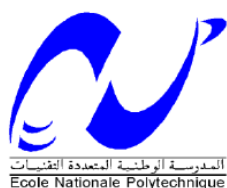


EPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Ecole Nationale Polytechnique  
Département de Génie de l'Environnement



Laboratoire des Sciences et Techniques de l'Environnement

## Thèse de Doctorat en Sciences Option : Génie de l'Environnement

Présentée par : M<sup>lle</sup> Dalila IKERMOUD  
Magister en Génie de l'Environnement

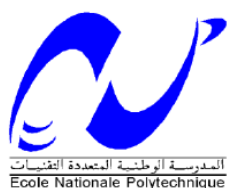
### **Etude des interactions contenant/contenu dans le cas des poches et des flacons de solutions injectables**

Soutenue publiquement le 14/12/2020, devant le jury composé de :

<b>Président</b>	M. T. AHMED-ZAID, Professeur,	ENP, Alger
<b>Directrice de thèse</b>	M <sup>me</sup> N. BELHANECHÉ-BENSEMRA, Professeur,	ENP, Alger
<b>Examineurs</b>	M. N. GABOUZE, Directeur de recherches,	CRTSE, Alger
	M. A. CHERGUI, Professeur,	ENP, Alger
	M. A. R. YEDDOU, Professeur,	UMB, Boumerdes
	M <sup>me</sup> F. BOUMECHHOUR, MCA,	UMB, Boumerdes
<b>Invités</b>		
	M. H. BENAÏSSA, Ingénieur, Laboratoire de la Police Scientifique,	Alger
	M. M. FERKIOUI, Directeur Contrôle Qualité, IMC,	Alger



EPUBLIQUE 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

## Thèse de Doctorat en Sciences Option : Génie de l'Environnement

Présentée par : M<sup>lle</sup> Dalila IKERMOUD  
Magister en Génie de l'Environnement

### **Etude des interactions contenant/contenu dans le cas des poches et des flacons de solutions injectables**

Soutenue publiquement le 14/12/2020, devant le jury composé de :

<b>Président</b>	M. T. AHMED-ZAID, Professeur,	ENP, Alger
<b>Directrice de thèse</b>	M <sup>me</sup> N. BELHANECHÉ-BENSEMRA, Professeur,	ENP, Alger
<b>Examineurs</b>	M. N. GABOUZE, Directeur de recherches,	CRTSE, Alger
	M. A. CHERGUI, Professeur,	ENP, Alger
	M. A. R. YEDDOU, Professeur,	UMB, Boumerdes
	M <sup>me</sup> F. BOUMECHHOUR, MCA,	UMB, Boumerdes
<b>Invités</b>		
	M. H. BENAÏSSA, Ingénieur, Laboratoire de la Police Scientifique,	Alger
	M. M. FERKIOUI, Directeur Contrôle Qualité, IMC,	Alger

## ملخص

مضمون هذا البحث يتمثل في دراسة التفاعلات محتوي/حاوي للحافظات البلاستيكية التي تكون على شكل كيس أو قنينة وتستخدم لحفظ المحاليل الملحية المتوازنة و محاليل الجلوكوز، المستعملة للعلاج بالقسطرة الوريدية. لدراسة ظاهرة النزوح النوعي لأحد مكونات هذه الحاويات، تم حفظ هذه الحاويات في الظروف الطبيعية المعمول بها من درجة الحرارة ومدة الحفظ في الصيدلية المركزية لمستشفى محلي في الجزائر العاصمة. أخذت خلال مدة الحفظ عينات في فترات زمنية متفاوتة وحلت باستعمال التقنيات التالية : التحليل الطيفي لأشعة تحت الحمراء (FTIR)، التحليل الطيفي الذري (AAS)، المجهر الإلكتروني الماسح (SEM) والكروماتوغرافيا الغازية مقترنة بالتحليل الطيفي الكتلي (GC-MS). الدراسة الأولية أمكنت التعرف والتأكيد على أن متعدد كلور الفينيل (PVC) هو اللدنة المستعملة لصنع الأكياس البلاستيكية و متعدد بروبيلين (PP) هو اللدنة المستعملة لصنع القنينات البلاستيكية. النتائج المتحصل عليها أشارت إلى إستعمال ملدن ينتمي إلى عائلة الفثالات في صنع الأكياس البلاستيكية إلى جانب احتمال وجود مضافات مثل المثبتات من عائلة الستيرات. خلال هذه الدراسة أثبت أن هناك نزوح نوعي لمكونات الحافظات البلاستيكية لكلا النوعين من الحاويات.

**الكلمات الدالة :** DEHP، PVC، PP، النزوح النوعي، أكياس القسطرة الوريدية.

## ABSTRACT

This study focuses on interactions between plastic packaging which is commercial bags and bottles used to store intravenous infusion saline and glucose solutions. To study any possible migration of additives, the tests were carried out in real conditions of storage by respecting the temperature and the time of conservation at the central pharmacy of a local hospital in Algiers. Samples were taken off at various times and analysed by using : Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR), atomic absorption spectrometry (AAS), scanning electron microscopy (SEM) and gas chromatography coupled with mass spectrometry (GC-MS). The preliminary study permitted to identify and to confirm that the polyvinyl chloride (PVC) as the constituent polymer of the intravenous solution bags and the polypropylene (PP) as the constituent polymer of intravenous solutions bottles. The results showed the presence of a plasticizer from phthalate family in studied bags as well as an eventual presence of other additives such as stabilizers from the stearate family. Throughout this study, the additives migration phenomenon was highlighted for both studied bags and bottles.

**Key words :** DEHP, PVC, PP, specific migration, infusion bags.

## RESUME

Cette étude porte sur les interactions contenant/contenu dans le cas des poches et des flacons en plastique commerciaux conservant des solutions salées et des solutions glucosées, utilisées dans la perfusion intraveineuse. Pour cela, les essais ont été effectués dans les conditions réelles de stockage à la pharmacie centrale d'un hôpital local au niveau d'Alger, tout en respectant la température et les durées de conservation. Des échantillons de poches et de flacons ont été prélevés au bout de différentes durées de contact et analysés par : la spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (IRTF), la spectrométrie d'absorption atomique (SAA), la microscopie électronique à balayage (MEB) et la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (CG-SM). Une étude préliminaire a permis d'identifier et de confirmer le polychlorure de vinyle (PVC) comme étant le polymère constitutif des poches à sérum et le polypropylène (PP) comme étant le polymère constitutif des flacons. Les résultats ont montré la présence d'un plastifiant de la famille des phtalates dans les poches en PVC étudiées ainsi que la présence d'autres additifs tels que les stabilisants de la famille des stéarates. A travers cette étude, le phénomène de migration des additifs a été mis en évidence pour les deux types de contenants étudiés.

**Mots clés :** DEHP, PVC, PP, migration spécifique, poches de perfusion.

# *Dédicaces*

*Je dédie ce travail à tous ceux qui me sont chers.*

*Dalila*

## 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 d'Alger (ENP) et en partie au C.H.U Mohamed Lamine Debaghine de Bab El Oued sis à Alger. Durant toute cette période, j'ai rencontré plusieurs personnes qui ont participé de près ou de loin à l'aboutissement de ce travail, qu'ils trouvent tous ici mes vifs remerciements.

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance et le témoignage de mon respect envers madame N. BELHANECHÉ-BENSEMRA, Professeur à l'ENP, pour les conseils avisés qu'elle m'a prodigués le long de cette étude, pour la confiance ainsi que pour le sérieux, la gentillesse et la patience dont elle a fait preuve à mon égard.

Je remercie monsieur T. AHMED-ZAID, Professeur à l'ENP, pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury et d'avoir consacré de son temps pour examiner mon travail.

Je remercie monsieur N. GABOUZE, Directeur de recherches au Centre de Recherches en Technologie des Semi-conducteurs pour l'Energétique (CRTSE); monsieur A. CHERGUI, Professeur à l'ENP; monsieur A. R. YEDDOU, Professeur à l'Université M'hamed Bougara de Boumerdes; ainsi que madame F. BOUMECHHOUR, Maître de conférence à l'Université M'hamed Bougara de Boumerdes, pour avoir accepté d'être membres de mon jury et d'avoir consacré de leur temps pour examiner mon travail.

Je remercie monsieur H. BENAÏSSA, Ingénieur responsable de la spectroscopie infrarouge au laboratoire de chimie de la Police Scientifique, pour avoir accepté de participer au jury en tant qu'invité. Je lui présente également l'expression de ma reconnaissance pour l'aide qu'il m'a fournie afin de réaliser mes analyses par cette technique.

Je remercie monsieur M. FERKIOUI, Directeur contrôle qualité au niveau de la société des Industries Médico-Chirurgicales (IMC), pour avoir accepté de participer au jury, en tant qu'invité.

Je remercie monsieur A. ALOUI, Ingénieur au Centre de Recherche Nucléaire de Draria, pour m'avoir aidée à effectuer les analyses par la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse.

Vu que la liste est longue, qu'il me soit permis de remercier mes collègues du CRTSE, ainsi que mes ex-collègues du Centre National de Toxicologie (CNT), qu'ils trouvent tous ici mes vifs remerciements et le témoignage de ma gratitude.

## Sommaire

Liste des abréviations et des symboles	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction générale	17

### Chapitre 1

#### Synthèse bibliographique

1.1 Polychlorure de vinyle (PVC)	21
1.1.1 Présentation de PVC	21
1.1.2 Synthèse de PVC	21
1.1.2.1 Procédé en suspension	21
1.1.2.2 Procédé en émulsion	21
1.1.2.3 Procédé en masse	22
1.1.3 Techniques utilisées dans la réalisation des emballages en PVC	22
1.1.4 PVC dans le domaine médical	22
1.2 Polypropylène (PP)	23
1.2.1 Présentation du PP	23
1.2.2 Synthèse de PP	23
1.2.2.1 Procédé en suspension	23
1.2.2.2 Procédé en masse	24
1.2.2.3 Procédé en phase gazeuse	24
1.2.3 Stéréochimie du polypropylène	24
1.2.3.1 Polypropylène isotactique	24
1.2.3.2 Polypropylène syndiotactique	25
1.2.3.3 Polypropylène atactique	25
1.3 Additifs des matières plastiques	25
1.3.1 Les plastifiants	26
1.3.2 Les stabilisants	26
1.3.3 Les lubrifiants	26
1.3.4 Les pigments et les colorants	27
1.3.5 Les charges et les renforts	27
1.4 Les plastifiants phtalates	28
1.4.1 Définition	28
1.4.2 Le DEHP	28
1.4.3 Caractéristiques physico-chimiques du DEHP	29
1.4.4 Utilisation du DEHP dans l'industrie du PVC	29

1.4.5 Toxicité des phtalates	29
1.4.6 Exposition au DEHP lors d'une perfusion intraveineuse	30
1.4.7 Réglementation et sécurité liées aux emballages pharmaceutiques	31
1.5 Perfusion intraveineuse, historique, solutions injectables et fabrication des contenants	32
1.5.1 Perfusion intraveineuse	32
1.5.2 Historique de la perfusion	32
1.5.3 Solutions injectables	34
1.5.3.1 Solution de chlorure de sodium à 0,9%	34
1.5.3.1 Solution de glucose à 5%	34
1.5.3.1 Solution de glucose à 10%	34
1.5.4 Fabrication des poches et des flacons de perfusion	34
1.6 Interactions contenant/contenu dans l'emballage pharmaceutique	35
1.6.1 Adsorption	35
1.6.2 Absorption	36
1.6.3 Perméation	36
1.6.4 Migration	36
1.6.4.1 Définition	36
1.6.4.2 Facteurs influençant la migration	36
1.6.4.3 Migrants potentiels des emballages en PVC et en PP	37

## **Chapitre 2**

### Méthodologie expérimentale

2.1 Produits utilisés	39
2.1.1 Poches de perfusion intraveineuse	39
2.1.2 Flacons de perfusion intraveineuse	39
2.2 Mode opératoire des essais de migration	39
2.3 Appareillage et méthodes d'analyses	40
2.3.1 La spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier	40
2.3.2 La spectrométrie d'absorption atomique	41
2.3.3 La microscopie électronique à balayage	42
2.3.4 La chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse	43

## **Chapitre 3**

### Identification de la nature du polymère et des additifs rentrant dans la formulation des contenants

3.1 Introduction	46
------------------	----



3.2 Identification du polymère et des additifs utilisés dans la formulation des poches par la spectroscopie IRTF	46
3.3 Identification du polymère et des additifs utilisés dans la formulation des flacons par la spectroscopie IRTF	50
3.4 Identification des additifs utilisés dans la formulation des poches par la CG-SM	52

### **Chapitre 4**

#### Etude du phénomène de migration à partir des poches ayant contenu la solution injectable de chlorure de sodium à 0,9%

4.1 Application de la spectroscopie IRTF à l'étude du phénomène de migration	57
4.2 Application de la SAA à l'étude du phénomène de migration	63
4.3 Application de la MEB à l'étude du phénomène de migration	65
4.4 Application de la CG-SM à l'étude du phénomène de migration	66

### **Chapitre 5**

#### Etude du phénomène de migration à partir des poches ayant contenu la solution injectable de glucose à 5%

5.1 Application de la spectroscopie IRTF à l'étude du phénomène de migration	70
5.2 Application de la SAA à l'étude du phénomène de migration	75
5.3 Application de la MEB à l'étude du phénomène de migration	77
5.4 Application de la CG-SM à l'étude du phénomène de migration	78

### **Chapitre 6**

#### Etude du phénomène de migration à partir des poches ayant contenu la solution injectable de glucose à 10%

6.1 Application de la spectroscopie IRTF à l'étude du phénomène de migration	81
6.2 Application de la SAA à l'étude du phénomène de migration	86
6.3 Application de la MEB à l'étude du phénomène de migration	88
6.4 Application de la CG-SM à l'étude du phénomène de migration	89

### **Chapitre 7**

#### Etude du phénomène de migration à partir des flacons ayant contenu la solution injectable de chlorure de sodium à 0,9%

7.1 Application de la spectroscopie IRTF à l'étude du phénomène de migration	92
7.2 Application de la SAA à l'étude du phénomène de migration	102

7.3 Application de la MEB à l'étude du phénomène de migration	105
---	-----

## **Chapitre 8**

### Etude du phénomène de migration à partir des flacons ayant contenu la solution injectable de glucose à 5%

8.1 Application de la spectroscopie IRTF à l'étude du phénomène de migration	108
8.2 Application de la SAA à l'étude du phénomène de migration	119
8.3 Application de la MEB à l'étude du phénomène de migration	121

## **Chapitre 9**

### Comparaison des résultats issus de l'étude du phénomène de migration à partir des poches et des flacons ayant contenu les solutions injectables salées et glucosées

9.1 Introduction	124
9.2 Comparaison des résultats de la spectroscopie infrarouge	124
9.3 Comparaison des résultats de la spectrométrie d'absorption atomique	126
9.4 Comparaison des résultats de la chromatographie en phase gazeuse	129
9.5 Comparaison entre les résultats des flacons de sérum salé à 0,9% et ceux de sérum glucosé à 5%	131
9.5.1 Comparaison des résultats de la spectroscopie infrarouge	131
9.5.2 Comparaison des résultats de la spectrométrie d'absorption atomique	132
Conclusion générale	135
Références bibliographiques	139
Annexes	151

## Liste des abréviations et des symboles

<b>AAS</b>	Atomic absorption spectrometry
<b>ATR</b>	Attenuated total reflection
<b>BBP</b>	n-butyl benzyl phthalate
<b>CEE</b>	Communauté économique européenne
<b>CG-SM</b>	Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse
<b>CMR</b>	Cancérogène, mutagène, toxique pour la reproduction
<b>DBP</b>	Di-n-butyl phthalate
<b>DEHP</b>	Di (2-ethylhexyl) phthalate
<b>DEP</b>	Diéthyl phthalate
<b>DIDP</b>	Di(isodecyl) phthalate
<b>DINP</b>	Di(isononyl) phthalate
<b>DIOP</b>	Di(isooctyl) phthalate
<b>DMP</b>	Diméthyl phthalate
<b>DTDP</b>	Di-n-tridecyl phthalate
<b>EDL</b>	Electrodless discharge lamp
<b>EDS</b>	Energy dispersive (x-ray) spectrometry Spectrométrie à dispersion d'énergie (en français)
<b>EFSA</b>	European Food Safety Authority
<b>FID</b>	Flame ionization detector
<b>FTIR</b>	Fourier transform infrared
<b>GC-MS</b>	Gas chromatography coupled with mass spectrometry
<b>HCL</b>	Hollow cathode lamp
<b>HPLC</b>	High performance liquid chromatography Chromatographie liquide à haute performance (en français)
<b>HTE</b>	Huile de tournesol époxydée
<b>IMC</b>	Industries médico-chirurgicales
<b>IRTF</b>	Infrarouge à transformée de Fourier
<b>IV</b>	Intraveineuse
<b>L.D</b>	Limite de détection
<b>MEB</b>	Microscopie électronique à balayage
<b>MEHP</b>	Mono (2-ethylhexyl) phthalate
<b><i>m/z</i></b>	Masse/charge

<b>ODP</b>	n-octyldécyl phtalate
<b>PC</b>	Pharmacie centrale
<b>P.C.H</b>	Pharmacie centrale des hôpitaux
<b>PP</b>	Polypropylène
<b>ppb</b>	Partie par billion, $\mu\text{g}/\text{kg}$ ou $\mu\text{g}/\text{L}$
<b>ppm</b>	Partie par million, $\text{mg}/\text{kg}$ ou $\text{mg}/\text{L}$
<b>PVC</b>	Polyvinyl chloride ou polychlorure de vinyle
<b>RTA</b>	Réflexion totale atténuée
<b>SAA</b>	Spectrométrie d'absorption atomique
<b>SEM</b>	Scanning electron microscopy
<b>SGP</b>	Société Générale des Plastifiants
<b>TDI</b>	Tolerable daily intake
<b>Tg</b>	Température de transition vitreuse
<b>THF</b>	Tétrahydrofuranne

## Liste des figures

<b>Figure 1.1.</b> Structure chimique du polychlorure de vinyle	21
<b>Figure 1.2.</b> Configuration isotactique du polypropylène	24
<b>Figure 1.3.</b> Configuration syndiotactique du polypropylène	25
<b>Figure 1.4.</b> Configuration atactique du polypropylène	25
<b>Figure 1.5.</b> Diestérification de l'acide phtalique pour donner le diester phtalique	28
<b>Figure 1.6.</b> Les différents phénomènes d'interaction contenant/contenu :	35
1. Migration du contenant vers le contenu : (a) migration, (b) perméation. 2. Migration du contenu vers le contenant : (a) adsorption, (b) absorption, (c) perméation	
<b>Figure 2.1.</b> Photos des contenants des solutions injectables étudiés : (A) poches; (B) flacons	39
<b>Figure 3.1.</b> Spectres infrarouges du polychlorure de vinyle brut et des poches étudiées	47
<b>Figure 3.2.</b> Spectres infrarouges du polypropylène brut et des flacons étudiés	50
<b>Figure 3.3.</b> Chromatogrammes : (a) de l'extrait de la poche témoin; (b) de l'étalon DEHP	52
<b>Figure 3.4.</b> Spectres de masse : (a) de l'extrait de la poche à sérum témoin; (b) de l'étalon DEHP; (c) du DEHP selon la littérature	53 48
<b>Figure 3.5.</b> Schéma de décomposition du DEHP par la spectrométrie de masse	54
<b>Figure 4.1.</b> Spectres infrarouges globaux de la poche témoin et des poches ayant contenu le sérum salé à 0,9%, prélevées au bout de différents temps de contact	57
<b>Figure 4.2.</b> Zoom de la bande carbonyle dans la région comprise entre 1660-1780 $\text{cm}^{-1}$	58
<b>Figure 4.3.</b> Décomposition de la bande à 1722 $\text{cm}^{-1}$ dans le domaine compris entre 1670 – 1770 $\text{cm}^{-1}$ de la poche témoin et des poches ayant contenu le sérum salé à 0,9%	59
<b>Figure 4.4.</b> Variation des rapports d'absorbances des bandes caractéristiques des additifs issues des spectres des poches ayant contenu le sérum salé à 0,9%	62
<b>Figure 4.5.</b> Variation des teneurs résiduelles en métaux dans les poches conditionnant le sérum salé à 0,9%	64
<b>Figure 4.6.</b> Analyse par microscope électronique à balayage des pastilles issues des poches ayant contenu le sérum salé à 0,9%	65
<b>Figure 4.7.</b> Comparaison des taux résiduels de DEHP dans les poches ayant contenu le sérum salé à 0,9% à différents temps de contact	68

<b>Figure 5.1.</b> Spectres infrarouges globaux de la poche témoin et des poches ayant contenu le sérum glucosé à 5%, prélevées au bout de différents temps de contact	70
<b>Figure 5.2.</b> Zoom de la bande carbonyle dans la région comprise entre 1660-1780 $\text{cm}^{-1}$	71
<b>Figure 5.3.</b> Décomposition de la bande à <b>1722</b> $\text{cm}^{-1}$ dans le domaine compris entre 1670 – 1770 $\text{cm}^{-1}$ de la poche témoin et des poches ayant contenu le sérum glucosé à 5%	72
<b>Figure 5.4.</b> Variation des rapports d'absorbances des bandes caractéristiques issues des spectres des poches ayant contenu le sérum glucosé à 5%	74
<b>Figure 5.5.</b> Variation de la teneur résiduelle en métaux dans les poches conditionnant le sérum glucosé à 5%	76
<b>Figure 5.6.</b> Analyse par microscope électronique à balayage des pastilles issues des poches ayant contenu le sérum glucosé à 5%	77
<b>Figure 5.7.</b> Comparaison des taux résiduels de DEHP dans les poches ayant contenu le sérum glucosé à 5% à différents temps de contact	79
<b>Figure 6.1.</b> Spectres infrarouges globaux de la poche témoin et des poches ayant contenu le sérum glucosé à 10%, prélevées au bout de différents temps de contact	81
<b>Figure 6.2.</b> Zoom de la bande carbonyle dans la région comprise entre 1660-1780 $\text{cm}^{-1}$	82
<b>Figure 6.3.</b> Décomposition de la bande à <b>1722</b> $\text{cm}^{-1}$ dans le domaine compris entre 1670 – 1770 $\text{cm}^{-1}$ de la poche témoin et des poches ayant contenu le sérum glucosé à 10%	83
<b>Figure 6.4.</b> Variation des rapports d'absorbances des bandes caractéristiques issues des spectres des poches ayant contenu le sérum glucosé à 10%	85
<b>Figure 6.5.</b> Variation de la teneur résiduelle en métaux dans les poches conditionnant le sérum glucosé à 10%	87
<b>Figure 6.6.</b> Analyse par microscope électronique à balayage des pastilles issues des poches ayant contenu le sérum glucosé à 10%	88
<b>Figure 6.7.</b> Comparaison des taux résiduels de DEHP dans les poches ayant contenu le sérum glucosé à 10% à différents temps de contact	90
<b>Figure 7.1.</b> Spectres infrarouges globaux du flacon témoin et des flacons ayant contenu le sérum salé à 0,9%, prélevées au bout de différents temps de contact	92
<b>Figure 7.2.</b> Zoom de la <i>figure 7.1</i> entre 2850-2900 $\text{cm}^{-1}$	93
<b>Figure 7.3.</b> Zoom de la <i>figure 7.1</i> entre 1440-1480 $\text{cm}^{-1}$	93
<b>Figure 7.4.</b> Zoom de la <i>figure 7.1</i> entre 1340-1370 $\text{cm}^{-1}$	94
<b>Figure 7.5.</b> Zoom de la <i>figure 7.1</i> entre 1130-1190 $\text{cm}^{-1}$	94

<b>Figure 7.6.</b> Décomposition de la bande à <b>2869</b> $\text{cm}^{-1}$ dans la région comprise entre 2850 – 2900 $\text{cm}^{-1}$ du flacon témoin et des flacons ayant contenu le sérum salé à 0,9%	95
<b>Figure 7.7.</b> Décomposition de la bande à <b>1455</b> $\text{cm}^{-1}$ dans la région comprise entre 1440 – 1480 $\text{cm}^{-1}$ du flacon témoin et des flacons ayant contenu le sérum salé à 0,9%	96
<b>Figure 7.8.</b> Décomposition de la bande à <b>1360</b> $\text{cm}^{-1}$ dans la région comprise entre 1340 – 1370 $\text{cm}^{-1}$ du flacon témoin et des flacons ayant contenu le sérum salé à 0,9%	97
<b>Figure 7.9.</b> Décomposition de la bande à <b>1166</b> $\text{cm}^{-1}$ dans la région comprise entre 1130 – 1190 $\text{cm}^{-1}$ du flacon témoin et des flacons ayant contenu le sérum salé à 0,9%	98
<b>Figure 7.10.</b> Variation des rapports d'absorbances des bandes caractéristiques issues des spectres des flacons ayant contenu le sérum salé à 0,9%	102
<b>Figure 7.11.</b> Variation de la teneur résiduelle en métaux dans les flacons conditionnant le sérum salé à 0,9%	104
<b>Figure 7.12.</b> Analyse par microscope électronique à balayage des pastilles issues des flacons ayant contenu le sérum salé à 0,9%	106
<b>Figure 8.1.</b> Spectres infrarouges globaux de la poche témoin et des flacons ayant contenu le sérum glucosé à 5%, prélevées à différents temps de contact	108
<b>Figure 8.2.</b> Zoom de la <i>figure 8.1</i> entre 2850-2900 $\text{cm}^{-1}$	109
<b>Figure 8.3.</b> Zoom de la <i>figure 8.1</i> entre 2850-2900 $\text{cm}^{-1}$	109
<b>Figure 8.4.</b> Zoom de la <i>figure 8.1</i> entre 1340-1370 $\text{cm}^{-1}$	110
<b>Figure 8.5.</b> Zoom de la <i>figure 8.1</i> entre 1130-1190 $\text{cm}^{-1}$	110
<b>Figure 8.6.</b> Décomposition de la bande à <b>2869</b> $\text{cm}^{-1}$ dans la région comprise entre 2850 – 2900 $\text{cm}^{-1}$ du flacon témoin et des flacons ayant contenu le sérum glucosé à 5%	111
<b>Figure 8.7.</b> Décomposition de la bande à <b>1455</b> $\text{cm}^{-1}$ dans la région comprise entre 1440 – 1480 $\text{cm}^{-1}$ du flacon témoin et des flacons ayant contenu le sérum glucosé à 5%	112
<b>Figure 8.8.</b> Décomposition de la bande à <b>1360</b> $\text{cm}^{-1}$ dans la région comprise entre 1340 – 1370 $\text{cm}^{-1}$ du flacon témoin et des flacons ayant contenu le sérum glucosé à 5%	113
<b>Figure 8.9.</b> Décomposition de la bande à <b>1166</b> $\text{cm}^{-1}$ dans la région comprise entre 1130 – 1190 $\text{cm}^{-1}$ du flacon témoin et des flacons ayant contenu le sérum glucosé à 5%	114
<b>Figure 8.10.</b> Variation des rapports d'absorbances des bandes caractéristiques issues des spectres des flacons ayant contenu le sérum glucosé à 5%	118

<b>Figure 8.11.</b> Variation de la teneur résiduelle en métaux dans les flacons conditionnant le sérum glucosé à 5%	120
<b>Figure 8.12.</b> Analyse par microscope électronique à balayage des pastilles issues des flacons ayant contenu le sérum glucosé à 5%	121
<b>Figure 9.1.</b> Rapports d'absorbances des bandes caractéristiques dues aux additifs issues des spectres des poches ayant contenu le sérum glucosé à 5% et le sérum glucosé à 10%	125
<b>Figure 9.2.</b> Rapports d'absorbances des bandes caractéristiques dues aux additifs issues des spectres des poches ayant contenu le sérum salé à 0,9 %, le sérum glucosé à 5% et le sérum glucosé à 10%	126
<b>Figure 9.3.</b> Teneurs résiduelles en métaux dans les poches ayant contenu le sérum glucosé à 5 % et le sérum glucosé à 10%	127
<b>Figure 9.4.</b> Teneurs résiduelles en métaux dans les poches ayant contenu le sérum salé à 0,9%, le sérum glucosé à 5 % et le sérum glucosé à 10%	128
<b>Figure 9.5.</b> Taux de migration de DEHP à partir des poches ayant contenu le sérum glucosé à 5% et le sérum glucosé à 10%	129
<b>Figure 9.6.</b> Taux de migration de DEHP à partir des poches ayant contenu le sérum salé à 0,9%, le sérum glucosé à 5% et le sérum glucosé à 10%	130
<b>Figure 9.7.</b> Rapports d'absorbances des bandes caractéristiques issues des spectres des flacons ayant contenu le sérum salé à 0,9% et le sérum glucosé à 5%	132
<b>Figure 9.8.</b> Comparaison des teneurs résiduelles en métaux dans les flacons ayant contenu le sérum salé à 0,9% et le sérum glucosé à 5%	133



## Liste des tableaux

<b>Tableau 2.1.</b> Conditions opératoires de la CG-SM pour l'analyse du DEHP	44
<b>Tableau 3.1.</b> Groupements fonctionnels caractéristiques du PVC brut	48
<b>Tableau 3.2.</b> Groupements fonctionnels caractéristiques des additifs	48
<b>Tableau 3.3.</b> Groupements fonctionnels caractéristiques du PP et des additifs	51
<b>Tableau 4.1.</b> Rapports d'absorbances des bandes caractéristiques issues des spectres des poches ayant contenu le sérum salé à 0,9% en fonction du temps de contact	61
<b>Tableau 4.2.</b> Teneurs résiduelles en métaux dans les poches conditionnant le sérum salé à 0,9% en fonction du temps de contact	63
<b>Tableau 4.3.</b> Résultats d'analyses du DEHP dans l'extrait de la poche témoin et dans celui des poches ayant contenu le sérum salé à 0,9%	66
<b>Tableau 5.1.</b> Rapports d'absorbances des bandes caractéristiques issues des spectres des poches ayant contenu le sérum glucosé à 5% en fonction du temps de contact	73
<b>Tableau 5.2.</b> Teneurs résiduelles en métaux dans les poches conditionnant le sérum glucosé à 5% en fonction du temps de contact	75
<b>Tableau 5.3.</b> Résultats d'analyses du DEHP dans l'extrait de la poche témoin et dans celui des poches ayant contenu le sérum glucosé à 5%	78
<b>Tableau 6.1.</b> Rapports d'absorbances des bandes caractéristiques issues des spectres des poches ayant contenu le sérum glucosé à 10% en fonction du temps de contact	84
<b>Tableau 6.2.</b> Teneurs résiduelles en métaux dans les poches conditionnant le sérum glucosé à 10% en fonction du temps de contact	86
<b>Tableau 6.3.</b> Résultats d'analyses du DEHP dans l'extrait de la poche témoin et dans celui des poches ayant été en contact du sérum glucosé à 10%	89
<b>Tableau 7.1.</b> Rapports d'absorbances des bandes caractéristiques issues des spectres des flacons ayant contenu le sérum salé à 0,9% en fonction du temps de contact	101
<b>Tableau 7.2.</b> Teneurs résiduelles en métaux dans les flacons conditionnant le sérum salé à 0,9% en fonction du temps de contact	103
<b>Tableau 8.1 :</b> Rapports d'absorbances des bandes caractéristiques issues des spectres des flacons ayant contenu le sérum glucosé à 5% en fonction du temps de contact	117
<b>Tableau 8.2.</b> Teneurs résiduelles en métaux dans les flacons conditionnant le sérum glucosé à 5% en fonction du temps de contact	119

# **Introduction générale**

---

Un des rôles essentiels de l'emballage est d'assurer une bonne protection du produit emballé. Cependant, si l'emballage doit éviter les pollutions et les contaminations extérieures que pourraient subir les produits emballés, il faut également que le matériau utilisé soit le plus inerte possible. Parmi les polymères utilisés dans les emballages en plastiques, figurent le polychlorure de vinyle (PVC) et le polypropylène (PP) en raison de leur faible coût et de leur polyvalence en ce qui concerne la modification des propriétés de fabrication. L'utilisation de ces polymères dans des dispositifs médicaux, notamment dans des récipients de perfusion intraveineuse, est une application courante afin de remplacer le verre qui est un matériau très fragile [1, 2].

Les produits d'emballage en PVC et en PP sont fabriqués en incorporant des additifs (des plastifiants, des stabilisants, des lubrifiants, etc.) dans le polymère rigide afin d'améliorer ses caractéristiques physiques et/ou chimiques. Sachant que ces substances ne sont pas liées chimiquement au polymère; la migration de ces additifs à partir des contenants vers le milieu en contact avec ceux-ci peut se produire [3-7].

Dans la formulation des plastiques en PVC utilisés dans le domaine médical, les esters de phtalates sont couramment utilisés comme plastifiants -atteignant jusqu'à 40% du poids massique des emballages- dont spécifiquement le di (2-éthylhexyle) phthalate (DEHP) qui est très répandu dans l'environnement et qui peut nuire à la santé humaine et à celle des animaux. Des recherches portant sur différents modèles d'animaux ont montré que le DEHP pouvait induire des effets d'hépatotoxicité, modifier la régulation transcriptionnelle du transporteur de glucose 2 (GLUT2) et provoquer une neurotoxicité via le stress oxydatif [8-12]. Il a aussi été prouvé que le DEHP est associé à divers effets néfastes sur la santé humaine, notamment l'infertilité anormale, la perturbation du système endocrinien ainsi que la susceptibilité à développer un cancer de la thyroïde et du sein [13-20].

La migration globale des additifs ou la migration spécifique du DEHP à partir de dispositifs médicaux plastifiés, spécialement les poches et les flacons utilisés dans le traitement par perfusion intraveineuse, n'a pas été assez étudiée dans la littérature. Cependant, certains travaux ont pu démontrer que ces dispositifs médicaux peuvent être une source d'exposition à certains additifs ayant migré à partir de ces contenants tels que les phtalates, plus précisément le DEHP, ce dernier peut représenter un risque pour les patients recevant des perfusions à répétition. *Bernard et al.* [21] ont réalisé une étude faite *in vitro* afin d'évaluer la performance de migration du DEHP à partir du PVC plastifié utilisé dans des dispositifs médicaux destinés à la perfusion intraveineuse et à la nutrition artificielle; le taux de DEHP

ayant migré dans le simulant a atteint 4%, ce qui représentait 1/8 de la quantité initiale présente dans les dispositifs étudiés. Dans les travaux de *Bourdeaux et al.* [22], les auteurs ont mis au point une méthode polyvalente par CG-SM pour identifier et quantifier à la fois le DEHP et ses plastifiants alternatifs dans les dispositifs médicaux. *Štrac et al.* [23] ont suivi durant une année la concentration du DEHP ayant migré à partir des poches en PVC dans la solution injectable. Dans l'étude de *Veiga et al.* [24], les échantillons étudiés étaient des poches de perfusion vides, remplies au laboratoire avec une solution synthétique de chlorure de sodium à 0,9%, la mise en évidence de la migration du DEHP a été effectuée par la chromatographie liquide à haute performance (HPLC). Dans le travail effectué par *Gotardo et son équipe* [25], les poches de PVC ont été coupées en pastilles, puis ces dernières ont été émergées dans des solutions synthétiques de chlorure de sodium pendant 12 heures; la mise en évidence du phénomène de migration a été réalisée par la chromatographie en phase gazeuse dont l'appareil est équipé d'un détecteur à ionisation de flamme (FID). *Haned et al.* [26] ont procédé à l'évaluation du potentiel de la migration du DEHP à partir des poches en PVC contenant des solutions synthétiques de chlorure de sodium à 0,9% et de glucose à 5%, tout en comparant deux méthodes d'extractions; des taux de migration plus ou moins bas mais non négligeables ont été trouvés.

Dans tous les travaux cités ci-dessus, la migration du DEHP a été mise en évidence, mais aucune étude n'a été réalisée avec de véritables poches pour solutions injectables et aucune mise en évidence du phénomène de migration n'a été effectuée sur des flacons de solutions injectables dans des conditions réelles de stockage. Aussi, notre contribution dans cette thématique a porté sur l'étude du phénomène de migration à partir de ces contenants dans les conditions réelles de stockage.

Le présent travail a pour but d'étudier la migration d'additifs vers des solutions injectables intraveineuses, appelées communément sérum salé et sérum glucosé, conservées dans des emballages en plastique (poches et flacons). Les poches et les flacons de sérum salé à 0,9% et de sérum glucosé à 5% sont commercialisés par la société des Industries Médico-Chirurgicales. Les poches de sérum glucosé à 10% sont commercialisées par l'unité de production de Saidal sise à Dar El Beida. Ces contenants sont distribués aux établissements de santé sur tout le territoire national par la Pharmacie Centrale des Hôpitaux (P.C.H).

Les premiers emballages étudiés sont les poches en PVC plastifié utilisées comme contenants de trois types de solutions injectables, une solution saline à 0,9% de chlorure de sodium (NaCl), une solution glucosée à 5% et une solution glucosée à 10%. Les deuxièmes

emballages considérés sont les flacons en polypropylène semi-rigide utilisés comme contenants de deux types de solutions injectables, une solution saline à 0,9% de chlorure de sodium et une solution glucosée à 5%. Dans cette étude, les contenants sont utilisés pour la thérapie parentérale, spécifiquement dans la perfusion intraveineuse dans un hôpital local à Alger. Ils ont été conservés dans des conditions réelles de stockage à la Pharmacie Centrale (PC) de l'hôpital qui est le lieu habituel de stockage de ces contenants avant leur utilisation par les différents services, tout en respectant la température de conservation ( $20 \pm 2$  °C) ainsi que la durée de stockage qui diffère d'un emballage à un autre et en fonction du type de solutions conservées.

Le phénomène de migration a d'abord été étudié par la spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (IRTF), après avoir identifié en premier lieu la nature du polymère qui rentre dans la formulation du plastique de chaque emballage étudié et confirmé ce qui a été diffusé dans le site officiel des fabricants. La spectrométrie d'absorption atomique (SAA) a été utilisée comme technique complémentaire à la spectroscopie infrarouge en suivant la teneur des métaux lourds détectés dans la formulation du plastique des poches et des flacons étudiés. La microscopie électronique à balayage (MEB) a été utilisée afin d'analyser la morphologie superficielle des échantillons étudiés. La chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (CG-SM) a été utilisée dans le cas des investigations effectuées sur les poches en PVC afin d'identifier la nature du plastifiant, de quantifier la teneur résiduelle de DEHP dans les poches à différents temps de contact et de mettre en évidence le phénomène de migration.

Le présent document est constitué de neuf chapitres. Le premier chapitre comporte des rappels bibliographiques sur le polychlorure de vinyle, le polypropylène et les additifs ajoutés aux matières plastiques tout en détaillant la partie qui concerne les phtalates, la perfusion intraveineuse, les poches et les flacons de perfusion, ainsi que les interactions contenant/contenu. Le deuxième chapitre traite la méthodologie expérimentale et les conditions opératoires appliquées dans ce travail. Les résultats et leurs discussions sont regroupés en six chapitres : les cinq premiers chapitres traitent le phénomène de migration dans les cinq contenants étudiés, le sixième chapitre comporte une étude comparative du phénomène de migration entre les contenants. Enfin, une conclusion générale est donnée.

# **Chapitre 1**

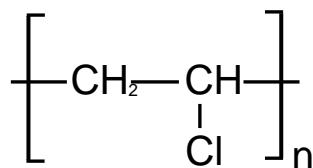
## **Synthèse bibliographique**

---

## 1.1 Polychlorure de vinyle (PVC)

### 1.1.1 Présentation du PVC

Le polychlorure de vinyle (*figure 1.1*) est un polymère de grande consommation et le plus versatile, dont le symbole international "PVC" découle de l'appellation en anglais "polyvinyl chloride". Composé de carbone, d'hydrogène et de chlore; le carbone et l'hydrogène proviennent du pétrole (43%) tandis que le chlore est originaire de sel (57%). Le polychlorure de vinyle est un polymère thermoplastique de synthèse amorphe ou faiblement cristallin, formé par polymérisation radicalaire à partir du monomère de chlorure de vinyle à l'aide de catalyseurs au peroxyde [27, 28].



**Figure 1.1.** Structure chimique du polychlorure de vinyle.

### 1.1.2 Synthèse du PVC

La réaction de polymérisation du chlorure de vinyle monomère par voie radicalaire donne naissance à des macromolécules linéaires de masses moléculaires moyennes dont la répartition présente une allure gaussienne asymétrique. C'est une réaction fortement exothermique. Il existe plusieurs procédés industriels de polymérisation du chlorure de vinyle monomère [29] : procédé en suspension, procédé en émulsion et procédé en masse.

#### 1.1.2.1 Procédé en suspension

Dans une polymérisation en suspension, le mélange du monomère et de l'amorceur organique -tous deux non miscibles à l'eau- est dispersé sous forte agitation dans une phase aqueuse, formant des gouttelettes en suspension de taille comprise entre 50 et 200  $\mu\text{m}$ . Chaque goutte du mélange monomère-amorceur représente un mini-réacteur de polymérisation [30].

#### 1.1.2.2 Procédé en émulsion

Dans ce procédé, le monomère *chlorure de vinyle* est maintenu en émulsion stable dans l'eau avec des émulsifiants. La polymérisation est activée par des amorceurs solubles dans l'eau. Après séchage de l'émulsion, on obtient des grains de PVC de 15 à 200  $\mu\text{m}$  de diamètre [31].

### **1.1.2.3 Procédé en masse**

Dans ce procédé, on ajoute l'amorceur au monomère en milieu homogène en présence d'un gaz inerte; cette méthode permet d'éviter l'eau et les dispersants, la difficulté étant d'évacuer la chaleur de la réaction. Le PVC ainsi fabriqué est exempt d'adjuvants et présente une structure avantageuse pour la mise en œuvre [31].

### **1.1.3 Techniques utilisées dans la réalisation des emballages en PVC**

Toute mise en œuvre de PVC nécessite au préalable un mélange du polymère avec les additifs nécessaires. L'homogénéisation des mélanges est réalisée par des traitements mécaniques ou thermomécaniques; le PVC ainsi préparé se présente sous la forme mélange à sec, aggloméré ou granulé qui peut être mis en œuvre selon les techniques habituelles de transformation citées ci-dessous (liste non exhaustive) [32, 33] :

- **Extrusion** : c'est une technique qui permet l'obtention des profilés, des tubes, des feuilles et des plaques.
- **Soufflage** : cette technique est utilisée pour réaliser des corps creux par association d'une extrudeuse et d'une presse à souffler. Elle permet de transformer le PVC rigide ou semi-rigide en bouteille et récipient.
- **Calandrage** : cette technique permet la transformation du PVC en films et feuilles rigides ou souples.
- **Injection**: cette technique est utilisée pour réaliser des pièces en PVC rigide.
- **Thermoformage**: le PVC se forme très bien à chaud pour donner des pièces telles que les blisters pharmaceutiques ou alimentaires.

### **1.1.4 PVC dans le domaine médical**

Le PVC est très présent dans de nombreux secteurs, les formulations sont différentes afin de s'adapter aux applications et aux réglementations. Le PVC est utilisé dans le secteur médical principalement dans le matériel hospitalier tels que les contenants utilisés dans la conservation des solutions injectables suite à ses qualités [28] :

- Inertie;
- Innocuité;
- Transparence et imprimabilité;



- Imperméabilité et soudabilité, afin de maintenir le niveau de stérilisation;
- Souplesse.

## 1.2 Polypropylène (PP)

### 1.2.1 Présentation du PP

Le polypropylène est un thermoplastique représentant 21% du total des matières plastiques, l'un des quatre grands thermoplastiques dont le PVC fait partie. Il est obtenu par polymérisation d'un seul monomère, le propylène. Les produits commerciaux ont un taux de cristallinité variant entre 50 à 70% [34].

Ce thermoplastique a été produit avant 1950, seulement les intérêts industriels ont commencé, quand en 1954 l'italien *G. Natta* et son équipe ont élaboré le premier polypropylène isotactique cristallin. L'élaboration devient possible grâce aux catalyseurs à base de mélanges organométalliques découverts par *K. Ziegler*. Ces catalyseurs sont capables d'ordonner suivant une structure isotactique chaque molécule durant la polymérisation; aujourd'hui, ces catalyseurs sont souvent appelés *Ziegler-Natta*. Depuis, le polypropylène a connu un grand succès dans le domaine des emballages [34].

En dehors du flaconnage, réalisé en soufflage, le secteur médical utilise des objets en polypropylène injecté pour emballages rigides, flacons, seringues et certains matériels de laboratoire. Il présente l'avantage de supporter l'aseptisation thermique à une température dépassant 100 °C [35].

### 1.2.2 Synthèse du PP

Il existe trois sortes de procédés qui ont été développés pour la polymérisation du PP, selon le milieu réactionnel [36, 37] : procédé en suspension, procédé en masse et procédé en phase gazeuse.

#### 1.2.2.1 Procédé en suspension

C'est le procédé le plus représentatif dans la polymérisation du PP, le procédé comprend plusieurs étapes:

- La préparation du catalyseur : le catalyseur préparé est généralement le  $TiCl_3$  issu du mélange de  $TiCl_4$  et de  $Al(C_2H_5)_3$  dans un réacteur agité en acier inoxydable;



### 1.2.3.2 Polypropylène syndiotactique

La répartition des groupes  $-CH_3$  du carbone tertiaire se fait alternativement de chaque côté de la chaîne (figure 1.3). Ce polypropylène est caractérisé par son faible degré de cristallinité dont l'augmentation de la cristallinité accroît la résistance mécanique et la dureté.

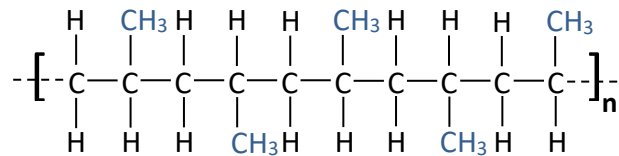


Figure 1.3. Configuration syndiotactique du polypropylène.

### 1.2.3.3 Polypropylène atactique

La répartition des groupes  $-CH_3$  du carbone tertiaire se fait au hasard le long de la chaîne polymérique (figure 1.4). Ce produit est amorphe.

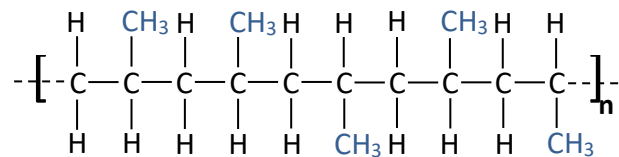


Figure 1.4. Configuration atactique du polypropylène.

## 1.3 Additifs des matières plastiques

Aujourd'hui, tous les polymères fournis par le fabricant contiennent des additifs qui doivent être compatibles avec le polymère de base. Ces additifs peuvent être des solides, des liquides, des gaz ou d'autres polymères. Le PVC est le meilleur exemple des polymères auquel on ajoute ce genre de substances. En termes de fonction, les additifs suivants sont les plus importants : les plastifiants, les stabilisants, les lubrifiants, les pigments et les colorants, les charges et les renforts.

En général, les additifs doivent avoir les caractéristiques suivantes [39, 40] :

- Efficaces dans leur fonction;
- Stables dans les conditions de traitement et de service;
- Non toxiques;
- Inertes;
- Bon rapport *performance/prix*.

### **1.3.1 Les plastifiants**

Les plastifiants sont des molécules organiques volumineuses, généralement de 300 à 600 g/mole de poids moléculaire, ce qui induit une faible volatilité; incorporés seuls ou en combinaison dans un polymère afin d'augmenter sa flexibilité ou sa maniabilité (plastification externe). Ces composés sont destinés à réduire la tension de déformation, la dureté, la densité, la viscosité et la charge électrostatique d'un polymère, tout en augmentant la flexibilité de la chaîne du polymère en abaissant la température de transition vitreuse (Tg) et la résistance à la rupture.

Les plastifiants destinés à l'industrie du PVC sont quelque peu polaires afin d'être compatibles avec la résine du PVC. La masse molaire et la taille physique du plastifiant ainsi que les paramètres de solubilité ont un effet majeur sur l'attraction dipolaire et donc les propriétés finales d'un composé flexible. Les phtalates et les adipates sont les plastifiants les plus courants dans cette industrie, puis viennent d'autres familles de plastifiants tels que les trimellitates, les azelates, les sébaçates, etc [41-43].

### **1.3.2 Les stabilisants**

Les stabilisants sont des additifs intentionnels, ajoutés aux polymères pour leur offrir une protection contre la chaleur, la lumière UV ou l'oxygène. Dans le cas du PVC, la température de décomposition thermique étant très inférieure à la température de mise en œuvre, l'utilisation de stabilisants thermiques appropriés est essentielle pour le protéger contre les phénomènes de dégradation. Certains stabilisants peuvent contenir des métaux lourds ou leurs ions, tels que le plomb, l'antimoine, le baryum, le cadmium, le nickel, le zinc, le calcium, etc [40, 44].

Le polychlorure de vinyle est un polymère qui devrait être en théorie résistant à la dégradation du fait de la forte énergie de la liaison carbone-chlore, mais la formation de défauts de structures lors de l'étape de polymérisation tels que les atomes de chlore labiles, entraîne l'instabilité du PVC et provoque sa dégradation par la réaction de déshydrochloruration en chaîne ou par oxydation, d'où la nécessité d'ajout de stabilisants [45, 46].

### **1.3.3 Les lubrifiants**

Les lubrifiants sont des adjuvants ajoutés en faible quantité qui abaissent la contrainte mécanique nécessaire à la mise en œuvre d'un plastique. Un lubrifiant à usage interne appelé

aussi *lubrifiant de matières à mouler* est ajouté à la résine afin d'améliorer le glissement des molécules de celle-ci à l'état fluide ou à l'état plasto-élastomérique.

Le rôle de cet adjuvant est complémentaire à celui du plastifiant, puisqu'il améliore la fluidité de la résine à la température de la mise en œuvre. Le même ou un autre lubrifiant, appelé *lubrifiant de moules* est appliqué sur le moule, afin de réduire l'adhésivité de la résine sur l'outil et améliorer en même temps l'aspect de l'objet moulé. Les lubrifiants les plus couramment utilisés sont [47] :

- Les stéarates métalliques : stéarates de (Al, Ba, Ca, Pb, Mg et surtout de Zn);
- Les huiles minérales;
- Les cires de polyéthylène;
- Les paraffines.

#### **1.3.4 Les pigments et les colorants**

Les pigments sont des matériaux solides insolubles dans le milieu qu'ils colorent. Ils ont la capacité de diffuser et d'absorber la lumière. Les colorants sont des matières solubles qui absorbent la lumière mais ne la diffusent pas; ainsi, la couleur des colorants est souvent plus brillante, plus nette, transparente ou plus propre que celle des pigments. Dans l'industrie des plastiques, les pigments sont très utilisés pour donner la couleur aux emballages malgré ce qui précède, car en général les pigments sont plus stables thermiquement, à l'exposition à la lumière et ne sont pas sujets des migrations. Les pigments produisent des couleurs opaques dans les sections épaisses et translucides dans les sections plus minces [48]. Parmi les pigments utilisés dans l'industrie des emballages, on retrouve : les oxydes (de titane, de zinc et de fer); les sulfates de cadmium, les chromates de plomb, le noir de carbone, etc. Pour les colorants utilisés, on retrouve les azoïques et les anthraquinoniques [49, 50].

#### **1.3.5 Les charges et les renforts**

On appelle charge tout composé pulvérulent, fibreux ou en film, végétal ou synthétique, organique ou minéral, non miscible avec le polymère, et qui ajouté en quantité importante à celui-ci, permet d'en modifier les propriétés physiques, thermiques, mécaniques et électriques ou juste d'en abaisser le prix de revient. Lorsqu'il n'y a pas d'interactions moléculaires fortes entre la matrice polymère et la charge, celle-ci est simplement incluse dans la matrice et joue le rôle de diluant. Dans le cas d'interactions fortes, la charge peut avoir un rôle renforçant marqué, donc les renforts sont des charges ajoutées à la résine afin d'améliorer les

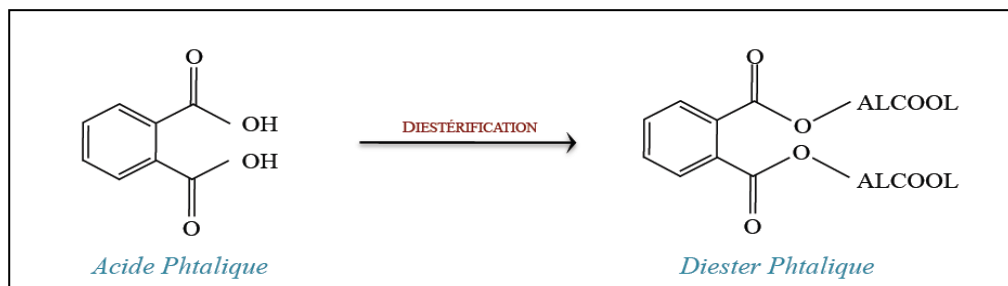
caractéristiques mécaniques de celle-ci [51, 52]. Les renforts sont de nature filamentaire : fibres minérales comme la fibre de verre, synthétiques organiques (carbone, aramide) ou encore les fibres naturelles cellulosiques (jute, lin, bois, alfa, sisal, kénaf, etc.) [53, 54].

## 1.4. Les plastifiants phtalates

### 1.4.1 Définition

Les phtalates sont une famille de composés chimiques à chaînes carbonées, dérivés par diestérisation de l'acide phtalique ( $C_6H_4(COOH)_2$ ) (figure 1.5) dont la longueur de la chaîne carbonée provenant des alcools détermine le type de phtalate (DEHP, DMP, DEP, DBP, DTDP, BBP, DIOP, DINP, DIDP, etc.). Ils se présentent généralement sous forme de liquides organiques visqueux et transparents. Leur volatilité est très faible et ils n'émettent dans l'atmosphère que très peu de vapeurs dans les conditions normales usuelles [55].

Les phtalates sont apparus dans les années 1920, en remplacement du camphre qui était alors le plastifiant utilisé dans la synthèse du nitrate de cellulose. Dès 1931, les phtalates sont utilisés dans le procédé de plastification des articles en PVC, comme fluidifiants de ces composés. Les phtalates rentrent dans la fabrication des emballages plastiques, jouets, adhésifs et colles, peintures industrielles, revêtements de surface, encres d'imprimantes, insecticides, détergents et solvants et également dans différents produits cosmétiques tels que parfums, déodorants, vernis à ongles, laques pour cheveux [55].



**Figure 1.5.** Diestérisation de l'acide phtalique pour donner le diester phtalique.

### 1.4.2. Le DEHP

Le DEHP est le di (2-éthylhexyl) phthalate, également appelé phthalate de bis (2-éthylhexyle) ou bis (2-éthylhexyl) acide 1,2-benzènedicarboxylique, est un diester synthétique de l'o-acide phtalique, dont le N° CAS est 117-81-7 [56]. Il est obtenu par estérisation de l'anhydride phtalique sur un excès d'alcool (2-éthyl hexanol) en présence d'un catalyseur (acide sulfurique), selon la réaction suivante [57] :



Le di (2-éthylhexyl) phthalate est utilisé pour ses propriétés plastifiantes, plus de 95% est employé dans l'industrie des polymères (résines vinyliques, esters cellulosiques, caoutchouc, etc.) et plus particulièrement pour la production d'articles en PVC souple. Le DEHP apporte à ce dernier la flexibilité et facilite sa mise en forme. La part restante du DEHP consommé dans la fabrication de matériaux non polymères tels que : les colles, les céramiques, les peintures, les encres, les vernis, etc. Il entre pour plus de 50% dans la composition des plastiques à usage médical [57].

#### **1.4.3. Caractéristiques physico-chimiques du DEHP**

A température et pression ambiantes, le DEHP est un liquide huileux, très peu volatil, presque incolore et d'odeur très faible. Le DEHP est un composé hydrophobe, il est pratiquement insoluble dans l'eau mais se dissout bien dans la plupart des solvants organiques et a une forte affinité pour les lipides et les graisses. C'est un produit stable dans les conditions normales d'utilisation. A température élevée, sa décomposition peut donner naissance à de l'anhydride phtalique. Il peut réagir dangereusement avec les bases et les acides forts ainsi que les produits oxydants forts. Le DEHP n'est pas considéré comme corrosif à l'égard des métaux [56].

#### **1.4.4. Utilisation du DEHP dans l'industrie du PVC**

Le PVC a été synthétisé pour la première fois au 19<sup>ème</sup> siècle; c'est la vision de *Waldo Semon* de l'utilité du PVC plastifié qui a initié la croissance de l'industrie du PVC flexible. En 1933, le brevet de *Semon* a été accordé sur l'utilisation du PVC avec des solvants tels que l'éther o-nitrodiphénylique, le phtalate de dibutyle et le phosphate de tricrésyle pour produire une composition semblable à celle du caoutchouc. Peu de temps après, le brevet sur la composition du di (2-éthylhexyl) phthalate (DEHP) a été accordée; ce brevet décrivait l'application du DEHP comme plastifiant pour les compositions plastiques de nitrocellulose, peu de temps après comme plastifiant du PVC en donnant des performances exceptionnelles par rapport aux autres plastifiants disponibles. Le DEHP est devenu disponible sur le marché en 1940 et est resté depuis lors le plastifiant le plus important pour le chlorure de polyvinyle [58, 59].

#### **1.4.5 Toxicité des phtalates**

La toxicité des phtalates sur l'organisme est un fait suspecté et examiné depuis de nombreuses années. En se basant à la fois sur les modèles animaux expérimentaux ainsi que

sur les études épidémiologiques chez l'homme, un grand nombre d'équipes ont démontré les effets délétères de ces composés dans différents organes, notamment le foie, la thyroïde ainsi que l'appareil reproducteur [60-62]; pour ces raisons, actuellement, il existe de nombreuses alternatives différentes aux plastifiants phtalates, cependant, deux groupes de base, qui sont actuellement utilisés : le premier groupe comprend les adipates, les benzoates, les citrates, les acides cyclohexane dicarboxyliques, les esters acétylés de glycérol, les esters de phosphate, les sébaçates, les téréphtalates et les trimellitates. Le deuxième groupe sont des plastifiants fabriqués à partir de matières premières renouvelables (les huiles et graisses végétales, etc.) [63].

#### **1.4.6 Exposition au DEHP lors d'une perfusion intraveineuse**

La perfusion intraveineuse est une des sources potentiellement importantes d'exposition au DEHP. A l'hôpital, les patients peuvent recevoir des médicaments, de la nourriture (comme une nutrition parentérale totale) et d'autres fluides, tels que du sérum salé ou du sérum glucosé par perfusion IV. Une configuration du système intraveineux comprend une poche ou un flacon contenant une solution et une tubulure qui achemine la solution du contenant vers le cathéter inséré dans la veine du patient. Environ 80% des kits IV sont fabriqués avec des poches et tubes en PVC plastifié au di (2-ethylhexyl) phthalate.

La migration du di (2-ethylhexyl) phthalate aux médicaments et produits intraveineux est bien établie. Cette migration dans les produits IV standards tels que le sérum salé ou le sérum glucosé est dépendante de la quantité de DEHP initialement présente dans l'emballage, de la vitesse de la migration de la molécule dans la solution conservée, de la durée et de la surface de contact, et de la température de stockage. Des travaux ont rapporté que les concentrations du DEHP ayant migré à partir des poches en PVC contenant du sérum salé ont atteint 0,16 mg/L et à partir des poches contenant du sérum glucosé ont atteint 0,36 mg/L [64]. L'application d'un débit de perfusion a un effet non négligeable sur le processus de relargage du DEHP. Cependant, plus le débit d'administration d'une solution est lent, plus la quantité de DEHP relarguée sera importante. *Bagel-Boithias et al* [65] ont montré que la quantité cumulée de DEHP ayant migré après perfusion de 250 mL d'étoposide est de 500 mg à 90 mL/h et de 1000 mg à 30 mL/h. Ce facteur est intéressant à évoquer en pédiatrie où les débits de perfusion des mélanges nutritifs sont particulièrement faibles [66].

La quantité du DEHP à laquelle le patient est exposé lors d'une perfusion intraveineuse peut être faible mais l'exposition est directe puisque le composé passe directement dans le sang, ce qui entraîne une biodisponibilité très élevée. Lorsque le DEHP se trouve dans le sang, il n'est



initialement pas soumis aux hydrolyses de l'intestin, ce qui signifie qu'une plus grande proportion de DEHP entre dans la circulation systémique. Progressivement, la concentration en DEHP diminue à mesure que le mono (2-héthylhexyl) phtalate (MEHP) est formé. Le DEHP présent est totalement lié aux protéines avec un temps de demi-vie 18,6 heures, alors que son produit d'hydrolyse, le MEHP, s'équilibre entre les formes libres et liées de l'albumine, avec un temps de demi-vie plus élevé.

L'âge des patients, séparés en trois catégories (femmes enceintes, nouveau-nés et adultes) et l'influence éventuelle des problèmes de santé pour lesquels est traité le patient, une défaillance des reins, par exemple, pouvant réduire la capacité d'élimination du DEHP dans les urines, sont à prendre en compte chez les patients recevant des traitements et/ou des nutriments par voie intraveineuse pour une longue durée [57].

#### **1.4.7. Réglementation et sécurité liées aux emballages pharmaceutiques**

L'utilisation et l'exposition aux phtalates a toujours préoccupé les organismes de réglementation. Par conséquent, le 7 décembre 1999, l'Union Européenne a restreint temporairement l'utilisation de sept phtalates : phtalate de di (2-éthylhexyle) (DEHP), phtalate de di-isononyle (DINP), phtalate de di-n-octyle (DNOP), phtalate de di-isodécyle (DIDP), phtalate de butyle benzyle (BBP) et dibutyle phtalate (DBP) dans les jouets mous et les produits de puériculture en PVC destinés à être placés dans la bouche des enfants de moins de trois ans [67].

L'agence européenne des produits chimiques considère certains phtalates, dont le DEHP, comme des substances extrêmement préoccupantes et oblige les fabricants à obtenir l'autorisation de les utiliser dans certains produits [68]. Cependant, la révision de la Directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux introduite par la Directive 2007/47/CE, a pris en compte la question des phtalates.

Une exigence essentielle renforce les obligations des fabricants de dispositifs médicaux destinés à administrer dans l'organisme et/ou à retirer de l'organisme des médicaments, des liquides biologiques et autres substances ou des dispositifs destinés au transport et au stockage de ces liquides ou substances contenant des phtalates classés comme CMR de catégories 1 ou 2 conformément à l'annexe I de la Directive 67/548/CE. Cette disposition comprend deux volets, dont le premier vise à exiger un étiquetage spécifique de ces dispositifs médicaux. Le second exige la justification spécifique de l'utilisation de cette substance et l'indication dans la notice d'information des risques résiduels et des mesures

de précaution appropriées dans le cas où les dispositifs médicaux sont spécialement destinés aux enfants ou aux femmes enceintes ou allaitantes [69].

## **1.5 Perfusion intraveineuse, historique, solutions injectables et fabrication des contenants**

### **1.5.1 Perfusion intraveineuse**

La perfusion intraveineuse se définit comme un acte de soins consécutif à une prescription médicale consistant à administrer par voie parentérale une préparation injectable, contenue dans un récipient et transférée au moyen d'un dispositif approprié reliant ce récipient au système veineux du patient. Cette voie d'administration peut durer de quelques minutes à plusieurs heures voir à quelques jours. L'écoulement du liquide se fait par la gravité ou par un système actif, en général, pompe volumétrique ou pousse-seringues [70, 71].

La perfusion intraveineuse est employée lorsque le recours à la voie orale est difficile, voir impossible, suite aux conditions cliniques du patient, ou lorsqu'il n'existe aucune forme galénique adéquate, notamment dans le contexte de la pédiatrie et de la néonatalogie. De plus, cette voie d'administration permet d'obtenir une réponse rapide recherchée dans certaines situations cliniques. Dans la pratique, les cliniciens élaborent une ligne de perfusion principale délivrant une solution d'hydratation au patient, qui peut être du sérum salé isotonique à 0,9%, une solution du glucose isotonique à 5% ou hypertonique à 10%. Une seconde perfusion rejoint la principale au point de jonction, elle consiste souvent à l'administration continue ou discontinue d'un médicament, tels que les nutriments, les antibiotiques, les agents anesthésiques IV, l'insuline et autres hormones, les anticoagulants, etc.

Dans les monographies de la pharmacopée européenne, trois catégories de préparations se présentent sous la classe des préparations parentérales :

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

### **1.5.2 Historique de la perfusion**

Les premières tentatives d'administration intraveineuse de médicaments remontent au XVII<sup>ème</sup> siècle. Sir *Christopher Wren* (1632-1723) fut l'un des premiers à avoir utilisé la voie

veineuse dans un but thérapeutique pour soigner un chien. En 1664, Dr *Johann Daniel Major*, songea à injecter une liqueur médicamenteuse dans les veines d'êtres humains dans le but d'obtenir un remède puissant et facile à assimiler. Deux ans auparavant, l'un de ses confrères, Dr *Johann Sigismund Elsholtz*, avait injecté des substances médicamenteuses à treize soldats. Tous ces essais ont fait le début de la thérapie par voie intraveineuse. Les substances injectées, très diverses, allaient du lait à la bière, en passant par le bouillon, le sucre, l'ammoniaque. Suite à divers problèmes liés aux administrations intraveineuses (infections, introduction d'air, présence de substances toxiques), les perfusions perdirent de leur attrait. Ce n'est qu'un siècle et demi plus tard que cette technique recommença à se développer.

En 1809, le physiologiste français *Julien César Legallois* entrevit la possibilité de réanimer des patients par l'injection intraveineuse de liquides susceptibles de remplacer le sang, suivi par d'autres tentatives effectuées par d'autres confrères. Malgré les résultats prometteurs, cette méthode eut de la peine à se généraliser, car la majorité des médecins avaient l'impression que l'injection intraveineuse de solutions de réhydratation précipitait le décès. En effet, ils constataient que ces solutions étaient hypotoniques ainsi que chimiquement et bactériologiquement impures, elles pouvaient donc être à l'origine d'hémolyses, de bactériémies ou de réactions pyrogènes. Toutes ces situations rendaient les traitements intraveineux peu prisés.

A la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle, le Dr *Curt Schimmelbusch* répertoria de nombreux cas d'infections dues à des solutions non stériles ou à des injections pratiquées de façon non aseptique. On comprit alors la nécessité de stériliser les produits. Suite au développement des techniques d'asepsie et de stérilisation, ainsi que grâce à l'apparition de nouveaux matériaux, les injections connurent alors un regain d'intérêt. Plusieurs firmes pharmaceutiques adoptèrent de différentes méthodes pour la production et le test de solutions exemptes de pyrogènes.

Dès 1940, les solutions devinrent plus faciles à perfuser, notamment grâce au Dr *Donald Baxter*, médecin militaire durant la 1<sup>ère</sup> guerre mondiale, qui commercialisa les premières perfusions garanties sans réactions thermiques, solutions intraveineuses fournies dans des bouteilles sous vide, ce qui éliminait toute possibilité de croissance bactérienne ou de présence de pyrogènes. C'est à partir des années cinquante que l'ajout d'ions dans les solutés de base juste avant la perfusion ainsi que le concept de matériel à usage unique pour la perfusion grâce aux qualités de transparence et de souplesse des matières plastiques (PVC) se généralisèrent [72, 73].

### **1.5.3 Solutions injectables**

#### ***1.5.3.1 Solution de chlorure de sodium à 0,9%***

La solution de chlorure de sodium à 0,9% est classée en tant que médicament dont la forme pharmaceutique est considérée comme une solution injectable. Chaque millilitre de cette solution contient 9 mg de chlorure de sodium, donnant ainsi des concentrations de : 154 mmol/L des ions de sodium (Na<sup>+</sup>) et 154 mmol/L des ions de chlore (Cl<sup>-</sup>). Le pH est compris entre 4,5 et 7 [74]. La concentration, le débit et la posologie de solution de chlorure de sodium pour usage intraveineux sont déterminées par plusieurs facteurs comprenant l'âge, le poids, l'état clinique du patient [75] :

- Chez l'adulte: 500 mL à 3 litres/24 h.
- Chez le nourrisson et l'enfant : 20 à 100 mL/24 h/kg de poids corporel du patient.

#### ***1.5.3.2 Solution de glucose à 5%***

La solution de glucose à 5% est une solution isoosmotique, avec une osmolarité approximative de 278 mOsm/L, chaque millilitre de cette solution contient 50 mg de glucose. Les propriétés pharmacodynamiques de cette solution sont celles du glucose avec un apport calorique glucidique de 200 kcal/L. Le pH est compris entre 3,5 et 5. La posologie est fonction de l'état clinique, de l'âge et du poids du patient [76, 77] :

- Chez l'adulte: 500 mL à 3 litres/24 h.
- Chez le nourrisson et l'enfant : 100 à 1500 mL/24 h/kg de poids corporel du patient.

#### ***1.5.3.3 Solution de glucose à 10%***

La solution de glucose à 10% est une solution hypertonique, avec une osmolarité approximative de 560 mOsm/L. Chaque 10 mL de soluté apportent 11,2 moles de glucose avec un apport calorique glucidique de 400 kcal/L. Le pH est compris entre 3,5 et 5,5. La posologie est fonction de l'état clinique, de l'âge et du poids du patient [78-80] :

- Chez l'adulte: 500 mL à 3 litres/24 h.
- Chez le nourrisson et l'enfant : 50 à 750 mL/24 h/kg de poids corporel du patient.

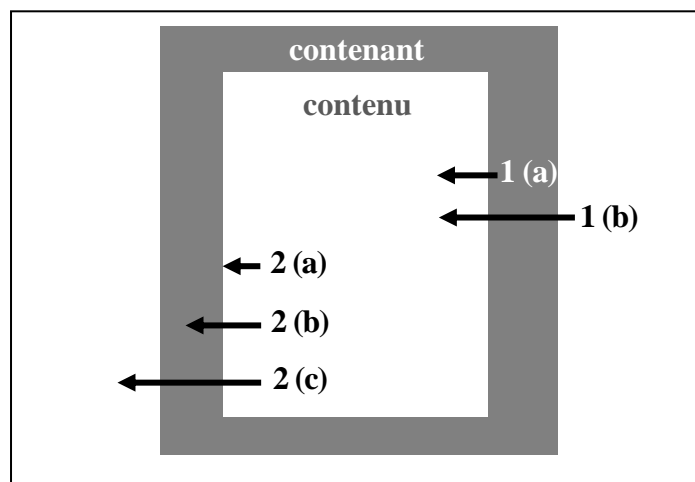
### **1.5.4 Fabrication des poches et des flacons de perfusion**

Les différentes étapes de fabrication des poches sont les suivantes : déroulage de la gaine et délimitation du tour de la poche, impression par sérigraphie, séchage de l'impression,

introduction et soudure des accès, soudure du tour de la poche; puis séparation, empilage, emballage et encartonnage des poches [81]. Le remplissage des poches pour perfusion est automatique, il se réalise à l'aide d'une remplisseuse. La phase finale du conditionnement consiste à les sur-emballer sous vide d'un film inférieur et d'un film supérieur et à stériliser les poches à l'aide d'un autoclave spécialement conçu à cet effet. Le remplissage des flacons de solutions injectables est effectué à partir d'une technologie de moulage des flacons, par extrusion des granules de polypropylène, puis remplissage et scellage en zone stérile.

## 1.6 Interactions contenant/contenu dans l'emballage pharmaceutique

Le contact entre le produit pharmaceutique et les emballages plastiques est presque toujours à l'origine de transferts réciproques entre le contenant et le contenu; la prédiction de ces interactions met les matières plastiques en tête des sujets d'étude, dont les différents phénomènes d'interaction contenant/contenu sont résumés dans la *figure 1.6* [82].



**Figure 1.6.** Les différents phénomènes d'interaction contenant/contenu :

1. Migration du contenant vers le contenu : (a) migration, (b) perméation.
2. Migration du contenu vers le contenant : (a) adsorption, (b) absorption, (c) perméation.

### 1.6.1 Adsorption

L'adsorption est un phénomène physico-chimique de surface se traduisant par la fixation du soluté (adsorbat) sur la surface du solide (adsorbant). On distingue deux types d'adsorption [83-85] :

- L'adsorption physique résulte des forces électrostatiques entre l'adsorbat et la surface de l'adsorbant, telles que les forces de *Van Der Waals*. L'adsorption physique est un processus non spécifique et réversible qui met en jeu des énergies faibles.
- L'adsorption chimique est un phénomène qui met en jeu des liaisons chimiques covalentes ou ioniques entre l'adsorbat et l'adsorbant. L'adsorption chimique est un processus spécifique irréversible qui met en jeu des énergies importantes.

### **1.6.2 Absorption**

L'absorption, en chimie, est un processus dans lequel des atomes, molécules ou ions entrent dans une phase gazeuse, liquide ou solide; l'absorption est donc une rétention d'une substance par une autre. Contrairement à l'adsorption qui est un phénomène de surface, l'absorption est un phénomène de profondeur et de volume. L'absorption et l'adsorption peuvent être regroupées par le terme *sorption*.

### **1.6.3 Perméation**

La perméation se caractérise par le transfert de liquide ou de gaz, notamment la vapeur d'eau, à travers la paroi du contenant. Elle peut se produire dans les deux sens, de l'intérieur de l'emballage vers l'extérieur ou de l'extérieur vers l'intérieur de celui-ci.

### **1.6.4 Migration**

#### ***1.6.4.1 Définition***

La migration est le transfert des produits constitutifs de l'emballage thermoplastique vers le produit conditionné. Elle s'exprime en *mg/kg* de produit emballé ou en *mg/dm<sup>2</sup>* de surface de l'emballage en contact avec ce dernier. On distingue deux types de migrations [86] :

- La migration globale : c'est l'ensemble des produits de migration, elle est exprimée en masse sans préciser la nature des éléments qui ont migré.
- La migration spécifique : elle est exprimée en masse d'un constituant spécial qu'il soit simple ou composé qui subit la migration. Elle est considérée comme un critère toxicologique, étant donnée que le consommateur du produit n'ingère pas chaque jour une quantité supérieure à la dose quotidienne tolérable.

#### ***1.6.4.2 Facteurs influençant la migration***

L'ampleur du phénomène de migration est fonction de différents facteurs [87-89] :

- La nature et la polarité du polymère;
- L'état physique du produit emballé;
- La compatibilité entre le polymère et le produit emballé;
- La nature et la concentration des additifs ainsi que les interactions de ces derniers au sein de l'emballage;
- L'épaisseur de l'emballage et la surface de contact;
- Les conditions opératoires telles que le temps de contact, les conditions de stockage, la température, l'agitation, etc.

#### ***1.6.4.3 Migrants potentiels des emballages en PVC et en PP***

La composition chimique des emballages en polychlorure de vinyle ou en polypropylène comporte de nombreux composés organiques et inorganiques susceptibles de diffuser vers le contenu, dont les candidats potentiels à la migration sont les suivants [87] :

- Les monomères utilisés pour la polymérisation;
- Les produits secondaires générés durant la synthèse du polymère;
- Les impuretés présentes dans les additifs utilisés;
- Les additifs utilisés tels que les plastifiants, les antioxydants, les stabilisants, etc.

# **Chapitre 2**

## Méthodologie expérimentale

---



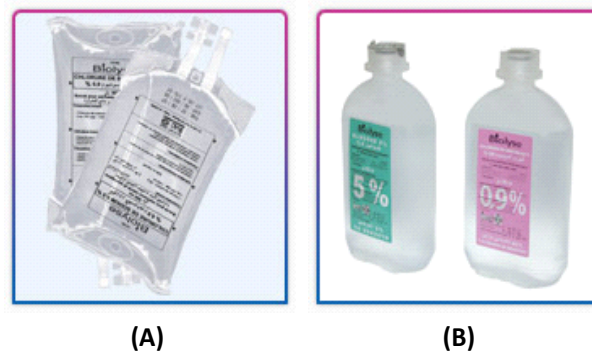
## 2.1 Produits utilisés

### 2.1.1 Poches de perfusion intraveineuse

Les poches de perfusion étudiées (*figure 2.1 A*) sont souples et transparentes contenant chacune 500 mL de solution injectable limpide. Elle sont en PVC, emballées d'un film en polyéthylène téréphtalate/polypropylène (PET/PP) selon la fiche technique du producteur. Ces poches dites à *double accès trocarable* (DAT), comprennent un site de connexion et un site d'injection [90].

### 2.1.2 Flacons de perfusion intraveineuse

Les flacons étudiés sont de forme flasque, de plastique semi-rigide ayant une couleur blanc translucide, chaque flacon contient 500 mL de solution injectable limpide (*figure 2.1 B*). Selon la fiche technique du producteur, le polymère constituant le plastique de ces flacons est le PP [90].



**Figure 2.1.** Photos des contenants des solutions injectables étudiées :  
(A) poches; (B) flacons.

## 2.2 Mode opératoire des essais de migration

Les essais de migration pour les poches et les flacons ayant conservé les solutions injectables ont été menés conformément aux données pratiques de conservations de ces liquides dans la pharmacie centrale de l'hôpital, dont la température de stockage est comprise entre 18 et 22 °C; la durée de conservation diffère d'un emballage à un autre tout en dépendant de la date de péremption de chaque solution. En tenant compte de la durée de conservation, des prélèvements réguliers ont été effectués, comme suit :

- Les poches de sérum salé à 0,9% ont été conservées durant 36 mois; les prélèvements ont été effectués aux : 1<sup>er</sup>, 4<sup>eme</sup>, 8<sup>eme</sup>, 12<sup>eme</sup>, 16<sup>eme</sup>, 20<sup>eme</sup>, 24<sup>eme</sup>, 28<sup>eme</sup>, 32<sup>eme</sup> et 36<sup>eme</sup> mois.

- Les poches de sérum glucosé à 5% ont été conservées durant 18 mois; les prélèvements ont été effectués aux : 1<sup>er</sup>, 3<sup>eme</sup>, 6<sup>eme</sup>, 9<sup>eme</sup>, 12<sup>eme</sup>, 15<sup>eme</sup> et 18<sup>eme</sup> mois.
- Les poches de sérum glucosé à 10% ont été conservées durant 18 mois; les prélèvements ont été effectués aux : 1<sup>er</sup>, 3<sup>eme</sup>, 6<sup>eme</sup>, 9<sup>eme</sup>, 12<sup>eme</sup>, 15<sup>eme</sup> et 18<sup>eme</sup> mois.
- Les flacons de sérum salé à 0,9% ont été conservés durant 36 mois; les prélèvements ont été effectués aux : 1<sup>er</sup>, 4<sup>eme</sup>, 8<sup>eme</sup>, 12<sup>eme</sup>, 16<sup>eme</sup>, 20<sup>eme</sup>, 24<sup>eme</sup>, 28<sup>eme</sup>, 32<sup>eme</sup> et 36<sup>eme</sup> mois.
- Les flacons de sérum glucosé à 5% ont été conservés durant 24 mois; les prélèvements ont été effectués aux : 1<sup>er</sup>, 3<sup>eme</sup>, 6<sup>eme</sup>, 9<sup>eme</sup>, 12<sup>eme</sup>, 15<sup>eme</sup>, 18<sup>eme</sup>, 21<sup>eme</sup> et 24<sup>eme</sup> mois.

## 2.3 Appareillages et méthodes d'analyses

Avant de procéder à l'analyse, les poches et les flacons étudiés ont été vidés et rincés à l'eau distillée puis séchés à l'étuve à une température de 40 °C pendant 24 heures.

Le pH des solutions injectables a été mesuré en utilisant un pH-mètre de type HANNA HI8424. Un étalonnage périodique est réalisé par le biais de solutions tampons de pH : 4 et 7.

### 2.3.1 La spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier

La spectroscopie infrarouge a été utilisée en premier dans le but d'identifier la nature des polymères et de confirmer ce qui a été indiqué dans les fiches techniques de ces produits. Cette technique est aussi utilisée afin de réaliser une étude qualitative et semi-quantitative du phénomène de migration en se basant sur les groupes fonctionnels relatifs aux espèces migrantes.

La technique infrarouge utilisée dans cette étude est la *Réflexion Totale Atténuée* (RTA) ou (ATR) en anglais. Tous les spectres ont été obtenus en utilisant un spectrophotomètre infrarouge de marque Perkin-Elmer®, de modèle *Spectrum One ATR-FTIR*. Les spectres ont été enregistrés à une résolution de 2 cm<sup>-1</sup>, avec un nombre de scans égal à 120, dans la plage de 4000 à 650 cm<sup>-1</sup>. Un logiciel pour le traitement des données de spectres a été utilisé.

Avant la collecte de chaque spectre de fond, le cristal d'ATR a été nettoyé à l'éthanol absolu pour éliminer tout résidu. Les échantillons analysés n'ont pas subi de traitement préalable; ils ont été découpés à partir du plastique des poches et des flacons sous forme de pastilles ayant 2 cm de largeur de chaque côté et analysés directement par le spectrophotomètre.

### 2.3.2 La spectrométrie d'absorption atomique

La spectrométrie d'absorption atomique a été appliquée dans le but de déterminer la teneur en métaux dans les poches et les flacons témoins ainsi que ceux ayant contenu les solutions injectables. Elle a également été utilisée afin de mettre en évidence le phénomène de migration.

Afin de pouvoir réaliser les analyses de la SAA et de préparer les échantillons à analyser, un matériel de laboratoire et des réactifs ont été employés; ils sont cités ci-dessous:

- Une balance de type Kern® 870;
- Un four à moufle réglé à 900 °C de marque Nabertherm®;
- Des solutions étalons de métaux lourds à 1g/L;
- Des solutions de modificateur de matrice : (Mg (NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) et (NH<sub>4</sub>H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) ont été utilisées pour diminuer les effets de matrice et améliorer les résultats;
- Acide nitrique supra pur à 69% (Panreac) à 15,45 mol/L;
- Eau déionisée (18 MΩ.cm).

Avant de procéder à l'analyse, la minéralisation des échantillons a été réalisée selon le protocole décrit par Vandenburg et Clifford [91] : Une prise d'essai de 0,4 g de chaque contenant à sérum est introduite dans un creuset en porcelaine dans un four à moufle à 900 °C pendant deux heures jusqu'à l'obtention de cendres blanches. Après refroidissement des creusets, on ajoute 2 mL d'acide nitrique supra pur. On dissout le résidu de chaque creuset avec de l'eau distillée et on complète à 20 mL avec le même solvant dans une fiole jaugée.

L'analyse a été réalisée avec deux spectrophotomètres d'absorption atomique de marque Perkin-Elmer®. Le premier est de modèle *AAAnalyst-800* à effet Zeeman pour correction des interférences, muni d'un four en graphite comme système d'atomisation pour l'analyse des métaux à des concentrations de l'ordre du ppb. Le deuxième spectrophotomètre est de modèle *AAAnalyst-300* à lampe de deutérium pour correction des interférences, muni d'un compartiment de flamme comme système d'atomisation utilisé pour l'analyse des métaux à des concentrations de l'ordre de ppm.

- Les éléments dosés par le spectrophotomètre *AAAnalyst-800* sont : le cuivre (Cu), le manganèse (Mn), le chrome (Cr), l'étain (Sn), le nickel (Ni), le plomb (Pb) et le cadmium (Cd).
- L'élément dosé par le spectrophotomètre *AAAnalyst-300* est le zinc (Zn).

Un étalonnage de l'appareil a été effectué à l'aide d'une série de solutions standards obtenues par dilution d'une solution mère de 1 g /L pour chaque élément. Pour le Pb et le Cd on a utilisé des lampes à décharge sans électrode (EDL), pour le reste des éléments on a utilisé des lampes à cathode creuse (HCL).

La lecture de la teneur des différents éléments est faite en absorbance, les concentrations sont obtenues après avoir établi une courbe d'étalonnage pour chaque élément. La gamme de concentrations préparées pour chaque élément ainsi que les courbes d'étalonnages obtenues sont représentées respectivement en *annexe F* et en *annexe G*. Les concentrations des éléments dosés exprimées en µg/L ou en mg/L sont données en *annexe H*. Le calcul des limites de détection de Ni, de Pb et de Cd est donné en *annexe I*.

### **2.3.3 La microscopie électronique à balayage**

Le microscope électronique à balayage couplé à un système de microanalyse par dispersion d'énergie (MEB/EDS) est un outil d'investigation fréquemment utilisé lors d'études ou d'expertises de matériaux. Cette technique permet de fournir des informations rapides sur la morphologie et la composition chimique d'un objet solide. La microscopie électronique à balayage a été utilisée dans notre étude afin de pouvoir observer la topographie de la surface des échantillons avant et après avoir été soumis aux essais de migration.

Les échantillons issus des poches étudiées ont été analysés par un microscope électronique à balayage de marque *JEOL. JSM\_6360 UV*, relié à un ordinateur par l'intermédiaire duquel les différents traitements informatiques ont été réalisés. Les échantillons issus des flacons étudiés ont été analysés par un microscope électronique à balayage de marque *PHILIPS* de type *XL ESEM*.

Un des avantages de la microscopie électronique à balayage pour l'analyse des polymères est que ça ne nécessite pas un prétraitement des échantillons avant l'analyse; nos échantillons ont été juste coupés en pastilles carrées de 2 cm chaque côté. Par contre, une métallisation des échantillons est nécessaire afin de les rendre conducteurs et de pouvoir les analyser. La métallisation de nos pastilles a été effectuée par un évaporateur de marque *UNVEX 300 LEYBOLD*. L'évaporation se fait par chauffage électrique de l'argent (Ag) sous vide 10<sup>-5</sup> mbar dans un creuset en tantale (Ta). L'échantillon a été placé dans un plot puis bombardé par un flux d'électrons qui restituent les détails de la structure de la surface du plastique des poches et des flacons étudiés.

### 2.3.4 La chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse

Cette technique a été utilisée dans le but d'identifier la nature du plastifiant rentrant dans la fabrication des poches de sérum et de mettre en évidence la migration de ce dernier à partir de la paroi de ces poches vers les solutions injectables conservées dans celles-ci.

Le DEHP utilisé dans l'identification et la quantification du plastifiant rentrant dans la composition de la formulation des poches ayant contenu les solutions injectables est une substance de faible volatilité produite par la *Société Générale des Plastifiants* de Tunisie (SGP). La courbe d'étalonnage utilisée dans la quantification du DEHP ainsi que les caractéristiques de ce dernier fournies dans la fiche technique du fournisseur sont données respectivement en *annexes J<sub>1</sub> et J<sub>2</sub>* [92]. La formule développée de ce plastifiant selon la littérature tout en indiquant les différentes liaisons ayant vibré en appliquant la spectroscopie IRTF est donnée en *annexe E*.

Le tétrahydrofurane (THF) et le méthanol ayant une pureté > 99,9%, utilisés dans le procédé d'analyse par la chromatographie en phase gazeuse-spectrométrie de masse ont été produits par *Sigma Aldrich*, Allemagne. Le chloroforme (pureté > 99,9%) a été obtenu auprès de *Panreac Química SLU*, Espagne. Tous ces réactifs ont été utilisés tels qu'ils ont été fournis. L'eau déionisée a été utilisée comme solvant.

La préparation de l'échantillon à analyser a été effectuée selon le protocole décrit par Wang et Storm [93] et Fantoni et Simoneau [94] : Une masse de 0,1 g d'échantillon a été dissoute dans 4 mL de tétrahydrofurane (THF), le PVC est précipité par addition de méthanol (1/2,5; volume de THF/volume de méthanol), la solution obtenue est filtrée. Le filtrat est séché à 80 °C pendant 30 min, puis le résidu obtenu est dissout dans 5 mL de chloroforme.

L'analyse du DEHP a été réalisée avec un chromatographe de marque Perkin-Elmer® de type *PE-5MS*, muni d'une colonne capillaire de diamètre intérieur de 0,25 mm et de longueur de 30 m avec un film de 0,25 µm d'épaisseur, ce dernier est constitué d'une phase polaire à 95% de diméthyl polysiloxane et 5% de diphényle. Ce chromatographe est raccordé à un spectromètre de masse de marque Perkin-Elmer®.

Les conditions opératoires de la chromatographie gazeuse et de la spectrométrie de masse appliquées pour l'analyse du DEHP sont regroupées dans le *tableau 2.1* :

**Tableau 2.1.** Conditions opératoires de la CG-SM pour l'analyse du DEHP.

<b>Conditions opératoires</b>	
Mode	Impact électronique
Pression	31 kPa
Potentiel d'ionisation	70 eV
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
Températures de programmation	90 °C pendant 3 min, puis montée de 6 °C/min jusqu'à atteindre 280 °C et la maintenir pendant 13 minutes

## **Chapitre 3**

Identification de la nature du polymère  
et des additifs rentrant dans la  
formulation des contenants

---

### 3.1 Introduction

Dans ce chapitre, la spectroscopie infrarouge est utilisée dans la caractérisation de la formulation du polymère de tous les contenants étudiés dans ce travail : les poches des trois types et les flacons des deux types de solutions injectables, tout en se focalisant sur les bandes caractéristiques du spectre infrarouge du contenant témoin ainsi que ceux ayant contenu les solutions injectables. La chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse est utilisée pour l'identification des additifs qui rentrent dans la composition de la formulation des poches en plastique utilisées dans l'emballage des solutions injectables.

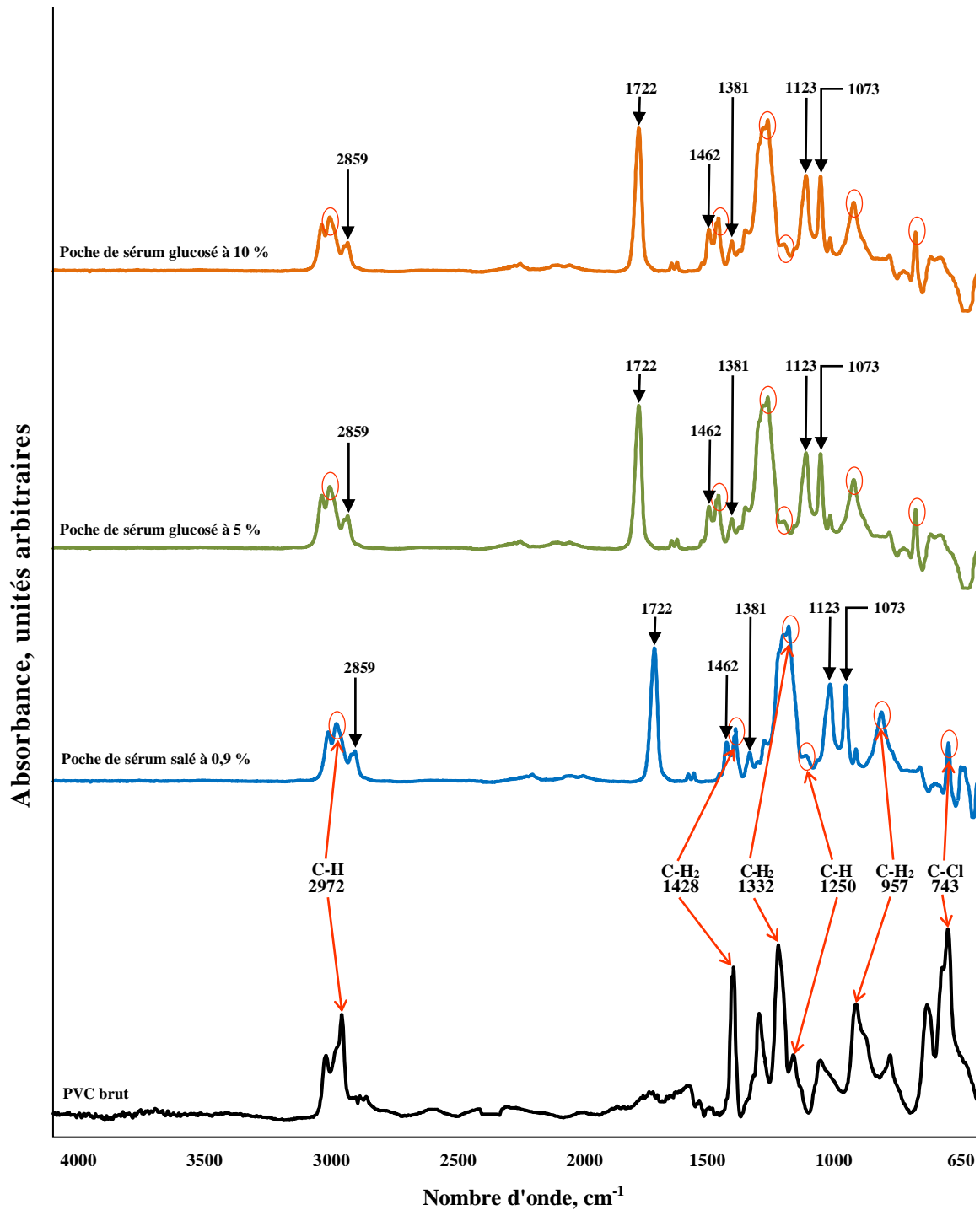
### 3.2 Identification du polymère et des additifs utilisés dans la formulation des poches par la spectroscopie IRTF

Théoriquement, le spectre infrarouge global d'un mélange de polymère et d'adjuvants est sensiblement la somme des spectres des constituants, les différences éventuelles sont dues aux interactions entre les constituants. Généralement, on n'opère pas par interprétation directe des différentes bandes du spectre, mais par comparaison avec des spectres de référence des produits connus, en se basant toutefois sur quelques bandes caractéristiques que présente le spectre de l'échantillon à identifier. De ce fait, afin de pouvoir interpréter les résultats issus de la spectroscopie infrarouge, on a utilisé les spectres des poches étudiées et le spectre de référence qui est celui du PVC brut (*figure 3.1*) en se référant aux bandes caractéristiques du PVC et celles des additifs, respectivement données dans le *tableau 3.1* et le *tableau 3.2* afin d'identifier le polymère ainsi que les pics caractéristiques des additifs.

La *figure 3.1* représente la superposition des spectres infrarouges de l'une des poches du sérum salé à 0,9%, du sérum glucosé à 5% et du sérum glucosé à 10%, comparés au spectre du PVC brut. Ces spectres ont permis de révéler la présence d'un certain nombre de bandes caractéristiques des groupements fonctionnels du PVC dont l'identification est basée sur le *tableau 3.1* issu de la littérature [95, 96]; ces dernières peuvent être des vibrations d'élongation ou de déformation, tel que le groupement  $-CH$  ayant deux vibrations, une d'élongation au nombre d'onde  $2972\text{ cm}^{-1}$  et une autre de déformation à  $1250\text{ cm}^{-1}$ . Par contre, le groupement  $-CH_2$  présente trois vibrations, une d'élongation à  $957\text{ cm}^{-1}$  et deux de déformation à  $1428\text{ cm}^{-1}$  et à  $1332\text{ cm}^{-1}$ ; la vibration de la liaison  $C-Cl$  se situe à  $743\text{ cm}^{-1}$ . Ainsi, la *figure 3.1* et le *tableau 3.1* ont permis de montrer que les spectres des trois poches étudiées sont pratiquement similaires à celui de la résine brute du PVC, la seule différence réside dans la présence de quelques bandes supplémentaires qui sont dues aux additifs



ajoutés lors de la production de ces poches. Par la suite, ces bandes ont influencé et modifié d'une façon peu importante l'intensité des bandes de PVC retrouvées dans toutes les poches ayant conservé les solutions injectables.



**Figure 3.1.** Spectres infrarouges du polychlorure de vinyle brut et des poches étudiées.

Les principales bandes caractéristiques du PVC brut et celles des additifs d'après la littérature sont regroupées dans le *tableau 3.1* et le *tableau 3.2* respectivement.

**Tableau 3.1.** Groupements fonctionnels caractéristiques du PVC brut [95, 96].

Nombre d'onde (cm <sup>-1</sup> )	Mode de vibration et attribution
<b>2972</b>	Elongation de C–H
2935-2850	Elongation de CH <sub>2</sub>
<b>1428</b>	Déformation de CH <sub>2</sub>
1350-1297 ( <b>1332</b> )	Déformation de CH <sub>2</sub>
1260-1200 ( <b>1250</b> )	Déformation de C–H
970-830 ( <b>957</b> )	Elongation de CH <sub>2</sub>
770-540 ( <b>743</b> )	Elongation de C–Cl

**Tableau 3.2.** Groupements fonctionnels caractéristiques des additifs [97-99].

Nombre d'onde (cm <sup>-1</sup> )	Mode de vibration et attribution
3742	Elongation de –OH non associé des phénols
<b>2859</b>	Elongation de C–H (alkyle)
2850	Elongation de C–H (CH <sub>2</sub> )
1715-1730 ( <b>1722</b> )	C=O (ester)
1705-1725	Elongation de C=O
<b>1462</b>	Déformation de C–H, C=C
1460	Déformation asymétrique de C–H (CH <sub>3</sub> )
<b>1381</b>	Déformation de C–OH, déformation C–H (CH <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> )
1100-1300 ( <b>1123</b> )	Elongation de –CO (ester)
1050-1075 ( <b>1073</b> )	Elongation de C–O

La *figure 3.1* montre aussi la présence d'autres bandes caractéristiques supplémentaires qui sont absentes dans le spectre du PVC et qui ont été identifiées dans les spectres infrarouges issus des poches contenant les trois types de sérum. Ces bandes supplémentaires, qui peuvent être dues aux additifs présents dans la formulation des poches à sérum et à l'amorceur de la réaction de polymérisation, sont résumées dans le *tableau 3.2*.

La bande d'absorption du groupe carbonyle C=O des esters comportant un noyau benzénique se situe entre 1715 et 1730 cm<sup>-1</sup> [99], cette bande peut être aussi attribuée aux huiles de tournesol époxydées (HTE) ou aux huiles de soja époxydées. Dans notre travail,

cette bande d'absorption est retrouvée à  $1722\text{ cm}^{-1}$ , elle serait associée à la présence de plastifiant de la famille des phtalates, déjà observée dans des travaux consacrés à l'étude de la migration des additifs à partir des contenants en PVC, utilisés dans le domaine médical et alimentaire [100-102]. Généralement, le di (2-ethylhexyl) phthalate ainsi que l'huile de soja époxydée sont des additifs très utilisés dans les emballages en PVC [46].

La bande à  $1462\text{ cm}^{-1}$  peut être associée à la double liaison C=C dans un hydrocarbure aromatique, car cette liaison selon la littérature a une absorption d'élongation située entre  $1450$  et  $1650\text{ cm}^{-1}$  [103]. Cette bande peut également être attribuée à la déformation de la liaison C-H<sub>2</sub> dans l'huile de tournesol époxydée [104] ou à la vibration du groupement -CH<sub>2</sub> dans le stéarate de zinc [105].

La bande à  $1381\text{ cm}^{-1}$  est associée au groupe hydroxyle (-OH) qui est généralement présent dans la structure des antioxydants phénoliques; selon la littérature les phénols absorbent dans le domaine infrarouge situé entre  $1330$  et  $1390\text{ cm}^{-1}$ , cette bande provient d'une interaction entre la déformation de la liaison O-H et l'élongation de la liaison C-O [99]. La bande à  $1381\text{ cm}^{-1}$  peut être également attribuée à la présence de stéarate de zinc dont la vibration d'élongation de la liaison C-O est comprise entre  $1326,4$  et  $1399,6\text{ cm}^{-1}$  ou à la présence du plastifiant DEHP dont la vibration de la liaison C-H (CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>) est comprise entre  $1380 - 1461,2\text{ cm}^{-1}$  [106, 107].

La bande observée à  $1123\text{ cm}^{-1}$  est associée à la vibration d'élongation du groupe -CO présent dans le DEHP et identifiée également par *Boussoum* [107].

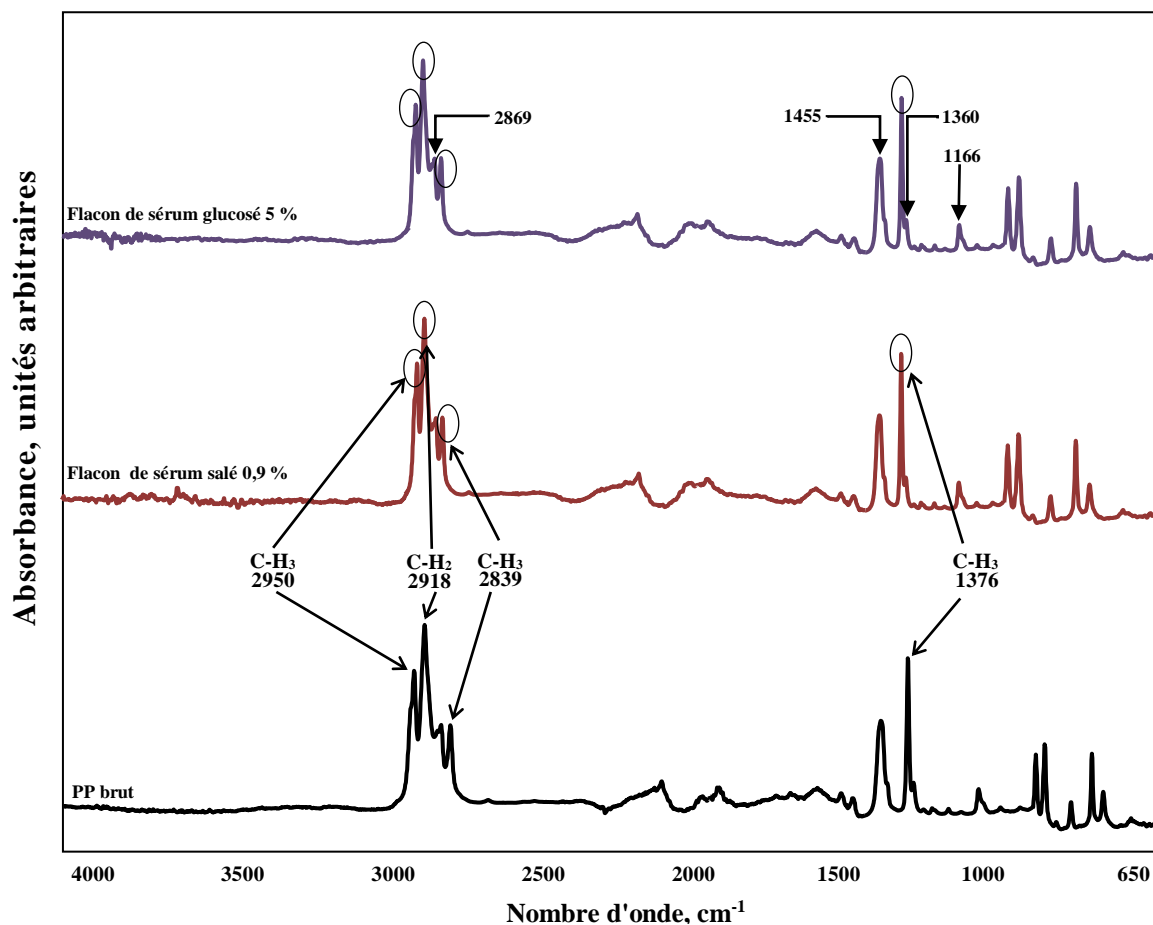
La bande à  $1073\text{ cm}^{-1}$ , déjà observée par *Zeddani* [108], serait liée à la vibration de la liaison C-O dans la molécule du DEHP.

Dans le domaine infrarouge consacré à l'étirement des liaisons hydrogène-carbone tétraédrique situé aux longueurs d'onde comprises entre  $2800$  et  $3000\text{ cm}^{-1}$  [109], on retrouve la bande à  $2859\text{ cm}^{-1}$  dont la présence est associée aux groupes alkyles (*tableau 3.2*) qui sont généralement présents dans la structure des différents additifs des polymères (plastifiants, antioxydants, stabilisants, colorants, lubrifiants, amorceurs, etc.).

De ces résultats obtenus par la spectroscopie IRTF : un plastifiant de la famille des phtalates tel que le DEHP; des stabilisants tels que le stéarate de zinc et l'huile de soja époxydée ainsi qu'un antioxydant tel qu'un dérivé phénolique sont les additifs les plus probables ajoutés à la formulation du PVC des poches étudiées.

### 3.3 Identification du polymère et des additifs utilisés dans la formulation des flacons par la spectroscopie IRTF

La *figure 3.2* représente la superposition des spectres infrarouges de l'un des flacons du sérum salé à 0,9% et celui du sérum glucosé à 5% comparés au spectre du polypropylène (PP) brut. Ces spectres ont permis de révéler la présence d'un certain nombre de bandes caractéristiques des groupements fonctionnels du polypropylène, dont l'identification est basée sur le *tableau 3.3* issu de la littérature [110].



**Figure 3.2.** Spectres infrarouges du polypropylène brut et des flacons étudiés.

Toutes les absorptions retrouvées dans les spectres infrarouges de la *figure 3.2* sont des vibrations d'élongation ou de déformation, tel que le groupement  $-CH_3$  ayant trois vibrations, deux d'élongation aux nombres d'onde  $2950$  et  $2839\text{ cm}^{-1}$ , la troisième vibration est une absorption provoquant la déformation des liaisons du groupement  $-CH_3$  obtenue au nombre d'onde  $1376\text{ cm}^{-1}$ . Le groupement  $-CH_2$  a eu une seule vibration d'élongation à  $2918\text{ cm}^{-1}$  [110, 111]. Ainsi, la *figure 3.2* et le *tableau 3.3* ont permis de démontrer que les

spectres des deux flacons étudiés sont pratiquement similaires à celui de la résine brute du PP, la seule différence réside dans la présence de quelques bandes supplémentaires qui sont dues aux additifs ajoutés lors de la production de ces contenants.

La *figure 3.2* montre également la présence d'autres bandes caractéristiques supplémentaires qui sont absentes dans le spectre du polypropylène et qui ont été identifiées dans les spectres infrarouges issus des flacons contenant les deux types de sérum. Ces bandes supplémentaires, dues aux additifs présents dans la formulation des flacons à sérum sont également résumées dans le *tableau 3.3*.

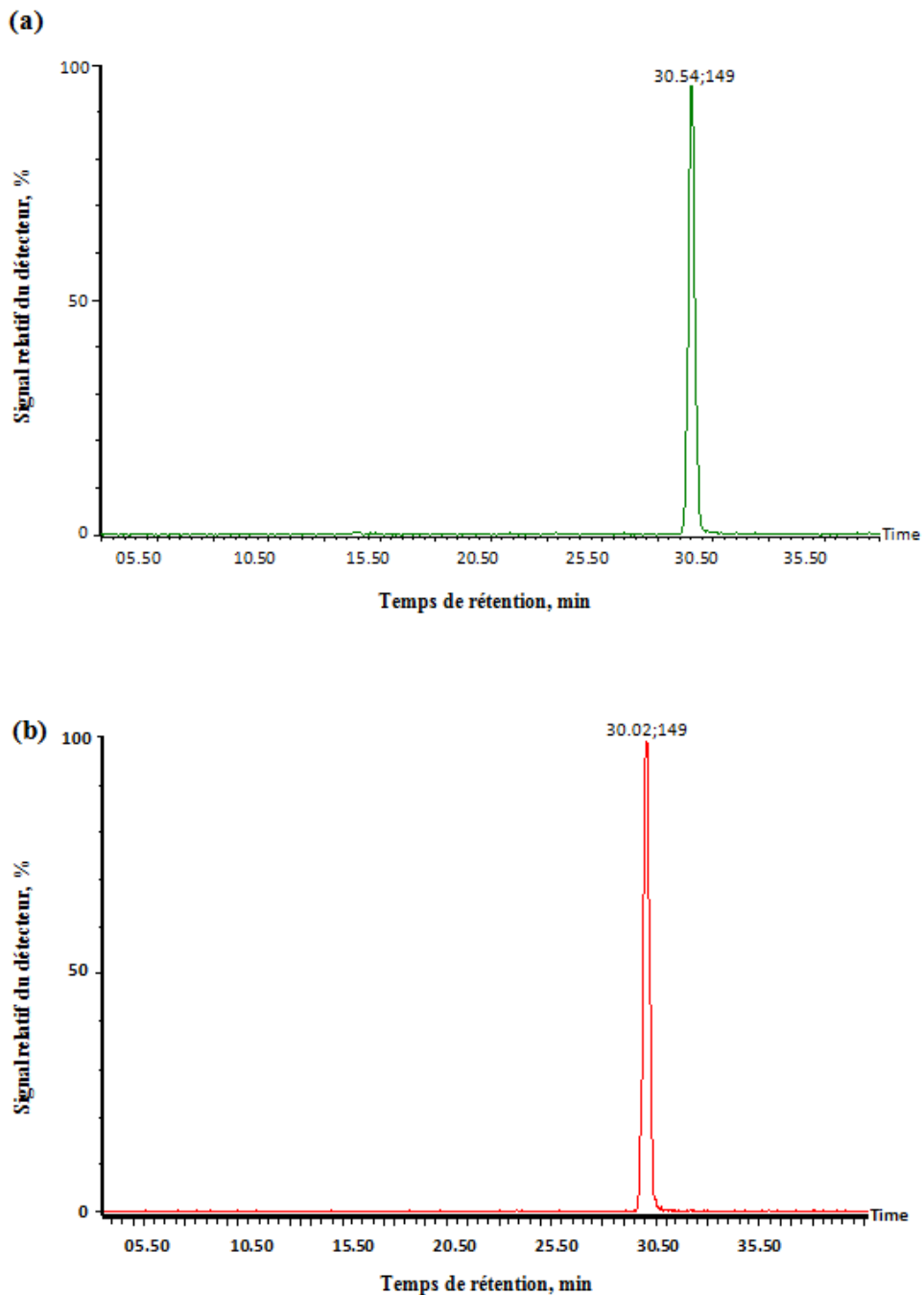
La bande à  $1166\text{ cm}^{-1}$  est la fréquence des vibrations caractéristiques du groupe  $\text{-CO}$ , comme elle peut être une fréquence de vibration du groupe  $\text{-CH}$  [112]. La bande à  $1360\text{ cm}^{-1}$  est attribuée à une vibration de déformation du groupe  $\text{-CH}_3$ , comme elle peut être attribuée à la vibration de la liaison  $\text{O-H}$  d'un alcool tertiaire [113]. La bande à  $1455\text{ cm}^{-1}$  est attribuée à la vibration de la liaison  $\text{C-H}$  et peut être également due à aux vibrations de déformation du groupe  $\text{-CH}_2$ . La bande à  $2869\text{ cm}^{-1}$  est attribuée à la vibration d'élongation du groupe  $\text{-CH}_3$  [110, 113].

**Tableau 3.3.** Groupements fonctionnels caractéristiques du PP et des additifs [110].

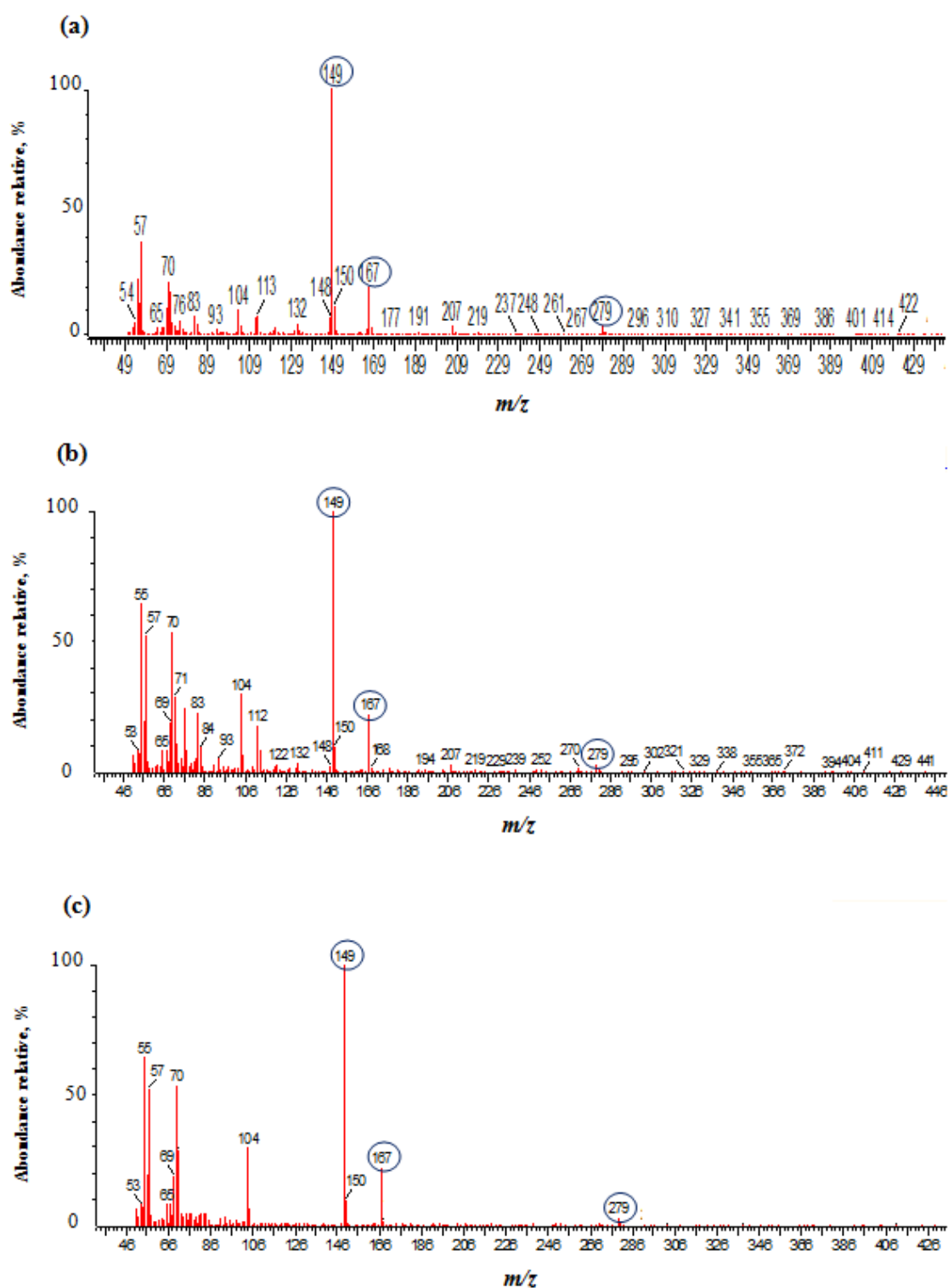
Nombre d'onde ( $\text{cm}^{-1}$ )	Mode de vibration et attribution
973-998	Déformation de $\text{=CH}$ , $\text{=CH}_2$
<b>1166</b>	Elongation de $\text{C-O}$
998-973	Déformation de $\text{=CH}$ , $\text{=CH}_2$
<b>1360</b>	Déformation de $\text{-CH}_3$
1376	<i>Déformation de <math>\text{-CH}_3</math> (PP)</i>
<b>1455</b>	Déformation de $\text{-CH}_2$
1977	Déformation $\text{C=O}$
2723	Elongation de $\text{C-H}$
2839	<i>Elongation de <math>\text{-CH}_3</math> (PP)</i>
<b>2869</b>	Elongation de $\text{-CH}_3$
2918	<i>Elongation de <math>\text{-CH}_2</math> (PP)</i>
2950	<i>Elongation de <math>\text{-CH}_3</math> (PP)</i>

### 3.4 Identification des additifs utilisés dans la formulation des poches par la CG-SM

Afin d'identifier les différents additifs rentrant dans la composition de la formulation des poches ayant été utilisées pour la conservation des solutions injectables, nous avons procédé à l'analyse de la poche témoin en utilisant la méthode de dissolution-précipitation et l'extraction par le chloroforme (décrite en détail dans le paragraphe 2.3.4). La *figure 3.3* représente les chromatogrammes obtenus.

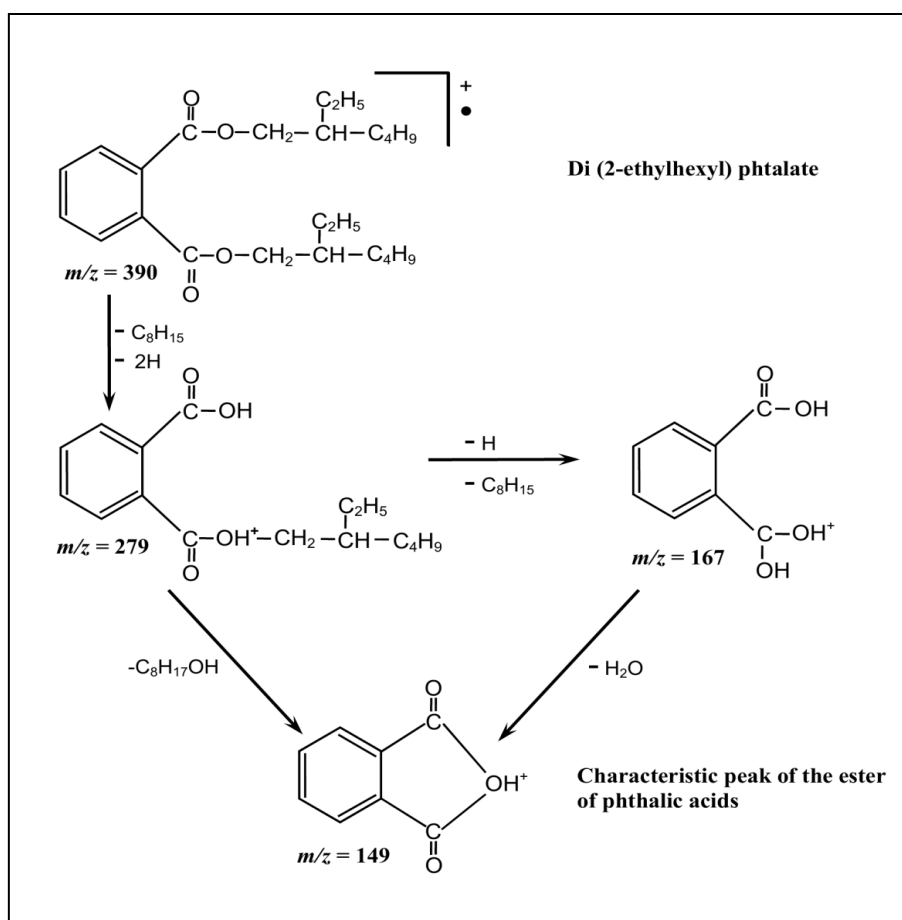


**Figure 3.3.** Chromatogrammes : (a) de l'extrait de la poche témoin; (b) de l'étalon DEHP.



**Figure 3.4.** Spectres de masse : (a) de l'extrait de la poche à sérum témoin; (b) de l'étalon DEHP; (c) du DEHP selon la littérature.

L'exploitation des pics SM de la *figure 3.4*, nous a permis de proposer les différentes étapes de la décomposition du di (2-ethylhexyl) phthalate selon la littérature (*figure 3.5*) [114].



**Figure 3.5.** Schéma de décomposition du DEHP par la spectrométrie de masse.

A partir des chromatogrammes de l'extrait de la poche de sérum témoin et de l'étalon du DEHP analysés par la CG-SM dans les mêmes conditions opératoires, illustrés dans la *figure 3.3*, il peut être constaté la présence d'un seul pic majeur dans le spectre de la poche témoin, étroit et de grande intensité ayant le rapport masse/charge ( $m/z$ ) égal à 149 avec un temps de rétention  $t_r = 30,54$  min qui est pratiquement le même temps de rétention du pic du DEHP  $t_r = 30,02$  min. Il est à noter que tous les plastifiants phtalates présentent un pic de base caractéristique ayant  $m/z = 149$  [115], ce qui signifie que le plastifiant utilisé dans la fabrication de ces poches est le di (2-ethylhexyl) phthalate.

Les résultats de la *figure 3.3* sont confirmés par la *figure 3.4* qui présente les spectres de masse de la poche témoin (a), de l'étalon DEHP (b) et celui du DEHP selon la littérature (c) [115]. D'une manière générale, dans tous les spectres, il peut être noté la présence de trois pics relatifs aux ions moléculaires issus de la décomposition des analytes par la



spectrométrie de masse : le premier pic caractérisé d'une grande intensité correspondant à l'ion moléculaire ayant  $m/z= 149$  et un autre pic d'intensité moyenne correspondant à l'ion moléculaire ayant  $m/z= 167$ , le dernier pic correspondant à l'ion moléculaire  $m/z= 279$  ayant une petite intensité. Ces trois ions moléculaires issus lors des analyses de la poche témoin par la spectrométrie de masse correspondent aux ions fragments du DEHP selon la littérature, illustrés par la *figure 3.5*.

A partir de tous ces résultats obtenus durant les analyses par la CG-SM comparés à ceux déjà obtenus dans d'autres travaux [114, 116], il peut être confirmé que le plastifiant utilisé dans la formulation du plastique des poches étudiées est le di (2-ethylhexyl) phthalate.

Ces résultats expliquent également la présence des bandes d'absorption observées lors de l'analyse par la spectroscopie infrarouge à : 1722, 1462 et 1123  $\text{cm}^{-1}$  dues respectivement aux vibrations des groupes fonctionnels : C=O, C=C et -CO, sachant que ces derniers existent dans la structure chimique du DEHP rappelée en *annexe E*.

## **Chapitre 4**

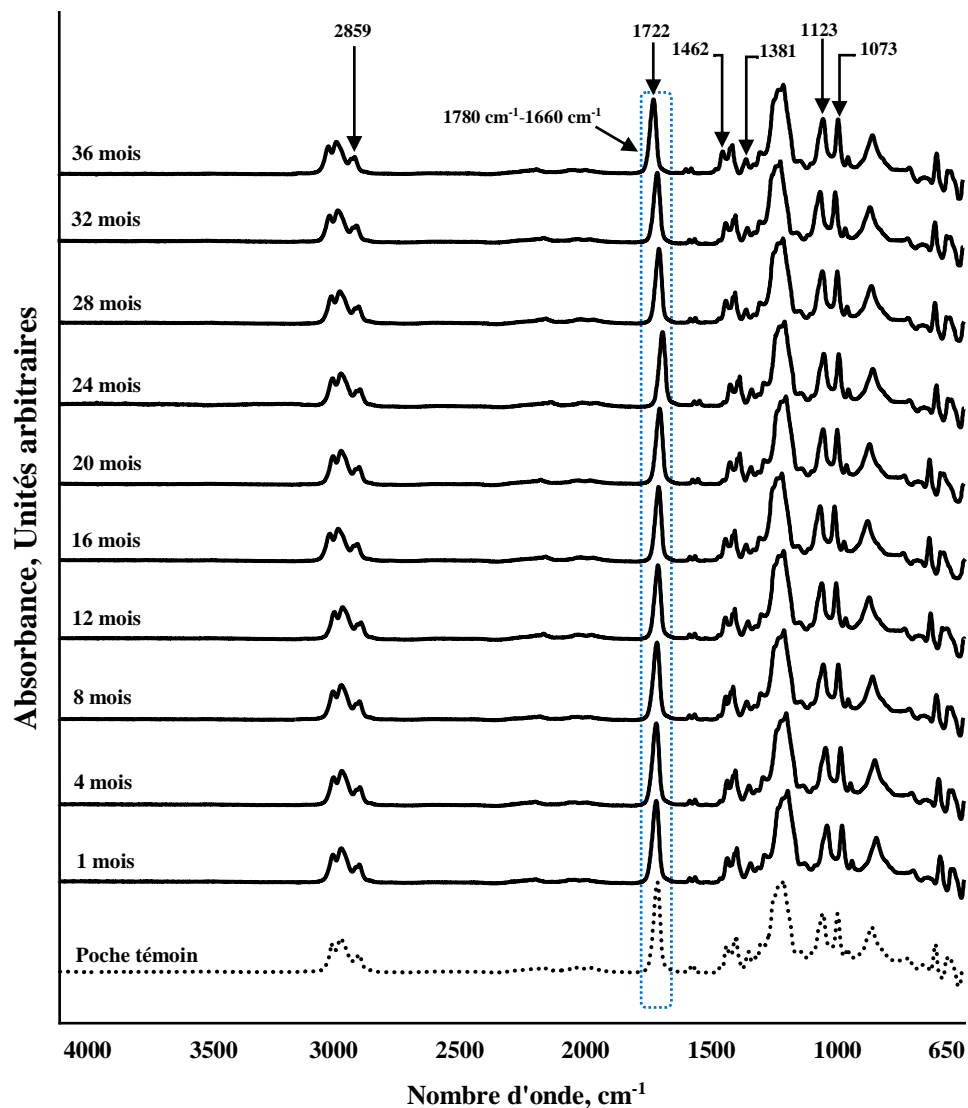
Etude du phénomène de migration à partir  
des poches ayant contenu la solution  
injectable de chlorure de sodium à 0,9%

---

## 4.1 Application de la spectroscopie IRTF à l'étude du phénomène de migration

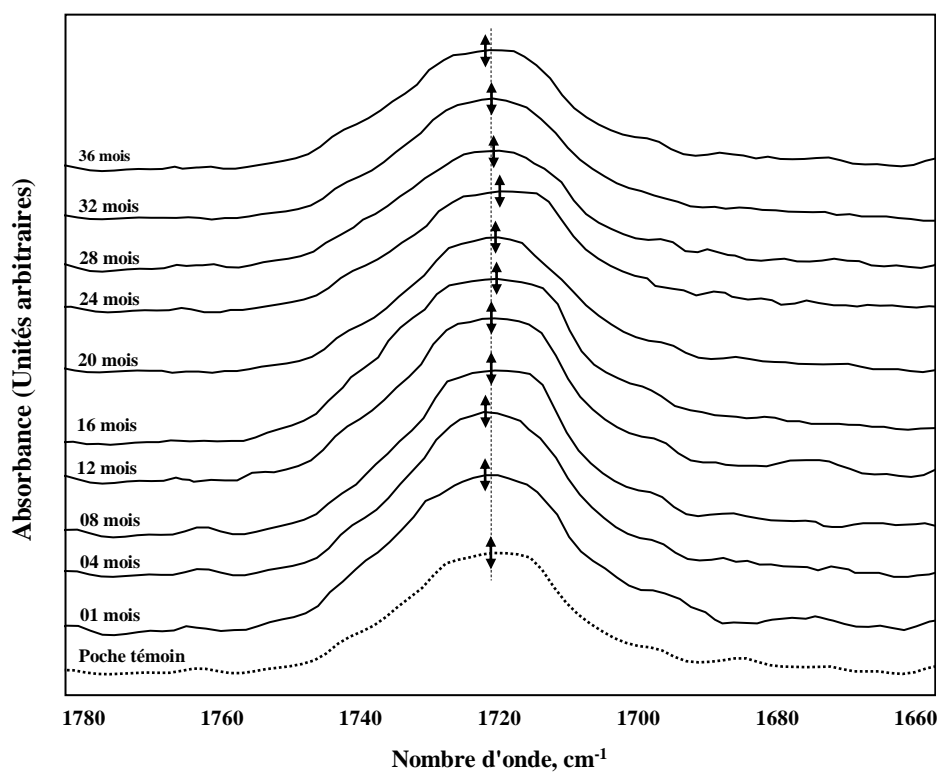
L'étude des spectres IRTF des films de la poche témoin et des poches mises en contact du sérum salé a été effectuée dans le but de suivre l'évolution des bandes caractéristiques des additifs présents dans la formulation du plastique constitutif de ces poches. Le suivi de l'évolution de ces bandes d'absorption dans l'infrarouge, nous a permis de réaliser une étude semi-quantitative et d'avoir des informations sur les interactions entre les contenants et les solutions conservées.

La *figure 4.1* représente la superposition des spectres infrarouges du témoin (poche à sérum neuve) et des poches mises en contact avec le sérum salé à 0,9% pendant 1 mois, 4 mois, 8 mois, 12 mois, 16 mois, 20 mois, 24 mois, 28 mois, 32 mois et 36 mois.



**Figure 4.1.** Spectres infrarouges globaux de la poche témoin et des poches ayant contenu du sérum salé à 0,9%, prélevées au bout de différents temps de contact.

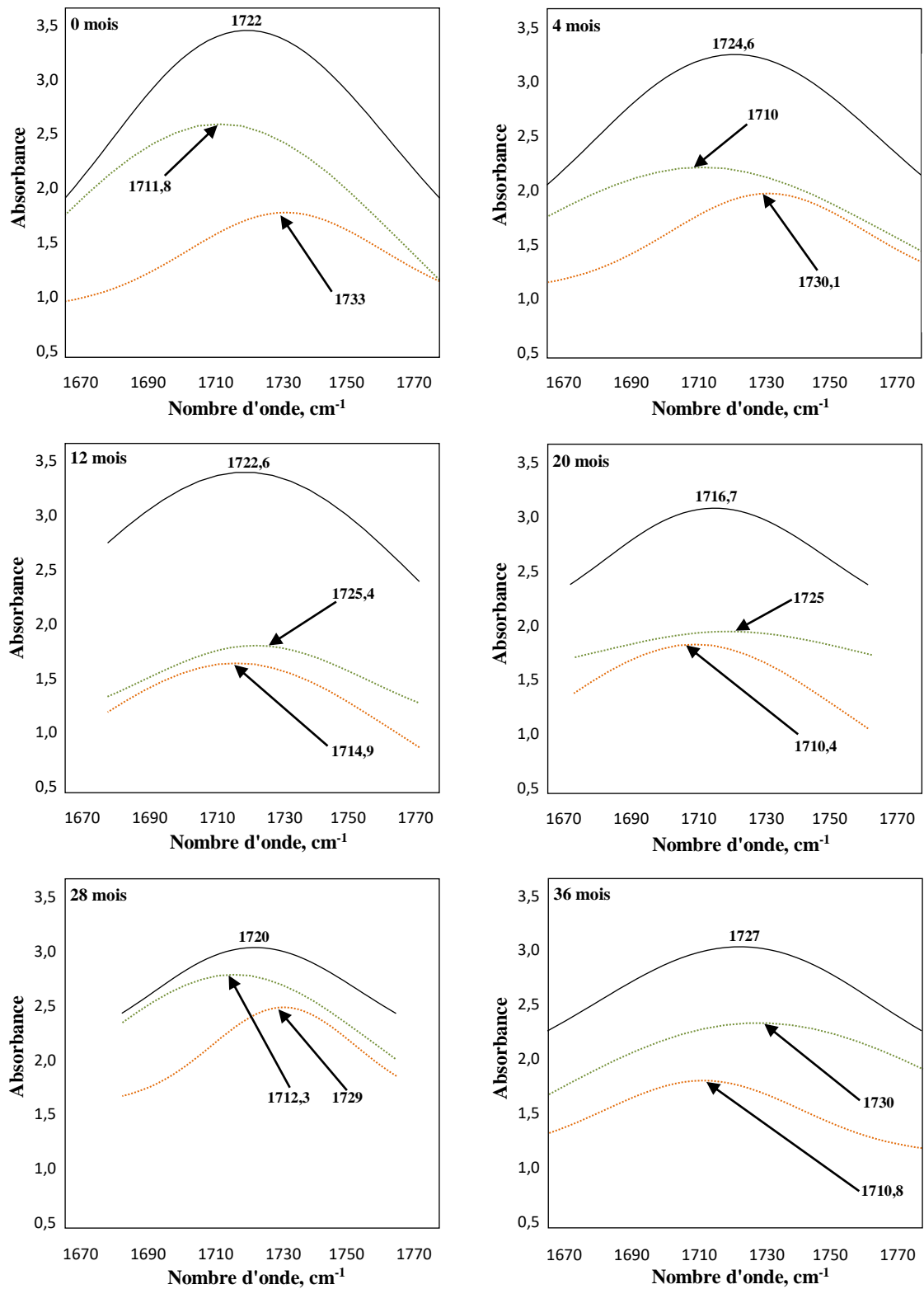
De ces spectres infrarouges représentés dans la *figure 4.1*, il est à noter que pratiquement toutes les bandes du témoin et des poches mises en contact du sérum salé se situent dans les mêmes positions; la différence réside dans l'intensité de certaines bandes caractéristiques des additifs, notamment la bande carbonyle (C=O) à  $1722\text{ cm}^{-1}$ , cette diminution d'intensité des bandes est associée à la diminution des additifs dans la poche ayant contenu du sérum salé, suite à une éventuelle migration qui a eu lieu dans le milieu au contact. Ce phénomène de migration à partir des emballages en PVC a déjà été observé dans d'autres travaux [31, 101, 102]. Afin de mieux visualiser et d'approfondir l'exploitation de ces spectres, on s'est intéressé à la bande d'absorption du groupement carbonyle située à  $1722\text{ cm}^{-1}$  qui est la plus intense; pour cela, nous avons zoomé la région comprise entre  $1660\text{-}1780\text{ cm}^{-1}$  (*figure 4.2*).



**Figure 4.2.** Zoom de la bande carbonyle dans la région comprise entre  $1660\text{-}1780\text{ cm}^{-1}$ .

L'étude des spectres de la *figure 4.2* montre que le maximum d'absorption des bandes des échantillons est légèrement décalé par rapport à la bande d'absorption du témoin ainsi qu'un léger élargissement de la bande carbonyle. Comme celle-ci résulte généralement de la superposition d'au moins deux bandes caractéristiques appartenant aux additifs présents dans la formulation, on a procédé au traitement par *déconvolution* de cette bande à l'aide du logiciel **Grams/386 tm** décrit en *annexe A*, ce qui a permis de repérer les bandes de vibrations du groupement carbonyle à  $1722\text{ cm}^{-1}$  à différents temps de contact.

Les résultats de la poche témoin et de celles des prélèvements au bout du 4<sup>ème</sup>, 12<sup>ème</sup>, 20<sup>ème</sup>, 28<sup>ème</sup> et 36<sup>ème</sup> mois sont donnés dans la *figure 4.3* et ceux du 1<sup>er</sup>, 8<sup>ème</sup>, 16<sup>ème</sup>, 24<sup>ème</sup> et 32<sup>ème</sup> mois sont donnés en *annexe B1*.



**Figure 4.3.** Déconvolution de la bande à 1722 cm<sup>-1</sup> dans le domaine compris entre 1670 – 1770 cm<sup>-1</sup> de la poche témoin et des poches ayant contenu du sérum salé à 0,9%.

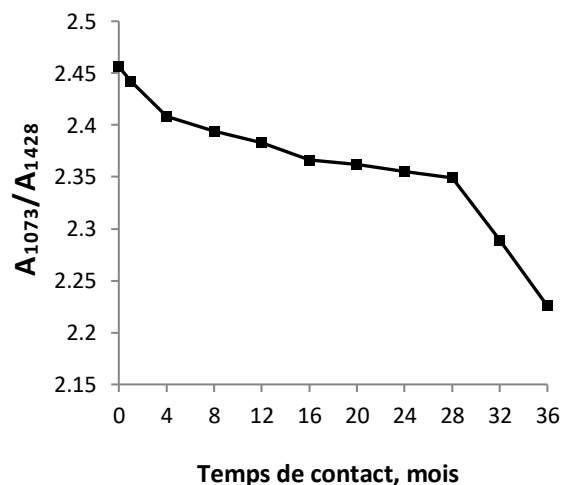
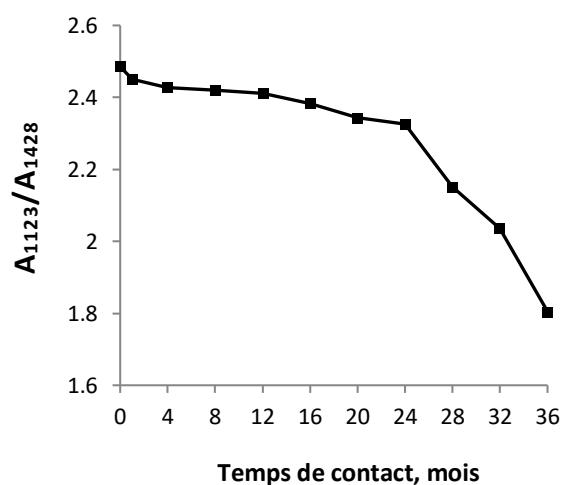
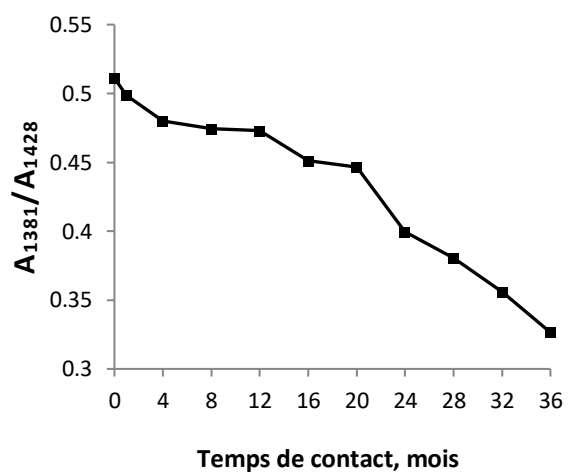
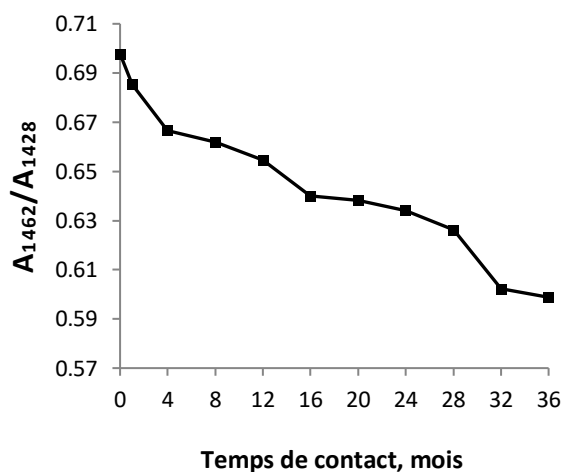
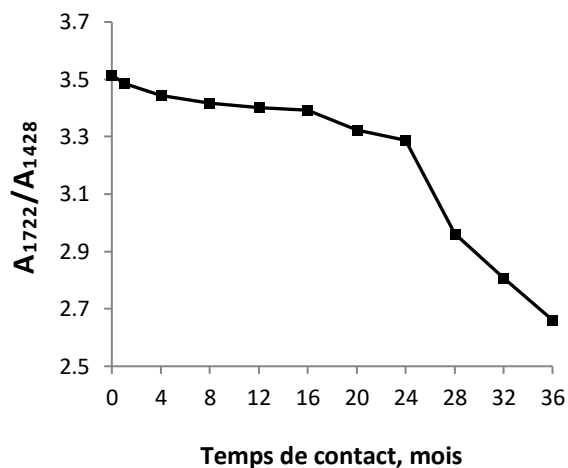
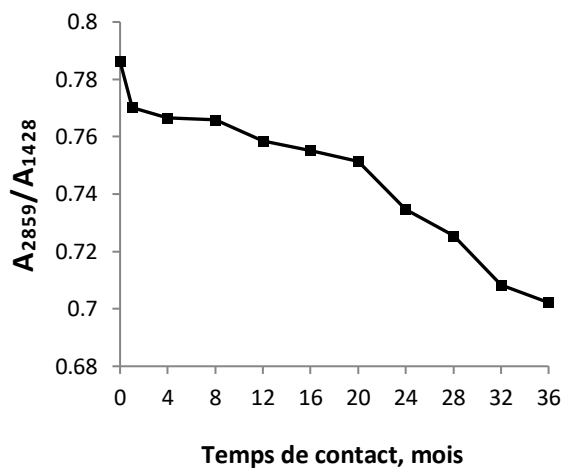
Les résultats de la *déconvolution* montrent que dans le cas du témoin, il peut être noté la présence de deux bandes constitutives situées à environ 1733 et 1711,8  $\text{cm}^{-1}$ , dont cette dernière est la plus intense; ce qui confirme que la bande carbonyle située à 1722  $\text{cm}^{-1}$  est une bande complexe issue de la contribution de plusieurs composés tels que : plastifiant, stabilisant, lubrifiant, amorceur, etc. La comparaison des onze figures de décomposition de la bande d'absorption située à 1722  $\text{cm}^{-1}$  (*figure 4.3 et annexe B1*), laisse constater que la bande carbonyle du témoin et à différents temps de contact est toujours composée de deux bandes constitutives dont les maxima d'absorption sont décalés les uns par rapport aux autres avec des intensités différentes. Le maximum de la bande carbonyle des échantillons du 1<sup>er</sup>, 4<sup>eme</sup>, 8<sup>eme</sup>, 12<sup>eme</sup>, 32<sup>eme</sup> et 36<sup>eme</sup> mois se décale vers un nombre d'ondes plus élevé. Par contre, celui du 16<sup>eme</sup>, 20<sup>eme</sup>, 24<sup>eme</sup> et 28<sup>eme</sup> mois se décale vers un nombre d'ondes moins élevé comparé à celui de la poche témoin. Les modifications de ces bandes constitutives des spectres des poches ayant subi les essais de migration par rapport au spectre du témoin reflètent des interactions entre le contenant et le milieu au contact.

Afin de confirmer l'existence d'interactions contenant/contenu entre les poches et la solution injectable conservée et d'étudier les modifications subies par chaque bande, nous avons fait une estimation semi-quantitative de la migration des additifs rentrant dans la formulation des poches de sérum, en calculant les rapports d'absorbances dans le cas des bandes caractéristiques supplémentaires identifiées dans le *tableau 3.2* :  $A_{2859}/A_{1428}$ ,  $A_{1722}/A_{1428}$ ,  $A_{1462}/A_{1428}$ ,  $A_{1381}/A_{1428}$ ,  $A_{1123}/A_{1428}$  et  $A_{1073}/A_{1428}$ . Afin d'éviter les variations d'absorbances non spécifiques, on a pris la bande à 1428  $\text{cm}^{-1}$  correspondant à la liaison stable du groupe  $\text{CH}_2$  dans le PVC comme bande de référence.

Le *tableau 4.1* représente la variation des rapports d'absorbances, en fonction du temps de contact des bandes caractéristiques issues des spectres des poches ayant contenu du sérum salé, cette variation est représentée graphiquement dans la *figure 4.4*. D'après cette figure, une allure décroissante est globalement observée sur toutes les courbes, ce qui indique la migration d'une certaine quantité d'additifs présents dans la poche vers le sérum salé; ce phénomène de migration des additifs à partir des emballage en PVC plastifié vers le milieu ayant été contenu dans ces derniers a déjà été observé dans d'autres travaux [117-120]. Ce phénomène est expliqué par ce qui se passe à l'échelle moléculaire de ce plastique souple quand il est mis en contact d'une solution aqueuse : dans ce cas les forces de liaison secondaires du type *Van Der Waals* qui assurent la cohésion des chaînes du matériau sont atténuées par la présence du plastifiant, ce qui fait diminuer les interactions entre les chaînes de PVC, en créant un volume libre important favorisant ainsi la migration des additifs.

**Tableau 4.1.** Rapports d'absorbances des bandes caractéristiques issues des spectres des poches ayant contenu le sérum salé à 0,9% en fonction du temps de contact.

<b>Temps (mois)</b>	$A_{2859}/A_{1428}$	$A_{1722}/A_{1428}$	$A_{1462}/A_{1428}$	$A_{1381}/A_{1428}$	$A_{1123}/A_{1428}$	$A_{1073}/A_{1428}$
<b>0</b>	0,7862	3,5160	0,6978	0,5112	2,4855	2,4562
<b>1</b>	0,7701	3,4860	0,6852	0,4985	2,4502	2,4425
<b>4</b>	0,7666	3,4443	0,6667	0,4802	2,4263	2,4085
<b>8</b>	0,7660	3,4179	0,6620	0,4744	2,4209	2,3943
<b>12</b>	0,7586	3,4011	0,6545	0,4730	2,4114	2,3832
<b>16</b>	0,7553	3,3924	0,6399	0,4511	2,3829	2,3664
<b>20</b>	0,7514	3,3236	0,6381	0,4465	2,3427	2,3619
<b>24</b>	0,7346	3,2874	0,6340	0,3995	2,3266	2,3554
<b>28</b>	0,7255	2,9608	0,6263	0,3804	2,1510	2,3490
<b>32</b>	0,7084	2,8075	0,6022	0,3558	2,0354	2,2801
<b>36</b>	0,7022	2,6613	0,5988	0,3265	1,8051	2,2395



**Figure 4.4.** Variation des rapports d'absorbances des bandes caractéristiques des additifs issues des spectres des poches ayant contenu du sérum salé à 0,9%.



## 4.2 Application de la SAA à l'étude du phénomène de migration

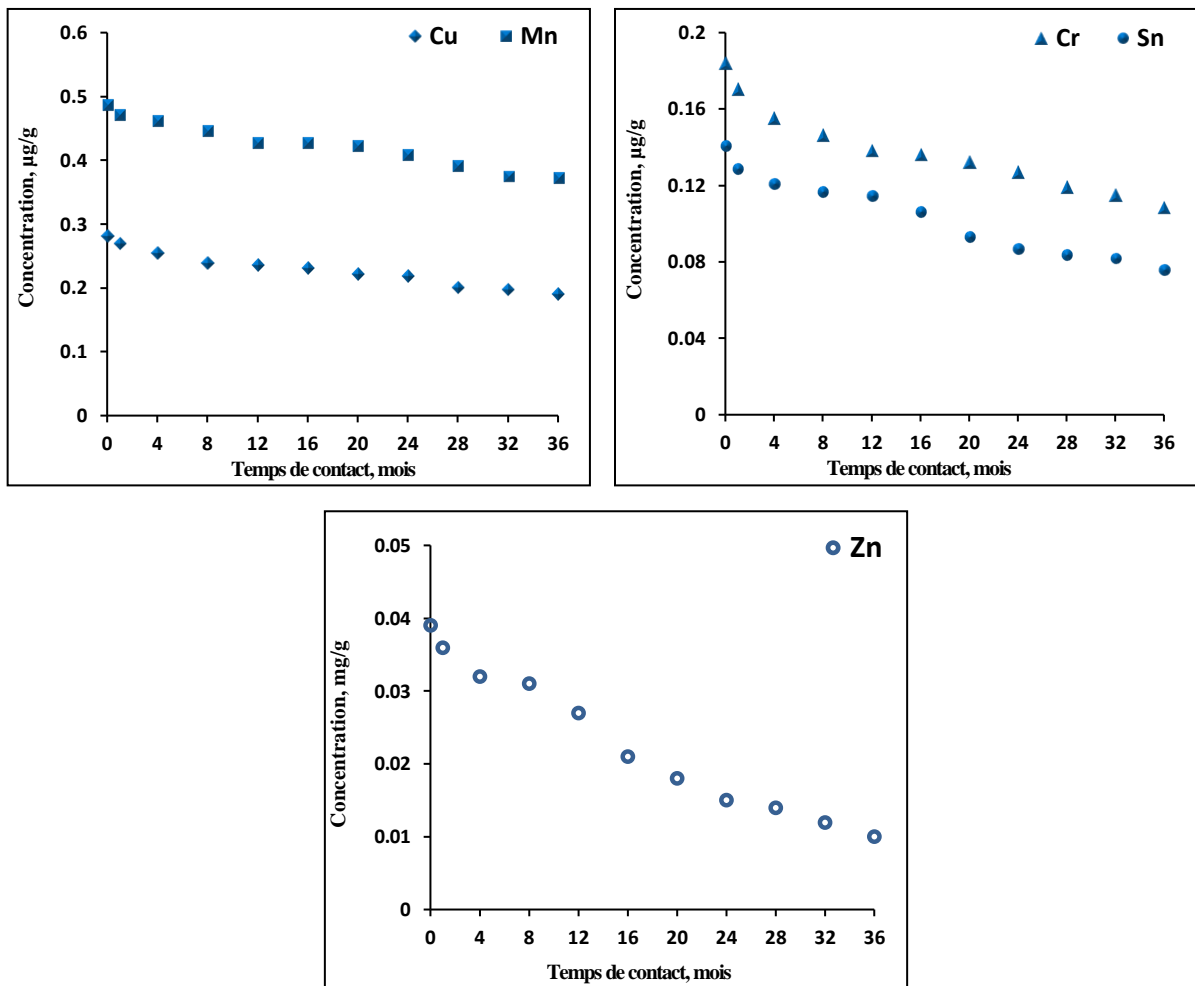
La spectrométrie d'absorption atomique a été appliquée à la détermination de la teneur résiduelle en métaux dans la poche témoin et dans les poches ayant été en contact avec le sérum salé pendant différentes durées de contact. Les éléments dosés sont : le cuivre, le manganèse, le chrome, l'étain, le zinc, le nickel, le plomb et le cadmium.

Le type de solutions standards des métaux analysés ainsi que la gamme des concentrations préparées sont donnés en *annexe F*. Les courbes d'étalonnage des métaux analysés sont représentées en *annexe G*. Les résultats des analyses en métaux exprimés en  $\mu\text{g/L}$  et en  $\text{mg/L}$  sont donnés en *annexe H<sub>1</sub>*. Le calcul des limites de détection de Pb, de Cd et de Ni est donné en *annexe I*.

Les teneurs résiduelles en métaux dans les poches conditionnant le sérum salé à 0,9% conservé pendant 36 mois exprimés en  $\mu\text{g/g}$  et en  $\text{mg/g}$ , sont regroupées dans le *tableau 4.2* et illustrées par la *figure 4.5*.

**Tableau 4.2.** Teneurs résiduelles en métaux dans les poches conditionnant le sérum salé à 0,9% en fonction du temps de contact.

Temps (mois)	[Cu] $\mu\text{g/g}$	[Mn] $\mu\text{g/g}$	[Cr] $\mu\text{g/g}$	[Sn] $\mu\text{g/g}$	[Zn] $\text{mg/g}$	[Ni] $\mu\text{g/g}$	[Pb] $\mu\text{g/g}$	[Cd] $\mu\text{g/g}$
0	0,281	0,487	0,184	0,141	0,039	< 0,005	< 0,005	< 0,001
1	0,269	0,472	0,170	0,129	0,036	< 0,005	< 0,005	< 0,001
4	0,254	0,462	0,155	0,121	0,032	< 0,005	< 0,005	< 0,001
8	0,238	0,446	0,146	0,117	0,031	< 0,005	< 0,005	< 0,001
12	0,235	0,428	0,138	0,115	0,027	< 0,005	< 0,005	< 0,001
16	0,230	0,427	0,136	0,106	0,021	< 0,005	< 0,005	< 0,001
20	0,221	0,423	0,132	0,093	0,018	< 0,005	< 0,005	< 0,001
24	0,218	0,409	0,127	0,087	0,015	< 0,005	< 0,005	< 0,001
28	0,200	0,391	0,119	0,084	0,014	< 0,005	< 0,005	< 0,001
32	0,197	0,375	0,115	0,082	0,012	< 0,005	< 0,005	< 0,001
36	0,190	0,373	0,108	0,076	0,010	< 0,005	< 0,005	< 0,001

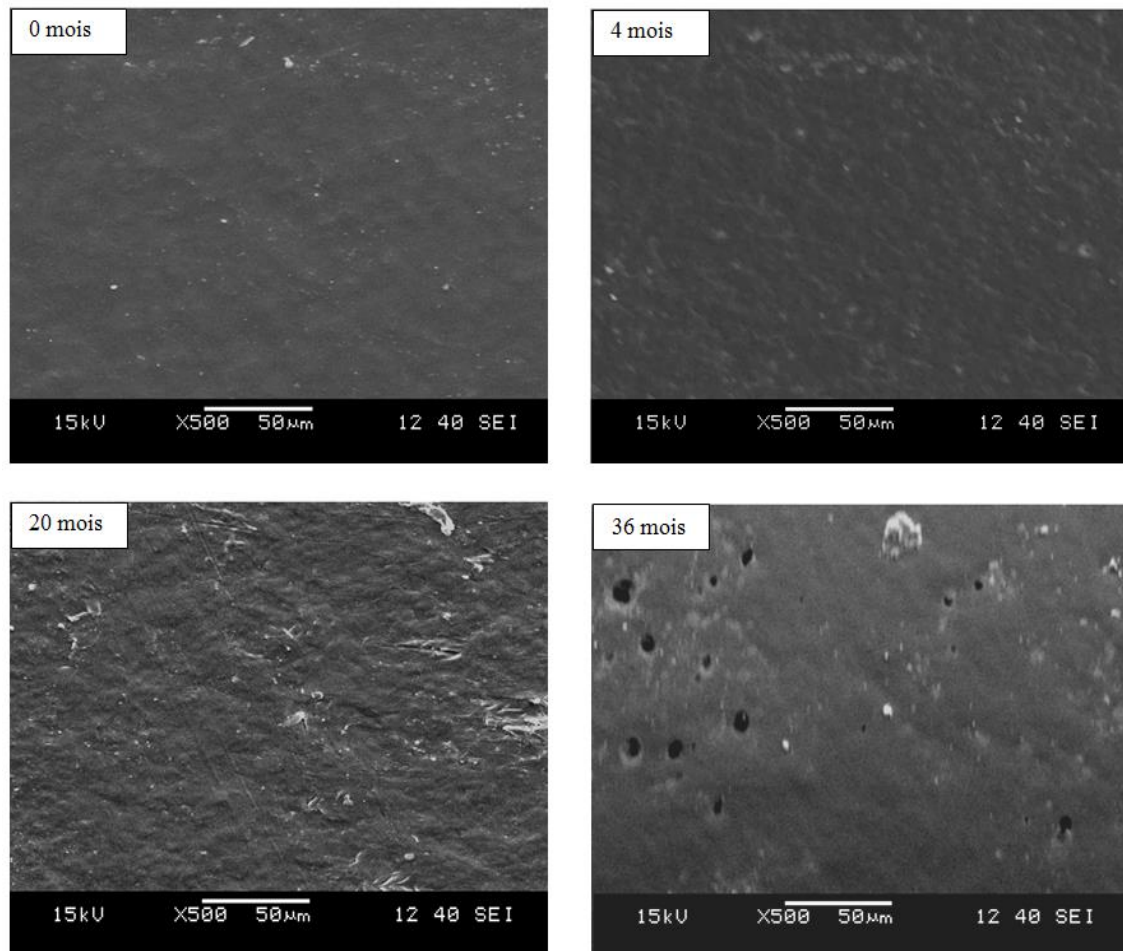


**Figure 4.5.** Variation des teneurs résiduelles en métaux dans les poches conditionnant le sérum salé à 0,9%.

Les résultats obtenus dans le *tableau 4.2* montrent l'absence du nickel, du plomb et du cadmium dans la poche témoin ainsi que dans celles mises en contact du sérum salé. Par contre, elles contiennent du cuivre, du manganèse, du chrome, de l'étain et du zinc, la présence de ce dernier est probablement due au fait que le stabilisant thermique utilisé lors de la fabrication de ces poches est le stéarate de zinc, dont les bandes caractéristiques ont été également détectées par la spectroscopie infrarouge à des longueurs d'onde :  $1462\text{ cm}^{-1}$  et  $1381\text{ cm}^{-1}$ . Quant aux autres éléments, leur présence serait liée aux autres additifs présents dans la formulation et aux impuretés éventuelles qu'elles contiennent. D'après les courbes illustrées par la *figure 4.5*, il peut être noté une légère diminution des teneurs résiduelles en fonction du temps de contact dans le cas des cinq éléments dosés; cette diminution ne peut être expliquée que par un phénomène de migration d'une certaine quantité d'additifs contenant ces métaux dans le sérum salé. Ces résultats viennent confirmer ceux déjà trouvés par la spectroscopie infrarouge.

### 4.3 Application de la MEB à l'étude du phénomène de migration

La *figure 4.6*, illustre les images des échantillons issus des poches ayant été en contact avec le sérum salé à 0,9% pendant 36 mois, analysés par la microscopie électronique à balayage. Les analyses ont été effectuées sur l'échantillon témoin et ceux du 4<sup>ème</sup>, 20<sup>ème</sup> et 36<sup>ème</sup> mois de stockage.



**Figure 4.6.** Analyse par microscope électronique à balayage des pastilles issues des poches ayant contenu du sérum salé à 0,9%.

Si on compare les images de la *figure 4.6*, on peut observer les faits suivants :

- L'échantillon témoin présente une surface peu lisse, il est à noter que les taches blanches représentent des bulles d'air.
- La morphologie de la surface de l'échantillon du 4<sup>ème</sup> mois est presque similaire à celle du témoin.
- La surface de l'échantillon du 20<sup>ème</sup> mois est plus rugueuse en comparaison avec la surface de l'échantillon du 4<sup>ème</sup> mois.

- Apparition de pores noirs à la surface de l'échantillon du 36<sup>ème</sup> mois, indiquant qu'il y a eu migration des additifs vers le sérum salé.

Ces résultats viennent confirmer ceux obtenus lors de l'étude de la migration par la spectroscopie infrarouge et par la spectrométrie d'absorption atomique.

#### 4.4 Application de la CG-SM à l'étude du phénomène de migration

Dans le *chapitre 3*, la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse nous a permis d'identifier le di (2-ethylhexyl) phthalate comme additif ajouté en tant que plastifiant à la formulation des poches étudiées. Dans ce chapitre, la mise en évidence du phénomène de migration spécifique de cet additif à partir de ces contenants a été également abordée par la même technique.

Le dosage du DEHP dans la poche témoin et les poches ayant subi les essais de migration a été réalisé en établissant une courbe d'étalonnage donnée en *annexe J<sub>1</sub>* : portant sur l'axe des Y, les surfaces du pic spécifique du DEHP et sur l'axe des X, la concentration des étalons du DEHP.

La détermination de la quantité résiduelle de DEHP dans chaque poche de sérum salé a été réalisée pour six différents temps de contact : 0 mois (témoin), 1 mois, 4 mois, 12 mois, 20 mois et 36 mois. Les résultats sont résumés dans le *tableau 4.3*.

**Tableau 4.3.** Résultats d'analyses du DEHP dans l'extrait de la poche témoin et dans celui des poches ayant contenu le sérum salé à 0,9%.

Temps de contact	0 mois	1 mois	4 mois	12 mois	20 mois	36 mois
Surface du pic, $\mu\text{V.s}$	3256553	3255692	3251120	3240229	3229342	3212969
Concentration résiduelle du DEHP, ppm	2,391	2,390	2,387	2,379	2,371	2,359
Pourcentage de migration du DEHP, %	/	0,04	0,17	0,50	0,84	1,34

D'après le *tableau 4.3* :

- La comparaison des surfaces des chromatogrammes en fonction du temps de contact, indique que la surface du pic spécifique du DEHP de l'extrait de la poche

témoin est nettement plus élevée que celles de tous les extraits des poches ayant contenu du sérum salé. Il apparaît que la réduction de la surface des pics spécifiques du DEHP correspond à la réduction des concentrations résiduelles de ce plastifiant dans toutes les poches ayant subi l'essai de migration comme le montre la *figure 4.7* : la concentration résiduelle de DEHP a varié d'une valeur initiale de 2,391 à 2,359 ppm après 36 mois de contact. Le di (2-éthylhexyl) phtalate est caractérisé par la présence de la bande carbonyle (C=O) de la liaison double *carbone-carbone* du cycle benzénique (C=C) et la liaison du groupe (CO), ce qui explique la réduction de l'intensité d'absorbance de ces bandes, déjà observée dans l'analyse par la spectroscopie IRTF, donc la diminution de la bande carbonyle est directement liée à la perte du DEHP. Ce résultat a été déjà observé dans le travail mené par *Ekelund et al.* [121].

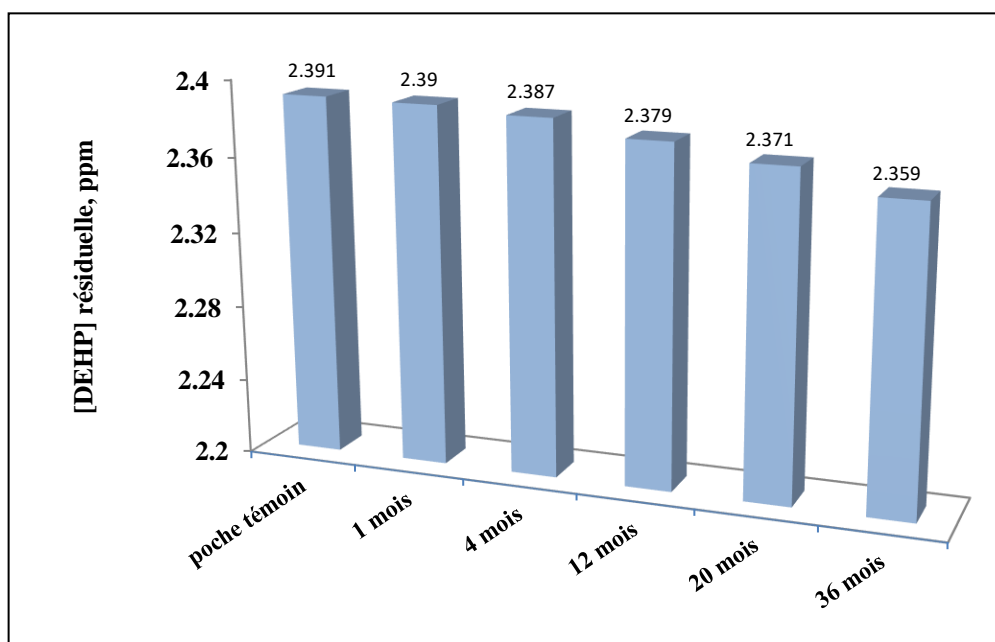
- Le taux de migration du DEHP à partir des poches mises en contact avec la solution injectable est relativement faible mais non négligeable, augmentant au cours du temps. Les données indiquent que ce taux de migration était d'environ 0,17% après 4 mois de conservation, ce pourcentage de migration est passé à 0,84% après 20 mois; au dernier jour avant l'expiration de la date de conservation de la solution injectable qui correspond au 36<sup>ème</sup> mois de stockage, il a atteint 1,34%.

Le phtalate de di (2-éthylhexyle), comme les autres plastifiants, n'est pas lié de manière covalente au PVC, il peut donc être facilement libéré des poches en PVC dans la solution injectable. Quel que soit le mécanisme de migration du DEHP, ce qui est certain, c'est que le temps de contact relativement long et la salinité de la solution stockée ont favorisé ce phénomène [21, 122].

Il n'existe pas actuellement de valeurs limites d'exposition par voie intraveineuse au DEHP. Cependant, l'autorité européenne de santé alimentaire (EFSA) a fixé la dose quotidienne tolérable (TDI) de 0,050 mg/kg de poids corporel par jour [123]. L'union européenne s'est, quant à elle, prononcée pour une dose journalière tolérable de 0,048 mg/kg par jour et ce quelle que soit la voie d'administration. L'union européenne préconise néanmoins de porter cette valeur à 0,020 mg/kg par jour pour des nouveau-nés de moins de trois mois et à 0,025 mg/kg par jour pour des enfants entre trois et douze mois [66]. Afin de pouvoir évaluer le risque sanitaire du à la migration du DEHP à partir de ces contenants étudiés, il est important d'estimer exactement la dose journalière du DEHP absorbée par le

patient et de la comparer à la dose quotidienne tolérable (TDI), tout en tenant compte de l'exposition globale au DEHP provenant de tous les dispositifs utilisés pendant le traitement par voie intraveineuse (poches, tubulures, cathéters, etc.), de la fréquence d'utilisation de ces contenants par jour ainsi que du poids corporel du patient.

Le traitement par voie intraveineuse est une situation clinique pour laquelle les facteurs favorisant la migration du DEHP sont souvent cumulés. Des travaux réalisés sur la migration du DEHP à partir de contenants en PVC montrent que la migration de ce phtalate est dépendant de nombreux facteurs. En plus du temps de contact entre le contenant en PVC et la solution injectable [92], l'ajout de composés lipophiles aux solutions injectables est favorable à la migration du DEHP qui présente une forte affinité pour les graisses et les alcools lourds [124], le débit de perfusion influe inversement sur la quantité du DEHP pouvant migrer des contenants dans la solution injectable [65], l'augmentation de température lors d'utilisation des poches IV favorise également la migration du DEHP [125], il existe également une relation entre la quantité du DEHP migrée et la surface de contact entre le dispositif médical et la solution injectable administrée [65].



**Figure 4.7.** Comparaison des taux résiduels de DEHP dans les poches ayant contenu du sérum salé à 0,9% à différents temps de contact.

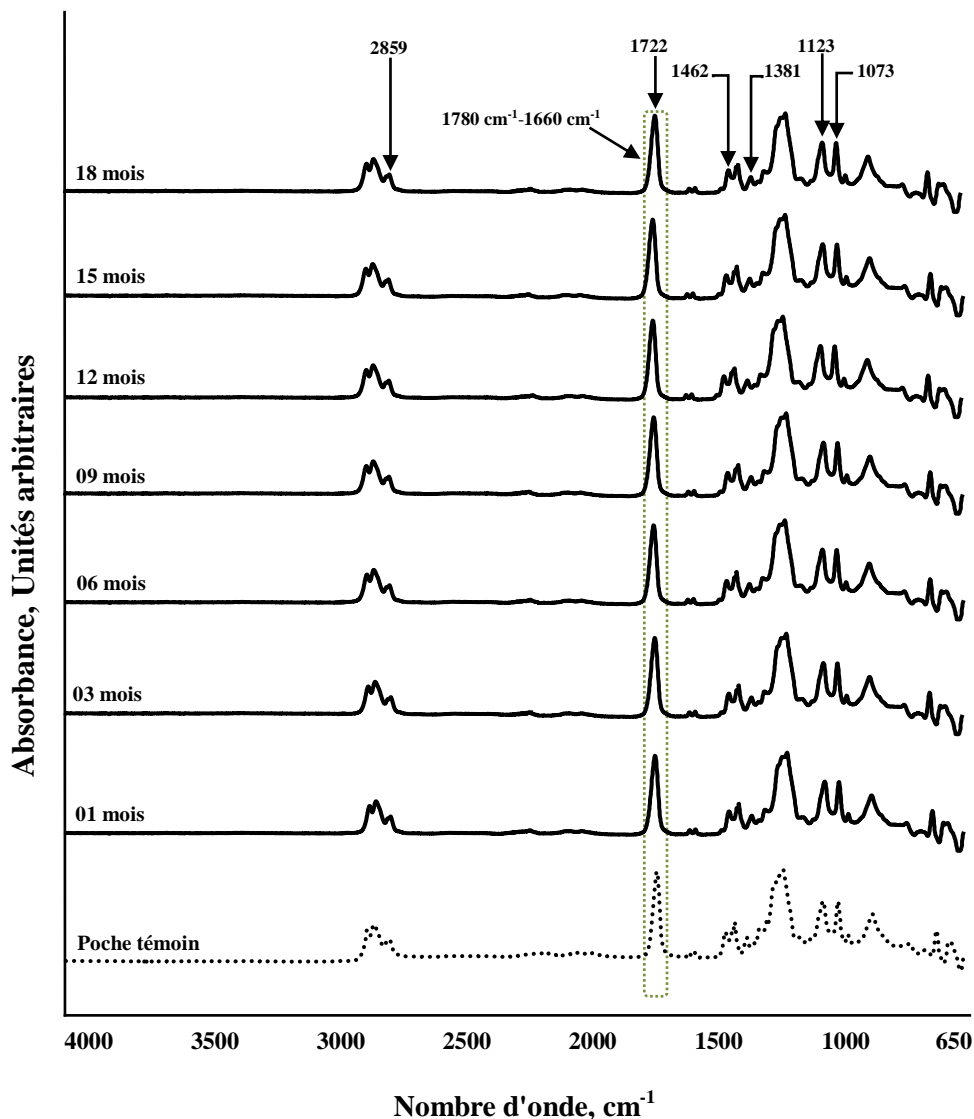
## **Chapitre 5**

Etude du phénomène de migration à partir  
des poches ayant contenu la solution  
injectable de glucose à 5%

---

## 5.1 Application de la spectroscopie IRTF à l'étude du phénomène de migration

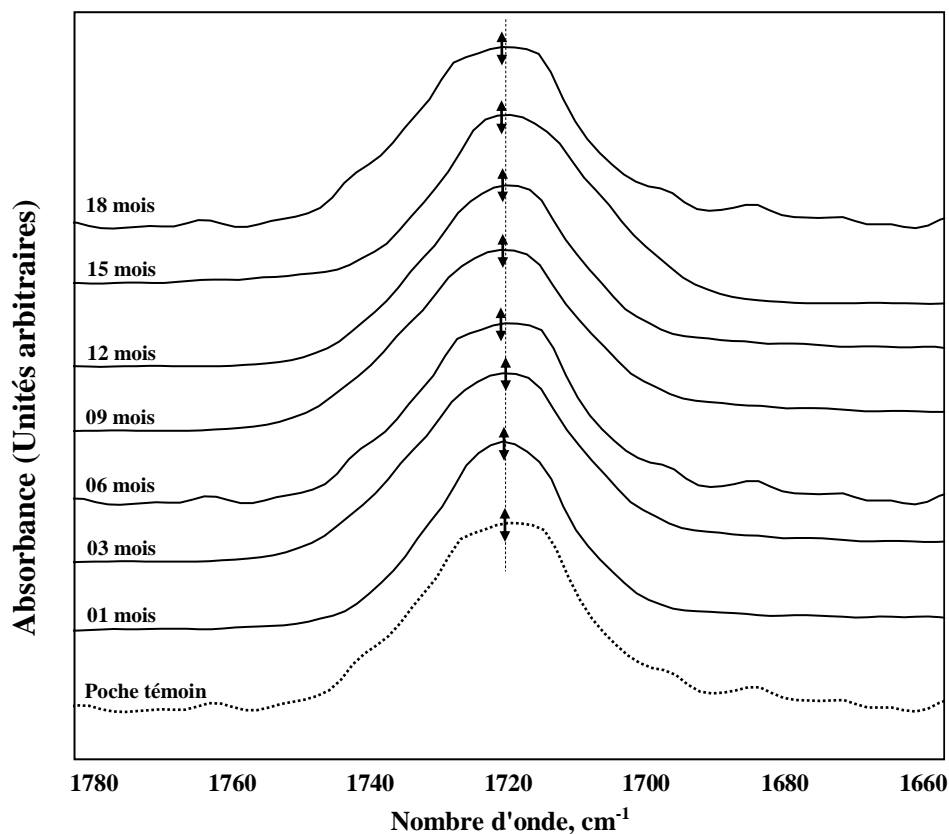
La *figure 5.1* illustre la superposition des spectres infrarouges de la poche témoin et des poches mises en contact avec le sérum glucosé à 5% pendant 1 mois, 3 mois, 6 mois, 9 mois, 12 mois, 15 mois et 18 mois. Il ressort que pratiquement toutes les bandes du témoin et des poches ayant contenu du sérum glucosé à 5% se situent dans les mêmes positions, comme dans le cas des poches ayant contenu du sérum salé à 0,9%, la différence réside dans l'intensité de certaines bandes caractéristiques des additifs, notamment la bande carbonyle (C=O) à  $1722\text{ cm}^{-1}$ ; cette diminution d'intensité des bandes est associée à la diminution des additifs dans la poche ayant contenu du sérum glucosé à 5%.



**Figure 5.1.** Spectres infrarouges globaux de la poche témoin et des poches ayant contenu du sérum glucosé à 5%, prélevées au bout de différents temps de contact.



Afin de mieux visualiser et d'approfondir l'exploitation de ces spectres, on s'est intéressé dans ce cas aussi à la bande d'absorption du groupe carbonyle la plus intense située à 1722  $\text{cm}^{-1}$ . Nous avons pour cela zoomé la région comprise entre 1660-1780  $\text{cm}^{-1}$  (figure 5.2).



**Figure 5.2.** Zoom de la bande carbonyle dans la région comprise entre 1660-1780  $\text{cm}^{-1}$ .

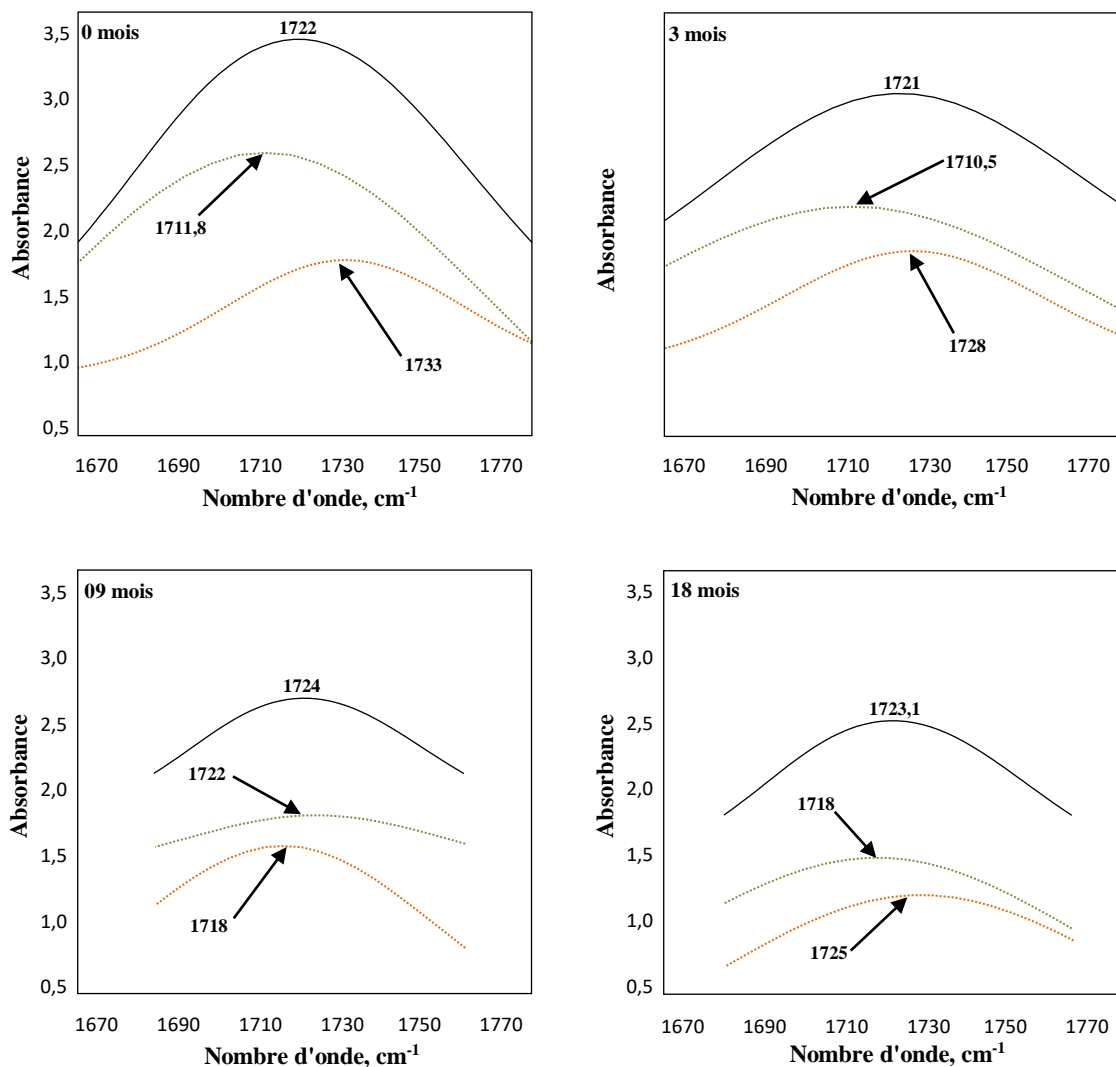
Sur la figure 5.2 illustrant la région comprise entre 1660-1780  $\text{cm}^{-1}$  de la figure 5.1, il peut être noté que le maximum d'absorption des bandes des échantillons est légèrement décalé par rapport à la bande d'absorption du témoin ainsi qu'un élargissement de la bande carbonyle, ce qui peut être expliqué par une éventuelle interaction entre l'emballage et la solution injectable.

La déconvolution de cette bande carbonyle a permis de repérer les bandes de vibrations du groupement carbonyle à 1722  $\text{cm}^{-1}$  à différents temps de contact. Les résultats de la poche témoin, 3<sup>ème</sup>, 9<sup>ème</sup> et 18<sup>ème</sup> mois sont donnés dans la figure 5.3 et ceux du 1<sup>er</sup>, 6<sup>ème</sup>, 12<sup>ème</sup> et 15<sup>ème</sup> mois sont donnés en annexe B<sub>2</sub>.

La comparaison des huit figures (figure 5.3 et annexe B<sub>2</sub>) montre que la bande carbonyle du témoin et à différents temps de contact est aussi composée de deux bandes constitutives avec positions et intensités variables. Le maximum de la bande carbonyle des échantillons du 1<sup>er</sup>, 6<sup>ème</sup>, 9<sup>ème</sup>, 12<sup>ème</sup>, 15<sup>ème</sup> et 18<sup>ème</sup> mois se décale vers un nombre d'ondes plus élevé. Par

contre, celui du 3<sup>ème</sup> mois se décale vers un nombre d'ondes moins élevé comparé à celui de la poche témoin. Les modifications de ces bandes constitutives des spectres des poches ayant subi des essais de migration par rapport au spectre du témoin reflètent une interaction entre le contenant et le milieu au contact. Comme dans le cas des poches ayant contenu du sérum salé, nous avons fait une estimation semi-quantitative de la migration des additifs en calculant les rapports d'absorbances dans le cas des bandes caractéristiques des additifs identifiées dans le *tableau 3.2* :  $A_{2859}/A_{1428}$ ,  $A_{1722}/A_{1428}$ ,  $A_{1462}/A_{1428}$ ,  $A_{1381}/A_{1428}$ ,  $A_{1123}/A_{1428}$  et  $A_{1073}/A_{1428}$ .

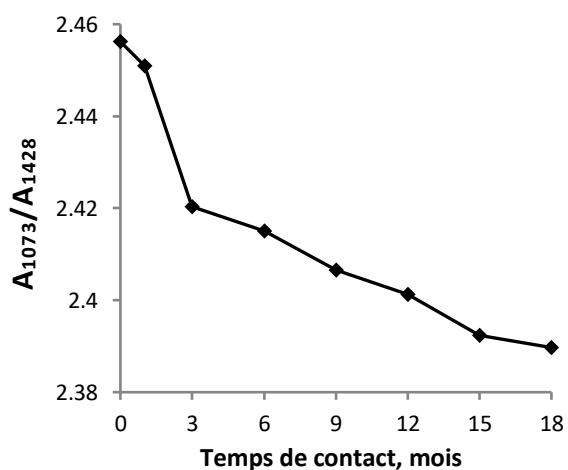
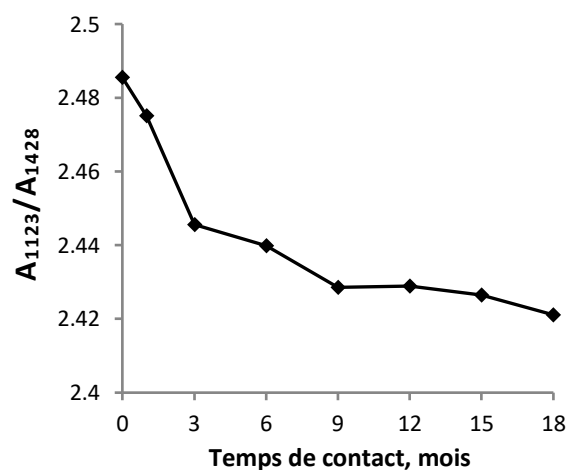
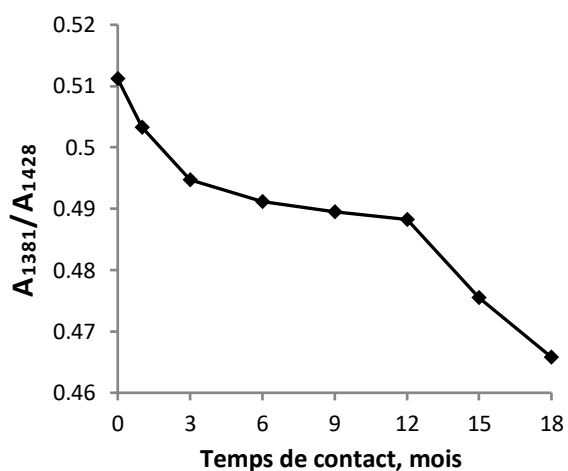
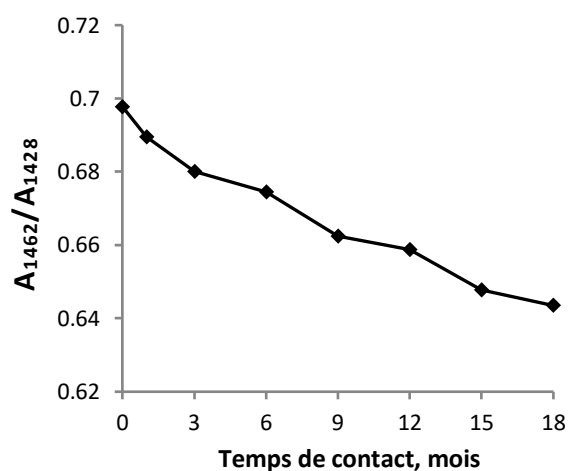
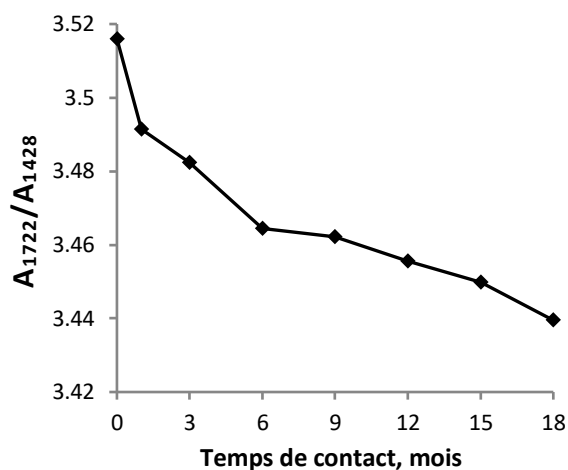
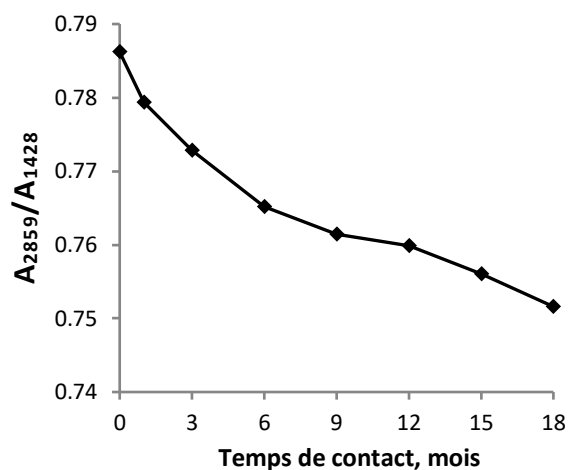
Les résultats sont reportés dans le *tableau 5.1* et illustrés par la *figure 5.4*. On constate que l'allure de toutes les courbes de la *figure 5.4* est décroissante, ce qui indique la migration d'une certaine quantité d'additifs présents dans les poches vers le sérum glucosé.



**Figure 5.3.** Décomposition de la bande à  $1722\text{ cm}^{-1}$  dans le domaine compris entre  $1670 - 1770\text{ cm}^{-1}$  de la poche témoin et des poches ayant contenu le sérum glucosé à 5% .

**Tableau 5.1.** Rapports d'absorbances des bandes caractéristiques issues des spectres des poches ayant contenu le sérum glucosé à 5% en fonction du temps de contact.

<b>Temps (mois)</b>	<b>A<sub>2859</sub>/A<sub>1428</sub></b>	<b>A<sub>1722</sub>/A<sub>1428</sub></b>	<b>A<sub>1462</sub>/A<sub>1428</sub></b>	<b>A<sub>1381</sub>/A<sub>1428</sub></b>	<b>A<sub>1123</sub>/A<sub>1430</sub></b>	<b>A<sub>1073</sub>/A<sub>1430</sub></b>
<b>0</b>	0,7862	3,5160	0,6978	0,5112	2,4855	2,4562
<b>1</b>	0,7794	3,4914	0,6895	0,5033	2,4752	2,4509
<b>3</b>	0,7728	3,4823	0,6801	0,4947	2,4456	2,4203
<b>6</b>	0,7652	3,4645	0,6745	0,4912	2,4398	2,4150
<b>9</b>	0,7614	3,4621	0,6625	0,4896	2,4285	2,4066
<b>12</b>	0,7599	3,4556	0,6588	0,4883	2,4289	2,4012
<b>15</b>	0,7560	3,4498	0,6477	0,4755	2,4265	2,3923
<b>18</b>	0,7516	3,4395	0,6435	0,4658	2,4211	2,3897



**Figure 5.4.** Variation des rapports d'absorbances des bandes caractéristiques issues des spectres des poches ayant contenu du sérum glucosé à 5%.

## 5.2 Application de la SAA à l'étude du phénomène de migration

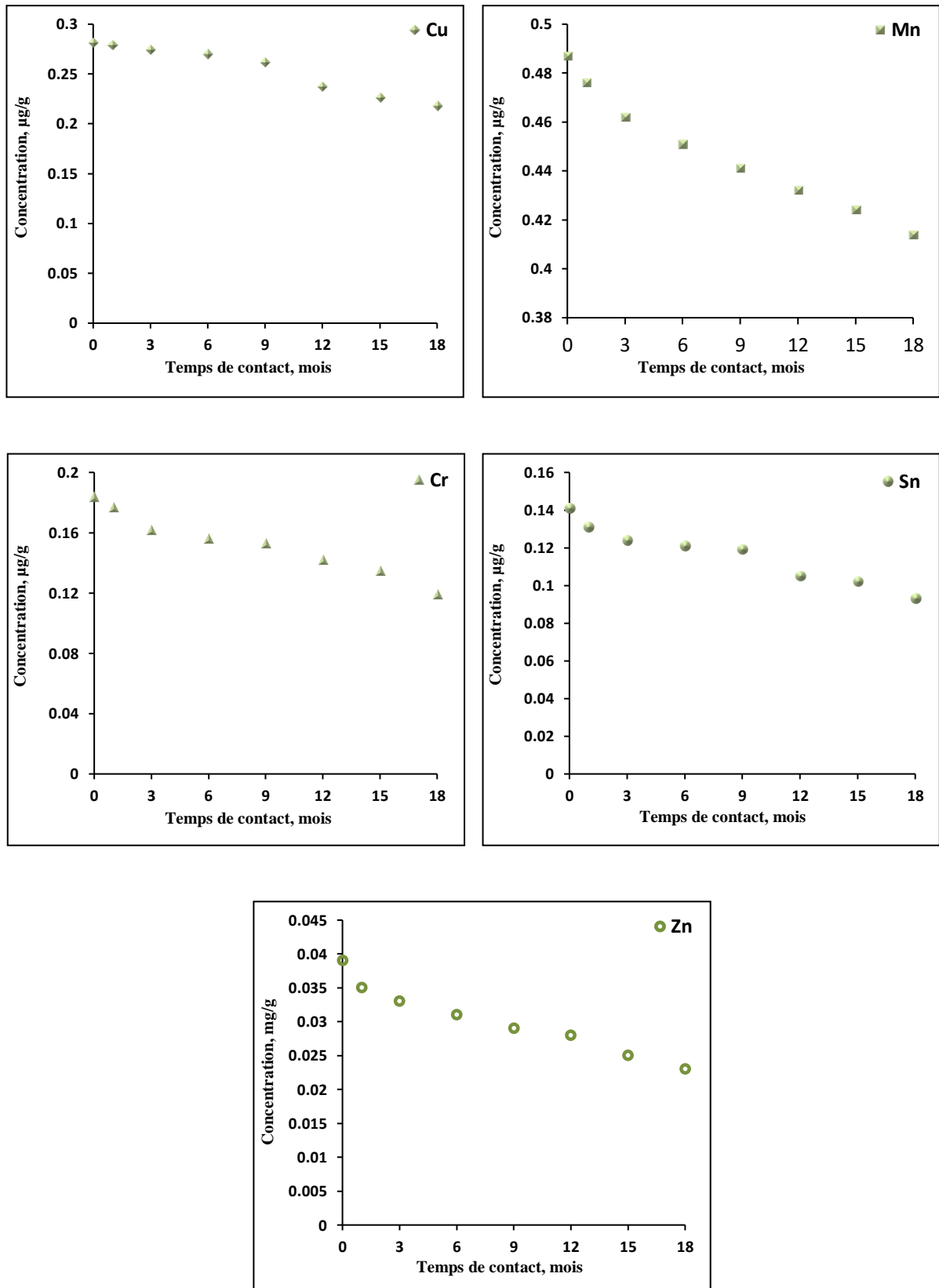
Le *tableau 5.2* regroupe les résultats des analyses effectuées sur les poches conditionnant le sérum glucosé à 5% et illustrés par la *figure 5.5*. Les résultats des analyses en métaux exprimés en  $\mu\text{g/L}$  ou en  $\text{mg/L}$  sont donnés en *annexe F<sub>2</sub>*.

**Tableau 5.2.** Teneurs résiduelles en métaux dans les poches conditionnant le sérum glucosé à 5% en fonction du temps de contact.

Temps (mois)	[Cu] $\mu\text{g/g}$	[Mn] $\mu\text{g/g}$	[Cr] $\mu\text{g/g}$	[Sn] $\mu\text{g/g}$	[Zn] $\text{mg/g}$	[Ni] $\mu\text{g/g}$	[Pb] $\mu\text{g/g}$	[Cd] $\mu\text{g/g}$
0	0,281	0,487	0,184	0,141	0,039	< 0,005	< 0,005	< 0,001
1	0,279	0,476	0,177	0,131	0,035	< 0,005	< 0,005	< 0,001
3	0,274	0,462	0,162	0,124	0,033	< 0,005	< 0,005	< 0,001
6	0,270	0,451	0,156	0,121	0,031	< 0,005	< 0,005	< 0,001
9	0,261	0,441	0,153	0,119	0,029	< 0,005	< 0,005	< 0,001
12	0,237	0,432	0,142	0,105	0,028	< 0,005	< 0,005	< 0,001
15	0,226	0,424	0,135	0,102	0,025	< 0,005	< 0,005	< 0,001
18	0,218	0,414	0,119	0,093	0,023	< 0,005	< 0,005	< 0,001

Comme dans le cas des poches ayant contenu du sérum salé, les résultats obtenus (*tableau 5.2*) indiquent l'absence du nickel, du plomb, et du cadmium dans les poches ayant contenu du sérum glucosé à 5%. Par contre, elles contiennent du cuivre, du manganèse, du chrome, de l'étain et du zinc qui peuvent être liés aux additifs et au processus de fabrication de ces poches étudiées.

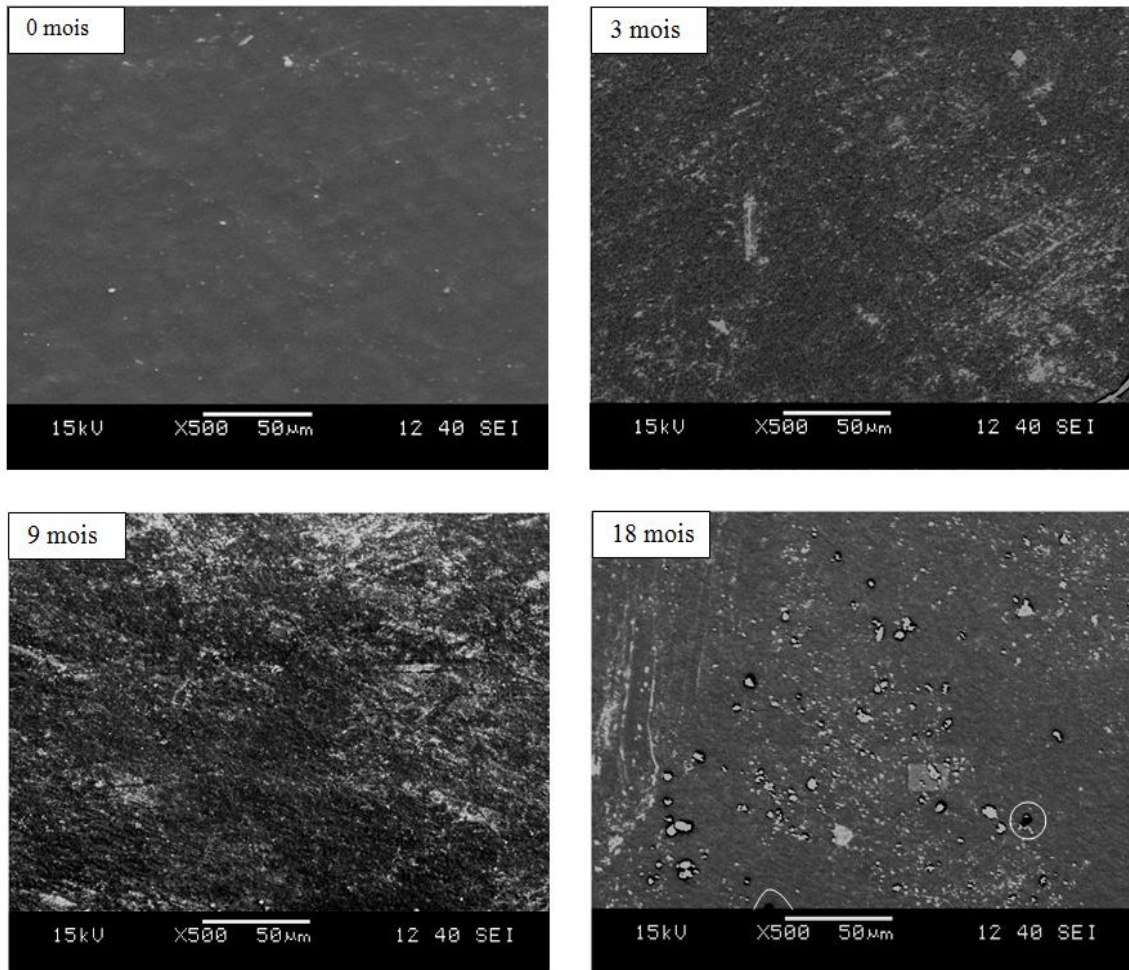
D'après les courbes illustrées par la *figure 5.5*, la même tendance à la diminution des teneurs des cinq éléments dosés en fonction du temps, déjà observée dans le cas des poches ayant été en contact du sérum salé, est notée dans le cas des poches ayant été en contact avec le sérum glucosé à 5%, cette diminution est expliquée par un phénomène de migration d'une certaine quantité d'additifs contenant ces métaux dans le sérum glucosé.



**Figure 5.5.** Variation de la teneur résiduelle en métaux dans les poches conditionnant le sérum glucosé à 5%.

### 5.3 Application de la MEB à l'étude du phénomène de migration

La *figure 5.6* représente des images MEB observées sur la surface des échantillons issus des poches ayant contenu du sérum glucosé à 5%. Les analyses ont été effectuées sur l'échantillon témoin et les échantillons du 3<sup>ème</sup>, 9<sup>ème</sup> et 18<sup>ème</sup> mois de conservation.



**Figure 5.6.** Analyse par microscope électronique à balayage des pastilles issues des poches ayant contenu le sérum glucosé à 5%.

D'après les résultats obtenus, on remarque que :

- L'image de l'échantillon du 3<sup>ème</sup> mois de contact avec le sérum glucosé à 5% est rugueuse comparée à l'image du témoin et contient des taches blanches, ce qui rend les observations au MEB difficilement exploitables.
- L'image de l'échantillon du 9<sup>ème</sup> mois contient encore plus de taches blanches que l'image précédente, ce qui rend également les observations au MEB difficilement exploitables; mais néanmoins, on peut remarquer que la surface de l'image est plus rugueuse comparée à celle du 3<sup>ème</sup> mois.

- L'image du 18<sup>ème</sup> mois est plus exploitable, car on peut constater que la surface est toujours rugueuse. Malgré les taches blanches à la surface, on remarque la présence de deux taches noires, représentant des vides à la surface, ce qui reflète la migration d'une certaine quantité d'additifs.

Ces résultats viennent confirmer ceux obtenus par les autres techniques d'analyses.

#### 5.4 Application de la CG-SM à l'étude du phénomène de migration

La détermination de la quantité résiduelle de DEHP dans chaque poche de sérum glucosé à 5% a été déterminée par la chromatographie en phase gazeuse. L'étude a été réalisée pour cinq différents temps de contact : 0 mois (témoin), 1 mois, 3 mois, 12 mois et 18 mois. Les résultats sont résumés dans *le tableau 5.3*.

**Tableau 5.3.** Résultats d'analyses du DEHP dans l'extrait de la poche témoin et dans celui des poches ayant contenu le sérum glucosé à 5%.

<b>Temps de contact</b>	<b>0 mois</b>	<b>1 mois</b>	<b>3 mois</b>	<b>12 mois</b>	<b>18 mois</b>
<b>Surface du pic, <math>\mu\text{V.s}</math></b>	3256553	3256080	3254915	3250956	3248920
<b>Concentration résiduelle du DEHP, ppm</b>	2,391	2,391	2,390	2,387	2,385
<b>Taux de migration du DEHP, %</b>	/	0,00	0,04	0,17	0,25

*Le tableau 5.3*, représentant les surfaces du pic spécifique de DEHP des extraits obtenus à différents temps de contact, montre une tendance à la baisse. Cette réduction de surface des pics correspondrait à la réduction des concentrations résiduelles de ce plastifiant dans toutes les poches ayant subi le test de migration, ce qui explique la réduction de l'intensité d'absorbance de la bande C=O obtenu à  $1722\text{ cm}^{-1}$ , déjà observée dans l'analyse de ces poches par la spectroscopie infrarouge.

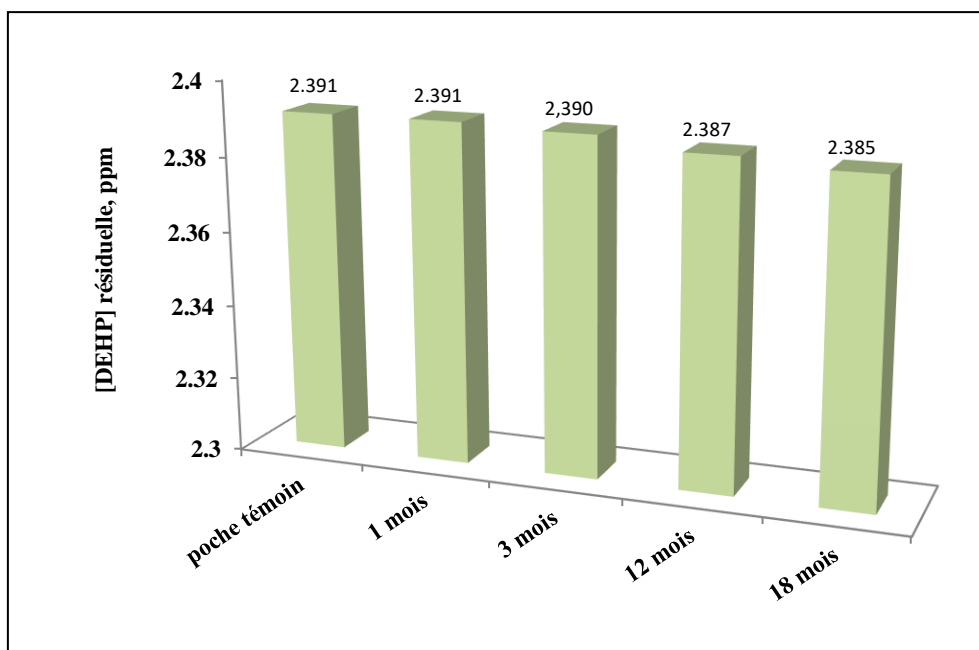
*Le tableau 5.3* indique également qu'au 1<sup>er</sup> mois, le taux de migration est presque nul c.à.d. inférieur à 0,01%, on constate juste une légère diminution de la surface du pic spécifique du DEHP, qui est considérée très négligeable. Cependant, les taux de migration du plastifiant aux 3<sup>ème</sup>, 12<sup>ème</sup> et 18<sup>ème</sup> ne sont pas négligeables malgré leurs faibles valeurs. Les données indiquent que le taux de migration du plastifiant phtalate était d'environ 0,04%



après 3 mois de contact, ce taux est passé à 0,17% après 12 mois de contact puis il a atteint 0,25% à la fin du 18<sup>ème</sup> mois.

La *figure 5.7* illustre l'évolution de la concentration résiduelle du DEHP dans la poche témoin et dans celles qui conditionnent la solution glucosée à 5% à différents temps de contact. Elle montre une nette diminution dans la concentration résiduelle du DEHP au cours du temps de contact. La quantité résiduelle de DEHP initiale était de 2,391 ppm après 18 mois de contact, elle est passée à 2,385 ppm, ce qui signifie que durant toute la période de conservation du sérum glucosé à 5%, la quantité de DEHP ayant migré est égale à 0,006 ppm. Ce phénomène de migration du DEHP à partir des poches conservant du sérum glucosé à 5% a été déjà observé dans le travail mené par *Allwood* et son équipe [126].

Comme dans le cas des poches ayant contenu du sérum salé à 0,9%, afin de pouvoir évaluer le risque sanitaire du à la migration de ce plastifiant à partir des poches ayant contenu du sérum glucosé à 5%, il est important d'estimer exactement la dose journalière du DEHP absorbée par le patient et de la comparer à la dose quotidienne tolérable (TDI), tout en tenant compte du poids corporel du patient et de la concentration globale du DEHP provenant de tous les dispositifs utilisés pendant la thérapie intraveineuse.



**Figure 5.7.** Comparaison des taux résiduels de DEHP dans les poches ayant contenu le sérum glucosé à 5% à différents temps de contact.

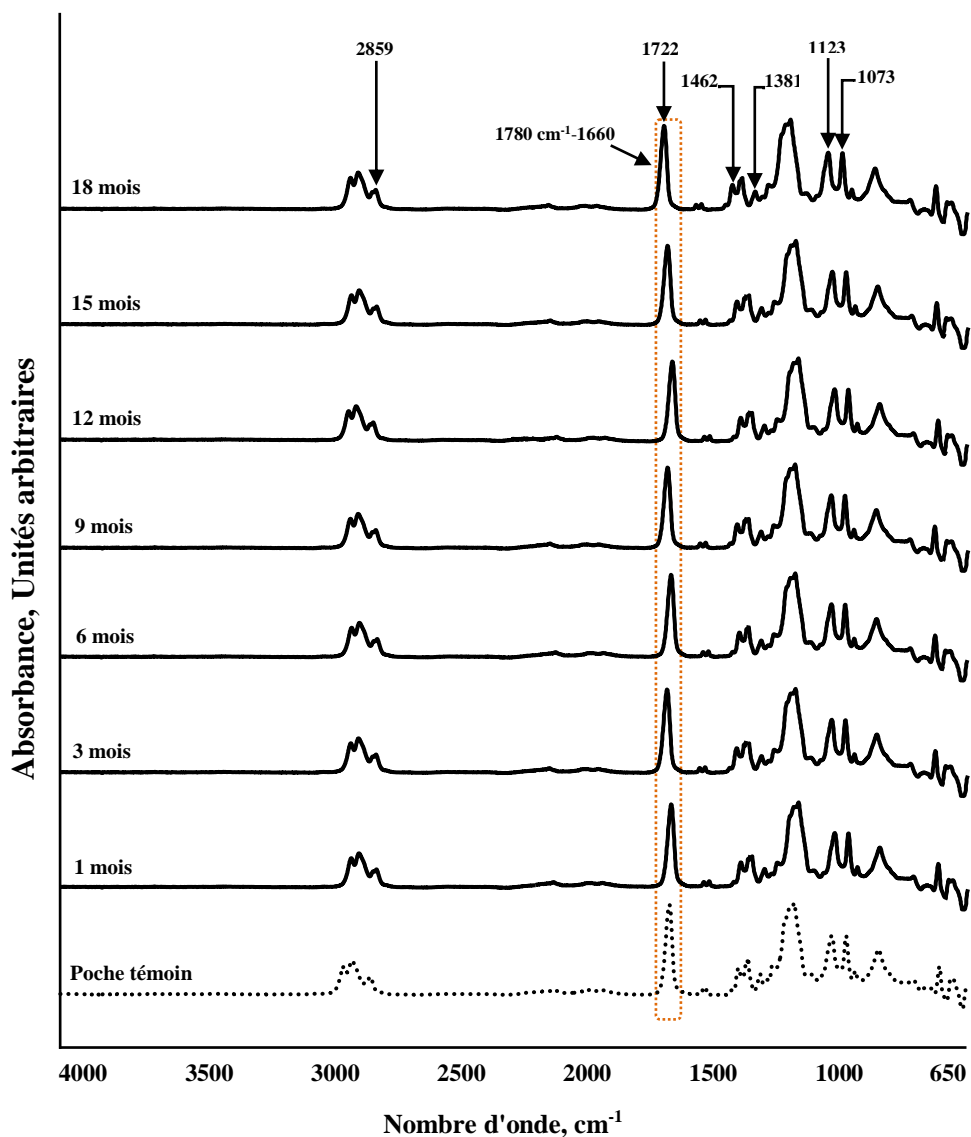
## **Chapitre 6**

Etude du phénomène de migration à partir  
des poches ayant contenu la solution  
injectable de glucose à 10%

---

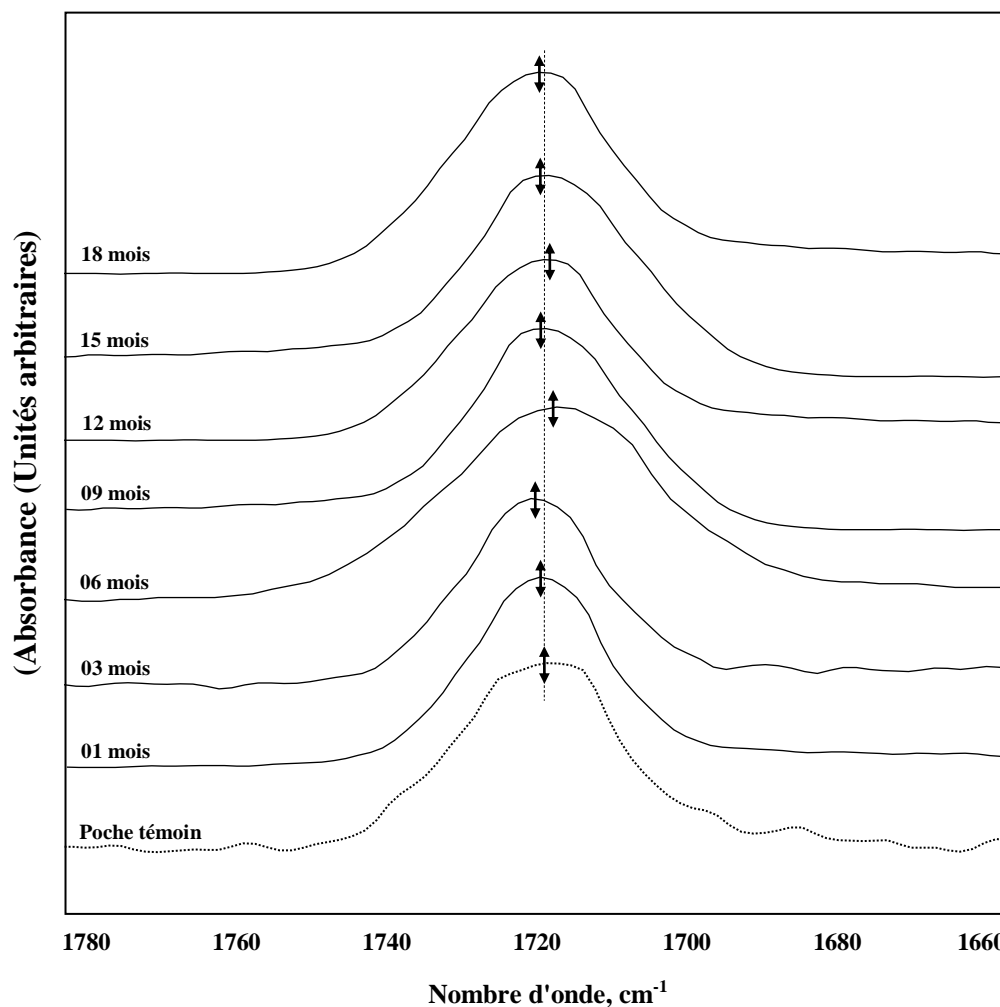
## 6.1 Application de la spectroscopie IRTF à l'étude du phénomène de migration

La *figure 6.1*, représente la superposition du spectre infrarouge de la poche témoin ainsi que ceux des poches mises en contact avec le sérum glucosé à 10% pendant 18 mois. Les mêmes observations déjà notées dans le cas des poches ayant contenu du sérum salé à 0,9% et du sérum glucosé à 5% sont encore relevées dans le cas des poches ayant contenu du sérum glucosé à 10%. Les bandes d'absorption du témoin et des poches mises en contact du sérum glucosé à 10% se situent pratiquement dans les mêmes positions, la différence réside dans la diminution d'intensité des bandes caractéristiques attribuées aux additifs présents dans la formulation de la poche à sérum glucosé à 10%, y compris la bande carbonyle (C=O) à  $1722\text{ cm}^{-1}$ .



**Figure 6.1.** Spectres infrarouges globaux de la poche témoin et des poches ayant contenu le sérum glucosé à 10%, prélevées au bout de différents temps de contact.

Afin de mieux visualiser et d'approfondir l'exploitation de ces spectres, on s'est intéressé dans ce cas aussi à la bande d'absorption du groupement carbonyle la plus intense située à  $1722\text{ cm}^{-1}$ .



**Figure 6.2.** Zoom de la bande carbonyle dans la région comprise entre  $1660\text{-}1780\text{ cm}^{-1}$ .

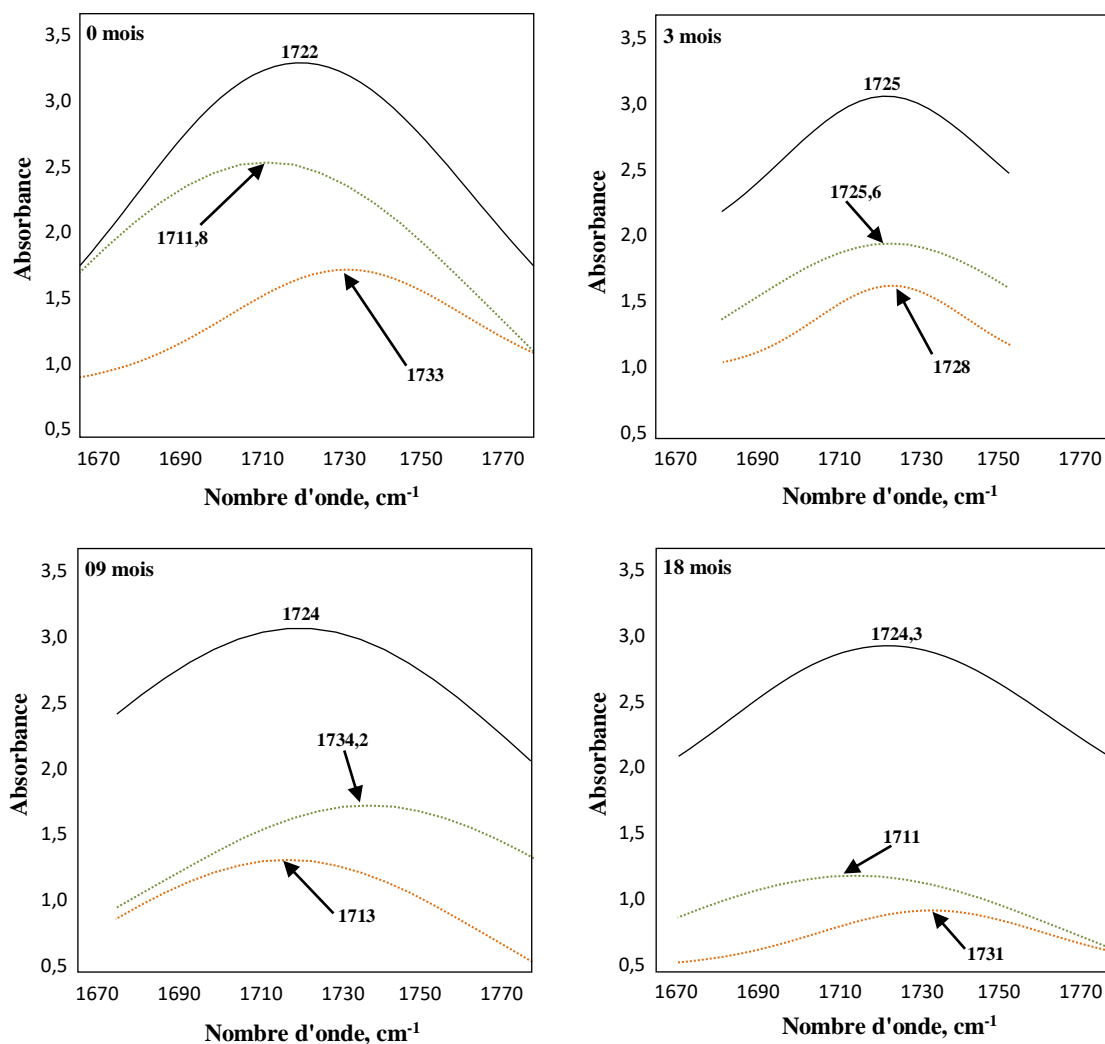
De la *figure 6.2* illustrant la région comprise entre  $1660\text{-}1780\text{ cm}^{-1}$  de la *figure 6.1*, il peut être noté que les maxima d'absorption des bandes carbonyles des échantillons ayant subi les essais de migration sont légèrement décalés par rapport à la bande d'absorption du témoin, ce qui peut être expliqué par une éventuelle interaction entre l'emballage et la solution injectable. La déconvolution de la bande située à  $1722\text{ cm}^{-1}$  a permis de repérer les bandes de vibrations du groupement carbonyle à différents temps de contact. Les résultats de la poche témoin, 3<sup>ème</sup>, 9<sup>ème</sup> et 18<sup>ème</sup> mois sont donnés dans la *figure 6.3* et ceux du 1<sup>er</sup>, 6<sup>ème</sup>, 12<sup>ème</sup> et 15<sup>ème</sup> mois sont donnés en *annexe B3*.

De la *figure 6.3* ainsi que de l'*annexe B3*, on constate que la bande carbonyle dans les huit figures est composée de deux bandes constitutives dont les maxima d'absorption sont décalés

les uns par rapport aux autres. Le maximum de la bande carbonyle de tous les échantillons se décale vers un nombre d'ondes plus élevé par rapport à celui de la poche témoin à l'exception de celui du 6<sup>ème</sup> mois.

Une estimation semi-quantitative de la migration des additifs a été effectuée en calculant les rapports d'absorbances dans le cas des bandes caractéristiques des additifs identifiées dans le *tableau 3.2* en prenant toujours la bande stable à  $1428\text{ cm}^{-1}$  correspondant à la liaison  $\text{CH}_2$  dans le PVC comme bande de référence :  $A_{2859}/A_{1428}$ ,  $A_{1722}/A_{1428}$ ,  $A_{1462}/A_{1428}$ ,  $A_{1381}/A_{1428}$ ,  $A_{1123}/A_{1428}$  et  $A_{1073}/A_{1428}$ . Les résultats sont reportés dans le *tableau 6.1* et illustrés par la *figure 6.4*.

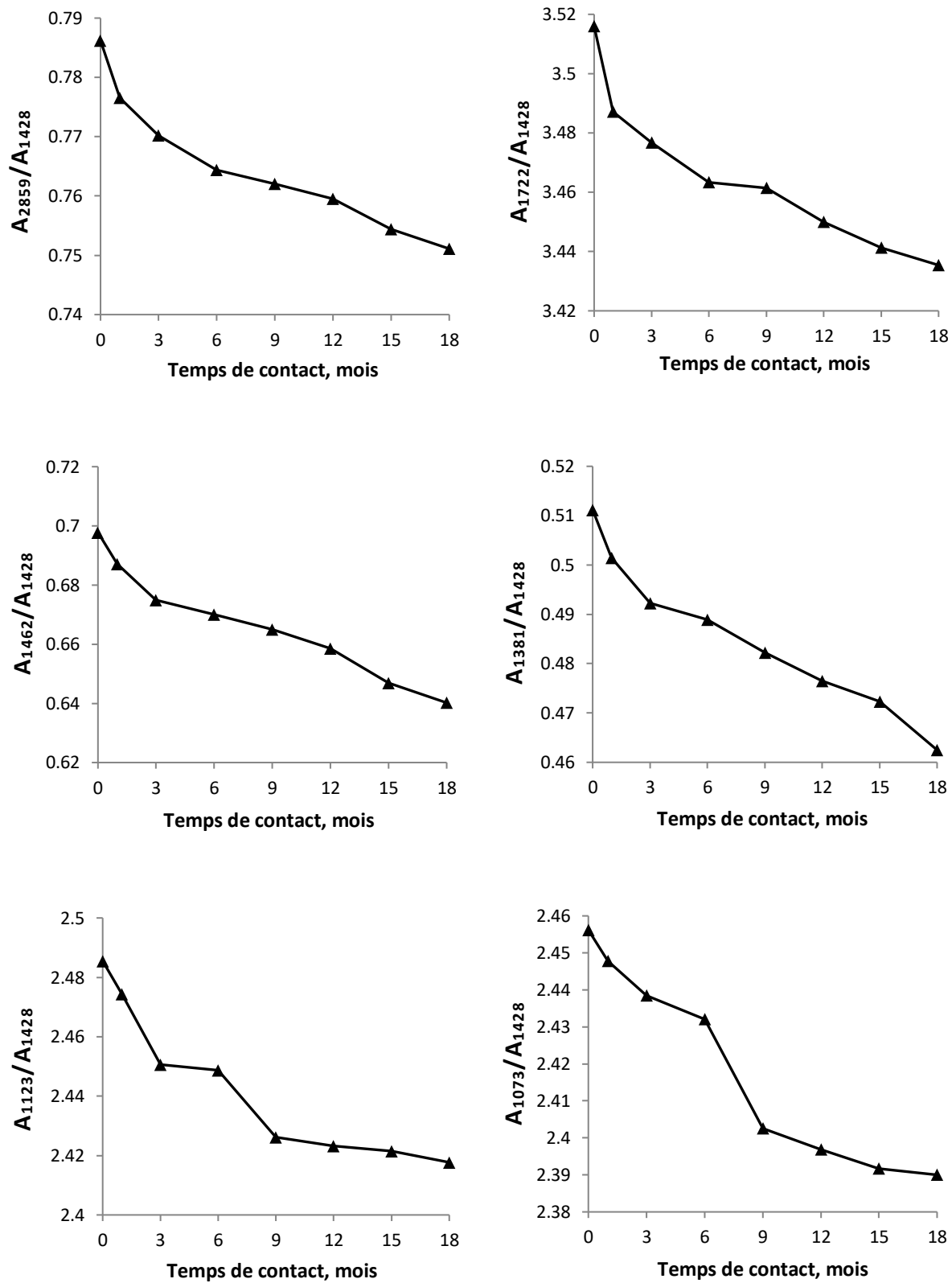
D'après la *figure 6.4*, une allure décroissante est globalement observée sur toutes les courbes, ce qui indique la migration d'une certaine quantité d'additifs présents dans la poche vers le sérum glucosé.



**Figure 6.3.** Décomposition de la bande à  $1722\text{ cm}^{-1}$  dans le domaine compris entre  $1670 - 1770\text{ cm}^{-1}$  de la poche témoin et des poches ayant contenu le sérum glucosé à 10%.

**Tableau 6.1.** Rapports d'absorbances des bandes caractéristiques issues des spectres des poches ayant contenu le sérum glucosé à 10% en fonction du temps de contact.

<b>Temps (mois)</b>	$A_{2859}/A_{1428}$	$A_{1722}/A_{1428}$	$A_{1462}/A_{1428}$	$A_{1381}/A_{1428}$	$A_{1123}/A_{1430}$	$A_{1073}/A_{1430}$
0	0,7862	3,5160	0,6978	0,5112	2,4855	2,4562
1	0,7765	3,4872	0,6871	0,5015	2,4744	2,4478
3	0,7702	3,4767	0,6749	0,4923	2,4506	2,4385
6	0,7644	3,4633	0,6701	0,4889	2,4487	2,4321
9	0,7620	3,4614	0,6650	0,4822	2,4262	2,4026
12	0,7589	3,4500	0,6586	0,4765	2,4233	2,3968
15	0,7543	3,4413	0,6469	0,4723	2,4215	2,3917
18	0,7511	3,4354	0,6402	0,4625	2,4179	2,3900



**Figure 6.4.** Variation des rapports d'absorbances des bandes caractéristiques issues des spectres des poches ayant contenu le sérum glucosé à 10%.

## 6.2 Application de la SAA à l'étude du phénomène de migration

Les résultats des analyses effectuées par la spectrométrie d'absorption atomique sur les poches conditionnant le sérum glucosé à 10% conservées pendant 18 mois, sont regroupés dans le *tableau 6.2* et illustrés par la *figure 6.5*. Les résultats des analyses en métaux exprimés en µg/L ou en mg/L sont donnés en *annexe F<sub>3</sub>*.

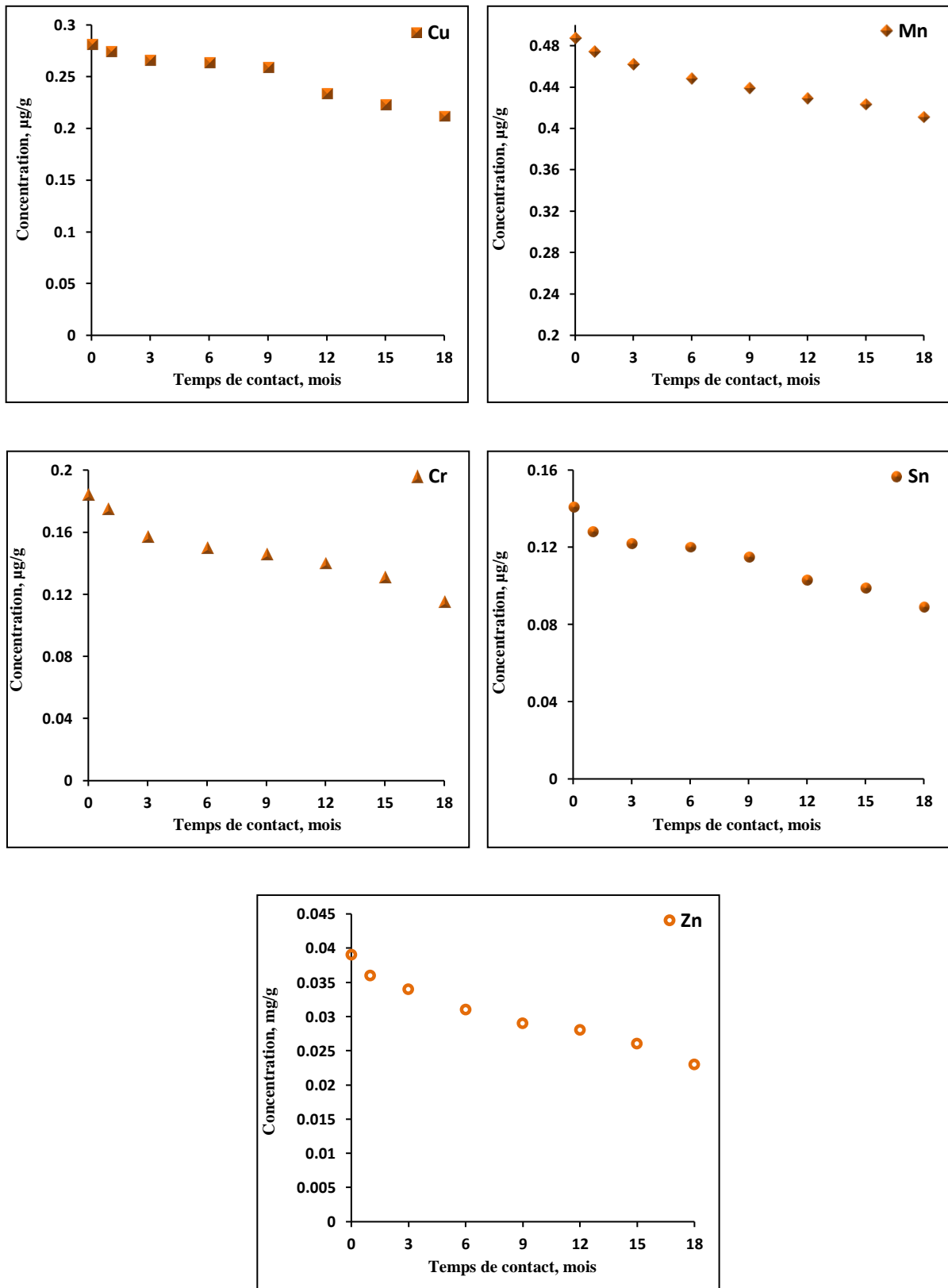
**Tableau 6.2.** Teneurs résiduelles en métaux dans les poches conditionnant le sérum glucosé à 10% en fonction du temps de contact.

Temps (mois)	[Cu] µg/g	[Mn] µg/g	[Cr] µg/g	[Sn] µg/g	[Zn] mg/g	[Ni] µg/g	[Pb] µg/g	[Cd] µg/g
0	0,281	0,487	0,184	0,141	0,039	< 0,005	< 0,005	< 0,001
1	0,274	0,474	0,175	0,128	0,036	< 0,005	< 0,005	< 0,001
3	0,266	0,462	0,157	0,122	0,034	< 0,005	< 0,005	< 0,001
6	0,264	0,448	0,150	0,120	0,031	< 0,005	< 0,005	< 0,001
9	0,259	0,439	0,146	0,115	0,029	< 0,005	< 0,005	< 0,001
12	0,234	0,429	0,143	0,103	0,028	< 0,005	< 0,005	< 0,001
15	0,223	0,423	0,131	0,099	0,026	< 0,005	< 0,005	< 0,001
18	0,212	0,411	0,115	0,089	0,023	< 0,005	< 0,005	< 0,001

Les résultats obtenus reportés dans le *tableau 6.2* montrent l'absence du nickel, du plomb, et du cadmium dans les poches mises en contact du sérum glucosé à 10%. Par contre, elles contiennent du cuivre, du manganèse, du chrome, de l'étain et du zinc.

Les courbes illustrées par la *figure 4.5* présentant le cas des poches ayant été en contact avec le sérum glucosé à 10% indiquent la même tendance à la diminution des teneurs des cinq éléments dosés en fonction du temps, déjà observée dans le cas des poches ayant été en contact du sérum salé et du sérum glucosé à 5%.

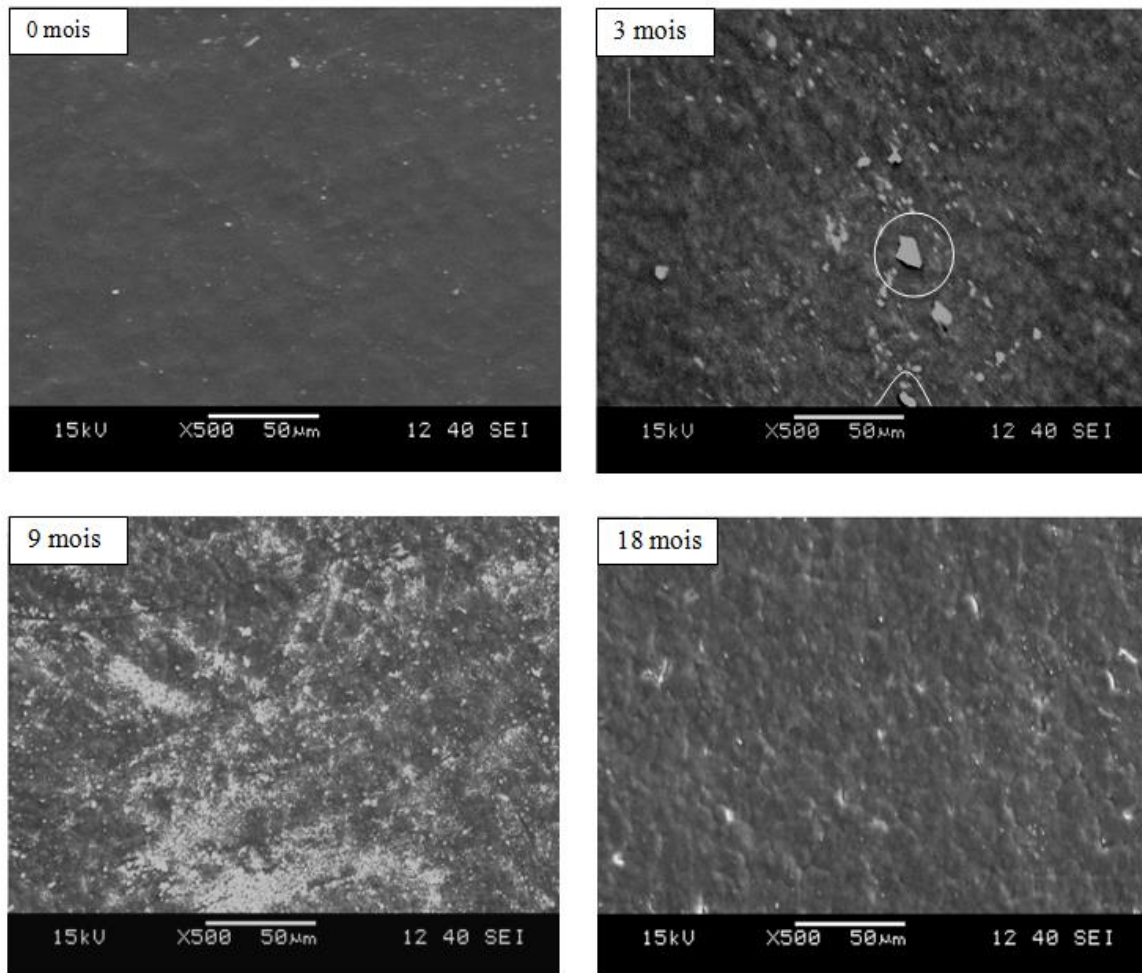




**Figure 6.5.** Variation de la teneur résiduelle en métaux dans les poches conditionnant le sérum glucosé à 10%.

### 6.3 Application de la MEB à l'étude du phénomène de migration

La *figure 6.6* illustre les images MEB du témoin et des échantillons ayant été en contact du sérum glucosé à 10% pendant 3 mois, 9 mois et 18 mois.



**Figure 6.6.** Analyse par microscope électronique à balayage des pastilles issues des poches ayant contenu le sérum glucosé à 10%.

Par comparaison des images de la *figure 6.6*, on observe les faits suivants :

- L'image de l'échantillon du 3<sup>ème</sup> mois de contact avec le sérum glucosé est rugueuse comparée à l'image du témoin. En plus de quelques taches blanches, on aperçoit des dépôts, donc cela laisse à supposer qu'il y a eu sorption.
- L'image de l'échantillon du 9<sup>ème</sup> mois contient encore plus de taches blanches que l'image précédente, ce qui rend les observations au MEB plus ou moins difficiles à exploiter, mais néanmoins on peut remarquer que la surface de l'image est toujours rugueuse comparée à celle du 3<sup>ème</sup> mois.

- L'image du 18<sup>ème</sup> mois montre une surface rugueuse, avec l'apparition de fines fissures sur toute la surface de l'image.

Les résultats obtenus des images MEB montrent qu'il y a eu migration d'une certaine quantité d'additifs à la surface des poches ayant conservé le sérum glucosé à 10% et confirment les résultats de la spectroscopie infrarouge et de la spectrométrie d'absorption atomique.

#### 6.4 Application de la CG-SM à l'étude du phénomène de migration

La détermination de la quantité résiduelle de DEHP dans chaque poche de sérum glucosé à 10% a été déterminée par la chromatographie en phase gazeuse. L'étude a été réalisée pour cinq différents temps de contact : 0 mois, 1 mois, 3 mois, 12 mois et 18 mois. Les résultats sont résumés dans le *tableau 6.3*.

**Tableau 6.3.** Résultats d'analyses du DEHP dans l'extrait de la poche témoin et dans celui des poches ayant été en contact du sérum glucosé à 10%.

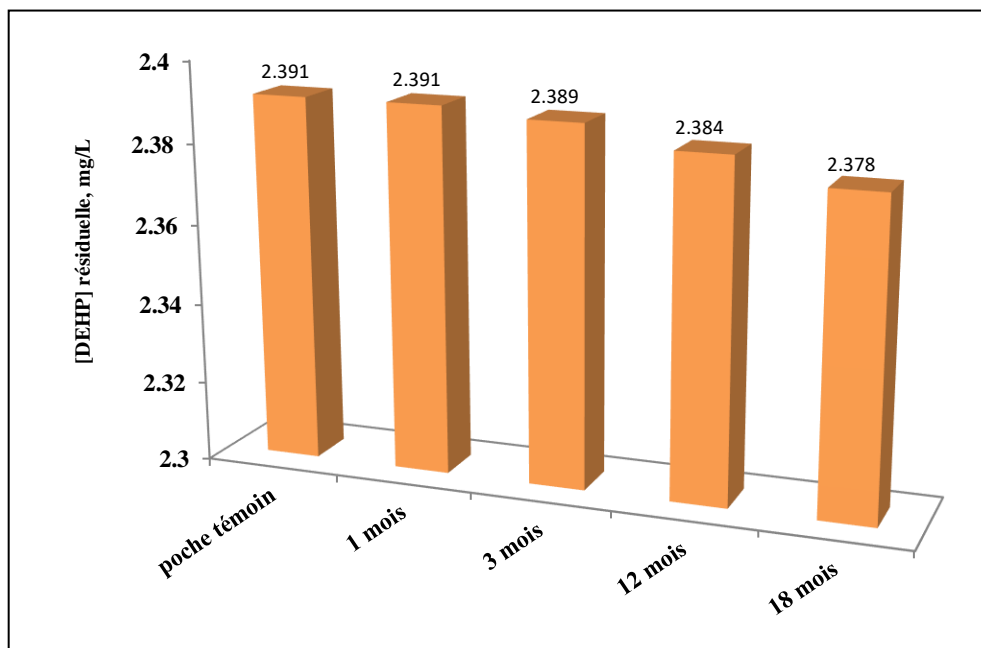
Temps de contact	0 mois	1 mois	3 mois	12 mois	18 mois
Surface du pic, $\mu\text{V.s}$	3256553	3255966	3258124	3247102	3239118
Concentration résiduelle du DEHP, ppm	2,391	2,391	2,389	2,384	2,378
Taux de migration du DEHP, %	/	0,00	0,08	0,29	0,54

Le *tableau 6.3* indique que la surface du pic spécifique du DEHP de l'extrait de la poche témoin est plus élevée que celle des extraits des poches ayant subi les essais de migration; cette réduction de surface des pics spécifiques du DEHP correspond à la réduction des concentrations résiduelles de ce plastifiant dans toutes les poches ayant subi les tests de migration comme illustré dans la *figure 6.7*.

Le *tableau 6.3* indique également que le taux de migration du DEHP au premier mois est négligeable, à partir du 3<sup>ème</sup> mois ce taux reste relativement faible mais non négligeable; cependant, il a atteint 0,54% après 18 mois de stockage, correspondant à une concentration résiduelle de 2,378 ppm.

Ces résultats viennent confronter ceux déjà observés dans l'analyse de ces poches par la spectroscopie infrarouge.

Comme dans les deux cas précédents, afin de pouvoir évaluer le risque sanitaire du à la migration du DEHP à partir des poches ayant contenu du sérum glucosé à 10%, il est important d'estimer exactement la dose journalière du DEHP absorbée par le patient et de la comparer à la dose quotidienne tolérable (TDI), en prenant en considération le poids corporel du patient ainsi que la concentration globale du DEHP provenant de tous les dispositifs utilisés pendant toute la durée de traitement intraveineux. .



**Figure 6.7.** Comparaison des taux résiduels de DEHP dans les poches ayant contenu du sérum glucosé à 10% à différents temps de contact.

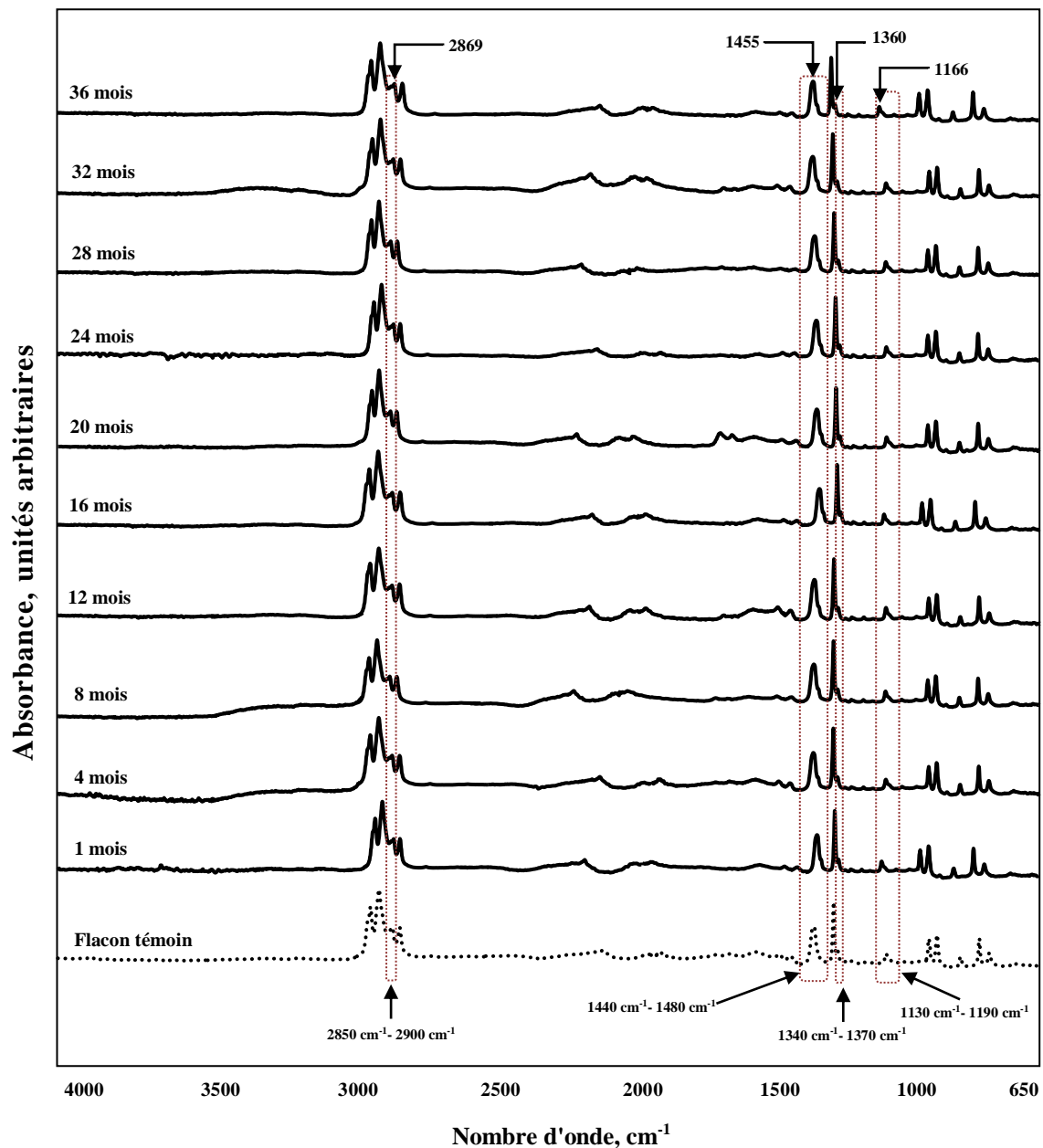
## **Chapitre 7**

Etude du phénomène de migration à partir  
des flacons ayant contenu la solution  
injectable de chlorure de sodium à 0,9%

---

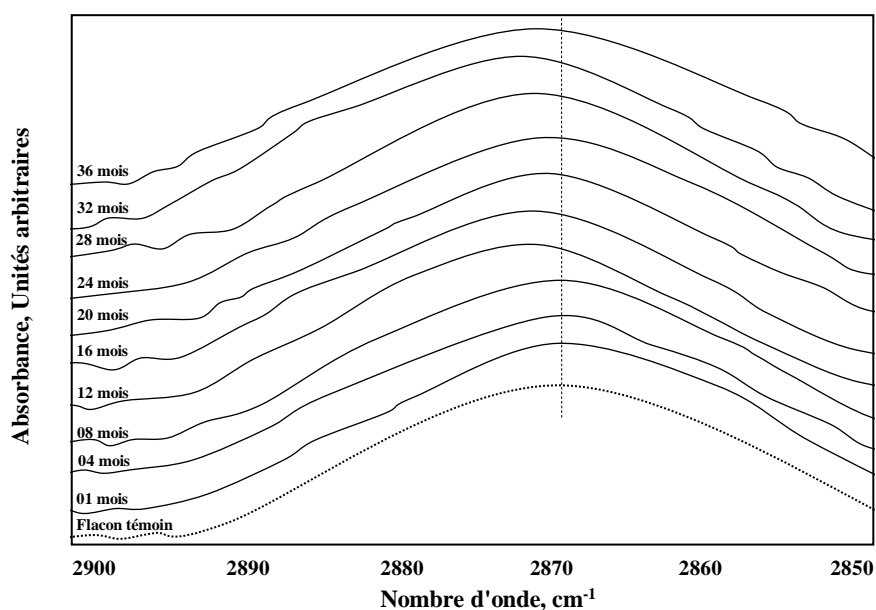
## 7.1 Application de la spectroscopie IRTF à l'étude du phénomène de migration

L'étude des spectres IRTF des films du flacon témoin et des flacons ayant contenu du sérum salé à 0,9% nous a permis de suivre l'évolution des bandes caractéristiques des additifs présents dans la formulation du polymère constitutif de ces flacons. Le suivi de l'évolution de ces bandes d'absorption dans l'infrarouge (*figure 7.1*), nous a permis de réaliser une étude semi-quantitative et d'avoir des informations sur les interactions entre les contenants et les solutions conservées.

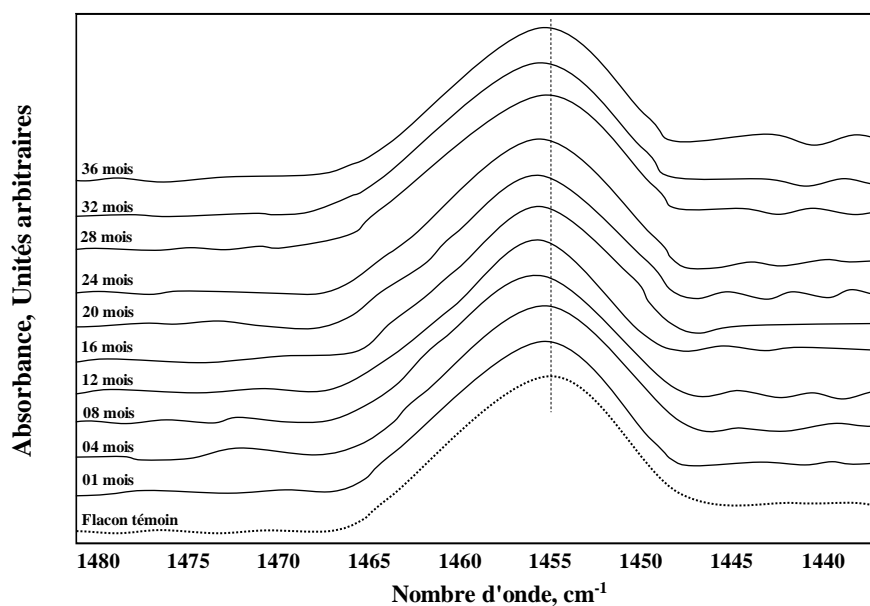


**Figure 7.1.** Spectres infrarouges globaux du flacon témoin et des flacons ayant contenu le sérum salé à 0,9%, prélevés au bout de différents temps de contact.

Des spectres infrarouges représentés dans la *figure 7.1*, on peut noter que pratiquement toutes les bandes du témoin et des flacons mis en contact du sérum salé se situent dans les mêmes positions; la différence réside dans l'intensité de certaines bandes caractéristiques des additifs ajoutés dans la formulation de ces flacons, notamment les bandes situées à : 2869, 1455, 1360 et 1166  $\text{cm}^{-1}$ . Afin de mieux visualiser ces spectres, on s'est intéressé aux bandes d'absorption caractéristiques de ces additifs; pour cela, nous avons zoomé respectivement les régions comprises entre 2850-2900  $\text{cm}^{-1}$ , 1440-1480  $\text{cm}^{-1}$ , 1340-1370  $\text{cm}^{-1}$  et 1130-1190  $\text{cm}^{-1}$  (*figures 7.2, 7.3, 7.4, 7.5*).



**Figure 7.2.** Zoom de la *figure 7.1* entre 2850-2900  $\text{cm}^{-1}$ .



**Figure 7.3.** Zoom de la *figure 7.1* entre 1440-1480  $\text{cm}^{-1}$ .

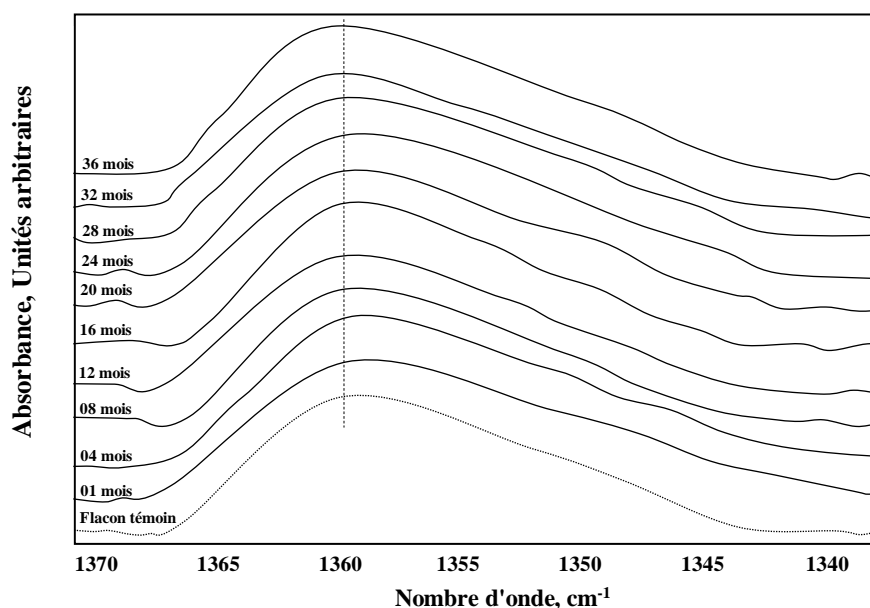


Figure 7.4. Zoom de la figure 7.1 entre 1340-1370  $\text{cm}^{-1}$ .

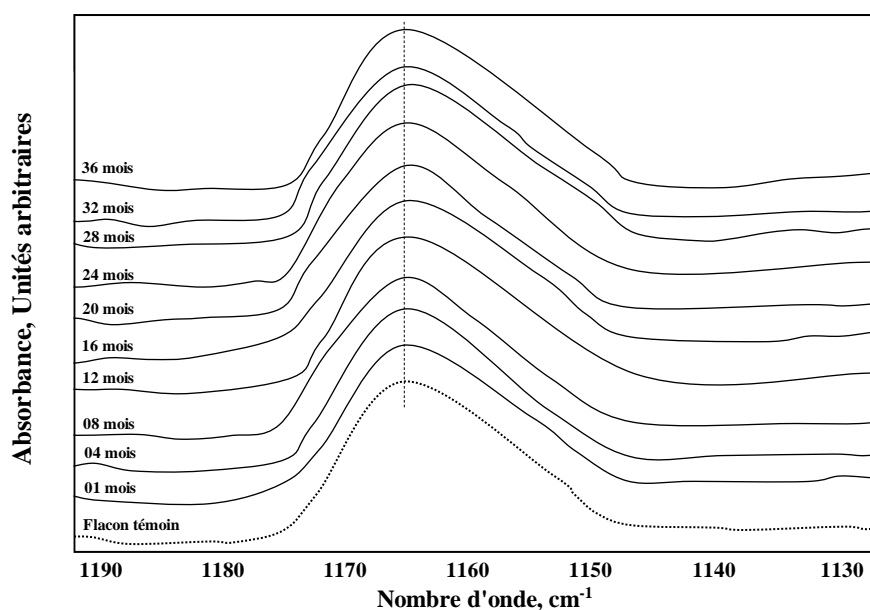
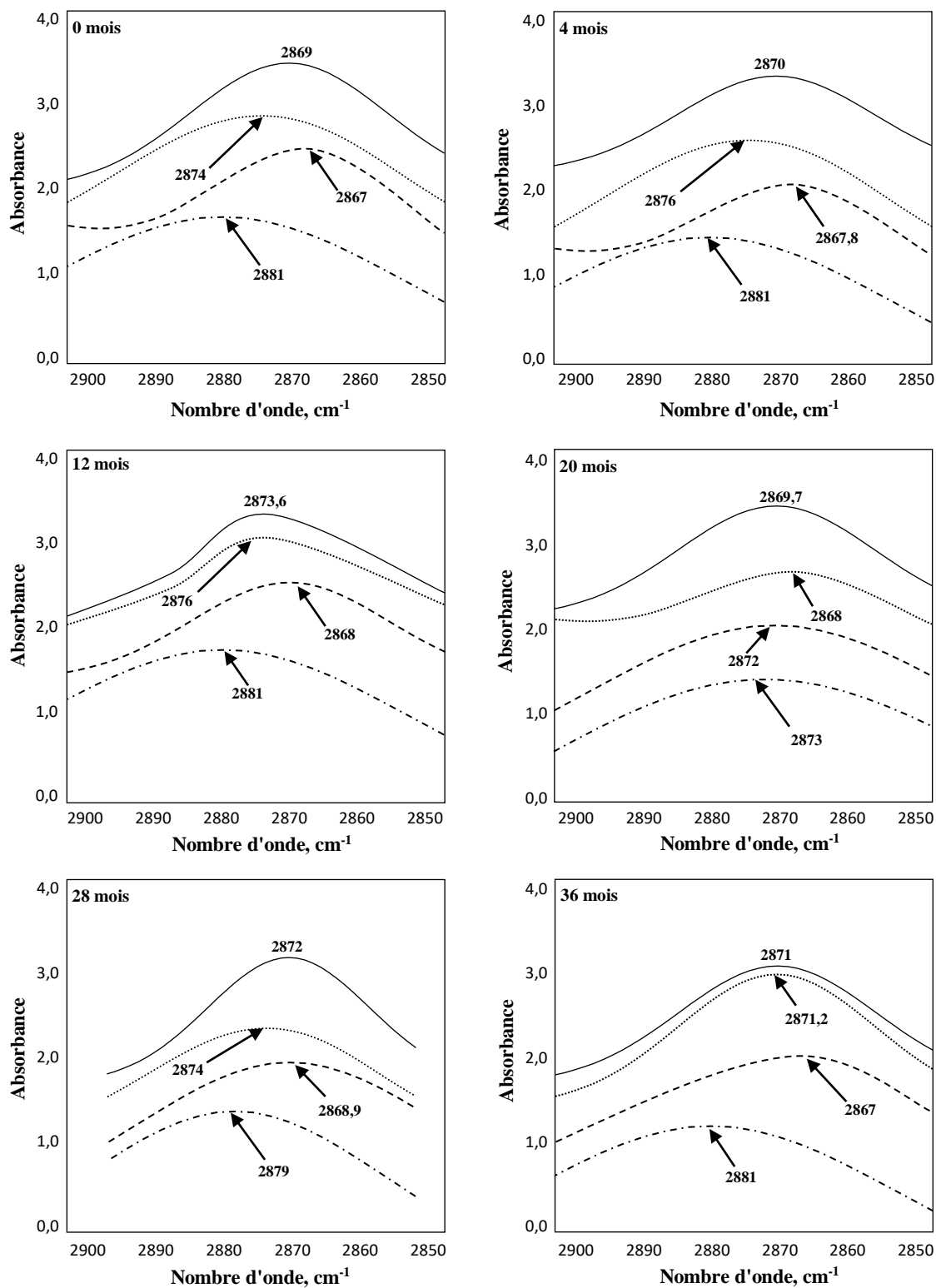


Figure 7.5. Zoom de la figure 7.1 entre 1130-1190  $\text{cm}^{-1}$ .

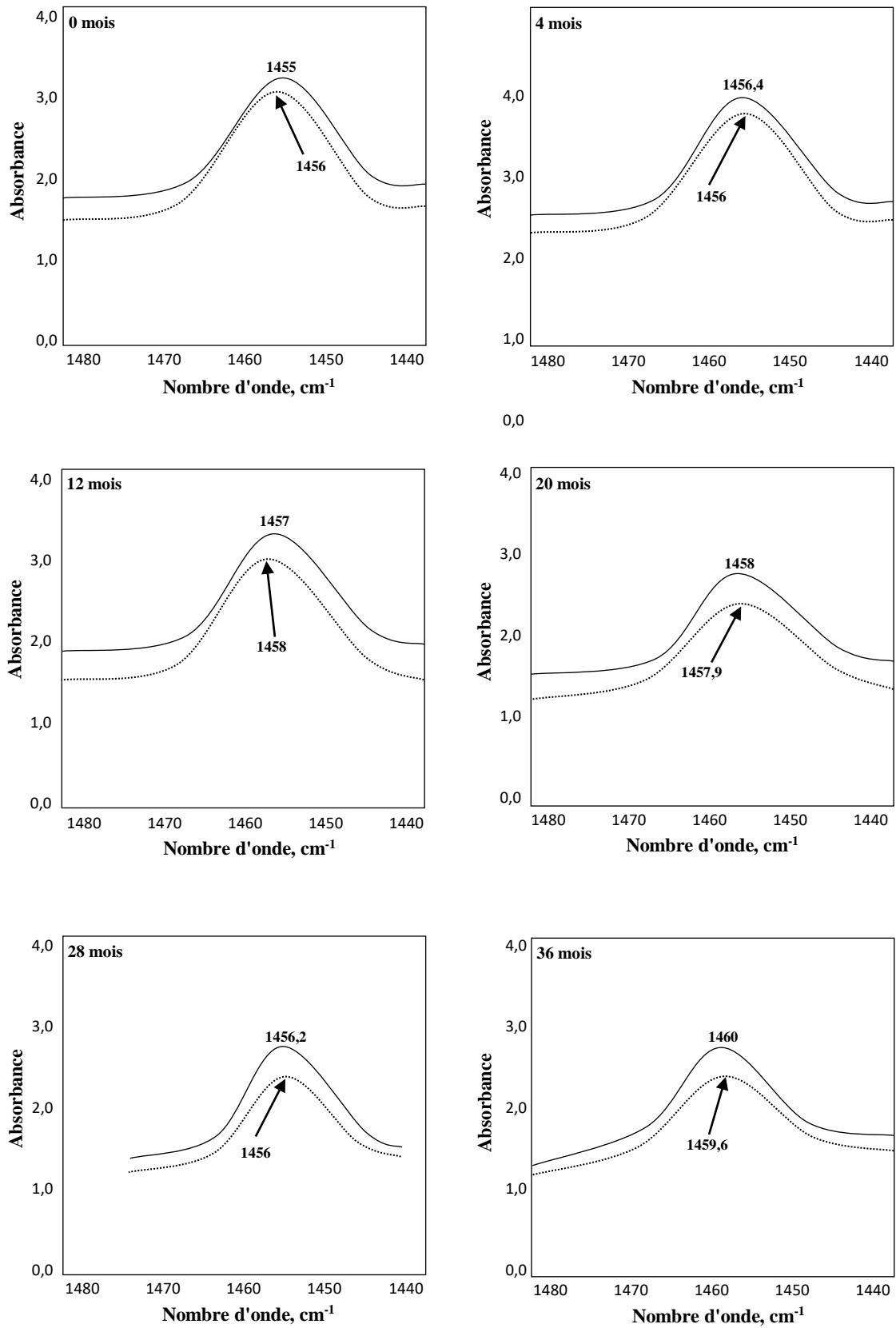
L'étude des spectres de toutes les figures (7.2, 7.3, 7.4, 7.5) montre que le maximum d'absorption des bandes caractéristiques des additifs est décalé par rapport à la bande d'absorption du témoin, ce qui laisse supposer l'existence d'une interaction contenant/contenu entre les flacons et le sérum salé conservé. Afin d'approfondir l'exploitation de ces spectres, on a procédé au traitement par *déconvolution* des bandes caractéristiques des additifs à : 2869, 1455, 1360 et 1166  $\text{cm}^{-1}$  à l'aide du logiciel **Grams/386 tm**, ce qui a permis de repérer les bandes de vibrations des groupements caractéristiques des additifs à différents temps de



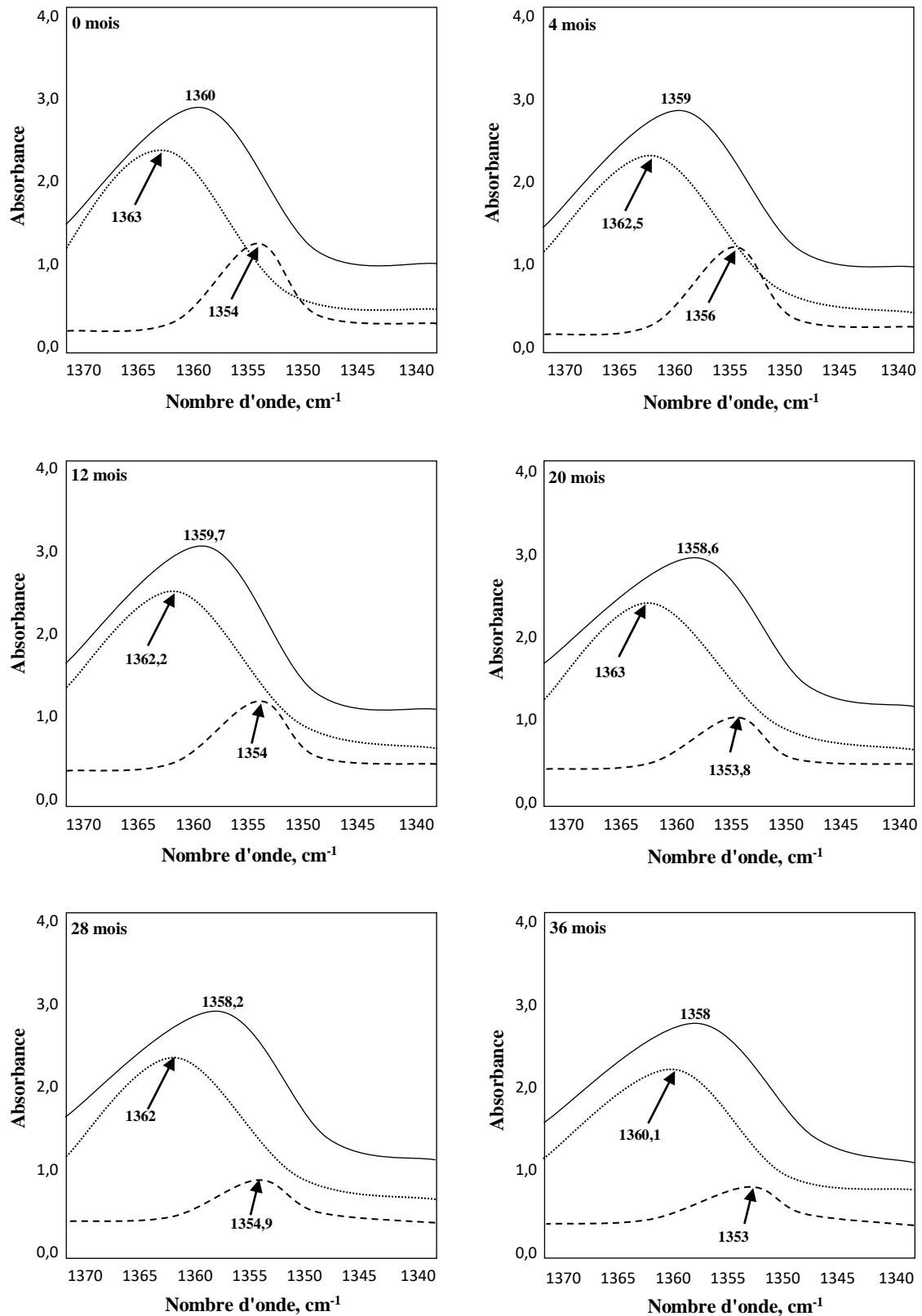
contact. Les résultats de décomposition de chaque bande : flacon témoin, 4<sup>ème</sup>, 12<sup>ème</sup>, 20<sup>ème</sup>, 28<sup>ème</sup> et 36<sup>ème</sup> mois sont donnés dans les *figures* (7.6, 7.7, 7.8, 7.9) et ceux du 1<sup>er</sup>, 8<sup>ème</sup>, 16<sup>ème</sup>, 24<sup>ème</sup> et 32<sup>ème</sup> mois sont donnés en *annexes* (C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>).



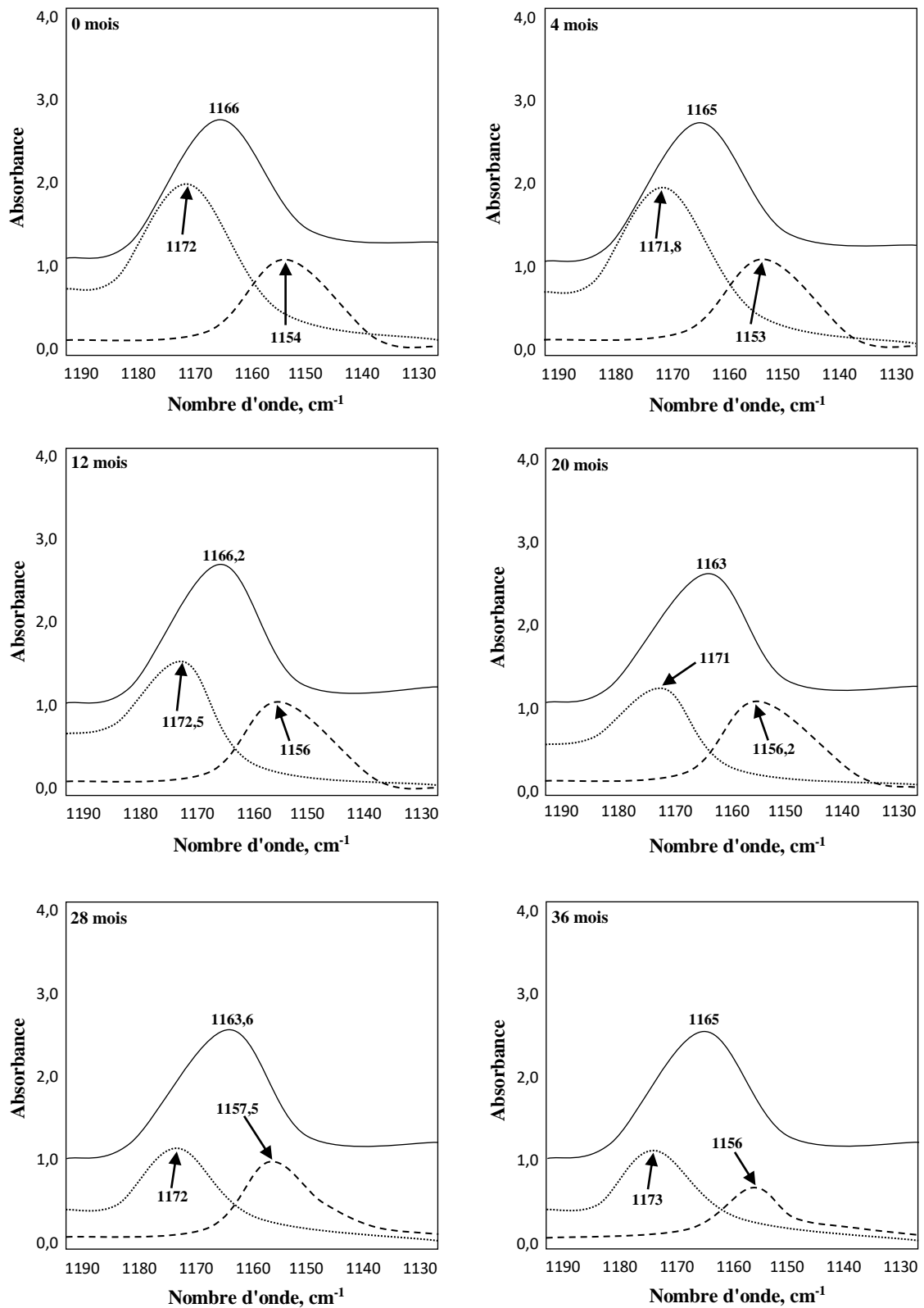
**Figure 7.6.** Déconvolution de la bande à 2869 cm<sup>-1</sup> de la région comprise entre 2850 – 2900 cm<sup>-1</sup> du flacon témoin et des flacons ayant contenu du sérum salé à 0,9%.



**Figure 7.7.** Décomposition de la bande à  $1455\text{ cm}^{-1}$  de la région comprise entre  $1440 - 1480\text{ cm}^{-1}$  du flacon témoin et des flacons ayant contenu du sérum salé à 0,9%.



**Figure 7.8.** Décomposition de la bande à  $1360\text{ cm}^{-1}$  dans la région comprise entre  $1340 - 1370\text{ cm}^{-1}$  du flacon témoin et des flacons ayant contenu le sérum salé à 0,9%.



**Figure 7.9.** Décomposition de la bande à  $1166\text{ cm}^{-1}$  de la région comprise entre  $1130 - 1190\text{ cm}^{-1}$  du flacon témoin et des flacons ayant contenu le sérum salé à 0,9%.

Les résultats de ces *déconvolutions* montrent les faits suivants :

- Pour la bande située à **2869**  $\text{cm}^{-1}$  : on peut noter que la bande située à  $2869 \text{ cm}^{-1}$  dans le cas du témoin est composée de trois bandes situées à 2867, 2874 et  $2881 \text{ cm}^{-1}$ , ce qui laisse supposer que la bande à  $2869 \text{ cm}^{-1}$  est une bande complexe issue de la contribution de plusieurs composés.

La comparaison des onze figures (*figure 7.6 et annexe C<sub>1</sub>*), laisse constater que la bande à  $2869 \text{ cm}^{-1}$  du témoin et à différents temps de contact est toujours composée de trois bandes constitutives dont les maxima d'absorption sont décalés les uns par rapport aux autres et avec des intensités différentes.

Le maximum de cette bande à différents temps de contact se décale vers des nombres d'ondes plus élevés comparés à celui de la poche témoin.

- Pour la bande située à **1455**  $\text{cm}^{-1}$  : on peut noter que la bande située à  $1455 \text{ cm}^{-1}$  dans le cas du témoin est composée d'une seule bande constitutive située à  $1456 \text{ cm}^{-1}$ .

La comparaison des onze figures (*figure 7.7 et annexe C<sub>2</sub>*), laisse constater que la bande à  $1455 \text{ cm}^{-1}$  du témoin et à différents temps de contact est toujours composée d'une seule bande dont les maxima d'absorption sont variables avec le temps de contact.

A l'exception du 1<sup>er</sup> mois, le maximum de cette bande à différents temps de contact se décale vers des nombres d'ondes plus élevés comparés à celui de la poche témoin.

- Pour la bande située à **1360**  $\text{cm}^{-1}$  : on peut noter que la bande située à  $1360 \text{ cm}^{-1}$  dans le cas du témoin est composée de deux bandes situées à  $1363 \text{ cm}^{-1}$  et à  $1354 \text{ cm}^{-1}$ , ce qui laisse supposer que la bande à  $1360 \text{ cm}^{-1}$  est une bande complexe issue de la contribution de plusieurs composés.

La comparaison des onze figures (*figure 7.8 et annexe C<sub>3</sub>*), laisse constater que la bande à  $1360 \text{ cm}^{-1}$  du témoin et à différents temps de contact est toujours composée de deux bandes constitutives dont les maxima d'absorption sont décalés les uns par rapport aux autres et avec des intensités différentes.

Le maximum de cette bande à différents temps de contact se décale vers des nombres d'ondes moins élevés comparés à celui de la poche témoin.

- Pour la bande située à **1166**  $\text{cm}^{-1}$  : on peut noter que la bande située à  $1166 \text{ cm}^{-1}$  dans le cas du témoin est composée de deux bandes situées à  $1172$  et à  $1154 \text{ cm}^{-1}$ , ce qui laisse supposer que la bande à  $1166 \text{ cm}^{-1}$  est une bande complexe issue de la contribution de plusieurs composés.

La comparaison des onze figures (*figure 7.9 et annexe C4*), laisse constater que la bande à  $1166 \text{ cm}^{-1}$  du témoin et à différents temps de contact est toujours composée de deux bandes constitutives dont les maxima d'absorption sont décalés les uns par rapport aux autres et avec des intensités différentes.

A l'exception du 1<sup>er</sup> et du 12<sup>eme</sup> mois, le maximum de cette bande à différents temps de contact se décale vers des nombres d'ondes moins élevés comparés à celui de la poche témoin.

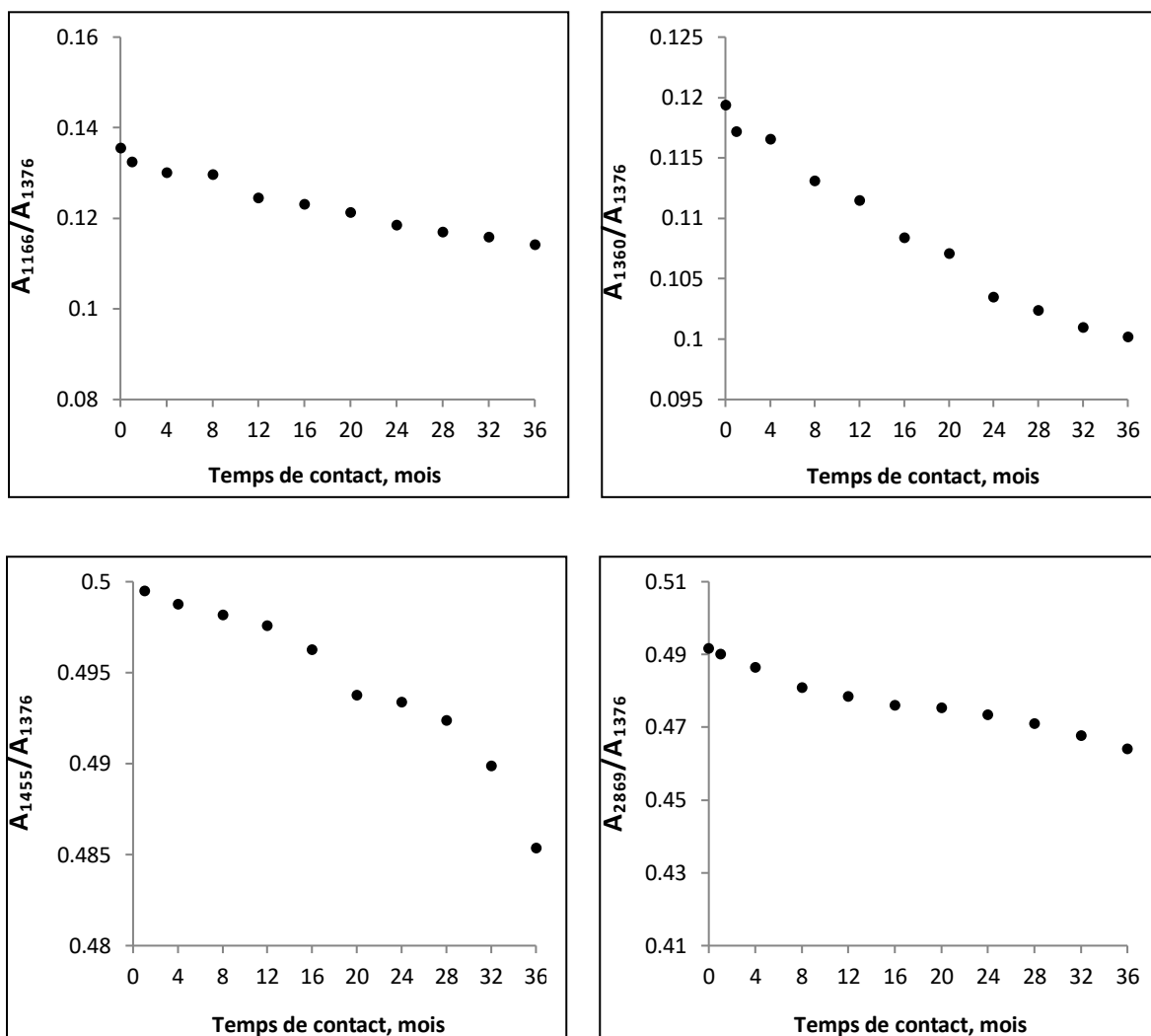
Les modifications de toutes ces bandes constitutives des spectres de flacons à sérum salé à 0,9% ayant subi des essais de migration par rapport au spectre du témoin reflètent une interaction entre le contenant et le milieu au contact. Afin de confirmer l'existence d'interactions contenant/contenu entre les poches et la solution injectable conservée et d'étudier les modifications subies par chaque bande, nous avons fait une estimation semi-quantitative de la migration des additifs rentrant dans la formulation du plastique des flacons à sérum, en calculant les rapports d'absorbances dans le cas des bandes caractéristiques supplémentaires identifiées dans le *tableau 3.3* :  $A_{2869}/A_{1376}$ ,  $A_{1455}/A_{1376}$ ,  $A_{1360}/A_{1376}$  et  $A_{1166}/A_{1376}$ . Sachant que la bande stable au nombre d'onde  $1376 \text{ cm}^{-1}$  correspondant à la déformation du groupe  $\text{CH}_3$  du polypropylène est prise comme bande de référence.

Le *tableau 7.1* illustre la variation des rapports d'absorbances en fonction du temps de contact des bandes caractéristiques issues des spectres des poches ayant contenu du sérum salé, cette variation est représentée graphiquement dans la *figure 7.10*.

De la *figure 7.10*, on remarque que l'allure de toutes les courbes est décroissante, ce qui indique la migration d'une certaine quantité d'additifs présents dans les flacons vers le sérum salé.

**Tableau 7.1.** Rapports d'absorbances des bandes caractéristiques issues des spectres des flacons ayant contenu le sérum salé à 0,9% en fonction du temps de contact.

<b>Temps (mois)</b>	<b><math>A_{2869}/A_{1376}</math></b>	<b><math>A_{1455}/A_{1376}</math></b>	<b><math>A_{1360}/A_{1376}</math></b>	<b><math>A_{1166}/A_{1376}</math></b>
0	0,4917	0,5124	0,1194	0,1356
1	0,4902	0,4995	0,1172	0,1325
4	0,4866	0,4988	0,1166	0,1301
8	0,4811	0,4982	0,1131	0,1297
12	0,4785	0,4976	0,1115	0,1246
16	0,4761	0,4963	0,1084	0,1232
20	0,4754	0,4938	0,1071	0,1214
24	0,4735	0,4934	0,1035	0,1186
28	0,4712	0,4924	0,1024	0,1171
32	0,4678	0,4899	0,1010	0,1159
36	0,4641	0,4854	0,1002	0,1142



**Figure 7.10.** Variation des rapports d'absorbances des bandes caractéristiques issues des spectres des flacons ayant contenu le sérum salé à 0,9%.

## 7.2 Application de la SAA à l'étude du phénomène de migration

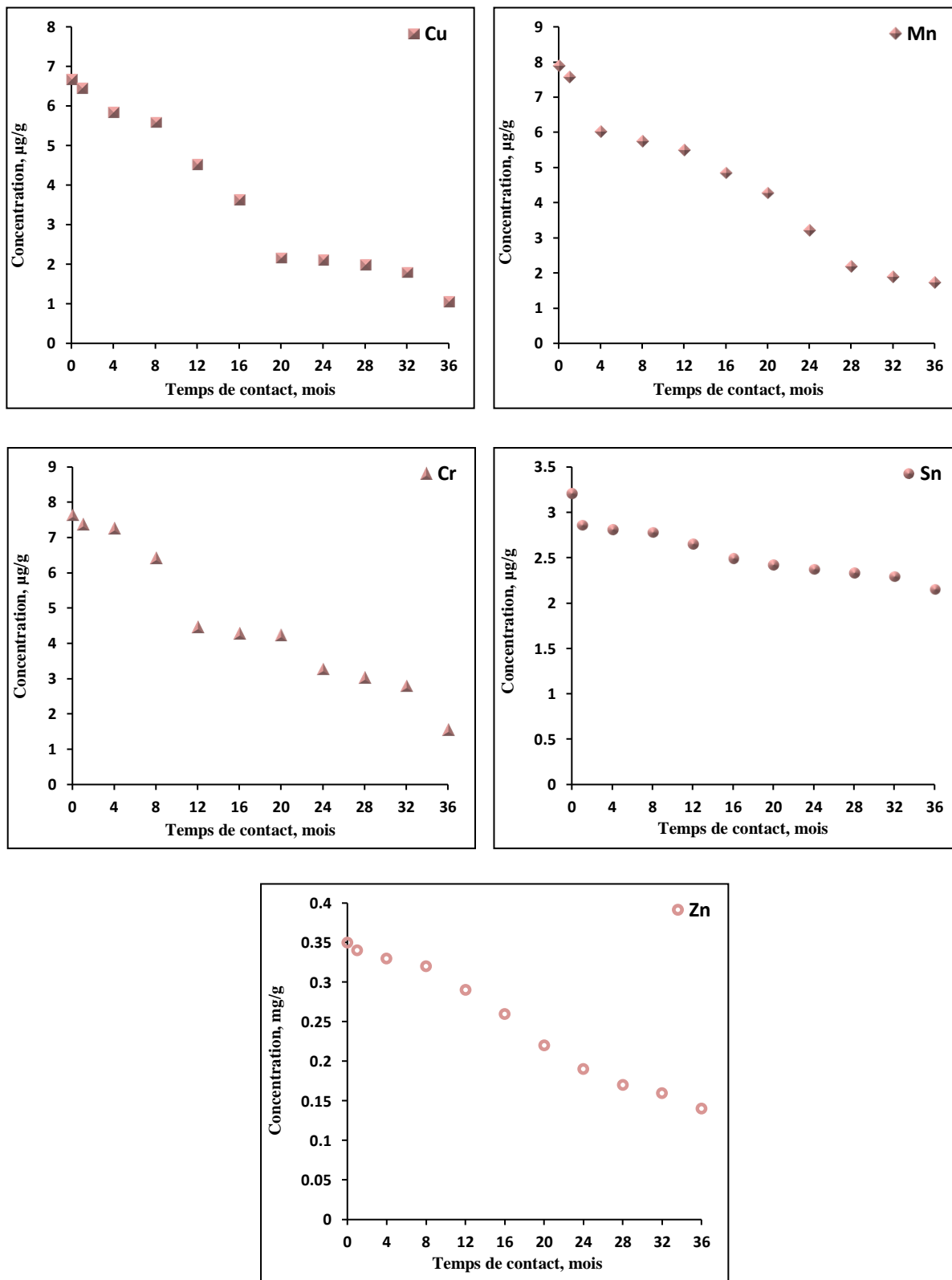
La spectrométrie d'absorption atomique a été appliquée à la détermination de la teneur résiduelle en métaux dans le flacon témoin et dans les flacons ayant été en contact avec le sérum salé pendant différentes durées de contact. Les éléments dosés sont : le cuivre, le manganèse, le chrome, l'étain, le zinc, le nickel, le plomb et le cadmium.

Les résultats d'analyses des métaux exprimés en  $\mu\text{g/L}$  et en  $\text{mg/L}$  sont donnés en *annexe H4*. Les teneurs résiduelles en métaux dans les flacons conditionnant le sérum salé à 0,9% conservé pendant 36 mois exprimés en  $\mu\text{g/g}$  et en  $\text{mg/g}$ , sont regroupées dans le *tableau 7.2* et illustrées par la *figure 7.11*.



**Tableau 7.2.** Teneurs résiduelles en métaux dans les flacons conditionnant le sérum salé à 0,9% en fonction du temps de contact.

Temps (mois)	[Cu] µg/g	[Mn] µg/g	[Cr] µg/g	[Sn] µg/g	[Zn] mg/g	[Ni] µg/g	[Pb] µg/g	[Cd] µg/g
0	0,334	0,384	0,382	0,160	0,018	< 0,005	< 0,005	< 0,001
1	0,322	0,378	0,369	0,143	0,017	< 0,005	< 0,005	< 0,001
4	0,292	0,301	0,363	0,140	0,016	< 0,005	< 0,005	< 0,001
8	0,279	0,287	0,321	0,139	0,016	< 0,005	< 0,005	< 0,001
12	0,226	0,274	0,223	0,132	0,014	< 0,005	< 0,005	< 0,001
16	0,181	0,242	0,214	0,124	0,013	< 0,005	< 0,005	< 0,001
20	0,108	0,213	0,212	0,121	0,011	< 0,005	< 0,005	< 0,001
24	0,105	0,161	0,163	0,118	0,009	< 0,005	< 0,005	< 0,001
28	0,099	0,109	0,152	0,116	0,008	< 0,005	< 0,005	< 0,001
32	0,089	0,094	0,139	0,114	0,008	< 0,005	< 0,005	< 0,001
36	0,052	0,086	0,077	0,107	0,007	< 0,005	< 0,005	< 0,001



**Figure 7.11.** Variation de la teneur résiduelle en métaux dans les flacons conditionnant le sérum salé à 0,9%.

Les résultats représentés dans le *tableau 7.2*, montrent l'absence du plomb, du cadmium et du nickel dans les flacons étudiés. Par contre, ils contiennent du cuivre, du manganèse, du chrome, de l'étain et du zinc dont la présence serait liée aux additifs présents dans la formulation de ces contenants.

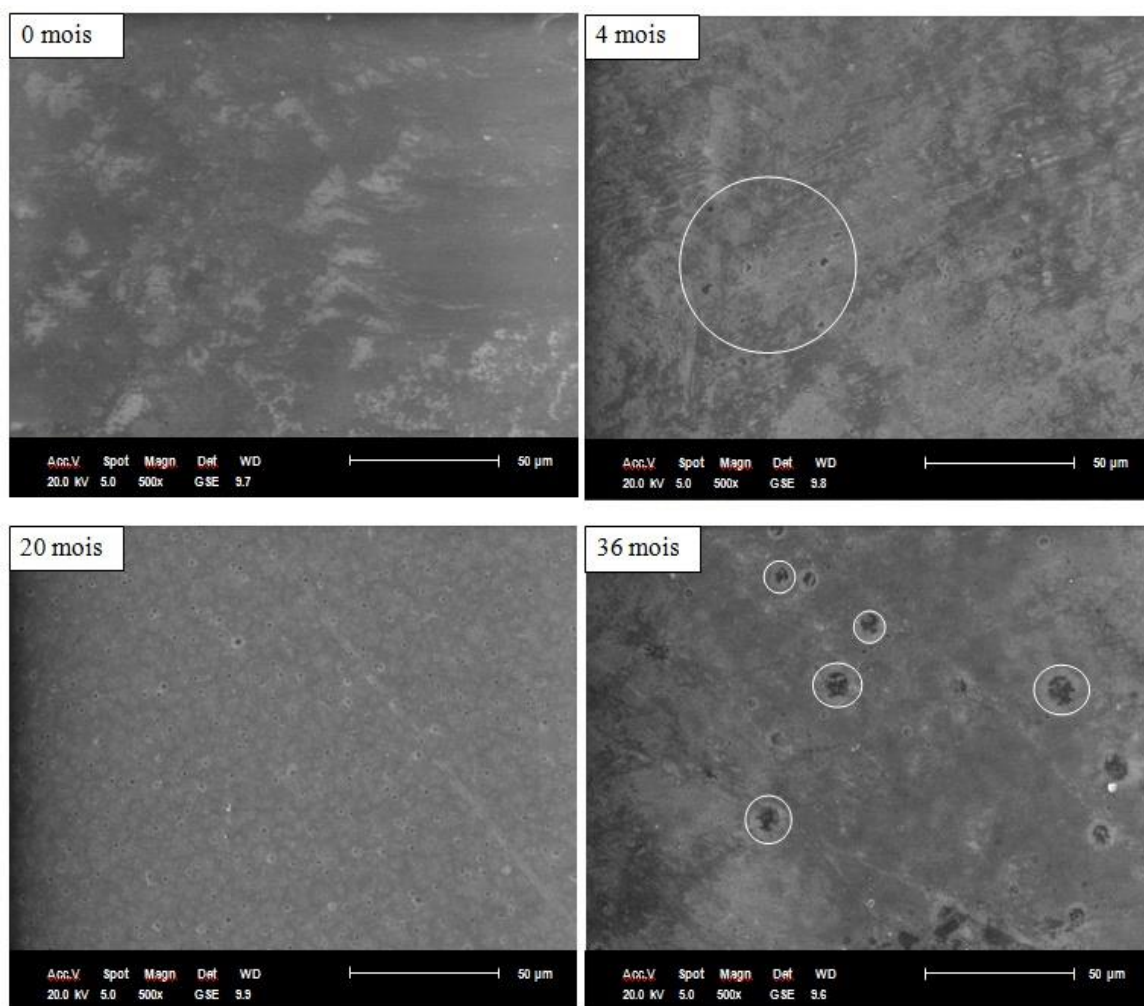
D'après les courbes illustrées par la *figure 7.11*, il peut être noté une légère diminution des teneurs résiduelles en fonction du temps de contact dans le cas des cinq éléments dosés. Cette diminution ne peut être expliquée que par un phénomène de migration d'une certaine quantité d'additifs contenant ces métaux dans le sérum salé.

### **7.3 Application de la MEB à l'étude du phénomène de migration**

La *figure 7.12*, illustre les images des échantillons issus des flacons ayant été en contact avec le sérum salé à 0,9% analysés par la microscopie électronique à balayage. Les analyses ont été effectuées sur l'échantillon témoin et les échantillons du 4<sup>ème</sup>, 20<sup>ème</sup> et 36<sup>ème</sup> mois de conservation.

Si on compare les images de la *figure 7.12*, on peut observer que :

- L'échantillon témoin présente des difficultés à interpréter à cause des taches blanches à la surface de l'image, en revanche on peut constater que la surface est un peu lisse.
- La morphologie de la surface de l'échantillon du 4<sup>ème</sup> mois montre l'apparition de petites taches noires, ce qui signifie le début du phénomène de migration.
- Les taches observées sont plus importantes dans le cas de l'échantillon du 12<sup>ème</sup> mois.
- Les taches observées à la surface de l'échantillon du 4<sup>ème</sup> et du 12<sup>ème</sup> mois sont plus larges dans le cas de l'échantillon du 24<sup>ème</sup> mois, indiquant qu'il y a eu migration des additifs vers le sérum salé.



**Figure 7.12.** Analyse par microscope électronique à balayage des pastilles issues des flacons ayant contenu le sérum salé à 0,9%.

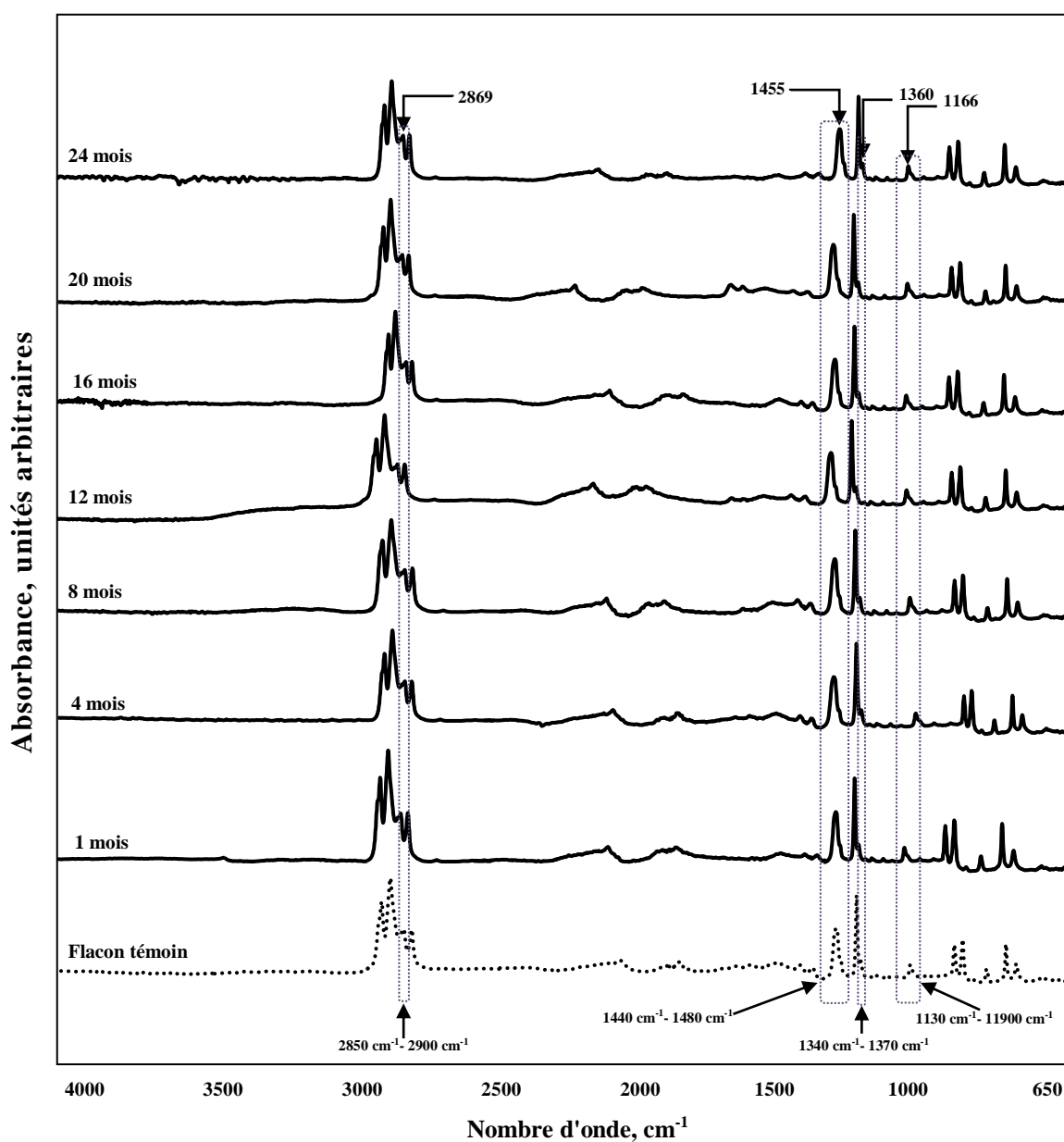
## **Chapitre 8**

Etude du phénomène de migration à partir  
des flacons ayant contenu la solution  
injectable de glucose à 5%

---

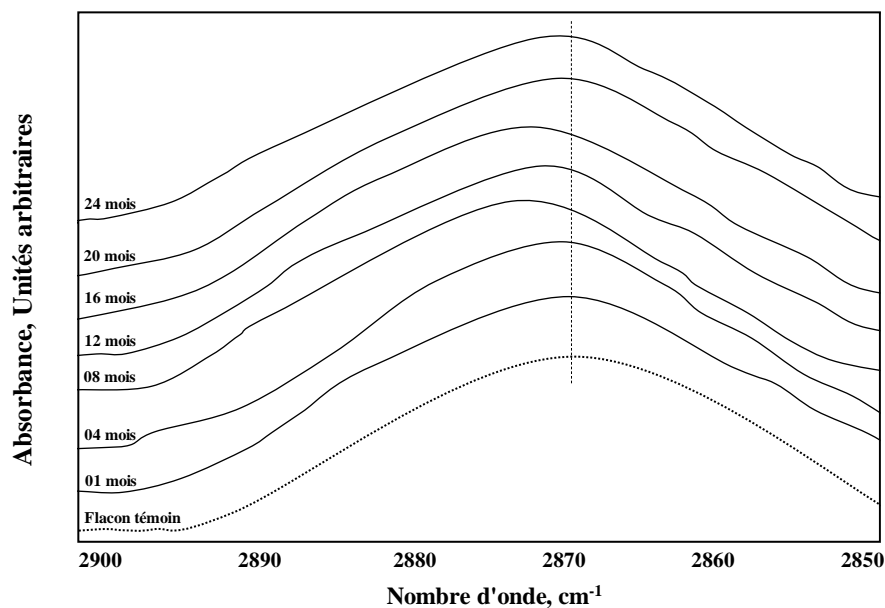
## 8.1 Application de la spectroscopie IRTF à l'étude du phénomène de migration

Sur la *figure 8.1* nous avons superposé les spectres infrarouges du flacon témoin et des flacons mis en contact avec le sérum glucosé à 5% pendant 1 mois, 4 mois, 8 mois, 12 mois, 16 mois, 20 mois et 24 mois.

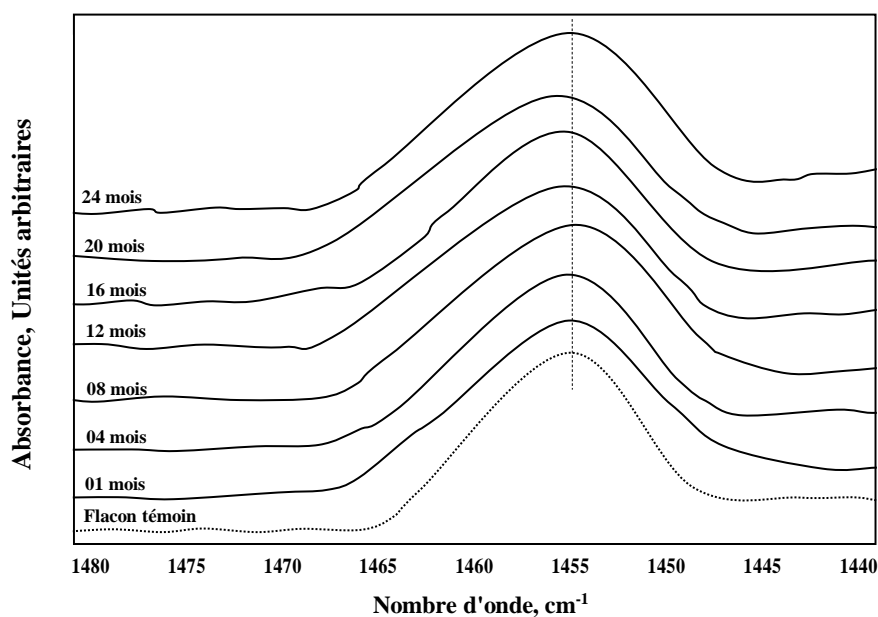


**Figure 8.1.** Spectres infrarouges globaux de la poche témoin et des flacons ayant contenu le sérum glucosé à 5%, prélevés à différents temps de contact.

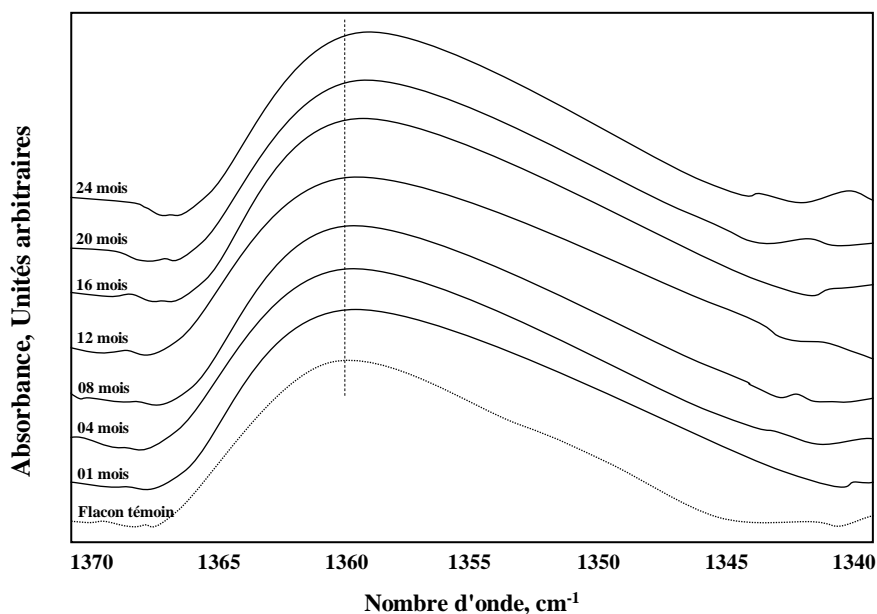
De la *figure 8.1*, il ressort que pratiquement toutes les bandes du témoin et des flacons mis au contact du sérum glucosé à 5% se situent dans les mêmes positions, la différence réside dans l'intensité des bandes caractéristiques des additifs à : 2869, 1455, 1360 et 1166  $\text{cm}^{-1}$ . Afin de mieux visualiser ces spectres, on s'est intéressé aux bandes d'absorption caractéristiques de ces additifs; pour cela, nous avons zoomé respectivement les régions comprises entre 2850-2900  $\text{cm}^{-1}$ , 1440-1480  $\text{cm}^{-1}$ , 1340-1370  $\text{cm}^{-1}$  et 1130-1190  $\text{cm}^{-1}$  (*figures 7.2, 7.3, 7.4, 7.5*).



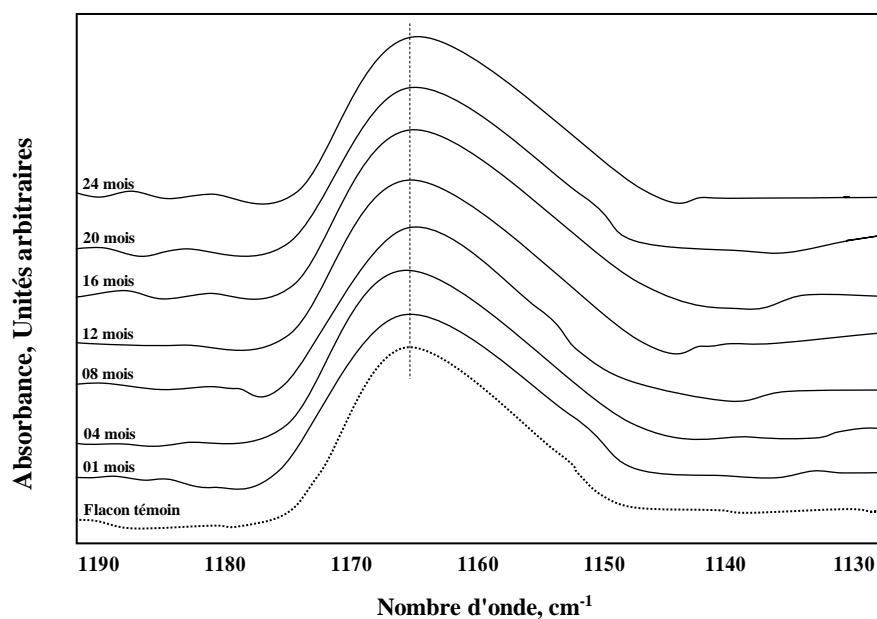
**Figure 8.2.** Zoom de la *figure 8.1* entre 2850-2900  $\text{cm}^{-1}$ .



**Figure 8.3.** Zoom de la *figure 8.1* entre 1440-1480  $\text{cm}^{-1}$ .



**Figure 8.4.** Zoom de la *figure 8.1* entre 1340-1370  $\text{cm}^{-1}$ .

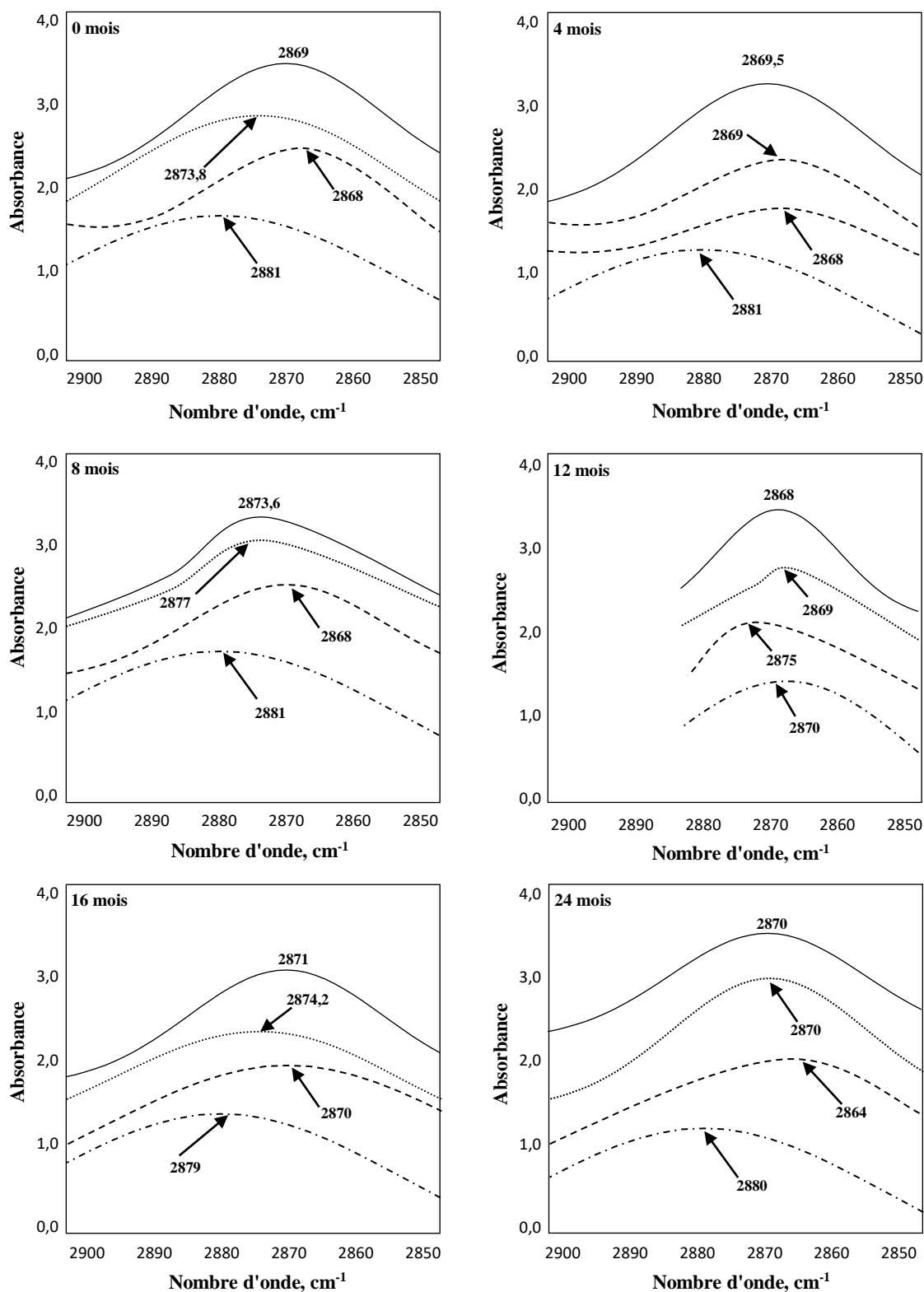


**Figure 8.5.** Zoom de la *figure 8.1* entre 1130-1190  $\text{cm}^{-1}$ .

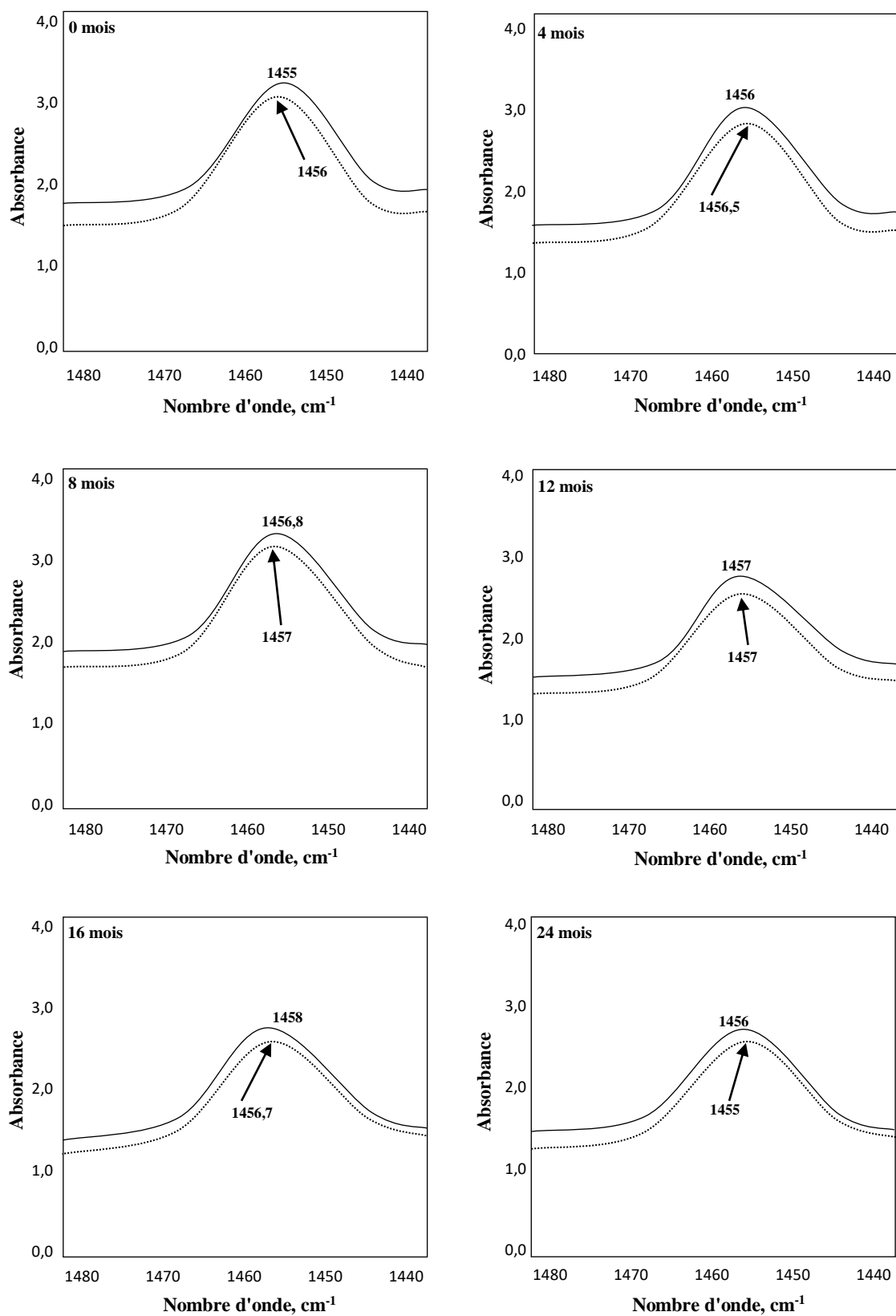
L'étude des spectres de toutes les *figures* (8.2, 8.3, 8.4, 8.5) montre que le maximum d'absorption des bandes caractéristiques des additifs est décalé par rapport à la bande d'absorption du témoin, ce qui laisse supposer l'existence d'une interaction contenant/contenu entre les flacons et le sérum glucosé conservé. Afin d'approfondir l'exploitation de ces spectres, on a procédé au traitement par *déconvolution* des bandes caractéristiques des additifs à : 2869, 1455, 1360 et 1166  $\text{cm}^{-1}$ , ce qui a permis de repérer les bandes de vibrations des groupements caractéristiques des additifs à différents temps de contact.



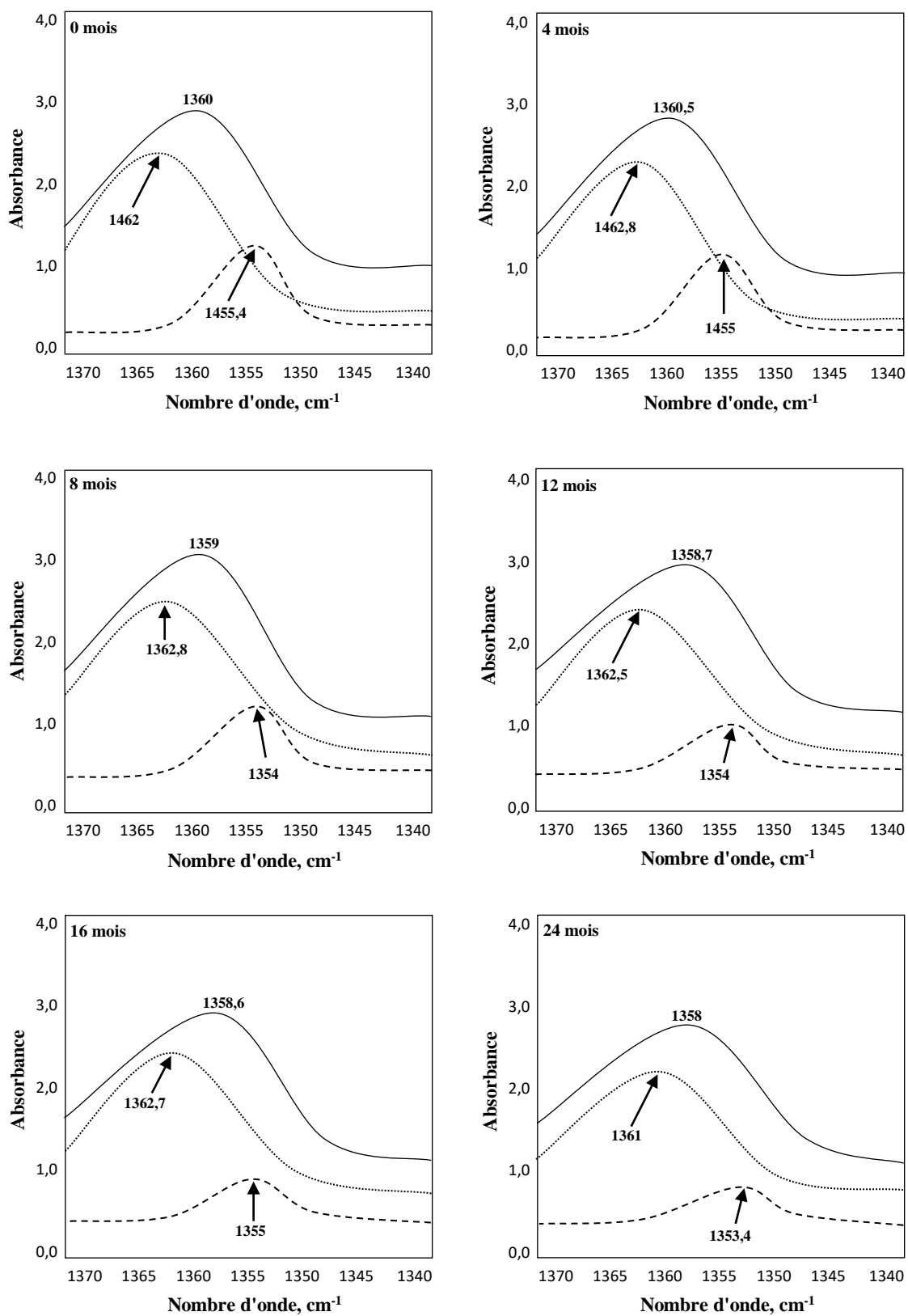
Les résultats de décomposition de chaque bande : flacon témoin, 4<sup>ème</sup>, 8<sup>ème</sup>, 12<sup>ème</sup>, 16<sup>ème</sup>, et 24<sup>ème</sup> mois sont donnés dans les *figures* (8.6, 8.7, 8.8, 8.9) et ceux du 1<sup>er</sup> et 20<sup>ème</sup> mois sont donnés en *annexes* (*D*<sub>1</sub>, *D*<sub>2</sub>, *D*<sub>3</sub>, *D*<sub>4</sub>).



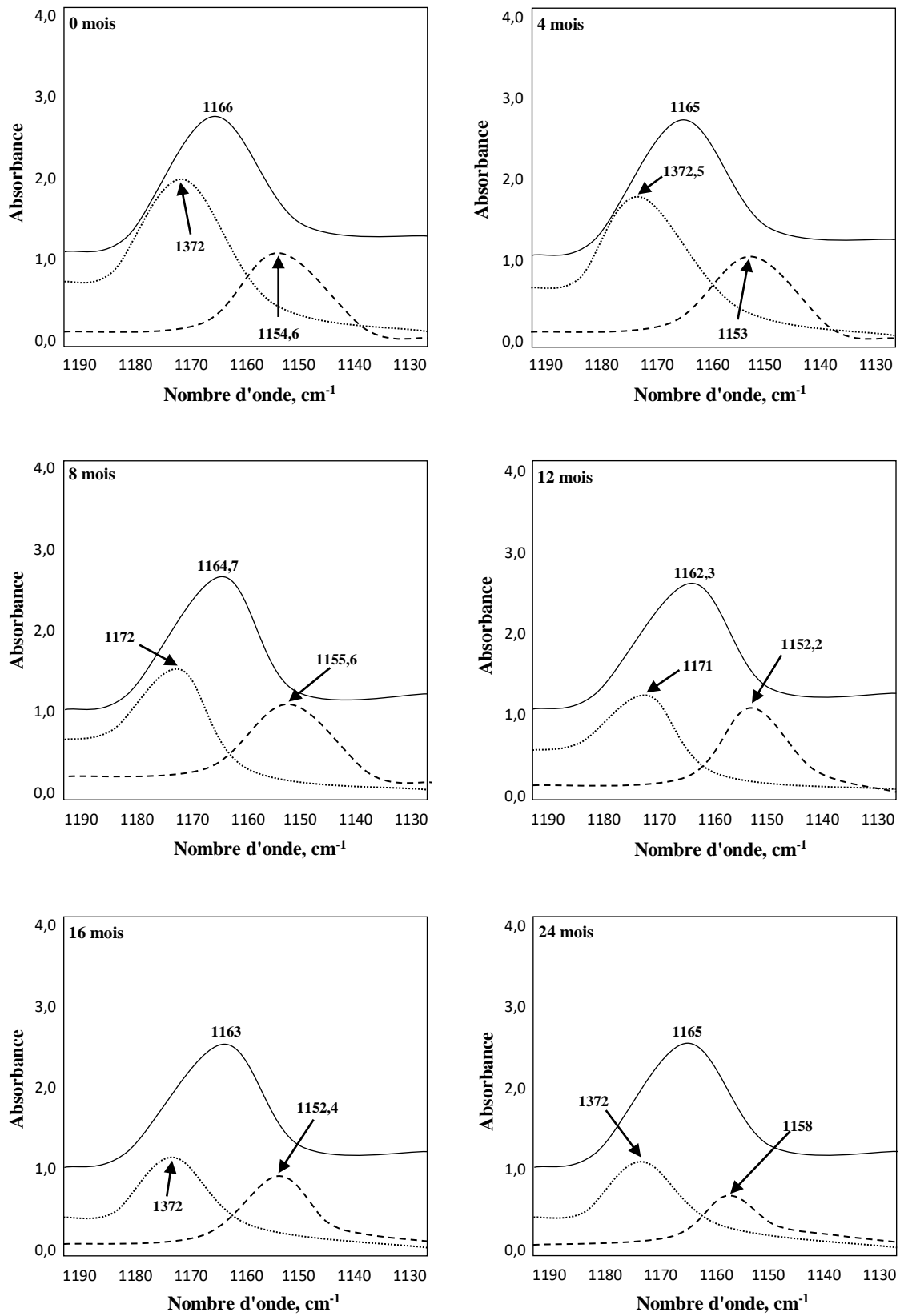
**Figure 8.6.** Décomposition de la bande à 2869 cm<sup>-1</sup> dans la région comprise entre 2850 – 2900 cm<sup>-1</sup> du flacon témoin et des flacons ayant contenu le sérum glucosé à 5%.



**Figure 8.7.** Décomposition de la bande à 1455 cm<sup>-1</sup> dans la région comprise entre 1440 – 1480 cm<sup>-1</sup> du flacon témoin et des flacons ayant contenu le sérum glucosé à 5%.



**Figure 8.8.** Décomposition de la bande à  $1360\text{ cm}^{-1}$  de la région comprise entre  $1340 - 1370\text{ cm}^{-1}$  du flacon témoin et des flacons ayant contenu le sérum glucosé à 5%.



**Figure 8.9.** Décomposition de la bande à  $1166\text{ cm}^{-1}$  de la région comprise entre  $1130 - 1190\text{ cm}^{-1}$  du flacon témoin et des flacons ayant contenu le sérum glucosé à 5%.

Les résultats de ces *déconvolutions* montrent les faits suivants :

- La bande située à **2869**  $\text{cm}^{-1}$  dans le cas du témoin est composée de trois bandes situées à 2868, 2873,8 et 2881  $\text{cm}^{-1}$ , ce qui laisse supposer que c'est une bande complexe issue de la contribution de plusieurs composés.

La comparaison des onze figures (*figure 8.6 et annexe D<sub>1</sub>*), laisse constater que la bande à 2869  $\text{cm}^{-1}$  du témoin et à différents temps de contact est toujours composée de trois bandes constitutives dont les maxima d'absorption sont décalés les uns par rapport aux autres et avec des intensités différentes.

A l'exception du 12<sup>ème</sup> mois, le maximum de cette bande à différents temps de contact se décale vers des nombres d'ondes plus élevés comparés à celui de la poche témoin.

- La bande située à **1455**  $\text{cm}^{-1}$  dans le cas du témoin est composée d'une seule bande constitutive située à 1456  $\text{cm}^{-1}$ .

La comparaison des onze figures (*figure 8.7 et annexe D<sub>2</sub>*), laisse constater que la bande à 1455  $\text{cm}^{-1}$  du témoin et à différents temps de contact est toujours composée d'une seule bande dont les maxima d'absorption sont variables avec le temps de contact.

Le maximum de cette bande à différents temps de contact se décale vers des nombres d'ondes plus élevés comparés à celui de la poche témoin.

- La bande située à **1360**  $\text{cm}^{-1}$  dans le cas du témoin est composée de deux bandes situées à 1362 et à 1355,4  $\text{cm}^{-1}$ , ce qui laisse supposer que c'est une bande complexe issue de la contribution de plusieurs composés.

La comparaison des onze figures (*figure 8.8 et annexe D<sub>3</sub>*), laisse constater que la bande à 1360  $\text{cm}^{-1}$  du témoin et à différents temps de contact est toujours composée de deux bandes constitutives dont les maxima d'absorption sont décalés les uns par rapport aux autres et avec des intensités différentes.

A l'exception du 1<sup>er</sup> mois, presque tous les maxima de cette bande à différents temps de contact se décalent vers des nombres d'ondes moins élevés comparés à celui de la poche témoin.

- La bande située à **1166**  $\text{cm}^{-1}$  dans le cas du témoin est composée de deux bandes situées à 1172 et à 1154,6  $\text{cm}^{-1}$ , ce qui laisse supposer que c'est une bande complexe issue de la contribution de plusieurs composés.

La comparaison des huit figures (*figure 8.9 et annexe D4*), laisse constater que la bande à  $1166\text{ cm}^{-1}$  du témoin et à différents temps de contact est toujours composée de deux bandes constitutives dont les maxima d'absorption sont décalés les uns par rapport aux autres et avec des intensités différentes.

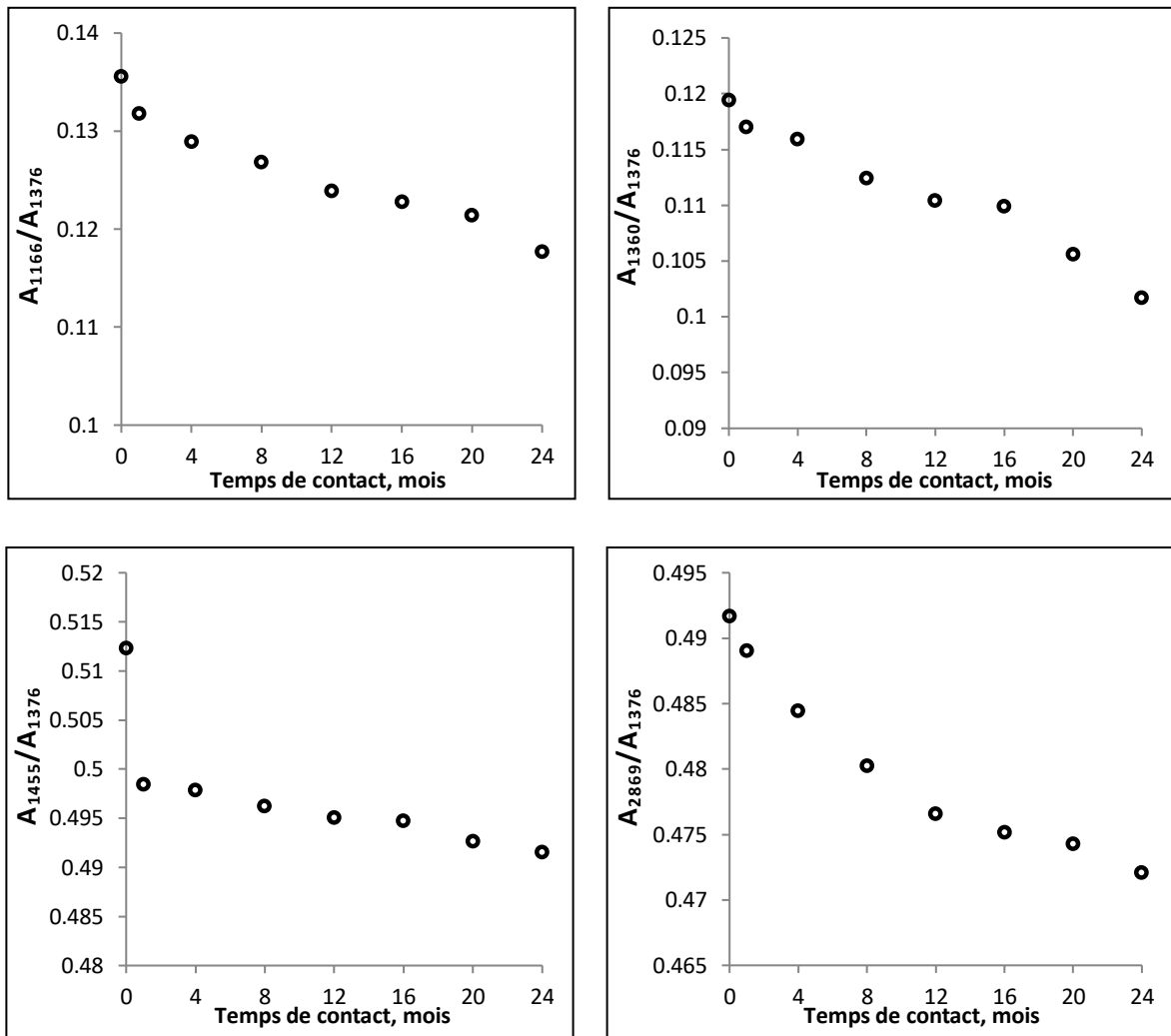
Le maximum de cette bande à différents temps de contact se décale vers des nombres d'ondes moins élevés comparés à celui de la poche témoin.

Les modifications de ces bandes constitutives des spectres des flacons à sérum glucosé à 5% ayant subi les essais de migration par rapport au spectre du témoin reflètent une interaction entre le contenant et le milieu au contact. Afin de confirmer l'existence d'interactions contenant/contenu entre les flacons et la solution injectable conservée et d'étudier les modifications subies par chaque bande, nous avons fait une estimation semi-quantitative de la migration des additifs rentrant dans la formulation du plastique des flacons à sérum glucosé, en calculant les rapports d'absorbances dans le cas des bandes caractéristiques supplémentaires identifiées dans le *tableau 3.3* :  $A_{2869}/A_{1376}$ ,  $A_{1455}/A_{1376}$ ,  $A_{1360}/A_{1376}$  et  $A_{1166}/A_{1376}$ .

Le *tableau 8.1* représente la variation des rapports d'absorbances, en fonction du temps de contact des bandes caractéristiques issues des spectres des flacons ayant contenu du sérum glucosé, cette variation est représentée graphiquement dans la *figure 8.10*. En observant cette figure, on remarque que l'allure de toutes les courbes est décroissante, ce qui indique la migration d'une certaine quantité d'additifs présents dans les flacons vers le sérum glucosé.

**Tableau 8.1** : Rapports d'absorbances des bandes caractéristiques issues des spectres des flacons ayant contenu le sérum glucosé à 5%, en fonction du temps de contact.

Temps (mois)	$A_{1166}/A_{1376}$	$A_{1360}/A_{1376}$	$A_{1455}/A_{1376}$	$A_{2869}/A_{1428}$
0	0,1356	0,1194	0,5124	0,4917
1	0,1318	0,1170	0,4985	0,4891
4	0,1289	0,1159	0,4979	0,4845
8	0,1268	0,1124	0,4963	0,4803
12	0,1239	0,1104	0,4951	0,4766
16	0,1228	0,1099	0,4948	0,4752
20	0,1214	0,1056	0,4927	0,4743
24	0,1177	0,1017	0,4916	0,4721



**Figure 8.10.** Variation des rapports d'absorbances des bandes caractéristiques issues des spectres des flacons ayant contenu le sérum glucosé à 5%.



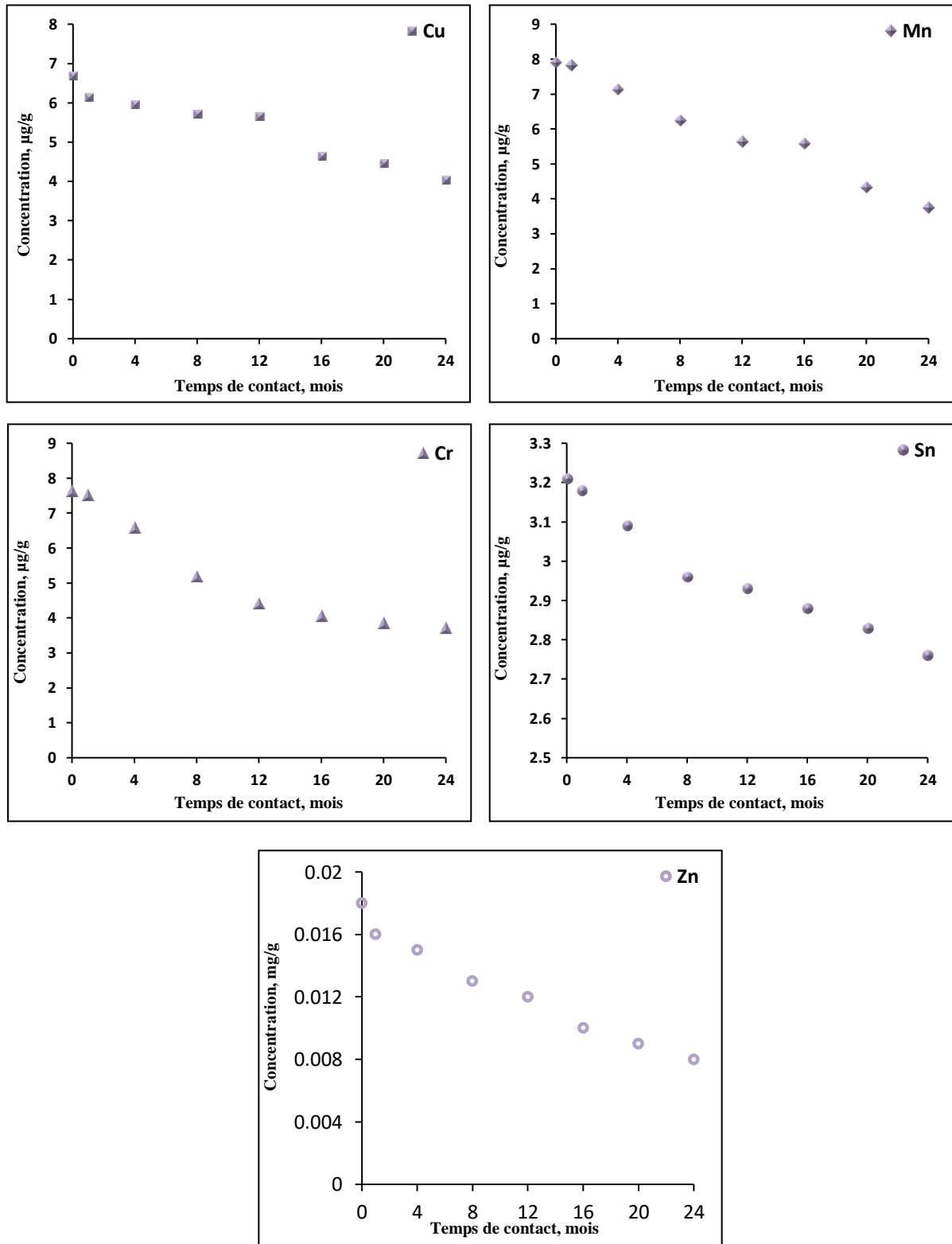
## 8.2 Application de la SAA à l'étude du phénomène de migration

Les résultats des analyses en métaux exprimés en  $\mu\text{g/L}$  et en  $\text{mg/L}$  sont donnés en *annexe H4*. Les teneurs résiduelles en métaux dans les flacons conditionnant le sérum salé à 0,9% conservé pendant 36 mois exprimés en  $\mu\text{g/g}$  et en  $\text{mg/g}$ , sont regroupées dans le *tableau 8.2* et illustrées par la *figure 8.11*.

**Tableau 8.2.** Teneurs résiduelles en métaux dans les flacons conditionnant le sérum glucosé à 5% en fonction du temps de contact.

Temps (mois)	[Cu] $\mu\text{g/g}$	[Mn] $\mu\text{g/g}$	[Cr] $\mu\text{g/g}$	[Sn] $\mu\text{g/g}$	[Zn] $\text{mg/g}$	[Ni] $\mu\text{g/g}$	[Pb] $\mu\text{g/g}$	[Cd] $\mu\text{g/g}$
0	0,334	0,394	0,382	0,160	0,018	< 0,005	< 0,005	< 0,001
1	0,307	0,391	0,375	0,159	0,016	< 0,005	< 0,005	< 0,001
4	0,298	0,356	0,329	0,154	0,015	< 0,005	< 0,005	< 0,001
8	0,285	0,311	0,259	0,148	0,013	< 0,005	< 0,005	< 0,001
12	0,282	0,282	0,221	0,146	0,012	< 0,005	< 0,005	< 0,001
16	0,232	0,279	0,203	0,144	0,010	< 0,005	< 0,005	< 0,001
20	0,222	0,216	0,193	0,141	0,009	< 0,005	< 0,005	< 0,001
24	0,201	0,187	0,186	0,138	0,008	< 0,005	< 0,005	< 0,001

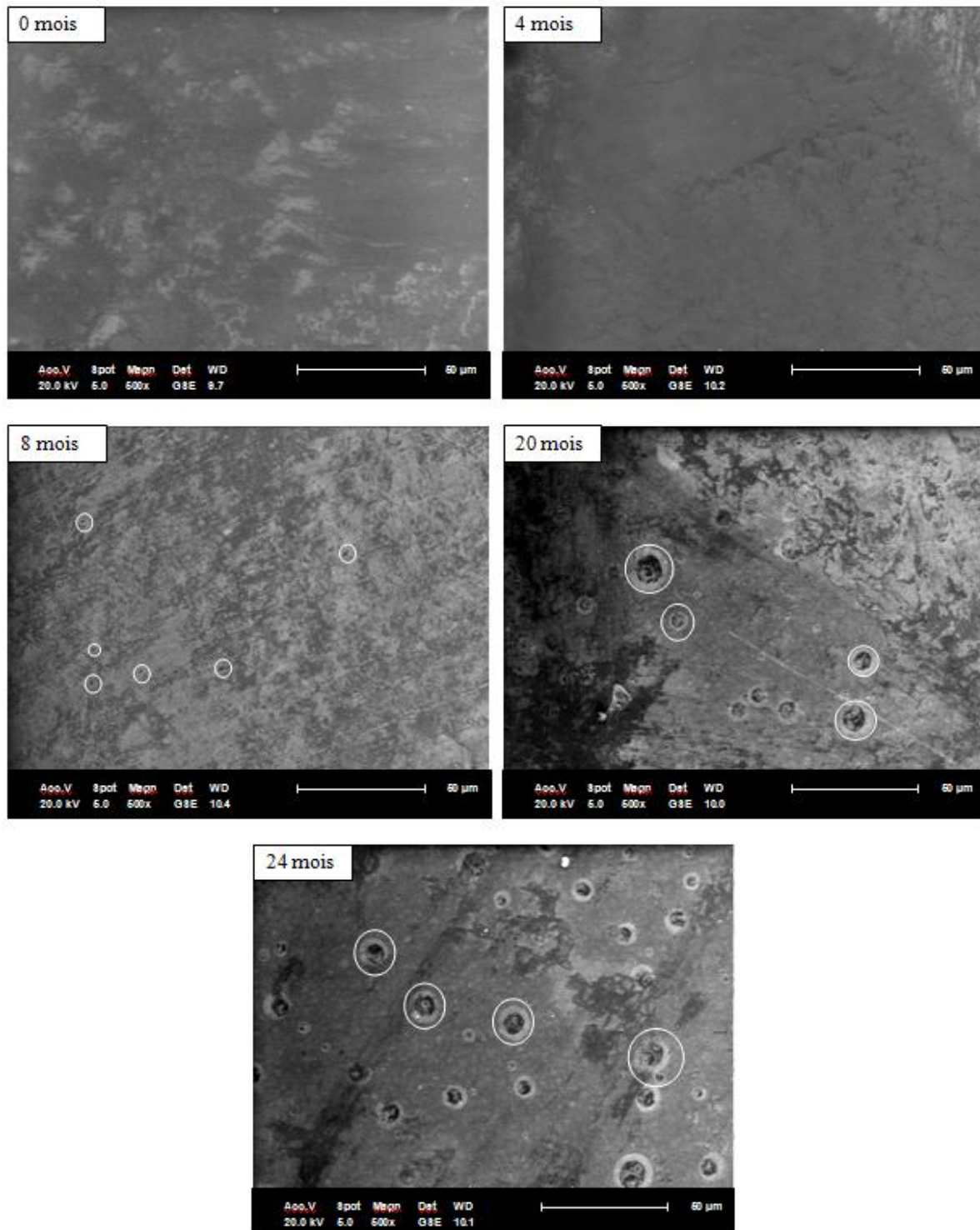
Les résultats obtenus dans le *tableau 8.2* montrent l'absence du plomb, du cadmium et du nickel dans les flacons étudiés. Par contre, ils contiennent du cuivre, du manganèse, du chrome, de l'étain et du zinc dont la présence serait liée aux additifs présents dans la formulation de ces contenants. D'après les courbes illustrées par la *figure 8.11*, il peut être noté une légère diminution des teneurs résiduelles en fonction du temps de contact dans le cas des cinq éléments dosés. Cette diminution ne peut être expliquée que par un phénomène de migration d'une certaine quantité d'additifs contenant ces métaux vers le sérum glucosé à 10%.



**Figure 8.11.** Variation de la teneur résiduelle en métaux dans les flacons conditionnant le sérum glucosé à 5%.

### 8.3 Application de la MEB à l'étude du phénomène de migration

La *figure 8.12* illustre les images des échantillons témoin et des flacons ayant été en contact avec le sérum glucosé à 5% pendant 4 mois, 8 mois, 20 mois et 24 mois.



**Figure 8.12.** Analyse par microscope électronique à balayage des pastilles

issues des flacons ayant contenu du sérum glucosé à 5%.

D'après les résultats obtenus dans la *figure 8.12*, on remarque que :

- La surface de l'échantillon du 4<sup>ème</sup> mois est rugueuse en comparaison avec le témoin qui présente une surface beaucoup plus lisse.
- La morphologie de la surface de l'échantillon du 8<sup>ème</sup> mois montre l'apparition de petites taches noires, ce qui signifie le début du phénomène de migration.
- Les taches précédemment observées sont plus larges dans le cas de l'échantillon du 20<sup>ème</sup> mois.
- Les taches observées à la surface de l'échantillon du 8<sup>ème</sup> et du 20<sup>ème</sup> mois sont plus nombreuses dans le cas de l'échantillon du 24<sup>ème</sup> mois.

Ces résultats viennent confirmer qu'il y a eu la migration d'une certaine quantité d'additifs à la surface des flacons ayant conservé du sérum glucosé à 10% et confirmer les résultats de la spectroscopie infrarouge et de la spectrométrie d'absorption atomique.

## **Chapitre 9**

Comparaison des résultats issus de l'étude du phénomène de migration à partir des poches et des flacons ayant contenu les solutions injectables salées et glucosées

---

## 9.1 Introduction

Dans ce chapitre, on a comparé en premier lieu les résultats de la spectroscopie IRTF des bandes caractéristiques dues aux additifs, les teneurs résiduelles des métaux dosés ainsi que les taux de migration de DEHP à partir des poches mises en contact pendant 18 mois avec le sérum glucosé à 5% et le sérum glucosé à 10%. En deuxième lieu, on a comparé les résultats des poches mises en contact du sérum salé à 0,9% à ceux des deux types de poches de sérum glucosé pour deux temps de conservation en commun : 1 mois et 12 mois. En troisième lieu, on a comparé les résultats obtenus par la spectroscopie IRTF et par la SAA dans le cas des flacons ayant contenu du sérum salé à 0,9% et du sérum glucosé à 5% pour une durée de contact de 24 mois.

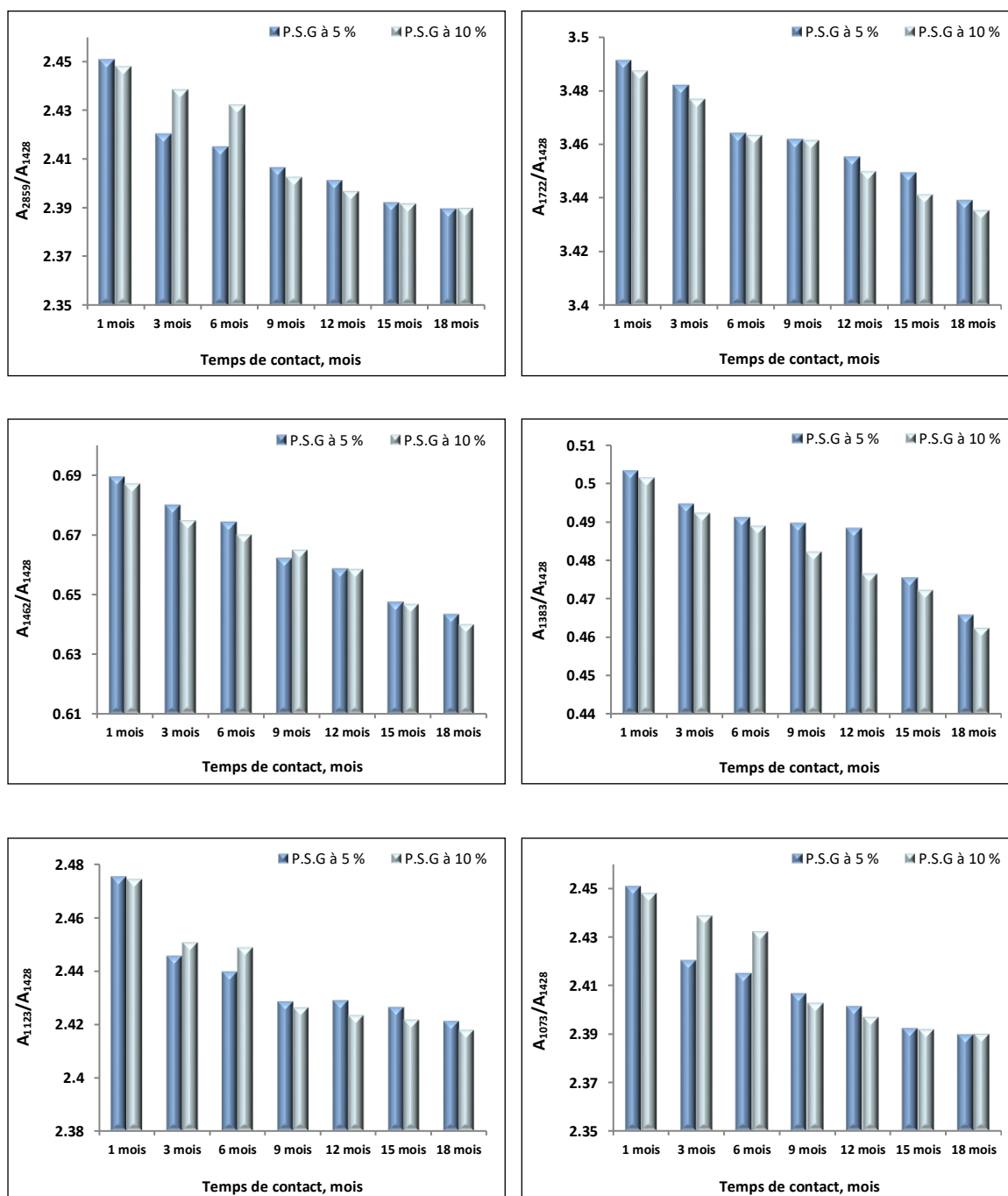
Cette comparaison est intéressante, car elle permet d'évaluer le comportement des contenants étudiés vis-à-vis des solutions injectables et de voir l'effet de la nature de la solution conservée sur le phénomène de migration. Afin de permettre une comparaison plus aisée, on a représenté les résultats obtenus sous forme d'histogrammes.

## 9.2 Comparaison des résultats de la spectroscopie infrarouge

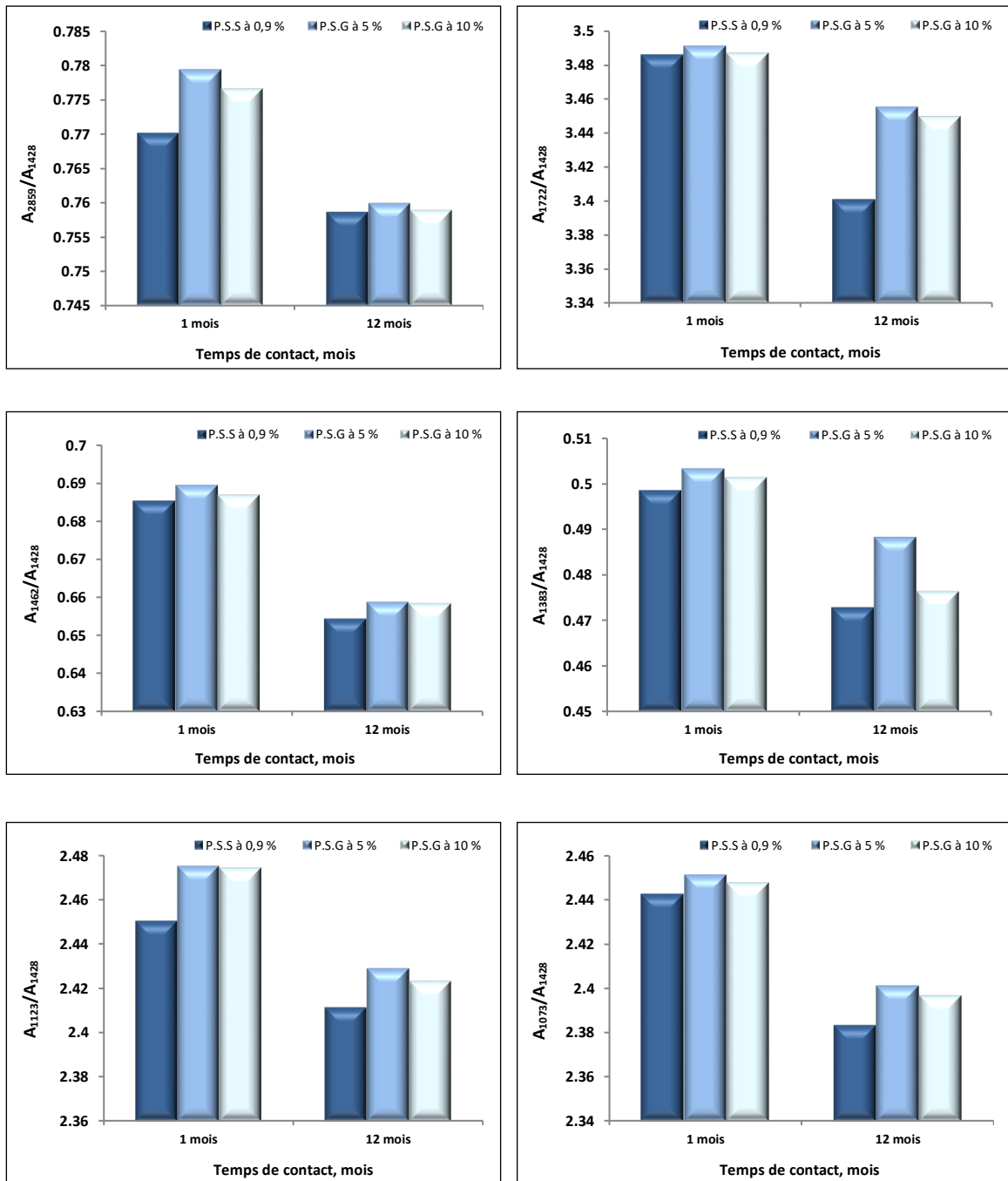
La *figure 9.1* représente la comparaison des rapports d'absorbances des bandes caractéristiques dues aux additifs présents dans les poches ayant contenu du sérum glucosé à 5% et du sérum glucosé à 10%, pour des temps de contact de : 1 mois, 3 mois, 6 mois, 9 mois, 12 mois, 15 mois et 18 mois. Ces histogrammes, montrent que la régression du rapport d'absorbances de la bande à  $2859\text{ cm}^{-1}$  évolue de la même façon dans le cas des deux types de solutions étudiées, excepte pour le 3<sup>ème</sup> et le 6<sup>ème</sup> mois où la régression de cette bande est légèrement plus marquée dans le cas de sérum glucosé à 5%. Concernant les bandes à  $1722$ ,  $1462$  et  $1383\text{ cm}^{-1}$ , la régression de leurs rapports d'absorbances est plus marquée dans les poches à sérum glucosé à 10%, ce qui signifie que la migration des additifs est plus importante dans ces dernières. Par contre, dans le cas des bandes à  $1123$  et à  $1073\text{ cm}^{-1}$ , leurs rapports d'absorbances varient d'une manière aléatoire, ce qui rend la comparaison délicate.

La *figure 9.2* illustre la comparaison des mêmes bandes infrarouges étudiées précédemment issues des poches ayant contenu du sérum salé à 0,9% et celles issues des poches ayant contenu du sérum glucosé à 5% et à 10%, pour un 1 mois et 12 mois de conservation. Cette *figure* montre que les rapports d'absorbances de toutes ces bandes sont plus bas dans le cas du sérum salé comparés à ceux du sérum glucosé. Aussi, on constate

que pour les mêmes temps de contact, les rapports d'absorbances des bandes caractéristiques dans le cas du sérum glucosé à 10% sont plus faibles que ceux du sérum glucosé à 5%. Ce qui signifie que la migration des additifs relatifs à ces bandes est bien plus marquée dans le cas du sérum salé comparativement au sérum glucosé; ce phénomène est encore plus important dans le cas du sérum glucosé à 10% que dans le cas du sérum glucosé à 5%.



**Figure 9.1.** Rapports d'absorbances des bandes caractéristiques dues aux additifs issues des spectres des poches ayant contenu le sérum glucosé à 5% et le sérum glucosé à 10%.



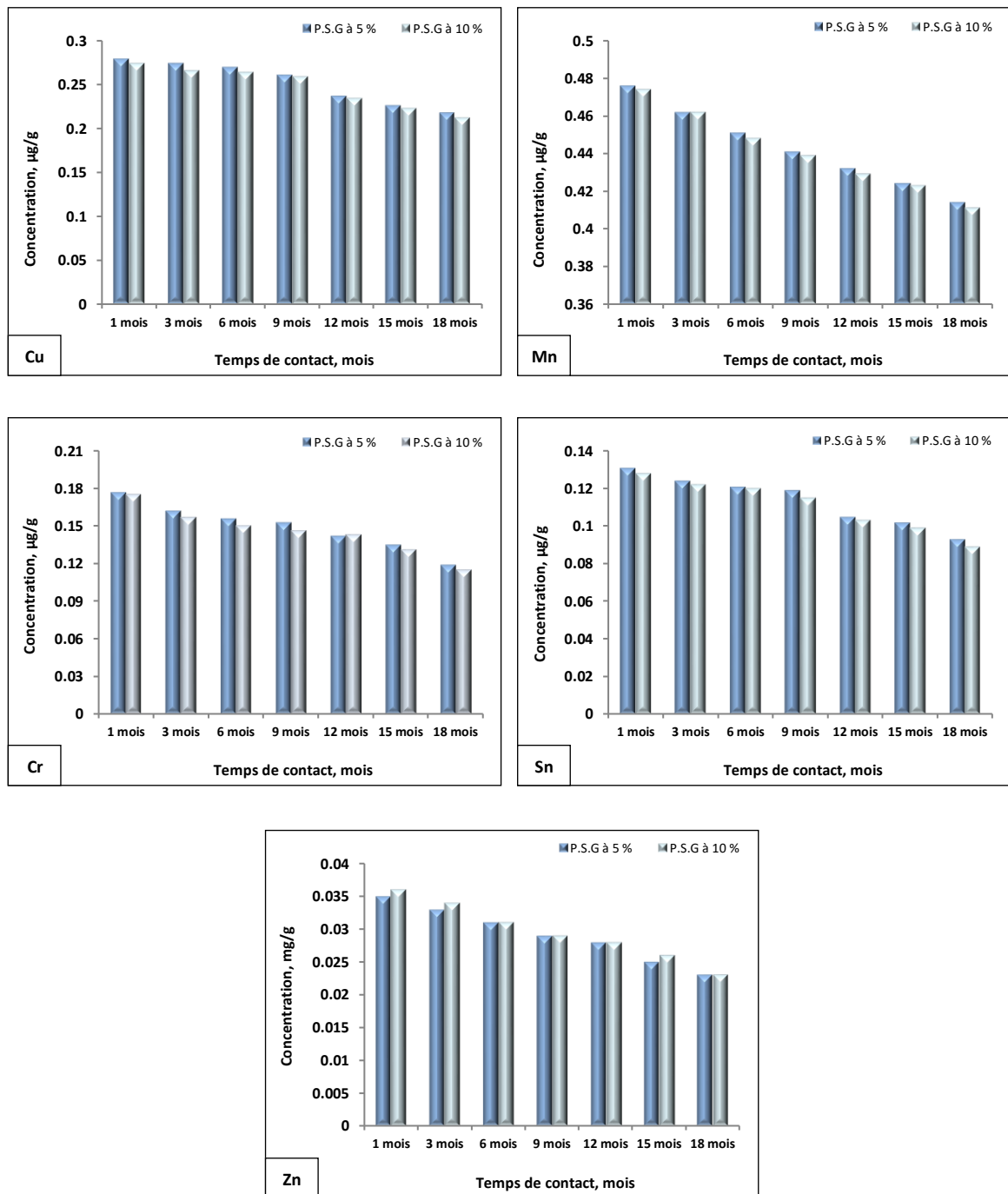
**Figure 9.2.** Rapports d'absorbances des bandes caractéristiques dues aux additifs issues des spectres des poches ayant contenu le sérum salé à 0,9%, le sérum glucosé à 5% et le sérum glucosé à 10%.

### 9.3 Comparaison des résultats de la spectrométrie d'absorption atomique

La comparaison des teneurs résiduelles des métaux contenus dans les poches mises en contact du sérum glucosé à 5% et du sérum glucosé à 10% est illustrée par la *figure 9.3*. La comparaison des teneurs résiduelles des métaux contenus dans les poches mises en contact



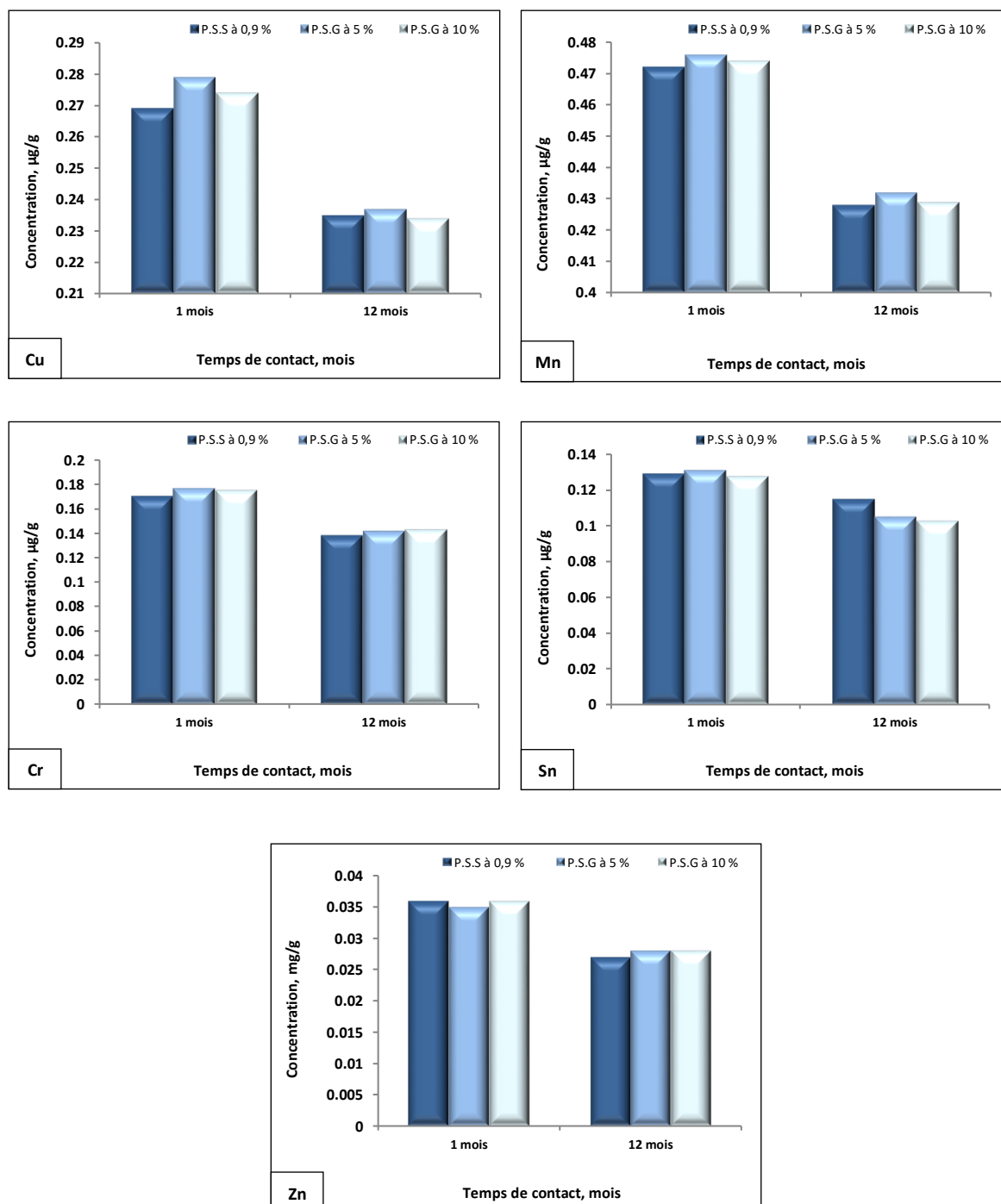
du sérum salé à 0,9% à celles des deux types de poches à sérum glucosé pour deux temps de conservation en commun : 1 mois et 12 mois est illustrée par la *figure 9.4*.



**Figure 9.3.** Teneurs résiduelles en métaux dans les poches ayant contenu le sérum glucosé à 5% et le sérum glucosé à 10%.

D'après la *figure 9.3*, on constate que les teneurs résiduelles en métaux sont pratiquement similaires et diminuent de la même façon dans le cas du sérum glucosé à 10% et à 5%. En outre, pour les mêmes durées de contact (1 mois et 12 mois), la *figure 9.4* montre que les

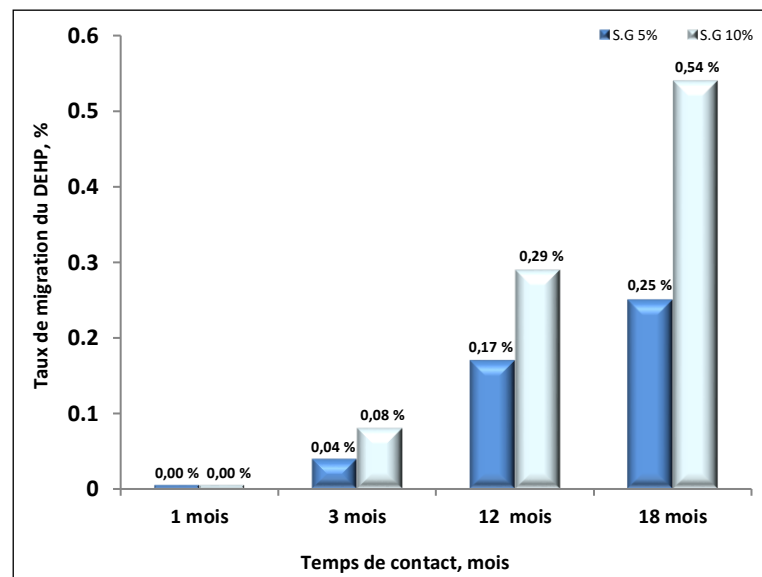
teneurs résiduelles en métaux dans le cas du sérum glucosé à 5% et à 10% sont légèrement plus élevées que celles des poches à sérum salé. Cette différence illustre l'effet de la salinité sur la migration, qui est plus important que celui de la solution contenant du glucose, ces résultats sont en concordance avec ceux trouvés par la spectroscopie infrarouge.



**Figure 9.4.** Teneurs résiduelles en métaux dans les poches ayant contenu le sérum salé à 0,9%, le sérum glucosé à 5% et le sérum glucosé à 10%.

## 9.4 Comparaison des résultats de la chromatographie en phase gazeuse

La comparaison des taux de migration du DEHP à partir des poches mises en contact du sérum glucosé à 5% et à 10%, pour des temps de conservation : 1 mois, 3 mois, 12 mois et 18 mois sont représentés par la *figure 9.5*. D'après cette figure, on constate que pour 1 mois de contact le taux de migration est presque nul (très négligeable); pour le reste des temps étudiés, les taux de migration du DEHP sont plus élevés dans le cas des poches à sérum glucosé à 10% que ceux des poches à sérum glucosé à 5%.



**Figure 9.5.** Taux de migration du DEHP à partir des poches ayant contenu le sérum glucosé à 5% et le sérum glucosé à 10%.

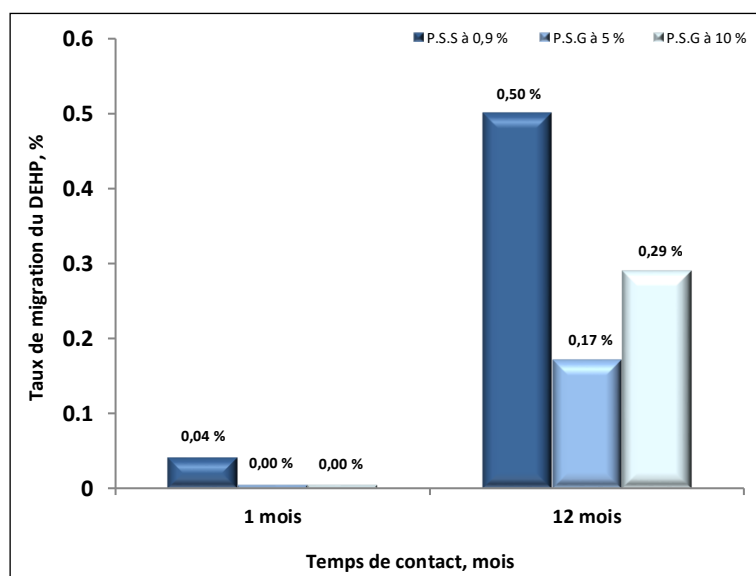
La *figure 9.6* représente les résultats des taux de migration du DEHP des poches mises en contact du sérum salé à 0,9%, comparés à ceux des poches ayant contenu du sérum glucosé à 5% et à 10% pour deux temps de conservation en commun : 1 mois et 12 mois. La *figure 9.6* montre que :

- A un mois de contact, le taux de migration du DEHP dans le cas du sérum salé n'est pas négligeable par rapport au taux de migration dans le cas des deux types de solutions glucosées.
- Le taux de migration du plastifiant est plus élevé dans le cas du sérum salé comparé à celui des poches ayant contenu le sérum glucosé pour les deux temps de contact étudiés.

Toutes ses observations indiquent que le phénomène de migration du DEHP est plus élevé dans le cas du sérum salé à 0,9%, suivi du sérum glucosé à 10%, le plus bas taux de migration

est obtenu dans le cas du sérum glucosé à 5%. Ce qui indique qu'en plus du temps de contact, le type de solutions conservées a un effet sur le phénomène de migration.

L'ensemble des résultats obtenus a montré clairement qu'il existe une différence du taux de migration du DEHP entre les poches de chlorure de sodium à 0,9% et celles du sérum glucosé à 5%. Ce qui concorde avec les résultats obtenus par *Veiga et al.* [24], dont leur étude a montré que la quantité du DEHP ayant migré à partir des contenants en PVC conservant du sérum salé à 0,9% est plus importante ( $1,04 \text{ mgL}^{-1}$ ) que celle ayant migré des contenants de même nature conservant du sérum glucosé à 5% ( $0,72 \text{ mgL}^{-1}$ ). Cependant, d'autres travaux comme ceux de *Dine et al.* [127] et de *Haned et al.* [26] ont montré que le taux de migration du DEHP à partir des contenants en PVC vers les solutions injectables salées et glucosées est plus important que celui d'eau distillée, avec une différence très négligeable des deux cas étudiés. Par contre, *Smistad* et son équipe ont indiqué que les concentrations du DEHP ayant migré dans les solutions glucosées sont plus élevées que celles trouvées dans les solutions salée [128]. La différence dans nos résultats réside dans les objectifs, les techniques d'analyses utilisées, la nature des contenants étudiés et les matrices analysées, la durée de contact contenant-contenu ainsi que la méthodologie appliquée.



**Figure 9.6.** Taux de migration du DEHP à partir des poches ayant contenu le sérum salé à 0,9%, le sérum glucosé à 5% et le sérum glucosé à 10%.

L'effet du pH sur la migration des plastifiants à partir des matières plastiques notamment la migration du DEHP à partir des contenants en PVC utilisés dans la thérapie intraveineuse n'a pas été étudié dans la littérature. Cependant, en plus de l'absence de liaisons chimiques entre

le polymère et le plastifiant, le processus de migration du DEHP est régi par le caractère apolaire de celui-ci -dû à son noyau aromatique et à ses chaînes aliphatiques latérales- qui confère au plastifiant une mobilité favorable à sa migration en milieu neutre (pH de l'ordre de 7), ce qui a donné dans le cas de notre étude des taux de migration nettement plus élevés dans le cas du sérum salé ayant un pH mesuré au laboratoire égal à 7,1 comparés à ceux des solutions glucosées à 5% et à 10% ayant respectivement des pH mesurés de 5 et de 5,8. C'est ce qui explique également les taux de migration plus élevés dans le cas du sérum glucosé à 10% par rapport au sérum glucosé à 5%. En outre, le glucose est une molécule polaire grâce à ces groupements alcools, par conséquent, il est très soluble dans l'eau donnant ainsi des solutions IV limpides ayant une faible affinité aux molécules apolaires. En revanche, le caractère apolaire de la molécule du DEHP et son coefficient de partage octanol/eau (Log P) plus ou moins important lui ont conféré une faible affinité pour le glucose dissout dans la solution intraveineuse, de ce fait la migration du DEHP n'est pas vraiment favorable dans ce milieu. Ainsi, les taux de migration de ce phtalate sont plus faibles dans le cas des solutions glucosées comparées à ceux de la solution salée, encore plus faible dans le cas du sérum glucosé à 10% que dans le cas du sérum glucosé à 5%.

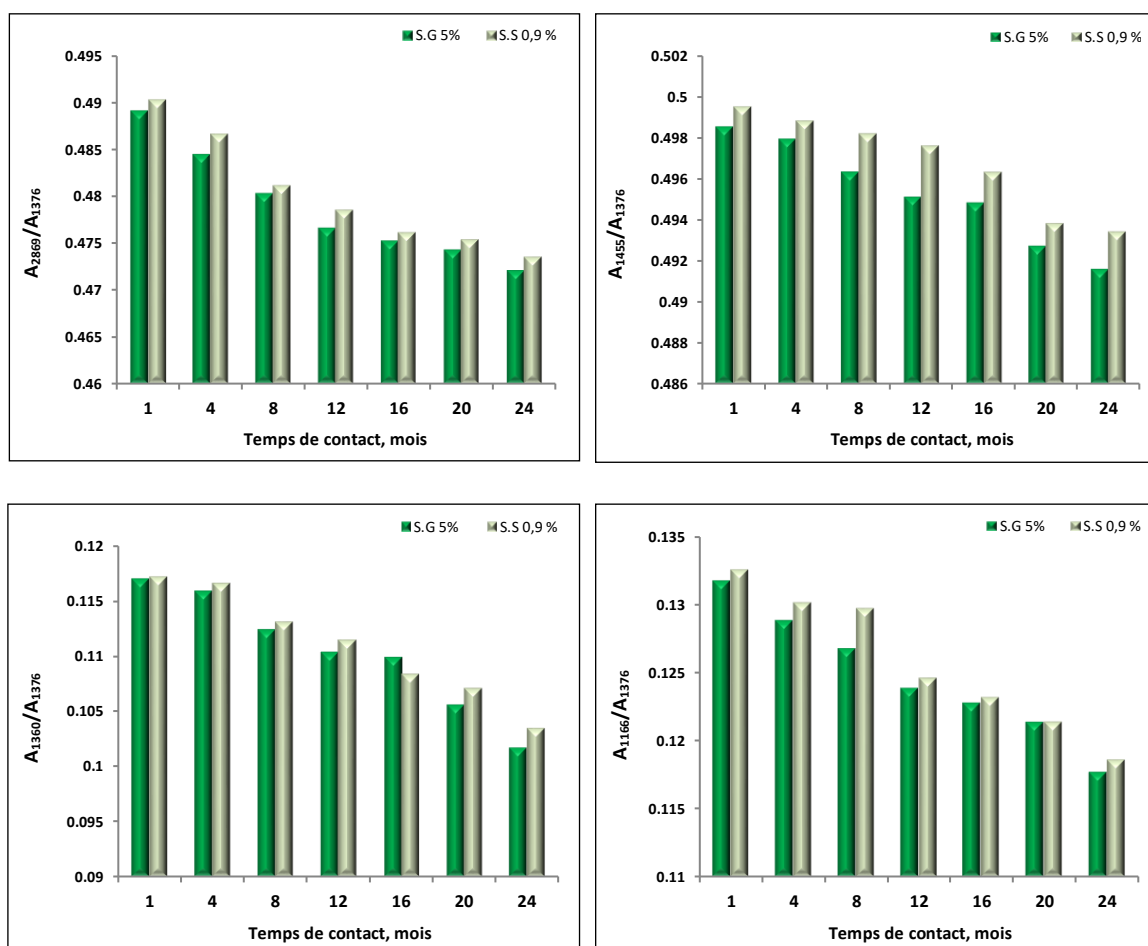
## **9.5 Comparaison entre les résultats des flacons de sérum salé à 0,9% et ceux de sérum glucosé à 5%**

### **9.5.1 Comparaison des résultats de la spectroscopie infrarouge**

La *figure 9.7* représente la comparaison des rapports d'absorbances des bandes caractéristiques dues aux additifs présents dans les flacons ayant contenu du sérum salé à 0,9% et du sérum glucosé à 5%, pour des temps de contact de : 1 mois, 4 mois, 8 mois, 12 mois, 16 mois, 20 mois et 24 mois.

En observant la *figure 9.7*, on constate que la régression de tous les rapports d'absorbances des bandes caractéristiques relatives aux additifs, calculés dans le cas des flacons ayant contenu du sérum glucosé à 5% avec un pH mesuré au laboratoire égal à 5,5 est plus importante comparée à la régression de ces rapports dans le cas des flacons ayant contenu du sérum salé à 0,9% avec un pH mesuré égal à 7. Ce qui signifie que la migration des additifs relatifs à ces bandes est bien plus marquée dans le cas du sérum glucosé à 5% comparativement au sérum salé à 0,9%. Ces résultats sont en contraste avec ceux trouvés dans le cas des poches IV étudiées; par contre, ils sont en concordance avec les résultats de *Smistad* et son équipe qui ont déjà indiqué que la migration des additifs à partir des contenants

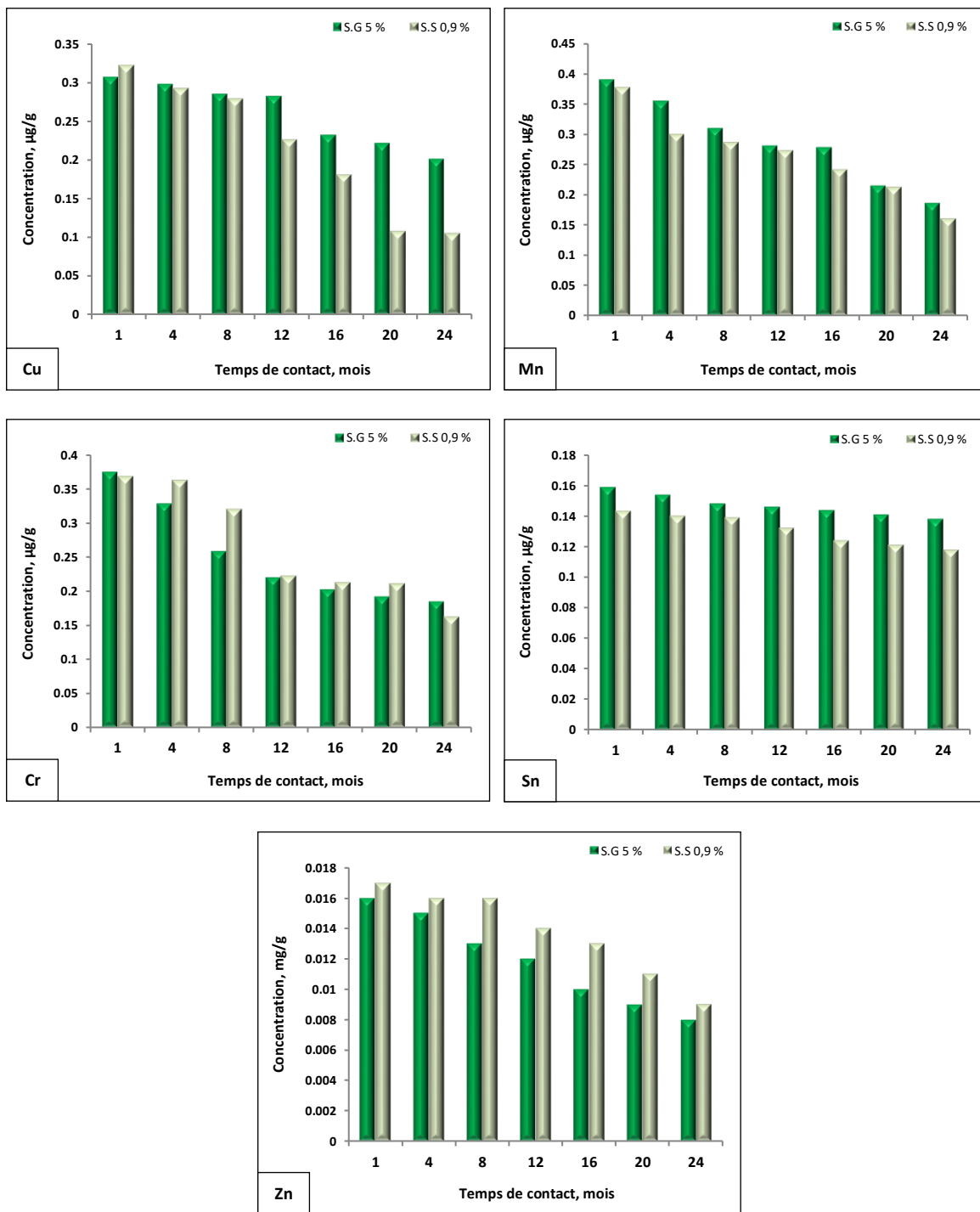
intraveineux est plus importante dans le cas des solutions glucosées par rapport aux solutions salées [128]. Cela peut s'expliquer par les conditions de fabrication des flacons, la nature du polymère et des additifs rajoutés dans la formulation des flacons qui sont différentes des poches en PVC.



**Figure 9.7.** Rapports d'absorbances des bandes caractéristiques issues des spectres des flacons ayant contenu le sérum salé à 0,9% et le sérum glucosé à 5%.

### 9.5.2 Comparaison des résultats de la spectrométrie d'absorption atomique

La *figure 9.8* représente les teneurs résiduelles des métaux contenus dans les flacons mis au contact du sérum salé à 0,9% et du sérum glucosé à 5% sous forme d'histogrammes. La comparaison des teneurs résiduelles en métaux au bout de différents temps de contact de la *figure 9.8* est délicate à interpréter car les constituants de la formulation ne sont pas connus. Cependant, on constate que les teneurs résiduelles du cuivre, du manganèse et de l'étain sont plus élevées dans les flacons à sérum glucosé que celles dans les flacons à sérum salé. Par contre, les teneurs résiduelles du chrome et du zinc sont pratiquement plus importantes dans le cas des flacons de sérum salé que dans le cas des flacons de sérum glucosé.



**Figure 9.8.** Comparaison des teneurs résiduelles en métaux dans les flacons ayant contenu le sérum salé à 0,9% et le sérum glucosé à 5%.

# **Conclusion générale**

---



L'emballage doit garantir l'intégrité des solutions intraveineuses de manière à assurer une qualité pharmaceutique tout au long du cycle de vie du produit. De ce fait, en plus des critères techniques et commerciaux, le conditionnement des solutions de perfusion repose sur des données scientifiques et expérimentales prenant en compte principalement les interactions entre les matières plastiques et les solutions contenues.

Dans ce contexte, le présent travail avait pour objectif d'étudier les différents phénomènes d'interactions contenant/contenu, susceptibles d'avoir lieu entre les poches et les flacons fabriqués respectivement en polychlorure de vinyle et en polypropylène, et les solutions injectables salées et glucosées pendant leur conservation au niveau de la pharmacie centrale de l'hôpital. A la lumière de tous les résultats expérimentaux obtenus, nous pouvons formuler les conclusions suivantes :

- L'application de la spectroscopie IRTF qui est une technique très simple et non destructive à l'analyse des échantillons de la poche et du flacon témoins ainsi que les poches et les flacons ayant contenu les solutions injectables a permis :
  - D'identifier et de confirmer que le polychlorure de vinyle et le polypropylène sont respectivement les polymères constitutifs des poches et des flacons étudiés.
  - De mettre en évidence la présence d'additifs dans les poches étudiées tels que le di (2-ethylhexyl) phthalate comme plastifiant, l'huile de soja époxydée et le stéarate de zinc comme stabilisants, en plus d'un antioxydant phénolique.
  - De confirmer que le phénomène de migration des additifs a eu lieu entre tous les contenants et les trois types de sérum considérés, grâce à une estimation semi-quantitative basée sur des calculs de rapports d'absorbances.
  - De confirmer que le phénomène de migration est beaucoup plus important dans les poches ayant contenu du sérum salé à 0,9%; l'ampleur du phénomène est moindre dans les poches du sérum glucosé à 10% et encore plus faible dans le cas des poches à sérum glucosé à 5%. Dans le cas des flacons, bien que la comparaison des résultats de la SAA soit délicate; cependant, la spectroscopie IRTF a montré que le phénomène de migration des additifs est plus important dans les flacons à sérum glucosé à 5% comparé aux flacons de sérum salé à 0,9%.
  - De montrer l'influence de la durée de conservation ainsi que la nature de la solution conservée sur le phénomène de migration.

- Dans ce travail, la SAA est une technique complémentaire à la spectroscopie infrarouge. Elle a permis de doser dans les poches et les flacons étudiés certains éléments qui peuvent être attribués aux additifs qui rentrent dans la formulation de ces contenants qui sont le cuivre, le manganèse, le chrome, l'étain et le zinc, ainsi que des éléments qui sont toxiques et qui ne doivent pas être détectés lors des analyses de ces contenants qui sont le nickel, le plomb et le cadmium. Les résultats apportés par cette technique ont montré que :
  - La poche et le flacon témoins ne contiennent ni du Pb, ni du Cd, ni du Ni mais ils contiennent du Cu, du Mn, du Cr, du Sn et du Zn.
  - Le suivi de la variation des teneurs résiduelles en métaux des contenants conditionnant les trois types de solutions injectables a mis en évidence la migration des additifs tout au long de la durée de conservation.
  - La tendance à la diminution des teneurs résiduelles des métaux analysés a été observée beaucoup plus dans le cas des poches de sérum salé à 0,9% suivi du cas des poches de sérum glucosé à 10%; cette tendance à la diminution est moins constatée dans le cas des poches de sérum glucosé à 5%.
  - Dans le cas des flacons, l'interprétation du phénomène de migration des métaux était délicate.
  
- La microscopie électronique à balayage a permis :
  - De prouver l'existence d'interactions entre les différents contenants étudiés et les solutions injectables conservées, suite à l'augmentation de la rugosité des surfaces des échantillons issus des poches et des flacons ayant contenu les solutions intraveineuses en comparaison avec celles des échantillons témoins correspondants.
  - De montrer que ce phénomène est plus marqué dans le cas des échantillons ayant été en contact avec le sérum salé que ceux ayant été en contact avec les deux types de sérum glucosé.
  
- L'analyse directe de la poche témoin et des poches ayant contenu les solutions injectables par la CG-SM a confirmé ce qui a été obtenu dans l'étude du phénomène de migration par la spectroscopie IRTF, par la SAA et par la MEB, car elle a permis :
  - D'identifier et de confirmer que le DEHP est un additif rentrant dans la formulation des poches à sérum en tant que plastifiant.

- De quantifier la concentration du DEHP dans la poche témoin et dans celles ayant subi les essais de migration.
- De mettre en évidence la migration du DEHP.
- De mettre en évidence l'influence du temps de conservation et de la nature de la solution injectable sur la migration du plastifiant à partir des poches mises en contact des solutions injectables.
- Comme dans le cas de l'analyse par la SAA, la tendance à la diminution de la teneur résiduelle du DEHP a été observée beaucoup plus dans le cas des poches de sérum salé à 0,9% puis dans le cas des poches de sérum glucosé à 10%; cette tendance à la diminution est moins détectée dans le cas des poches de sérum glucosé à 5%.

L'exposition au di (2-héthylhexyl) phtalate d'une façon itérative pourrait induire des effets toxiques sur la santé des patients, tels que l'asthme avec impact négatif sur les poumons, les effets neurologiques, les lésions de l'ADN, le stress oxydatif, les effets sur le système reproductif, l'insuffisance hépatique et les effets gastro-intestinaux [127-135]. Tous ces risques en cours par les patients constitue un danger réel pour leur santé, surtout chez les plus vulnérables tels que les femmes enceintes, les nouveau-nés, les enfants et les patients souffrant de dysfonctionnement rénal. Les gouvernements et les industries devraient, selon le principe de précaution, se fixer des objectifs pour limiter au maximum l'exposition de la population à cette substance nocive pour la santé humaine.

Globalement, cette étude a confirmé que le phénomène de migration a eu lieu à partir des poches et des flacons ayant contenu les trois types de solutions IV, conservées à des périodes différentes. En outre, elle a montré l'influence de la durée de conservation et de la nature de la solution conservée sur le phénomène de migration. A partir de là, il serait intéressant :

- De faire une analyse approfondie par le couplage CG-SM afin d'identifier tous les additifs qui peuvent être rajoutés dans la formulation des poches et des flacons de solutions injectables salées et glucosées.
- D'évaluer l'exposition au DEHP au cours de l'administration des traitements médicamenteux par perfusion IV au niveau des différents services de l'hôpital.
- De réaliser une étude d'interaction contenant/contenu dans le cas des poches et des flacons contenant des solutions salées et glucosées ayant des concentrations différentes de celles étudiées.

# **Références bibliographiques**

---

1. G. Malarvannan, M. Onghena, S. Verstraete, E. Van Puffelen, A. Jacobs, I. Vanhorebeek, S. Verbruggen, K. F. M. Joostenc, G. Van den Bergheb, P. G. Jorensd, et A. Covaci, Phthalate and alternative plasticizers in indwelling medical devices in pediatric intensive care units, *Journal of Hazardous Matrerials*, vol. 363, p. 64–72, 2018.
2. A. J. Peacock et A. Calhoun, *Polymer Chemistry : Properties and application*, Carl Hanser Verlag, Munich, pp 77–102, 2006.
3. A. Marcilla, S. Garcia et J. C. Garcia-Guesada, Study of the migration of PVC plasticizers, *Journal of Analytical and Applied Pyrolysis*, vol. 71, p. 457–463, 2004.
4. R. Ito, F. Seshimo, Y. Haishima, C. Hasegawa, K. Isama, T. Yagami, K. Nakahashi, H. Yamazaki, K. Inoue, Y. Yoshimura, K. Saito, T. Tsuchiya et H. Nakazawa, *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 303, p. 104–112, 2005.
5. S. A. Hab, F. N. Talpur, J. A. Baig, H. I. Afridi, M. A. Surhio et M. K. Talpur, *Environmental Contaminants Reviews*, vol. 1, p.13–21, 2018.
6. T. J. Suhrhoff et B. M. Scholz-Böttcher, Qualitative impact of salinity, UV radiation and turbulence on leaching of organic plastic additives from four common plastics– A lab experiment, *Marine Pollution Bulletin*, vol. 102, p. 84–94, 2016.
7. L. Cervantes et P. Losada, Determination of bisphenol A in, and its migration from, PVC stretch film used for food packaging. *Food Additives and Contaminants*, vol. 20, p. 596–606, 2003.
8. Y. Zhao, J. H. Fan, Y. Luo, M. Talukder, X. N. Li, Y. Zuo et J. L. Li, Di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP)-induced hepatotoxicity in quail (*Coturnix japonica*) via suppression of the heat shock response, *Chemosphere*, vol. 228, p. 685–693, 2019.
9. E. D. Barber, B. D. Astill, E. J. Moran, B. F. Schneider, T. J. B. Gray, B. G. Lake et J. G. Evans, Peroxisome induction studies on seven phthalate esters, *Toxicology and Industrial Health*, vol. 3, p. 7–24, 1987.
10. P. K. Eagon, N. Chandar, M. J. Epley, M. S. Elm, E. P. Brady et K. N. Rao, Di (2-ethylhexyl) phthalate- induced changes in liver extogen metabolism and hyperplasia, *International Journal of Cancer*, vol. 58, p. 736–743, 1994.
11. L. D. Winberg et M. Z. Badr, Mechanism of phthalate-iduced inhibition of hepatic mitochondrial  $\beta$ -oxidation, *Toxicology Letters*, vol. 76, p. 63–69, 1995.
12. T. Yanagita, M. Satoh, N. Enomoto et N. Suganom, Di (2-ethylhexyl) phthalate enhances hepatic phospholipid synthesis in rats, *Biochimica et Biophysica Acta*, vol. 919, p. 64–70, 1987.
13. G. Rajagopal, R. S. Bhaskaran et B. Karundevi, Developmental exposure to DEHP alters hepatic glucose uptake and transcriptional regulation of GLUT2 in rat male offspring, *Toxicology*, vol. 413, p. 56–64, 2019.

14. M. Wu, L. Xu, C. Teng, X. Xiao, W. Hu, J. Chen et W. Tu, Involvement of oxidative stress in di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP)-induced apoptosis of mouse NE-4C neural stem cells, *Neurotoxicology*, vol. 70, p. 41–47, 2019.
15. F. Romani, A. Tropea, E. Scarinci, A. Federico, C. D. Russo, L. Lisi, S. Catino, A. Lanzone et R. Apa, Endocrine disruptors and human reproductive failure : the in vitro effect of phthalates on human luteal cells, *Fertility and Sterility*, vol. 102, p. 831–78, 2014.
16. J. Park, C. Park, M. C. Gye et Y. Lee, Assessment of endocrine-disrupting activities of alternative chemicals for bis (2-ethyl) phthalate, *Environmental Research*, vol. 172, p. 10–17, 2019.
17. V. Marotta, G. Russo, C. Gambardella, M. Grasso, D. La Sala, M. G. Chiofalo, R. D'Anna, A. Puzziello, G. Docimo, S. Masone, F. Barbato, A. Colao, A. Faggiano et L. Grumetto, Human exposure to bisphenol AF diethylhexyl phthalate increases susceptibility to develop differentiated thyroid cancer in patients with thyroid nodules, *Chemosphere*, vol. 218, p. 885–894, 2019.
18. B. Crobeddu, E. Ferraris, E. Kolasa et I. Plante, Di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) increases proliferation of epithelial breast cancer cells through progesterone receptor dysregulation, *Environmental Research*, vol. 173, p. 165–173, 2019.
19. R. Azevedo, N. Oliveira, C. Maia et I. Verde, Effects of di(2-ethylhexyl) phthalate on human umbilical artery, *Chemosphere*, vol. 228, p. 278–286, 2019.
20. L. C. Lin, S. L. Wang, Y. C. Chang, P. C. Huang, J. T. Cheng, Pen. H. Su et P. C. Liao, Associations between maternal phthalate exposure and cord sex hormones in human infants, *Chemosphere*, vol. 83, p. 1192–1199, 2011.
21. L. Bernard, R. Cuff, C. Breysse, B. Décaudin et V. Sautou, Migrability of PVC plasticizers from medical devices into a simulant of infused solutions, *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 485, p. 341–347, 2015.
22. D. Bourdeaux, M. Yessaad, P. Chennell, V. Larbre, T. Eljezi, L. Bernard et V. Sautou, Analysis of PVC plasticizers in medical devices and infused solutions by GC-MS, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, vol. 118, p. 206–213, 2016.
23. I. V. Štrac, M. Pušić, G. Gajskib et V. Garaj-Vrhovac, Presence of phthalate esters in intravenous solution evaluated using gas chromatography-mass spectrometry method, *Journal of Applied Toxicology*, vol. 33, p. 214–219, 2013.
24. M. Veiga, D. Bohrer, P. C. Nascimento, A. G. Ramirez, L. M. Carvalho et R. Binotto, Migration of phthalate-based plasticizers from PVC and non-PVC containers and medical devices, *Journal of the Brazilian Chemical Society*, vol. 23, p. 72–77, 2012.
25. M. A. Gotardo et M. Monteiro, Migration of diethylhexyl phthalate from PVC bags into intravenous cyclosporine solutions, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, vol. 38, p. 709–713, 2005.

26. Z. Haned, S. Moulay, S. Lacorte, Migration of plasticizers from poly(vinyle chloride) and multilayer infusion bags using selective extraction and GC-MS, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, vol. 156, p. 80–87, 2018.
27. M. Gilbert, Poly(vinyl chloride) (PVC)-based nanocomposites, *Advances in Polymer Nanocomposites*, p. 216–237, 2012.
28. Z. Hruska, *Matières thermoplastiques : monographie, polychlorure de vinyle*, Paris : Dunod, 2013, p.105–125, ISBN 978-2-85059-587-5.
29. M. Carrega et Coll, *Matériaux polymère*, Paris : Dunod, 2007, 542 p, ISBN 978-2-10-067589-2.
30. J. L. Halary, *De la macromolécule au matériau polymère : Techniques de polymérisation radicalaire*, Paris/Belin, 2006, 331 p, ISBN 2-7001-3422-6.
31. A. Feigenbaum, J. M. Vergnaud, *Emballage et industrie agro-alimentaire*, *Industrie Alimentaire et Agricole*, vol. 113, p. 195–197, 1996.
32. M. Carrega et V. Verney, *Matières plastiques : propriétés, mise en forme et applications industrielles des matériaux polymères*. Paris : Dunod, 2012, 659 p, ISBN 978-2-10-055997-8.
33. M. Reyne, *Les plastiques dans l'emballage : polymères, technologies de mise en forme, recyclage*. Paris : Hermès, 1991, 189 p, ISBN 2-86601-291-7.
34. J. F. Agassant, *ABC plastiques : polypropylène*, Paris : Techniques de l'Ingénieur, 2012, ISBN 978-2-85059-080-1.
35. C. Duval, *Techniques de l'ingénieur : matières thermoplastiques : monographie, polypropylène*, Paris, 2013, 25 p, ISBN 978-2-85059-587-5.
36. J. P. Arlie, *Les thermoplastiques de grand tonnage: caractéristiques techniques et économiques*, Paris : Technip, 1987, 115 p, ISBN 2-7108-0521-9.
37. A. Calhoun, Polypropylene : multilayer flexible packaging, p. 35–45, 2016. [Consulté le 25/12/2019]. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-37100-1.00003-x>
38. M. Carrega, *Matériaux polymères : matériaux industriels*, Paris : Dunod, 2000, 641 p, ISBN 2-10-004694-2.
39. S. Kulkarni, Common plastic materials and additives. *Robust Process Development and Scientific Molding*, p. 95–108, 2016. [Consulté le 15/11/2019]. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.3139/9781569905876.005>
40. S. Al-Malaika, F. Axtell, R. Rethon et M. Gilbert, Additives for Plastics. *Brydson's Plastics Materials*, p. 127–168, 2017. [Consulté le 20/11/2019]. Disponible à l'adresse : <http://doi.org/10.1016/b978-0-323-35824-8.00007-4>
41. M. Rahman et C. S. Brazel, The plasticizer market : an assessment of traditional plasticizers and research trends to meet new challenges, *Progress in Polymer Science*, vol. 29, p. 1223–1248, 2004.

42. W. F. Carroll, R. W. Johnson, S. S. Moore et R. A. Paradis, *Plastics Engineering Handbook : Poly(vinyl chloride)*, p. 73–89, 2017.
43. V. Ambrogi, C. Carfagna, P. Cerruti, et V. Marturano, *Modification of Polymer Properties : Additives in Polymers*, p. 87–108, 2017.
44. G. Akovali, *Plastic materials : polyvinyl chloride (PVC). Toxicity of Building Materials*, p. 23–53, 2012. ISBN 978-0-85709-122-2.
45. A. Chabrol, *Aduvant des plastiques : stabilisation du PVC*, Paris : Techniques de l'Ingénieur, 2014, p. 89–100, ISBN 978-2-85059-688-9.
46. H. Baltacioglu et D. Balkose, Effet of stearate and/or epoxidized soybean oil on gealtion and thermal stability of PVC-DOP plastigels, *Journal of Applied Polymer Science*, vol. 74, p. 2488–2498, 1999.
47. P. Dubois, *Plastiques modernes : lubrifiants*. Paris : Masson, 1968. 713 p.
48. E. A. Coleman, *Applied Plastics Engineering : Handbook Plastics Additives*, p. 419–428, 2011.
49. D. Hatat et G. Chretien, *Initiation aux plastiques et aux composites*, Paris : Lavoisier, 1990.
50. G. W. Ehenstein, *Matériaux polymères : structure, propriétés et applications*, Paris : Hermes sciences et publications, p. 110–118, 2000.
51. Institut National de Recherche et de Sécurité INRS, *Matières plastiques et adjuvants, hygiène et sécurité*, 2006. [Consulté le 14/10/2019]. Disponible à l'adresse : [www.inrs.fr > dms > inrs > CataloguePapier > TI-ED-638](http://www.inrs.fr/dms/inrs/CataloguePapier/TI-ED-638)
52. M. Fotanille et Y. Gnanou, *Chimie et physico-chimie des polymères*, Paris : Dunod, 2005, 573 p, ISBN 2-10-049493-7.
53. J. M. Berthelot, *Matériaux composites–comportement mécanique et analyse des structures*, Paris : édition Lavoisier, 2012, 631 p, ISBN 978-2-7430-1450-6.
54. B. Boubekour, N. Belhaneche-Bensemra et V. Massardier, Valorization of waste jute fibers in developing low-density polyethylene/poly lactic acid bio-based composites. *Journal of Reinforced Plastics and Composites*, vol. 34, p. 649–661, 2015.
55. V. Muczynski. *Polluants environnementaux et développement du testicule foetal humain : effets et mécanismes des phtalates*. Thèse de doctorat : Biologie de la reproduction et du développement. Université Paris Sud 11, Paris, 2011.
56. Phtalate de bis(2-éthylehexyle), fiche toxicologique N°161, INRS, 2004. [Consulté le 05/03/2020]. Disponible à l'adresse : [www.inrs.fr > dms > FICHETOX\\_161-2 > FicheTox\\_161](http://www.inrs.fr/dms/FICHETOX_161-2/FicheTox_161)
57. P. Bertrand, J. C. Coz, M. Drouode, V. Lepicier et E. Vaissiere, *Etude de la pertinence de la construction d'une valeur guide de qualité d'air intérieur pour le diethylhexylphtalate*, Atelier Santé Environnement, p. 58, 2009. [Consulté le



- 13/02/2020]. Disponible à l'adresse : [https://documentation.ehesp.fr/memoires/2009/persan\\_igs/dehp.pdf](https://documentation.ehesp.fr/memoires/2009/persan_igs/dehp.pdf)
58. W. L. Semon, Synthetic rubber-like composition and method of making same. US Patent, vol. 1, p. 453, 1933.
  59. A. D. Godwin, Plasticizers. Applied Plastics Engineering Handbook Processing, Materials and application, p. 533–553, 2017. [Consulté le 01/12/2019]. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-39040-8.00025-0>
  60. T. N'Tumba-Byn, Mécanismes d'action des perturbateurs endocriniens bisphénol A et phtalates sur le développement du testicule foetal. Thèse de doctorat : Biologie de la reproduction et du développement. Université Paris Sud 11, Paris, 2013.
  61. C. Vernet. Exposition à des perturbateurs endocriniens non-persistants pendant la grossesse : variabilité intra-individuelle et effet sur la santé respiratoire de l'enfant. Thèse de doctorat : MBS-Modèles, Méthodes et Algorithmes en Biologie, Santé et Environnement. Université Grenoble Alpes, Grenoble, 2018.
  62. A. Dallongeville. Exposition cumulée aux contaminants de l'air intérieur susceptibles d'induire des affections respiratoires chroniques de l'enfant. Thèse de doctorat : Mention Biologie et Science de la Santé. Université de Rennes 1, Rennes, 2015.
  63. E. Langer, K. Bortel, S. Waskiewicz et M. Lenartowicz-Klik, Research trends in plasticizer production. Plasticizers Derived from Post-Consumer PET, p. 101–126, 2020. [Consulté le 25/04/2020]. Disponible à l'adresse : <http://doi.org/10.1016/b978-0-323-46200-6.00004-0>
  64. K. Ruzickova, M. Cobbing, M. Rossi et T. Belazzi, Preventing Harm from Phthalates : Avoiding PVC in Hospitals, Health Care Without Harm, 2004. [Consulté le 03/09/2019]. Disponible à l'adresse : [https://noharm.org/sites/default/files/lib/downloads/pvc/Preventing\\_Harm\\_From\\_Phthalates.pdf](https://noharm.org/sites/default/files/lib/downloads/pvc/Preventing_Harm_From_Phthalates.pdf).
  65. S. Bagel-Boithias, V. Sautou-Miranda, D. Bourdeaux, V. Tramier, A. Boyer et J. Chopineau. Leaching of diethylhexyl phtalate from multilayer tubing into etoposide infusion solutions. American Journal Health-System Pharmacy, vol. 62, p. 182–188, 2005.
  66. S. Bagel, B. Décaudin, S. Neuville, J. Chopineau, P. Odoub et V. Sautou, Les phtalates dans les dispositifs médicaux destinés à la nutrition artificielle, Nutrition clinique et métabolisme, vol. 25, p. 15–23, 2011.
  67. EUR-Lex - 31999 D0815 - EN. Off. J. L 315, 09/12/1999, p. 0046–0049.
  68. Bis (2-ethylhexyl) phthalate - Substance Information - ECHA. [Consulté le 10/07/2019]. Disponible à l'adresse : <https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.003.829>.

69. R. Causse, T. Sirdey, M. Franclin et D. Frinod, Recommandations portant sur les phtalates dans les dispositifs médicaux, Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, 2009.
70. M. Perez. Evaluation de différentes stratégies de prévention des incompatibilités médicamenteuses dans le contexte de la perfusion continue. Thèse de doctorat : Pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé. Ecole Doctorale Biologie Santé de Lille, Lille, 2015.
71. A. Maiguy-Foinard. Prévention des événements indésirables médicamenteux associés à la perfusion en anesthésie-réanimation : évaluation de l'impact de dispositifs médicaux de perfusion innovants. Thèse de doctorat : Pharmacie en Sciences du médicament et des autres Produits de Santé. Ecole Doctorale Biologie Santé de Lille, Lille, 2014.
72. V. Humbert-Delaloy. Administration des médicaments par voie intraveineuse aux soins intensifs adultes : évaluation et validation des pratiques par la littérature et des essais en laboratoire. Thèse de doctorat : Sciences pharmaceutiques. Université de Genève & Lausanne, Genève, 2013.
73. A. Dauphin, J. B. Cazalaa et D. Pradeau, Les solutés de perfusion : histoire d'une forme pharmaceutique majeure née à l'hôpital, Revue d'histoire de la pharmacie, vol. 91, p. 219–238, 2003. [Consulté le 05/03/2020]. Disponible à l'adresse : [https://www.persee.fr/doc/pharm\\_0035-2349\\_2003\\_num\\_91\\_338\\_5515](https://www.persee.fr/doc/pharm_0035-2349_2003_num_91_338_5515)
74. Chlorure de sodium 0,9% COOPER - Notice patient. [Consulté le 06/01/2020]. Disponible à l'adresse : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62653061&typedoc=N>
75. Chlorure de sodium 0,9% VIAFLO - Notice patient. [Consulté le 06/01/2020]. Disponible à l'adresse : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0264520.htm>
76. Glucose 5% MACOPHARMA, solution pour perfusion. [Consulté le 12/02/2020]. Disponible à l'adresse : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/201806/glucose\\_macopharma\\_pisri\\_avis\\_2\\_ct1612\\_9.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/201806/glucose_macopharma_pisri_avis_2_ct1612_9.pdf)
77. Glucose 5% PROAMP, solution injectable - Notice patient. [Consulté le 12/02/2020]. Disponible à l'adresse : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60461105&typedoc=N>
78. Glucose 10%. [Consulté le 19/02/2020]. Disponible à l'adresse : <https://sante.lefigaro.fr/medicaments/5592726-glucose-10-renaudin-amp-10ml-100>
79. Glucose 10% RENAUDIN. [Consulté le 19/02/2020]. Disponible à l'adresse : <https://sante.journaldesfemmes.fr/medicaments/glucose-10-renaudin/medicament-63414324>
80. Glucose 10% B.BRAUN, solution pour perfusion - Notice patient. [Consulté le 19/02/2020]. Disponible à l'adresse : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62408126&typedoc=N>

81. B. Demoré. Extraction du di-2ethylhexylphthalate dans des perfusions médicamenteuses conditionnées en contenant de polychlorure de vinyle, Comparaison de poches disponibles sur le marché français. Thèse de doctorat : Sciences pharmaceutiques. Université Henri Poincare, Nancy, 1995.
82. A. Lashi, N. Senhal, A. Alarcon, B. Barcelo, F. Caire-Maurisier, M. Delaire, M. Feuiloley, S. Genot, C. Lacaze, L. Pisarik et C. Smati, Intéraction contenant-contenu. II. Méthodologie, S.T.P. Pharma Pratiques, vol. 17, p. 143–160, 2007.
83. E. Errais. Réactivité de surface d'argiles naturelles : Etude de l'adsorption de colorants anioniques. Thèse de doctorat : Géochimie de l'environnement. Université de Strasbourg, Strasbourg, 2011.
84. E. Farouk Mohamed. Removal of organic compounds from water by adsorption and photocatalytic oxidation. Thèse de doctorat : Génie des Procédés et de l'Environnement. Institut National Polytechnique de Toulouse, Toulouse, 2011.
85. Y. Bentahar. Caractérisation physico-chimique des argiles marocaines : application à l'adsorption de l'arsenic et des colorants cationiques en solution aqueuse. Thèse de doctorat : Génie des Matériaux et de l'Environnement. Université Abdelmalek Essaadi, Tetouan, 2016.
86. J. A. Garde, R. Català, R. Gavara et R. J. Hernandez, Characterizing the migration of antioxidants from polypropylene into fatty food stimulants, Food Additives and Contaminants, vol. 18, p. 750–762, 2001.
87. D. Pradeau, Migration dans les aliments de composants des matériaux plastiques. Annales Pharmaceutiques Françaises, vol. 64, p. 350–357, 2006.
88. E. A. Tehrany et S. Desobry, Partition coefficients in food/packaging systems : a review. Food Additives and Contaminants, vol 21, p. 1186–1202. 2004.
89. R. M. S. Cruz, B. P. M. Rico et M. C. Vieira, Food packaging and migration, Food Quality and Shelf Life, p. 281–301, 2019. [Consulté le 14/01/2020]. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817190-5.00009-4>
90. Fiches techniques des produits de l'IMC. [Consulté le 01/11/ 2018]. Disponible à l'adresse : [http://www.imcdz.com/produits/produits1.php?action=detail&id\\_prod=14&id\\_cat=3](http://www.imcdz.com/produits/produits1.php?action=detail&id_prod=14&id_cat=3)
91. H. J. Vandenburg et A. Clifford, Analytical extraction of additives from polymer. Analyst, vol. 122, p. 101R–115R, 1997.
92. Fiche technique : Plastimed 2001-DOP, Tunisie, 2001.
93. Q. Wang et B. K. Storm, Separation and analysis of low molecular weight plasticizers in poly (vinyl chloride) tubes, Polymer Testing, vol. 24, p. 290–300, 2005.
94. L. Fantoni et C. Simoneau, European survey of contamination of homogenized baby food by expoxized soybean oil migration from plasticized PVC gasket, Food additives & Contaminants, vol. 20, p. 1087–1096, 2003.

95. M. Hesse, H. Meier et B. Zeeh, Méthodes spectroscopiques pour la chimie organique, Paris : édition Masson, 413 p, 1997.
96. S. Krimm, V. L. Flot, J. J. Shipman et A. R. Berens, Infrared spectroscopy and assignment for polyvinyl chloride and deuterated analogs, Journal of Polymer Science, vol. 1, p. 2621–2650, 1997.
97. S. Hocine, Méthodes d'analyses spectroscopiques en chimie organique : UV-visible, infrarouge, RMN, masse et RPE. Office des publications universitaires, 2017, 131 p, ISBN 978-9961-0-1995-5.
98. G. Socrates, Infrared characteristic group frequencies, New York, edition John Wiley and Sons, 2002.
99. D. Kiemle, R. M. Silverstein, F. X. Webster et R. Longvil, Identification spectrométrique de composés organiques, Belgique : édition de boeck supérieur, p. 71–127, 2016.
100. D. Ikermoud, H. Benaissa, W. Kherfane et N. Belhaneche-Bensemra, Investigation of additives migration from salted serum bags, Polymer Testing, vol. 80, 106118, 2019.
101. D. Ikermoud et N. Behaneche-Bensemra, Contribution à l'étude des interactions contenant/contenu dans le cas des poches à sang. Mémoire de magister : Génie de l'Environnement. Ecole Nationale Polytechnique (ENP), Alger, 2010.
102. M. O. Boussoum et N. Behaneche-Bensemra, Etude de méthodes de traitement pour diminuer la migration à partir des emballages en PVC, Thèse de doctorat : Génie de l'Environnement. Ecole Nationale Polytechnique (ENP), Alger, 2012.
103. D. Charan et D. Dash, Analytical chemistry, New Delhi, p. 364–439, 2017, ISBN 978-81-203-5300-8.
104. D. Atek et N. Belhaneche-Bensemra, Etude de la migration spécifique et de la toxicité de l'huile de tournesol époxydée, Mémoire de Magistère : Génie de l'Environnement. Ecole Nationale Polytechnique (ENP), Alger, 2002.
105. J. Gracia, Etude du comportement du stéarate de zinc en température et sous irradiation-impact sur les propriétés de lubrification. Thèse de doctorat : Mécanique-Matériaux. Ecole Nationale d'Arts et Métiers, Paris, 2017.
106. A. Feigenbaum et J. M. Vergnaud, Emballages plastiques : recyclage et sécurité alimentaire, Ind. Alim. Agr, vol. 4, p. 195–197, 1996.
107. M.O Boussoum, et N. Behaneche-Bensemra, Etude d'interactions contenant-contenu dans le cas du polychlorure de vinyle stabilisé par l'huile de tournesol époxydée, Mémoire de Fin d'Etude : Génie de l'Environnement. Ecole Nationale Polytechnique (ENP), Alger, 2003.
108. C. Zeddou et N. Behaneche-Bensemra, Etude de la migration d'un stabilisant thermique du PVC souple et rigide et de deux antioxydants phénoliques du polystyrène dans des

- simulants liquides alimentaires, Thèse de doctorat : Génie de l'Environnement. Ecole Nationale Polytechnique (ENP), Alger, 2012.
109. Spectroscopie Infra-rouge : Table des nombres d'onde des vibrations de valence et de déformation. [Consulté le 15.03.2020]. Disponible sur le site : <http://www.sciencesalecole.org/wp-content/uploads/2016/06/table-spectro-12.pdf>
  110. Mesures Physiques Annecy – MPh2 SE3 ME3 — Philippe Galez Techniques spectroscopiques d'analyse / Spectrométrie Infrarouge, 2011.
  111. F. Farcas, M. Druon et P. Touzé, Analyse physico-chimique des avertisseurs : Détermination de la nature du polymère utilisé, analyse infrarouge à transformée de Fourier (IRTF), Paris : édition LCPC-IST, ISBN 2-7208-3409-6 (2003).
  112. P. K. Mishra et P. Strivastava, Separation process : Emerging technologies for sustainable development. New Delhi : édition ICSP, 2009. ISBN 978-81-8424-499-1.
  113. Application de la spectroscopie IR à la détermination de diverses fonctions en chimie organique. [Consulté le 04/10/2019]. Disponible à l'adresse : <http://www.197-chapitre-13-fonctions-chimiques-et-spectres-ir>.
  114. A . O. Earl, I. P. Axford et J. H. Braybrook, Gas chromatography-mass spectrometry determination of the migration of phthalate plasticisers from polyvinyl chloride toys and childcare articles, Journal of chromatography, vol. 983, p. 237–246, 2003.
  115. Nist, librairie de la chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse, de marque, Perkin Elemer® PE-5MS.
  116. I. Kostić, T. Anđelković, D. Anđelković, A. Bojić<sup>1</sup>, T. Cvetković et D. Pavlović, Quantification of DEHP into PVC components of intravenous infusion containers and peritoneal dialysis set before and after UV-A treatment, vol. 49, p. 360–365, 2017.
  117. D. Atek, N. Belhaneche-Bensemra et M. Turki, Migration of Epoxidized sun flower oil and dioctyl phthalate from rigid an plasticized poly(vinyl chloride), International Journal of Polymeric Materials, vol. 59, p. 342–352, 2010.
  118. Safety assessment of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP released from PVC medical devices, Center for Devices and Radiological Health, 119 p. [Consulté le 10/02/2020]. Disponible à l'adresse : <https://www.fda.gov/media/114001/download>.
  119. B. Demoré, J. Vigneron, A. Perrin, M. A. Hoffman et M. Hoffman, Leachnig of diethyl phthalate from polyvinyl chloride bags into intraveinouse etoposide solution, Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, vol. 27, p. 139–142, 2002.
  120. K. Kambia, T. Dine, B. Gressier, S. Bah, A. F. Germe, M. Luyckx, C. Brunet, L. Michaud et F. Gottrand, Evaluation of childhood exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate from perfusion kits during long-term parenteral nutrition, International Journal of Pharmaceutics, vol. 262, p. 83–91, 2003.
  121. M. Ekelund, H. Edin et U. W. Gedde, Long-term performance of poly(vinyl chloride) cables, Polymer Degradation and Stability, vol. 92, p. 617–629, 2007.

122. L. Lu, Y. Hashi, Z. H. Wang, Y. Ma et J. M. Lin, Determination of phthalate esters in physiological saline solution by monolithic silica pin column extraction method, *Journal of Pharmaceutical Analysis*, vol. 1, p. 92–99, 2011.
123. J. Boucher, EFSA : Updated risk assessment of five phthalates. [Consulté le 20/02/2020]. Disponible à l'adresse : <https://www.foodpackagingforum.org/news/efsa-updated-risk-assessment-of-five-phthalates>
124. Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (INRS). Point des connaissances sur les phthalates. ED5010. INRS, 2004.
125. S. Loff, F. Kabs, U. Subotic, T. Schaible, F. Reinecke et M. Langbein, Kinetics of diethylhexylphthalate extraction from polyvinylchloride-infusion lines. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, vol. 26, p. 305–309, 2002.
126. M. C. Allwood et H. Martin, The extraction of diethylphthalate (DEHP) from polyvinyl chloride components of intravenous infusion containers and administration sets by paclitaxel injection, *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 127, p. 65–71, 1996.
127. T. Dine, M. Luyckx, M. Cazin, C. Brunet, F. Gondaliez et J. C. Cazin, Rapid determination by high performance liquid chromatography of di-2-ethylhexyl phthalate in plasma stored in plastic bags. *Biomedical Chromatography*, vol. 5, p. 94–97, 1991.
128. G. Smistad, T. Waaler, et P. O. Roksvaag, Migration of plastic additives from soft polyvinyl chloride bags into normal saline and glucose infusions, *Acta Pharmaceutica Nordica*, vol. 1, p. 287–290, 1989.
129. S. In-Sik Shin, L. Mee-Young, C. Eun-Sang, C. Eun-young, S. Hwa-Young et L. Kyoung-Youl, Effects of maternal exposure to di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) during pregnancy on susceptibility to neonatal asthma, *Toxicology and applied Pharmacology*, vol. 274, p. 402–407, 2014.
130. A. Miodovnik, A. Edwards, D. C. Bellinger et R. Hauser, Developmental neurotoxicity of ortho-phthalate diesters : review of human and experimental evidence, *Neurotoxicology*, vol. 41, p. 112–122, 2014.
131. P. Erkekoglu, W. Rachidi, O. G. Yuzugullu, B. Giray, A. Favier, M. Ozturk et F. Hincal, Evaluation of cytotoxicity and oxidative DNA damaging effects of di(2-ethylhexyl)-phthalate and mono(2-ethylhexyl)-phthalate on MA-10 Leydig cells and protection by selenium, *Toxicology and applied Pharmacology*, vol. 248, p. 52–62, 2010.
132. W. Chia-Fang, A. H. Chao, T. Hui-Ju, C. Ching-Mei, C. Bai-Hsiun, H. Chiung-Wen, H. Yeou-Lih et W. Ming-Tsang, Decreased levels of urinary di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) metabolites and biomarkers of oxidative stress in children exposed to DEHP-tainted foods in Taiwan in 2011: A 44-month follow-up, *Environmental Pollution*, vol. 266, 115204, 2020.

133. Y. Wang, M. Zhao, J. Liu , J. Ni , Y. Jiao et C. Baia, Up regulation of IL-6 is involved in di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) induced migration and invasion of non small cell lung cancer (NSCLC) cells, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, vol. 89, p. 1037–1044, 2017.
134. R. P. Sharma, M. Schuhmacher et V. Kumar, Development of human physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model for phtalate (DEHP) and its metabolites : A bottom up modeling approach, *Toxicology Letters*, vol. 296, p. 152–162, 2018.
135. Y. Wen, S. Rattan, J. A. Flaws et J. Irudayaraj, Multi and transgenerational epigenetic effects of di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in liver, *Toxicology and applied Pharmacology*, vol. 402, 115123, 2020.
136. J. Bouyer, *Méthodes statistiques*, Edition INSERM, p. 16–30, 1996.

# **Annexes**

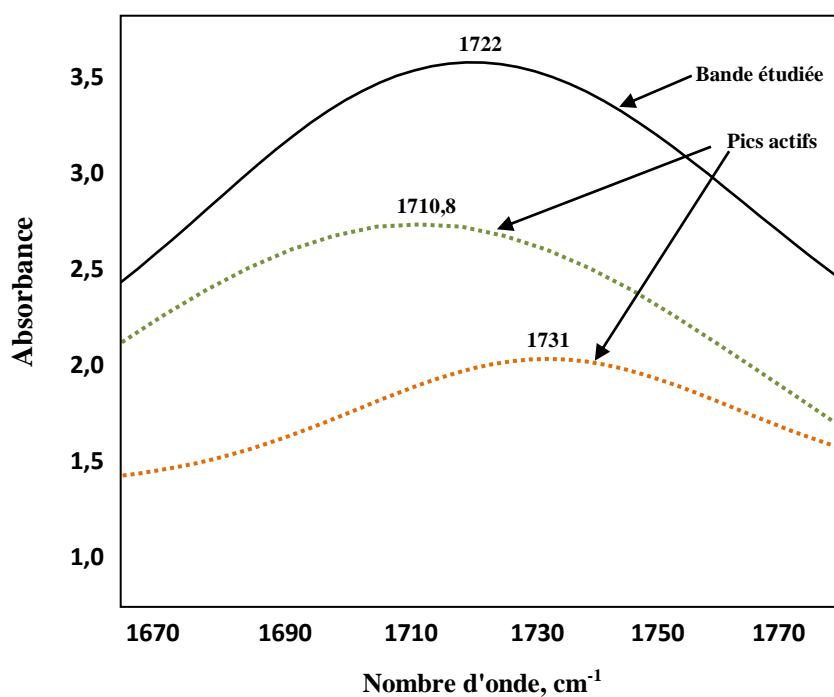
---



## Annexe A : Présentation du logiciel *Grams/386 tm* version 3.01 B.

Après itération, la fonction *Curve fit* permet de définir le nombre de pics, constituant la bande initialement sélectionnée. Le nombre de pics actifs tracés est choisi de sorte que le coefficient de corrélation  $R^2$  après itération soit voisin de 1.

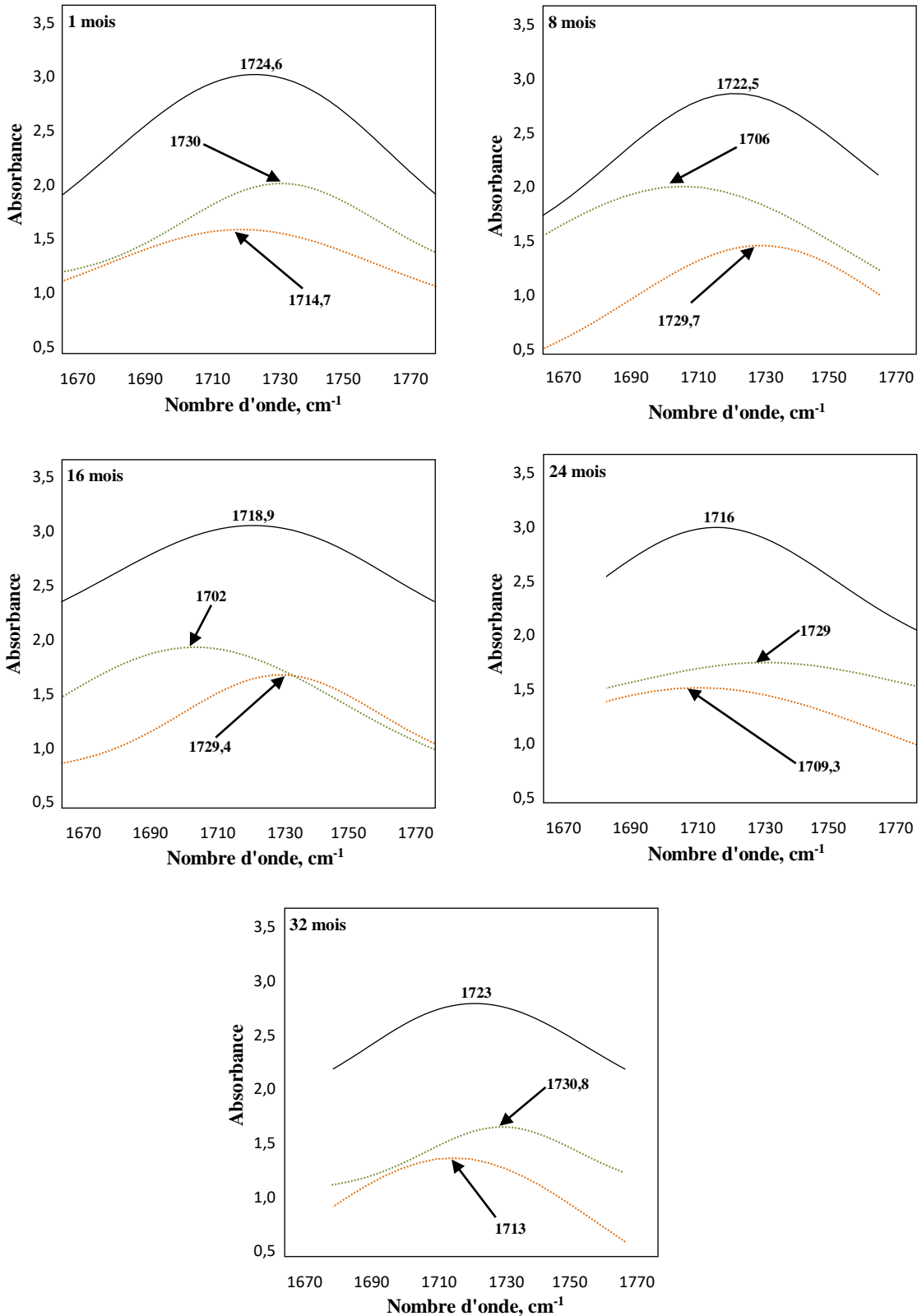
A titre d'exemple la *figure A* illustre le traitement d'un spectre compris entre 1670-1770  $\text{cm}^{-1}$  et dont la bande sélectionnée est à 1722  $\text{cm}^{-1}$  par la fonction *Curve fit*.



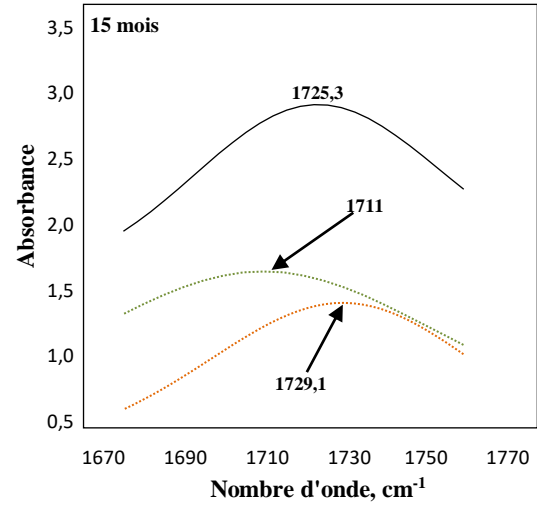
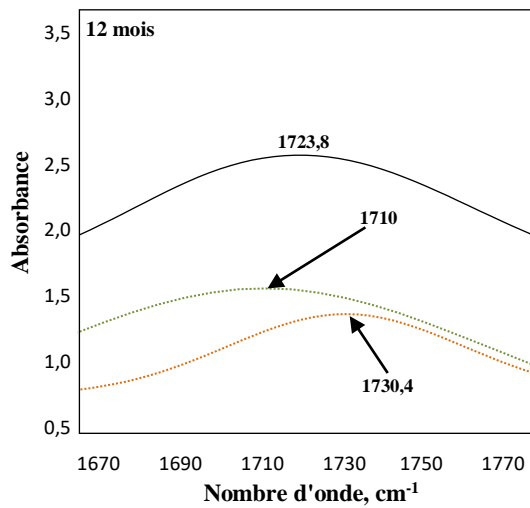
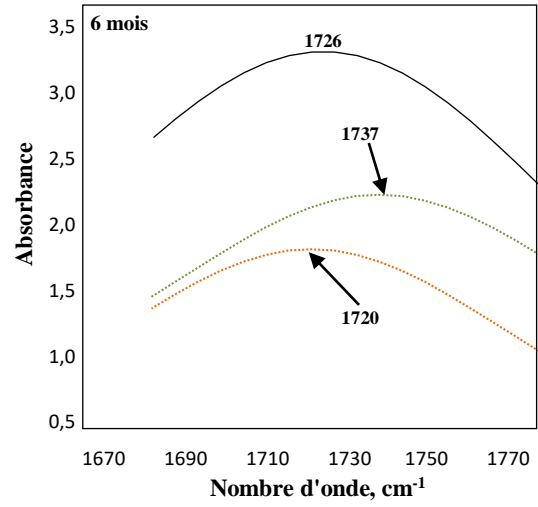
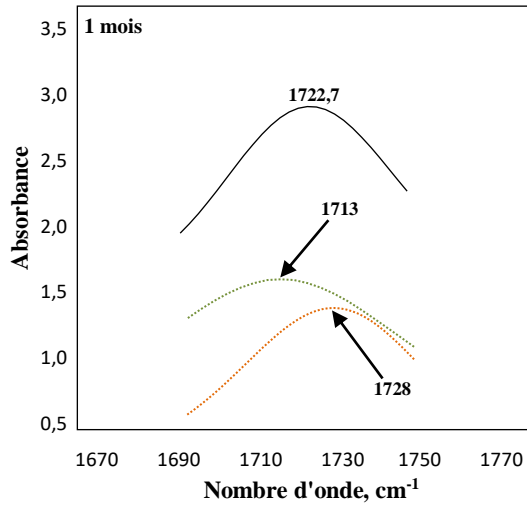
**Figure A.** Traitement par *Curve fit* d'une bande localisée entre 1670-1770  $\text{cm}^{-1}$ .

**Annexe B : Décomposition de la bande à 1722 cm<sup>-1</sup> par *déconvolution* de la région comprise entre 1670 – 1770 cm<sup>-1</sup> des spectres IRTF.**

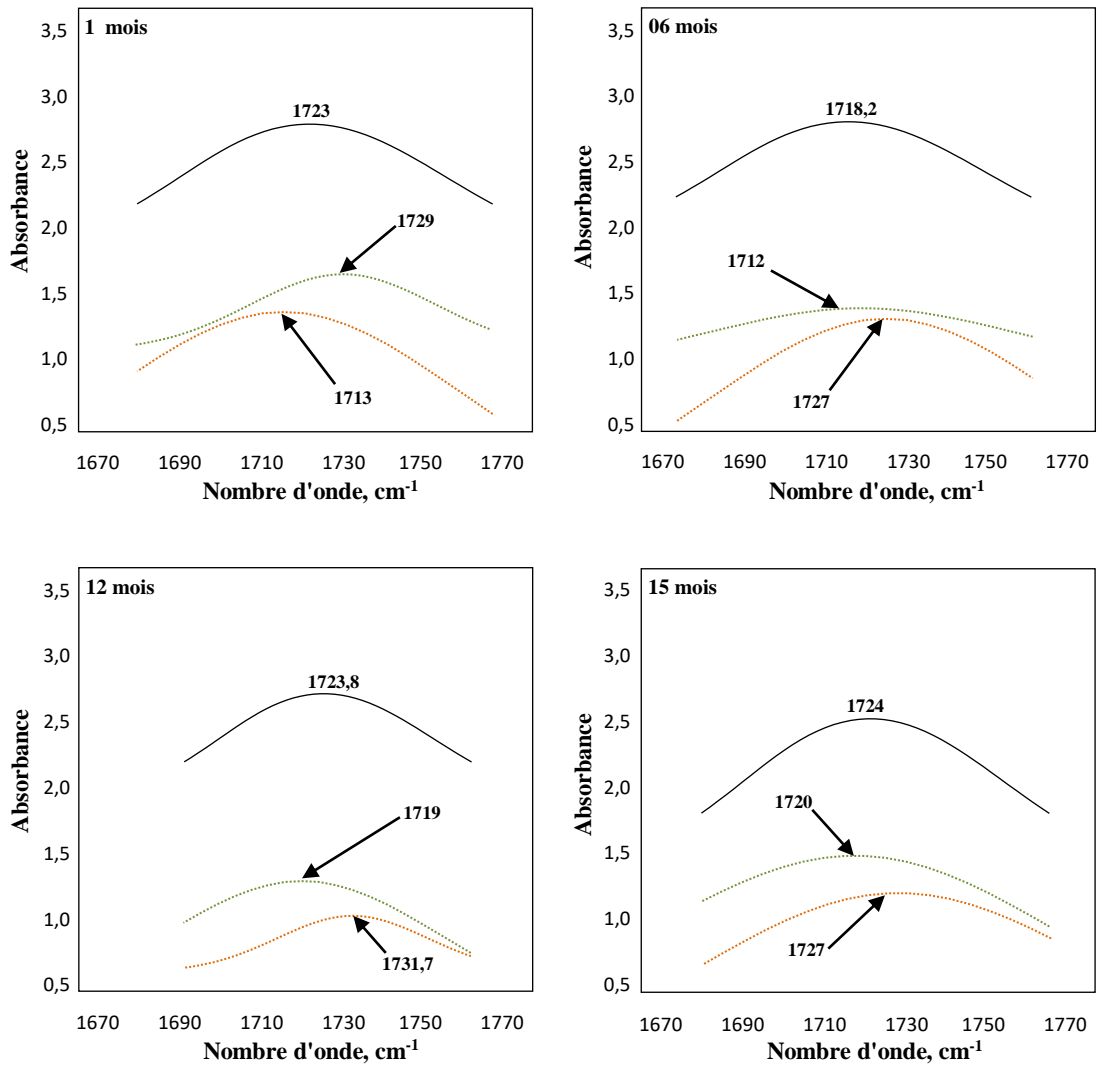
**Annexe B<sub>1</sub> :** Dans le cas des poches ayant été en contact avec le sérum salé à 0,9%, pendant : 1 mois, 8 mois, 16 mois, 24 mois et 32 mois.



**Annexe B<sub>2</sub>** : Dans le cas des poches ayant été en contact avec le sérum glucosé à 5%, pendant : 1 mois, 6 mois, 12 mois et 15 mois.

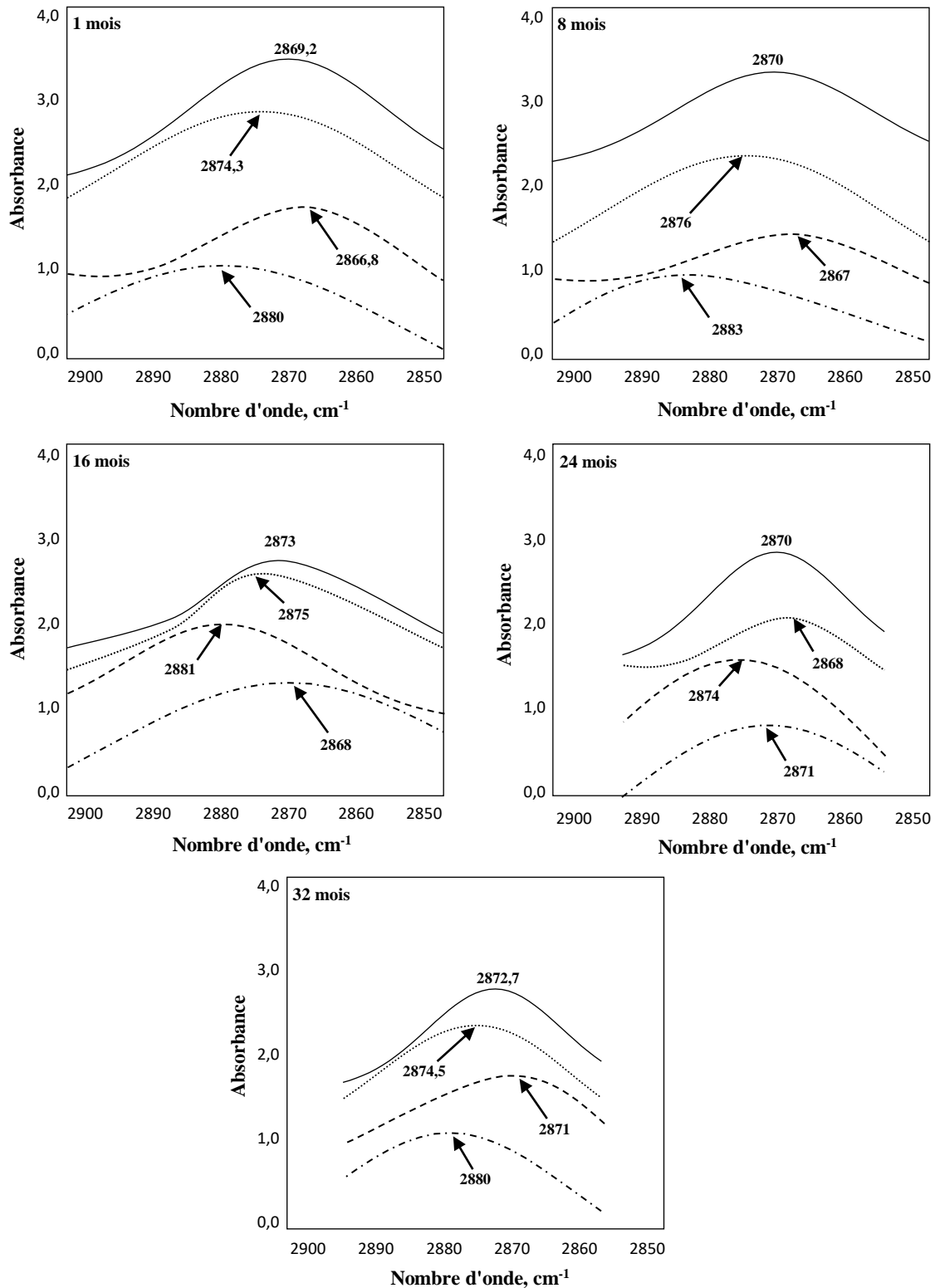


**Annexe B<sub>3</sub>** : Dans le cas des poches ayant été en contact avec le sérum glucosé à 10%, pendant : 1 mois, 6 mois, 12 mois et 15 mois.

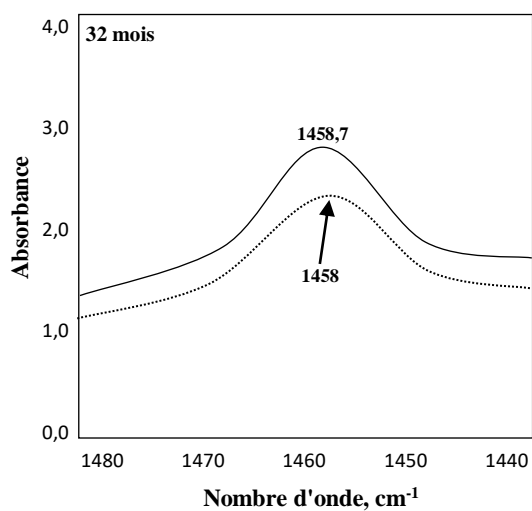
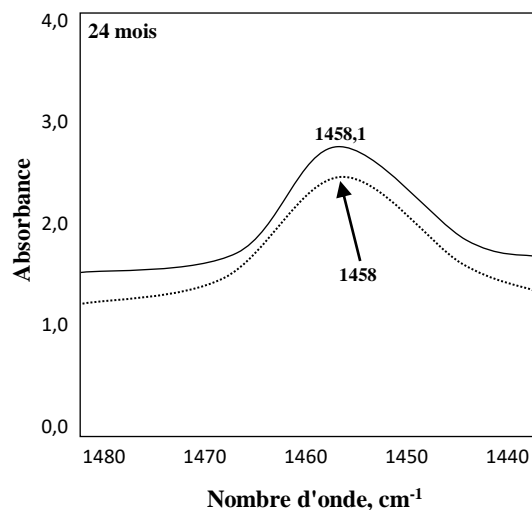
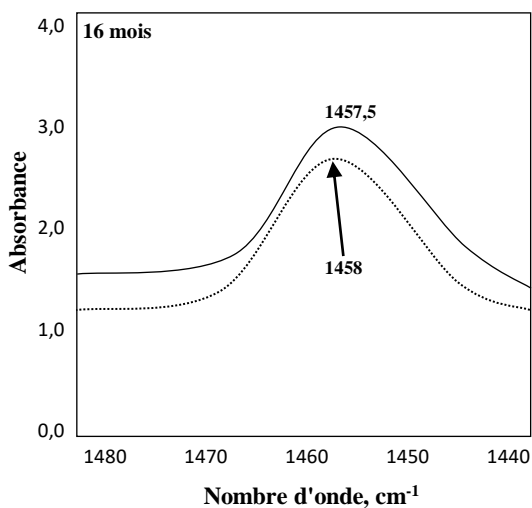
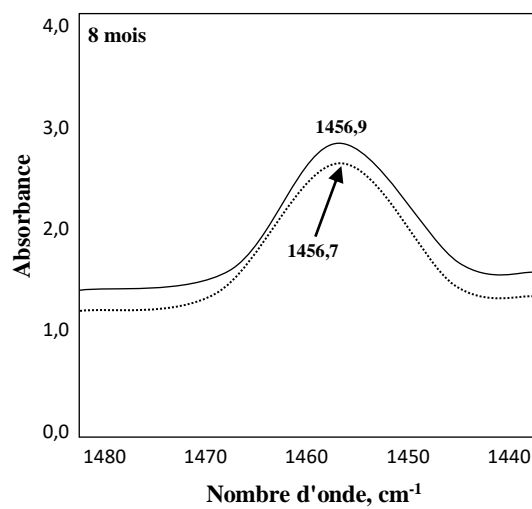
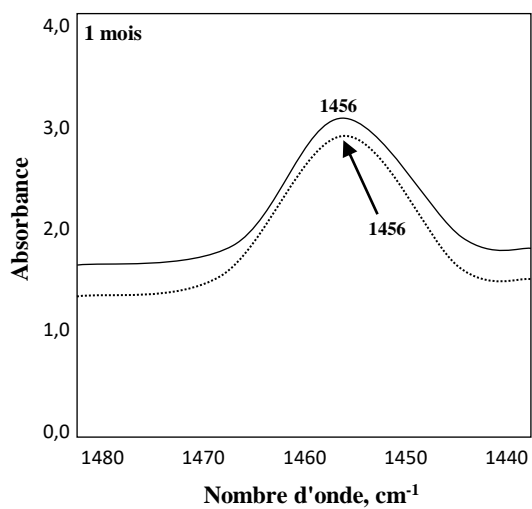


**Annexe C : Décomposition des bandes infrarouges relatives aux additifs dans le cas des flacons ayant été en contact avec le sérum salé à 0,9%, pendant : 1 mois, 8 mois, 16 mois, 24 mois et 32 mois.**

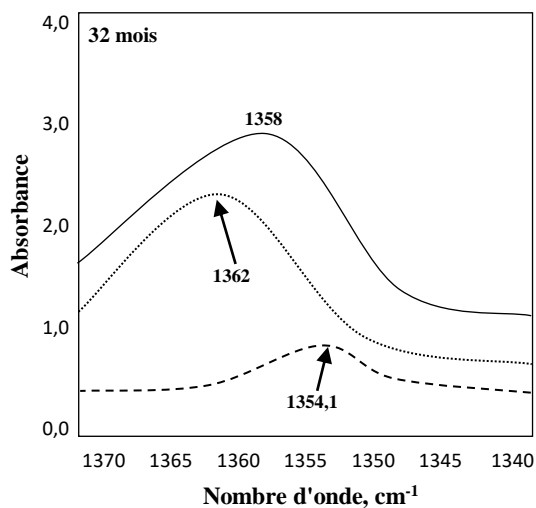
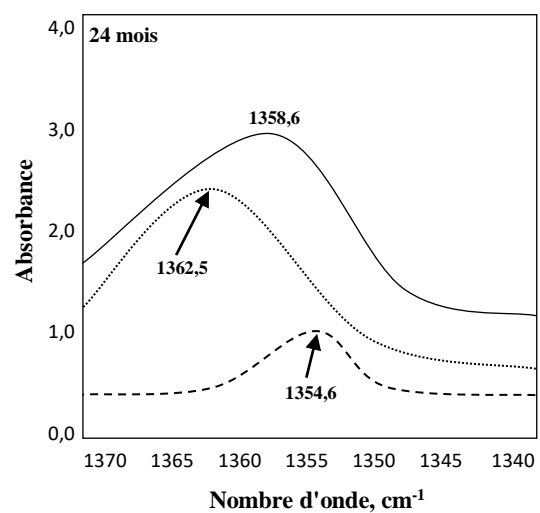
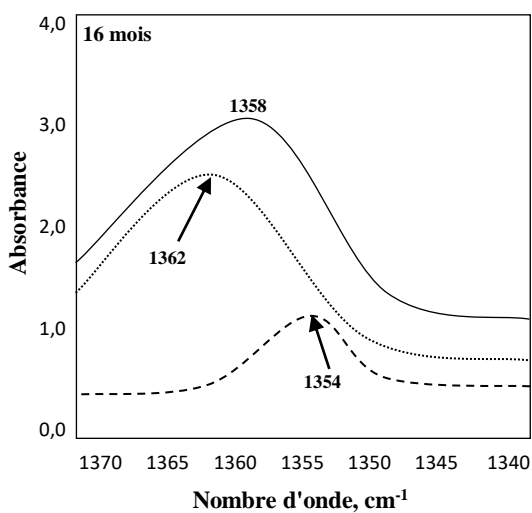
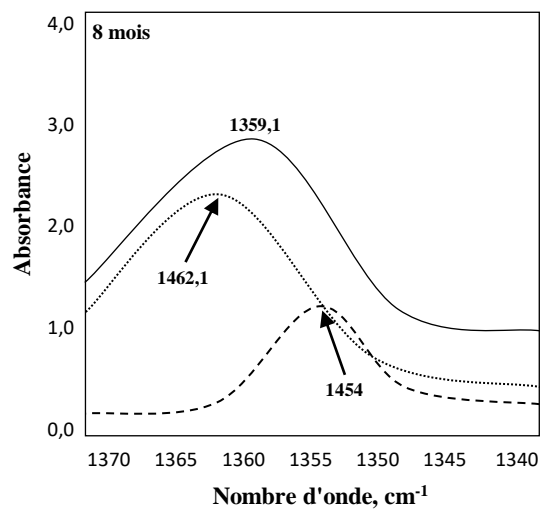
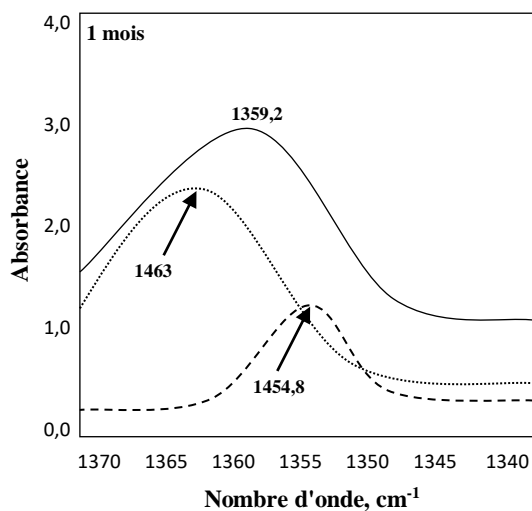
**Annexe C1: Décomposition de la bande à 2869 cm<sup>-1</sup> dans la région comprise entre 2850 – 2900 cm<sup>-1</sup>.**



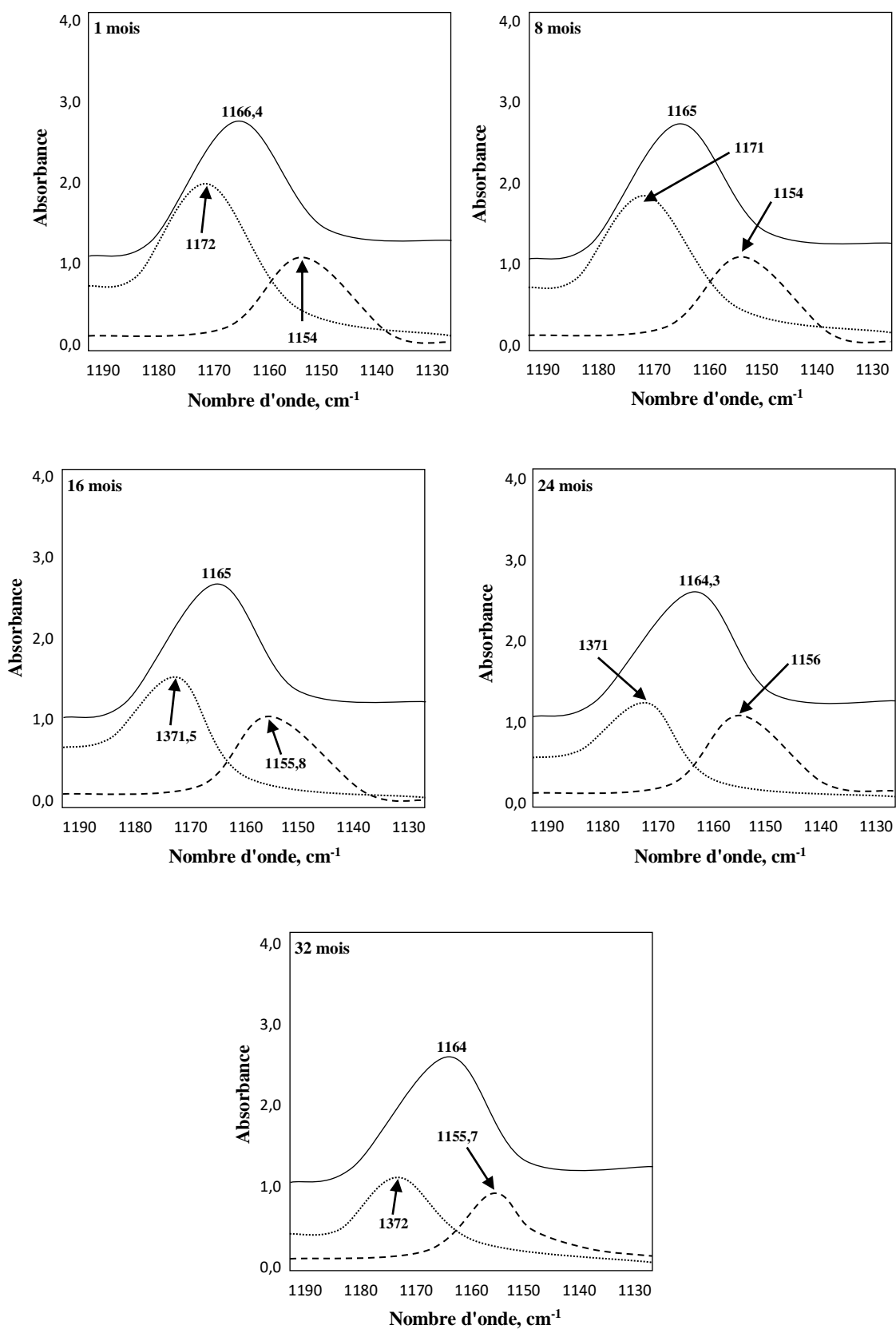
**Annexe C<sub>2</sub> : Décomposition de la bande à 1455 cm<sup>-1</sup>**  
dans la région comprise entre 1440 – 1480 cm<sup>-1</sup>.



**Annexe C<sub>3</sub> : Décomposition de la bande à 1360 cm<sup>-1</sup>**  
dans la région comprise entre 1340 – 1370 cm<sup>-1</sup>.



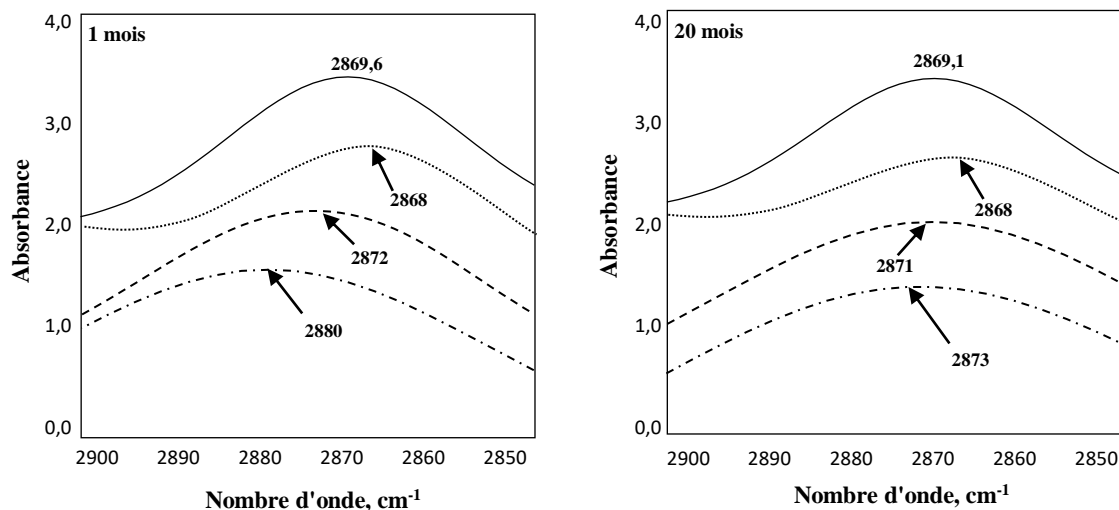
**Annexe C4 : Décomposition de la bande à 1166 cm<sup>-1</sup>**  
dans la région comprise entre 1130 – 1190 cm<sup>-1</sup>.



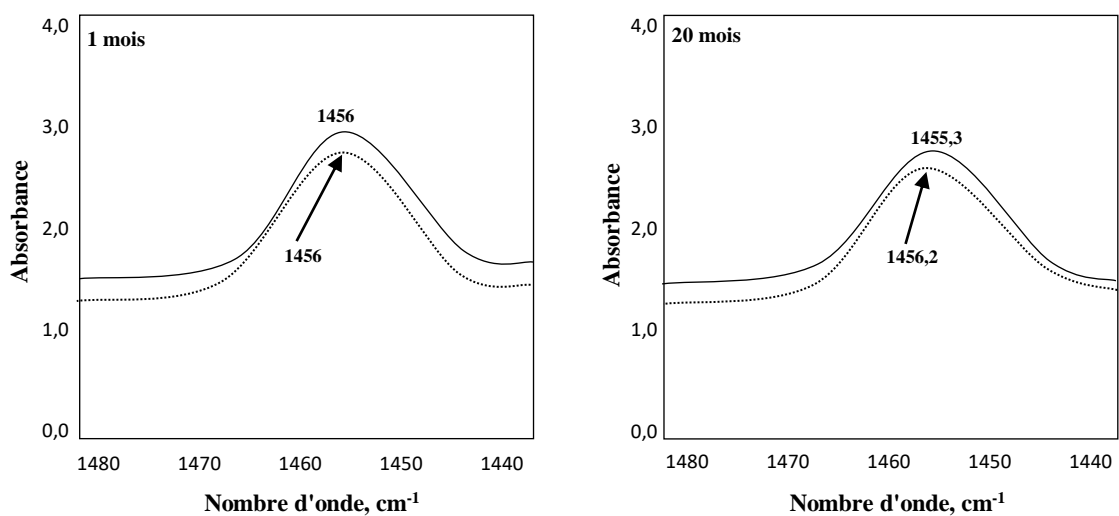


**Annexe D : Décomposition des bandes infrarouges relatives aux additifs dans le cas des flacons ayant été en contact avec le sérum glucosé à 5%, pendant : 1 mois et 20 mois.**

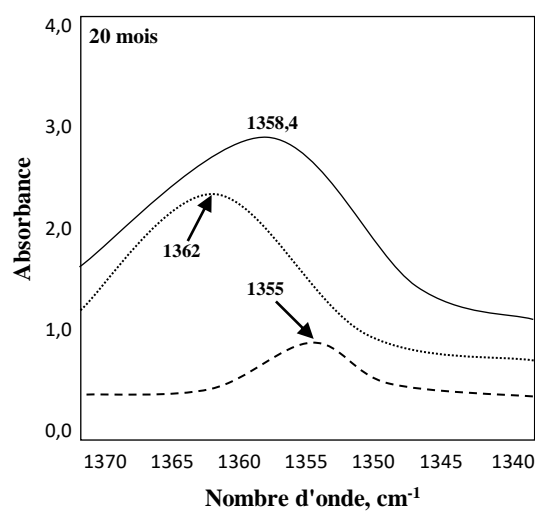
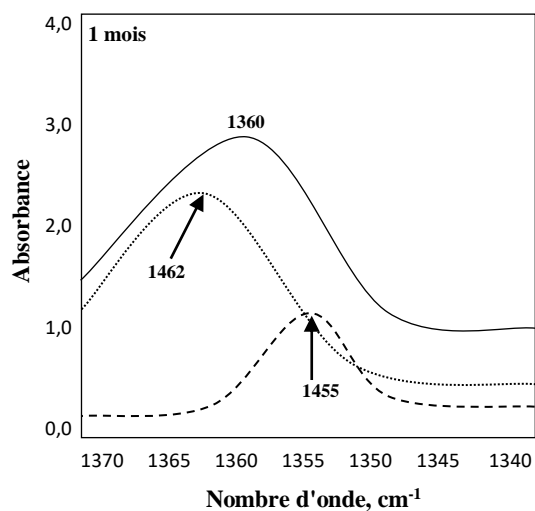
**Annexe D<sub>1</sub> : Décomposition de la bande à 2869 cm<sup>-1</sup> dans la région comprise entre 2850 – 2900 cm<sup>-1</sup>.**



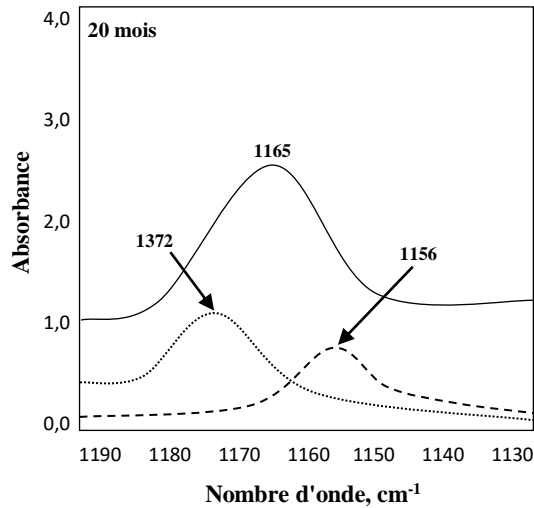
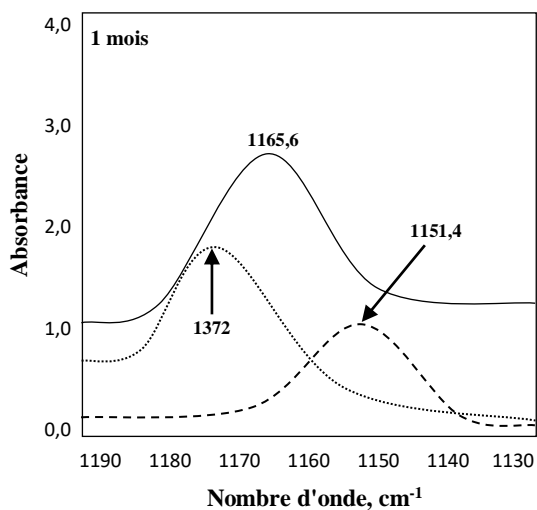
**Annexe D<sub>2</sub> : Décomposition de la bande à 1455 cm<sup>-1</sup> dans la région comprise entre 1440 – 1480 cm<sup>-1</sup>.**



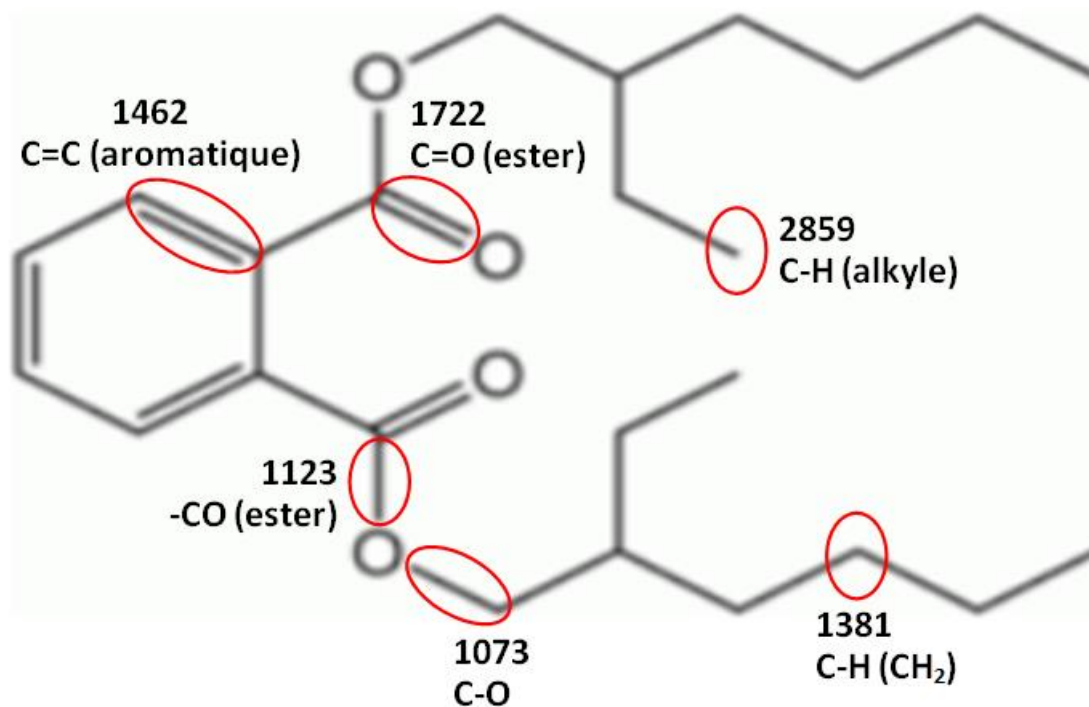
**Annexe D<sub>3</sub> :** Décomposition de la bande à **1360 cm<sup>-1</sup>**  
dans la région comprise entre 1340 – 1370 cm<sup>-1</sup>.



**Annexe D<sub>4</sub> :** Décomposition de la bande à **1166 cm<sup>-1</sup>**  
dans la région comprise entre 1130 – 1190 cm<sup>-1</sup>.



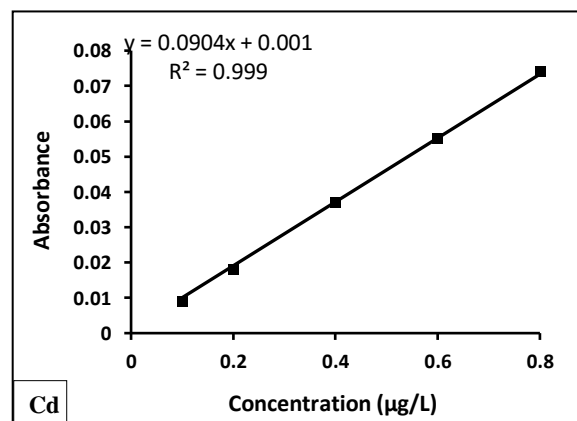
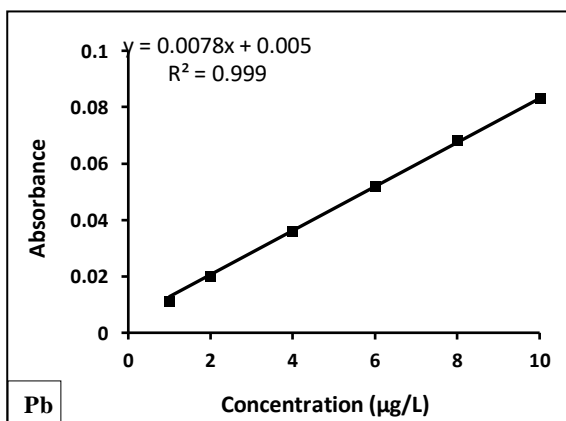
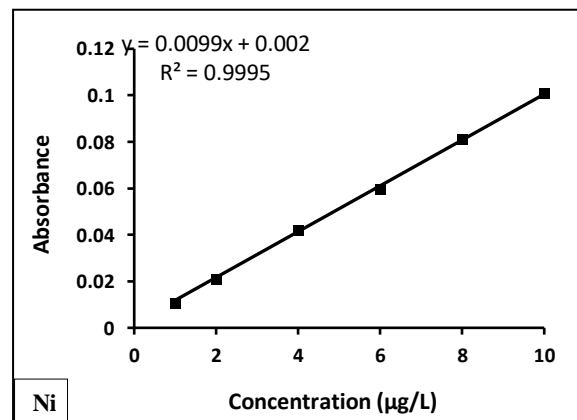
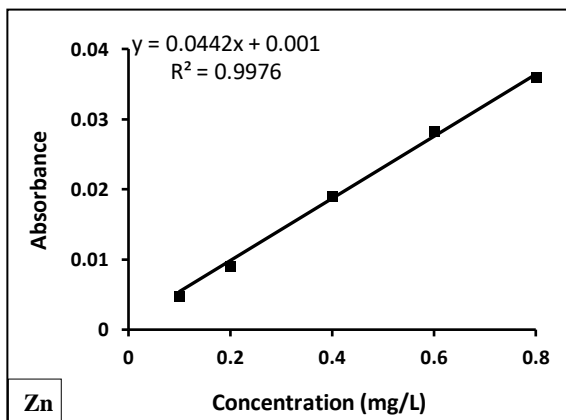
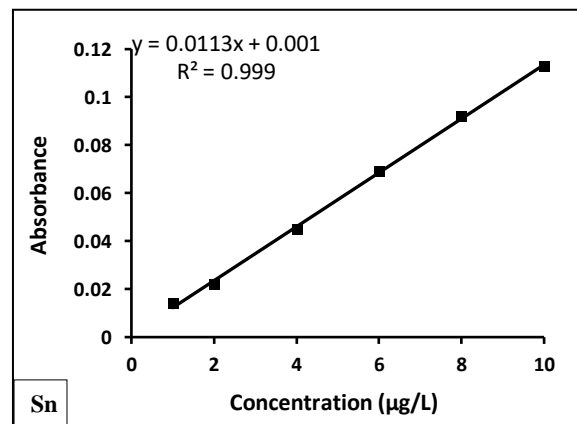
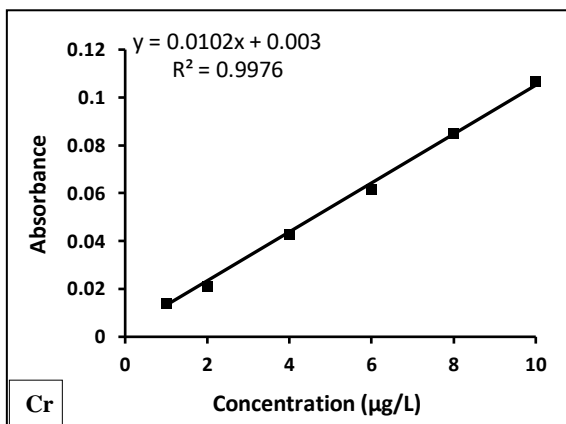
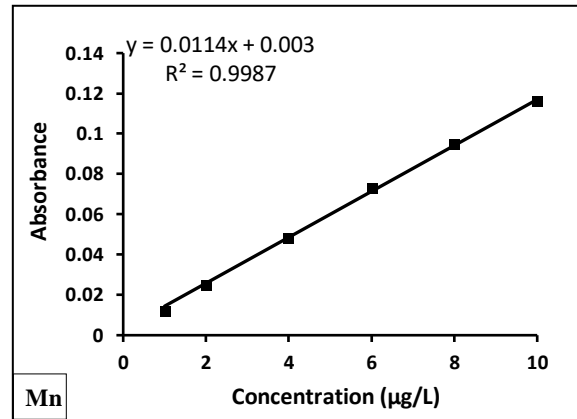
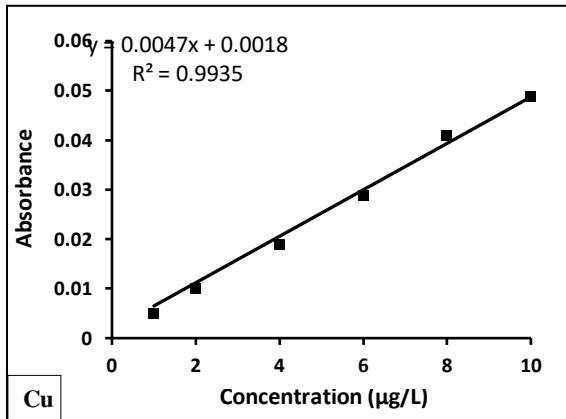
**Annexe E** : Formule développée de DEHP et les différents groupes fonctionnels retrouvés lors des analyses par la spectroscopie infrarouge.



**Annexe F** : Tableau représentant le type des solutions stocks et la gamme des concentrations préparées pour chaque élément dosé.

<b>Type de solution</b>	<b>Gamme étalon</b>	<b>Unité</b>
Solution stock de Cu à 1 g/L, Panreac	[1 - 10]	µg/L
Solution stock de Mn à 1 g/L, Panreac	[1 - 10]	µg/L
Solution stock de Cr à 1 g/L, Panreac	[1 - 10]	µg/L
Solution stock de Sn à 1 g/L, Panreac	[1-10]	µg/L
Solution stock de Zn à 1 g/L, Panreac	[ 0,1 - 0,8]	mg/L
Solution stock de Ni à 1 g/L, Panreac	[1 – 10]	µg/L
Solution stock de Pb à 1 g/L, Panreac	[1 - 10]	µg/L
Solution stock de Cd à 1 g/L, Panreac	[0,1 – 0,8]	µg/L

## Annexe G : Courbes d'étalonnage des métaux analysés.



## Annexe H : Dosage des métaux lourds.

**Annexe H<sub>1</sub>** : Tableau représentant les teneurs résiduelles des métaux analysés en µg/L ou en mg/L dans les poches conditionnant le sérum salé à 0,9% en fonction du temps de contact.

Temps de contact (mois)	[Cu] µg/L	[Mn] µg/L	[Cr] µg/L	[Sn] µg/L	[Zn] mg/L	[Ni] µg/L	[Pb] µg/L	[Cd] µg/L
0	5,63	9,75	3,69	2,82	0,78	< 0,1	< 0,1	< 0,03
1	5,41	9,43	3,40	2,58	0,72	< 0,1	< 0,1	< 0,03
4	5,08	9,24	3,11	2,42	0,65	< 0,1	< 0,1	< 0,03
8	4,76	8,93	2,92	2,34	0,63	< 0,1	< 0,1	< 0,03
12	4,70	8,55	2,77	2,31	0,55	< 0,1	< 0,1	< 0,03
16	4,61	8,54	2,72	2,12	0,42	< 0,1	< 0,1	< 0,03
20	4,42	8,46	2,65	1,87	0,36	< 0,1	< 0,1	< 0,03
24	4,36	8,18	2,55	1,75	0,31	< 0,1	< 0,1	< 0,03
28	4,01	7,83	2,36	1,69	0,28	< 0,1	< 0,1	< 0,03
32	3,95	7,50	2,30	1,64	0,25	< 0,1	< 0,1	< 0,03
36	3,81	7,46	2,17	1,53	0,21	< 0,1	< 0,1	< 0,03

**Annexe H<sub>2</sub>** : Tableau représentant les teneurs résiduelles en métaux analysés dans les poches conditionnant le sérum glucosé à 5% en fonction du temps de contact.

Temps de contact (mois)	[Cu] µg/L	[Mn] µg/L	[Cr] µg/L	[Sn] µg/L	[Zn] mg/L	[Ni] µg/L	[Pb] µg/L	[Cd] µg/L
0	5,63	9,75	3,69	2,82	0,79	< 0,1	< 0,1	< 0,03
1	5,59	9,53	3,55	2,63	0,71	< 0,1	< 0,1	< 0,03
3	5,48	9,25	3,25	2,48	0,66	< 0,1	< 0,1	< 0,03
6	5,40	9,03	3,12	2,42	0,62	< 0,1	< 0,1	< 0,03
9	5,22	8,82	3,06	2,38	0,58	< 0,1	< 0,1	< 0,03
12	4,74	8,64	2,85	2,11	0,56	< 0,1	< 0,1	< 0,03
15	4,52	8,49	2,70	2,05	0,50	< 0,1	< 0,1	< 0,03
18	4,36	8,28	2,38	1,86	0,46	< 0,1	< 0,1	< 0,03

**Annexe H<sub>3</sub>** : Tableau représentant les teneurs résiduelles en métaux analysés dans les poches conditionnant le sérum glucosé à 10% en fonction du temps de contact.

Temps de contact (mois)	[Cu] µg/L	[Mn] µg/L	[Cr] µg/L	[Sn] µg/L	[Zn] mg/L	[Ni] µg/L	[Pb] µg/L	[Cd] µg/L
0	5,63	9,75	3,69	2,82	0,79	< 0,1	< 0,1	< 0,03
1	5,48	9,49	3,50	2,56	0,72	< 0,1	< 0,1	< 0,03
3	5,33	9,25	3,14	2,45	0,68	< 0,1	< 0,1	< 0,03
6	5,29	8,97	3,01	2,41	0,63	< 0,1	< 0,1	< 0,03
9	5,18	8,78	2,93	2,30	0,59	< 0,1	< 0,1	< 0,03
12	4,68	8,59	2,81	2,07	0,56	< 0,1	< 0,1	< 0,03
15	4,47	8,46	2,63	1,98	0,53	< 0,1	< 0,1	< 0,03
18	4,25	8,22	2,31	1,79	0,47	< 0,1	< 0,1	< 0,03

**Annexe H<sub>4</sub>** : Tableau représentant les teneurs résiduelles en métaux analysés dans les flacons conditionnant le sérum salé à 0,9% en fonction du temps de contact.

Temps de contact (mois)	[Cu] µg/L	[Mn] µg/L	[Cr] µg/L	[Sn] µg/L	[Zn] mg/L	[Ni] µg/L	[Pb] µg/L	[Cd] µg/L
0	6,68	7,89	7,64	3,21	0,35	< 0,1	< 0,1	< 0,03
1	6,45	7,57	7,38	2,86	0,34	< 0,1	< 0,1	< 0,03
4	5,84	6,02	7,26	2,81	0,33	< 0,1	< 0,1	< 0,03
8	5,59	5,75	6,42	2,78	0,32	< 0,1	< 0,1	< 0,03
12	4,52	5,49	4,46	2,65	0,29	< 0,1	< 0,1	< 0,03
16	3,63	4,84	4,29	2,49	0,26	< 0,1	< 0,1	< 0,03
20	2,16	4,27	4,24	2,42	0,22	< 0,1	< 0,1	< 0,03
24	2,10	3,22	3,27	2,37	0,19	< 0,1	< 0,1	< 0,03
28	1,99	2,18	3,04	2,33	0,17	< 0,1	< 0,1	< 0,03
32	1,79	1,89	2,79	2,29	0,16	< 0,1	< 0,1	< 0,03
36	1,05	1,72	1,55	2,15	0,14	< 0,1	< 0,1	< 0,03

**Annexe H<sub>5</sub>** : Tableau représentant les teneurs résiduelles en métaux analysés dans les flacons conditionnant le sérum glucosé à 5% en fonction du temps de contact.

<b>Temps de contact (mois)</b>	<b>[Cu] µg/L</b>	<b>[Mn] µg/L</b>	<b>[Cr] µg/L</b>	<b>[Sn] µg/L</b>	<b>[Zn] mg/L</b>	<b>[Ni] µg/L</b>	<b>[Pb] µg/L</b>	<b>[Cd] µg/L</b>
0	6,68	7,89	7,64	3,21	0,35	< 0,1	< 0,1	< 0,03
1	6,14	7,82	7,51	3,18	0,32	< 0,1	< 0,1	< 0,03
4	5,96	7,12	6,59	3,09	0,30	< 0,1	< 0,1	< 0,03
8	5,71	6,23	5,18	2,96	0,27	< 0,1	< 0,1	< 0,03
12	5,65	5,64	4,42	2,93	0,25	< 0,1	< 0,1	< 0,03
16	4,64	5,58	4,07	2,88	0,21	< 0,1	< 0,1	< 0,03
20	4,45	4,33	3,86	2,83	0,17	< 0,1	< 0,1	< 0,03
24	4,03	3,75	3,73	2,76	0,16	< 0,1	< 0,1	< 0,03



## Annexe I : Définition et calcul de la limite de détection du nickel, du plomb et du cadmium.

- **Définition**

La limite de détection (L.D) est la plus petite quantité d'une substance à analyser pouvant être détectée dans un échantillon. Pour des méthodes qui fournissent des valeurs chiffrées telles que l'absorption atomique, la limite de détection est estimée à partir des valeurs lues du blanc.

- **Procédure**

Effectuer N mesures de blancs d'analyses indépendants ( $N \geq 6$ ) sur des échantillons contenant l'ensemble des constituants à l'exception de la substance à chercher. Calculer l'écart type  $S_{\text{blanc}}$  [136] :

$$S_{\text{blanc}} = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_1^N (X_i - X_m)^2}$$

$X_i$  : Valeur obtenue sur une série de N mesures de blanc.

$X_m$  : Valeur moyenne sur la série.

La limite de détection est :  $L.D = 3 \cdot S_{\text{blanc}}$ .

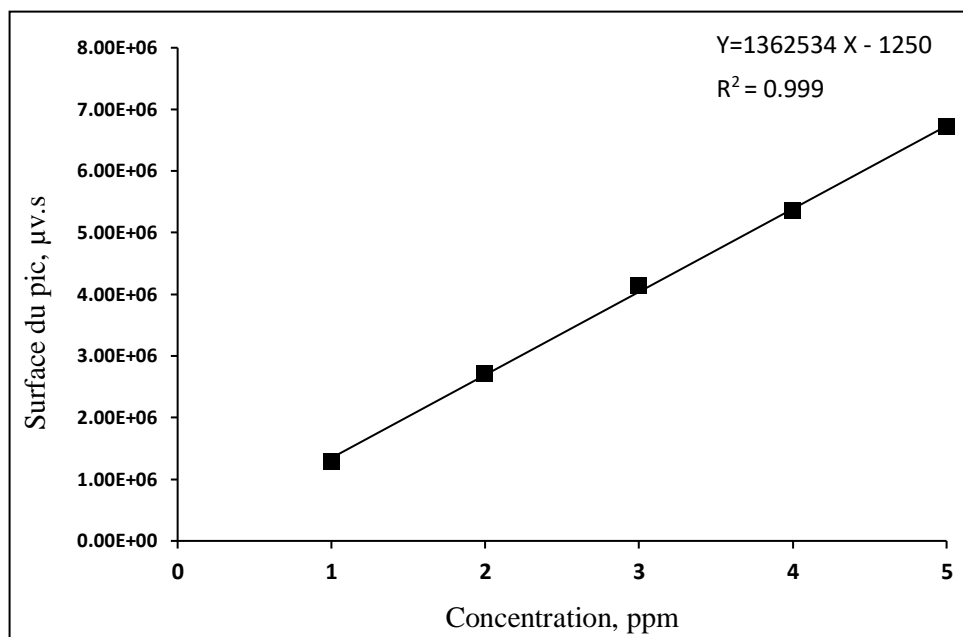
- **Calcul** : le tableau ci-dessous représente le calcul des limites de détection de Ni, Pb et Cd.

Elément	[Ni] µg/L	[Pb] µg/L	[Cd] µg/L
1 <sup>ère</sup> lecture du banc	- 3,562	- 3,238	- 0,146
2 <sup>ème</sup> lecture du banc	- 3,594	- 3,232	- 0,172
3 <sup>ème</sup> lecture du banc	- 3,601	- 3,307	- 0,155
4 <sup>ème</sup> lecture du banc	- 3,654	- 3,284	- 0,148
5 <sup>ème</sup> lecture du banc	- 3,628	- 2,304	- 0,163
6 <sup>ème</sup> lecture du banc	- 3,656	- 3,318	- 0,159
Moyenne	- 3,616	- 3,281	- 0,169
$S_{\text{blanc}}$	0,033	0,034	0,099
L.D (µg/L)	0,1	0,1	0,03
L.D* (µg/g)	0,005	0,005	0,001

\* La prise d'essai de l'échantillon est égale à 4 g; le volume final de la dilution est égal à 20 mL.

## Annexe J : Courbe d'étalonnage et caractéristiques du DEHP.

Annexe J<sub>1</sub> : Courbe d'étalonnage du DEHP.



Annexe J<sub>2</sub> : Tableau représentant les caractéristiques de l'étalon DEHP.

Caractéristiques	Valeur	Unité	Méthode
Aspect	Liquide huileux	/	/
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