

EFFETS COMPARATIFS DE MATERIAUX UTILISES (PVC, BIOFINE) DANS LES POCHEs DE DIALYSE PERITONEALE SUR LE TAUX MOYEN D'ADSORPTION DE MEDICAMENTS

**A. BENZIANE, O. SEGUIN, M.P. PELLETIER,
G. DEGREMONT, L. TAGHIPOUR**

Service de Néphrologie-Hémodialyse , Pharmacie et Laboratoire de
Biochimie - Centre Hospitalier - 59400 Cambrai

La biocompatibilité des poches et des systèmes de connexion a été améliorée par l'utilisation d'un matériau autre que le PVC, le Biofine du groupe des polyoléfinés dont les propriétés physiques ne nécessitent pas l'ajout de plastifiants. Les polyoléfinés sont non polaires à l'inverse du polyvinylchloride (PVC) et n'adsorbe donc que très peu de médicaments.

Nous avons voulu tester les variations des taux d'adsorption (%) de médicaments utilisés en dialyse péritonéale (insuline, amikacine, vancomycine) sur la paroi de 3 poches de dialyse péritonéale à concentration en dextrose identique dont le matériau est en PVC (Baxter et Gambro) ou Biofine (Frésenius).

Il en résulte de cette étude que l'adsorption de médicaments sur les parois de poches de DP peut entraîner des fluctuations importantes dans les concentrations avec les poches en PVC entraînant inévitablement une diminution de la quantité administrée surtout pour l'insuline si la voie péritonéale est utilisée chez le diabétique. Les taux moyens d'adsorption d'amikacine et de vancomycine ne sont pas trop élevés pour entraîner un sous-dosage thérapeutique mais sont significativement moindres avec les poches Biofine.

I – INTRODUCTION

L'adsorption se définit comme étant la fixation d'ions libres ou de molécules à la surface du matériau utilisé , PVC ou Biofine. La différence de variations de taux moyen d'adsorption de médicaments utilisés dans notre étude provient de la nature polaire du PVC et apolaire du Biofine (7-9). Nous avons vérifié ce mécanisme à partir de 3 médicaments injectés séparément dans chacune des 3 poches différentes de dialyse péritonéale à concentration identique en dextrose dont le matériau est en PVC (Baxter et Gambro) ou Biofine (Frésenius).

II – METHODES

Nous avons vérifié les variations du taux d'adsorption (%) de 3 médicaments utilisés en dialyse péritonéale (insuline ordinaire 10 unités, amikacine 500 mg, vancomycine 500 mg) sur la paroi de 3 poches de DP dont le matériau est en PVC (Baxter et Gambro) et Biofine (Frésenius). Des prélèvements d'échantillons du mélange solution-médicament ont été effectués dans chacune des 3 poches isotoniques à T0, T 60 mn, T 120 mn, T 180 mn.

III – RESULTATS

L'adsorption de médicaments sur les poches de DP débute précocement dès les trente premières secondes et est davantage significative à la première et deuxième heure. Après saturation des sites de fixation, un état d'équilibre survient environ vers la troisième heure.

Le taux moyen d'adsorption de l'insuline augmente significativement à T 180 mn soit $51,85 \pm 34,94\%$ (poche Baxter), soit $46,51 \pm 31,08\%$ (poche Gambro) versus $15,43 \pm 15,42\%$ (poche Frésenius) ($p < 0,06$).

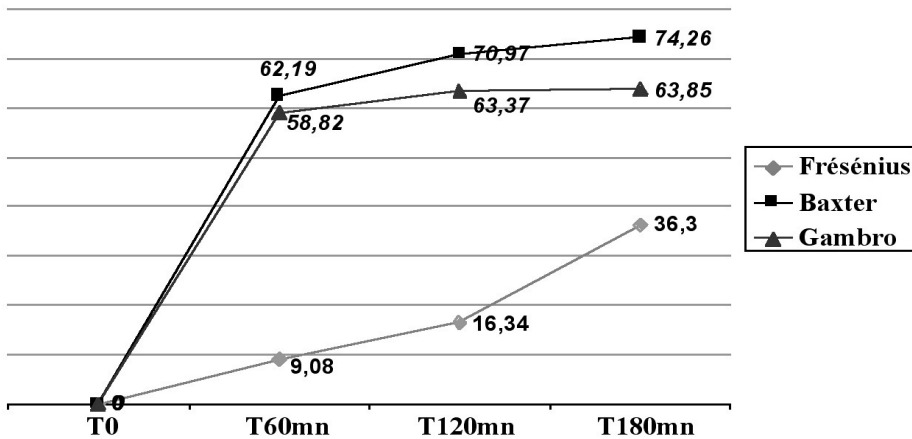


Fig. 1 : Variations du taux (%) d'adsorption d'insuline sur la paroi des poches de DP (Biofine vs PVC)

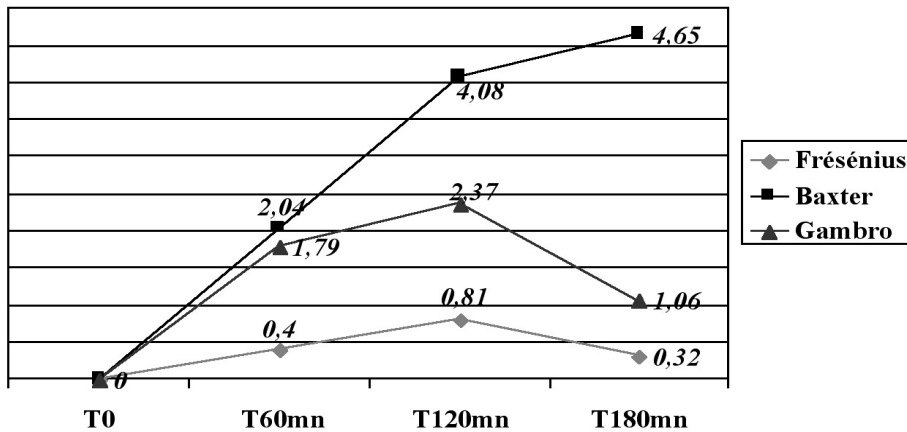


Fig. 2 : Variations du taux (%) d'adsorption d'amikacine sur la paroi de 3 poches de DP (PVC vs Biofine)

Les taux moyens d'adsorption d'amikacine et de vancomycine ne sont pas trop importants pour entraîner un sous-dosage thérapeutique, mais sont significativement moindres avec les poches Biofine soit $0,3 \pm 0,33\%$ versus $2,60 \pm 2,11\%$ (poche Baxter) et $1,30 \pm 1,02\%$ (poche Gambro) pour l'amikacine ($p < 0,06$). Pour la vancomycine, le taux moyen n'est pas différent entre les poches Biofine ($0,49 \pm 0,40\%$) et les poches Gambro ($0,98 \pm 0,73$).

IV – DISCUSSION

Les polymères (polyvinylchloride, polyoléfines ...) par la nature de leur construction moléculaire à base d'éléments de répétition possèdent des groupements susceptibles d'interagir avec les médicaments (interface – biomatériau). On sait que 40 – 60 % du PVC contiennent des plastifiants pour le rendre plus souple : les esters phtalates comme le diéthylhexyl phtalate (DEHP), le mono (2-éthylexyl) phtalate (MEHP) et l'Acide phtalique (AP) discutés pour leur toxicité (1-5). Ces plastifiants ne sont pas liés chimiquement au polymère et migrent hors du PVC (3, 4, 6, 20). Plusieurs alternatives au PVC ont été proposées parmi lesquelles les polyoléfines (Biofine) dont les propriétés physiques ne nécessitent pas d'ajout de plastifiants (8, 12, 14). Lors de leur incinération, ils ne dégagent que du dioxyde de carbone et de l'eau et ne nuisent pas à l'environnement.

Effets comparatifs de matériaux utilisés

C'est un matériau qui résiste à de haute température et à la stérilisation à la vapeur d'eau. Il est composé de fibres de polyoléfine de 7 couches d'épaisseur totale de 100 μ soit moins qu'une couche de PVC (350 μ). Nous avons évalué les variations du taux d'adsorption de 3 médicaments utilisés en dialyse péritonéale (insuline, amikacine, vancomycine) sur la paroi de 3 poches de DP.

L'amikacine (aminoglycoside) et la vancomycine (glycopeptide tricyclique) sont hautement hydrosolubles, polaires et polycationiques en raison de leur structure de base comportant un aminocyclitol (cycle à 6 chaînons avec des groupements amines auxquels se lient par des ponts glycosidiques 2 hexoses pour l'amikacine). Les glycopeptides tricycliques de PM élevé à 1500 se fixent étroitement par 5 liaisons hydrogène à la terminaison D-alanyl-D-alanine pour inhiber la synthèse du peptidoglycan (polymère formé d'unités disaccharides-peptides).

L'adsorption de médicaments débute dès les quinze premières secondes suivant le contact avec la paroi de la poche et est plus significative dans les trente à soixante première minute. Après saturation des sites de fixation, un état d'équilibre survient (il faut environ 3 heures avant d'atteindre cet équilibre) (11, 12, 14). Dans notre étude, les taux moyen d'amikacine et de vancomycine ne sont pas trop importants pour entraîner des sous dosages thérapeutiques mais sont significativement moindres avec les poches Biofine (fig.2, fig.3, fig.4).

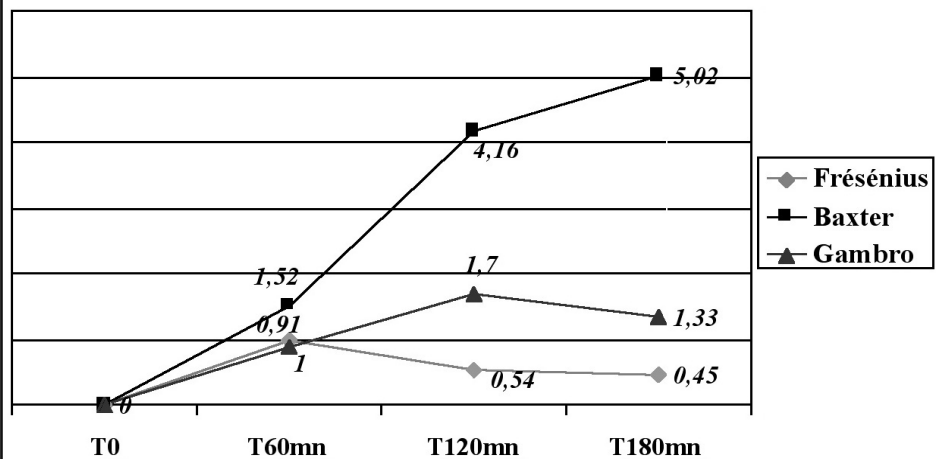


Fig. 3 : Variations du taux d'adsorption de Vancomycine sur la paroi de 3 poches de DP (PVC vs Biofine)

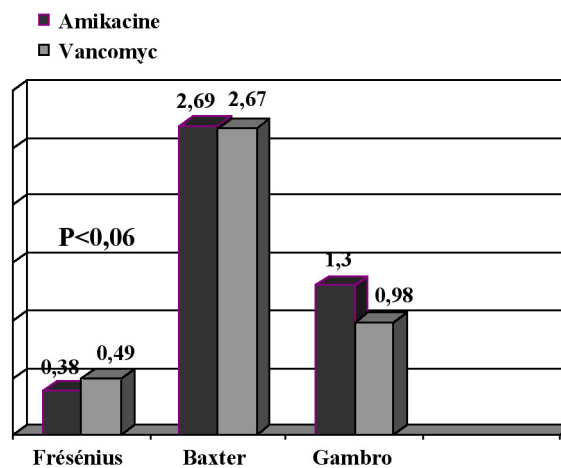


Fig. 4 : Taux moyen (%) d'adsorption d'Amikacine et de Vancomycine sur la paroi de 3 poches de DP (Fresenius, Baxter, Gambro)

Concernant l'insuline, dès la première minute suivant son incorporation dans la solution de DP, l'adsorption sur l'épaisseur du matériau atteint 7,4% à 9,6% de la dose initiale selon Hirsch et collaborateurs (20). Après trente minutes ou plus, la perte d'insuline représente 20 à 50 % selon Jonhson et collaborateurs (17).

Dans notre étude, le taux moyen d'adsorption d'insuline est trois fois moindre avec les poches en Biofine versus PVC (fig.1 et fig.5). L'insuline existe à l'état hexamérique (6 molécules reliées entre elles par des ponts disulfures stables) et se transforme progressivement en dimères et monomères adsorbables après injection dans la solution de DP, ce mécanisme participant au délai d'action de toute insuline (21). L'insuline en infusion péritonéale est absorbée par voie portale avec des taux plasmatiques à modification plus rapide (le pic est atteint en moins d'une heure et le retour à la normale en moins de 3 heures) par rapport à la voie sous-cutanée.

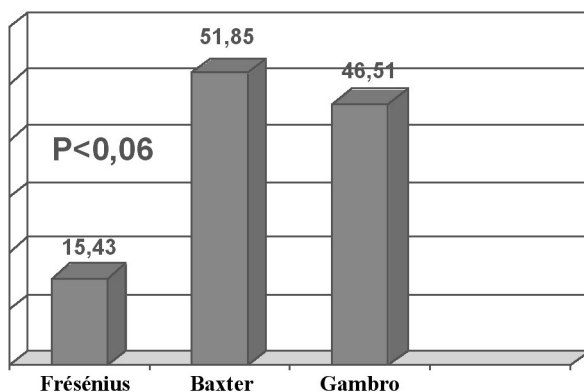


Fig. 5 : Taux moyen d'adsorption (%) d'insuline sur la paroi de 3 poches de DP (Fresenius, Baxter, Gambro)

Surtout, l'infusion péritonéale d'insuline autorise une «insulinisation primaire» du foie permettant d'obtenir en post hépatique des insulinémies circulantes plus basses que lorsque l'insuline est administrée directement en sous-cutanée.

Ces insulinémies basses peuvent expliquer lors d'une hypoglycémie une riposte hépatique meilleure et une captation périphérique du glucose moins forte favorisant la récupération glycémique. Les fluctuations glycémiques observées, lorsque la voie péritonéale est utilisée, permettent de comprendre les variations de la quantité d'insuline administrée au patient en fonction du temps écoulé depuis le début de l'infusion.

En effet lors de l'infusion, les sites de fixation étant libres, l'insuline peut être adsorbée et la quantité d'insuline administrée est diminuée (13, 14, 17, 18, 19). Plusieurs facteurs peuvent influencer la quantité totale d'insuline ajoutée à la solution de DP :

- * la nature du matériau utilisé : PVC ou Biofine (20).
- * la concentration d'insuline injectée dans la solution de DP(14).
- * le type et la longueur du tubule d'administration (14).
- * la température (15).
- * la surface d'échange et le ratio du volume de la solution par rapport à la capacité de la poche (17).
- * L'adsorption d'insuline est plus ou moins importante selon que le matériau de la poche est constitué de Polyvinylchloride ou de Polyoléfine.
- * Le degré d'adsorption d'insuline est inversement proportionnel à la concentration d'insuline dans les poches de DP. Donc, une solution ayant une faible concentration d'insuline montre un pourcentage d'adsorption plus important tandis, qu'en présence d'une forte concentration d'insuline, ce pourcentage est faible.

- * Plus le tubule d'administration est long, plus il y a des sites disponibles pour fixer l'insuline.
- * Plus la température est élevée, plus l'adsorption est importante.
- * Une grande surface d'échange entraîne une adsorption importante.

Il faut rappeler aussi qu'il existe des risques d'incompatibilité entre l'insuline et les préparations contenant des sulfites (héparine) et des thiols qui sont des agents réducteurs et qui peuvent dégrader l'insuline.

Selon Belanger et collaborateurs (14), l'adsorption d'insuline était plus importante dans une solution de nutrition parentérale avec des acides aminés aromatiques à faible concentration par altération des charges sur la surface (14).

V – CONCLUSION

L'adsorption de médicaments sur la paroi du matériau utilisé de la poche de DP (PVC ou Biofine) entraîne une réduction modérée de la dose administrée de médicaments (amikacine, vancomycine) par rapport à la dose prescrite. Si l'on tient compte d'une adsorption massive d'insuline et de l'importance des divers facteurs intervenant sur son ajout dans les poches de DP, il semble évident d'établir une échelle correctrice d'ajustement par voie sous-cutanée pour atteindre des niveaux glycémiques satisfaisants. Le mécanisme invoqué dans la variabilité de posologie médicamenteuse (posologie totale prescrite / posologie délivrée au patient) est lié à la nature polaire du PVC et apolaire du Biofine dont l'adsorption est trois fois moindre.

VII – BIBLIOGRAPHIE

1 – BLASS C.R et al.

PVC as a biomedical polymer-plasticizer and stabilizer toxicity.
Med. Device Technol. 1992, 3: 32-34.

2 – HUBER W.W, GRASL-KRAUPP B, SCHULTE-HERLMANN R.

Hepatocarcinogenic potential of di(2-ethylhexyl) phthalate in rodents and its implications on human risk.
Clinical Reviews in Toxicology 1996, 26: 365-481.

3 – LAMB J.C, CHAPIN R.E, TEAGUE J, LAWTON A.D, REEL J.R.

Reproductive effects of four phthalic acid esters in the mouse.
Toxicology and Applied Pharmacology 1987, 88: 255-269.

4 – CROCKER J.F, SAFES S.H, ACOTT P.

Effects of chronic phthalate exposure on the kidney.
J. Toxicol. Environm. Health 1988, 23: 433-444.

5 – FRACASSO A, COLI U, LANDINI S, MORACHIello P, RIGHETTO F et al.

Peritoneal sclerosis – Role of plasticizers.
ASAIO Trans. 1987, 33: 676-682.

6 – FRACASSO A, COLI U, LANDINI S et al.

Plasticizers from plastic Devices – Effect on Peritoneal membrane.
Peritoneal Dialysis, Wichtig, Milano 1988, 57-60.

7 – KOWALUK EA, ROBERTS MS, BLACKBURN HD, POLACK AP.

Interaction between drugs and polyvinyl chloride infusion bags.
American journal of Hospital Pharmacy 1981,38: 1308-1314.

- 8 – LEE MG et al.
Adsorption of four drugs to polyvinyl chloride and polybutadiene intravenous administration sets.
Am J Hosp Pharm 1986, 43: 1945-1950.
- 9 – MARTENS HJ, DE GOEDE PN, VAN LOENEN AC.
Adsorption of various drugs in PVC, glass, and polyethylene-lined infusion containers.
Am J Hosp Pharm 1990, 47: 369-373.
- 10 – TRISSEL LA et al.
Handbook on injectable drugs, 9 th ed . American Society of Hospital Pharmacists.
Bethesda. MD, 1996.
- 11 – YOUNG LY, KODO – KIMBLE MA et al.
Applied Therapeutics – the clinical use of Drugs , 4 th ed.
Applied Therapeutics, Inc, Vancouver WA ,1988.
- 12 – BEITZ C, BERTSCH T, HANNOK D, SCHRAMMEL W et al.
Compatibility of plastics with cytotoxic drugs solution – comparison of polyethylene with other container materials.
Inv J Pharm , 1999, 185: 113-121.
- 13 – PETTY C, CUNNINGHAM NL, MAJOR MC.
Insuline adsorption by glass infusion bottles, polyvinylchloride infusion containers and intravenous tubing.
Anesthesiology 1974, 40: 400-404.
- 14 – BELANGER C, DOYON M.H, PREVOST M.F et al.
L'ajout d'insuline dans les sacs de nutrition parentérale est-elle une pratique rationnelle.
Pharmactuel 2000, 33,1.
- 15 – TWARDOWSKI ZJ, NOLPH KD, Mc GARY TJ, MOORE HL.
Influence of temperature and time on insuline adsorption to plastic bags.
Am J Hosp Pharm 1983, 40: 583-586.
- 16 – TWARDOWSKI ZJ, NOLPH KD et al.
Insulin binding to plastic bags : a methodologic study.
Am J Hosp Pharm 1983, 40: 575-579.
- 17 – JONHSON CA, AMIDON G, REICHERT JE et al.
Adsorption of insuline to the surface of peritoneal dialysis containers.
Am J Kidney Dis 1983, 3: 224-228.
- 18 – MARCUARD SP, DUNHAM B, RPH , HOBBS A et al.
Availability of insulin from total parenteral nutrition solutions.
Journal of parenteral and enteral nutrition 1990, 14: 262-264.
- 19 – KERCHNER J, COLALUCA DM, JUHLE RP.
Effects of whole blood insulin adsorption on to intravenous infusion systems.
Am J Hosp Pharm 1980, 37: 1323-1325.
- 20 – HIRSCH JI, WOOD JH, THOMAS RB.
Insulin adsorption to polyolefin infusion bottles and polyvinyl chloride administration sets.
Am J Hosp Pharm 1981, 38: 995-997.

**Effets comparatifs de
matériaux utilisés**

21 – PERLEMUTER L et al.
Diabète et maladies métaboliques
2000, 4è édition.