

# ETUDE DE LA COMPATIBILITÉ PHYSICO-CHIMIQUE DE LA CALCITONINE DE SAUMON DANS LES MELANGES DE MÉSOTHÉRAPIE UTILISÉS DANS LE TRAITEMENT DE L'ARTHROSE.

S.Boisgard, A.Echalier, D. Richard, J.P Martin, A. Walter, J. Borowczyk, C. Brunet, A. Caruana, C. Guiol, A.R. Ndiaye, A. Dettwiller

L'objectif de ce travail est d'évaluer la stabilité physico-chimique de la calcitonine de saumon dans des mélanges de mésothérapie, afin d'en déduire des recommandations pratiques en mésothérapie de ville.

## MATERIEL ET METHODES

Les tests physico-chimiques ont été réalisés au laboratoire de pharmacologie et de toxicologie du CHU de Clermont-Ferrand dans les mêmes conditions de température et de luminosité qu'un cabinet médical.

Les produits utilisés sont:

La calcitonine (des laboratoires Sanofi et Pharmy II) 100UI/1ml, La mésocaïne 1% 50mg/5ml, La procaïne Biostablix 100mg/5ml, Le kétoprofène (Pharmy II) 100mg/2ml Le Maginjectable 0,8%.

L'analyse des produits a été faite par HPLC-SM (chromatographie liquide haute performance) couplée à un détecteur de spectrométrie de masse. La haute sensibilité de cet appareillage a justifié la dilution importante de produits expérimentés.

Au plan qualitatif, la calcitonine a été analysée seule puis en mélange.

Une concentration finale de 1UI/ml de calcitonine au sein d'un mélange signait la compatibilité physico-chimique entre les deux produits.

L'étalon interne utilisé était le Proadifen à la concentration de 12ml pour 1ml de calcitonine.

Au plan quantitatif, nous avons déterminé la quantité restante de calcitonine aux temps T0, T1 (7min), T2 (15min), T3 (30min). Ces temps correspondent respectivement à l'ouverture de l'ampoule, au mélange préparé avant l'antisepsie du patient, à l'utilisation d'une deuxième seringue préparée en début de consultation et la dernière à une ampoule déjà ouverte pour une autre indication.

La concentration retrouvée à T0 correspond à 100% et celle des autres temps est calculée à partir du pourcentage relatif à T0.

L'étalon interne utilisé était le paracétamol et chaque mélange était effectué 3 fois.

La calcitonine a été étudiée en mélange respectivement avec du sérum physiologique, de la procaïne Biostablix, de la lidocaïne, de la lidocaïne + Maginjectable®, de la procaïne + Maginjectable® + Kétoprofène, de la lidocaïne + Maginjectable® + Kétoprofène.

## RESULTATS

-Au plan qualitatif, les deux types de calcitonine de saumon (Sanofi et Pharmy II) utilisés seuls ont une stabilité par spectrométrie superposable à celle théorique.

En mélange avec la lidocaïne et le kétoprofène, la calcitonine de Sanofi se dégrade complètement tandis que celle de Pharmy II reste présente.

Nous avons constaté l'apparition d'un précipité pour tous les mélanges après l'adjonction du kétoprofène. En diluant le kétoprofène avec du Maginjectable®, nous avons constaté une limpidité des mélanges. Des mélanges supplémentaires ont été effectués avec de la calcitonine et un anesthésiant seul puis avec du kétoprofène afin de déterminer l'origine de sa dégradation. La calcitonine Calsyn® est complètement dégradée en présence de lidocaïne tandis que celle de Pharmy II reste intacte. Dans les deux cas, aucun précipité n'est observé.

En mélange avec le kétoprofène seul, nous avons constaté à nouveau une dégradation du Calsyn® tandis que la Calcitonine Pharmy II reste intacte.

- Au plan quantitatif,

Nous avons constaté une dégradation très lente de la calcitonine seule après ouverture de l'ampoule avec une quantité retrouvée à T3 autour de 90%.

En mélange avec la procaïne et le Maginjectable®, nous avons constaté une dégradation dès T1 et de façon progressive aboutissant à seulement 33,5% à T3.

En mélange avec la procaïne, le kétoprofène et le Maginjectable®, nous avons constaté une diminution relativement importante à T1 à 71,24%. A T2, nous avons constaté une augmentation modérée à 81,92%. A T3, nous avons noté une nette diminution avec une quantité de calcitonine à 28,82%.

En mélange avec la lidocaïne et le Maginjectable®, une augmentation importante de calcitonine est constatée aux trois temps, avec des pourcentages élevés mais avec une courbe descendante à partir de T1.

La calcitonine en mélange avec la lidocaïne, Maginjectable® et kétoprofène produit des pourcentages très élevés aux différents temps avec une courbe d'allure similaire au précédent mélange.

### DISCUSSION

Au plan qualitatif, l'étude révèle une stabilité physico-chimique de la molécule de calcitonine de saumon PharmyII, qu'elle soit associée à un anesthésiant ou à du kétoprofène. Cette dernière n'est donc pas dénaturée par son mélange avec ces produits. Cependant la formation d'un précipité lors du mélange de la calcitonine et du kétoprofène est à prendre en compte. L'adjonction de magnésium associée à une succussion manuelle permet d'obtenir la disparition du précipité, même si le mécanisme d'action n'est pas clairement établi. La molécule de calcitonine Calsyn® semble être altérée par les différentes substances des mélanges. Pour autant rien ne prouve une inefficacité clinique de ses produits de dégradation.

L'étude quantitative nous a permis de constater une dégradation assez rapide dans le temps de la calcitonine lorsqu'elle est mélangée à la procaïne seule ou à la procaïne et du kétoprofène. Les cinétiques assez semblables avec des concentrations autour de 30% à T3 (30 minutes). Cela prouve la nécessité de l'utilisation de la calcitonine dans les 15 minutes suivant l'ouverture de l'ampoule pour en garantir efficacité.

### CONCLUSION

Au terme de notre travail et sous réserve d'autres études comparatives, nous pouvons émettre ces recommandations concernant la calcitonine de saumon pour son utilisation en mésothérapie de ville:

- La calcitonine Pharmy II est la seule calcitonine de saumon qui présente une stabilité physico-chimique autorisant son utilisation en mélange.
- Du fait de la dégradation rapide dans le temps de la calcitonine dès l'ouverture de l'ampoule, il convient de réaliser de façon extemporanée le mélange et de l'utiliser rapidement pendant la séance de mésothérapie, idéalement dans les 15 minutes.
- En mésoperfusion, il est préférable d'utiliser des quantités plus importantes de calcitonine au vu de la durée de la séance.
- Il est toujours plus approprié d'utiliser les calcitonines les plus dosées.
- Une succussion rigoureuse est indispensable pour limiter l'apparition d'un précipité lors de la préparation du mélange.
- L'apparition d'un précipité peut être prévenue en diluant le mélange avec du magnésium ou par l'utilisation de deux seringues séparées afin de ne pas mélanger calcitonine et kétoprofène.