). La surface totale susceptible de relarguer le DEHP est donc de 12 cm²

Au total, 48 bandes ont été nécessaires pour l'étude:

- 6 bandes n'ont subi aucun traitement, ni physique, ni chimique : elles servent de références
- 6 bandes ont été stérilisées au gaz plasma
- 6 sont passées sous la lampe UV-ozone
- 6 ont été revêtues par la couche mince du sol hybride.
- 12 dernières sont des combinaisons 2 à 2:
 - 6 ont subi le gaz plasma puis le revêtement
 - 6 ont subi un passage sous lampe UV-ozone puis le revêtement hybride
- 6 correspondent à la triple combinaison : gaz plasma + UV-ozone + sol hybride

Le traitement physique préalable par gaz plasma est réalisé au moyen d'un stérilisateur utilisé habituellement pour la stérilisation des dispositifs médicaux, selon le cycle classique

(stérilisation au peroxyde d'hydrogène à 58%, à une température de 45°C pendant 54 minutes).
Le passage sous lampe UV-ozone s'effectue à 30°C pendant 5 minutes.

Méthode

Pour les tests de migration, chaque bande est clampée à l'une de ses extrémités et trempe dans 30mL d'une solution d'éthanol à 96% (figure 25). Après 1 heure de contact, 1 mL de la solution d'éthanol est prélevé en vue d'un dosage du DEHP relargué.



Figure 25 : Essai de migration d'une bande de PVC Macoflex® dans de l'éthanol à 95% pendant une heure

Analyse

L'effet barrière du coating hybride a été évalué par 2 méthodes d'analyse :

1- analyse du DEHP relargué dans le simulant par chromatographie liquide (LC)

Le système Shimadzu compacte LC-2010C a été utilisé pour l'analyse chromatographique, avec les paramètres suivants (issus de la méthode de dosage de Bagel et al, [28]) :

- colonne en phase inverse C18 (5µm Lichrospher 100RP 18 endcapped, 125x4.6mm ID)
- phase mobile : mélange acétonitrile/tétrahydrofurane/eau (70 :15 :15 ; v/v /v)

débit : 1,5mL/min

- longueur d'onde : 254nm
- volume d'injection : 50µL

2- Analyse de la surface des échantillons de PVC par spectroscopie infrarouge par réflexion totale atténuée (FTIR-ATR)

L'analyse FTIR-ATR a été réalisée au moyen d'un spectromètre type PerkinElmer Paragon

1000 apparatus, permettant l'enregistrement de spectres spécifiques pour le PVC coaté et le PVC non coaté, basés sur les bandes références à 1426 cm^{-1} et 1463 cm^{-1} pour le polymère et le plastifiant respectivement. Le ratio d'absorbance 1463 cm^{-1} /1426 cm^{-1} permet l'évaluation du taux de DEHP présent à la surface du PVC/DEHP. Comme étalon, nous avons utilisé un échantillon Raumédic contenant précisément 34% de DEHP (absorbance 1463 cm^{-1} /absorbance1426 cm^{-1} = 1.075).

III.2.4.2 Résultats et discussion

Les résultats de l'analyse chromatographique de ces premiers travaux sont présentés sur la figure 26 ci-dessous.

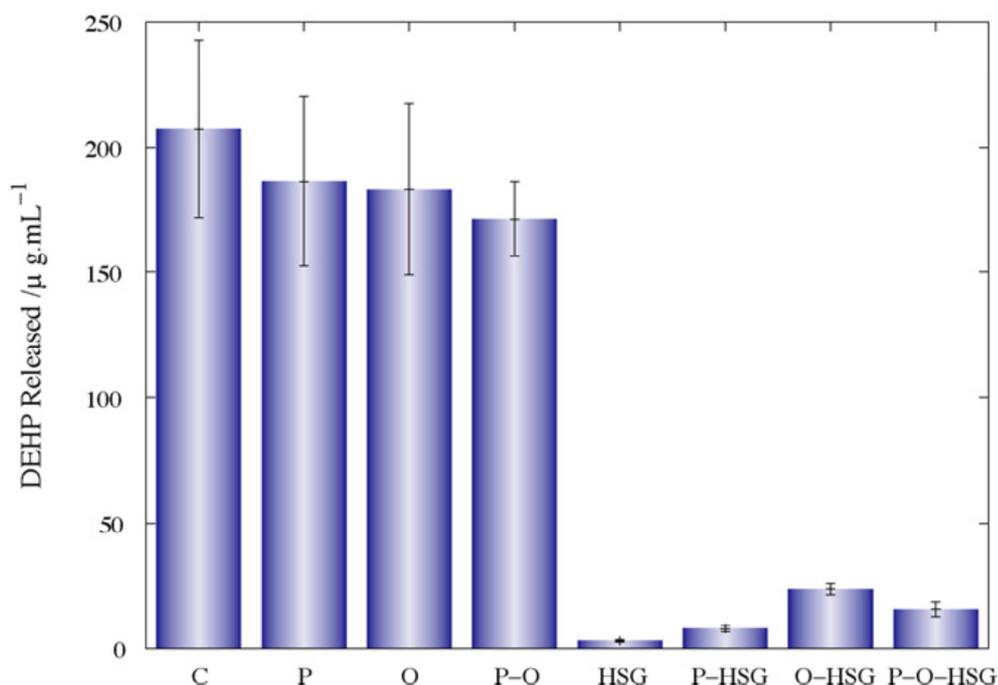


Figure 26 : Quantité de DEHP relargué après traitement physique et/ou fonctionnalisation du PVC (Massard et al 2012)

C : contrôles ; P : traitement plasma ; O : traitement UV-ozone ; P-O : traitements plasma+UV-ozone ; HSG : revêtement sol hybride ; P-HSG : traitement plasma+ revêtement sol hybride ; O-HSG : traitement UV-ozone+ revêtement sol hybride ; P-O-HSG : traitements plasma +traitements UV-ozone+ revêtement sol hybride

Ils montrent qu'après 1 heure de contact, les bandes de PVC ont relargué 207,3 $\mu\text{g/mL}$ de DEHP.

Le gaz plasma et l'UV-ozone, séparément ou en association, ont un effet négligeable sur la migration du DEHP, permettant une diminution de son relargage de l'ordre de 10-12%.

En revanche, le dépôt de couches sol gel hybrides sur les bandes plastifiées confère au PVC une barrière de confinement quasi étanche puisque le relargage est réduit de l'ordre de 98,5% par rapport à une bandelette non revêtue.

Enfin, les prétraitements par gaz plasma ou UV-ozone (ou par les 2 types de traitements) n'améliorent pas l'effet barrière obtenu par la couche seule, puisque les relargages sont diminués respectivement de 88,5% et de 93,8%.

Ces données sont vérifiées par l'analyse infrarouge des bandes de PVC après test de migration (figure 27). Le DEHP n'est pas détecté à la surface des bandes coatées, ce qui souligne la performance du coating sur la migration du plastifiant. D'autre part, l'absence d'effet barrière des pré-traitements par plasma ou UV-ozone ou la combinaison des deux sur le relargage du plastifiant est démontrée par l'absence de différence dans le rapport de bandes $1463\text{ cm}^{-1}/1426\text{ cm}^{-1}$ avec les échantillons non coatés et non prétraités (tableau 22).

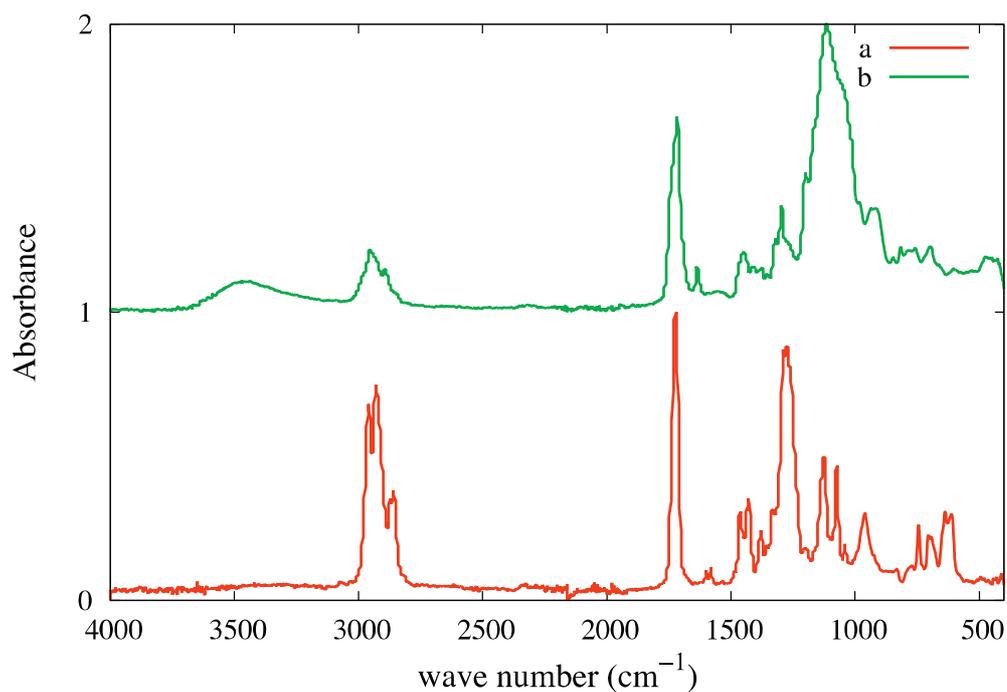


Figure 27 : Spectre IR des bandes de PVC non cotées (a) et cotées (b)

Prétraitement	Absorbance (rapport 1463 cm ⁻¹ /1426 cm ⁻¹)	Taux de DEHP (% de PVC)
Aucun	0.883± 0.009	27.9±0.3
Plasma	0.902±0.021	28.5±0.6
UV/ozone	0.916±0.004	29.0±0.7
Plasma + UV/ozone	0.904±0.019	28.6±0.6

Tableau 22 : Evaluation du taux de DEHP dans les échantillons non cotés après migration

Ces premiers résultats sont intéressants en termes de prévention de la migration, d'autant que le revêtement obtenu ne présente pas de fissuration en surface et agit comme un filtre vis-à-vis du PVC, en prévenant sa dégradation par les rayonnements UV. Néanmoins, certaines caractéristiques du PVC ainsi fonctionnalisés ne sont pas compatibles avec une utilisation en pratique clinique courante sur des DMS commercialisés. L'isofonctionnalité du PVC est affectée en raison de l'épaisseur du film revêtu à la surface du PVC. Ce dernier rend la matrice PVC plus rigide et moins ductile, modifiant les paramètres mécaniques comme le module de Young ou encore le test d'élongation à la rupture qui est 7 fois plus faible que pour le PVC non revêtu.

Le perfectionnement du coating hybride est essentiel, et passera probablement par une optimisation de sa synthèse, notamment au niveau du ratio organique/inorganique.

Ces résultats ont été présentés sous forme de communication orale lors du colloque organisé par l'EA 4676 C-Biosenss le 16 septembre 2011. Ces travaux ont également fait l'objet d'une publication dans *Progress in Organic Coatings* en avril 2012 [157].

Ce travail, réalisé sur le DEHP en raison de sa méthode de dosage bien connue, doit nous servir de modèle afin d'évaluer l'efficacité du sol hybride sur le relargage des plastifiants alternatifs au DEHP.

D'autre part, pour répondre globalement à la problématique clinique, il convient de vérifier si le coating hybride apporte une solution pour prévenir un autre type d'interactions contenu/contenant : l'absorption des médicaments.

III.3 Prévention de l'absorption des médicaments dans le PVC des DMS

Dans la continuité de nos précédents travaux, nous avons testé la potentialité protectrice du revêtement hybride organique/inorganique mis au point vis-à-vis de l'absorption du diazépam et du dinitrate isosorbide (DNIS) dans le PVC. Ces deux molécules, connues pour absorber dans le PVC, ont été choisies parmi plusieurs médicaments, dont les capacités d'absorption ont été testées par des essais préliminaires au sien de notre laboratoire. Afin de se rapprocher de la pratique clinique, et notamment du temps de contact obtenu lors d'une perfusion de médicaments, nous avons réalisé des tests de migration sur une période de 48 heures. En parallèle, l'effet protecteur vis-à-vis du relargage du DEHP pendant cette période de temps a également été évalué.

III.3.1 Matériels et méthodes

Matériels

Les échantillons sont des bandes de PVC plastifié au DEHP (Macoflex[®], laboratoire Macopharma) de 6cm x 1cm revêtues du coating hybride.

Des échantillons de mêmes dimensions non coatés et en polyéthylène basse densité (PEbd ou LDPE) (Ecoflac[®]) servent de références (positives et négatives) pour comparer les résultats obtenus avec le PVC coaté.

Le relargage du DEHP a été évalué dans de l'éthanol à 96%.

Pour les tests d'absorption, nous avons utilisé des solutions médicamenteuses de diazépam à 500µg/mL et de DNIS à 1mg/mL.

Méthodes

A T0, les échantillons sont immergés dans 6mL de solution éthanolique ou de solution médicamenteuse placée dans un tube à hémolyse.

Les temps de contact sont de 30 minutes, 1, 3, 24 et 48 heures

Après la période de contact, 1mL de la solution (éthanol ou médicament) est prélevé. A chaque temps de cinétique, l'analyse de 3 aliquots consiste en un dosage par chromatographie liquide avec détection UV de la quantité de DEHP relarguée par le PVC coaté ainsi que d'une quantification de la concentration restante en médicaments.

Nous avons complété ces dosages par une analyse de surface des échantillons par spectroscopie infrarouge (FTIR-ATR), par microscopie électronique à balayage (MEB) et par une caractérisation des propriétés mécaniques du PVC.

Les spectres IR, effectués sur les bandes de PVC, avant et après les tests de migration et de sorption, ont été réalisés en mode réflexion totale atténuée. La migration du DEHP et le phénomène d'absorption ont été évalués en suivant l'évolution de 4 bandes spectroscopiques caractéristiques du polymère (C-H à 1426 cm^{-1}), du plastifiant (C-O-C à 1463 cm^{-1}) et des solutions médicamenteuses (C=O à 1682 cm^{-1} pour le diazépam et NO_2 à 1650 cm^{-1} pour le DNIS) et en évaluant le ratio des intensités d'absorbance $A_{1463\text{ cm}^{-1}}/A_{1426\text{ cm}^{-1}}$, $A_{1682\text{ cm}^{-1}}/A_{1426\text{ cm}^{-1}}$, et $A_{1650\text{ cm}^{-1}}/A_{1426\text{ cm}^{-1}}$ ($n=10$ pour chaque analyse).

La morphologie de la surface des échantillons après tests de migration ou d'absorption a été réalisée par microscopie électronique à balayage en positionnant les échantillons sur un support métallique et après pulvérisation cathodique avec cible en or/palladium.

Le test mécanique du module élastique ou « tensile strength » a permis de caractériser la conservation des propriétés d'élasticité du PVC. Il a été réalisé en agrippant la bande de PVC à partir de chaque extrémité pour l'étirer à une vitesse constante jusqu'à son point de rupture. L'élongation des échantillons soumis à une charge axiale a été calculée à partir du déplacement de la traverse mobile de l'appareil de mesure.

III.3.2 Résultats et discussion

Les résultats de cette étude montrent que:

- le coating hybride apporte une bonne protection vis-à-vis du relargage du plastifiant sur une longue période (48h), puisque la migration est réduite en moyenne de 80% (figures 28 et 29), ce qui est confirmé par les tests d'élasticité (module de Young) et d'allongement à la rupture, le premier subissant une légère augmentation au cours des 48h d'étude, le deuxième étant stable sur la même période (figures 30 et 31).

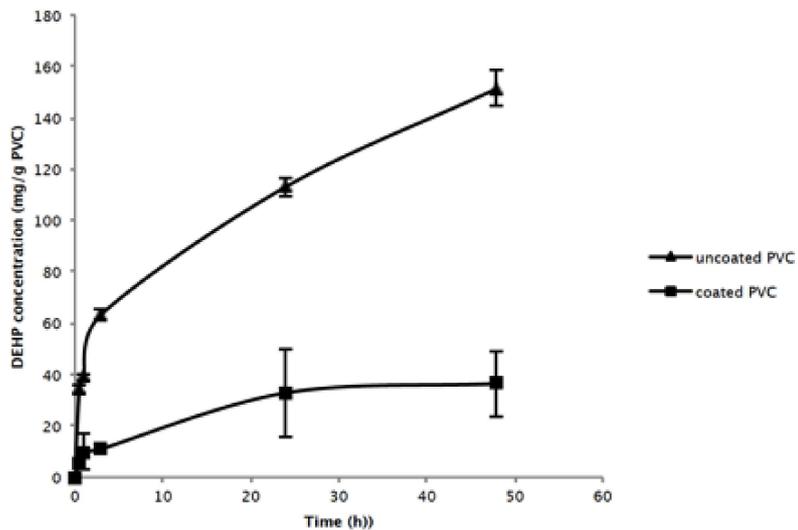


Figure 28 : Concentration en DEHP relargué à partir du PVC non coaté (n= 15) et coaté (n=15) PVC dans la solution éthanolique

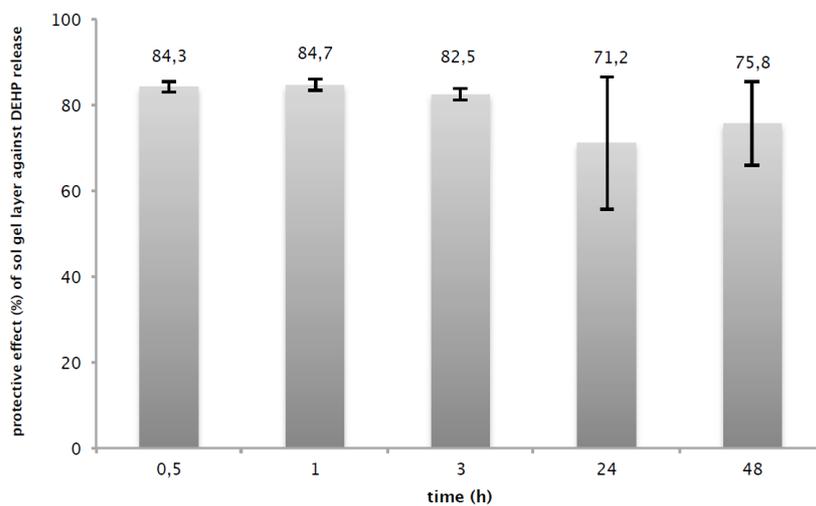


Figure 29 : Effet barrière pendant les temps de contact du sol gel-gel hybride sur les échantillons de PVC

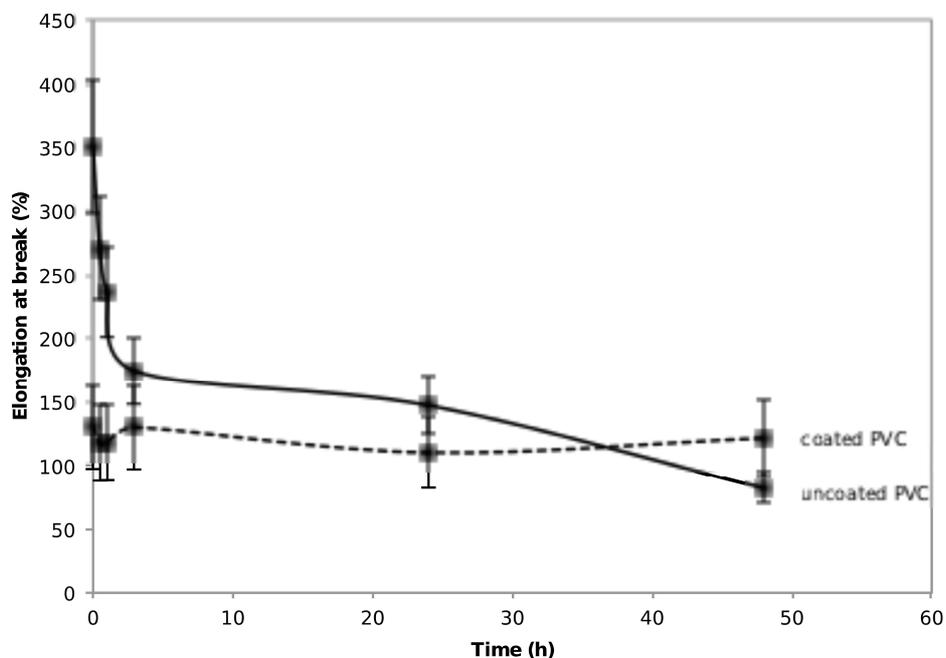


Figure 30 : Test de l'allongement à la rupture sur les échantillons de PVC coaté et non coaté

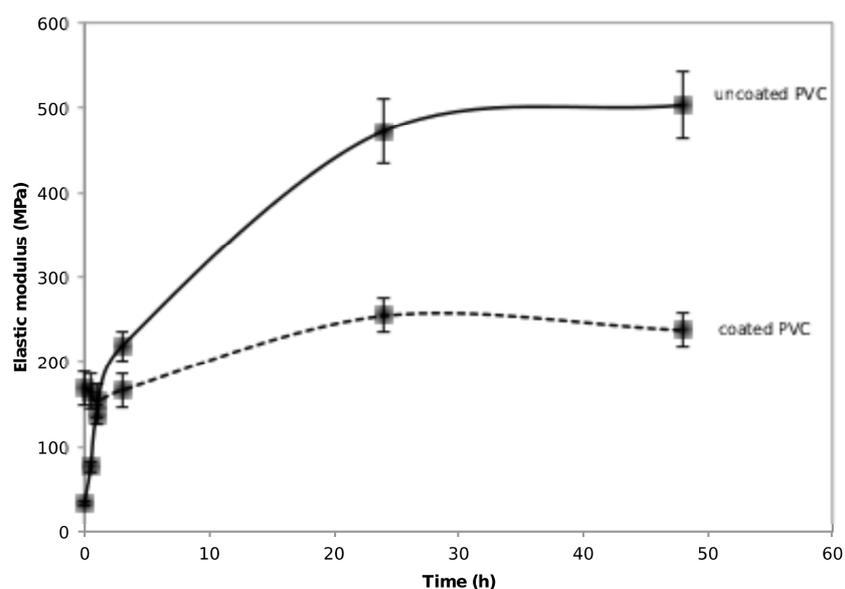


Figure 31 : Module de Young sur les échantillons de PVC coaté et non coaté

Néanmoins, les images microscopiques montrent qu'à partir de 24h de contact, l'éthanol altère progressivement le coating, ce qui entraîne une diminution de l'effet anti-migration (figure 32). En effet, les concentrations en DEHP relargués à partir du PVC coaté aux derniers temps de la cinétique sont soumises à une forte variabilité, qui est supérieure à 30% à T24h

et T48h. L'hypothèse retenue est celle d'une interaction entre l'éthanol et la couche hybride : l'éthanol, par affinité avec le propanol contenu dans le coating, diffuse progressivement dans la couche et de manière aléatoire, entraînant son gonflement et à terme sa rupture, qui se matérialise par les craquelures visibles au MEB.

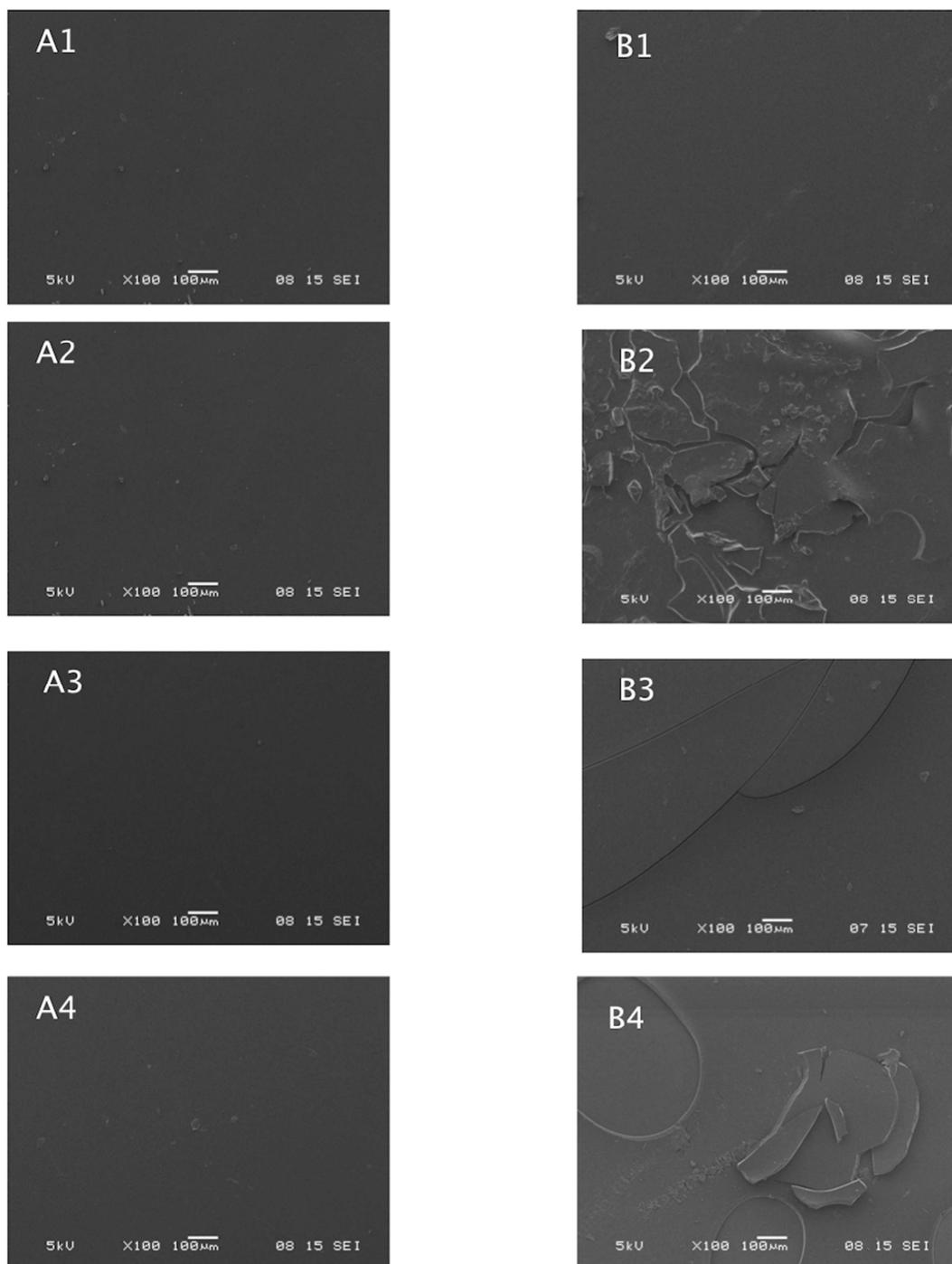


Figure 32 : Images MEB (x100) des surfaces non coatées (A) et coatées (B) après test de migration du DEHP à différents temps : (1) t=30min, (2) t=60min, (3) t=180min, (4) t=24h

- l'absorption des médicaments est également réduite par le revêtement hybride mais de manière plus modeste, notamment par comparaison à l'inertie chimique apportée par le PEbd. En effet, après 48h de contact, la perte en diazépam est diminuée de 53% et de celle du DNIS de 45% grâce au coating (figures 33 et 34), difficilement confirmée par l'analyse infrarouge en raison d'une superposition des bandes étudiées. Les différences obtenues entre les deux molécules (PVC coaté et PVC non coaté) sont cohérentes avec la théorie migratoire, laquelle est dictée essentiellement par le coefficient de partage propre à chaque molécule ainsi que de sa solubilité dans le milieu environnant. Le diazépam absorbe davantage que le DNIS dans le PVC, en raison notamment d'un LogK_{ow} plus élevée et d'un pKa de 3.3, l'assimilant à une base faible, ce qui augmente sa forme non ionisée dans une solution de chlorure de sodium à 0.9%, plus affine pour le PVC.

Les propriétés mécaniques des bandes coatées et non coatées sont inchangées, ce qui montre l'absence d'impact de l'absorption des médicaments sur le relargage du DEHP. Ces données sont confirmées par l'analyse infrarouge

Cependant, sur les images MEB est également observée une dégradation du coating probablement causée par l'éthanol contenu dans la formulation du diazépam, moins apparente sur les images MEB relative à l'absorption du DNIS (figures 35 et 36).

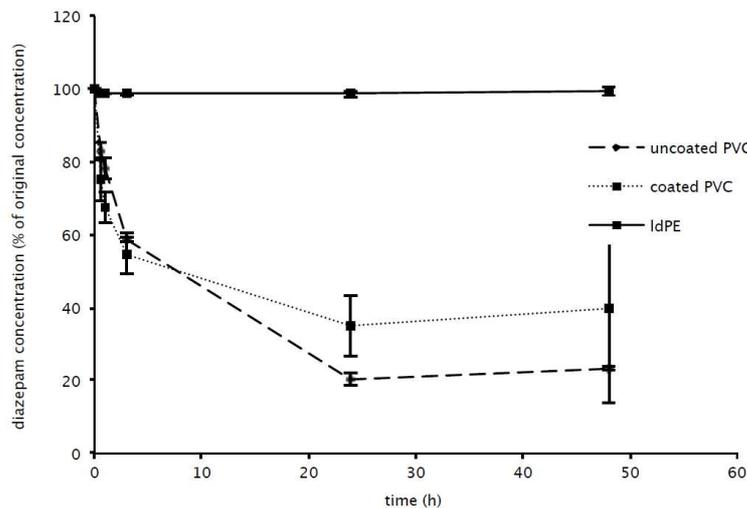


Figure 33 : Concentrations restantes en diazépam après contact avec le PVC non coaté (n=15), le PVC coaté (n=15) et le PEbd (n=15) (Bernard et al 2013)

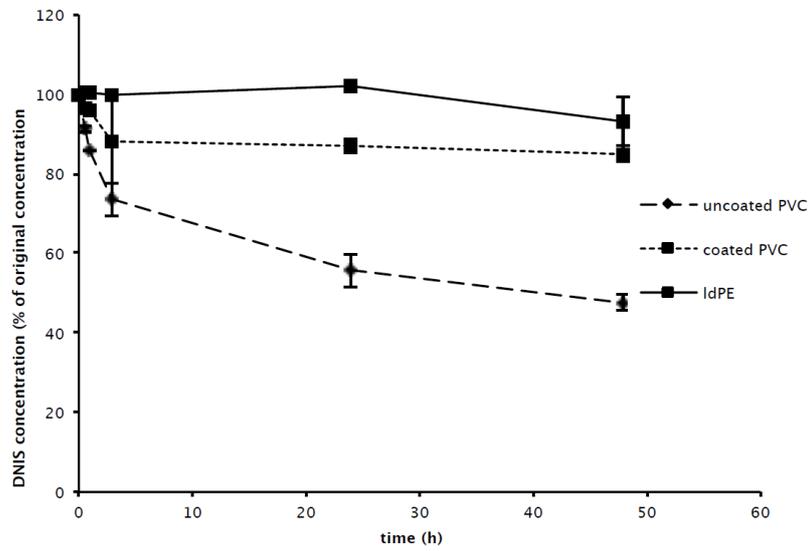


Figure 34 : Concentrations restantes en DNIS après contact avec le PVC non coaté (n=15), le PVC coaté (n=15) et le PEbD (n=15) (Bernard et al 2013)

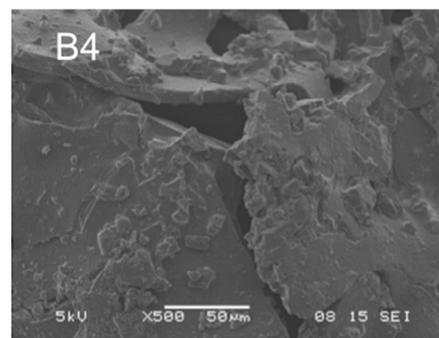
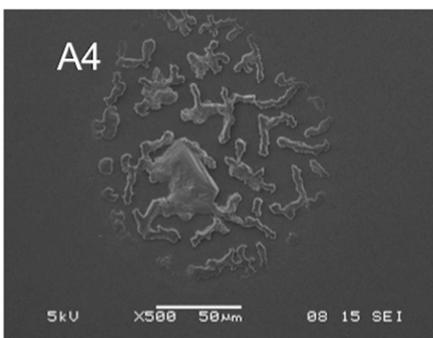
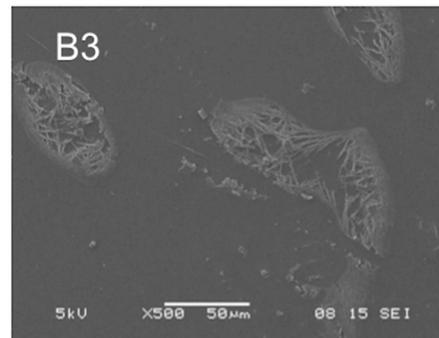
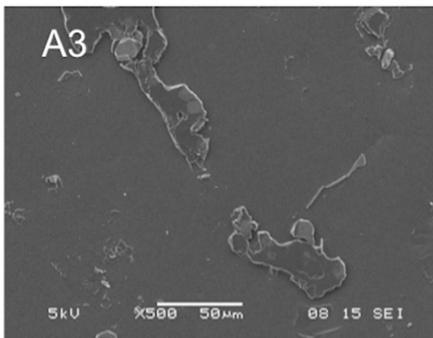
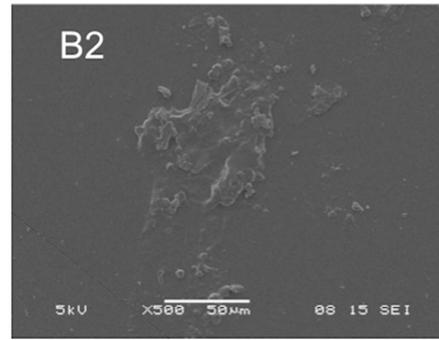
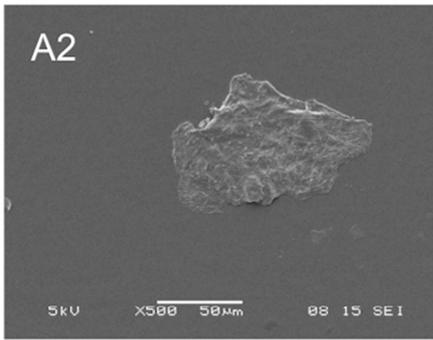
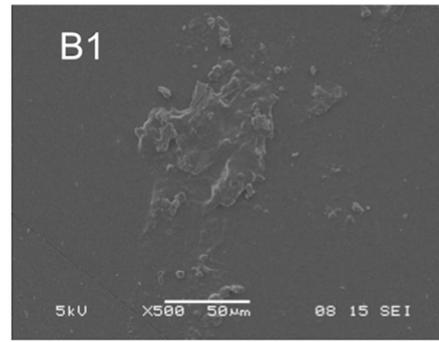
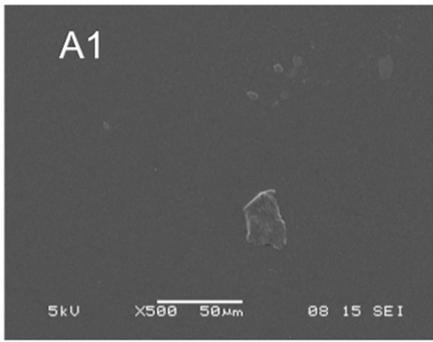


Figure 35 : Images MEB (500x) des surfaces en PVC non coatées (A) et coatées (B) après les tests d'absorption dans le diazépam à différents temps: (1) $t=30\text{min}$, (2) $t=60\text{min}$, (3) $t=180\text{min}$, (4) $t=24\text{h}$ (Bernard et al, 2013)

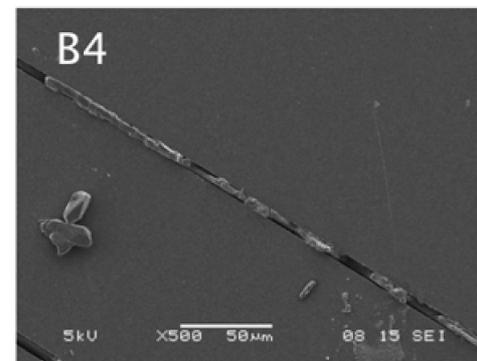
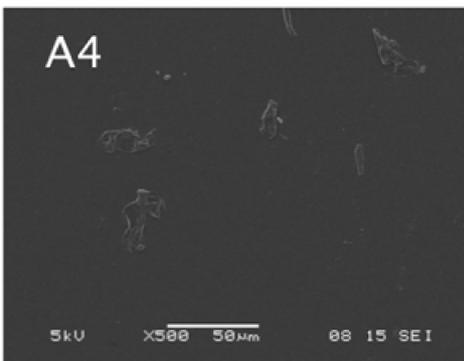
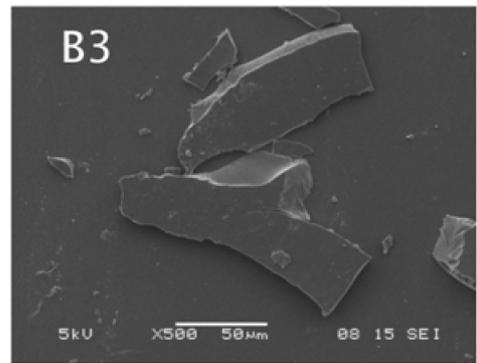
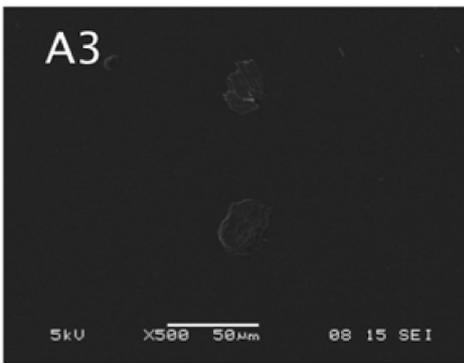
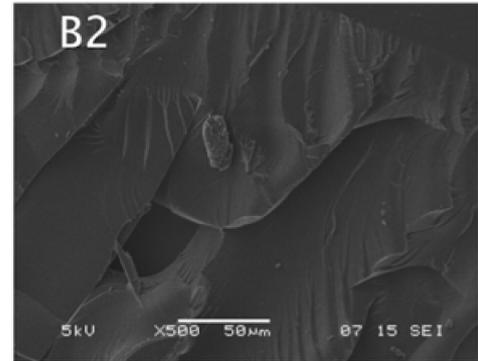
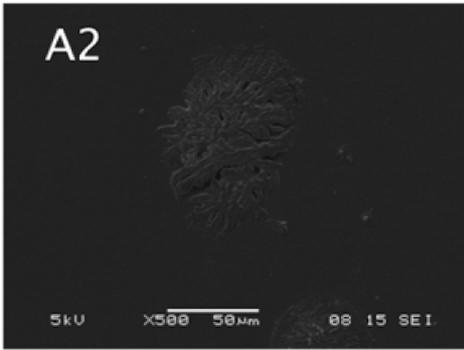
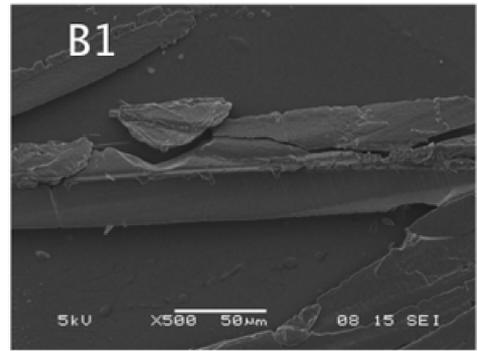
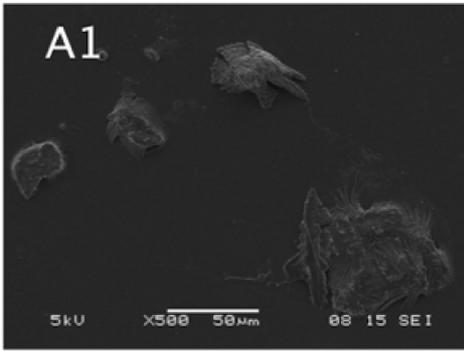


Figure 36 : Images MEB (500x) des surfaces en PVC non coatées (A) et coatées (B) après les tests d'absorption dans le DNIS à différents temps: (1) t=30min, (2) t=60min, (3) t=180min, (4) t=24h (Bernard et al, 2013)

Les résultats obtenus avec le sol gel hybride organique/inorganique montrent qu'il persiste des interactions entre le PVC et les solutions médicamenteuses destinées à être perfusées. La protection apportée par le coating n'est actuellement pas suffisante en vue d'un développement par les industriels de perfuseurs munis de cette innovation, d'autant que les propriétés mécaniques du PVC ne sont pas entièrement conservées. L'amélioration du process de fabrication du coating devra être envisagée par notre équipe de recherche afin d'espérer obtenir une barrière efficace à l'égard des plastifiants et une absence d'interaction avec les médicaments en contact.

Ces travaux de recherche ont fait l'objet d'un article publié dans *Journal of Applied Polymer Science* [157].

IV- DISCUSSION GENERALE – CONCLUSION

L'essor de l'industrie pétrolière qui a suivi le dernier conflit mondial a entraîné celui des matériaux plastiques, qui découlent presque tous du pétrole, directement ou indirectement. L'industrie alimentaire les a rapidement utilisés pour le flaconnage et l'emballage. Les industries de transformation les ont employés pour de nombreux objets manufacturés dont l'aspect, le prix et l'utilisation ont été rapidement modifiés [158].

Dans l'industrie pharmaceutique, et particulièrement dans le domaine médico-chirurgical, le développement a été plus tardif et plus frileux mais a permis une évolution considérable et totale. Totale, notamment parce qu'aucun autre matériau n'apporte dans ce domaine une telle adéquation entre ses caractéristiques et les qualités requises. Dans le cas de récipients transitoires, tels que les tubulures, cathéters, les qualités requises pour l'utilisateur sont la possibilité de voir les liquides circulants, l'extrême maniabilité du dispositif sans contrainte ni altération et d'éviter le bris de récipients. Dans le cas de produits susceptibles d'être au contact direct avec les tissus (cathéters, sondes, sutures, drains, implants), la qualité primordiale est l'inaltérabilité, la résistance et la compatibilité biologique.

C'est pour cette raison que le PVC a pris une part importante du marché dans le domaine des dispositifs médicaux, et particulièrement en raison des grandes possibilités de modulation de sa souplesse et de son état de surface pour étendre le champ d'application des produits ainsi fabriqués. C'est dans ce cadre qu'entrent les plastifiants, susceptibles d'améliorer les performances plastifiantes et la stabilité des dispositifs médicaux en PVC.

L'apparition du DEHP remonte aux années 1940 avec Gresham's qui en a breveté l'utilisation dans les polymères tels que le PVC [60]. La suite bien connue de son expansion privilégiée au sein des dispositifs médicaux a enregistré ses limites depuis la mise en exergue de sa toxicité pour l'Homme en tant que perturbateur endocrinien dans les années 1990. Néanmoins, le risque du DEHP via les dispositifs médicaux n'a pas été qualifié immédiatement, alors qu'il faisait déjà l'objet de restriction dans le domaine de l'alimentaire, des jouets pour les enfants et de la cosmétologie. Le terme de perturbateur endocrinien est actuellement au cœur de la sensibilisation des populations par les médias au risque lié aux polluants environnementaux, tel que le souligne la Revue Prescrire en 2011 dans 2 numéros spécifiques consacrés à la problématique [159]. Après le rapport du Scenhir de 2008 (mis à jour en 2014) qui sert désormais de référence pour l'évaluation du risque du DEHP via les dispositifs médicaux et la proposition de plastifiants alternatifs sur la base de données bibliographiques issues principalement d'études animales, la question de la substitution optimale, pour obtenir un dispositif médical efficient et sécuritaire, reste en suspens. Le rapport du Ministère danois de

l'Environnement intitulé « Alternatives to classified phthalates in medical devices » réalisé sur la période allant de juillet à décembre 2013, donne quant à lui un aperçu de l'impact sanitaire et environnemental des plastifiants alternatifs potentiels au DEHP, BBP, DBP et DIBP. L'objectif de cette analyse est d'aider l'industrie et les importateurs à choisir des solutions appropriées aux phthalates les plus problématiques, c'est-à-dire ceux qui sont inscrits sur la liste candidate des substances soumises à autorisation dans le cadre de la réglementation REACH. D'autant que la dernière loi française en supprime définitivement l'utilisation dans les situations les plus à risque à l'hôpital (maternité et néonatalogie) à partir de juillet 2015 [2]. La liste des 10 plastifiants établie repose sur l'expérience préalable du marché des dispositifs médicaux et notamment sur l'avis des producteurs de substituts et des fabricants de dispositifs médicaux utilisant déjà ces solutions, entre autres. Il est cependant bien souligné par les auteurs que cette évaluation doit être considérée comme un examen des données disponibles plutôt que comme une évaluation approfondie puisque les données utilisées dépendent en partie des éléments fournis par les déclarants [4].

Ici repose donc l'enjeu de notre problématique, puisqu'il existe un réel manque d'informations de manière générale sur ces substituts. L'évaluation et la gestion du risque lié aux plastifiants alternatifs intégrés dans les dispositifs médicaux doit normalement permettre de répondre à ces questions laissées en suspens. C'est l'objectif du projet ARMED. Dans ce cadre, les données d'exposition chez l'Homme seront issues d'une recherche observationnelle avec collection biologique qui prévoit de mesurer les métabolites des plastifiants après exposition des patients en situations médicales à risque (tâche 5 du projet ARMED). L'étude clinique est actuellement en cours ; elle est menée sur le CHU de Clermont-Ferrand et le CHRU de Lille et intègre au total 6 services investigateurs qui ont contribué à l'inclusion de plus de 300 patients. Ces données seront ensuite corrélées aux données *in vitro*, et notamment celles qui déterminent la migration des plastifiants à partir des dispositifs médicaux.

Notre travail a permis de disposer de premières données *in vitro*. Les résultats issus de l'étude de migration adaptée de l'alimentaire nous permettent déjà de hiérarchiser le risque associé aux plastifiants alternatifs des DMS quant à leur capacité migratoire. Dans un contexte réservé aux DMS de la perfusion et de la nutrition, le TOTM, et dans une moindre mesure le DEHT, se distinguent par leur moindre propension à migrer dans des simulants susceptibles de refléter les conditions cliniques d'utilisation réelle des dispositifs. Les relations avec leurs propriétés physico-chimiques propres corroborent ces premiers résultats. Cette première étude nous a ainsi permis de développer et d'optimiser la construction de modèles de migration spécifiques adaptés à une évaluation clinique a priori du risque d'exposition. Cette évaluation, comme nous

l'avons montré dans la 2^e partie de cette thèse, est un programme complexe puisqu'il ne s'appuie pas sur une réglementation existante contrairement au domaine de l'alimentaire. La construction des modèles de migration a impliqué la mise en œuvre de connaissances théoriques (caractérisation complète des propriétés physicochimiques des plastifiants, et bilan exhaustif de leur utilisation) et pratiques (expérience et expertise cliniques d'utilisation des dispositifs médicaux dans les situations de perfusion et nutrition, de connaissance de pratique thérapeutique des médicaments et autres fluides en contact : débits, temps de perfusion, changements de ligne, température, etc.... et d'environnement associé). Le travail en groupe projet pluridisciplinaire a été essentiel pour obtenir un consensus sur les paramètres nécessaires à l'établissement du point de départ des modèles : le postulat clinique.

Ce postulat, établi dans des situations de worst case, est certes indispensable pour la détermination des paramètres des futurs essais de migration qui seront proposés mais c'est aussi l'élément fondateur qui permettra de définir à partir des données de toxicité animale (NOAEL) puis des doses théoriques seuil chez l'Homme (DNEL), les LMS de chaque plastifiant étudié. Les données de cytotoxicité obtenues dans le cadre du projet Armed permettront également d'étayer ces valeurs.

A l'issue de ce travail, nous devrions pouvoir déterminer si un dispositif médical donné, testé à l'aide du modèle défini, présente ou non des risques pour le patient en fonction des quantités de plastifiants relargués. Si le taux de chaque plastifiant est inférieur à sa LMS, le dispositif pourra être considéré comme sûr. Dans le cas contraire, une adaptation de la composition du DMS devra être envisagée.

Notre travail entre dans le cadre d'une problématique essentielle en terme de sécurité des produits de santé, celle de l'évaluation des dispositifs médicaux. Certaines exigences générales sont assignées aux DMS [160] :

- ils doivent être conçus et fabriqués de telle manière que leur utilisation ne compromette pas l'état clinique et la sécurité des patients, ni la sécurité et la santé des utilisateurs [...]
- les solutions choisies par le fabricant dans la conception et la construction des dispositifs doivent se conformer aux principes d'intégration de la sécurité en tenant compte de l'état de la technique généralement reconnu. Pour retenir les solutions les plus appropriées, le fabricant doit appliquer 3 principes de sécurité : éliminer ou réduire le risque, le cas échéant prendre les mesures de protection appropriées (dispositifs d'alarme) et informer les utilisateurs des risques résiduels à l'insuffisance des mesures de protection.
- les DMS doivent atteindre les performances qui leur sont assignées par leur fabricant, performances qui ne doivent pas être altérées de façon à compromettre l'état clinique et la

sécurité des patients. C'est-à-dire que les effets secondaires et indésirables ne sont admis que s'ils présentent un risque acceptable au regard des performances (art. R5211-21 CSP).

Ces exigences mettent donc bien l'accent sur la sécurité et les mesures de prévention associées aux potentiels risques d'un dispositif médical. Néanmoins, la réglementation relative aux DMS ne prévoit pas entièrement des exigences strictes liées à l'évaluation de ce risque, probablement en raison d'un cadre réglementaire européen récent (le vaste marché des DMS est resté longtemps sans réglementation dans la plupart des pays européens !). Le concept de la « nouvelle approche » mis en place par la Commission Européenne encadre davantage la mise sur le marché des DMS par le biais de normes qui définissent les exigences requises ainsi que d'outils d'interprétation appelés Meddev, qui sont d'autant de référentiels sur lesquels les entreprises doivent s'appuyer pour démontrer la conformité de leur DM aux exigences essentielles [161]. Malgré cela, il est clairement admis qu'il existe un déficit en matière de description de la bonne évaluation de nombreuses catégories de DM, et que si la mise sur le marché est unique au plan européen, chaque pays développe ses propres modalités d'évaluation pour ce qui concerne la prise en charge des DMS dans le système de santé.

Des spécificités et contraintes propres au monde du DM en matière d'évaluation existent néanmoins. La problématique de la gestion du risque dans le domaine du dispositif médical est une donnée essentielle et souvent complexe étant donné la diversité des utilisateurs tant professionnels que profanes (les patients et leurs proches). A ce titre, la gestion du risque s'étend bien au-delà de l'étape de conception industrielle ; elle s'impose aussi notamment aux établissements de santé qui intègrent des technologies de plus en plus complexes [160]. Cette prise en compte du risque nécessite systématiquement l'étude de 3 dimensions indissociables que sont les associations *patient-DM*, *utilisateur-produit* et *professionnel-patient*.

L'évaluation des DMS ne repose pas systématiquement sur des essais cliniques, qui, dans certains cas, ne sont pas toujours appropriés. En effet, la nature même de certains dispositifs médicaux (mécanique, physique...) rend leur évaluation plus modélisable sur bancs d'essais du fait d'une prédictibilité plus forte de leur comportement en situation clinique et de la moindre variabilité de leurs performances d'une personne à l'autre. Cette règle peut par exemple s'appliquer aux dispositifs médicaux en PVC plastifié type perfuseurs, dont le rapport bénéfice/risque pourrait se conformer de la même manière à l'évaluation des 3 dimensions, avec prise en compte notamment de l'adaptation à la situation clinique de perfusion parfois très complexe (montages comprenant de nombreuses voies) et à l'environnement dans lequel sera utilisé le DM (température élevée pour les populations néonatalogiques en couveuses).

L'évaluation de la migration des plastifiants à partir des DMS en PVC plastifié peut être positionnée comme une étape dans l'évaluation clinique de ce type de DMS. A l'issue du projet, la définition de normes acceptables au regard de la sécurité des patients pourrait s'intégrer dans la démarche et être proposée comme un outil venant renforcer cette évaluation.

La recherche d'innovations susceptibles de proposer des DMS à la fois performants et sécuritaires, est également indispensable. Les DM développés doivent faire l'objet d'une évaluation adaptée permettant de sécuriser leur utilisation. Dans le cadre de notre travail de recherche, nous avons tenté d'apporter une solution technique pour éviter la migration des plastifiants à partir du PVC des DM. Le coating hybride développé comme barrière anti-migration apporte une réelle amélioration. Cependant, son optimisation actuellement en cours est indispensable pour obtenir un DM isofonctionnel. Cette optimisation devra nécessairement être suivie d'une évaluation structurée. Les modèles de migration développés représentent un premier aspect dans cette étude objective du risque associé. Ils constituent un outil pour l'évaluation et la prévention du risque sanitaire de ces technologies avancées. L'intégration de cette démarche sécuritaire adossée à l'utilisation de modèles adaptés à la pratique clinique dès les premières étapes du développement d'un produit innovant est un élément essentiel pour favoriser le transfert de technologie. A cet effet, il semble indispensable d'associer les compétences et de développer une recherche translationnelle efficace associant l'ensemble des professionnels concernés, du chercheur à l'utilisateur.

IV. BILAN DES PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS ISSUES DE LA THESE

Publications

2015. Bernard L, Cueff R, Breysse C, Décaudin B Sautou V. for the Armed Study Group. Migrability of PVC plasticizers from medical devices into infused solutions' simulant. *International Journal of Pharmaceutics*, article soumis

2014. Bernard L, Cueff R, Bourdeaux D, Breysse C, Sautou V. for the Armed Study Group. Analysis of plasticizers in poly(vinyl chloride) medical devices for infusion and artificial nutrition: comparison and optimization of the extraction procedures, a pre-migration test step. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, Article in press

2014. Bernard L, Décaudin B, Lecoœur M, Richard D, Bourdeaux D, Cueff R, Sautou V. for the Armed Study Group. Analytical methods for the determination of DEHP plasticizer alternative present in medical devices: a review. *Talanta*, Volume 129, 1 November 2014, Pages 39-54

2013. Bernard L, Cueff R, Massard C, Blavignac C, Awitor K.O, Chopineau J, Sautou V. Hybrid sol gel coating: a solution to prevent interactions between plasticized PVC and injectable drugs? *Journal of Applied Polymer Science*, Volume 131, Issue 8, April 15, 2014

2012. Massard C, Bernard L, Cueff R, Raspal V, Feschet-Chassot E, Sibaud Y, Sautou V, Awitor KO. Photopolymerizable hybrid sol gel coating as a barrier against plasticizer release. *Progress in Organic Coatings*, 2012 ; 75 : 116-123

Communications

Communications orales

2011. Bernard L, Massard C, Cueff R, Chopineau J, Sautou V, Komla Awitor O. Impact de différentes fonctionnalisations de surface du PVC plastifié sur la migration des phtalates. Colloque Interface Vivant/Matériaux nanostructures, Clermont-Ferrand, 16 septembre 2011

Communications affichées

2011. Massard C, Bernard L, Raspal V, Feschet-Chassot E, Cueff R, Sautou V, Komla Awitor O. Couches minces barrière de confinement sur dispositifs médicaux. CNRIUT Cherbourg-Octeville, 8-9-10 juin 2011

Conférences invitées

2014. Bernard L. Les modèles d'évaluation de la migration des plastifiants à partir des dispositifs médicaux. 24^{èmes} Journées Europharmat, Tours, 14-16 octobre 2014

2014. Sautou V, Bernard L. La recherche en pharmacie clinique – Projet ARMED-ANSM. 15^{ème} Congrès de la Société Française de Pharmacie Clinique, Grenoble, 5-7 février 2014

PUBLICATIONS ISSUES DE LA THÈSE

1^{er} article: Photopolymerizable hybrid sol gel coating as a barrier against plasticizer release. *Progress in organic coatings*, 2012; 75 : 116-123

2^e article: Hybrid Sol Gel Coating: A Solution to Prevent Interactions Between Plasticized Poly(vinyl chloride) and Injectable Drugs? *J. Appl. Polym. Sci.* 131 (2014)

3^e article: Analytical methods for the determination of DEHP plasticizer alternative present in medical devices: a review. *Talanta*, Volume 129, 1 November 2014, Pages 39-54

4^e article: Analysis of plasticizers in poly(vinyl chloride) medical devices for infusion and artificial nutrition: comparison and optimization of the extraction procedures. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, January 2015

V. BIBLIOGRAPHIE

- [1] European Union, Regulation (EC) No. 1272/2008 of the European Parliament and of the Council on classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/2006., 2008.
- [2] LOI n° 2012-1442 du 24 décembre 2012 visant à la suspension de la fabrication, de l'importation, de l'exportation et de la mise sur le marché de tout conditionnement à vocation alimentaire contenant du bisphénol A, 2012.
- [3] Scientific Committee on Emerging and Newly-Identified Health Risks, Opinion on the Safety of Medical Devices containing DEHP-plasticized PVC or other plasticizers on neonates and other groups possibly at risk, n.d.
- [4] The Danish Environmental Protection Agency, Alternatives to classified phthalates in medical devices, 2014.
- [5] Société Chimique de France, PVC- Situation française, n.d.
<http://www.societechimiquedefrance.fr/extras/donnees/mater/pvc/texpvc.htm>.
- [6] PVC- PVC for Health, n.d. <http://www.pvc.org/en/>.
- [7] Groupe de travail PVC c/o CES, Le PVC en questions, 1998.
<http://dechetsbtplr.free.fr/dossiers%20techniques/documents/pvc/pvc%20en%20questions.pdf>
- [8] P.H. Daniels, A brief overview of theories of PVC plasticization and methods used to evaluate PVC-plasticizer interaction, *J. Vinyl Addit. Technol.* 15 (2009) 219–223.
 doi:10.1002/vnl.20211.
- [9] SFPC - GERPAC, Guide méthodologique des études de stabilité des préparations - Partie 1: Préparations liquides, 2013.
- [10] J.I. Hirsch, J.H. Wood, R.B. Thomas, Insulin adsorption to polyolefin infusion bottles and polyvinyl chloride administration sets, *Am. J. Hosp. Pharm.* 38 (1981) 995–997.
- [11] Drug interactions with medical plastics, *Drug Intell. Clin. Pharm.* 17 (1983) 726–731.
- [12] M.C. Allwood, Sorption of drugs to intravenous delivery systems, (1983) 83–85.
- [13] A.M. Yahya, J.C. McElnay, P.F. D'Arcy, Drug sorption to glass and plastics, *Drug Metabol. Drug Interact.* 6 (1988) 1–45.
- [14] J.P. Remon, M.G. Bogaert, Loss of glyceryl trinitrate and of isosorbide dinitrate during infusion: a literature survey and practical recommendations, *Acta Clin. Belg.* 38 (1983) 338–341.
- [15] N.K. Kambia, T. Dine, T. Dupin-Spriet, B. Gressier, M. Luyckx, F. Goudaliez, et al., Compatibility of nitroglycerin, diazepam and chlorpromazine with a new multilayer material for infusion containers, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 37 (2005) 259–264.
 doi:10.1016/j.jpba.2004.10.020.
- [16] E.A. Kowaluk, M.S. Roberts, A.E. Polack, Interactions between drugs and intravenous delivery systems, *Am. J. Hosp. Pharm.* 39 (1982) 460–467.
- [17] L.A. Trissel, Drug stability and compatibility issues in drug delivery, *Cancer Bull.* 42 (1990) 393–398.
- [18] L. Illum, H. Bundgaard, Sorption of drugs by plastic infusion bags, *Int. J. Pharm.* 10 (1982) 339–351. doi:10.1016/0378-5173(82)90168-5.
- [19] V. Sautou, J. Chopineau, I. Gremeau, R. Chevrier, F. Bruneaux, Compatibility with medical plastics and stability of continuously and simultaneously infused isosorbide dinitrate and heparin, *Int. J. Pharm.* 107 (1994) 111–119. doi:10.1016/0378-5173(94)90448-0.
- [20] A. Treleano, G. Wolz, R. Brandsch, F. Welle, Investigation into the sorption of nitroglycerin and diazepam into PVC tubes and alternative tube materials during application, *Int. J. Pharm.* 369 (2009) 30–37. doi:10.1016/j.ijpharm.2008.10.024.
- [21] G. Wypych, Handbook of Plasticizers, 2nd edition, George Wypych, 2012.
- [22] K. Kambia, T. Dine, R. Azar, B. Gressier, M. Luyckx, C. Brunet, Comparative study of the leachability of di(2-ethylhexyl) phthalate and tri(2-ethylhexyl) trimellitate from haemodialysis tubing, *Int. J. Pharm.* 229 (2001) 139–146. doi:10.1016/S0378-5173(01)00840-7.

- [23] H. Takehisa, E. Naoko, S. Masahiko, T. Katsuhide, O. Moriyuki, S. Keizoh, et al., Release behavior of diethylhexyl phthalate from the polyvinyl-chloride tubing used for intravenous administration and the plasticized PVC membrane, *Int. J. Pharm.* 297 (2005) 30–37. doi:10.1016/j.ijpharm.2005.02.015.
- [24] D. Jenke, Extractable/leachable substances from plastic materials used as pharmaceutical product containers/devices, *PDA J. Pharm. Sci. Technol. PDA.* 56 (2002) 332–371.
- [25] J.A. Tickner, T. Schettler, T. Guidotti, M. McCally, M. Rossi, Health risks posed by use of Di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) in PVC medical devices: a critical review, *Am. J. Ind. Med.* 39 (2001) 100–111.
- [26] T. Hanawa, E. Muramatsu, K. Asakawa, M. Suzuki, M. Tanaka, K. Kawano, et al., Investigation of the release behavior of diethylhexyl phthalate from the polyvinyl-chloride tubing for intravenous administration, *Int. J. Pharm.* 210 (2000) 109–115.
- [27] null Faouzi M el-A, T. Dine, M. Luyckx, C. Brunet, M.L. Mallevais, F. Goudaliez, et al., Stability, compatibility and plasticizer extraction of miconazole injection added to infusion solutions and stored in PVC containers, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 13 (1995) 1363–1372.
- [28] S. Bagel-Boithias, V. Sautou-Miranda, D. Bourdeaux, V. Tramier, A. Boyer, J. Chopineau, Leaching of diethylhexyl phthalate from multilayer tubing into etoposide infusion solutions, *Am. J. Health-Syst. Pharm. AJHP Off. J. Am. Soc. Health-Syst. Pharm.* 62 (2005) 182–188.
- [29] S. Loff, F. Kabs, U. Subotic, T. Schaible, F. Reinecke, M. Langbein, Kinetics of diethylhexyl-phthalate extraction From polyvinylchloride-infusion lines, *JPEN J. Parenter. Enteral Nutr.* 26 (2002) 305–309.
- [30] D. Bourdeaux, V. Sautou-Miranda, S. Bagel-Boithias, A. Boyer, J. Chopineau, Analysis by liquid chromatography and infrared spectrometry of di(2-ethylhexyl)phthalate released by multilayer infusion tubing, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 35 (2004) 57–64. doi:10.1016/j.jpba.2003.12.018.
- [31] L. Bernard, R. Cueff, C. Massard, C. Blavignac, K.O. Awitor, J. Chopineau, et al., Hybrid sol gel coating: A solution to prevent interactions between plasticized poly(vinyl chloride) and injectable drugs?, *J. Appl. Polym. Sci.* 131 (2014) n/a–n/a. doi:10.1002/app.40145.
- [32] European Union, Directive 2007/47/EC of the European Parliament and of the Council of 5 September 2007 amending Council Directive 90/385/EEC on the approximation of the laws of the Member States relating to active implantable medical devices, Council Directive 93/42/EEC concerning medical devices and Directive 98/8/EC concerning the placing of biocidal products on the market, n.d.
- [33] F. Chiellini, M. Ferri, A. Morelli, L. Dipaola, G. Latini, Perspectives on alternatives to phthalate plasticized poly(vinyl chloride) in medical devices applications, *Prog. Polym. Sci.* 38 (2013) 1067–1088. doi:10.1016/j.progpolymsci.2013.03.001.
- [34] S. Bagel, B. Décaudin, S. Neuville, J. Chopineau, P. Odou, V. Sautou, Les phtalates dans les dispositifs médicaux destinés à la nutrition artificielle, *Nutr. Clin. Métabolisme.* 25 (2011) 15–23. doi:10.1016/j.nupar.2010.11.001.
- [35] V. Sautou-Miranda, F. Brigas, S. Vanheerswynghels, J. Chopineau, Compatibility of paclitaxel in 5% glucose solution with ECOFLAC low-density polyethylene containers-stability under different storage conditions, *Int. J. Pharm.* 178 (1999) 77–82.
- [36] B. Pourroy, C. Botta, C. Solas, B. Lacarelle, D. Braguer, Seventy-two-hour stability of Taxol in 5% dextrose or 0.9% sodium chloride in Viaflo, Freeflex, Ecoflac and Macoflex N non-PVC bags, *J. Clin. Pharm. Ther.* 30 (2005) 455–458. doi:10.1111/j.1365-2710.2005.00669.x.
- [37] S. Loff, U. Subotic, F. Reinicke, H. Wischmann, J. Brade, Extraction of di-ethylhexyl-phthalate from perfusion lines of various material, length and brand by lipid emulsions, *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 39 (2004) 341–345.
- [38] M.S. Dopico-García, J.M. López-Vilariño, M.V. Gonzalez-Rodríguez, Antioxidant

- content of and migration from commercial polyethylene, polypropylene, and polyvinyl chloride packages, *J. Agric. Food Chem.* 55 (2007) 3225–3231. doi:10.1021/jf070102+.
- [39] M.S. Dopico-García, J.M. López-Vilariño, M.V. González-Rodríguez, Determination of antioxidant migration levels from low-density polyethylene films into food simulants, *J. Chromatogr. A*. 1018 (2003) 53–62.
- [40] M.C. Sunny, P. Ramesh, P.V. Mohanan, K.E. George, Metallocene based polyolefin: a potential candidate for the replacement of flexible poly (vinyl chloride) in the medical field, *Polym. Adv. Technol.* 21 (2010) 621–631. doi:10.1002/pat.1475.
- [41] R.A. Bubeck, Structure–property relationships in metallocene polyethylenes, *Mater. Sci. Eng. R Rep.* 39 (2002) 1–28. doi:10.1016/S0927-796X(02)00074-8.
- [42] T.C. Chung, Synthesis of functional polyolefin copolymers with graft and block structures, *Prog. Polym. Sci.* 27 (2002) 39–85. doi:10.1016/S0079-6700(01)00038-7.
- [43] O. Corriol, S. Crauste-Manciet, P. Arnaud, F. Brion, D. Brossard, R. Causse, et al., Recommendations pour la préparation des mélanges de nutrition parentérale, *Nutr. Clin. Métabolisme*. 19 (2005) 30–55. doi:10.1016/j.nupar.2005.01.003.
- [44] H. Mulla, G. Lawson, E.D. Woodland, G.J. Peek, H. Killer, R.K. Firmin, et al., Effects of neonatal extracorporeal membrane oxygenation circuits on drug disposition, *Curr. Ther. Res.* 61 (2000) 838–848. doi:10.1016/S0011-393X(00)90010-9.
- [45] E.D. Wildschut, M.J. Ahsman, K. Allegaert, R. a. A. Mathot, D. Tibboel, Determinants of drug absorption in different ECMO circuits, *Intensive Care Med.* 36 (2010) 2109–2116. doi:10.1007/s00134-010-2041-z.
- [46] L.C. Lasave, R. Urteaga, R.R. Koropecski, V.D. Gonzalez, R.D. Arce, Real-time study of protein adsorption kinetics in porous silicon, *Colloids Surf. B Biointerfaces*. 111 (2013) 354–359. doi:10.1016/j.colsurfb.2013.06.024.
- [47] J. Trudel, M.W. Gauderer, M.J. Drews, M. LaBerge, Lipid uptake by silicone enteral access feeding devices, *J. Pediatr. Surg.* 33 (1998) 880–884.
- [48] J.P. Theron, J.H. Knoetze, R.D. Sanderson, R. Hunter, K. Mequanint, T. Franz, et al., Modification, crosslinking and reactive electrospinning of a thermoplastic medical polyurethane for vascular graft applications, *Acta Biomater.* 6 (2010) 2434–2447. doi:10.1016/j.actbio.2010.01.013.
- [49] K.R. St John, The use of polyurethane materials in the surgery of the spine: a review, *Spine J. Off. J. North Am. Spine Soc.* 14 (2014) 3038–3047. doi:10.1016/j.spinee.2014.08.012.
- [50] P.-A. Rucart, A. Boyer-Grand, V. Sautou-Miranda, C. Bouteloup, J. Chopineau, Influence of unclogging agents on the surface state of enteral feeding tubes, *JPEN J. Parenter. Enteral Nutr.* 35 (2011) 255–263. doi:10.1177/01486071110383146.
- [51] A.E. Goulas, K.A. Riganakos, M.G. Kontominas, Effect of ionizing radiation on physicochemical and mechanical properties of commercial multilayer coextruded flexible plastics packaging materials, *Radiat. Phys. Chem.* 68 (2003) 865–872. doi:10.1016/S0969-806X(03)00298-6.
- [52] D. Barron, S. Harbottle, N.A. Hoenich, A.R. Morley, D. Appleton, J.F. McCabe, Particle spallation induced by blood pumps in hemodialysis tubing sets, *Artif. Organs*. 10 (1986) 226–235.
- [53] B. Branger, M. Garreau, G. Baudin, J.C. Gris, Biocompatibility of blood tubings, *Int. J. Artif. Organs*. 13 (1990) 697–703.
- [54] M. Rahman, C.S. Brazel, The plasticizer market: an assessment of traditional plasticizers and research trends to meet new challenges, *Prog. Polym. Sci.* 29 (2004) 1223–1248. doi:10.1016/j.progpolymsci.2004.10.001.
- [55] L. Bernard, B. Décaudin, M. Lecoœur, D. Richard, D. Bourdeaux, R. Cuffeff, et al., Analytical methods for the determination of DEHP plasticizer alternatives present in medical devices: A review, *Talanta*. 129 (2014) 39–54. doi:10.1016/j.talanta.2014.04.069.
- [56] European Union, COMMISSION REGULATION (EU) No 10/2011 of 14 January 2011 on plastic materials and articles intended to come into contact with food, 2011.
- [57] European Union, DIRECTIVE 2005/84/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT

- AND OF THE COUNCIL of 14 December 2005 amending for the 22nd time Council Directive 76/769/EEC on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to restrictions on the marketing and use of certain dangerous substances and preparations (phthalates in toys and childcare articles), 2005.
- [58] P. Gimeno, S. Thomas, C. Bousquet, A.-F. Maggio, C. Civade, C. Brenier, et al., Identification and quantification of 14 phthalates and 5 non-phthalate plasticizers in PVC medical devices by GC-MS, *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life. Sci.* 949-950 (2014) 99–108. doi:10.1016/j.jchromb.2013.12.037.
- [59] L.J. Dumont, S. Baker, D.F. Dumont, L. Herschel, S. Waters, K. Calcagni, et al., Exploratory in vitro study of red blood cell storage containers formulated with an alternative plasticizer, *Transfusion (Paris)*. 52 (2012) 1439–1445. doi:10.1111/j.1537-2995.2011.03506.x.
- [60] C.E. Wilkes, C.A. Daniels, J.W. Summers, *PVC Handbook*, in: *PVC Handb.*, Hanser, 2005: pp. 173–193.
- [61] L.G. Krauskopf, How about alternatives to phthalate plasticizers?, *J. Vinyl Addit. Technol.* 9 (2003) 159–171. doi:10.1002/vnl.10079.
- [62] BASF Corporation, Palatinol® TOTM Technical Data Sheet Tri octyl Trimellitate, 2013.
- [63] M.A. Babich, Review of Exposure and Toxicity Data for Phthalate Substitutes, 2010.
- [64] M.A. Babich, Toxicity review of Diisononyl Phthalate (DINP), 2010.
- [65] BASF Corporation, Hexamoll® DINCH® 1,2 - Cyclohexane dicarboxylic acid, di-isononyl ester, 2013.
- [66] J.-L. Audic, D. Reyx, J.-C. Brosse, Migration of additives from food grade polyvinyl chloride (PVC) films: Effect of plasticization by polymeric modifiers instead of conventional plasticizers, *J. Appl. Polym. Sci.* 89 (2003) 1291–1299. doi:10.1002/app.12240.
- [67] J. Kastner, D.G. Cooper, M. Marić, P. Dodd, V. Yargeau, Aqueous leaching of di-2-ethylhexyl phthalate and “green” plasticizers from poly(vinyl chloride), *Sci. Total Environ.* 432 (2012) 357–364. doi:10.1016/j.scitotenv.2012.06.014.
- [68] R. Ito, N. Miura, H. Iguchi, H. Nakamura, M. Ushiro, N. Wakui, et al., Determination of tris(2-ethylhexyl)trimellitate released from PVC tube by LC-MS/MS, *Int. J. Pharm.* 360 (2008) 91–95. doi:10.1016/j.ijpharm.2008.04.020.
- [69] F. Welle, G. Wolz, R. Franz, Migration of plasticizers from PVC tubes into enteral feeding solutions, *Forsch. Entwickl.* (2005) 17–21.
- [70] L. Coltro, J.B. Pitta, E. Madaleno, Performance evaluation of new plasticizers for stretch PVC films, *Polym. Test.* 32 (2013) 272–278. doi:10.1016/j.polymertesting.2012.11.009.
- [71] T.J. Gray, S.D. Gangolli, Aspects of the testicular toxicity of phthalate esters., *Environ. Health Perspect.* 65 (1986) 229–235.
- [72] B.J. Davis, R. Weaver, L.J. Gaines, J.J. Heindel, Mono-(2-ethylhexyl) phthalate suppresses estradiol production independent of FSH-cAMP stimulation in rat granulosa cells, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 128 (1994) 224–228. doi:10.1006/taap.1994.1201.
- [73] G. Latini, C. De Felice, G. Presta, A. Del Vecchio, I. Paris, F. Ruggieri, et al., In utero exposure to di-(2-ethylhexyl)phthalate and duration of human pregnancy, *Environ. Health Perspect.* 111 (2003) 1783–1785.
- [74] S. Sathyanarayana, A.M. Calafat, F. Liu, S.H. Swan, Maternal and infant urinary phthalate metabolite concentrations: are they related?, *Environ. Res.* 108 (2008) 413–418. doi:10.1016/j.envres.2008.07.002.
- [75] R.H. McKee, M. El-Hawari, M. Stoltz, F. Pallas, A.W. Lington, Absorption, disposition and metabolism of di-isononyl phthalate (DINP) in F-344 rats, *J. Appl. Toxicol.* JAT. 22 (2002) 293–302. doi:10.1002/jat.861.
- [76] A. Schütze, M. Kolossa-Gehring, P. Apel, T. Brüning, H.M. Koch, Entering markets and bodies: Increasing levels of the novel plasticizer Hexamoll® DINCH® in 24 h urine samples from the German Environmental Specimen Bank, *Int. J. Hyg. Environ. Health.* (n.d.). doi:10.1016/j.ijheh.2013.08.004.

- [77] H.M. Koch, A. Schütze, C. Pälme, J. Angerer, T. Brüning, Metabolism of the plasticizer and phthalate substitute diisononyl-cyclohexane-1,2-dicarboxylate (DINCH®) in humans after single oral doses, *Arch. Toxicol.* 87 (2013) 799–806. doi:10.1007/s00204-012-0990-4.
- [78] A. Schütze, C. Pälme, J. Angerer, T. Weiss, T. Brüning, H.M. Koch, Quantification of biomarkers of environmental exposure to di(isononyl)cyclohexane-1,2-dicarboxylate (DINCH) in urine via HPLC–MS/MS, *J. Chromatogr. B.* 895–896 (2012) 123–130. doi:10.1016/j.jchromb.2012.03.030.
- [79] N.J. Loftus, B.H. Woollen, G.T. Steel, M.F. Wilks, L. Castle, An assessment of the dietary uptake of di-2-(ethylhexyl) adipate (DEHA) in a limited population study, *Food Chem. Toxicol. Int. J. Publ. Br. Ind. Biol. Res. Assoc.* 32 (1994) 1–5.
- [80] N.J. Loftus, W.J. Laird, G.T. Steel, M.F. Wilks, B.H. Woollen, Metabolism and pharmacokinetics of deuterium-labelled di-2-(ethylhexyl) adipate (DEHA) in humans, *Food Chem. Toxicol. Int. J. Publ. Br. Ind. Biol. Res. Assoc.* 31 (1993) 609–614.
- [81] R.M. David, L.K. Lockhart, K.M. Ruble, Lack of sensitization for trimellitate, phthalate, terephthalate and isobutyrate plasticizers in a human repeated insult patch test, *Food Chem. Toxicol. Int. J. Publ. Br. Ind. Biol. Res. Assoc.* 41 (2003) 589–593.
- [82] W.D. Faber, J.A. Deyo, D.G. Stump, L. Navarro, K. Ruble, J. Knapp, Developmental toxicity and uterotrophic studies with di-2-ethylhexyl terephthalate, *Birth Defects Res. B. Dev. Reprod. Toxicol.* 80 (2007) 396–405. doi:10.1002/bdrb.20130.
- [83] J.A. Deyo, Carcinogenicity and chronic toxicity of di-2-ethylhexyl terephthalate (DEHT) following a 2-year dietary exposure in Fischer 344 rats, *Food Chem. Toxicol. Int. J. Publ. Br. Ind. Biol. Res. Assoc.* 46 (2008) 990–1005. doi:10.1016/j.fct.2007.10.037.
- [84] U. Wirtzner, U. Rickenbacher, A. Katerkamp, A. Schachtrupp, Systemic toxicity of di-2-ethylhexyl terephthalate (DEHT) in rodents following four weeks of intravenous exposure, *Toxicol. Lett.* 205 (2011) 8–14. doi:10.1016/j.toxlet.2011.04.020.
- [85] N. Kambia, N. Renault, S. Dilly, A. Farce, T. Dine, B. Gressier, et al., Molecular modelling of phthalates - PPARs interactions, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 23 (2008) 611–616. doi:10.1080/14756360802205059.
- [86] S. Genay, C. Luciani, B. Décaudin, N. Kambia, T. Dine, N. Azaroual, et al., Experimental study on infusion devices containing polyvinyl chloride: To what extent are they di(2-ethylhexyl)phthalate-free?, *Int. J. Pharm.* 412 (2011) 47–51. doi:10.1016/j.ijpharm.2011.03.060.
- [87] A. Marcilla, M. Beltrán, Kinetic models for the thermal decomposition of commercial PVC resins and plasticizers studied by thermogravimetric analysis, *Polym. Degrad. Stab.* 53 (1996) 251–260. doi:10.1016/0141-3910(96)00089-4.
- [88] M. Rahman, C.S. Brazel, Ionic liquids: New generation stable plasticizers for poly(vinyl chloride), *Polym. Degrad. Stab.* 91 (2006) 3371–3382. doi:10.1016/j.polymdegradstab.2006.05.012.
- [89] Q. Wang, B.K. Storm, Separation and analysis of low molecular weight plasticizers in poly(vinyl chloride) tubes, *Polym. Test.* 24 (2005) 290–300. doi:10.1016/j.polymertesting.2004.12.002.
- [90] A. Marcilla, S. Garcia, J.C. Garcia-Quesada, Migrability of PVC plasticizers, *Polym. Test.* 27 (2008) 221–233. doi:10.1016/j.polymertesting.2007.10.007.
- [91] K. Saeki, K. Funatsu, K. Tanabe, Discrimination of poly(vinyl chloride) samples with different plasticizers and prediction of plasticizer contents in poly(vinyl chloride) using near-infrared spectroscopy and neural-network analysis, *Anal. Sci. Int. J. Jpn. Soc. Anal. Chem.* 19 (2003) 309–312.
- [92] T. Rothenbacher, W. Schwack, Rapid and nondestructive analysis of phthalic acid esters in toys made of poly(vinyl chloride) by direct analysis in real time single-quadrupole mass spectrometry, *Rapid Commun. Mass Spectrom. RCM.* 23 (2009) 2829–2835. doi:10.1002/rcm.4194.
- [93] L. Bernard, R. Cuffe, D. Bourdeaux, C. Breyse, V. Sautou, Analysis of plasticizers in poly(vinyl chloride) medical devices for infusion and artificial nutrition: comparison and

- optimization of the extraction procedures, a pre-migration test step, *Anal Bioanal Chem.* article in press (2015).
- [94] T. Radaniel, S. Genay, N. Simon, F. Feutry, F. Quagliozi, C. Barthélémy, et al., Quantification of five plasticizers used in PVC tubing through high performance liquid chromatographic-UV detection, *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life. Sci.* 965 (2014) 158–163. doi:10.1016/j.jchromb.2014.06.027.
- [95] M. Lecoœur, N. Simon, V. Sautou, B. Decaudin, C. Vaccher, ARMED study group, A chemometric approach to elucidate the parameter impact in the hyphenation of evaporative light scattering detector to supercritical fluid chromatography, *J. Chromatogr. A.* 1333 (2014) 124–133. doi:10.1016/j.chroma.2014.01.054.
- [96] C. Vaccher, B. Decaudin, V. Sautou, M. Lecoœur, Analysis of non-phthalates plasticizers on porous graphitic carbon by supercritical fluid chromatography using evaporative light scattering detection, *J. Chromatogr. A.* 1359 (2014) 277–286. doi:10.1016/j.chroma.2014.07.036.
- [97] J.. Cano, M. Marín, A. Sánchez, V. Hernandis, Determination of adipate plasticizers in poly(vinyl chloride) by microwave-assisted extraction, *J. Chromatogr. A.* 963 (2002) 401–409. doi:10.1016/S0021-9673(02)00642-8.
- [98] L.Y. Zhou, M. Ashraf-Khorassani, L.T. Taylor, Comparison of methods for quantitative analysis of additives in low-density polyethylene using supercritical fluid and enhanced solvent extraction, *J. Chromatogr. A.* 858 (1999) 209–218.
- [99] A. Fankhauser-Noti, K. Grob, Injector-internal thermal desorption from edible oils performed by programmed temperature vaporizing (PTV) injection, *J. Sep. Sci.* 29 (2006) 2365–2374.
- [100] L.M. Flaminio, L. De Angelis, M. Ferazza, M. Marinovich, G. Galli, C.L. Galli, Leachability of a new plasticizer tri-(2-ethylhexyl)-trimellitate from haemodialysis tubing, *Int. J. Artif. Organs.* 11 (1988) 435–439.
- [101] H. Fromme, L. Gruber, E. Seckin, U. Raab, S. Zimmermann, M. Kiranoglu, et al., Phthalates and their metabolites in breast milk--results from the Bavarian Monitoring of Breast Milk (BAMBI), *Environ. Int.* 37 (2011) 715–722. doi:10.1016/j.envint.2011.02.008.
- [102] G. Saravanabhavan, J. Murray, Human biological monitoring of diisononyl phthalate and diisodecyl phthalate: a review, *J. Environ. Public Health.* 2012 (2012) 810501. doi:10.1155/2012/810501.
- [103] H.M. Koch, J. Müller, J. Angerer, Determination of secondary, oxidised di-isononylphthalate (DINP) metabolites in human urine representative for the exposure to commercial DINP plasticizers, *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life. Sci.* 847 (2007) 114–125. doi:10.1016/j.jchromb.2006.09.044.
- [104] H. Frederiksen, N.E. Skakkebaek, A.-M. Andersson, Metabolism of phthalates in humans, *Mol. Nutr. Food Res.* 51 (2007) 899–911. doi:10.1002/mnfr.200600243.
- [105] M.J. Silva, E. Samandar, X. Ye, A.M. Calafat, In vitro metabolites of di-2-ethylhexyl adipate (DEHA) as biomarkers of exposure in human biomonitoring applications, *Chem. Res. Toxicol.* 26 (2013) 1498–1502. doi:10.1021/tx400215z.
- [106] X.-L. Feng, S.-Y. Lu, D. Liu, L. Li, X.-Z. Wu, J. Song, et al., Direct competitive immunosorbent assay for detection of MEHP in human urine, *Chemosphere.* 92 (2013) 150–155. doi:10.1016/j.chemosphere.2013.02.062.
- [107] A.D. LaFleur, K.A. Schug, A review of separation methods for the determination of estrogens and plastics-derived estrogen mimics from aqueous systems, *Anal. Chim. Acta.* 696 (2011) 6–26. doi:10.1016/j.aca.2011.03.054.
- [108] H.M. Koch, A. Haller, T. Weiss, H.-U. Käfferlein, J. Stork, T. Brüning, Phthalate exposure during cold plastisol application--a human biomonitoring study, *Toxicol. Lett.* 213 (2012) 100–106. doi:10.1016/j.toxlet.2011.06.010.
- [109] H.M. Koch, M. Lorber, K.L.Y. Christensen, C. Pälmeke, S. Koslitz, T. Brüning, Identifying sources of phthalate exposure with human biomonitoring: Results of a 48h fasting study with urine collection and personal activity patterns, *Int. J. Hyg. Environ. Health.* (2013). doi:10.1016/j.ijheh.2012.12.002.

- [110] F.A. Zeman, C. Boudet, K. Tack, A. Floch Barneaud, C. Brochot, A.R.R. Péry, et al., Exposure assessment of phthalates in French pregnant women: results of the ELFE pilot study, *Int. J. Hyg. Environ. Health.* 216 (2013) 271–279. doi:10.1016/j.ijheh.2012.12.005.
- [111] H.M. Koch, M. Wittassek, T. Brüning, J. Angerer, U. Heudorf, Exposure to phthalates in 5-6 years old primary school starters in Germany--a human biomonitoring study and a cumulative risk assessment, *Int. J. Hyg. Environ. Health.* 214 (2011) 188–195. doi:10.1016/j.ijheh.2011.01.009.
- [112] H. Fromme, G. Bolte, H.M. Koch, J. Angerer, S. Boehmer, H. Drexler, et al., Occurrence and daily variation of phthalate metabolites in the urine of an adult population, *Int. J. Hyg. Environ. Health.* 210 (2007) 21–33. doi:10.1016/j.ijheh.2006.09.005.
- [113] M.J. Silva, J.A. Reidy, J.L. Preau Jr, L.L. Needham, A.M. Calafat, Oxidative metabolites of diisononyl phthalate as biomarkers for human exposure assessment, *Environ. Health Perspect.* 114 (2006) 1158–1161.
- [114] M. Wittassek, G.A. Wiesmüller, H.M. Koch, R. Eckard, L. Dobler, J. Müller, et al., Internal phthalate exposure over the last two decades--a retrospective human biomonitoring study, *Int. J. Hyg. Environ. Health.* 210 (2007) 319–333. doi:10.1016/j.ijheh.2007.01.037.
- [115] H.M. Koch, J. Angerer, Di-iso-nonylphthalate (DINP) metabolites in human urine after a single oral dose of deuterium-labelled DINP, *Int. J. Hyg. Environ. Health.* 210 (2007) 9–19. doi:10.1016/j.ijheh.2006.11.008.
- [116] M.G. Mieritz, H. Frederiksen, K. Sørensen, L. Aksglaede, A. Mouritsen, C.P. Hagen, et al., Urinary phthalate excretion in 555 healthy Danish boys with and without pubertal gynaecomastia, *Int. J. Androl.* 35 (2012) 227–235. doi:10.1111/j.1365-2605.2012.01279.x.
- [117] H. Fromme, L. Gruber, R. Schuster, M. Schlummer, M. Kiranoglu, G. Bolte, et al., Phthalate and di-(2-ethylhexyl) adipate (DEHA) intake by German infants based on the results of a duplicate diet study and biomonitoring data (INES 2), *Food Chem. Toxicol. Int. J. Publ. Br. Ind. Biol. Res. Assoc.* 53 (2013) 272–280. doi:10.1016/j.fct.2012.12.004.
- [118] T. Göen, L. Dobler, J. Koschorreck, J. Müller, G.A. Wiesmüller, H. Drexler, et al., Trends of the internal phthalate exposure of young adults in Germany--follow-up of a retrospective human biomonitoring study, *Int. J. Hyg. Environ. Health.* 215 (2011) 36–45. doi:10.1016/j.ijheh.2011.07.011.
- [119] W.A.C. Anderson, L. Castle, S. Hird, J. Jeffery, M.J. Scotter, A twenty-volunteer study using deuterium labelling to determine the kinetics and fractional excretion of primary and secondary urinary metabolites of di-2-ethylhexylphthalate and di-iso-nonylphthalate, *Food Chem. Toxicol. Int. J. Publ. Br. Ind. Biol. Res. Assoc.* 49 (2011) 2022–2029. doi:10.1016/j.fct.2011.05.013.
- [120] H. Frederiksen, L. Aksglaede, K. Sorensen, N.E. Skakkebaek, A. Juul, A.-M. Andersson, Urinary excretion of phthalate metabolites in 129 healthy Danish children and adolescents: estimation of daily phthalate intake, *Environ. Res.* 111 (2011) 656–663. doi:10.1016/j.envres.2011.03.005.
- [121] A.M. Calafat, L.-Y. Wong, M.J. Silva, E. Samandar, J.L. Preau Jr, L.T. Jia, et al., Selecting adequate exposure biomarkers of diisononyl and diisodecyl phthalates: data from the 2005-2006 National Health and Nutrition Examination Survey, *Environ. Health Perspect.* 119 (2011) 50–55. doi:10.1289/ehp.1002316.
- [122] M. Kasper-Sonnenberg, H.M. Koch, J. Wittsiepe, M. Wilhelm, Levels of phthalate metabolites in urine among mother-child-pairs - results from the Duisburg birth cohort study, Germany, *Int. J. Hyg. Environ. Health.* 215 (2012) 373–382. doi:10.1016/j.ijheh.2011.09.004.
- [123] U.N. Joensen, H. Frederiksen, M.B. Jensen, M.P. Lauritsen, I.A. Olesen, T.H. Lassen, et al., Phthalate excretion pattern and testicular function: a study of 881 healthy Danish men, *Environ. Health Perspect.* 120 (2012) 1397–1403. doi:10.1289/ehp.1205113.
- [124] H. Luo, G. Sun, Y. Shi, Y. Shen, K. Xu, Evaluation of the Di(2-ethylhexyl)phthalate released from polyvinyl chloride medical devices that contact blood, *SpringerPlus.* 3 (2014) 58. doi:10.1186/2193-1801-3-58.
- [125] A.. Earls, I.. Axford, J.. Braybrook, Gas chromatography–mass spectrometry determination of the migration of phthalate plasticisers from polyvinyl chloride toys and

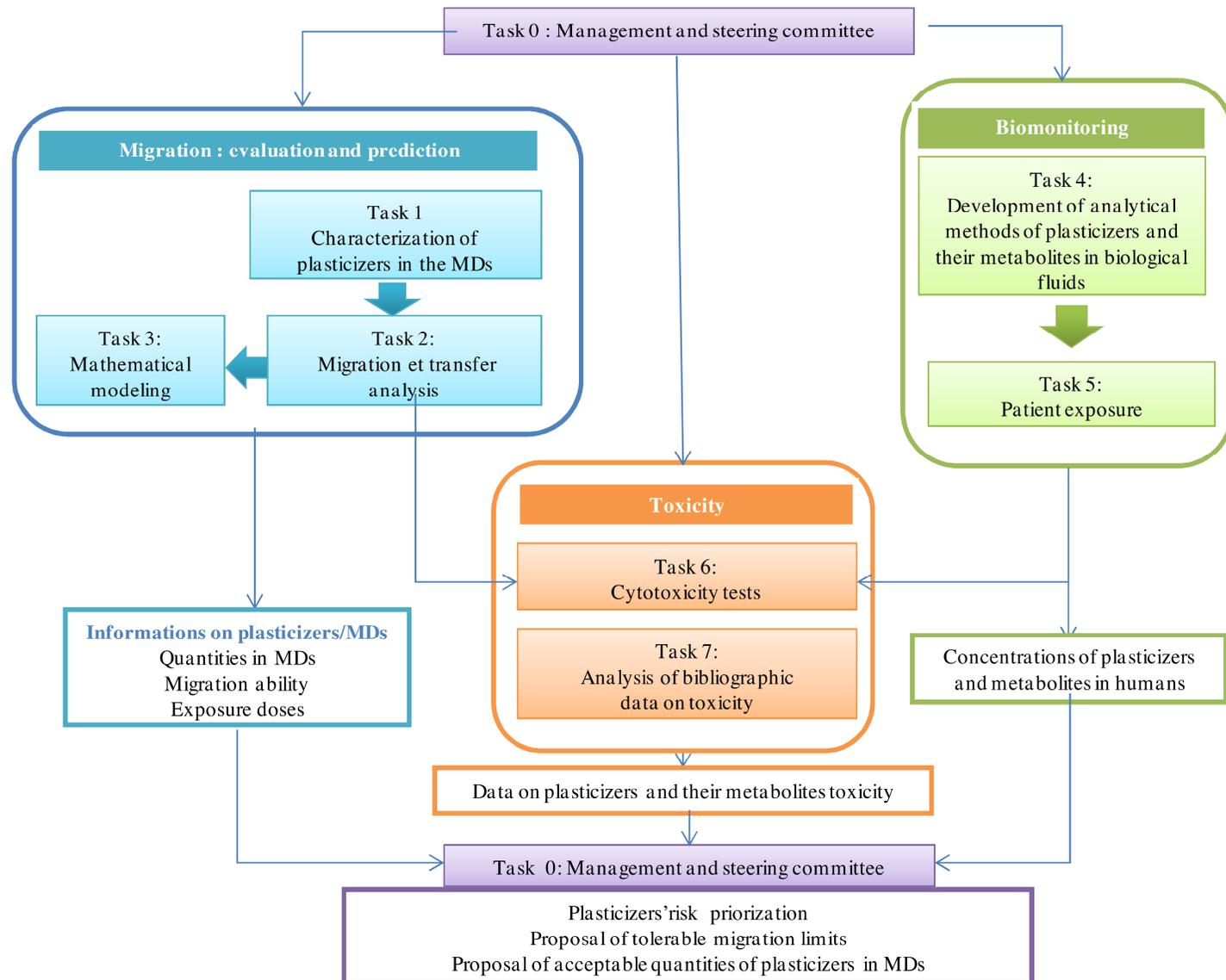
- childcare articles, *J. Chromatogr. A.* 983 (2003) 237–246. doi:10.1016/S0021-9673(02)01736-3.
- [126] A.E. Goulas, P. Zygoura, A. Karatapanis, D. Georgantelis, M.G. Kontominas, Migration of di(2-ethylhexyl) adipate and acetyltributyl citrate plasticizers from food-grade PVC film into sweetened sesame paste (halawa tehineh): Kinetic and penetration study, *Food Chem. Toxicol.* 45 (2007) 585–591. doi:10.1016/j.fct.2006.10.003.
- [127] M. Bonini, E. Errani, G. Zerbinati, E. Ferri, S. Girotti, Extraction and gas chromatographic evaluation of plasticizers content in food packaging films, *Microchem. J.* 90 (2008) 31–36. doi:10.1016/j.microc.2008.03.002.
- [128] K. Bouma, D.J. Schakel, Migration of phthalates from PVC toys into saliva simulant by dynamic extraction, *Food Addit. Contam.* 19 (2002) 602–610. doi:10.1080/02652030210125137.
- [129] T. Niino, T. Asakura, T. Ishibashi, T. Itoh, S. Sakai, H. Ishiwata, et al., A simple and reproducible testing method for dialkyl phthalate migration from polyvinyl chloride products into saliva simulant, *Shokuhin Eiseigaku Zasshi J. Food Hyg. Soc. Jpn.* 44 (2003) 13–18.
- [130] G.A. Pedersen, L.K. Jensen, A. Fankhauser, S. Biedermann, J.H. Petersen, B. Fabech, Migration of epoxidized soybean oil (ESBO) and phthalates from twist closures into food and enforcement of the overall migration limit, *Food Addit. Contam. Part Chem. Anal. Control Expo. Risk Assess.* 25 (2008) 503–510. doi:10.1080/02652030701519088.
- [131] I. Saito, E. Ueno, H. Oshima, H. Matsumoto, [Levels of phthalates and adipates in processed foods and migration of di-isononyl adipate from polyvinyl chloride film into foods], *Shokuhin Eiseigaku Zasshi J. Food Hyg. Soc. Jpn.* 43 (2002) 185–189.
- [132] K.M. Kransler, A.N. Bachman, R.H. McKee, A comprehensive review of intake estimates of di-isononyl phthalate (DINP) based on indirect exposure models and urinary biomonitoring data, *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 62 (2012) 248–256. doi:10.1016/j.yrtph.2012.01.001.
- [133] AFNOR, NF EN 1186-1 Janvier 2003 Matériaux et objets en contact avec les denrées alimentaires - Matière plastique- Partie 1 □: Guide pour le choix des conditions et des méthodes d'essai en matière de migration globale, (2003).
- [134] D. Jenke, Evaluation of the chemical compatibility of plastic contact materials and pharmaceutical products; safety considerations related to extractables and leachables, *J. Pharm. Sci.* 96 (2007) 2566–2581. doi:10.1002/jps.20984.
- [135] D. Jenke, A. Odufu, M. Poss, The effect of solvent polarity on the accumulation of leachables from pharmaceutical product containers, *Eur. J. Pharm. Sci. Off. J. Eur. Fed. Pharm. Sci.* 27 (2006) 133–142. doi:10.1016/j.ejps.2005.09.001.
- [136] Parlement Européen et Conseil de l'Union Européenne, Règlement (ce) no 1935/2004 du Parlement Européen et du Conseil du 27 octobre 2004 concernant les matériaux et objets destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires et abrogeant les directives 80/590/cee et 89/109/cee, 2004.
- [137] C. Simoneau, Guidelines on testing conditions for articles in contact with foodstuffs, JCR, 2009.
- [138] S. Bratinova, B. Raffael, C. Simoneau, Guidelines for performance criteria and validation procedures of analytical methods used in controls of food contact materials, JCR, 2009.
- [139] S. Bagel, B. Dessaigne, D. Bourdeaux, A. Boyer, C. Bouteloup, J.-E. Bazin, et al., Influence of lipid type on bis (2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) leaching from infusion line sets in parenteral nutrition, *JPEN J. Parenter. Enteral Nutr.* 35 (2011) 770–775. doi:10.1177/0148607111414021.
- [140] D. Jenke, A. Odufu, M. Poss, The effect of solvent polarity on the accumulation of leachables from pharmaceutical product containers, *Eur. J. Pharm. Sci.* 27 (2006) 133–142. doi:10.1016/j.ejps.2005.09.001.
- [141] K. Kambia, T. Dine, B. Gressier, S. Bah, A.-F. Germe, M. Luyckx, et al., Evaluation of childhood exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate from perfusion kits during long-term parenteral nutrition, *Int. J. Pharm.* 262 (2003) 83–91.

- [142] Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation - Tarification de Référence - Actes marqueurs de suppléance vitale, (2013).
- [143] B. Koletzko, O. Goulet, J. Hunt, K. Krohn, R. Shamir, Parenteral Nutrition Guidelines Working Group, et al., 1. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR), *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 41 Suppl 2 (2005) S1–87.
- [144] C. Kusche, D. Knight, Fluid Administration - Fluid and Glucose requirements - Clinical Practice Guidelines, Auckland District Health Board, 2007.
<http://www.adhb.govt.nz/newborn/guidelines/nutrition/FluidsAndGlucose.htm>.
- [145] The Royal Children's Hospital Melbourne, IV FLUIDS - for children beyond the newborn period - Clinical Practice Guidelines, n.d.
http://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline_index/Intravenous_Fluids/.
- [146] E.. Bell, M.. Accaregui, Fluid and Electrolyte Management in the Newborn, University of Iowa Children Hospital, n.d. <http://www.uichildrens.org/childrens-content.aspx?id=233964>.
- [147] J. Warren, R. Schelonka, Apport d'eau restreint ou à volonté en prévention de la morbidité et de la mortalité chez le nouveau-né prématuré, BSG - Bibliothèque Génésique de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), n.d.
http://apps.who.int/rhl/newborn/cd000503_warrenjb_com/fr/.
- [148] E.F. Bell, M.J. Acarregui, Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants, *Cochrane Database Syst. Rev.* (2008) CD000503. doi:10.1002/14651858.CD000503.pub2.
- [149] R. Ito, F. Seshimo, Y. Haishima, C. Hasegawa, K. Isama, T. Yagami, et al., Reducing the migration of di-2-ethylhexyl phthalate from polyvinyl chloride medical devices, *Int. J. Pharm.* 303 (2005) 104–112. doi:10.1016/j.ijpharm.2005.07.009.
- [150] S. Lakshmi, A. Jayakrishnan, Photocross-linking of dithiocarbamate-substituted PVC reduces plasticizer migration, *Polymer*. 39 (1998) 151–157. doi:10.1016/S0032-3861(97)00244-9.
- [151] S. Lakshmi, A. Jayakrishnan, Synthesis, surface properties and performance of thiosulphate-substituted plasticized poly(vinyl chloride), *Biomaterials*. 23 (2002) 4855–4862. doi:10.1016/S0142-9612(02)00243-0.
- [152] S. Lakshmi, A. Jayakrishnan, Properties and performance of sulfide-substituted plasticized poly(vinyl chloride) as a biomaterial, *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.* 65 (2003) 204–210. doi:10.1002/jbm.b.10562.
- [153] R. Navarro, M. Pérez Perrino, M. Gómez Tardajos, H. Reinecke, Phthalate Plasticizers Covalently Bound to PVC: Plasticization with Suppressed Migration, *Macromolecules*. 43 (2010) 2377–2381. doi:10.1021/ma902740t.
- [154] F. Breme, J. Buttstaedt, G. Emig, Coating of polymers with titanium-based layers by a novel plasma-assisted chemical vapor deposition process, *Thin Solid Films*. 377–378 (2000) 755–759. doi:10.1016/S0040-6090(00)01329-8.
- [155] M. Messori, M. Toselli, F. Pilati, E. Fabbri, P. Fabbri, L. Pasquali, et al., Prevention of plasticizer leaching from PVC medical devices by using organic–inorganic hybrid coatings, *Polymer*. 45 (2004) 805–813. doi:10.1016/j.polymer.2003.12.006.
- [156] Rescoll - Centre Technologique, Dossier Technique □: Le Procédé Sol-Gel, n.d.
- [157] C. Massard, L. Bernard, R. Cueff, V. Raspal, E. Feschet-Chassot, Y. Sibaud, et al., Photopolymerizable hybrid sol gel coating as a barrier against plasticizer release, *Prog. Org. Coat.* 75 (2012) 116–123. doi:10.1016/j.porgcoat.2012.04.005.
- [158] Les matières plastiques à usage pharmaceutique □: propriétés générales et biotechniques (2° Ed.) POSTAIRE Éric: Librairie Lavoisier, (n.d.).
<http://www.lavoisier.fr/livre/industries-chimiques/les-matieres-plastiques-a-usage-pharmaceutique-proprietes-generales-et-biotechniques-2-ed/postaire/descriptif-9782852066571> (accessed February 1, 2015).

- [159] La Revue Prescrire, Les perturbateurs endocriniens. Deuxième partie □: une hypothèse plausible, pas encore vérifiée, Prescrire. (2011).
- [160] J.-C. Ghislain, A. Audry, Le dispositif médical, Presses Universitaires de France - PUF, Paris, 2009.
- [161] F. Parquin, A. Audry, les participants à la table ronde N° 1 de Giens XXVII, Contraintes et spécificités de l'évaluation clinique des dispositifs médicaux, Thérapie. 67 (2012) 301–309. doi:10.2515/therapie/2012040.

VI. ANNEXES

Annexe 1 : Organisation des tâches du projet ARMED



Annexe 2 : Conditions d'essais normalisés pour la migration globale dans le domaine agro-alimentaire (d'après le Règlement UE N° 10/2011 [56])

Conditions d'essai normalisées		
Numéro de l'essai	Durée de contact en jours (j) ou heures (h) à la température de contact (C°)	Conditions de contact prévues
MG1	10 j à 20°C	Tout contact à l'état congelé et à l'état réfrigéré.
MG2	10 j à 40°C	Tout entreposage de longue durée à température ambiante ou à une température inférieure, y compris le chauffage à 70°C au maximum pendant 2 heures au maximum ou le chauffage à 100°C au maximum pendant 15 minutes au maximum.
MG3	2 h à 70°C	Toute condition comprenant le chauffage à 70°C au maximum pendant 2 heures au maximum ou le chauffage à 100°C au maximum pendant 15 minutes au maximum, non suivie d'un entreposage de longue durée à température ambiante ou à l'état réfrigéré.
MG4	1 h à 100°C	Applications à haute température pour tous les simulants à une température maximale de 100°C.
MG5	soit 2 h à 100°C ou à la température de reflux, soit 1 h à 121°C	Applications à haute température à une température maximale de 121°C.
MG6	4 h à 100°C ou à la température de reflux	Toute condition de contact avec les simulants A, B ou C à une température supérieure à 40°C.
MG7	2 h à 175°C	Applications à haute température avec des denrées alimentaires grasses dans des conditions excédant celle de l'essai MG5.

Essai substitutif pour l'essai MG7 en cas de réalisation impossible :

Numéro de l'essai	Conditions d'essai	Conditions de contact prévues	Couvre les conditions de contact prévues décrites dans
MG8	Simulant E pendant 2 h à 175°C et simulant D2 pendant 2 h à 100°C	Uniquement applications à haute température	MG1, MG3, MG4, MG5 et MG6
MG9	Simulant E pendant 2 h à 175°C et simulant D2 pendant 10 j à 40°C	Applications à haute température avec entreposage de longue durée à température ambiante	MG1, MG2, MG3, MG4, MG5 et MG6

Annexe 3 : Conditions de contact pour les essais de migration spécifique lors du recours aux simulants (Règlement UE N° 10/2011 [56])

Durée de contact

Durée de contact dans les pires conditions d'emploi prévisibles	Durée d'essai
$t \leq 5 \text{ min}$	5 min
$5 \text{ min} < t \leq 0,5 \text{ h}$	0,5 h
$0,5 \text{ h} < t \leq 1 \text{ h}$	1 h
$1 \text{ h} < t \leq 2 \text{ h}$	2 h
$2 \text{ h} < t \leq 6 \text{ h}$	6 h
$6 \text{ h} < t \leq 24 \text{ h}$	24 h
$1 \text{ j} < t \leq 3 \text{ j}$	3 j
$3 \text{ j} < t \leq 30 \text{ j}$	10 j
$> 30 \text{ j}$	Voir les conditions spécifiques

Tableau 2

Température de contact

Conditions de contact dans les pires conditions d'emploi prévisibles	Conditions d'essai
Température de contact	Température d'essai
$T \leq 5 \text{ °C}$	5 °C
$5 \text{ °C} < T \leq 20 \text{ °C}$	20 °C
$20 \text{ °C} < T \leq 40 \text{ °C}$	40 °C
$40 \text{ °C} < T \leq 70 \text{ °C}$	70 °C
$70 \text{ °C} < T \leq 100 \text{ °C}$	100 °C ou température de reflux
$100 \text{ °C} < T \leq 121 \text{ °C}$	121 °C (*)
$121 \text{ °C} < T \leq 130 \text{ °C}$	130 °C (*)
$130 \text{ °C} < T \leq 150 \text{ °C}$	150 °C (*)
$150 \text{ °C} < T < 175 \text{ °C}$	175 °C (*)
$T > 175 \text{ °C}$	Régler la température sur la température réelle au niveau de l'interface avec la denrée alimentaire (*)

(*) Cette température n'est utilisée que pour les simulants D2 et E. Pour les applications chauffées sous pression, l'essai de migration peut être réalisé sous pression à la température appropriée. Pour les simulants A, B, C ou D1, l'essai peut être remplacé par un essai à 100 °C ou à la température de reflux pendant une durée quadruple de celle choisie conformément aux conditions du tableau 1.

Annexe 4 : Exemples de médicaments perfusés en services de réanimations au CHU de Clermont-Ferrand et leurs caractéristiques physico-chimiques et modalités d'administration

Médicaments	Caractère	PH	Débit
ANTIBIOTIQUES			
Ciprofloxacine [®]	Ionique	4.2	200m l/h
Imipenème [®]	Amphotère	6.5-8.5	100 ml/h
Rifampicine [®]	Ionique	8.5	16.6 ml/h
Gentamicine [®]	Ionique	3.5-5.5	100 ml/h
Amikacine [®]	Ionique	6.5	100 ml/h
Cloxacilline [®]	Ionique	-	10 ml/h
Vancomycine [®]	Ionique		2ml/h
ANTALGIQUES			
Acupan [®]	Ionique	5.2-5.4	2.1 ml/h
paracétamol [®]	Ionique / acide	4.5-5.5	200m l/h
Morphine [®]	Ionique	3-4.5	2 ml/h
Kétoprofène [®]	Ionique	6-7.5	300 ml/h
ANESTHESIE/ REANIMATION			
Propofol [®]	Lipidique	7.5-8.5	10 ml/h
Noradrénaline [®]	Ionique	3-4.5	3.2 ml/h
Droleptan [®]	Ionique	3.4	-
Diazépam [®] (psy)	Ethanol 96%	6.3-6.7	-
Midazolam [®]	Ionique	3.2-3.4	2-4-6 ml/h
Cisatracurium NIMBEX	Ionique	3-3.7	7.5 ml/h
Hemisuccinate hydrocortisone	Ionique	-	2.01ml/h
Milrinone (corotrope)	Ionique	3.2-4	4 ml/h
Fentanyl	Ionique	-	5mL/h
Rémifentanyl [®]	Ionique	3	2ml/h
NUTRITION			
Glucidion [®]	Ionique	4,4	42ml/h
Décan [®]	Ionique	4,3	42ml/h
Cernevit [®]	Ionique	5,9	42ml/h
Olimel N7E [®]	Lipides, amines, glucides	6,4	62,5 ml/h
PHOCYTAN	Glucides	-	50ml/h
Perikabiven 900	Lipidique	5.6	60ml/h
Smofkabiven 1100	Lipidique	5.6	20ml/h
CHIMIOThERAPIE			
Fluro-uracil	Ionique	-	2.2
Oxaliplatine	Ionique	3.5-6.5	135
Etoposide	Polysorbate 80	-	500
Cisplatine	Ionique	3.4	500
Irinotecan	Ionique	3-4	165
Docetaxel [®]	Polysorbate 80	-	-

BERNARD Lise - Évaluation de la migration des plastifiants à partir des dispositifs médicaux en polychlorure de vinyle et développement d'un moyen de prévention par procédé Sol-Gel – 1xxf, 36 ill, 22 tab.

Th. Pharm : Clermont-Ferrand : 2015

RÉSUMÉ :

Les plastifiants des dispositifs médicaux stériles (DMS) en PVC souple tels que les tubulures de perfusion ou de nutrition artificielle peuvent migrer vers les liquides de perfusion et ainsi atteindre le patient. Le DEHP (diéthylhexylphtalate) était le principal plastifiant utilisé dans ces DMS jusqu'en 2010. Depuis la mise en exergue de sa reprotoxicité, sa classification en substance CMR1b et avec sa future interdiction dans les tubulures des services de réanimation néonatale (Loi n° 2012-1442 du 24 décembre 2012), les industriels du DMS ont substitué le DEHP par des plastifiants alternatifs tels que le TOTM*, le DINP*, le DINCH*, le DEHA*, le DEHT* ou encore l'ATBC*. Il est cependant aujourd'hui impossible d'attester de l'innocuité de ces molécules via les DMS étant donné le peu d'études de migration réalisées dans les conditions cliniques d'utilisation, notamment dans les situations médicales à risque telles que la perfusion, la nutrition, l'ECMO (Extracorporeale Membrane Oxygenation), la CEC (Circulation ExtraCorporelle) en chirurgie cardiaque ou l'hémodialyse. L'objectif de cette thèse est d'étudier cette migration, afin d'évaluer le risque d'exposition à ces plastifiants lors de l'utilisation des DMS en pratique clinique. Notre travail bibliographique préliminaire nous a permis d'identifier les techniques analytiques les plus adaptées à la quantification des plastifiants au sein des DMS (méthodes directes ou indirectes associées à une phase d'extraction préalable), celles comme la GC (Gas Chromatography) et la LC (Liquid Chromatography), à privilégier pour leur analyse dans les solutions en contact, médicaments ou simulants et les techniques de pointe très sensibles (LC/MS-MS) (Liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry) utiles pour détecter et quantifier les plastifiants et leurs métabolites présents à des taux très faibles dans des matrices complexes comme les liquides biologiques.

Notre analyse des résultats de premiers tests de migration réalisés dans des conditions standardisées adaptées de la méthodologie alimentaire montrent que les plastifiants ont des capacités migratoires variables, qui sont 20 fois et 3 fois moins élevées pour le TOTM et le DEHT respectivement par rapport au DEHP. Quant au DINCH, il migre en proportions identiques au phtalate après 24 heures de contact. Ces résultats ont servi de base à l'élaboration d'un modèle de migration *in vitro* en situations de perfusion et de nutrition, représentatif des conditions cliniques de worst case. Dans ce modèle, validé par un groupe d'experts pluridisciplinaire, le postulat adulte clinique s'établit ainsi : « 1 patient de 60kg est susceptible de recevoir chaque jour 2L de médicaments perfusés au moyen de 10 dm² de tubulure ». Ce modèle servira pour le montage des premiers tests *in vitro*. En parallèle, le revêtement hybride organique/inorganique déposé par dip-coating à la surface du PVC permet une bonne protection vis-à-vis du relargage des plastifiants, de l'ordre de 80% sur 48h de contact mais protège encore insuffisamment le PVC de l'absorption de médicaments comme le diazépam ou le dinitrate isosorbide, dont la perte n'est diminuée que de 53% et de 45% respectivement. Il s'agit d'une innovation intéressante, mais dont l'optimisation est nécessaire pour garantir une gestion des risques relatifs aux DMS en PVC plastifié.

Cette thèse s'inscrit dans le cadre des tâches 1 et 2 du projet ARMED (*Assessment and Risk Management of Medical devices in PolyvinylChloride*), coordonné par Pr Valérie Sautou, projet ayant obtenu le soutien financier de l'ANSM dans le cadre de l'AAP-recherche 2012.

* TOTM : tri-octyltrimellitate ; DINP : Di-(isononyl) phtalate ; DINCH : 1 Di(isononyl)-cyclohexane-1,2-dicarboxylic acid; DEHA : Di-(2-ethylhexyl) adipate, DEHT : Di-(2-ethylhexyl) terephtalate ; ATBC : Acetyltri-n-butyl citrate

MOTS-CLÉS

- dispositifs médicaux - plastifiants - prévention
- PVC - migration - sol gel

JURY

Membres : Mme le Professeur Valérie SAUTOU, UFR Pharmacie Clermont-Ferrand (Directeur)
Mr le Professeur Jean CHOPINEAU, UFR Pharmacie Clermont-Ferrand (Co-directeur)
Mr le Professeur Bertrand DÉCAUDIN, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques Lille
Mr le Professeur Bertrand SOUWEINE, UFR Médecine Clermont-Ferrand
Mme le Professeur Marie-Christine CHAGNON, Université de Bourgogne
Rapporteurs : Mr le Professeur Gaël GRIMANDI, UFR de Sciences Pharmaceutiques et Biologiques Nantes
Mr le Professeur Daniel HARTMANN, Faculté de Pharmacie, Lyon

DATE DE SOUTENANCE

20 mars 2015

ADRESSE DE L'AUTEUR

33, rue Philippe Lebon, résidence Fénelon, 63000 CLERMONT-FERRAND

