



HAL
open science

Du vieillissement naturel à la stabilité des dispositifs médicaux : étude du mécanisme d'évolution chimique du matériau

Gladys Pozza, Bénédicte Mailhot-Jensen

► To cite this version:

Gladys Pozza, Bénédicte Mailhot-Jensen. Du vieillissement naturel à la stabilité des dispositifs médicaux : étude du mécanisme d'évolution chimique du matériau. Congrès national de la recherche en IUT (CNRIUT'2016), Jun 2016, Nantes, France. hal-03007486

HAL Id: hal-03007486

<https://uca.hal.science/hal-03007486>

Submitted on 16 Nov 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Du vieillissement naturel à la stabilité des dispositifs médicaux : étude du mécanisme d'évolution chimique du matériau

Gladys POZZA, Bénédicte MAILHOT-JENSEN

Clermont Université, Université d'Auvergne, C-Biosens EA 4676, BP 10448, 63000 Clermont-Ferrand, France.

THEMATIQUE : Chimie - Biologie - Santé, CNU 31/33

RESUME - Cet article traite de la dégradation d'un matériau polymère, le polyuréthane. Il compare les approches qui sont développées pour analyser sa détérioration dans différents environnements d'usage. L'étude du vieillissement à la lumière de ce matériau montre que celui-ci se dégrade selon un mécanisme chimique qui met en jeu des réactions de coupure des macromolécules et la formation de produits d'oxydation dont certains sont volatils. L'étude de la biostabilité a été réalisée en se basant sur la norme de test des dispositifs médicaux. L'étude a été effectuée avec des solutions de peroxyde d'hydrogène à 37°C ou 70°C, avec ou sans agitation, avec un suivi expérimental de la dégradation du matériau similaire à celui développé lors des études de vieillissement à la lumière. L'influence des différents paramètres est examinée et comparée aux données de la littérature qui concernent des tests effectués in-vivo.

Mots-clés — Polyuréthane ; Dégradation ; Lumière ; Peroxyde d'hydrogène ; Dispositifs médicaux.

1. INTRODUCTION

Ce travail a pour objectif de comparer deux types de dégradations qui correspondent à des environnements très différents pour un même matériau : le vieillissement à la lumière solaire d'une part et dans le corps humain d'autre part. En se basant sur les données de la littérature et les méthodes d'analyse du comportement à la lumière bien établies [1], cette étude a pour objectif de montrer quels peuvent être les apports de cette approche par rapport à celle préconisée par les normes utilisées dans le domaine médical [2]. Dans cet article nous nous focaliserons sur un polymère particulier qui est le polyuréthane.

Après avoir introduit les deux types de dégradation, nous ferons une présentation rapide du matériau utilisé. Nous développerons ensuite les principaux résultats de la littérature concernant l'approche mécanistique de la dégradation chimique du polyuréthane lors de son photovieillissement dans la perspective de la comparer ensuite avec les phénomènes observés lors de l'étude de biostabilité des dispositifs médicaux. Les conditions d'analyse de la dégradation du polyuréthane en environnement biologique simulé et les résultats des tests seront ensuite présentés et analysés. L'importance des conditions de mise en œuvre des tests,

comme la forme des échantillons ou l'agitation de la solution sera discutée. Une comparaison avec les résultats de la littérature concernant des tests in-vivo complètera la discussion.

2. EVOLUTION CHIMIQUE DES POLYMERES EN CONDITIONS D'USAGE

Les matériaux plastiques, les résines et les caoutchoucs appartiennent tous à la catégorie des polymères. Ils sont constitués de molécules géantes appelées macromolécules. Il s'agit de composés organiques qui, en conditions d'usage, en présence d'oxygène, d'eau, d'agents chimiques ou biologiques peuvent se transformer chimiquement. Les réactions chimiques qui s'opèrent peuvent être amorcées par la lumière et/ou la température. L'identification des produits chimiques de dégradation et l'évaluation de leur stabilité ou de leur réactivité permettent de proposer un mécanisme de dégradation chimique. Suivant ce mécanisme, les conséquences sur les propriétés physiques (changement de couleur, opacité...) et sur les propriétés mécaniques (dureté, module d'élasticité...) du matériau seront différentes.

Chacun a pu constater que les plastiques, les résines ou les caoutchoucs vieillissent, en particulier lorsque qu'ils sont soumis à la lumière solaire. Il existe quelques cas particuliers où ce vieillissement est programmé volontairement comme les sacs de supermarché dit « photobiodégradables » qui disparaissent après quelques mois lorsqu'ils sont malencontreusement oubliés dans l'environnement, ou les films de paillage agricole à dégradation programmée qui évitent aux agriculteurs d'avoir à collecter les films plastiques usagés. Hormis pour ces applications particulières, les effets du vieillissement climatique sont généralement indésirables. Il convient donc d'analyser les phénomènes afin de les comprendre et de mieux les contrôler, généralement en protégeant le matériau avec des anti-oxydants, des anti-UV, un vernis ou une peinture.

La stabilité des dispositifs médicaux est un enjeu majeur pour la sécurité des patients. Comme précédemment, une évolution chimique du matériau sous l'action de son environnement peut entraîner une dégradation progressive de ses propriétés fonctionnelles. Ce fut le cas par exemple lors du scandale des prothèses mammaires avec la possibilité de

rupture de l'enveloppe de silicone défectueuse et libération dans l'organisme du gel artisanal non conforme qu'elles contenaient. L'évolution du matériau dépend bien évidemment de sa nature, des contraintes auxquelles il est soumis et de la durée d'implantation. L'évolution chimique du dispositif peut générer un relargage des produits de dégradation dans le corps humain et leur toxicité éventuelle doit être examinée.

3. GENERALITES SUR LE POLYURETHANE

Le polyuréthane, couramment appelé PU, est un polymère très répandu dont la composition peut être ajustée afin de répondre à un grand nombre d'applications. Le PU est fabriqué par réaction chimique entre divers polyols et des diisocyanates. Ces deux composants sont dérivés essentiellement de la chimie du pétrole.

Selon sa formulation, le polyuréthane peut être à l'origine de matériaux très variés, allant de la mousse au plastique, en passant par les colles, les peintures ou les élastomères [3].

Les polyols qui entrent dans la composition du PU peuvent être de nature polyéther ou polyester. Dans cet article, nous examinerons uniquement le cas des polyuréthanes à base de polyéther.

D'une manière générale, les macromolécules de polyuréthane linéaire peuvent être schématisées ainsi :



Fig.1 Schéma d'une macromolécule de polyuréthane.

Les cercles représentent les unités éther qui constituent les segments de chaînes souples et les carrés représentent les unités uréthane qui constituent les segments de chaînes rigides. La figure 2 indique la structure chimique du polymère étudié.

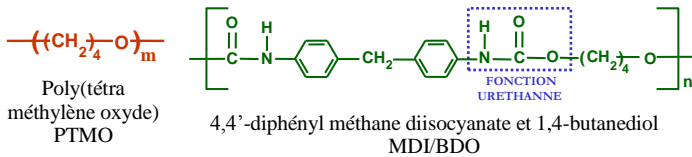


Fig.2 Structure chimique du PU étudié.

Ce polyuréthane appartient à la catégorie des élastomères thermoplastiques.

4. MECANISME DE DEGRADATION DU POLYURETHANE SOUMIS AU VIEILLISSEMENT A LA LUMIERE

Le comportement et la durée de vie d'un matériau polymère soumis au vieillissement extérieur peuvent être évalués à partir d'une approche expérimentale dans des conditions de photovieillissement accéléré. Celui a été réalisé dans une enceinte ventilée à des longueurs d'onde supérieures à 300 nm représentatives du spectre solaire et à une température de 60°C.

Le mécanisme de dégradation mis en jeu est un mécanisme radicalaire. Dans le cas des polyéther-uréthanes, l'attaque radicalaire concerne à la fois les segments souples de polyéther et les segments rigides d'uréthane [4].



Fig.3 Formule chimique de la fonction éther.

La fonction éther (figure 3) disparaît presque totalement au cours de la dégradation. En effet, la décroissance de la bande d'absorption à 1111 cm^{-1} est très nette sur le spectre infrarouge (figure 4). Sous l'action de la lumière, des radicaux sont générés, radicaux qui vont attaquer la matrice polymère. Il s'ensuit une rupture de la liaison C - O, donc une rupture de la macromolécule et la formation de nouveaux produits également

observables sur le spectre infrarouge comme des formiates (1725 cm^{-1}) ou des γ -lactones (1780 cm^{-1}) [4] (figure 5).

De l'éthylène et du formiate de méthyle ont été observés dans la phase gaz [4]. Ces composés sont volatils, ils s'échappent du matériau ou bien restent piégés dans le polymère.

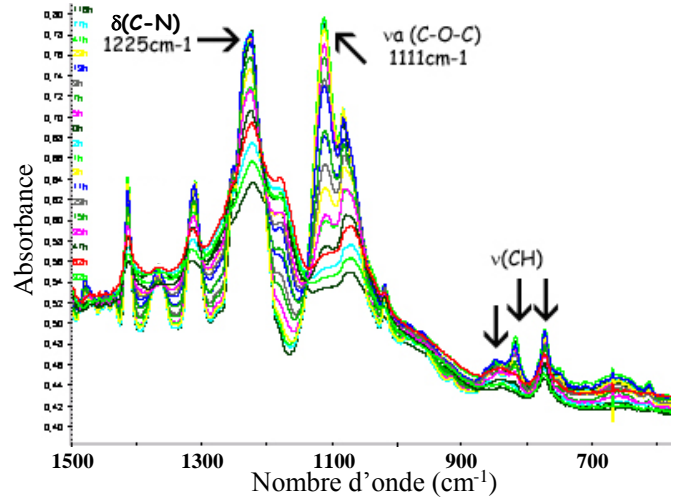


Fig.4 Analyse infrarouge du polyéther-uréthane irradié 116h en enceinte de photovieillissement accéléré. Zone 1500-600 cm^{-1} .

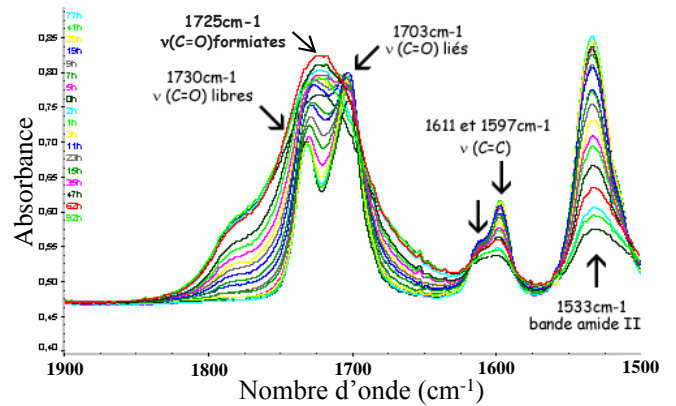


Fig.5 Analyse infrarouge du polyéther-uréthane irradié 116h en enceinte de photovieillissement accéléré. Zone 1900-1500 cm^{-1} .

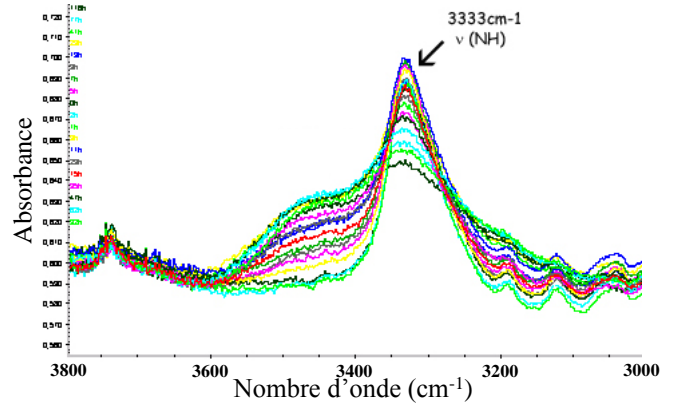


Fig.6 Analyse infrarouge du polyéther-uréthane irradié 116h en enceinte de photovieillissement accéléré. Zone 3800-3000 cm^{-1} .

Concernant les segments rigides d'uréthane, l'absorption directe de la lumière par les chromophores aromatiques entraîne la rupture de la liaison C - N de la fonction uréthane. Cette réaction est responsable du jaunissement du matériau (évolution de la substitution des benzènes, bandes observables vers 1600 et 800 cm^{-1}) [4].

Outre la décroissance de la fonction uréthane ($3333/1533/1225\text{ cm}^{-1}$), il est possible d'observer sur le spectre infrarouge l'apparition de la vibration -OH associés d'acides carboxyliques ou d'alcools vers 3470 cm^{-1} (figure 6). Le groupement $\text{-CH}_2\text{-}$ entre les benzènes subit également une attaque radicalaire pour conduire principalement à la formation d'acides carboxyliques aromatiques observables à $1703/1730\text{ cm}^{-1}$ [4]. Là encore, l'oxydation s'accompagne d'une rupture de la macromolécule.

La figure 7 permet de schématiser les phénomènes qui se produisent. Sous l'action de la lumière et de la température, en présence de l'oxygène de l'air, les macromolécules s'oxydent, se coupent et des produits de faible masse molaire se forment.

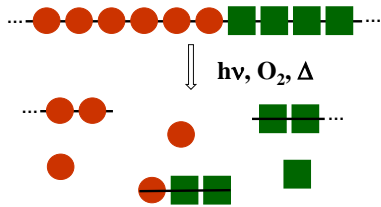


Fig. 7 Schématisation du mécanisme de vieillissement à la lumière du polyéther-uréthane.

La cohésion et l'élasticité de ce matériau sont assurées par des liaisons hydrogène qui s'établissent entre les fonctions uréthane, représentées par les carrés, qui s'associent les uns aux autres (figure 8). Elles agissent alors comme des ponts de réticulation assurant ainsi au matériau sa fonctionnalité d'élastomère. Lorsque les macromolécules se coupent, le matériau perd donc ses propriétés fonctionnelles, ce qui est observé macroscopiquement lors des essais mécaniques par exemple.

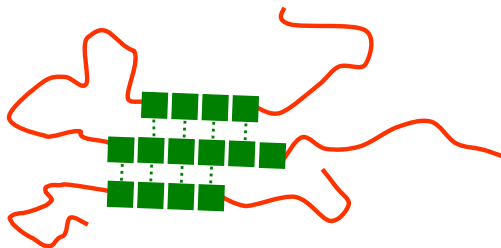


Fig. 8 Association des segments rigides les uns avec les autres par liaisons hydrogène (représentées en pointillés) entre les fonctions uréthane.

5. ETUDE DE LA STABILITE DES DISPOSITIFS MEDICAUX EN POLYURETHANE

Les dispositifs médicaux implantables sont très divers et d'une grande complexité d'un point de vue de leur conception mais aussi des matériaux utilisés. Avant leur mise sur le marché, ces dispositifs et les matériaux qui les composent sont testés afin de vérifier leur biocompatibilité et leur biostabilité.

Nous présentons ici une étude de la dégradation d'une sonde de stimulation endocardique dans un milieu biologique. Pour mettre en place les tests sur les dispositifs médicaux implantables, nous nous sommes basés sur les normes en vigueur. Dans le cadre de cette étude, la norme à respecter est composée de vingt documents [2]. L'un d'entre eux concerne l'identification et la quantification des produits de dégradation de dispositifs médicaux à base de polymères. Deux solutions sont proposées pour effectuer les essais de dégradation par oxydation, nous avons choisi de travailler avec une solution de peroxyde d'hydrogène à 3% (H_2O_2), conforme à la pharmacopée.

La forme et les dimensions de l'échantillon sont déterminantes pour permettre l'observation des produits de

dégradation. Selon la norme, il convient de les choisir de façon à pouvoir atteindre, dans un laps de temps acceptable, un équilibre avec la solution de dégradation et une masse constante de l'échantillon pour déterminer l'équilibre des masses. La détermination des masses à l'équilibre consiste à sécher l'échantillon et les débris jusqu'à masse constante afin de déterminer la perte en masse de l'échantillon.

La sonde de simulation endocardique se compose de différents éléments. L'isolant externe du fil conducteur est constitué de polyéther-uréthane. Pour la mise en forme des échantillons, nous avons choisi de nous placer dans les conditions les plus drastiques possibles. Dans le but d'avoir une surface maximale d'interaction avec la solution oxydante, des granulés de polyéther-uréthane commercial sont transformés en films minces d'environ $40\text{ }\mu\text{m}$ d'épaisseur. Plutôt que d'analyser les échantillons avant et après le test, nous avons décidé d'effectuer un suivi régulier des échantillons par spectroscopie, comme pour les tests de vieillissement à la lumière.

Il existe deux types d'essai de dégradation, l'un est accéléré et l'autre est en temps réel dans un environnement simulé. Les seules conditions qui varient entre les deux sont les températures ainsi que la période d'essai (tableau 1). La norme préconise d'effectuer les caractérisations adaptées au début et à la fin de l'essai pour l'échantillon et les débris.

Tableau 1. Conditions de tests des dispositifs médicaux selon la norme.

Conditions	Essai en temps réel	Essai accéléré
Température	37°C	70°C
Période d'essai	1, 3, 6 ou 12 mois	60 jours

Le peroxyde d'hydrogène est naturellement présent dans le corps humain et présente des propriétés oxydantes. Il se décompose dans une réaction exothermique de dismutation en eau et en dioxygène. Cette réaction est dépendante de la température et de la concentration des impuretés pouvant être présentes dans la solution.

Comme cette solution n'est pas stable, le potentiel d'oxydation doit être vérifié et maintenu dans la plage appropriée pendant la durée des tests. Les ajouts de solution de H_2O_2 permettent du même coup de compenser l'évaporation de la solution.

Bien que ce ne soit pas préconisé dans la norme, nous avons ajouté un test avec agitation de la solution. Les différentes conditions de test sont indiquées dans le tableau 2.

Tableau 2. Essais réalisés.

Conditions	Température	Agitation
Film 1	37	Non
Film 2	70	Non
Film 3	70	Oui

Le test a été arrêté au bout de 80 jours pour le film 3 car l'échantillon est percé. Pour les autres films, le test a été poursuivi jusqu'à 147 jours.

Le suivi infrarouge des échantillons vieillis à 70°C montre une diminution de toutes les bandes propres au polymère. La formation de produits d'oxydation n'est pas observée dans le film. Comme les films sont placés en solution, il est vraisemblable que les produits aient migré dans la solution. Une analyse de la solution serait nécessaire afin de vérifier leur

présence. Cette analyse est cependant délicate car les produits sont formés en très faible concentration. De plus l'ajustement quasi hebdomadaire de la concentration en H_2O_2 nécessite de faire des prélèvements réguliers.

Le suivi de la bande d'absorption à 2858 cm^{-1} en fonction du temps a permis de représenter la disparition de la fonction $-CH_2-$ de la partie polyéther (figure 11) pour les 3 films étudiés.

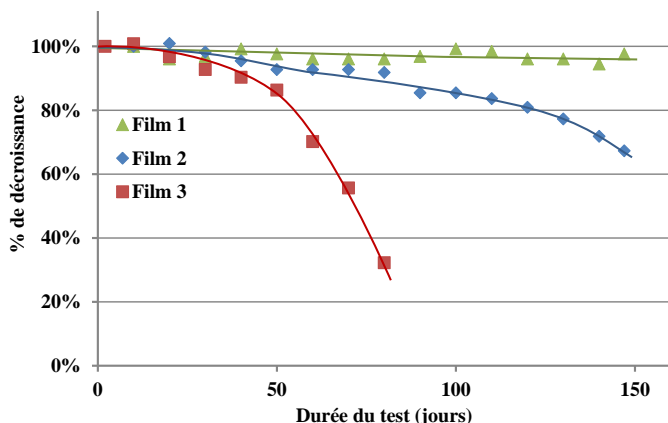


Fig. 9 Cinétique de décroissance de la bande d'absorption à 2858 cm^{-1} pour 3 échantillons placés dans une solution de H_2O_2 à 3% selon les conditions expérimentales indiquées dans le tableau 2.

Ce graphe met en évidence plusieurs points :

- A 37°C sans agitation, la variation d'absorbance est mineure, on peut considérer que le polymère est stable durant les 147 jours de test.
- A 70°C sans agitation, le film se dégrade et après 140 jours, environ 30% des fonctions $-CH_2-$ de la partie polyéther ont disparu.
- A 70°C avec agitation le phénomène est nettement accéléré puisque 30% de la bande à disparu en environ 60 jours. L'agitation permet donc d'accélérer le test d'un facteur supérieur à 2.

6. DISCUSSION

Les tests réalisés dans la solution de peroxyde d'hydrogène montrent qu'en conditions accélérées, le matériau subit des transformations. Une étude australienne [5] porte sur l'analyse de la biostabilité *in vivo* à long terme d'un mélange à base d'élastomère de polyuréthane. La biostabilité a été évaluée par implantation sous-cutanée des échantillons dans la région dorsale de moutons pour 24 mois. Les surfaces des échantillons explantés ont été caractérisées à l'aide d'une analyse par spectrométrie en IR par ATR. Les spectres obtenus ont été comparés à ceux des matériaux non-implantés. Il est observé que la dégradation du matériau entraîne une diminution importante de l'absorbance de certaines bandes d'absorption et la formation de nouvelles, ce qui traduit une évolution chimique significative du matériau. En particulier, la diminution des bandes à 1111 et 1225 cm^{-1} , caractéristiques des fonctions éther et uréthane diminuent d'environ 20%.

7. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Cette étude permet de mettre en évidence l'importance des conditions expérimentales pour les tests de stabilité simulés des dispositifs médicaux.

- 1) Le lieu d'implantation du dispositif est important, le test a démontré l'importance de l'agitation qui peut multiplier par deux la vitesse de dégradation. Le pH du milieu peut également jouer un rôle sur le mécanisme de dégradation chimique du matériau. Dans le présent travail, le pH est fixé par la solution oxydante de H_2O_2 ($3 < \text{pH} < 4$).
- 2) La forme des échantillons utilisés pour le test est primordiale. Pour des échantillons épais (plusieurs millimètres, voire plus), comme c'est le cas avec les prélèvements effectués sur les dispositifs médicaux, la dégradation s'opérant en surface, aucune variation significative de la masse à l'équilibre, ni de la masse molaire du polymère, ne peut être détectée.

De plus, s'il semble qu'en conditions d'usage, des produits d'oxydation soient détectables à l'intérieur de l'échantillon, ce qui n'est pas le cas avec le test en laboratoire. Pour déterminer le mécanisme d'évolution chimique, il faudrait analyser les produits de dégradation qui passent en solution. Ce mécanisme est intéressant à plusieurs titres :

- il permet de comprendre et de comparer les phénomènes mis en jeu lors des tests de stabilité en laboratoire avec ceux qui s'opèrent en conditions d'usage ;
- il permet d'expliquer l'évolution des propriétés physiques et mécaniques du matériau ;
- l'identification des produits permettrait d'évaluer leur toxicité éventuelle vis-à-vis de l'homme.

8. REMERCIEMENTS

Les tests de vieillissement à la lumière (spectres infrarouge présentés dans cet article) ont été réalisés par B. Mailhot-Jensen lorsqu'elle était à l'Institut de Chimie de Clermont-Ferrand, dans l'équipe photochimie.

9. REFERENCES

- [1] J.L. Gardette, M. Baba, B. Mailhot, S. Morlat-Thérias, A. Rivaton, *Actualité Chimique* (N° thématique : La photochimie pour transformer la matière), 317, 25-30, 2008.
- [2] Norme générale sur l'évaluation biologique des dispositifs médicaux NF EN ISO 10993. Partie 13 : Identification et quantification de produits de dégradation de dispositifs médicaux à base de polymères, 2010.
- [3] <http://snpu.fr/snpu/cest-quoi-le-pu/>
- [4] J.L. Gardette, B. Mailhot, F. Posada, A. Rivaton, C. Wilhelm, *Macromol. Symp.*, Vol. 143, 95-109, 1999.
- [5] A. Simmons *et al.*, *Biomaterials* 25, 4887-4900, 2004.