

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Ecole Nationale Polytechnique



Département de Génie de l'environnement

Laboratoire des sciences et techniques de l'environnement

Mémoire de Master

Pour l'obtention du diplôme d'ingénieur d'état en Génie de l'environnement

ETUDE DE LA MIGRATION DES PHTALATES A PARTIR DES POCHEES A SERUM SALE

Présenté par :

➤ RAHMANI Aicha

Sous la direction Mme. N.BELHANACHE Enseignante a l'école nationale polytechnique
d'Alger présentée et soutenue publiquement le (13/06/2016)

Composition du Jury :

Président : Pr A.CHERGUI	MCA, ENP
Examineurs: Mr H.BALOUL	MAA, UMBB
Mme B.BOUBEKEUR	MCA, UMBB
Promoteurs : Mme N.BELHANACHE	Pr, ENP
Mlle D.IKERMOUD	Doctorante à l'ENP
Invités : Mr H.BENAISSA	Ingénieur au laboratoire de la Police Scientifique
Mr M.FERKIWI	Directeur du contrôle de qualité a IMC

ENP 2016

Dédicaces

Je dédie ce travail avec ma grande gratitude et ma profonde affection :

A mon très chère papa MOHAMED et ma précieuse maman FATIHA, que j'aime tant pour leur encouragement et leur grand soutien, que dieu vous protège et vous prête longue vie.

A ma sœur AMEL et ses enfants MOHAMED et YAHIA.

A ma sœur NADIA.

A ma sœur Amina et sa petite fille NADA.

A ma sœur CHERIFA et ses enfants SERINE et YASSER.

A mon petit frère ABDENOUR.

A ma chère tante SOUAD et ses enfants.

A tous mes amis.

A toute personne ayant contribué de près ou de loin à ce travail.



Remerciements

Ce travail a été réalisé au laboratoire des sciences et techniques de l'environnement du département de Génie de l'Environnement de l'Ecole Nationale Polytechnique.

J'exprime toute ma reconnaissance et ma gratitude à Mme N. BELHANECHÉ Professeur et à Melle D. IKERMOUD Doctorante à l'Ecole Nationale Polytechnique (ENP), pour leurs aides et leurs précieux conseils au cours de la réalisation de ce mémoire et l'intérêt qu'elles ont toujours témoigné à l'égard de mon travail.

Je remercie monsieur A. CHERGUI, MCA à l'Ecole nationale Polytechnique pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury.

Je remercie monsieur H. BALOUL, MAA à Université de Boumerdès, d'avoir accepté d'être membre de jury.

Je remercie madame B. BOUBEKEUR, MAA à Université de Boumerdès, d'avoir accepté d'être membre de jury.

Je remercie monsieur H. BENAÏSSA, responsable de l'infrarouge à transformée de Fourier (IRTF) au laboratoire de chimie de la

police scientifique, d'avoir accepté de participer au jury en tant qu'invité, ainsi que pour l'aide qu'il m'a fourni pour la réalisation de l'analyse par spectroscopie IRTF.

Je remercie monsieur **M.FERKIWI**, Directeur du contrôle de la qualité ainsi que madame **F.HIRECHE**, Directrice adjointe du contrôle qualité de la société des Industries médico-chirurgicales, d'avoir accepté de participer au jury en tant qu'invité, ainsi que pour l'aide qu'il m'a fourni pour compléter ce présent travail.

Résumé	
Dédicace	
Remerciement	
Table des matières	
Liste des tableaux	
Liste des figures	
Liste des abréviations	
INTRODUCTION GENERALE	14
Chapitre 1 : Fabrication des poches en PVC	
1.1 Définition	17
1.2 Fabrication des poches de perfusion en pvc	17
1.2.1 Transformation de la résine pvc en granulés	17
1.2.2 Extrusion	17
1.2.3 De la gaine de pvc à la poche de perfusion	18
1.3 Le pvc a usage médical et réglementation	18
Chapitre 2 : La migration des additifs	
2.1 La toxicologie	21
2.2 Toxicité du pvc et de son monomère	21
2.3 Toxicité des additifs	22
2.3.1 Toxicité des stabilisants	22
2.3.2 Toxicité des plastifiants	22
2.4 Approches pour diminuer la migration des additifs	22
2.4.1 Modification de surface.....	22
2.4.2 La réticulation extérieure	23
2.4.3 La modification de la surface hydrophile/ lipophile	23
2.4.4 Le revêtement extérieur	23
2.4.5 L'extraction à partir de la surface	23
2.4.6 Utilisation de plastifiants permanents	24
2.4.7 Utilisation d'un mélange de deux plastifiants	24
Chapitre 3: les phtalates	
3.1 Introduction	26
3.2 Description générale des principaux composés de phtalates.....	26

Table des matières

3.3 Voies d'exposition et niveaux de référence dans la population	27
3.4 Propriétés physico-chimiques	29
3.5 Risques pour l'homme	30
3.6 La réglementation	31
3.7 Cas d'exposition de la population	31
3.7.1 Imprégnation	31
3.7.2 Jouets et articles de puériculture	32
3.7.3 Dispositifs médicaux	32
3.7.4 Médicaments et compléments alimentaires	32
3.7.5 Aliments en conserve	33
3.7.6 Eau embouteillée	33
3.7.7 Lait maternel	33
3.7.8 Produits cosmétiques	33
3.7.9 Neige urbaine	33
3.8 Devenir des phtlates.....	33
3.8.1 DEP	33
3.8.2 DBP	34

Chapitre 4: le di (2-ethyl) phtalate

4.1 Le Di (2-ethyl) phtalate	37
4.2 Caractéristiques physico-chimiques	38
4.3 Volumes médicaux et leur utilisation	38
4.4 Toxicité du DEHP	39
4.4.1 La toxicité aiguë	39
4.4.2 La toxicité chronique	40
4.4.3 la toxicité spécifique	40
4.5 Les alternatives	43
4.5.1 Alternatives en termes de plastifiants	43
4.5.2 alternatives en termes de matériaux.....	43

Chapitre 5 : la CG-SM

. La chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse	47
5.1 La chromatographie	47
5.1.1 L'injecteur.....	48
5.1.2 La colonne	49

Table des matières

5.2 La spectroscopie de masse	50
5.2.1 Principe	50
5.2.2 Ionisation	50
5.2.3 Les analyseurs	51
5.3 Le couplage CPG-SM.....	52
Chapitre 6 : Mode opératoire et produits utilisés	
6.1 Description des poches	55
6.2 Essais de migration	55
6.3.1 Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse	55
6.3.2 condition d'analyse du dop et de l'antioxydant (dérivé de phénol) par CG/SM.....	57
Chapitre 7 : Identification et dosage de DOP par CG-SM	
7.1 Identification et dosage de dop par GC/MS	59
Conclusion générale.....	63
Références bibliographiques	64
Annexe.....	72

Tableau 3.1. Description des principaux phtalates pour usage de type commercial et Industriel	27
Tableau 3.2. Concentrations urinaires ($\mu\text{g/L}$) des principaux métabolites des phtalates mesurés dans la population américaine âgée de 6 ans et plus, NHANES 1999-2000	29
Tableau 4.1 : Les données toxicologiques d'après FDA	37
Tableau 4.2 : Doses létales 50 selon l'espèce et la voie d'administration.....	39
Tableau 4.3 Comparaison des plastifiants versus DEHP	44
Tableau 4.4 : Alternatives pressenties.....	45
Tableau 6.1 : Caractéristiques du plastifiant DOP	56
Tableau 7.1: Concentrations résiduelles du DOP dans les extraits de la poche témoin et ceux des poches ayant subi les essais de migration.....	61

Figure 3.2 : Schéma général du métabolisme du DEHP chez les mammifères.....	35
Figure 4.1 : Formule développée du DEHP.....	38
Figure 5.1 : Schéma d'un appareil de chromatographie gaz	47
Figure 5.2 : Injecteur à vaporisation directe	48
Figure 5.3 : Injecteur avec diviseur	48
Figure 5.4 : Colonne remplie (à garnissage).....	49
Figure 5.5 : Colonne capillaire	49
Figure 5.6 : Analyseur EB	51
Figure 5.7 : Quadripôle.....	52
Figure 5.8 : Schéma d'un couplage CG/SM.....	52
Figure 7.1 : Chromatogrammes : -a- de l'extrait de la poche à sérum témoin, -b- de l'étalon DOP	59
Figure 7.2 : Spectres de masse : -a- de l'extrait de la poche à sérum témoin, -b- de l'étalon DOP, -c- du DOP (DEHP) selon la littérature	60
Figure 7.3 : Comparaison des taux résiduels du DOP dans la poche témoin.....	61

Liste des abréviations

PVC : Le polychlorure de vinyle

DM : Dispositif médicaux

CVM : Chlorure de vinyle monôme

DOP : Di-octyl-phtalate

DEHP : Di (2-ethylhexyl) phtalate

BBP: Phtalate de benzyle et de butyle

DBP: Dibutyl phtalate

DEP: Di-ethyl phtalate

BPA : Bisphénol A

PNOD : Di-N-butyle phtalate

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

MBuP : Phtalate de monobutyle

MEHP : Phtalate de mono-2-ethylhexyle

CIRC : Le Centre international de recherche sur le cancer

DJA : Dose journalière admissible

EFSA : European Food Safety Authority

HAP : Hydrocarbure aromatique polycyclique

MBP : Monobutyl phtalate

ECMO : Extracorporelle Membrane Oxygénation

AFSSAPS : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

DL : Dose létale

TOTM : Trioctyltrimellitate

DINCH: 1, 2-cyclohexane dicarboxylic acid, diisonylester.

DEHA: Di éthyl hexyl adipate.

CPG : Chromatographie phase gazeuse

SM : Spectroscopie de masse

INTRODUCTION GENERALE

Le chlorure de polyvinyle (PVC) est un plastique polyvalent de grande consommation utilisé pour la fabrication de pièces rigides comme les canalisations, les revêtements de vinyle ou des pièces souples comme les tuyaux d'arrosage, les jouets, le simili-cuir et même l'encre plastisol pour impression textile.

Les additifs transforment les propriétés du PVC pour ses différentes utilisations. Les plastifiants comme les phtalates rendent le PVC souple et flexible et même élastique. Des stabilisateurs à base de plomb et des composés organostanniques évitent la dégradation du PVC à la chaleur, à la lumière et apportent une meilleure résistance chimique et mécanique. De récentes réglementations relatives à la sécurité des jouets en plastique visent principalement ces additifs et non pas le PVC lui-même. Ces additifs peuvent représenter jusqu'à 50 % de la masse des objets et peuvent facilement migrer à leur surface et se diffuser dans l'environnement [1].

Les phtalates sont une classe de substances chimiques utilisées pour la fabrication de plastifiants. Ils ont pour particularité d'apporter une certaine souplesse aux plastiques. On les retrouve dans des produits aussi divers que les peintures, les encres, les fragrances et les parfums synthétiques (produits ménagers, cosmétiques, produits de soins corporels), les dispositifs médicaux (ex : poches et tubulures de perfusion), les emballages alimentaires, les jouets, le matériel scolaire (trousses, cahiers etc...), les revêtements de sols, les rideaux de douche, les câbles électriques. Les phtalates sont donc très répandus dans l'environnement et la population y est régulièrement exposée [5].

Les phtalates, produits à quelque 3 millions de tonnes par an dans le monde sont présents partout à des niveaux différents dans notre environnement quotidien. L'exposition, souvent difficile à évaluer en raison de la multiplicité des sources potentielles et des situations peut se produire par inhalation, par contact ou par ingestion [4].

De nombreux types d'esters de phtalates sont couramment utilisés comme plastifiants du PVC. Certains sont suspectés d'être des perturbateurs endocriniens qui peuvent modifier les taux hormonaux et perturber la fonction reproductrice. D'autres sont soupçonnés d'être cancérigènes. Les phtalates peuvent facilement migrer à la surface des objets et se diffuser dans l'environnement. Les effets de diffusion décroissent avec le temps et augmentent avec la température et autres contraintes [1].

L'Union européenne et plus récemment les États-Unis ont réglementé l'utilisation de six sortes d'esters de phtalate entrant dans la composition de produits de consommation pour les enfants [1].

Diverses agences gouvernementales ainsi que des groupes environnementaux sont préoccupés depuis quelques années et même encore tout récemment par la présence de plus en plus répandue d'une famille de composés chimiques dans les produits de consommation connue sous le nom de phtalates¹⁻⁵. L'utilisation notamment de phtalate de dibutyle (DBP) dans les cosmétiques, de phtalate de diisononyle (DINP) dans les jouets et les articles de puériculture ainsi que de phtalate de di-2-éthylhexyle (DEHP) dans les dispositifs médicaux ont fait l'objet de nombreuses discussions de rapports et d'avis de santé. Le risque lié au relargage et au potentiel toxique de ces produits constitue une préoccupation pour la santé des humains [2].

Les principaux plastifiants employés dans l'industrie appartiennent au groupe des phtalates et le di-2-éthylhexylphtalate (DEHP) est le plus utilisé de ces composés. Ce produit est non seulement connu pour sa large utilisation dans la fabrication du PVC à usage médical (comme le recommande la Pharmacopée Européenne) et sa capacité de migration du contenant (paroi d'une poche de perfusion ou d'une tubulure) vers le contenu (solution de perfusion ou sang du malade) mais également pour sa toxicité [3].

SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE 1
FABRICATION DES POUCHES
EN PVC

1.1 DEFINITION :

Le polychlorure de vinyle est un dérivé synthétique, obtenu par polymérisation radicalaire d'un monomère, le chlorure de vinyle. Celui-ci est obtenu par la pyrolyse d'un intermédiaire, le 1,2 dichloro-éthane, produit lui même par chloration de l'éthylène au moyen de chlore et/ou d'acide chlorhydrique. La polymérisation se fait en milieu aqueux, en autoclave, à une température de 30 à 70 °C et sous une pression modérée inférieure à 20 bars. On obtient alors des grains poreux (capables d'absorber le plastifiant et de former une poudre sèche) ou des grains denses (qui formeront une suspension stable dans les plastifiants sous forme de pâte plus ou moins visqueuse) et qui sont ensuite séchés [06].

1.2 FABRICATION DES POCHEs DE PERFUSION EN PVC :

1.2.1 Transformation de la résine PVC en granulés :

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

1.2.2 Extrusion :

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

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

filière annulaire. Elle possède un système d'introduction d'une quantité définie d'air filtré stérile qui gonfle la gaine obtenue au diamètre voulu.

La température de la matière à la sortie de la tête se situant aux environs de 180 °C, un refroidissement extérieur immédiat par air filtré sec est indispensable pour manipuler et améliorer l'aspect de la surface. Une fois refroidie, la gaine est pincée entre deux cylindres tournant à vitesse constante qui en assurent le tirage et régulent son épaisseur. Après passage entre les rouleaux de tirage, la gaine glisse sur une série de rouleaux d'acier jusqu'à l'enrouleur, qui permet d'obtenir des rouleaux d'un poids défini, faciles à stocker.

1.2.3 De la gaine de PVC à la poche de perfusion :

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

1.4 LE PVC A USAGE MEDICAL ET REGLEMENTATION:

Le polymère vierge possède les caractéristiques physico-chimiques essentielles qui lui confèrent la plupart de ses qualités techniques. Mais ce polymère vierge a cependant l'inconvénient d'être très rigide et relativement sensible à la dégradation thermique ou photochimique, c'est pourquoi certains additifs sont utilisés pour améliorer ses propriétés : les principaux sont les anti-oxydants, les plastifiants, les stabilisants et les lubrifiants.

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

En pratique, le nombre des additifs autorisés dans les pays développés pour les applications médicales et alimentaires est strictement limité aux additifs techniquement indispensables. Les Pharmacopées, par exemple, ne décrivent qu'un seul type de composition pour le PVC destiné à contenir le sang. La réglementation n'interdit pas pour autant l'usage d'autres constituants, mais c'est au laboratoire qui développe le produit de justifier alors d'un point de vue toxicologique l'emploi de ces produits et l'innocuité de la formule proposée [06, 07].

Le «Scientific Committee for Food», qui règlemente au sein de la Communauté Economique Européenne, l'utilisation des substances en contact avec les denrées alimentaires, a fixé, pour les usages alimentaires, une dose journalière admissible de 0,025 mg/kg/jour de DEHP. En ce qui concerne les poches en PVC destinées à contenir du sérum, les Pharmacopées ne décrivent le DEHP que comme plastifiant. Pour les autres applications, en particulier les emballages pharmaceutiques, la législation est proche de celle applicable aux emballages alimentaires [06,09].

La Pharmacopée européenne 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 deux 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" [08].

CHAPITRE 2
LA MIGRATION DES
ADDITIFS

2.1 LA TOXICOLOGIE :

En toxicologie d'urgence, il s'agit de l'ingestion de substances ponctuelles ou de courte durée alors qu'en toxicologie médicale, elle est due à consommations répétées, une vie entière durant de quantités minimales de nombreuses substances qui ont été autorisées par le législateur. On distingue généralement [10,11] :

- **La toxicité aiguë** : une substance développera ce type de toxicité si ses effets se font sentir à la suite d'une exposition très courte (secondes, minutes ou heures) ou s'ils apparaissent après l'exposition à une seule forte dose.
- **La toxicité chronique** : cette toxicité est induite lorsque les effets de la substance toxique se font sentir au bout d'une longue période (mois ou années).
- **La toxicité locale** : elle concerne les substances qui ont une action locale, par exemple sur la peau ou les muqueuses.

2.2 TOXICITE DU PVC ET DE SON MONOMERE :

Le choix du matériau pour une application dans le domaine de l'emballage pharmaceutique est très important vu les risques toxicologiques qu'il peut engendrer. Les polymères, du fait de la longueur des chaînes ne subissent aucune modification lorsqu'ils sont attaqués par les enzymes digestives ; le danger toxicologique n'est donc pas très important [12]. En revanche, les monomères sont des substances généralement toxiques à l'image du CVM qui, à température ambiante est à l'état gazeux. Il est soluble dans l'eau, l'éthanol et les matières grasses [13]. Ce monomère peut être à l'origine d'irritations des muqueuses et de graves altérations du système nerveux dont les symptômes se traduisent par des vertiges persistants et des pertes de connaissance. Il est également souvent à l'origine de l'apparition de graves lésions cutanées dans les cas de contacts directs [14].

Certains travaux ont mis en évidence l'implication du CVM dans de nombreux cas de cancers sur des personnes ayant été en contact régulier avec le monomère sur une période de 20 à 30 ans [14,15].

2.3 TOXICITE DES ADDITIFS :

2.3.1 Toxicité des stabilisants :

La toxicité des huiles végétales époxydées augmente avec le taux d'oxygène oxirane. Dans la pratique, le taux généralement varie de 6 à 8 % [15]. Les antioxydants phénoliques peuvent engendrer à certaines doses, une hypertrophie hépatique ainsi qu'une augmentation des dépenses énergétiques par un accroissement des oxydants dans la mitochondrie [12].

2.3.2 Toxicité des plastifiants :

Il existe une multitude de plastifiants sur le marché, ce sont généralement des esters phtaliques, phosphoriques et glycoliques ainsi que des dérivées aromatiques chlorés. A titre d'exemple, le di-octyl-phtalate (DOP) présente une faible toxicité par voie orale, mais il semble pourtant provoquer des troubles de la croissance et des tumeurs cancéreuses par l'intermédiaire de son principal métabolite [12]. Il présente une faible toxicité aiguë et chronique [11].

Des travaux ont également montré qu'il peut provoquer la décomposition des plaquettes sanguines provenant de poches en PVC plastifié. Ce problème concerne bien entendu les personnes hémophiles ou celles ayant recours à la dialyse. D'autres études ont rapporté que ce même plastifiant peut provoquer de fortes pertes de poids ainsi que des anomalies neuromusculaires et squelettiques [15].

2.4 APPROCHES POUR DIMINUER LA MIGRATION DES ADDITIFS :

La migration des additifs à partir des emballages vers les aliments entraîne une modification inacceptable de la composition des denrées alimentaires ou une altération des caractères organoleptiques de celles-ci. En vue de diminuer ce phénomène, différentes approches ont été développées, parmi elles on cite [17] :

2.4.1 Modification de surface :

La modification de la surface des polymères a reçu une grande attention dans le domaine de la recherche en biomatériaux car elle permet d'améliorer la biocompatibilité du polymère sans modifier ses propriétés mécaniques. Cette technique a aussi été utilisée pour réduire la migration des plastifiants. Comme procédés on peut citer :

2.4.2 La réticulation extérieure :

Dans ce cas, la surface du plastique réticulée agit comme une barrière au transfert des molécules à l'interface.

Les irradiations UV sont connues pour induire une réticulation en surface, celles-ci peuvent faire diminuer la migration des plastifiants de 50% sans changer le pourcentage de plastifiants [14]. Cependant, cette réticulation est accompagnée d'un effet de dégradation, ces deux actions dépendent de la dose d'irradiation et le temps d'irradiation. La réticulation confère une certaine insolubilité quant à la réaction de dégradation, elle provoque un jaunissement du polymère [15].

La réticulation en surface (par plasma) permet aussi de réduire l'attachement, l'adhésion et la prolifération des cellules microbiennes sur la surface du polymère plastifié [16]. Il a été trouvé aussi qu'avec un traitement au plasma argon, le pourcentage de migration des plastifiants a diminué avec l'augmentation du temps d'exposition.

2.4.3 La modification de la surface hydrophile/ lipophile :

La nature de la surface du polymère régit souvent l'interaction avec certains milieux liquides. La migration des plastifiants du polymère vers les milieux liquides peut donc être contrôlée en modulant les caractéristiques de la surface. Ce procédé a surtout été testé dans le domaine des biomatériaux. Ainsi, comme techniques de modification, le greffage de groupements spécifiques sous l'action de radiations ionisantes ou des substitutions nucléophiles des atomes ont été testées.

2.4.4 Le revêtement extérieur :

La migration du plastifiant de la surface du polymère peut être réduite en enduisant la surface du polymère par un matériau non migrant. Mais ces enduits sont habituellement épais et peuvent souvent causer une réduction de la flexibilité des matériaux polymères. Comme technique de modification, on peut citer le dépôt chimique en phase vapeur qui est généralement employé pour enduire les substrats complexes comme les fibres ou les surfaces intérieures des tubes. Cependant, cette technique nécessite d'opérer à haute température, ce qui la rend impossible à pratiquer sur les substrats thermosensibles [21].

2.4.5 L'extraction à partir de la surface :

C'est un procédé simple et efficace qui permet de réduire et de diminuer considérablement les transferts de matière. Il se déroule en deux étapes dont la première

consiste à tremper le matériau dans un liquide comme le n-heptane dans des conditions bien déterminées de temps et de température et la deuxième est de le sécher. Ce traitement donne un polymère avec une distribution de plastifiant non uniforme et une surface rigide qui va bloquer le phénomène de migration à l'interface. Les liquides de pré-trempage doivent solubiliser le plastifiant sans dissoudre le polymère et doivent également s'évaporer facilement [22].

2.4.6 Utilisation de plastifiants permanents :

Les plastifiants permanents présentent un grand avantage du fait de leur faible volatilité. Actuellement, ils sont étudiés comme alternative des plastifiants traditionnels. Ils sont conçus de façon à être compatibles avec le polymère, et permettent de réduire de façon significative les problèmes de migration posés lors de l'utilisation de plastifiants traditionnels. Ce sont des copolymères, qui présentent des poids moléculaires nettement plus élevés (en moyenne cinq fois supérieurs à ceux des plastifiants) leur migration se voit donc réduite [19]. En effet, il a été prouvé que les phénomènes de diffusion et de migration sont directement liés aux poids moléculaires des plastifiants utilisés.

Outre leur coût élevé, ces plastifiants permanents présentent des propriétés plastifiantes moindres par rapport aux plastifiants traditionnels, réduisant ainsi la flexibilité du polymère. Ils sont donc en général utilisés en combinaison avec les plastifiants traditionnels, ce qui permet de réduire la migration du plastifiant, mais aussi la migration des autres additifs en augmentant la cohésion au sein de la molécule rendant la diffusion des additifs plus difficile [24].

Un remplacement partiel des plastifiants par ces copolymères permet donc de réduire les interactions contenant-contenu tout en conservant les propriétés du polymère.

2.4.7 Utilisation d'un mélange de deux plastifiants:

L'incorporation d'un mélange de deux plastifiants diminue la migration. En effet, les interactions créées entre les deux plastifiants sont si fortes qu'ils ne diffusent pas aussi facilement vers le milieu avec lequel ils sont en contact. Le plastifiant qui diffuse le plus rapidement est retenu par le plus lent. Il a été démontré que l'utilisation d'un mélange de deux plastifiants diminue de 100 à 1000 fois la migration par rapport à des pastilles contenant un seul plastifiant [25].

CHAPITRE 3

LES PHTALATES

3.1 INTRODUCTION :

Les phtalates sont produits et utilisés depuis une cinquantaine d'années. La production mondiale de phtalates n'a cessé de croître pour passer de 1,8 million de tonnes en 1975 à 4,3 millions de tonnes en 2006. Le quart de cette production est représenté par le DEHP qui entre dans la composition finale du polychlorure de vinyle (PVC) auquel il confère toute la flexibilité voulue et facilite sa mise en forme. En France, on estimait en 2005 que ce composé était produit à hauteur de 60 000 tonnes par an, soit 10 % de la production européenne [26].

3.2 DESCRIPTION GENERALE DES PRINCIPAUX COMPOSES DE PHTALATES :

Les phtalates font partie d'une famille de produits chimiques constitués d'un anneau benzénique et de deux groupements carboxylates générant une structure de type diester. Il s'agit de substances principalement destinées à un usage industriel. Parmi les plus couramment utilisées, mentionnons le BBP (phtalate de benzylbutyle), le DBP (phtalate de dibutyle), le DEP (phtalate de diéthyle), le DEHP (phtalate de di-2-éthylhexyle) et le DINP (phtalate de di-isononyl) [26].

On retrouve des phtalates dans plusieurs produits de consommation courante (tels les adhésifs, les revêtements de sol en vinyle, les huiles lubrifiantes, les condensateurs électriques, les détergents, les solvants, les produits pharmaceutiques, les fils et les câbles électriques et les produits cosmétiques (parfums, déodorants, lotions après rasage, shampooings, aérosols pour cheveux, vernis à ongles). L'usage des phtalates comme plastifiant représente une autre des applications très courantes de ces produits. La majorité des articles rigides, semi-rigides ou souples à base de chlorure de polyvinyle, communément appelé PVC contiennent des phtalates.

La proportion de phtalates peut atteindre jusqu'à 50 % dans certains produits, notamment dans les sacs de plastiques, les cadres pour fenêtres, les emballages alimentaires, les imperméables en plastique, les rideaux de douche, les bottes, les boyaux d'arrosage, les jouets, les dispositifs médicaux et les contenants pour le stockage du sang et du sérum.

Tableau 3.1. Description des principaux phtalates pour usage de type commercial et Industriel [27,29].

Catégorie de phtalates	Abréviation	Exemples d'utilisation
Phtalate de benzylbutyle	BBP	Fragrances, fixatifs pour cheveux, adhésifs et colles, produits pour l'automobile, revêtement à plancher en vinyle
Phtalate de dibutyle	DBP	Fragrances, déodorants, fixatifs pour cheveux, vernis à ongle, encres pour imprimante, insecticides
Phtalate de diéthyle	DEP	Fragrances, déodorants, gels et mousses pour les cheveux, shampooings, savons, fixatifs pour cheveux, vernis à ongle, lotions pour le corps
Phtalate de di-2-éthylhexyle	DEHP	Fragrances, produits flexibles en PVC (rideau de douche, boyau d'arrosage, couche, contenant pour la nourriture, pellicule plastique pour la nourriture, sac pour unités de sang, cathéter, tubulure pour soluté, gants, etc.)
Phtalate de di-isononyle	DINP	Jouets pour enfants, revêtements à plancher en vinyle, gants, matériels pour l'emballage de la nourriture, pailles à breuvage, boyaux d'arrosage
Phtalate de di-cyclohexyle	DCHP	Laboratoires de recherche
Phtalate de di-n-octyle	DOP	Produits flexibles à base de plastique
Phtalate de diméthyle	DMP	Déodorants

3.3 VOIES D'EXPOSITION ET NIVEAUX DE RÉFÉRENCE DANS LA POPULATION :

L'exposition environnementale aux phtalates peut provenir du contact direct avec l'air, l'eau ou encore la nourriture [28]. La libération des phtalates dans ces divers médias est possible en raison du faible lien covalent de ces composés aux polymères. L'ingestion d'aliments ayant été en contact avec des emballages contenant des phtalates demeure la principale source d'exposition pour la population générale [28]. Selon une étude publiée en 2003 par un groupe de chercheurs allemands, 12 % de la population générale excéderait la dose journalière tolérable par ingestion qui est recommandée par la Communauté Européenne pour le DEHP (37 µg/kg poids/jour) [30]. Les mêmes auteurs estiment que pour 31% des

individus, la consommation journalière dépasserait la dose de référence du Food and Drug Administration (US-FDA) de 20 µg/kg poids/jour.

L'inhalation accidentelle de produits volatils comme les cosmétiques (shampooings, parfums, vernis à ongle, etc.) ou même de solides comme les PVC est également une autre voie possible d'exposition chez les humains. L'absorption cutanée des phtalates, bien que possible, est une voie encore mal documentée. La libération de phtalates par la voie intraveineuse, lors de l'utilisation de certains dispositifs médicaux (sacs de sérum ou de sang, tubulures, etc.), représenterait une autre voie d'exposition non négligeable pour certains sous-groupes de la population [28,31,32]. On constate ainsi que l'usage très répandu de ces produits favorise une exposition par diverses voies chez l'humain.

L'agence fédérale américaine, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) a produit diverses publications sur les niveaux de base des métabolites urinaires des phtalates retrouvés dans la population générale aux Etats-Unis [28,31,32]. Les données publiées sont tirées de l'enquête nationale de surveillance « National Health and Nutrition Examination Survey » (NHANES). Les auteurs de ces rapports insistent pour indiquer clairement que les concentrations urinaires des métabolites des phtalates qui sont rapportées ne signifient pas que des conséquences négatives sur la santé sont nécessairement attendues à ces niveaux. Ces données permettent cependant d'établir des niveaux de référence d'exposition pour la population générale qui peuvent servir à des fins de comparaison. Le tableau III.2 présente les principaux résultats concernant les niveaux de référence des métabolites urinaires des phtalates rapportés dans le rapport du CDC [27].

Les métabolites des produits suivants, DEP, DEHP, DBP, BBP, sont parmi les composés de phtalates les plus fréquemment détectés dans les urines. On rapporte dans la population générale des concentrations plus élevées des métabolites urinaires du DEP, DBP et BBP par rapport aux métabolites du DEHP et du DINP, alors que ces derniers sont produits industriellement en plus grande quantité. Parmi les hypothèses avancées pour expliquer les différences observées entre les niveaux de métabolites, les auteurs mentionnent l'utilisation plus fréquente du DBP et du DEP dans les produits d'application courante qui sont facilement absorbés par inhalation tels les cosmétiques. Ainsi, ces résultats pourraient n'être que le reflet d'une fréquence plus élevée de contact avec ce type de phtalates dans la population générale. D'ailleurs, des taux plus élevés des métabolites du DBP et du DEP ont été observés chez les femmes [27,29].

Tableau 3.2. Concentrations urinaires ($\mu\text{g/L}$) des principaux métabolites des phtalates mesurés dans la population américaine âgée de 6 ans et plus, NHANES 1999-2000 [27].

Métabolites des phtalates (abréviation du phtalate correspondant)	Valeur médiane en $\mu\text{g/L}$ (IC 95%)	
	Homme b n=1215	Femme b n= 1326
Phtalate de mono-éthyle (DEP)	154 (121-191)	174 (145-205)
Phtalate de mono-butyle (DBP)	23,1 (21,0-215,2)	30 (26,1-33,1)
Phtalate de mono-benzyl (BBP)	17,7 (15,5-19,4)	16,0 (14,2-19,2)
Phtalate de mono-cyclohexyle (DCHP)	-	-
Phtalate de mono-2-éthylhexyle (DEHP)	3,40 (2,80-4,10)	3,0 (2,70-3,50)
Phtalate de mono-n-octyle (DOP)	-	-
Phtalate de mono-isononyle (DINP)	-	-

On a rapporté, dans une étude récente effectuée en Italie, la présence de DEHP et de son métabolite (MEHP) dans le plasma de femmes enceintes et le sang au cordon ombilical des nouveau-nés. Le niveau de détection pour le MEHP chez les mères et les nouveau-nés était respectivement de 75% et 72%. Ces résultats suggèrent que l'exposition du fœtus aux phtalates pendant la gestation est étroitement liée à celle de la mère [33]. La mesure des métabolites urinaires réalisée chez 60 femmes enceintes de New York et de Cracovie en Pologne a également révélé une exposition au DEP, DBP, BBP et DEHP à des concentrations comparables à celles rapportées dans l'enquête NHANES 1999-2000 [34]. Les auteurs concluent que l'inhalation de phtalates, par l'usage des produits domestiques et cosmétiques dans les maisons est une voie significative d'exposition de la population.

3.4 PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES :

Les phtalates sont des liquides organiques visqueux, transparents qui n'émettent dans l'atmosphère que très peu de vapeurs dans les conditions usuelles (très faible tension de vapeur). Les phtalates sont très peu solubles dans l'eau, et ont une forte affinité pour les graisses ou les alcools lourds [35].

3.5 RISQUES POUR L'HOMME :

L'absorption des phtalates par les systèmes digestif et pulmonaire est démontrée, par contre l'absorption par voie cutanée est plus limitée et lente [35].

Par voie orale, les études ont montré des caractéristiques d'absorption (sous forme monoester) comparables au plan qualitatif chez l'homme et l'animal.

Sur le plan quantitatif, le rongeur présente de meilleures capacités d'absorption que le primate. Distribués notamment dans le foie, les reins, et les graisses, les monoesters sont rapidement éliminés (demi-vies:quelques heures à 2-3 jours). Il y a de bonnes raisons de penser que les principales propriétés toxiques des phtalates sont dues à la formation du monoester, ceci a été confirmé par des études sur le phtalate de mono-2-ethylhexyle (MEHP) et le phtalate de monobutyle (MBuP).

- Par une seule administration orale : les phtalates sont très peu toxiques. Chez le rat, les doses létales 50 (dose provoquant la mort de 50% des animaux testés) s'échelonnent entre 2 et plus de 50 g/kg. Des effets peuvent survenir chez l'homme (nausées, vertiges, diarrhées) en cas d'ingestion supérieure à 5 grammes [35].
- Les phtalates ne sont irritants ni pour la peau, ni pour les yeux, ni pour les voies respiratoires. Ils ne sont pas allergisants.
- Leur administration répétée chez le rongeur a permis d'identifier un effet sur le foie, les reins et le système reproducteur mâle, les effets variant d'un phtalate à l'autre. Un effet sur le foie est commun à l'ensemble des phtalates. Il se traduit chez le rongeur par une prolifération de corpuscules intracellulaires, les peroxysomes. Après une exposition à long terme (sur plusieurs mois ou années), ce mécanisme est susceptible d'entraîner l'apparition de tumeurs hépatiques [35].

Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a récemment statué d'une façon identique sur le potentiel cancérigène du DEHP, concluant que le mécanisme à l'origine de l'apparition des tumeurs hépatiques chez les rongeurs n'était pas transposable à l'homme [35].

3.6 LA RÉGLEMENTATION :

Depuis 1997, plusieurs États membres ont estimé que les phtalates peuvent présenter un risque quand ils sont utilisés dans les jouets et les articles de puériculture en PVC souple. La Commission européenne a donc (sur le fondement de la Directive 92/59/CEE) adopté une décision (1999/815/CE) prévoyant l'interdiction provisoire de l'utilisation de six phtalates (DINP, DEHP, DBP, DIDP, DNOP, BBP) dans les jouets et articles de puériculture en PVC souple destinés à être portés à la bouche par des enfants de moins de trois ans. Cette décision a été prolongée jusqu'au 20 février 2004 [35].

Une proposition de directive du Parlement européen et du Conseil portant sur la 22^{ème} modification de la directive 76/769/CEE et sur la modification de la Directive 88/378/CEE relatives à la limitation dans les jouets vise à trouver une solution permanente. Elle prévoit que les jouets et articles de puériculture qui contiennent ces phtalates et qui sont destinés à être portés à la bouche par des enfants de moins de trois ans, seraient interdits. Dans le cadre de la Directive 67/548/CEE, les discussions sur la santé humaine dans le groupe de travail européen « Classification et étiquetage des substances dangereuses » ont donné les résultats suivants [35].

3.7 CAS D'EXPOSITION DE LA POPULATION :

3.7.1 Imprégnation :

- Allemagne : Sur 111 enfants à l'école primaire, tous sont exposés aux phtalates. Deux enfants dépassaient la DJA pour le DnBP et un enfant approchait la DJA pour le DEHP. 24% des enfants dépassaient la DJA cumulative pour les phtalates les plus critiques (DEHP, DnBP et DiBP) et 54% présentaient une exposition globale qui dépassait 50% de la DJA cumulative [36].
- Danemark : Les enfants Danois sont exposés à plusieurs phtalates simultanément avec des niveaux plus élevés pour le Phtalate de dibutyle (DBP[i+n]) et le DEHP. L'exposition combinée aux deux isoformes de DBP dépassait la DJA pour le phtalate de di-n-butyle (DnBP) chez plusieurs des enfants les plus jeunes [37].
- USA : Les métabolites du phtalate de monoéthyle, de monobutyle, de monobenzyle et de mono-2-éthylhexyle ont été détectés dans 94% des échantillons d'urine de 10 femmes [38].

- Mexique : L'utilisation de certains produits de soins corporels contribue à la charge de l'organisme en phtalates [39].
- Espagne : L'exposition aux phtalates et aux phénols est importante dans un groupe de femmes enceintes et de jeunes enfants, deux populations à risque. Lien avec la classe sociale [40].
- Chine : Imprégnation de la population chinoise aux phtalates et notamment aux phtalates de mono-n-butyle (mBP) et de mono-2-isobutyle (miBP) ; trente-neuf pour cent des échantillons dépassent la DJA de $10\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{j}$, proposée par l'EFSA pour le DBP [41].

3.7.2 Jouets et articles de puériculture:

Présence de un ou plusieurs phtalates dans tous les jouets et articles de puériculture destinés au marché indien [43].

3.7.3 Dispositifs médicaux :

- L'analyse de neuf dispositifs médicaux montre la présence de DEHP pour sept d'entre eux alors qu'ils étaient supposés en être exempts [44].
- La nutrition parentérale chez les nourrissons et les enfants accroît de façon significative l'exposition au phtalate de DEHP et induit une augmentation du stress oxydatif [45].
- Etude Elfe : Concentrations urinaires de BPA chez les femmes enceintes similaires aux autres études, 5% dépassent $50\mu\text{g}/\text{L}$ + contamination au phtalate de DEHP par le matériel médical en maternité [46].
- Présence de DEHP dans les solutions pour perfusion contenues dans des poches de PVC souples à des taux correspondant aux valeurs de référence. Présence inattendue d'autres esters de phtalates traduisant un non-respect des exigences de pureté des polymères [47].

3.7.4 Médicaments et compléments alimentaires :

De nombreux produits pharmaceutiques médicamenteux, délivrés avec ou sans ordonnance, ainsi que des compléments alimentaires utilisent du DBP ou du DEP comme excipients dans leurs formes posologiques orales [48].

3.7.5 Aliments en conserve :

Contamination du contenu des boîtes de conserve, des biberons et des récipients destinés aux micro-ondes par plusieurs perturbateurs endocriniens (BPA, phtalates et dérivés) [48].

3.7.6 Eau embouteillée :

Détection dans l'eau en bouteille de plusieurs perturbateurs endocriniens parmi lesquels plusieurs phtalates, ces derniers ont été retrouvés dans les eaux embouteillées en contenant plastique avec des concentrations plus élevées lorsque les bouteilles sont stockées à 4°C ou si elles sont stockées à l'extérieur. (Rôle de la température et/ou du soleil dans la dégradation des phtalates avec le temps) [49,50].

3.7.7 Lait maternel :

Présence de phtalate de di-2-éthylhexyle (DEHP) et de di-N-butyle (PNOD) dans le lait maternel. L'apport via le lait maternel était inférieur à la DJA (2 à 7% de la DJA) [51].

3.7.8 Produits cosmétiques :

Les parfums et eaux de Cologne vendus dans le commerce ne respectent pas tous la réglementation européenne relative à la présence de phtalates [52].

3.7.9 Neige urbaine :

Pollution de la neige urbaine suédoise aux HAP, aux phtalates de haut poids moléculaire, au 4-nonylphénol et au 4-t-octylphénol [53].

3.8 DEVENIR DES PHTALATES:

3.8.1 DEP :

- **Absorption** : chez le rat, le DEP est efficacement absorbé par voie orale (85 à 93 %) et par voie cutanée (environ 50 %).
- **Distribution** : une fois absorbé, il se distribue largement dans l'organisme, sans toutefois s'y accumuler, et il a été montré qu'il traversait, avec ses métabolites, la barrière placentaire.

- **Métabolisme** : le DEP est hydrolysé en phtalate de monoéthyle (MEP), son principal métabolite par contribution des estérases présentes dans la peau, le foie, les muqueuses digestives et respiratoires. Ce métabolisme est qualitativement semblable chez l'humain et les rongeurs.
- **Élimination** : chez le rat, le DEP absorbé par voie orale est majoritairement éliminé en 24 heures dans les urines sous forme de MEP libre ou glucuroconjugué (67 - 70 % de la dose), d'acide phtalique (8 - 9 % de la dose) et sous forme inchangée (0,1 - 0,4 % de la dose). Après une semaine, l'excrétion est de 85 à 93 % après une administration par voie orale chez le rat, alors qu'elle n'atteint pas 50 % lors d'une application cutanée [54].

3.8.2 DBP :

- **Absorption** : chez le rat, l'administration par voie orale de DBP radioactif indique une bonne absorption par le tractus gastro-intestinal. La pénétration cutanée est rapide chez le rat contrairement à celle chez l'homme.
- **Distribution** : aucune accumulation significative dans l'organisme n'a été mise en évidence après administration par voie orale et par voie cutanée de DBP radioactif chez le rat. Le passage transplacentaire du DBP et de ses métabolites a été mis en évidence, avec des taux placentaires et embryonnaires mesurés correspondant au tiers du taux plasmatique retrouvé chez la mère.
- **Métabolisme** : le DBP est majoritairement hydrolysé en monobutyl phtalate (MBP) par une lipase pancréatique et une estérase de la muqueuse intestinale. Il existe six métabolites secondaires formés à partir du MBP. Le métabolisme chez le rat semble être identique à celui de l'homme d'après des études comparatives *in vitro* montrant des taux d'hydrolyse par les lipases intestinales similaires chez le rat, le babouin et l'homme.
- **Élimination** : elle est principalement urinaire car plus de 90 % d'une dose administrée oralement à des rats sont éliminées en 24 à 48 heures par voie urinaire, avec le MBP-glucuronide comme métabolite majoritaire. Chez le rat, sept jours après une exposition cutanée, près de 60 % de la dose administrée ont été retrouvés dans les urines et seulement 12 % dans les fèces [54].

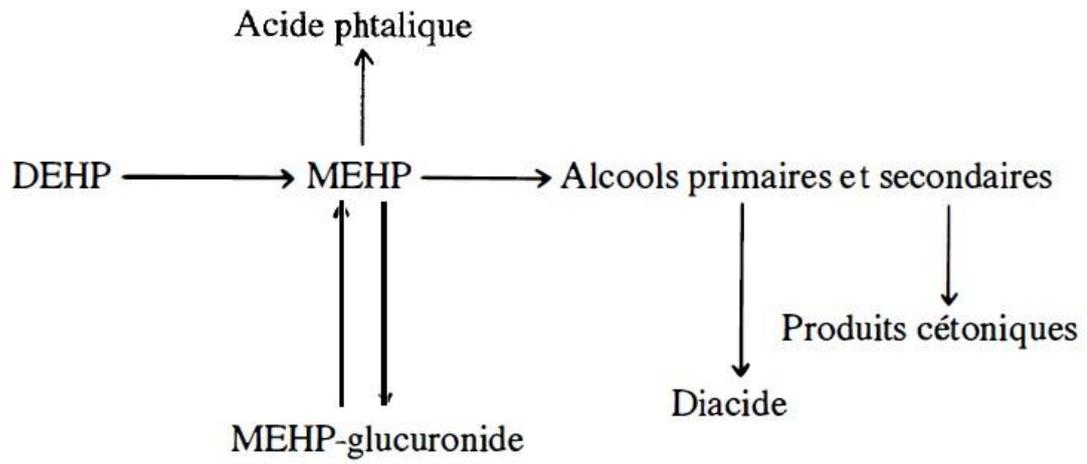


Figure 3.1 Schéma général du métabolisme du DEHP chez les mammifères [54].

CHAPITRE 4
DI (2-ETHYLHEXYL)
PHTHALATE

4.1 Le Di (2-ethyl) phtalate:

Il présente un intérêt en termes de stabilisation de la paroi des globules rouges, permettant ainsi d'augmenter la conservation du sang en poche. Or, il entre dans la catégorie des phtalates potentiellement à risque pour la reproduction et la fertilité. Le DEHP contenu dans les DM peut entrer en contact avec le patient par voie entérale (nutrition entérale), par voie parentérale (transfusion, circulations extracorporelles comme l'ECMO, dialyse, nutrition parentérale, perfusions de médicaments et particulièrement ceux à caractère lipophile et dans une moindre mesure par voie pulmonaire (oxygénothérapie, ventilation artificielle). Il s'avère que les quantités de DEHP libérées par les DM lors de ces situations cliniques sont importantes, plus particulièrement lorsque ces situations sont cumulées [56].

En moyenne, un individu est exposé dans son quotidien à des doses de 6 à 17 µg/kg/j. Par le biais des DM, la dose d'exposition dépasse très souvent 1 mg/kg/j et peut même atteindre plusieurs dizaines de mg. Un nouveau-né en soins intensifs peut se retrouver exposé à des quantités supérieures à 35 mg/kg sur des périodes de 10 jours. Ces quantités dépassent largement la dose journalière tolérable définie par l'UE à savoir 48 µg/kg/j et atteignent même les doses révélées toxiques pour la fertilité et la reproduction lors des études animales [56].

Tableau 4.1 : Les données toxicologiques d'après FDA [56].

Données toxicologiques d'après rapport FDA 2002			
Voie	type	Dose maximale mg/kg/jour	
		Adulte	Nouveau-né
Voie parentérale	Solution de NaCL ou Glucosée	0,005	0,03
	Nutrition parentérale avec lipides poche EVA + perfuseur PVC	0,13	2,5
		0,06	
	Transfusion PSL Chronique Massive traumatisme majeur Chirurgie classique ECMO Exsanguino-transfusion	1,3 à 2,6	0,3
		0,5	
		> 5	4,7 → 34,9
		> 3	Jusqu'à 22,6
	CEC	15,4 → 72,9	
	Hémodialyse	0,02 à 0,36	
Dialyse péritonéale	<0,01		
Plasmaphérèse	0,03		
Voie orale	Nutrition entérale	0,14	0,14
	Allaitement <3mois		0,021
	3 à 12 mois Allaitement mère hémodialysée		0,008 >90 ?
Voie respiratoire	Ventilation sous respirateur	0,0004 à 0,001	
Voie cutanée	Gants	0,007	

C'est la raison pour laquelle l'AFSSAPS, à travers ses recommandations datant de mars 2009, demande d'être vigilant quant à l'utilisation des DM en PVC plastifiés avec du DEHP. Cependant, tous les DM ne présentent pas le même risque vis à vis des malades et certains patients sont plus sensibles que d'autres. Il convient donc de définir les DM les plus à risques, les populations les plus exposées, afin de réaliser une substitution progressive des DM en PVC plastifié avec du DEHP [56].

4.2 CARACTERISTIQUES PHYSICO-CHIMIQUES :

Le DEHP a aussi été référencé sous le nom de phtalate de di (2-éthylhexyle), bis (2-éthylhexyl) phtalate, l'acide 1,2 benzènedicarboxylique, bis (2-éthylhexyl) ester ou encore éthylhexyl phtalate [57]. Son poids moléculaire est de 390,62, sa formule brute est $C_{24}H_{38}O_4$ et sa formule développée est représentée sur la figure 1 [58].

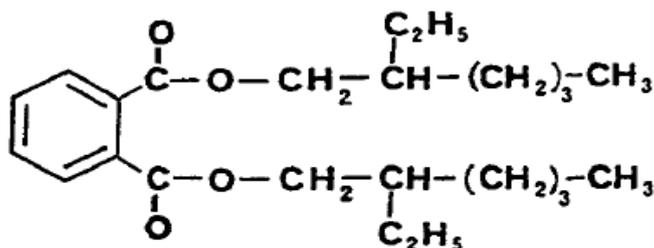


Figure 4.1 : Formule développée du DEHP [58].

Il s'agit d'un liquide peu coloré, d'aspect huileux et sans odeur. Il est très peu soluble dans l'eau (0,01 g /100 ml à 25°C) mais très soluble dans les solvants organiques (alcools) et les huiles. Son coefficient de partage (octanol/eau) est de 4,89. Les esters phtaliques sont synthétisés à partir de l'anhydride phtalique et de l'alcool approprié [57,58].

4.3 Volumes médicaux et leur utilisation

Aujourd'hui, le DEHP est le plastifiant le plus communément utilisé dans les PVC utilisés pour la fabrication des DM. L'Europe de l'Ouest consomme 5,8 millions de tonnes de PVC par an, 0,5% étant destiné à l'usage médical [56]. On retrouve ainsi des phtalates pour les DM tels que:

- **Dispositifs de soins courants** : nécessaires de perfusion et ou de transfusion, prolongateurs, ... dispositifs de nutrition entérale et parentérale : sondes, tubulures, poches, ... ou encore pour l'abord respiratoire : canules (trachéotomie, ...), insufflateurs, humidificateurs, sondes (endotrachéales, nasogastriques, trachéostomie, ...).
- **Dispositifs de circulation extracorporelle**, par dialyse.
- **Dispositifs de drainage divers** : drains, poches de recueil, sondes rectales, urinaires, urétérales, etc.

4.4 TOXICITE DU DEHP :

Le DEHP est le plastifiant dont la toxicité a été la plus étudiée : les premiers travaux datent du début des années 40. Ils visaient alors à déterminer la dose létale 50 (DL₅₀), après administration à différentes espèces animales par différentes voies (intrapéritonéale, intraveineuse, orale, dermique et par inhalation). Dans les années 1980, les travaux réalisés par le National Cancer Institute ou l'Environmental Protection Agency sont des protocoles d'étude de longue durée qui ne sont pas nécessairement centrés sur la toxicité aiguë [58].

4.4.1 La toxicité aiguë :

La DL₅₀ 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 DL₅₀ obtenues après administration intrapéritonéale ou orale de DEHP, chez différentes espèces animales, sont rapportées dans le tableau (60, 58,57).

Tableau 4. 2 : Doses létales 50 selon l'espèce et la voie d'administration [58].

Espèce	Voie d'administration	DL 50 (g/kg)
Souris	Intrapéritonéale	1 4,2
Rat	Orale	26,0
Lapin	Orale	34,0
Lapin	Intrapéritonéale	31 ,0
Cobaye	Cutanée	10,0

Ces chiffres sont difficiles à exploiter et à interpréter. En effet, de nombreuses difficultés méthodologiques peuvent être rencontrées lors de ce type d'étude : choix de la voie d'administration, des doses utilisées, du solvant employé et également de la fréquence d'administration. Le degré de solubilité peut également influencer la distribution du DEHP in vivo et in vitro. Le choix du solvant utilisé pour réaliser les formes injectables ne doit pas influencer la cinétique et la toxicité du DEHP [58,59].

L'ensemble des résultats de ces études permet de conclure à une faible toxicité aiguë des esters de l'acide phtalique chez l'animal [58,60, 61]. 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 [59, 58, 57]. Il n'y a donc a priori aucune notion d'une toxicité aiguë chez l'homme sain à ce jour [57].

4.4.2 La toxicité chronique :

Elle semble plus intéressante à considérer, car plus proche du risque réel susceptible d'être rencontré en médecine. Les premiers travaux ont montré qu'une dose de 60 mg/kg/jour de DEHP, administrée par voie orale chez le rat sur une durée d'un an n'entraînait aucun effet [60, 58].

Des études de toxicité chronique chez le rat et la souris, réalisées par le National Cancer Institute ont mis en évidence des troubles hépatiques et une atrophie des testicules. Toutefois, l'interprétation de ces études est difficile du fait de l'utilisation dans ces protocoles des doses maximales tolérées par les animaux [58]. La toxicité chronique du DEHP a également été évaluée sur différents organes et appareils de façon plus spécifique.

4.4.3 La toxicité spécifique :

➤ Plaquettes et éléments sanguins :

Des résultats controversés ont été obtenus dans l'étude de l'action du DEHP sur les plaquettes. En effet, certains auteurs ont comparé les plaquettes après conservation du sang dans des flacons en verre et dans des poches en plastiques : leur nombre et leur activité sont quasiment les mêmes dans les deux conditionnements [58]. D'autres auteurs en revanche ont noté une diminution de la viabilité des plaquettes dans les poches plastiques [58]. L'accumulation du DEHP dans le plasma semble liée à une affinité particulière de ce produit pour les plaquettes. En effet, un plasma pauvre en plaquettes contient environ deux fois moins de DEHP (en concentration) qu'un plasma riche en plaquettes [58].

D'autres auteurs ont rapporté la présence dans des poches de sang, non seulement de DEHP, mais aussi de MEHP [58].

➤ **Poumons :**

Le DEHP serait à l'origine des micro-agrégats qui apparaissent dans le sang au cours du stockage des poches à +4° C. Il a été suggéré qu'il pouvait de ce fait être responsable, en partie, de l'insuffisance pulmonaire, qui se produit parfois à la suite de transfusions massives de poches de sang conservées préalablement au réfrigérateur [58].

De nombreuses études montrent que le DEHP a une action sur les tissus pulmonaires chez l'animal, mais la voie d'administration, la dose, le solvant utilisé et l'espèce étudiée jouent un rôle clé dans cette action [62, 59, 58].

➤ **Foie :**

Dès les années 1950, les effets chroniques du DEHP sur le foie des animaux étudiés, étaient largement controversés [58]. En effet, son administration répétée provoque des effets variables sur la fonction hépatique, selon l'espèce. Des études plus récentes chez le rat et la souris ont montré une augmentation significative du poids du foie, qui n'est pas retrouvée chez le cobaye ou le chien [56, 59].

Chez le rat, l'injection intrapéritonéale de 5 ml/kg de DEHP (à 3 reprises sur une période de 10 jours) entraîne une diminution de l'activité des succinyl déshydrogénases et des ATPases et une augmentation de l'activité des phosphatases alcalines. Le DEHP (administré par voie orale à la dose de 2 g/kg/jour pendant 21 jours) augmente l'activité enzymatique de l'alcool deshydrogénase hépatique et la concentration en cytochrome P-450. Le poids du foie augmente également et l'activité enzymatique de la glucose-6-phosphate-déshydrogénase diminue [59,58]. Chez le rat, quelle que soit la voie d'administration utilisée, les systèmes enzymatiques sont modifiés. Il semblerait que les rats mâles soient plus sensibles que les rats femelles au DEHP, en ce qui concerne l'action sur le métabolisme hépatique [30,38,47,58]. Le DEHP est alors associé à la production de tumeurs hépatiques chez le rat et la souris.

➤ **Tératogénicité et reproduction :**

Le DEHP et le MEHP ont une action sur l'appareil reproducteur femelle de différentes espèces (rat, souris, lapin), qui peut se manifester par une mort foetale, une diminution de la taille et du poids du foetus ou encore la stérilité des femelles [61,63,58].

L'administration intraveineuse de plasma, contenant 185 mg/ml de DEHP chez des rats, n'a entraîné aucun effet tératogène ou embryotoxique. Les auteurs de cette étude ont conclu que les quantités de DEHP relarguées dans des poches plastiques ne causaient aucun risque tératogène chez le rat et que seules de très fortes doses pouvaient être toxiques pour l'appareil reproducteur de l'animal [59].

Des souris ayant reçu pendant leur gestation une alimentation contenant 2 % de DEHP ont eu des petits présentant des anomalies du tube neural et un retard de croissance du fœtus [59,58]. Les effets sur la reproduction concernent à la fois les mâles et les femelles [64, 57]. Bien que les différences de toxicité puissent être liées à l'espèce animale étudiée, elles dépendent également de la voie d'administration, des doses de DEHP et de la durée du traitement [57].

➤ **Testicules :**

De nombreux phtalates, principalement le DEHP, entraînent une atrophie des testicules et modifient la quantité de zinc au niveau des gonades [57,58,63]. 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 germinatif [58,66]. La comparaison de l'action du DEHP, du MEHP et du 2-éthylhexanol sur les testicules du rat, après administration par voie orale, montre que seul le MEHP augmente le détachement des cellules germinatives à partir des cellules de Sertoli et des cellules germinatives [67, 65].

➤ **Mutagénicité et cytotoxicité :**

Le MEHP et le DEHP ne sont pas mutagènes d'après le test d'Ames. Pourtant, de fortes concentrations de MEHP ont entraîné la mort de certaines lignées de salmonelles. Certains auteurs ont observé que le DEHP se liait à l'acide désoxyribonucléique du rat *in vivo*, pour de fortes doses seulement [68].

➤ **Cancérogénicité :**

Des études ont montré que le DEHP était carcinogène chez certaines espèces de rat et de souris et qu'il augmentait de façon significative le nombre de tumeurs du foie [57, 58,62]. Chez l'homme, il est intéressant de noter qu'il figure dans la catégorie 2B de la classification des agents cancérogènes du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) [56].

4.5 Les alternatives :

Plusieurs solutions sont possibles : conserver le PVC qui présente un certain nombre de qualités techniques indéniables et le plastifier avec d'autres composés que le DEHP ou utiliser d'autres matériaux que le PVC [56].

4.5.1 Alternatives en termes de plastifiants :

➤ **Autres phtalates :**

A l'heure actuelle, le DINP semble être le phtalate présentant le meilleur rapport bénéfice/risque pour une utilisation éventuelle dans le cadre des DM en PVC. Il entre déjà dans la composition de nombreux produits de consommation en PVC. Il a tendance à remplacer le DEHP dans diverses applications courantes. Il présente des propriétés physicochimiques très voisines du DEHP, notamment sa très faible solubilité dans l'eau. En termes de toxicité, il n'a pas montré d'effet sur la fertilité. Quelques effets ont été identifiés sur le développement foetal, mais à très fortes doses, ce qui n'a pas justifié son classement parmi les substances à risque pour la reproduction [56].

➤ **Autres plastifiants non phtalates :**

Parmi les plastifiants déjà intégrés dans certains DM, on retrouve le TOTM, DINCH et le DEHA.

- Le **TOTM** (trioctyltrimellitate) : c'est une molécule plus encombrante que le DEHP et encore moins hydrosoluble, ce qui semble expliquer le fait qu'elle reste plus facilement dans la matrice plastique. Ce plastifiant actuellement intégré aux DM destinés à la perfusion (perfuseurs, prolongateurs) a fait l'objet de quelques études évaluant son relargage. Celui-ci est très significativement inférieur à celui du DEHP dans les mêmes conditions d'utilisation des DM.
- Le **DINCH** (1,2-cyclohexane dicarboxylic acid, diisonylester) : ses propriétés physicochimiques sont proches de celles du TOTM : molécule lipophile, « encombrante ». Il est déjà utilisé en nutrition entérale, où il entre dans la composition des tubulures en PVC. Une étude a montré que le relargage est minime par rapport à celui du DEHP, même lors d'un contact avec des produits lipidiques. Ce composé ne présente pas de risque avéré sur la

fertilité et la reproduction. Cependant il a été mis en évidence une toxicité rénale à doses répétées et très élevées.

- Le **DEHA** (Di éthyl hexyl adipate) : ce composé, obtenu par estérification de l'acide adipique (diester) avec différents alcools, n'est pas exempt de toxicité. En effet, même si les organes de la reproduction sont épargnés, les études chez l'animal montrent une foetotoxicité à des doses supérieures à 200 mg/kg/j. Ces doses sont nettement supérieures à celles observées avec le DEHP, mais nous ne savons pas actuellement quelles quantités de DEHA pourraient être relarguées par les DM.

Tableau 4.3 Comparaison des plastifiants versus DEHP [56].

/	DEHP	TOTM	DEHA	BTHC	DINCH	DINP
Transparence	-	Identique	Identique	Identique	Identique	Identique
Souplesse a froid	-	Moin bon	Identique	Meilleur	Meilleur	Meilleur
Elasticité	Lente	Identique	Identique	-	Identique	Identique
Comptabilité PVC	Bonne	Identique	-	Identique	Identique	Identique
Coût	-	Supérieure	Identique	Supérieure	Supérieur	Identique
Migration lipide	Oui	Meilleure	Identique	Meilleure	Meilleure	Identique
Exposition à émission	Oui	Meilleure	Moins bon	Moins bon	-	Identique
Carcigénisité	NON	-	-	-	-	-
Reprotoxicité	Suspecte	Identique	Identique	Meilleure	Meilleure	Meilleure
Irritation	Oui	Identique	Meilleure	Meilleure	Meilleure	Meilleure

4.8.5.2 Alternatives en termes de matériaux :

D'autres matériaux sont envisageables comme alternative au PVC. Les plus fréquemment retrouvés sont les polyoléfines (polyéthylène et polypropylène) et le polyuréthane, voire la silicone et le verre. Le cas des dispositifs présentant plusieurs couches de matériaux différents est à évoquer. Il a été montré que les tubulures co-extrudées (PE/PVC) et multicouches (PE/EVA/PVC) ne préviennent pas la libération de DEHP lors de perfusions de solutions à base de polysorbate [57].

Tableau 4.4 : Alternatives pressenties [57].

Plastifiants	Matériaux
TOTM	Ethyl vinyl acétate
DEHA	Polyoléfines (PE, PP)
BTHC	Verre
DINP	Silicone
DINCH	Polyuréthane

CHAPITRE 5
CPG/SM

5. LA CHROMATOGRAPHIE EN PHASE GAZEUSE COUPLEE A LA SPECTROMETRIE DE MASSE :

Le concept de la chromatographie en phase gazeuse a été introduit par Archer Martin et Richard Synge en 1941. Comme toute méthode chromatographique, les séparations sont fondées sur la distribution des solutés entre deux phases non miscibles, l'une fixe dite phase stationnaire, l'autre en mouvement dite phase mobile. De la sorte, l'opération de partage des espèces à séparer entre les deux phases se trouve répétée automatiquement un très grand nombre de fois pour chaque espèce de manière continue, permettant ainsi l'exploitation de différences minimales du coefficient de distribution des espèces entre les deux phases. Alors que la phase mobile tend à entraîner les espèces dans son mouvement, la phase stationnaire tend à les retarder; il en résulte que les analytes ont pour la plupart des vitesses de déplacement différentes et inférieures à celle de la phase mobile, d'où la notion de la rétention et la possibilité de séparer [69].

5.1 LA CHROMATOGRAPHIE :

Les compartiments les plus importants dans cet appareil sont: l'injecteur et la colonne. Le gaz vecteur qui traverse la chromatographie gazeuse doit être chimiquement inerte, tels que : He, N₂, O₂, CO₂, son choix dépend du détecteur utilisé.

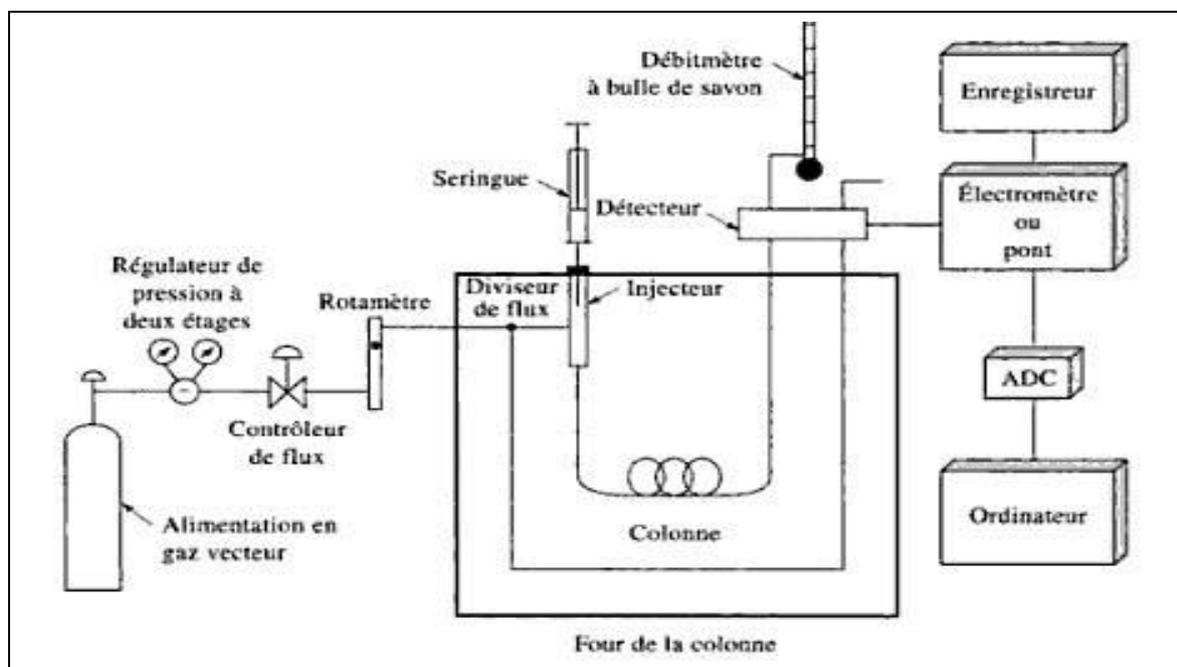


Figure 5.1 : Schéma d'un appareil de chromatographie gaz [70,71]

5.1.1 L'injecteur :

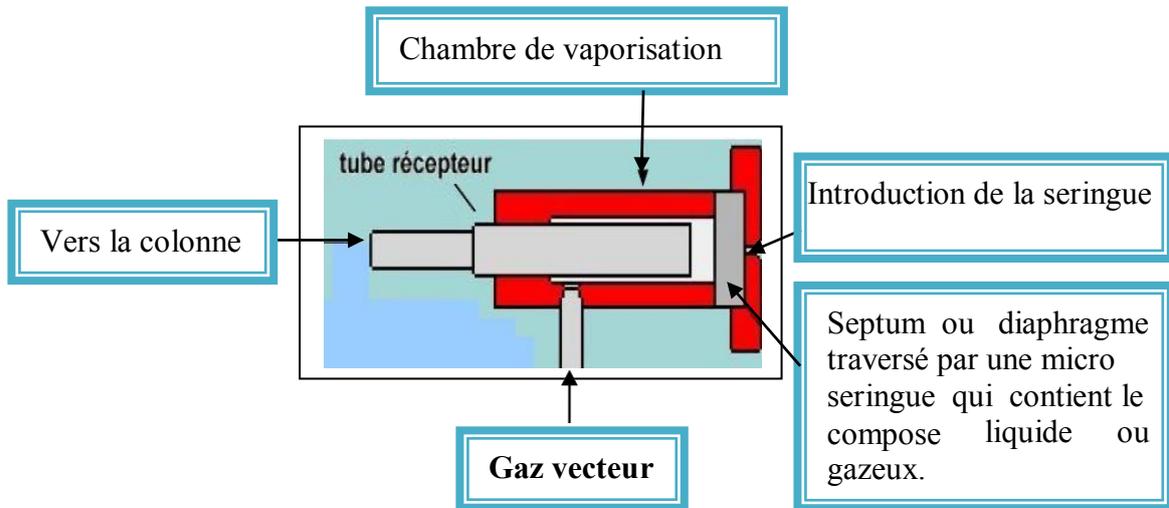


Figure 5.2 : Injecteur à vaporisation directe [70].

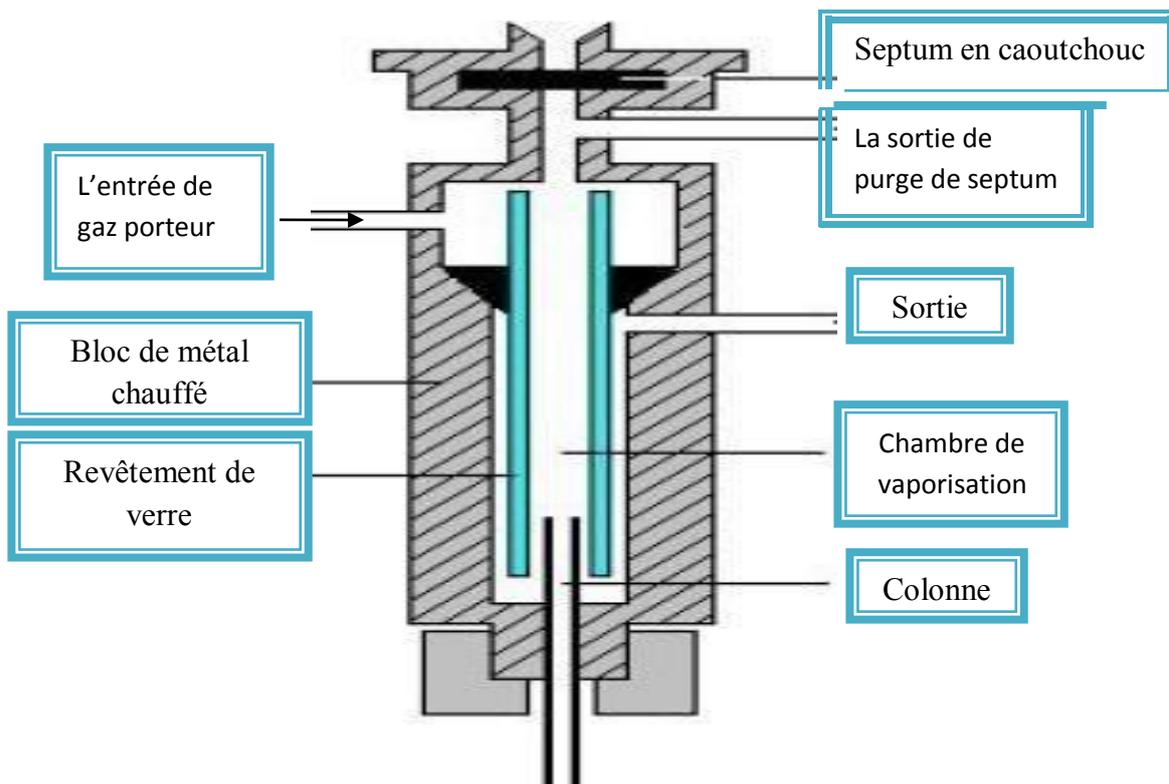


Figure 5.3 : Injecteur avec diviseur [72].

En mode split, une partie de l'échantillon est éliminée avant d'entrer dans la colonne capillaire.

5.1.2 La colonne:

On distingue généralement deux types de colonnes : colonnes à garnissage et colonnes capillaires.

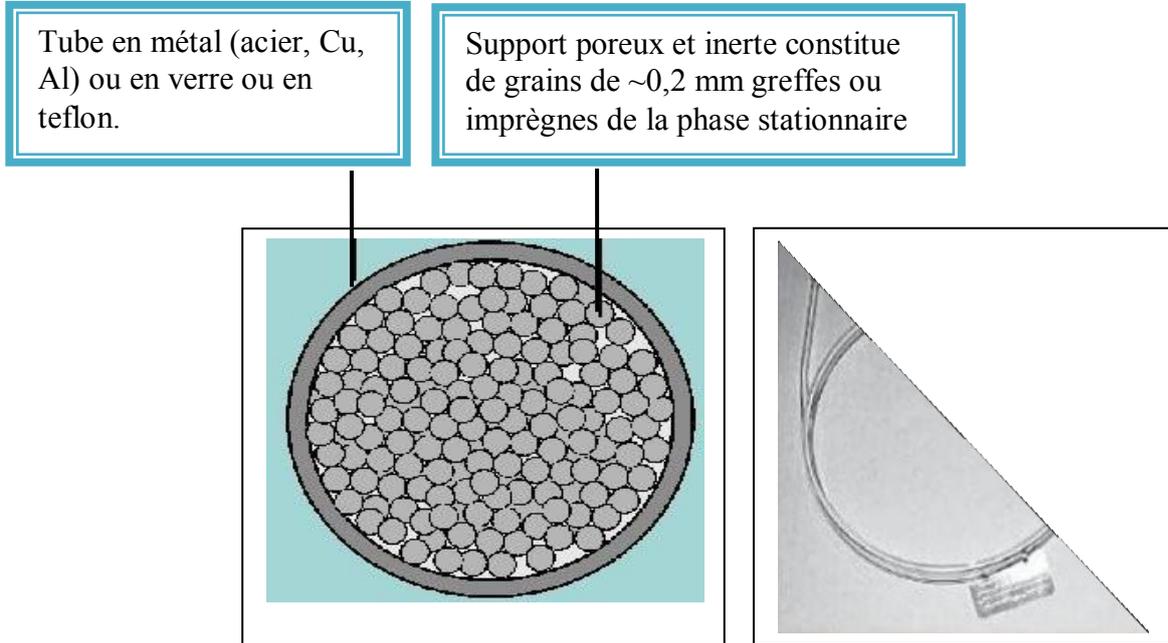


Figure 5.4 : Colonne remplie (à garnissage) [73].

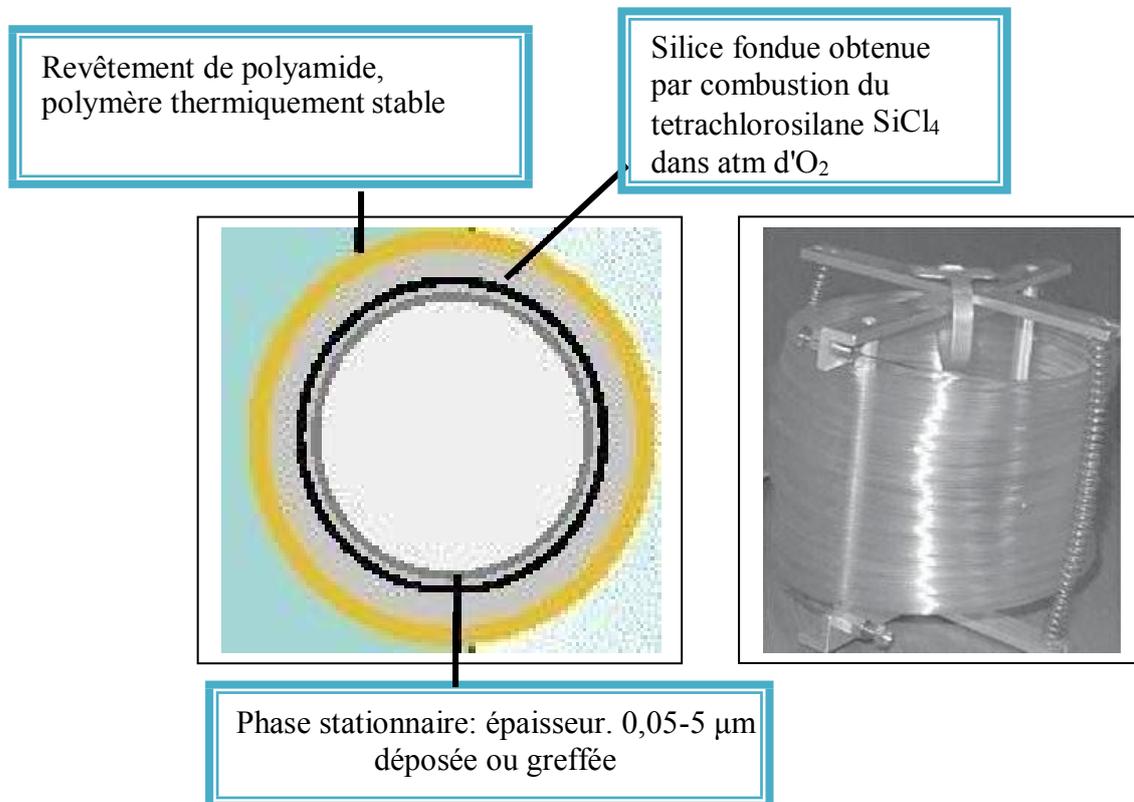


Figure 5.5 : Colonne capillaire [73].

Dans les deux types de colonnes, la phase stationnaire à les propriétés suivantes:

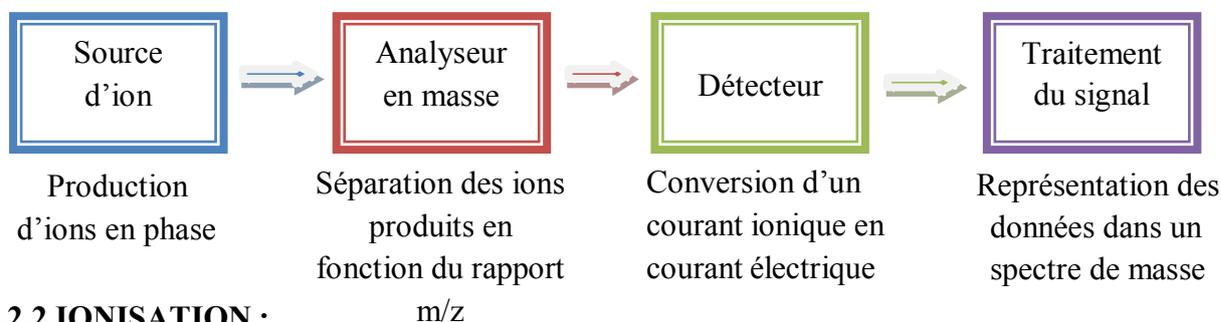
- Faible tension de vapeur, sa température d'ébullition = ~100°C.
- Stable thermiquement; sans réaction avec un soluté.
- Propriétés de solvant telles que le facteur de rétention et le facteur de sélectivité se situent dans le domaine optimal pour les solutés à séparer.

5.2 LA SPECTROSCOPIE DE MASSE :

La spectrométrie de masse est une technique d'analyse physico-chimique permettant de détecter, d'identifier et de quantifier des molécules d'intérêt par mesure de leur masse. Son principe réside dans la séparation en phase gazeuse de molécules chargées en fonction de leur rapport masse/charge (m/z). De plus, la spectrométrie de masse permet de caractériser la structure chimique des molécules en les fragmentant [74].

5.2.1 PRINCIPE :

Un spectromètre de masse se compose de quatre parties : une source d'ionisation, un analyseur, un détecteur et un système de traitement.



5.2.2 IONISATION :

La production d'ions moléculaire peut se faire par:

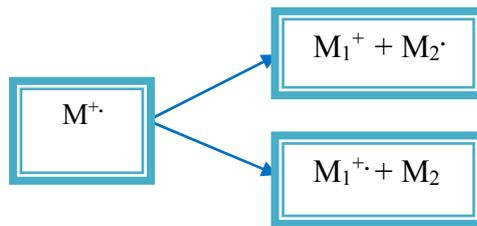
- **Par impact électronique (IE) :**



Dans ce mode d'ionisation, les électrons extrait préférentiellement sont:

- e^- - n (doublet sur O, N, S).
- e^- - π
- e^- - σ

Si l'énergie d'ionisation est suffisante, fragmentation de l'ion moléculaire M^+ .



- M_1^+ et $M_1^{\cdot+}$ (Ions fragments) visibles sur le spectre.

- M_2 et M_2^{\cdot} : Espèces non chargées, non détectées.

➤ **Par ionisation chimique (CI) :**

Le gaz réactif (G) dans ce mode peut être : CH_4 , NH_3 , isobutane...etc. Une fois ionisé en G^+ , ce dernier réagit avec les substances à analyser et donne formation d'ions GH^+ qui vont entrer en collision avec M.



5.2.3 LES ANALYSEURS :

➤ **Electromagnétique (EB) :**

Analyseur à double focalisation (en direction et en énergie).

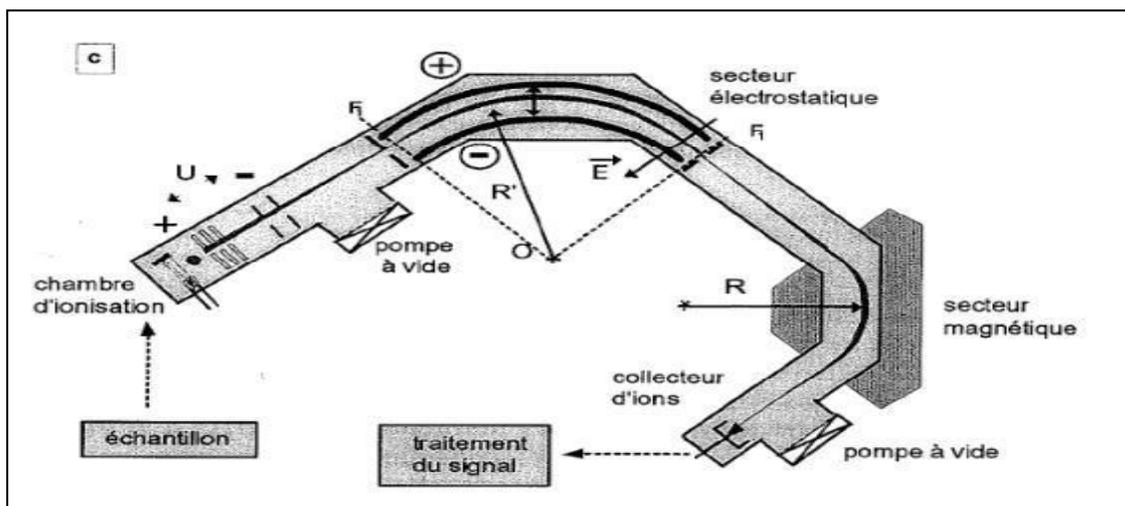


Figure 5.6 : Analyseur EB [74].

➤ **Quadripôle :**

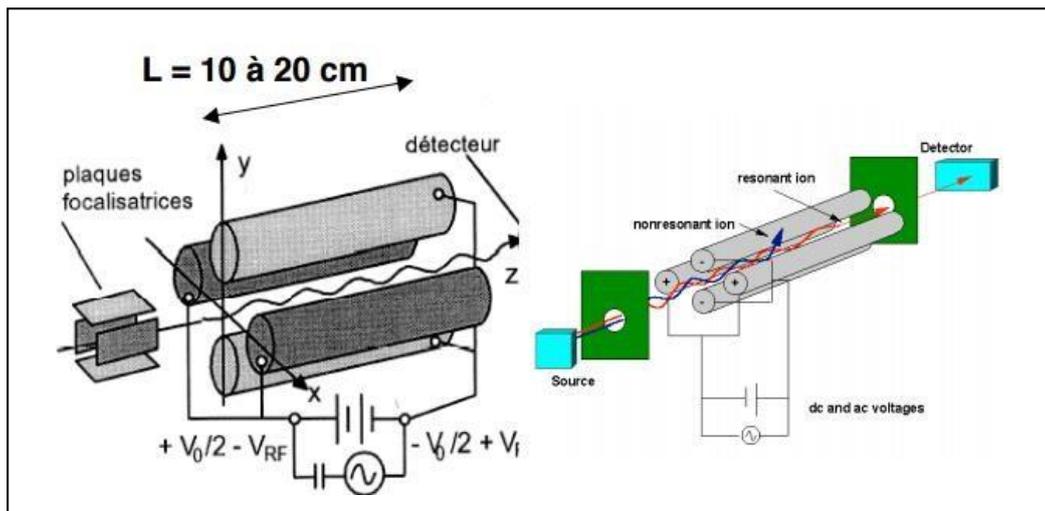


Figure 5.7 : Quadripôle [74].

5.3 LE COUPLAGE CPG-SM :

L'association de la chromatographie en phase gazeuse (CG) et de la spectrométrie de masse (SM), représente une technique d'identification très sensible qui peut atteindre des seuils de détection très faibles de l'ordre de quelques nanogrammes. Cette association trouve de nombreuses applications pour l'analyse des produits chimiques [63].

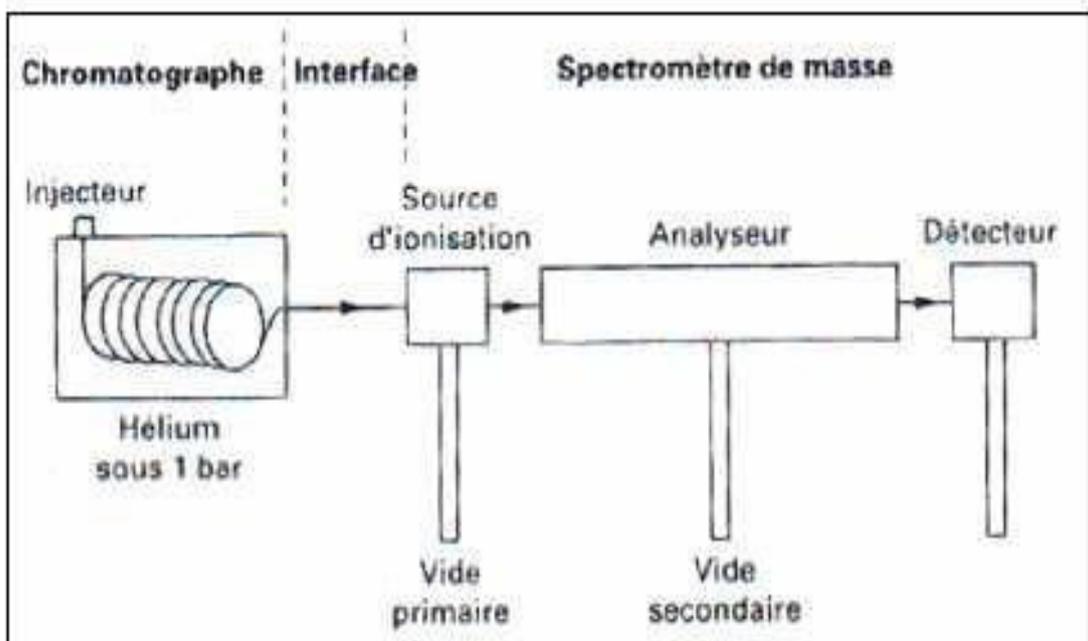


Figure 5.8 : Schéma d'un couplage CG/SM [75]

**METHODOLOGIE
EXPERIMENTALE/
RESULTAT ET DISCUSSION**

CHAPITRE 6
MATERIELE ET
PRODUITS UTILISES

6.1 DESCRIPTION DES POCHEES :

Les poches étudiées sont transparentes de volume = 500ml. Elles sont fabriquées à partir d'une gaine PVC dont la composition répond à la monographie de la Pharmacopée Européenne. Les poches dites à double « Doubles Accès Trocardable » (DAT), comprennent un site de connexion et un site d'injection. Toutes les poches sont sur emballées d'un film en PET/PP.



6.2 ESSAIS DE MIGRATION :

Une fois que toutes les poches conditionnant les constituants du sérum salé sont stockées aux températures recommandées (5°-40°C), des prélèvements réguliers ont été effectués :

- Les durées du prélèvements : 1^{er} mois, 4^{eme} mois, 8^{eme} mois, 12^{eme} mois, 16^{eme} mois, 20^{eme} mois, 24^{eme} mois, 28^{eme} mois, 32^{eme} mois, 36^{eme} mois.

Avant de procéder à l'analyse, les poches contenant le sérum salé ont été vidées et rincées à l'eau distillée puis séchées à l'étuve à une température de +40°C pendant 24 heures.

6.3 CHROMATOGRAPHIE EN PHASE GAZEUSE COUPLEE A LA SPECTROMETRIE DE MASSE :

Cette technique a été utilisée dans le but d'identifier la nature des additifs présents dans le plastique des poches à sérum et de quantifier le plastifiant (DEHP) présent dans le plastique des poches à sérum avant et après les essais de migration.

a) Mode opératoire :

La préparation de l'échantillon à analyser a été effectuée selon le protocole décrit par Wang et Strom [78] et Fautoni et Simoneau [79] :

Une masse de 0,1g d'échantillon a été dissoute dans 4 ml de tetrahydrofuranne (THF), le PVC est précipité par addition de méthanol (volume de THF/méthanol de 1 : 2,5 v/v), la solution obtenue est filtrée. Le filtrat (séparé du PVC) obtenu est séché à 80°C. Le résidu est dissout dans 5 ml de chloroforme.

b) Produits utilisés :

- Le di-octyl-phtalate (DOP) utilisé dans l'identification et la quantification du plastifiant rentrant dans la composition de la formulation des poches à sérum est une substance de faible volatilité produite par la Société Générale des Plastifiants de Tunisie (SGP).

Les caractéristiques du DOP données dans la fiche technique du fournisseur sont résumées dans le tableau 6.1.

Tableau 6.1 : Caractéristiques du plastifiant DOP [80].

Caractéristiques	Valeur	Unité	Méthode
Aspect	Liquide huileux limpide	/	/
Masse moléculaire	390,6	g/mol	/
Densité à 20°C	0,983-0,987	/	ASTM D1 045-86
Viscosité à 20°C	80-85	Cst	ASTM D 445-88
Teneur ester	99,5-99,8	%	Chromatographie
Point d'inflammabilité	190 ≥	°C	D 93-90
Teneur en eau	< 0,1	%	ASTM E 203-90 Karl Fisher

C) Matériel utilisé :

- Chromatographe avec injecteur automatique de marque Perkin Elemer PE-5MS.
- Spectromètre de masse de marque Perkin Elemer.

- Colonne capillaire de diamètre intérieur de 0,25 mm, de longueur de 30 m et d'un film de 0,25 μm (phase polaire : 5% diphényle, 95% diméthyl polysiloxane).

6.3.2 Condition d'analyse du DOP et de l'antioxydant (dérivé de phénol) par CG/SM :

- Mode : impact électronique.
- Pression : 31kPa.
- Potentiel d'ionisation : 70eV.
- Gaz vecteur : Hélium.
- Intervalle de scan : 50 – 450 uma.
- Volume d'injection : 1,0 μl (injection automatique).
- Mode d'injection : splitless.
- Température d'injection : 300°C.
- Température d'interface : 280°C.
- Température de la source d'ionisation : 280°C.
- Température de programmation : Au début, 3 min à 90°C puis montée de 6°C jusqu'à 280°C et maintenue à 280°C pendant 13 min.
- L'analyseur est un quadripôle.

CHAPITRE 7
APPLICATION
DE LA CPG-SM A L'ETUDE
DE LA MIGRATIN
SPECIFIQUE
DES PHTALATES

7.1 IDENTIFICATION ET DOSAGE DE DOP PAR GC/MS :

Pour identifier le DOP comme plastifiant, la poche témoin a été analysé par CG/SM. L'identification du pic a été déduit par la recherche dans les bibliothèques SM (NIST) et qui a été confirmé par injection de l'étalon de DOP.

L'identification et la quantification de DOP dans des poches de sérum ont été effectuées en utilisant m/z 149 [76].

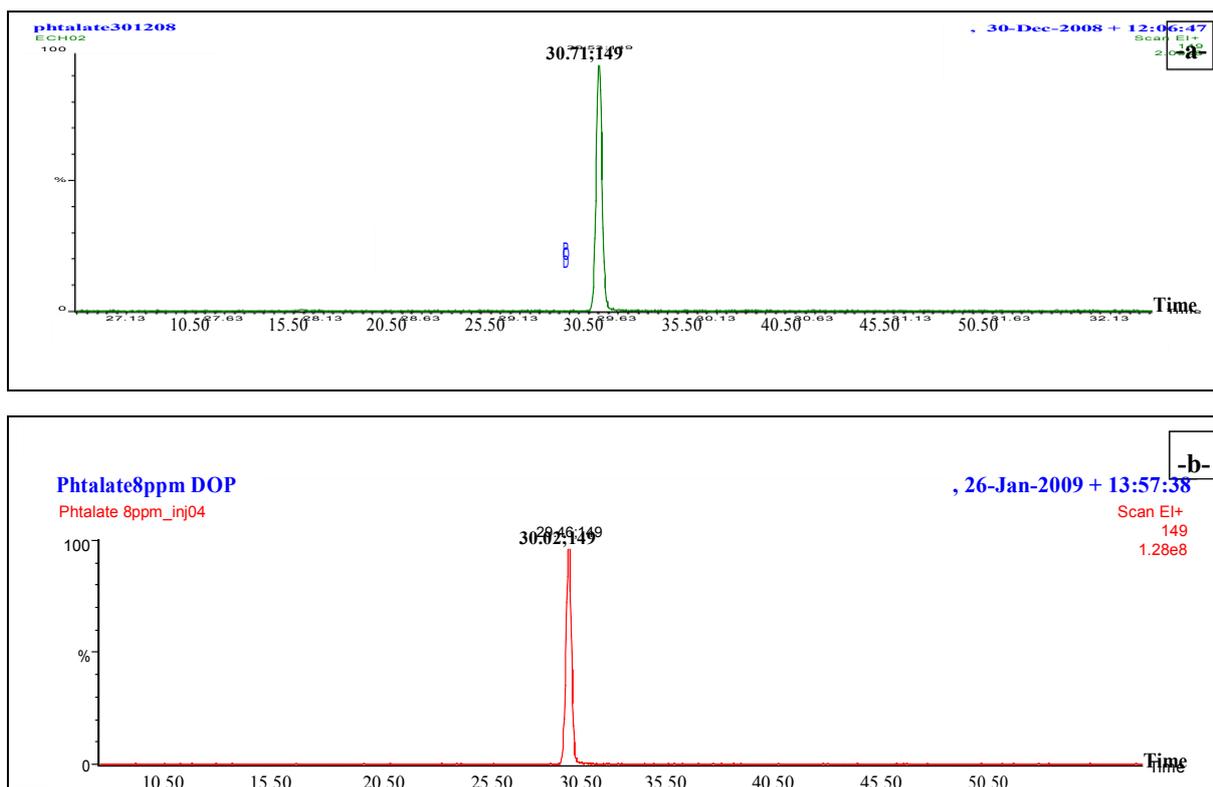


Figure 7.1 : Chromatogrammes : -a- de l'extrait de la poche à sérum témoin.
-b- de l'étalon DOP.

A partir du chromatogramme de l'extrait de la poche de sérum de référence et de l'étalon DOP analysé par CG / SM dans les mêmes conditions opératoires, la présence d'un pic majeur peut être notée. Il a un temps de rétention de 30,71 minutes, avec m/z 149, qui est pratiquement le même temps de rétention de DOP (30,02 min), ce qui confirme que le plastifiant utilisé dans la fabrication de ces poches est le dioctylphtalate. Il est à noter que tous les plastifiants phtalates ont une caractéristique de pic de base à $m/z = 149$ [76].

Ces résultats ont été confirmés dans la figure VII.2 qui montre les spectres de masse de l'extrait de la poche de contrôle et le standard de DOP. A travers ces spectres, on peut confirmer que le plastifiant utilisé dans la formulation des poches de sérum est le di-2 hexylique d'éthyle Phtalate (DEHP), qui est également un dioctyle ramifié.

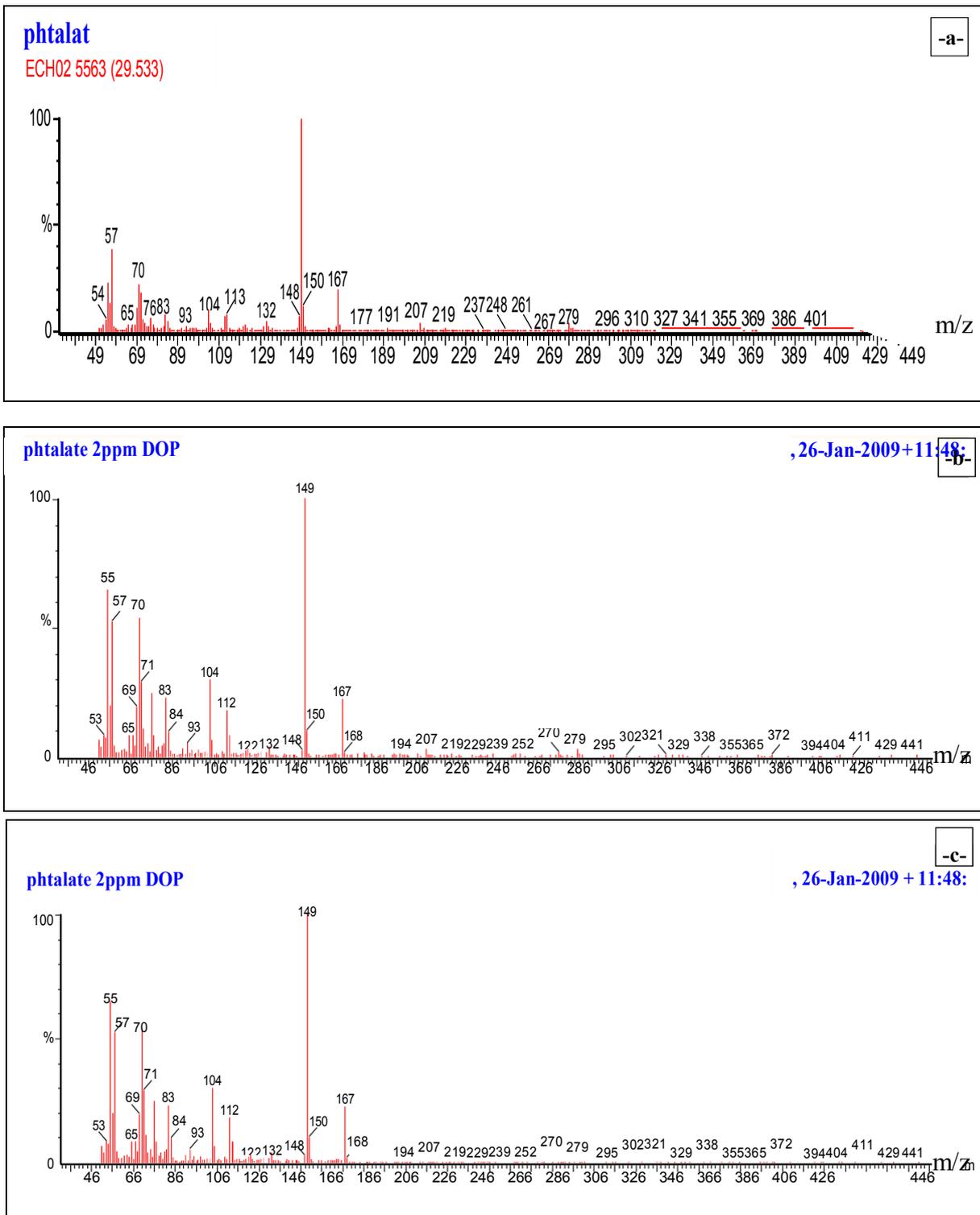


Figure 7.2: Spectres de masse : -a- de l'extrait de la poche à sérum témoin.
 -b- de l'étalon DOP.
 -c- du DOP (DEHP) selon la littérature.

Le tableau 7.1 donne la surface des pics ainsi que la concentration résiduelle de DOP dans les poches. La courbe d'étalonnage est donnée en annexe.

Tableau 7.1: Concentrations résiduelles du DOP dans les extraits de la poche témoin et ceux des poches ayant subi les essais de migration.

-	Poche témoin	Mise en contact pendant 4 mois	Mise en contact pendant 20 mois	Mise en contact pendant 36 mois
Surface du pic (µv/s)	3256553	3251120	3229342	3212969
[DOP] résiduel (ppm)	2,391	2,387	2,371	2,359
% ayant migré	/	0,17	0.84	1.34

D'après le tableau 7.1 et à la figure 7.3, il apparaît que la diminution des surfaces des pics spécifiques au DOP correspond à la réduction des concentrations résiduelles de ce plastifiant dans les poches ayant subi les essais de migration, ce qui signifie qu'il y a eu une lixiviation de ce plastifiant dans le sérum en raison de la salinité et du temps contact, ce que l'on trouve dans d'autres travaux [77].

Ces résultats montrent l'influence du temps de contact et de la salinité sur le phénomène de migration.

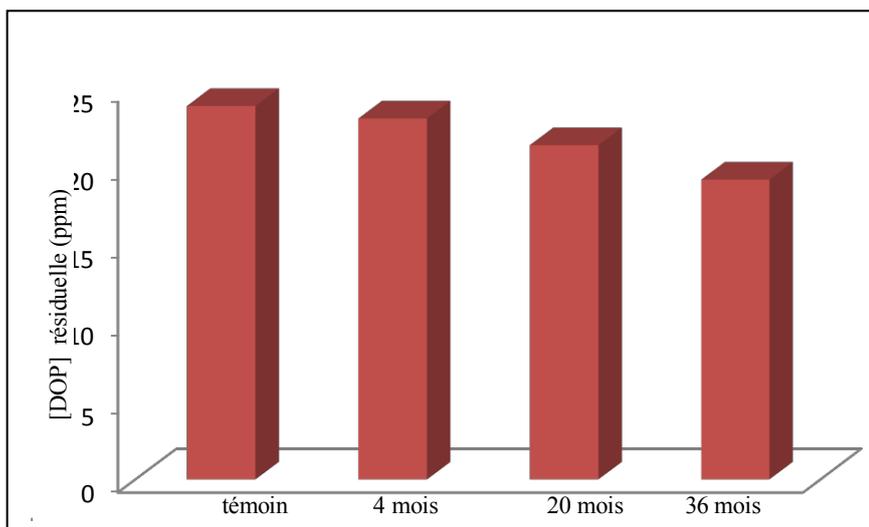


Figure 7.3 : Comparaison des taux résiduels du DOP dans la poche témoin et dans celles conditionnant du sérum salé à différents temps de contact.

CONCLUSION GENERALE

L'analyse directe du plastique de la poche témoin et des poches ayant subi les essais de migration par la CG/SM a permis :

- D'identifier le plastifiant rentrant dans la formulation du plastique utilisé dans la fabrication de ces poches à sérum.
- De mettre en évidence la migration de DOP.
- De pouvoir quantifier la concentration résiduelle du DOP dans la poche témoin et celles ayant subi les essais de migration.
- De mettre en évidence l'influence de la salinité sur la migration des additifs à partir des poches mises en contact du sérum salé.

- [1] POTAGONIA, « Encres de sérigraphie PVC et Phtalates », (2011).
- [2] L.LOUIS SAINT, « les phtalates : état des connaissances sur la toxicité et l'exposition de la population générale », MSc (Microbiologiste) - Toxicologie humaine, Marc Rhains, MD, MSc, FRCPC, direction des risques biologiques, environnementaux et occupationnels, (2004).
- [3] F.WELLE, G.WOLZ, R.FRANZ, « Migration of plasticizers from PVC tubes into enteral feeding solutions », Forschung und Entwicklung, pp17-21, (2005).
- [4] PUHMED, « les phtalates : effets sur la sante et exposition données scientifiques », Paris, (2011).
- [5] FL.STUER, S.MIKKELSEN, S.HAVELUND, M.BIRKVED, LP.HANSEN, « Environmental and health assesment of alternatives to phtalates and to flexible PVC », Miljostyrelsen, (2001).
- [06] DE GERLACHE 1, « Le point sur la toxicité et l'innocuité des polymères. Caoutchoucs et Plastiques », pp 51 -62, (1991).
- [07] F. PELLERIN, D.BAYLOCQ « Interactions et migrations entre les matériaux plastiques et les médicaments ». « In : Les matières plastiques à usage pharmaceutique », Paris, Editions Médicales Internationales, pp 273-300, (1991).
- [08] « Matériaux à base de poly (chlorure de vinyle) plastifié pour récipients destinés à contenir le sang humain et les produits du sang et les solutés aqueux pour perfusion intraveineuse ». Pharmacopée Française, 10^{ème} édition, (1990).
- [09] I.A.THOMAS, M.J.THOMAS « Biological effects of di(2-ethylhexyl)phthalate and other phthalic acid esters ». Crit Rev Toxicol, pp 283-317, (1984).
- [10] P.FRITSCH, « Risques toxicologiques », Edition Lavoisier, TEC & DOC, Paris (1989).
- [11] J.I. PY, « Sûreté des produits chimiques 'Toxicité' », Ecole Nationale Supérieure des Industries Chimiques de Nancy, (1988).
- [12] R.DERRACHE, « Toxicologie et sécurité des aliments », Edition Tec & Doc, Paris, (1986).
- [13] R.LAWRYS, « Toxicologie industrielle des plastiques », Edition Tec & Doc, Paris, (1991).
- [14] C.MOREL & M.REYNIER, « Chlorure de vinyle », Fiche toxicologique n° 184, Cahier des notes documentaires n° 104, INRSS, (1981).
- [15] E.KONDILY, G.P.DEMERTZIS, « Migration of dioctylphtalate & dioctyladipate plasticizers from food-grad PVC films into ground-meat products », Food Chemisty, n° 4, pp163-167, (1997).

- [16] D. ATEK, « Etude de la migration spécifique et de la toxicité de l'huile de tournesol époxydée », Mémoire de Magister, ENP, (2002).
- [17] M.RAHMAN, C.S. BRAZEL, « The plasticizer market: an assessment of traditional plasticizers and research to meet new challenges », Prog.Polym.Sci 29 (2004), pp1223-1248.
- [18] S. BROUILLET, J. L. FUGIT, « Solutions to reduce release behaviour of plasticizer out of PVC made equipments binary blends of plasticizers and thermal treatment », Polymer Bulletin, pp 843-854, (2009).
- [19] C. D. PAPASPYRIDES. « Flexible Poly (vinyl chloride) sheets: Interrelation between Ultra-Violet irradiation and plasticizer migration into alcohols ». Polymer, pp 1967-1970, (1986).
- [20] M. T. KHORASANI, H. MIRZADEH. « Effect of oxygen plasma treatment on surface charge and wettability of PVC blood bag in vitro assay». Radiation Physics and Chemistry, pp 1011-1016, (2007).
- [21] J.L.FUGIT, J.L.TAVERDET, « Traitement visant à diminuer la contamination par les emballages en PVC », Ann.Fals.Exp.Chim, N° 952, pp 301-312, (2000).
- [22] R. KARTHÄUSER, « Les besoins de recherche sur les emballages alimentaire », INRA Reims, novembre (2005).
- [23] L.CASTLE, J. MERCER, J.GILBERT, « Migration from plasticized films into foods. 4. Use of polymeric plasticizers and lower levels of di-(2-ethylhexyl) adipate plasticizer in PVC films to reduce migration into foods », Food additives and contaminants, (2000).
- [24] M.RAHMAN, C.S. BRAZEL, « The plasticizer market: an assessment of traditional plasticizers and research to meet new challenges », Prog.Polym.Sci 29, pp 1223-1248, (2004).
- [25] S.BROUILLET, J.FUGIT, « Solutions to reduce release behavior of plasticizers out of PVC made equipments: binary blends of plasticizers and thermal treatment », (2009).
- [26] I.NERIS, « Di-(2-éthylhexyl) phtalate (DEHP) », Données technico-économiques sur les substances chimiques en France,(2005).
- [27] J. DIGANGI, T.SCHETTLER, M.COBBING, M.ROSSI, « Aggregate exposures to phthalates in Humans», Health Care Without Harm,pp49, (2002).
- [28] U.S. Department of Health and Human Services, Centers for disease control and prevention DHHS, Second national report on human exposure to environmental chemical, pp 251, (2003).

- [29] J.HOULIHAN, C.BRODY, SCHWAN, « Not too pretty. Phthalates, beauty products and the FDA», Environmental Working Group, Coming Clean, Health Care without Harm, pp17, (2002).
- [30] HM.KOCH, H.DREXLER , J.ANGERER « An estimation of the daily intake of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) and other phthlates in the general population», Int J Hyg Environ Health 206, pp77-83, (2003).
- [31] BC.BLOUNT, JS.MANORI, SP.CAUDILL, LL.NEEDHAM, JL.PIRKLE, EJ.SAMPSON, GW. LUCIER, RJ.JACKSON, JW.BROCK, « Levels of seven urinary phthalate metabolites in a human reference population». Environ Health Perspect 108(10), pp 979-982, (2000).
- [32] U.S. Department of Health and Human Services, National report on human exposure to environmental chemicals. Centers for disease control and prevention, DHHS, pp 59, (2001).
- [33]G. LATINI, C.FELICE, G.PRESTA, A.VECCHIO, « Exposure to Di (2 ethylhexyl) phthalate in humans during pregnancy», A preliminary report. Biology of the Neonate, pp 22-4, Paris I, (2003).
- [34] JJ. ADIBI, FP. PERERA, W.JEDRYCHOWSKI , D.CAMANN, D.BARR, R.JACEK ,RM.WHYATT , «Prenatal exposures to phthalates among women in New York City and Krakow», Poland, site web: <http://ehpnet1.niehs.nih.gov/members/2003/6235/6235.pdf> (2003).
- [35]BH.BAZIN, AL.HESBERT, C.MAHIEU, G.DORNIER, « pont des connaissances», Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles.
- [36] Wadsworth Center, New York State Department of Health , Department of Environmental Health Sciences, School of Public Health, State University of New York at Albany, Empire State Plaza, P.O. Box 509, Albany, New York 12201-0509, United States.
- [37] H. EXCRETION OF PHTHALATE METABOLITES IN REDERIKSEN, L.AKSGLAEDE , K.ORENSEN , NE.SKAKKEBAEK , A.JUUL, AM.ANDERSSON, Urinary 129 healthy Danish children and adolescents: Estimation of daily phthalate intake. Environ Res, department of Growth and Reproduction, Section 5064, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Blegdamsvej 9, DK-2100 Copenhagen, Denmark, (2011), site web: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21429484> .
- [38] M.MARCUS, KY.CHRISTENSEN, A.MANATUNGA, CB.RUDRA, JW.BROCK, CM.SMALL, «Variability of phthalate monoester levels in daily first-morning urine from adult women: a pilot study», Rev Environ Health, department of Epidemiology, Rollins

School of Public Health, Emory University, Atlanta, USA, (2010), site web:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21268450>

[39] MR.FRANCO, RU.HERNÁNDEZ, M.CALAFAT, ME.CEBRIÁN, LL.NEEDHAM, S.TEITELBAUM, MS.WOLFF, «Personal care product use and urinary levels of phthalate metabolites in Mexican women », center of Population Health Research, National Institute of Public Health, Mexico, Avenida Universidad No. 655, Col. Santa María Ahuacatitlán, Cerrada los Pinos y Caminera, CP 62100, Cuernavaca, Morelos, Mexico, (2011), site web:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21429583>

[40] L.CASAS, MF.FERNÁNDEZ, S. LLOP, M.GUXENS, F.BALLESTER, N.OLEA, MB.IRURZUN, LS.RODRÍGUEZ, I.RIAÑO, A.TARDÓN, M.VRIJHEID, AM.CALAFAT, J.SUNYER, on behalf of the INMA Project, « Urinary concentrations of phthalates and phenols in a population of Spanish pregnant women and children », centre for Research in Environmental Epidemiology, Dr Aiguader 88, 08003 Barcelona, Catalonia, Spain; Hospital del Mar Research Institute (IMIM), Dr Aiguader 88, 08003 Barcelona, Catalonia, Spain; CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Spain, (2011), site web:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21440302>

[41] Y.GUO, Q.WU, K.KANNAN, « Phthalate metabolites in urine from China, and implications for human exposures», Wadsworth Center, New York State Department of Health, Empire State Plaza, P.O. Box 509, Albany, NY 12201-0509, USA, (2011), site web:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21477864>.

[42] MS.KASPER, HM.KOCH, J.WITTSIEPE, M.WILHELM, «Levels of phthalate metabolites in urine among mother-child-pairs - Results from the Duisburg birth cohort study», Germany, Int J Hyg Environ Health, department of Hygiene, Social and Environmental Medicine, Ruhr University Bochum, Bochum, Germany, (2011), site web:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21983396>

[36] L.OLSÉN, E.LAMPA, DA.BIRKHOLZ, L.LIND, PM.Lind, «Circulating levels of bisphenol A (BPA) and phthalates in an elderly population in Sweden, based on the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) », oxicol Environ Saf, department of Medical Sciences, Occupational and Environmental Medicine, Uppsala University, 751 85 Uppsala, Sweden, 2011, site web:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21955883>

[37] HH.KIM, JY.YANG, SD.KIM , SH.YANG, CS.LEE, DC.SHIN, YW.LIM, «Health risks assessment in children for phthalate exposure associated with childcare facilities and

indoor playgrounds», Environ Health Toxicol, Institute for Environmental Research, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea, (2011), site web :

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22125769> .

[38] S.JOHNSON, N.SAIKIA, R.SAHU, «Phthalates in Toys Available in Indian Market», bull Environ Contam Toxicol, Pollution Monitoring Laboratory, Centre for Science and Environment, Core 6A, Fourth Floor, India Habitat Centre, Lodhi Road, New Delhi, 110003, India (2011), site web: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21505796>

[39] S.GENAY, C.LUCIANI, B.DÉCAUDIN, N.KAMBIA, T.DINE, N.AZAROUAL, P.MARTINO, C.BARTHÉLÉMY, P.ODOU, « Experimental study on infusion devices containing polyvinyl chloride: To what extent are they di(2-ethylhexyl)phthalate-free», department of Biopharmacy, Galenic and Hospital Pharmacy (EA 4481, IFR114), Université Lille Nord de France, F-59000 Lille, France, (2011), site web:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21497186>

[40] N.KAMBIA, T.DINE, B.GRESSIER, B.FRIMAT, JL.CAZIN, M.LUYCKX, C.BRUNET, L.MICHAUD, F.GOTTRAND « Correlation between exposure to phthalates and concentrations of malondialdehyde in infants and children undergoing cyclic parenteral nutrition », Laboratory of Pharmacology, Pharmacokinetic and Clinical Pharmacy, Lille 2 University, (2011), site web: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21527603>.

[41] S.VANDENTORREN, F.ZEMAN, L.MORIN, H.SARTER, ML.BIDONDO, A.OLEKO, H.LERIDON. «Bisphenol-A and phthalates contamination of urine samples by catheters in the Elfe pilot study: Implications for large-scale biomonitoring studies » ,National Institute of Public Health Surveillance (InVS), Saint Maurice, France,(2011), sit web:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21684541>

[42] IV.STRAC, M.PUŠIĆ, G.GAJSKI, V.GARAJ, «Presence of phthalate esters in intravenous solution evaluated using gas chromatography-mass spectrometry method», croatian National Institute of Public Health, environmental Health Service, 10000, Zagreb, Croatia, (2011), site web: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22034089> .

[43] KE.KELLEY, SD.HERNÁNDEZ, EL.CHAPLIN, R.HAUSER, AA.MITCHELL « Identification of Phthalates in Medications and Dietary Supplement Formulations in the U.S. and Canada », Slone Epidemiology Center at Boston University, (2011), site web:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22169271>.

[44] MI.GONZÁLEZ, MF.OLEA, AM.RIVAS, R.MEDINA, A.ORDOÑEZ, «Phthalates and Bisphenols Migration in Mexican Food Cans and Plastic Food Containers», facultad de

Ingeniería, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Av. Dr. M. Nava No. 8, Zona Universitaria, 78290, San Luis Potosí, SLP, Mexico,(2011), site web:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21509467>.

[45] D.AMIRIDOU, D.VOUTSA, « Alkylphenols and phthalates in bottled waters», environmental Pollution Control Laboratory, department of Chemistry, Aristotle University, 54 124 Thessaloniki, Greece, (2011).

[46] AL.SALEH, N.SHINWARI, A.ALSABBAHEEN « Phthalates residues in plastic bottled waters», site web:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21804311>

[47] Z.LI, F.XUE, L.XU, C.PENG, H.KUANG, T.DING, C.XU, C.SHENG, Y.GONG, L.WANG, «Simultaneous Determination of Nine Types of Phthalate Residues in Commercial Milk Products Using HPLC-ESI-MS-MS», school of Food Science and Technology, Jiangnan University, Wuxi, 214122, China, (2011), site web:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21439128>

[48] H.FROMME, U.RAAB, P.FÜRST, B.VIETH, W.VÖLKEL, M.ALBRECHT, U.SCHWEGLER, «Occurrence and relevance to health of persistent organic substances and phthalates in breast milk», German (2011), site web:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21283965>

[49] D.KONIECKI, R.WANG, RP.MOODY, J.ZHU «Phthalates in cosmetic and personal care products: Concentrations and possible dermal exposure», environ Res, Cosmetics Division, Health Canada, Ottawa, Canada, (2011), site web:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21315328>

[50] MF.Romero, RU.Hernández, AM.Calafat, ME.Cebrián, LL.Needham, S.Teitelbaum, « Personal care product use and urinary levels of phthalate metabolites in Mexican women », Center of Population Health Research, National Institute of Public Health, Mexico, Avenida Universidad No. 655, Col. Santa María Ahuacatlán, Cerrada los Pinos y Caminera, CP 62100, Cuernavaca, Morelos, Mexico,(2011), site web:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21429583>

[51] M.Larsson, LE.Hägerhed, B.Kolarik, P.James, F.Lundin, S.Janson, J.Sundell, «PVC as flooring material and its association with incident asthma in a Swedish child cohort study», university of Health and Environmental Sciences, (2010),site web:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21070375>

- [52] NY.Hsu, CC.Lee, JY.Wang, YC.Li, HW.Chang, CY.Chen, CG.Bornehag, «Predicted risk of childhood allergy, asthma and reported symptoms using measured phthalate exposure in dust and urine», (2011), site web:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21995786>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21272909>
- [53] LC.LIN, SL.WANG, YC.CHANG, PC.HUANG, JT.CHENG, PC.LIAO, «Associations between maternal phthalate exposure and cord sex hormones in human infants», Department of Environmental and Occupational Health, College of Medicine, National Cheng Kung, university Tainan 704,(2011).
- [54] INRS, « Le diéthyl phtalate », Fiche DEMETER. Juillet 2012.
- [55] INRS, « Le dibutyl phtalate », Fiche DEMETER. Mars 2010.
- [56] B.DEMORÉ, « extraction du di-2-ethylhexylphtalate dans des perfusions medicamenteuses conditionnees en contenant de polychlorure de vinyle » these pour le diplome d'etat de docteur en pharmacie, 1995, universite henri poincare - nancy .
- [57] R.VON BURG, «Toxicology update. Bis (2-ethylhexyl) phthalate», J Appl Toxicol, (1988).
- [58] IA.THOMAS, MJ.THOMAS, «Biological effects of di (2-ethylhexyl)phthalate and other phthalic acid esters», Crit Rev Toxicol,(1984).
- [59] D.GOULLET, 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).
- [61] MA.KAMRIN, «Diethyl phthalate : à perspective», J Clin Pharmacol, (1991).
- [62] DOELMAN, P.BORM, A.BAST, «Plasticisers and bronchial hyperreactivity». Lancet, (1990).
- [63] AR.SINGH, WH.LAWRENCE, J.AUTIAN «Teratogenicity of phthalate esters in rats», J Pharm Sci, (1972).
- [64] L.CASTLE, J.GILBERT, T.EKLUND «Migration of plasticizer from poly (vinyl chloride) milk tubing», Food Addit Contam, (1990).
- [65] P.SJOBERG, BONDESSON, T.GRAY, «Effects of di(2-ethylhexyl)phthalate and five of its metabolites on rat testis in vivo and in vitro», Acta Pharmacol Toxicol,(1986).
- [66] KD.AGARWAL, S.EUSTIS, JC.LAMB, «Effects of di(2-ethylhexyl)phthalate on the gonadal pathophysiology, sperm morphology, and reproductive performance of male rats», Environ Health Perspect, (1986).

- [67] LA.DOSTAL , RE.CHAPIN, SA.STEFANSKI, «Testicular toxicity and reduced sertoli cell numbers in neonatal rats by di(2- ethylhexyl)phthalate and the recovery of fertility as adults», Toxicol Appl Pharmacol,(1988).
- [68] HA.DIRVEN, JL.THEUWS, JF.JONGENELEN, « Non-mutagenicity OfFOUf metabolites of di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) and three structurally related derivatives of di (2-ethylhexyl)adipate (DEHA) in the salmonella mutagenicity assay», Mutat Res, (1991).
- [69] M.CAUDE, A.JARDY « Méthodes chromatographiques », Techniques de l'ingénieur, pp1445, (1999).
- [70] <http://www.rocler.qc.ca/pdubreui/chromatographie/CG/chroma2.html>.
- [71] D.SKOOOG, « principe d'analyse instrumentale », traduction et révision de la 5eme édition, 2003.
- [72] <http://teaching.shu.ac.uk/hwb/chemistry/tutorials/chrom/gaschrn.htm>.
- [73] E. BARRY «Columns for Gas Chromatography: Performance and Selection» (2007).
- [74] F.DENAT, « Spectrométrie Spectrométrie de masse de masse », site web : http://licence3-chimie.u-bourgogne.fr/cours_supports/CM_Denat_2010_Masse.pdf.
- [75] : S. BOUCHONNET, D. LIBONG, « Le couplage chromatographie phase gazeusespectrométrie de masse », Laboratoires des Mécanismes Réactionnels, Ecole Polytechnique de Palaiseau, pp 1-24, (2005).
- [76] Z.Xie and al, Effects of Bio-based plasticizers on mecanical and thermal proprieties of PVC/wood flour composites, bio-resources 9 (4), 7389-7402, (2014).
- [77] L.Lu, Y.Hashi, Z.H Wang, Y.Ma, J.M Lin, Determination of phthalate esters in physiological saline solution by monolithic silica spin column extraction method, J Pharm Anal, Vol 1, N°2, 92 - 99, (2011) .
- [78] Q.Wang, B.K.Storm, « Separation and analysis of low molecular weight plasticizers in poly (vinyl chloride) tubes », Polymer Testing, N° 24, pp 290-300, (2005).
- [79] L.Fantoni, C.Simoneau, « European survey of contamination of homogenized baby food by expoxized soybean oil migration from plasticized PVC gaskets», Food additives & Contaminants, Vol.20, N°11, pp 1087-1096, (2003).
- [80] Fiche technique, « Plastimed 2001-DOP », Tunisie (2001).

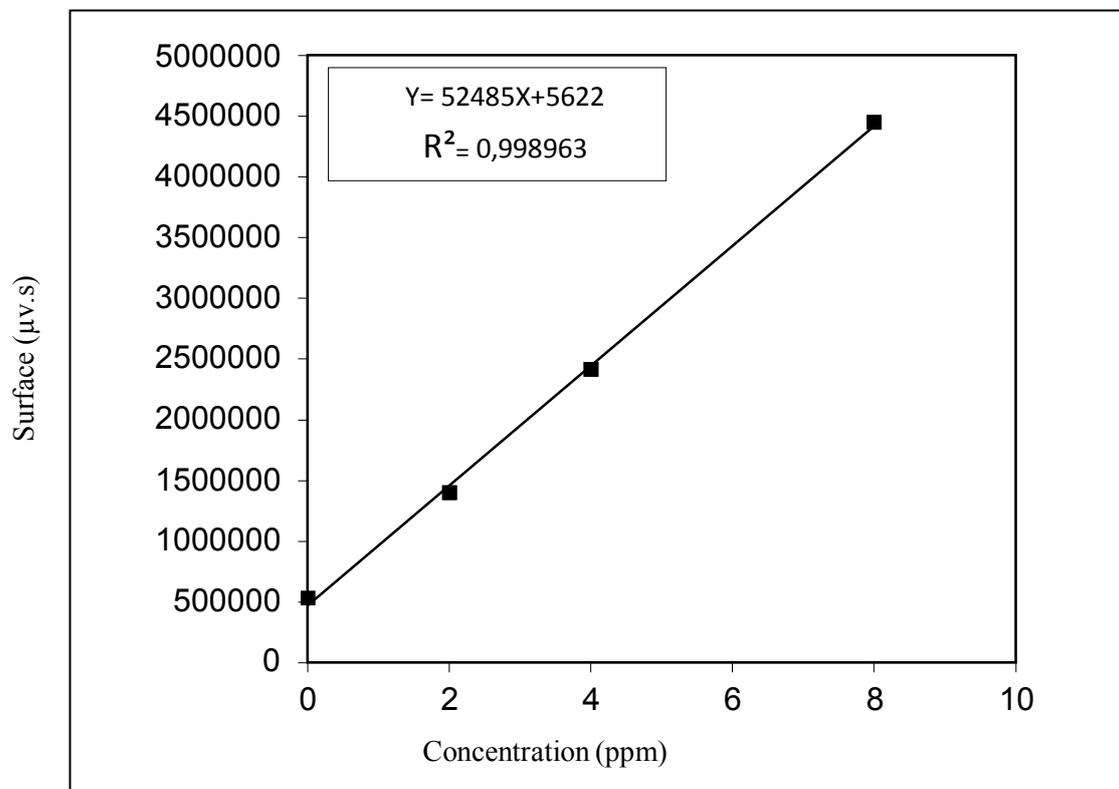


Figure : Courbe d'étalonnage du DOP.