

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2018

THESE N°: 37

LES INTERACTIONS CONTENANT-CONTENU :
EVALUATION DU PHENOMENE D'ADSORPTION MEDICAMENTEUSE
DE SEPT ANTICANCEREUX SUR DES POCHES EN PVC

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr. Diop BOUBACAR BAYE FALL
Né le 14 Janvier 1990 à MEKHE (SENEGAL)

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES: Interaction – Adsorption – Anticancéreux – Poche – PVC.

JURY

Mr. M. DRAOUI
Professeur de Chimie-Analytique

PRESIDENT

Mr. M. BOUATIA
Professeur de Chimie-Analytique

RAPPORTEUR

Mr. J. EL HARTI
Professeur de Chimie Thérapeutique

Mme. M. EL KABABRI
Professeur de Pédiatrie

}

JUGES



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <u>Clinique Royale</u>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne – <u>Doyen de la FMPR</u>
Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale

Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAFFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika

Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation –**Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie

Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima

Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie



Pr. FELLAT Nadia
 Pr. HAIMEUR Charki*
 Pr. KADDOURI Nouredine
 Pr. KOUTANI Abdellatif
 Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 Pr. TAOUFIQ Jallal
 Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
 Pr. BENOMAR ALI
 Pr. BOUGTAB Abdesslam
 Pr. ER RIHANI Hassan
 Pr. BENKIRANE Majid*
 Pr. KHATOURI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
 Pr. AIT OUMAR Hassan
 Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
 Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 Pr. EL FTOUH Mustapha
 Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 Pr. ISMAILI Hassane*
 Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 Pr. TACHINANTE Rajae
 Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
 Pr. AJANA Fatima Zohra
 Pr. BENAMR Said
 Pr. CHERTI Mohammed
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 Pr. EL HASSANI Amine
 Pr. EL KHADER Khalid
 Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 Pr. MAHASSINI Najat
 Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
 Pr. BENABDELJLIL Maria

Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
 Neurologie – **Doyen de la FMP Abulcassis**
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Hématologie
 Cardiologie

Pneumophtisiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Traumatologie Orthopédie- **Dir. Hop. Av. Marr.**
 Anesthésie-Réanimation **Inspecteur du SSM**
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne



Neurologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie **Directeur Hop. ChekikhZaied**
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation
 Neurologie

Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENAMOR Jouda
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOUACHANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. DAALI Mustapha*
 Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAB Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*

Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie



Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie

Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOUE Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Noureddine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed

Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire



(mise en disponibilité)

Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*

Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie



Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique

Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes

Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie



Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufik*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*

Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie **Directeur Hôpital My Ismail**
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation

Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Driss*
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. MEHSSANI Jamal*
 Pr. RAISSOUNI Maha*

Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie pathologique
 Psychiatrie
 Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOUR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 0.
 Pr. BENSGHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima

Pharmacologie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-Chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie



Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

***Enseignants Militaires**



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





Dédicaces



A ma très chère mère, AMY BABOU,
mon existence, mon destin, et mon épanouissement
vous a été confié. Trouve ici le fruit de tes encouragements,
de ton soutien et ton amour. Tu es une mère exemplaire,
que Dieu te bénisse, te garde et te donne longue vie.

A feu mon père, GORA DIOP
(paix sur toi là où tu te reposes),
j'aurai aimé que tu sois encore là parmi nous aujourd'hui
pour me voir accomplir ce travail dont tu as pleinement
contribué par la culture du travail bien accompli
que tu m'a inculqué dès bas âge ,
trouve ici l'honneur de ton amour.

A ma très chère épouse, SEYNABOU THIAW,
tes encouragements, ton amour, ton soutien moral
m'ont grandement aidé pour l'achèvement de ce travail.
Cette thèse est ainsi le fruit de tous ces sentiments témoignés
en ma personne. Que Dieu te bénisse et te protège.

A ma très chère fille, MAME DIARRA DIOP,
ta naissance a donné plus de sens à ma vie. Que le bon DIEU
te comble de bienfaits et te donne longue vie.
Je te dédie cette thèse.

A tous les membres de ma famille,
cette thèse transcende l'amour, la fraternité
et les encouragements que vous n'avez cessé de me confier.
Que Dieu vous bénisse et vous protège.

A mon Professeur et encadrant, Mustapha BOUATIA,
pour ta gentillesse, ta disponibilité, ton aide a été précieuse à
l'aboutissement de ce travail. Un remerciement particulier
et sincère pour tous vos efforts fournis. Que ce travail
soit un témoignage de ma gratitude et mon profond respect.



Remerciements



*A mon maître et rapporteur de thèse
Mr le professeur BOUATIA MUSTAPHA
Professeur de Chimie analytique.*

*Vous avez bien voulu me confier ce travail riche d'intérêt
et me guider à chaque étape de sa réalisation.*

*Vous avez toujours été disponible pour ce travail, malgré
vos obligations professionnelles. Vos encouragements inlassables,
votre amabilité, votre gentillesse méritent toute admiration.*

*Je profite de ce travail pour vous témoigner toute
ma reconnaissance. Je vous remercie.*

A mon maître et président du jury
Mr le professeur DRAOUI MUSTAPHA
Professeur de chimie analytique

*Vous me faites l'honneur d'accepter avec une très grande
amabilité de présider mon jury de thèse. Vous avez bien accepté ma
présence au laboratoire de chimie analytique avec une grande
hospitalité. Veuillez accepter ce travail, en gage de mon grand respect et
ma profonde reconnaissance.*

A mon maitre et membre du jury
Mr le professeur JAOUAD EL HARTI
Professeur de chimie thérapeutique

*Vous me faites l'honneur d'accepter avec une très grande
amabilité de siéger dans mon jury de thèse. Veuillez accepter ce travail,
en gage de mon grand respect et ma profonde reconnaissance.*

A mon maitre et membre du jury
Mme le professeur EL KABABRI Maria
Professeur en pédiatrie

Vous me faites l'honneur d'accepter avec une très grande
amabilité de siéger dans mon jury de thèse. Veuillez
accepter ce travail, en gage de mon grand respect
et ma profonde reconnaissance.

ABREVIATIONS :

ATR-FTIR	: Réfexion totale atténuée – Fourier Transform Infrared
CDER	: Center for Drug Evaluation and Research
DEHP	: Di-2-éthylhexylphtalate
DM	: Dispositif Médical
EMEA	: Europe, Middle East, Afrique
FDA	: Food and Drug Administration
HPLC	: High Pressure Liquid Chromatography
IR	: Infrarouge
IR-TF	: Infrarouge à Transformée de Fourier
MEHP	: Di-2-méthylhexylphtalate
NaCl	: Chlorure de sodium
PA	: Polyamide
PA	: Principe Actif
PE	: Polyéthylène
PMMA	: Polyméthacrylate de méthyle
PP	: Polypropylène
PSE	: Polystyrène Expansé
PVC	: Polychlorure de vinyle
RMN	: Résonance Magnétique Nucléaire
USP	: United States Pharmacopeia
VCM	: Monomère de Chlorure de Vinyle

LISTE DES FIGURES :

Figure 1 : Les différents phénomènes d'interaction contenant-contenu. 1. Migration du produit vers le contenant : a) adsorption, b) absorption. 2. Migration du contenant vers le contenu : relargage. 1c et 3 Passage du gaz ou du liquide à travers la paroi du contenant : perméabilité.....	6
Figure 2 : Code d'identification de la résine PVC	9
Figure 3 : Polymérisation radicalaire du chlorure de vinyle	9
Figure 4 : Production du PVC (procédé en suspension).....	10
Figure 5 : Différence entre adsorption et absorption [40]	18
Figure 6 : Phénomène de perméation entre contenant-contenu	27
Figure 7 : Les différentes structure des polymères ; (a) amorphe, (b) semi-cristalline	29
Figure 8 : Les conséquences thérapeutiques et toxicologiques des interactions contenant-contenu.....	32
Figure 9 : Structure chimique du méthotrexate.....	38
Figure 10 : Structure chimique de la carboplatine	39
Figure 11 : structure chimique du cyclophosphamide.....	40
Figure 12 : Structure chimique de l'ifosfamide	40
Figure 13 : Structure chimique de l'étoposide	41
Figure 14 : Structure chimique de la doxorubicine.....	42
Figure 15 : Structure chimique de la dacarbazine.....	43
Figure 16 : Le spectromètre infrarouge «Jasco FT-IR 460Plus »	45
Figure 17 : Le spectrophotomètre UV-visible « Rayleigh - Model UV1800 ».....	46
Figure 18 : Hotte à flux d'air laminaire vertical.....	48

Figure 19 : Les différents matériaux utilisés pour l'évaluation de l'interaction contenant- contenu par spectrophotométrie UV-visible.....	51
Figure 20 : Schéma représentant la partie centrale d'un interféromètre de Michelson	53
Figure 21 : Schéma illustrant le principe de l'ATR.....	54
Figure 22 : Spectre électromagnétique de la lumière et domaine UV-visible.....	55
Figure 23 : Principe de la spectrophotométrie d'absorption moléculaire UV-visible	56
Figure 24 : Les spectres infrarouges des poches contenant un cytotoxique autre que l'étoposide superposés sur le spectre infrarouge de la poche de référence	60
Figure 25 : les spectres infrarouges des 3 poches contenant l'étoposide superposés sur le spectre infrarouge de la poche de référence	61
Figure 26 : Diminution des DO moyennes au cours du temps.....	65

Liste de tableaux :

Tableau I : les principaux additifs ajoutés aux polymères thermoplastiques	13
II.3 Les stabilisants :	14
Tableau II : Quelques exemples de médicaments concernés par la sorption sur PVC	21
Tableau III : Toxicité aiguë du DEHP : doses létales 50 selon l'espèce et la voie d'administration	33
Tableau IV : Médicaments étudiés et leurs principaux excipients	43
Tableau V : les principales spécifications de la spectroscopie infrarouge utilisée pour l'analyse	45
Tableau VI : Les spécifications du UV-visible « Rayleigh - Model UV1800 »	47
Tableau VII : Les concentrations des différents cytotoxiques après reconstitution	49
Tableau VIII : les DO mesurées à 283 nm des 3 solutions d'étoposide reconstituées dans les poches en PVC	62
Tableau IX : les pics existant sur le spectre infrarouge de l'étoposide pur [75]	64
Tableau X : Les différents nombres d'onde correspondant aux différents groupements de la structure chimique de l'étoposide	64

PLAN :

INTRODUCTION GENERALE	1
PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE :	4
INTERACTIONS CONTENANT/CONTENU	4
INTRODUCTION :	5
I . LES PRODUITS PHARMACEUTIQUES CONCERNES :	7
II. LES MATERIAUX DE CONDITIONNEMENT CONCERNES :	7
II. 1 Les thermoplastiques :	7
II.2 Les additifs :	12
II.3 Les stabilisants :	14
II.4 Les adjuvants technologiques :	14
III. LES DIFFERENTS TYPES D'INTERACTION CONTENANT/CONTENU :	15
III.1 Les interactions dans le sens contenu-contenant : sorption.....	16
III.1.1 L'adsorption :	19
III.1.2 L'absorption :	20
III.2 Les interactions dans le sens contenant-contenu : la migration	21
I.3 Passage de liquide ou de gaz à travers la paroi du contenant : perméabilité	26
IV. LES FACTEURS INFLUENÇANT LES INTERACTIONS CONTENANT/CONTENU :	28
IV.1 Les facteurs liés au contenu :	28
IV.1.1 Influence de la forme et de la structure des molécules du contenu :	28
IV.1.2 Influence de la concentration des molécules du contenu :	29
IV.2 Les facteurs liés au contenant :	29
V. LES CONSEQUENCES DECOULANT DES INTERACTIONS CONTENANT/CONTENU :	31
PARTIE PRATIQUE : évaluation du phénomène d'adsorption de sept anticancéreux sur des poches en PVC	35
INTRODUCTION :	36
I. MATERIELS ET METHODE :	37
I.1 Matériels.....	37
I.1.1 Les médicaments étudiés :	37
I.1.2 Le contenant utilisé :	44

I.1.3 Les appareils utilisés :	44
I.1.3.1 Spectromètre infrarouge ATR-FTIR :	44
I.1.3.2 Spectrophotomètre UV-Visible :	46
I.1.3.3 Hotte à flux laminaire :	47
I.2 Méthodologie et techniques expérimentales :	49
I.2.1 Méthodologie de l'étude :	49
I.1.2.3 La spectrophotométrie UV-Visible	55
II. RESULTATS :	59
II.2 Les résultats obtenus par spectrométrie infrarouge :	59
I.3 Les résultats obtenus par spectrophotométrie UV-visible :	62
III. DISCUSSION :	63
CONCLUSION :	70
CONCLUSION GENERALE	71
RESUMES	74
REFERENCES	78



Introduction générale



Les phénomènes d'interactions contenant-contenu concernent les fabricants du secteur pharmaceutique, cosmétique, médical, alimentaire. En effet, tout produit destiné à être conditionné dans un contenant (poche, flacon, spray, bouteille, etc.) doit rester stable physiquement et chimiquement.

Cependant, Certaines substances chimiques peuvent migrer de l'article de conditionnement vers le produit par phénomène de relargage, d'extraction, de perméation. Tant dis que d'autres substances chimiques peuvent migrer de la formulation vers l'article de conditionnement par phénomène d'absorption, adsorption.

Dans le domaine du conditionnement pharmaceutique, les matériaux plastiques sont plus souvent mis en cause dans les phénomènes d'interactions contenant-contenu comparativement au verre. Ces phénomènes mènent à une perte de principe actif. De ce fait, les études de compatibilité contenant-contenu constitue une étape incontournable dans la fabrication de nouveau médicament.

Pour un médicament, les études d'interactions contenant-contenu sont des éléments parmi d'autres à fournir dans le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché. Du fait de l'impact sur la qualité du produit et la sécurité du patient, les études d'interactions du produit avec son contenant sont réglementées. Des textes réglementaires pharmaceutiques sont disponibles en Europe (EMA-CPMP, Pharmacopée européenne) et aux États-Unis (FDA-CDER, USP). Ces exigences réglementaires sont importantes afin d'assurer la qualité du médicament et de maîtriser les risques de toxicité. Cependant, la réglementation concerne uniquement le conditionnement primaire du médicament. De ce fait, il existe peu de données sur les interactions contenant-contenu entre les médicaments à reconstituer et les contenants utilisés pour cette action.

Devant cette problématique, l'objectif général du travail de cette thèse consiste à évaluer les phénomènes d'adsorption susceptibles d'exister entre sept anticancéreux utilisés en oncologie pédiatrique et les poches en PVC utilisées pour leur reconstitution. Les données obtenues de ce travail pourront servir lors de la reconstitution des anticancéreux en pharmacie hospitalière pour une meilleure prise en charge thérapeutique des patients.

Dans la première partie de ce travail, nous définissons les médicaments concernés par les interactions contenant-contenu et les contenants qui sont aussi concernés. Nous exposons par la suite les différents types d'interactions qui peuvent se produire entre un contenant et son contenu. Et pour clore cette partie, les facteurs influençant ces interactions et les toxicités qui peuvent en découler sont mis en exergue.

Dans la deuxième partie, nous présentons les matériaux de l'étude et la méthodologie employée pour évaluer le phénomène d'adsorption. Nous exposons ensuite l'ensemble des résultats expérimentaux obtenus à l'aide des techniques de spectrométrie infrarouge à transformée de Fourier et de spectrophotométrie UV- visible avec les différents anticancéreux testés. Et pour finir, les résultats obtenus vont être interprétés puis discutés.

Partie Bibliographique :
Interactions
contenant/contenu

INTRODUCTION :

L'emballage thermoplastique en particulier, voire l'emballage dans sa globalité, contribue à la qualité de vie et au bien-être dans un sens très large. Il protège et évite la perte de produits. Il assure l'hygiène et la conservation du contenu. Dans l'industrie pharmaceutique, l'emballage thermoplastique fait partie intégrante de la formulation de bon nombre de médicaments. Il est utilisé pour le conditionnement. En pharmacie hospitalière, il est employé pour la reconstitution des substances médicamenteuses.

Les conditionnements en matériaux plastiques sont de plus en plus utilisés dans l'industrie pharmaceutique, en remplacement du verre, lourd et cassant. Cependant, ces matériaux ne sont pas inertes vis-à-vis des solutions contenues en leur sein. Les matériaux polymériques utilisés pour la fabrication des « contenant transitoires » des médicaments, c'est-à-dire ceux employés en vue de leur administration (poches, réservoirs de pompe, perfuseurs, seringues...) peuvent être à l'origine d'interactions avec les solutions mises à leur contact [1]. De nombreuses situations sont concernées :

- Dispositif médical/Médicament-Nutrition
- Dispositif médical/Liquides biologiques (sang)

Peu connus encore aujourd'hui, les interactions contenant-contenu doivent être prises en compte, particulièrement dans le domaine des anticancéreux, car ces médicaments sont généralement reconstitués dans des unités centrales et leur contact avec les matériaux est de ce fait prolongé. Deux types de transferts doivent être considérés parmi ces interactions (figure 1):

- du matériau vers le produit : c'est le phénomène de migration [2].
- du produit vers le matériau : c'est le phénomène de sorption [3].

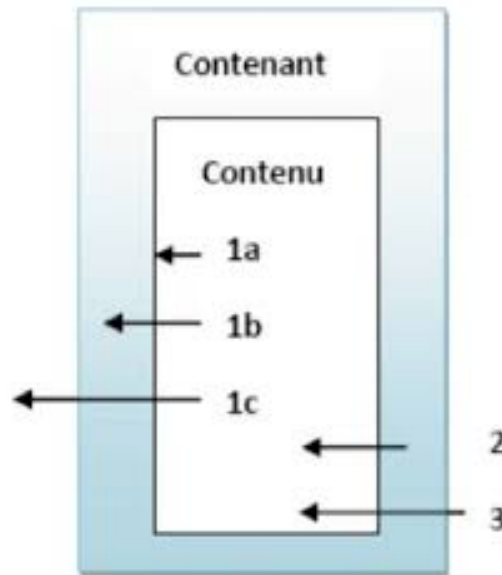


Figure 1 : Les différents phénomènes d'interaction contenant-contenu. 1. Migration du produit vers le contenant : a) adsorption, b) absorption. 2. Migration du contenant vers le contenu : relargage. 1c et 3 Passage du gaz ou du liquide à travers la paroi du contenant : perméabilité.

Ces migrations, de différents types, dépendent des caractéristiques physicochimiques du produit (solubilité des molécules, viscosité, pH, composition du milieu...) mais également des facteurs liés à la nature du matériau constitutif du système utilisé (perméabilité aux gaz, dureté, résistance...). Ainsi, le type de conditionnement, les propriétés physicochimiques du principe actif et la forme pharmaceutique déterminent le potentiel d'interaction [1].

Les interactions contenant-contenu doivent être identifiées et évaluées quant à leur impact potentiel sur le patient. Certains événements inhérents à ces interactions telles que la perte de substances actives par sorption, la dégradation de produit ou encore la toxicité liée aux substances relarguées posent des problèmes d'ordre thérapeutique, toxicologique, pratique, économique et réglementaire. D'où l'importance de réaliser des études de stabilité, dans les conditions réelles d'utilisation du médicament, pour les médicaments dont on ne dispose pas d'informations dans la littérature.

I . LES PRODUITS PHARMACEUTIQUES CONCERNES :

Tous les produits pharmaceutiques peuvent être l'objet d'interaction contenant-contenu mais avec des niveaux de criticité différents en fonction de la forme et de la voie d'administration. Cependant, une attention particulière devra être portée aux formes ophtalmiques et injectables. L'administration de ces dernières nécessite dans la plupart du temps une reconstitution dans une poche en matière plastique et un kit d'administration en matière plastique. Ainsi leur contact prolongé avec le contenant potentialise le risque d'interaction contenant-contenu.

Pour les formes ophtalmiques, l'attention sera portée plus sur les particules susceptibles d'être relarguées. Alors que pour les médicaments injectables nous mettrons le point sur le risque de perte de substance par sorption sans pour autant négliger le phénomène de relargage.

II. LES MATERIAUX DE CONDITIONNEMENT CONCERNES :

Les matériaux concernés sont ceux en contact direct avec le produit pharmaceutique (flacon plastique, bouchon, poche pour injectable) mais aussi les produits susceptibles de migrer de la surface du contenant comme les encres d'impression et les adhésifs des étiquettes. Parmi les différents matériaux, les plus critiques sont les plastiques et les élastomères qui sont des polymères qui ont subi des modifications et ajouts pour une utilisation industrielle.

Ils sont capables de relarguer des substances (relargables et extractibles) qui sont en général des additifs tels que antioxydant, diluant, plastifiant, filtre UV, catalyseur, lubrifiant.

II. 1 Les thermoplastiques :

La plupart des polymères utilisés pour le conditionnement primaire des médicaments sont des matériaux thermoplastiques constitués des chaînes linéaires qui peuvent avoir des ramifications plus ou moins longues. Cette famille de polymères thermoplastiques regroupe les polyoléfines, le polystyrène, les polyamides et les polymères acryliques et vinyliques. Dans ce travail, nous nous intéresserons à la matière plastique : polychlorure de vinyle (PVC) qui sera utilisée dans la partie pratique de notre étude.

Le PVC est une matière plastique, composée de macromolécules, constituées elles-mêmes d'atomes de carbone, d'hydrogène et de chlore. Il présente un certain nombre de qualités, telles que légèreté, solidité et résistance, imperméabilité aux gaz et compatibilité avec de nombreuses substances ou encore facilité d'entretien. Ces propriétés sont à l'origine de la variété de ses applications : dans le domaine domestique (revêtements muraux, maroquinerie), alimentaire (emballages de boisson) et enfin dans le domaine médical (poches de perfusion, tubulures d'appareils).

La polymérisation du chlorure de vinyle, sous l'action du rayonnement solaire, a été découverte accidentellement, en 1835, par Henri Victor Regnault lors de son séjour, à l'Université de Giessen, en Allemagne, dans le laboratoire de Justus Von Liebig qui venait de préparer le chlorure de vinyle. Le matériau obtenu n'a pas été exploité et le résultat n'a été publié que dans les années 1870. Il en a été de même, en 1872, en Allemagne, avec Eugen Baumann. Il faut attendre 1913, pour que le procédé soit breveté, en Allemagne, par Friedrich Heinrich Klatte. Le matériau obtenu reste difficilement utilisable. Un pas important a été franchi, au cours des années 1920-1930, avec les travaux de Waldo Semon au sein de la société B.F. Goodrich, qui a introduit des plastifiants permettant l'obtention d'un produit synthétique exploitable destiné à remplacer le caoutchouc naturel. L'industrialisation a débuté, en 1933, aux Etats-Unis avec Union Carbide et en 1935, en Europe, chez BASF [7].

Peut-être le premier polymère artificiel obtenu, le polychlorure de vinyle désigné par le sigle anglais PVC est le troisième polymère thermoplastique de grande consommation, derrière le polyéthylène et le polypropylène.

Structurellement, le PVC, dont le code d'identification de la résine est présenté dans la Figure 2, est un polymère vinylique. Il est similaire au polyéthylène, mais sur certains atomes de carbone de la chaîne principale, l'un des hydrogènes est remplacé par un atome de chlore. Le PVC est fabriqué par polymérisation radicalaire du chlorure de vinyle. Comme l'illustre la Figure 3. Il est préparé à partir de deux matières premières : à 57 % de sel de mer (NaCl) et à 43 % de pétrole. Ainsi, il est la seule matière plastique constituée par plus de 50 % de matière première d'origine minérale [8]. Cette polymérisation en présence d'initiateurs de radicaux et d'éventuels adjuvants peut être réalisée selon trois procédés [9]:

- En suspension dans l'eau (80 % de la production mondiale). La température de réaction est de 50 à 70 °C, le volume des autoclaves de 80 à 150 m³, la durée d'un cycle est de l'ordre de 8 heures. Les produits obtenus sont transparents, avec une faible absorption d'eau,
- En émulsion dans l'eau (10 % de la production mondiale). Il se forme des produits non transparents, faciles à mettre en œuvre et ayant tendance à absorber l'eau,
- En masse (10 % de la production mondiale). Le PVC est de ce fait exempt d'adjuvant, ce qui permet d'obtenir des produits encore plus transparents et brillants. Ce procédé est développé par Total Petrochemicals.

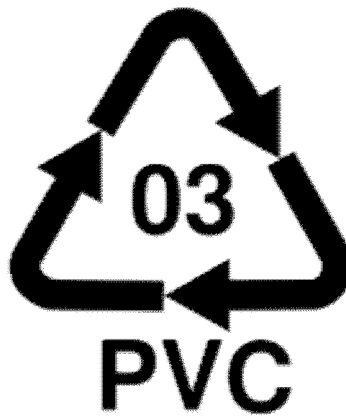


Figure 2 : Code d'identification de la résine PVC

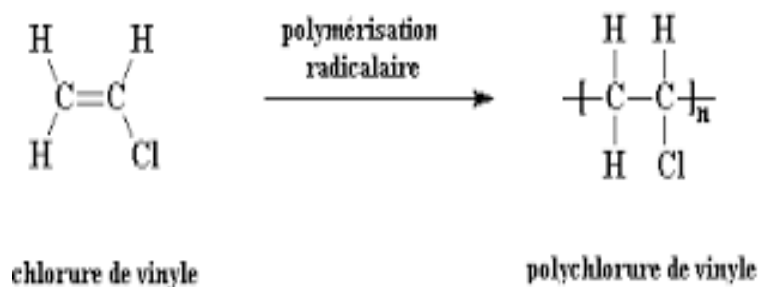


Figure 3 : Polymérisation radicalaire du chlorure de vinyle

Historiquement, le chlorure de vinyle était produit par réaction de l'éthylène avec du chlore gazeux. Aujourd'hui, il s'agit d'une réaction opposant l'éthylène avec l'acide chlorhydrique, en présence d'oxygène, qui est généralement utilisée. Le produit intermédiaire, le dichloroéthane se transforme en chlorure de vinyle sous l'effet de la chaleur. La polymérisation du VCM est amorcée par des radicaux.

Le procédé le plus courant est celui en suspension. Le PVC est insoluble dans son monomère (Figure 4) [10].

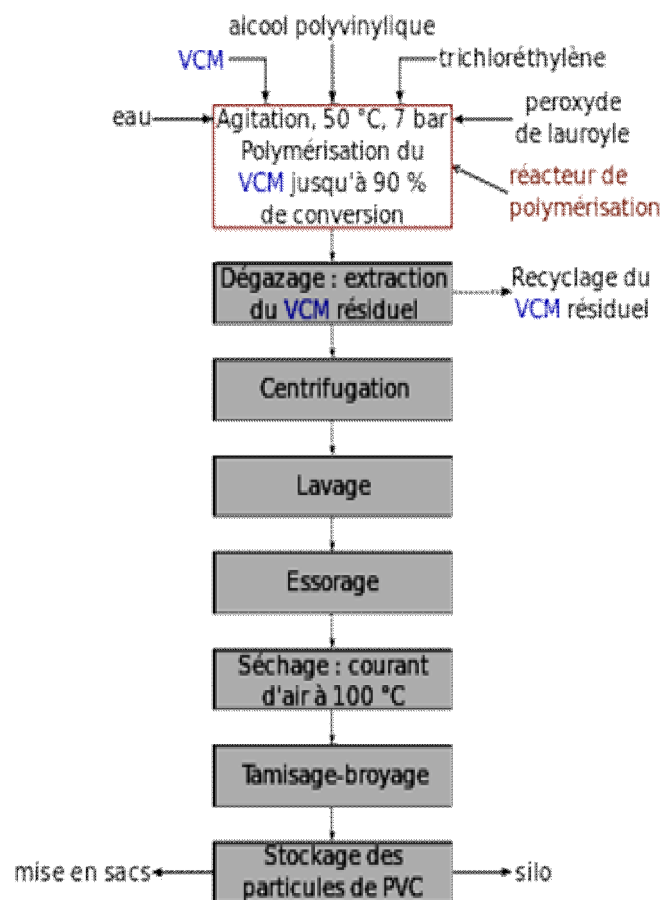


Figure 4 : Production du PVC (procédé en suspension)

On ajoute le plus souvent au PVC des plastifiants afin d'améliorer certaines caractéristiques (souplesse, allongement à la rupture, tenue au froid et aux chocs, etc.) ou de faciliter la mise en œuvre. Les phtalates, notamment le phtalate d'éthyl-2-hexyl sont des plastifiants très utilisés, mais reconnus comme perturbateurs endocriniens [11]. Au cours du temps, ils peuvent migrer du fait de l'incompatibilité avec la matrice polymère et se déposer en surface des objets souples en PVC.

Le PVC est un polymère essentiellement amorphe, mais il arrive que, localement, sur de courts segments de chaînes, le PVC s'organise en phase cristalline, mais le taux de cristallinité ne dépasse jamais 10 à 15 %. Le PVC non plastifié résiste bien (jusqu'à 60° C) aux acides et bases ainsi qu'aux huiles, alcools et hydrocarbures aliphatiques. Par contre, il est sensible aux hydrocarbures aromatiques et chlorés, aux esters et cétones qui occasionnent un gonflement. Le PVC souple est sensible aux agents atmosphériques et à la lumière solaire [12].

Il est bien connu que le PVC se dégrade très facilement sous l'action de la chaleur ou d'un rayonnement lumineux. Cette dégradation se traduit par un changement de couleur et influe sur les propriétés optiques, mécaniques et électriques du polymère. Chimiquement, la dégradation est due à l'élimination d'acide chlorhydrique, cette élimination se produit même quand l'échantillon est chauffé à une température relativement faible de l'ordre de 80°. Il y a très rapidement formation de séquences polyéniques assez longues. Ces polyènes provoquent la coloration du polymère, dont la bande d'absorption se déplace vers le visible. L'irradiation par un rayonnement visible peut alors favoriser la dégradation déjà amorcée par chauffage ou par irradiation ultra-violette [13].

Selon A. Guyot et al [14], les irrégularités structurales présentes aux extrémités ou à l'intérieur du squelette de la macromolécule de polychlorure de vinyle (PCV) constituent des points faibles d'où se développent les chaînes de réactions de deshydrochloruration lors d'un processus de dégradation thermique du polymère.

Une autre étude sur la stabilisation du polychlorure de vinyle réalisée par T. V. Hoang stipule que Les composés époxydes interviennent de façon assez complexe dans l'acte essentiel de stabilisation du polychlorure de vinyle, qui consiste à substituer les atomes de chlore instables de type allylique [15].

II.2 Les additifs :

Les additifs sont des matières qui, ajoutées à un polymère, modifient ses propriétés ou ses caractéristiques. Il existe une grande variété d'additifs pour une multitude de fonctions : développer ou étendre les propriétés des thermoplastiques, améliorer leur transformation, modifier leur aspect ou augmenter leur résistance à l'environnement extérieur. Cette action sur les caractéristiques et les propriétés des emballages thermoplastiques s'opère de plusieurs manières : ils peuvent apporter une protection contre les rayons ultraviolets et l'oxygène pour étendre la durée de vie du produit ; ils peuvent aussi faciliter le processus de fabrication du polymère et améliorer l'apparence de l'emballage et par extension l'attractivité du produit [16]. Deux principales classes d'additifs sont à prendre en compte : les stabilisants et les adjuvants technologiques.

Le tableau I regroupe les principaux additifs ajoutés aux polymères thermoplastiques.

Tableau I : les principaux additifs ajoutés aux polymères thermoplastiques

Type d'additif	Fonction	Nature	Polymère les incorporant
Charges	Apporter une tenue thermique, chimique et réduire les coûts.	Talc, calcaire, farine de bois, cellulose	PP, PA, Polyester
Plastifiants	Donner de la souplesse	Phosphates, phtalates, adipates, stéarates, glycols	PVC
Stabilisants	Contre le vieillissement	Sels de plomb, baryum, calcium, étain, stéarates, huile de soja	Vinyliques
Antioxydants	Contre l'oxydation	Amines aromatiques, dérivés phénoliques	PE, PP, styrénique
Colorants	Donner un aspect coloré	Pigments minéraux, (oxyde de Cd, Cr, Fe, Ti) et organiques (C), phtalocyanines, diazoïque	Tous
Réticulants	Modifier la structure	Anhydrides phtaliques, polyamides aliphatiques, sels de zirconium, dérivés d'étain	Polyester, silicone
Gonflants	Augmenter la structure cellulaire	Azodiocarbonamides, CO ₂ , pentane, fluorocarbures	PSE
Solvants	Faciliter l'enduction	Toluène, xylène, phtalate de diméthyle, cyclohexane, éthanol	PVC, cellulosiques
Anti-UV	Retarder la dégradation photochimique	Benzophénone, complexe organométallique	Tous
Antistatique	Diminuer l'énergie électrostatique	Alkylphénol, alkylsulfonate, dérivés aminés	Styréniques, vinyliques, oléfiniques
Fongicides	Augmenter la résistance aux microorganismes	Dérivés organiques d'étain, dérivés halogénés du phénol	Polyester, vinyliques
Lubrifiants internes	Faciliter le moulage	Oléamine, acide palmitique, stéarate de butyle	PE, PP, styréniques, vinyliques

II.3 Les stabilisants :

Le PVC se décompose à 170-180°C en libérant du chlorure d'hydrogène. Mais avant cette décomposition, dès 70°C, le chlorure d'hydrogène peut être libéré. Il s'agit d'une réaction autocatalytique. Le rôle des stabilisants est de prévenir cette libération. Les additifs permettent de conserver les propriétés physico-chimiques des polymères au cours du temps en réagissant à la place du polymère. Ils s'opposent au vieillissement, c'est-à-dire inhibent ou retardent le processus responsable des altérations de la structure pendant la mise en œuvre ou l'utilisation des matériaux. On distingue deux principaux types de stabilisants :

- Les antioxydants : ces additifs permettent de protéger les polymères contre l'oxydation. L'oxydation est catalysée par la présence de résidu de catalyseur, de défauts dans les chaînes de polymères et aussi par la lumière et la température. Ils génèrent sur les chaînes de polymère des radicaux libres, puis par réaction avec l'oxygène des radicaux peroxyde et enfin des groupements hydroperoxyde. Les antioxydants primaires, en réagissant avec les radicaux peroxyde pour donner des hydroperoxydes, inhibent l'arrachement de l'hydrogène au polymère. Les antioxydants secondaires désactivent les hydroperoxydes en les transformant en alcools. Les deux types d'antioxydants sont généralement utilisés simultanément dans les polymères, car ils sont complémentaires.
- Les anti-lumières : ces additifs absorbent la lumière à la place du polymère (directement ou par transfert de l'énergie absorbée par le polymère) en empêchant la création de radicaux libres sur les chaînes macromoléculaires. Généralement, ces substances transforment l'énergie lumineuse en chaleur.

II.4 Les adjuvants technologiques :

Les adjuvants technologiques permettent de modifier les propriétés physiques et/ou chimiques des polymères. Il en existe une grande diversité, que l'on peut classer selon leur mode d'action:

- Les modificateurs de propriétés mécaniques, qui rendent le polymère plus résistant aux sollicitations mécaniques (charges, renforts, antichoc, plastifiants...).

- Les additifs de mise en œuvre (plastifiants, stabilisants, agents de nucléation, agents de réticulation... etc.).
- Les modificateurs des propriétés de la surface du polymère (antistatique, lubrifiants... etc.).

Les plastifiants sont destinés à produire du PVC souple qui représente, en Europe, environ 30 % de la production de PVC. Ils peuvent atteindre jusqu'à 60 % en poids de l'objet fini. Les principaux plastifiants utilisés sont des phtalates et des adipates.

III. LES DIFFERENTS TYPES D'INTERACTION CONTENANT/CONTENU :

Tout médicament est en contact avec un contenant. Lors de l'injection d'un médicament, il existe des risques d'interactions entre celui-ci et les dispositifs médicaux (DM) utilisés pour l'administrer. Plusieurs sortes d'interactions existent entre un DM (contenant) et le principe actif (contenu). L'inertie d'un DM est rarement absolue ce qui peut engendrer certaines non-conformités notamment l'altération des propriétés organoleptiques de la substance médicamenteuse ou éventuellement un problème toxicologique. Ce contact contenant-contenu peut également influencer les propriétés mécaniques du DM.

Les principaux types d'interaction contenant-contenu sont les suivants (Figure 1) :

- Les interactions dans le sens contenu-contenant [3], [17]
- Les interactions dans le sens contenant-contenu [18]
- La perméabilité : O₂ vers le médicament, CO₂ vers l'extérieur du contenant [19], [20]

Il est important de signaler que les phénomènes de migration des composés du DM vers le médicament étaient sujet de nombreux travaux, essentiellement pour des raisons de qualité, d'hygiène, mais surtout de sécurité à cause des problèmes toxicologiques dus aux phtalates utilisés comme plastifiant dans le procédé de fabrication de plusieurs DM. Par contre, le

transfert inverse ; c'est-à-dire la migration de composés du produit emballé vers le matériau d'emballage n'a été abordée que récemment.

Dans le cadre de cette étude bibliographique, le phénomène de sorption sera détaillé de manière plus importante que les autres phénomènes de transferts de masse entre le couple contenant-contenu, car ce phénomène de migration vers le DM provoque des problèmes industriels ou pharmaco-thérapeutiques importants, tels que la perte d'arôme ou de principe actif par sorption ou perméation et qui influe sur la qualité des produits, ainsi que sur les propriétés physico-chimiques du DM.

III.1 Les interactions dans le sens contenu-contenant : sorption

Le terme de sorption, par opposition à celui de désorption, est généralement utilisé pour décrire tout processus intégrant la pénétration puis la dispersion du diffusant dans la matrice. Ce processus inclut les phénomènes d'adsorption, d'absorption, de diffusion et de dispersion du diffusant dans un volume libre. Le transport des diffusants dépend de leur propre aptitude à se mouvoir et de la mobilité des chaînes du polymère considéré. Mis à part les substances réagissant chimiquement sur les polymères (bases et acides forts par exemple), les molécules des contenus sont susceptibles de s'adsorber sur les parois du DM, puis de pénétrer dans les polymères lorsque leur masse et leur encombrement stérique ne sont pas trop importants.

Dans la littérature, plusieurs études se sont attaquées à la problématique de la sorption concernant les interactions contenant-contenu en utilisant surtout des produits qui appartiennent aux domaines alimentaires, cosmétiques ou parachimiques. Dans la plupart des études, le principe consiste à mettre en contact un polymère avec un diffusant dans des conditions particulières et de suivre l'évolution du polymère et/ou du diffusant au cours du temps. C'est sur cette lancée que Labossé et al. [21] se sont intéressés à la sorption des arômes de jus de fruit, en utilisant une solution aqueuse tamponnée pour le contact avec un copolymère éthylène-polypropylène semi-cristallin. Safa et Abbès [22] ont utilisé quatre esters comme arômes dans quatre solutions différentes à 45°C (aqueuse, huileuse, émulsions de l'eau dans l'huile et de l'huile dans l'eau) pour étudier leur sorption dans des films d'emballages en polypropylène. Fukamachi et al. [23] ont déterminé l'effet de l'éthanol en solution sur la sorption des composés d'arômes (éthyle hexanoate, octanal et octanol) dans

des films de polyéthylène basse densité et d'éthylène-vinyle alcool copolymère. Par ailleurs, Hedenqvist et al. [24] ont étudié la sorption de méthanol, 1-propanol et 1-hexanol dans un polyesteramide semi-cristallin. Kumar et Siddaramaiah, [25] se sont intéressés à la sorption désorption-résorption-redésorption des solvants aromatiques (benzène, toluène, chlorobenzène et nitrobenzène) dans des polymères polyuréthane/polystyrène à des températures de 20, 40 et 60°C. Aminabhavi et al. [26] ont étudié la sorption des esters aliphatiques dans un copolymère de tétrafluoroéthylène/propylène à des températures variant de 25 à 70°C. Hernández-Muñoz et al. [27] ont pu faire une sélection de liquides simulateurs d'aliments (lait écrémé, mayonnaise, margarine et huile) en s'appuyant sur des valeurs significatives des coefficients de partage à l'équilibre de l'arôme entre des copolymères d'éthylène pour emballages et le liquide simulant.

Peu d'articles parlent des interactions contenant-contenu concernant les produits pharmaceutiques.

H. C. Atkinson, S. B. Ufffull [28] ont étudié la sorption du clonazepam, du diclofénac, du flunitrazepam, du phenobarbitone, du verapamil sur le PVC. I. Lisbeth, et B. Hans [29] ont quant à eux étudié la sorption du warfarine et de quelques benzodiazépines avec des poches de perfusion en PVC.

Concernant les techniques expérimentales utilisées pour évaluer la sorption entre un DM et son contenu, il faut signaler que plusieurs techniques sont utilisées pour étudier les phénomènes de transport dans les polymères : la Résonance Magnétique Nucléaire (RMN), l'interférométrie laser, la gravimétrie et la spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR) [30]. Moylan et al. [31] ont utilisé une microbalance à cristal de quartz pour étudier la solubilité de la vapeur d'eau dans quatre différents polyimides à 100% d'humidité relative et à 22°C. Lutzow et al. [32] ont étudié la sorption du toluène et du n-heptane dans un polyéthylène semi-cristallin en utilisant une technique gravimétrique en fonction de la température, de la concentration des composés et du degré de cristallinité du polymère. L'interférométrie laser a été utilisée par Saenger et Tong [33], [34] et During et al. [35] pour étudier la diffusion du méthanol et du n-méthyl-2-pyrrolidone dans le polyméthacrylate de méthyle (PMMA).

La spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier a également été largement étudiée. Riquet et al. [36] l'ont utilisée pour étudier la sorption de l'huile d'olive dans le polypropylène et déterminer les profils de concentration dans l'épaisseur des films. Safa et al. [37] l'ont largement exploitée dans leurs travaux pour étudier les cinétiques de sorption d'esters dans des films ou des flacons de polypropylène. Cotugno et al. [38] ont également adapté cette approche pour l'étude des systèmes eau/époxy. Ichikawa et al. [39] ont utilisé cette technique de spectroscopie pour étudier la sorption de l'eau dans différents films de polymère.

Les interactions dans le sens contenu-contenant consistent en la fixation d'une proportion plus ou moins importante des PA sur les matériaux polymériques.

Selon l'emplacement de cette fixation par rapport à la matrice du polymère on a soit une adsorption de PA, soit une absorption de PA (Figure 5).

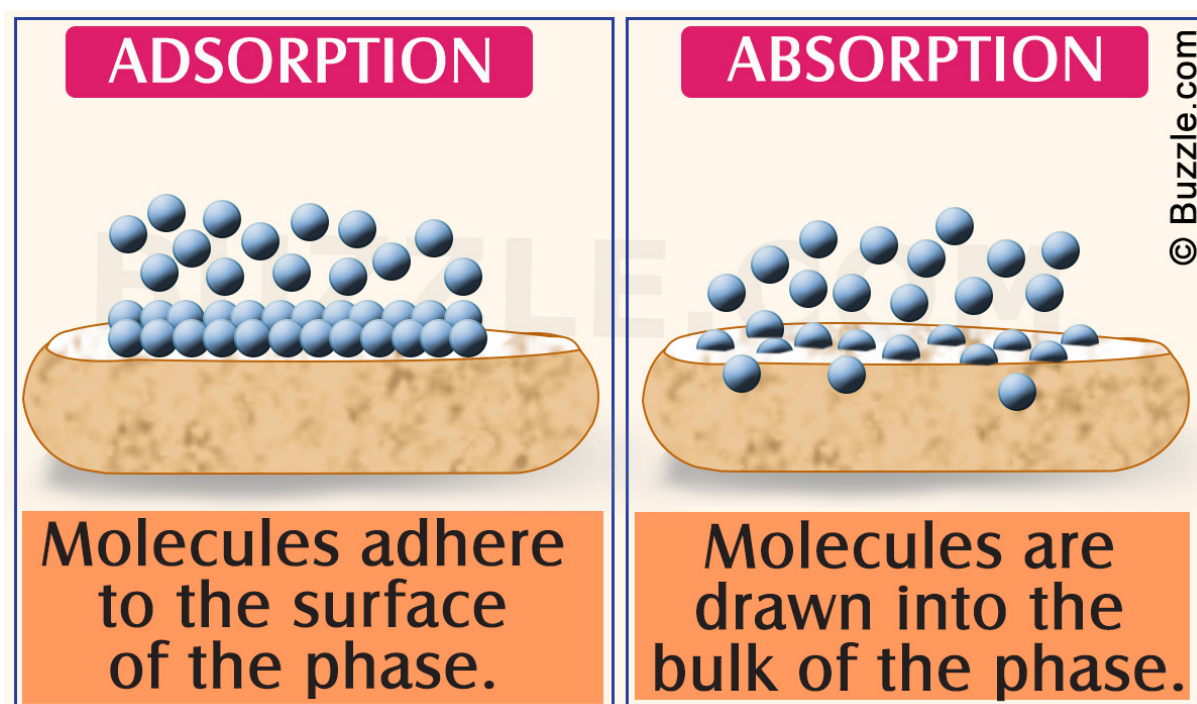


Figure 5 : Différence entre adsorption et absorption [40]

III.1.1 L'adsorption :

L'adsorption est un phénomène par lequel des molécules d'une phase fluide sont fixées par la surface d'un solide à son contact. Ce phénomène est particulièrement marqué pour les solides de grande aire spécifique. Elle correspond à une interaction entre le contenu (médicament) et la surface du dispositif, sur laquelle une partie du contenu vient se fixer. Dans le domaine de l'industrie pharmaceutique l'adsorption survient avec les principes actifs de nature peptidique ou protéique. Il s'agit d'un phénomène de surface, matérialisé par une couche monomoléculaire à l'interface solide/liquide. L'adsorption est réversible et s'effectue avec une grande vitesse d'exécution. Elle s'accompagne d'une saturation des sites de fixation qui correspond à un état d'équilibre. Quelques exemples de médicaments concernés par l'adsorption sur PVC sont illustrés dans le Tableau II.

On distingue deux types d'adsorption :

- a) L'adsorption physique, où l'interaction entre le contenu et le contenant met en jeu des forces de Van der Waals, c'est-à-dire telles que l'individualité des espèces en interaction soit conservée. L'adsorption physique, peu énergétique, s'observe principalement aux basses températures, et aboutit à un équilibre réversible rapidement établi ;
- b) L'adsorption chimique, ou chimisorption, où la liaison est assurée par un échange électronique entre les molécules adsorbées et les molécules de la surface adsorbante.

Il existe un certain nombre de critères permettant de savoir si les molécules fixées sur une surface le sont physiquement ou chimiquement. Notons principalement que :

- Lors de l'adsorption physique la chaleur mise en jeu est du même ordre de grandeur que celle de la liquéfaction des molécules adsorbées, tandis que lors de la chimisorption la chaleur est voisine de celle de la réaction chimique correspondante ;

- L'adsorption physique, comme la condensation, est un phénomène général, et survient avec n'importe quel système contenu-contenant pourvu seulement que les conditions de température et de pression soient appropriées. Par contre, la chimisorption n'a lieu que si le contenu est susceptible de former une liaison chimique avec les atomes de la surface du contenant ;
- Une couche physiquement adsorbée peut facilement être enlevée de la surface de l'adsorbant en réduisant la pression, tandis que dans le cas de la chimisorption il faut utiliser un chauffage à température élevée et parfois même un bombardement d'ions positifs ;
- Sous certaines conditions de température et de pression, on peut trouver des couches polymoléculaires de molécules physiquement adsorbées, tandis que la chimisorption se limite toujours à une seule couche.

III.1.2 L'absorption :

L'absorption correspond à une pénétration du contenu à l'intérieur du matériau après adsorption de celui-ci en surface du dispositif. Cette interaction survient essentiellement avec les molécules lipophiles et de faible poids moléculaire. C'est un phénomène de profondeur avec une pénétration des molécules médicamenteuses ou autres dans la phase solide à partir de la couche adsorbée. Donc suit l'adsorption. C'est un phénomène souvent irréversible car instauré et maintenu par des Liaisons hydrogène, de Van Der Waals. Elle est mise en place lentement. L'absorption s'établit en fonction du gradient de concentration avec une atteinte de l'état d'équilibre quand la molécule a occupé tout l'espace disponible dans le solide. Elle peut aboutir au bout d'un temps suffisant à un phénomène de perméation, les molécules du contenu qui ont complètement traversé le matériau apparaissent sur la surface externe des DM. La perméabilité de certains gants aux anticancéreux s'explique de la même façon. Quelques exemples de médicaments concernés par l'absorption sur PVC sont illustrés dans le Tableau II.

Tableau II : Quelques exemples de médicaments concernés par la sorption sur PVC

Médicaments concernés par l'adsorption sur PVC	Médicaments concernés par l'absorption sur PVC
• Héparine sodique • Carmustine • Ciclosporine • Nicardipine, nifédipine • Citrate de sufentanil, fentanyl • Pentamidine • Anesthésiques et médicaments du système nerveux central : propofol, bupivacaïne, lorazépam, diazépam • Dérivés nitrés : trinitrine, isosorbide dinitrate • Insuline	• Clonazépam • Isosorbide dinitrate • Nimodipine • Nitroglycérine • Tacrolimus • Anesthésiques et médicaments du système nerveux central : lorazépam, diazépam

III.2 Les interactions dans le sens contenant-contenu : la migration

La fabrication des matériaux thermoplastiques requiert l'emploi de nombreux additifs. Le choix des additifs est lié directement à leur paramètre de solubilité vis-à-vis du polymère choisi. Ces additifs ont tendance à diffuser hors de l'emballage et à se retrouver dans le produit. Ainsi, La migration est le transfert des produits constituant l'emballage thermoplastique vers le produit conditionné [41]. Ce problème d'origine technique a de toute évidence des conséquences sanitaires. La législation européenne actuelle relative aux matériaux thermoplastiques repose sur le concept de la « liste positive ». Cet inventaire énumère les substances (monomères et additifs) autorisées pour la fabrication des matériaux destinés à l'emballage alimentaire. Elle fixe aussi, pour certains produits, la teneur maximale dans le matériau d'emballage ou la concentration limite acceptable dans l'aliment emballé. Sachant que même les conditionneurs utilisateurs de l'emballage ne possèdent souvent que des informations fragmentaires sur les adjuvants utilisés lors des différentes étapes de la chaîne de fabrication, la liste ci-dessous qui regroupe les principaux produits migrant ne saurait être exhaustive :

- Les constituants des polymères synthétiques :
 - Les monomères résiduels tels que le styrène, l'acide téréphtalique...

- Les prépolymères comme les téréphtalates de mono ou dihydroxyéthyle ;
- Les oligomères qui proviennent d'une polymérisation incomplète, tel que le polystyrène de bas poids moléculaire.
- Les produits de dégradation des polymères synthétiques : les polymères peuvent se dégrader au cours du temps ou lors de leur mise en œuvre. Par exemple, la photooxydation des polyoléfines, comme l'hydrolyse des polyesters, fragmente les chaînes carbonées en de plus petites molécules plus facilement transférées, mais rarement caractérisées.
- Les adjuvants des polymères synthétiques ou naturels :
 - Les agents nécessaires à la polymérisation, comme les tensioactifs, les catalyseurs... ;
 - Des agents nécessaires à la mise en œuvre ou à l'utilisation, comme les antistatiques, les colorants... ;
 - Les modificateurs de propriétés mécaniques, comme les plastifiants... ;
 - Les agents de stabilisation tels que les antioxydants et anti-UV....

Dans le domaine de l'industrie alimentaire, devant l'importance de ce phénomène de migration, et afin de trouver des solutions spécifiques à ce sujet, de nombreuses études ont traité cette problématique de transfert des additifs de l'emballage thermoplastique vers l'aliment [42], [43].

La réglementation envisage deux notions de migrations :

- La migration globale, qui n'évalue que la masse globale de migrants perdus par l'emballage, sans distinguer la nature et la spécificité de ces migrants.
- Les migrants spécifiques qui, au contraire, s'efforcent de qualifier et d'identifier chacun de ces éléments. La réglementation européenne a fixé une limite de migration spécifique (LMS) concernant les migrants de façon individuelle et basée sur des critères toxicologiques.

Face à des obligations concernant la protection de l'environnement, la protection du consommateur et la diversité des situations (aliments, matériaux, substances, conditions de contact), plusieurs équipes de recherche ont axé leur travaux sur la prédiction et la simulation de la migration des constituants d'emballage, en développant des outils numériques capables de prédire la migration des additifs contenus dans l'emballage thermoplastique vers le produit pour évaluer les risques sanitaires et prédire le temps de conservation du produit[44], [45] .

Dans le domaine médical, les interactions dans le sens contenant-contenu consistent en une migration d'un ou de plusieurs constituants du matériau dans les solutions médicamenteuses. Un cas très connu est celui du DEHP, di-2-éthylhexylphthalate, utilisé pour la plastification du PVC, qui est extrait par les solvants non strictement aqueux de certains anticancéreux (paclitaxel, téniposide).

Le «Scientific Committee for Food», qui réglemente, au sein de la Communauté Economique Européenne, l'utilisation des substances en contact avec les denrées alimentaires, a fixé, pour les usages alimentaires, une dose journalière admissible de 0,025 mg/kg/jour de DEHP. En ce qui concerne les poches en PVC destinées à contenir du sang, les Pharmacopées (la Pharmacopée européenne notamment) ne décrivent le DEHP que comme plastifiant (avec un maximum de 40% en poids). Pour les autres applications, en particulier les emballages pharmaceutiques, la législation est proche de celle applicable aux emballages alimentaires [46], [47].

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

- Au maximum 40% de phtalate de di(éthyl-2 hexyle),
- Au maximum 1 % d'octanoate de zinc (éthyl-2 hexanoate de zinc),
- Au maximum 1 % de stéarate de calcium ou de stéarate de zinc ou 1 % de leur mélange,

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

Les plastifiants et donc le DEHP sont présents dans l'environnement de façon importante, et l'homme sera susceptible d'y être exposé par différents biais : voie orale, voie systémique, inhalation et aussi par contact cutané [48]. L'homme est susceptible d'être exposé au DEHP à partir de différentes sources :environnementales, alimentaires et médicales. Concernant les sources médicales, il existe une exposition due à des traitements médicaux et à l'utilisation d'appareils médicaux (reins artificiels, dispositifs de circulation extracorporelle) renfermant dans leur composition du PVC plastifié avec du DEHP. Ce dernier est apparemment relargué à partir des tubulures plastiques et de la paroi des poches en PVC utilisées pour le stockage de produits sanguins et/ou pour la préparation et l'administration de solutés médicamenteux injectables.

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

La solubilité du DEHP dans l'eau étant très faible, son relargage sous forme soluble dans les solutés aqueux est infime [50]. On ne retrouve pas ou très peu de DEHP dans des poches de chlorure de sodium à 0,9% (NaCl 0,9%) et de glucose 5% conservées pendant un an. Certains auteurs ont pourtant observé que des additifs, entrant dans la composition du PVC, comme le DEHP, les huiles végétales époxydées ou les stéarates, pouvaient être retrouvés en solution dans le liquide de perfusion après agitation des poches de chlorure de sodium 0,9% et de glucose 5% pendant 24 heures. Il faut également noter que le MEHP, un métabolite du DEHP,

a été détecté dans ces solutions, alors qu'il n'était pas présent dans la composition du PVC au départ [51]. D'autres études ont mis en évidence une relation entre la concentration en MEHP et en stéarates, dans la solution, et la migration du DEHP. Par contre, en présence d'un tensio-actif (Tween 20, Tween 80 ou polysorbate), on assiste à un relargage de substances chimiques à partir de poches en PVC [47].

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

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

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

0,6 mg/ml de DEHP après 24 heures [51]. Le relargage de DEHP est mis en évidence à partir de matériel en PVC, mais aussi à partir de matériel n'en contenant pas (dans des quantités plus grandes bien évidemment en présence de PVC). A la lumière de ces données, il apparaît nécessaire de sélectionner, en fonction du médicament utilisé, le type de perfuseur et de prolongateur à utiliser afin de minimiser l'exposition des patients au DEHP.

I.3 Passage de liquide ou de gaz à travers la paroi du contenant : perméabilité

Face au risque de dégradation lié à l'oxydation des molécules du contenu, la demande croissante en matériaux barrières a engendré le besoin de mieux connaître leur comportement face à l'oxygène, au dioxyde de carbone, à la vapeur d'eau et aux vapeurs organiques. Afin de protéger le produit fini des odeurs extérieures, préserver ses propriétés organoleptiques et lui assurer une bonne durée de vie, il est indispensable que le matériau de conditionnement soit aussi imperméable que possible. Généralement, on parle de perméation lorsqu'un gaz ou une vapeur organique entre en contact avec un polymère [53]. Plus spécifiquement, la perméabilité est un flux de vapeur à travers une matrice. Ce flux part d'une zone où la vapeur a une certaine concentration vers une autre zone où le niveau de concentration est plus faible. Des composés sont susceptibles de passer du produit vers l'extérieur (perte de dosage) ou de l'extérieur vers le produit (contamination du produit). Comme l'illustre bien la Figure 6.

La perméabilité consiste à mesurer au cours du temps la quantité d'une espèce qui traverse de part en part un film de polymère soumis à une différence d'activité de l'espèce considérée [54], [55]. Les propriétés de perméabilité d'un polymère dépendent de nombreux paramètres et en particulier des cinétiques de diffusion et de solubilité des perméants :

$$P = D * S$$

Où P est le coefficient de perméabilité ou perméabilité, D est le coefficient de diffusion, et S est le coefficient de solubilité.

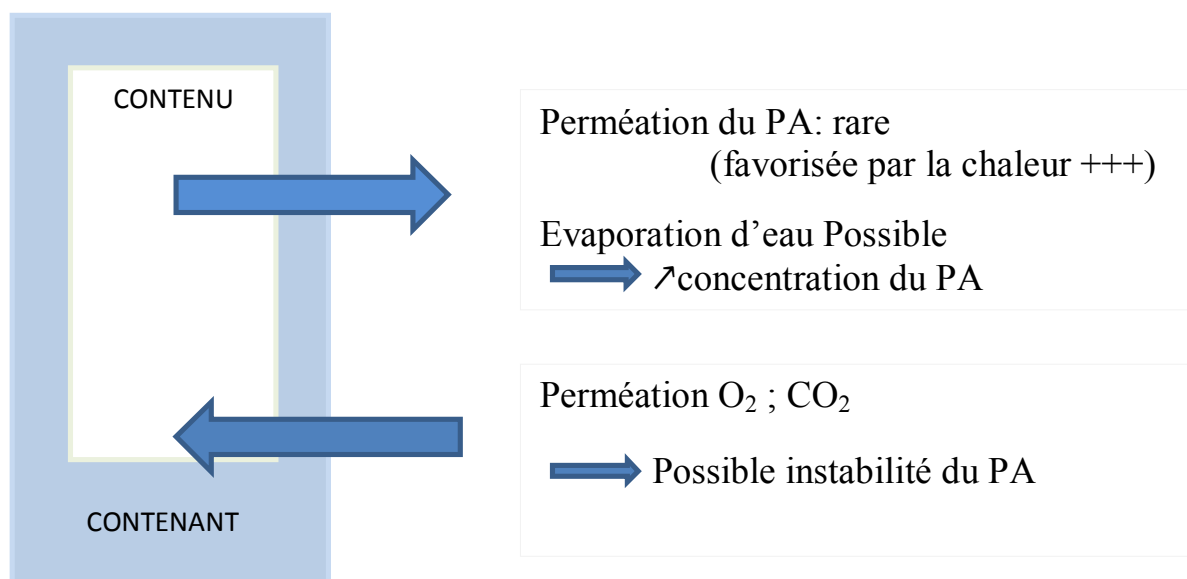


Figure 6 : Phénomène de perméation entre contenant-contenu

Tous les paramètres influant sur D et S joueront également des rôles importants sur la perméabilité. Généralement, ces coefficients évoluent dans le même sens. La perméabilité sera plus importante pour des molécules linéaires ou allongées que pour celles de géométrie sphérique, pour des polymères à l'état caoutchoutique que pour des polymères vitreux, et pour des polymères amorphes que pour des polymères semi-cristallins. Elle sera également plus importante pour des polymères plastifiés par le perméant. Par contre, une augmentation de la taille du perméant entraîne des effets opposés : une augmentation de la solubilité et une diminution du coefficient de diffusion. Cependant, d'une façon générale, la perméabilité dépend beaucoup plus des variations du coefficient de diffusion.

Dans la littérature, nous avons également recensé des travaux concernant les études de la perméabilité des gaz présents dans l'atmosphère à travers les emballages thermoplastiques. La plupart de ces travaux donnent une importance à l'effet des conditions de stockage des produits et à l'épaisseur de l'emballage [56], [57]. D'ailleurs, Techavises et Hikida [58] ont même développé un modèle mathématique basé sur la loi de Fick permettant la simulation de la perméabilité aux gaz (O₂, CO₂, N₂) et à la vapeur d'eau d'un film en polyéthylène basse densité.

IV. LES FACTEURS INFLUENÇANT LES INTERACTIONS CONTENANT/CONTENU :

Les interactions sont basées sur des phénomènes d'échange (Figure 1). La migration est fonction de la solubilité du relargable dans le polymère et de la diffusion du relargable à travers le polymère. Alors que la sorption est fonction des paramètres structuraux de la molécule diffusante et sa concentration, la température et la morphologie du polymère. Ainsi, concernant les facteurs influençant les interactions contenant-contenu, on a les facteurs liés au contenant tels que la structure, la quantité de plastifiant, la surface de contact et des facteurs liés au contenu tels que les caractéristiques physico-chimiques, la solubilité du principe actif, le pH de la solution.

IV.1 Les facteurs liés au contenu :

La sorption ou la diffusion d'une molécule dans un polymère est influencée par plusieurs facteurs, tels que les paramètres structuraux de la molécule diffusante et sa concentration.

IV.1.1 Influence de la forme et de la structure des molécules du contenu :

La forme de la molécule diffusante influence fortement sa diffusion dans le polymère. Ainsi, pour un même volume moléculaire, les molécules linéaires diffusent plus vite que celles qui présentent des ramifications, elles-mêmes diffusent plus rapidement que celle de forme sphérique [59].

Safa et al [60] ont montré dans une étude qu'une chaîne linéaire de 10 à 14 carbones favorise la sorption dans un film de polypropylène. Alors que la présence d'une double liaison, d'une ramification ou d'un cycle apparaît défavorable à la sorption. Au niveau des fonctions, le taux de sorption décroît de manière générale : des esters aux cétones et enfin aux aldéhydes. Aminabhavi et al. [61] ont également montré que dans le cas des alcanes l'ajout d'une chaîne carbonée linéaire a une influence importante sur le coefficient de diffusion. Al-Malaika et al. [62] ont essayé de corrélérer les valeurs du coefficient de diffusion (D) en fonction de la masse molaire (M) du diffusant par la relation suivante :

$$D = K * M^{-\alpha}$$

Où K et α sont les coefficients de corrélations.

IV.1.2 Influence de la concentration des molécules du contenu :

Il existe peu de travaux reliant la diffusion aux concentrations relatives des sorbants dans un liquide. Mohny et al. [63] ont signalé que les faibles concentrations de sorbants n'affectent le polymère qu'à un degré très limité, et la quantité de composés absorbés est directement proportionnelle à la concentration des sorbants. A des concentrations plus élevées, les quantités absorbées peuvent même modifier la matrice polymérique.

Dhoot et al. [64] ont montré que l'augmentation de la sorption des n-butane et n-pentane dans le polyéthylène téréphtalate bi-axialement orienté augmente en fonction de la concentration de ces alcanes.

IV.2 Les facteurs liés au contenant :

Les facteurs liés au contenant et qui influencent les interactions contenant-contenu sont divers mais le plus marquant reste la structure du polymère.

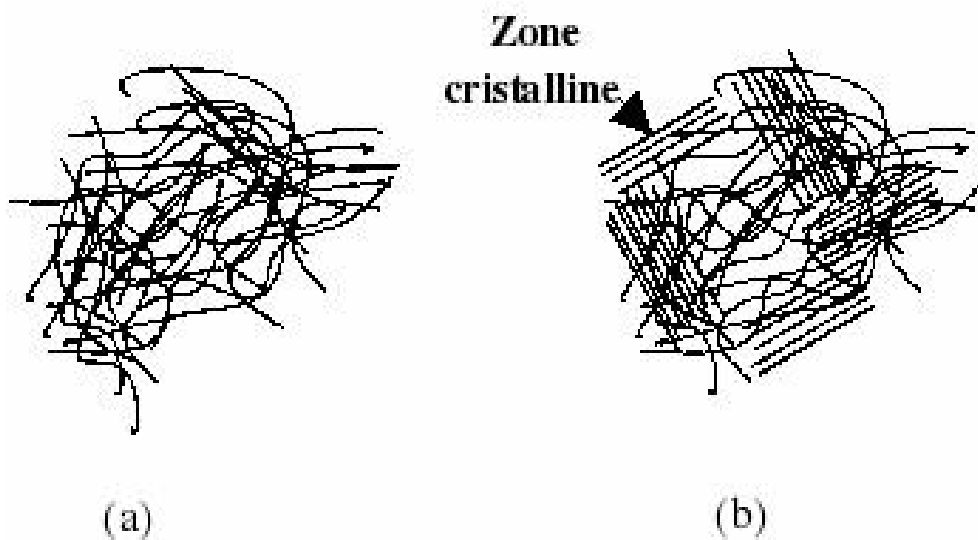


Figure 7 : Les différentes structure des polymères ; (a) amorphe, (b) semi-cristalline

Par la structure, le polymère peut être amorphe ou semi-cristallin (Figure 7). Les additifs sont solubilisés dans la partie amorphe, insolubles dans la partie cristalline. Les sites cristallins forment une barrière à la migration, il y a donc une plus faible migration dans les polymères semi-cristallins. Cependant, lorsqu'un polymère semi-cristallin est soumis à la température, il y'a «fusion» des sites cristallins, ce qui entraîne un accroissement de la solubilité et l'effet

«barrière cristalline» diminue. La température de transition vitreuse (T_g) caractérise un matériau amorphe alors que la température de fusion (T_f) caractérise un matériau cristallin. Les polymères semi-cristallins sont caractérisés à la fois par T_g et T_f (partie amorphe + partie cristalline). La température de transition vitreuse d'un matériau peut permettre d'anticiper les phénomènes de diffusion. Si T_g est faible, la diffusion potentielle est importante. De même la diffusion est plus importante dans un polymère apolaire que dans un polymère polaire.

Les zones cristallines sont beaucoup plus denses que les zones amorphes. Elles sont donc pratiquement imperméables. Ainsi, la diffusion se produit principalement dans les régions amorphes du polymère, où des petits mouvements vibratoires se produisent le long des chaînes polymériques. Ces mouvements microbrowniens peuvent avoir comme conséquence la formation de trous pendant que les chaînes macromoléculaires s'éloignent les unes des autres. Ces espaces deviennent des sites actifs pour les molécules diffusantes, qui viennent s'y loger. Plusieurs auteurs, ont remarqué que les polymères ayant plus de zones amorphes absorbent plus les composés volatils que les polymères avec des taux de cristallinité élevés. Escobal et al. [65], par exemple, ont mesuré des quantités plus importantes d'acétate d'amylo et d'éthanol dans le polyéthylène à basse densité que dans le polyéthylène à haute densité ou le polypropylène. Ils ont également remarqué que le polypropylène absorbait plus que le polypropylène orienté. En effet, l'orientation des chaînes obtenue par étirage mécanique, provoque une orientation privilégiée à la fois des chaînes individuelles dans les phases amorphes et des domaines cristallins. Moisan a constaté que la cinétique de sorption dans un polymère cristallin dépend fortement de l'orientation des chaînes de polymères par rapport au sens de la diffusion [66].

La solubilité du relargable dans le contenu est aussi un facteur très important et qui influence les interactions contenant-contenu, ainsi que la solvation du polymère. En règle générale, les liquides hydrophobes sont de bons solvants, alors que les liquides hydrophiles sont de mauvais solvants.

V. LES CONSEQUENCES DECOULANT DES INTERACTIONS CONTENANT/CONTENU :

Lors d'un contact prolongé ou non d'un médicament avec un matériau, les deux aspects les plus critiques sont la qualité et la sécurité. La qualité est analysée à travers l'étude de stabilité réalisée sur le produit. La sécurité, en partie étudiée en stabilité, est analysée à travers les tests de toxicité, en particulier de cytotoxicité.

La qualité peut être affectée en cas de :

- Perte d'activité due à une adsorption de l'actif sur le matériau,
- Dégradation de l'actif par une substance relarguée,
- Précipitation du contenu,
- Changement de pH,
- Décoloration ou coloration,
- Changement d'aspect du contenant,
- Interférence analytique lors du dosage du principe actif.

La sécurité peut être affectée en cas de relargage de composés toxiques par le contenant, mais aussi en cas d'apparition de produits de dégradation toxiques. Ainsi on peut identifier des conséquences thérapeutiques et des conséquences toxicologiques pouvant découler des interactions contenant-contenu (Figure 8).

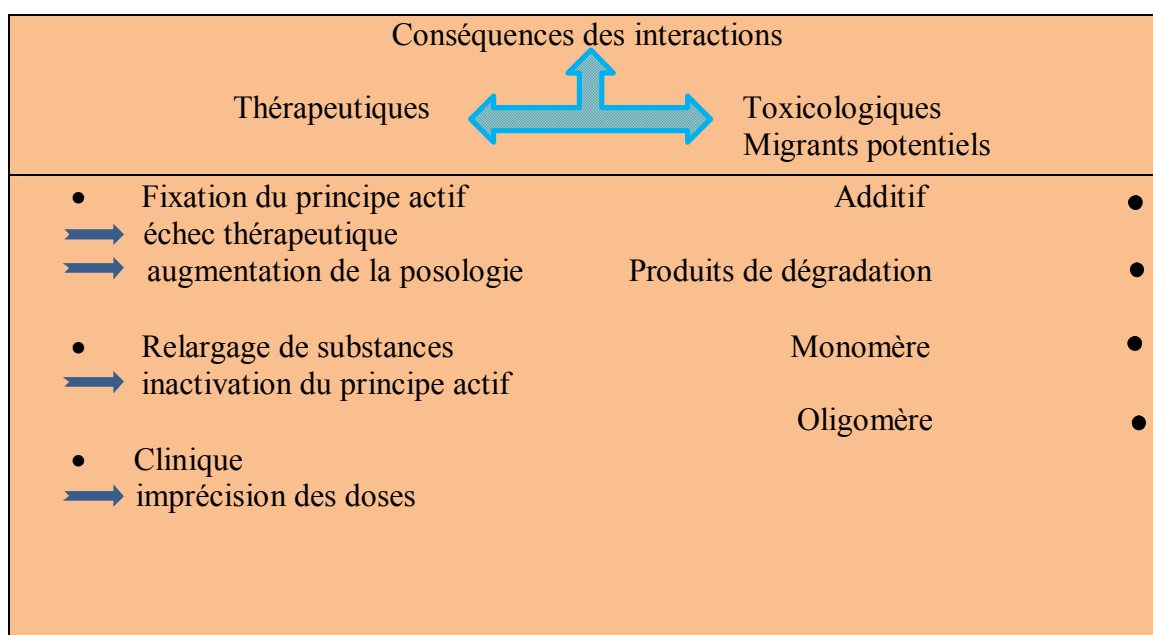


Figure 8 : Les conséquences thérapeutiques et toxicologiques des interactions contenant-contenu

Parmi les conséquences relatives aux interactions contenant-contenu, une a fait l'objet de plusieurs études telles que celle de Amiridou D et al [67], de Kambia N et al [68], de Al-Saleh I et al [69], de Li Z et al [70]. Il s'agit du relargage des phtalates à partir de la surface des poches en PVC.

- **Toxicité aigüe du DEHP**

La DL 50 du DEHP a été déterminée chez différentes espèces animales, et les variations obtenues peuvent être dues à l'utilisation de solvants différents pour administrer le DEHP. Les DL 50 obtenues après administration intrapéritonéale ou orale de DEHP, chez différentes espèces animales, sont rapportées dans le Tableau III [47].

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

Espèce	Voie d'administration	DL 50 (g/kg)
Souris	Intrapéritonéale	14,2
Rat	Orale	26
Lapin	Orale	34
Lapin	Intrapéritonéale	31
Cobaye	Cutanée	10

L'ensemble des résultats de cette étude permet de conclure à une faible toxicité aiguë des esters de l'acide phtalique chez l'animal.

Chez l'homme, un essai a été tenté. Deux adultes, volontaires sains, de sexe masculin, ont développé des troubles gastriques après ingestion orale de 5 à 10 grammes de DEHP [47]. Il n'y a donc a priori aucune notion d'une toxicité aiguë chez l'homme sain à ce jour.

- Toxicité chronique du DEHP

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

Les premiers travaux ont montré qu'une dose de 60 mg/kg/jour de DEHP, administrée par voie orale chez le rat, le chien et le cobaye, sur une durée d'un an n'entraînait aucun effet [47]. Des études de toxicité chronique chez le rat et la souris (des deux sexes), réalisées par le National Cancer Institute, ont mis en évidence des troubles hépatiques et une atrophie des testicules.

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

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

Dans les années 1980, le rôle potentiel des phtalates comme proliférateur des péroxysomes hépatiques a suscité un vif intérêt. Le DEHP est alors associé à la production de tumeurs hépatiques chez le rat et la souris. Ses deux métabolites principaux, le MEHP et le 2-éthylhexanol, ont également été considérés comme des proliférateurs de péroxysomes. Le DEHP induit des modifications de la morphologie hépatique chez l'animal (foie de chien présentant une congestion et une vacuolisation des cellules), mais ces altérations n'ont pas entraîné de modifications histologiques évidentes, après administration orale ou intraveineuse [47].

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

De nombreux phtalates, principalement le DEHP, entraînent une atrophie des testicules et modifient la quantité de zinc au niveau des gonades. Une déplétion en zinc de l'alimentation entraîne une diminution de la croissance et du développement des testicules du rat, et une atrophie importante de l'épithélium germinal. L'exposition de testicules fœtaux de rat au phtalate altère le fonctionnement testiculaire et induit la suppression de la stéroïdogénèse [71].

*PARTIE PRATIQUE :
évaluation du phénomène
d'adsorption de sept anticancéreux
sur des poches en PVC*

INTRODUCTION :

L'injection de médicaments, communément appelée administration parentérale, constitue une partie essentielle de la thérapie moderne dans les hôpitaux. L'étroitesse de l'indice thérapeutique d'un grand nombre de ces médicaments exige un grand soin pour les administrer de manière sûre et efficace. Ceci est réalisé en assurant que l'injection est délivrée au point approprié dans le corps, à une vitesse prédéterminée et dans un véhicule approprié. Un aspect essentiel d'une administration efficace et sûre est l'équipement utilisé pour l'administration des médicaments. La thérapie moderne impose de grandes exigences aux systèmes d'administration parentérale et la technologie des plastiques a apporté la plus grande contribution aux développements et à l'utilisation de ces médicaments. Ceci explique la raison pour laquelle pratiquement toutes les injections sont délivrées au patient en utilisant des équipements avec des plastiques comme principaux composants.

En chimiothérapie, bon nombre de médicaments sont administrés par perfusion intraveineuse après transfert de la solution préparée soit dans une poche de solution de NaCl 0,9% en polychlorure de vinyle (PVC), soit dans une poche de solution de glucose 5% en PVC [4].

Lors de la reconstitution d'un médicament et pendant sa conservation, il existe des risques d'interactions entre celui-ci et la poche utilisée pour la préparation. Le PVC est un matériau entrant dans la fabrication d'une grande partie des poches de perfusion en chimiothérapie. Il est sujet à un certain nombre d'interactions : sorption des médicaments et relargage d'additifs de type phtalates. Ces risques sont importants à maîtriser car ils peuvent avoir un impact direct sur la prise en charge médicamenteuse en diminuant l'efficacité thérapeutique ou en compromettant la sécurité des soins [5].

L'étude de ces phénomènes de surface, à savoir l'adsorption de substance médicamenteuse sur la face interne de la poche en PVC, est réalisée en utilisant une spectroscopie infra-rouge qui permet d'étudier tant des films minces que des poudres, des polymères ou des liquides, le tout avec une préparation d'échantillon minimale [6].

Donc, il est primordial de s'assurer qu'aucune perte de substance médicamenteuse ne se produit entre la préparation et l'administration en évitant les phénomènes d'interaction contenant-contenu.

Par conséquent, le but de ce travail est d'étudier les interactions contenant-contenu de type adsorption entre les différents anticancéreux évalués et les contenants utilisés pour leur reconstitution en l'occurrence les poches en PVC.

I. MATERIELS ET METHODE :

I.1 Matériels

I.1.1 Les médicaments étudiés :

Du fait du manque d'information concernant les interactions contenant-contenu touchant les anticancéreux dans la littérature, sept anticancéreux utilisés en oncologie pédiatrique ont été testés durant notre étude.

- Méthotrexate Biodim® 25 mg/ ml, Biodim, lot F417, péremption 08/2019

Le méthotrexate (MTX) (Figure 9) est un analogue de l'acide folique, inhibant par compétition la dihydrofolate réductase nécessaire pour la synthèse des acides nucléiques. Il a plusieurs actions à la fois antiproliférative, anti-inflammatoire (chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles) et immunomodulatrice (lymphocytes T et cellules de Langerhans) [72]. Il est notamment employé dans le traitement du cancer car il empêche la division des cellules cancéreuses et la croissance des tumeurs. Il s'utilise par injections intramusculaires ou intraveineuses notamment.

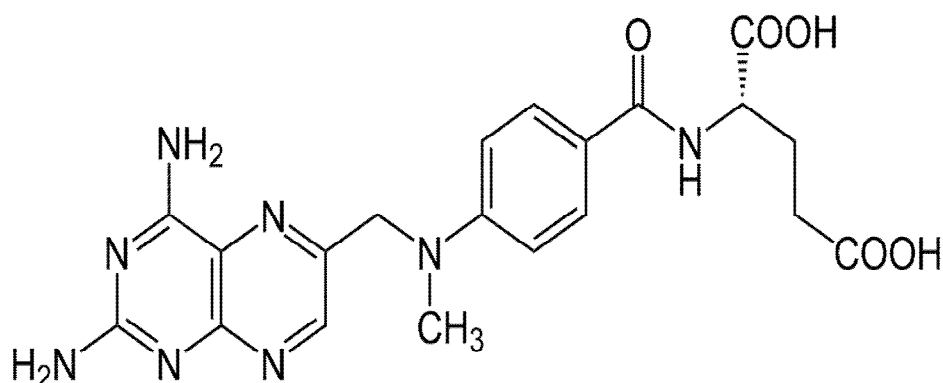


Figure 9 : Structure chimique du méthotrexate

- **Carboplatine Mylan® 10 mg/ ml, Mylan, lot 156938, péremption 11/2017**

Le Carboplatine (Figure 10) est un cytostatique dont les propriétés biochimiques sont similaires à celles du cisplatine. Il se fixe sur la molécule d'ADN en produisant des liaisons alkyles responsables de la formation de ponts entre les deux chaînes de la molécule ou entre les chaînes de deux molécules d'ADN adjacentes. La synthèse par réplication et la séparation ultérieure de l'ADN sont ainsi inhibées, de même que, secondairement, les synthèses de l'ARN et des protéines cellulaires. Il est utilisé, seul ou en association avec d'autres chimiothérapies, dans le traitement de certains cancers de l'ovaire, des bronches, de la bouche, de la gorge, du nez et des sinus de la face. La solution est injectée par voie intraveineuse en perfusion. La pose d'un cathéter ou d'une chambre implantable est souvent nécessaire.

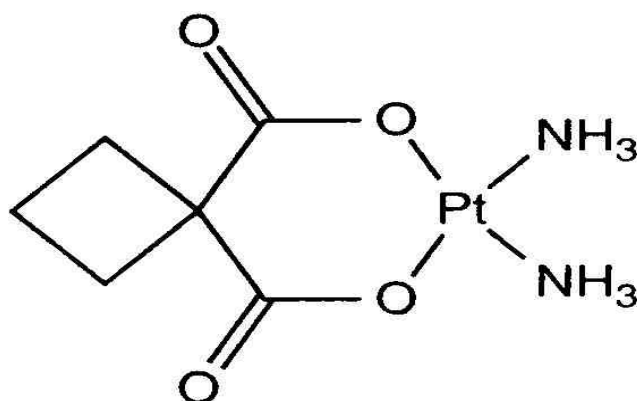


Figure 10 : Structure chimique de la carboplatine

- **Cyclomide® 500mg, Novopharma, lot 176, péremption 01/2018**

Le cyclophosphamide, dont la structure chimique est présente dans la figure 11, est un agent alkylant bifonctionnel de la famille des moutardes azotées (oxazaphosphorine). Il s'agit d'une prodrogue qui n'agit qu'après transformation dans l'organisme, notamment au niveau des microsomes hépatiques. Le cyclophosphamide interagit directement avec l'ADN et forme des liaisons covalentes avec les substrats nucléophiles par l'intermédiaire de ses radicaux alcoyles. Ceci entraîne la formation de ponts alcoyles intrabrin ou interbrins, et ainsi une inhibition de la transcription et de la réplication de l'ADN, lors de la division cellulaire, aboutissant à la mort cellulaire par apoptose. Ainsi, il est utilisé dans la prise en charge de plusieurs cancers. La voie d'administration habituelle est la voie veineuse en perfusion courte (30 minutes à 2 heures). La perfusion sur 24 heures est également possible. Le médicament préalablement reconstitué dans une solution de chlorure de sodium 0,9% est introduit dans le liquide de perfusion (solution injectable isotonique de glucose ou de chlorure de sodium)

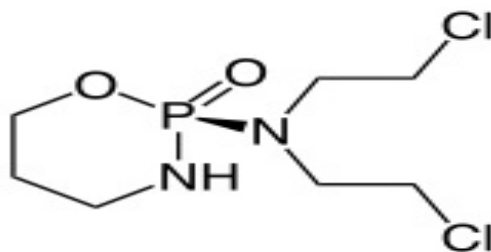


Figure 11 : structure chimique du cyclophosphamide

- **Holoxan® 1g, Baxter, lot 4C007Q, péremption 03/2019**

L'ifosfamide (Figure 12) interagit directement avec l'ADN pour former des liaisons covalentes par l'intermédiaire de ses radicaux alcoyles. Ceci aboutit à la formation de ponts alcoyles intrabrinés ou interbrinés, et secondairement à une inhibition de la transcription et de la réplication de l'ADN aboutissant à la mort cellulaire, par apoptose. L'action de l'ifosfamide est cycle-dépendante, elle n'agit pas sur les cellules en G0. L'ifosfamide nécessite une métabolisation hépatique pour agir, d'une façon assez proche à celle du cyclophosphamide. Sous forme non transformée, l'ifosfamide ne se lie pas beaucoup aux protéines plasmatiques et est éliminé rapidement dans les urines. L'ifosfamide peut être toxique par lui-même sur la vessie. Ses métabolites comprennent de l'acroléine (toxicité vésicale). L'ifosfamide traverse facilement la barrière hémato-encéphalique, ce qui n'est pas le cas de ses métabolites. La voie d'administration habituelle est la perfusion intraveineuse, de 30 minutes à 8 heures, en doses fractionnées réparties sur plusieurs jours. Les fortes doses sont administrées par perfusion continue de 24 heures.

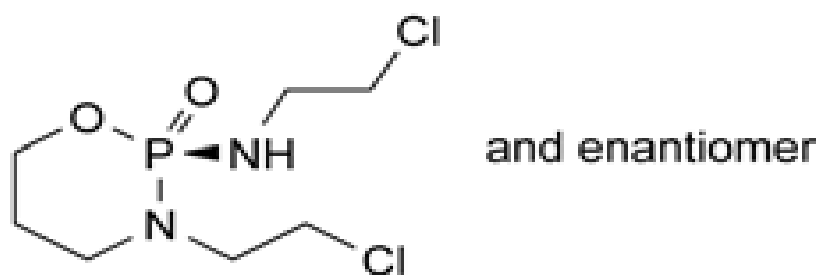


Figure 12 : Structure chimique de l'ifosfamide

- **Oka-étoposide® 100 mg/5 ml, MediSpray, lot HL50002, péremption 04/2018**

L'étoposide (Figure 13) est un alcaloïde dérivé des podophyllotoxines de la mandragore. Son abréviation usuelle est 'VP-16'. L'étoposide inhibe l'entrée en mitose (prophase) des cellules tumorales, par action sur la topo-isomérase II, qui permet la 'détorsade" des deux brins d'ADN. Il en résulte une cassure des deux brins. L'étoposide est utilisé comme traitement de cancers : cancer du poumon, cancer du testicule, lymphome, leucémie, et le glioblastome. Par voie intraveineuse, le produit s'administre dans une perfusion de sérum physiologique ou de sérum glucosé, d'une durée qui ne doit pas être inférieure à 60 minutes. L'étoposide, comme toutes les autres solutions injectables non aqueuses, doit être prélevé au moyen d'une seringue en verre ou en polypropylène. La dilution doit se faire extemporanément. En particulier, l'injection intraveineuse directe est proscrite.

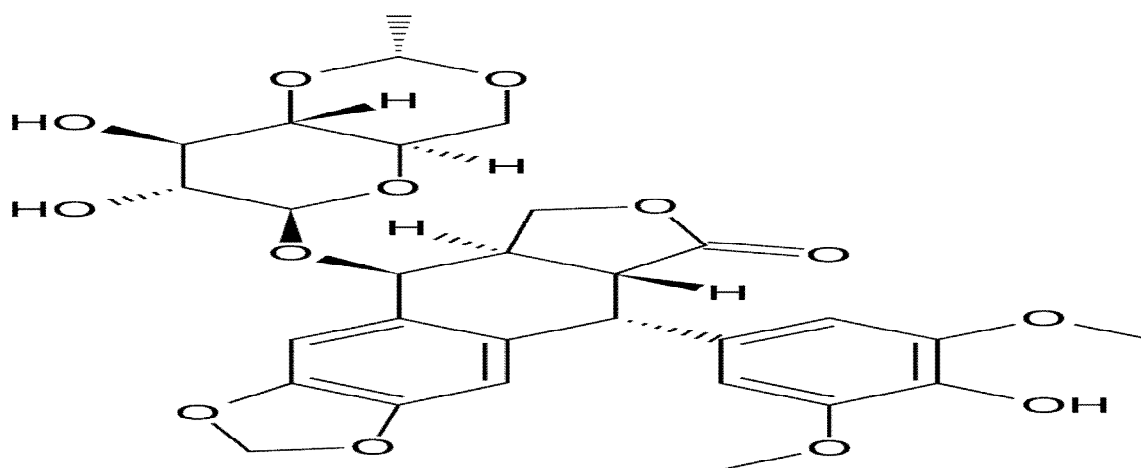


Figure 13 : Structure chimique de l'étoposide

- **Okarubicin®, 50mg/50ml, Pharmaceutical Institute**

La doxorubicine (Figure 14), également appelée adriamycine ou hydroxydaunorubicine, est un médicament anticancéreux utilisé dans la chimiothérapie du cancer. Cette molécule appartient à la famille des anthracyclines et est produite par des bactéries du genre *Streptomyces*. Au sein des molécules utilisées en chimiothérapie, elle fait partie des antibiotiques antinéoplasiques. La doxorubicine se fixe rapidement sur les structures nucléaires de la cellule, bloquant la synthèse de l'ADN et de l'ARN : c'est un agent intercalant

au niveau de l'ADN. Il est probable qu'elle agît aussi en temps qu'inhibiteur de la topoisomérase II. Elle est administrée par voie intraveineuse stricte et se fixe rapidement sur les tissus sous forme active, non métabolisée. Elle est éliminée principalement par voie biliaire sous forme de produit inchangé et de métabolites divers. L'excrétion urinaire est négligeable.

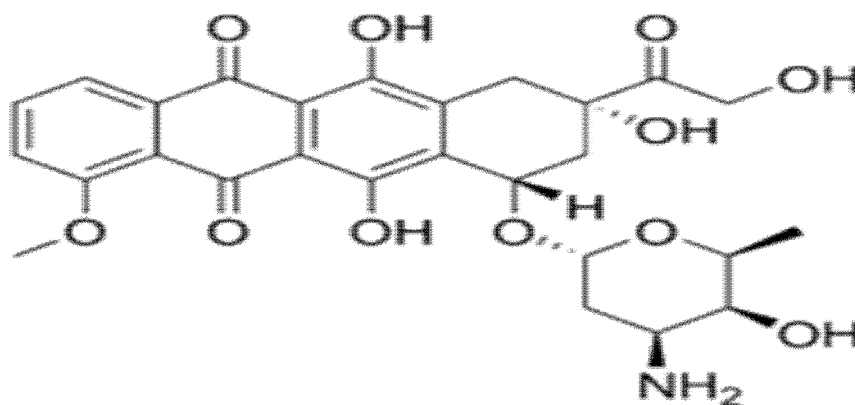


Figure 14 : Structure chimique de la doxorubicine

- Dacin® 200 mg, Lipomed

La dacarbazine (Figure 15) est un antinéoplasique cytostatique, analogue structural de l'amino-5 imidazole-4 carboxamide. L'effet antinéoplasique est dû à une inhibition de la croissance cellulaire indépendante du cycle cellulaire et à une inhibition de la synthèse de l'ADN (acide désoxyribonucléique). Un effet alkylant a également été démontré et la dacarbazine pourrait également influencer sur d'autres mécanismes cytostatiques. On considère que la dacarbazine n'exerce aucun effet antinéoplasique à elle seule. Cependant, elle est rapidement convertie, par N-déméthylation microsomale, en 5-amino-imidazole-4-carboxamide et un cation méthyle, responsable des effets alkylants. La dacarbazine est un agent chimiothérapeutique anticancéreux utilisé dans le traitement de divers cancers, dont le mélanome malin, le lymphome hodgkinien, le sarcome touchant les cellules des îlots et le cancer du pancréas. La dacarbazine est administrée par injection ou par perfusion intraveineuse sous la supervision immédiate d'un médecin ou d'une infirmière.

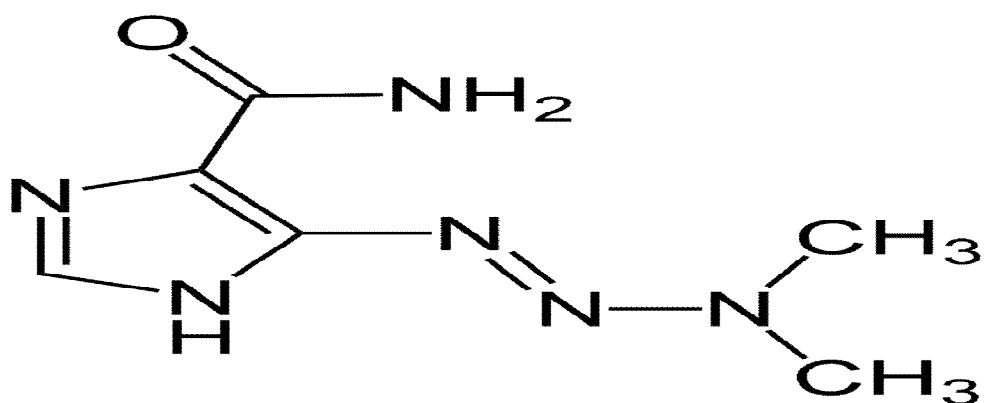


Figure 15 : Structure chimique de la dacarbazine

Tableau IV : Médicaments étudiés et leurs principaux excipients

Spécialité	DCI	Excipient principal
Okarubicin [®]	Chlorhydrate de doxorubicine	Chlorure de sodium (substance sèche)
Carboplatine Mylan [®]	Carboplatine	EPPI
Cyclomide [®]	Cyclophosphamide	Chlorure de sodium (substance sèche)
Méthotrexate Biodim [®]	Methotrexate	EPPI
Dacin [®]	Dacarbazine	Acide citrique monohydraté (substance sèche)
Oka-étoposide [®]	Etoposide	Alcool benzylique
Holoxan [®]	Ifosfamide	EPPI

I.1.2 Le contenant utilisé :

Depuis sa commercialisation au milieu du vingtième siècle, une grande variété d'homopolymères, de copolymères et de mélanges à base de PVC a été produite pour correspondre à ses différentes applications. A l'instar de tout polymère, les propriétés d'emploi d'un PVC dépendent fortement de la nature chimique de sa formulation et des conditions de sa mise en forme.

Le PVC est une matière plastique, composée de macromolécules, constituées elles-mêmes d'atomes de carbone, d'hydrogène et de chlore. Il présente un certain nombre de qualités, telles que légèreté, solidité et résistance, imperméabilité aux gaz et compatibilité avec de nombreuses substances ou encore facilité d'entretien. Ces propriétés sont à l'origine de la variété de ses applications : dans le domaine domestique (revêtements muraux, maroquinerie), alimentaire (emballages de boisson) et enfin dans le domaine médical (poches de perfusion, tubulures d'appareils). Dans notre étude, on a utilisé des poches en PVC remplies avec 250 ml de solution de NaCl à 0,9%, fabriquées par le laboratoire pharmaceutique Laprophan[®].

I.1.3 Les appareils utilisés :

I.1.3.1 Spectromètre infrarouge ATR-FTIR :

Nous avons utilisé pour notre étude un spectromètre infrarouge «Jasco FT-IR 460Plus » (Figure 16), dont les différentes spécifications sont relevées dans le Tableau V.

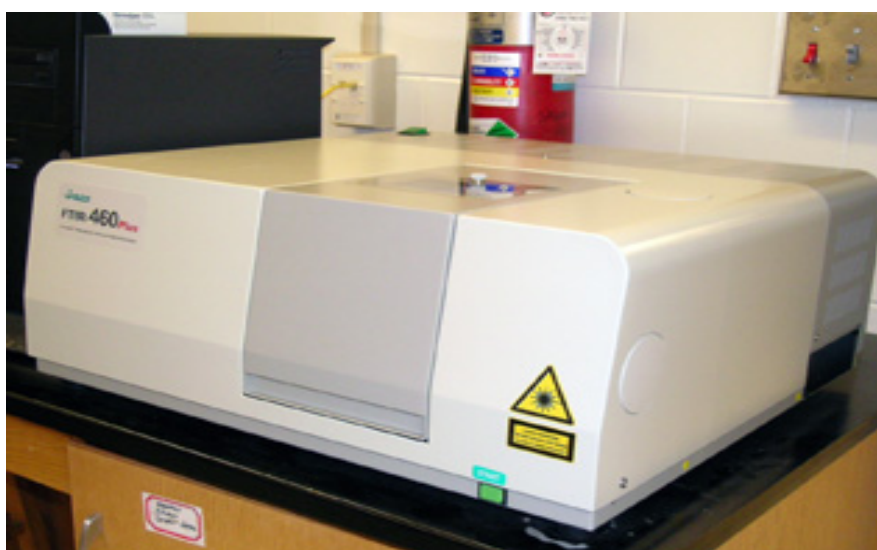


Figure 16 : Le spectromètre infrarouge «Jasco FT-IR 460Plus »

Tableau V: les principales spécifications de la spectroscopie infrarouge utilisée pour l'analyse

Spécifications	Jasco FT-IR 460Plus
Measurable W.N. range	7800 - 350 cm ⁻¹ , 15000 - 2200 cm ⁻¹ (option, NIR model), 5000 - 220 cm ⁻¹ (factory option, Far-IR model)
Resolution	0.9, 2, 4, 8, 16 cm ⁻¹
Optical system	Single beam
Interferometer	45 deg. incident Michelson interferometer, corner cube mirror, sealed structure, purgeable
Light source	High-intensity light source, Halogen lamp (Option)
Detector	DLATGS with Peltier element (KRS-5), MCT-N (- 750 cm ⁻¹) option, MCT-M (- 650 cm ⁻¹) option, MCT-W (- 450 cm ⁻¹) option, InSb option, Silicon-photodiode (option)Up to two detectors can be installed simultaneously
Weight	Approx. 41 kg
Power requirement	AC 100~240±10 V, 50 or 60Hz, 105VA

I.1.3.2 Spectrophotomètre UV-Visible :

Nous avons aussi utilisé un spectrophotomètre UV-visible « Rayleigh - Model UV1800 » (Figure 17), dont les spécifications sont répertoriées dans le Tableau VI. C'est un spectrophotomètre à balayage avec large plage de longueurs d'onde, répondant aux exigences de différents domaines.



Figure 17 : Le spectrophotomètre UV-visible « Rayleigh - Model UV1800 »

Tableau VI : Les spécifications du UV-visible « Rayleigh - Model UV1800 »

Spécification	Spectrophotomètre UV-visible « Rayleigh - Model UV1800 »
Wavelength Range	190-1100nm
Spectral Bandwidth	2nm(5nm, 1nm optional)
Working Mode	T, A(-0.33A), C, E
Stray Light	$\leq 0.1\%T$ (NaI, 220nm; NaNO ₂ , 340nm)
Baseline Flatness	$\pm 0.002A$
Detector	Silicon photo-diode
Display	6 inches high light blue LCD
Power	AC:220V/50Hz, 110V/60Hz, 140W
Weight	18kg

I.1.3.3 Hotte à flux laminaire :

Une hotte à flux d'air laminaire vertical (Figure 18) a été utilisée pour la reconstitution aseptique des anticancéreux testés. Outre le maintien de l'asepsie procuré, elle permet l'extraction des vapeurs toxiques des produits utilisés lors des manipulations protégeant ainsi l'opérateur et l'environnement immédiat.



Figure 18 : Hotte à flux d'air laminaire vertical

I.2 Méthodologie et techniques expérimentales :

Dans ce paragraphe, nous présentons tout d'abord la méthodologie adoptée pour étudier la cinétique de sorption de solutions d'anticancéreux à différentes concentrations dans le PVC. Nous détaillerons ensuite les techniques de spectrométrie infrarouge à transformée de Fourier (ATR-FTIR) et de spectrophotométrie UV- Visible utilisées pour caractériser ce phénomène.

I.2.1 Méthodologie de l'étude :

➤ Evaluation de l'interaction contenant-contenu par spectrométrie infrarouge :

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

Le jour de l'étude d'une molécule, 3 poches en PVC contenant 250 ml de NaCl à 0,9% sont préparées par reconstitution de l'anticancéreux concerné. La totalité des poches est préparée aseptiquement, sous une hotte à flux laminaire selon les standards de reconstitution des cytotoxiques. Pour chaque produit, la concentration obtenue après reconstitution est mentionnée dans le Tableau VII.

Tableau VII : Les concentrations des différents cytotoxiques après reconstitution

Cytotoxique	Concentration (mg/ml)
Etoposide	0,39
Dacarbazine	0,8
Carboplatine	0,56
Méthotrexate	0,9
Ifosfamide	2
Doxorubicine	0,2
Cyclophosphamide	2

Aussitôt après leur préparation, une des poches est vidée, sa face interne a été séchée, puis analysée au spectromètre infrarouge. En parallèle, une poche n'ayant pas été utilisée pour la reconstitution d'un cytotoxique est gardée intacte. Elle constituait la poche de référence. Les deux autres poches sont conservées à température ambiante et à l'abri de la lumière, tout au long de l'étude.

A T_{24H} , la deuxième poche est vidée à son tour, séchée, puis sa face interne analysée aussitôt au spectromètre infrarouge. Le même schéma est reproduit à T_{48H} avec la troisième poche.

Le spectromètre infrarouge étant relié à un ordinateur compatible, le traitement des spectres infrarouges obtenus après analyse des différentes poches est effectué grâce au logiciel « Spectra Calc ». Ce qui a permis une exploitation complète des spectres : en particulier la correction de la ligne de base. Dans nos analyses, les spectres infrarouges sont enregistrés avec une résolution de 4 cm^{-1} , le spectre de l'atmosphère étant manuellement soustrait.

Par la suite, les spectres obtenus avec les différentes poches utilisées pour la reconstitution des cytotoxiques aux différents temps (T_0 , T_{24H} , T_{48H}) ont été comparés au spectre de la poche de référence. Puis pour les 3 poches utilisées pour une même molécule, nous avons comparé les différents spectres obtenus à T_0 , T_{24H} et T_{48H} .

➤ Evaluation de l'interaction contenant-contenu par spectrophotométrie UV-visible :

Les anticancéreux pour lesquels l'existence d'une interaction contenant-contenu a été déterminée par analyse du spectre infrarouge, à savoir l'Etoposide, on a procédé à l'évaluation des concentrations des solutions reconstituées par spectrophotométrie UV-visible.

Le jour de l'étude, 3 poches en PVC sont préparées par dilution de 0,2 ml d'Etoposide (20mg/ml) dans 250 ml de solution de NaCl à 0,9% (figure 19). Elles sont conservées à température ambiante et à l'abri de la lumière, tout au long de l'étude. A l'aide d'une seringue de 2ml ;

- A T_0 , 2ml de solution sont prélevées dans chaque poche, puis analysées par spectrophotométrie UV-visible. 3 prélèvements sont effectués dans chaque poche.

- A T24H, 2ml de solution sont prélevées dans chaque poche, puis analysées par spectrophotométrie UV-visible. 3 prélèvements sont effectués dans chaque poche.
- Ce schéma se répétera de façon identique à T48h et T5j.

Les données obtenues par mesure des différentes absorbances à 283nm à chaque temps ont été saisies dans un dossier Excel, puis traitées statistiquement avec le logiciel « Origine Lab ».



Figure 19 : Les différents matériaux utilisés pour l'évaluation de l'interaction contenant-contenu par spectrophotométrie UV-visible

I.2.2 La spectroscopie infrarouge ATR-FTIR :

La spectroscopie infrarouge ATR-FTIR est basée sur l'absorption d'un rayonnement infrarouge par le matériau analysé. Elle permet, via la détection des vibrations caractéristiques des liaisons chimiques, d'effectuer l'analyse des fonctions chimiques présentes dans le matériau.

Le principal avantage de la spectroscopie ATR-FTIR (Attenuated Total Reflectance – Fourier Transform Infrared) est qu'elle permet d'étudier tant des films minces que des poudres, des polymères ou des liquides, le tout avec une préparation d'échantillon minime [3]. L'Infrarouge permet une analyse :

- **Fonctionnelle :**

La position des bandes d'absorption des fonctions est relativement fixe car la constante de raideur d'une liaison est peu modifiée par son environnement.

- **Structurale :**

Le spectre infrarouge permet de visualiser des distinctions entre les isomères de position (cis ou trans) ou encore entre des isomères optiques. Pour les minéraux, le spectre peut permettre de retrouver le système cristallin du composé.

- **Qualitative :**

A la vue d'un spectre infrarouge, on peut déterminer la composition d'un matériau par comparaison avec des spectres de référence contenus dans des bibliothèques de spectres.

- **Quantitative**

La spectrométrie du moyen infrarouge est également une méthode d'analyse quantitative par application de la loi de Beer-Lambert.

Une molécule illuminée par des radiations dans l'infrarouge peut absorber certaines d'entre elles à des longueurs d'onde qui correspondent aux fréquences de vibration des groupements chimiques constituant la molécule. La mesure de l'intensité de lumière absorbée à chaque longueur d'onde λ conduit à un spectre caractéristique du produit étudié. Le spectre obtenu

représente $I/I_0 = f(\tau)$ avec I = intensité absorbée, I_0 = intensité initiale et τ nombre d'onde = $1/\lambda$.

La composante principale du spectrophotomètre à transformer de Fourier est l'interférogramme de Michelson. Ce dernier contient un miroir fixe, un miroir mobile et un séparateur de faisceau (Figure 20).

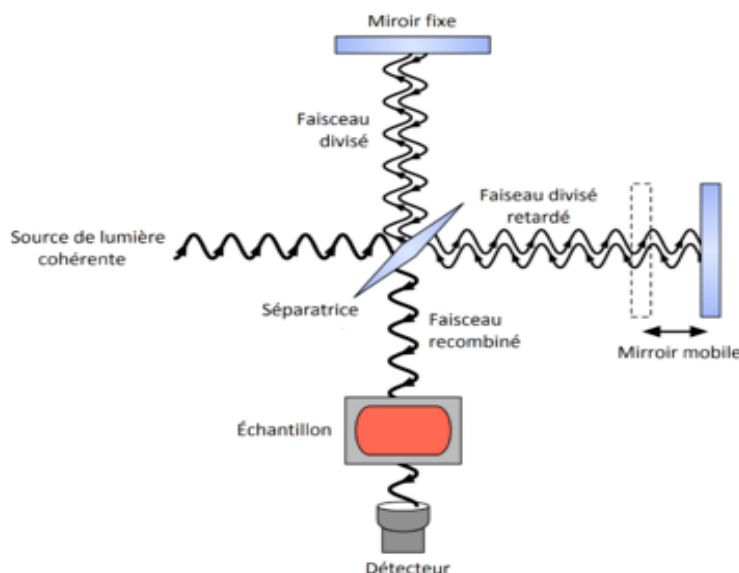


Figure 20 : Schéma représentant la partie centrale d'un interféromètre de Michelson

Le séparateur de faisceau réfléchit approximativement la moitié de la radiation incidente au miroir mobile et transmet l'autre moitié vers le miroir fixe. Les deux faisceaux sont de nouveau réfléchis par ces miroirs vers le séparateur de faisceau, où ils sont réunis. Les deux faisceaux parcourent des distances différentes dépendant de la position du miroir mobile. Cette différence de trajet optique est appelée le « déphasage ». Les faisceaux interfèrent de façon constructive ou destructive dépendamment de la position du miroir mobile et de la fréquence de la radiation. Le déphasage diffère en fonction de la position du miroir mobile produisant ainsi le même effet sur l'intensité du signal. L'interféromètre gère le faisceau IR qui sert à la mesure de spectre par IR-TF. Toutefois, pour assurer le bon déroulement de la procédure d'identification chimique, il faut aussi que l'échantillon soit introduit dans le système de façon sûre. Il existe de nombreuses techniques d'introduction des échantillons,

mais l'ATR diamant est la solution de prédilection pour les applications sur le terrain. Dans la méthode ATR, le faisceau infrarouge est dirigé vers un cristal transparent en IR et avec un indice de réfraction n_2 élevé (diamant, Ge,...). Le principe de l'ATR se base sur une approximation de la loi de Descartes-Snell. Le faisceau IR est réfléchi à l'interface échantillon-cristal puis dirigé vers le détecteur. Afin que le détecteur reçoive un signal, il faut que l'échantillon soit en contact intime avec le cristal (Figure 21). Il est ainsi possible d'enregistrer les fréquences caractéristiques sans devoir préparer l'échantillon au préalable. En outre, la mesure n'est pas destructive et il suffit d'essuyer l'interface après l'enregistrement pour que l'appareil soit de nouveau prêt à recevoir un autre échantillon.

Le faisceau modulé est ensuite dirigé du porte échantillon au détecteur. Au niveau du détecteur, le faisceau produit un signal électrique appelé interférogramme. Il s'agit de la signature de l'intensité en fonction de la position du miroir. L'interférogramme est la somme de toutes les fréquences du faisceau. Cet interférogramme est ensuite converti en un spectre infrarouge par une opération mathématique appelée transformée de Fourier.

An attenuated total reflection (ATR) cell

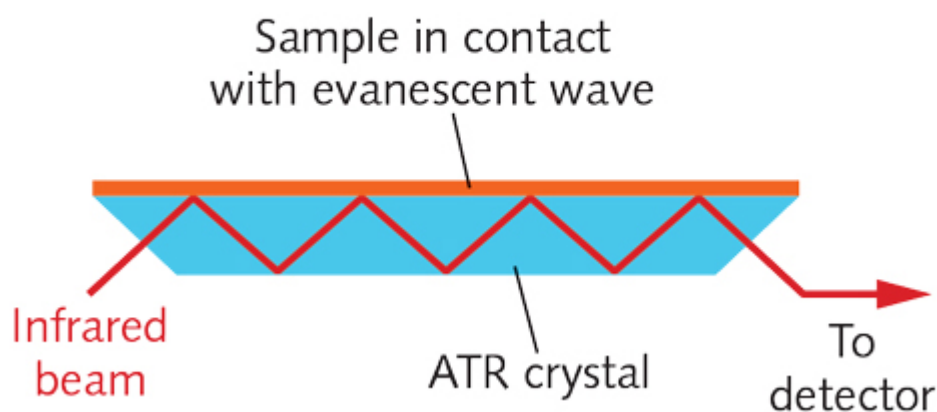


Figure 21 : Schéma illustrant le principe de l'ATR

De nombreuses études ont été effectuées en utilisant cette technique spectroscopique pour suivre l'évolution de la cinétique de sorption des produits organiques dans un échantillon de polymère [73], [74].

L'utilisation de cette technique dans nos travaux de thèse a pour but de suivre la sorption des anticancéreux testés par analyse de la surface du polymère.

I.1.2.3 La spectrophotométrie UV-Visible

La spectroscopie d'absorption est utilisée depuis des années pour diverses applications analytiques. Elle possède des avantages très intéressants, comme un temps d'analyse réduit, un faible coût et est une méthode non destructrice des composés analysés. La spectrophotométrie correspond à l'étude des variations de grandeurs photométriques spectrales ou de leur équivalent énergétique résultant de l'interaction du rayonnement avec une substance placée sur le faisceau. Le domaine de longueur d'onde de l'UV se situe entre 10 nm à 400 nm, celui du visible se situe entre 400 nm à 800 nm (Figure 22).

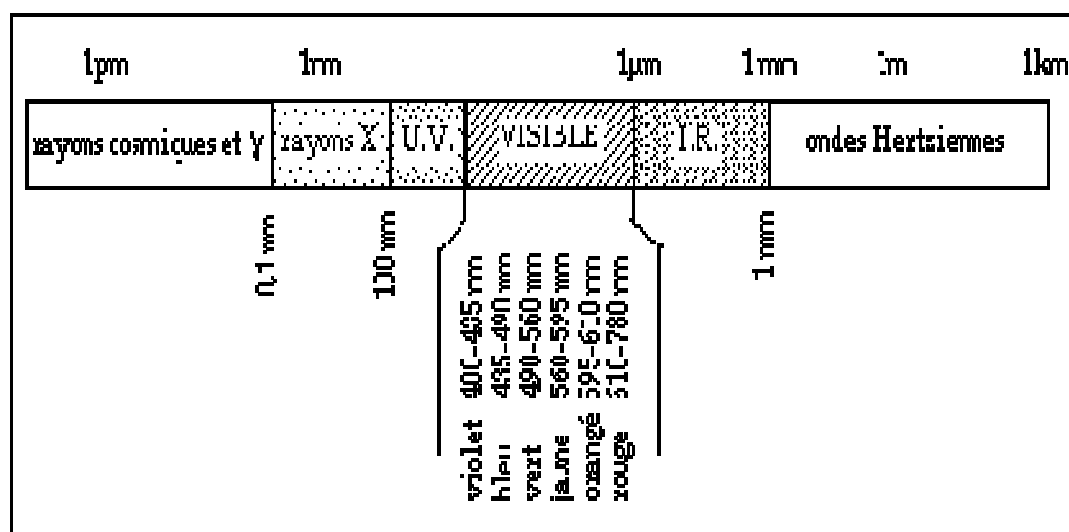


Figure 22 : Spectre électromagnétique de la lumière et domaine UV-visible

Le terme photométrie signifie que l'on mesure une densité de photons. En spectrophotométrie d'absorption moléculaire, on sélectionne des photons de fréquence ν_0 absorbables par la molécule à étudier. Ainsi, lorsqu'un faisceau d'intensité I_0 traverse une solution de molécule absorbante, le faisceau transmis présente une intensité I inférieure à I_0 (figure 23) [75].

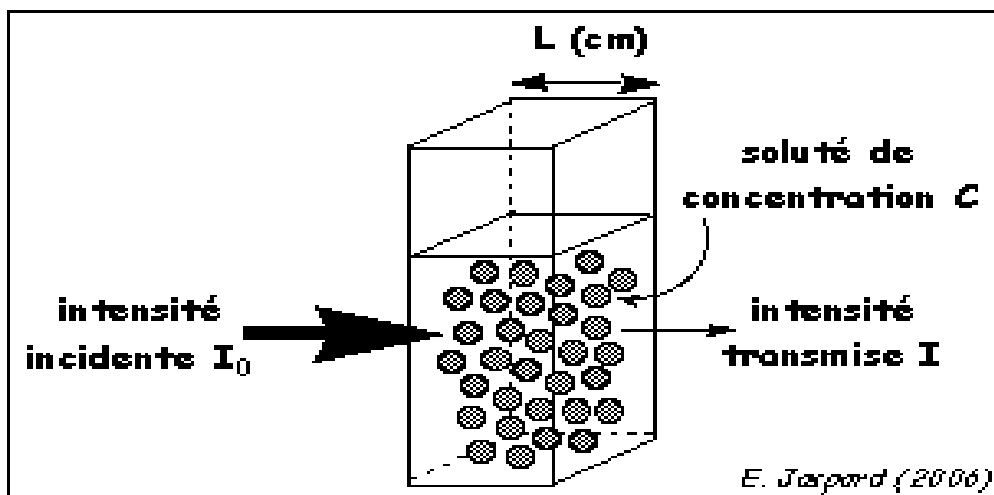


Figure 23 : Principe de la spectrophotométrie d'absorption moléculaire UV-visible

Les applications analytiques de la spectrophotométrie d'absorption moléculaire UV-visible concernent les molécules en solution; elles peuvent être qualitatives ou/et quantitatives. Dans les deux cas, elles font appel à la loi de Beer-Lambert qui établit la relation existante entre intensité transmise I et intensité incidente I_0 .

Il a été démontré que :

$$I = I_0 e^{-KLC}$$

I = intensité transmise

I_0 = intensité incidente

K = constante de proportionnalité

C = concentration de la solution en soluté absorbable

L = épaisseur de la solution traversée par le flux lumineux

Le phénomène d'absorption ne peut être évalué que par le rapport entre intensité incidente I_0 et intensité transmise I du faisceau transmis dans la même direction. L'absorbance (A) ou densité optique se définit par :

$$A = \log_{10} (I_0/I) = \epsilon Cl$$

où $\epsilon = K/2,303$

et où ϵ est le coefficient d'extinction de la molécule, qui s'exprime de façon différente selon les unités choisies pour exprimer la concentration.

Les intensités I et I_0 sont mesurées simultanément ou successivement selon le matériel employé (spectrophotomètre à simple ou à double faisceau). La mesure de I_0 se fait à l'aide d'un "blanc" qui permet de tenir compte de la fraction du rayonnement absorbé et/ou réfléchi par la cuve et le solvant.

La loi de Beer-Lambert ne s'applique en temps normal que pour un seul constituant en solution. Le constituant absorbera une quantité de la lumière à plusieurs longueurs d'onde. Ces valeurs sont représentées par un graphique que l'on nomme spectre, donnant l'absorbance en fonction des longueurs d'onde.

Le spectre UV-visible d'une molécule en solution se définit comme la variation de l'absorbance en fonction de la longueur d'onde (λ) de la lumière incidente. Un spectre est enregistré à partir d'une solution de concentration connue dans un solvant déterminé, disposé dans une cuve d'épaisseur calibrée. Une molécule pourra être caractérisée en spectrophotométrie d'absorption moléculaire UV-visible par la description de son spectre $A=f(\lambda)$, en précisant les maxima et minima d'absorption, et le coefficient d'extinction moléculaire aux longueurs d'ondes correspondantes, ainsi que le solvant. En effet, par sa polarité, le solvant influence la valeur de l'énergie nécessaire à la transition électronique ; ce qui a pour conséquence d'induire un déplacement des $\lambda_{\max}$ et une modification des valeurs d' ϵ (exemple : glucose 5%).

Le spectre d'absorption UV-visible permet de caractériser une molécule. Il est, par conséquent, un des critères d'identification de la molécule. Toutefois, l'absorption dans l'UV-visible permet plutôt de caractériser des groupements fonctionnels, et non une molécule dans son ensemble. Ainsi, la spectrophotométrie d'absorption moléculaire UV-visible ne permet pas d'identifier de façon absolue une molécule, et les spectres des molécules d'une même famille chimique sont très proches donc difficiles à différencier (exemple : les anthracyclines).

La loi de Beer Lambert décrite précédemment se prête à l'analyse quantitative dans la mesure où le signal mesuré A est proportionnel à la concentration en soluté absorbant de la solution.

Validité de la loi de Beer Lambert :

Cette relation de proportionnalité n'est vraie que dans certaines conditions :

- Lumière monochromatique
- Concentration pas trop élevée
- Absence de fluorescence et diffusion négligeables (hétérogénéité)
- Absence de réactions chimiques sous l'effet du rayonnement incident
- Absence d'associations variables avec le solvant [75]

Par ailleurs, lorsque plusieurs substances absorbantes sont présentes en solution, on observe une additivité des phénomènes.

L'utilisation de cette technique dans nos travaux de thèse a pour but d'évaluer la sorption des anticancéreux testés par la détermination de la concentration de la substance anticancéreuse qui est proportionnelle à l'absorbance mesurée par l'appareil.

II. RESULTATS :

II.2 Les résultats obtenus par spectrométrie infrarouge :

Avec l'analyse des poches en PVC par spectrométrie infrarouge, 22 spectres sont obtenus : 3 spectres pour chaque anticancéreux reconstitué et un spectre de référence obtenu avec une poche en PVC contenant 250 ml de NaCl à 9% et n'ayant pas reçu de cytotoxique. Sur les 21 spectres obtenus avec les poches ayant servies à la reconstitution des différents anticancéreux, 18 spectres sont d'allure identique à celui du spectre de référence (figure 24). Seul 3 spectres sont différents du spectre de référence. Ces 3 spectres sont obtenus avec les poches en PVC utilisés pour la reconstitution de l'étoposide. Le spectre de la poche de référence présente 28 pics. Les 3 poches ayant servies à la reconstitution de l'étoposide ont donné des spectres avec 12 pics supplémentaires par rapport à celui de la poche de référence. Ce qui fait au total 40 pics figurant sur le spectre des poches ayant reçu l'étoposide comme cytotoxique.

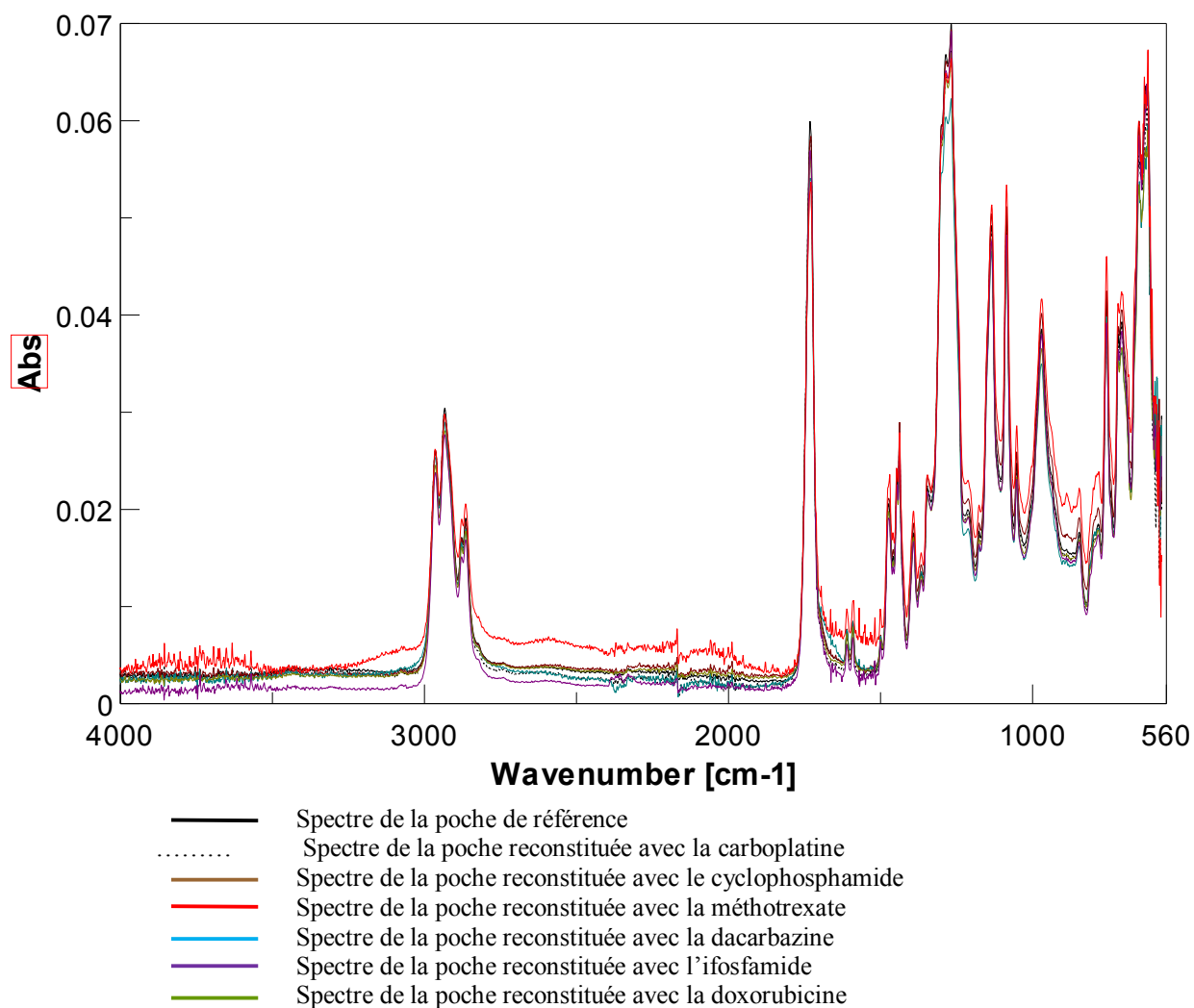


Figure 24 : Les spectres infrarouges des poches contenant un cytotoxique autre que l'étoposide superposés sur le spectre infrarouge de la poche de référence

Le spectre de la poche de référence et les 3 spectres des poches qui ont reçu l'étoposide sont présentés dans la figure 25.

Avec les 3 spectres obtenus après analyse des poches contenant l'étoposide, à la fréquence 3418 cm^{-1} , nous avons obtenu une absorbance moyenne de 0,017 à t_1 , de 0,017 à t_2 , et de 0,031 à t_3 . A 1765 cm^{-1} , nous avons obtenu une absorbance moyenne de 0,011 à t_1 , de 0,011 à t_2 , et de 0,026 à t_3 . A 1609 cm^{-1} , nous avons obtenu une absorbance moyenne de 0,006 à t_1 , de 0,019 à t_2 , et de 0,020 à t_3 . A 1522 cm^{-1} , nous avons obtenu une absorbance moyenne de 0,006 à t_1 , de 0,007 à t_2 , et de 0,019 à t_3 .

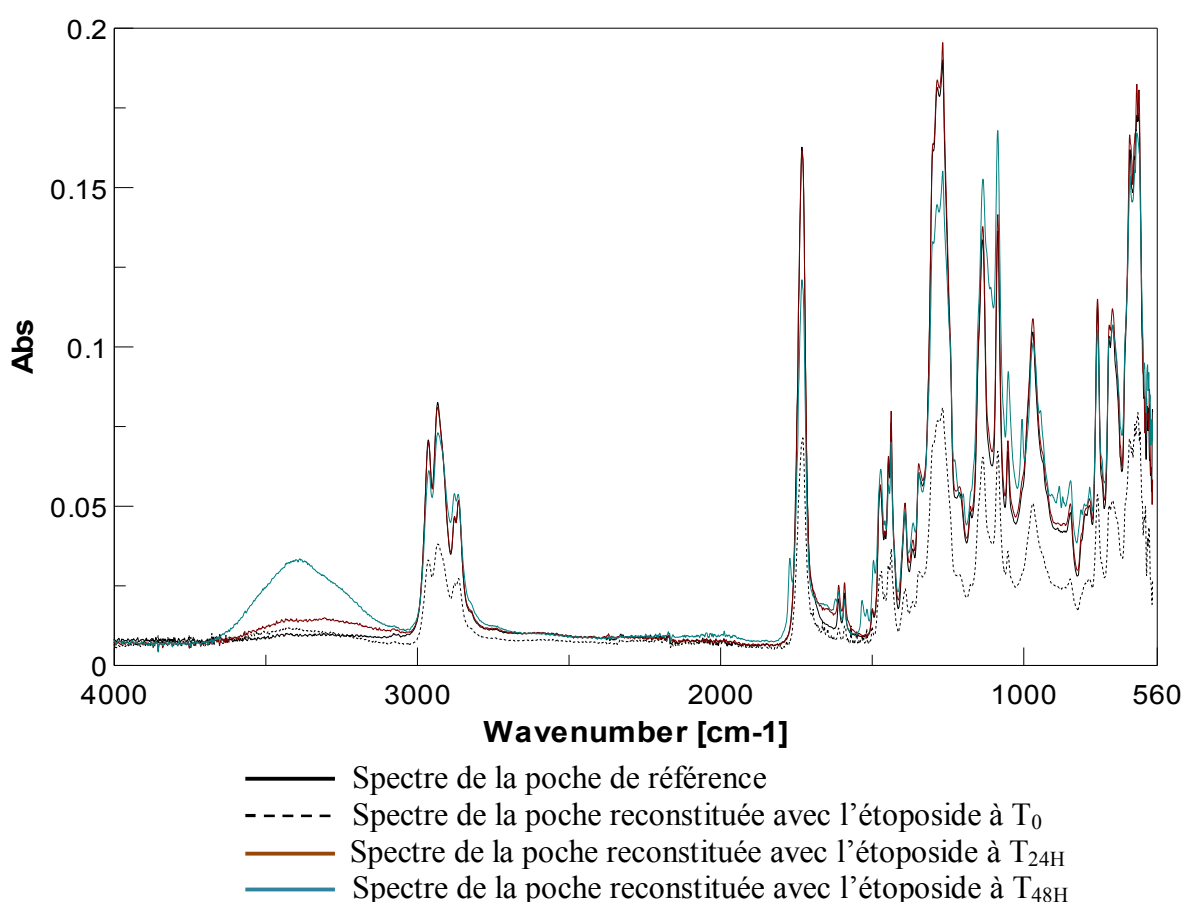


Figure 25 : les spectres infrarouges des 3 poches contenant l'étoposide superposés sur le spectre infrarouge de la poche de référence

I.3 Les résultats obtenus par spectrophotométrie UV-visible :

Les DO mesurées à 283nm pour chacune des 3 solutions reconstituées et aux différents temps figurent dans le Tableau VIII.

Tableau VIII : les DO mesurées à 283 nm des 3 solutions d'étoposide reconstituées dans les poches en PVC

Solution	DO à t_0	DO à t_{24H}	DO à t_{48H}	DO à t_{5j}
1.1	0,104	0,101	0,096	0,094
1.2	0,113	0,104	0,091	0,093
1.3	0,129	0,1	0,091	0,092
2.1	0,115	0,105	0,1	0,104
2.2	0,121	0,111	0,103	0,102
2.3	0,133	0,115	0,114	0,102
3.1	0,131	0,114	0,097	0,11
3.2	0,15	0,113	0,111	0,105
3.3	0,16	0,115	0,11	0,103
Moyen $\pm SD$	0,12844$\pm$0,01789	0,10867$\pm$0,00614	0,10144$\pm$0,00862	0,10056$\pm$0,00617

Les absorbances moyennes mesurées aux différents temps d'analyse sont répertoriées aussi dans le Tableau VIII. Avec les absorbances mesurées par spectrophotométrie UV-visible à T_0 , T_{24h} , T_{48h} et à T_{5j} , l'analyse statistique « Anova » montre qu'il existe une différence significative des absorbances entre T_0 et tous les autres temps de mesure, par contre à partir de 24h on observe plus de différence significative entre les différents temps.

III. DISCUSSION :

Les résultats obtenus après analyse des spectres infrarouge montrent que seul un anticancéreux parmi les sept testés présente une interaction avec la poche en PVC. En dehors des poches qui ont reçu l'étoposide, toutes les autres poches analysées par spectrométrie infrarouge ont donné un spectre identique à celui de la poche de référence. Les spectres de ces poches présentent le même nombre de pics que le spectre de la poche de référence. Aucun composé n'a modifié, par adsorption sur la paroi, le spectre de la poche de référence. Les spectres obtenus ne font état d'aucune autre molécule que celles constituant le polymère de PVC d'où l'absence de pics supplémentaires. Cette similarité observée, entre le spectre de la poche de référence et les spectres des poches ayant servies pour la reconstitution d'un cytotoxique autre que l'étoposide, témoigne d'une absence d'interaction contenant-contenu de type adsorption entre les cytotoxiques concernés et les poches en PVC. Donc nous pouvons affirmer qu'il n'existe pas d'adsorption médicamenteuse entre la carboplatine, le cyclophosphamide, le méthotrexate, la doxorubicine, l'ifosfamide, la dacarbazine et une poche en PVC. Donc les anticancéreux précités peuvent être reconstitués dans une poche en PVC sans craindre une perte de substance médicamenteuse par adsorption du médicament sur la paroi du contenant.

Concernant les poches qui ont servi à la reconstitution de l'étoposide, l'analyse par spectrométrie infrarouge montre la présence de 12 pics supplémentaires par rapport au spectre de la poche de référence. Donc une molécule, autre que celles qui constituent naturellement le polymère de PVC, a été détectée par l'analyse infrarouge. Une substance s'est fixée sur la paroi de la poche en PVC d'où l'apparition de ces 12 pics supplémentaires.

Le spectre infrarouge de l'étoposide pur extrait de la littérature permet de répertorier 25 pics avec des absorbances variables répertoriés dans le Tableau IX [76]. Parmi ces 25 pics, nous avons pu identifier à quelques nombres d'onde près les 12 pics supplémentaires figurant sur le spectre des poches utilisées pour reconstituer l'étoposide. L'identification de ces 12 pics supplémentaires comme appartenant au spectre de l'étoposide pur peut indiquer que la substance fixée sur la paroi interne de la poche en PVC est l'étoposide. Ceci conforte l'hypothèse d'une interaction contenant-contenu se traduisant par une adsorption de l'étoposide sur la paroi interne de la poche en PVC pouvant entraîner ainsi une perte de substance.

Tableau IX : les pics existant sur le spectre infrarouge de l'étoposide pur [75]

Fréquence en cm^{-1}	%T	Fréquence en cm^{-1}	%T	Fréquence en cm^{-1}	%T	Fréquence en cm^{-1}	%T	Fréquence en cm^{-1}	%T
3448	30	1518	48	4390	66	1116	19	885	74
2989	84	1506	48	1333	55	1077	25	801	85
2886	74	1485	33	1283	65	1035	40	766	80
1769	38	1459	56	1230	30	998	46	701	86
1614	60	1424	66	1159	46	926	73	683	83

Dans la structure chimique de l'Etoposide, nous notons la présence de plusieurs groupements fonctionnels. Elle renferme deux alcools secondaires, un phénol, un groupement cétone, trois groupements méthyl, plusieurs groupements éther et un cycle aromatique polysubstitué. Au niveau des spectres obtenus avec les poches ayant servies à la reconstitution de l'étoposide, nous avons pu identifier des nombres d'ondes correspondants aux différents groupements de l'Etoposide (Tableau X).

Tableau X: Les différents nombres d'onde correspondant aux différents groupements de la structure chimique de l'étoposide

Groupe ment	liaison	Nombre d'onde (cm^{-1})	Vibration
Alcool secondaire	O-H _{lié}	3418	Elongation
Cétone	C=O	1765	Elongation
Méthyl	CH ₃	2952	Elongation asymétrique
Méthyl	CH ₃	1376	Déformation symétrique
Ether	C-O-C	1198	Elongation asymétrique
Ether	C-O-C	1035	Elongation symétrique
Benzyl	C=C aromatique	1507	Elongation

Par ailleurs, nous avons noté sur les spectres une absorbance croissante de t_0 à t_{48} bien visible. Ceci témoigne, que la quantité d'Etoposide adsorbée sur la face interne de la poche varie en fonction de la durée de conservation. Plus la durée de conservation de la préparation augmente, plus la quantité d'Etoposide adsorbée augmente jusqu'à saturation des sites de fixation [77].

Cependant, la diminution significative ($p=0,003$) des absorbances mesurées par spectrophotométrie UV-Visible entre la solution d'étoposide reconstituée dans une poche en PVC à T_0 et après 24h (T_{24H}) (figure 26) implique une diminution de la concentration initiale significative. Et comme le volume de solution physiologique n'a pas changé, cette diminution de la concentration ne peut s'expliquer que par une perte de substances médicamenteuses par adsorption sur la paroi de la poche en PVC. Par contre, au-delà de 24h, il n'y a pas de changement significatif. Ainsi, on peut en déduire qu'après 24h de conservation on commence à atteindre la saturation des sites de fixation donc l'état d'équilibre. Cette diminution de concentration est en corrélation avec l'apparition de pics supplémentaires sur le spectre infrarouge du PVC en contact avec l'Etoposide.

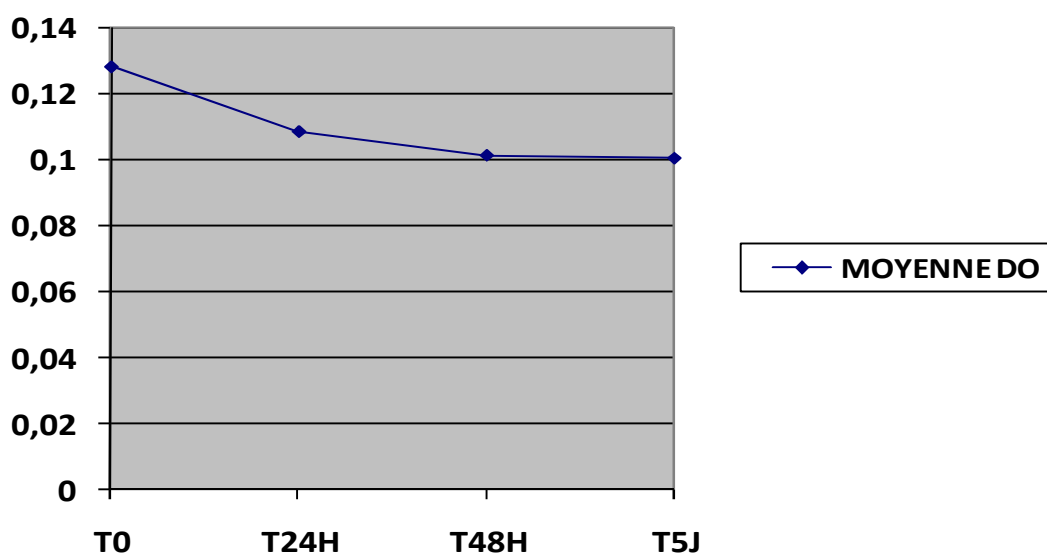


Figure 26 : Diminution des DO moyennes au cours du temps

Il faut noter que ce phénomène d'adsorption de substance médicamenteuse sur la paroi des poches en PVC ne concerne pas uniquement l'Etoposide. Dans la littérature quelques études se sont penchées sur le sujet, mais aucune n'a intégré l'Etoposide parmi les médicaments testés. Des études antérieures ont rapporté que la perte de certains médicaments (diazépam, nitroglycérine) à partir de solutions aqueuses stockées dans des sacs de perfusion en plastique pour diverses périodes de temps [78-79]. En général, ces pertes ont été attribuées à l'interaction (adsorption) entre le médicament et le sac de perfusion en plastique, et elles peuvent, comme dans le cas de notre étude, diminuer la réponse thérapeutique par une délivrance réduite de médicament au patient.

Une étude de Dine T et al [80] a examiné la cinétique de la concentration de Doxorubicine, d'Epirubicine, de Daunorubicine et de Pirarubicine pendant la perfusion simulée à l'aide de poches de perfusion en PVC. Les résultats démontrent une compatibilité satisfaisante des anthracyclines avec le matériel de perfusion en PVC sur une perfusion de 24 heures. Leurs résultats concernant la Doxorubicine concordent avec ceux de notre étude. Nous avons observé une stabilité de la doxorubicine dans les poches en PVC pendant toute la durée de l'étude.

Dans l'étude de Beitz C et al [81], les contenants en polyéthylène basse densité (LDPE) ont été comparés aux bouteilles en verre et aux sacs en polychlorure de vinyle (PVC) en vue des effets d'adsorption avec les médicaments antinéoplasiques. Les récipients de perfusion ont été complétés par des doses thérapeutiques des neuf médicaments cytotoxiques Carboplatine, Carmustine, Cytarabine, Dacarbazine, Fluorouracile, Gemcitabine, Melphalan, Méthotrexate et Vinorelbine. Les préparations de Carmustine présentaient une légère diminution de la concentration dans le LDPE, et une grande diminution de la concentration dans le PVC due à l'adsorption. Toujours dans la même étude, la Dacarbazine et le Melphalan présentaient des diminutions de concentration indépendantes du type de matériau du récipient. Après 48 h à température ambiante, la concentration de dacarbazine a diminué d'environ 5%, témoignant d'une instabilité. Ce résultat n'est pas en concordance avec notre étude. Ceci peut s'expliquer par le fait que notre étude s'est intéressée uniquement aux interactions de type adsorption entre le contenant et le médicament, et que la méthode analytique par spectroscopie

infrarouge de la surface interne des poches en PVC ne met pas en exergue les autres phénomènes d'interaction contenant-contenu tels que la dégradation, la migration et qui peuvent être source d'instabilité médicamenteuse.

La présente étude réalisée par B. Benaji et al [82] a examiné la cinétique de la concentration de Méthotrexate au cours de la perfusion simulée en utilisant des poches de perfusion en PVC. Les résultats démontrent une compatibilité satisfaisante du méthotrexate avec le matériel de perfusion en PVC pendant une période de perfusion habituellement utilisée à l'hôpital. Ces résultats sont en parfaite concordance avec les nôtres, dans lesquels nous avons remarqué une compatibilité satisfaisante du Méthotrexate avec les poches en PVC pendant toute la durée de l'étude.

Une autre étude réalisée par M. Matsui et al [82] a examiné la cinétique de la concentration de la Doxorubicine et de la Vincristine au cours de la perfusion simulée en utilisant des poches de perfusion en PVC. Après, une baisse de la teneur en Vincristine a été observée pour la solution pour perfusion de sérum physiologique et ceci a été considéré comme étant dû à l'adsorption de vincristine sur la poche en PVC. Ces résultats rejoignent ceux trouvés au cours de notre étude. Car notre étude a objectivé une compatibilité entre la Doxorubicine et la poche de PVC.

Concernant la technique expérimentale utilisée pour évaluer la sorption, tous les articles trouvés dans la littérature ont étudié le phénomène de l'adsorption médicamenteuse sur les poches en PVC par analyse HPLC. C'est le cas des études réalisées par M. Matsui et al [82], par P. Wen et al [84], par X. Xiao-wei et al [85], par S.-E. Jin et al [86], par I. Andréa et al [87], par A. J. Frenette et al [88], etc. Toutes ces études ont un point commun : le fait d'évaluer le phénomène d'adsorption médicamenteuse sur les poches en PVC par examination de la cinétique de la concentration du médicament par analyse chromatographique en utilisant un HPLC. Contrairement à ces études, notre étude a utilisé la spectroscopie infrarouge à la place du HPLC pour évaluer le phénomène d'adsorption médicamenteuse. Il est important de souligner que lors de l'adsorption, phénomène par lequel des molécules d'une phase fluide sont fixées par la surface d'un solide, il se produit des perturbations à la fois dans les molécules de l'adsorbant et de l'adsorbé. Ces perturbations

peuvent être étudiées par des méthodes chromatographiques en examinant la cinétique de la concentration de l'adsorbé, mais les renseignements ainsi obtenus sont incomplets et non spécifiques au phénomène d'adsorption. Car une diminution de la concentration au cours du temps peut être due à une adsorption, à une absorption, à une dégradation du médicament dans la poche, voire une précipitation du médicament. L'analyse par HPLC seule ne permet pas d'affirmer que la diminution de la concentration observée est due à une interaction contenant-contenu de type adsorption. Cependant, la spectroscopie infrarouge permet de suivre les perturbations, qui apparaissent dans les spectres de l'adsorbant et de l'adsorbé [89]. Les techniques de la spectroscopie infrarouge permettent de mettre en évidence le phénomène d'adsorption en visualisant la présence de la molécule adsorbée sur le spectre du adsorbant. C'est pourquoi l'étude de l'adsorption physique ou chimique par spectroscopie infrarouge est plus concluante et plus précise que l'étude de l'adsorption par HPLC. Ainsi, concernant la technique expérimentale, celle employée dans notre étude en l'occurrence la spectroscopie infrarouge évalue mieux le phénomène d'interaction contenant-contenu de type adsorption que celle utilisée par la plupart des études trouvées dans la littérature employant la HPLC.

Les interactions contenant-contenu (poche en PVC - étoposide) consisteraient probablement en la fixation d'une proportion plus ou moins importante d'étoposide sur le polymère, ce qui se traduit par l'administration au patient d'une dose plus faible que celle prévue. Le taux et/ou la vitesse de la fixation dépendent de la nature du contenant mais aussi du contenu ; ce qui peut expliquer l'absence d'adsorption avec les autres molécules. Les substances peu soluble dans l'eau, comme l'Etoposide[90], ont plus tendance à s'adsorber sur du plastique tel que les poches en PVC, alors que les substances hydrophiles ont plus tendance à s'adsorber sur du verre [91]. Ils dépendent aussi de la température, du temps de contact et parfois même du pH de la solution. Le phénomène débute par une adsorption sur la surface interne du PVC, suivi par une absorption à l'intérieur du matériau.

Les matériaux dits amorphes, dont les longues chaînes sont en désordres, comme c'est le cas du PVC, permettent ainsi aux molécules des médicaments de s'inclure progressivement dans le matériau polymérique. Par contre, les matériaux dits cristallins, dont les chaînes sont relativement bien alignées sur de grandes longueurs, cas du polyéthylène, s'opposent, par la proximité même des chaînes, à la pénétration des principes actifs. Il est important de noter que ce phénomène d'adsorption contrairement au phénomène d'absorption est un mécanisme de surface aboutissant à un état d'équilibre imposé par la saturation des sites formant ainsi une couche monomoléculaire à l'interface solide/liquide. Il s'effectue par des liaisons faibles ce qui fait qu'en général c'est un phénomène réversible.

CONCLUSION :

La reconstitution de l'étoposide pour une perfusion intraveineuse dans une poche en PVC devrait être utilisée immédiatement. Le cas contraire, une partie de la substance médicamenteuse est perdue et adsorbée sur la face interne de la poche en PVC et par conséquent la concentration de la substance active serait changée. D'après les résultats de ce travail, il est recommandé d'utiliser un autre matériau autre que le PVC, tel que les poches en poly-uréthane ou en les flacons en verre, pour la reconstitution de l'étoposide afin d'éviter ces phénomènes d'interaction. Il est probable que d'autres médicaments interagissent avec les poches de perfusion en PVC et les ensembles d'administration, entraînant une réduction de l'efficacité clinique du médicament. Ce type d'étude est important en ce qui concerne l'emballage des produits pharmaceutiques dans les récipients en plastique en général, et pourrait être effectué pour tous les médicaments administrés dans des poches de perfusion en PVC. Ainsi, les pharmaciens hospitaliers en collaboration avec les chimistes analystes devraient étudier ce type d'interaction pour tous les matériaux et toutes les substances utilisées en oncologie.



Conclusion générale



Le choix d'un conditionnement ou d'une reconstitution médicamenteuse en matière plastique ne se fait pas uniquement en fonction de critères techniques, commerciaux ou de considération de transport et de stockage, mais repose sur des données scientifiques et expérimentales prenant en compte principalement les interactions et les migrations entre les matières plastiques et les médicaments. L'étude des interactions contenant-contenu par des études de « stabilité in use » permet de déceler les incompatibilités entre certains matériaux de conditionnement et certains médicaments, mais permet aussi de mettre en évidence l'extraction des plastifiants, principalement du DEHP, à partir des poches de perfusion par des solutions médicamenteuses.

A travers cette thèse, nous avons souhaité apporter des informations sur la compatibilité de certains médicaments avec les poches en PVC. L'indice de compatibilité étudié est l'adsorption de médicament sur les poches en PVC.

Une recherche bibliographique a permis de faire un bilan sur les médicaments concernés, sur les emballages thermoplastiques, les interactions contenant-contenu, les principaux facteurs qui influencent ces interactions et la toxicologie relative à ces interactions. La partie pratique de cette thèse a permis de recueillir des données qualitatives sur l'adsorbabilité de sept anticancéreux sur les poches en PVC. Parmi tous les anticancéreux évalués, seul l'étoposide s'est montré adsorbable sur les poches en PVC. Ce qui met en exergue une incompatibilité entre l'étoposide et les poches PVC.

La reconstitution de l'étoposide pour une perfusion intraveineuse dans une poche en PVC devrait être utilisée immédiatement. Le cas contraire, une partie de la substance médicamenteuse est perdue et adsorbée sur la face interne de la poche en PVC et par conséquent la concentration de la substance active serait changée. D'après les résultats de ce travail, il est recommandé d'utiliser un autre matériau autre que le PVC, tel que les poches en poly-uréthane ou en les flacons en verre, pour la reconstitution de l'étoposide afin d'éviter ces phénomènes d'interaction.

Il est probable que d'autres médicaments interagissent avec les poches de perfusion en PVC et les ensembles d'administration, entraînant une réduction de l'efficacité clinique du médicament. Ce type d'étude est important en ce qui concerne le conditionnement des produits pharmaceutiques dans les récipients en plastique en général, et pourrait être effectué pour tous les médicaments administrés dans des poches de perfusion en PVC. Ainsi, les pharmaciens hospitaliers en collaboration avec les chimistes analystes devraient étudier ce type d'interaction pour tous les matériaux et toutes les substances utilisées en oncologie.



Résumés



RESUME :

TITRE : Les interactions contenant-contenu: évaluation du phénomène d'adsorption médicamenteuse de sept anticancéreux sur des poches en PVC

AUTEUR : DIOP Boubacar Baye Fall

MOTS CLES : interaction-adsorption-anticancéreux-poche-pvc

Lors de la reconstitution d'un médicament, il existe des risques d'interaction entre celui-ci et la poche utilisée pour la préparation. Le PVC est un matériau entrant dans la fabrication d'une grande partie des poches de perfusion en chimiothérapie. Il est sujet à un certain nombre d'interactions : sorption des médicaments et relargage d'additifs de type phtalates.

Sept anticancéreux utilisés en oncologie pédiatrique ont été concernés par notre étude. Après reconstitution des anticancéreux dans des poches en PVC, le phénomène d'adsorption entre contenant et contenu est évalué par spectroscopie infrarouge par analyse de la surface interne du PVC. Par la suite, la confirmation du phénomène d'adsorption déterminé par analyse infrarouge est effectuée par spectrophotométrie UV-visible. Cette dernière permet d'examiner la cinétique de la concentration des anticancéreux reconstitués concernés.

Après analyse par spectroscopie infrarouge, toutes les poches en PVC ont donné un spectre identique au spectre de la poche de référence, sauf les poches utilisées pour reconstituer l'étoposide. Avec les absorbances mesurées par spectrophotométrie UV-visible aux différents temps, l'analyse statistique « Anova » montre qu'il existe une différence significative des absorbances entre T_0 et tous les autres temps de mesure, par contre à partir de 24h on observe plus de différence significative entre les différents temps.

Ces résultats témoignent de l'existence d'une interaction contenant-contenu entre l'Etoposide et les poches en PVC. Ainsi, les préparations à base d'Etoposide pour une perfusion intraveineuse dans une poche en PVC devraient être utilisées immédiatement. Les pharmaciens hospitaliers en collaboration avec les chimistes analystes devraient étudier ce type d'interaction pour tous les matériaux et toutes les substances utilisées en oncologie afin d'assurer une meilleure efficacité thérapeutique.

ABSTRACT :

TITEL : Interaction between seven injectable anticancer drugs and PVC bags : evaluation of the adsorption phenomenon after reconstitution

AUTHOR : DIOP Boubacar Baye Fall

KEYWORDS : interaction-adsorption-anticancer-bag-pvc

During the reconstitution of a drug, there are risks of interactions between it and the bag used for the preparation. PVC is a material used in the manufacture of a large part of chemotherapy infusion bags. It is subject to many interactions: sorption of drugs and release of phthalate additives.

Seven anti-cancer drugs used in pediatric oncology were involved in our study. After reconstitution of the anticancer agents in PVC bags, the adsorption phenomenon between the container and the contents is evaluated by infrared spectroscopy by analysis of the inner surface of the PVC. Subsequently, for the anticancer agents which exhibited an adsorption-container-content interaction during the analysis by infrared spectroscopy, analysis was carried out by UV-Visible spectrophotometry. For the confirmation of the adsorption phenomenon, an analysis by UV-visible spectrophotometry is carried out in order to examine the kinetics of the concentration of reconstituted anticancer drugs.

After analysis by infrared spectroscopy, all the PVC bags gave a spectrum identical to the spectrum of the reference pocket, except the pockets used to reconstitute etoposide whose spectra showed 12 additional peaks. With the absorbances measured by UV-visible spectrophotometry at different times, the "Anova" statistical analysis shows that there is a significant difference in absorbances between T_0 and all the other measurement times. On the other hand, from 24 hours on, there is no significant difference in absorbances between the different times.

Thus, reconstitution of etoposide for intravenous infusion into a PVC bag should be used immediately. So, hospital pharmacists in collaboration with chemists analysts should study this type of interaction for all materials and substances used to ensure better therapeutic efficacy.

ملخص

العنوان: التفاعلات بين المحتوي والمحتوى : تقييم ظاهرة الامتزاز الدوائي ل سبع مضادات سرطانية على جيب كلوريد البوليفينيل.

من طرف : ديوب أبو بكر

الكلمات الأساسية : تفاعلات -امتزاز -مضادات السرطان-جيب- كلوريد البوليفينيل

عند إعادة تشكيل الدواء وأثناء تخزينه، هناك مخاطر التفاعل بينه وبين الكيس المستخدم للتحضير. الكلوريد المتعدد الفينيل هي مادة تستخدم في تصنيع جزء كبير من أكياس الحقن في العلاج الكيميائي. وهو يخضع لعدد من التفاعلات: امتزاز الأدوية، تحرير مواد مضافة نوع قتالات.

شملت دراستنا سبعة أدوية مضادة للسرطان تستخدم في طب الأورام لدى الأطفال. بعد إعادة تحضير الأدوية المضادة للسرطان في أكياس الكلوريد المتعدد الفينيل، يتم تقييم ظاهرة الامتصاص بين الحاوية والمحتوى من خلال التحليل الطيفي للأشعة تحت الحمراء من خلال تحليل السطح الداخلي للأكياس. بعد ذلك تم إجراء تحليل طيفي للأشعة فوق البنفسجية، نظرا للتفاعلات حاوية-محتوى خلال التحليل الطيفي للأشعة تحت الحمراء نوع امتصاص، لتأكيد ظاهرة الامتصاص تم إجراء تحليل طيفي فوق بيفسجي-مرئي لدراسة حركية تركيز مضادات السرطان المعاد تشكيلها.

التحليل الطيفي بالأشعة تحت الحمراء لجميع أكياس الكلوريد المتعدد الفينيل أعطى طيف مطابق لطيف الكيس المرجعي، باستثناء الأكياس المستخدمة لتحضير إيتوبوسيد الذي أظهر 12 قمة إضافية. الامتصاصات المقاسة بالتحليل الطيفي فوق بيفسجي-مرئي في أوقات مختلفة، أظهر التحليل الإحصائي "أنوفا" فرق كبير في الامتصاصية بين الوقت 0 وجميع أوقات القياس الأخرى، غير أن، من بعد 24 ساعة لا يوجد فرق كبير بين أوقات القياس المختلفة.

. إذن يمكن إعادة تشكيلها دون عائق في أكياس الفينيل. ومنه، يجب على الصيادلة في المستشفيات بالتعاون مع المحللين الكيميائيين لدراسة هذا النوع من التفاعل لجميع المواد والمواد المستخدمة في علم الأورام لضمان فعالية علاجية أفضل.



Références



- [1] **Lachi, A., et al.**, Container-Content Compatibility Studies: A Pharmaceutical Team's Integrated Approach. PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, 2009. **63**(4): p. 285-293.

- [2] **Safa, H. L., F. Bourelle**, Sorption-Desorption Of Aromas On Multi-use PET Bottles:A Test Procedure. *Packaging Technology and Science*, 1999. 12: p. 37-44.
- [3] **Auras, R., B. Harte, S. Selke**, Sorption of ethyl acetate and d-limonene in poly(lactide) polymers. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 2006. 86: p. 648–656.
- [4] **Baudet, C., A. Brouillaud, et V. Philip**, Revue des DM utilisés dans l'administration des anti-cancéreux. *Actualités Pharmaceutiques Hospitalières*, 2005. 1(2): p. 24-34.
- [5] **Létalon, E., E. Morichon**, MIS Normandie. Bulletin d''information n°3. Mars 2017.
- [6] **Livre Blanc Spectroscopie Infrarouge - Shimadzu France** 2015.
- [7] **Poncet, S., L. Dahlberg**, The legacy of Henri Victor Regnault in the Arts and Sciences. *International Journal of Arts and Sciences*, 2011. 13(4): p. 371-377.
- [8] **Dumont, J., J. Guignard**, *Le PVC et ses applications*. Nathan, 1996. p.19.
- [9] www.societechimiquedefrance.fr/extras/Donnees/mater/pvc/cadpvc.htm Consulté le 05/06/2017
- [10] https://fr.wikipedia.org/wiki/Polychlorure_de_vinyle Consulté le 05/06/2017
- [11] **Lin, L. C., et al.**, Associations between maternal phthalate exposure and cord sex hormones in human infants. *Chemosphere*. 2011 Jan 25. [Epub ahead of print] Department of Environmental and Occupational Health, College of Medicine, National Cheng Kung University, Tainan 704, Taiwan
- [12] www.inrs.fr/htm/chlorure_de_vinyle.html Consulté le 05/06/2017
- [13] **Bassez, C.**, Etude de la dégradation du polychlorure de vinyle par spectrométrie Raman de résonance, Thèse d'état n°214 présenté à L'Université des sciences et techniques de Lille, 1978.
- [14] **Gouyot, A., et al.**, Stabilité thermique de Polymères semicristallins. *Journal of Applied Polymer Science*, 1968. 12: p. 639-653.

- [15] **Hoang, T. V., et al.**, Etude de la stabilisation du polychlorure de vinyle avec des molécules modèles, *European Polymer Journal*, 1976. 12: p. 347-356.
- [16] **Lau, O., S. Wong**, Contamination in food from packaging material. *Journal of Chromatography A*, 2000. 882: p. 255-270.
- [17] **Henandez-Munos, P., R. Catala, R. Gavara**, Food aroma partition between packaging materials and fatty food simulants. *Food Additives and Contaminants*, 2001. 18(7): p. 673-682.
- [18] **Nir, M. M., A. Ram**, Sorption and Migration of Organic Liquids in Poly(Ethylene Terephthalate). *Polymer Engineering and Science*, 1996. 36(6): p. 862-868.
- [19] **Henandez-Munos, P., R. Catala, R. Gavara**, Effect of Sorbed Oil on Food Aroma Loss through Packaging Materials. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 1999. 47: p. 4370-4374.
- [20] **Tawfik, M. S., F. Devliegherea, A. Huyghebaert**, Influence of D-limonene absorption on the physical properties of refillable PET. *Food chemistry*, 1998. 61(1/2): p. 157-162.
- [21] **Lebosse, R., V. Ducruet, A. Feigenbaum**, Interactions between Reactive Aroma Compounds from Model Citrus Juice with Polypropylene Packaging Film. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 1997. 45: p. 2836-2842.
- [22] **Safa, L., B. Abbès**, Experimental and Numerical Study of Sorption/diffusion of Esters into Polypropylene Packaging Film. *Packaging Technology and Sciences*, 2002. 15: p. 55-64.
- [23] **Fukamachi, M., et al.**, Sorption Behavior of Flavor Compounds into Packaging Films from Ethanol Solution. *Journal of agricultural and food chemistry*, 1996. 44: p. 2810-2813.
- [24] **Hedenqvist, M. S., M. Krook, U. W. Gedde**, Two-stage sorption in rubbery semicrystalline polymers: transport of primary alcohols in polyesteramide. *Journal of Applied Polymer Science*, 2002. 43: p. 3061-3068.

- [25] **Kumar, H.**, Migration of Substituted Aromatic Solvents into Polyurethane/Polystyrene Semi-Interpenetrating Polymer Network. *Journal of Applied Polymer Science*, 2007. 104: p. 378–390.
- [26] **Aminabhavi, T. M., et al.**, Sorption/diffusion of aliphatic esters into tetrafluoroethylene/propylene copolymeric membranes in the temperature interval from 25 to 70°C. *European Polymer Journal*, 1996. 32: p. 1117-1126.
- [27] **Henandez-Munos, P., R. Catala, R. Gavara**, Simple method for the selection of the appropriate food simulant for the evaluation of a specific food/packaging interaction. *Food Additives and Contaminants*, 2002. 19: p. 192-200.
- [28] **Atkinson, H.-C., S.-B. Ufffull**, Prediction of drug loss from PVC infusion bags, *J. Pharm. Pharmacol.* 1991. 43: p. 374-376.
- [29] **Lisbeth, I., B. Hans**, Sorption of drugs by plastic infusion bags. *International Journal of Pharmaceutics*, 1982. 10: p. 335-339.
- [30] **Oussama, Z.**, Contribution à l'étude et à la modélisation de l'influence des phénomènes de transferts de masse sur le comportement mécanique de flacons en polypropylène, thèse, Université Paris-Est, 2008.
- [31] **Moylan, C. R., M. E. Best, M. Ree**, Solubility of water in polyimides. Quartz crystal microbalance measurements. *Journal of Polymer Science*, 1991. 29(1): p. 87-92.
- [32] **Lutzow, N., et al.**, Diffusion of toluene and n-heptane in polyethylenes of different crystallinity. *Journal of Polymer Science*, 1999. 40(7): p. 2797-2803.
- [33] **Saenger, K. L., H. M. Tong**, Laser interferometry: A measurement technique for diffusion studies in thin polymer films. *Polymer Engineering and Science*, 2004. 31(6): p. 432-435.
- [34] **Saenger, K. L., H. M. Tong**, Bending-beam study of water sorption by thin poly(methyl methacrylate) films. *Journal of Applied Polymer Science*, 2003. 38(5): p. 937-950.

- [35] **Durning, C. J., et al.**, A Study of Case II Transport by Laser Interferometry. *Macromolecules*, 1995. 28: p. 4234-4248.
- [36] **Riquet, AM., et al.**, Food and packaging interactions: determination of the kinetic parameters of olive oil diffusion in polypropylene using concentration profiles. *Food Additives and Contaminants*, 1998. 15(6): p. 690-700.
- [37] **Safa, L., et al.**, Evaluation of Model Compounds – Polypropylene Film Interactions by Fourier Transformed Infrared Spectroscopy (FTIR) Method. *Packaging Technology and Science*, 2008. 21: p. 149–157.
- [38] **Cotugno, S., et al.**, Novel spectroscopic approach to investigate transport processes in polymers: the case of water–epoxy system. *Polymer*, 2001. 42(15): p. 6431-6438.
- [39] **Ichikawa, K., et al.**, Fourier Transform Infrared Study on the Sorption of Water to Various Kinds of Polymer Thin Films. *Journal of Polymer Science*, 2001. 39: p. 2175–2182.
- [40] www.sciencesrtruck.com/difference-between-adsorption-aborption consulté le 06/08/2017
- [41] **Lickly, L. D., K. M. Lehr, G. C. Welsh**, Migration of styrene from polystyrene Foam Food-contact Articles. *Food and Chemical Toxicology*, 1995. 33(6): p. 475-481.
- [42] **Garde, J., et al.**, Characterizing the migration of antioxidants from polypropylene into fatty food simulants. *Food Additives and Contaminants*, 2001. 18(8): p. 750-762.
- [43] **Rosca, I. D., J. M. Vergnaud**, Problems of food protection by polymer packages. *Journal of Chemical Health and Safety*, 2007. 14(2): p. 14-20.
- [44] **Reynier, A., P. Dole, A. Feigenbaum**, Integrated approach of migration prediction using numerical modelling associated to experimental determination of key parameters. *Food Additives and Contaminants*, 2002. 19: p. 42-55.
- [45] **Kanavouras, A., F. A. Courtelieris**, Shelf-life predictions for packaged olive oil based on simulations. *Food chemistry*, 2006. 96: p. 48-55.

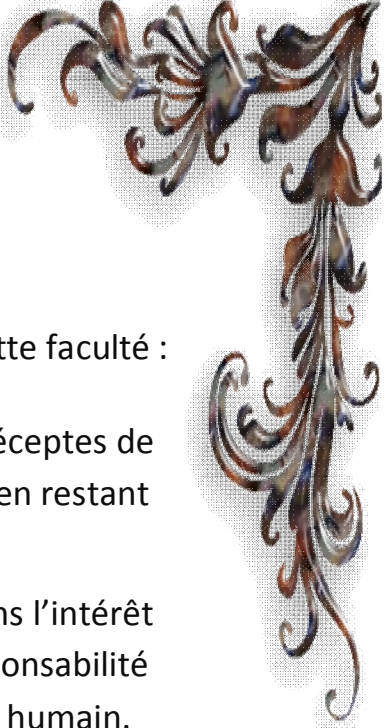
- [46] **Gerlache, D.**, Le point sur la toxicité et l'innocuité des polymères. Caoutchoucs et Plastiques, 1992. 717: p. 51-62.
- [47] **Thomas, A., M. J. Thomas**, Biological effects of di(2-ethylhexyl)phthalate and other phthalic acid esters. Crit Rev Toxicol, 1984. 4: p. 283-317.
- [48] **Von Burg, R.**, Toxicology update. Bis (2-ethylhexyl)phthalate. J Appl Toxicol, 1988. 8(1): p.75-78.
- [49] **Pellerin, F.**, D. Baylocq, Interactions et migrations entre les matériaux plastiques et les médicaments. Editions Médicales Internationales, 1991. p. 273-300.
- [50] **Goullet, D., M. Fusselier**, Evaluation des risques toxicologiques engendrés par la migration de deux plastifiants : diéthyl hexyl phtalate et diéthyl hexyl adipate à partir de matériel en chlorure de polyvinyle utilisé en médecine. Labo-Pharma -Problèmes et techniques, 1980. 304: p. 939-948.
- [51] **Smistad, G., T. Waaler, P.O. Roksvaag**, Migration of plastic additives from soft ployvinyl chloride bags into normal saline and glucose infusions. Acta Pharm Nord, 1989. 1(5): p. 287-290.
- [52] **Waugh, W.N., L.A. Trissel, V. Stella, Stability**, compatibility, and plasticizer extraction of taxol injection diluted in infusion solutions stored in various containers. Am J Hosp Pharm, 1991. 48: p. 1520-1524.
- [53] **Wang, Y., J. E. Allan, X. Chen, D** Ethylene and Oxygen Permeability Through Polyethylene Packaging Films. Packaging Technology and Science, 1998. 11: p. 169-178.
- [54] **Soares, N. F. F., J. H. Hotchkiss**, Comparative Effects of De-aeration and Package Permeability on Ascorbic Acid Loss in Refrigerated Orange Juice. Packaging Technology and Science, 1999. 12: p. 111-118.
- [55] **Ullsten, N. H., M. Hedenqvist**, A new test method based on head space analysis to determine permeability to oxygen and carbon dioxide of flexible packaging. Polymer Testing, 2003. 22: p. 291–295.

- [56] **Jasenka, G., et al.**, Gas permeability and DSC characteristics of polymers used in food packaging. *Polymer Testing*, 2001. 20: p. 49-57.
- [57] **Del Nobile, M. A., et al.**, Design of plastic packages for minimally processed fruits. *Journal of Food Engineering*, 2007. 79: p. 217–224.
- [58] **Techavises, N., Y. Hikida**, Development of a mathematical model for simulating gas and water vapor exchanges in modified atmosphere packaging with macroscopic perforations. *Journal of Food Engineering*, 2008. 85: p. 94–104.
- [59] **Siddaramaia, H., P. Mallu**, Sorption and Diffusion of Aldehydes and Ketones Through Castor Oil-Based Interpenetrating Polymer Networks of PU–PS. *Journal of Applied Polymer Science*, 1998. 67: p. 2047–2055.
- [60] **Safa, H.**, Etude de la pénétration des composants de produits emballés dans des thermoplastiques, influence de la structure chimique des produits sorbés et des milieux en contact. Thèse de Doctorat, Université de Reims Champagne-Ardenne, 04 Juillet 1997.
- [61] **Aminabhavi, T. M., H. T. S. Phayde**, Molecular transport characteristics of Santoprene thermoplastic rubber in the presence of aliphatic alkanes over the temperature interval of 25 to 70°C. *European Polymer Journal*, 1995. 36(5): p. 1023-1033.
- [62] **Al-Malaika, S., M. D. Goonetilleka, G. Scott**, Migration of 4-substituted 2hydroxy benzophenones in low density polyethylene: part I – Diffusion characteristics. *Polymer Degradation and stability*, 1991. 32: p. 231-247.
- [63] **Mohney, S. M., et al.**, Permeability and solubility of d-limonene vapor in cereal package liners. *Journal of Food Science*, 1988. 53: p. 253-257.
- [64] **Dhoot, S. N., et al.**, Sorption and Transport of Linear Alkane Hydrocarbons in Biaxially Oriented Polyethylene Terephthalate. *Journal of Polymer Science*, 2001. 9: p. 1160–1172.

- [65] **Escobal, A., C. Iriondo, I. Katimed,** Organic solvents adsorbed in polymeric films used in food packaging: Determination by head-space gas chromatography. *Polymer Testing*, 1999. 18: p. 249-255.
- [66] **Henandez-Munos, P., R. Catala, R. Gavara,** Food Aroma Mass Transport in Metallocene Ethylene-Based Copolymers for Packaging Applications. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 1998. 46: p. 5238-5243.
- [67] **Amiridou, D., D. Voutsas,** Alkylphenols and phthalates in bottled waters. *J Hazard Mater.* 2011. 185(1): p. 281-286.
- [68] **Kambia, N., et al.,** Correlation between exposure to phthalates and concentrations of malondialdehyde in infants and children undergoing cyclic parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2011. 35(3): p. 395-401.
- [69] **Al-Saleh, I., N. Shinwari, A. Alsabbaheen,** Phthalates residues in plastic bottled waters. *J Toxicol Sci.*, 2011. 36(4): p. 469-478.
- [70] **Li, Z., et al.,** Simultaneous Determination of Nine Types of Phthalate Residues in Commercial Milk Products Using HPLC-ESI-MS-MS. *J Chromatogr Sci.*, 2011. 49(4): p. 338-343.
- [71] **Chauvigné, F., et al.,** Mono-(2-ethylhexyl) Phthalate Directly Alters the Expression of Leydig Cell Genes and CYP17 Lyase Activity in Cultured Rat Fetal Testis. *PLoS One*, 2011. 6(11): p. 271-272.
- [72] **Beylot-Barry, M., M. Le Maitre,** Méthotrexate. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*, 2011. 138(12): p. 833-835.
- [73] **Lasagabaster, A., et al.,** FTIR study on the nature of water sorbed in polypropylene (PP)/ethylene alcohol vinyl (EVOH) films. *European Polymer Journal*, 2006. 42: p. 3121–3132.
- [74] **Doppers, L., et al.,** FTIR–ATR studies of the sorption and diffusion of acetone/water mixtures in poly(vinyl alcohol). *European Polymer Journal*, 2006. 47: p. 2714–2722.

- [75] www.snv.jussieu.fr/bmedia/lafont/spectro/C1.html Consulté le 08/07/2017.
- [76] **Spectral Database for Organic COMPOUNDS** (SDBS), http://sdb.sdb.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/direct_frame_top.cgi Consulté le 06/07/2017.
- [77] **Laschi, A., et al.**, Interaction contenant-contenu II:Méthodologie. STP PHARMA PRATIQUES, 2007. 17(3): p. 1-17.
- [78] **Moorhatch, P., WL.** Chiou, Interactions between drugs and plastic intravenous fluid bags. Part I: sorption studies on 17 drugs. Am J Hosp Pharm, 1974. 31: p. 72-8.
- [79] **Blum, L., H.** Bundgaard, Sorption of drugs by plastic infusion bags. Int J Pharm, 1982. 10: p. 339-51.
- [80] **Dine, T., et al.**, Stability and compatibility of four anthracyclines: doxorubicin, epirubicin, daunorubicin and pirarubicin with PVC infusion bags. Pharm Weekbl [Sci], 1992. 14(6): p. 365-9.
- [81] **Beitz, C., et al.**, Compatibility of plastics with cytotoxic drug solutions, comparison of polyethylene with other container materials. International Journal of Pharmaceutics, 1999. 185: p. 113–121.
- [82] **Benaji, B., et al.**, Compatibility study of methotrexate with PVC bags after repackaging into two types of infusion admixtures. International Journal of Pharmaceutics, 1994. 105: p. 83-87.
- [83] **Matsui, M., et al.**, Stability of Doxorubicin and Vincristine in Various Infusion Solutions for VAD Therapy. Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences, 2007. 33: p. 645-648.
- [84] **Wen, P., et al.**, Study on Adsorbability of Bleomycin Hydrochloride A2 and B2 in 3 Different Kinds of Intravenous Solution Containers. China Pharmacy, 2012. 01: p. 1-6.
- [85] **Xiao-wei, X., et al.**, Study on sorption of fifteen injectable drugs in three different kinds of intravenous solution containers. Chinese Pharmaceutical Journal, 2004. 03: p. 5-13.

- [86] **Jin, S.-E., et al.**, Diazepam sorption to PVC and non-PVC based tubes in administration sets with quantitative determination using a high performance liquid chromatographic method. *International Journal of Pharmaceutics*, 2016. 506: p. 414–419.
- [87] **Andréa, I., et al.**, Treatment of Invasive Fungal Infections: Stability of Voriconazole Infusion Solutions in PVC Bags. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2008. 12(5): p. 400-404.
- [88] **Frenette, A.-J., et al.**, Stability of levothyroxine injection in glass, polyvinyl chloride, and polyolefin containers. *American journal of health-system pharmacy*, 2011. 68: p. 1723-1728.
- [89] **Savary, A., S. Robin**, Etude de l'adsorption physique par spectroscopie infrarouge. *Journal de Physique*, 1964. 25 (6) : p. 719-724.
- [90] www.drugbank.ca/drugs/DB00773 consulté le 25/11/2017
- [91] **Alexander, T., A. David**, Physicochemical principle of pharmacy. *Pharmaceutical Press*, 2006. 4: p. 180-194.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.
 - D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si

je suis fidèle à mes promesses,

que je sois méprisé de mes confrères si je manquais

à mes engagements.





قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي

- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.

- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترف.

- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي

- إن أنا لم أف بالتزاماتي.

جامعة محمد الخامس – الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 37

سنة : 2018

**التفاعلات بين المحتوي والمحتوى:
تقييم ظاهرة الامتزاز الدوائي لـ سبع مضادات سرطانية
على جيب كلوريد البوليفينيل**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد: ديوب بوبكر باي فال

المزاد في 14 يناير 1990 بمخى (السينغال)

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: تفاعلات – امتزاز – مضادات السرطان – جيب – كلوريد البوليفينيل.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس	السيد: مصطفى الضراوي
	أستاذ في الكيمياء التحليلية
مشرف	السيد: مصطفى بوعطية
	أستاذ في الكيمياء التحليلية
	السيد: جواد الحارثي
	أستاذ في الكيمياء العلاجية
أعضاء	السيدة: مارية الكباري
	أستاذة في طب الأطفال