

INTERACTIONS CONTENANT-CONTENU DANS LE DOMAINE DES ANTICANCEREUX

CHARLES B. AIRAUDO ET PIERRE BERARD-NEYRET

CENTRE HOSPITALIER VALVERT À MARSEILLE

Les matériaux polymériques utilisés pour la fabrication des « contenants transitoires » des médicaments, c'est à dire ceux employés en vue de leur administration (poches, réservoirs de pompes, perfuseurs, seringues...) peuvent être à l'origine d'interactions avec les solutions mises à leur contact. Souvent méconnues encore aujourd'hui, ces interactions doivent particulièrement être prises en compte dans le domaine des anticancéreux, car ces médicaments sont généralement reconstitués dans des unités centrales et leur contact avec les matériaux est de ce fait prolongé. Deux types de phénomènes doivent être considérés:

- les interactions dans le sens contenu-contenant
- les interactions dans le sens contenant-contenu

Les interactions dans le sens contenu-contenant consistent en la fixation d'une proportion plus ou moins importante des principes actifs sur les matériaux polymériques, ce qui se traduit par l'administration d'une dose plus faible que celle prévue. Le taux et/ou la vitesse de la fixation dépendent de la nature des partenaires en présence (c'est à dire des affinités chimiques entre le médicament et le matériau), de la température, du temps de contact, parfois du pH de la solution. Le phénomène débute par une absorption sur la surface interne des contenants transitoires, suivie par une absorption dans l'épaisseur du matériau.

Les matériaux dits « amorphes », dont les longues chaînes sont en désordre, cas du poly (chlorure de vinyle), ou PVC, par exemple, permettent ainsi aux molécules de médicaments de s'inclure progressivement dans le matériau polymérique. Par contre, les matériaux dits « cristallins », dont les chaînes sont relativement bien alignées sur de grandes longueurs, cas du polyéthylène, s'opposent, par la proximité même des chaînes, à la pénétration des principes actifs.

L'absorption peut aboutir au bout d'un temps suffisant à un phénomène de perméation, les molécules des principes actifs qui ont complètement traversé le matériau apparaissant sur la surface externe des contenants. La perméabilité de certains gants aux anticancéreux s'explique de la même façon.

Les interactions dans le sens contenant-contenu consistent en une migration d'un ou plusieurs constituants du matériau dans les solutions médicamenteuses. Un cas très connu est celui du DEUP, phtalate de 2-diéthylhexyle, utilisé pour la plastification du PVC, qui est extrait par les solvants non strictement aqueux de certains anticancéreux (paclitaxel, téniposide). Des dérivés d'un accélérateur de vulcanisation des caoutchoucs, le 2-mercaptobenzothiazole, formés sous l'effet de l'oxyde d'éthylène utilisé pour la stérilisation des dispositifs médicaux, peuvent être extraits même par l'eau pour les préparations injectables, leur migration étant accentuée par l'addition de solvants non aqueux.

Les problèmes posés par ces diverses interactions, d'ordre thérapeutique, toxicologique, pratique, économique et réglementaire, seront brièvement évoqués *in fine*.