

BDP *le bulletin de la dialyse péritonéale*

Tiré à Part du BDP volume 7 n°4

**UTILISATION DES PLASTIFIANTS DANS LE TRAITEMENT
PAR DIALYSE**

J. PASSLICK-DEETJEN, A. GAULY, B. MARZELL
Fresenius Medical Care Deutschland GmbH,
Bad Homburg (Allemagne)

UTILISATION DES PLASTIFIANTS DANS LE TRAITEMENT PAR DIALYSE

**Jutta PASSLICK-DEETJEN, Adelheid GAULY,
Barbara MARZELL**
Fresenius Medical Care Deutschland GmbH,
Bad Homburg (Allemagne)

Le PVC joue un rôle important comme matériau pour les dispositifs médicaux, notamment ceux utilisés au cours la dialyse. Cependant, celui-ci est désormais contesté en raison des sous-produits toxiques émanant de sa combustion. De même il contient des plastifiants migrant hors du PVC, discutés pour leur toxicité, en particulier pour la toxicité de leurs métabolites. Le plastifiant le plus utilisé est le diéthyl-hexyl-phthalate (DEHP) qui est libéré dans le sang à partir des lignes d'hémodialyse ou à partir des poches de dialyse péritonéale contenant les liquides de dialyse. Les patients en hémodialyse et en dialyse péritonéale ont des taux sériques de DEHP et de ses métabolites plus élevés que les témoins. De plus, chez les patients en hémodialyse, ils sont plus élevés après la séance de dialyse indiquant la libération de DEHP à partir des tubulures. En dialyse péritonéale, le DEHP n'est pas absorbé mais ses métabolites sont détectés dans le sang après passage à travers le péritoine. Les alternatives au PVC et au DEHP sont d'autres plastifiants qui sont moins migrants ou du PVC recouvert d'autres polymères. La solution la plus prometteuse est cependant le remplacement total du PVC par un polymère qui n'a plus besoin de plastifiants pour rendre le matériel flexible tel le polypropylène. Dans ce dernier, la flexibilité et les caractères particuliers sont atténués par la structure chimique du polymère qui est composé uniquement de carbone et d'hydrogène.

I - INTRODUCTION

Au cours de ces 14 dernières années, le PVC est devenu le biomatériau polymère le plus étudié et maîtrisé. Le succès des composés PVC est dû à leur capacité à remplir les besoins complexes des dispositifs de l'industrie médicale. Ils possèdent un important nombre de propriétés et aussi une grande flexibilité qui peut être atteinte grâce aux diverses formules. Les plastifiants sont également utilisés pour répondre à de nombreuses qualités requises, mais du fait de leur facilité à être extraits dans les bio-fluides, ils représentent cependant aussi un plus grand risque toxicologique. L'objet de ce rapport est de faire le point sur le PVC en général, les plastifiants et sur les incidences quant au risque toxicologique, ceci particulièrement chez des patients subissant une transfusion ou étant traités en hémodialyse et en dialyse péritonéale, ainsi que de proposer des solutions alternatives à l'utilisation du PVC dans les dispositifs médicaux.

La demande annuelle mondiale en PVC dans le domaine médical s'élève à environ 20 millions de tonnes. En Europe, elle représente aux alentours de 5 millions de tonnes par an. L'évolution prévue par an est de 2 à 5%, et les besoins en matériaux utilisés dans la médecine en Europe correspondent à 45000 tonnes. En Europe de l'ouest, ces quantités de PVC représentent seulement 27% des différents polymères utilisés dans la production de dispositifs médicaux. Environ 40% sont faits à partir de différentes sortes de polypropylène et de polyéthylène, et le reste de polycarbonate, polyuréthane et d'autres matériaux. Seul 8% de ces dispositifs médicaux sont utilisés au cours la dialyse (1,2).

II - PRODUCTION ET UTILISATION DU PVC ET DES PLASTIFIANTS

Les matières premières pour la production du chlorure de polyvinyle (PVC) sont obtenues à partir de chlorure de sodium pour 57% et de pétrole ou de gaz pour 43%. Le procédé de production du PVC commence avec des liquides gazeux naturels en provenance de la mer du nord. Ils sont chauffés dans des fourneaux appelés «crackers». Du procédé de craquage résulte la formation d'éthylène et de propylène.

La solution aqueuse saline est ensuite soumise à l'électrolyse qui entraînera le chlorure et l'hydroxyde de sodium. Le chlorure et l'éthylène sont mis en réaction, créant ensemble le chlorure d'éthylène intermédiaire qui subira un craquage par catalyse ce qui aura pour résultat la formation de chlorure de vinyle, le monomère pour la production du PVC. La polymérisation se fera soit par suspension, soit par émulsion, et formera la base pour le plastisol et la pâte pour les polymères PVC. C'est le S-PVC, poudre inodore, qui est utilisé dans la production de composés pour des produits médicaux transparents tels les tubulures, les poches et les films. Les différents PVC, obtenus selon la distribution de leur poids moléculaire et leur morphologie, disposent de toute une gamme de paramètres concernant leurs propriétés physiques. Alors que les matériaux PVC dont le poids moléculaire est faible sont utilisés pour la production de composés PVC rigides, ceux ayant un poids moléculaire plus élevé demandent une rigueur mécanique plus importante et tiennent compte de morphologies polymères poreuses que l'on utilise dans les composants PVC plastifiés (1).

Dans le cas de ces PVC au poids moléculaire élevé se voulant flexibles, le pourcentage de plastifiants choisi dépend du degré de flexibilité. Il est souvent égal ou supérieur à la quantité de base polymère. En ce qui concerne les poches pour sang humain, pour dérivés sanguins et solutions aqueuses pour les perfusions intraveineuses, la proportion de plastifiants, de stabilisateurs, ou de modificateurs est fixée par la Pharmacopée Européenne. Pour ces matériaux, la proportion maximale de PVC est de 55%, alors que les plastifiants ne doivent pas excéder 40% de l'ensemble du matériau.

Le reste de ce matériau se compose de calcium ou de stéarate de zinc, de soja époxydé, d'huile de lin, ou d'octanoate de zinc. Alors que les produits mentionnés ci-dessus sont régulés par la Pharmacopée Européenne, il n'existe pas de monographie en ce qui concerne les tubulures à sang pour l'hémodialyse, ni les poches de solution dans la dialyse péritonéale (1). Cependant, la plupart des fabricants respectent également la Pharmacopée Européenne pour la production de ces matériaux.

Si l'on considère le pourcentage de PVC et de plastifiants dans les dispositifs médicaux d'hémodialyse et de dialyse péritonéale, on constate que les déchets de plastiques par patient en hémodialyse s'élèvent à 50 kg de PVC par an alors que pour chaque patient en dialyse péritonéale, le chiffre est de 250 kg de PVC par an. De plus, il y a une accumulation énorme de plastifiants contenus dans ces quantités de PVC. La quantité annuelle de PVC produite par l'ensemble de la population dialysée serait de 375000 tonnes, contenant 150000 tonnes de plastifiants.

Une telle situation engendre deux problèmes prépondérants. Le premier est présent dans pratiquement tous les pays où les déchets sont incinérés. Parce que le PVC contient 43% d'hydrogène de carbone et 57% de chlorure, l'incinération produit 585 grammes d'acide chlorhydrique par kg de PVC brut (1). Ainsi, un nombre très important d'acide chlorhydrique et une immense quantité de dioxine, un sous-produit libéré lors de l'incinération à basse température, sont produits au cours d'une année. Le second problème est qu'en utilisant le PVC, cela nécessite beaucoup de plastifiants, auxquels les patients sont exposés. Le plastifiant principal est le diéthyl-hexyl-phthalate ou DEHP, mais aussi de façon moins importante le triéthyl-hexyl trimellitate (TEHTM). Les plastifiants en général et particulièrement le DEHP, ne sont pas liés chimiquement au polymère : c'est la raison pour laquelle ils ont

l'aptitude à migrer dans leur environnement (1,2). En conséquence, le DEHP peut se trouver dans toutes les subdivisions de notre environnement à savoir l'air, l'eau, le sol et aussi les tissus humains et animaux (3).

Les patients ne sont pas les seuls à être exposés à ces plastifiants, mais tous nous y sommes exposés dans notre vie quotidienne : en effet, ces vapeurs peuvent provenir de notre environnement direct, qu'il s'agisse de nos moquettes ou de nos tapis, de nos peintures, des produits cosmétiques que nous utilisons, ou des emballages de viande ou d'autres produits alimentaires que nous achetons. A titre d'exemple, dans une pièce dont le sol est recouvert de moquette en PVC, l'exposition au DEHP dans l'air peut, en fonction de l'environnement, aller jusqu'à 100 µg à l'heure. Il en est de même en ce qui concerne l'eau potable, ou la nourriture : elles peuvent contenir une concentration de DEHP allant jusqu'à 1.5 µg par litre.

Les enfants sont particulièrement sujets au PVC lorsqu'ils lèchent leurs jouets ; ils peuvent ainsi absorber entre 200 et 2000 µg de plastifiants par jour. Comme nous l'avons déjà mentionné, les personnes les plus exposées à celui-ci sont les malades ayant eu des transfusions sanguines, ou encore les patients en hémodialyse ou en dialyse péritonéale absorbant jusqu'à 100 mg/dialyse ou 1 mg/jour, respectivement (3).

III - METABOLISME ET TOXICOLOGIE

Le processus métabolique est une hydrolyse enzymatique en MEHP, en acide phtalique et en hexanol éthylique. Le métabolisme dépend surtout de la manière dont le DEHP est administré: est-il administré oralement et absorbé du fait de l'environnement ou par l'alimentation ou directement par voie intraveineuse ou intrapéritonéale ? Environ 50% du DEHP est éliminé soit sous forme de métabolites ou de manière non métabolisée par le rein après 8 heures d'exposition. Le reste sera métabolisé par le foie, les reins et le système gastro-intestinal. Cependant le DEHP est très lipophile et lié aux lipoprotéines alors que le MEHP, dans le sérum, est soit lié à l'albumine, soit sous sa forme initiale.

Le métabolisme du DEHP semble être différent selon les espèces. En effet, chez les rongeurs, le métabolisme se poursuit par un processus d'oxydation à la fin de la chaîne aliphatique et l'oxydation successive en cétones et acide carboxylique. Par contre, chez les primates et chez l'homme, on constate la formation principale de conjugués glucuronidés de MEHP (4).

Cette différence entre le degré de conjugaison semble également être la raison du différent degré de toxicité chez les rats et les primates. Jusqu'à présent, nous n'avons aucune idée concernant une accumulation du DEHP et de ses métabolites dans l'organisme. Une dose de DEHP à teneur radioactive est éliminée à 75% en 24 heures chez le rat, ce qui correspond à peu près à ce qui est constaté chez l'homme. La toxicité aiguë du DEHP et du MEHP est plutôt faible (4). Les doses LD 50 suite à une prise orale ou à une administration intrapéritonéale sont particulièrement élevées.

Toutefois, il faut noter que chez les rongeurs le seul signe de toxicité suite à une administration orale à forte dose de DEHP était une diarrhée, en partie dûe au fait que le DEHP est une substance huileuse. On a remarqué des effets toxiques beaucoup plus importants lors de l'administration intraveineuse de DEHP.

Les rats présentaient alors des signes du syndrome de détresse respiratoire avec oedème pulmonaire, hémorragie, et infiltration de leucocytes polynucléaires : c'est l'image clinique et pathologique qui a souvent été observée et que l'on appelle «shock lung». Cette réaction a pu être prévenue par l'administration d'agents anti-inflammatoires chez les rats. Dans ce contexte, les rapports montrent que dans le tissu pulmonaire des nouveaux-nés, ayant eu une attente respiratoire avec intubation, on a trouvé d'importantes quantités de DEHP après leur décès.

C'est la raison pour laquelle on a spéculé et conclu que le syndrome de détresse respiratoire développé par ces nouveaux-nés pouvait être en relation avec l'exposition de leur tissu pulmonaire immature au DEHP (3, 5).

La toxicité chronique implique les organes principaux tels le foie, les reins, et les organes de reproduction. Chez les rats, l'adjonction d'une dose de 0.75, 1.5 et 3.0% de DEHP à leur alimentation, sur une période de 90 jours, a pour résultat une toxicité subchronique sur leur reproduction qui se manifeste par une dégénérescence testiculaire et une atrophie des tubes séminifères. Les souris et les rats exposés à de fortes quantités de DEHP ont eu des effets tératogènes divers, incluant une baisse du poids foetal, une mort foetale, une fertilité réduite et des anomalies au niveau du squelette. Des études semblables ont montré la transmission foetale maternelle du DEHP et ont aussi indiqué la baisse de fertilité dans les deux sexes suite à l'administration de DEHP (6, 7).

Les expériences du «National Toxicology Program» aux Etats-Unis sur le DEHP, effectuées sur des rats et des souris, montrent que l'ingestion de très fortes doses (300 - 1200 mg/kg) de DEHP pendant toute leur durée de vie a une incidence croissante sur le nombre de carcinome hépatocellulaire. Toutefois les autres espèces sont moins susceptibles à ce même type de cancer. Des études « mécanistiques » indiquent que le DEHP n'est pas inducteur de tumeur, mais qu'il peut agir comme promoteur (4, 8).

Ces découvertes étaient en rapport avec une prolifération de peroxisomes chez les animaux étudiés, mais a été discuté de façon controversé. Le mécanisme entraînant cette prolifération de peroxisomes peut être une inhibition de l'oxydation des acides gras de chaîne moyenne dans les mitochondries. Ceci a pour conséquence une accumulation des acides gras de chaîne moyenne et de chaîne longue, provoquant la production d'acides dicarboniques dont la chaîne moyenne a une longueur de 14 - 18 atomes de carbone. Il semble que ceux-ci soient responsables de la β -oxydation peroxisomale ainsi que de la stimulation du DNA, entraînant une prolifération des peroxisomes (9). D'autres études effectuées chez les rats, et utilisant des quantités de DEHP moins importantes, montrent également un effet toxique. Celui-ci se manifeste par une dégénérescence polykystique des reins. Ceci survient après l'application de 2 mg/kg de DEHP, 3 fois par semaine, pendant un an (10). On a pu constater d'autres résultats obtenus chez les lapins : toxicité cardiaque aiguë à la suite de l'exposition de leurs coronaires à une solution issue de tubulures en PVC, perfusée durant 3 heures (11).

On peut ainsi résumer les principaux effets toxiques du DEHP : toxicité du foie, prolifération des peroxisomes, fertilité réduite, formation de lésions kystiques au niveau du rein, toxicité tératogénique, ainsi qu'un effet toxique aigu comme l'œdème interstitiel pulmonaire.

IV - MIGRATION DES MATERIAUX D'EMBALLAGE, EXPOSITION ET TAUX SÉRIQUES

De nombreux exemples autour de nous, dans notre environnement, concernent le DEHP, mais l'exposition la plus significative chez l'homme résulte pourtant de la migration de DEHP à partir des emballages des produits médicaux entreposés, stérilisés et appliqués. Le DEHP est lipophile et facilement lié aux différents composants sanguins ; il se dissout de manière plus ou moins importante dans le sang et les composants sanguins. Lanina et collaborateurs (12) ont effectué une analyse à partir des conditions de stockage sur la quantité de plastifiants migrant vers les composants sanguins : plus le stockage est long, et plus le contenu en DEHP est important. Un exemple concret illustre ces résultats : le plasma contient environ 50 mg/l de DEHP, le sang environ 37, et les érythrocytes environ 20 mg/l, après avoir été stockés pendant 21 jours. Cependant, si l'on conserve le plasma à moins 20° C pendant 90 jours, sa teneur en DEHP est seulement de 3.85 mg/l. Dans le cas d'un stockage à température ambiante, l'effet est beaucoup plus prononcé puisque le sang contient déjà 2.2 mg/l de DEHP au bout de 3 à 4 heures.

Utilisation des plastifiants dans le traitement par Dialyse

Si cela constitue un problème, cependant il existe un côté bénéfique car il est bien connu que le DEHP lié à la membrane de globules rouges, réduit sa fragilité osmotique, et peut être employé dans des méthodes courantes de stockage de globules rouges permettant de les utiliser jusqu'à 35 jours après recueil. Sans cette stabilisation de la membrane, cela ne serait pas possible (12, 13). De plus, dans ce cas, le changement de matériau de la poche réduirait la stabilité osmotique des globules rouges.

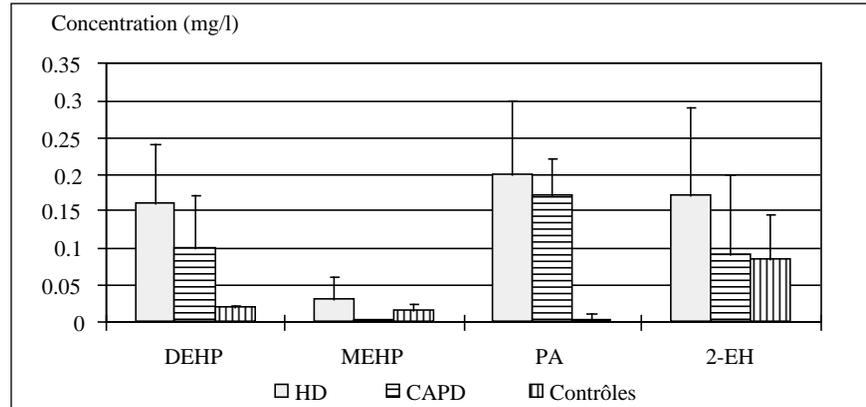


Fig. 1 : Concentrations plasmatiques en DEHP et des métabolites chez les patients en hémodialyse, en dialyse péritonéale et chez des sujets témoins [avec l'autorisation de Mettang et coll. (16)]

Toutefois, pour examiner plus en détail si l'exposition à cette quantité de plastifiants joue un rôle chez l'homme, Jacobson et collaborateurs ont fait une expérience chez 9 singes qui avaient été traités une fois par semaine soit avec du plasma soit avec des plaquettes stockées dans des poches en PVC ou en polypropylène. Ceux-ci ont été sacrifiés au bout de deux à trois ans. Une biopsie du foie a été faite et durant la période de leur exposition, leur fonction hépatique a été régulièrement vérifiée. Il a été constaté une infiltration portale lymphocytaire dans le foie. D'importants signes de nécrose hépatique ont été observés chez tous les singes traités, mais pas dans les groupes témoins ou chez les animaux ayant été exposés au polypropylène. Lorsque les animaux étaient encore vivants, les résultats ont également montré une altération fonctionnelle hépatique, de même qu'une forte concentration de DEHP au sein du tissu provenant de la biopsie (15).

En outre, chez des patients traités avec des «by-pass» cardio-pulmonaires, ayant subi de multiples transfusions et dont les organes ont été analysés après autopsie, on a pu constater de fortes concentrations de DEHP dans les poumons, le foie, et la rate. Il est également bien connu que les patients ayant subi des transfusions itératives souffrent d'oedème pulmonaire et de détresse respiratoire pour des raisons inconnues.

Un autre groupe de patients à risques est celui des patients traités en hémodialyse et en dialyse péritonéale. Peu d'études veillant à comparer et à contrôler le niveau de DEHP et de ses métabolites dans le sérum des patients en hémodialyse et en dialyse péritonéale ont été réalisées (fig.1). Au cours de l'utilisation d'une circulation extracorporelle, comme en hémodialyse, le sang est pompé dans un circuit avec des tubulures en PVC. Les taux de DEHP et de ses métabolites dans le sérum sont les plus élevés en hémodialyse, puis en dialyse péritonéale et ensuite parmi les groupes témoins.

En considérant les résultats de Mettang de façon plus détaillée, on se rend compte que la concentration de DEHP et de ses métabolites est la plus élevée après dialyse suite à un «largage» de DEHP à partir des tubulures. Les concentrations sont moindres lors d'un intervalle de trois jours sans dialyse, ce qui signifie que l'élimination se fait indépendamment du traitement.

Tandis que la plupart des métabolites ont augmenté pendant la dialyse, l'acide phtalique a diminué, probablement du fait d'une élimination en cours du traitement (16). Les données obtenues de Christensson et collaborateurs vont dans ce sens (17).

Le fait qu'il y ait une accumulation ou non au cours de la dialyse, a été l'objet de controverses. A l'opposé, Lewis et collaborateurs ainsi que Nässberger et collaborateurs n'ont pas observé de taux élevé de DEHP avant la dialyse (18, 19).

Chez un patient en hémodialyse, la quantité estimée de DEHP libéré dans l'organisme au cours d'une séance de dialyse varie de 2.5 à 360 mg par séance, ce qui correspond à une dose annuelle de DEHP pouvant atteindre 56 g. Si l'on compare celle-ci à la dose létale aiguë intraveineuse chez les rats, elle est atteinte en un an chez un patient en hémodialyse (Tableau I) (18-24).

Tableau I : Exposition des patients en hémodialyse et en dialyse péritonéale au DEHP et au MEHP

Auteurs	Par traitement (mg)	Par an (g)
Hémodialyse		
Gibson (20)	9-150	1.4-23
Lewis (18)	2.5	0.4
Kevy (21)	32-90	5-14
Pollack (22)	23.8-360	3.7-56
Gerstoft (23)*	8.0-10.4	1.2
Nässberger (19)*	6.8-8.2	1.0-1.3
Dialyse Péritonéale		
Nässberger (19)	DEHP 0.03-0.11	0.01-0.04
	MEHP 2.5-3.2	0.9-1.2
Mettang (24)	DEHP 0.02-1.0	0.06-0.04
	MEHP 1.1-1.9	0.4-0.7

* in vitro

D'autre part, il faut considérer que les patients en hémodialyse sont exposés de façon chronique à ce type de traitement, durée pouvant atteindre 20 ans. Ainsi, il est fort possible que des symptômes se manifestent chez des patients exposés à de fortes quantités de DEHP.

Neergard et collaborateurs ont noté des taux élevés de DEHP chez des patients présentant une hépatite sans signes d'hépatite infectieuse. Les symptômes qui se sont améliorés après avoir changé le système de tubulures, sont réapparus lorsque les patients ont été réexposés au même type de tubulures (25). Ceci laisse présager qu'il existe une relation avec le DEHP. Blum et collaborateurs ont constaté une augmentation de la taille du foie, et des enzymes hépatiques chez leurs patients en hémodialyse (26). De plus, une dermatite nécrotique a été identifiée chez un patient, celle-ci disparaissant quand le système de tubulures a été changé (27).

Crocker et collaborateurs ont observé chez un patient traité en hémodialyse à long terme, atteint d'une maladie rénale polykystique acquise, des concentrations très élevées de DEHP (28). Afin d'approfondir cette question, une expérience a été réalisée chez des rats pour montrer l'effet de «leachage» à partir des tubulures utilisées pour la dialyse à raison de trois fois par semaine pendant six mois. Ainsi chez les animaux, on a pu noter la présence d'ectasies tubulaires. Plus tard, il y a eu formation de kystes focaux (10).

Même si ces observations chez l'animal et l'ensemble des données cliniques nous apportent quelques indications attestant que le DEHP n'est finalement pas une

Utilisation des plastifiants dans le traitement par Dialyse

substance et un matériau inertes, n'amenant aucune réaction chez les patients en dialyse, elles ne nous donnent pas non plus d'indication précise si le DEHP est vraiment le facteur prédominant à l'origine de nombreux symptômes constatés chez les patients en dialyse. Il serait toutefois très intéressant de confirmer si l'incidence croissante de la maladie rénale kystique acquise chez les patients en hémodialyse chronique est la conséquence d'une teneur élevée en DEHP au niveau des reins, et d'une exposition accrue aux plastifiants.

Chez les patients en dialyse péritonéale, la situation est assez différente. Un point primordial est que le DEHP et ses métabolites ne sont pas facilement solubles aux solutions aqueuses. C'est la raison pour laquelle on ne trouve que de faibles concentrations de DEHP dans les poches utilisées en dialyse péritonéale. Toutefois comme l'ont expliqué Nässberger et collaborateurs dans leurs études, la concentration de DEHP est fonction de la durée de stockage, et il est remarquable de trouver une concentration nettement plus élevée en MEHP qu'en DEHP (19). Ceci peut être expliqué par le mode de stérilisation au cours de laquelle l'hydrolyse permet une transformation du DEHP en MEHP.

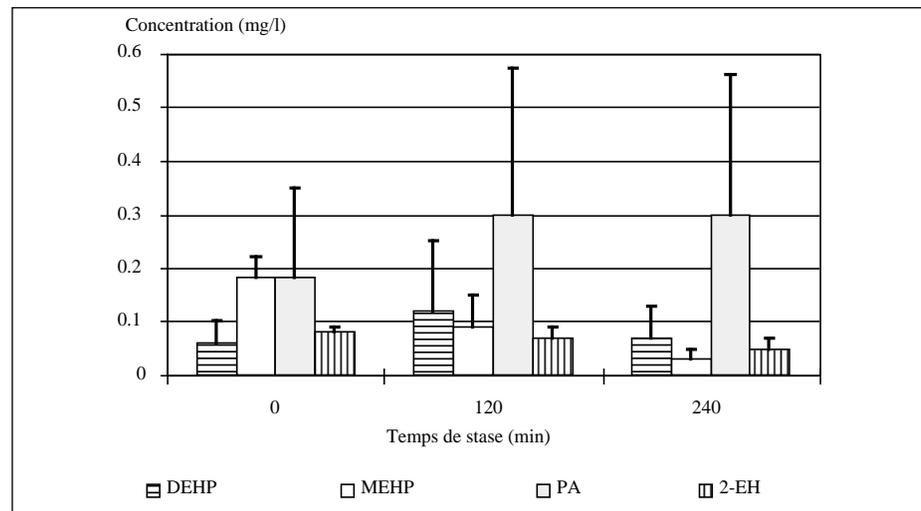


Fig. 2 : Concentrations de DEHP et des métabolites dans la solution de dialyse péritonéale pendant le temps du stase [avec permission de Mettang et coll. (24)]

Les analyses de Mettang et collaborateurs pourraient confirmer les résultats de Nässberger (24). Ils ont également constaté une plus grande concentration de MEHP dans les poches de dialyse péritonéale non utilisées. Ils ont réalisé un contrôle des taux de DEHP et de ses métabolites pendant la stase péritonéale : les taux de DEHP n'ont pas changé, en faveur de la non-absorption de DEHP ; par contre une augmentation de l'acide phtalique a été observée au bout de 240 minutes, indiquant une élimination d'acide phtalique à partir du sérum. Les taux de MEHP ont fortement diminué, ce qui a été interprété comme un indice d'absorption rapide de cette métabolite très toxique (fig. 2). L'exposition des patients en dialyse péritonéale a été calculée : l'absorption de DEHP peut aller jusqu'à 1.0 mg par jour, celle de MEHP à 1.9 mg/jour, ce qui correspond à une exposition annuelle pouvant s'élever jusqu'à 700 mg (tableau 1). Si l'on compare cette dose à la dose létale aiguë intrapéritonéale chez les rats, elle est atteinte en un an chez un patient en dialyse péritonéale.

Quelle est l'importance de tels résultats ?

Au début de l'utilisation des plastifiants, une observation très intéressante a été faite : une injection intrapéritonéale de DEHP ou de MEHP a causé une sclérose péritonéale. Pour détailler cette observation, et lui donner un caractère plus systématique, Fracasso et collaborateurs ont réalisé une série d'expériences sur des

animaux : un premier groupe de rats, avec une fonction rénale normale, un second groupe de rats présentant une insuffisance rénale chronique, un autre groupe avec une insuffisance rénale chronique à qui l'on a administré par voie intrapéritonéale du DEHP, un groupe recevant en outre d'autres plastifiants et un autre groupe recevant du DEHP en combinaison avec une faible concentration d'albumine. Un groupe témoin supplémentaire, ayant subi une opération «sham», a reçu du DEHP (29).

Aucun changement chez les animaux ayant reçu du DEHP, mais dont la fonction rénale était normale n'a été observé. Par contre, les résultats indiquaient clairement que dans tous les groupes de rats auxquels on avait administré du DEHP et présentaient une insuffisance rénale chronique, l'ultrafiltration était diminuée au bout d'une période de 7 jours. Chez ces mêmes animaux, on réalisa une étude morphologique de la membrane péritonéale : une sclérose prononcée avec de multiples couches de cellules «ballonnées» et un épaissement du tissu conjonctif ont été constatés.

Une augmentation de la vascularisation et une infiltration de fibroblastes sont apparues chez les rats ayant une insuffisance rénale chronique et ayant subi une injection de DEHP, principalement chez ceux ayant eu du DEHP combinée avec de l'albumine. Une analyse plus détaillée a permis de mettre en évidence des concentrations locales importantes de DEHP, sans accumulation dans les tissus de l'organisme. Afin d'élucider ces changements histologiques, les auteurs ont étudié de manière plus détaillée les effets des plastifiants sur la sécrétion de l'interleukine-1, comme facteur stimulant sur la prolifération des fibroblastes et des monocytes. Ils ont ainsi montré que le DEHP entraînait la sécrétion d'IL-1(et IL-1(par les monocytes, celle-ci pouvant expliquer la sclérose péritonéale observée chez les animaux (30). Carozzi et collaborateurs (31) ont fait des recherches identiques et leurs résultats rejoignent ceux de Fracasso : les cellules péritonéales exposées aux solutions de dialyse stockées dans des poches en PVC ou dans des poches clearflex® (composition: polyéthylène, nylon, et polypropylène), ont montré une augmentation de l'incorporation de la thymidine 3H chez les animaux des groupes témoins et chez ceux dont les solutions étaient associées au clearflex®, mais pas pour les cellules péritonéales exposées aux solutions contenues dans les poches en PVC.

A l'opposé, l'incorporation de thymidine 3H dans les fibroblastes a augmenté dans les cellules exposées aux solutions contenues dans les poches en PVC, tout comme la stimulation de production d'IL-1. Ainsi l'un des nombreux facteurs influençant la bio-compatibilité serait l'effet de la composition de la poche de dialyse péritonéale sur la solution et par conséquent sur la membrane péritonéale.

V - ALTERNATIVES

Il existe des alternatives au PVC et aux plastifiants. Il faut tout d'abord mentionner la possibilité d'utilisation d'un autre plastifiant comme le TEHTM. Christensson et collaborateurs ont effectué une évaluation des patients ayant été traités avec des systèmes de tubulures en DEHP, et ceux ayant été traités avec des systèmes plastifiés avec du TEHTM : aucune trace de TEHTM n'a été détecté dans le sérum, mais, comme l'ont déjà prouvé d'autres auteurs, il y avait une augmentation de DEHP après traitement à l'aide de tubulures en DEHP (17). Contrairement à ces travaux, Flaminio et collaborateurs ont montré que les métabolites du TEHTM peuvent être mis en évidence dans les échantillons de sang de patients durant la dialyse lors de l'utilisation de lignes à sang contenant du TEHTM. La différence serait due aux systèmes analytiques utilisés (32).

Une autre possibilité permettant d'éviter l'effet du DEHP ou la filtration du DEHP, est de recouvrir le PVC de polyuréthane ou d'alcool éthylique vinylique (EVA). Hoenich et collaborateurs ont réalisé une telle étude et ont montré que de la pure extraction de PVC, il en résultait in vitro une quantité de DEHP extrait de 9.25 mg au bout de six heures du procédé, alors que cette quantité était moindre lorsque les

tubulaires avaient été traités au polyuréthane ou EVA. L'extraction de DEHP la plus élevée a été obtenue lors de l'étude de segments de pompe (33).

Une autre approche complètement différente est celle qui a déjà été mentionnée et étudiée par Carozzi (31), à savoir ne pas utiliser le PVC comme polymère, mais les polyoléfines (31).

Les prévisions effectuées en 1975, disant que 30% de l'ensemble des polymères utilisés seraient des polyoléfines étaient erronées en 1995. La réalité en 1995 était que 67% de l'ensemble des polymères utilisés pour des polymères techniques étaient déjà des polyoléfines (34). Actuellement, parmi les dispositifs médicaux, ce sont les polyoléfines qui représentent la plus grande part des plastiques. L'avantage des polypropylènes est double. D'une part, la technologie des polyoléfines permet de fabriquer des feuilles rassemblant autant, voire plus, de qualités requises que celles des feuilles plastifiées en PVC. D'autre part, le nouveau polymère basé sur le polypropylène peut être à la fois doux, flexible et résistant à la tension. Comment tout cela peut-il être atteint ? Un catalyseur spécial dans un bain de liquide propylène fait se joindre les monomères de propylène en une chaîne polymère. Selon l'orientation des molécules de propylène, les chaînes s'assemblent pour former une chaîne grandissante avec une structure régulière isotactique et lors du point de fusion, elles forment ensemble des cristaux. Ces cristaux sont de petite taille et les chaînes de polymères peuvent faire partie de deux cristaux adjacents. Ceci ajoute de la force et de la rigidité aux polypropylènes isotactiques conventionnels.

Une structure de chaîne polymère, à orientation au hasard, d'unités de propylène est atactique et appelée polypropylène amorphe. Ces chaînes polymères résistent à la combinaison avec d'autres chaînes polymères, et ne forment pas de cristaux. Le polypropylène atactique a une très faible résistance à la tension, mais est par contre doux et flexible. D'autres orientations de propylène dans la chaîne du polymère sont possibles. La technologie de polymérisation du polypropylène conventionnel permet le contrôle du poids moléculaire, de la longueur des chaînes polymères, de la distribution de poids moléculaire dans les chaînes polymères, ainsi que de l'addition de co-monomères dans la chaîne de polymères.

Ceci contrôle et influence la rhéologie du polymère fondu et dans une moindre mesure les propriétés physiques du polymère. Le contrôle de la cristallisation dans le polypropylène permet le contrôle de flexibilité et de la rigidité, de façon comparable à la flexibilité du chlorure polyvinyle plastifié. Il n'est pas nécessaire d'ajouter des plastifiants. Le nouveau matériau créé appelé «Rex-Flex» résiste aussi à de hautes températures et à la stérilisation à la vapeur. Un autre avantage des polyoléfines est que lorsqu'ils sont incinérés, il ne se dégage que du CO₂ et de l'eau, ce qui fait qu'ils ne sont pas nuisibles à l'environnement.

En outre, le polyoléfine est chimiquement inerte à la plupart des conditions trouvées dans une décharge. Comme il est possible d'apporter de nombreuses modifications par changement de composition, différentes couches de polyoléfine peuvent être formées et sont créées dans la nouvelle feuille Biofine®: un film polyoléfine de sept couches comprenant une couche intérieure, deux couches fonctionnelles, deux couches stabilisatrices, une couche de barrière et une couche extérieure.

Les sept couches ont une épaisseur de 100 microns alors que pour le mono-PVC normal celle-ci est de 355 microns. Un autre avantage de la feuille en polyoléfine est qu'elle a une perméabilité très inférieure à l'eau et est en plus une meilleure barrière aux gaz. Ce matériau est désormais disponible dans un nouveau système pour la dialyse péritonéale et va également être utilisé pour les tubulaires servant à l'hémodialyse (35).

En conclusion, le PVC est le matériau le plus utilisé dans les dispositifs médicaux. Mais, pour le PVC, les plastifiants sont nécessaires pour le rendre plus flexible et utilisable pour les poches à transfusions, la dialyse péritonéale, et les lignes

sanguines d'hémodialyse. De ce fait, les plastifiants sont libérés du matériau et, ce faisant, peuvent être toxiques pour les patients.

Les alternatives au PVC et au DEHP sont des plastifiants moins migrants ou, beaucoup mieux, d'autres polymères sans plastifiants tels le polyoléfine, permettant la création de nouveaux matériaux dans le domaine de la dialyse.

BIBLIOGRAPHIE

1 - BLASS C.R.

PVC as a biomedical polymer - Plasticizer and stabilizer toxicity.
Med. Device Technol. 1992, 3, 32-40.

2 - VAN DOOREN A.A.

PVC as pharmaceutical packaging material.
Pharm. Weekbl. (Sci) 1991, 13, 109-118.

3 - RETTENMEIER, A.W.

PVC-Weichmacher DEHP - Metabolische und toxikologische Aspekte
Nieren- und Hochdruckkrankheiten 1997 (sous presse).

4 - HUBER W.W., GRASL-KRAUPP B., SCHULTE-HERMANN R.

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

5 - ROTH B., HERKENRATH P., LEHMANN H.J., OHLES H.D., HOEMIG H.J., et al.

Di-(2-ethylhexyl)-phthalate as plasticizer in PVC respiratory tubing systems: indications of hazardous effects on pulmonary function in mechanically ventilated, preterm infants.
Europ. J. Pediatrics 1988. 147, 41-46.

6 - SHAFFER C.B., CHAPIN R.E., TEAGUE J., LAWTON A.D., REEL J.R.

Acute and subacute toxicity of bi-(2-ethylhexyl)phthalate with note upon its metabolism.
J. Ind. Hyg. Toxicol. 1945, 27, 130-135.

7 - 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.

8 - BELILES R., SALINAS J.A., KLUWE W.M.

A review of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) risk assessments.
Drug Metab. Rev. 1989, 21, 3-12.

9 - BENTLEY P., CALDER I., ELCOMBE C., GRASSO P., STRINGER D., WIEGAND H.J.

Hepatic peroxisome proliferation in rodents and its significance for humans.
Food and Chemical Toxicology 1993, 31, 857-907.

10 - CROCKER J.F., SAFE S.H., ACOTT P.

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

11 - LAWRENCE W.H., AUTIAN J., MISRA P.K.

Cardioactive substances leached from a commercial hemodialysis set.
N. Engl. J. Med. 1975, 292, 1356.

12 - LANINA S.Y., STRAKHOVA N.M., LAPPO V.G.

Toxicological estimate of polyvinyl chloride containers for preparation and storage of blood, its components, preservatives and infusion solutions.
Medical Progress through Technology 1992, 18, 19-22.

13 - ROCK G., LABOW R. S., TOCCHI M.

Distribution of Di(2-ethylhexyl)phthalate and Products in Blood and Blood Components.
Environmental Health Perspectives 1986, 65, 309-316.

14 - JACOBSON M.S., KEVY S.V., GRAND R.J.

Effects of a plasticizer leached from polyvinyl chloride on the subhuman primate : a consequence of chronic transfusion therapy.
J. Lab. Clin. Mod. 1977, 89, 1066-1079.

15 - JÄGER R.J., RUBIN R.J.

Extraction, localization and metabolism of di-2-ethylhexyl phthalate from PVC plastic.
Medical Dev. Environm. Health Persp. 1973, 3, 95-102.

16 - METTANG T., THOMAS S., KIEFER T., FISCHER F.-P., KUHLMANN U., WODARZ R., RETTENMEIER A.W.

Uraemic pruritus and exposure to di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) in haemodialysis patients.
Nephrol. Dial. Transplant. 1996, 11, 2439-2443.

17 - CHRISTENSSON A., LJUNGGREN L., NILSSON-THORELL C., ARGE B., DIEHL U., HAGSTAM K.-E., LUNDBERG M.

In vivo comparative evaluation of hemodialysis tubing plasticized with DEHP and TEHTM.
Int. J. Artif. Org. 1991, 14, 407-410.

18 - LEWIS L.M., FLECHTNER T.W., KERKAY J., PEARSON K.H., NAKAMOTO S.

Bis(2-ethylhexyl)phthalate concentrations in the serum of hemodialysis patients.
Clin. Chemistry 1978, 24, 741-746.

19 - NÄSSBERGER L., ARBIN A., ÖSTELIUS J.

Exposure of patients to phthalates from polyvinyl chloride tubes and bags during dialysis.
Nephron 1987, 45, 286-290.

- 20 - GIBSON T.P., BRIGGS W.A., BOONE B.
Delivery of di-2-ethylhexyl phthalate to patients during haemodialysis.
J. Lab .Clin. Mod. 1976, 87, 519-524.
- 21 - KEVY S.V., JACOBSON M.S., HARMON W.E.
The need for a new plasticizer for polyvinyl chloride medical devices.
ASAIO Trans. 1981, 27, 386-390.
- 22 - POLLACK G.M., BUCHANAN J.F., SLAUGHTER R.L.,
KOHLI R.K., SHEN D.D.
Circulating concentrations of di(2-ethylhexyl)phthalate and its de-esterified phthalic acid products following plasticizer exposure in patients receiving hemodialysis.
Toxicol. Appl. Pharmacol. 1985, 79, 257-267.
- 23 - GERSTOFT J., CHRISTIANSEN E., NIELSEN I.L., NIELSEN B.
The migration of plasticisers from PVC haemodialysis tubes.
Proc. EDTA 1979, 16, 739-740.
- 24 - METTANG T., THOMAS S., KIEFER T., FISCHER F.-P.,
KUHLMANN U. et al.
The fate of leached di(2-ethylhexyl)phthalate in patients undergoing CAPD treatment.
Perit. Dial. Int. 1996, 16, 58-62.
- 25 - NEERGAARD J., NIELSEN B., FAURBY V., CHRISTENSEN D. H.,
NIELSEN O.F.
Plasticizers in P.V.C. and the Occurence of Hepatitis in a Haemodialysis Unit.
Scand. J. Urol. Nephrol. 1971, 5, 141-145.
- 26 - BLUM M., TCHETCHIK M., SCHUJMAN E., AVIRAM A.
Liver enlargement in long-term hemodialysis patients.
Arch. Int. Med. 1980, 140, 343-344.
- 27 - BOMMER J., RITZ E., ANDRASSY K.
Necrotizing Dermatitis Resulting from Hemodialysis with Polyvinylchloride Tubing.
Ann. Int. Med. 1979, 91, 869-870.
- 28 - CROCKER J.F., BLECHER S.R., SAFE S.H.
Chemically induced polycystic kidney disease.
Progress in Clinical and Biological Research 1983, 140, 281-296.
- 29 - FRACASSO A., COLI U., LANDINI S., MORACHIELLO P.,
RIGHETTO F. et al.
Peritoneal Sclerosis - Role of Plasticizers.
ASAIO Trans. 1987, 33, 676-682.

30 - FRACASSO A., CALO L., CATARO S., DE SILVESTRO G., GAVATTON G. et al.
Peritoneal sclerosis: Role of plasticizers (PLS) in stimulating IL-1 production
(Abstract).
Perit. Dial. Int. 1992, 12 (Suppl. 2), S15.

31 - CAROZZI S., NASINI M.G., SCHELOTTO C., CAVIGLIA P.M.,
SANTONI O. et al.
A biocompatibility study on peritoneal dialysis solution bags for CAPD.
Adv. Perit. Dial. 1993, 9, 138-142.

32 - FLAMINIO L.M., DE ANGELIS L., FERAZZA M., MARINOVICH M.,
GALLI M. et al.
Leachability of a new plasticiser tri-(2-ethylhexyl)-trimellitate from haemodialysis
tubing.
Int. J. Art. Org. 1988, 11, 435-439.

33 - HOENICH N.A., THOMPSON J., VARINI E., MCCABE J., APPLETON D.
Particle spallation and plasticizer (DEHP) release from extracorporeal circuit tubing
materials.
Int. J. Art. Org. 1990, 13, 55-62.

34 - EWE T.
Kehrtwende in der Chemie.
Bild der Wissenschaft 1995, 8, 46-50.

35 - PATON S.
Ecological Advantages of PVC-free foils.
Nieren- und Hochdruckkrankheiten 1997 (sous presse).