

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2000



THESE N° 332

**EVOLUTION DES CONTENANTS  
DES SOLUTES POUR PERFUSION**



**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
obtenu après soutenance du

**MEMOIRE**  
du diplôme d'Etudes Spécialisées de Pharmacie Hospitalière et des Collectivités

présenté et soutenu publiquement  
le 31 octobre 2000 à Toulouse

par

**Cécilia PALLIEZ**  
Née le 9 février 1973 à Montmorency (95)

**JURY**

**PRESIDENT :** Madame le Professeur Dominique CHULIA

**DIRECTEUR :** Monsieur Dominique THIVEAUD

**ASSESSEURS :** Madame Anne-Marie SAUTEREAU  
Monsieur Jean SENTENAC

**UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE PHARMACIE**

---

**DOYEN DE LA FACULTE:** Monsieur le Professeur GHESTEM Axel

**ASSESEURS:** Monsieur le Professeur HABRIOUX Gérard  
Monsieur COMBY Francis, Maître de Conférences

**PROFESSEURS:**

**BENEYTOUT** Jean-Louis      BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

**BERNARD** Michel              PHYSIQUE-BIOPHYSIQUE

**BOSGIRAUD** Claudine        BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE  
PARASITOLOGIE

**BROSSARD** Claude            PHARMACOTECHNIE

**BUXERAUD** Jacques         CHIMIE ORGANIQUE  
CHIMIE THERAPEUTIQUE

**CARDOT** Philippe            CHIMIE ANALYTIQUE

**CHULIA** Albert                PHARMACOGNOSIE

**CHULIA** Dominique         PHARMACOTECHNIE

**DELAGE** Christiane         CHIMIE GENERALE ET MINERALE

**DREYFUSS** Gilles            PARASITOLOGIE

**GHESTEM** Axel                BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

**HABRIOUX** Gérard         BIOCHIMIE - BIOLOGIE MOLECULAIRE

**LACHATRE** Gérard         TOXICOLOGIE

**MOESCH** Christian         HYGIENE-HYDROLOGIE-ENVIRONNEMENT

**LOUDART** Nicole             PHARMACODYNAMIE

**SECRETARE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS**

**POMMARET** Maryse

*A Fab, merci pour tous ces moments partagés, bon courage car maintenant c'est ton tour, je t'aime*

*A mes parents, c'est grâce à vous que je suis arrivée là. Merci pour tout ce que vous m'avez appris et pour l'amour que vous me donnez*

*A Steph et Manu*

*A Sab, Anthony et Artus*

*A mamie Blue*

*A toute ma famille*

*A mes amis*

A notre Président de thèse :

Madame le Professeur Dominique Chulia

Professeur des Universités

Laboratoire de Pharmacie Galénique

Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Limoges

Vous nous faites un très grand honneur en présidant le jury  
de cette thèse.

Veillez trouver, ici, l'expression de nos remerciements et de  
notre profond respect.

A notre Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Dominique Thiveaud  
Pharmacien des Hôpitaux  
Praticien Hospitalier  
C.A.M.S.P., CHU de Toulouse

Vos conseils judicieux, votre compétence et votre aide ont contribué à la réalisation de ce travail dont vous êtes à l'origine.

Nous tenons à vous remercier pour votre confiance et votre soutien témoignés tout au long de notre internat. Que ce travail soit l'occasion de vous témoigner de notre sincère reconnaissance et de notre immense respect.

## A notre jury de thèse :

Madame Anne-Marie Sautereau

Maître de Conférence

Laboratoire de Pharmacie Galénique

Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Toulouse

Vous nous avez fait l'honneur de juger cette thèse. Nous avons apprécié vos remarques et votre aide.

Veuillez trouver ici, l'expression de notre respect et de notre profonde gratitude.

Monsieur le Docteur Jean Sentenac

Pharmacien des Hôpitaux, Chef de Service

Praticien Hospitalier

Centre Hospitalier de Carcassonne

Nous vous remercions d'avoir bien voulu juger ce travail, auquel vous avez également participé. Soyez assuré de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.

*Je souhaite également remercier les laboratoires Baxter, et plus particulièrement Carole Bouilly, Thierry Baltus, Patrick Saint-Martin et Eric Thomas, pour leur aide et leur participation à ce mémoire.*

*Merci de m'avoir fait confiance et de m'avoir permis de participer à l'organisation et à la mise en place, pour le C.H.U. de Toulouse, de l'évaluation de la poche Viaflo<sup>®</sup>.*

*Je remercie aussi Laurent Mimart du laboratoire Fresenius, pour sa documentation, son aide et sa disponibilité lors de la rédaction de ce mémoire.*

# TABLE DES MATIERES

|                   |    |
|-------------------|----|
| INTRODUCTION..... | 12 |
|-------------------|----|

## 1<sup>ère</sup> PARTIE :

### CHAPITRE 1 : GENERALITES

|  |    |
|--|----|
| Définitions.....                       | 13 |
| Historique.....                        | 15 |
| Abord veineux et perfusion.....        | 15 |
| Les solutés et leurs contenants.....   | 16 |
| <i>Le verre</i> .....                  | 16 |
| <i>Le polychlorure de Vinyle</i> ..... | 17 |
| <i>Les polyoléfines</i> .....          | 19 |

### CHAPITRE 2 : COMPARAISON DES DIFFERENTS MATERIAUX

|                                     |    |
|-------------------------------------|----|
| Introduction.....                   | 22 |
| Comparaison des matériaux .....     | 24 |
| Le verre .....                      | 24 |
| Le PVC.....                         | 25 |
| Le Polyéthylène basse densité ..... | 26 |
| Le Polypropylène .....              | 28 |

### CHAPITRE 3 : FORMULATION, FABRICATION ET CONTROLES

|  |    |
|--|----|
| Composition des matières plastiques..... | 30 |
| Plastifiants.....                        | 30 |
| Stabilisants.. .....                     | 32 |
| Fongicides, bactéricides.. .....         | 33 |
| Lubrifiants.....                         | 33 |
| Techniques de fabrication .....          | 34 |
| Le verre.....                            | 34 |

|   |           |
|---|-----------|
| Le Polychlorure de vinyle.....                    | 35        |
| <i>Extrusion</i> .....                            | 36        |
| <i>Extrusion-soufflage</i> .....                  | 37        |
| <i>Calandrage</i> .....                           | 40        |
| <i>Moulage par injection</i> .....                | 41        |
| <i>Thermoformage</i> .....                        | 42        |
| Le Polypropylène.....                             | 44        |
| Le Polyéthylène.....                              | 45        |
| Synthèse.....                                     | 46        |
| <b>Contrôles des matières plastiques</b> .....    | <b>48</b> |
| Contrôles des matières premières .....            | 48        |
| Contrôles en ligne du produit intermédiaire ..... | 50        |
| Contrôles du produit fini .....                   | 51        |
| Contrôles du conditionnement .....                | 54        |
| Etudes de stabilité .....                         | 55        |
| <b>Synthèse</b> .....                             | <b>56</b> |

#### CHAPITRE 4 : EXIGENCES ET CRITERES DE CHOIX D'UN MATERIAU

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Exigences industrielles</b> .....          | <b>58</b> |
| <b>Exigences pharmaco-techniques</b> .....    | <b>59</b> |
| <b>Exigences de l'utilisateur final</b> ..... | <b>59</b> |
| <b>Exigences environnementales</b> .....      | <b>60</b> |

#### CHAPITRE 5 : PROBLEMES DES INCOMPATIBILITES ENTRE LE PVC ET LES SOLUTES MEDICAMENTEUX

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Compatibilités contenu-contenant</b> .....                   | <b>63</b> |
| Phénomène d'adsorption.....                                     | 64        |
| Phénomène d'absorption.....                                     | 65        |
| Phénomène de perméation.....                                    | 67        |
| Phénomène de relargage ou de migration.....                     | 68        |
| <b>Paramètres influençant la fixation des médicaments</b> ..... | <b>70</b> |
| Nature du matériau.....   | 70        |
| Structure moléculaire du principe actif .....                   | 70        |

|   |           |
|---|-----------|
| Concentration du principe actif.....  | 70        |
| Coefficient de partage du principe actif.....                               | 71        |
| Solubilité du principe actif.....   | 71        |
| Temps de contact.. ..   | 71        |
| Surface de contact. ....  | 71        |
| Nature du véhicule utilisé pour l'administration du principe actif.....     | 72        |
| Température. ....   | 72        |
| <b>Conséquences de ces interactions.....</b>                                | <b>73</b> |
| Conséquences thérapeutiques.....  | 73        |
| Conséquences toxicologiques.....  | 73        |
| Autres conséquences.....  | 73        |
| <b>Principales interactions médicamenteuses retrouvées avec le PVC.....</b> | <b>74</b> |

## **CHAPITRE 6 : REGLEMENTATION – NORMES**

|  |           |
|--|-----------|
| <b>La Pharmacopée Française .....</b>  | <b>83</b> |
| <b>La Pharmacopée Européenne .....</b> | <b>84</b> |
| <b>Le marquage CE.....</b>             | <b>85</b> |
| <b>La normalisation .....</b>          | <b>86</b> |

## **CHAPITRE 7 : EVOLUTION DES TECHNOLOGIES - APPARITION DE POCHE MULTICOUCHES À BASE DE POLYOLÉFINES**

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Introduction.....</b>  | <b>89</b> |
| <b>Poche Viaflo® du laboratoire Baxter.....</b>                   | <b>90</b> |
| Concept de la poche.....  | 90        |
| Avantages et inconvénients.....                                   | 90        |
| Description de la poche.....                                      | 91        |
| <b>Poche Freeflex® du laboratoire Fresenius.....</b>              | <b>93</b> |
| Concept de la poche.....  | 93        |
| Avantages et inconvénients.....                                   | 93        |
| Description de la poche.....                                      | 94        |
| <b>Fabrication et contrôles.....</b>                              | <b>96</b> |
| <b>Avantages pharmaco-techniques de ces nouvelles poches.....</b> | <b>98</b> |

**2<sup>ème</sup> PARTIE : PARTIE PRATIQUE : EVALUATION D'UN NOUVEAU  
CONTENANT**

|  |                |
|--|----------------|
| <b>Objectifs.....</b>  | <b>101</b>     |
| <b>Méthodes.....</b>   | <b>101</b>     |
| Première partie.....   | 101            |
| Deuxième partie.....   | 101            |
| <b>Résultats.....</b>  | <b>103</b>     |
| Résultats du questionnaire général.....                      | 103            |
| <i>Cahors</i> .....  | 103            |
| <i>Carcassonne</i> .....                                     | 105            |
| <i>Toulouse</i> .....  | 106            |
| <i>Résultats généraux</i> .....                              | 107            |
| Résultats de l'évaluation pratique de la poche Viaflo® ..... | 108            |
| <b>Discussion.....</b>                                       | <b>118</b>     |
| <br><b>CONCLUSION.....</b>                                   | <br><b>120</b> |
| <hr/>  |                |
| <b>ANNEXES.....</b>  | <b>122</b>     |
| <br><b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>                                | <br><b>134</b> |
| <hr/>  |                |

## INTRODUCTION

En pratique médicale, les solutions stériles sont devenues d'utilisation courante à partir de la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle. Elles sont administrées aux patients par voies orale, locale (en application ou en irrigation de la peau, des tissus, des organes ou des plaies profondes), et surtout, par voie parentérale (qui vient du grec *para* et *enteron* signifiant «qui évitent l'intestin»). Le but principal de cette dernière voie est d'introduire rapidement le principe actif dans l'organisme ou bien de rétablir l'hémodynamie physiologique du patient.

Certaines de ces solutions stériles sont administrées progressivement, après avoir été diluées dans un soluté injectable pour perfusion. Ces derniers, qui peuvent être perfusés seuls, ont été développés dans la seconde moitié du XX<sup>ème</sup> siècle grâce à la fabrication de contenants de grande capacité, d'abord en verre, puis plus récemment en polymères de synthèse.

Aujourd'hui, plusieurs éléments concomitants pré-augurent la montée en puissance des contenants pour solutés de perfusion en polyoléfine, par rapport à ceux en Chlorure de Polyvinyle (PVC). En effet, suite au besoin croissant de sécurité, à l'évolution des techniques de perfusion, à l'existence de protocoles de plus en plus complexes (antibiothérapie, chimiothérapie) et à l'apparition d'interactions entre le matériau et les solutés médicamenteux, plusieurs laboratoires ont mis au point des contenants sans PVC.

Après quelques généralités et définitions, nous vous présenterons les différents matériaux des contenants des solutés pour perfusion, leurs techniques et leurs contrôles de fabrication, ainsi que les normes et la réglementation qui les régissent. Ensuite nous nous intéresserons aux problèmes d'incompatibilités pouvant exister entre certains contenants et certains médicaments, nous évoquerons l'évolution des matériaux par la présentation de deux conditionnements sans PVC : la poche Viaflo<sup>®</sup> du laboratoire Baxter et la poche Freeflex<sup>®</sup> du laboratoire Fresenius. Ce travail de thèse aborde en deuxième partie un aspect pratique : l'évaluation sur des Centres Hospitaliers de cette nouvelle poche de solutés pour perfusion Viaflo<sup>®</sup> du laboratoire Baxter. Nous espérons ainsi avoir contribué, au sein de l'ADPHSO (Association des Pharmaciens Hospitaliers du Sud-Ouest), au développement des connaissances dans le domaine des matériaux plastiques les plus adaptés au conditionnement des solutions stériles.

# 1<sup>ère</sup> PARTIE

## **CHAPITRE 1 : GENERALITES**

Avant d'aborder les contenants des solutés pour perfusion et leur évolution, il est nécessaire de définir plusieurs termes.

### **1) DEFINITIONS**

Les préparations injectables pour perfusion appartiennent aux préparations pour usage parentéral, dont les définitions se trouvent dans la Pharmacopée Européenne, 3<sup>ème</sup> édition :

#### **➤ Préparations pour usage parentéral (1) :**

Ce sont des préparations stériles destinées à être injectées, perfusées ou implantées dans le corps humain ou animal. Ces préparations se présentent notamment sous cinq formes pharmaceutiques : préparations injectables, préparations injectables pour perfusion, préparations à diluer pour usage parentéral, poudres pour usage parentéral et implants.

Les préparations pour usage parentéral sont préparées par une méthode qui assure leur stérilité et évite la présence de contaminants et de pyrogènes ainsi que la croissance de micro-organismes.

De nombreuses préparations pour usage parentéral nécessitent l'emploi de substances auxiliaires, par exemple pour assurer l'isotonie au sang, ajuster le pH, augmenter la solubilité, permettre la conservation du ou des principes actifs ou assurer une action antimicrobienne. Ces excipients n'affectent pas « qualitativement » l'action médicamenteuse recherchée et, aux concentrations choisies, ne provoquent pas de phénomènes de toxicité ou d'irritation locale notables.

Les essais effectués sur ces préparations injectables sont les essais de stérilité, de limpidité, la détermination du pH, de la pression osmotique et la recherche des endotoxines bactériennes. Pour respecter les tissus et la stérilité du milieu interne, les

préparations injectables de grand volume seront «exemptes de pyrogènes, stériles et normalement isotoniques au sang ».

Les préparations injectables (solutions, émulsions ou suspensions stériles), examinées dans des conditions appropriées de visibilité, sont également limpides et pratiquement exemptes de particules.

Les suspensions injectables existent en préparations unidoses ou multidoses. Ces dernières, selon leur volume et leur voie d'administration, peuvent contenir un conservateur antimicrobien approprié en concentration convenable, sauf si bien sûr, la préparation elle-même a des propriétés antimicrobiennes suffisantes.

#### ➤ **Réipients pour préparations à usage parentéral (2, 3, 4, 5) :**

Les récipients destinés aux préparations pour usage parentéral sont fabriqués, dans la mesure du possible, dans un matériau :

- suffisamment transparent pour permettre la vérification visuelle de l'aspect du contenu, sauf dans le cas des implants et d'autres cas justifiés et autorisés,
- inactif vis-à-vis de la préparation avec laquelle il est en contact,
- dont la nature ne permet pas la diffusion dans ou à travers le matériau du récipient et l'introduction de matières étrangères dans la préparation.

#### ➤ **Préparations injectables pour perfusion (6) :**

Les préparations injectables pour perfusion sont des solutions aqueuses ou des émulsions en phase externe aqueuse, exemptes de pyrogènes, stériles et normalement rendues isotoniques au sang. Elles sont principalement destinées à être administrées en grand volume, et ne sont pas additionnées de conservateur antimicrobien.

Les solutions pour perfusion examinées dans des conditions appropriées de visibilité sont limpides et pratiquement exemptes de particules.

#### ➤ **Nécessaire à perfusion :**

Dispositif reliant un récipient contenant plus de 50 ml d'une préparation injectable (à l'exclusion du sang et de ses dérivés), au système veineux et permettant son transfert à un débit réglable, le plus fiable possible.

Il doit permettre de conserver intactes les propriétés des solutés à perfuser qui sont : stérilité, apyrogénicité, inocuité et limpidité.

## 2) HISTORIQUE

Sans vouloir retracer, de manière exhaustive, l'histoire de la perfusion, il est intéressant de la rapprocher de celle de l'abord veineux en s'intéressant plus particulièrement à la présentation des solutions à perfuser.

### 2-1) Abord veineux et perfusion (7, 8, 9)

Les origines de l'histoire de la perfusion remontent, semble-t-il, au XVIII<sup>ème</sup> siècle avant notre ère. Dès l'antiquité égyptienne, voire les civilisations babyloniennes, la circulation sanguine a toujours été un sujet d'intérêt : les égyptiens s'en servaient par exemple pour conserver les corps des pharaons morts. En effet, il existait déjà à cette époque une littérature médicale, puisque des papyrus sur lesquels est décrit l'appareil circulatoire ont été retrouvés.

Certains grecs tel que Diogène, Platon et Hippocrate étudièrent eux aussi le système circulatoire, mais, des pères de la médecine moderne, Galien a été le premier à élaborer la notion de flux circulatoire associé au pouls artériel et aux systoles cardiaques. Il commit malheureusement des erreurs telles que « le sang naît dans le foie » et « le mouvement sanguin est un flux et un reflux », erreurs, qui se perpétuèrent jusqu'au XVI<sup>ème</sup> siècle.

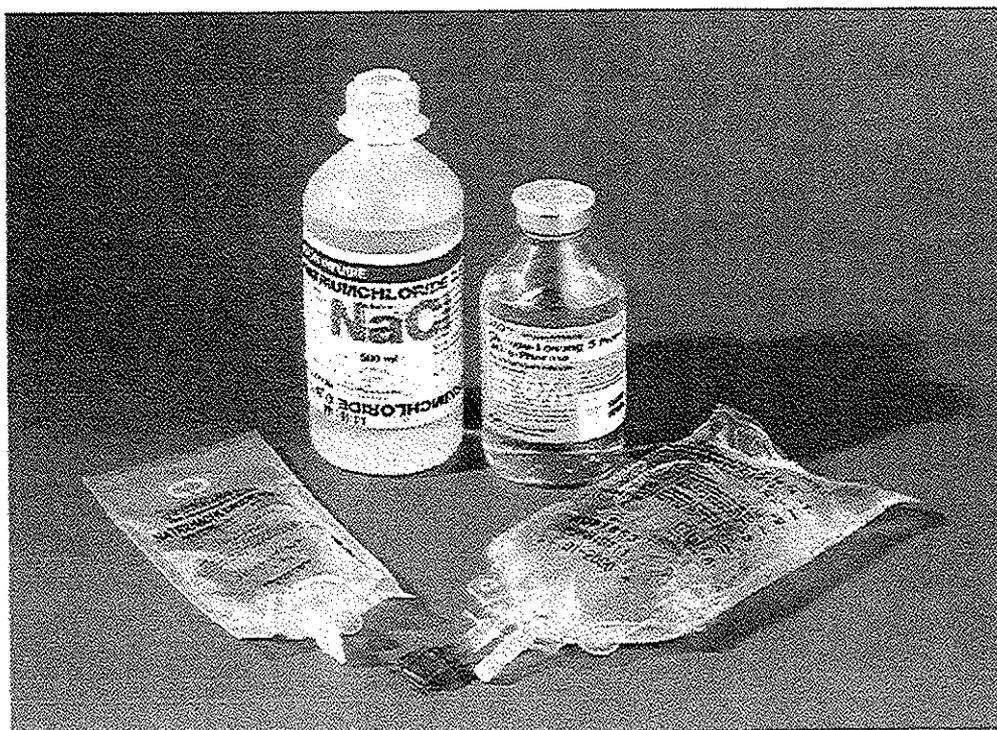
Anecdote ensuite que la première transfusion de jouvence faite par le pape Innocent VIII, en 1492, à partir de sang de jeunes enfants, innocents bien sûr, sans autre résultat que de les envoyer *ad patres*.

Si le système veineux a été cartographié pour la première fois en 1514 par Vessale, créateur de l'anatomie, il faut attendre le XVII<sup>ème</sup> siècle pour qu'Harvey, en 1628, décrive le système circulatoire. Dès lors, les premières injections sont réalisées : transfusion de sang de mouton, infusion de différents produits (alcool, opium,...), mais c'est en 1703 que, le premier, Etmüller écrit tout l'intérêt d'ouvrir la veine, acte médical, pour permettre au médecin d'obtenir les résultats escomptés. En 1831, le médecin écossais Thomas Latta a également participé à l'évolution des thérapeutiques intraveineuses en mettant en place un traitement du choléra à partir d'injections intraveineuses de solutions salines. Il allait jusqu'à injecter 6 litres en 12 heures.

L'évolution des connaissances médicaux et des connaissances en matière d'hygiène ont ensuite permis de faire fortement progresser ce domaine dès la moitié du siècle dernier.

De grands noms sont liés à ce progrès : Bernard, Pasteur, Lister, mais il faut aussi leur associer les inventeurs comme Pravaz et sa seringue. Plus près de nous, Forssman réalise, sur lui-même, avec un tuyau en caoutchouc, le premier cathétérisme profond en 1929 et, avec le formidable progrès de l'industrie des matières plastiques en 1945, L. Meyers et B. Zimmermans utilisent la première canule plastique pour l'administration de solutés de nutrition parentérale en pédiatrie.

## 2-2) Les solutés et leurs contenants (10)



### 2-2-1) Le verre

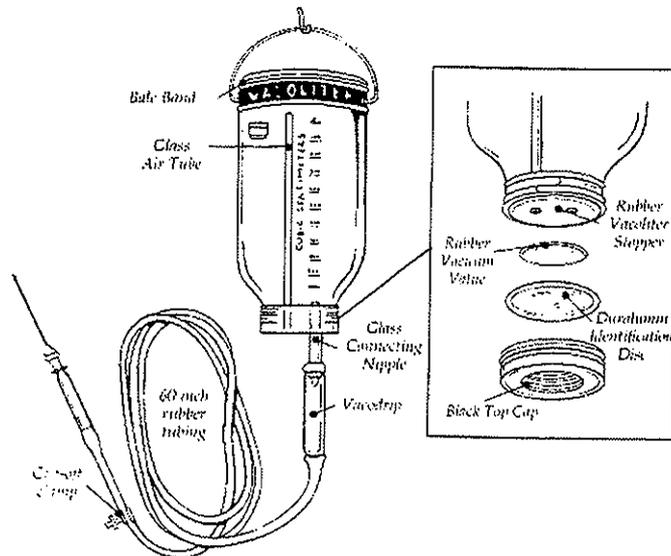
Concernant la fabrication des solutés, on peut considérer qu'elle a commencé avec l'utilisation du verre comme contenant. L'état des connaissances technologiques et pharmaco-techniques, à l'époque, ne permettait que ce seul matériau pour la fabrication industrielle de solutés massifs stérilisables à la vapeur et apyrogènes.

Au début, la fabrication d'ampoules et ultérieurement de flacons rigides en verre pour perfusion s'effectuait selon un processus discontinu. Au fil du temps, les laboratoires sont parvenus à intégrer et à automatiser certaines étapes du processus de fabrication des flacons en verre. Néanmoins, la nature et la présentation du produit fini, en raison de certains matériaux, réduisent les possibilités d'intégration du processus de fabrication.

Ce n'est qu'en 1908, que les premières solutions injectables pour voie intraveineuse ont été inscrites à la Pharmacopée Française. Il s'agissait des solutés de chlorure de sodium et des solutés de chlorure de sodium et de sulfate de sodium. De même, les premières normes AFNOR pour les flacons verre pour perfusion (NF S 90-191) sont apparues en 1971, et les premières normes ISO (3825 et 1135) en 1977 (11, 12, 13, 14, 15).

### 2-2-2) Le Polychlorure de Vinyle (PVC)

L'évolution dans le domaine des contenants à perfusion a commencé en 1931, avec la commercialisation du premier flacon pour perfusion avec un bouchon en caoutchouc transperçable par la société Baxter : le Vacoliter®. Il ne sera introduit en France qu'en 1945, avec la venue de l'armée américaine.



Le Vacoliter (d'après T. Cody, *Innovating for Health*, Baxter International Inc., Illinois, 1994)

Mais, le changement le plus important est lié, début des années 70, à l'introduction de la poche Viaflex<sup>®</sup>, par les laboratoires Baxter, composée de Polychlorure de vinyle (PVC) comme matériau à la place du verre (16).



L'utilisation du PVC a conduit au développement d'une nouvelle technologie de fabrication de contenant à perfusion autorisant un degré d'intégration et un contrôle qualité plus élevés. Le produit final issu de ce processus possède, également, des caractéristiques fonctionnelles et aseptiques supérieures au flacon en verre. Il s'agit d'une poche souple transparente, formée d'un film plastique monocouche et intégrant 2 sites thermosoudés en PVC séparés pour l'ajout de médicaments et la connexion du perfuseur, ainsi qu'un anneau de suspension à sa partie supérieure. A noter que le site d'injection comporte un sas d'air stérile. Cette poche flexible et totalement collabable sous l'effet de la pression atmosphérique, évite ainsi le recours à une prise d'air. Ceci autorise une administration en système clos ce qui élimine, pour le patient et le personnel soignant, tout risque de contamination par l'air extérieur. Tous ces critères novateurs participent à une modification de l'acte de perfusion, dans le sens d'une simplification, mais surtout d'une meilleure sécurité pour le patient et l'utilisateur, améliorant leur confort respectif.

Rapidement, l'utilisation de poche souple en PVC, à usage unique, s'est généralisée dans le monde. Aujourd'hui, plusieurs fabricants proposent ce type de conditionnement sur le marché Français : Aguettant, Baxter, Fresenius et Macopharma. Le PVC est ainsi devenu le matériau le plus utilisé dans le monde pour la fabrication de poches souples à perfusion.

La perméabilité à la vapeur d'eau du matériau PVC souple contraint les fabricants à conditionner individuellement chaque poche dans un suremballage afin de pouvoir garantir une stabilité répondant à la Pharmacopée. Initialement, contrainte pour l'industrie, ce suremballage s'est avéré un avantage prépondérant pour l'utilisateur final car il offre une protection additionnelle de la poche contre les agressions extérieures durant le transport et le stockage. Ceci permet une utilisation de la poche souple à perfusion, dans de meilleures conditions d'asepsie, dans les différents services hospitaliers et plus particulièrement dans des environnements plus exigeants tels que les services de soins intensifs ou lors de la préparation centralisée de médicaments, en conditions aseptiques (flux laminaire, isolateurs).

Aujourd'hui, du fait, d'une part, de la forte conversion du marché des solutés du contenant verre vers le contenant plastique et, d'autre part, de l'utilisation standard du PVC dans la fabrication des lignes de perfusion et de leurs accessoires, le matériau PVC est le matériau pour lequel il existe le plus de références bibliographiques relatives aux phénomènes d'interaction « contenant-contenu ». La plupart des médicaments utilisés par voie intraveineuse ( $\pm 99\%$ ) en milieu hospitalier sont compatibles et stables dans les poches en PVC. Néanmoins, pour quelques exceptions connues tels que Taxotère, Diazepam ou encore dérivés nitrés, il est recommandé d'avoir recours à des solutés contenus dans des contenants considérés plus inertes : verre, polyéthylène (PE) ou polypropylène (PP)...

### *2-2-3) Les polyoléfinés (17)*

Dans les années 80\*, le laboratoire B. Braun a mis sur le marché européen un contenant de perfusion semi-rigide en Polyéthylène basse densité (PEBD), appelé Ecoflac<sup>®</sup>, issu d'un processus de fabrication automatique : le « Bottle-pack ». Et à cette même période, le

---

\* La technologie 'Bottle-pack' relative au contenant semi-rigide en PE ou PP a été développée dans les années 70 par la firme Pfrimmer et suivie par d'autres compagnies telles que B Braun, Fresenius et Hausmann. Le contenant 'ECOFLAC' de la firme B Braun est repris, dans ce document, à titre d'exemple de la technologie 'Bottle-pack'.

laboratoire Dubernard Hospital a présenté un flacon plastique semi-rigide en polypropylène appelé Isopack®.

Le flacon est, automatiquement, formé, soudé et rempli sur la même station/machine. Le produit final résultant de ce processus élimine les désavantages intrinsèques du flacon en verre (flacon incassable, non recours à une prise d'air, poids allégé, systèmes d'ajout de médicaments et de connexion du perfuseur plus aisés,...).

Ce contenant est complètement collabable en système clos et le polyéthylène offre une très bonne inertie chimique (faible interaction « contenant-contenu »). Néanmoins, sur le plan fonctionnel (possibilité d'ajout de médicaments, volume résiduel, transparence,...) et aseptique, ce contenant bien qu'il soit une alternative au flacon en verre, reste parfois perçu par les utilisateurs comme étant inférieur, sur le plan fonctionnel, aux poches souples en PVC. D'autre part, étant donné le point de fusion relativement bas du PE (114°C), il ne résiste pas une stérilisation à 121°C et doit, dès lors, être stérilisé à une température plus basse (112°C) durant une période plus longue, sans atteindre les mêmes coefficients de sécurité que les autres matériaux (PVC, Verre, PP).

A la même époque, le laboratoire Fresenius a également développé, un contenant rigide, le Perfulène®, en copolymère propylène éthylène proche du polypropylène (PP) obtenu par extrusion-soufflage et injection-soufflage. Ce contenant rigide incassable est plus léger et plus résistant que le verre. Le matériau est relativement inerte sur le plan chimique et offre une très faible interaction « contenant-contenu ». Il peut être stérilisé à 121°C. Par contre, hormis les avantages précités, il offre les mêmes désavantages que les flacons en verre (pas de système clos,...) et s'avère, de ce fait, inférieur, sur le plan fonctionnel et aseptique, aux poches souples.

Nous ne couvrirons pas, dans ce mémoire, les autres matériaux, tels que l'éthyl-vinyl-acétate (EVA) composant des poches multicompartimentales utilisées pour les mélanges ternaires « prêts à l'emploi » en nutrition parentérale mais qui, en raison de leurs propriétés intrinsèques (point de fusion encore plus bas que le polyéthylène) et de leurs coûts respectifs, ne peuvent être utilisés, à grande échelle, pour les solutés massifs.

Au début des années 90, le laboratoire Bieffe Medital a été le premier à développer une poche souple pour perfusion de solutés massifs composée d'un film multicouche à base de

polyoléfine. Pour des raisons techniques (présentation, aspect du produit) et commerciales, le produit n'a pas connu le succès escompté mais a, de toute évidence, ouvert la voie à des développements technologiques sur lesquels nous reviendrons par la suite.

Plus récemment, le laboratoire Fresenius a développé un nouveau contenant de solutés pour perfusion. Il s'agit de la poche Freeflex<sup>®</sup>, poche souple dont les composants (film, tubes, sites et suremballage) sont fabriqués dans un matériau non PVC exempt de plastifiants, latex et colle. Les différentes couches du film de cette poche et de son suremballage sont composées de polyoléfine thermosoudées (Polypropylène) (18).

## CHAPITRE 2. COMPARAISON DES DIFFERENTS MATERIAUX

### 1) INTRODUCTION

Parallèlement au développement du verre et des flacons, s'effectue celui des matières plastiques qui s'imposent dans la plupart des activités de notre ère industrielle par leurs propriétés mécaniques et leur inertie chimique, aussi bien que par la facilité et le faible coût de production.

En effet, les matières plastiques ont pris une place considérable dans tous les domaines de l'activité humaine, industrielle et commerciale, et font partie intégrante de notre environnement.

Les techniques pharmaceutiques et médico-chirurgicales ont bénéficié très rapidement du développement des matières plastiques de l'industrie alimentaire (premières références qualitatives des matières plastiques). Les matières plastiques sont devenues peu à peu irremplaçables, tant pour le conditionnement des médicaments (blisters, flacons, récipients, matériels stériles à usage unique), que pour les techniques médicales et chirurgicales de pointe.

Il est évident qu'au niveau de l'utilisation médico-chirurgicale et pharmaceutique, les conditions impératives de tolérance et d'innocuité devront être parfaitement maîtrisées.

Pendant de nombreuses années, les flacons en verre ont dominé le marché de la perfusion. Aujourd'hui, les poches et les flacons en matière plastique se sont substitués le plus souvent à ces derniers.

Pour résumer, les contenants des solutés injectables sont aujourd'hui de deux types (19, 20) :

- *soit en verre* : ils répondent alors aux monographies des Pharmacopées Française et Européenne : « Récipient de verre pour préparations injectables » et aux normes AFNOR S 90-191 (11) et ISO 3825 et 1135 (14).
- *soit en matière plastique* : ils répondent alors aux monographies des Pharmacopées Française et Européenne : « Récipients et fermeture en matière plastique » et « Matériaux utilisés dans la fabrication des récipients » (21).

Les poches en matière plastique sont des récipients souples dont la fermeture est effectuée par soudure. Un ou plusieurs sites distincts permettent branchements et ajouts. Les matériaux constituant les récipients pour usage pharmaceutique sont composés d'un ou de plusieurs polymères et éventuellement de certains additifs.

Ces matériaux ne comportent dans leur composition aucune substance qui pourrait être extraite par le contenu du récipient dans des proportions entraînant pour ce dernier une altération de son efficacité ou de sa stabilité, ou une augmentation de sa toxicité.

#### Avantages des poches souples :

- légèreté, résistance aux chocs, souplesse,
- possibilités de rajouts importants,
- risque de contamination microbienne inférieur,
- système clos : élimine l'utilisation d'une prise d'air,
- suremballage pouvant servir de champ stérile,
- pas de risque d'embolie gazeuse (poches vides/flacons vides), ce qui permet d'éviter le phénomène de « barbotage ».

#### Inconvénients des poches souples :

- perméabilité à la vapeur d'eau et aux gaz (pour le PVC),
- interactions contenant – solutés médicamenteux,
- phénomènes de migration (phtalates),
- élimination : matériaux non recyclables.

Si on se concentre sur les différents matériaux utilisés, on peut considérer que début 1999, cinq types de contenant à perfusion sont ainsi disponibles sur le marché français :

- Flacon rigide en verre,
- Flacon rigide en Polypropylène (polyoléfine),
- Flacon semi-rigide en Polyéthylène (polyoléfine),
- Poches souples en Chlorure de Polyvinyle,
- Poches souples en EVA (utilisées essentiellement dans la composition des mélanges pour nutrition parentérale).

## 2) COMPARAISON DES MATERIAUX (22, 23, 24, 25, 26)

Chacun de ces contenants, en fonction du matériau utilisé et de sa présentation, possède des avantages et des inconvénients. Nous nous proposons de les décrire ci-dessous :

### 2-1) Le verre

Les récipients de verre de type I ou II sont utilisables pour le conditionnement des différentes préparations injectables. Le verre pharmaceutique de type I est un verre neutre « borosilicate » et celui de type II est un verre sodocalcique ayant subi un traitement de surface interne permettant de diminuer les échanges ioniques (appauvrissement en ions Na<sup>+</sup> et/ou blocage des réseaux de silice).

| AVANTAGES   | INCONVENIENTS   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>. Excellente transparence : il transmet 95 % de la lumière, ce qui permet un contrôle visuel optimal du conditionnement (appelé aussi « mirage ») et facilite à la fois la lisibilité des graduations, le contrôle des volumes administrés et l'homogénéité des mélanges extemporanés</li> <li>. Grande inertie chimique : il existe peu d'interactions « contenant-contenu », le verre est le matériau de référence</li> <li>. Etanchéité, imperméabilité aux liquides et aux gaz : c'est une barrière absolue aux liquides, gaz, micro-organismes. Il est totalement étanche aux gaz et à la vapeur d'eau. De plus, il maintient le vide, ce qui permet un contrôle aisé de l'intégrité du flacon au moment de l'emploi par le test du « marteau d'eau » (contrôle d'étanchéité)</li> <li>. Stérilisable en autoclave à 121°C : résistance aux variations de température et de pression : intéressant lors des phases de conditionnement ou de mise sous vide. Il est stérilisable à 121 °C et au-dessus. Le cycle recommandé par la Pharmacopée Européenne (3<sup>ème</sup> édition, 1997) est de 121°C minimum pendant 15 minutes (21)</li> <li>. Coût relativement faible des matières premières</li> <li>. Elimination : le verre est recyclable à 100 % sans altération de ses qualités intrinsèques</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>. Matériau rigide, non collabable</li> <li>. Faible résistance aux chocs : le verre présente une fréquence non négligeable de « casse » en cas de manipulation brusque avec risque de coupures pour le personnel</li> <li>. Limite d'utilisation: la rigidité des parois du contenant ne permet pas la supplémentation avec de grands volumes</li> <li>. Système non clos : l'utilisation des flacons de verre nécessite une prise d'air munie d'un filtre pour assurer la stérilité, et peut être une source de contamination et d'embolie gazeuse (27)</li> <li>. Contaminations particulières (bouchon) et microbiennes (effet emporte-pièce)</li> <li>. Poids et volume de stockage élevés</li> <li>. Investissement industriel relativement élevé</li> <li>. Pièces assemblées mécaniquement</li> <li>. Elimination : volume des déchets important</li> </ul> |

## 2-2) Le PVC (28, 29)

Le PVC est une matière thermoplastique de synthèse obtenue par polymérisation du chlorure de vinyle monomère en présence d'une dose infime de catalyseur. Les catalyseurs peuvent être de plusieurs types : radiations, oxygène, radicaux libres (provenant de la dissociation des peroxydes) ou composés métalliques à base de Titane, de Chrome ou d'Aluminium (catalyseurs de Ziegler ou de Phillips, évitant les ramifications et permettant d'organiser la disposition des atomes de façon très régulière). Cette réaction de polymérisation est amorcée par l'addition d'un initiateur : peroxyde, nitrile ou rayonnement  $\beta$ .

Ce matériau répond aux spécifications décrites à la Pharmacopée Européenne 3<sup>ème</sup> édition, dans la monographie intitulée « Matériaux à base de polychlorure de vinyle plastifié pour récipients destinés à contenir le sang humain et les produits du sang, et les solutions aqueuses pour perfusion intraveineuse » (1997) (21).

Le matériau est un film plastique monocouche en PVC plastifié avec du Diéthylhexyl Phtalate (DEHP). La poche en PVC souple plastifiée est réalisée à partir d'une gaine ou d'une tubulure de PVC par une thermosoudure haute fréquence.

La poche présente à son extrémité supérieure un dispositif d'accrochage (anneau perforé ou œillet de suspension) et, du côté opposé, un site de perfusion et un site d'injection :

- le site pour perfusion peut être de deux types : trocardable ou verrouillable à conicité luer (luer-lock).
- le site pour adjonction médicamenteuse comprend une membrane autoscellante insérée dans le corps en polycarbonate ou séparée par une membrane en PVC.

La poche est également composée d'une échelle graduée, d'un volume d'air résiduel et d'un suremballage. Ce dernier possède un rôle triple :

- il forme une barrière protectrice vis-à-vis de l'extérieur (propreté externe de la poche),
- il participe à la diminution de la perméabilité à la vapeur d'eau,
- il assure la propreté de la face externe du récipient primaire et il peut servir de « zone aseptique » au cours de l'utilisation dans les services hospitaliers.

| AVANTAGES  | INCONVENIENTS  |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>. Transparence : bonne lisibilité des graduations et bonne visualisation de l'homogénéité des mélanges extemporanés</li> <li>. Système clos donc asepsie parfaite : pas d'obligation d'une prise d'air, pas de risque de contamination microbienne, pas de risque d'embolie gazeuse</li> <li>. Maniabilité, solidité et résistance mécanique : la supplémentation avec de grands volumes est possible en raison de la déformation des poches. De plus, le conditionnement existe en grand volume, d'où une diminution des changements de récipients et donc du travail infirmier</li> <li>. Manipulation en zone stérile : le suremballage assure la propreté de la face externe de la poche, ce qui est intéressant pour la manipulation en zone stérile</li> <li>. Stérilisation à 121 °C</li> <li>. Production industrielle aisée (extrusion / moulage), soudable par radiofréquence, fusion/collage possible avec solvant</li> <li>. Poids réduit</li> <li>. Elimination : la poche est recyclable mais non réutilisable pour la même utilisation. Le volume des déchets est faible après utilisation (poche collabée)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>. Inertie chimique : sensibilité à certains phénomènes d'interaction contenant / contenu qui sont principalement liés à une adsorption (<i>Insuline</i>) ou à une absorption (<i>dérivés nitrés, psychotropes, ...</i>). Mais, il est vrai, que les données pharmaco-techniques concernant ces interactions sont largement disponibles</li> <li>. Les perforations accidentelles sont possibles</li> <li>. Etanchéité : le matériau est assez perméable à la vapeur d'eau, d'où une durée de péremption assez courte. C'est une mauvaise barrière aux gaz, notamment à l'oxygène, avec des difficultés de conditionnement de solutions oxydables (solutions d'acides aminés) ou de solutions devant être conditionnées sous CO<sub>2</sub> (bicarbonate de sodium). Il nécessite donc un suremballage (30)</li> <li>. Elimination : la poche peut aussi être incinérée. Le matériau est combustible, mais sa combustion complète à l'air libre conduit à la formation d'acide chlorhydrique et de dioxyde de carbone (100 g de PVC dégage environ 30 litres d'acide chlorhydrique)</li> <li>. Dégagements nocifs si incinération non conforme (T&lt;850°C)</li> </ul> |

### 2-3) Le Polyéthylène Basse Densité (PEBD) (31, 32)

Le PEBD est obtenu par polymérisation en continu de l'éthylène gazeux (CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>) sous haute pression à des températures élevées, de 150 °C à 300 °C, en présence d'oxygène ou d'initiateurs générateurs de radicaux libres comme catalyseurs (Ziegler : catalyseur à base de chlorure de Titane associé à un dérivé du chlorure d'Aluminium et Phillips : catalyseur à base d'oxyde de Chrome). Aucun additif ni antioxydant n'est ajouté au matériau.

Le PE destiné à la fabrication des récipients servant aux préparations pour administration parentérale est un thermo-plastique semi-rigide résistant aux chocs, très souple, transparent en faible épaisseur et présentant une excellente inertie chimique.

Ce matériau doit satisfaire à divers contrôles d'identification, de dosage et d'essais de pureté. La monographie de la Pharmacopée Européenne 3<sup>ème</sup> édition, 1998, « Polyéthylène sans additifs pour récipients destinés aux préparations pour administration parentérale » prévoit un protocole d'analyses complet (21).

| AVANTAGES  | INCONVENIENTS   |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>. Inertie chimique : il existe peu d'interactions contenant-contenu avec le polyéthylène. C'est un matériau présentant une grande inertie et peu de phénomènes d'adsorption. Il ne contient aucun additif, et est compatible avec de nombreux médicaments</li> <li>. Etanchéité : le polyéthylène est pratiquement imperméable à la vapeur d'eau, nettement plus qu'une poche de PVC : durée de péremption plus longue</li> <li>. Système clos, sans obligation d'une prise d'air : pas de risque de contamination, ni de risque d'embolie gazeuse</li> <li>. Bonne résistance mécanique</li> <li>. Matériau semi-rigide collabable</li> <li>. Contamination particulière : pas de relargage de plastifiants (pas de phtalates), ni d'élastomère (pas de contact avec la solution), ni de monomères</li> <li>. Risque bactérien : pas de risque de microfissures ni de rupture de soudure (procédé de fabrication par extrusion-soufflage en une seule étape)</li> <li>. Coût relativement faible des matières premières</li> <li>. Ecologie : la poche est recyclable mais non réutilisable pour la même utilisation. Elle peut être incinérée. Le matériau est combustible sans être polluant, la combustion complète conduisant à la formation d'eau et de dioxyde de carbone</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>. Transparence : c'est un matériau moyennement transparent. La lisibilité des graduations et l'homogénéité des mélanges extemporanés sont néanmoins bonnes</li> <li>. Pas de supplémentation de gros volume possible en raison de l'indéformabilité du contenant</li> <li>. Ce n'est pas une barrière suffisante aux gaz, notamment à l'oxygène, pour pouvoir conditionner des solutions oxydables (solutions d'acides aminés) ou des solutions devant être conditionnées sous CO<sub>2</sub> (bicarbonate de sodium)</li> <li>. Perforations accidentelles possibles</li> <li>. Stérilisation : en raison du point de fusion du polyéthylène (114 °C), ce conditionnement n'est stérilisable qu'à 112 °C avec une longue durée de plateau (78 minutes environ), d'où une stérilisation avec un plus faible coefficient de sécurité que les autres matériaux</li> <li>. Production industrielle facile, mais investissement relativement élevé</li> <li>. Volume de déchets élevé après usage</li> </ul> |

## 2-4) Le Polypropylène (PP) (33)

Le PP destiné à la fabrication des récipients servant aux préparations pour administration parentérale est un thermoplastique rigide peu transparent, assez résistant aux chocs, perméable aux gaz mais très peu à la vapeur d'eau et possédant une excellente inertie chimique.

Ce matériau doit satisfaire à divers contrôles d'identification, de dosage et d'essais de pureté. Sa composition est définie par la Pharmacopée Européenne. La monographie de la Pharmacopée Européenne, 3<sup>ème</sup> édition, 1998 : « Polypropylène pour récipients destinés aux préparations pour administration parentérale et pour usage ophtalmique » prévoit un protocole d'analyses complet (21).

| AVANTAGES  | INCONVENIENTS  |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>. Solidité, résistance aux chocs, indéformabilité</li><li>. Maniabilité (facilité d'emploi) : poids réduit, existence d'un anneau d'accrochage</li><li>. Semi-rigidité ne permettant aucune perforation accidentelle</li><li>. Perméation très faible à la vapeur d'eau, aux liquides et aux gaz. Il ne nécessite pas de suremballage</li><li>. Grande inertie chimique : il existe peu d'interactions contenant/contenu avec le polypropylène, mais les travaux concernant d'éventuelles interactions sont encore peu nombreux</li><li>. Stérilisable en autoclave à 121°C : il résiste à de très fortes variations de pressions lors des phases de conditionnement, de même, il supporte un écart thermique important. Il est stérilisable à 121 °C, comme le verre, et supporte même 130 °C pendant plus d'une heure</li><li>. Coût relativement faible des matières premières et production industrielle aisée</li><li>. Ecologie : le PP est recyclable mais non réutilisable pour la même utilisation. Il peut être incinéré et est combustible sans être polluant. Pas de dégagements nocifs lors de l'incinération</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>. Opacité du matériau : c'est le matériau le moins transparent</li><li>. Maniabilité : la rigidité des parois ne permet pas de supplémentation de grand volume sans enlever au préalable du liquide, de plus ce type de contenant n'est pas collabable</li><li>. Absence de vide : c'est un élément gênant pour apprécier l'intégrité de l'emballage</li><li>. Système non clos : obligation d'une prise à air, risque de contamination et d'embolie gazeuse</li><li>. Investissement industriel relativement élevé</li><li>. Stockage aussi volumineux qu'avec le verre et supérieur à celui des poches</li></ul> |

Dans le tableau suivant sont résumées les qualités intrinsèques de chaque matériau constituant les contenants des poches de solutés pour perfusion.

|   |
|---|
| <b>QUALITES INTRINSEQUES DES CONTENANTS</b> |
|---|

|                                 |   | Flacons rigides                 |                       | Flacon semi-rigide     | Poche souple                 |
|---------------------------------|---|---------------------------------|-----------------------|------------------------|------------------------------|
|                                 | Contenants  | Flacon Verre                    | Flacon PP             | Flacon PE              | Poche PVC                    |
| <b>Sécurité</b>                 | Transparence  | +++                             | +                     | +                      | ++                           |
|                                 | Contamination particulaire                            | ++<br>bouchon                   | +<br>bouchon          | +                      | +                            |
|                                 | Relargage (passage de composants dans la solution)    | non                             | non                   | non                    | oui<br>phtalates             |
|                                 | Compatibilité (absence d'adsorption)                  | ++                              | +                     | +                      | -                            |
|                                 | Résistance physique                                   | +/-                             | +++                   | ++                     | +<br>soudure                 |
|                                 | Imperméabilité aux micro-organismes                   | +++<br>micro-fissures           | +++<br>micro-fissures | +++                    | ++<br>soudure<br>perforation |
|                                 | Système clos (asepsie du système de perfusion)        | -                               | -                     | +                      | +                            |
|                                 | Vide (respect de l'intégrité, stérilité)              | oui                             | non                   | non                    | non                          |
| <b>Facilité d'utilisation</b>   | Supplémentation grand volume                          | +<br>limitée                    | +<br>limitée          | ++                     | +++                          |
|                                 | Anneau ou œillet de suspension intégré                | -                               | +                     | +                      | +                            |
|                                 | Suremballage (propreté externe)                       | -                               | -                     | -                      | +                            |
|                                 | Ecologie  | +<br>recyclable<br>réutilisable | +<br>CO2              | +<br>CO2<br>recyclable | -<br>HCl                     |
|                                 | Poids   | -                               | +/-                   | +                      | +                            |
| <b>Faisabilité industrielle</b> | Imperméabilité à la vapeur d'eau (date de péremption) | +++                             | +++                   | ++                     | +/-                          |
|                                 | Imperméabilité aux gaz (stabilité)                    | +++                             | ++                    | +/-                    | +                            |
|                                 | Facilité de stérilisation                             | +++                             | ++                    | +                      | ++                           |

## CHAPITRE 3. FORMULATION, FABRICATION ET CONTROLES

Seule la composition des matières plastiques, beaucoup plus complexe par rapport à celle du verre, sera développée dans ce chapitre.

### 1) COMPOSITION DES MATIERES PLASTIQUES

Les matières plastiques sont des substances organiques macromoléculaires susceptibles de prendre la forme qui leur est imposée dans des conditions données et de la conserver quand ces conditions disparaissent (34). Ce sont principalement des polymères linéaires ou faiblement ramifiés.

Les principales matières plastiques utilisées comme matériau dans les poches de solutés de perfusion sont le PVC, le PE, le PP et l'EVA (utilisé principalement dans les mélanges ternaires pour nutrition parentérale). Cette liste permet déjà de comprendre que ces divers matériaux, du fait de leurs structures chimiques différentes, auront des comportements eux-mêmes différents vis-à-vis d'un médicament donné.

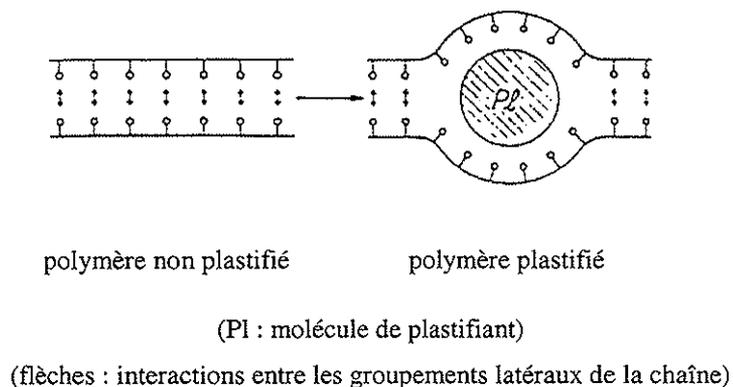
Les hauts polymères ne peuvent que rarement être utilisés tels quels. On est généralement obligé de les mélanger à des adjuvants, soit pour permettre leur transformation sans détériorer le matériau, soit pour améliorer les propriétés du produit fini. Il est évident que les adjuvants utilisés ne doivent pas être toxiques, ni donner un aspect désagréable au produit.

L'ensemble des adjuvants incorporés à un polymère constitue ce que l'on appelle la formulation de la matière plastique (26, 35). Ils sont énumérés ci-après :

#### 1-1) Les plastifiants (ne concerne principalement que le PVC)

Les polymères obtenus sont durs et rigides à température ambiante. L'addition de plastifiants a pour objet de leur conférer souplesse et flexibilité, et donc de rendre les matières plastiques moins fragiles, afin de permettre leur façonnage à des températures inférieures à celles auxquelles il aurait fallu recourir en leur absence.

La souplesse des polymères est liée aux mouvements de chaînes: après la polymérisation, ces mouvements sont limités par la présence de forces intermoléculaires qui confèrent une cohésion au matériau. Les molécules de plastifiants agissent en s'insérant entre les chaînes, ce qui détruit les interactions et rendent donc possible les mouvements browniens qui permettent au polymère de subir des déformations sans rupture (36) (voir le schéma ci-dessous).



Les qualités exigées d'un plastifiant sont, d'être compatible avec la résine de PVC, de ne pas se séparer dans la masse, d'être difficilement extractible et de ne pas subir de migration.

Exemples de plastifiants:

- *phthalates: le plus répandu est le phtalate de di(éthyl-2 hexyle) ou DEHP*
- *adipates: les plus utilisés sont les adipates de dioctyle*
- *les sébaçates*
- *les phosphates*
- *les polyesters*
- *plastifiants secondaires: ce sont des produits qui peuvent être mélangés aux plastifiants primaires cités précédemment. Ce sont des hydrocarbures aromatiques, des polymères dérivés du styrène ou des hydrocarbures chlorés, aromatiques ou aliphatiques.*

## 1-2) Les stabilisants

Ce sont des substances ayant pour but de retarder, ralentir ou inhiber les processus responsables d'altération de la structure pendant la mise en œuvre ou l'utilisation des matériaux (air, chaleur, lumière).

Ils sont classés selon leur mode d'action:

- *antioxydants* : ils évitent la dégradation du polymère par l'air au cours de la fabrication, du stockage et de l'emploi du dispositif. Ce sont des corps stabilisants à hydrogène mobile, qui semblent inhiber la formation des peroxydes et par conséquent, des radicaux qui en dérivent. Ce sont des phénols (noir de carbone), amines, mercaptans, phosphites, dithiocarbamates de zinc,... (exemple : butylhydroxy-toluène),
- *stabilisants thermiques* : ils s'opposent à la dégradation des polymères aux températures élevées requises pour leur transformation. Ce sont des sels de zinc, de calcium, de magnésium, ou bien du stéarate de calcium,
- *anti-UV* : il peut être parfois nécessaire d'ajouter à la résine de PVC des substances anti-UV qui protégeront la matière plastique des radiations agressives (principalement les UV) par opacification. Le noir de carbone, à la dose de 2 %, s'acquitte fort bien de cette tâche.

Le PVC, au cours de sa transformation libère de l'acide chlorhydrique. Toutes les substances évoquées précédemment sont des stabilisants généraux des matières plastiques, mais ne permettent pas de résoudre le problème spécifique du PVC, c'est-à-dire l'élimination de l'acide chlorhydrique (HCl) en cascade, qui est responsable de la coloration du polymère.

Les stabilisants du PVC devront donc avoir deux fonctions principales :

- piéger l'HCl en prévenant ainsi tout effet catalytique,
- substituer aux chlores labiles des groupements stables, retardant ainsi l'amorce des réactions de dégradation et la formation des structures conjuguées très colorées.

### Exemples de stabilisants:

- *les savons* : employés à des concentrations inférieures à 5%,

- les stéarates,
- les époxydes : huile de soja époxydée,
- les colorants – pigments : un colorant doit être miscible au polymère, stable à température de mise en œuvre et compatible avec les autres adjuvants.

### 1-3) Les fongicides et bactéricides

Ils sont destinés à inhiber l'attaque des polymères par les organismes vivants. Ils doivent être utilisés en particulier dans les résines vinyliques plastifiées.

#### Exemples des produits plus fréquents :

- les phénols et quinones halogénés,
- les phtalimides,
- les thiocarbamates de fer, zinc, manganèse,
- les sulfones,
- les composés organiques du zinc, de l'antimoine, de l'arsenic, de l'étain et du mercure,
- les composés organiques contenant le groupement ammonium quaternaire.

### 1-4) Les lubrifiants

Ces adjuvants sont destinés à faciliter la mise en œuvre du PVC en réduisant les frictions entre le polymère et les pièces de la machine (lubrifiants externes) ou les frictions qui existent au sein du polymère lui-même (lubrifiants internes). Ils sont utilisés à des concentrations inférieures à 2%.

- *lubrifiants externes* : ils agissent en formant un film entre la résine et la paroi de métal de la machine de mise en œuvre, améliorant ainsi les propriétés de glissement du matériau. Ce sont généralement des paraffines (huiles ou cires de polyéthylène),
- *lubrifiants internes* : leur action est comparable à une plastification de la résine. On utilise généralement des dérivés de l'acide stéarique (stéarate de calcium, de zinc, de plomb,...).

Outre les adjuvants, les matières plastiques peuvent encore contenir de faibles quantités de produits divers : intermédiaires de la synthèse des monomères, résidus de monomères, oligomères, résidus de catalyseurs ou bien résidus provenant du milieu réactionnel.

Ces quelques notions permettent de comprendre que le fait de désigner un matériau sous un terme général (PVC, PE, PP) n'est pas suffisant pour permettre de conclure à l'absence d'interaction avec les médicaments en raison de la grande variété possible des composants.

## 2) TECHNIQUES DE FABRICATION (37)

### 2-1) Le verre

La production du verre pharmaceutique se décompose en quatre grandes étapes :

- La *composition* : c'est le mélange de matières premières, encore appelé mélange vitrifiable, qui donnera naissance au verre lors de la fusion. La composition détermine les propriétés du verre : la quantité de chaque composant est soigneusement définie et contrôlée par pesée avant d'être intégrée au mélange. La composition est ensuite déversée dans le four.
- La *fusion* : elle recouvre l'ensemble des réactions physico-chimiques qui se produisent lorsque le mélange vitrifiable est porté à haute température dans le four (1 500 °C). La montée en température permet de fondre le mélange puis de l'affiner (élimination des bulles d'oxygène, évaporation des gaz), pour atteindre l'état liquide qui garantit l'homogénéité parfaite du bain de verre. La fusion en continu nécessite des contrôles permanents de la quantité et de la qualité des matières premières enfournées. Ces contrôles constants garantissent une remarquable stabilité dans le temps de la composition du verre et par conséquent de ses propriétés physiques et chimiques.
- Le *formage* : la goutte de verre en fusion (1 000 °C), appelée « paraison », est chargée dans un premier moule dit « ébaucheur » dans lequel la bague et l'ébauche du flacon seront formées par soufflage ou pressage. Cette ébauche est ensuite transférée et soufflée dans le moule « finisseur », qui a la forme définitive du flacon.

- La *recuisson* : le formage du verre génère des contraintes mécaniques essentiellement dues à la faible conductivité thermique du matériau. Le refroidissement du verre s'effectue à des vitesses très différentes selon les zones du flacon : le cœur du verre reste plus chaud que la surface. A l'interface des zones de températures différentes, des tensions peuvent se créer. Il est donc nécessaire d'assurer un refroidissement homogène des articles en verre : c'est la recuisson. Celle-ci consiste à réchauffer tous les flacons à 550 °C dans une arche et à leur faire subir un refroidissement contrôlé aussi homogène que possible.

## 2-2) Le PVC

La fabrication du PVC proprement dite comprend deux phases :

- fabrication du monomère : soit par addition du gaz chlorhydrique sur l'acétylène, soit par chloration de l'éthylène en 1,2-dichloroéthane puis pyrolyse de ce dernier
- polymérisation du monomère pour aboutir à des macromolécules linéaires de longueur moyenne. La réaction de polymérisation est généralement déclenchée par la présence d'un initiateur (peroxydes, nitriles ou rayonnements  $\beta$ ). La masse moléculaire moyenne peut être contrôlée par le choix des conditions opératoires telles que la température ou la présence d'agents de terminaison de chaînes.

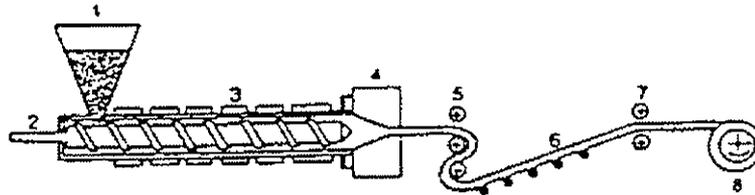
Lorsque l'on a obtenu le polymère vierge, il n'est, le plus souvent, pas utilisable tel quel. On utilise différents adjuvants que l'on mélange aux polymères de PVC afin de pouvoir le transformer facilement, de lui conférer ses caractéristiques physiques, ainsi qu'une certaine stabilité.

Les compositions vinyliques à base de PVC plastifié ou non peuvent être mises en œuvre par toutes les techniques applicables aux matières thermoplastiques (26) :

- extrusion
- extrusion-soufflage
- calandrage
- injection
- thermoformage

### 2-2-1) L'extrusion

➤ Extrusion de feuilles à plat : elle s'effectue à travers une filière à lèvres plates représentée ci-dessous.



1 - trémie d'alimentation  
2 - vis d'extrusion  
3 - chauffage électrique  
4 - filière plate

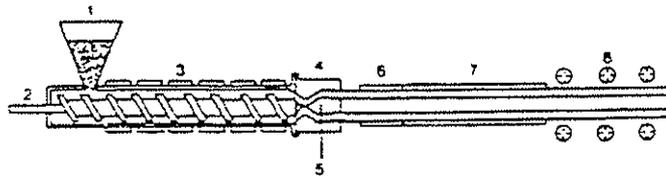
5 - rouleaux polisseurs  
6 - refroidissement  
7 - tirage  
8 - réception

La machine est alimentée par des mélanges se présentant sous forme de poudres sèches, plastifiées ou non, ou sous forme de granulés.

Une grande attention doit être apportée à sa conception, pour obtenir l'écoulement le plus régulier possible de la matière fondue. Un angle mort conduirait, en effet, à une stagnation et à une dégradation thermique de la résine. De plus, il faut éviter des pressions trop élevées en tête, celles-ci modifieraient l'écartement des lèvres de la filière et provoqueraient des variations d'épaisseur intolérables. Les feuilles ainsi obtenues, sont refroidies sur des batteries de cylindres froids puis découpées et éventuellement enroulées.

➤ Extrusion de tubes :

Le polymère formulé, qui se présente le plus souvent sous forme de poudre ou de granulés, est fondu dans le cylindre chauffant d'une extrudeuse à l'aide d'une ou plusieurs vis. La matière, comprimée et échauffée par friction, est forcée à travers une filière de forme appropriée, puis conformée sous vide dans des calibreurs refroidis, pour enfin passer dans des bacs à eau pour le refroidissement complet.



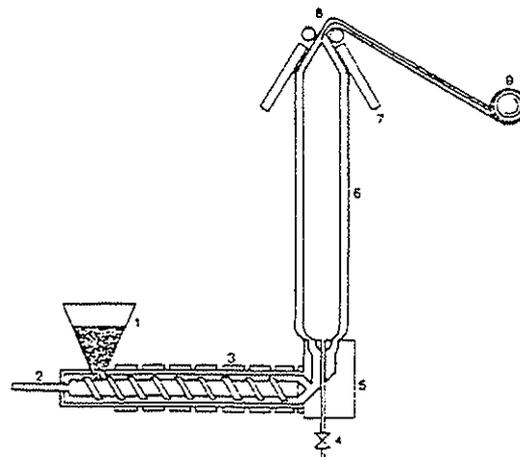
- |                           |                            |
|---------------------------|----------------------------|
| 1 - trémie d'alimentation | 5 - torpille               |
| 2 - vis d'extrusion       | 6 - conformateur           |
| 3 - chauffage électrique  | 7 - bac de refroidissement |
| 4 - tête d'extrusion      | 8 - tirage                 |

### 2-2-2) L'extrusion-soufflage

Ce procédé consiste à extruder le polymère fondu à travers une filière annulaire et à lui faire subir une orientation dans deux sens :

- un étirage longitudinal : la matière est entraînée vers le haut par passage entre les cylindres d'un banc de tirage
- une orientation transversale par gonflage de la bulle à l'air comprimé

- |                                   |
|-----------------------------------|
| 1 - trémie d'alimentation         |
| 2 - vis d'extrusion               |
| 3 - chauffage électrique          |
| 4 - air de gonflage du ballon     |
| 5 - tête d'équerre pour extrusion |
| 6 - ballon                        |
| 7 - panneaux                      |
| 8 - rouleaux presseurs            |
| 9 - tambour de réception          |



On obtient ainsi une gaine tubulaire qui est figée par refroidissement puis mise à plat et enroulée. La gaine obtenue peut ensuite être transformée pour constituer des poches de toutes

contenances, après plusieurs étapes de soudure haute-fréquence réalisée sur une ligne automatique ou semi-automatique.

A partir de cette technique générale, on retrouve deux procédés :

➤ L'extrusion-soufflage classique

Cette méthode sera développée dans le chapitre concernant le polypropylène.

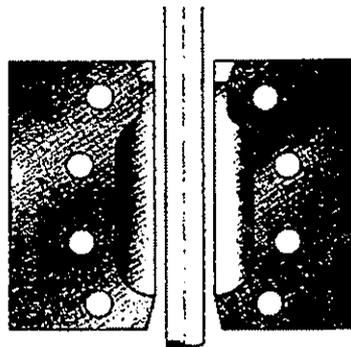
➤ L'extrusion-soufflage avec bi-orientation

Ce procédé consiste à orienter par un étirage bi-axial, dans une plage de température parfaitement définie, les chaînes moléculaires (qui sont désordonnées en extrusion-soufflage classique).

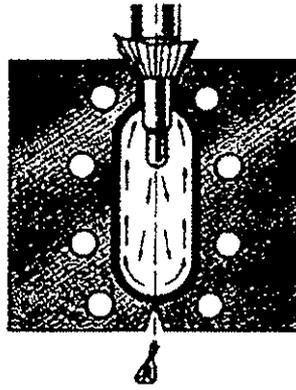
Par refroidissement brusque, cette orientation est "gelée" dans le produit fini et procure une amélioration notable d'un certain nombre de caractéristiques: rigidité, résistance aux chocs et à l'éclatement, transparence, imperméabilité.

L'amélioration de la rigidité permet, en particulier, de produire des articles plus légers pour une même résistance.

- Le moule de préforme se ferme autour du tube extrudé en continu qui est coupé entre la tête d'extrusion et le moule.



- L'unité de fermeture descend en position de soufflage. Le mandrin de pré-soufflage descend à l'intérieur du tube, calibre le col de la bouteille et dans le même temps, l'air injecté gonfle la préforme.

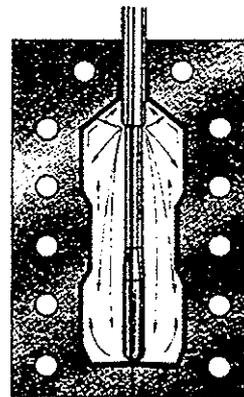
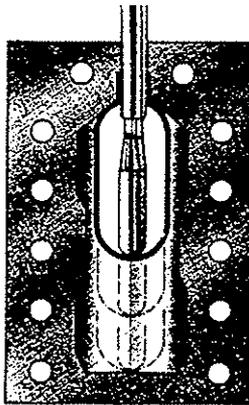


- La préforme accrochée au mandrin est retirée du moule de préforme et prise en charge par le moule d'étirage. La bi-orientation s'effectue par :

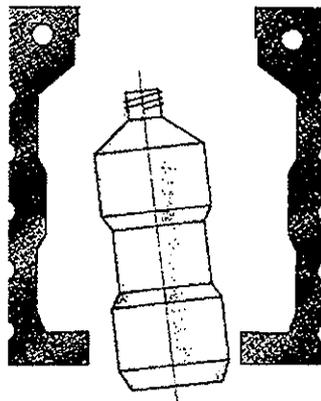
étirage mécanique longitudinal

ou

étirage pneumatique transversal



- Le flacon est alors démoulé et refroidi. Les orientations produites étant "gelées" dans la matière.

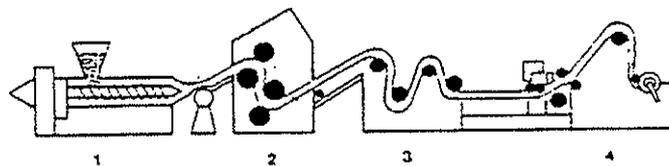


### 2-2-3) Le calandrage

Le calandrage est destiné à la fabrication des films et feuilles de plastiques et d'élastomères ainsi qu'à leur doublage sur support textile ou papier.

Cette technique consiste à faire passer une composition à base de polymères entre des cylindres successifs chauffés, tournant à des vitesses différentes, ce qui assure un malaxage de la matière par friction. L'épaisseur des films ou des feuilles est réglée par l'écartement des cylindres. Une ligne de production par calandrage de film ou de feuille de PVC est constituée:

- d'un équipement de mélange et de gélification: les matières premières, résines, plastifiants, stabilisants, lubrifiants, charges et matières colorantes sont mélangées et pré-gélifiées sur des mélangeurs à cylindres ou des malaxeurs internes. La masse ainsi préparée est homogénéisée dans un laminoir et déversée par l'intermédiaire d'une bande transporteuse entre les deux premiers cylindres de la calandre.
- de la ligne de calandrage: la masse gélifiée formant un bourrelet à l'entrée des deux premiers cylindres est reprise successivement par les cylindres suivants, dont l'écartement va en diminuant jusqu'à l'épaisseur finale désirée. A la sortie de la calandre, la feuille de PVC est conduite par un tapis transporteur dans un refroidisseur composé de cylindres refroidis à l'eau, puis enroulée en bobines ou livrée à plat.



1 - boudineuse

3 - dispositif de refroidissement

2 - calandre à 4 cylindres

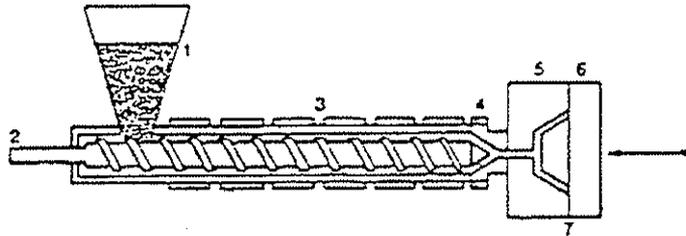
4 - enrouleuse

Ce procédé permet l'obtention de feuilles rigides ou plastifiées d'un très bel aspect de surface et d'une grande régularité d'épaisseur. Il nécessite cependant un investissement élevé.

### 2-2-4) Le moulage par injection

Ce procédé consiste à amener le polymère à un état de fluidité tel qu'il puisse être introduit, au moyen d'une pression élevée, dans la cavité d'un moule.

#### Description du procédé :



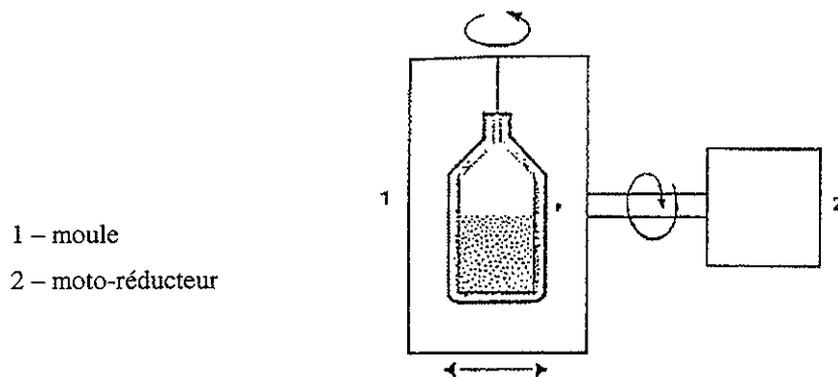
- |                           |                            |
|---------------------------|----------------------------|
| 1 - trémie d'alimentation | 5 - partie fixe du moule   |
| 2 - vis de plastification | 6 - partie mobile du moule |
| 3 - chauffage électrique  | 7 - plant de joint         |
| 4 - buse d'injection      |                            |

- plastification : la matière (poudre, granulés) est amenée, par chauffage, à l'état fluide, homogène, dans lequel elle va pouvoir ensuite être injectée.
- injection : le polymère sous l'action d'un piston ou vérin traverse l'orifice d'injection pour pénétrer dans le moule.
- conformation : la matière est conformée dans le moule avec ou sans pression pendant le temps de son refroidissement (thermoplastiques), permettant ainsi la rigidification des parois de la pièce ou sa polymérisation (thermodurcissables avec moule chauffé).
- éjection : la pièce, une fois terminée, est éjectée pour permettre le moulage suivant. Le procédé est donc discontinu, il permet de grandes cadences, en particulier par l'utilisation de moules multi-empreintes permettant le moulage simultané de plusieurs pièces.

Les poudres de PVC utilisées sont généralement plastifiées et peuvent être mise en œuvre de différentes façons.

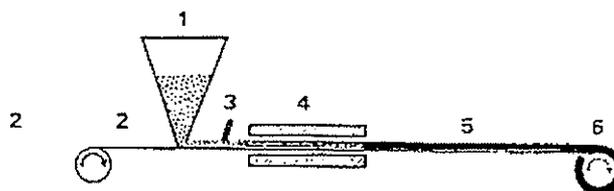
- en moulage par rotation : la poudre est répartie à l'intérieur du moule par rotation simultanée sur deux axes perpendiculaires.

La fusion est assurée par l'action des gaz chauds à l'intérieur d'un four ou par la circulation d'huile chaude dans la double paroi du moule. Le refroidissement est assuré par aspersion d'eau dans le premier cas, ou par substitution de l'huile froide à l'huile chaude dans le second.



- par saupoudrage ou projection de la poudre broyée sur une surface métallique chauffée. La poudre forme alors un revêtement continu et adhérent au métal qui protège de la corrosion chimique ou électrique.

- 1 - trémie d'alimentation
- 2 - support
- 3 - raclette
- 4 - éléments chauffants
- 5 - zone de refroidissement
- 6 - bobine réceptrice



### 2-2-5) Le thermoformage

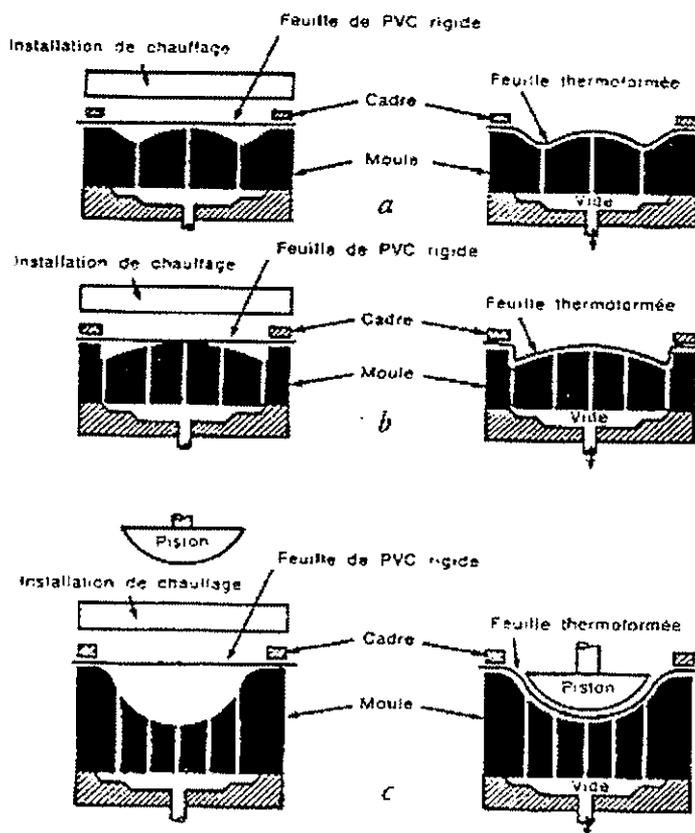
Cette technique est celle utilisée dans la fabrication des poches souples de solutés pour perfusion.

Une feuille de PVC rigide d'épaisseur déterminée et dont les côtés sont fermement fixés par un cadre, est chauffée au moyen d'une puissante installation de type radiant. Le cadre

supportant la feuille, qui a été portée à une température voisine de la température de ramollissement de la matière, est placé au-dessous d'un moule comportant soit une cavité, soit une forme convexe. L'air compris entre le moule et la feuille de PVC est évacué par une série de canaux très fins qui traversent le moule. Le vide étant réalisé, la feuille de PVC ramollie par la chaleur s'applique contre les parois du moule, et la forme obtenue est refroidie en quelques secondes, puis écartée du moule et retirée du cadre qui la soutient. Une machine découpe ensuite les excédents de matière qui entourent l'objet fini.

Les schémas des différentes techniques de thermoformage sont représentés ci-dessous :

- a) formage sous vide dans un moule femelle
- b) formage sous vide dans un moule mâle
- c) formage sous vide dans un moule femelle avec déformation préalable au moyen d'un piston



Après transformation du PVC en poches, d'autres étapes sont alors mises en place :

- impression du texte à chaud sur la gaine déroulée puis soudure de la poche
- découpe des poches et perçage de la fente de fond de poche et des œillets de suspension. La machine écarte les deux feuilles de PVC, introduit et soude les tubulures d'accès puis soude les deux feuilles
- remplissage sous hotte à flux laminaire vertical. Après connexion de la tubulure de la poche au bec de la machine de remplissage, il y a remplissage et obturation par collage du site de perfusion. La dernière étape est l'impression pour l'identification. La poche est enfin suremballée sur machine de thermoformage avant sa stérilisation en autoclave. Ce cycle est suivi par un séchage, une quarantaine et un conditionnement.

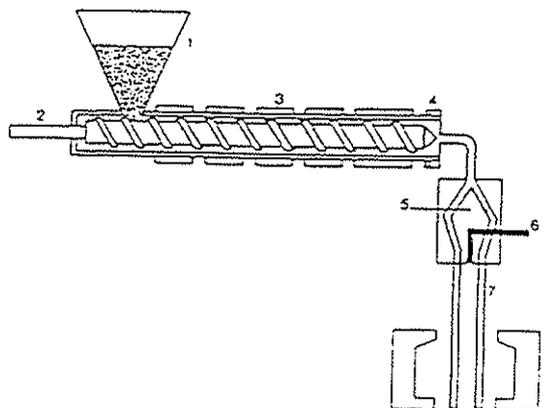
L'ensemble de ces opérations peut être effectué sur une seule machine, selon le procédé « all in line ».

### 2-3) Le PP

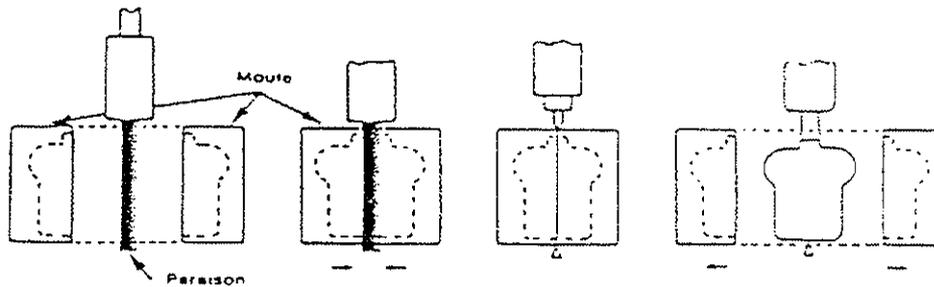
La fabrication des contenants en PP s'effectue selon le procédé d'extrusion-soufflage ou d'injection-soufflage.

La gaine, ou paraison de matière, est extrudée et déformée à chaud par l'insufflation d'air et plaquée sur les parois d'un moule, après blocage de ses extrémités.

- 1 - trémie d'alimentation
- 2 - vis d'extrusion
- 3 - chauffage électrique
- 4 - tête d'extrusion
- 5 - torpille
- 6 - air de soufflage
- 7 - paraison
- 8 - moule



Cette technique comporte quatre stades représentés dans le schéma ci-après :



- l'extrusion d'un tube de dimension déterminée, appelée "paraison",
- fermeture du moule de façon à emprisonner la paraison encore chaude et souple immédiatement après sa sortie de la filière,
- le gonflement de la paraison emprisonnée dans le moule par introduction d'air sous pression. Les parois de la paraison gonflée viennent s'appliquer contre les parois refroidies de la cavité interne du moule,
- l'ouverture du moule, l'éjection du flacon ou du corps creux et l'enlèvement des excédents de matière, surtout au col et à la base. Un nouveau cycle succède immédiatement par la formation d'une nouvelle paraison qui subira les mêmes transformations que la précédente.

#### 2-4) Le PE

Le principe repose sur l'extrusion-soufflage selon le procédé « blow fill seal ». Ce procédé utilise une machine de remplissage automatique dite « Bottle-Pack ». Le récipient est formé, soudé et rempli en même temps au cours du cycle automatique, dans des conditions rigoureuses d'asepsie. La fabrication s'effectue en continu à partir d'un granulat transformé en paraison prenant place dans les mâchoires d'un moule. Puis, successivement, interviennent le soufflage, le remplissage, le scellage et le démoulage du contenant (flacon-poche). Le site de trocardage, qui est réalisé séparément par insertion de l'élastomère thermoplastique dans le bouchon en polyéthylène et scellage de la languette de protection en aluminium, est fixé sur la poche par surmoulage.

La stérilité des sites de trocardage et d'injection est obtenue par une stérilisation préalable par rayonnement gamma. La coiffe en PE intégrant le bouchon est ensuite fixée sur la poche par surmoulage avant que l'ensemble subisse la stérilisation en autoclave (112 °C, durée du plateau : 78 minutes).

La dernière étape consiste à apposer une étiquette pré-imprimée en polyéthylène puis à contrôler l'étanchéité.

## 2-5) Synthèse

D'une manière générale, tous les processus décrits précédemment, développés et appliqués par les laboratoires présents sur le marché français répondent aux normes nationales (Normes Françaises, Pharmacopée Française, Bonnes Pratiques de Fabrication) et internationales (Pharmacopée Européenne, normes ISO 9000) en vigueur.

D'autre part, il est à noter que les étapes principales de la fabrication de solutés massifs sont également les mêmes quel que soit le type de contenant envisagé hormis certaines étapes spécifiques à certains processus de fabrication :

- **Etape 1 :** Validation des matières premières
- *Préparation du contenant dans le cas du verre et de la poche souple PVC*
- **Etape 2 :** Mise en solution
- **Etape 3 :** Filtration
- *'Extrusion-soufflage' dans le cas du PE et du PP*
- **Etape 4 :** Remplissage
- **Etape 5 :** Stérilisation
- **Etape 6 :** Quarantaine
- **Etape 7 :** Conditionnement
- **Etape 8 :** Magasinage

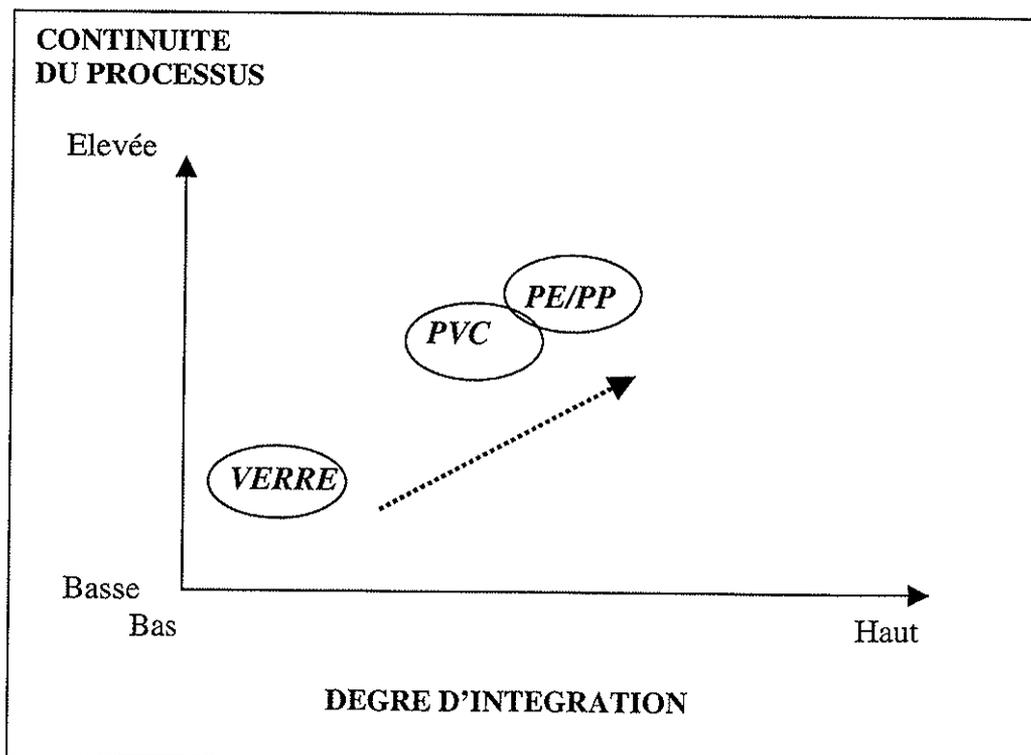
Parmi toutes ces étapes, deux sont plus particulièrement critiques : la filtration, pour limiter le nombre de particules, et surtout la stérilisation, étape essentielle et déterminante pour la qualité du produit fini.

Ce qui diffère entre les différents processus de fabrication, c'est leur caractère continu ou plus ou moins discontinu, ainsi que leur degré d'intégration. Au fil des années, les laboratoires se sont efforcés d'automatiser et d'intégrer au maximum les différentes étapes de fabrication.

Néanmoins, le matériau utilisé, ainsi que le produit final en résultant, constitue une contrainte limitant plus ou moins ce degré d'intégration et imposant ou non une discontinuité du processus.

L'exemple des flacons en verre (fourniture du flacon en verre vide, bouchonnage et sertissage,...) est révélateur des limites de l'intégration et de l'automatisation du procédé de fabrication. Le cas de la technique « Bottle-Pack » est particulier, dans le sens, où cette technique possède un degré d'intégration plus poussé que les autres procédés existants. Néanmoins, la présentation du produit fini (bouchon en élastomère thermoplastique séparé, étiquette collée à l'extérieur du contenant) nécessitent des étapes distinctes. De plus, la structure de l'outil nécessite des investissements considérables et réduit fortement la flexibilité de production (format de contenant, petit lot,...).

Sur le graphe ci-dessous, nous avons positionné les différents procédés de fabrication de solutés massifs en fonction de ces 2 critères, que sont la continuité du processus et le degré d'intégration :



Plus le processus est continu, plus le degré de qualité du produit final est contrôlé et élevé. En effet, un processus totalement continu et intégré va réduire l'intervention humaine, et donc le risque d'erreur en résultant.

D'autre part, une fabrication continue et intégrée est entièrement validable et reproductible dans le temps. Selon l'importance des laboratoires concernés, un processus continu intégré permettra une plus grande flexibilité de production, un degré d'indépendance technologique et industriel plus élevé et ainsi une maîtrise et une responsabilité couvrant l'ensemble des étapes du processus.

### **3) CONTROLES DES MATIERES PLASTIQUES**

Conformément aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), le contrôle de qualité garantit que « les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées et que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits ne sont pas libérés pour l'utilisation, la vente ou l'approvisionnement, sans que leur qualité ait été jugée satisfaisante ».

Un certain nombre d'analyses sont indispensables à la qualité des solutés pour perfusion (23).

#### **3-1) Contrôles des matières premières**

La qualité des matières premières doit être bien définie et reproductible. Pour chaque matière première, une monographie de contrôle est appliquée: cette monographie est opposable si elle se trouve dans la Pharmacopée, sinon les méthodes de contrôles proposées par le fabricant doivent être validées. Quatre types de critères sont habituellement évalués : caractères, identification, essais et dosages.

Les tableaux de la page suivante, décrivent les contrôles de matières premières effectués pour les solutés massifs à base de sels ou de sucres:

| <b>Contrôles</b>                     | <b>NaCl</b>            | <b>KCl</b>             | <b>CaCl<sub>2</sub>, 2H<sub>2</sub>O</b> | <b>CaCl<sub>2</sub>, 6H<sub>2</sub>O</b> |
|--------------------------------------|------------------------|------------------------|--|--|
| Caractères                           | oui                    | oui                    | oui                                      | oui                                      |
| Identification                       | oui                    | oui                    | oui                                      | oui                                      |
| Aspect de la solution                | oui                    | oui                    | oui                                      | oui                                      |
| Acidité ou alcalinité                | oui                    | oui                    | oui                                      | oui                                      |
| Bromures                             | oui ≤ 50 ppm           | oui ≤ 0,1 %            | non                                      | non                                      |
| Ferrocyanures                        | oui                    | non                    | non                                      | non                                      |
| Iodures                              | oui                    | oui                    | non                                      | non                                      |
| Nitrites                             | oui                    | non                    | non                                      | non                                      |
| Phosphates                           | oui ≤ 25 ppm           | non                    | non                                      | non                                      |
| Sulfates                             | oui ≤ 200 ppm          | oui ≤ 300 ppm          | oui ≤ 300 ppm                            | oui ≤ 200 ppm                            |
| Arsenic                              | oui ≤ 1 ppm            | non                    | non                                      | non                                      |
| Baryum                               | oui                    | oui                    | oui                                      | oui                                      |
| Fer                                  | oui ≤ 1 ppm            | oui ≤ 20 ppm           | oui ≤ 10 ppm                             | oui ≤ 7 ppm                              |
| Magnésium et métaux alcalino-terreux | oui                    | oui                    | oui                                      | oui                                      |
| Métaux lourds                        | oui ≤ 1 ppm            | oui ≤ 1 ppm            | oui ≤ 2 ppm                              | oui ≤ 2 ppm                              |
| Perte à la dessiccation              | oui                    | oui ≤ 1,0 %            | non                                      | non                                      |
| Endotoxines bactériennes             | oui                    | non                    | non                                      | non                                      |
| Potassium                            | oui ≤ 500 ppm          | -                      | non                                      | non                                      |
| Sodium                               | -                      | oui ≤ 0,1 %            | non                                      | non                                      |
| Aluminium                            | oui si pour dialyse    | oui si pour dialyse    | oui si pour dialyse                      | oui si pour dialyse                      |
| Dosage                               | oui (Cl <sup>-</sup> ) | oui (Cl <sup>-</sup> ) | oui (Ca <sup>2+</sup> )                  | oui (Ca <sup>2+</sup> )                  |

| <b>Essais</b>                            | <b>Glucose anhydre</b> | <b>Glucose, 1 H<sub>2</sub>O</b> | <b>Mannitol</b>         |
|--|------------------------|----------------------------------|-------------------------|
| Caractères                               | oui                    | oui                              | oui                     |
| Identification                           | oui                    | oui                              | oui                     |
| Aspect de la solution                    | oui                    | oui                              | oui                     |
| Acidité ou alcalinité                    | oui                    | oui                              | oui                     |
| Pouvoir rotatoire spécifique             | oui                    | oui                              | oui                     |
| Sucres étrangers, amidons, dextrines     | oui                    | oui                              | oui (sucres réducteurs) |
| Sulfites                                 | oui                    | oui                              | non                     |
| Chlorures                                | oui                    | oui                              | oui                     |
| Sulfates                                 | oui                    | oui                              | oui                     |
| Arsenic                                  | oui                    | oui                              | non                     |
| Baryum                                   | oui                    | oui                              | non                     |
| Calcium                                  | oui                    | oui                              | non                     |
| Plomb                                    | oui                    | oui                              | oui                     |
| Nickel                                   | non                    | non                              | oui                     |
| Teneur en eau ou perte à la dessiccation | oui ≤ 1 %              | oui : 7 à 9,5 %                  | oui ≤ 0,5 %             |
| Cendres sulfuriques                      | oui ≤ 0,1 %            | oui ≤ 0,1 %                      | oui ≤ 0,1 %             |
| Pyrogènes ou endotoxines bactériennes    | oui                    | oui                              | oui                     |
| Dosage                                   | oui                    | oui                              | oui                     |

### 3-2) Contrôles « en ligne » du produit intermédiaire (pour les processus discontinus, non intégrés)

Ils dépendent du type de procédé de fabrication envisagé. Dans le cas d'un processus fortement intégré tel que le « Bottle-Pack », le contrôle de la qualité s'effectue au niveau du produit final. Dans le cas de la fabrication de flacon en verre ou de poche souple en PVC, on doit effectuer certains contrôles intermédiaires visuels basés sur le principe de l'échantillonnage :

- *vérification des documents concernant* : matières, matériel, locaux, atmosphère
- *contrôle de l'homogénéité de la solution*
- *vérification de l'intégrité du filtre* (point de bulle avant et après filtration)
- *contrôles mécaniques* : pour le verre, ils permettent de vérifier les caractéristiques mécaniques et dimensionnelles des flacons (résistance à la pression verticale, à la pression interne, résistance aux chocs, contrôle dimensionnel, recuisson). Pour la gaine de PVC, seront contrôlés son retrait, son allongement et son épaisseur
- *contrôles optiques* : les machines de contrôle sur ligne visualisent, identifient et éliminent les défauts inhérents au procédé
- *contrôles statistiques* : chaque production de flacons ou de poches, est soumise à des contrôles statistiques selon des règles normalisées
- *contrôle d'étanchéité* des sites d'injection et de perfusion pour les poches souples
- *pour la stérilisation* : contrôles des enregistrements (température, durée, valeur stérilisatrice)
- *recherche du monomère* (chlorure de vinyle)
- *recherche des phtalates* (pour le PVC)
- *contrôle du produit fini* : inspection visuelle, dénomination, étiquette, numéro de lot, date de péremption, titre, volume, contaminations bactérienne et particulaire, stérilité, recherche de pyrogènes (38), étanchéité, contrôles analytiques, contrôles mécaniques

### 3-3) Contrôles du produit fini

Les résultats du contrôle d'un certain nombre d'échantillons du produit fini ne peuvent être extrapolés à l'ensemble du lot que si cet échantillonnage est le reflet fidèle du lot. Il est donc important de procéder au contrôle des conditions de fabrication et au contrôle permanent de la qualité de la fabrication (Voir l'annexe A concernant la préparation et les contrôles relatifs aux poches souples, exemple de la poche Viaflex<sup>®</sup> de Baxter).

Plusieurs types de contrôles pharmaco-techniques sont mis en œuvre pour les lots de solutions injectables :

➤ Contrôles analytiques : contrôle visuel, caractères organoleptiques (aspect, couleur), pH (spécifications de la Pharmacopée Européenne pour chaque type de solutés), densité, viscosité, contrôle du volume extractible, identification et dosage des principes actifs (fondés sur les propriétés propres de l'élément à doser) et osmolarité.

Concernant ce dernier point, des mesures expérimentales faites avec des osmomètres ont permis de déterminer qu'une solution isotonique au plasma doit avoir une osmolarité de 0.279 osmole par litre. La tonicité de la solution peut être mesurée à l'aide d'hématies. En effet, l'étude du comportement des hématies placées en présence de solutions d'osmolarité différente permet de prévoir l'effet éventuel de ces solutions sur les hématies après administration :

- iso-osmolarité ou isotonie : les hématies sont placées dans une solution de même pression osmotique que le plasma sanguin. La concentration molaire étant la même de part et d'autre de la membrane des hématies, il y a état d'équilibre et absence de mouvement de liquide au travers de la membrane
- hypo-osmolarité ou hypotonie : les hématies sont placées dans une solution de concentration molaire inférieure à celle du plasma sanguin. L'eau de la solution va pénétrer à travers la membrane des hématies afin de diluer leur contenu. Cette entrée provoque le gonflement puis l'éclatement des hématies, c'est ce que l'on appelle l'hémolyse
- hyper-osmolarité ou hypertonie : les hématies sont placées dans une solution de concentration molaire supérieure à celle du plasma sanguin. L'eau interne va sortir à travers la membrane des hématies afin de diluer la solution environnante. Les hématies s'aplatissent et se recroquevillent : c'est ce que l'on appelle la plasmolyse.

➤ Essai de stérilité : pour les solutions de perfusion, l'essai de stérilité est réalisé conformément aux recommandations de la Pharmacopée Européenne (3<sup>ème</sup> édition 1998 Addendum 2001, 2.6.1, par filtration aseptique sur membrane filtrante).

➤ Essai d'apyrogénicité : les préparations parentérales satisfont à l'un des essais des endotoxines bactériennes, l'essai sur le lapin ou bien le "LAL - Limulus Test" (2.6.14) ou, dans les cas justifiés, à l'essai des pyrogènes (2.6.8).

➤ Contrôles physiques et mécaniques effectués sur des échantillons de poches. Les analyses suivantes sont effectuées : absence de défaut de soudure, test d'ouverture du suremballage, résistance aux chocs, résistance à la pression, fuite, impression de la poche, intégrité du site de perfusion et du site d'injection.

➤ Comptage particulaire dans la solution à l'aide d'un microscope, selon la méthode 2.9.19 de la Pharmacopée Européenne 3<sup>ème</sup> édition 1997, Addendum 2001. Dans le cas de préparation pur usage humain, les solutions injectables et les solutions pour perfusion conditionnées en récipients de contenance nominale supérieure à 100 ml satisfont à l'essai.

Différents paramètres sont évalués, comme le montre le tableau suivant résumant les paramètres classiques vérifiés pour un soluté pour perfusion :

| Paramètres                                      | Méthodes de contrôle                   |
|---|--|
| Volume extractible                              | Ph. Eur. (3 <sup>ème</sup> éd. 2.9.17) |
| PH (détermination potentiométrique)             | Ph. Eur. (3 <sup>ème</sup> éd. 2.2.3)  |
| Identité et dosage du ou des PA                 | Méthodes spécifiques                   |
| Osmolalité                                      | Ph. Eur. (3 <sup>ème</sup> éd. 2.2.35) |
| Essai de stérilité                              | Ph. Eur. (3 <sup>ème</sup> éd. 2.6.1)  |
| Limpidité et degré d'opalescence des liquides   | Ph. Eur. (3 <sup>ème</sup> éd. 2.2.1)  |
| Pyrogènes                                       | Ph. Eur. (3 <sup>ème</sup> éd. 2.6.14) |
| Contrôles mécaniques                            | Selon monographie du fabricant         |
| Comptage particulaire : particules non visibles | Ph. Eur. (3 <sup>ème</sup> éd. 2.9.19) |

Nous pouvons citer en exemple les protocoles d'analyses prévus dans les monographies de la Pharmacopée Européenne concernant les différentes matières plastiques :

- pour le PVC (28, 29) :

- caractères organoleptiques,
- identification des constituants,
- acidité ou alcalinité,
- absorbance UV,
- recherche de substances réductrices, de chlorure de vinyle, des amines primaires aromatiques, des additifs, phtalates, diacyl-éthylène-diamine, huiles époxydées,
- recherche des éléments suivants : phosphore total, baryum, cadmium, calcium, étain, métaux lourds, zinc,
- résidu à l'évaporation,
- dosage du PVC (dosage des chlorures par le nitrate d'argent après combustion).

De plus, les fabricants du PVC et de la poche vide, réalisent des contrôles complémentaires : chimiques, physiques et biologiques (dont la recherche de toxicité).

- pour le PE (31, 32) :

- caractères organoleptiques,
- identification (spectre IR),
- aspect de la solution,
- acidité ou alcalinité,
- absorbance UV,
- recherche de substances réductrices, des additifs, des métaux lourds extractibles et des cendres sulfuriques.

- pour le PP (33) :

- caractères organoleptiques,
- identification (spectre IR),
- acidité ou alcalinité,
- absorbance UV,

- recherche de substances réductrices, des additifs, des anti-oxydants phénoliques et non phénoliques, des acides et des stéarates,
- recherche des éléments suivants : aluminium extractible, vanadium, zinc extractible, cendres sulfuriques.

Pour chaque lot, un document sera émis reprenant les résultats de l'ensemble des tests effectués et autorisant ou non la libération du lot en question.

Des tests complémentaires de stabilité en temps réel et en conditions variées sont également initiés en vue de confirmer la stabilité du lot concerné selon différents facteurs tels que la température, la lumière et l'humidité.

### 3-4) Contrôles du conditionnement

Les matériaux de conditionnement doivent également être contrôlés. La nature de tous les polymères des différentes parties du conditionnement doit être définie et la composition qualitative complète du matériau plastique doit également être fournie (additifs, anti-oxydants, catalyseurs, stabilisants, plastifiants, lubrifiants, solvants, colorants...).

#### ➤ Contrôles des films plastiques:

- *essais physiques* : perméabilité à la vapeur d'eau et aux gaz (O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>), perte de poids, contamination particulaire, conservation,
- *essais mécaniques* : résistance, dureté, « essai de piqure » pour la fermeture des récipients pour préparation injectable,
- *essais chimiques* : identification des constituants, aspect de la solution, acidité-alcalinité, absorbance UV, substances oxydantes, recherche du monomère résiduel de synthèse du polymère, recherche d'additifs, recherche de solvant résiduel, interaction contenu-contenant,
- *essais toxicologiques* : innocuité, cytotoxicité, test de mutagénicité et de réactivité
- *imperméabilité aux micro-organismes.*

#### ➤ Contrôles des flacons de verre :

- *détermination de la résistance hydrolytique* : les essais de résistance hydrolytique visent à évaluer la stabilité des verres vis-à-vis de l'eau à 121 °C. Elle s'exprime

par la résistance du verre à la cession de substances minérales solubles dans de l'eau en titrant l'alcalinité de la solution. Elle est rigoureusement vérifiée suivant trois méthodes : essai de résistance hydrolytique de surface, méthode sur poudre de verre et méthode de surface sur récipient traité. Elle est systématiquement contrôlée pour chaque production de flacons et chaque type de verre. D'autre part, en fonction des besoins de l'utilisateur et de l'agressivité dans le temps des solutions conditionnées, la résistance hydrolytique permet d'optimiser le choix du type de verre en fonction des interactions contenant-contenu,

- *contrôles physicochimiques* : ils valident la composition du mélange vitreux et les qualités originales du verre, induites par sa composition. Pour tous les types de verre, les principaux contrôles sont : la composition chimique mesurée par spectrométrie ou fluorescence X, la transmission de la lumière pour les flacons de verre colorés. Pour les flacons à usage parentéraux de types I et II, les contrôles suivants sont effectués : la résistance à la centrifugation, la recherche de chlorures, le choc thermique (pour s'assurer du comportement optimal des flacons pouvant subir des variations de température durant les phases de conditionnement, lavage et stérilisation),
- *essais mécaniques* : résistance, dureté,
- *essais chimiques* : résistance chimique, recherche d'arsenic et de chlorures.

### 3-5) Etudes de stabilité

Ces études visent à établir dans quelle mesure la qualité d'un médicament s'altère au cours du temps et sous l'influence de divers facteurs extérieurs (température, lumière ...).

Concernant la stabilité du produit fini, les études sont menées :

- *soit en temps réel* : 2 lots sont stockés dans des conditions normales avec contrôle périodique initial puis à 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48 et 60 mois, à une température entre 19 et 25°C, une hygrométrie de 50 à 70 % et en l'absence de luminosité,
- *soit en conditions accélérées* : température élevée (35, 40 et 45°C) pendant une courte durée de stockage (21 jours).

Les caractéristiques étudiées lors des études de stabilité ne diffèrent de celles utilisées dans le contrôle du produit fini que par trois aspects :

- un dosage des produits de dégradation,

- une étude de la perte de masse (pour les contenants en plastique) : en effet, cette dernière est essentielle à envisager, car dans des conditions normales de conservation, la perméabilité du contenant à la vapeur d'eau provoque une perte de masse notable avec une concentration du principe actif. Très souvent, les fabricants effectuent un léger sous-dosage et/ou un léger suremplissage pour tenir dans les spécifications à la fois à libération et à péremption,
- une étude approfondie de l'interaction contenu-contenant : recherche du plastifiant DEHP, des anti-oxydants BHA et BHT, et parfois des éventuels produits de migration.

#### 4) SYNTHÈSE

Les contenants des solutés de perfusion se sont beaucoup diversifiés ces dernières années avec un passage progressif des flacons rigides en verre aux poches souples composées de différents matériaux.

Certaines qualités traditionnelles des flacons de verre (transparence, imperméabilité, recyclabilité...) se distinguent de celles des poches souples (système clos, souplesse,...). Mais il est certain qu'aucun matériau n'est idéal selon ces critères et ne l'emporte sur tous les autres.

Parmi les matériaux plastiques, le PVC, du fait de son caractère polyvalent, est largement utilisé en France, mais il est actuellement concurrencé par de nouveaux concepts à base de matériau présentant moins d'incompatibilités. Il peut s'agir soit de composant simple : flacon ou poche en polyéthylène dans des gammes de produits encore limitées, soit de matériau complexe : poche multicouches de nature différentes avec du polyéthylène comme constituant de la face interne.

Si le polyéthylène apporte une réponse adaptée aux problèmes d'incompatibilités lors de son utilisation, il présente néanmoins des faiblesses fonctionnelles pour les utilisateurs et pose de nombreuses difficultés aux industriels en termes de facilité de stérilisation (en composant unique) du fait de sa faible température de stérilisation, imposée par son bas point de fusion et qui nécessite donc une durée très longue du plateau de stérilisation.

Le polypropylène, de point de fusion plus élevé, présente les mêmes avantages en termes d'inertie que le polyéthylène mais ses principaux défauts sont sa rigidité relative et sa faible transparence.

## **CHAPITRE 4 : EXIGENCES ET CRITERES DE CHOIX D'UN MATERIAU**

Il nous faut distinguer quatre types d'exigences relatives au matériau utilisé pour fabriquer un contenant pour solutés massifs intraveineux :

- exigences liées aux contraintes industrielles
- exigences pharmaco-techniques
- exigences dictées par l'utilisateur final
- exigences relatives au respect de l'environnement

### **1) EXIGENCES INDUSTRIELLES**

Les exigences des laboratoires pharmaceutiques quant au choix du matériau et de la technologie prennent en compte les contraintes de fabrication et les objectifs de rendement.

Elles peuvent être résumées de la manière suivante :

- matériau unique compatible avec la plupart des solutions médicamenteuses existantes pour voie intraveineuse
- matériau unique permettant de fabriquer tous les formats de contenants exigés (de 50 à 5000 ml)
- matériau facilement stérilisable à la vapeur d'eau
- matériau autorisant un processus de fabrication le plus continu et le plus intégré possible
- matériau dont le coût de la matière première est relativement bas par rapport au prix de vente du produit fini
- matériau dont le coût de production est relativement bas par rapport au prix de vente du produit fini

## 2) EXIGENCES PHARMACO-TECHNIQUES

Sur le plan pharmaco-technique, nous pouvons résumer, comme suit, les critères de choix des matériaux utilisés pour les contenants de solutés massifs :

- matériau offrant une inertie chimique élevée afin de réduire au maximum les phénomènes d'interaction « contenant-contenu »
- matériau résistant à des températures extrêmes d'utilisation : -25°C, + 50°C
- matériau offrant une perméabilité faible à la vapeur d'eau et aux gaz
- matériau permettant une stabilité du contenu suffisante en fonction de la rotation des stocks dans les services et au niveau de la pharmacie à usage intérieur
- matériau présentant un très faible risque de contamination particulaire
- matériau conforme à la Pharmacopée Française et Européenne

## 3) EXIGENCES DE L'UTILISATEUR FINAL

Les critères de fonctionnalité et les critères liés à la sécurité pour l'utilisateur final revêtent une importance critique. L'exemple du remplacement du verre par les poches souples de type PVC confirme l'importance de ces deux critères. En effet, les propriétés intrinsèques du PVC (souplesse, résistance au choc,...) combinées à une présentation plus fonctionnelle et ergonomique (2 sites séparés, protecteur de stérilité aisément amovible,...) ont défini un « standard » sur le marché.

D'une manière générale, les exigences, calquées sur la norme définie par les poches souples en PVC sont les suivantes :

- matériau autorisant une grande facilité d'utilisation
- matériau suffisamment transparent permettant un contrôle visuel du conditionnement avant usage et un contrôle de l'homogénéité des ajouts extemporanés
- matériau souple permettant une administration en système « clos », sans recours à une prise d'air et dès lors, éliminant tout risque de contamination et d'embolie gazeuse

- présentation du contenant et donc matériau autorisant une connexion aisée et aseptique du perforateur ainsi que des ajouts médicamenteux dans le contenant : 2 sites séparés, protecteur de stérilité facilement identifiable et amovible,...
- matériau résistant mécaniquement (choc, manchette à pression,...) et non traumatisant, de part l'existence de contraintes particulières d'utilisation du contenant par le personnel hospitalier
- matériau autorisant une manutention et un stockage aisés

#### 4) EXIGENCES ENVIRONNEMENTALES

Rappelons avant tout, que sur le plan juridique, la responsabilité de la destruction des matières plastiques incombe au chef de l'établissement hospitalier, en application de la loi n° 75-633 du 15 juillet 1975, selon laquelle tout producteur de déchets est responsable de leur devenir.

Le décret n° 97-1048 du 6 novembre 1997 relatif à l'élimination des déchets d'activités de soins à risques infectieux, établit que : « toute personne qui produit des déchets est tenue de les éliminer. Cette obligation incombe à l'établissement de santé lorsque ces déchets sont produits dans un tel établissement ... / ... Les personnes mentionnées ci-dessus peuvent, par une convention qui doit être écrite, confier l'élimination de leurs déchets d'activités de soins et assimilés à une autre personne qui est en mesure d'effectuer ces opérations. »

Ce décret donne la définition suivante des déchets d'activités de soins : « Ce sont les déchets issus des activités de diagnostic, de suivi et de traitement préventif, curatif ou palliatif, dans les domaines de la médecine humaine et vétérinaire ». Parmi ces déchets, sont soumis aux disposition de ce décret ceux qui :

- « soit présentent un risque infectieux, du fait qu'ils contiennent des micro-organismes viables ou leurs toxines, ...
- soit, même en l'absence de risque infectieux, relèvent de l'une des catégories suivantes :
  - a) *matériels et matériaux piquants* ou coupants destinés à l'abandon, qu'ils aient été ou non en contact avec un produit biologique ;
  - b) *produits sanguins* à usage thérapeutique incomplètement utilisés ou arrivés à péremption ;

c) *déchets anatomiques humains*, correspondants à des fragments humains non aisément identifiables. »

L'environnement devient donc un critère important dans le choix d'un contenant à perfusion.

Sans effectuer un bilan écologique total, plusieurs éléments doivent être pris en compte dans l'analyse de l'impact environnemental du matériau pour l'hôpital :

- matériau générant un très faible poids après usage (conteneur vide + suremballage si requis)
- matériau générant un très faible volume après usage (conteneur vide + suremballage si requis)
- matériau recyclable (ou réutilisable dans le cas du verre)
- matériau incinérable et dont la combustion ne génère pas de sous-produits hautement polluants pour la couche d'ozone

Les deux premiers critères conditionnent directement le coût du traitement des déchets (après usage) à charge de l'hôpital. Les deux autres critères concernent la protection de l'environnement (possibilité de recyclage du produit), dans son ensemble, et la protection de la couche d'ozone en particulier.

Il est probable, que dans un avenir plus ou moins proche, des contraintes légales, sur le plan environnemental, influenceront sur le choix d'un contenant (ou matériau) pour les solutés massifs utilisés en milieu hospitalier.

Le tableau récapitulatif ci-dessous résume le positionnement des différents matériaux utilisés dans la fabrication des contenants de solutés pour perfusion, suivant les exigences pré-citées dans ce chapitre :

| <b>Exigences</b>         |  | <b>Flacon en verre</b> | <b>Poche souple PVC</b> | <b>Contenant semi-rigide en PE/PP</b> |
|--------------------------|--|------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
| <b>UTILISATEUR FINAL</b> |  |                        |                         |                                       |
|                          | <b>Maniabilité</b>                     | -                      | ++                      | -                                     |
|                          | <b>Transparence</b>                    | ++                     | ++                      | -                                     |
|                          | <b>Souplesse</b>                       | -                      | ++                      | -                                     |
|                          | <b>Manipulation aseptique et aisée</b> | -                      | ++                      | -                                     |
|                          | <b>Résistance mécanique</b>            | -                      | ++                      | +                                     |
|                          | <b>Stockage</b>                        | -                      | ++                      | -                                     |
| <b>PHARMACOLOGIE</b>     |  |                        |                         |                                       |
|                          | <b>Inertie chimique</b>                | ++                     | -                       | ++                                    |
|                          | <b>Résistance à la température</b>     | -                      | +                       | +                                     |
|                          | <b>Perméabilité</b>                    | ++                     | -                       | ++                                    |
|                          | <b>Stabilité</b>                       | ++                     | -                       | ++                                    |
|                          | <b>Contamination particulaire</b>      | +                      | +                       | +                                     |
| <b>ENVIRONNEMENT</b>     |  |                        |                         |                                       |
|                          | <b>Poids</b>                           | -                      | +                       | -                                     |
|                          | <b>Volume</b>                          | -                      | +                       | -                                     |
|                          | <b>Recyclabilité</b>                   | ++                     | +                       | +                                     |
|                          | <b>Incinération</b>                    | ++                     | -                       | ++                                    |
| <b>INDUSTRIE</b>         |  |                        |                         |                                       |
|                          | <b>Unicité du matériau</b>             | ++                     | ++                      | ++                                    |
|                          | <b>Stérilisation ± 121°C</b>           | ++                     | ++                      | PE -<br>PP ++                         |
|                          | <b>Processus continu et intégré</b>    | -                      | +                       | ++                                    |
|                          | <b>Coût des matières premières</b>     | ++                     | -                       | ++                                    |

## **CHAPITRE 5 : PROBLEMES DES INCOMPATIBILITES ENTRE LE PVC ET LES SOLUTES MEDICAMENTEUX**

Une des utilisations les plus importantes d'un contenant pour solutés massifs est de véhiculer des médicaments par voie intraveineuse, après avoir subi une période de stockage plus ou moins longue. La solution médicamenteuse étant ainsi en contact plus ou moins prolongé avec le contenant, la compatibilité médicamenteuse revêt, dès lors, une importance non négligeable.

« Compatibilité médicamenteuse » est un terme général qui réfère aux interactions pouvant apparaître à différents niveaux : interaction « Contenu-Contenu », interaction « Contenu-Diluant », interaction « Contenu-Contenant ».

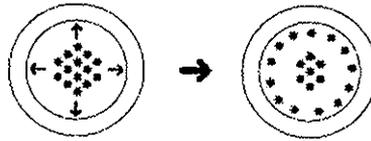
En ce qui concerne l'administration de médicaments par voie intraveineuse, il est important de connaître les incompatibilités potentielles à chacun de ces niveaux car elles peuvent directement influencer le traitement du patient sur le plan thérapeutique voire toxicologique. Cependant, nous ne nous intéresserons ici qu'à une seule sorte d'interaction : l'interaction « Contenu-Contenant » .

### **1) COMPATIBILITES CONTENU-CONTENANT (39, 40, 41, 42, 43)**

Les interactions « Contenu-Contenu » et « Contenu-Diluant » ne sont pas étudiées dans ce dossier et le lecteur pourra se référer à la notice scientifique ou à des publications afférentes à la molécule étudiée. Par contre, toute interaction de type « Contenu-Contenant » peut modifier, plus ou moins sensiblement, la solution médicamenteuse administrée au patient.

On distingue quatre types majeurs d'interaction « Contenu-Contenant » , reposant sur trois phénomènes fondamentaux, qui interviennent par ordre chronologique : l'adsorption, l'absorption et la perméation. Le contenant peut aussi interagir sur le contenu par migration (relargage) de substances chimiques ou d'ions (présents dans le matériau, ou le traversant du fait de sa perméabilité).

## 1-1) Phénomène d'adsorption



C'est un phénomène de surface, réversible. A l'équilibre, l'adsorption conduit à la formation d'une couche monomoléculaire de soluté sur l'interface liquide/solide. En effet, lorsqu'une première couche de molécules médicamenteuses a tapissé la surface, la fixation s'arrête. Comme la couche de molécules fixées est monomoléculaire, l'adsorption n'intéresse qu'un nombre relativement restreint de molécules. La liaison des molécules de principe actif sur la surface solide est faible : interactions électrostatiques, hydrophiles, nucléophiles, liaisons dipôle-dipôle, liaisons hydrogènes, forces de Van der Waals...

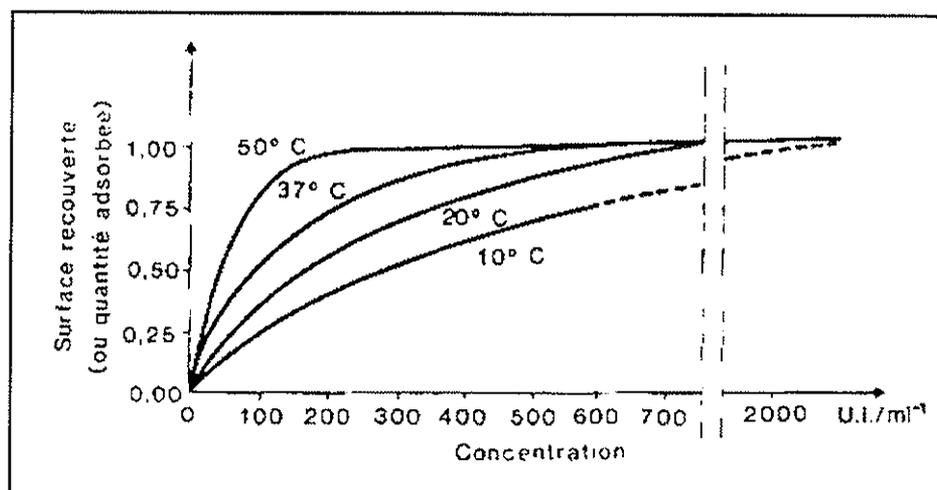
La formation de ces liaisons dépend des propriétés physico-chimiques du principe actif (structure moléculaire), de la surface de contact, de l'affinité soluté / solide, de la nature du solvant, du pH du milieu et des pKa des composés.

Ce processus est très rapide, de l'ordre de quelques secondes ou quelques minutes (quasi immédiat si la température est élevée). Le niveau d'équilibre correspond à la saturation des sites de fixation : à ce moment là, la quantité adsorbée ne dépendra que de l'affinité des molécules de principe actif pour le matériau, ainsi que de l'étendue de la surface de contact offerte. L'affinité, elle-même, est susceptible de variation et dépend de paramètres physico-chimiques, tels que la température la structure moléculaire, le pH du milieu et l'ionisation.

Les courbes de Langmuir ci-après, exprimant la quantité adsorbée en fonction de la concentration du soluté dans la phase liquide, nous montrent que l'élévation de la température favorise ce phénomène d'adsorption :

## « Modèle » d'un équilibre d'adsorption, isothermes de Langmuir

(d'après Arnaud, Dauphin et Mignot, 1986)

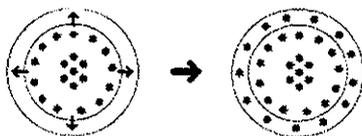


Ces isothermes traduisent la population moléculaire fixée à la surface. Aux faibles concentrations, les molécules fixées ne peuvent couvrir la surface. Aux fortes concentrations, la surface est saturée et l'augmentation de la concentration n'a plus d'influence sur les quantités fixées.

En ordonnée : surface de la couche monomoléculaire (ou quantité absorbée) en fonction de la concentration du soluté en unités par millilitre à différentes températures d'expérience (exemple de l'Insuline).

Exemples de molécules : Insuline (44, 45, 46, 47), Nimodipine.

### 1-2) Phénomène d'absorption (48, 49)

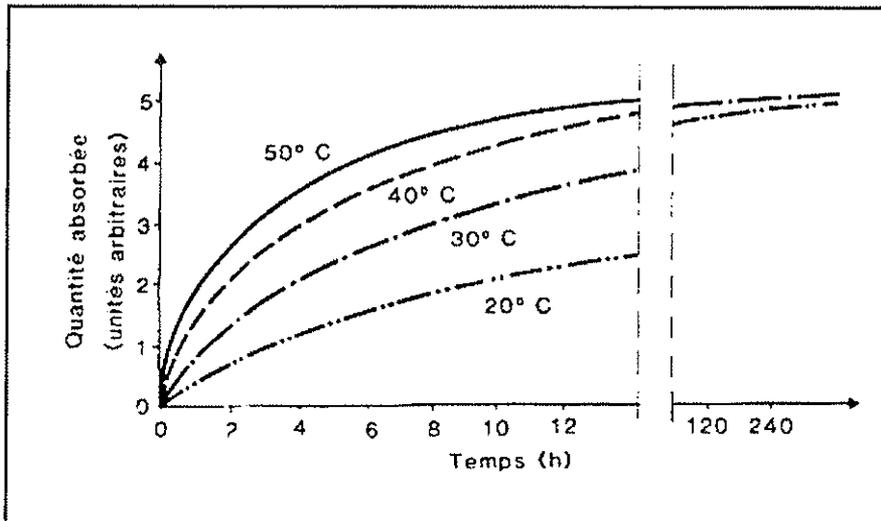


L'absorption fait suite au processus d'adsorption. Elle correspond à la pénétration des molécules médicamenteuses dans l'épaisseur du matériau. A l'inverse du phénomène d'adsorption, sa cinétique est lente, car elle nécessite la pénétration du soluté dans la phase

solide à partir de la couche adsorbée en surface. Les phénomènes ne sont, en effet, observables qu'au bout de plusieurs heures, voire de plusieurs jours, comme le montre la représentation graphique de l'absorption en fonction du temps de contact ci-après.

« Modèle » cinétique d'un phénomène d'absorption

(d'après Arnaud, Dauphin et Mignot, 1986)



Le temps est en heures ou en jours. La concentration initiale est toujours la même, seules les températures varient d'une expérience à l'autre. On observe que seule la cinétique s'accélère quand la température augmente. Il s'ensuit que plus le solide aura une structure amorphe, plus les molécules absorbées en son sein seront en désordre et y diffuseront. Ceci explique pourquoi le PVC souple, qui est un mélange peu structuré d'une résine et d'une grande masse de plastifiants, présente de grandes dispositions à l'absorption. Les polyoléfinés, polymères purs, nettement moins amorphes, sont à l'opposé du PVC, beaucoup moins absorbantes.

(exemple de la Trinitroglycérine)

L'absorption est fonction du gradient de concentration (loi de Fick) et du coefficient de partage liquide/solide du principe actif. La diffusion est plus facile dans les structures amorphes (PVC) que dans les structures cristallines (polyoléfinés).

Deux groupes de facteurs conditionnent cette diffusion :

- *des facteurs dimensionnels* : ce phénomène dépend des dimensions respectives des molécules et des espaces ouverts entre les chaînes polymériques. La taille des

molécules doit être, évidemment, inférieure à celle de ces espaces pour que la pénétration soit possible.

- *des facteurs physico-chimiques* comme l'affinité soluté / polymère : les polymères lipophiles absorbent très bien dans leurs espaces inter-chaînes les longues molécules aliphatiques des corps gras, comme ils absorbent leurs plastifiants, adipates et phtalates. Les groupements électrophiles ou nucléophiles portés par la molécule de soluté changeront son comportement vis à vis du polymère.

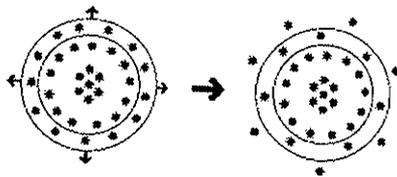
De même, le pH ou la force ionique de la solution influencent le caractère du groupe fonctionnel porteur de la charge. Le changement de ces deux paramètres peut donc avoir une influence sur l'affinité soluté / polymère. Un matériau lipophile laissera par exemple pénétrer plus facilement des molécules de même nature.

L'absorption ne fait pas intervenir de réactions chimiques. La quantité absorbée est proportionnelle à la concentration des molécules en solution à l'équilibre, de la masse du solide et de l'affinité du médicament pour le contenant.

La cinétique est accélérée par l'augmentation de la concentration initiale en solution et par l'importance du débit circulant dans la tubulure.

Exemples de molécules : Chlorpromazine, Diazépam, Nitrazépam, Nitroglycérine (50, 51, 52, 53), Oxazépam, Phénothiazine, Thiopental, Warfarine,...

### 1-3) Phénomène de perméation



La perméation, ou déperdition, résulte de la migration des molécules du soluté dans le solide (plastique) par absorption, puis de son passage à l'extérieur, où les molécules de principe actif forment une couche monomoléculaire en surface et s'évaporent. C'est ainsi que l'on peut observer l'appauvrissement d'une solution contenant des molécules actives migratrices dans les plastiques (par exemple, si les plastifiants s'évaporent, le PVC va se durcir avec le temps).

Il faut pour cela augmenter la température ambiante pour donner au phénomène une vitesse non négligeable.

La perméation peut elle-même se terminer par un phénomène d'adsorption, mais sur la face externe cette fois-ci. La vitesse du phénomène augmente avec l'élévation de la température.

On peut distinguer deux types de perméation :

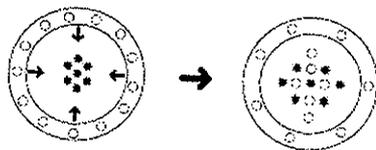
- perméation à la vapeur d'eau
- perméation aux gaz

De manière évidente, plus la perméation est élevée, plus la stabilité des solutés massifs et/ou mélanges sera courte.

Le verre ainsi que les copolymères précités (PVC, PE, PP) répondent tous aux exigences de stabilité imposées par les autorités ainsi que par les utilisateurs (rotation des stocks). Le verre possède le taux d'imperméabilité aux gaz et à la vapeur d'eau le plus élevé. Quant au PVC, il présente une perméabilité à la vapeur d'eau et aux gaz importante, ce qui contraint l'industrie à conditionner les poches souples en PVC dans un suremballage (30). Tout comme le PVC, le PE (basse densité), seul, n'offre pas une barrière au gaz suffisante pour conditionner des solutions d'acides aminés ou des solutions incluant du bicarbonate (CO<sub>2</sub>).

*Exemple de molécules : Bicarbonate, Diazépam (54), Trinitrine.*

#### 1-4) Phénomène de relargage (leaching) ou de migration



Des substances chimiques (additifs de fabrication, produits de dégradation liés à la conservation ou à la stérilisation) ou des ions, sont susceptibles d'être libérés par le contenant dans la phase liquide. Ils peuvent ensuite réagir en solution avec le principe actif ou les excipients et modifier les propriétés thérapeutiques ou la tolérance du médicament.

Par exemple, il peut s'agir d'une chélation du principe actif par des ions passés en solution, ou de réactions chimiques conduisant à l'inactivation du principe actif ou à sa dégradation.

Ce phénomène est proportionnel à la densité et à la solubilité des composants de la paroi du contenant. Il est conditionné par le coefficient de partage solide/liquide, la solubilité de ces différentes substances dans la solution de principe actif, mais également par l'épaisseur de la paroi, la surface de contact et la perméabilité aux gaz et à la vapeur d'eau. Les principes actifs ne jouent pas le rôle principal dans les phénomènes de migration des composants du contenant vers le contenu. En revanche, les substances auxiliaires (excipients, adjuvants) ont des propriétés dissolvantes très prononcées vis-à-vis des matériaux plastiques ou des additifs et peuvent les extraire rapidement du matériau, comme par exemple le paclitaxel ou Taxol®.

En effet, l'excipient contenu dans ce produit, l'huile de ricin poly-oxy-éthylénée, peut provoquer la libération par le PVC de phtalate de diéthyl-2 hexyl (DEHP) en quantité croissante avec le temps et la concentration. Par conséquent, le Taxol® ne doit pas être dilué, conservé, ni administré dans des récipients plastifiés en PVC.

De la même façon, cette migration de DEHP est retrouvée dans le sang conservé au contact du PVC, au cours des hémodialyses (55), ou encore dans les émulsions lipidiques utilisées en alimentation parentérale (56).

Mais, d'une façon générale, on peut dire que les taux de diéthyl-2 hexyl-phtalate retrouvés dans les solutés aqueux restent habituellement très inférieurs à ce qu'ils peuvent être dans le sang ou les lipides (57, 58).

*Exemple de molécules : plastifiants (DEHP –diéthyl-hexyl-phtalate) (59).*

Les phénomènes de migration liés au contact des matériaux, des récipients en plastique ou des médicaments, donnent lieu à des réactions très diverses, qui affectent aussi bien la solidité et la qualité du matériau que le comportement du médicament lui-même.

La recherche des migrations constitue une partie intégrante de l'étude de stabilité des principes actifs et des formes pharmaceutiques.

## 2) PARAMETRES INFLUENÇANT LA FIXATION DES MEDICAMENTS

Plusieurs paramètres peuvent influencer les phénomènes d'interaction « Contenant-Contenu » décrits ci-dessus (23) :

### 2-1) Nature du matériau

Celui-ci joue un rôle fondamental. C'est ainsi par exemple que la *nitroglycérine*, le *diazépam*, la *warfarine* et le *thiopental sodique*, qui tous se fixent dans des proportions élevées sur le PVC, ne montrent qu'une affinité très faible pour le PP, leur taux de fixation dans ce cas étant inférieur à 3% (60).

De même, la fixation de l'*insuline* est faible sur les polyoléfinés par rapport à celle du PVC (61).

D'une façon générale, les médicaments se fixent beaucoup plus souvent sur le PVC que sur le PE ou le PP. C'est qu'en fait, l'absorption dans la matrice du polymère correspond à une diminution de l'ordre du système. En effet, le PVC contient une grande proportion d'adjuvants qui contribuent à lui donner une structure amorphe.

### 2-2) Structure moléculaire du principe actif

La nature précise du principe actif peut modifier le taux de fixation sur un matériau donné, en raison de sa structure. On peut citer comme exemple, l'influence de la structure des *benzodiazépines* sur leur fixation.

### 2-3) Concentration du principe actif

La perte de principe actif est concentration-dépendante pour la plupart des médicaments :

- le pourcentage de médicament fixé augmente quand la concentration augmente, exemple, lors du phénomène d'absorption avec le *diazépam*, la *nitroglycérine* ou la *phénothiazine*.
- le pourcentage de médicament fixé diminue quand la concentration de la solution augmente : on peut rencontrer ce phénomène dans les cas où le principe actif ou les excipients (solvant non aqueux) altèrent le polymère et induisent des modifications de ses propriétés physico-chimiques (perméabilité-adsorption).

Cependant, d'autres comportements peuvent être distingués :

- le pourcentage de médicament fixé pourra être indépendant de la concentration initiale : c'est ce que l'on observe dans les phénomènes d'adsorption, où, en présence de fortes concentrations de principe actif, la surface de contact sera saturée et on aboutira à un état d'équilibre pour lequel l'augmentation de la concentration n'aura plus d'influence sur les quantités fixées.

#### **2-4) Coefficient de partage du principe actif**

La lipophilie intrinsèque du principe actif est une propriété physico-chimique importante qui conditionne son affinité avec le polymère. Elle peut être évaluée par le coefficient de partage (hexane/eau ou octanol/eau). Il existe une bonne corrélation entre le coefficient de partage (hexane/eau) et la fixation des principes actifs sur le PVC.

#### **2-5) Solubilité du principe actif**

Une bonne solubilisation du principe actif dans la phase aqueuse diminue son affinité pour la matière plastique et réduit donc les interactions contenant-contenu.

#### **2-6) Temps de contact**

L'adsorption est un mécanisme rapide, limité par la saturation des sites de fixation. La prolongation du temps de contact ne modifie donc pas la quantité adsorbée.

Par opposition, l'absorption est un phénomène lent, temps-dépendant : donc plus le temps de contact est prolongé, plus la quantité fixée sera importante.

#### **2-7) Surface de contact**

Lors des phénomènes d'adsorption ou d'absorption, l'augmentation de la surface de contact (pour un volume constant de solution) conduit à la fixation d'une plus grande quantité de principe actif.

## 2-8) Nature du véhicule utilisé pour l'administration du principe actif

Il semblerait que le pH du solvant et son pouvoir tampon soient des facteurs essentiels. Ainsi, le *dropéridol* se conserve bien dans des poches en PVC lorsque le véhicule est un soluté de chlorure de sodium à 0,9 % (pH  $\approx$  5), mais se fixe dans le cas d'un soluté de Ringer lactate (pH  $\approx$  6) (62).

La fraction fixée sur les matières plastiques est la fraction non ionisée du principe actif, car a plus lipophile. Par conséquent, toute variation de pH favorisant l'ionisation du médicament induit une diminution des interactions avec le contenant. Le choix de la composition de la solution (glucose 5 %, chlorure de sodium 0,9 %, eau, tampons...) est donc critique pour les médicaments acides ou basiques. L'état d'ionisation détermine également la lipophilie et son affinité pour le matériau du contenant.

Il est convenu aussi, indépendamment du contenant, que les principes actifs peuvent présenter des incompatibilités du fait de leur caractère  $H^+$  ou  $OH^-$ .

Par conséquent, les dérivés de la *phénothiazine* qui sont des bases faibles et se fixent sur le PVC lorsqu'ils sont sous forme ionisée, sont très liés au matériau en milieu alcalin. Inversement, des acides faibles comme les barbituriques (*thiopental*) et la *warfarine*, qui se lient également sous forme non ionisée, sont très fixés au matériau en milieu acide.

Enfin, le véhicule peut parfois réduire le taux de fixation du principe actif en augmentant sa solubilité dans la phase aqueuse et en diminuant son affinité pour la matière plastique. Ainsi, la présence de 10 % de propylène glycol, qui intervient comme co-solvant, baisse assez sensiblement la fixation du *diazépam* par rapport à celle observée dans le soluté isotonique du chlorure de sodium (54).

## 2-9) Température

L'élévation de la température favorise la diffusion des molécules et donc leur absorption.

### **3) CONSEQUENCES DE CES INTERACTIONS**

#### **3-1) Conséquences thérapeutiques**

Sur le plan clinique, les interactions contenant-contenu sont des causes d'imprécision de la dose administrée et peuvent entraîner des sous ou des sur-dosages.

Il est évident que la rétention par le matériau d'une quantité de principe actif supérieure à 10% peut être à l'origine d'échecs thérapeutiques, du fait d'un sous-dosage, notamment pour les médicaments à marge thérapeutique faible.

L'inefficacité du traitement induit alors une augmentation de la posologie qui peut conduire à un surdosage, si le taux de fixation diminue pour des concentrations supérieures. Inversement, une modification du matériel utilisé (perfuseur en PVC, sur la face en contact avec les médicaments, par rapport à un perfuseur en PE), peut éventuellement entraîner un surdosage.

Les substances relarguées par le contenant (ions) peuvent interagir avec les molécules médicamenteuses et les inactiver.

#### **3-2) Conséquences toxicologiques**

Des effets toxiques peuvent être induits par :

- les substances relarguées par le contenant
- les produits de dégradation du polymère formés au cours de la conservation.
- les produits de dégradation du principe actif catalysés par les constituants du contenant

#### **3-3) Autres conséquences**

Les interactions médicaments-matériaux peuvent également aboutir à :

- des difficultés sur le plan technologique, concernant le choix de composés non toxiques et/ou ne migrant pas, comme adjuvants par exemple,
- des difficultés sur le plan analytique lors des études de migration dues essentiellement au secret qui couvre la formulation des matériaux.

#### 4) PRINCIPALES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES RETROUVEES AVEC LE PVC

On trouvera dans le tableau suivant une synthèse des résultats obtenus au cours des nombreux travaux effectués. Ce tableau représente les principaux médicaments injectables dont la concentration en principe actif a été mesurée lorsqu'ils étaient mis en contact avec des récipients ou du matériel en polychlorure de vinyle plastifié (23).

Il n'était cependant pas possible de mentionner dans chaque cas les conditions expérimentales précises (surface, temps de contact, débit), qui varient considérablement d'une étude à l'autre. L'indication des sources bibliographiques permettra de palier les conséquences de cette impossibilité.

En cas d'instabilité, la perte de principe actif est attribuée principalement à un phénomène d'absorption, à l'exception de l'*insuline*, pour laquelle l'adsorption est prépondérante.

| Dénomination            | Spécialités  | Solvant                   | Stabilité  | Biblio         |
|-------------------------|--|---------------------------|--|----------------|
| Acétazolamide sodique   | Diamox <sup>®</sup>                                  | NaCl 0,9 %                | Stable   | 43             |
| Aciclovir               | Zovirax <sup>®</sup>                                 | NaCl 0,9 %<br>Glucose 5 % | Stable à 4°C et à 23°C pendant au moins 24 h   | 63             |
| Acide ascorbique        | Laroscorbine <sup>®</sup><br>Vitamine C <sup>®</sup> | NaCl 0,9 %<br>Glucose 5 % | Stable à 23°C avec une protection lumineuse (moins de 10 % de perte) mais instable lors d'une exposition à la lumière (perte d'au moins 50 à 65 %) | 64<br>65       |
| Acide nicotinique       | Bronchospray <sup>®</sup>                            | Eau distillée             | Stable   | 66             |
| Amikacine               | Amiklin <sup>®</sup>                                 | NaCl 0,9 %<br>Glucose 5 % | Stable   | 67             |
| Aminophylline           |  | NaCl 0,9 %                | Stable   | 43             |
| Amiodarone chlorhydrate | Cordarone <sup>®</sup><br>Corbionax <sup>®</sup>     | NaCl 0,9 %<br>Glucose 5 % | Instable, dans le Glucose, perte de 40 % de la concentration après 120 h à température ambiante  | 68             |
| Amoxicilline sodique    | Clamoxyl <sup>®</sup><br>Augmentin <sup>®</sup>      | NaCl 0,9 %                | Stable   | 43             |
| Ampicilline sodique     | Totapen <sup>®</sup>                                 | NaCl 0,9 %                | Stable   | 43             |
| Bléomycine sulfate      | Bléomycine <sup>®</sup>                              | Glucose 5 %               | Instable : environ 10% de pertes après 0,7 h à température ambiante sans protection lumineuse  | 69             |
| Carboplatine            | Paraplatine <sup>®</sup>                             | NaCl 0,9 %<br>Glucose 5 % | Stable au moins 9 jours à température ambiante dans le noir  | 70<br>71       |
| Carmustine              | Bicnu <sup>®</sup>                                   | NaCl 0,9 %<br>Glucose 5 % | Instable : perte de 10 % de carmustine (1,25 mg/ml) quand elle est conservée dans du Glucose 5 %   | 69<br>71<br>72 |

|                                   |                         |   |   |                |
|-----------------------------------|-------------------------|---|---|----------------|
|                                   |                         |   | en moins d'1 h, et perte de 35 % après 4 h  | 73             |
| Céfalotine sodique                | Keflin®                 | NaCl 0,9 %                                  | Stable  | 43             |
| Céfoxitine sodique                | Mefoxin®                | NaCl 0,9 %                                  | Stable  | 43             |
| Ceftazidime                       | Fortum®                 | NaCl 0,9 %<br>Glucose 5 %                   | Stable en présence de lumière à température ambiante pendant 24 h et à 4°C pendant 7 jours  | 74<br>75       |
| Cefuroxime                        | Zinnat®                 | NaCl 0,9 %<br>Glucose 5 %                   | Stable en présence de lumière à température ambiante pendant 24 h et à 4°C pendant 7 jours  | 75             |
| Céphaloridine                     |                         | NaCl 0,9 %<br>Glucose 5 %                   | Stable en présence de lumière à température ambiante pendant 24 h et à 4°C pendant 7 jours  | 75             |
| Chloramphénicol succinate sodique | Cébénicol®              | NaCl 0,9 %                                  | Stable  | 43             |
| Chloroquine sulfate               | Nivaquine®<br>Savarine® | NaCl 0,9 %                                  | Stable lors d'une conservation à 21 °C dans l'obscurité pendant 24 h  | 76             |
| Chlorpromazine chlorhydrate       | Largactil®              | NaCl 0,9 %                                  | - Stable à pH<4 : seulement 5 % de perte pendant 2 jours lors d'une conservation à température ambiante<br>- Interaction à pH>4 : 86 % de perte pendant 2 jours à pH 7,4 lors d'une conservation à température ambiante | 64<br>77       |
| Cimétidine                        | Tagamet®                | NaCl 0,9 %                                  | Stable  | 43             |
| Cisplatine                        | Cisplatyl®              | NaCl 0,9 %<br>Glucose 5 %                   | Stable pendant au moins 14 jours à 30 °C et 9 jours à température ambiante, en absence de lumière, malgré un phénomène d'évaporation pouvant augmenter la concentration du principe actif                               | 78<br>70       |
| Clindamycine phosphate            | Dalacine®               | NaCl 0,9 %<br>Glucose 5 %<br>Ringer lactate | Stable  | 79             |
| Clomipramine hydrochloride        | Anafranil®              | NaCl 0,9 %<br>Glucose 5 %                   | Légère rétention au bout de 24 h à température ambiante (surtout dans le NaCl), diminution de 7 % après 72 h  | 80<br>81<br>82 |
| Clonazépam                        | Rivotril®               | NaCl 0,9 %<br>Glucose 5 %                   | Instable  | 83             |
| Clorazébate dipotassium           | Tranxène®<br>Noctran®   | NaCl 0,9 %<br>Glucose 5 %                   | Stable à 4 °C pendant 12 h. Après 72 h, il y a une légère diminution de la concentration (5 %)  | 84             |
| Cloxacilline                      | Orbénine®               | NaCl 0,9 %                                  | Stable  | 43             |
| Cyanocobalamine                   | Vitamine B12®           | Eau distillée                               | Stable  | 66             |
| Cyclophosphamide                  | Endoxan®                | Glucose 5 %                                 | Stable pendant 24 h dans du Glucose 5 % à température ambiante et sans protection lumineuse   | 69             |
| Cytarabine                        | Aracytine®<br>Cytarbel® | NaCl 0,9 %<br>Glucose 5 %                   | Stable à 4 °C, à l'abri de la lumière pendant 7 jours<br>Stable pendant 24 h dans du Glucose 5 % à température ambiante et sans protection lumineuse  | 69<br>71       |

|                                   |                                |   |  |  |
|-----------------------------------|--------------------------------|---|--|--|
| Dacarbazine                       | Déticène®                      | NaCl 0,9 %<br>Glucose 5 %                   | Stable à 4 °C, à l'abri de la lumière pendant 7 jours<br>Stable pendant 24 h dans du Glucose 5 % à température ambiante et sans protection lumineuse   | 69<br>71                                   |
| Dactinomycine ou Actinomycine D   | Cosmégen-Lyovac®               | Glucose 5 %                                 | Stable pendant 24 h dans du Glucose 5 % à température ambiante et sans protection lumineuse  | 69   |
| Dexaméthasone phosphate disodique | Soludécadron®                  | NaCl 0,9 %                                  | Stable   | 43   |
| Diazépam                          | Valium®                        | NaCl 0,9 %<br><br>Glucose 5 %               | Interaction : perte d'au moins 55 % en 24 h lors d'une conservation à 21 °C dans l'obscurité, et de 75 % après 7 j (augmentée par les mouvements)<br>Interaction : suivant les auteurs, on observe une perte pouvant aller de 25 % à 70 % après 24 à 72 h à température ambiante, et de 70 % également après 24 h à 4 °C | 76<br>85<br>54<br>60<br>86<br><br>87<br>88 |
| Diltiazem                         | Tildiem®                       | NaCl 0,9 %                                  | Instable   | 60   |
| Dobutamine chlorhydrate           | Dobutrex®                      | NaCl 0,9 %<br>Glucose 5 %<br>Ringer lactate | Stable   | 89   |
| Docétaxel                         | Taxotère®                      | NaCl 0,9 %<br>Glucose 5 %                   | Instable : existence d'un risque de précipitation  | 90   |
| Dopamine chlorhydrate             | Dopamine®                      | NaCl 0,9 %                                  | Stable   | 43   |
| Doxorubicine                      | Adriblastine®<br>Doxorubicine® | Glucose 5 %                                 | Stable pendant 48 h dans du Glucose 5 % à température ambiante et sans protection lumineuse.<br>La Doxorubicine est plus stable dans le PVC que dans du verre  | 73<br>69                                   |
| Doxycycline                       | Tolexine®                      | NaCl 0,9 %                                  | Stable   | 43   |
| Dropéridol                        | Droleptan®                     | NaCl 0,9 %<br>Glucose 5 %                   | Stable au moins 7 jours  | 91   |
| Enoxaparine sodique               | Lovenox®                       | NaCl 0,9 %                                  | Stable 48 h à 20-22 °C   | 92   |
| Etoposide                         | Vépéside®                      | Glucose 5 %<br>NaCl 0,9 %                   | Stable<br>Stable pendant au moins 96 h à 24 °C, un peu moins stable lors d'une conservation à 4°C qui n'est pas recommandée en raison d'un phénomène de précipitation.<br>L'étoposide ne doit d'ailleurs pas être conservé dans des poches en PVC de part l'existence d'un relargage de phtalates                        | 93<br>94                                   |
| Etoposide phosphate               | Etopophos®                     | NaCl 0,9 %<br>Glucose 5 %                   | Stable 7 jours à 32 °C et 31 jours à 4 °C ou 23 °C   | 95   |
| Filgrastim                        | Neupogen®                      | NaCl 0,9 %                                  | Stable   | 96   |
| Fluorouracile                     | Fluoro-Uracile®                | NaCl 0,9 %                                  | Stable à 4 °C pendant 7 jours dans   | 97   |

|   |                                |   |   |                         |
|---|--------------------------------|---|---|-------------------------|
|   |                                | Glucose 5 %                                     | du NaCl et 5 j dans le Glucose (moins de 10 % de perte après 55 jours).<br>Une autre étude démontre une stabilité de 14 jours à 4 °C ou 21 °C dans les deux solvants.<br>Le 5-fluorouracile est plus stable dans le PVC que dans du verre | 98<br>99<br>71<br>69    |
| Foscarnet                                   | Foscavir®                      | NaCl 0,9 %                                      | Stable au moins 30 jours à 25 °C avec lumière et à 5 °C et 25 °C sans lumière   | 100                     |
| Fotémustine                                 | Muphoran®                      | Glucose 5 %                                     | Stable 8 h à 22 °C avec une protection lumineuse<br>Stable 48 h à 4 °C avec une protection lumineuse<br>Par contre, lors d'une exposition à la lumière, la concentration décroît rapidement   | 101                     |
| Ganciclovir sel sodique                     | Cymévan®                       | NaCl 0,9 %<br>Glucose 5 %                       | Stable 35 jours à 5 °C et 25 °C   | 102<br>103              |
| Gemcitabine                                 | Gemzar®                        | NaCl 0,9 %<br>Glucose 5 %                       | Stable 35 jours à 4 °C et 23 °C avec ou sans lumière  | 104<br>71               |
| Gentamicine sulfate                         | Gentalline®                    | NaCl 0,9 %                                      | Stable  | 43                      |
| Hydrocortisone acétate et succinate sodique | Hydrocortisone®                | NaCl 0,9 %                                      | Stable  | 43<br>60                |
| Insuline                                    |                                | NaCl 0,9 %<br>Glucose 5 %<br>Ringer lactate     | Instable  | 44<br>105<br>106<br>107 |
| Isosorbide dinitrate                        | Risordan®<br>Langoran®         | NaCl 0,9 %                                      | Instable : de 20 à 30 % de perte lors d'une conservation à 21 °C dans l'obscurité pendant au moins 7 h  | 76<br>108<br>109        |
| Leucovorine calcique ou Acide folinique     | Lederfoline®                   | Glucose 5 %                                     | Stable au moins 24 h dans du Glucose 5 % à température ambiante et sans protection lumineuse  | 69                      |
| Lidocaïne chlorhydrate                      | Xylocaïne®                     | NaCl 0,9 %<br>Glucose 5 %                       | Stable entre pH 6,12 et 6,28<br>Instable si pH 7,96   | 110                     |
| Lorazépam                                   | Témesta®                       | NaCl 0,9 %<br>Glucose 5 %<br><br>Ringer lactate | Instable Stable lors d'une conservation à 21 °C dans l'obscurité<br>Instable: 8 à 9 % de perte après 7 jours à 4 °C, 17 % après 24 h à 24 °C et perte de 27 à 29 % après 24 h à 37 °C   | 76<br>111<br>112        |
| Maprotiline hydrochloride                   | Ludiomil®                      | NaCl 0,9 %<br>Glucose 5 %                       | Stable pendant au moins 24 à 72 h   | 80<br>81                |
| Melphalan                                   | Alkéran®                       | NaCl 0,9 %<br>Glucose 5 %                       | Stable à 4 °C, à l'abri de la lumière pendant 7 jours   | 71                      |
| Méthotrexate                                | Ledertrexate®<br>Méthotrexate® | NaCl 0,9 %<br>Glucose 5 %                       | Stable à 4 °C, à l'abri de la lumière pendant 7 jours   | 71<br>69                |

|                              |  |   |   |                         |
|------------------------------|--|---|---|-------------------------|
|                              | Novatrex <sup>®</sup>                          |   | Stable au moins 24 h dans du Glucose 5 % à température ambiante et sans protection lumineuse  |                         |
| Méticilline sodique          |  | NaCl 0,9 %                                  | Stable  | 43                      |
| Midazolam                    | Hypnovel <sup>®</sup>                          | NaCl 0,9 %<br>Glucose 5 %<br>Ringer lactate | Stable lors d'une conservation pendant 24 h à 21 °C dans l'obscurité (surtout dans le Glucose), ou à 4 °C pendant au moins 24 h   | 64<br>76<br>84<br>113   |
| Milrinone                    | Corotrope <sup>®</sup>                         | NaCl 0,9 %<br>Glucose 5 %                   | Stable pendant au moins 72 h avec ou sans exposition à la lumière   | 114                     |
| Mithramycine ou Plicamycine  | Mithracine <sup>®</sup>                        | Glucose 5 %                                 | Stable au moins 24 h à température ambiante et sans protection lumineuse  | 69                      |
| Mitomycine                   | Amétycine <sup>®</sup>                         | NaCl 0,9 %                                  | Stable au moins 24 à température ambiante et sans protection lumineuse.<br>La Mitomycine est plus stable dans le PVC que dans des flacons verre   | 69                      |
| Morphine chlorhydrate        |  | NaCl 0,9 %                                  | Stable  | 43                      |
| Nicardipine                  | Loxen <sup>®</sup>                             |   | Instable : 85 % de perte après 24 h à température ambiante et sans protection lumineuse   | 115                     |
| Nimodipine                   | Nimotop <sup>®</sup>                           |   |   |                         |
| Nitrazépan                   | Mogadon <sup>®</sup>                           | NaCl 0,9 %                                  | Instable  | 60                      |
| Nitroglycérine ou Trinitrine | Lénital <sup>®</sup>                           | NaCl 0,9 %<br>Glucose 5 %                   | Interaction : plus de 40 % de perte lors d'une conservation à 4 °C et de 50 à 70 % à 23 °C pendant 24 h dans l'obscurité  | 76<br>116<br>117<br>118 |
| Nitroprussiate de sodium     | Nitriate <sup>®</sup>                          | Glucose 5 %                                 | Stable  | 43                      |
| Oxazépan                     | Séresta <sup>®</sup>                           | NaCl 0,9 %                                  | Instable  | 60                      |
| Paclitaxel                   | Taxol <sup>®</sup>                             |   |   | 119                     |
| Péthidine chlorhydrate       | Dolosal <sup>®</sup>                           | NaCl 0,9 %                                  | Stable  | 43                      |
| Phénobarbital sodique        | Gardéнал <sup>®</sup>                          | NaCl 0,9 %                                  | Stable  | 60                      |
| Phénytoïne sodique           | Dilantin <sup>®</sup><br>Di-Hydan <sup>®</sup> | NaCl 0,9 %                                  | Stable  | 43                      |
| Prednisolone                 | Hydrocortancyl <sup>®</sup>                    | NaCl 0,9 %                                  | Stable  | 43                      |
| Procaïne chlorhydrate        | Procaïne <sup>®</sup>                          | NaCl 0,9 %                                  | Stable  | 43                      |
| Prométhazine hydrochloride   | Phénergan <sup>®</sup>                         | NaCl 0,9 %                                  | Stable à pH<4 : seulement 5 % de perte pendant 2 jours lors d'une conservation à température ambiante<br>Interaction à pH>4 : 59 % de perte pendant 2 jours à pH 7,4 lors d'une conservation à température ambiante | 64                      |
| Propafénone hydrochloride    | Rythmol <sup>®</sup>                           | Glucose 5 %                                 | Stable 48 h à 20-22 °C en présence de lumière   | 120                     |
| Propofol                     | Diprivan <sup>®</sup>                          | Glucose 5 %                                 | Instable : perte d'environ 22 % après 24 h à 23 °C ou 4 °C  | 121                     |

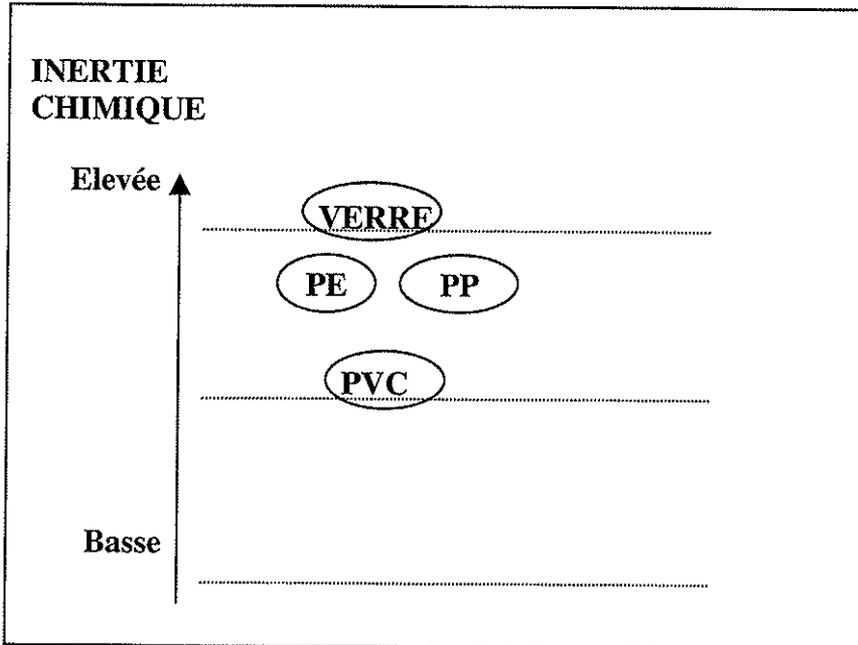
|                            |                                   |   |  |           |
|----------------------------|-----------------------------------|---|--|-----------|
| Propranolol chlorhydrate   | Avlocardyl®                       | NaCl 0,9 %<br>Glucose 5 %<br>Ringer lactate | Stable   | 122       |
| Quinidine sulfate          | Quinimax®                         | NaCl 0,9 %                                  | Stable   | 43        |
| Quinine sulfate            |                                   | Glucose 5 %                                 | Stable pendant 8 h à 22 °C, pendant 48 à 72 h à 4 °C et pendant 96 h à 45 °C   | 43<br>123 |
| Rémifentanil hydrochloride | Ultiva®                           |   | Instable   | 121       |
| Rétinol acétate            | Avibon®<br>Hydrosol polyvitaminé® | NaCl 0,9 %<br>Glucose 5 %                   | Instable   | 66        |
| Riboflavine                | Vitamine B2®                      | NaCl 0,9 %                                  | Interaction : perte de 50 % de la concentration après 8 h de conservation à la lumière, pas de perte si on l'effectue dans l'obscurité | 65        |
| Sufentanil                 | Sufenta®                          | NaCl 0,9 %                                  | Instable : 12 % de perte pendant 2 jours à 32 °C, mais stable à 4 °C pendant au moins 21 jours (moins de 4 % de perte)                 | 124       |
| Tacrolimus                 | Prograf®                          | Glucose 5 %                                 | Instable par l'existence de phénomène de migration   | 64        |
| Téniposide                 | Véhem®                            | NaCl 0,9 %<br>Glucose 5 %                   | Stable   | 93        |
| Thiamine                   | Vitamine B1®                      | Glucose 5 %                                 | Stable pendant au moins 24 h   | 64<br>66  |
| Thiopental sodique         | Nesdonal®                         | NaCl 0,9 %                                  | Stable lors d'une conservation à 21 °C dans l'obscurité pendant 24 h<br>Instable lors d'un pH inférieur à 9                            | 60<br>76  |
| Ticarcilline               | Ticarpen®<br>Claventin®           | NaCl 0,9 %<br>Glucose 5 %                   | Stable   | 67        |
| Tobramycine sulfate        | Nebcine®                          | NaCl 0,9 %                                  | Stable   | 43        |
| Topotécan                  | Hycamtin®                         | NaCl 0,9 %<br>Glucose 5 %                   | Stable 24 h à température ambiante et 7 j à 5 °C   | 125       |
| Trifluoropérazine          | Terfluzine®                       | NaCl 0,9 %                                  | Stable   | 43        |
| Triméthoprime              | Bactrim®                          | NaCl 0,9 %                                  | Stable   | 43        |
| Tropisétron                | Navoban®                          | NaCl 0,9 %<br>Glucose 5 %                   | Stable pendant au moins 2 semaines   | 126       |
| Vancomycine                | Vancocine®                        | NaCl 0,9 %<br>Glucose 5 %                   | Stable pendant au moins 24 h pour des conservations à 23 °C ou à 4 °C  | 67<br>118 |
| Viloxazine                 | Vivalan®                          | NaCl 0,9 %<br>Glucose 5 %                   | Stable pendant au moins 24 à 72 h à température ambiante et à la lumière   | 80<br>81  |
| Vinblastine sulfate        | Velbé®                            | Glucose 5 %                                 | Stable pendant au moins 24 à température ambiante et à la lumière  | 69        |
| Vincristine sulfate        | Oncovin®                          | Glucose 5 %                                 | Instable : 10 % de pertes après 10 h à température ambiante et à la lumière  | 69        |
| Vinorelbine                | Navelbine®                        | NaCl 0,9 %<br>Glucose 5 %                   | Stable à 4 °C, à l'abri de la lumière pendant 7 jours  | 71        |

|                  |            |            |  |    |
|------------------|------------|------------|--|----|
| Warfarine sodium | Coumadine® | NaCl 0,9 % | Instable : 24 % de perte lors d'une conservation à 21 °C pendant 24 h dans l'obscurité | 76 |
|------------------|------------|------------|--|----|

Dans la majorité des cas, on n'observe aucune différence de stabilité des médicaments anticancéreux dans les contenants en verre ou en plastiques, mais il existe un certain nombre d'exceptions.

La *carmustine* et le sulfate de *bléomycine* doivent être administrés dans des flacons en verre uniquement car ils sont instables dans les poches de PVC. Les perfusions continues de *doxorubicine* et de *5-fluorouracile* sont délivrées plus complètement dans des contenants en PVC que dans du verre. La *mitomycine* diluée dans un soluté injectable de Glucose 5 % n'est stable ni dans le verre, ni dans le PVC, il est donc recommandé pour cette molécule de l'administrer uniquement dans du NaCl à 0,9 %.

Nous avons repris, ci-dessous, un graphe relatif au positionnement des différents matériaux connus pour la fabrication de solutés massifs, en fonction de leur inertie chimique :



Le verre est le matériau de référence concernant la compatibilité médicamenteuse puisqu'il n'existe que peu de molécules interagissant avec lui.

Les polymères les plus souvent utilisés (PVC, PE, PP) présentent des inerties chimiques relativement faibles. On peut considérer cependant que le PE et le PP sont les matériaux les plus « inertes » puisqu'ils interagissent très faiblement avec la solution médicamenteuse. On ne connaît, d'ailleurs, que très peu d'incompatibilités médicamenteuses avec les copolymères tels que le PE et PP.

Le PVC offre l'avantage d'être le matériau dont on connaît le mieux les interactions avec le contenu, mais il offre également le désavantage de pouvoir interagir avec certaines molécules. Il reste, cependant, un matériau de choix sur le plan pharmaco-technique puisque proportionnellement, le nombre d'incompatibilités avec le PVC référencées avec précision dans la littérature scientifique est marginal, par rapport à l'ensemble des molécules intraveineuses utilisées en milieu hospitalier et pour lesquelles il n'existe aucun phénomène d'interaction avec le PVC.

Il semble quand même capital, sur le plan pharmaco-technique, de pouvoir utiliser un matériau qui présente l'inertie chimique la plus grande et ainsi une très faible interaction contenu-contenant.

L'étude de ces interactions, quelle que soit la forme pharmaceutique au contact d'un conditionnement en matière plastique, comporte plusieurs phases qui s'imbriquent les unes dans les autres :

- la validation des méthodes (HPLC, CCM, méthodes spectrales)
- la mise en évidence et l'évaluation des phénomènes de migration
- la fixation éventuelle de limites tolérables pour la fixation sur le matériau ou le relargage dans le médicament
- la mise en évidence, le cas échéant, de transformations chimiques ou d'incompatibilités imputables aux produits qui ont migré dans le matériau ou le médicament

La connaissance de la composition des matières plastiques (nature du polymère et principaux additifs), les essais généraux dans des conditions variées, agressives et adaptées aux conditions climatiques de conservation des récipients, comme des médicaments, mettent en évidence les problèmes d'interaction et de migration. L'accumulation des données permet de prévoir les phénomènes et réactions et de mettre en oeuvre les méthodes de vérification adaptées.

L'étude rejoint d'ailleurs celle de la stabilité et de la durée de conservation. La date limite d'utilisation découle du maintien des caractéristiques techniques et physico-chimiques du produit utilisé et de la fixation de limites pour les produits de dégradation, ou formés par interaction et des migrations compatibles avec la sécurité d'emploi et les données toxicologiques.

On peut donc conclure que le choix d'un conditionnement en matières plastiques ne dépend pas uniquement de critères techniques, d'impératifs esthétiques et commerciaux ou de considérations de transport et de stockage, qu'il est évidemment nécessaire de prendre en considération, mais repose préalablement sur des données scientifiques et expérimentales acquises au cours d'études très poussées.

## CHAPITRE 6 : REGLEMENTATION - NORMES

Les solutés pour perfusion, quelque soit leur présentation, sont considérés comme des médicaments. L'autorisation de Mise sur le Marché (A.M.M.) est soit européenne, soit territoriale. En France, c'est l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (A.F.S.S.A.P.S.) qui instruit les données et autorise l'A.M.M. des différents solutés. Elle assure le suivi post-marché (Pharmacovigilance,...) et a également en charge l'implication réglementaire au niveau des groupes de travail sur les normes (AFNOR, CEN, ISO), ainsi que la Pharmacopée.

Concernant les matières plastiques à usage pharmaceutique, la réglementation française repose sur les Pharmacopées Française et Européenne et sur l'AFNOR (2, 23, 26).

### 1) La Pharmacopée Française

C'est un recueil scientifique et technique qui appartient au domaine réglementaire. Il contient des monographies, des prescriptions générales et des renseignements divers.

Les monographies et les prescriptions générales constituent la partie réglementaire (articles L 5125-2 et R 5001 du Code de la Santé Publique), dont les dispositions ont un caractère obligatoire et opposable. Les monographies ou normes de la Pharmacopée Française sont rendues obligatoires par Arrêté du Ministre chargé de la Santé Publique publié au Journal Officiel.

Elles sont donc opposables pour les pharmaciens. En cas de litige avec l'administration ou la justice, pour un produit, ce sont les techniques figurant à la Pharmacopée qui serviront de référence pour trancher le débat. Cela n'oblige pas à pratiquer ces seules méthodes, mais toute technique alternative devra être validée par rapport à la technique de référence.

Certains problèmes de conception et de fabrication ont été résolus grâce à l'apport des matières plastiques. Celles-ci ne sont apparues officiellement dans la Pharmacopée qu'avec l'arrêté du 28 mai 1963 constituant l'additif n° 25 à la VII<sup>ème</sup> édition. Les caractéristiques qu'elles possèdent sont des qualités nécessaires pour de nombreux matériels : légèreté, inaltérabilité, souplesse, transparence, isolation, coefficient de frottement, résistance mécanique et chimique, résistance à la température et aux rayonnements...

Les monographies concernant les matières plastiques et contenues dans les Pharmacopées Française et Européenne se regroupent en quatre catégories :

- les matières plastiques de base (exemples : « Matériaux à base de PVC plastifié, « Matériaux à base de Polyéthylène basse densité », « Matériaux à base de Polypropylène », ...),
- les fils et ligatures,
- les récipients et feuilles pour conditionnement (exemples : « Matériaux à base de PVC plastifié des tubulures souples pour le sang et les préparations injectables aqueuses et les récipients pour préparations injectables aqueuses », ...),
- les essais particuliers.

En général, le contenu d'une monographie est le suivant :

- définition du produit
- méthodes d'identification et de contrôles
- essais du produit : déterminations qualitatives et quantitatives, dosage
- mode de conservation
- étiquetage
- stérilisation
- conditionnement

La Pharmacopée Française utilise la publication des notes « pro-pharmacopea » dans le bulletin du Conseil de l'Ordre des Pharmaciens, pour recueillir dans un délai de six mois, les avis des utilisateurs. Ces notes n'ont pas de valeur juridique mais elles peuvent être utilisées dans des documents contractuels d'appel d'offres. Elles donnent lieu également à une enquête publique qui est publiée au Journal Officiel (JO).

## 2) La Pharmacopée Européenne

Elle résulte des dispositions contenues dans la « Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée Européenne », signée à Strasbourg le 22 juillet 1964 et ratifiée par le parlement français, le 14 avril 1971.

En 1964, la CEE et le Conseil de l'Europe se mettent d'accord pour constituer une Pharmacopée Européenne et s'engagent à prendre les mesures nécessaires pour que les

monographies qui constitueront la Pharmacopée Européenne, deviennent des normes officielles applicables sur leurs territoires respectifs.

Aujourd'hui, les monographies de la Pharmacopée Française sont obligatoirement Européennes et sont signalées par la marque distinctive du Conseil de l'Europe, constituée par un cercle formé d'étoiles.

Exemples de monographies :

- « *Matériaux à base de poly(chlorure de vinyle) plastifié pour récipients destinés à contenir les solutions aqueuses pour perfusion intraveineuse* » (3.1.14),
- « *Polyéthylène sans additifs pour récipients destinés aux préparations pour administration parentérale* » (3.1.4),
- « *Polypropylène pour récipients et fermetures destinés aux préparations pour administration parentérale et pour usage ophtalmique* » (3.1.6).

### 3) Le marquage CE

C'est par la signature du traité de Rome, en mars 1957, qu'a été instituée la Communauté Economique Européenne. Depuis la fin des années 80, l'Union Européenne s'était donnée pour objectif de réglementer la mise sur le marché européen de l'ensemble des dispositifs médicaux. A cette époque, les dispositifs médicaux étaient commercialisés en Europe sans unification des différentes réglementations nationales existantes.

Le rapprochement des législations des différents états s'est fait suite à la résolution du conseil du 7 mai 1985 sur les directives « nouvelle approche », permettant d'harmoniser les techniques et les normes et que chaque pays incorpore dans son propre système juridique sous la forme qu'il désire. Ce rapprochement s'est fait également suite à l'acte unique signé le 17 février 1986 et modifiant le traité de Rome, qui prévoit de supprimer les entraves réglementaires nationales en vue de l'établissement du marché unique.

Cette nouvelle approche privilégie la normalisation en limitant le champ réglementaire à des exigences essentielles, relatives à la conception et à la fabrication.

Trois directives concernant les dispositifs médicaux ont été élaborées :

- la directive 90/385/CEE concernant les dispositifs médicaux implantables actifs,
- la directive 93/42/CEE concernant les autres dispositifs médicaux.

- la directive 98/79/CEE concernant les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*,

Ces directives imposent le marquage CE à tous les dispositifs médicaux mis sur le marché européen. La marque CE est la preuve de la conformité du dispositif médical aux exigences essentielles concernant la sécurité et la santé. Il permet aux dispositifs médicaux de circuler librement dans l'Union Européenne sans avoir à multiplier les procédures d'enregistrement. Il constitue de ce fait, une reconnaissance des législations harmonisées entre les états membres de l'Union et représente un signe de confiance mutuelle.

Les directives « dispositifs médicaux » prévoient également la création d'un système de matériovigilance qui veille au maintien de ces exigences au cours du temps.

#### **4) La normalisation**

##### **➤ L'Association Française de Normalisation (AFNOR)**

L'AFNOR a la charge officielle de centraliser et de coordonner les travaux qui concernent la « normalisation ». Elle travaille en collaboration avec les organismes européens (CEN-Comité Européen de Normalisation, CENELEC-Comité Européen de Normalisation pour l'Electrotechnique) et internationaux (ISO-Organisation Internationale de Normalisation, CEI-Commission Electrotechnique Internationale), sous l'autorité et le contrôle du Commissaire à la Normalisation.

Elle assure le travail technique d'élaboration des normes et contrôle la conformité à ces dernières avec un système de certification, dont le but est d'attester que le matériel est bien conforme à la marque (NF EN pour la France). Les normes homologuées sont publiées par arrêté ministériel et paraissent au Journal Officiel avant d'être imposées sur le marché de l'état.

L'AFNOR participe également aux travaux des groupes permanents d'étude des marchés (GPEM), dont le rôle est d'émettre des recommandations pour les acheteurs publics et d'élaborer des listes de spécifications servant aux pharmaciens hospitaliers dans la rédaction de leur cahier des charges. Les GPEM sont dépendants de la C.C.M, c'est-à-dire du Ministère des finances.

## ➤ La procédure normative

Dans le cadre de la nouvelle approche, le processus de production normative est devenu essentiel en terme d'évaluation de la conformité aux exigences essentielles. Le monde de la normalisation s'est trouvé fortement dynamisé et modifié en profondeur. Le nombre de normes mises en chantier a été accru dans de fortes proportions et leur portée géographique très augmentée (127).

La norme résulte d'un accord conclu dans le but d'atteindre un équilibre entre les exigences des utilisateurs, les possibilités technologiques des fabricants et les contraintes économiques. Les organismes chargés de la production des normes européennes sont le CEN et le CENELEC. Tous les travaux de normalisation concernant les dispositifs médicaux et notamment les normes servant de base technique à la réglementation en transcrivant les exigences essentielles en spécifications techniques, sont suivies au sein de comités techniques qui ont compétence dans un domaine donné (128).

Le CEN et l'ISO, ainsi que le CENELEC et le CEI, coopèrent dans le cadre d'accords pour que leurs normes respectives soient très proches dans leur contenu, voire identiques.

Les normes harmonisées sont le résultats d'un processus très organisé où toutes les parties intéressées ont un rôle à jouer. Pour être harmonisée, une norme européenne doit avoir fait l'objet d'une commande de la Commission Européenne, appelée « Mandat », auprès du CEN. La référence de la norme doit être ensuite publiée au Journal Officiel des Communautés Européennes (JOCE) (129). Le choix et la définition des normes à élaborer font intervenir des représentants de l'industrie concernée, des autorités nationales chargées de la santé publique et des utilisateurs, dans un processus qui passe par les organisations nationales de normalisation et par une instance de coordination au niveau européen.

## ➤ Les différents types de normes

Il est d'usage de distinguer deux grands types de normes, les normes horizontales et les normes verticales :

- *les normes horizontales* sont communes à de nombreuses catégories de matériel. Elles permettent de définir les données techniques minimales auxquelles doivent répondre les dispositifs qui en relèvent (130). Il s'agit par exemple, des normes sur l'assurance qualité de la fabrication (NF EN 46000), l'évaluation biologique (NF EN ISO 10993), sur la

stérilisation (NF EN 550 à 556), l'analyse des risques( NF EN 1441), l'évaluation clinique (NF EN 540), ...

- *les normes verticales* ont une approche sectorielle et sont spécifiques à un produit ou à un type de produit. Ces normes présentent l'avantage d'offrir des données comparatives objectives d'un produit par rapport à un autre. Elles contiennent surtout des exigences relatives à la sécurité accompagnées des méthodes d'essais correspondantes et évitent d'imposer des solutions techniques qui introduiraient un frein à l'originalité et à l'innovation. Les normes verticales peuvent aussi concerner le vocabulaire employé dans un domaine particulier ou l'étiquetage d'un groupe de produit.

Exemples de normes (13, 14):

- *ISO 1135, 3825 et 8536-1 concernant les flacons de verre*
- *NF EN 28362-1, 28362-3, 28362-4 et 28872 concernant les flacons de perfusion, les récipients et les accessoires pour produits injectables*

## **CHAPITRE 7 : EVOLUTION DES TECHNOLOGIES : Apparition de poches multicouches à base de polyoléfinés**

### **1) INTRODUCTION**

Après avoir étudié les différents matériaux des contenants de solutés, leurs avantages et leurs inconvénients, on peut dire que le matériau répondant le mieux à l'ensemble des exigences et offrant le meilleur compromis est toujours le PVC, utilisé pour la fabrication des poches souples.

Les autres matériaux envisagés et notamment les copolymères tels que le PE ou le PP, possèdent séparément, des caractéristiques très intéressantes voire supérieures au PVC dans certains domaines, comme les interactions « Contenu-Contenant » ou l'environnement. Cependant, sur le plan de la maniabilité et de la sécurité, utilisés seuls, ils ne permettent pas encore d'atteindre les standards définis par les poches souples en PVC.

Plusieurs éléments, pré-augurent d'une évolution au niveau des matériaux utilisés pour les contenants de solutés massifs, on peut citer :

- l'avènement de nouveaux critères liés à la protection de l'environnement
- une meilleure connaissance des propriétés chimiques et mécaniques de certains matériaux
- l'évolution technologique permettant d'inventer de nouveaux concepts
- la généralisation des appels d'offres et la modification du pouvoir de négociation des acheteurs, conduisant à une pression supplémentaire sur les prix et, par voie de conséquence, à une importance du coût de fabrication du produit fini pour le fabricant
- l'augmentation des exigences et des normes imposées par les autorités nationales et/ou européennes

Pour mettre en évidence l'évolution des technologies, nous allons vous présenter deux nouveaux concepts de poches souples de solutés pour perfusion apparues très récemment sur le marché français : il s'agit de la poche Viaflo<sup>®</sup> du laboratoire Baxter et la poche Freeflex<sup>®</sup> du laboratoire Fresenius.

## 2) POCHE VIAFLO® DU LABORATOIRE BAXTER

Dans ce contexte, le laboratoire Baxter, pionnier dans le domaine des contenants à perfusion (flacons en verre et par la suite poches souples en PVC), a développé une nouvelle poche souple à perfusion à base de polyoléfine multicouche coextrudée : la poche Viaflo® (131).

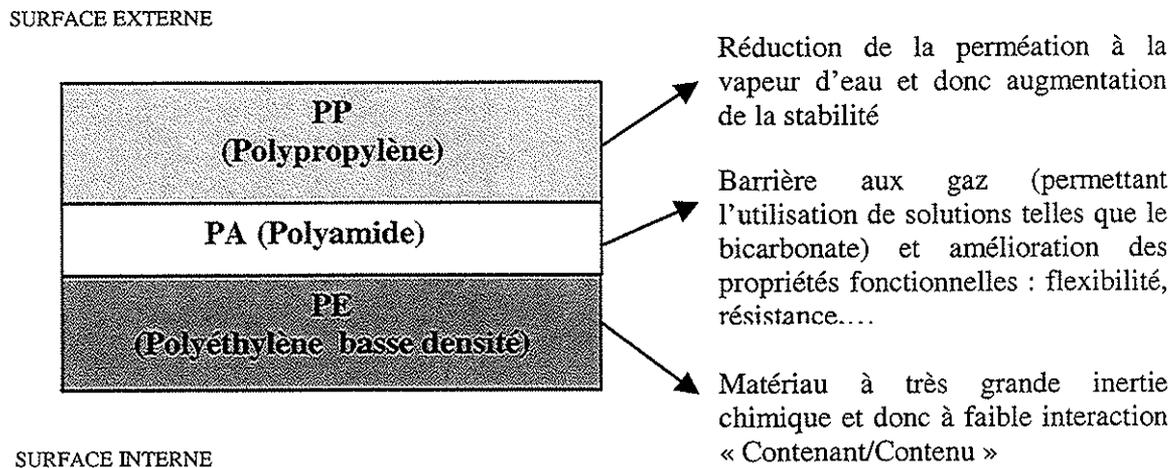
### 2-1) Concept de la poche

L'idée de base était de combiner les qualités et les propriétés intrinsèques de différents copolymères connus et de les coextruder en un seul film multicouche. Ce nouveau processus de coextrusion permet d'éliminer le recours à des colles ou adhésifs entre les différentes couches.

En l'occurrence, Baxter a opté pour un film comprenant trois couches :

- Polypropylène (couche extérieure)
- Polyamide (couche intermédiaire)
- Polyéthylène (couche intérieure)

Chaque couche procure des caractéristiques fonctionnelles précises au produit final :

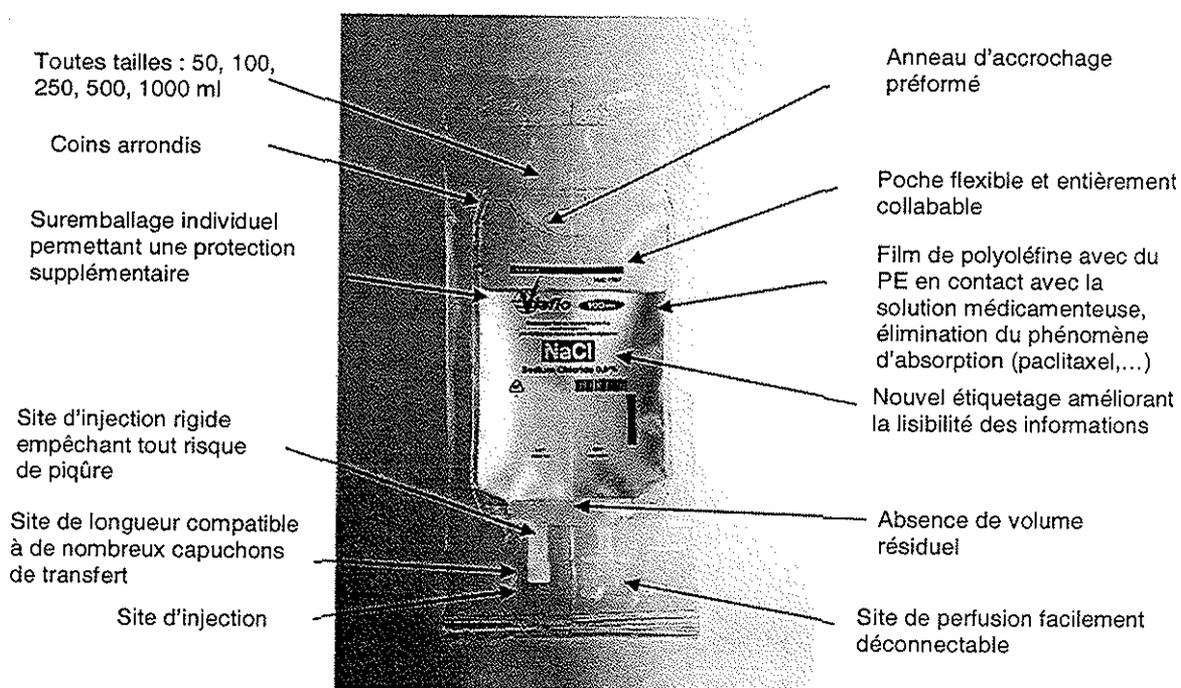


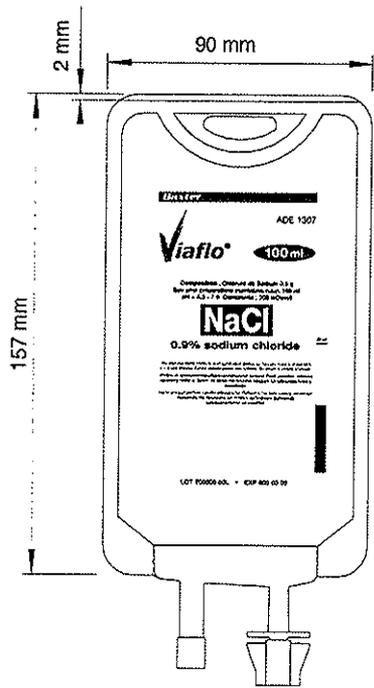
### 2-2) Avantages et inconvénients

Hormis la dégradation relative du produit après recyclage empêchant toute réutilisation à des fins médicales, le film polyoléfine coextrudé cumule les avantages des différents copolymères utilisés :

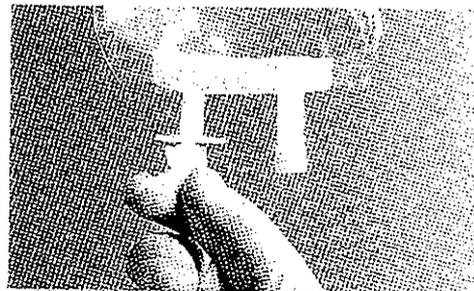
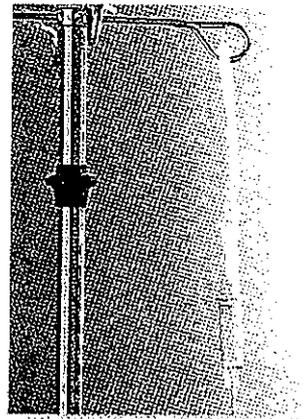
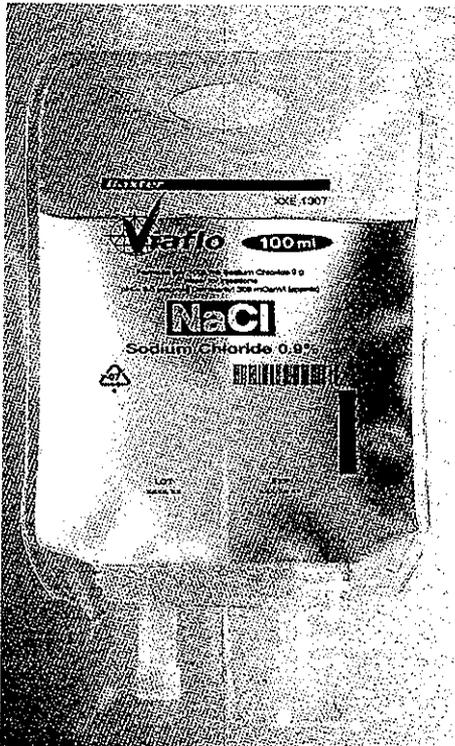
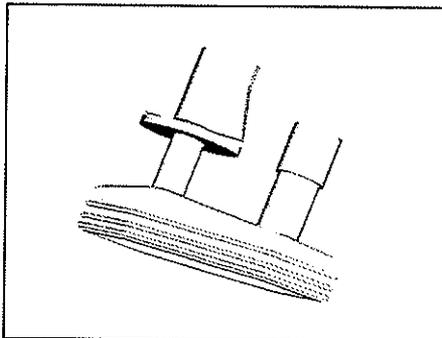
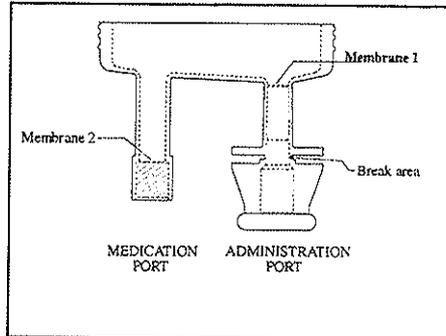
| AVANTAGES  | INCONVENIENTS  |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>. Bonne transparence</li> <li>. Matériau souple collabable</li> <li>. Excellente résistance chimique</li> <li>. Excellente résistance mécanique</li> <li>. Perméabilité très faible à la vapeur d'eau et aux gaz.</li> <li>. Grande inertie chimique, et faible interaction « contenant-contenu », exempte de latex</li> <li>. Stérilisable en autoclave à 118°C</li> <li>. Coût relativement faible des matières premières</li> <li>. Coût et investissement industriel dans l'outil de production relativement faibles</li> <li>. Processus de fabrication aisé, degré d'intégration élevé</li> <li>. Poids et volume de déchets réduits après usage, diminution du coût de traitement des déchets à charge de l'hôpital</li> <li>. Pas de dégagements nocifs lors de l'incinération</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>. Recyclage non complet : dégradation du matériau le rendant non réutilisable pour un usage médical, mais restant parfaitement indiqué pour d'autres applications telle que l'automobile</li> </ul> |

### 2-3) Description de la poche





Size: 100 ml -> 155 x 90

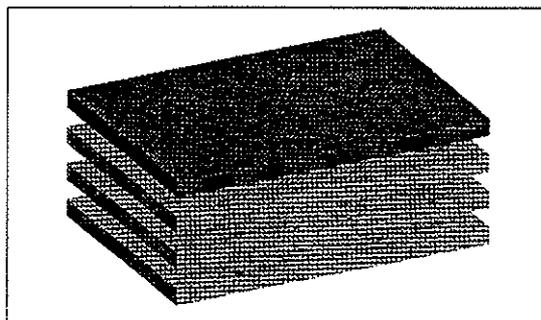


### 3) POCHE FREEFLEX® DU LABORATOIRE FRESENIUS

L'année 2000 a également vue la naissance d'une nouvelle poche sans PVC, mise au point par les laboratoires Fresenius Kabi France : la poche Freeflex® (18).

#### 3-1) Concept

Tous les composants de la poche Freeflex® (film, tubes, sites et suremballage) sont fabriqués dans un matériau non PVC, exempt de plastifiants, latex et colle. Le film de cette poche et son suremballage sont composés de différentes couches de Polypropylène thermosoudées.

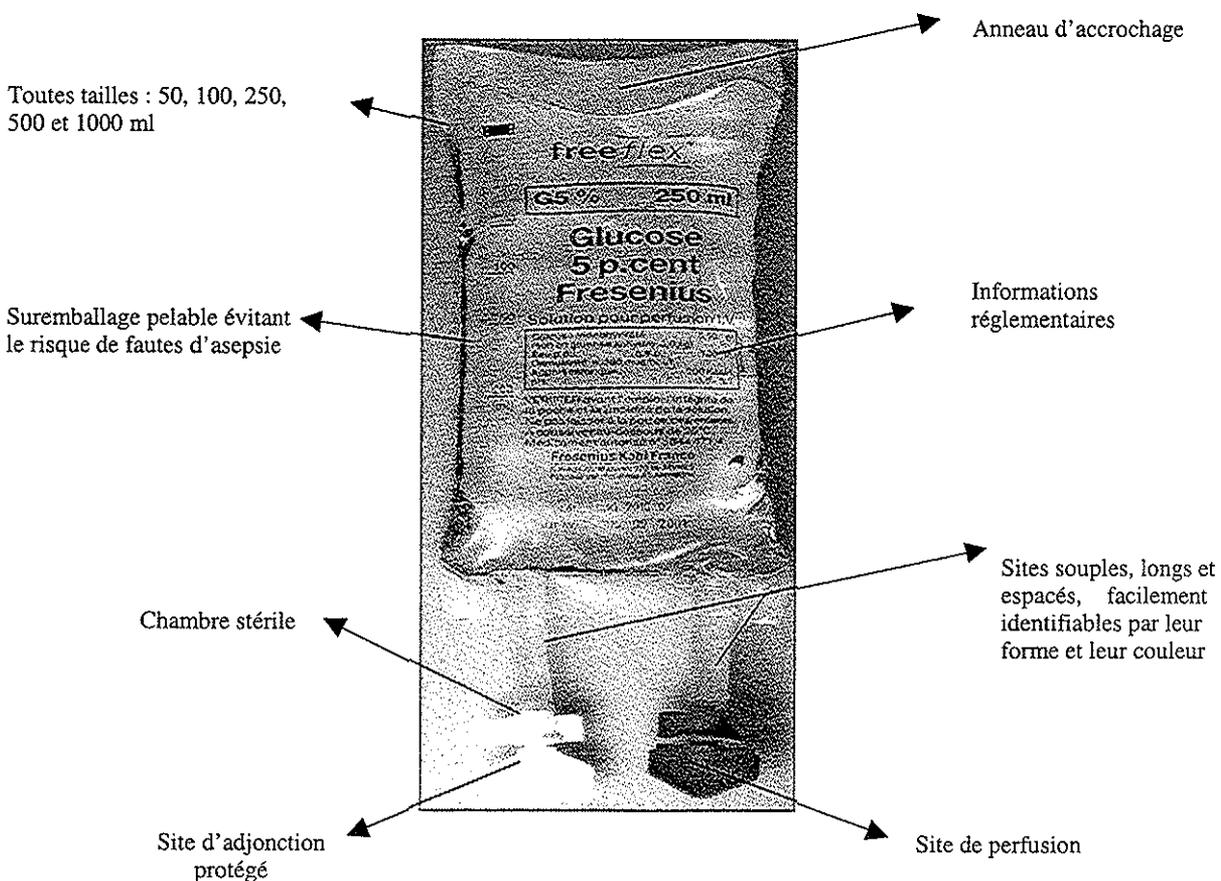


Les poches de petits volumes (50, 100 et 250 ml), sont composées de 4 couches de Polypropylène (PP). Par contre, les poches de gros volumes (500 et 1000 ml), comportent 5 couches de PP leur permettant d'obtenir une résistance suffisante pour l'utilisation des manchettes à pression. Ceci permet également de garder les mêmes caractéristiques mécaniques pour les poches de petits et de gros volumes.

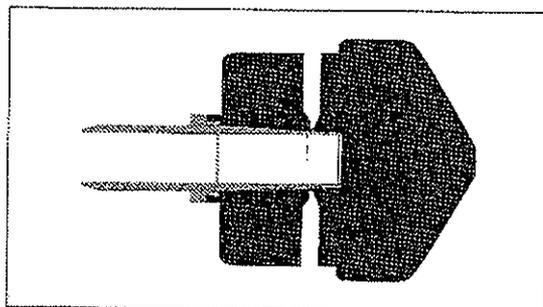
#### 3-2) Avantages et inconvénients

| AVANTAGES  | INCONVENIENTS   |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>. Excellente transparence</li> <li>. Excellente résistance chimique</li> <li>. Excellente résistance mécanique</li> <li>. Perméabilité très faible à la vapeur d'eau, aux gaz et à l'acide peracétique.</li> <li>. Grande inertie chimique : absence de migration, exempte de latex</li> <li>. Protection du site d'injection (système « Twist-off »)</li> <li>. Stérilisable en autoclave à 121°C</li> <li>. Poids et volume de déchets réduits après usage, diminution du coût de traitement des déchets à charge de l'hôpital</li> <li>. Pas de dégagements nocifs lors de l'incinération</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>. Recyclage non complet : dégradation du matériau le rendant non réutilisable pour un usage médical, mais restant parfaitement indiqué pour d'autres applications telle que l'automobile</li> <li>. Capuchon de transfert spécifique au site d'adjonction</li> </ul> |

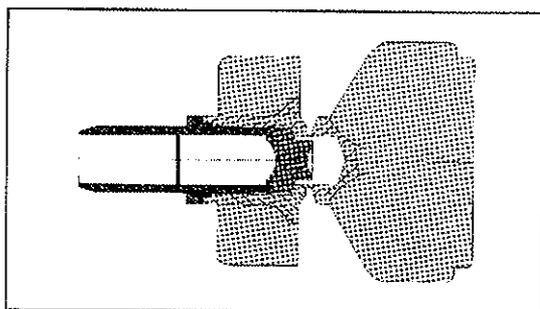
### 3-3) Description de la poche



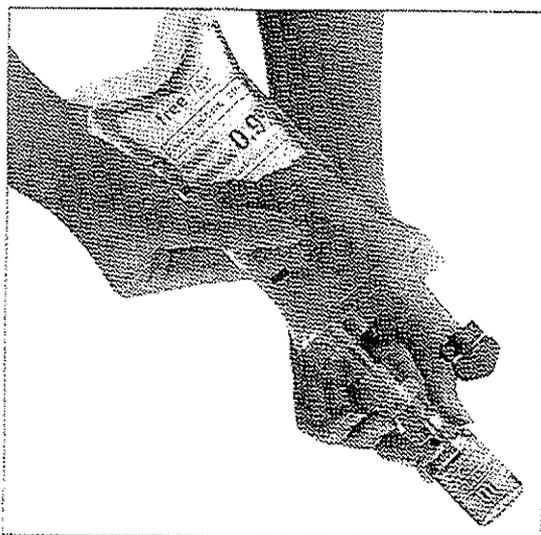
↪ Site de perfusion : flèche bleue pointant vers l'extérieur de la poche



↪ Site d'adjonction : flèche blanche pointant vers l'intérieur de la poche



↪ Capuchon de transfert :

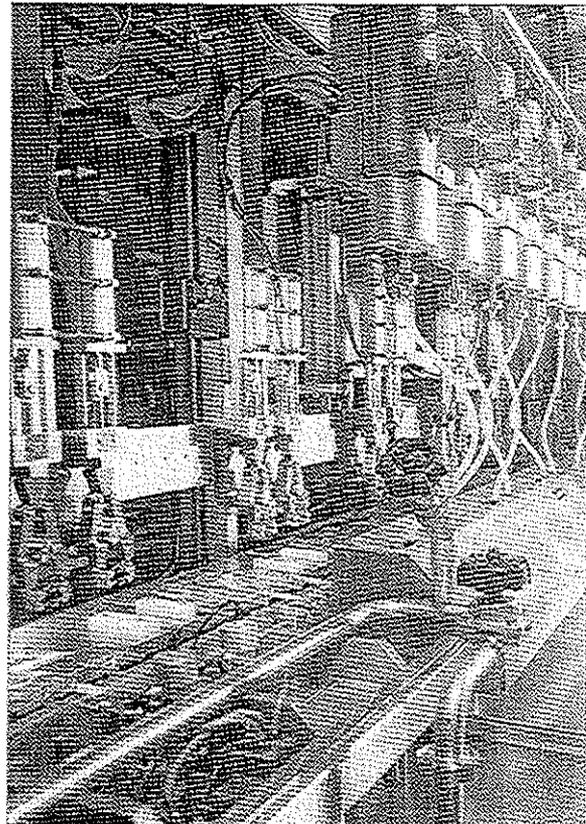
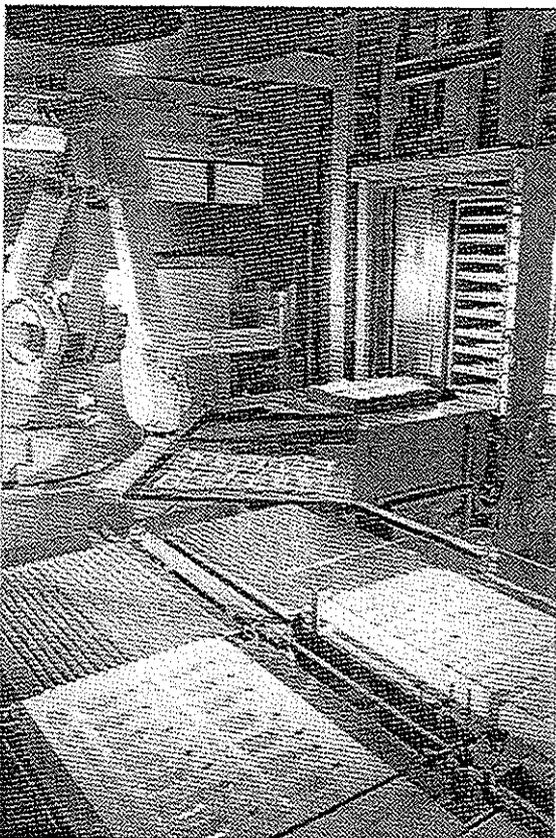


#### 4) TECHNIQUE DE FABRICATION ET CONTROLES

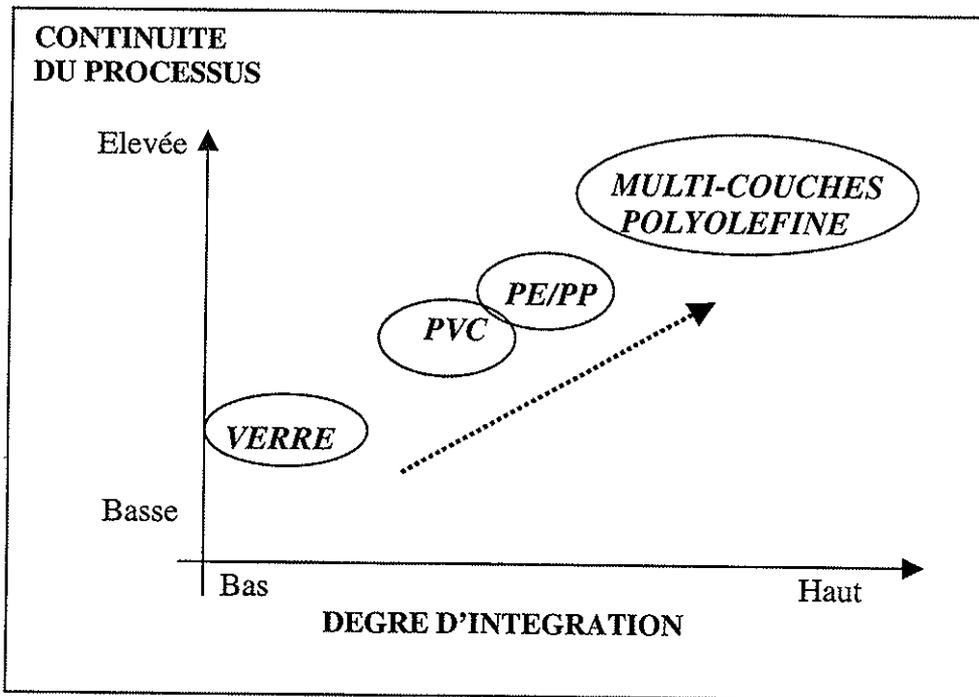
L'utilisation de film polyoléfine pour la fabrication de contenant souple pour solutés massifs résulte de deux innovations technologiques majeures :

- Facilité de mise en œuvre (thermosoudage ou extrusion) d'un film multicouche polyoléfine répondant à toutes les exigences d'un contenant intraveineux
- développement d'une technologie qui permet d'accroître le degré d'intégration et d'automatisation du processus de fabrication sans aucune discontinuité (technologie « Form-Fill-Seal » exclusive pour les poches Viaflo<sup>®</sup> de Baxter).

Au départ d'un rouleau de film(s) (coextrudé pour Baxter ou thermosoudés pour Fresenius), la machine réalise automatiquement l'ensemble des opérations (impression en ligne du film, formation de la poche, ajout du connecteur intégrant les deux portes distinctes, soudure, remplissage, conditionnement sous vide dans le suremballage), jusqu'au transport des poches vers la station de stérilisation.



Comme le montre le graphe ci-après, positionnant les différents matériaux par rapport à la continuité de leur processus de fabrication, le fait d'intégrer complètement les différentes étapes dans un processus continu, modifie les méthodologies de contrôle par rapport aux technologies classiques (verre, PVC, « Bottle-Pack »,...):



Le contrôle des matières premières reste semblable, par contre :

- le contrôle des paramètres machines (validation de fenêtres « opératives ») améliore les contrôles « en ligne » qui ne reposent plus seulement sur une analyse du produit intermédiaire par échantillonnage,
- le contrôle du produit fini s'effectue non seulement sur la base de l'analyse comparative classique par rapport à une liste de défauts potentiels, mais également sur la base du principe de reproduction de l'utilisation du produit : séquences « opératives », test « stress »,...

Toute cette nouvelle méthodologie de contrôles intègre, bien évidemment, les tests imposés par la Pharmacopée sur le produit final :

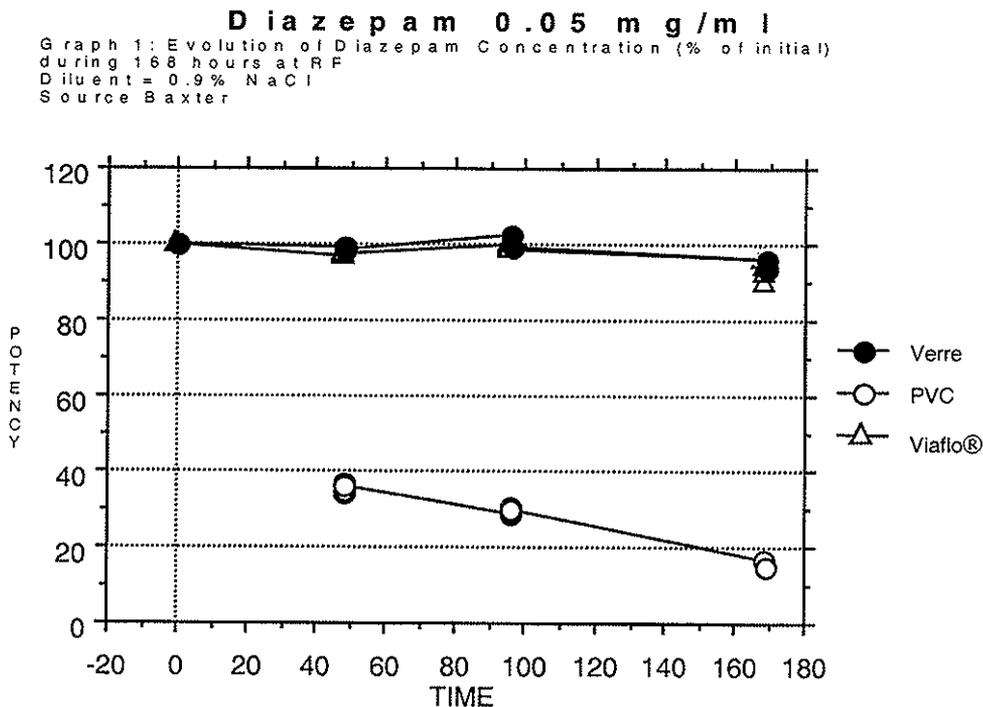
- *contrôle analytique* : pH, osmolalité, teneur en principe actif, contrôle visuel pour mettre en évidence les particules en suspension, vérification de l'impression, vérification de l'absence de défauts des matériaux (fuites, soudures), vérification du remplissage

- *contrôle de stérilité et d'apyrogénicité*
- *contrôle des paramètres de stérilisation* : température, pression, valeur stérilisatrice  $F_0$
- *contrôles physiques et mécaniques* (fuite, résistance à la pression, suremballage, intégrité des portes, impression, ouverture du protecteur de stérilité,...)

Cette maîtrise accrue du processus de fabrication permet de mieux contrôler le niveau qualitatif du produit fini.

## 5) AVANTAGES PHARMACO-TECHNIQUES

L'atout majeur de ces deux types de poches à base de polyoléfines est bien évidemment la limitation des interactions « contenu-contenant » par l'existence d'une couche de polyoléfine (PE ou PP) en contact direct avec la solution médicamenteuse. En effet, les phénomènes de relargage sont inexistantes et les phénomènes d'adsorption très limités comme en témoigne le graphique ci-dessous représentant l'évolution des concentration de *diazépam* dans la poche Viaflo® par rapport au verre et au PVC :



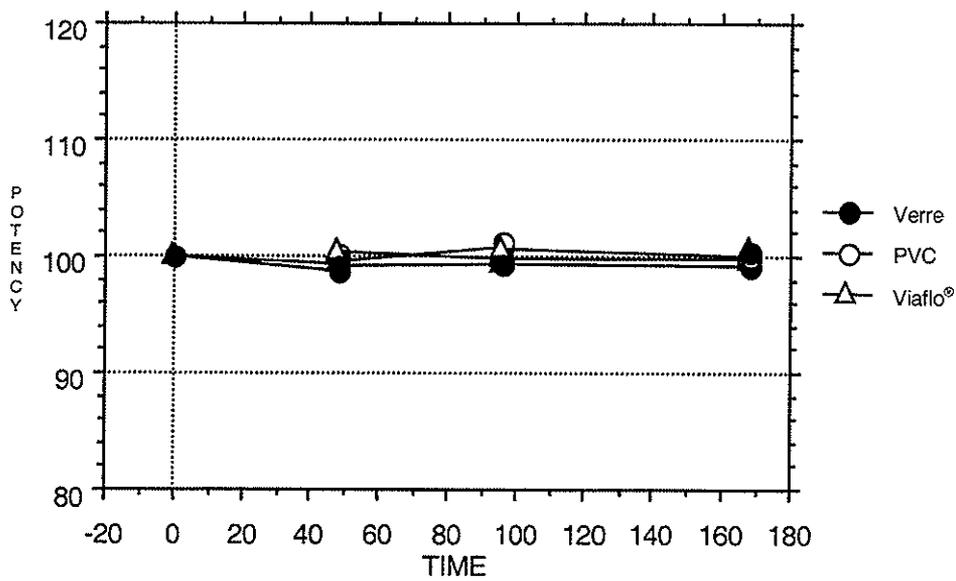
On constate, en effet, que la courbe d'évolution de la concentration du *diazépam* dans la poche polyoléfine (couche de PE au contact de la solution médicamenteuse) est exactement

similaire à celle du flacon en verre alors que la molécule se dégrade rapidement dans la poche souple en PVC.

Un autre exemple typique est la possibilité d'utiliser le *paclitaxel* dans ces deux poches multicouches à base de polyoléfines, sans modification de la concentration du mélange dans le temps et sans relargage de plastifiants dans la solution (comme le DEHP : diéthylhexyl phtalate).

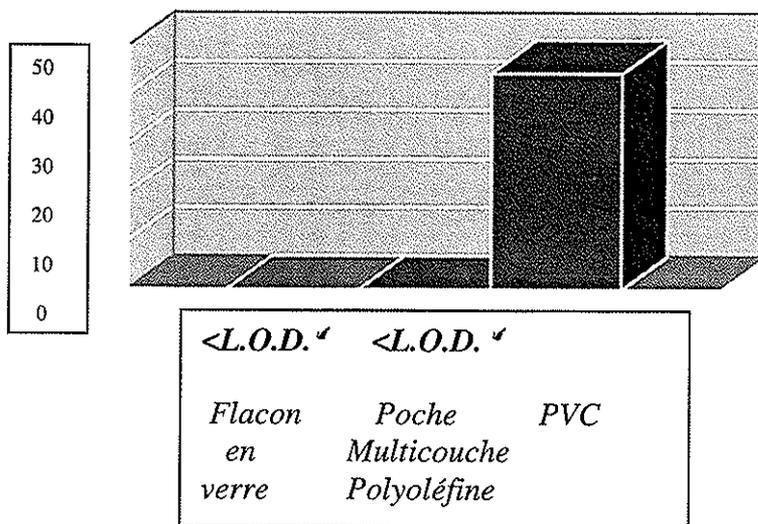
### Paclitaxel 0.3 mg/ml

Graph 3: Evolution of Paclitaxel Concentration (% of initial) during 168 hours at R.F. Diluent = 0.9% NaCl  
Source Baxter



### Paclitaxel 0.3 mg/ml

Quantité DEHP (mg) pour 33ml

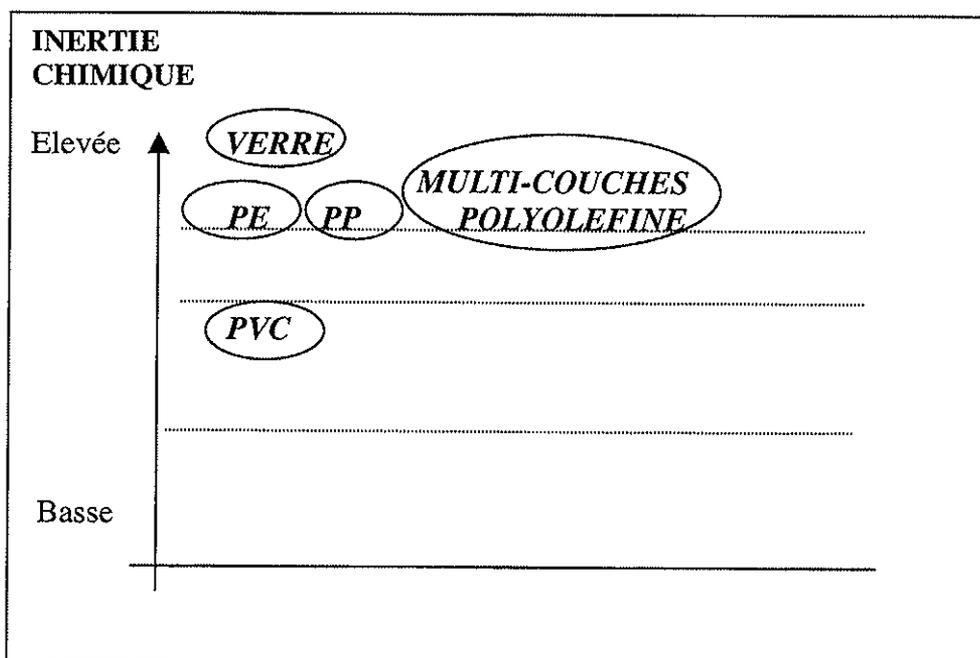


\* limite de détection du DEHP liée à la fonctionnalité de l'appareil

L'ensemble des données de compatibilité médicamenteuse fournies par les laboratoires Baxter et Fresenius confirme la très faible interaction « contenu-contenant » de ces nouvelles poches souples à base de polyoléfin.

Les études réalisées, par ces laboratoires, avec les médicaments injectables les plus fréquemment utilisés en milieu hospitalier ou dans les centres anti-cancéreux, montrent une compatibilité comparable au verre pour la plupart d'entre eux.

L'inertie chimique des différents matériaux utilisés dans la fabrication des contenants des solutés pour perfusion est représentée dans le graphe ci-dessous :



On s'aperçoit que l'inertie des poches souples à base de polyoléfin (Viaflo<sup>®</sup> ou Freeflex<sup>®</sup>), proche de celle du verre, est très élevée par rapport au PVC.

## **2<sup>ème</sup> PARTIE : PARTIE PRATIQUE : Evaluation d'un nouveau contenant**

### **1) OBJECTIFS**

Dans le cadre de l'Association des Pharmaciens Hospitaliers du Sud-Ouest (ADPHSO), quatre centres hospitaliers : Cahors, Carcassonne, Tarbes et Toulouse, ont contribué à l'évaluation pratique d'une nouvelle poche de solutés pour perfusion. Il s'agit de la poche Viaflo<sup>®</sup>, commercialisée par les laboratoires Baxter. Celle-ci a été évaluée par des infirmier(e)s, des cadres infirmiers, ainsi que des préparateurs en pharmacie.

### **2) METHODE**

Cet essai s'est déroulé du 17 au 31 janvier 2000 sur un ensemble de 95 personnes et comportait deux parties :

#### **2-1) Première partie**

Dans un premier temps, nous avons demandé aux personnes participant à cet essai de nous citer les principaux critères exigés pour une poche de solutés à perfuser. Une liste de 18 items leur était proposée (voir annexe A), et ils devaient, en 5 minutes, nous classer les 10 principaux items par ordre croissant de priorité, suivant leurs attentes envers une poche pour perfusion. Il leur était également possible de noter des items complémentaires qui auraient pu leur sembler importants et qui ne figuraient pas sur la liste.

Les 10 premiers items se sont ensuite vus attribuer un chiffre entre 1 et 10 : 1 pour l'item le plus important et 10 pour le moins important, afin de pouvoir en effectuer le classement.

#### **2-2) Deuxième partie**

Dans un deuxième temps, il s'agissait de manipuler les poches Viaflo<sup>®</sup> des laboratoires Baxter en suivant pour ce faire un questionnaire très détaillé (voir annexe B).

En effet, l'évaluation pratique de ces poches, consistait, parallèlement à la manipulation de la poche (seules les poches de 100 ml et de 1 000 ml ont été évaluées), à remplir le questionnaire détaillé joint en annexe, en cochant 4 types de réponses : « excellent », « bon », « moyen » et « mauvais ». L'ensemble de cette évaluation pratique étant effectuée par rapport aux habitudes des manipulateurs (préparateurs en pharmacie, infirmier(e)s et cadres infirmiers), et également par rapport aux poches présentes à ce moment précis dans les services de soins sur les différents centres hospitaliers.

Le questionnaire de l'évaluation pratique de la poche Viaflo® comportait 51 questions réparties en 4 sections, permettant d'étudier 4 domaines différents qui sont les suivants :

- le carton distributeur
- le suremballage
- l'aspect extérieur de la poche
- l'utilisation de la poche proprement dite (site d'injection et site de perfusion)

Pour permettre le traitement statistique de ces résultats, chaque évaluation (sous forme de croix dans chaque colonne), s'est vu attribuer un chiffre de référence : 1 pour excellent, 2 pour bon, 3 pour moyen et 4 pour mauvais, comme le montre le tableau suivant :

|                    | <b>CLASSEMENT</b> | <b>CLASSEMENT NUMERIQUE</b> |
|--------------------|-------------------|-----------------------------|
| <b>"Excellent"</b> | 1                 | R1                          |
| <b>"Bon"</b>       | 2                 | R2                          |
| <b>"Moyen"</b>     | 3                 | R3                          |
| <b>"Mauvais"</b>   | 4                 | R4                          |

Les données ayant été rentrées dans un programme Microsoft Excel, elles ont par la suite été importées dans une base de données pour analyse : Statview (v.5.0.1 pour windows, SAS Institute, 1999).

Nous avons voulu, lors de cette étude, cibler les services hospitaliers les plus représentatifs de l'utilisation des poches de solutés. Nous voulions des utilisateurs qui aient l'expérience, et qui soient les plus critiques et les plus exigeants possible.

De façon générale, 5 catégories de services sont retrouvées dans cet essai :

- les services de Réanimation, d'Anesthésie et les services d'Urgences,
- les services de chirurgie dont la Traumatologie et la Neurochirurgie,
- les blocs opératoires : service de Réanimation Respiratoire (BRR), Bloc de Traumatologie,
- les services de Médecine : Brûlés, Cardiologie, Médecine interne, Maladies infectieuses, Néphrologie, Neurologie, Pneumologie,
- et les Pharmacies Centrales, au sein desquelles sont effectuées les préparations des médicaments anticancéreux.

### **3) RESULTATS**

#### **3-1) Résultats du questionnaire général**

Les résultats sont présentés ci-dessous par centre, puis de manière générale sur l'ensemble des centres hospitaliers participants. Chaque fois, les items ont été repris en les classant selon leur rang de priorité (de 1 pour le plus important à 10 pour le moins important).

Concernant ce questionnaire général, seuls trois centres, Cahors, Carcassonne et Toulouse, ont participé.

##### **3-1-1) Cahors**

Les graphes correspondant aux tableaux de résultats suivants, sont regroupés en annexe B, à la fin de ce mémoire.

|                            | ITEMS                                  | CAHORS                                  | NB DE FOIS CHOISI | MOYENNE | RANG |
|----------------------------|--|---|-------------------|---------|------|
| 1                          | Présentation du carton distributeur    | $7+8+9 = 24$                            | 3 (19%)           | 8       | 16   |
| 2                          | Surpoche de protection                 | $6+2+1+6+5+2+4 = 26$                    | 7 (44%)           | 3.7     | 2    |
| 3                          | Lisibilité des informations            | $8+3+10+1+1+8+1+1+1+6+1+1+6+1+1+1 = 51$ | 16 (100%)         | 3.2     | 1    |
| 4                          | Ecriture sur la poche                  | $3+9+10+6+3+5+3+4+9+7+8+4 = 71$         | 12 (75%)          | 5.9     | 9    |
| 5                          | Double échelle de précision            | $9+4+4+8+7 = 32$                        | 5 (31%)           | 6.4     | 10   |
| 6                          | Transparence de la poche               | $5+3+6+2+6+7+2+1+8+8+3+6+1+0+5 = 72$    | 14 (87.5%)        | 5.1     | 7    |
| 7                          | Souplesse et prise en main             | $1+5+7+5+3+3+10+2+6+3+1+5+6 = 57$       | 13 (81%)          | 4.4     | 5    |
| 8                          | Etanchéité des sites                   | $2+8+8+5+2+1+5+8+3+3+2+5+4+4+4 = 64$    | 15 (94%)          | 4.3     | 3    |
| 9                          | Branchement verrouillable              | $10+2+8+7+10+8+5+9 = 59$                | 8 (50%)           | 7.4     | 14   |
| 10                         | Branchement percutable                 | $2+3+8 = 13$                            | 3 (19%)           | 4.3     | 3    |
| 11                         | Risque de piqûre inexistant            | $3+6+8+8+7+4+4+6+3+2+2 = 53$            | 11 (69%)          | 4.8     | 6    |
| 12                         | Volume de remplissage / ajouts         | $4+4+7+4+9+9+5+4+8+9+7+8+9+9+7 = 103$   | 15 (94%)          | 6.9     | 12   |
| 13                         | Lecture du niveau lors de la perfusion | $9+5+4+10+6+6+9+5+5+2+3+3 = 67$         | 12 (75%)          | 5.6     | 8    |
| 14                         | Volume résiduel                        | $9+7+10 = 26$                           | 3 (19%)           | 8.7     | 17   |
| 15                         | Système clos (sans prise à air)        | $4+10+7+10+7+9+2+6 = 55$                | 8 (50%)           | 6.9     | 12   |
| 16                         | Inertie contenant / contenu            | $3+7+10 = 20$                           | 3 (19%)           | 6.7     | 11   |
| 17                         | Informations sur les incompatibilités  | $10+10+9+9+2+2+10+7 = 59$               | 8 (50%)           | 7.4     | 14   |
| 18                         | Elimination non toxique                | $10+6+10 = 26$                          | 3 (19%)           | 8.7     | 17   |
| <b>Total des personnes</b> |  |   | <b>16</b>         |         |      |

En conclusion pour Cahors :

Pour le centre hospitalier de Cahors, les 10 premiers items sont les suivants :

- |                                      |  |
|--------------------------------------|--|
| 1- Lisibilité des informations (3.2) | 6- Risque de piqûre inexistant (4.8)             |
| 2- Surpoche de protection (3.7)      | 7- Transparence de la poche (5.1)                |
| 3- Etanchéité des sites (4.3)        | 8- Lecture du niveau en cours de perfusion (5.6) |
| 3- Branchement percutable (4.3)      | 9- Ecriture sur la poche (5.9)                   |
| 5- Souplesse et prise en main (4.4)  | 10- Double échelle de précision (6.4)            |

### 3-1-2) Carcassonne

|                            | ITEMS                                  | CARCASSONNE   | NB DE FOIS CHOISI | MOYENNE | RANG |
|----------------------------|--|---|-------------------|---------|------|
| 1                          | Présentation du carton distributeur    | 9+10+10+10+10+10+9 = 68                                       | 7 (25 %)          | 9.7     | 18   |
| 2                          | Surpoche de protection                 | 10+8+10+10+6+2+9+6+10+5+5+10+5+2+8+2+7 = 115                  | 17 (60 %)         | 6.8     | 13   |
| 3                          | Lisibilité des informations            | 1+1+1+1+4+1+1+1+1+1+7+6+1+1+2+1+1+1+1+2+1+1+1+1+1+8 = 49      | 26 (93 %)         | 1.8     | 1    |
| 4                          | Ecriture sur la poche                  | 2+10+9+2+2+10+6+4+6+9+9+2+7+5+3 = 86                          | 15 (53.5 %)       | 5.7     | 7    |
| 5                          | Double échelle de précision            | 9+5+5+9 = 28  | 4 (14 %)          | 7       | 15   |
| 6                          | Transparence de la poche               | 5+4+7+5+3+3+2+6+7+4+3+3+8+6+5+9+4+3+3+7+6 = 103               | 21 (75 %)         | 4.9     | 4    |
| 7                          | Souplesse et prise en main             | 7+8+10+6+8+4+7+7+3+9+3+9+10+4+9+7+10+6+9+3+4 = 143            | 21 (75 %)         | 6.8     | 13   |
| 8                          | Etanchéité des sites                   | 3+2+3+3+1+7+5+4+8+2+4+3+3+4+1+2+2+2+2+7+2+2+2+8+9+4+6+8 = 109 | 28 (100 %)        | 3.9     | 2    |
| 9                          | Branchement verrouillable              | 5+5+4+9+6+5+6+3+3+8+6+4+9+1+10 = 84                           | 15 (53 %)         | 5.6     | 5    |
| 10                         | Branchement percutable                 | 6+5+9+4+4+2+7+10+6+8+10 = 71                                  | 11 (39 %)         | 6.5     | 11   |
| 11                         | Risque de piqûre inexistant            | 8+2+2+2+7+5+1+2+6+5+3+9+9+5+3+7+3+4+3+6+2+1 = 95              | 22 (78 %)         | 4.3     | 3    |
| 12                         | Volume de remplissage / ajouts         | 3+8+8+7+9+5+1+5+7+2+4+7+8+4+8+7+6+5+10 = 114                  | 19 (68 %)         | 6       | 8    |
| 13                         | Lecture du niveau lors de la perfusion | 6+9+6+3+8+8+10+8+8+7+6+5+8+6+9+5+5+4+5 = 126                  | 19 (68 %)         | 6.6     | 12   |
| 14                         | Volume résiduel                        | 8+7+8+8+10 = 41   | 5 (18 %)          | 8.2     | 17   |
| 15                         | Système clos (sans prise à air)        | 2+9+6+3+3+9+5+7+7+8+3+5+7+10 = 84                             | 14 (50 %)         | 6       | 8    |
| 16                         | Inertie contenant / contenu            | 10+7+4+8+8+9+1+4 = 51   | 8 (28 %)          | 6.4     | 10   |
| 17                         | Informations sur les incompatibilités  | 4+7+4+7+4+6+6+5+9+10+8+4+6+3+4+10+7+6+4+1+2 = 117             | 21 (75 %)         | 5.6     | 5    |
| 18                         | Elimination non toxique                | 5+9+10+9+10+3+10 = 56   | 7 (25 %)          | 8       | 16   |
| <b>Total des personnes</b> |  |   | <b>28</b>         |         |      |

#### En conclusion pour Carcassonne :

Pour le centre hospitalier de Carcassonne, les 10 premiers items sont les suivants :

- |                                      |  |
|--------------------------------------|--|
| 1- Lisibilité des informations (1.8) | 5- Informations sur les incompatibilités (5.6) |
| 2- Etanchéité des sites (3.9)        | 7- Ecriture sur la poche (5.7)                 |
| 3- Risque de piqûre inexistant (4.3) | 8- Volume de remplissage et ajouts (6)         |
| 4- Transparence de la poche (4.9)    | 9- Système clos, sans prise à air (6)          |
| 5- Branchement verrouillable (5.6)   | 10- Inertie contenant/contenu (6.4)            |

### 3-1-3) Toulouse

|                            | ITEMS                                  | CARCASSONNE  | NB DE FOIS CHOISI | MOYENNE | RANG |
|----------------------------|--|--|-------------------|---------|------|
| 1                          | Présentation du carton distributeur    | $10+10+1+10+5+6+9+10+7 = 68$                                       | 9 (26 %)          | 7.5     | 16   |
| 2                          | Surpoche de protection                 | $9+3+8+8+1+8+9+3+8+1+3+10+10+6+9 = 96$                             | 15 (44 %)         | 6.4     | 13   |
| 3                          | Lisibilité des informations            | $2+1+1+1+2+1+2+3+4+1+1+1+1+6+1+1+2+6+2+1+1+8+1+2+7+5+6+3+1 = 74$   | 29 (85 %)         | 2.5     | 1    |
| 4                          | Ecriture sur la poche                  | $9+3+4+4+6+10+6+7+10+9+2+5+8+9+3+9+5+6+3+9+1+5+4+4+10 = 151$       | 25 (73 %)         | 6       | 11   |
| 5                          | Double échelle de précision            | $7+10+5+8+9+3+2+8+10+4+10 = 76$                                    | 11 (32%)          | 6.9     | 15   |
| 6                          | Transparence de la poche               | $8+2+6+5+9+3+2+3+4+7+2+9+1+9+10+7+6+4+7+4+3+6+3+2+8 = 130$         | 25 (73 %)         | 5.2     | 6    |
| 7                          | Souplesse et prise en main             | $10+8+8+5+5+9+8+5+3+8+8+5+8+2+3+7+5+6+5+8+7+3+4+1+5+2 = 148$       | 26 (76 %)         | 5.7     | 8    |
| 8                          | Etanchéité des sites                   | $4+4+6+1+5+4+6+4+2+4+6+6+5+6+3+6+9+5+7+1+8+8+9 = 119$              | 23 (67 %)         | 5.2     | 6    |
| 9                          | Branchement verrouillable              | $1+3+3+9+5+5+9+6+7+7+9 = 64$                                       | 11 (32 %)         | 5.8     | 9    |
| 10                         | Branchement percutable                 | $1+9+5+2+10+2+4+5+3+4+3+4+1+1+4+6+2+3 = 69$                        | 18 (53 %)         | 3.8     | 2    |
| 11                         | Risque de piqûre inexistant            | $5+5+2+7+3+5+3+1+2+6+9+1+9+3+10+2+1+3+4+5+9+4+1+2+7+2+7+9+5 = 132$ | 29 (85 %)         | 4.6     | 3    |
| 12                         | Volume de remplissage / ajouts         | $6+2+3+7+10+1+3+4+7+7+6+2+7+10+7+3+4+4+2+8+3+4+5+3+6 = 124$        | 25 (73 %)         | 5       | 5    |
| 13                         | Lecture du niveau lors de la perfusion | $3+10+2+3+4+8+4+6+6+7+3+6+5+6+5+5+8+7+2+2+1+1+5+7+2+8+1 = 127$     | 27 (79 %)         | 4.7     | 4    |
| 14                         | Volume résiduel                        | $4+8+7+7+2+7+8+8+8+9 = 68$   | 10 (29 %)         | 6.8     | 14   |
| 15                         | Système clos (sans prise à air)        | $6+7+4+2+7+8+2+3+9+10+4+6+7 = 75$                                  | 13 (38 %)         | 5.8     | 9    |
| 16                         | Inertie contenant / contenu            | $5+10+9+8+9+4+9 = 54$  | 7 (20 %)          | 7.7     | 17   |
| 17                         | Informations sur les incompatibilités  | $1+6+9+7+9+2+7+5+8+4+4+7+8+5+4+10 = 96$                            | 16 (47 %)         | 6       | 11   |
| 18                         | Elimination non toxique                | $7+8+10+6+8+7+6+10+10+10+10+10+10+6 = 118$                         | 14 (41 %)         | 8.4     | 18   |
| <b>Total des personnes</b> |  | <b>34</b>  |                   |         |      |

#### En conclusion pour Toulouse :

Pour le centre hospitalier universitaire de Toulouse, les 10 premiers items sont les suivants :

- |  |   |
|--|---|
| 1- Lisibilité des informations (2.5)             | 6- Etanchéité des sites (5.2)           |
| 2- Branchement percutable (3.8)                  | 6- Transparence de la poche (5.2)       |
| 3- Risque de piqûre inexistant (4.6)             | 8- Souplesse et prise en main (5.7)     |
| 4- Lecture du niveau en cours de perfusion (4.7) | 9- Branchement verrouillable (5.8)      |
| 5- Volume de remplissage et ajouts (5)           | 9- Système clos, sans prise à air (5.8) |

### 3-1-4) Résultats généraux

|                            | ITEMS                                  | Cahors    | Carcassonne | Toulouse  | TOTAL     | Rang |
|----------------------------|--|-----------|-------------|-----------|-----------|------|
| 1                          | Présentation du carton distributeur    | 8         | 9.7         | 7.5       | 8.4       | 17   |
| 2                          | Surpoche de protection                 | 3.7       | 6.8         | 6.4       | 5.6       | 6    |
| 3                          | Lisibilité des informations            | 3.2       | 1.8         | 2.5       | 2.5       | 1    |
| 4                          | Ecriture sur la poche                  | 5.9       | 5.7         | 6         | 5.9       | 9    |
| 5                          | Double échelle de précision            | 6.4       | 7           | 6.9       | 6.8       | 14   |
| 6                          | Transparence de la poche               | 5.1       | 4.9         | 5.2       | 5.1       | 5    |
| 7                          | Souplesse et prise en main             | 4.4       | 6.8         | 5.7       | 5.6       | 6    |
| 8                          | Étanchéité des sites                   | 4.3       | 3.9         | 5.2       | 4.5       | 2    |
| 9                          | Branchement verrouillable              | 7.4       | 5.6         | 5.8       | 6.3       | 12   |
| 10                         | Branchement percutable                 | 4.3       | 6.5         | 3.8       | 4.9       | 4    |
| 11                         | Risque de piqûre inexistant            | 4.8       | 4.3         | 4.6       | 4.6       | 3    |
| 12                         | Volume de remplissage / ajouts         | 6.9       | 6           | 5         | 6         | 10   |
| 13                         | Lecture du niveau lors de la perfusion | 5.6       | 6.6         | 4.7       | 5.6       | 6    |
| 14                         | Volume résiduel                        | 8.7       | 8.2         | 6.8       | 7.9       | 16   |
| 15                         | Système clos (sans prise à air)        | 6.9       | 6           | 5.8       | 6.2       | 11   |
| 16                         | Inertie contenant / contenu            | 6.7       | 6.4         | 7.7       | 6.9       | 15   |
| 17                         | Informations sur les incompatibilités  | 7.4       | 5.6         | 6         | 6.3       | 12   |
| 18                         | Élimination non toxique                | 8.7       | 8           | 8.4       | 8.4       | 17   |
| <b>Total des personnes</b> |  | <b>16</b> | <b>28</b>   | <b>34</b> | <b>78</b> |      |

De façon générale, les dix premiers items les plus souvent rencontrés sur les trois sites sont les suivants :

- 1- Lisibilité des informations : 2.5 (représente le classement moyen de cet item sur l'ensemble des résultats obtenus)
- 2- Étanchéité des sites : 4.5
- 3- Risque de piqûre inexistant : 4.6
- 4- Branchement percutable : 4.9
- 5- Transparence de la poche : 5.1
- 6- Surpoche de protection : 5.6
- 6- Souplesse et prise en main : 5.6
- 6- Lecture du niveau lors de la perfusion : 5.6
- 9- Ecriture sur la poche : 5.9
- 10- Volume de remplissage et capacités d'ajouts : 6

Il apparaît, à l'issue de ce premier questionnaire que les critères qui semblent les plus importants pour les utilisateurs sont ceux relatifs à la sécurité d'utilisation, comme :

- la sécurité vis-à-vis des informations (lisibilité, ...)
- la sécurité vis-à-vis du risque de piquêre

Ce premier test montre une certaine distinction entre l'attente des utilisateurs et celles que l'on aurait pu attendre des pharmaciens. En effet, lors des réunions préalables des Pharmaciens, il est apparu, selon l'avis de ces derniers, que la transparence et la souplesse auraient du être les critères les plus importants pour les manipulateurs, alors qu'ils n'arrivent qu'en 5<sup>ème</sup> et 6<sup>ème</sup> position.

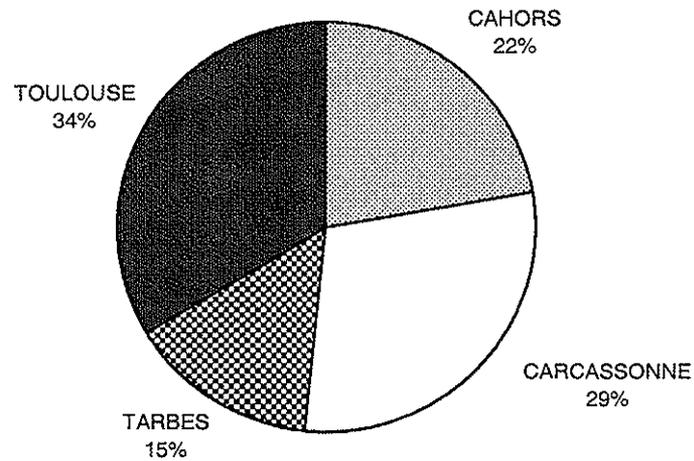
### 3-2) Résultats de l'évaluation pratique de la poche VIAFLO®

Quatre centres ont participé à cette évaluation pratique : Cahors (21 personnes), Carcassonne (28 personnes), Tarbes (14 personnes) et Toulouse (32 personnes), ce qui représente un total de 95 utilisateurs / manipulateurs.

Ces 95 personnes ayant rempli les 51 questions du questionnaire, le traitement statistique effectué concernait donc 4 845 réponses, réparties par centres hospitaliers comme-suit :

| HOPITAL      | NOMBRE DE PERSONNES | NOMBRE DE LIGNES D'EVALUATION | %          |
|--------------|---------------------|-------------------------------|------------|
| CAHORS       | 21                  | 1 071                         | 22,1       |
| CARCASSONNE  | 28                  | 1 428                         | 29,5       |
| TARBES       | 14                  | 1 632                         | 33,7       |
| TOULOUSE     | 32                  | 714                           | 14,7       |
| <b>TOTAL</b> | <b>95</b>           | <b>4 845</b>                  | <b>100</b> |

◇ **GRAPHE 1 : Distribution des réponses par Hôpital**

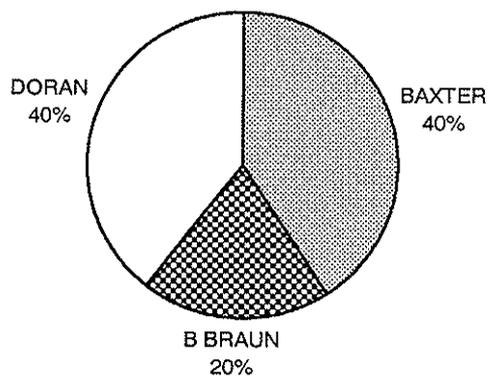


De même, lors de la manipulation des poches, plusieurs marques de perfuseurs étaient proposées, suivant le marché en cours en 1999 dans les différents centres hospitaliers.

La répartition des données selon le type de perfuseur utilisé est représentée dans le tableau et le graphe ci-dessous (NB : 9 dossiers ne renseignaient pas le type de perfuseur utilisé) :

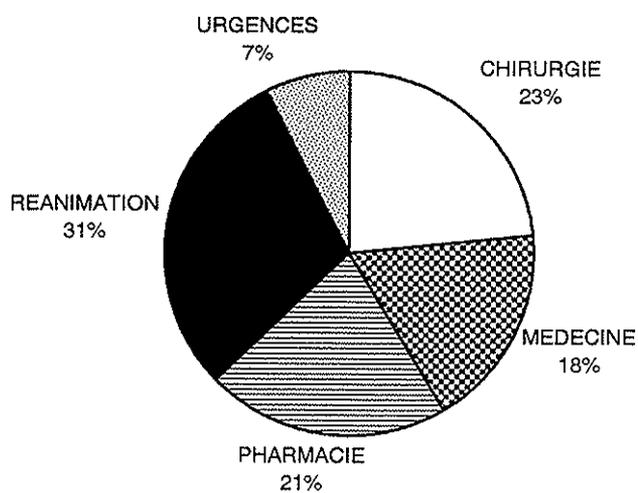
| LABORATOIRE  | NOMBRE DE REPONSES | %            |
|--------------|--------------------|--------------|
| BAXTER       | 1683               | 40,7         |
| BRAUN        | 816                | 19,8         |
| DORAN        | 1632               | 39,5         |
| <b>TOTAL</b> | <b>4131</b>        | <b>100,0</b> |

◇ **GRAPHE 2 : Distribution des réponses par perfuseur**



La distribution des réponses par services, suivant les catégories définies précédemment, est présentée ci-dessous :

◇ **GRAPHE 3 : Distribution des réponses par services**



❖ **TABLEAU 4 : Distribution des réponses par services**

| SERVICE      | NOMBRE DE REPOSE | %            |
|--------------|------------------|--------------|
| CHIRURGIE    | 1122             | 23,4         |
| MEDECINE     | 867              | 18,1         |
| PHARMACIE    | 1020             | 21,3         |
| REANIMATION  | 1428             | 29,8         |
| URGENCES     | 357              | 7,4          |
| <b>TOTAL</b> | <b>4794</b>      | <b>100,0</b> |

Le tableau de la page suivante représente la fréquence des réponses observées. Les numéros de ligne correspondent aux questions du questionnaire (51 lignes : L1 à L51). R1, R2, R3 et R4 comme précisé précédemment, représentent les 4 types de réponses proposées (excellent, bon, moyen et mauvais).

Ce tableau représentant les résultats obtenus est à lui seul le résumé complet de cette évaluation.

On observe que le total de chaque ligne (ou de chaque question), n'est pas toujours égal à 95, qui représente le nombre de participants. En effet, certains participants n'ont pas pu évaluer l'ouverture du carton distributeur, par exemple, car il n'y avait pas assez de cartons par rapport au nombre de participants. De plus, certaines personnes n'avaient pas l'habitude d'utiliser le capuchon de transfert de façon quotidienne, donc ils n'ont pas voulu répondre aux questions correspondantes, de même pour l'utilisation de la poche au cours de la perfusion, ou l'utilisation de manchettes à pression pour les préparateurs en pharmacie, par exemple.

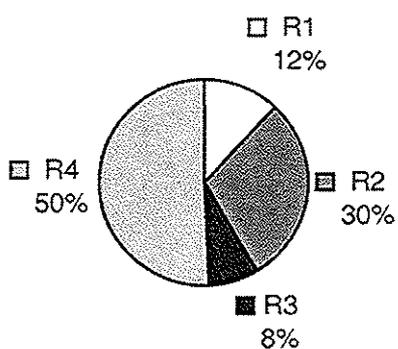
|     | R1   | %  | R2   | %  | R3  | %    | R4  | %    | TOTAL |
|-----|------|----|------|----|-----|------|-----|------|-------|
| L01 | 4    | 6  | 48   | 74 | 11  | 17   | 2   | 3    | 65    |
| L02 | 6    | 9  | 37   | 58 | 18  | 28   | 3   | 5    | 64    |
| L03 | 7    | 12 | 51   | 86 | 1   | 2    | 0   | 0    | 59    |
| L04 | 9    | 14 | 38   | 60 | 15  | 24   | 1   | 2    | 63    |
| L05 | 12   | 21 | 26   | 47 | 17  | 30   | 1   | 2    | 56    |
| L06 | 8    | 13 | 37   | 59 | 14  | 22   | 4   | 6    | 63    |
| L07 | 15   | 24 | 37   | 59 | 11  | 17   | 0   | 0    | 63    |
| L08 | 10   | 20 | 31   | 60 | 10  | 20   | 0   | 0    | 51    |
| L09 | 16   | 26 | 42   | 68 | 4   | 6    | 0   | 0    | 62    |
| L10 | 9    | 10 | 61   | 65 | 21  | 22   | 3   | 3    | 94    |
| L11 | 29   | 31 | 56   | 59 | 7   | 7    | 3   | 3    | 95    |
| L12 | 37   | 39 | 58   | 61 | 0   | 0    | 0   | 0    | 95    |
| L13 | 31   | 33 | 43   | 45 | 12  | 13   | 9   | 9    | 95    |
| L14 | 32   | 36 | 34   | 39 | 11  | 12.5 | 11  | 12.5 | 88    |
| L15 | 13   | 14 | 60   | 65 | 18  | 19   | 2   | 2    | 93    |
| L16 | 18   | 19 | 46   | 49 | 27  | 28   | 4   | 4    | 95    |
| L17 | 7    | 7  | 31   | 33 | 43  | 45   | 14  | 15   | 95    |
| L18 | 11   | 11 | 49   | 52 | 30  | 32   | 5   | 5    | 95    |
| L19 | 10   | 11 | 49   | 52 | 30  | 32   | 6   | 6    | 95    |
| L20 | 38   | 40 | 51   | 55 | 5   | 5    | 0   | 0    | 94    |
| L21 | 2    | 3  | 27   | 34 | 35  | 44   | 15  | 19   | 79    |
| L22 | 14   | 15 | 59   | 65 | 18  | 20   | 0   | 0    | 91    |
| L23 | 13   | 14 | 56   | 64 | 19  | 22   | 0   | 0    | 88    |
| L24 | 12   | 14 | 57   | 64 | 19  | 22   | 0   | 0    | 88    |
| L25 | 30   | 32 | 58   | 61 | 7   | 7    | 0   | 0    | 95    |
| L26 | 25   | 26 | 35   | 37 | 28  | 30   | 7   | 7    | 95    |
| L27 | 64   | 67 | 28   | 30 | 1   | 1    | 2   | 2    | 95    |
| L28 | 44   | 46 | 51   | 54 | 0   | 0    | 0   | 0    | 95    |
| L29 | 41   | 43 | 53   | 56 | 1   | 1    | 0   | 0    | 95    |
| L30 | 39   | 41 | 52   | 55 | 4   | 4    | 0   | 0    | 95    |
| L31 | 38   | 40 | 52   | 55 | 5   | 5    | 0   | 0    | 95    |
| L32 | 35   | 37 | 53   | 56 | 5   | 5    | 2   | 2    | 95    |
| L33 | 33   | 35 | 52   | 55 | 8   | 8    | 2   | 2    | 95    |
| L34 | 45   | 48 | 43   | 46 | 4   | 4    | 2   | 2    | 94    |
| L35 | 29   | 31 | 54   | 58 | 9   | 10   | 1   | 1    | 93    |
| L36 | 29   | 32 | 52   | 57 | 8   | 9    | 2   | 2    | 91    |
| L37 | 24   | 28 | 40   | 46 | 15  | 17   | 8   | 9    | 87    |
| L38 | 26   | 29 | 41   | 45 | 22  | 24   | 2   | 2    | 91    |
| L39 | 16   | 19 | 46   | 54 | 21  | 24   | 3   | 3    | 86    |
| L40 | 32   | 35 | 52   | 57 | 5   | 6    | 2   | 2    | 91    |
| L41 | 23   | 24 | 49   | 52 | 17  | 18   | 6   | 6    | 95    |
| L42 | 29   | 30 | 51   | 54 | 10  | 11   | 5   | 5    | 95    |
| L43 | 23   | 24 | 48   | 52 | 20  | 21   | 3   | 3    | 94    |
| L44 | 59   | 63 | 31   | 33 | 3   | 3    | 1   | 1    | 94    |
| L45 | 42   | 45 | 50   | 54 | 1   | 1    | 0   | 0    | 93    |
| L46 | 27   | 35 | 40   | 53 | 6   | 8    | 3   | 4    | 76    |
| L47 | 50   | 56 | 36   | 41 | 3   | 3    | 0   | 0    | 89    |
| L48 | 42   | 47 | 38   | 43 | 6   | 7    | 3   | 3    | 89    |
| L49 | 21   | 24 | 49   | 56 | 16  | 18   | 2   | 2    | 88    |
| L50 | 50   | 61 | 26   | 31 | 6   | 7    | 1   | 1    | 83    |
| L51 | 12   | 27 | 29   | 64 | 4   | 9    | 0   | 0    | 45    |
|     | 1291 |    | 2293 |    | 631 |      | 140 |      | 4355  |

L'appréciation des différents items par centres hospitaliers est représentée dans le tableau et les graphes ci-dessous :

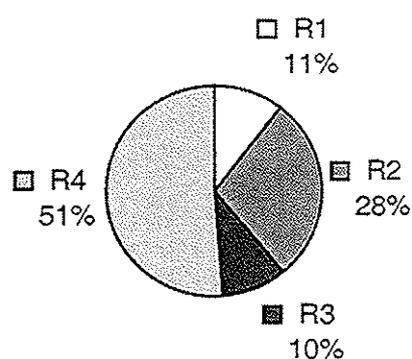
✧ **TABLEAU 5 ET GRAPHE 6** : Répartition des résultats par centres hospitaliers

| HOPITAUX     | R1          | R2          | R3          | R4         | %            |
|--------------|-------------|-------------|-------------|------------|--------------|
| CAHORS       | 5,2         | 13,0        | 3,4         | 0,7        | 22,3         |
| CARCASSONNE  | 6,5         | 17,5        | 5,9         | 1,7        | 31,7         |
| TARBES       | 5,1         | 5,9         | 1,8         | 0,2        | 13,0         |
| TOULOUSE     | 12,8        | 16,3        | 3,3         | 0,6        | 33,0         |
| <b>TOTAL</b> | <b>29,6</b> | <b>52,7</b> | <b>14,5</b> | <b>3,2</b> | <b>100,0</b> |

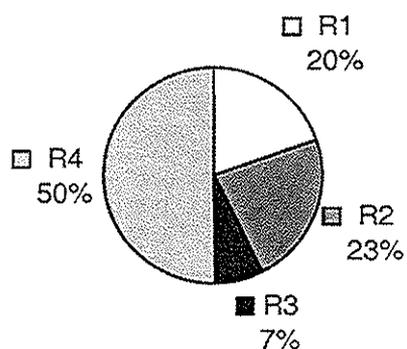
**CAHORS**



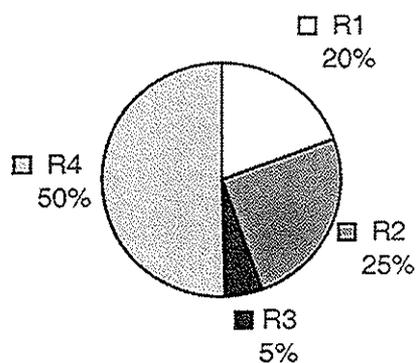
**CARCASSONNE**



**TARBES**



**TOULOUSE**



Les résultats des graphes ci-dessus montrent que les centres hospitaliers de Cahors et de Carcassonne ont eu une appréciation similaire lors de l'évaluation de la poche Viaflo® par rapport aux deux autres centres : Tarbes et Toulouse.

Ils obtiennent en effet, des résultats moyens se trouvant plus souvent aux alentours de 1,9 / 2 que Tarbes et Toulouse qui se situent plus fréquemment vers des moyennes de 1,7 / 1,8.

Les tableaux suivants montrent la répartition des résultats en pourcentage selon la nature du service de l'utilisateur et ensuite de façon plus détaillée suivant le service et le centre hospitalier :

❖ **TABLEAU 7 : Répartition des évaluations par services**

| SERVICES     | R1          | R2          | R3          | R4         | %            |
|--------------|-------------|-------------|-------------|------------|--------------|
| CHIRURGIE    | 4,4         | 15,2        | 4,3         | 1,3        | 25,2         |
| MEDECINE     | 5,9         | 8,6         | 2,8         | 0,6        | 17,9         |
| PHARMACIE    | 5,1         | 11,0        | 2,7         | 0,5        | 19,3         |
| REANIMATION  | 11,6        | 13,6        | 3,7         | 0,7        | 29,7         |
| URGENCES     | 2,7         | 4,1         | 1,0         | 0,1        | 7,9          |
| <b>TOTAL</b> | <b>29,7</b> | <b>52,5</b> | <b>14,5</b> | <b>3,2</b> | <b>100,0</b> |

❖ **TABLEAU 8 : Répartition des résultats par centres hospitaliers et par services**

| SERVICES     | CAHORS     | CARCASSONNE | TARBES     | TOULOUSE   | TOTAL       |
|--------------|------------|-------------|------------|------------|-------------|
| CHIRURGIE    | 64         | 117         | 0          | 53         | 234         |
| MEDECINE     | 43         | 74          | 64         | 0          | 181         |
| PHARMACIE    | 21         | 64          | 74         | 53         | 213         |
| REANIMATION  | 43         | 43          | 11         | 202        | 298         |
| URGENCES     | 43         | 0           | 0          | 32         | 74          |
| <b>TOTAL</b> | <b>213</b> | <b>298</b>  | <b>149</b> | <b>340</b> | <b>1000</b> |

L'interprétation de la moyenne des résultats n'a de sens que si l'on suppose que les chiffres 1, 2, 3 et 4 se reportent aux appréciations « excellent, bon, moyen et mauvais ». Dans cet essai, en effet, les participants n'ont pu choisir que parmi les seules appréciations citées ci-dessus.

Les deux tableaux suivants représentent la moyenne des résultats par centres hospitaliers, puis par services. On observe dans l'ensemble de très bons résultats: de 1,7 à 2,1, sachant que 1 équivaut à « excellent » et 2 à « bon ».

La première colonne détermine la moyenne de l'ensemble des résultats obtenus pour chaque items (résultats de 1 à 4, total de 51 items). La deuxième colonne correspond au nombre de réponses sur l'ensemble des 51 items. On remarque bien entendu que le nombre total de réponses (4355) ajouté au nombre d'items sans réponse (490) permet bien d'obtenir le nombre total de réponses (51 items pour 95 utilisateurs) soit 4845.

❖ **TABLEAUX 9 : Moyenne des résultats par centres hospitaliers et par services**

| HOPITAUX     | MOYENNE      | NOMBRE DE RESULTATS | SANS REPONSE |
|--------------|--------------|---------------------|--------------|
| CAHORS       | 1,980        | 970                 | 101          |
| CARCASSONNE  | 2,091        | 1380                | 48           |
| TARBES       | 1,780        | 567                 | 147          |
| TOULOUSE     | 1,749        | 1438                | 194          |
| <b>TOTAL</b> | <b>1,913</b> | <b>4355</b>         | <b>490</b>   |

| SERVICES     | MOYENNE      | NOMBRE DE RESULTATS | SANS REPONSE |
|--------------|--------------|---------------------|--------------|
| CHIRURGIE    | 2,102        | 1088                | 34           |
| MEDECINE     | 1,895        | 772                 | 95           |
| PHARMACIE    | 1,923        | 830                 | 190          |
| REANIMATION  | 1,786        | 1280                | 148          |
| URGENCES     | 1,805        | 339                 | 18           |
| <b>TOTAL</b> | <b>1,913</b> | <b>4355</b>         | <b>490</b>   |

Les tableaux ci-dessous correspondent à la moyenne de l'ensemble des résultats répartis selon les quatre sections du questionnaire de l'évaluation, qui sont les suivantes :

- ASPECT : aspect extérieur de la poche
- CARTON : carton distributeur
- SUREMBALLAGE : suremballage
- UTILISATION : utilisation de la poche

❖ **TABLEAUX 10 : Moyenne des résultats par sections du questionnaire  
et par centres hospitaliers**

| SECTIONS     | MOYENNE      | NOMBRE DE RESULTATS | SANS REPONSE |
|--------------|--------------|---------------------|--------------|
| ASPECT       | 2,217        | 913                 | 37           |
| CARTON       | 2,066        | 546                 | 309          |
| SUREMBALLAGE | 1,925        | 467                 | 8            |
| UTILISATION  | 1,762        | 2429                | 136          |
| <b>TOTAL</b> | <b>1,913</b> | <b>4355</b>         | <b>490</b>   |

| SECTIONS     | HOPITAUX    | MOYENNE      | NOMBRE DE RESULTATS | SANS REPONSE |
|--------------|-------------|--------------|---------------------|--------------|
| ASPECT       | CAHORS      | 2,271        | 207                 | 3            |
| ASPECT       | CARCASSONNE | 2,480        | 273                 | 7            |
| ASPECT       | TARBES      | 2,270        | 137                 | 3            |
| ASPECT       | TOULOUSE    | 1,912        | 296                 | 241          |
| CARTON       | CAHORS      | 1,981        | 108                 | 81           |
| CARTON       | CARCASSONNE | 2,228        | 246                 | 6            |
| CARTON       | TARBES      | 2,500        | 2                   | 124          |
| CARTON       | TOULOUSE    | 1,900        | 190                 | 98           |
| SUREMBALLAGE | CAHORS      | 2,135        | 104                 | 1            |
| SUREMBALLAGE | CARCASSONNE | 2,130        | 138                 | 2            |
| SUREMBALLAGE | TARBES      | 1,743        | 70                  | 0            |
| SUREMBALLAGE | TOULOUSE    | 1,684        | 155                 | 5            |
| UTILISATION  | CAHORS      | 1,842        | 551                 | 16           |
| UTILISATION  | CARCASSONNE | 1,889        | 723                 | 33           |
| UTILISATION  | TARBES      | 1,595        | 358                 | 20           |
| UTILISATION  | TOULOUSE    | 1,665        | 797                 | 67           |
| <b>TOTAL</b> |             | <b>1,913</b> | <b>4355</b>         | <b>490</b>   |

Les résultats montrent que les moyennes concernant l'appréciation du suremballage et de l'utilisation sont meilleures que celles obtenues pour les items concernant le carton distributeur et l'aspect extérieur de la poche.

Les deux derniers tableaux résument les résultats plus détaillés concernant l'utilisation de la poche de façon générale puis par centres hospitaliers. On avait en effet, dans cette section une division en quatre paragraphes, qui étaient les suivants : l'utilisation d'un capuchon de transfert (CAPTRA), l'utilisation de la poche lors de la perfusion (LORPER), et enfin, l'utilisation des sites d'injection (SITINJ) et de perfusion (SITPER).

❖ **TABLEAUX 11 et 12 : Moyenne des résultats détaillés des 4 sections seules  
et des 4 sections par centres hospitaliers**

| SECTIONS           | MOYENNE     | NOMBRE DE RESULTATS | SANS REPONSE |
|--------------------|-------------|---------------------|--------------|
| ASPECT             | 2217        | 913                 | 37           |
| CARTON             | 2066        | 546                 | 309          |
| SUREMBALLAGE       | 1925        | 467                 | 8            |
| UTILISATION CAPTRA | 1951        | 446                 | 29           |
| UTILISATION LORPER | 1675        | 394                 | 81           |
| UTILISATION SITINJ | 1694        | 1042                | 3            |
| UTILISATION SITPER | 1799        | 547                 | 23           |
| <b>TOTAL</b>       | <b>1913</b> | <b>4355</b>         | <b>490</b>   |

| SECTIONS     | HOPITAUX    | MOYENNE     | NOMBRE DE RESULTATS | SANS REPONSE |
|--------------|-------------|-------------|---------------------|--------------|
| CAPTRA       | CAHORS      | 2020        | 99                  | 6            |
| CAPTRA       | CARCASSONNE | 2180        | 139                 | 1            |
| CAPTRA       | TARBES      | 1940        | 67                  | 3            |
| CAPTRA       | TOULOUSE    | 1681        | 141                 | 19           |
| LORPER       | CAHORS      | 1760        | 100                 | 5            |
| LORPER       | CARCASSONNE | 1764        | 110                 | 30           |
| LORPER       | TARBES      | 1414        | 58                  | 12           |
| LORPER       | TOULOUSE    | 1651        | 126                 | 34           |
| SITINJ       | CAHORS      | 1773        | 229                 | 2            |
| SITINJ       | CARCASSONNE | 1799        | 308                 | 0            |
| SITINJ       | TARBES      | 1513        | 154                 | 0            |
| SITINJ       | TOULOUSE    | 1630        | 351                 | 1            |
| SITPER       | CAHORS      | 1894        | 123                 | 3            |
| SITPER       | CARCASSONNE | 1898        | 166                 | 2            |
| SITPER       | TARBES      | 1595        | 79                  | 5            |
| SITPER       | TOULOUSE    | 1732        | 179                 | 13           |
| <b>TOTAL</b> |             | <b>1762</b> | <b>2429</b>         | <b>136</b>   |

#### 4) DISCUSSION

↳ De façon générale, le pourcentage de réponses en fonction du classement est déterminé ci-dessous :

- R1 "excellent" = 29.6 % de l'ensemble des réponses
- R2 "bon" = 52.7 %
- R3 "moyen" = 14.5 %
- R4 "mauvais" = 3.2 %

↳ Le nombre de réponses observé est en général bon, sauf pour les quelques items suivants :

- L1 à L9 concernant le carton distributeur, suite au problème rencontré et cité précédemment concernant le nombre de cartons disponibles
- L21 : l'explication peut venir du fait que seul l'emplacement du lot et de la date de péremption était désigné. Ils n'apparaissaient pas réellement, donc, certains utilisateurs non pas voulu répondre à cette question en raison de l'impossibilité à évaluer leur lisibilité
- L46 : la déconnexion du perfuseur n'a pas non plus été évaluée par tous les participants, car certains participants, comme les préparateurs en pharmacie, par exemple, n'effectuent jamais ce geste de déconnexion dans leur pratique quotidienne, celui-ci étant fait en général dans le service de soins. Ils n'ont donc pas voulu répondre à cet item car ils n'étaient pas en mesure de juger la différence, s'il y en avait une
- L51 (seulement 45 réponses sur les 95 participants) : de la même façon, les manchettes à pression n'étant pas utilisées par tout le monde, certaines personnes n'en n'ayant pas l'habitude, non pas voulu répondre

↳ Les 7 meilleurs items ayant été le plus souvent classés dans la catégorie "excellent" (R1) sont présentés ci-dessous :

- 64 fois sur 95 (soit 67 %) : L27 – absence de risque de perforation de la poche lors de l'utilisation du site d'injection

- 59 fois (soit 63 %) : L44 – absence de risque de perforation de la poche lors de l'utilisation du site de perfusion
- 50 fois (61 %) : L50 – appréciation du volume résiduel
- 50 fois (56 %) : L47 – facilité d'utilisation de l'anneau de suspension
- 45 fois (48 %) : L34 – étanchéité après 3 ponctions
- 42 fois (47 %) : L48 – résistance de l'anneau à la traction
- 44 fois (46 %) : L28 – facilité d'un rajout de 10 ml dans une poche de 100 ml

↳ Les 4 items ayant été classés plus fréquemment que les autres dans la colonne "mauvais" (R4) sont les suivants :

- 15 fois sur 79 (soit 19 % des réponses) : L21 – lisibilité de la date de péremption et du numéro de lot, mais l'explication de ces réponses négatives a été citée précédemment
- 14 fois (soit 15 %) : L17 – souplesse de la poche
- 9 fois (soit 9 %) : L13 – facilité d'ouverture du suremballage, dû au problème de suremballage plus cassant

Le test statistique de Kruskal-Wallis (test non paramétrique comme le *chi-carré* portant sur les fréquences) montre que la répartition des résultats est statistiquement différente suivant les centres hospitaliers. Il est alors intéressant de noter que Cahors et Carcassonne d'un côté, et Tarbes et Toulouse de l'autre, ont eu une appréciation équivalente de cette nouvelle poche Viaflo®.

Mais on peut dire que l'analyse de l'ensemble des résultats concernant l'évaluation de cette nouvelle poche Viaflo® est positive quant à l'utilisation fonctionnelle de la poche. Tous les critères relatifs à la présentation de la poche, et plus particulièrement au site d'injection, sont grandement appréciés. Quant aux critères touchant l'aspect extérieur de la poche Viaflo®, les résultats confirment qu'il faudra surmonter une résistance liée aux changements (versus PVC), basée sur une perception différente au toucher et au niveau cosmétique.

## CONCLUSION

Les innovations dans le domaine du matériel médico-chirurgical ont souvent trouvé leur source dans l'exploitation de nouvelles matières plastiques qui ont apporté des caractéristiques intéressantes et qui avaient été développées pour des applications dans les industries alimentaires, électroniques, automobiles ou spatiales.

L'introduction, dans les années 70, des poches souples en PVC a défini un nouveau standard sur le plan fonctionnel et sur le plan de la sécurité dans le domaine des contenants pour solutés massifs : poche collable en système clos, 2 sites séparés pour l'ajout de médicaments et la connexion du perfuseur, existence d'un suremballage individuel, utilisation possible avec les manchettes à pression, ajouts de volumes importants, ....

L'adéquation des matériaux coextrudés à base de polyoléfines par rapport aux exigences définies par l'industrie, la pharmacologie, l'utilisateur final et l'environnement, semble confirmer l'intérêt réel pour ce type de combinaison de matériaux.

Dans tous les domaines, l'utilisation combinée de différents copolymères dans un film souple coextrudé apparaît supérieure aux matériaux utilisés dans les contenants rigides (verre, PP) et semi-rigides (PE).

Par rapport aux poches souples PVC, la poche souple polyoléfine apparaît équivalente voire même supérieure sur l'ensemble des critères fonctionnels ainsi que sur le plan pharmaco-technique (grande inertie chimique).

Tout en étant différent au toucher, le matériau polyoléfine coextrudé est très souple, parfaitement collable et offre une résistance mécanique excellente. D'autre part, le développement d'un connecteur rigide en PE incorporant 2 portes séparées permet des ajouts de médicaments avec aiguille ou capuchon de transfert de manière plus aisée et aseptique. La connexion du perfuseur s'avère également plus facile de par la préhension aisée de la base du connecteur avec la main. L'aspect rigide de ce connecteur permet d'éviter toute perforation de la poche et risque de piqûre d'aiguille durant les manipulations.

La présentation exclusive de la poche et du connecteur rigide, combinée avec la souplesse intrinsèque du film, a permis d'éliminer tout volume résiduel à la fin de l'administration s'opérant en système clos (pas de recours à une prise d'air).

La grande inertie chimique permet aussi d'utiliser cette nouvelle poche pour la plupart des médicaments intraveineux utilisés en milieu hospitalier ce qui rend inutile l'utilisation parallèle de flacon en verre ou de flacon semi-rigide en PE et/ou PP pour certaines molécules interagissant avec le PVC.

Impossible sans le développement de nouvelles technologies de fabrication, l'introduction de poches souples multicouches à base de polyoléfinés par les laboratoires Baxter et Fresenius est, sans doute, depuis l'arrivée des poches souples en PVC, l'événement le plus important dans le domaine des contenants pour solutés massifs et tout bénéfique pour l'utilisateur final.

# **ANNEXES**

## ANNEXE A

### **Préparation et contrôles relatifs aux poches souples, exemple de la poche Viaflex® du laboratoire Baxter**

| CHRONOLOGIE DES OPERATIONS  | CONTROLES EN COURS   |
|---|--|
| <p><b><u>Etape 0 : PREPARATION</u></b></p> <p>- <u>Locaux</u> :</p> <p>Les locaux sont équipés de filtres ayant une efficacité définie.<br/>L'atmosphère des locaux est maintenue en surpression.</p> <p>- <u>Matériel</u> :</p> <p>La solution est préparée dans du matériel en acier inoxydable.</p> <p>Les équipements sont en acier inoxydable ou en matériaux de qualité pharmaceutique.</p> <p>- <u>Nettoyage et décontamination</u> :</p> <p>Le matériel est rincé à l'eau distillée avant chaque fabrication.<br/>Il est régulièrement décontaminé, selon la procédure interne, généralement par l'eau distillée à une température supérieure à 80°C.<br/>Des hypochlorites et des détergents peuvent être employés.</p> <p><b><u>Etape 1 : PESEE</u></b></p> <p>- Choix des matières premières entrant dans la formulation.</p> <p>- Pesée de chacun des composants entrant dans la formulation.</p> | <p>- Contrôle de la surpression et de la contamination particulaire et microbienne de l'air.</p> <p>- Contrôle de l'efficacité du rinçage du matériel.</p> <p>- Détermination de la charge microbienne.</p> <p>- Identification et acceptation des matières premières à la réception</p> <p>- Vérification de l'étiquetage et identification de la matière première.</p> <p>- Vérification des pesées.</p> <p>- Contrôle de la conformité des quantités pesées avec la formule de fabrication.</p> |

| CHRONOLOGIE DES OPERATIONS   | CONTROLES EN COURS   |
|--|--|
| <p><b><u>Etape 2</u> : MISE EN SOLUTION</b></p> <p>a) Introduire dans la cuve munie d'un agitateur, la quantité d'eau p.p.i. nécessaire à la dissolution.</p> <p>b) Ajouter les matières premières et agiter jusqu'à complète dissolution.</p> <p>c) Ajuster au volume final avec de l'eau pour préparations injectables et homogénéiser.</p> <p>d) Ajuster le pH si nécessaire.</p> | <p>- Contrôle de l'eau p.p.i. selon la Ph. Eur.</p> <p>- Contrôle du temps de dissolution.</p> <p>- Vérification de la dissolution des composants.</p> <p>- Vérification de la conformité de la solution à la spécification de contrôle interne.</p> |
| <p><b><u>Etape 3</u> : FILTRATION</b></p> <p>Sur filtre d'une porosité <math>\leq 0,45 \mu\text{m}</math></p>  | <p>- Vérification quotidienne de l'intégrité du filtre avant et après utilisation.</p>   |
| <p><b><u>Etape 4</u> : ASSEMBLAGE ET IMPRESSION DE LA POCHE</b></p> <p>. Assemblage de la poche</p> <p>. Impression de l'étiquette, du numéro de lot et de la date de péremption.</p>  | <p>- Contrôle de la conformité des matières d'oeuvre et des mentions imprimées.</p>  |
| <p><b><u>Etape 5</u> : REMPLISSAGE, SCELLAGE</b></p> <p>. Remplissage avec la quantité nécessaire de solution filtrée,</p> <p>. Fermeture de la poche par assemblage du tube de sortie.</p> <p>. Mise dans une enveloppe protectrice qui est scellée.</p>  | <p>- Vérification en début et en fin de remplissage de la conformité de la solution à la spécification de contrôle interne.</p> <p>- Contrôle du volume réparti.</p> <p>- Détermination de la contamination microbienne initiale.</p>                |

| CHRONOLOGIE DES OPERATIONS   | CONTROLES EN COURS  |
|--|---|
| <p><b><u>Etape 6 : STERILISATION</u></b></p> <p>A la vapeur dans des autoclaves qualifiés, avec un cycle de stérilisation assurant un Fo minimum de 8.</p>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Enregistrements des paramètres.</li> <li>- Contrôle du déroulement du cycle de stérilisation.</li> <li>- Vérification des enregistrements des différents paramètres : température, temps et pression pour chaque cycle.</li> </ul> |
| <p><b><u>Etape 7 : CONDITIONNEMENT FINAL</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mise en carton avec la notice d'utilisation.</li> <li>- Etiquetage et fermeture du carton.</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vérification des matières d'oeuvre utilisées et des mentions imprimées.</li> <li>- Examen visuel.</li> </ul>   |
| <p><b><u>Etape 8 : DOCUMENTATION</u></b></p> <p>Constitution du dossier de fabrication du lot à partir des éléments apportés en début, en cours d'élaboration du produit, en fin de production et selon les règles de Bonnes Pratiques de Fabrication Européennes.</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Contrôle du produit fini selon les spécifications</li> <li>- Acceptation ou refus du lot de produit fini après examen du dossier de lot.</li> </ul>  |

## **ANNEXE B**

### **Questionnaire général concernant les solutés pour perfusion**

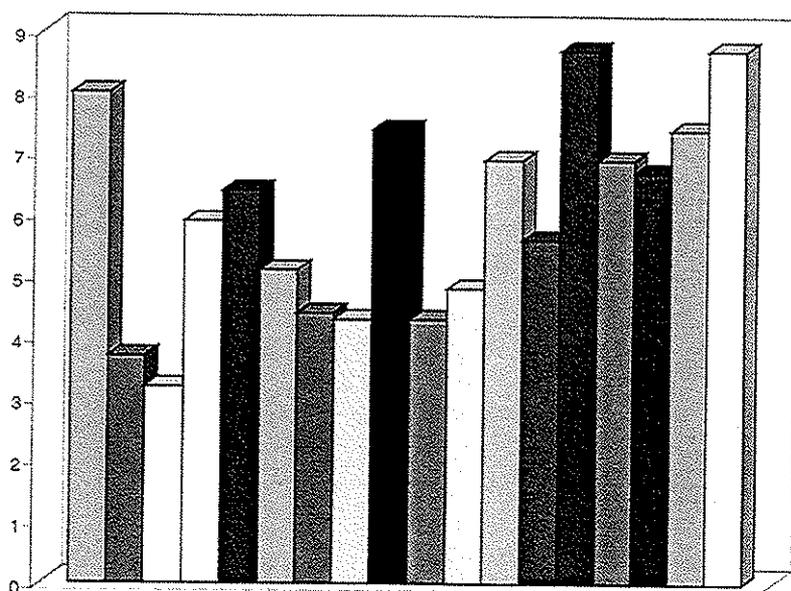
Liste des 18 items qui étaient proposés aux participants. D'autres items pouvaient également être ajoutés.

- 1 – Présentation du carton distributeur
- 2 – Surpoche de protection
- 3 – Lisibilité des informations
- 4 – Ecriture sur la poche
- 5 – Double échelle de précision
- 6 – Transparence de la poche
- 7 – Souplesse et prise en main
- 8 – Etanchéité des sites
- 9 – Branchement verrouillable
- 10 – Branchement percutable
- 11 – Risque de piqûre inexistant
- 12 – Volume de remplissage et capacités d'ajouts
- 13 – Lecture du niveau lors de la perfusion
- 14 – Volume résiduel
- 15 – Système clos (sans prise à air)
- 16 – Inertie contenant / contenu
- 17 – Informations sur les incompatibilités
- 18 – Elimination non toxique

## ANNEXE C

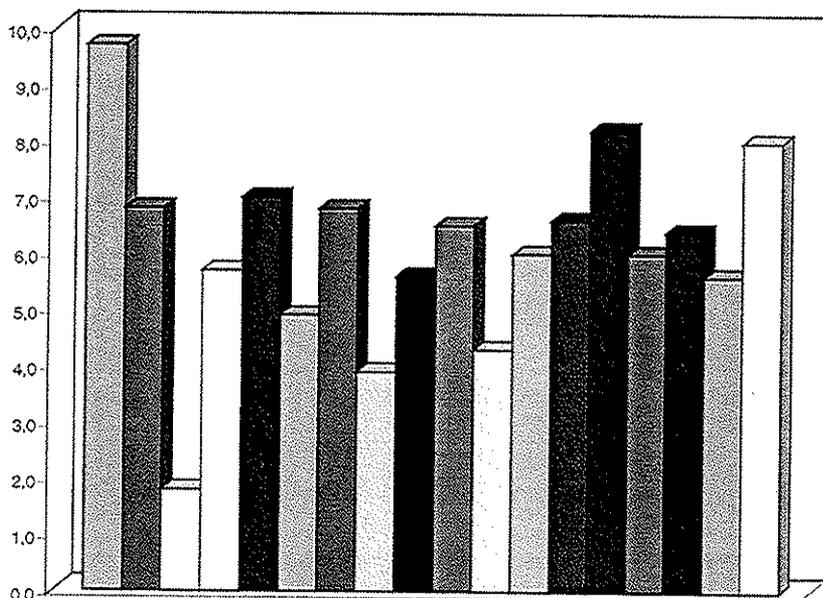
### Résultats du questionnaire général

CLASSEMENT DES ITEMS POUR CAHORS



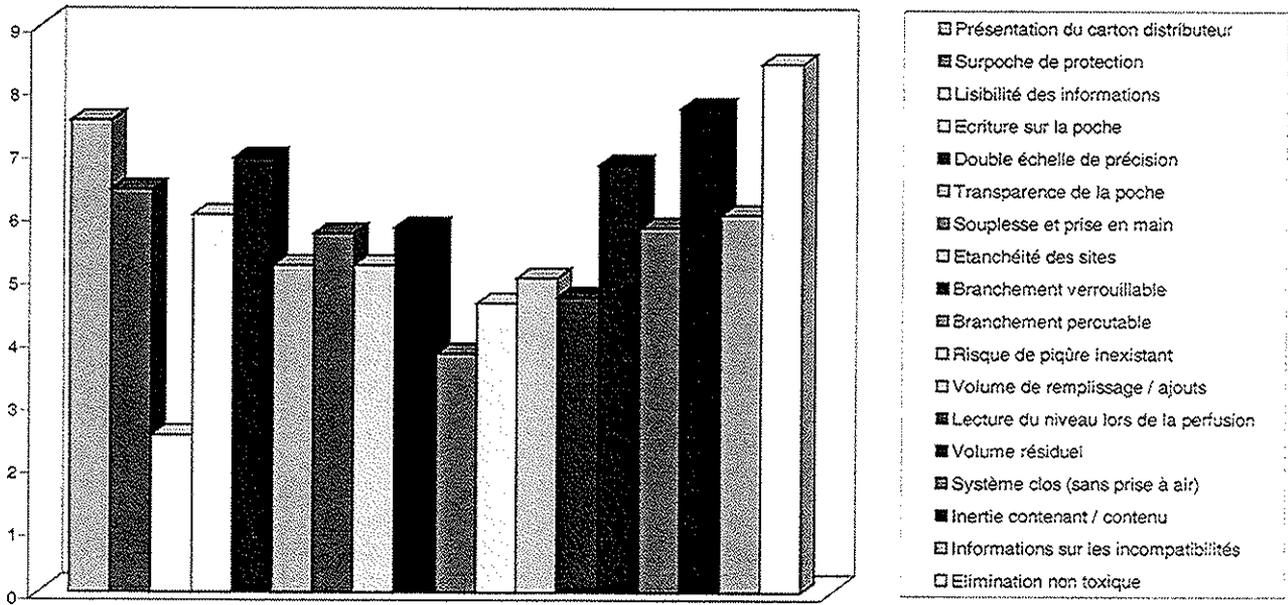
- 1 Présentation du carton distributeur
- 2 Surpoche de protection
- 3 Lisibilité des informations
- 4 Ecriture sur la poche
- 5 Double échelle de précision
- 6 Transparence de la poche
- 7 Souplesse et prise en main
- 8 Etanchéité des sites
- 9 Branchement verrouillable
- 10 Branchement percutable
- 11 Risque de piqûre inexistant
- 12 Volume de remplissage / ajouts
- 13 Lecture du niveau lors de la perfusion
- 14 Volume résiduel
- 15 Système clos (sans prise à air)
- 16 Inertie contenant / contenu
- 17 Informations sur les incompatibilités
- 18 Elimination non toxique

CLASSEMENT DES ITEMS POUR CARCASSONNE

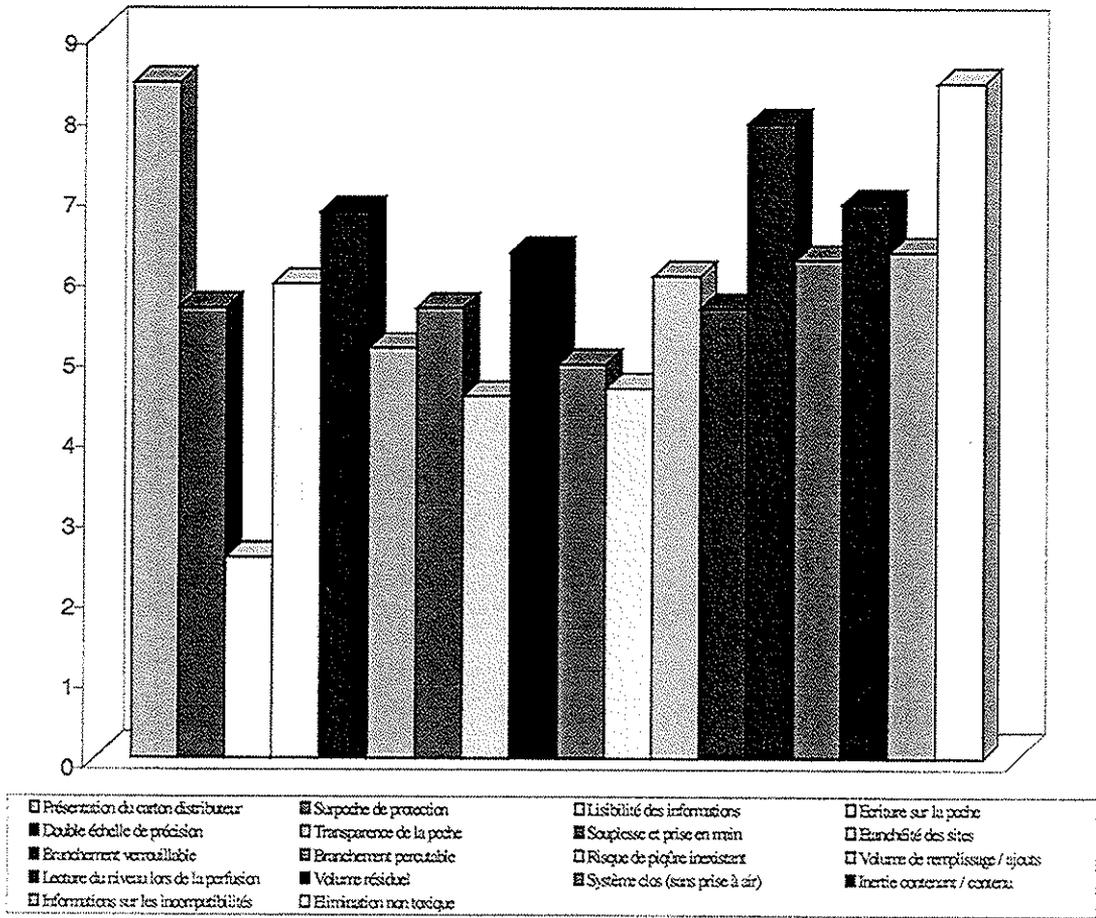


- 1 Présentation du carton distributeur
- 2 Surpoche de protection
- 3 Lisibilité des informations
- 4 Ecriture sur la poche
- 5 Double échelle de précision
- 6 Transparence de la poche
- 7 Souplesse et prise en main
- 8 Etanchéité des sites
- 9 Branchement verrouillable
- 10 Branchement percutable
- 11 Risque de piqûre inexistant
- 12 Volume de remplissage / ajouts
- 13 Lecture du niveau lors de la perfusion
- 14 Volume résiduel
- 15 Système clos (sans prise à air)
- 16 Inertie contenant / contenu
- 17 Informations sur les incompatibilités
- 18 Elimination non toxique

### CLASSEMENT DES ITEMS POUR TOULOUSE



### CLASSEMENT GENERAL DES 18 ITEMS



## ANNEXE D

### Questionnaire général concernant la nouvelle poche

| <b>CARTON DISTRIBUTEUR</b>          |   |                       |
|-------------------------------------|---|-----------------------|
| L1                                  | Aspect général  |                       |
| L2                                  | Solidité  |                       |
| L3                                  | Rangement   |                       |
| L4                                  | Utilisation de la fenêtre distributrice (située sur le côté)    |                       |
| L5                                  | Facilité d'ouverture de la fenêtre distributrice                |                       |
| L6                                  | Facilité d'extraction des poches via la fenêtre                 |                       |
| L7                                  | Utilisation du rabat (situé sur la partie supérieure du carton) |                       |
| L8                                  | Facilité d'ouverture du rabat                                   |                       |
| L9                                  | Facilité d'extraction des poches via le rabat                   |                       |
| <b>SUREMBALLAGE</b>                 |   |                       |
| L10                                 | Aspect général  |                       |
| L11                                 | Transparence  |                       |
| L12                                 | Lisibilité de l'étiquetage à travers le suremballage            |                       |
| L13                                 | Facilité d'ouverture du suremballage                            |                       |
| L14                                 | Intérêt du suremballage en terme de stérilité interne/externe   |                       |
| <b>ASPECT EXTERIEUR DE LA POCHE</b> |   |                       |
| L15                                 | Aspect général (forme et présentation)                          |                       |
| L16                                 | Transparence  |                       |
| L17                                 | Souplesse   |                       |
| L18                                 | Prise en main de la poche 100 ml                                |                       |
| L19                                 | Prise en main de la poche 1000 ml                               |                       |
| L20                                 | Facilité d'identification de la solution à perfuser             |                       |
| L21                                 | Lisibilité de la date de péremption et du numéro de lot         |                       |
| L22                                 | Lisibilité de l'échelle   |                       |
| L23                                 | Lecture de l'échelle "volume à perfuser"                        |                       |
| L24                                 | Lecture de l'échelle "volume restant à perfuser"                |                       |
| <b>UTILISATION DE LA POCHE</b>      |   |                       |
| L25                                 | Accessibilité du site d'injection                               | le site d'injection   |
| L26                                 | Facilité de pénétration de l'aiguille (gauge 18)                | le site d'injection   |
| L27                                 | Risque de perforation de la poche                               | le site d'injection   |
| L28                                 | Facilité d'un rajout de: 10 ml dans 100 ml                      | le site d'injection   |
| L29                                 | Facilité d'un rajout de: 20 ml dans 100 ml                      | le site d'injection   |
| L30                                 | Facilité d'un rajout de: 30 dans 100 ml                         | le site d'injection   |
| L31                                 | Facilité d'un rajout de: 30 dans 1000 ml                        | le site d'injection   |
| L32                                 | Facilité d'un rajout de: 60 ml dans 1000 ml                     | le site d'injection   |
| L33                                 | Facilité d'un rajout de: 90 ml dans 1000 ml                     | le site d'injection   |
| L34                                 | Étanchéité après 3 ponctions                                    | le site d'injection   |
| L35                                 | Appréciation générale sur la facilité d'un rajout médicamenteux | le site d'injection   |
| L36                                 | Facilité d'adaptation du capuchon au flacon puis à la poche     | capuchon de transfert |
| L37                                 | Étanchéité de la connexion capuchon/poche/flacon                | capuchon de transfert |
| L38                                 | Facilité du transfert de la solution reconstituée               | capuchon de transfert |
| L39                                 | Rapidité de la reconstitution                                   | capuchon de transfert |
| L40                                 | Étanchéité après retrait  | capuchon de transfert |
| L41                                 | Prise en main du site de perfusion                              | le site de perfusion  |
| L42                                 | Ouverture du protecteur   | le site de perfusion  |
| L43                                 | Facilité de mise en place du perfuseur                          | le site de perfusion  |
| L44                                 | Risque de perforation de la poche                               | le site de perfusion  |
| L45                                 | Étanchéité de la connexion perfuseur/poche                      | le site de perfusion  |
| L46                                 | Facilité de déconnexion du perfuseur                            | le site de perfusion  |
| L47                                 | Facilité d'utilisation de l'anneau de suspension                | lors de la perfusion  |
| L48                                 | Résistance de l'anneau à la traction                            | lors de la perfusion  |
| L49                                 | Lecture de niveau en cours de perfusion                         | lors de la perfusion  |
| L50                                 | Absence de volume résiduel (objectif)                           | lors de la perfusion  |
| L51                                 | Utilisation avec des manchettes à pression                      | lors de la perfusion  |

## **ANNEXE E**

### **Caractéristiques du test statistique de Kruskal-Wallis**

#### **Test de Kruskal-Wallis**

Variable: HOPITAL

|                      |         |
|----------------------|---------|
| DF                   | 3       |
| # Groups             | 4       |
| # Ties               | 4       |
| H                    | 145.706 |
| P-Value              | <.0001  |
| H corrected for ties | 176.633 |
| Tied P-Value         | <.0001  |

490 cases n'ont pas été étudiées faute de réponses

#### **Test de Kruskal-Wallis**

Variable: HOPITAL

|             | Count | Sum Ranks | Mean Rank |
|-------------|-------|-----------|-----------|
| CAHORS      | 970   | 2230953.5 | 2300.0    |
| CARCASSONNE | 1380  | 3372732.5 | 2444.0    |
| TARBES      | 567   | 1115241.0 | 1966.9    |
| TOULOUSE    | 1438  | 2766263.0 | 1923.7    |

## ANNEXE F

### Résumé de la table statistique

|                    |         |
|--------------------|---------|
| Valeurs manquantes | 490     |
| Degré de liberté   | 9       |
| Chi carré          | 197.217 |
| Chi carré P-Value  | <.0001  |
| G-carré            | 197.432 |
| G-carré P-Value    | <.0001  |
| Coef. contingence  | .208    |
| Cramer's V         | .123    |

### Fréquences des observations par Hôpitaux

|       | CAHORS | CARCASSONNE | TARBES | TOULOUSE | Total |
|-------|--------|-------------|--------|----------|-------|
| R1    | 227    | 284         | 223    | 557      | 1291  |
| R2    | 564    | 762         | 256    | 711      | 2293  |
| R3    | 150    | 259         | 78     | 144      | 631   |
| R4    | 29     | 75          | 10     | 26       | 140   |
| Total | 970    | 1380        | 567    | 1438     | 4355  |

### Valeurs attendues par Hôpitaux

|       | CAHORS | CARCASSONNE | TARBES | TOULOUSE | Total |
|-------|--------|-------------|--------|----------|-------|
| R1    | 288    | 409         | 168    | 426      | 1291  |
| R2    | 511    | 727         | 299    | 757      | 2293  |
| R3    | 141    | 200         | 82     | 208      | 631   |
| R4    | 31     | 44          | 18     | 46       | 140   |
| Total | 970    | 1380        | 567    | 1438     | 4355  |

### Valeurs du chi-carré par Hôpitaux

|    | CAHORS | CARCASSONNE | TARBES | TOULOUSE |
|----|--------|-------------|--------|----------|
| R1 | 12.75  | 38.25       | 17.94  | 40.08    |
| R2 | 5.56   | 1.72        | 6.06   | 2.81     |
| R3 | .64    | 17.44       | .21    | 19.88    |
| R4 | .15    | 21.16       | 3.71   | 8.85     |

## ANNEXE G

### Résumé de la table statistique

|                    |         |
|--------------------|---------|
| Valeurs manquantes | 536     |
| Degré de liberté   | 12      |
| Chi carré          | 163.212 |
| Chi carré P-Value  | <.0001  |
| G-carré            | 170.465 |
| G-carré P-Value    | <.0001  |
| Coef. contingence  | .191    |
| Cramer's V         | .112    |

### Fréquences observées par services

|       | Chirurgie | Médecine | Pharmacie | Réanimation | Urgences | Total |
|-------|-----------|----------|-----------|-------------|----------|-------|
| R1    | 188       | 256      | 221       | 499         | 116      | 1280  |
| R2    | 657       | 369      | 473       | 588         | 176      | 2263  |
| R3    | 187       | 119      | 115       | 161         | 44       | 626   |
| R4    | 56        | 28       | 21        | 32          | 3        | 140   |
| Total | 1088      | 772      | 830       | 1280        | 339      | 4309  |

### Valeurs attendues par services

|       | Chirurgie | Médecine | Pharmacie | Réanimation | Urgences | Total |
|-------|-----------|----------|-----------|-------------|----------|-------|
| R1    | 323       | 229      | 247       | 380         | 101      | 1280  |
| R2    | 571       | 405      | 436       | 672         | 178      | 2263  |
| R3    | 158       | 112      | 121       | 186         | 49       | 626   |
| R4    | 35        | 25       | 27        | 42          | 11       | 140   |
| Total | 1088      | 772      | 830       | 1280        | 339      | 4309  |

### Valeurs du chi-carré par services

|    | Chirurgie | Médecine | Pharmacie | Réanimation | Urgences |
|----|-----------|----------|-----------|-------------|----------|
| R1 | 56.55     | 3.10     | 2.65      | 37.10       | 2.32     |
| R2 | 12.82     | 3.27     | 3.16      | 10.55       | .02      |
| R3 | 5.30      | .42      | .26       | 3.35        | .56      |
| R4 | 12.06     | .34      | 1.32      | 2.21        | 5.83     |

## ANNEXE H

### Résumé de la table statistique

|                    |        |
|--------------------|--------|
| Valeurs manquantes | 1057   |
| Degré de liberté   | 6      |
| Chi carré          | 53.485 |
| Chi carré P-Value  | <.0001 |
| G-carré            | 53.291 |
| G-carré P-Value    | <.0001 |
| Coef. contingence  | .118   |
| Cramer's V         | .084   |

### Fréquences observées par perfuseur

|       | BAXTER | BRAUN | DORAN | Total |
|-------|--------|-------|-------|-------|
| R1    | 492    | 162   | 414   | 1068  |
| R2    | 794    | 432   | 811   | 2037  |
| R3    | 201    | 148   | 204   | 553   |
| R4    | 53     | 43    | 34    | 130   |
| Total | 1540   | 785   | 1463  | 3788  |

### Valeurs attendues par marque de perfuseur

|       | BAXTER | BRAUN | DORAN | Total |
|-------|--------|-------|-------|-------|
| R1    | 434    | 221   | 412   | 1068  |
| R2    | 828    | 422   | 787   | 2037  |
| R3    | 225    | 115   | 214   | 553   |
| R4    | 53     | 27    | 50    | 130   |
| Total | 1540   | 785   | 1463  | 3788  |

### Valeurs chi-carré par marque de perfuseur

|    | BAXTER  | BRAUN | DORAN |
|----|---------|-------|-------|
| R1 | 7.70    | 15.90 | .01   |
| R2 | 1.41    | .23   | .75   |
| R3 | 2.52    | 9.73  | .43   |
| R4 | 4.19E-4 | 9.57  | 5.23  |

## **BIBLIOGRAPHIE**

---

1 Pharmacopée Européenne 3<sup>ème</sup> édition, Strasbourg : Edition du Conseil de l'Europe

« Préparations parentérales »

Addendum 2001, 0520

2 Dauphin A., Fleur F., Faure P., Lebas M., Pitra F.

« Guide du matériel médico-chirurgical »

Paris, Edition Frison-Roche, Collection A.P.H.I.F., 1988

3 Pharmacopée Européenne 3<sup>ème</sup> édition, Strasbourg : Edition du Conseil de l'Europe

Monographie « Récipients en matières plastiques destinés au conditionnement des solutés aqueux pour perfusion intraveineuse »

Addendum 2001, 3.2.2.1

4 Pharmacopée Européenne 3<sup>ème</sup> édition, Strasbourg : Edition du Conseil de l'Europe

Monographie « Récipients de verre pour usage pharmaceutique »

Addendum 2001, 3.2.1

5 Pharmacopée Européenne 3<sup>ème</sup> édition, Strasbourg : Edition du Conseil de l'Europe

Monographie « Récipients et fermetures en matières plastiques »

Addendum 2001, 3.2.2

6 Dauphin A., Bouyer I.

« Qualité de la préparation »

Médicaments anticancéreux, Editions Médicales Internationales, Paris, 1995

7 Arnulf G.

« L'histoire merveilleuse de l'anesthésie »

Paris : Lavauzelle, 1989

8 Ferdinand G.

« Historique de la perfusion »

APHIF, novembre 1979

9 Ruillière R.

« Histoire de la médecine »

Paris, Edition Masson, 1981

---

**10 Chast F.**

« Histoire contemporaine des médicaments »

Edition La Découverte, Paris, 1995

**11 Normes AFNOR, S 90-191**

« Flacons en verre pour perfusion - caractéristiques géométriques et marquage »

Juillet 1971- novembre 1986

**12 Normes AFNOR, S 90-202**

«Caractéristiques physiques et dimensionnelles des nécessaires destinés à l'administration de produits injectables à l'exclusion du sang et de ses dérivés »

Décembre 1985

**13 Normes Européennes NF EN 28362-1, NF EN 28872, NF EN 28362-3, NF EN 28362-4,**  
concernant les flacons de perfusion, les récipients et les accessoires pour produits injectables,  
1993

**14 Normes ISO 3825 et 1135**

« Flacons de transfusion en verre, à usage médical – résistance chimique »

1977

**15 Norme Internationale ISO 8536-1**

« Matériel de perfusion à usage médical, partie 1 : flacons en verre pour perfusion »

1991

**16 Jolivet A.**

« La petite poche souple Viaflex® »

Lyon Pharmaceutique, 1982, 33, 5 : 359-362

**17 Pharmacopée Européenne 3<sup>ème</sup> édition, Strasbourg : Edition du Conseil de l'Europe**

Monographie « Polyoléfines »

Addendum 2001, 3.1.3

**18 Laboratoire Fresenius**

Dossier technique de la poche Freeflex®

- 
- 19 Faure P.**  
« Réglementation »  
Mat. Méd. Chir., 1984, (6) : 19
- 20 Faure P.**  
« Normalisation »  
Mat. Méd. Chir., 1984, (5) : 27-28
- 21 Pharmacopée Européenne, 3<sup>ème</sup> édition, Strasbourg : Edition du Conseil de l'Europe  
1997, *addendum* 1998, 2000 et 2001**
- 22 Bost J.**  
« Matières plastiques : technique et documentation »  
2<sup>ème</sup> édition, Paris, 1985
- 23 Giraud C.H., Adam D.**  
« Les solutés de perfusion »  
Edition Arnette, 1998
- 24 Gustin B.**  
« Les matières plastiques »  
La Pharmacie Hospitalière Française, 1984, 70 : 375-387
- 25 Moreau R.C.**  
« Les matières plastiques dans le domaine de la perfusion »  
APHIF, novembre 1979
- 26 Postaire E., Chaigneau M., Hamon H., Mollet M., Pellerin F.**  
« Les matières plastiques à usage pharmaceutique et médico-chirurgical »  
Tomes 1 et 2, A.P.H.I.F., 1986
- 27 Dieu B.**  
« Etude de la contamination microbienne des mélanges extemporanés administrés par  
perfusion veineuse »  
Thèse Rouen, 20 avril 1983

- 
- 28** Pharmacopée Européenne 3<sup>ème</sup> édition, Strasbourg : Edition du Conseil de l'Europe  
Monographie « Matériaux à base de poly(chlorure de vinyle) plastifié pour récipients destinés à contenir le sang humain, les produits du sang »  
Addendum 2001, 3.1.1.1
- 29** Pharmacopée Européenne 3<sup>ème</sup> édition, Strasbourg : Edition du Conseil de l'Europe  
Monographie « Matériaux à base de poly(chlorure de vinyle) plastifié pour récipients destinés à contenir les solutions aqueuses pour perfusion intraveineuse »  
Addendum 2001, 3.1.14
- 30** Stauffer G.L., Kleinberg M.L., Rogers K.L., Latiolais C.J.  
« Water permeation through polyvinyl chloride bags without overwrap »  
Am. J. Hosp. Pharm., 1981, 38 : 998-1001
- 31** Pharmacopée Européenne 3<sup>ème</sup> édition, Strasbourg : Edition du Conseil de l'Europe  
Monographie « Polyéthylène avec additifs pour récipients destinés aux préparations pour administration parentérale et aux préparations ophtalmiques »  
Addendum 2001, 3.1.5
- 32** Pharmacopée Européenne 3<sup>ème</sup> édition, Strasbourg : Edition du Conseil de l'Europe  
Monographie « Polyéthylène sans additifs pour récipients destinés aux préparations pour administration parentérale »  
Addendum 2001, 3.1.4
- 33** Pharmacopée Européenne 3<sup>ème</sup> édition, Strasbourg : Edition du Conseil de l'Europe  
Monographie « Polypropylène pour récipients et fermetures destinés aux préparations pour administration parentérale et pour usage ophtalmique »  
Addendum 2001, 3.1.6
- 34** Chatain et Col.  
« Traité sur les matières plastiques »  
Collection techniques de l'ingénieur, 1983

---

**35** Airaudo CH., B., Gayte-Sorbier A., Hadji-Minaglou M.F.

« Interactions entre les médicaments et leurs contenants transitoires au cours des perfusions »  
Agressologie, 1988, 29 (11) : 743-765

**36** Pharmacien Hospitalier

Cahier pratique n° 3, 134, septembre 1998

**37** Gossot J.

« Les matières plastiques : fabrication, technologie »

Edition Dunod, Paris, 1968

**38** Labrude P.

« Les substances pyrogènes (ou pyrétogènes) : nature, origine, effets, mise en évidence, élimination »

ADPHSO, 14 : 1-20, 1989

**39** D'Arcy P.F.

« Drug interactions with medical plastics »

Drug. Intell. Clin. Pharma., 1983, 17 : 726-731

**40** Arnaud Y., Dauphin A., Mignot A.

« Interactions matières plastiques-médicaments »

Edition E. Postaire, Tome 1, 1986, 121-172

**41** Chast F., Chopineau J.

« Stabilité et interaction contenu/contenant »

Guide pratique des solutions injectables, Paris : TPH-Perfuverre, 1995

**42** Kowaluk E.A., Roberts M.S., Blackburn H.D., Polack A.E.

« Interactions between drugs and polyvinyl chloride infusion bags »

Am. J. Hosp. Pharm., 1981, 38 : 1308-1314

**43** Kowaluk E.A., Roberts M.S., Polack A.E.

« Interactions between drugs and intravenous delivery systems »

Am. J. Hosp. Pharm., 1982, 39 : 460-467

- 
- 44** Hirsch J.I., Fratkin M.J., Wood J.M., Thomas R.B.  
« Clinical significance of insulin adsorption by polyvinyl chloride infusion systems »  
Am. J. Hosp. Pharm., 1977, 34 : 583-588
- 45** Schildt B., Ahlgren T., Bergham L., Wendt Y.  
« Adsorption of insulin by infusion materials »  
Acta. Anaesth. Scand., 1978, 22 : 556-562
- 46** Twardowski Z.J., Nolph K.D., Mc Gary T.J., Moore M.L.  
« Insulin binding to plastics bags ; a methodologic study »  
Am. J. Hosp Pharm., 1983, 40 : 575-579
- 47** Twardowski Z.J., Nolph K.D., Mc Gary T.J., Moore M.L.  
« Influence of temperature and time on insulin adsorption to plastic bags »  
Am. J. Hosp Pharm., 1983, 40 : 583-586
- 48** Allwood M.C.  
« Sorption of drugs to intravenous delivery systems »  
Pharm. Int., 1983, 4 : 83-85
- 49** Cossum P.A., Roberts M.S.  
« Availability of isosorbide dinitrate, diazepam and chlormethiazole, from IV delivery systems »  
Eur. J. Clin. Pharmacol., 1981, 19 : 181-185
- 50** Amann A.M., Baaske D.M., Wagenknecht D.M.  
« Plastic I.V. container for nitroglycerin »  
Am. J. Hosp. Pharm., 1980, 37: 618
- 51** Baaske D.M., Amann A.H., Wagenknecht D.M., Mooers M., Carter J.E., Hoyt H.J., Stoll R.G.  
« Nitroglycerin compatibility with intravenous fluid filters, containers and administration sets »  
Am. J. Hosp. Pharm., 1980, 37 : 201-205
- 52** Cote D.D., Thorchia M.G.  
« Nitroglycerin adsorption to polyvinyl chloride seriously interferes with its clinical use »  
Anesth. Analg. (Cleve), 1982, 61 : 541-543

---

**53** Ingram J.K., Miller J.D.

« Plastic adsorption of nitroglycerin solution »

Anesthesiology, 1979, 51, S 132

**54** Cloyd J.C., Vezeau C., Miller K.W.

« Availability of diazepam from plastic containers »

Am. J. Hosp. Pharm., 1980, 37 : 492-496

**55** Kaars Sijpesteijn J.A., Huizinga T.

« Blood and blood products: Meyler's side effects of drugs »

Excerpta Medica Amsterdam, vol. 8, 1975, 721-737

**56** Allwood M.C.

« The release of phthalate ester plasticizer from intravenous administration sets into fat emulsion »

Int. J. Pharm., 1986, 29 : 233-236

**57** Gouillet D., Fusselier M.

« Evaluation des risques toxicologiques engendrés par la migration de deux plastifiants (diéthylhexylphtalate et diéthylhexyladipate) à partir de matériel en chlorure de polyvinyle utilisé en médecine »

Labo-pharma – Sci. Tech., 1980, 939-948

**58** Corley J.H., Needham T.E., Sumner E.D., Mikeal R.

« Effect of various factors on the amount of plasticizer in intravenous solutions packaged in flexible bags »

Amer. J. Hosp. Pharm., 1977, 34 : 259-264

**59** Pearson S.D., Trissel L.A.

« Leaching of diethylhexylphtalate from polyvinyl chloride containers by selected drugs and formulation components »

Am. J. Hosp. Pharm., 1993, 50 : 1405-1409

**60** Illum L., Bundgaard H.

« Sorption of drugs by plastic infusion bags »

Int. J Pharm., 1982, 10: 339-351

- 
- 61** Hirsch J.I., Wood J.H., Thomas R.B.  
« Insulin adsorption to polyolefin infusion bottles and polyvinylchloride administration sets »  
Amer. J. Hosp. Pharm., 1981, 38 : 995-997
- 62** Ray J.B., Newton D.W., Nye M.T., Leet W.A.  
« Droperidol stability in intravenous admixtures »  
Amer. J. Hosp. Pharm., 1983, 40 : 94-97
- 63** Dettmering  
« Interactions between acyclovir and the surfaces of infusion containers »  
Thesis university Kassel
- 64** Trissel L.A.  
« Handbook on injectable drugs »  
American society of Hospital Pharmacists, A.S.H.P., 7<sup>ème</sup> édition, 1992
- 65** Martens H.J.  
« Stability of water soluble vitamins in different infusion bags »  
Krankenhauspharmazie
- 66** Moorhatch P., Chiou W.L.  
« Interactions between drugs and plastic intravenous fluid bags »  
Amer. J. Hosp. Pharm., 1974, 31: 72-78
- 67** Chow Tung E., Gurwich E.L., Sula J.A., Kodack M.  
« Stability of five antibiotics in plastic intravenous solution containers of dextrose and sodium chloride »  
Drug Intellig. Clin. Pharm., 1980, 14: 848-850
- 68** Weir S.J., Szucs Myers V.A., Bengtson K.D., Ueda C.T.  
« Sorption of amiodarone to polyvinylchloride infusion bags and administration sets »  
Amer. J. Hosp. Pharm., 1985, 42 (12) : 2679-2683
- 69** Benvenuto J., Anderson R., Kerkof K., Smith R., Li Loo T.  
« Stability and compatibility of antitumor agents in glass and plastic containers »  
Amer. J. Hosp. Pharm., 1981, 38: 1914-1918

---

**70** Benaji B., Dine T., Luyckx M., Brunet C., Goudaliez F., Mallevais M.L., Cazin M., Gressier B., Cazin J.C.

« Stability and compatibility of cisplatin and carboplatin with PVC infusion bags »

J. Clin. Pharm. Ther., 1994, 19 (2) : 95-100

**71** Beitz C., Bertsch T., Hannak D., Schramme W., Einberger C., Wehling M.

« Compatibility of plastics with cytotoxic drugs solutions – comparison of polyethylene with other containers materials »

Int. J. Pharm., 1999, 185 (1) : 113-121

**72** Fredriksson K., Lundgren P., Landersjö L.

« Stability of carmustine. Kinetics and compatibility during administration »

Acta Pharm. Suecica, 1986, 23: 115-124

**73** Allwood

« Chemotherapeutic agents »

The Cytotoxics Handbook, Radcliffe Medical Press, Oxford 1993

**74** Dettmering

« Interactions between ceftazidim and the surfaces of infusion containers »

Thesis university Kassel

**75** Faouzi M.A., Dine T., Luyckx M., Gressier B., Brunet C., Goudaliez F., Mallevais M.L., Cazin M., Cazin J.C.

« Stability and compatibility studies of cefaloridine, cefuroxime and ceftazidime with PVC infusion bags »

Pharmazie, 1994, 49 (6) : 425-427

**76** Martens H.J., De Goede P.N., Van Loenen A.C.

« Sorption of various drugs in polyvinyl chloride, glass and polyethylene-lined infusion containers »

Amer. J. Hosp. Pharm., 1990, 47 (2): 369-373

**77** Illum L., Bundgaard H., Davis S.S.,

« A constant partition model for examining the sorption of drugs by plastics infusion bags »

Int. J. Pharm., 1983, 17: 183-192

---

**78** Pujol Cubells M., Prat Aixela J., Girona Brumos V., Durand Pou S., Villaronga Flaque M.  
« Stability of Cisplatin in sodium chloride 0,9 % intravenous solution related to the containers material »

Pharmacy World and Science, 1993, 15 (1) : 34-36

**79** Porter W.R., Johnson C.A., Cohon M.S., Gillespie W.  
« Compatibility and stability of clindamycin phosphate with intravenous fluids »

Amer. J. Hosp. Pharm., 1983, 40: 91-94

**80** Airaudo C.B., Gayte-Sorbier A., Bianchi C., Verdier M.  
« Interactions between six psychotherapeutic drugs and plastic containers. Influence of plastic material and infusion solutions »

Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol., 1993, 31 (6) : 261

**81** Airaudo C.B., Bianchi C., Verdier M., Gayte-Sorbier A.  
« Comparative sorption of Clomipramine, Viloxazine and Maprotiline hydrochlorides in polyvinyl chloride bags and glass vials »

Clin. Ther., 1992, 14 (2) : 192-195

**82** Airaudo C.B., Gayte-Sorbier A., Bianchi C.  
« Comparative study of the sorption of Clomipramine and Viloxazine hydrochlorides in Stedim 6 and polyvinyl chloride bags »

Biomed. Mater. Eng., 1998, 8 (5-6) : 279-283

**83** Nation R.L., Hackett L.P., Dusci L.J.  
« Uptake of clonazepam by plastic intravenous infusion bags and administration sets »

Amer. J. Hosp. Pharm., 1983, 40: 1692-1693

**84** Bianchi C., Airaudo C.B., Gayte-Sorbier A.  
« Sorption studies of dipotassium clorazepate salt (Tranxène<sup>®</sup>) and midazolam hydrochloride (Hypnovel<sup>®</sup>) in polyvinyl chloride and glass infusion containers »

J. Clin. Pharm. Ther., 1992, 17 (4) : 223-227

---

**85** Yliruusi J.K., Uotila J.A., Kristoffersson E.R.

« Effect of flow rate and type of i.v. containers on adsorption of diazepam to i.v. administration systems »

Amer. J. Hosp. Pharm., 1986, 43 (11): 2795-2799

**86** Mason N.A., Cline S., Hyneck M.L., Berardi R.R., Ho N.F.H., Flynn G.L.

« Factors affecting diazepam infusion : solubility, administration-set composition and flow rate »

Amer. J. Hosp. Pharm., 1981, 38 : 1449-1454

**87** Yliruusi J.K., Sothmann A.G., Laine R.H., Rajasilta R.A., Kristoffersson E.R.

« Sorptive loss of diazepam and nitroglycerin solutions to three types of containers »

Am. J. Hosp. Pharm., 1982, 39 (6) : 1018-1021

**88** Hincal F., Basaran N.

« Availability of diazepam from polyvinylchloride administration sets »

Labo-Pharma – Probl. Tech., 1983, 31 : 447-450

**89** Kirschenbaum H.L., Aronoff W., Perentesis G.P., Piltz G.W., Goldberg R.J., Cutie A.J.

« Stability of dobutamine hydrochloride in selected large-volume parenterals »

Amer. J. Hosp. Pharm., 1982, 39 : 1923-1925

**90** Thiesen J., Kramer I.

« Physico-chemical stability of docetaxel premix solution and docetaxel infusion solutions in PVC bags and polyolefine containers »

Pharm. World Sci., 1999, 21 (3) : 137-141

**91** Ray J.B., Newton D.W., Nye M.T., Leet W.A.

« Droperidol stability in intravenous admixtures »

Amer. J. Hosp. Pharm., 1983, 40 (1): 94-97

**92** Mewborn A.L., Kessler J.M., Joyner K.A.

« Compatibility and activity of enoxaparin sodium in 0,9 % sodium chloride injection for 48 hours »

Am. J. Health Syst. Pharm., 1996, 53 (2) : 167-169

---

**93** Hamon M., Plas-Remoissenet D., Kubab-Alajati S.

« Etude de la stabilité dans des solutions diluées destinées à la perfusion de deux antimétabolites dérivés de la podophyllotoxine : l'étoposide (VP 16), le téniposide (VM 26) »  
STP Pharma., 1987, 3 : 33-40

**94** Barthes D.M., Rochard E.B., Pouliquen I.J., Rabouan S.M., Courtois P.Y.

« Stability and compatibility of etoposide in 0,9 % sodium chloride injection in three containers »  
Amer. J. Hosp. Pharm., 1994, 51 (21): 2706-2709

**95** Zhang Y., Trissel L.A.

« Physical and chemical stability of etoposide phosphate solutions »  
J. Am. Pharm. Assoc. (Wash), 1999, 39(2) : 146-150

**96** Stanley

« Cytokines »  
The Cytotoxics Handbook, Radcliffe Medical Press, Oxford 1993

**97** Yahya A.M., Mc Elnay J.C., D'Arcy P.F.

« Drug sorption to glass and plastic »  
Drug Metabol. Drug Interact., 1988, 6(1) : 1-45

**98** Benaji B., Faouzi M.A., Dine T., Goudaliez F., Luyckx M., Brunet C., Kablan J., Gressier B., Cazin M., Cazin J.C.

« Compatibility study of 5-fluorouracil with PVC bags after repackaging into two types of infusion admixtures »  
Thérapie, 1999, 54 (5) : 659-663

**99** Martel P., Petit I., Pinguet F., Poujol S., Astic C., Fabbro M.

« Long-term stability of 5-fluorouracil stored in PVC bags and in ambulatory pump reservoirs »  
J. Pharm. Biomed. Anal., 1996, 14 (4) : 395-399

**100** Woods K., Steinmann W., Bruns L., Neels J.T.

« Stability of foscarnet sodium in 0,9 % sodium chloride injection »  
Am. J. Hosp. Pharm., 1994, 51 (1) : 88-90

---

**101** Dine T., Khalfi F., Gressier B., Luyckx M., Brunet C., Ballester L., Goudaliez F., Kablan J., Cazin M., Cazin J.C.

« Stability study of fotemustine in PVC infusion bags and sets under various conditions using a stability indicating high performance liquid chromatographic assay »

J. Pharm. Biomed. Anal., 1998, 18 (3) : 373-381

**102** Parasrampur J., Li L.C., Stemach A.H., Sykes T.R., Gordon G.A.

« Stability of ganciclovir sodium in 5 % dextrose injection and in 0,9 % sodium chloride injection over 35 days »

Am. J. Hosp. Pharm., 1992, 49 (1) : 116-118

**103** Visor G.C., Lin L.H., Jackson S.E., Winterle J.S., Lee G., Kenley R.A.

« Stability of ganciclovir sodium (DHPG sodium) in 5 % dextrose or 0,9 % sodium chloride injections »

Amer. J. Hosp. Pharm., 1986, 43 (11): 2810-2812

**104** Xu Q., Zhang Y., Trissel L.A.

« Physical and chemical stability of gemcitabine hydrochloride solutions »

J. Am. Pharm. Assoc. (Wash.), 1999, 39 (4) : 509-513

**105** Peterson L., Caldwell J., Hoffman J.

« Insulin adsorbance to polyvinyl chloride surfaces with implications for constant-infusion therapy »

Diabetes, 1976, 25 : 72-75

**106** Petty C., Cunningham N.L.

« Insulin adsorption by glass infusion bottles, polyvinylchloride infusion containers and intravenous tubing »

Anesthesiology, 1974, 40 : 400-404

**107** Weber S.S., Wood W.A., Jackson E.A.

« Availability of insulin from parenteral nutrient solutions »

Amer. J. Hosp. Pharm., 1977, 34 : 353-357

---

**108** De Muynck C., Colardyn F., Remon J.P.

« The sorption of isosorbide dinitrate to intravenous delivery systems »

J. Pharm. Pharmacol., 1990, 42(6) : 433-434

**109** Lee M.G., Fenton-May V.

« Absorption of isosorbide dinitrate by PVC infusion bags and administration sets »

J. Clin. Hosp. Pharm., 1981, 6 : 209-211

**110** Lackner T.E., Baldus D., Butler C.D., Amyx C., Kessier G.

« Lidocaine stability in cardioplegic solution stored in glass bottles and polyvinylchloride bags »

Amer. J. Hosp. Pharm., 1983, 40: 97-101

**111** Trissel L.A., Pearson S.D.

« Storage of lorazepam in three injection solution in polyvinyl chloride and polyolefine bags »

Am. J. Hosp. Pharm., 1994, 51 (3) : 368-372

**112** Newton D.W., Narducci W.A., Leet W.A., Ueda C.T.

« Lorazepam solubility and sorption from intravenous admixtures solutions »

Amer. J. Hosp. Pharm., 1983, 40: 424-427

**113** Dettmering

« Interactions between midazolam and the surfaces of infusion containers »

Thesis university Kassel

**114** Wilson T.D., Forde M.D., Crain A.V., Dombrowski L.J., Joyce M.A.

« Stability of milrinone in 0,45 % sodium chloride, 0,9 % sodium chloride or 5 % dextrose »

Amer. J. Hosp. Pharm., 1986, 43 (9): 2218-2220

**115** Baaske D.M., DeMay J.F., Latone C.A., Mirmina S., Sigvardson K.W.

« Stability of nicardipine hydrochloride in intravenous solutions »

Am. Health Syst. Pharm., 1996, 53 (14) : 1701-1705

**116** Christiansen H., Skobba T.J., Andersen R., Saugen J.N.

« Nitroglycerin infusion : factors influencing the concentration of nitroglycerin available to the patient »

J. Clin. Hosp. Pharm., 1980, 5 : 209-215

---

**117** Hans P., Paris P., Mathot F.

« Intravenous nitroglycerin perfusion techniques. Clinical implications »

Intens. Care Med., 1982, 8 : 93-95

**118** Dettmering

« Interactions between nitroglycerin and the surfaces of infusion containers »

Thesis university Kassel

**119** Waugh W.N., Trissel L.A., Stella V.J.

« Stability, compatibility and plasticizer extraction of taxol (NSC – 125973) injection diluted in infusion solution and stored in various containers »

Amer. J. Hosp. Pharm., 1991, 48 (7): 1520-1524

**120** Dupuis L.L., Wong B., Trope A.

« Stability of propafenone hydrochloride in i.v. solutions »

Am. J. Health Syst. Pharm., 1997, 54 (11) : 1293-1295

**121** Stewart J.T., Warren F.W., Maddox F.C., Viswanathan K., Fox J.L.

« The stability of remifentanyl hydrochloride and propofol mixtures in polypropylene syringes and polyvinylchloride bags at 22 ° - 24 ° »

Anesth. Analg. , 2000, 90 (6) : 1450-1451

**122** Cummings D., Kwang Park M., Howard A.B..

« Compatibility of propranolol hydrochloride injection with intravenous infusion fluids in plastic containers »

Amer. J. Hosp. Pharm., 1982, 39: 1685-1687

**123** Faouzi M.A., Khalfi F., Dine T., Luyckx M., Brunet C., Gressier B., Goudaliez F., Cazin M., Kablan J, Belabed A., Cazin J.C.

« Stability, compatibility and plasticizer extraction of quinine injection added to infusion solutions and stored in polyvinyl chloride containers »

J. Pharm. Biomed. Anal., 1999, 21 (5) : 923-930

---

**124** Ross P.J., Glerum J.H., Meilink J.W.

« Stability of sufentanil citrate in a portable pump reservoir, a glass container and a polyéthylène container »

Pharmaceutisch Weekblad Scientific edition, 1992, 14(4) : 196-200

**125** Craig S.B., Bhatt V.H., Patel K.

« Stability and compatibility of topotecan hydrochloride for injection with common infusion solutions and containers »

J. Pharm. Biomed. Anal., 1997, 16 (2) : 199-205

**126** Brigas F., Sautou-Miranda V., Normand B., Geneve S., Chopineau J.

« Compatibility of Tropisetron with glass and plastics. Stability under different storage conditions »

J. Pharm. Pharmacol., 1998, 50 (4) : 407-411

**127** Virefleau R.

« Normes et nouvelle approche »

RBM, 1997, 19(7), 197-199

**128** Toussaint G.

« Marquage CE et normalisation »

RBM, 1997, 19(7), 190-193

**129** Jullian E., Dion B.

« Le programme de normalisation des dispositifs médicaux »

RBM, 1997, 19(7), 200-213

**130** Thiveaud D.

« Normalisation et usage unique »

RBM, 1998, 20, 87-89

**131** Laboratoire Baxter

Dossier technique Viaflo®

SON A IMPRIMER N° 332

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

---

## EVOLUTION DES CONTENANTS DES SOLUTES POUR PERFUSION

---

### Résumé :

En pratique médicale, les solutions stériles sont devenues d'utilisation courante à partir du XIX<sup>ème</sup> siècle. Par la suite, la découverte de la voie parentérale a permis de développer de nombreuses formes de solutés injectables. Les contenants de ces solutés pour perfusion se sont beaucoup diversifiés ces dernières années, avec le passage progressif des flacons en verre aux poches souples en matières plastiques (Polyéthylène, Polypropylène et Polychlorure de vinyle). Dans ce mémoire sont détaillés les différents matériaux utilisés dans la fabrication de ces contenants, avec leurs avantages et leurs inconvénients, ainsi que leurs modes de fabrication et leurs contrôles.

Suite aux problèmes d'incompatibilités rencontrés entre les solutions médicamenteuses et le PVC (adsorption, absorption, perméation et relargage), de nouveaux contenants « sans PVC » sont apparus sur le marché : flacons semi-rigides en PE, en PP, poches souples en polyoléfines. Deux de ces poches : la poche Viaflo<sup>®</sup> du laboratoire Baxter et la poche Freeflex<sup>®</sup> du laboratoire Fresenius, seront présentées dans ce mémoire. Elles sont constituées de différentes couches de polyoléfines, qui sont soit coextrudées, soit thermosoudées.

Dans le cadre de l'Association des Pharmaciens Hospitaliers du Sud Ouest, quatre centres : Cahors, Carcassonne, Tarbes et Toulouse, ont participé à l'évaluation pratique de la nouvelle poche Viaflo<sup>®</sup> du laboratoire Baxter. L'essai s'est déroulé du 17 au 31 janvier 2000 sur un ensemble de 95 personnes. Les résultats obtenus ont été très bons : les avantages principaux mis en évidence sont l'absence de risque de perforation par la conception des sites d'injection et de perfusion qui sont longs et rigides, la facilité d'utilisation de l'anneau de suspension et l'étanchéité après trois ponctions.

---

### Mots-clés :

|                 |                        |
|-----------------|------------------------|
| Perfusion       | Matériau               |
| Incompatibilité | Stabilité              |
| Poches souples  | Polychlorure de vinyle |
| Polyoléfines    |                        |

---

UNIVERSITE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES DE LIMOGES

---