



**HAL**  
open science

# Élaboration de copolymères biorésorbables pour endoprothèse

Charlotte Duval

► **To cite this version:**

Charlotte Duval. Élaboration de copolymères biorésorbables pour endoprothèse. Autre. Institut National Polytechnique de Lorraine, 2011. Français. NNT : 2011INPL018N . tel-01754519

**HAL Id: tel-01754519**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01754519>**

Submitted on 23 Jul 2021

**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.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE LORRAINE  
ÉCOLE DOCTORALE : *RP2E*  
Laboratoire de Chimie Physique Macromoléculaire UMR CNRS-INPL 7568

**THÈSE**

Présentée et soutenue à huis clos le 29/03/2011  
pour l'obtention du grade de Docteur de l'INPL  
Spécialité : Génie des Procédés et des Produits

par

Charlotte DUVAL

« ELABORATION DE COPOLYMERES  
BIORESORBABLES POUR ENDOPROTHESE »

<b>Directeur de thèse :</b>	Jean-Luc SIX	Maître de Conférences, INPL Nancy-Université
<b>Co-directrice de thèse :</b>	Cécile NOUVEL	Maître de Conférences, INPL Nancy-Université
<b>Co-directeur de thèse :</b>	Etienne MALHER	Président de MS-Techniques, Pompey

**Composition du jury :**

<i>Rapporteurs :</i>	Thierry HAMAIDE Philippe GUEGAN	Professeur, Université Lyon 1 Professeur, Université Evry val d'Essonne
<i>Président :</i>	François SCHIELE	Professeur, Université de Franche Comté
<i>Membres invités :</i>	Rachid RAHOUADJ Sylvain SIEGEL	Maître de Conférences, INPL Nancy-Université MS-Techniques, Pompey



*Les travaux de recherche présentés dans ce mémoire ont été réalisés au sein de l'équipe Polymères et Biosystèmes du Laboratoire de Chimie Physique Macromoléculaire (UMR CNRS-INPL 7568, Nancy Université).*

*J'adresse ma plus vive reconnaissance à Monsieur Jean-Luc Six, Maître de conférences à l'Ecole Européenne d'Ingénieurs en Génie des Matériaux (EEIGM) et Madame Cécile Nouvel, Maître de conférences à l'Ecole Nationale Supérieure des Industries Chimiques (ENSIC), pour avoir encadré ce travail. Je les remercie pour la confiance qu'ils m'ont accordée au cours de ces trois années, leur patience immuable, leur disponibilité à chaque instant et la qualité scientifique de leurs nombreux conseils. Bien sûr, ces quelques mots ne suffisent pas pour exprimer toute ma gratitude.*

*Je tiens tout particulièrement à remercier Monsieur Etienne Malher, Président de la société MS-Techniques, et son collègue Monsieur Sylvain Siegel pour avoir proposé ce projet passionnant et l'avoir rendu possible.*

*Je remercie profondément Monsieur Rachid Rahouadj, Maître de conférences au Laboratoire d'Energétique et de Mécanique Théorique Appliquée (LEMTA UMR 7563), sans qui l'étude des propriétés mécaniques n'aurait pas été possible. Je le remercie pour sa disponibilité, ses nombreux conseils, ses explications et pour son optimisme permanent.*

*Je voudrais remercier Monsieur François Schiele, Professeur à l'Hôpital Universitaire Saint Jacques (Besançon), d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse et d'en être le président.*

*Que Monsieur Thierry Hamaide, Professeur au Laboratoire Ingénierie des Matériaux Polymères (IMP, UMR 5223), et Monsieur Philippe Guégan, Professeur au Laboratoire Analyse Modélisation pour la Biologie et l'Environnement (LAMBE, UMR 8587) trouvent ici l'expression de ma profonde reconnaissance pour l'honneur qu'ils m'ont fait en acceptant de juger ce travail et d'en être rapporteur.*

*J'adresse mes remerciements à Madame Marie-Christine Grassiot, Monsieur Olivier Fabre et Monsieur Jean-Claude Sivault pour leur aide et leur appui technique toutes ces années. Je remercie Mesdames Jeanine Fourier et Amélie Trottmann pour leur aide administrative et leur gentillesse.*

*Un grand merci à tous les membres du laboratoire, et plus particulièrement aux membres de l'équipe (Alain Durand, Emmanuelle Marie, Michèle Léonard et Jérôme Babin).*

*Enfin un très grand merci à tous mes collègues passés et présents avec qui j'ai passé de très bons moments : Dr Sébastien, Dr Jing, Florent, Zhou, Dr Pasquale, Dr Ismail, Ralph... Et les meilleurs : Dr Man, Dr Ludovic (rendez-vous sur jeux.com pour un mini-golf), Dr Rudy (arrête de suivre Mélanie), Hervé (le plus grand joueur de poker), Maxoubidou (l'homme qui ne râle jamais), Hicham, Khalid, Dr Johanna (Galindo-Alvarez!!) et Dr Mélanie (félicitations pour ton poste), Dr Mukesh et Fréha (la gentillesse incarnée).*

# ***SOMMAIRE***



# INTRODUCTION GENERALE

## Chapitre I ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

INTRODUCTION .....	5
I. LES ENDOPROTHESES CORONAIRES .....	5
I. 1. Les maladies coronariennes : origine et traitements .....	5
I. 1. 1. Les artères coronaires .....	5
I. 1. 2. Les pathologies coronariennes.....	7
I. 1. 3. Les traitements de l'athérosclérose.....	12
I. 2. Les endoprothèses vasculaires .....	14
I. 2. 1. Historique .....	14
I. 2. 2. Les pathologies développées avec les stents.....	15
I. 2. 2. a. La resténose .....	15
I. 2. 2. b. La thrombose.....	17
I. 2. 3. Caractéristiques dimensionnelles et géométriques .....	18
I. 2. 4. Les différents types ou générations de stents coronaires.....	19
I. 2. 4. a. Les stents métalliques nus .....	20
I. 2. 4. b. Les stents métalliques recouverts .....	22
I. 2. 4. c. Les stents à élution de principe actif ou stents « actifs ».....	24
I. 2. 4. d. Les stents en polymères biorésorbables .....	30
I. 2. 5. Conclusion .....	32
II. LES POLYESTERS ALIPHATIQUES .....	32
II. 1. Propriétés, biodégradation et applications .....	32
II. 1. 1. Les propriétés des polyesters aliphatiques .....	32
II. 1. 2. La biodégradation des polyesters aliphatiques.....	35
II. 1. 3. Les principales applications .....	37
II. 1. 3. a. Les fils de suture et implants biorésorbables .....	38
II. 1. 3. b. Les systèmes à libération contrôlée .....	39
II. 1. 3. c. L'ingénierie tissulaire.....	41
II. 1. 3. d. L'emballage .....	41
II. 2. La synthèse des polyesters aliphatiques.....	42
II. 2. 1. Généralités .....	42
II. 2. 2. La polymérisation par ouverture de cycle : voies ioniques .....	45
II. 2. 2. a. La polymérisation cationique.....	45
II. 2. 2. b. La polymérisation anionique.....	46
II. 2. 3. La polymérisation par ouverture de cycle pseudo-anionique ou par cooordination-insertion .....	49
II. 2. 4. La polymérisation par voie enzymatique .....	59
II. 2. 5. La polymérisation par ouverture de cycle catalysée par des composés non métalliques .....	61

III. CONCLUSION .....	64
IV. BIBLIOGRAPHIE .....	66

## **Chapitre II**

### **COPOLYMERISATION PAR OUVERTURE DE CYCLE DU D,L-LACTIDE ET DU GLYCOLIDE**

INTRODUCTION.....	77
I. POLYMERISATION PAR OUVERTURE DE CYCLE DU D,L-LACTIDE.....	77
I. 1. Mise au point des conditions expérimentales.....	77
I. 1. 1. Choix des monomères.....	77
I. 1. 2. Choix du premier système d'amorçage .....	79
I. 1. 3. Choix des conditions opératoires (solvant et température).....	82
I. 2. Cinétique de polymérisation du D,L-lactide en solution.....	83
I. 3. Cinétique de polymérisation du D,L-lactide en masse.....	86
I. 4. Comparaison des polymérisations du D,L-lactide catalysée par différents systèmes..	89
I. 4. 1. Utilisation et toxicité des composés à base de bismuth.....	90
I. 4. 2. Résultats des polymérisations.....	91
II. COPOLYMERISATION PAR OUVERTURE DE CYCLE DU D,L-LACTIDE ET DU GLYCOLIDE .....	93
II. 1. Avant-propos.....	93
II. 2. Comparaison de la copolymérisation du D,L-lactide et du glycolide catalysée par différents systèmes .....	96
II. 3. Détermination des masses molaires des copolymères par analyse RMN <sup>1</sup> H.....	99
II. 4. Détermination des masses molaires des copolymères par analyse viscosimétrique.	102
II. 5. Détermination des rapports de réactivité du D,L-lactide et du glycolide. Cas de l'octoate d'étain .....	106
II. 6. Caractérisation des copolymères de D,L-lactide et du glycolide : estimation des longueurs moyennes des séquences.....	110
III. CONCLUSION .....	115
IV. BIBLIOGRAPHIE .....	117

## **Chapitre III**

### **ETUDE DES PROPRIETES MECANIQUES DES COPOLYMERES DE D,L-LACTIDE ET DE GLYCOLIDE**

INTRODUCTION .....	121
--------------------	-----

I. PLASTIFICATION ET MISE EN FORME DES PDLGA .....	122
I. 1. Influence de la plastification sur la température de transition vitreuse et les propriétés mécaniques .....	122
I. 1. 1. Généralités .....	122
I. 1. 2. Etude de la plastification des PDLGA .....	123
I. 2. Mise en forme des copolymères par extrusion .....	125
I. 2. 1. Mise au point des conditions d'extrusion .....	125
I. 2. 2. Mise en évidence de la dégradation liée au procédé d'extrusion .....	126
I. 2. 3. Détermination de la teneur en plastifiants et de la $T_g$ des joncs .....	127
II. ETUDE DES PROPRIETES MECANIQUES DES JONCS ET TENTATIVE D'INTERPRETATION PHYSICO-CHIMIQUE .....	128
II. 1. Etude préliminaire .....	128
II. 1. 1. Généralités sur les essais de traction .....	128
II. 1. 2. Résultats préliminaires .....	131
II. 1. 3. Observation microscopique des joncs après extrusion .....	135
II. 2. Traitement statistique de la rupture .....	136
II. 2. 1. Théorie du maillon faible : loi statistique de Weibull .....	136
II. 2. 2. Traitement des résultats .....	140
II. 3. Etude de l'influence de la vitesse de sollicitation sur les modes de rupture .....	144
II. 3. 1. Introduction et généralités .....	144
II. 3. 2. Résultats .....	147
II. 3. 2. a. Observations MEB des éprouvettes de PDLGA sollicitées à l'air ....	147
II. 3. 2. b. Observations MEB des éprouvettes de PDLGA plastifié par du D,L-lactide sollicitées à l'air .....	150
II. 4. Etude des propriétés mécaniques en milieux aqueux tamponné .....	153
II. 4. 1. Résultats des essais de traction .....	153
II. 4. 1. a. Observations MEB des éprouvettes de PDLGA sollicitées après immersion en milieu aqueux .....	157
II. 4. 1. b. Observations MEB des éprouvettes de PDLGA plastifié par du D,L-lactide sollicitées après immersion en milieu aqueux .....	159
II. 4. 2. Modèle de diffusion de l'eau dans le copolymère .....	161
III. CONCLUSION .....	165
IV. BIBLIOGRAPHIE .....	167

**Chapitre IV**  
**DEGRADATION HYDROLYTIQUE DES COPOLYMERES DE**  
**D,L-LACTIDE ET DE GLYCOLIDE**

INTRODUCTION .....	169
I. GENERALITES SUR LA DEGRADATION HYDROLYTIQUE DES PDLGA .....	169
I. 1. Introduction .....	169
I. 2. Les mécanismes de dégradation hydrolytique .....	170
I. 3. Paramètres influençant la vitesse de dégradation .....	174

I. 3. 1. Paramètres intrinsèques .....	174
I. 3. 2. Paramètres extrinsèques.....	178
I. 3. 3. Conclusion .....	182
II. ETUDE DE LA DEGRADATION HYDROLYTIQUE DES PDLGA <i>IN VITRO</i> .....	182
II. 1. Techniques utilisées pour évaluer la dégradation .....	182
II. 2. PDLGA sous forme de poudre.....	184
II. 2. 1. Evaluation de l'absorption d'eau.....	184
II. 2. 2. Evaluation de la perte de masse.....	185
II. 2. 3. Evaluation de la production d'acide lactique .....	188
II. 2. 4. Evaluation de la variation du pH .....	189
II. 2. 5. Conclusion.....	189
II. 3. Jonses de PDLGA, plastifié ou non.....	190
II. 3. 1. Mise en évidence du type de dégradation selon la taille de l'objet.....	191
II. 3. 2. Suivi de dégradation des différents jonses.....	193
II. 3. 2. a. Evaluation de l'absorption d'eau.....	193
II. 3. 2. b. Evaluation de la perte de masse .....	194
II. 3. 2. c. Evaluation de la production d'acide lactique .....	195
II. 3. 2. d. Evaluation de la variation du pH.....	197
III. CONCLUSION .....	200
IV. BIBLIOGRAPHIE .....	203

## Chapitre V

### PARTIE EXPERIMENTALE

I. PROTOCOLES OPERATOIRES DE SYNTHESSES .....	207
I. 1. Matériels.....	207
I. 2. Polymérisation du D,L-lactide en solution.....	207
I. 3. Copolymérisation du D,L-lactide et du glycolide en masse.....	208
II. METHODES DE DETERMINATION DES MASSES MOLAIRES ET DE LA COMPOSTITION CHIMIQUE .....	209
II. 1. Détermination des masses molaires par chromatographie d'exclusion stérique .....	209
II. 1. 1. Rappels théoriques.....	209
II. 1. 2. Système .....	210
II. 1. 3. Mode opératoire.....	211
II. 2. Spectroscopie par résonance magnétique nucléaire.....	211
II. 2. 1. Conditions .....	211
II. 2. 2. RMN <sup>1</sup> H.....	211
II. 2. 3. RMN <sup>13</sup> C quantitative.....	212
II. 3. Détermination des masses molaires par viscosimétrie capillaire.....	212
II. 3. 1. Appareillage .....	212
II. 3. 2. Mode opératoire.....	212
II. 4. Détermination expérimentale des rapports de réactivité.....	212

III. METHODES D’EVALUATION DE LA MORPHOLOGIE ET DES PROPRIETES PHYSIQUES .....	215
III. 1. Calorimétrie différentielle à balayage (DSC) .....	215
III. 1. 1. Principe .....	215
III. 1. 2. Appareillage et mode opératoire .....	216
III. 2. Essais de traction .....	216
III. 2. 1. Appareillage .....	216
III. 2. 2. Conditions expérimentales .....	217
III. 3. Microscopie électronique à balayage .....	217
III. 3. 1. Principe .....	217
III. 3. 2. Appareillage et conditions .....	218
III. 4. Microscopie optique .....	219
IV. DEGRADATION HYDROLYTIQUE <i>IN VITRO</i> .....	219
IV. 1. Conditions de dégradation.....	219
IV. 2. Dosage enzymatique de l’acide L-lactique par spectroscopie UV .....	220
IV. 2. 1. Principe .....	220
IV. 2. 2. Mode opératoire .....	221

<b>CONCLUSION GENERALE</b>
----------------------------

<b>ANNEXE</b>
---------------

<b>LISTES DES FIGURES, SCHEMAS ET TABLEAUX</b>
------------------------------------------------



## ***ABREVIATIONS ET SYMBOLES***



**Polymères :**

PBMA : poly(méthacrylate de n-butyle)

PCL : poly( $\epsilon$ -caprolactone)

PEG : poly(éthylène glycol)

PET : poly(éthylène téréphtalate)

PEVA : poly(éthylène-co-acétate de vinyle)

PGA : polyglycolide

PHB : poly(3-hydroxybutyrate)

PHV : poly(3-hydroxyvalérate)

PLA : polylactide

PDLA : poly(D-lactide)

PDLLA : poly(D,L-lactide)

PLLA : poly(L-lactide)

PLGA : poly(lactide-co-glycolide)

PDLGA : poly(D,L-lactide-co-glycolide)

PPG : poly(propylène glycol)

PS : polystyrène

PVDF-HFP : poly(fluorure de vinylidène-co-hexafluoropropylène)

SIBS : polystyrène-b-isobutylène-b-styrène

**Réactifs et solvants :**

BiSS : subsalicylate de bismuth

$\epsilon$ -CL :  $\epsilon$ -caprolactone

DMAP : 4-(N,N-diméthylamino)pyridine

DMSO : diméthylsulfoxyde

*p*-DO : para-dioxane

GA : glycolide

HFIP : hexafluoroisopropanol

LA : lactide

D-LA : D-lactide

D,L-LA : D,L-lactide

L-LA : L-lactide

NHC : carbène N-hétérocyclique

PBS : solution aqueuse de tampon phosphate

PPY : 4-pyrrolidinopyridine

THF : tétrahydrofurane

TMC : carbonate de triméthylène

$\delta$ -VL :  $\delta$ -valérolactone

### **Appareils et techniques utilisées :**

DSC : Calorimétrie Différentielle à Balayage

IR : Spectroscopie infrarouge

MEB : Microscope Electronique à Balayage

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

SEC/MALLS : Chromatographie d'Exclusion Stérique couplée à de la diffusion de lumière

UV/Visible : Spectroscopie domaine UV/visible

### **Caractérisation des polymères :**

$\overline{DP}_n$  : degré de polymérisation moyen en nombre

GG : unité glycolidyle

$I_p$  : indice de polymolécularité

$L_L$  : longueur moyenne des séquences composées d'unités lactidyle

$L_G$  : longueur moyenne des séquences composées d'unités glycolidyle

LL : unite lactidyle

$\overline{M}_n$  : masse molaire moyenne en nombre

$\overline{M}_v$  : masse molaire moyenne viscosimétrique

$\overline{M}_w$  : masse molaire moyenne en masse

$r_{D,L-LA}$  : rapport de réactivité du D,L-lactide

$r_{GA}$  : rapport de réactivité du glycolide

$T_g$  : température de transition vitreuse

$T_f$  : température de fusion

$[\eta]$  : viscosité intrinsèque

### **Caractérisation des propriétés mécaniques :**

$\varepsilon$  : déformation

$\varepsilon_{\text{rupture}}$  : déformation à la rupture

$\dot{\varepsilon}$  : vitesse de déformation

E : module de Young

m : paramètre de Weibull

$\sigma$  : contrainte en charge

$\sigma_e$  : contrainte à la limite d'élasticité

$\sigma_0$  : facteur de normalisation

**Autres :**

ACTP : Angioplastie coronaire transluminale percutanée

DES : Drug eluting stent ou stent à élution de principe actif

FDA : Food and Drug Administration

LDL : Low-density lipoprotein

POC : Polymérisation par Ouverture de Cycle



***GLOSSAIRE MEDICAL SIMPLIFIE***



**Angioplastie :** Technique invasive non chirurgicale permettant de dilater une artère dont le diamètre est rétréci. Habituellement réalisé à l'aide d'un cathéter d'un ballonnet, introduite dans l'artère.

**Antiagrégant plaquettaire :** Médicament ayant pour but de lutter contre l'agrégation des plaquettes du sang. Ce type de molécule est utilisé pour prévenir certaines maladies thrombosantes.

**Antibiotique :** Substance d'origine naturelle ou synthétique, ayant la capacité d'arrêter la multiplication des bactéries, mais également d'autres agents infectieux.

**Anti-inflammatoire :** Médicament ou procédé qui lutte contre une inflammation.

**Antimigratoire :** Qui empêche la migration des cellules.

**Antimitotique :** Médicament s'opposant à l'accomplissement des mitoses, c'est-à-dire à la division et donc à la prolifération de certaines cellules. Ils sont utilisés pour traiter des cancers et des leucémies.

**Antiprolifératif :** Qui empêche la multiplication des cellules.

**Antithrombogénique :** Substance ou matériau qui empêche ou atténue les phénomènes de coagulation, de précipitation du sang ou d'un composant du sang.

**Apoptose :** Mort cellulaire.

**Artère poplitée :** Artère qui naît de l'artère fémorale au niveau de l'articulation du genou. Elle comporte plusieurs branches qui vascularisent le genou, le mollet et le pied.

**Artériosclérose :** Processus dégénératif de la paroi des artères aboutissant à leur épaissement et à leur durcissement.

**Ataxie :** pathologie neuromusculaire qui consiste en un manque de coordination fine des mouvements volontaires.

**Athérome :** lésion de la paroi interne d'une artère due à des dépôts de cholestérol.

**Athérosclérose :** Maladie déterminée par la constitution de dépôts lipidiques (plaques d'athérome) sur la paroi interne des artères de gros calibre et qui en réduisent le calibre.

**Collagène :** protéine de consistance fibreuse constituant la majeure partie de la trame conjonctive (tissu conjonctif).

**Dyslipidémie (ou dyslipémie) :** Concentration anormalement élevée de lipoprotéines ou de lipides (cholestérol et/ou triglycérides) dans le sang.

**Embolie :** Obstruction brutale d'un vaisseau (plus généralement d'une artère) due au déplacement d'un corps étranger (appelé embolie) qui migre à travers la circulation artérielle ou veineuse de l'organisme.

**Encéphalopathie :** Atteinte globale de l'encéphale (partie du système nerveux contenu dans la boîte crânienne comprenant le cerveau, le cervelet et le tronc cérébral).

**Endoprothèse :** Prothèse fabriquée dans une matière étrangère au corps, non biologique mais adaptée aux tissus, destinée à être implantée dans le corps, par opposition à exoprothèse.

**Endothélium :** Couche la plus interne des vaisseaux sanguins qui est en contact avec le sang.

**Fibroblastes :** cellules issues des cellules conjonctives. Ces cellules ont la caractéristique d'être en voie de prolifération, de multiplication. Les fibrocytes sont les mêmes cellules arrivées à maturité.

**Immunosuppresseur :** Qui supprime ou réduit les réactions immunologiques spécifiques de l'organisme contre un antigène.

**Ischémie :** Arrêt ou insuffisance de la circulation sanguine dans une partie du corps ou d'un organe, qui prive les cellules d'apport en oxygène et entraîne leur nécrose. Les ischémies peuvent être dues à l'obstruction d'un vaisseau sanguin (thrombose) ou à la réduction de la lumière artérielle (sténose).

**Myocarde :** Tissu musculaire du cœur. Ce muscle épais et creux se contracte de manière rythmique.

**Myoclonie :** Contraction musculaire rapide, involontaire d'un ou plusieurs muscles. Les myoclonies sont dues à une décharge anormale de neurones. Elles sont observées dans de nombreuses affections neurologiques comme les crises d'épilepsie ou certaines encéphalopathies.

**Resténose :** Reformation du rétrécissement précédemment supprimé d'un vaisseau sanguin.

**Sinus de Valsalva :** Dilatations que présente l'aorte à son origine.

**Sténose :** Rétrécissement du calibre d'un vaisseau sanguin qui provoque une chute, plus ou moins complète, du débit sanguin en aval.

**Thrombose :** Processus définissant la formation d'un thrombus.

**Thrombus :** Corps obtenu après coagulation du sang, de consistance à semi solide, de nature spongieuse et constitué par une variété de protéines. Le caillot a pour rôle de retenir dans ses mailles, des plaquettes et des globules rouges (hématies) à l'origine de sa coloration rouge très foncée.



# ***INTRODUCTION GENERALE***



A la fin de la seconde guerre mondiale, la paix et la prospérité semblaient promettre une augmentation de l'espérance de vie, notamment grâce à l'évolution des traitements antibiotiques et des vaccins qui ont alors permis le contrôle du nombre d'infections et de maladies. C'est dans ce contexte que l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) fut fondée en 1948 pour lutter contre de nombreux problèmes de santé dus à des carences, des bactéries ou des parasites en améliorant la nutrition et l'éducation, et en contribuant au développement des antibiotiques et autres produits biomédicaux. Cependant, dans la plupart des pays développés ou en voie de développement, l'évolution de l'espérance de vie ne satisfait pas pleinement cette attente car la proportion de maladies cardiovasculaires augmenta très rapidement. Tout au long des années 1960 et 1970, l'OMS étudia ces maladies et leurs facteurs de risque. Le projet MONICA (MONItoring of trends and determinants in Cardiovascular disease) débuta à la fin des années 70 et consista à évaluer l'incidence des pathologies cardiovasculaires dans diverses régions du monde. Cette étude eut lieu de 1979 à 2002 sur 4 continents et représente le plus grand et le plus long projet de recherche concernant les maladies cardiaques et les accidents cérébraux vasculaires. Les chiffres indiquent que depuis 1990, les accidents cardiaques sont plus meurtriers que n'importe quelle autre cause. C'est ainsi la première cause de mortalité à travers le monde avec 3,8 millions d'hommes et 3,4 millions de femmes qui y succombent chaque année.

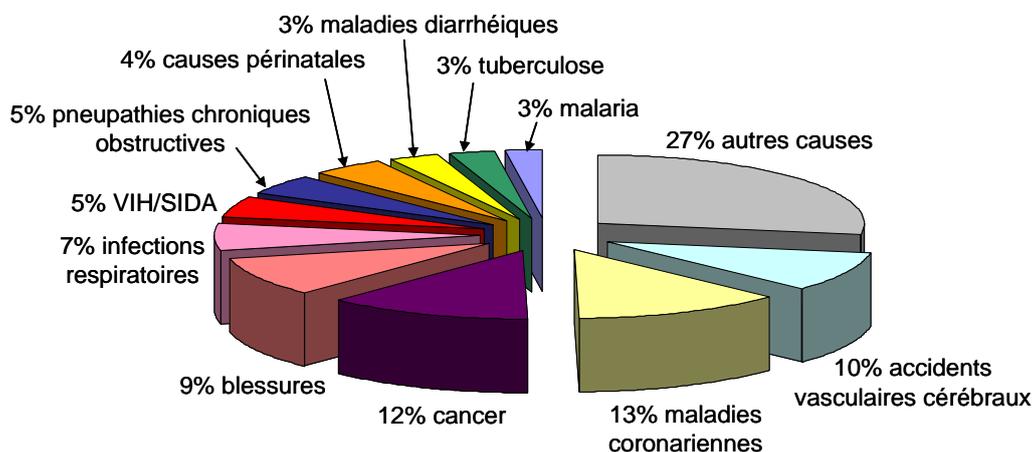


Diagramme représentant la proportion des différentes causes de décès <sup>[1]</sup>.

En France, selon les statistiques fournies par la DREES (Direction de la Recherche des Etudes de l'Evaluation et des Statistiques), les maladies cardiovasculaires représentent également une des principales causes de mortalité (seconde cause après le cancer depuis 2004) <sup>[2]</sup>. Ainsi, en 1999, 164 900 décès dus à des maladies cardiovasculaires ont été

enregistrés (soit 31% de l'ensemble des décès), dont 45 000 dus à des maladies des artères coronaires <sup>[3]</sup>.

Ces pathologies concernent majoritairement la population masculine qui est atteinte de façon précoce par rapport à la population féminine. En général, les hommes sont rarement hospitalisés avant 45 ans contre 65 ans pour les femmes. Pour les deux sexes, la tranche d'âge la plus touchée reste âgée et est comprise entre 75 et 84 ans. Les deux causes principales de ces maladies sont l'augmentation de l'espérance de vie associée à un certain nombre de facteurs de risque tels que le tabagisme, l'hypertension artérielle, la dyslipidémie, le diabète, le manque d'activité physique ou encore l'hérédité.

Avec un tel nombre de décès et de malades, l'enjeu sanitaire et social est majeur. Ainsi, les autorités publiques françaises ont développé plusieurs programmes de réduction des risques cardiovasculaires depuis le début des années 2000. Parce que l'infarctus du myocarde touche environ 100 000 personnes tous les ans (13% des patients en meurent chaque année <sup>[4]</sup>), les différents organismes dédiés à la cardiologie ont lancé une campagne d'information, en janvier 2011 <sup>[5]</sup>, dans l'intention de favoriser une meilleure connaissance de cette maladie et des moyens d'action ; notamment en sensibilisant le grand public aux facteurs de risques et aux bons réflexes à adopter lors des premiers signes de la maladie.

Dans le cadre de ces pathologies, une grande partie de la recherche actuelle est focalisée sur l'amélioration et le développement des stents (endoprothèses placées au niveau de la zone rétrécie de l'artère) dans le but de diminuer les effets secondaires qui découlent de leur implantation. Dans ce contexte, la société MS-Techniques en collaboration avec le LCPM, a souhaité développer un stent biorésorbable. L'objectif de ces travaux était de synthétiser, de façon contrôlée, des copolymères de D,L-lactide et de glycolide présentant des propriétés mécaniques et de dégradation adéquates pour leur mise en forme de stents biorésorbables. Après la synthèse de ces copolymères, il s'agit d'étudier leurs propriétés mécaniques par des essais de traction, puis leur dégradation en milieu aqueux.

La première partie de ce manuscrit décrit, tout d'abord, la genèse des maladies ischémiques et les traitements proposés, puis les différentes générations d'endoprothèses coronaires qui ont été développées et leurs limites. Une présentation des polyesters aliphatiques et de la polymérisation par ouverture de cycle permettant leur obtention clôturera cette partie.

Le deuxième chapitre est consacré à la mise au point des conditions expérimentales permettant de mener l'homopolymérisation par ouverture de cycle du D,L-lactide de façon contrôlée. Pour cela, trois systèmes catalytiques ont été comparés. Les résultats de la copolymérisation par ouverture de cycle du D,L-lactide et du glycolide seront exposés dans un deuxième temps et la caractérisation de ces copolymères sera détaillée.

Le troisième chapitre aborde la plastification et la mise en forme de ces copolymères par extrusion. Disposant des copolymères extrudés sous forme de joncs, l'étude des propriétés mécaniques est réalisée en effectuant des essais de traction uniaxiale. Les résultats de ces essais à l'état sec, ou après plusieurs jours d'immersion en milieu aqueux, seront exposés.

La dernière partie de ce manuscrit est dévolue à l'étude de la dégradation hydrolytique des copolymères. Après des généralités sur les mécanismes de dégradation hydrolytique des polyesters aliphatiques et la présentation des principaux paramètres qui l'influencent, les résultats de la dégradation des copolymères de différentes compositions, synthétisés dans le cadre de ces travaux, seront commentés.

Enfin, une conclusion générale, suivie de perspectives clôturera ce manuscrit.

[1] [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/en/cvd\\_atlas\\_16\\_death\\_from\\_stroke.pdf](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_16_death_from_stroke.pdf), statistiques de l'Organisation Mondiale de la Santé 2002.

[2] InVS (Institut de Veille Sanitaire), Surveillance épidémiologique des causes de décès en France, *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 2007, **35-36**.

[3] DREES (Direction de la Recherche des Etudes et de l'Evaluation et des Statistiques) Etudes et Résultats, Le traitement invasif des maladies coronariennes, 2004, **N°289**.

[4] HAS (Haute Autorité de Santé), Programme infarctus 2007-2010, Bilan 2009.

[5] « Infarctus, une question de vie », campagne de mobilisation réalisée par le Collège National des Cardiologues Français, le Collège National des Cardiologues des Hôpitaux Généraux, la Fédération Française de Cardiologie, le SAMU, la Société Française de Cardiologie et la Société Française de Médecine d'Urgence en partenariat avec AstraZeneca.



***CHAPITRE I***  
***ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE***

# CHAPITRE I :

## ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

INTRODUCTION .....	5
I. LES ENDOPROTHESES CORONAIRES .....	5
I. 1. Les maladies coronariennes : origine et traitements .....	5
I. 1. 1. Les artères coronaires .....	5
I. 1. 2. Les pathologies coronariennes .....	7
I. 1. 3. Les traitements de l'athérosclérose .....	12
I. 2. Les endoprothèses vasculaires .....	14
I. 2. 1. Historique .....	14
I. 2. 2. Les pathologies développées avec les stents .....	15
I. 2. 2. a. La resténose .....	15
I. 2. 2. b. La thrombose .....	17
I. 2. 3. Caractéristiques dimensionnelles et géométriques .....	18
I. 2. 4. Les différents types ou générations de stents coronaires .....	19
I. 2. 4. a. Les stents métalliques nus .....	20
I. 2. 4. b. Les stents métalliques recouverts .....	22
I. 2. 4. c. Les stents à élution de principe actif ou stents « actifs » .....	24
I. 2. 4. d. Les stents en polymères biorésorbables .....	30
I. 2. 5. Conclusion .....	32
II. LES POLYESTERS ALIPHATIQUES .....	32
II. 1. Propriétés, biodégradation et applications .....	32
II. 1. 1. Les propriétés des polyesters aliphatiques .....	32
II. 1. 2. La biodégradation des polyesters aliphatiques .....	35
II. 1. 3. Les principales applications .....	37
II. 1. 3. a. Les fils de suture et implants biorésorbables .....	38
II. 1. 3. b. Les systèmes à libération contrôlée .....	39
II. 1. 3. c. L'ingénierie tissulaire .....	41
II. 1. 3. d. L'emballage .....	41
II. 2. La synthèse des polyesters aliphatiques .....	42
II. 2. 1. Généralités .....	42
II. 2. 2. La polymérisation par ouverture de cycle : voies ioniques .....	45
II. 2. 2. a. La polymérisation cationique .....	45
II. 2. 2. b. La polymérisation anionique .....	46
II. 2. 3. La polymérisation par ouverture de cycle pseudo-anionique ou par coordination-insertion .....	49
II. 2. 4. La polymérisation par voie enzymatique .....	59
II. 2. 5. La polymérisation par ouverture de cycle catalysée par des composés non métalliques .....	61
III. CONCLUSION .....	64
IV. BIBLIOGRAPHIE .....	66

## INTRODUCTION

Face au problème de santé majeur que représentent les maladies cardiovasculaires, et plus précisément les maladies coronariennes, il est nécessaire de faire progresser les connaissances et d'imaginer diverses solutions afin de limiter leur incidence ou leur gravité.

Dans cette étude bibliographique, la première partie sera consacrée aux maladies coronariennes dont l'origine et le développement conduisent souvent à des angines de poitrine ou des infarctus du myocarde. Nous verrons par la suite les différents traitements envisagés et les progrès médicaux réalisés ces 20 dernières années dans ce domaine, notamment avec l'apparition des stents coronaires, endoprothèses destinées à limiter le taux de récurrence de ces pathologies.

Dans la seconde partie de cette étude, nous nous intéresserons aux polyesters aliphatiques qui apparaissent comme des polymères de choix pour élaborer la nouvelle génération de stents entièrement résorbables. La biodégradation de cette famille de polymères et leurs propriétés seront brièvement décrites, ainsi que leurs principales applications. Pour terminer, nous discuterons de la voie de synthèse des polyesters aliphatiques que nous utiliserons : la polymérisation par ouverture de cycle.

### I. LES ENDOPROTHESES CORONAIRES

#### I.1. Les maladies coronariennes : origine et traitements

##### I.1.1. Les artères coronaires

Les artères coronaires sont les artères nourricières du muscle cardiaque (Figure I-1). Elles reçoivent environ 5% du sang éjecté du cœur pour assurer la vascularisation du myocarde. Leur nom vient de leur disposition en double couronne autour du cœur. Les artères coronaires naissent à la base de l'aorte, au niveau du sinus de Valsalva. L'artère coronaire gauche, qui est la plus développée, se divise rapidement en deux branches après un tronçon commun: une artère interventriculaire antérieure et une artère circonflexe. L'artère coronaire droite comprend trois segments : un premier segment horizontal qui se dirige en avant vers le sillon coronaire droit, un deuxième segment vertical qui passe sous l'auricule droite dans le sillon atrioventriculaire droit et qui se divise en plusieurs artères atriales, et un troisième segment horizontal.

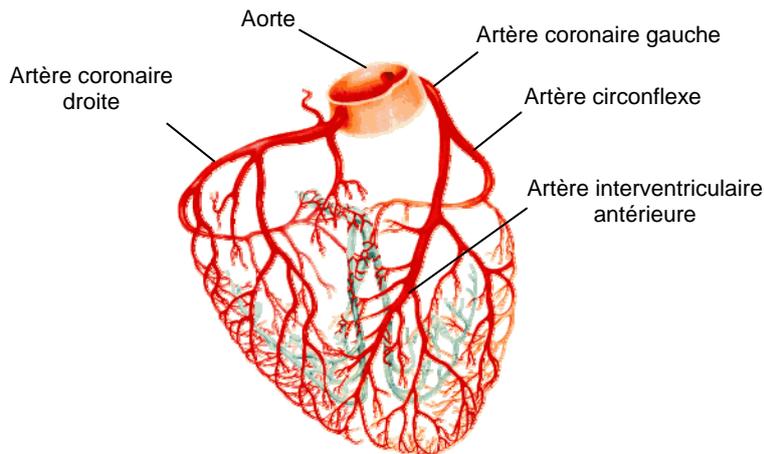


Figure I-1. Vue antérieure des artères coronaires ([http://www.freewebs.com/sciencevt/coeur\\_coronaire2.gif](http://www.freewebs.com/sciencevt/coeur_coronaire2.gif)).

La paroi des artères coronaires, comme celle de tous les vaisseaux sanguins, est constituée de trois couches nommées l'intima, la média et l'adventice (Figure I-2).

- L'intima est une fine couche interne assurant l'interface entre le sang et la paroi. Elle est tout d'abord constituée d'un endothélium, c'est-à-dire d'une monocouche de cellules endothéliales. L'endothélium possède différentes propriétés comme des activités métaboliques, la thromborésistance (résistance à la thrombose) et une fonction immunitaire. L'endothélium est maintenu par un tissu conjonctif fibroélastique (couche sous-endothéliale ou membrane basale), puis par une lame de fibres élastiques composée d'élastine et appelée « limitante élastique interne ».
- La média est la couche la plus épaisse de la paroi et le constituant principal du vaisseau. Elle est composée en majorité de cellules musculaires lisses empilées de façon concentrique, en couches successives, nommées unités lamellaires. Ces unités lamellaires sont entourées d'une matrice extracellulaire composée de protéines fibreuses et élastiques, telles que le collagène et l'élastine, et de muco-polysaccharides. C'est cette couche de fibres musculaires qui permet tous les mouvements des artères (vasoconstriction ou vasodilatation). Enfin, la media est recouverte d'une couche d'élastine appelée « limitante élastique externe ».

- L'adventice est un tissu conjonctif fibreux composé majoritairement de fibres de collagène, de fibres élastiques et de fibroblastes. Cette couche est constituée des vasa vasorum, qui sont de microscopiques vaisseaux assurant l'apport en nutriments et en oxygène aux cellules de la paroi externe, et des nervi vasorum qui sont des petits nerfs. Le rôle de cette couche est à la fois d'assurer la jonction de l'artère avec les tissus environnants et de lui conférer sa rigidité et sa résistance.

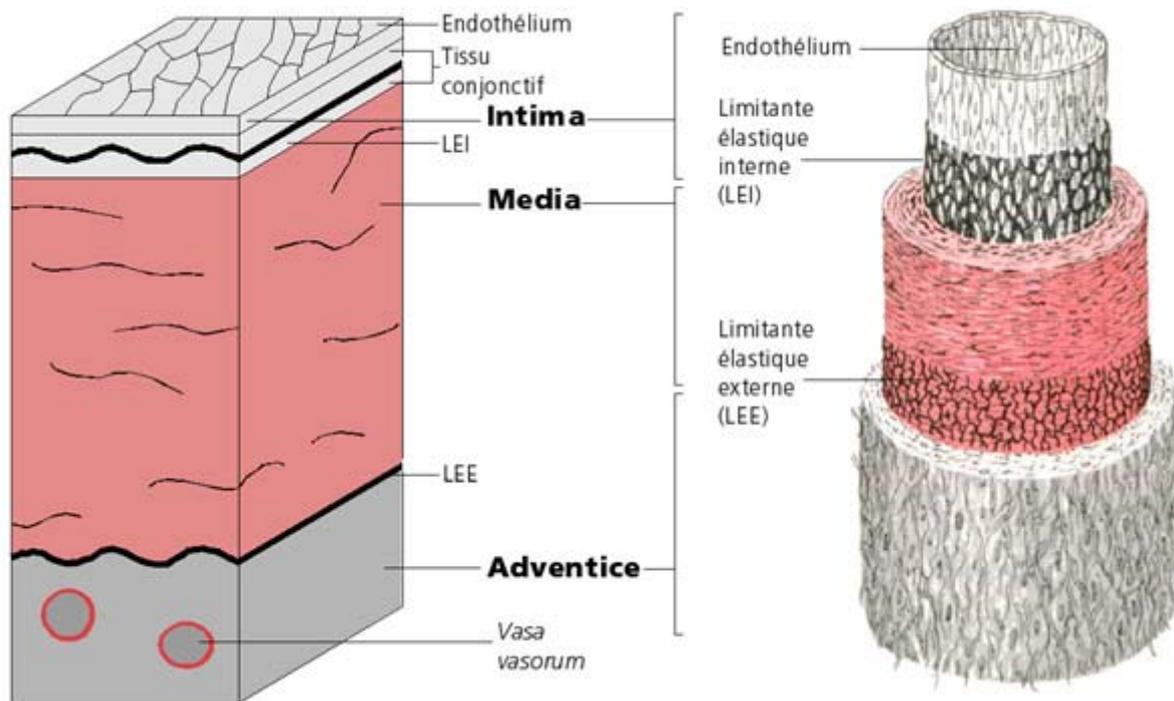


Figure I-2. Structure de la paroi artérielle <sup>[1]</sup>.

### I.1.2. Les pathologies coronariennes

La principale pathologie touchant le système vasculaire est l'artériosclérose qui est une forme extrême de vieillissement artériel. Mais selon leur taille, les artères ne sont pas affectées de la même manière. Pour les plus petites artères de type musculaire, le diamètre externe est peu modifié alors que le diamètre interne est réduit à cause de l'épaississement intimal (phénomène causé par l'incorporation des couches les plus internes de la media dans l'intima). Pour les artères de gros calibre de type élastique, les diamètres interne et externe, ainsi que la longueur de l'artère augmentent de façon importante avec l'âge. Le vieillissement artériel est à l'heure actuelle assez mal connu, mais il semblerait que cette augmentation du

diamètre artériel soit dû à une perte progressive des composants élastiques. Globalement, le vieillissement artériel consiste surtout en un épaissement intimal lié à l'hypertrophie des cellules musculaires lisses, et dans une moindre mesure en un épaissement de la media. Il se caractérise par une perte des propriétés structurales des parois de l'artère avec l'âge. En d'autres termes, les tissus perdent leur élasticité et deviennent rigides.

L'athérosclérose est une maladie inflammatoire des moyennes et grosses artères dans lesquelles se forme une plaque composée de lipides. La formation de cette plaque athéroscléreuse est la résultante d'un long processus qui débute dès les premières années de la vie. Cette pathologie repose essentiellement sur un taux anormalement élevé dans le sang de LDL (low-density lipoprotein ou lipoprotéines de basse densité), communément appelé mauvais cholestérol, ce qui conduit à des épaissements locaux de la paroi artérielle. La formation de la plaque d'athérosclérose semble se dérouler suivant plusieurs étapes (Tableau I-1, Figure I-3).

Tableau I-1. Classification des lésions de l'athérosclérose <sup>[2]</sup>.

Type de lésion	Appellation	Description	Age d'apparition (années)
I	Macrophages spumeux isolés	Macrophages spumeux isolés dans l'intima	0-15
II	Stries lipidiques	Couches de macrophages spumeux parsemés de cellules musculaires lisses chargées de lipides au sein de l'intima. Gouttelettes lipidiques extracellulaires disséminées.	0-15
III	Pré-athérome	Lésion de type II modifiée par une accumulation de dépôts lipidiques extracellulaires formant un agrégat	15-35
IV	Athérome	Lésion de type III aggravée par une accentuation des dépôts lipidiques formant un noyau	15-35
V	Plaque d'athérosclérose	Lésion de type IV modifiée par un dépôt massif de fibres de collagène, parfois calcifié (chape fibreuse), entourant le cœur lipidique	30-40
VI	Plaque d'athérosclérose compliquée	Lésion de type V dont la chape fibreuse est rompue	30-40

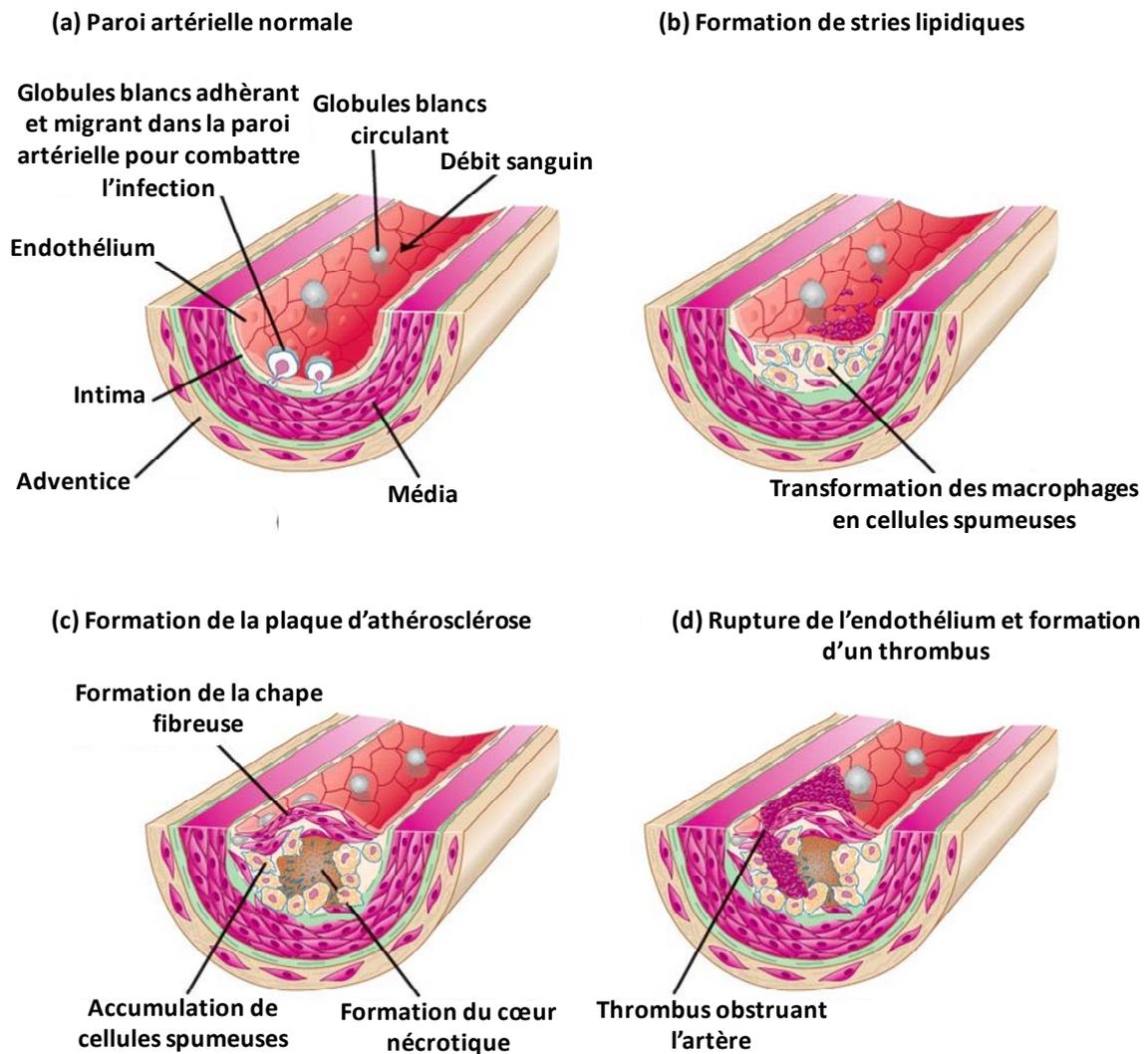


Figure I-3. Formation de la plaque d'athérosclérose dans une artère <sup>[3]</sup>.

Dans un premier temps, les lipoprotéines véhiculées dans le sang réussissent à s'infiltrer sous l'endothélium. Piégées alors dans l'intima, les LDL sont oxydées par des radicaux libres oxygénés libérés par les cellules endothéliales, les macrophages et les cellules musculaires lisses. Cette oxydation aboutit à la formation de LDL peu oxydées (notées LDL<sub>mm</sub>) et fortement oxydées (notées LDL<sub>ox</sub>). Ces LDL modifiées déclenchent une réponse inflammatoire de l'endothélium et manifestent un pouvoir chimioattractant vis-à-vis des monocytes adhérents à l'endothélium. Ces monocytes pénètrent ainsi dans le sous-endothélium où ils se différencient ensuite en macrophages. Les macrophages sous-endothéliaux captent alors des quantités importantes de cholestérol en incorporant les LDL oxydées par l'intermédiaire de leurs récepteurs dits « éboueurs » (scavenger receptor). Les macrophages surchargés en cholestérol se transforment progressivement en cellules spumeuses dans lesquelles il est possible d'observer des dépôts de cholestérol (lésions de type I) <sup>[4]</sup>. Par la

suite, l'accumulation de cellules spumeuses et de cellules musculaires lisses dans l'espace sous-endothélial conduit à la formation des stries lipidiques (lésions de type II). Les lésions de types I et II ne sont pas symptomatiques et apparaissent entre zéro et quinze ans. Lors de la mort des cellules spumeuses, les lipides extracellulaires s'agrègent et on parle de lésions de type III (pré-athérome) qui n'engendrent pas de problèmes cliniques. Au fur et à mesure, les lipides extracellulaires s'accumulent sous les cellules spumeuses pour former un noyau lipidique, nommé athérome (lésions de type IV).

L'athérome se développe ainsi pendant plusieurs années sans altérer le diamètre interne (appelé lumière) de l'artère grâce au remodelage vasculaire qui provoque un élargissement compensatoire de l'artère. Quand le remodelage vasculaire ne suffit plus, le développement de l'athérome vers la lumière intimale provoque une sténose. La plaque devenue mature est une lésion typique d'athérosclérose (type V) surtout observée chez les sujets de plus de 40 ans et qui peut engendrer des troubles cliniques. Le cœur de la plaque d'athérosclérose est formé pour l'essentiel de lipides extracellulaires sous forme de cristaux de cholestérol, d'esters de cholestérol et de phospholipides. Au centre de la plaque se trouvent également des cellules spumeuses et des cellules musculaires lisses. L'ensemble est recouvert d'un tissu fibreux (dit « chape fibreuse ») composé de collagène, de glycoprotéines et de glycosaminoglycanes. Enfin, l'ensemble de la plaque est entouré de cellules endothéliales qui forment un revêtement thromborésistant <sup>[5]</sup>.

La plaque d'athérosclérose peut évoluer vers deux phénotypes. Le premier dit « stable » ne représente pas de danger immédiat car la chape fibreuse à sa surface est épaisse ce qui consolide la plaque. Malheureusement ce premier phénotype évolue très progressivement vers le second dit « instable », pour lequel la chape fibreuse est fine. Pour les plaques d'athérosclérose présentant le deuxième phénotype, deux complications importantes peuvent intervenir : la sténose et la thrombose.

- La sténose se caractérise par un rétrécissement de la lumière artérielle provoqué par le développement, voire la saillie, de la plaque d'athérosclérose. Une sténose est considérée comme significative lorsque le calibre de l'artère est réduit de plus de 50% et peut entraîner une ischémie.
- La thrombose survient dans le cas où la chape fibreuse de la plaque d'athérosclérose subit une érosion ou une rupture. Lorsque la plaque est

rompue, trois étapes se succèdent : adhésion, activation et agrégation plaquettaire. Ce processus appelé athérombose (Figure I-4) donne lieu à la formation d'un thrombus <sup>[6]</sup> qui peut évoluer de trois manières différentes. Il peut être incorporé dans l'athérome, provoquer une occlusion (obstruction du vaisseau) ou encore aboutir à une embolie (lorsque le thrombus, décroché soudainement, est transporté par le flux sanguin et bouche brusquement l'artère). Les deux derniers cas donnent lieu à des accidents vasculaires aigus tels que l'angine de poitrine, l'infarctus du myocarde ou l'accident vasculaire cérébral.

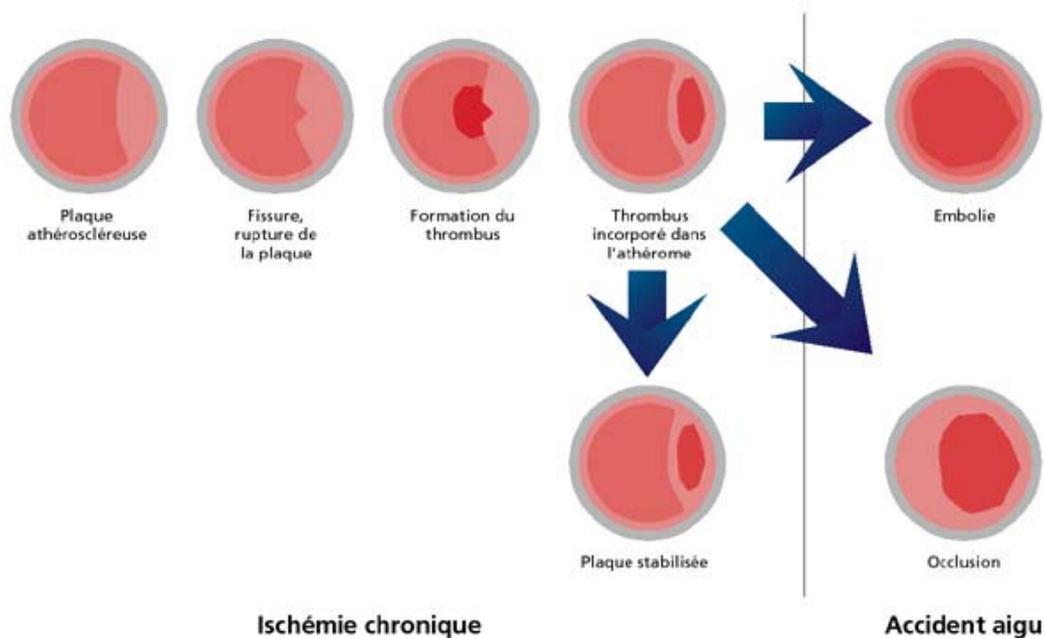


Figure I-4. Processus pathologique de l'athérombose <sup>[7]</sup>.

Les causes de l'athérosclérose ne sont pas complètement bien définies mais un certain nombre de facteurs ont été identifiés. Tout d'abord, la modification de la rigidité des artères est une conséquence naturelle du vieillissement, ce qui explique que la population âgée soit la plus affectée. Ensuite, différents facteurs de risque favorisent la formation d'athéromes (tabagisme, alimentation trop riche, sédentarité...). Avec la multiplication de ces facteurs de risques lors des dernières décennies, une augmentation des maladies coronariennes chez des patients de plus en plus jeunes a été observée. Même si l'on comprend mieux le phénomène d'athérosclérose à l'heure actuelle, et notamment l'initiation du processus, ce domaine suscite encore de nombreux travaux de recherche pour pouvoir faire face à un problème de santé majeur.

### I.1.3. Les traitements de l'athérosclérose

Aujourd'hui, les techniques et les moyens pour traiter l'athérosclérose sont nombreux, mais la principale action pour lutter contre cette maladie reste la prévention. Hélas, il arrive que l'athérome soit trop développé et que les traitements médicamenteux ne soient plus suffisants. Deux grandes techniques sont alors utilisées : l'angioplastie et le pontage coronarien.

- Le pontage coronarien est une technique chirurgicale qui consiste à créer une dérivation autour de la zone obstruée d'une artère coronaire, en effectuant un pont entre l'amont et l'aval du rétrécissement. Pour réaliser cette dérivation un greffon autogène, généralement veineux, est prélevé sur le patient. Le pontage est utilisé lorsque la zone sténosée est difficile à atteindre à l'aide d'un cathéter ou lorsque les sites à traiter sont trop nombreux. Cette technique chirurgicale est relativement lourde et nécessite un suivi médical long et contraignant.
- Dans le cas où le pontage peut être évité, il est courant de réaliser une angioplastie coronarienne transluminale percutanée, que l'on nommera ACTP par la suite (Figure I-5). L'angioplastie coronarienne consiste à dilater l'artère rétrécie par la plaque d'athérosclérose afin de lui redonner un diamètre normal. Pour cela, lors de l'intervention, un cathéter muni d'un ballonnet d'angioplastie est acheminé jusqu'au site sténosé *via* une artère périphérique. Le ballonnet est alors gonflé, ce qui provoque l'écrasement de la plaque d'athérosclérose contre les parois de l'artère qui retrouve ainsi son diamètre normal. Le débit du flux sanguin est donc rétabli.

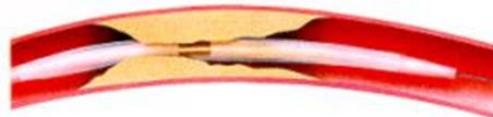
Coupe longitudinale d'une artère coronaire obstruée par une plaque d'athérosclérose



Un cathéter est introduit dans l'artère jusqu'au rétrécissement



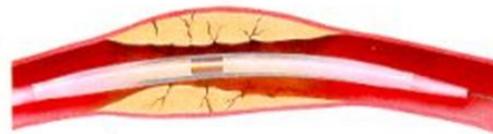
Le ballon dégonflé est positionné au niveau de la lésion



Le ballon est gonflé plusieurs fois ce qui provoque l'écrasement des dépôts lipidiques et une légère dilatation de l'artère



Le ballon est dégonflé puis retiré de l'artère



La dilatation a élargi l'artère. Le sang peut à nouveau circuler normalement

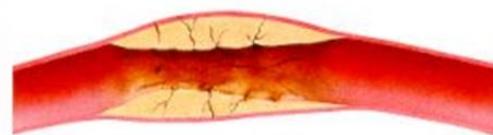


Figure I-5. Représentation schématique d'une angioplastie coronaire (<http://www.prevention.ch/ima30509.jpg>).

Historiquement, le concept de l'angioplastie a été décrit par Charles Dotter <sup>[8]</sup>, radiologue vasculaire, considéré comme le père de la radiologie interventionnelle. Il réalisa la première angioplastie en 1964 sur une patiente atteinte de sténose à l'artère fémorale. La première angioplastie coronarienne fut réalisée quant à elle avec succès en 1977 par le cardiologue Andreas Grüntzig.

Cette technique est non chirurgicale et très efficace. Cependant, la principale complication est la resténose qui survient dans 30 à 40% des cas, dans les 6 mois suivant l'angioplastie <sup>[9, 10]</sup>. La resténose traduit le rétrécissement récurrent du calibre de l'artère, à l'endroit même où celle-ci a été traitée (voir paragraphe I.2.2.a).

Depuis les années 70 et les premières angioplasties coronariennes, les techniques médicales ont grandement évolué. Toutefois, pour limiter le taux de resténose, la solution qui a été développée est la pose d'une endoprothèse vasculaire appelée stent (Figure I-6).

Actuellement, cela représente la majorité des actes d'angioplastie. Ces endoprothèses sont des petits « treillis » qui sont mis en place à l'aide du ballon d'angioplastie et qui permettent de maintenir un diamètre idéal de l'artère tout en contribuant à la cicatrisation du vaisseau.



Figure I-6. Stent Promus<sup>®</sup> de Boston Scientific, monté sur un ballon d'angioplastie.

## I.2. Les endoprothèses coronaires

### I.2.1. Historique

Le nom de stent vient d'un dentiste anglais du 19<sup>ème</sup> siècle (Charles Stent) qui développa un appareillage destiné à corriger l'alignement dentaire. En 1969, Charles Dotter fut le premier à employer ce terme de stent pour les implants vasculaires. Il décrivit alors une technique expérimentale non chirurgicale qui permettait de placer un ressort métallique dans l'artère fémorale poplitée d'un chien. La première implantation d'un stent chez l'homme a été réalisée en 1986 par Jacques Puel à Toulouse<sup>[11]</sup>. A l'époque, l'endoprothèse utilisée était le Wallstent<sup>®</sup> (Figure I-7), un stent auto-expansif. Après l'angioplastie, les patients furent placés sous traitement anti-coagulant (à base d'héparine) pour réduire les réactions inflammatoires et thrombotiques liées à la présence de ce stent dans le fluide sanguin. Les premiers résultats furent très prometteurs puisqu'aucune thrombose intra-stent fut observée (voir paragraphe I.2.2.b). Malheureusement des thromboses subaigües de l'endoprothèse se développèrent lors des cas traités par la suite<sup>[12]</sup>. Les scientifiques ont alors cherché à développer de nouveaux stents moins invasifs et induisant moins d'effets secondaires.

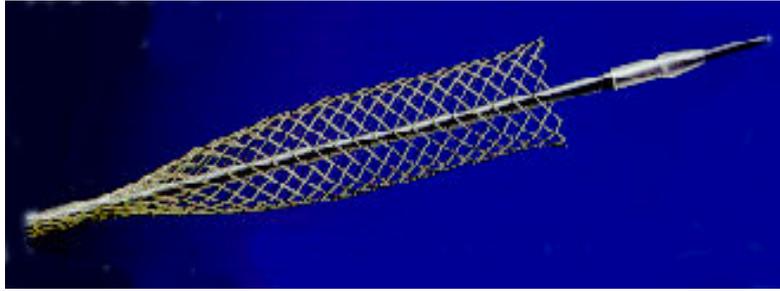


Figure I-7. Stent Wallstent®.

En l'espace d'une vingtaine d'années, la pose de stents est devenue courante et ces derniers ont fortement évolué, que ce soit au niveau de leur composition chimique ou de leur géométrie. Lorsque les premiers stents ont été approuvés par la Food and Drug Administration (FDA) puis commercialisés en 1994, le marché américain a connu une croissance exponentielle qui a engendré une tendance identique sur l'ensemble du marché mondial. En France, plus de 150 000 stents ont été implantés en 2007, pour un montant total d'environ 160 millions d'euros.

### I.2.2. Les pathologies développées avec les stents

Quel que soit le traitement médical, il existe des effets secondaires plus ou moins marqués et certaines populations y sont plus sujettes que d'autres. Les endoprothèses vasculaires ne dérogent pas à la règle et leur présence dans l'organisme peut s'accompagner d'événements cliniques majeurs, parfois dramatiques.

#### I.2.2.a. La resténose

Le recours à des techniques de revascularisation endocoronaire par angioplastie est très répandu de nos jours. En Europe, 726 600 interventions coronariennes ont été effectuées en 2000 et 96% de ces interventions réalisées en France sont accompagnées de la mise en place d'une endoprothèse. Comme nous l'avons déjà dit, le risque de resténose est très élevé dans le cas d'une simple angioplastie (de l'ordre de 30 à 40% dans les six premiers mois). Il est alors nécessaire de réaliser une nouvelle intervention de revascularisation dans 15 à 20% des cas. L'apparition des stents a tout de même permis de diminuer la resténose mais celle-ci reste relativement fréquente (20 à 30% des cas). La resténose correspond à un rétrécissement

récurrent du diamètre de l'artère à l'endroit traité par angioplastie. Les deux phénomènes conduisant au mécanisme de resténose ont été identifiés <sup>[13]</sup>.

Le premier phénomène résulte d'une hyperplasie intimale au niveau du site dilaté, c'est-à-dire de la migration et de la prolifération des cellules musculaires lisses de la media vers l'intima, associées à une production accrue de matrice extracellulaire. Cette première étape provient du traumatisme subi par la paroi vasculaire lors de l'angioplastie (avec ou sans stent). Les contraintes mécaniques engendrées par l'intervention entraînent une destruction de l'endothélium de surface et de certaines cellules (Figure I-8). Suite à cet endommagement, les plaquettes adhèrent à l'endothélium endommagé et s'agrègent entre elles. Cela favorise alors la coagulation et la formation d'un amas fibreux pouvant conduire à un thrombus et une réaction inflammatoire. Les cellules musculaires lisses, et certaines cellules adventitielles fibromusculaires, vont alors migrer et proliférer dans l'espace sous-endothélial en y produisant de façon excessive de la matrice extracellulaire (collagène, fibronectine...), donnant lieu à une épaisseur anormale de cellules appelée « hyperplasie intimale ». La synthèse de matrice extracellulaire est le point clé de l'hyperplasie intimale puisqu'elle constitue 89% du volume intimal contre 11% pour les cellules en elles-mêmes <sup>[14]</sup>. Le processus de l'hyperplasie intimale prend plusieurs mois avant de se stabiliser et provoque au final la réduction du calibre de l'artère.

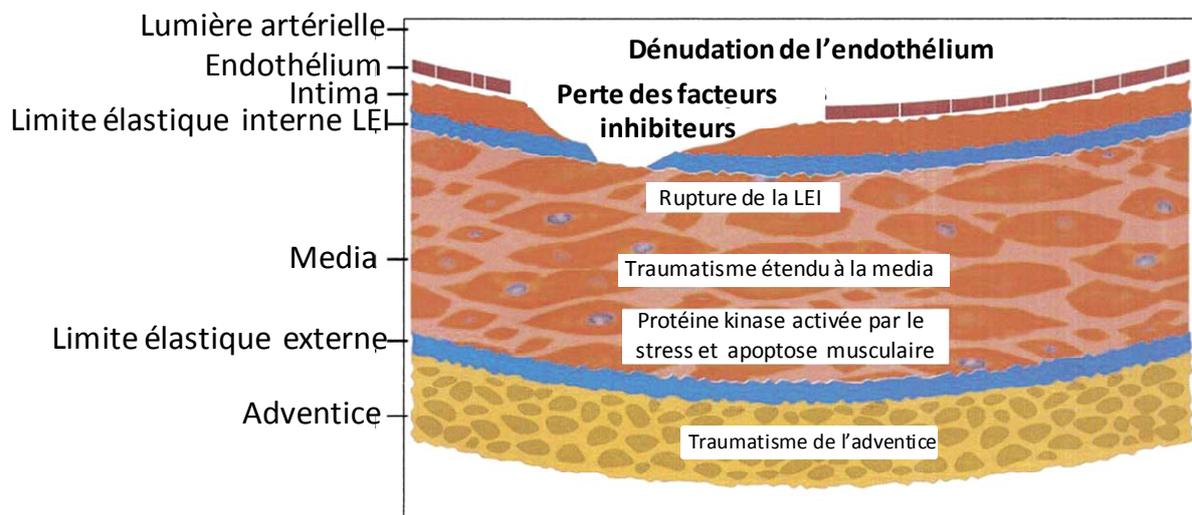


Figure I-8. Traumatisme de la paroi artérielle et activation des mécanismes impliqués dans la resténose <sup>[33]</sup>.

Le second phénomène est dû à un remodelage constrictif de la paroi artérielle qui conduit à une réduction tardive du diamètre de l'artère <sup>[13]</sup>. Ce remodelage a été récemment mis en évidence et correspond à une réduction du diamètre de l'artère au cours des mois

suivant l'angioplastie. La raison de ce remodelage n'est pas totalement connue mais il pourrait s'agir d'un phénomène cicatriciel suite à la réaction inflammatoire provoquée par la mise en place du stent. Il est à noter que ce remodelage constitue le principal mécanisme de resténose dans le cas d'angioplastie au ballonnet. Le stent, quant à lui, a un rôle préventif contre le remodelage constrictif de l'artère. Par contre, il stimule la prolifération des cellules musculaires lisses et contribue donc au développement de l'hyperplasie intimale.

C'est lorsque ces constatations ont été faites que l'idée d'élaborer des stents dits « actifs » (voir I.2.4.c.), capables de libérer *in situ* des molécules antiproliférantes pour pouvoir endiguer ce processus de resténose, est apparue. Les stents à libération de principes actifs ont permis d'atteindre des taux de resténose variant de 0 à 10% selon les études. Ces résultats remarquables en termes de taux de resténose ne le sont pas en termes de thrombose tardive puisque cette dernière est légèrement augmentée avec les stents à élution (< 2%) (voir paragraphe I.2.2.b.). Même si cette augmentation est faible, les événements thrombotiques représentent un énorme problème car, qu'ils soient tardifs ou non, ils sont souvent associés au pronostic vital de l'individu. La resténose quant à elle est rarement associée au pronostic vital mais reste difficile à soigner et les futures interventions coronariennes percutanées sont alors compliquées.

#### I.2.2.b. La thrombose

La thrombose reste une complication rare liée à la présence des stents mais très sévère puisque le pronostic vital du patient peut être engagé. Suite au traumatisme causé lors de la mise en place du stent, l'activation et l'agrégation plaquettaire conduisent au développement d'un thrombus qui occlut partiellement ou totalement l'artère et limite alors l'approvisionnement sanguin du myocarde. Au début des années 90, avec les premiers stents nus (voir I.2.4.a.), la thrombose était observée dans 5 à 7% des cas. L'amélioration des techniques d'implantation des stents, ainsi que des traitements thrombotiques, a permis de diminuer le taux de thrombose de 0,5 à 2% avec les stents métalliques nus et les stents « actifs ».

Les thromboses sont classifiées selon leur période d'apparition après pose du stent. La thrombose précoce survient dans le premier mois après l'implantation. On différencie d'ailleurs la thrombose aiguë qui survient les premières 24 heures et la thrombose subaiguë qui apparaît entre 1 et 30 jours après l'implantation. La thrombose tardive survient entre un mois et un an. La thrombose très tardive survient au-delà d'un an d'implantation. L'incidence

de la thrombose précoce est faible (de l'ordre de 0,5%) quel que soit le type de stent. Il en est de même pour le taux de thrombose tardive, qui varie de 0,1 à 1% des cas. Par contre, les thromboses très tardives semblent plus fréquentes avec les stents « actifs » (DES) qu'avec les stents métalliques. Dans plusieurs études, bien qu'aucune différence du taux de mortalité et du taux d'infarctus du myocarde n'ait été observée sur une durée excédant 1 an, le taux de thrombose est deux fois supérieur avec les DES qu'avec les stents métalliques nus (respectivement de 0,3 à 1,5% contre 0 à 0,8%). Les DES entraînent donc plus de thromboses très tardives mais leur incidence reste vraiment faible et ne donne pas lieu à plus d'événements cardiaques majeurs.

Par la suite, après avoir rappelé les caractéristiques dimensionnelles et géométriques que les stents doivent respecter, nous essaierons de corréler l'amélioration des stents à la réduction des diverses pathologies qu'ils entraînent.

### I.2.3. Caractéristiques dimensionnelles et géométriques

Les stents sont des structures souvent métalliques qui ressemblent à des « treillis ». Ils sont déployés dans l'artère afin d'écraser la plaque d'athérosclérose et de maintenir ainsi une lumière suffisante de l'artère permettant à nouveau une bonne circulation sanguine. Il existe deux types de stents, les stents auto-expansifs qui participent eux-mêmes à leur mise en place dans l'artère ; et les stents sertis sur le ballon d'angioplastie qui sont de loin les plus courants.

Ces endoprothèses, même très élaborées, doivent présenter un certain nombre de caractéristiques et de propriétés mécaniques. L'endoprothèse doit être suffisamment résistante pour pouvoir maintenir l'artère, sans toutefois endommager la paroi artérielle, aussi sa force radiale doit être suffisante. L'ajustement de la valeur du module de Young du stent est alors prépondérant pour son efficacité. Par exemple, certains stents perdent jusqu'à 70% de leur diamètre lors du recul élastique (contraction de l'artère). Dans ce cas, il est observé une nette restriction de la lumière assurée par la prothèse. De même, le stent doit être assez flexible pour pouvoir être guidé dans les vaisseaux tortueux, les courbes et les angles<sup>[15]</sup>. La majorité des modèles de stents autorise donc une flexion de l'ordre de 45°.

Les dimensions des stents sont relativement variables compte tenu de la différence de taille des artères selon les patients. Les longueurs des endoprothèses varient de 7 à 50 mm

et leurs diamètres de 2,5 à 4 mm. L'épaisseur du « treillis » est quasiment standard, d'environ 0,1 mm.

L'ensemble des designs existants est très vaste, mais la plupart ont des propriétés proches. Il est alors possible de définir 5 types de géométries : le tube, l'anneau, la spirale, le grillage et le multi-design. Aujourd'hui, les formes en tube et multi-design sont les plus courantes.

- Les stents en tube ou tubulaires sont les plus fréquents. Ils sont constitués soit de plusieurs motifs reliés entre eux par des points de jonction multiples, soit de structures en hélice. Cette géométrie a l'avantage de conférer une grande force radiale à l'endoprothèse, sans diminuer sa flexibilité.
- Les designs en anneau se rapprochent des géométries tubulaires. Ces stents sont composés de motifs cylindriques attachés entre eux grâce à des ponts placés de façon symétrique le long de l'endoprothèse.
- Les stents en spirale ont la particularité de n'être constitués que par un seul fil qui est enroulé de sorte à obtenir une structure homogène. Grossièrement, ils ressemblent à des ressorts.
- Les endoprothèses multi-design associent plusieurs des géométries décrites ci-dessus.

Comme nous l'avons vu dans ce paragraphe, les dimensions et géométries des stents sont très diverses. Il en est de même pour les matériaux utilisés dans la fabrication de ces endoprothèses.

#### I.2.4. Les différents types ou générations de stents coronaires

La majorité des stents est composée d'alliages métalliques car ils offrent un bon compromis entre propriétés mécaniques, propriétés structurales et résistance à la corrosion. Ce type de stent peut se présenter nu ou recouvert d'une couche de polymère dans laquelle un principe actif (anti-agrégant, antimitotique...) est incorporé.

Depuis quelques années, des modèles de stents à base de polymères biorésorbables sont en cours de développement.

#### I.2.4.a. Les stents métalliques nus

Les stents métalliques nus représentent la première génération d'endoprothèses. Les métaux généralement employés pour la fabrication de ces stents sont l'acier 316L, le tantale, le titane, le fer, des alliages platine/iridium ou cobalt/chrome ou à base de magnésium <sup>[16]</sup>.

L'acier inoxydable 316L est le métal le plus utilisé pour la conception des stents car il possède non seulement des propriétés mécaniques adéquates (déformation plastique sur une grande plage et faible recul élastique) mais encore une excellente résistance à la corrosion, ce qui en fait le matériau préférentiel. Cependant, la question de sa biocompatibilité se pose. En effet, cet alliage est composé de nickel, de chrome et de molybdène\* <sup>[17]</sup>. Lorsqu'il est implanté en milieu biologique, l'acier libère des ions nickel, chrome et molybdène qui peuvent déclencher une réponse immunitaire locale et des réactions inflammatoires. Ces réactions peuvent à leur tour induire une hyperplasie intimale conduisant à une resténose intra-stent <sup>[18]</sup>. L'autre inconvénient de l'acier 316L est qu'il est peu visible en imagerie par résonance magnétique du fait de sa faible densité et de son caractère ferromagnétique. Afin d'éviter la libération d'ions et d'améliorer sa visibilité en imagerie médicale, plusieurs matériaux ont été utilisés pour recouvrir les stents en acier 316L. Cet alliage reste cependant prépondérant dans la fabrication de stents au vu du nombre de stents en acier 316L acceptés par la FDA (Food and Drug Administration).

Parmi les stents en acier 316L commercialisés, on peut citer le stent MULTI-LINK Zeta<sup>®</sup> (société Abbott Vascular) utilisé pour les bifurcations coronaires sténosées, le stent MULTI-LINK Ultra<sup>®</sup> (société Abbott Vascular) ou encore le stent Gazelle<sup>™</sup> (société Biosensors) (voir Figure I-9).

---

\* L'acier inoxydable 316L est composé d'environ 70% de fer, moins de 0,03% de carbone, 17% de chrome, 10,5% de nickel et 2,1% de molybdène.

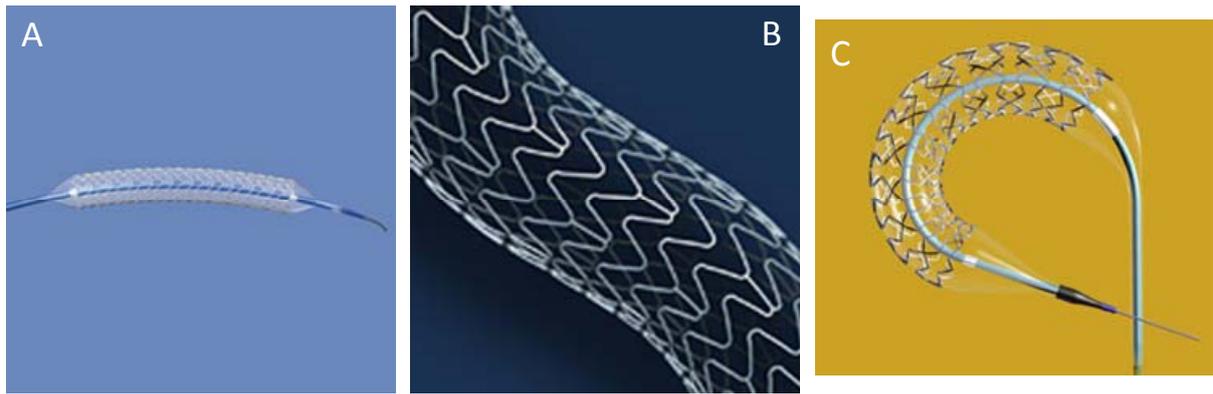


Figure I-9. A) Stent MULTI-LINK Zeta<sup>®</sup>, B) Stent MULTI-LINK Ultra<sup>®</sup>, C) Stent Gazelle<sup>™</sup>.

Les endoprothèses auto-expansives ou à mémoire de forme sont élaborées essentiellement à base de nitinol (alliage de nickel et de chrome). Celles-ci ne seront pas abordées dans ce mémoire car leur utilisation concerne en grande majorité le traitement des artères illiaque et fémorale et non des artères coronaires.

Un certain nombre de métaux ont également été testés mais n'ont pas conduit à la commercialisation. Par exemple, les alliages platine-iridium ou tout simplement le titane ont une excellente résistance à la corrosion et semblent réduire à la fois la prolifération néointimale et le risque de thrombose. Mais leurs propriétés mécaniques sont faibles par rapport à l'acier 316L.

Récemment, des stents métalliques biodégradables en fer ou en magnésium ont été développés surtout dans le but de ne pas laisser implanter le stent de façon permanente. Il a en effet été démontré que la présence d'un stent pendant 3 mois était suffisante pour que l'artère cicatrise et retrouve ses caractéristiques mécaniques.

Les stents biorésorbables en fer sont constitués à 99,5% de fer. Les propriétés mécaniques du fer sont suffisantes pour assurer le rôle d'endoprothèse, d'ailleurs le module de Young du fer est supérieur à celui-ci des autres métaux utilisés dans les stents, d'où sa plus grande force radiale. Lors de sa dégradation, le fer est oxydé en ions ferreux et ferriques qui se dissolvent dans le milieu biologique <sup>[19]</sup>. De plus, *in vitro*, il a été montré que les ions ferreux réduisent la prolifération des cellules musculaires lisses et peuvent, par conséquent, inhiber l'hyperplasie intimale. Ce type de stent a été implanté chez le lapin et le porc <sup>[20, 21]</sup> et les études ont alors révélé que l'apparition de thrombose et la prolifération intimale étaient réduites, sans phénomène de toxicité locale.

Les propriétés mécaniques et de corrosion du magnésium n'en font, hélas, pas un métal répondant aux critères requis pour les endoprothèses vasculaires. Par contre, certains alliages de magnésium (AE21 et WE43) ont des propriétés beaucoup plus intéressantes que le magnésium pur ce qui les rend adéquats pour l'élaboration des stents. La première expérience avec ce type de stent a été effectuée sur des artères de porcs <sup>[22]</sup>. L'implantation du stent a révélé une très faible réponse inflammatoire et aucune réaction toxique ou événement thrombogénique n'a été mis en évidence.

Les stents métalliques biodégradables semblent ainsi prometteurs, mais la nature et la taille des produits de dégradation, ainsi que leur biocompatibilité, nécessitent des études plus approfondies.

L'ensemble des stents métalliques nus a permis de réduire le taux de resténose par rapport à l'angioplastie classique. Avec la pose de stents métalliques nus, les études STRESS et BENESTENT ont conclu que le taux de resténose peut être diminué jusqu'à 20% environ <sup>[23, 41]</sup>. Cependant, ces endoprothèses métalliques présentent toujours une limitation majeure qui est la thrombose tardive ayant lieu dans 1 à 2% des cas et qui conduit à des infarctus du myocarde sévères ou à la mort soudaine <sup>[24]</sup>.

#### I.2.4.b. Les stents métalliques recouverts

Pour faire face à ces différents problèmes cliniques (thrombose tardive et taux de resténose encore élevé) qui découlent de l'implantation du stent, l'idée de recouvrir la surface des endoprothèses métalliques par différents matériaux fait l'objet de recherches depuis quelques années et notamment dans certains laboratoires français. En recouvrant alors la surface du stent, il est possible d'améliorer ses propriétés, par exemple de stabiliser la couche de métal oxydé, de réduire l'énergie de surface ou encore de lisser la texture de la surface.

Une première classe de revêtements est constituée par des matériaux inorganiques. L'or a ainsi été utilisé pour recouvrir des stents en acier inoxydable 316L, puisqu'il est 6 fois plus radiopaque que ce dernier. Après des résultats intéressants sur les artères coronaires de cochons (diminution de l'hyperplasie intimale et de l'inflammation), les essais cliniques sur l'humain ont malheureusement montré une prolifération intimale plus importante avec ces stents recouverts d'or <sup>[25]</sup>.

L'oxyde d'iridium a également été testé pour neutraliser l'eau oxygénée produite à la surface d'un métal lorsque celui-ci est oxydé et qui peut entraîner de fortes réponses

inflammatoires. En recouvrant le stent métallique par de l'oxyde d'iridium, l'eau oxygénée est alors convertie en eau et en dioxygène. Les études ont rapporté que l'endothélisation (incorporation du stent dans l'endothélium) est plus rapide avec ce type de revêtement car il prévient la formation d'oxygène sous forme de radicaux libres qui affectent l'adhésion et la prolifération des cellules endothéliales <sup>[26]</sup>.

Le carbure de silicium hydrogéné amorphe est connu pour ses propriétés antithrombogéniques. Après des résultats encourageants *in vitro*, les études sur l'homme ont donné des résultats contradictoires. Une étude conduite avec le stent coronaire Tenax montre une endothélisation après 6 mois. Dans une autre étude, une importante hyperplasie intimale a été observée sur 6 mois de tests cliniques.

De même, les revêtements à base de carbone (sous forme diamant) offrent des résultats divergents. Des expériences comparatives minutieuses doivent être menées.

La deuxième grande catégorie de revêtements est celle des matériaux organiques qui peuvent être des polymères biologiques (biodégradables ou non).

Plusieurs polymères présents dans l'organisme ont été utilisés tels que l'acide hyaluronique (polysaccharide présent dans différents tissus humains), ou encore la fibrine (protéine insoluble produite lors de la coagulation du sang). Ces revêtements semblent très prometteurs car ils possèdent des propriétés antithrombogéniques et antiprolifératives qui permettent de diminuer les réponses inflammatoires et parfois le taux de resténose, tout en facilitant le processus d'endothélisation <sup>[27-29]</sup>. On peut également citer la phosphorylcholine, (phospholipide au rôle essentiel dans la membrane extérieure des globules rouges) qui a été testée dans les stents TriMaxx<sup>®</sup> et Endeavor<sup>®</sup>.

Le dernier cas que l'on peut évoquer est celui de stents recouverts d'héparine (molécule active du groupe des glycosaminoglycanes non-branchés présentant des propriétés antiagrégantes) complexée par un polymère cationique ou dispersée dans un autre polymère hydrophobe. Différentes études ont indiqué des taux de thrombose subaiguë très faibles et des taux de resténose identiques à ceux observés lors de l'utilisation de stents non recouverts <sup>[30]</sup>. Une version du stent Palmaz-Schatz (stent de la société Jonhson & Johnson accepté par le FDA) recouvert d'héparine a été étudiée au milieu des années 1990.

I.2.4.c. Les stents à élution de principe actif ou stents « actifs »

Les précédents types de stents permettent de traiter une grande variété de lésions, avec un taux de resténose moins important que celui observé dans le cas de l'angioplastie simple. Toutefois, leur implantation crée un endommagement de l'artère et notamment des cellules endothéliales et des cellules musculaires lisses, cause de resténose [31]. Les symptômes de la resténose peuvent être fortement réduits grâce à l'utilisation de drogues antiprolifératives, antimigratoires et anti-inflammatoires. Pour cette raison, les stents à libération de principes actifs ou « drug-eluting stent » (DES) ont récemment été commercialisés comme une nouvelle technologie prometteuse. Ces dispositifs délivrent un ou plusieurs agents biologiques directement sur le site à traiter avec un dosage adéquat, ce qui contribue à diminuer le risque de toxicité propre au stent métallique.

Ces stents sont constitués de 3 composants : le squelette du stent bien souvent métallique, le principe actif reparti dans un revêtement en polymère.

Les DES de première génération sont des endoprothèses à élution de paclitaxel ou de sirolimus (Figure I-10). Le sirolimus possède une activité antibiotique, un fort pouvoir anti-prolifératif et des propriétés immunosuppressives [32]. Il inhibe la migration, la prolifération et la croissance des cellules musculaires lisses. Le paclitaxel est quant à lui un agent anticancéreux utilisé en chimiothérapie. Il inhibe la prolifération des cellules musculaires lisses et la formation néointimale.

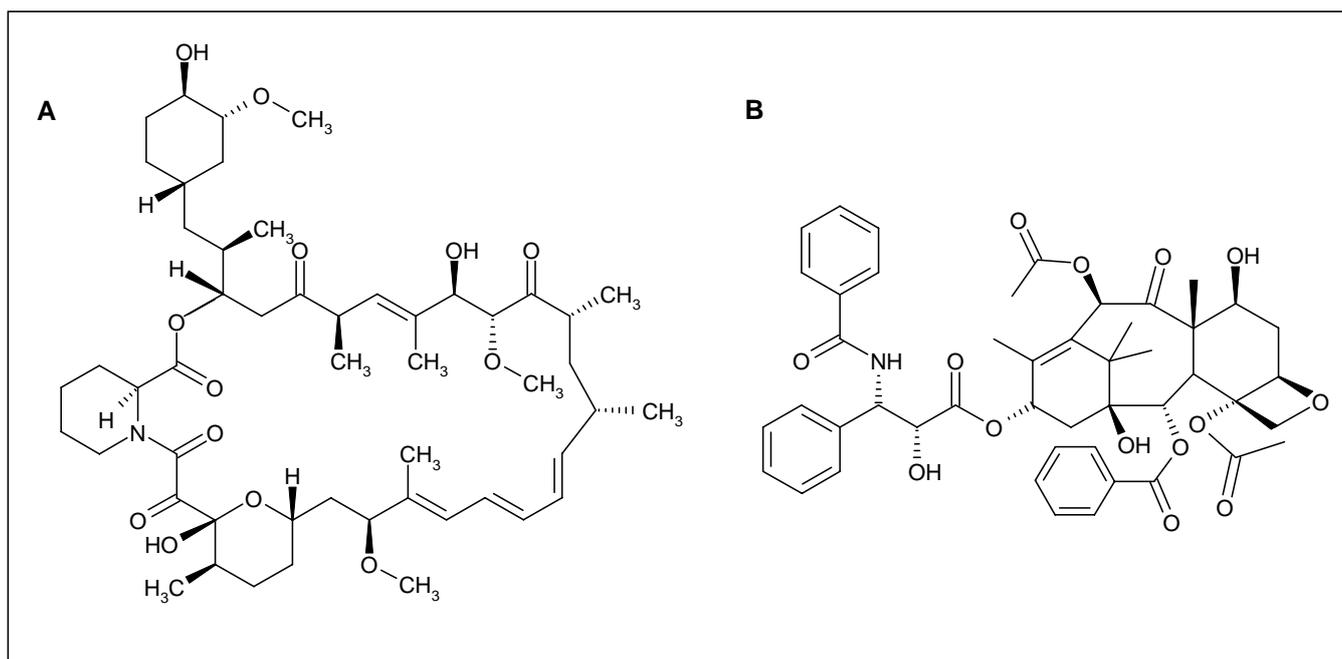


Figure I-10. Structures chimiques du sirolimus (A) et du paclitaxel (B).

Seuls deux stents de ce type ont été approuvés par la FDA : le stent Cypher<sup>TM</sup> (société Cordis) et le stent Taxus<sup>TM</sup> Express<sup>2TM</sup> (société Boston Scientific). Le stent Cypher<sup>TM</sup> (Figure I-11, A) est composé d'acier inoxydable 316L usiné par laser et électropoli. Sa structure métallique est tout d'abord recouverte d'une couche de parylène C (polymère hydrophobe biocompatible, Figure I-12), puis d'un mélange de 67% de PEVA (poly(éthylène-co-acétate de vinyle)) et 33% de PBMA (poly(méthacrylate de n-butyle)) dans lequel est incorporé le sirolimus. Enfin, une dernière couche de PEVA/PBMA est déposée sur les couches précédentes afin de prévenir une libération rapide du sirolimus après implantation de l'endoprothèse.

Le stent Taxus<sup>TM</sup> (Figure I-11, B) est également en acier inoxydable 316L, mais à la différence du Cypher<sup>TM</sup>, il ne possède pas de couche externe de polymère pour prévenir la libération trop rapide du principe actif. L'acier 316L est alors recouvert d'une couche d'élastomère Translute<sup>®</sup> (copolymère SIBS, poly(styrène-b-isobutylène-b-styrène)), dans lequel le paclitaxel est incorporé sous forme d'agrégats<sup>[33]</sup>.

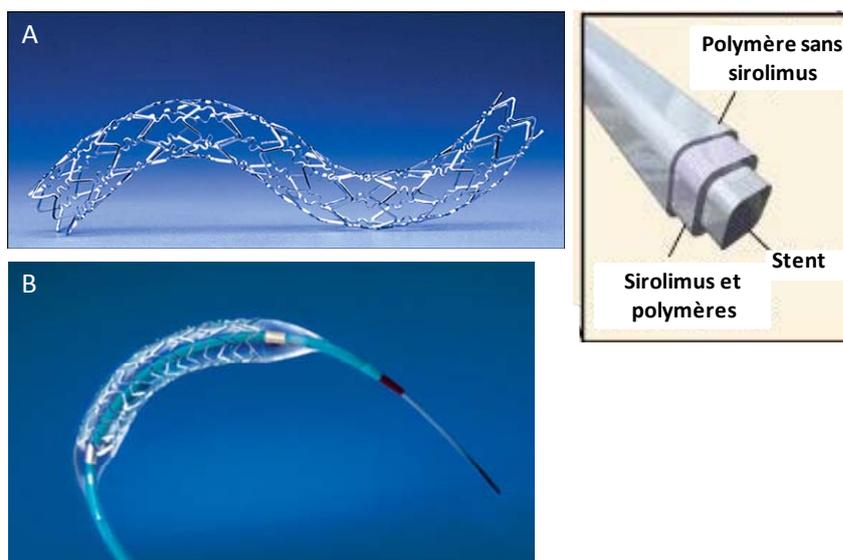


Figure I-11. A) Stent Cypher<sup>TM</sup>, B) Stent Taxus Express<sup>2TM</sup>.

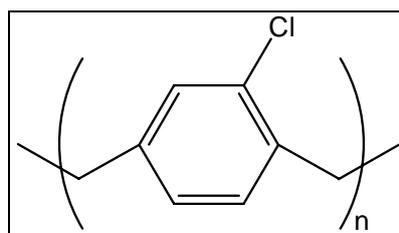


Figure I-12. Formule du parylène C.

Un grand nombre de tests cliniques ont comparé l'efficacité de ces stents actifs aux stents métalliques. Quelles que soient les études, les résultats indiquent toujours une diminution du taux de resténose pour les patients ayant bénéficié d'un DES <sup>[34-38]</sup>. Cependant, les auteurs ne sont pas en accord sur le risque de thrombose tardive liée au stent. Certaines études indiquent que le taux de thrombose provoquée par l'emploi des DES est identique à celle liée aux stents métalliques nu. D'autres études montrent que le taux de thrombose tardive est légèrement mais sensiblement plus important lorsque les DES sont utilisés <sup>[35-37, 39, 40]</sup>. Ces observations ont conduit à améliorer les stents à élution de principe actif pour donner naissance à la seconde génération de DES.

Différents DES de seconde génération sont actuellement en phase d'essai clinique. L'évaluation des complications cliniques telles que la resténose ou la thrombose tardive nécessite un suivi sur le long terme et sur un grand panel de patients. Il est ainsi difficile de se prononcer dès à présent sur l'innocuité de ce type de stent. Néanmoins, on peut se prononcer sur leur efficacité potentielle. Afin de rendre les DES plus efficaces et plus sûrs, les fabricants ont modifié les 3 composants des stents. Pour cela, ils ont développé de nouveaux principes actifs spécifiques, des polymères modifiés ou biodégradables et des treillis au design plus élaboré.

Commençons par les DES recouvert de polymères non biodégradables. Le modèle Xience V<sup>TM</sup> (société Abbot Vascular) (Figure I-13, A) fut le premier stent DES de seconde génération à avoir été approuvé par la FDA en 2007. Il est composé d'un alliage cobalt-chrome et délivre de l'everolimus (Figure I-14) dissout dans une matrice constituée de poly(fluorure de vinylidène-co-hexafluoropropylène) (PVDF-HPF). Ce principe actif est un dérivé du sirolimus qui inhibe la prolifération des cellules et en particulier des cellules musculaires lisses. C'est une drogue très lipophile, puissante, et rapidement absorbée par les tissus ce qui la rend très appréciable pour les prothèses intravasculaires. La quantité d'everolimus élue lors du premier mois est de 80%, puis les 20% restants sont élus sur environ 4 mois. Les résultats de la série d'essais cliniques SPIRIT suggèrent à la fois une excellente innocuité et une meilleure efficacité du Xience V<sup>TM</sup> par rapport aux stents métalliques et au stent Taxus<sup>TM</sup> Express<sup>2TM</sup>. Des données indirectes sous-entendent que ce modèle est comparable au stent Cypher<sup>TM</sup>, mais les conclusions finales n'ont pas encore été rendues <sup>[41]</sup>.

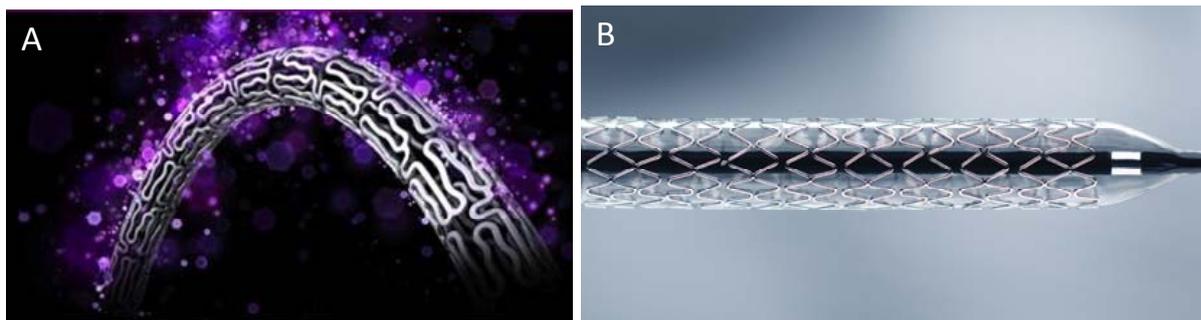


Figure I-13. A) Stent Xience V™, B) Stent Endeavor®.

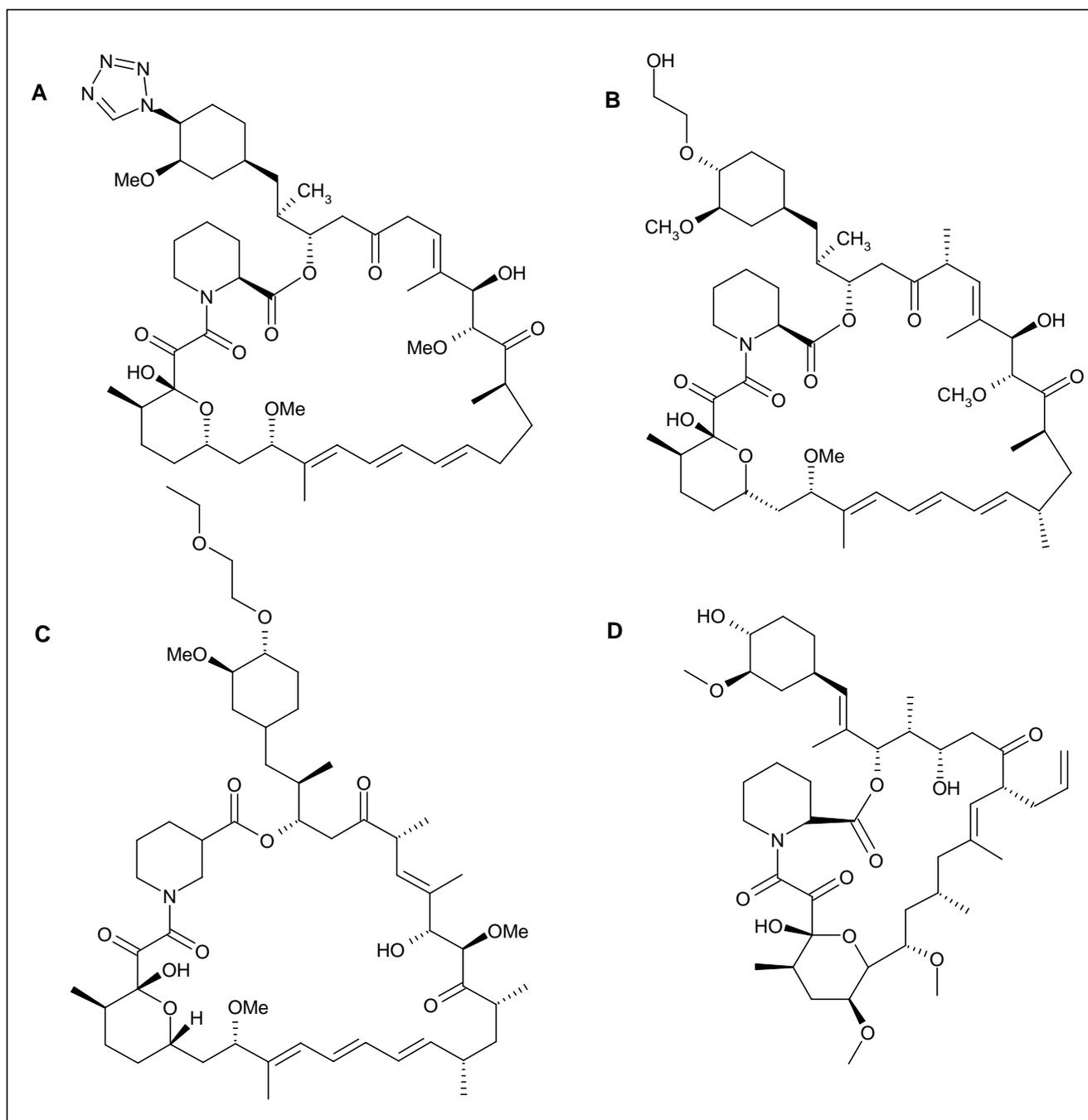


Figure I-14. Structures chimiques du zotarolimus (A), de l'everolimus (B), du biolimus A9 (C), du tacrolimus (D).

Le stent Endeavor<sup>®</sup> (société Medtronic) (Figure I-13, B) utilise un support métallique constitué d'un alliage de cobalt-chrome, ce qui lui confère une grande flexibilité et une excellente force radiale. Le support est alors recouvert d'une fine couche de phosphorylcholine (aux propriétés antithrombotiques), qui permet de mimer la surface naturelle des globules rouges et dans laquelle le zotarolimus est encapsulé. Le zotarolimus (Figure I-14), tout comme l'everolimus, est un dérivé du sirolimus au caractère lipophile plus marqué. L'Endeavor<sup>®</sup> libère environ 75% du zotarolimus pendant les premières 48h d'implantation puis le reste sur une dizaine de jours. Après des résultats de faisabilité encourageants lors de l'essai ENDEAVOR I, des essais randomisés ont été effectués sur de courtes périodes (1 an) en comparant le stent Endeavor<sup>®</sup> aux stents Cypher<sup>™</sup> et Taxus<sup>™</sup>. Le risque de thrombose tardive sur cette durée semble plus faible pour le stent Endeavor<sup>®</sup> que pour les DES de première génération. Une étude sur une plus grande durée est en cours [42]. Enfin, d'autres études comparant les stents Xience V<sup>™</sup> et Endeavor<sup>®</sup> sont également actuellement menées.

Les stents que nous venons de citer sont tous recouverts d'une couche durable, c'est-à-dire non biodégradable. Une fois le principe actif libéré dans sa totalité, cette couche subsiste et peut poser problème si elle se décolle de la structure métallique, d'où l'intérêt de développer des stents recouverts d'un polymère biorésorbable. On peut ainsi citer le stent BioMatrix<sup>™</sup> (Biosensors International) qui libère du biolimus A9 (Figure I-14), une molécule à l'activité anti-inflammatoire et anti-proliférative. Ce stent est constitué d'acier 316L recouvert de polylactide (PLA) dans lequel est dissout le biolimus A9. Le BioMatrix<sup>™</sup> libère alors le biolimus A9 dans la paroi artérielle tandis que le PLA est progressivement résorbé. Le même fabricant a développé le stent Axxion<sup>™</sup> à élution de paclitaxel. Dans ce cas, l'acier 316L est recouvert d'une surface biocompatible proche du glycocalix, un polysaccharide présent à la surface membranaire des cellules. Cette barrière polysaccharide est une surface hémocompatible semblable à l'endothélium.

Enfin, des stents recouverts de polymères biorésorbables au design unique peuvent être recensés. C'est le cas du stent CoStar<sup>®</sup> (société Conor MedSystems) dont la structure en alliage cobalt-chrome a été découpée au laser pour générer des réservoirs (Figure I-15). Le stent n'est pas entièrement recouvert d'une couche de polymère, seuls les réservoirs sont remplis d'un mélange de PLGA (poly(lactide-co-glycolide)) et de paclitaxel. Ainsi, lorsque le

principe actif a été libéré et que le copolymère s'est résorbé, il ne reste plus que la structure métallique inerte biologiquement. Cette société avance que la réduction du temps d'exposition des tissus au polymère doit, en théorie, diminuer les risques d'inflammation et d'événements thrombogéniques.

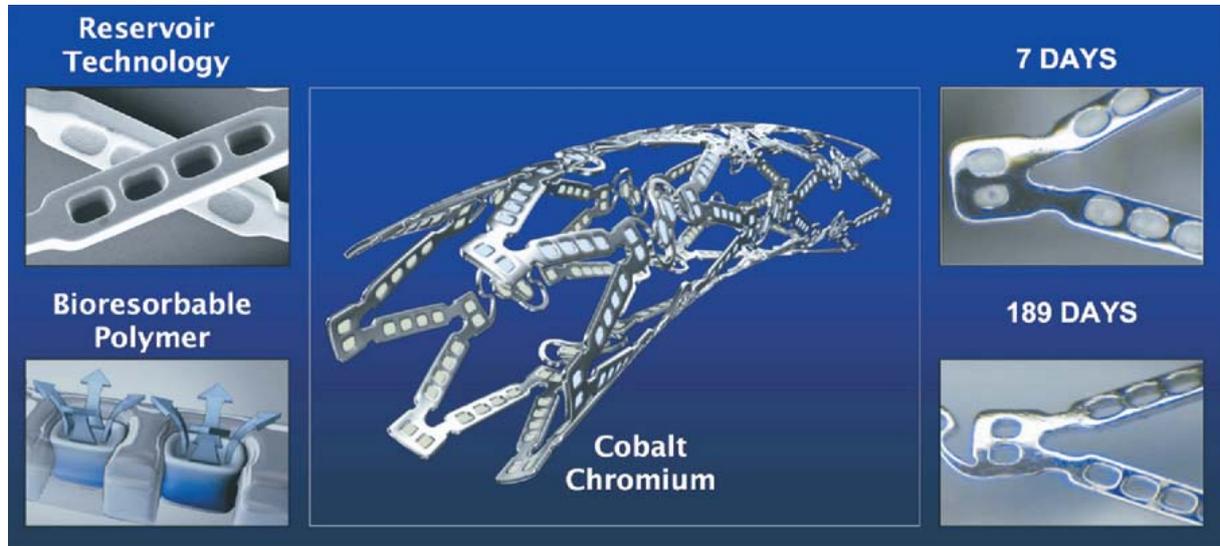


Figure I-15. Stent CoStar® après 7 jours et 6 mois d'implantation <sup>[43]</sup>.

Le stent Janus® (société Sorin) utilise une technologie identique au CoStar® puisque des réservoirs ont été formés dans le support en acier 316L. Toutefois, ceux-ci ne sont remplis que par du tacrolimus (Figure I-14) non mélangé à un polymère biodégradable. Afin de maintenir la cohésion du système, la surface du stent est recouverte d'un film de carbone thromborésistant. L'innovation tient ici dans le choix du principe actif. En effet, le tacrolimus présente des propriétés antibiotiques et est un immunosuppresseur avec un effet plus marqué sur les cellules musculaires lisses que sur les cellules endothéliales.

Aujourd'hui, les implantations de DES représentent plus de 80% du marché nord américain et presque 70% du marché français. Les résultats des différentes études sont parfois contradictoires et ne concluent pas toujours à un effet bénéfique des DES par rapport aux précédents stents. Cependant, on comprend très bien la bataille féroce que se livrent les fabricants compte tenu de l'importance du marché, d'où le nombre de DES élaborés ces dernières années.

A l'heure actuelle, ces derniers dispositifs recouverts de polymères biorésorbables ne sont pas tous autorisés car les données cliniques et angiographiques sur le court et le

moyen terme ne sont pas toujours disponibles. En France, seuls quatre DES sont autorisés : le stent Cypher<sup>TM</sup>, le stent Taxus<sup>TM</sup> Express<sup>2TM</sup>, le stent Endeavor<sup>®</sup> et depuis peu le stent Xience V<sup>®</sup>.

Grâce à l'incorporation de principes actifs de type immunosuppresseur et antiprolifératif, les DES ont conduit à une nette diminution du taux de resténose. En contrepartie le taux de thrombose tardive a légèrement augmenté avec ce type de stent, ce qui reste un problème clinique important. C'est dans ce contexte, qu'est apparue l'idée de développer des stents biorésorbables afin de s'affranchir au maximum des risques de thrombose.

#### I.2.4.d. Les stents en polymères biorésorbables

La technologie actuelle des endoprothèses coronaires repose sur des plateformes métalliques permanentes. Pourtant, il est admis que le stent est nécessaire seulement pendant la période de cicatrisation vasculaire qui suit l'implantation [44, 45]. Alors que les stents métalliques induisent une resténose dans 30 à 40% des cas, l'endothélisation est retardée dans le cas d'un stent délivrant un principe actif. Les stents métalliques ou les DES qui sont implantés de façon permanente sont en plus associés à un remodelage vasculaire constrictif sur le long terme (c'est-à-dire un processus cicatriciel de l'artère qui correspond à une diminution globale de sa lumière); en revanche les stents biorésorbables peuvent être complètement remplacés par les tissus ce qui peut permettre un remodelage vasculaire positif (Figure I-16).

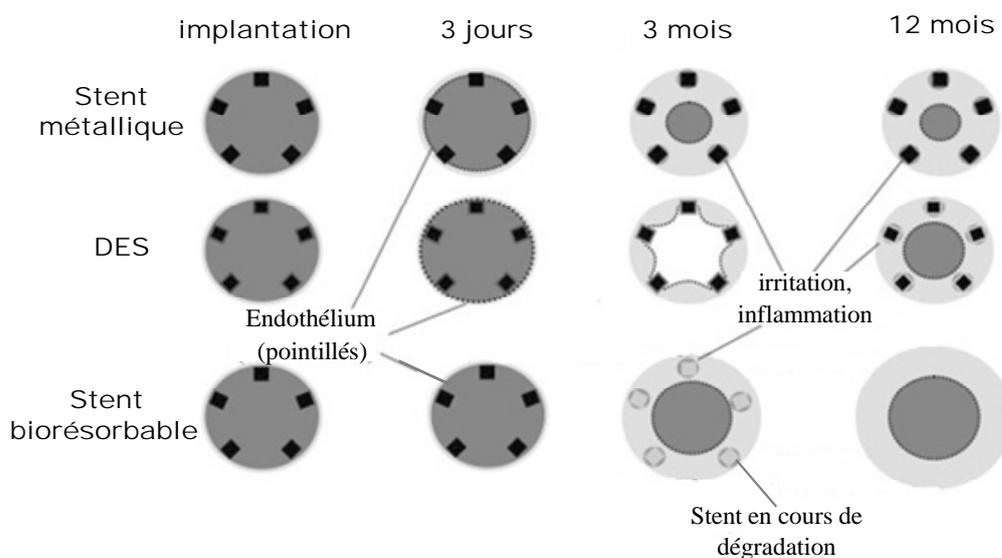


Figure I-16. Schéma des différents résultats après implantation d'un stent [46].

Les premiers travaux sur les stents biorésorbables ont été effectués par Stack et al. au milieu des années 80 qui élaborèrent un stent en poly(L-lactide) (PLLA). Ce modèle fut étudié *in vivo* et provoqua peu de thromboses, de faibles réponses inflammatoires et une croissance néointimale modérée [47]. Par la suite, de nombreux groupes de recherche ont travaillé sur ce sujet, sans poursuivre jusqu'à l'évaluation clinique. La plupart des polymères employés sont des polyesters aliphatiques tels que les polylactides (PLLA et PDLLA) [48], le poly(lactide-co-glycolide) [49] ou le polydioxanone [50]. Seuls trois types de stents en polymère biorésorbable ont été testés cliniquement. La première étude a été réalisée avec le stent Igaki-Tamai® en PLLA dont le design est zigzag hélicoïdal (Figure I-17, A). Sur les 15 patients traités (25 stents sur 19 lésions), le taux de resténose observé par lésion est de 10,5% (ou 6,7% par patient) après 3 mois et n'évolue pas après 6 mois. De plus, aucun recul élastique n'a été observé et il semble même que le stent continue à s'expanser pendant plus de 3 mois après l'intervention. Apparemment, dans un premier temps, le stent ne stimule pas l'hyperplasie intimale puisque les mesures de lumière artérielle sont identiques sur les durées de 3 et 6 mois [51].

Plus récemment, la société Abbott Vascular entreprit une étude clinique sur le stent BVS™ (Figure I-17, B). Composé de PLLA, il est recouvert de poly(D,L-lactide) (PDLLA) qui contient et contrôle la libération d'everolimus (Figure I-14, B). La période d'élution de l'everolimus a été estimée à 120 jours environ. Après 2 ans de suivi, le stent est absorbé et les observations ne montrent ni resténose, ni thrombose tardive [52].

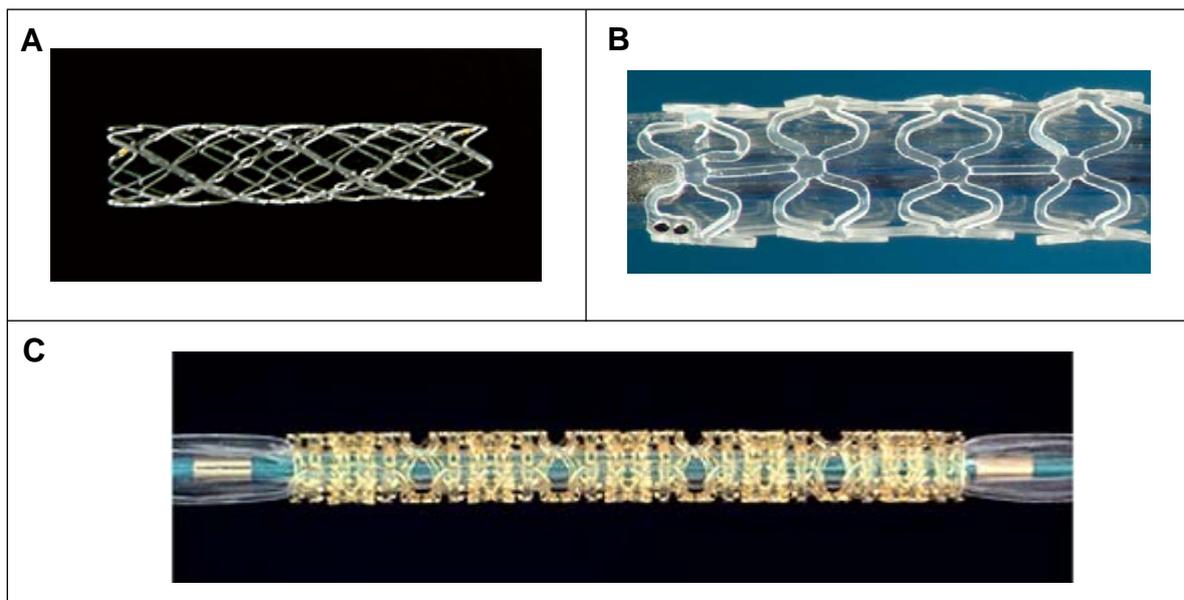


Figure I-17. Illustration des stents biorésorbables: A) stent Igaki-Tamai®, B) stent BVS™ et C) stent ReZolve™.

Enfin, le stent ReZolve™ de la société Reva Medical (Figure I-17, C) est en cours d'évaluation clinique. Cette endoprothèse est constituée d'un squelette en poly(carbonate de tyrosine) et élue du paclitaxel. Le mécanisme mécanique de blocage innovant de ce stent pourrait limiter le problème du recul élastique aigu du stent [53]. Tout comme le stent BVS™, ce modèle n'est pas encore disponible à la vente, faute d'études cliniques. Seul le stent Igaki-Tamai® est libre à la vente dans certains pays, dont l'Italie et l'Espagne depuis 2009, mais pas encore en France.

### I.2.5. Conclusion

Depuis la conception des premiers stents il y a moins de 30 ans, ce domaine d'application biomédical a suscité un vif intérêt au vu de la quantité et de la diversité d'endoprothèses élaborées. Les premières utilisations de stents ont révolutionné le traitement des athéroscléroses, mais elles ont aussi engendré un certain nombre de problèmes cliniques (resténose, thrombose) liés à la présence d'un corps étranger dans l'artère. La technologie a alors évolué en développant continuellement de nouveaux stents afin de limiter ces effets secondaires, mais aussi pour mieux répondre aux besoins médicaux.

Les stents actifs ont permis d'obtenir d'excellents résultats cliniques mais posent tout de même le problème de l'implantation permanente de la prothèse qui ne semble pas nécessaire. C'est ainsi qu'est apparue l'idée de développer des endoprothèses biorésorbables. La plupart des polymères biorésorbables actuellement testés sont des polyesters aliphatiques. Nous allons maintenant nous intéresser à ces polymères qui présentent un caractère biocompatible et possèdent des propriétés mécaniques et de dégradation adéquates pour cette application biomédicale.

## II. LES POLYESTERS ALIPHATIQUES

### II.1. Propriétés, biodégradation et applications

#### II.1.1. Les propriétés des polyesters aliphatiques

La famille des polyesters aliphatiques est relativement vaste et donne lieu à des applications variées, aussi bien dans le domaine biomédical que dans celui de l'emballage par exemple [54]. Alors que la structure générale des polyesters aliphatiques est constituée de

fonctions ester et de segments aliphatiques, la possibilité de faire varier les unités structurales leur confère un large panel de propriétés. Outre la possibilité d'accéder à des polyesters aux propriétés très différentes, ces polymères sont dégradables par simple hydrolyse de leur fonction ester, ce qui leur procure un intérêt supplémentaire.

Ces polymères peuvent être d'origine naturelle ou synthétique. Dans ce dernier cas, le monomère est issu soit des ressources pétrolières soit des agro-ressources.

Les seuls polyesters aliphatiques naturels sont les poly( $\beta$ -hydroxyalcanoate)s<sup>[55]</sup>, sont biosynthétisés par des microorganismes à partir d'amidon de maïs ou de pomme de terre. Les poly(3-hydroxyalcanoate)s les plus connus sont les poly(3-hydroxybutyrate) (PHB) et le poly(3-hydroxyvalérate) (PHV). Ces polymères présentent une bonne perméabilité à l'oxygène, une bonne résistance au rayonnement ultra-violet et sont résistants mais peu flexibles (Tableau I-2). Leurs applications demeurent rares. La plus importante est connue sous le nom de Biopol<sup>TM</sup> : elle utilise des copolymères poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalérate)s dans le domaine de l'emballage, des adhésifs et des filtres.

Tableau I-2. Propriétés thermiques et mécaniques de certains polyesters aliphatiques<sup>[58]</sup>.

Polymère	$\overline{M}_w$ (g/mol)	T <sub>g</sub> (°C)	T <sub>f</sub> (°C)	Résistance à la traction (MPa)	Module de Young (MPa)	Elongation à la rupture (%)
PLLA	50 000	54	170	28	1200	6,0
PLLA	100 000	58	159	50	2700	3,3
PLLA	300 000	59	178	48	3000	2,0
PDLLA	20 000	50	–	nd	nd	nd
PDLLA	107 000	51	–	29	1900	5,0
PGA	50 000	35	210	340-390	7000	15-35 <sup>a</sup>
PHB	370 000	1	171	36	2500	2,5
P(HB-11%HV) <sup>b</sup>	529 000	2	145	20	1100	17
PCL	44 000	-62	57	16	400	80

nd : non déterminé, – : non applicable, <sup>a</sup>pour des fibres (Polymer Data Handbook), <sup>b</sup>% molaire.

Les polyesters d'origine synthétique sont nombreux. Toutefois, il est possible de différencier les polyesters dont le monomère provient d'agro-ressources (cas du polylactide), des polyesters dont le monomère est d'origine pétrochimique.

Les poly( $\omega$ -hydroxyalcanoate)s ou polylactones sont synthétisés à partir de lactones. Celles-ci sont assez répandues dans la nature, mais la majorité des monomères utilisés est issue du pétrole ( $\epsilon$ -caprolactone ( $\epsilon$ -CL),  $\delta$ -valérolactone ( $\delta$ -VL)). La poly( $\epsilon$ -caprolactone) (PCL) est un polymère très étudié depuis de nombreuses années. C'est un polymère semi-cristallin dont la température de fusion (T<sub>f</sub>) varie entre 59 et 64°C selon son

taux de cristallinité et dont la température de transition vitreuse ( $T_g$ ) avoisine  $-60^\circ\text{C}$  <sup>[56]</sup>. Les propriétés mécaniques indiquent que ce polymère est assez résistant et ductile. De plus, compte tenu de sa  $T_g$ , il se comporte en élastomère à température ambiante (Tableau I-2).

Les poly( $\alpha$ -hydroxyacides) sont les polyesters aliphatiques les plus utilisés. Parmi eux, les polylactide (ou acide polylactique - PLA) et polyglycolide (ou acide polyglycolique - PGA) ainsi que leurs copolymères (PLGA) ont largement été étudiés et caractérisés. Le PLA peut être synthétisé de deux manières : soit par polycondensation de l'acide lactique soit par polymérisation par ouverture de cycle du dimère cyclique correspondant, le lactide (nous reviendrons en détail sur ces réactions dans le paragraphe II.2). Il existe deux isomères de l'acide lactique, l'acide L-lactique et l'acide D-lactique. Lorsque la production de cet acide dérive de la pétrochimie, l'acide obtenu est alors un mélange racémique des formes L et D. La fermentation du dextrose conduit quant à elle principalement à la forme L (99,5%). Ces deux isomères L et D permettent de synthétiser 3 dimères cycliques différents (Figure I-18). Le mélange racémique du L-lactide et du D-lactide est nommé le D,L-lactide <sup>[57]</sup>.

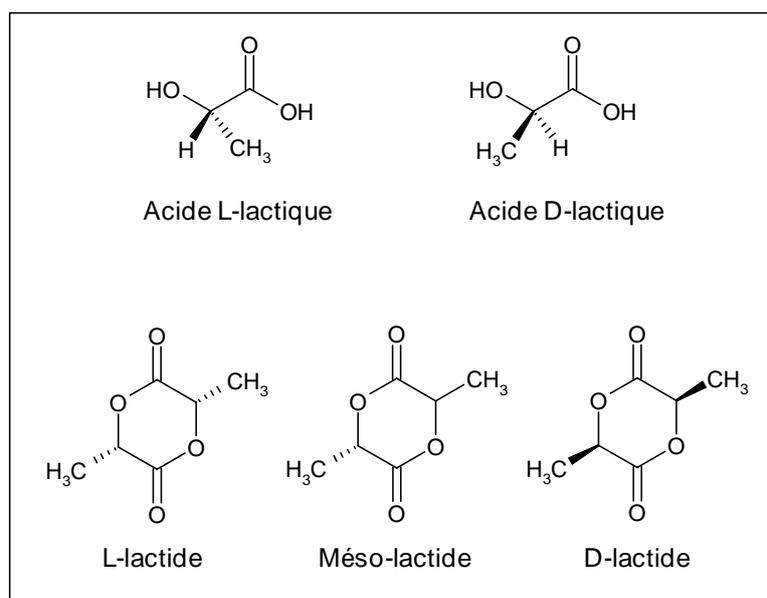


Figure I-18. Structure des différents lactides.

Le poly(L-lactide) (PLLA) et le poly(D-lactide) (PDLA) sont des polymères semi-cristallins qui ont des propriétés physiques similaires, alors que celles du poly(D,L-lactide) (PDLLA, polymère racémique amorphe) sont différentes (Tableau I-2). Comme pour les polyesters cités précédemment, les propriétés des PLA dépendent de plusieurs facteurs tels que la masse molaire, la microstructure, le taux de cristallinité, le procédé de mise en forme,

etc... Cependant, pour des utilisations nécessitant une meilleure résistance mécanique ou un temps de dégradation plus long, le PLLA sera préféré au PDLA.

Les propriétés de ces polymères limitent parfois l'application envisagée. Néanmoins, en synthétisant des copolymères ou bien en réalisant des mélanges de polymères, il est possible d'atteindre des propriétés suffisantes pour l'application. Parmi les copolyesters courants on peut citer les copolymères de lactide et d' $\epsilon$ -CL. Ces copolymères, généralement à blocs, allient la ductilité et l'hydrophobie de la PCL à la résistance et au temps de dégradation plus court du PLA.

Les copolymères de lactide et glycolide ont été les premiers à être commercialisés dans le domaine des biomatériaux. La possibilité de moduler le ratio des unités structurales L-lactide, D-lactide, et glycolide au sein des copolymères ainsi que leur répartition le long de la chaîne donne accès à une grande variété de PLGA aux propriétés très différentes (temps de dégradation et comportement mécanique différents liés à la  $T_g$  voire à la  $T_f$ ).

### II.1.2. La biodégradation des polyesters aliphatiques

Avant de décrire les différents modes de dégradation des polyesters aliphatiques, il serait préférable de définir un certain nombre de termes (dégradation, biodégradation, bio-assimilation...) pour éviter toute confusion.

**La dégradation** est un changement délétère des propriétés du polymère causé par un clivage chimique des chaînes macromoléculaires.

**La biodégradation** est un processus de dégradation provoqué par une activité biologique (micro-organismes, enzymes).

Un matériau polymère **biorésorbable** est constitué de chaînes macromoléculaires qui seront dégradées ou biodégradées, jusqu'à disparition totale du matériau et des produits de dégradation hors de l'organisme (métabolisation ou filtration rénale).

**La bioassimilation** est la conversion totale d'un composé en dioxyde de carbone (sous les conditions aérobies) ou en méthane (sous les conditions anaérobies), en eau, en sels minéraux et en biomasse par des micro-organismes.

La dégradation des polyesters aliphatiques peut être divisée en deux voies: la dégradation en milieu abiotique (dégradation hydrolytique) et la dégradation en milieu biotique qui rassemble à la fois des dégradations enzymatique et microbienne.

Les poly( $\alpha$ -hydroxyacide)s sont des polymères bioassimilables puisqu'ils se dégradent en CO<sub>2</sub> et H<sub>2</sub>O alors éliminés par l'organisme. Leur dégradation est essentiellement hydrolytique, mais plusieurs études ont montré que certaines enzymes pouvaient accélérer cette dégradation. Ainsi, la vitesse d'hydrolyse du PGA est accélérée en présence d'enzymes comme la carboxypeptidase A, l' $\alpha$ -chymotrypsine, la clostridiopeptidase A et la ficine<sup>[59]</sup>. La protéinase K\* semble aussi accélérer fortement la dégradation hydrolytique du PLA, notamment par une dégradation préférentielle des unités L par rapport aux D<sup>[60]</sup>. Cependant le clivage hydrolytique des fonctions ester reste le facteur prédominant dans la dégradation des poly( $\alpha$ -hydroxyacides). Les temps de dégradation sont néanmoins très différents d'un polymère à un autre. En effet, à masse molaire équivalente, le PLLA semi-cristallin a une durée de vie beaucoup plus longue que le PDLA, qui se dégrade lui-même plus lentement que les copolymères PLGA (Tableau I-3). Ces copolymères de lactide et de glycolide se dégradent plus rapidement que les PLA en raison de leur plus forte hydrophilie apportée par l'incorporation des unités glycolides dans la chaîne. Enfin, ces poly( $\alpha$ -hydroxyacide)s ne sont pas réellement dégradés par les micro-organismes. Par exemple, lorsqu'un PLA est placé dans un milieu de dégradation comprenant des micro-organismes, la dégradation hydrolytique et abiotique est prédominante. Lorsque des oligomères de masse molaire suffisamment faible sont formés par l'hydrolyse, les micro-organismes présents dans le milieu peuvent alors les bioassimiler. De ce fait, la dégradation devient biotique<sup>[61]</sup>.

Tableau I-3. Temps de dégradation de quelques polymères de LA et GA<sup>[64]</sup>.

<b>Polymère</b>	<b>Temps moyen de dégradation (en mois)</b>
<b>Nom, composition molaire</b>	
Poly(L-lactide)	18-24
Poly(D,L-lactide)	12-16
Poly(D,L-lactide-co-glycolide) 85:35	5
Poly(L-lactide-co-glycolide) 50:50	2
Poly(D,L-lactide-co-caprolactone) 90:10	2
Polyglycolide	2-4

---

\* La protéinase K est une protéase végétale, donc non présente dans l'organisme. Par conséquent, le PLA est juste hydrolysé s'il est implanté dans le corps humain.

La dégradation des polylactones a été largement étudiée. La vitesse de dégradation hydrolytique de la PCL est plus lente que celle des poly( $\alpha$ -hydroxyacides). La PCL est très hydrophobe de par les nombreux groupes méthylène qui la composent, d'où un temps de dégradation variant de 2 à 4 ans selon les caractéristiques du polymère (masse molaire, cristallinité...). La dégradation de la PCL en milieu biotique, au contact d'enzymes ou de micro-organismes (présents dans les sols, les eaux..), est beaucoup plus rapide qu'en milieu aqueux tamponné. Ainsi, après seulement 72 heures en milieu aqueux tamponné en présence de la lipase *Pseudomonas*, la PCL présente une perte de masse de 80% <sup>[62]</sup>. Une étude de dégradation de la PCL dans des eaux naturelles contenant des micro-organismes a également montré une perte de masse totale après seulement 28 jours <sup>[63]</sup>.

Les poly(3-hydroxyalcanoate)s se dégradent en milieu enzymatique. Plusieurs auteurs ont confirmé cette dégradation même si l'hydrolyse y contribue aussi. Suite à la colonisation de la surface du matériau par une bactérie ou un champignon, ces derniers excrètent une dépolymérase extracellulaire qui dégrade le polymère situé à proximité de la cellule. Globalement, la vitesse de dégradation du PHB est plus rapide de 3 à 4 ordres de grandeur avec la PHB dépolymérase que lors d'une simple dégradation hydrolytique <sup>[65]</sup>. Comme les polylactones, ces polyesters sont donc biodégradables et biorésorbables dans des milieux particuliers.

### II.1.3. Les principales applications

Compte tenu de leur biocompatibilité et de leur mode de dégradation, ces différents polyesters ont trouvé un grand nombre d'applications et plus particulièrement dans les domaines de l'emballage et du biomédical. Cependant, comme le coût de production de ces polymères est élevé comparé aux polymères de commodité ou même techniques, leurs applications sont souvent spécifiques et à haute valeur ajoutée.

Les applications médicales de ces polyesters aliphatiques sont nombreuses puisqu'elles englobent les sutures chirurgicales, les dispositifs de fixation orthopédiques et les prothèses vasculaires. Ils sont également employés en ingénierie tissulaire ou encore pour la libération contrôlée de principes actifs.

### II.1.3.a. Les fils de suture et implants biorésorbables

Le développement des sutures résorbables en polyesters aliphatiques remonte aux années 60. Lorsque les tissus (peau et muscles) sont endommagés suite à une coupure profonde ou à une fracture, il est nécessaire d'aider le corps à accomplir une reconstruction en implantant une suture pour maintenir ces tissus. Mais, une fois la période de guérison achevée, la présence des sutures peut devenir indésirable et il est préférable de les retirer. En utilisant des sutures résorbables, le problème est résolu puisque celles-ci se résorbent progressivement après avoir permis aux tissus de se reconstruire. Aujourd'hui, les sutures biorésorbables commercialisées se présentent sous forme de monofilaments, multifilaments ou filaments tressés. Les sutures multifilaments sont simples à manipuler mais présentent un risque d'infection et de friction au contact du tissu. A l'opposé, le risque d'infection est beaucoup plus faible avec les sutures monofilaments mais celles-ci ne sont pas aussi faciles à manipuler. L'essentiel des sutures disponibles sur le marché sont composés de PGA, de PLA ou de leurs copolymères (Tableau I-4).

Tableau I-4. Sutures chirurgicales résorbables commercialisées <sup>[66]</sup>.

Nom	Composition	Fabricant	Dégradation (jours)
Dexon®	PGA	Davis and Geck	90-120
Maxon®	Poly(GA-co-TMC)	Davis and Geck	180-210
Vicryl®	Poly(L-LA-co-GA) (8/92)	Ethicon	56-70
Monocryl®	Poly(ε-CL-co-GA)	Ethicon	90-120
PDSII®	Poly(p-DO)	Ethicon	180-210
Polysorb®	Poly(GA-co-L-LA) (18/82)	US Surgical	56-70
Biosyn®	Poly(p-DO-co-TMC-co-GA) (14/26/60)	US Surgical	90-110
Polysyn®	PGA	Lukens	50-90

<sup>a</sup> p-DO : para-dioxane, <sup>b</sup>TMC : carbonate de triméthylène, <sup>c</sup> GA : acide glycolique ou glycolide

Les dispositifs de fixation orthopédiques sont constitués des mêmes polymères que les fils de suture. Les principaux dispositifs orthopédiques (vis, broches et plaques) sont regroupés dans le tableau I-5. Ces produits sont utilisés pour la chirurgie réparatrice du ménisque ou des ligaments en petite traumatologie.

Tableau I-5. Quelques dispositifs orthopédiques commercialisés<sup>[66]</sup>.

Nom	Composition	Fabricant	Utilisation
Sysorb®	PDLLA	Synos	
Endofix®	Poly(GA-co-TMC) ou PLLA	Acufex	
Arthrex®	PLLA	Arthrex	Vis pour la chirurgie des ligaments
Bioscrew®	PLLA	Linvatec	
Phusiline®	Poly(L-LA-co-D,L-LA)	Phusis	
Biologically Quiet®	Poly(GA-co-D,L-LA)	Instrument Makar	
SmartScrew®	PLLA	Bionx	
Biofix®	Poly(L-LA) ou poly(GA)	Bionx	Plaques, vis, broches
Resor-Pin®	PLLA ou PDLLA	Geistlich	(réparation du ménisque,
LactoSorb®	Poly(GA-co-L-LA)	Lorenz	des ligaments)
Lactasorb®	PLLA	Davis and Geck	Agrafes anastomées

Le PGA et le PLA sont des matériaux de choix pour la fixation orthopédique puisqu'ils présentent un module de Young élevé et une grande résistance à la traction (Tableau I-2). Par rapport aux métaux, ces matériaux ont l'avantage de ne pas se corroder, de ne pas induire de déviation des contraintes secondaires et de se résorber. Cependant, une inflammation peut se produire à proximité de l'implant. Elle est attribuée à une acidose due à la libération d'oligomères ou d'acide (lactique et/ou glycolique) pendant la dégradation<sup>[67]</sup>.

D'autres applications dans le domaine des implants biorésorbables peuvent être citées telles que les membranes pour le traitement des lésions parodontales (CYTOPLAST Resorb®), la peau et les cartilages artificiels (Dermagraft®, Neocyte®). De plus, de nombreux autres dispositifs sont à l'étude (stents, vaisseaux sanguins artificiels, greffons vasculaires, guides de nerfs, pansements bioactifs...).

Après les différents implants biorésorbables, la deuxième grande application biomédicale des polyesters aliphatiques concerne la libération contrôlée de principes actifs.

#### II.1.3.b. Les systèmes à libération contrôlée

Les systèmes à libération contrôlée ont beaucoup d'avantages comparés aux systèmes d'administration classiques. Ils sont plus efficaces d'un point de vue thérapeutique, moins toxiques et peuvent permettre de contrôler la vitesse de libération du principe actif.

Ceci contribue alors à limiter les fréquences d'administration, notamment pour les principes actifs rapidement métabolisés ou éliminés (Figure I-19).

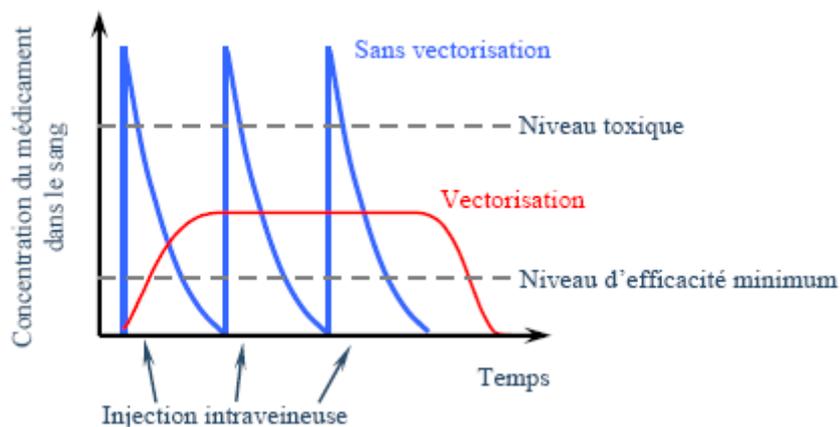


Figure I-19. Evolution de la concentration en principe actif pour des injections parentales conventionnelles et avec un système de libération contrôlée.

La plupart des systèmes à libération contrôlée sont à base de microsphères, microparticules ou implants contenant le principe actif. La libération contrôlée du médicament se fait par diffusion à travers la matrice polymère et/ou par l'hydrolyse de celle-ci au cours du temps. Le PLA et ses copolymères de D,L-lactide, de glycolide et d' $\epsilon$ -caprolactone ont été largement testés pour encapsuler différentes drogues depuis vingt ans, en raison de leur dégradabilité et de leur biocompatibilité.

Le premier système à libération contrôlée a été mis au point par Pitt et al. <sup>[68]</sup>, au début des années 80. Le Capronor<sup>®</sup> est composé d'une matrice PCL qui libère un contraceptif (Norgestrel<sup>®</sup>). Depuis, de nombreux systèmes à libération contrôlée ont vu le jour. Ils sont amorphes, souvent constitués de PLGA à forte teneur en glycolide, ce qui conduit à une libération du principe actif plus prolongée (par rapport aux composés semi-cristallins) et à leur élimination rapide de l'organisme par hydrolyse. La littérature regorge d'exemple de microparticules et de formulations basées sur du PLGA qui contrôlent la libération d'un principe actif. Des produits comme le Decapeptyl<sup>®</sup> (Ipsen-Beaufour, France) ou l'Enantone<sup>®</sup> (Takeda, Japon) ont été commercialisés pour traiter le cancer de la prostate.

### II.1.3.c. L'ingénierie tissulaire

Aujourd'hui, l'application potentielle des polyesters aliphatiques la plus prometteuse est l'ingénierie tissulaire. Cette technique consiste à cultiver des cellules sur un matériau support (« scaffold ») dégradé ou biodégradable pour obtenir un néotissu qui, après implantation, participera à la reconstruction tissulaire. Les tissus visés sont la peau, les os, le cartilage ainsi que les ligaments [69]. A nouveau, parmi les divers « scaffolds » biodégradables, ceux à base de PLGA paraissent les plus attrayants [70].

### II.1.3.d. L'emballage

En dehors des applications biomédicales, l'utilisation des polyesters aliphatiques dans le domaine de l'emballage (emballage en vrac, sacs compostables, gobelets plastiques) est très importante puisqu'elle constitue environ 90% de la demande. Les considérations environnementales ont conduit au développement de ces emballages « propres ». Aussi, les fabricants se sont intéressés aux polymères dégradables au contact de l'eau ou de micro-organismes. Les produits existants sont composés entre autres de PCL, de PLA et de PHB. La société Novamont a commercialisé le Mater-Bi® composé de PCL et d'amidon, qui est utilisé pour les emballages ou les films de paillage. Le P(3-HB) est vendu sous le nom de Biomer® par la société du même nom et sous le nom de Biopol® par Métabolix. Enfin, le PLA trouve déjà de multiples applications dans le domaine de l'emballage et est notamment commercialisé par Cargill (Nature Works®) (Figure I-20).



Figure I-20. Exemples d'emballages biodégradables.

Après avoir décrit les propriétés et les applications des polyesters aliphatiques, nous allons aborder la synthèse de ces polymères en nous focalisant sur le PLA, le PGA et leurs copolymères qui font l'objet de ces travaux de thèse.

## II.2. La synthèse des polyesters aliphatiques

### II.2.1. Généralités <sup>[71, 72, 73]</sup>

Les polyesters aliphatiques peuvent être classés en 2 catégories selon leur mode d'obtention. La polycondensation d'un diacide et d'un diol ou d'un acide  $\omega$ -hydroxycarboxylique conduit à des polyesters de faible masse molaire (ou des oligomères). Par contre, la polymérisation par ouverture de cycle (POC) d'esters cycliques conduit à des polymères de masse molaire plus élevée.

Dans le cas des PLA, PGA et de leurs copolymères, la polycondensation de l'acide lactique et/ou de l'acide glycolique fournit des oligomères de masses molaires n'excédant pas quelques milliers de g/mol. Malgré son faible coût, cette voie de production présente plusieurs inconvénients. Tout d'abord, la réaction a lieu à des températures élevées (130-190°C) et sur de longues durées. Ensuite, l'eau générée par la condensation des acides doit être éliminée du milieu réactionnel afin de déplacer l'équilibre vers l'estérification, ce qui devient de plus en plus difficile au cours de la réaction et qui limite l'obtention de conversions élevées. Même en prenant des précautions, les polymères synthétisés par cette méthode ont des faibles degrés de polymérisation et des indices de polymolécularité élevés (Schéma I-1). Toutefois, Ajioka et al. <sup>[74]</sup> ont rapporté la synthèse d'un PLA de forte masse molaire (300 000g/mol) par cette technique grâce à un procédé de distillation azeotropique, un catalyseur à forte activité et un solvant à bas point d'ébullition.

En 1932, Carothers réalisa les premières polymérisations par ouverture de cycle de lactones et de carbonates. Aujourd'hui, la polymérisation par ouverture de cycle du lactide et/ou du glycolide est une méthode employée commercialement (Schéma I-1). Les esters cycliques, dimères cycliques des acides correspondants, sont produits par craquage thermique des oligomères. La POC a lieu dans des conditions plus douces que la polycondensation et conduit à des polymères de plus forte masse molaire et de plus faible indice de polymolécularité.

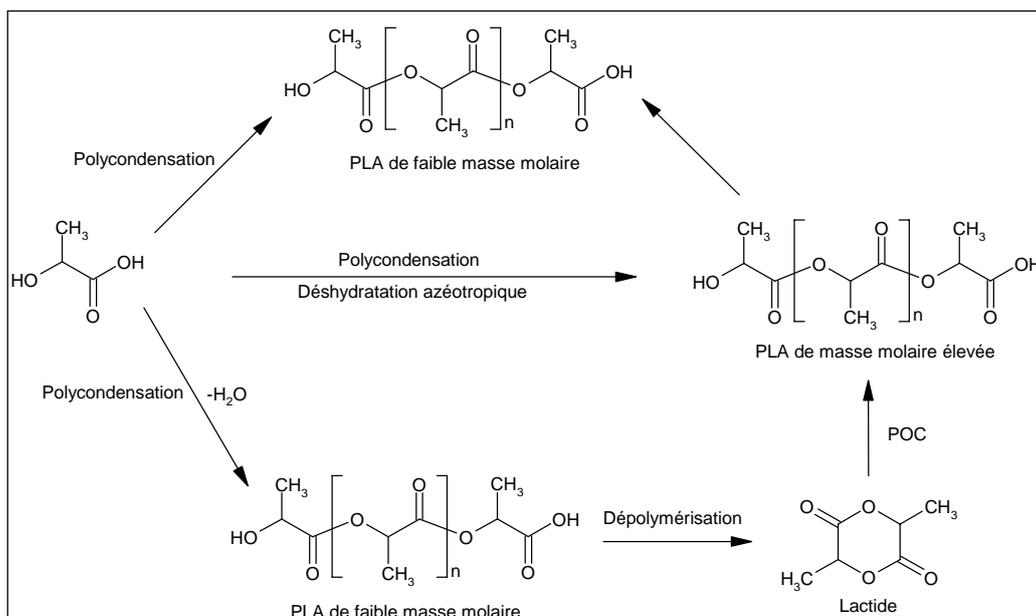


Schéma I-1. Méthodes de synthèse du PLA.

Cette POC connaît tout de même quelques limitations. Comme toutes les polymérisations, c'est une réaction équilibrée conduisant à une concentration en monomère à l'équilibre non négligeable. Cet équilibre entre espèce active et monomère est régi par la thermodynamique. En accord avec les lois de la thermodynamique, la polymérisation est possible seulement si l'énergie libre de polymérisation  $\Delta G_p$  est négative. Pour la majorité des polymérisations par ouverture de cycle, l'enthalpie ( $\Delta H_p$ ) et l'entropie ( $\Delta S_p$ ) de polymérisation sont négatives dues à la libération des contraintes exercées sur le cycle lors de son ouverture. Dans ces conditions, il existe une température plafond ( $T_c$ ) au-delà de laquelle la dépolymérisation est prédominante. Il faut donc considérer un équilibre polymérisation-dépolymérisation (Schéma I-2). Nous reviendrons sur cette notion dans le chapitre II de ce manuscrit.

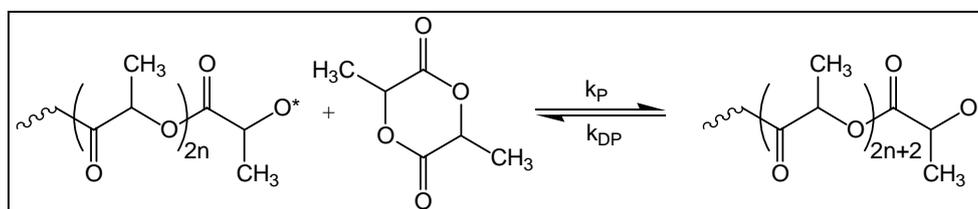


Schéma I-2. Equilibre de polymérisation-dépolymérisation.

D'autre part, il existe des réactions secondaires pouvant nuire au bon contrôle de la réaction. Ces réactions secondaires sont des réactions de transfert faisant intervenir les chaînes de polymère en croissance. Elles sont appelées réactions de transestérification et peuvent être

intramoléculaires (réactions de rétroscission) ou intermoléculaires (réactions de redistribution) :

- La transestérification intramoléculaire, comme son nom l'indique, a lieu au sein d'une même chaîne de polymère, et conduit à la formation d'un oligomère cyclique de quelques unités (Schéma I-3). Il en résulte une diminution du degré moyen de polymérisation et une augmentation de l'indice de polymolécularité.
- La transestérification intermoléculaire fait intervenir deux chaînes en croissance et induit une modification aléatoire des longueurs de chaînes (Schéma I-4). Dans ce cas seul l'indice de polymolécularité est augmenté.

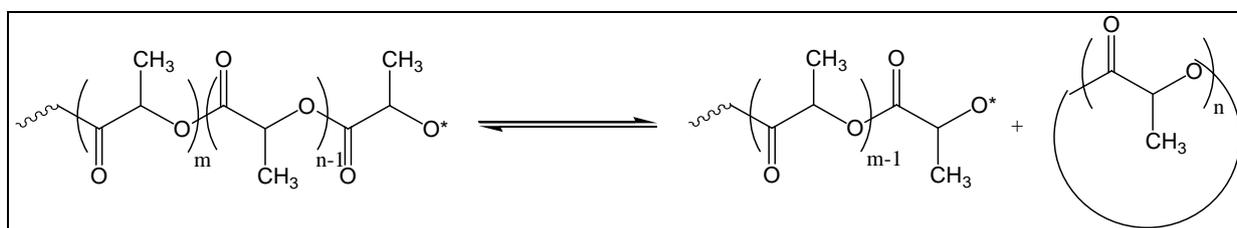


Schéma I-3. Réaction de transestérification intramoléculaire ou de rétroscission dans le cas du polylactide.

La probabilité d'existence de ces réactions est plus ou moins importante selon les conditions expérimentales mises en jeu. Elles dépendent de la température et de la durée de polymérisation, mais aussi de la nature du monomère et de l'amorceur.

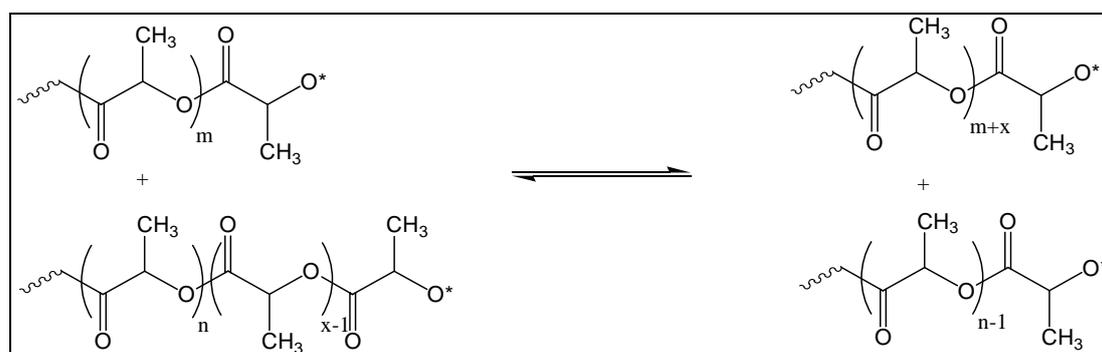


Schéma I-4. Réaction de transestérification intermoléculaire ou de redistribution dans le cas du polylactide.

La polymérisation par ouverture de cycles d'esters cycliques peut être amorcée par une grande variété de composés : complexes métalliques, composés organiques ou enzymes ; avec ou sans alcool. Selon le mécanisme induit par l'amorceur, la POC peut être classée en 4 groupes distincts : polymérisation anionique, polymérisation cationique, polymérisation pseudo-anionique ou par coordination, polymérisation enzymatique que nous aborderons

successivement. Enfin nous présenterons brièvement la polymérisation amorcée par des espèces non métalliques.

## II.2.2. Polymérisation par ouverture de cycle : voies ioniques

### I.2.2.a. La polymérisation cationique

Les amorceurs utilisés en polymérisation par ouverture de cycle par voie cationique sont en général des acides protiques (HCl, RCOOH, RSO<sub>3</sub>H...), des acides de Lewis (AlCl<sub>3</sub>, BF<sub>3</sub>, FeCl<sub>3</sub>, ZnCl<sub>2</sub>...), des agents alkylants (sels de carbénium stables ou sels d'oxonium tels que Et<sub>3</sub>O<sup>+</sup>, BF<sub>4</sub><sup>-</sup>) et des agents acylants (ions acylium).

Cette voie de polymérisation n'est pas encore totalement comprise puisque la nature des sites actifs n'a pas été complètement identifiée pour toutes les réactions étudiées. En 1962, Cherdron <sup>[75]</sup> proposa le premier mécanisme reposant sur l'attaque électrophile de l'oxygène endocyclique suivie du clivage de la liaison O-acyle avec formation d'un ion acyl carbonium capable de propager la réaction. Ce n'est qu'en 1984 que ce mécanisme fut remis en cause par Penczek et al. qui montrèrent, par RMN et IR, l'existence de bout de chaînes fonctionnalisées par des esters méthyliques. Le mécanisme alors proposé par Penczek <sup>[76]</sup> implique tout d'abord l'alkylation de l'atome d'oxygène exocyclique puis la coupure de la liaison O-alkyle (Schéma I-5).

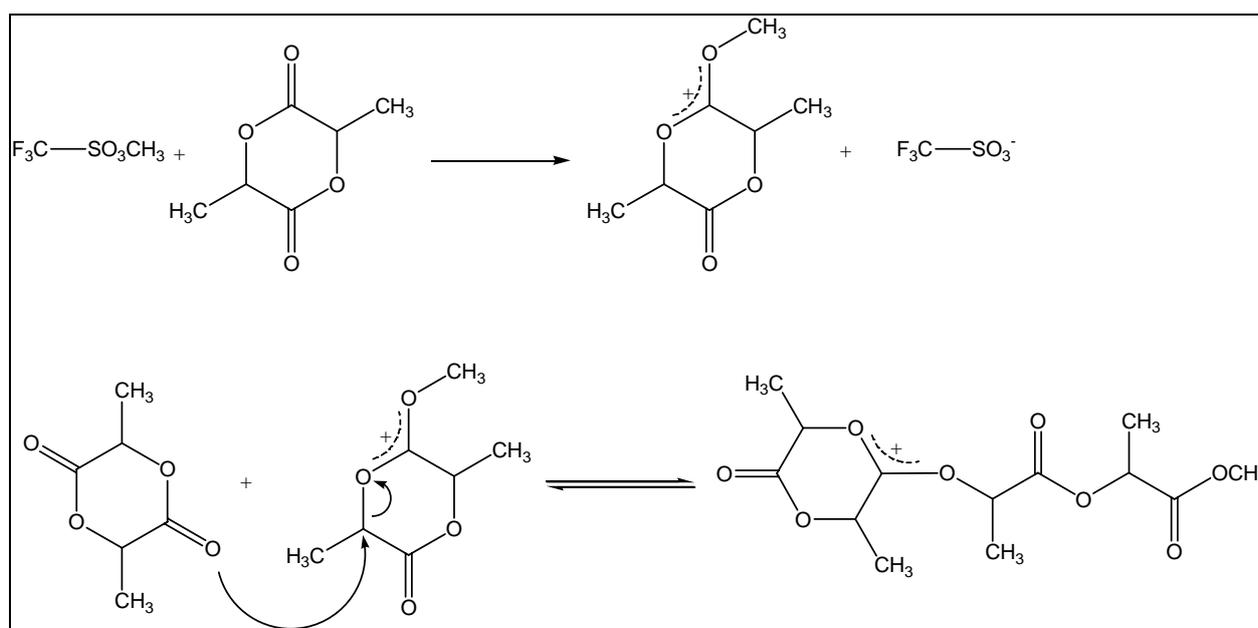


Schéma I-5. Mécanisme de la polymérisation par ouverture de cycle du lactide amorcée par voie cationique.

La polymérisation par ouverture de cycle par voie cationique présente plusieurs inconvénients majeurs. Premièrement, peu d'amorceurs sont susceptibles de promouvoir la polymérisation. Kricheldorf et Dunsing <sup>[77]</sup> ont d'ailleurs testé l'efficacité de nombreux amorceurs de type acides de Brønsted, acides de Lewis et agents d'alkylation. Leurs résultats indiquent que seuls l'acide trifluorométhane sulfonique ( $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ ) et le trifluorométhane sulfonate de méthyle ( $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{Me}$ ) se sont révélés actifs. Deuxièmement, les temps de polymérisation sont relativement longs. Par exemple, la polymérisation du L-lactide nécessite 48h à 50°C avec les amorceurs cités ci-dessus <sup>[77]</sup>. Dans le cas de l' $\epsilon$ -caprolactone, la polymérisation atteint 95% de conversion en utilisant un sel d'oxonium ( $\text{Et}_3\text{O}^+, \text{PF}_6^-$ ) après 24h à 30°C <sup>[78]</sup>. Enfin, il est difficile d'obtenir des masses molaires élevées car ces polymérisations sont accompagnées de multiples réactions de transestérification inter- et intramoléculaires <sup>[79]</sup>.

Même si les travaux concernant la polymérisation par ouverture de cycle par voie cationique ne sont pas les plus nombreux, elle est toujours étudiée actuellement. Les synthèses de la poly( $\epsilon$ -caprolactone) et de la poly( $\delta$ -valérolactone) ont ainsi été réalisées à partir du triflate de scandium. Grâce à cet amorceur, les polymérisations sont beaucoup plus rapides qu'auparavant puisque les temps de polymérisation de l' $\epsilon$ -caprolactone et de la  $\delta$ -valérolactone sont respectivement de 4h à 25°C et de 1,5h à 0°C <sup>[80]</sup>. D'autre part, Endo et Jérôme ont mis en évidence une polymérisation de ces mêmes monomères en quelques heures en utilisant des systèmes alliant un acide de Brønsted et un agent protique (HX/ROH) <sup>[81, 82, 83]</sup>. Par la suite, Bourissou a polymérisé du D,L-lactide avec de l'acide trifluorométhane sulfonique et divers agents protiques ( $\text{H}_2\text{O}$ , *i*-PrOH...). Les résultats montrent que la polymérisation est contrôlée et que l'agent protique est incorporé de façon quantitative <sup>[84]</sup>. La présence d'unités lactyle en nombre pair démontre que les réactions de transestérification ne sont pas significatives et les masses molaires évoluent linéairement avec la conversion du monomère.

### II.2.2.b. La polymérisation anionique

Le grand avantage de la polymérisation par ouverture de cycle par voie anionique, par rapport à la voie cationique, réside dans la diminution des temps de polymérisation grâce à une plus grande réactivité des centres actifs (90% du L-lactide est converti après 10 minutes

à 20°C avec CH<sub>3</sub>OK<sup>[85]</sup>). Cependant, la plus forte réactivité des amorceurs conduit à un plus grand nombre de réactions de transestérification<sup>[86, 87, 88]</sup>.

Les amorceurs les plus utilisés sont des carboxylates et des alcoolates de métaux ou de métaux alcalins, parfois associés à des éthers couronnes. La vitesse de polymérisation est également influencée par l'espèce propageante, la polarité du solvant, la nature et la taille du contre-ion, ainsi que par la température de polymérisation.

Selon la nature de l'amorceur et la taille du cycle, la POC par voie anionique débute par une attaque nucléophile de l'amorceur sur le carbone de la fonction carbonyle ou sur l'atome de carbone adjacent à l'oxygène endocyclique. Cette attaque conduit alors au clivage de la liaison O-acyle ou de la liaison O-alkyle (Schéma I-6).

Les lactones dont le cycle possède 4 atomes ont une tension de cycle très élevée et sont fortement polaires. Par conséquent, elles peuvent être polymérisées par des nucléophiles faibles comme les carboxylates qui provoqueront la rupture de la liaison O-alkyle<sup>[89]</sup> (Schéma I-6, mécanisme 2). Par contre, si l'amorceur est un nucléophile fort, la rupture du cycle peut aussi bien avoir lieu sur la liaison O-acyle que sur la liaison O-alkyle<sup>[90, 91, 92]</sup>. Dans ce dernier cas de figure, il y a existence de deux centres actifs alcoolate et carboxylate (Schéma I-6), mais les centres actifs carboxylate deviennent prédominants lors de l'étape de propagation.

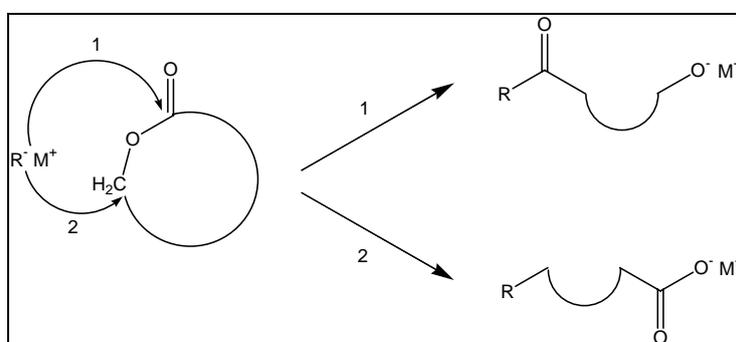


Schéma I-6. Mécanismes de la polymérisation par ouverture de cycle par voie anionique de β-lactones.

Pour les cycles comportant plus de 4 atomes, l'amorceur nucléophile attaque le carbone électropositif de la fonction carbonyle et induit le clivage de la liaison O-acyle. Les centres actifs sont alors de type alcoolate<sup>[76(b), 93]</sup> (Schéma I-7).

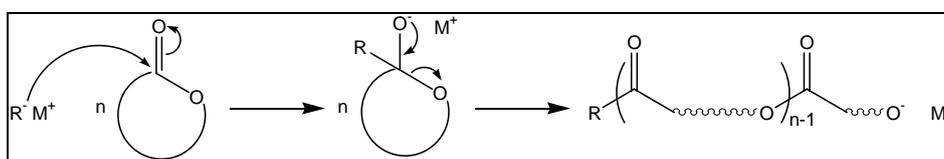


Schéma I-7. Mécanisme de la polymérisation par ouverture de cycle par voie anionique de lactones à plus de 4 atomes.

Lorsque la polymérisation du lactide est réalisée en utilisant des alcoolates fortement nucléophiles, on assiste à une réaction de transfert au monomère qui peut être décrite plus précisément par une déprotonation du monomère en position  $\alpha$  de la fonction carbonyle (Schéma I-8). L'anion lactide peut alors amorcer la croissance d'une nouvelle chaîne. Ce phénomène a pour conséquence de limiter l'obtention de masses molaires élevées [93, 94].

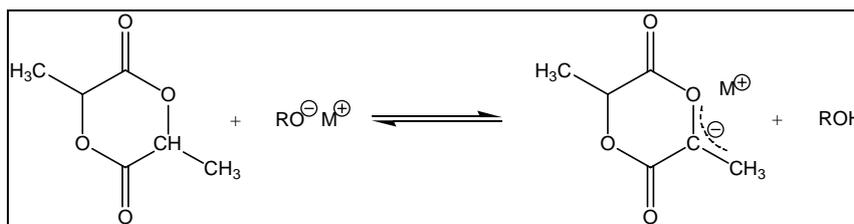


Schéma I-8. Réaction de transfert au monomère (déprotonation).

D'autres amorceurs peuvent être cités, comme l'ion radical naphthalène/métal ou les complexes supramoléculaires de métaux alcalins. Jedlinski a montré l'efficacité du complexe de l'ion naphthalène potassium associé à un éther couronne (18-C-6) lors de la polymérisation de la  $\beta$ -butyrolactone. L'addition d'un éther couronne qui est capable de complexer le cation potassium rend le système très efficace. Cette synthèse conduit à la formation d'un polyester fonctionnalisé par une extrémité insaturée dont les  $I_p$  sont faibles [95]. Le mécanisme réactionnel proposé est illustré dans le schéma I-9 (a).

Ces mêmes auteurs ont travaillé sur les complexes supramoléculaires de métaux alcalins ( $K^+/15-C-5/K^+$ ,  $K^+/18-C-6/K^+$ ,  $K^+/15-C-5/Na^+$ ). Le mécanisme implique la scission de la liaison entre le carbone  $\alpha$  et le carbone  $\beta$  de la lactone conduisant à la formation d'un carbanion énolate susceptible de promouvoir l'ouverture de cycle [96] (Schéma I-9 (b)). Il a été démontré que les complexes supramoléculaires de métaux alcalins permettaient le contrôle de la polymérisation et fournissaient des polymères ayant une architecture moléculaire spécifique.

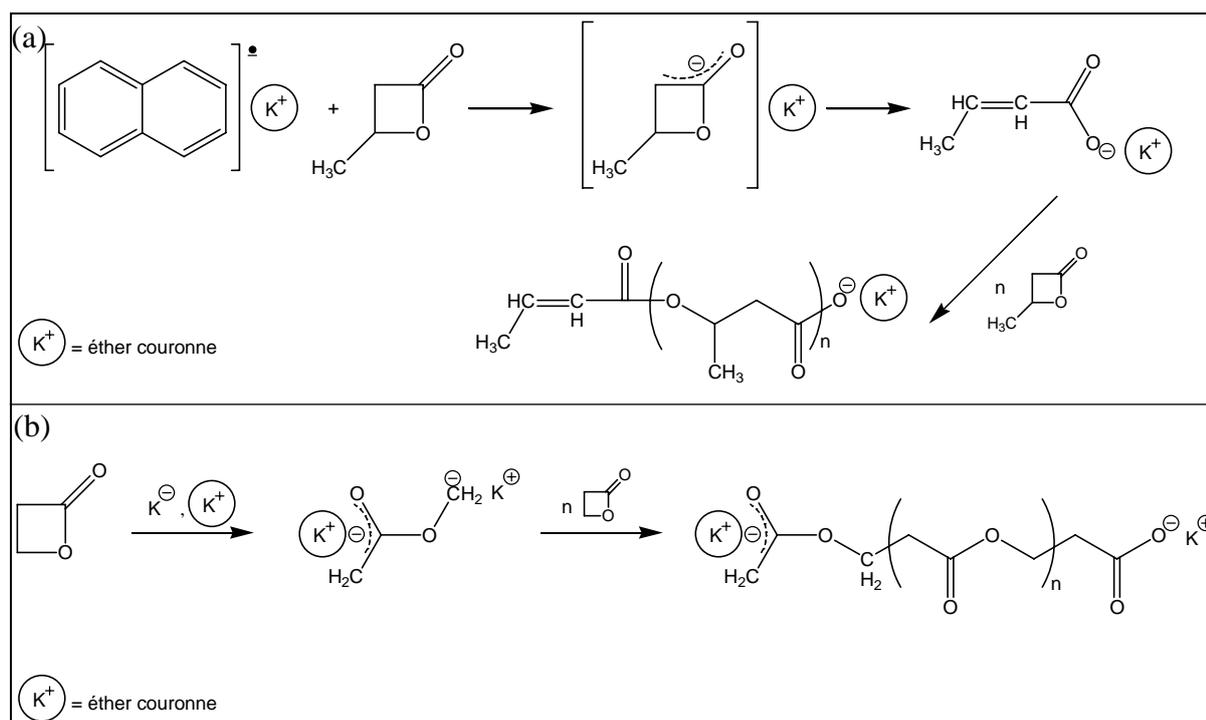


Schéma I-9. Mécanismes de la polymérisation anionique amorcée (a) par l'ion naphthalène potassium ;(b) par un complexe supramoléculaire de potassium.

### II.2.3. La polymérisation par ouverture de cycle pseudo-anionique ou par coordination-insertion

Nous venons de voir dans la section précédente que la polymérisation par ouverture de cycle selon la voie ionique ne permet pas toujours un bon contrôle, notamment en raison des réactions de transestérification provoquées par la grande réactivité des espèces propageantes <sup>[86, 97]</sup>.

En choisissant des amorceurs comme les alcoolates, les carboxylates, les halogénures ou les oxydes de métaux de transition (Zn, Zr, Ti, Fe...), de terres rares (La, Nd, Sm, Yb), d'aluminium ou d'étain, il est possible de diminuer la réactivité du centre actif et d'assurer ainsi un bon contrôle de la polymérisation. Ces atomes sont nettement moins électropositifs que les métaux alcalins et, par conséquent, les liaisons avec les ligands de l'amorceur ont un caractère covalent plus marqué. Cette baisse de réactivité permet d'accéder à des masses molaires beaucoup plus fortes que celles obtenues par la voie anionique ou cationique. Toutefois, le contrôle de la POC n'est pas toujours observé.

Quel que soit le type d'amorceur employé, l'étape d'amorçage de la polymérisation pseudo-anionique se produit via la rupture de la liaison O-acyle. Par contre, le mécanisme

exact diffère selon que l'amorceur est de type alcoolate ou de type carboxylate, halogénure et oxyde.

Les carboxylates, les halogénures et les oxydes de métaux « covalents » se comportent plus comme des catalyseurs que comme des amorceurs. Le mécanisme qu'ils impliquent fait intervenir un complexe appelé « monomère activé ». Le monomère, le catalyseur et l'amorceur (composé contenant une fonction hydroxyle) forment alors un complexe donneur-accepteur qui accroît la réactivité du monomère envers une attaque nucléophile des sites d'amorçage (Schéma I-10) [98-105]. La polymérisation procède donc par une attaque nucléophile de l'amorceur. La plupart des catalyseurs promouvant ce type de mécanisme ne permettent hélas pas le bon contrôle de la polymérisation du fait de réactions de transestérification.

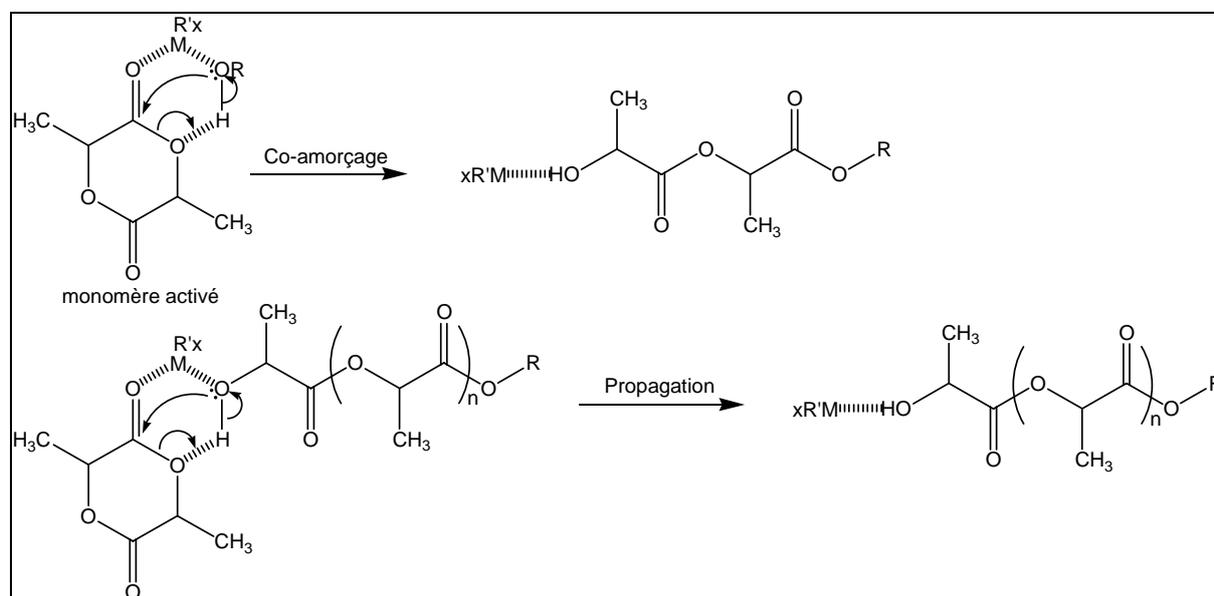


Schéma I-10. Mécanisme de type « monomère activé » dans le cas de la polymérisation du lactide à partir de fonction alcool en présence de catalyseur de type carboxylates, halogénures et oxydes de métaux.

Les alcoolates de métaux « covalents » induisent un mécanisme dit de « coordination-insertion » [86, 87, 106, 107]. L'étape d'amorçage consiste dans un premier temps en une coordination du monomère sur l'alcoolate par l'intermédiaire de la fonction carbonyle. Puis, cette coordination est suivie d'un réarrangement aboutissant au clivage de la liaison O-acyle et à l'insertion du monomère dans la liaison O-métal de l'amorceur. Enfin, une hydrolyse acide de la chaîne en croissance, volontairement provoquée en fin de polymérisation, conduit à une extrémité hydroxyle (Schéma I-11). Contrairement aux autres

amorceurs, les alcoolates amorcent réellement la polymérisation car leur nucléophilie est plus grande.

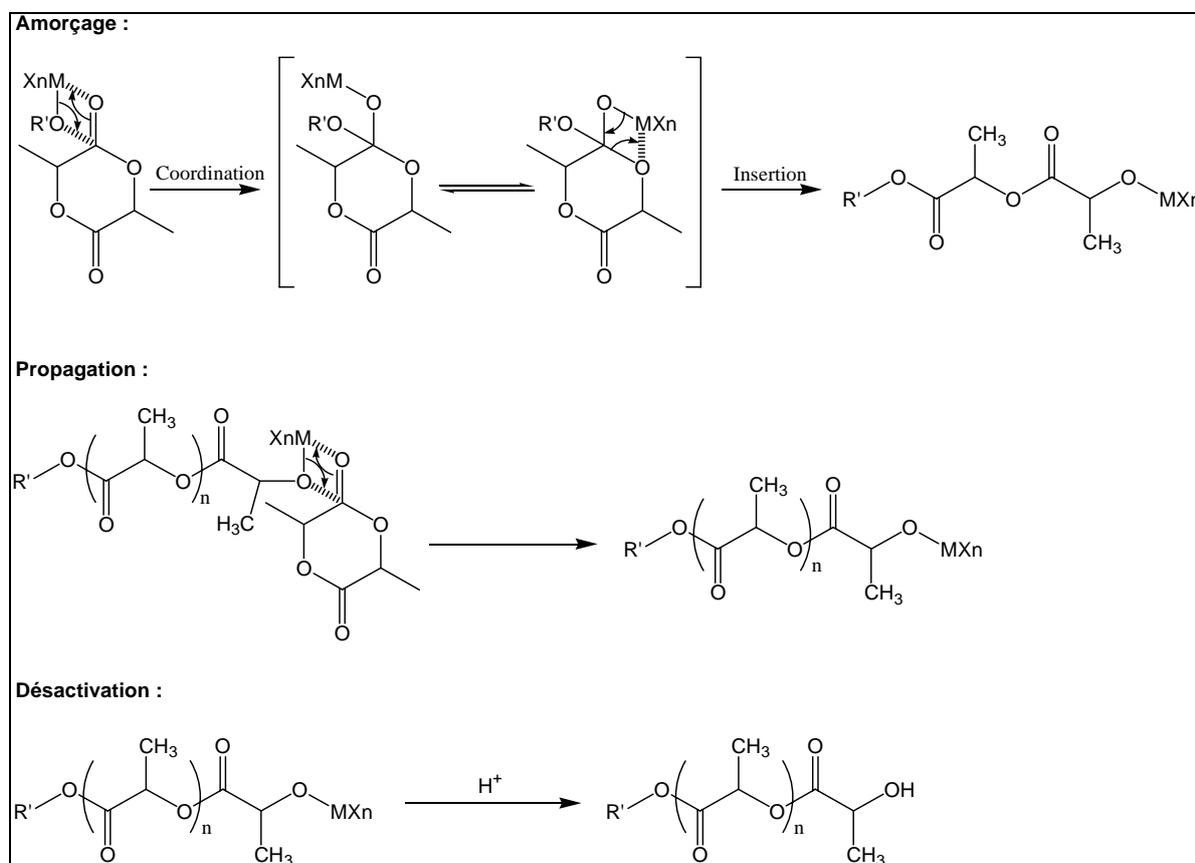


Schéma I-11. Mécanisme de « coordination-insertion » dans la cas du lactide à partir de fonction alcool en présence des alcoolates de métaux de transition, de terres rares, d'aluminium et d'étain.

La baisse de réactivité des centres actifs permet non seulement d'accéder à un amorçage quantitatif, mais aussi d'éviter les réactions de terminaison et parfois même de diminuer les réactions secondaires de transestérification. En contrepartie, la vitesse de polymérisation décroît.

Cette voie de polymérisation a été et reste très étudiée d'où le grand nombre de publications existantes. Ne pouvant pas présenter l'ensemble des amorceurs, nous nous focaliserons sur ceux qui ont été les plus étudiés et les plus employés.

- Les amorceurs à base d'aluminium

Les alcoolates d'aluminium sont les alcoolates qui ont été les plus étudiés dans le cadre de la POC des lactones. Les amorceurs généralement employés sont des trialcoolates d'aluminium ( $\text{Al}(\text{OR})_3$ ) ou des alcoolates de dialkylaluminium ( $\text{R}_2\text{AlOR}'$ ). La polymérisation des lactones, amorcée par ce type de composés, procède selon un mécanisme de coordination-insertion.

Les premiers travaux concernant la polymérisation d'esters cycliques à l'aide d'alcoolates d'aluminium tels que  $\text{R}_2\text{Al}(\text{OR}')$  ont été réalisés par Teyssié <sup>[108]</sup>. Un peu plus tard, la polymérisation amorcée par le triisopropanolate d'aluminium ( $\text{Al}(i\text{-OPr})_3$ ) <sup>[107,109]</sup> a été décrite. Ces amorceurs permettent d'obtenir des polyesters bien définis car ils possèdent une forte sélectivité (voir chapitre II). En effet, l'étape de propagation se déroule sans réactions de transestérification jusqu'à des valeurs de conversion très élevées <sup>[110, 111]</sup>. Par exemple, lors de la polymérisation du L-lactide dans du THF à 80°C, la propagation est 100 fois plus rapide que la transestérification intermoléculaire et les masses molaires sont ainsi bien contrôlées <sup>[112]</sup>. Les polymérisations effectuées avec des alcoolates d'aluminium répondent à trois critères caractéristiques des polymérisations contrôlées : les masses molaires évoluent linéairement avec la conversion, les masses molaires sont en accord avec celles prédites par la théorie et enfin les réactions de terminaison sont négligeables jusqu'à des conversions élevées puisque l'évolution du  $\ln([\text{M}]_0/[\text{M}]_t)$  est linéaire sur la durée de la réaction <sup>[107, 113, 114, 115]</sup>.

Le triisopropanolate d'aluminium demeure l'amorceur le plus étudié. Les réactions en masse nécessitent plusieurs jours de polymérisation à des températures relativement élevées (125-180°C). En solution, cet amorceur est plus efficace et la polymérisation peut s'effectuer à de faibles températures (0-25°C). Toutefois, la polymérisation s'accompagne d'une période d'induction attribuée au réarrangement de l'amorceur qui existe sous deux formes agrégées (trimère ( $\text{A}_3$ ) et tétramère ( $\text{A}_4$ )) (Figure I-21).

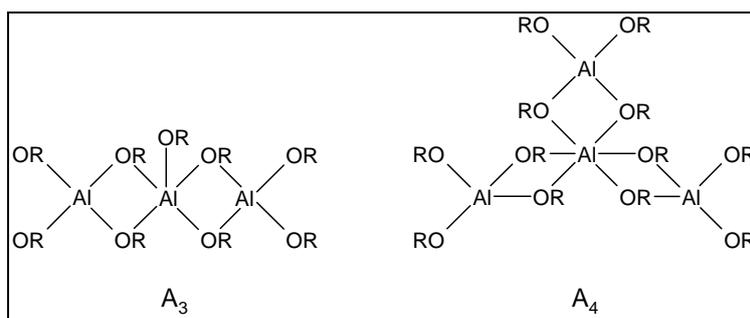


Figure I-21. Formes trimère et tétramère du triisopropanolate d'aluminium <sup>[114]</sup>.

Les amorceurs à base d'aluminium ont été très étudiés mais ils sont cependant très peu utilisés pour produire industriellement des polyesters. De plus, l'aluminium n'est pas un élément présent naturellement dans le corps humain et il est suspecté d'avoir un rôle dans le développement de la maladie d'Alzheimer <sup>[116]</sup>. Enfin, ce catalyseur est plus délicat à manipuler que d'autres catalyseurs qui permettent également d'obtenir un bon contrôle de la POC.

- Les amorceurs à base d'étain

Les amorceurs à base d'étain ont largement été étudiés. Comme nous l'avons décrit précédemment, les carboxylates se comportent plus comme des catalyseurs que comme de réels amorceurs et nécessitent la présence de composés possédant un proton acide (type alcool). Le carboxylate d'étain le plus couramment employé pour la POC des lactones est le 2-éthylhexanoate d'étain encore appelé octoate d'étain ( $\text{SnOct}_2$ ). Ce catalyseur est très efficace, facile à manipuler, soluble dans les solvants organiques classiques ou dans les lactones et beaucoup moins sensible à l'hydrolyse que les alcoolates d'aluminium ou de lanthane <sup>[117]</sup>. Le mécanisme de polymérisation induit par ce type d'amorceur a longtemps été sujet à controverse. Le premier mécanisme proposé de type « monomère activé » implique la coordination du monomère au catalyseur, puis l'insertion du monomère dans la liaison métal-oxygène provoqué par l'attaque nucléophile d'une fonction hydroxyle apportée par des impuretés ou des produits volontairement ajoutés au milieu réactionnel <sup>[99, 105, 118-120]</sup>. Plus récemment, Penczek et al. ont proposé un schéma réactionnel qui implique la formation *in situ* d'un alcoolate d'étain, lequel amorce réellement la polymérisation suivant un mécanisme de coordination-insertion <sup>[121-123]</sup> (Schéma I-12). Il résulte de cet équilibre entre  $\text{SnOct}_2$  et l'alcool, la libération d'une molécule d'acide 2-éthylhexanoïque (Schéma I-12). Cependant, il n'est pas encore clairement établi si l'alcoolate formé *in situ* est mono- ou difonctionnel (Schéma I-13). Si les polymérisations sont réalisées en solution à des températures modérées (n'excédant pas 120 °C) et avec de faibles quantités de  $\text{SnOct}_2$ , les réactions de rétroscission et de redistribution sont alors limitées et la polymérisation est contrôlée <sup>[117, 119, 124]</sup>. Le contrôle est notamment dû à la faible concentration en espèces actives alcoolate dans le milieu et à un échange rapide entre ces espèces actives et les chaînes désactivées dites dormantes. Lorsque les polymérisations sont effectuées à des températures supérieures, ce qui est surtout le cas des polymérisations en masse, de nouvelles réactions de transfert entre les espèces actives et l'acide 2-éthylhexanoïque interviennent et conduisent à la formation de composés

capables d'amorcer la croissance de nouvelles chaînes d'où la perte du contrôle de la POC <sup>[105, 125]</sup>. Ces réactions secondaires sont plus importantes lors de la polymérisation de l' $\epsilon$ -caprolactone que dans celle du lactide.

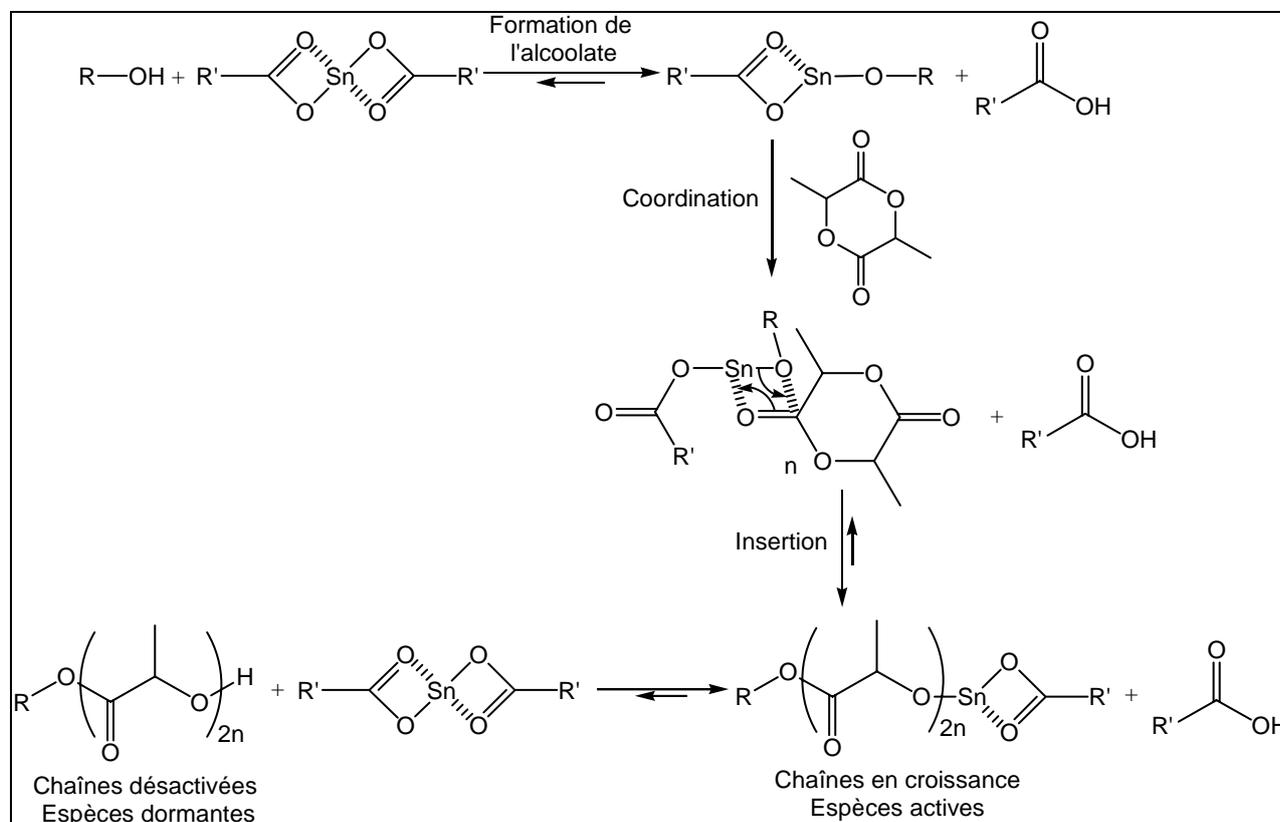


Schéma I-12. Mécanisme de la POC du lactide en présence de  $\text{SnOct}_2$ .

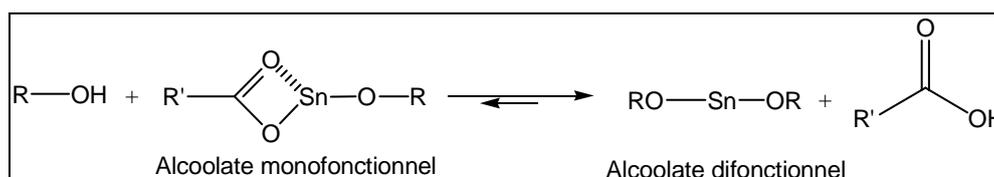


Schéma I-13. Formation du dialcoolate.

Nous reviendrons sur l'octoate d'étain dans le chapitre II de ce manuscrit, puisque nous avons retenu ce catalyseur pour réaliser la copolymérisation par ouverture de cycle du D,L-lactide et du glycolide.

Un autre amorceur à base d'étain qui induit un mécanisme de coordination-insertion est le dibutanoate d'étain,  $\text{Sn}(\text{OBu}_2)_2$ . Il est extrêmement réactif et fournit des vitesses de polymérisation comparables à celles obtenues avec les alcoolates de terres rares. A titre d'exemple, la conversion complète de lactones est observée après 20 heures lorsque la

polymérisation est amorcée par  $\text{SnOct}_2$ , alors qu'elle ne prend que quelques minutes avec  $\text{Sn}(\text{OBU}_2)$  <sup>[126]</sup>.

Les catalyseurs que nous venons de citer sont composés d'étain de valence (II). Il existe également de nombreux amorceurs composés d'étain de valence (IV), tels que les alcoolates dérivés de dibutanoate d'étain. Les structures de ces amorceurs peuvent être linéaires, cycliques, spirocycliques avec ou sans groupes fonctionnels (Figure I-22). Ces alcoolates d'étain IV offrent un meilleur contrôle que  $\text{SnOct}_2$  et ils amorcent la polymérisation par ouverture de cycle à des températures relativement faibles. L' $\epsilon$ -caprolactone est ainsi convertie à presque 100% lors de sa polymérisation en masse à 80°C amorcée par le 2,2-dibutyl-2-stanna-1,3-dioxepane <sup>[127]</sup>.

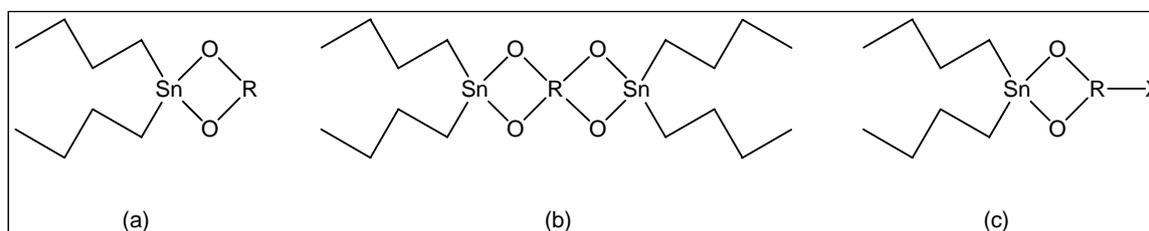


Figure I-22. Amorceurs d'étain (IV) (a) cyclique, (b) spirocyclique, et (c) fonctionnalisés.

Le problème majeur de ces amorceurs à base d'étain demeure leur toxicité à divers degrés. Cependant, l'octoate d'étain est accepté par la FDA (Food and Drug Administration) en tant que stabilisant alimentaire pour des teneurs ne dépassant pas 100 ppm <sup>[120, 128]</sup>. Bien que le polymère obtenu soit purifié par précipitation,  $\text{SnOct}_2$  n'est pas complètement éliminé. Des travaux récents ont toutefois conduit au développement de méthode permettant de réduire le taux d'étain dans les polymères <sup>[153, 154]</sup>. Malgré tout, des détracteurs suggèrent qu'il peut être avantageux d'utiliser des amorceurs composés d'éléments moins toxiques que l'étain comme le zinc, pour des utilisations biomédicales.

- Les amorceurs à base de zinc

Les catalyseurs à base de zinc (zinc, octoate de zinc, stéarate de zinc, salicylate de zinc et dilactate de zinc) sont préférables pour les applications biomédicales et pharmaceutiques. L'équipe de Michel Vert s'est largement illustrée dans la polymérisation par ouverture de cycle du lactide amorcée par ce type de catalyseurs, notamment avec le D,L-dilactate de zinc ( $\text{ZnLac}_2$ ) et le zinc à l'état métal <sup>[129-132]</sup>. Les travaux de ce groupe de

recherche ont montré que la vitesse de polymérisation, les masses molaires et les réactions de transestérification diffèrent lors de la polymérisation amorcée par le zinc de celles observées lors de la polymérisation catalysée par SnOct<sub>2</sub>. La polymérisation employant l'octoate d'étain est beaucoup plus rapide avec moins de réactions de transestérification et permet d'obtenir des polymères de masses molaires bien plus grandes. Par contre, les résidus d'étain présents dans le PLA ont été estimés à environ 300-400 ppm contre 20-40 ppm pour le zinc. Les propriétés des polymères obtenus avec les deux catalyseurs sont également différentes en termes de dégradation et d'hydrophobie <sup>[133]</sup>. Les polymères synthétisés avec un catalyseur à base de zinc sont plus hydrophiles que ceux synthétisés avec de l'octoate d'étain, et par conséquent leur dégradation est plus rapide.

Kricheldorf s'est également intéressé aux catalyseurs à base de zinc. Dans une étude, il compare le ZnLac<sub>2</sub> à différents amorceurs composés de zinc <sup>[102, 103]</sup>. Dans l'ensemble, les polymérisations atteignent des conversions assez limitées malgré des temps de polymérisation variant de 20 à 200 heures. Les halogénures de zinc (ZnCl<sub>2</sub> et ZnI<sub>2</sub>), le glycolate de zinc et le L-mandelate de zinc conduisent à des PLA de faibles masses molaires. Seul ZnBr<sub>2</sub> conduit à des PLA de masses molaires du même ordre de grandeur que celles obtenues lorsque ZnLac<sub>2</sub> est utilisé. L'emploi conjoint d'un amorceur de type alcool avec le ZnLac<sub>2</sub> augmente l'activité du catalyseur et permet un meilleur contrôle de la polymérisation <sup>[134]</sup>. Ce contrôle est toutefois moins bon qu'avec SnOct<sub>2</sub> puisque les masses molaires expérimentales sont assez différentes des masses molaires théoriques.

Il semble plausible que la POC amorcée par des dérivés à base de zinc passe par un mécanisme similaire à celui observé avec le système octoate d'étain/alcool.

Les catalyseurs à base de zinc sont attrayants pour leur faible toxicité mais ils présentent plusieurs inconvénients, aussi bien en termes de contrôle que de vitesse de polymérisation.

- Les amorceurs à base de bismuth

La première polymérisation d'esters cycliques a été réalisée par l'équipe de Kricheldorf <sup>[135]</sup>, qui a synthétisé des PLLA en employant de l'octoate de bismuth (polymérisation en masse entre 120 et 180°C). Ce catalyseur a été comparé à 33 autres sels et les résultats ont indiqué que même dans les conditions de synthèse les plus extrêmes, BiOct<sub>3</sub> se révèle être le catalyseur induisant le moins de racémisation.

Depuis, de nombreux catalyseurs à base de bismuth ont été étudiés. Par exemple, le L-lactide a été polymérisé avec un système acétate de bismuth ( $\text{BiOAc}_3$ )/alcool <sup>[136]</sup>. Ce système a été comparé à  $\text{SnOct}_2$ /alcool, pour des polymérisations effectuées dans des conditions identiques. Il en résulte une réactivité plus faible pour le bismuth. Les résultats des polymérisations du L-lactide et de l' $\epsilon$ -caprolactone <sup>[137]</sup> avec ce catalyseur indiquent un mécanisme de type coordination-insertion (Schéma I-14). Le mécanisme débute par l'échange réversible d'au moins un groupe carboxylate contre un alcool et entraîne la formation d'un alcoolate de bismuth, beaucoup plus réactif, qui amorce réellement la polymérisation. Des polymérisations amorcées par un alcoolate de diphenyle bismuth ( $\text{Ph}_2\text{BiOEt}$ ) ont confirmé ce mécanisme <sup>[138]</sup>.

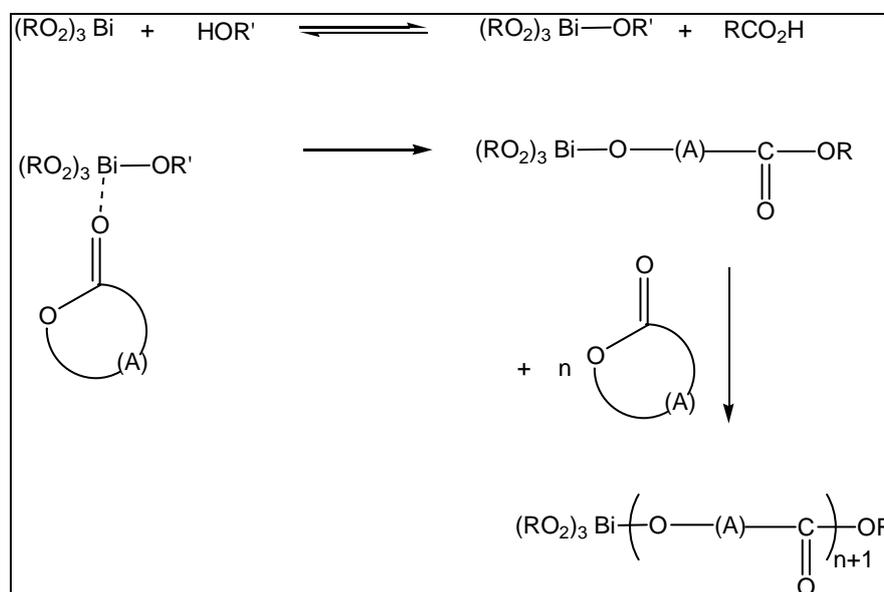


Schéma I-14. Polymérisation amorcée par la combinaison d'un sel de Bi(III) et d'un alcool. Mécanisme de coordination-insertion.

Plus récemment, la réactivité des halogénures de bismuth a été explorée <sup>[139]</sup>.  $\text{BiF}_3$  n'est pas réactif, probablement à cause de son réseau cristallin très stable et de sa faible solubilité dans l' $\epsilon$ -caprolactone. Avec les trois autres halogénures de bismuth, la polymérisation s'est déroulée avec succès. La réactivité de ces catalyseurs a été classée par ordre croissant :  $\text{BiCl}_3 < \text{BiBr}_3 < \text{BiI}_3$ .

En général, les catalyseurs à base de bismuth sont moins réactifs que l'octoate d'étain mais ils induisent moins de réactions de transestérification. Cependant, lors de copolymérisations réalisées avec divers sels ou complexes de bismuth les résultats ont indiqué

de forts taux de diades ou de triades alternées et des longueurs de séquences plus faibles que dans le cas des POC catalysées par  $\text{SnOct}_2$  [140-142]. Cela signifie que les catalyseurs à base de bismuth favorisent la formation de copolymères alternés. Les mécanismes de polymérisation des catalyseurs de bismuth et d'étain impliquent certaines différences dans la coordination et l'insertion des monomères, même si un mécanisme de coordination-insertion a lieu dans les deux cas. A l'heure actuelle, aucun mécanisme satisfaisant ne fournit d'explication à propos de cette formation prédominante de triades alternées. Les polymères obtenus ont donc des propriétés différentes, ce qui aura des conséquences sur la vitesse de dégradation hydrolytique et sur les applications potentielles.

- Les amorceurs à base de terres rares

Les premières polymérisations de lactones amorcées par des alcoolates de terres rares ont été rapportées par McLain et Drysdale, il y a une vingtaine d'année [143, 144]. Ces amorceurs présentent des réactivités similaires aux amorceurs anioniques et des sélectivités comparables aux amorceurs à base de métaux de transition. Leur réactivité est beaucoup plus grande que celle des alcoolates d'aluminium, en particulier vis-à-vis du lactide [145, 146]. Ces amorceurs à base de terres rares sont des halogénures, des acétates, et des alcoolates. Cependant, les alcoolates conduisent aux résultats les plus intéressants.

Les amorceurs tels que les alcoolates d'yttrium, de lanthane et de samarium permettent de synthétiser des polyesters de hautes masses molaires, dans des conditions relativement douces et sur de courtes durées. C'est le cas de la polymérisation de l' $\epsilon$ -caprolactone effectuée à température ambiante avec des alcoolates d'yttrium [147, 148]. Cependant, les alcoolates de lanthanides se présentent souvent sous forme agrégée, ce qui complique l'étude des mécanismes. Plusieurs études ont alors utilisé des alcoolates de terres rares associés à un alcool. L'échange *in situ* entre les groupes alcoolates du complexe et ceux de l'alcool conduit à la formation d'un alcoolate non associé qui permet le contrôle de la polymérisation d'esters cycliques [147, 149-152].

Contrairement à  $\text{Al}(i\text{-OPr})_3$ , la polymérisation avec les alcoolates de terres rares se déroule sans période d'induction et toutes les données confirment un mécanisme de coordination-insertion identique à celui décrit pour les alcoolates d'aluminium.

#### II.2.4. La polymérisation par voie enzymatique

La polymérisation des lactones par voie enzymatique a le bénéfice de ne pas nuire à l'environnement, ce qui en fait un outil très prometteur. La polymérisation catalysée par les enzymes, plus précisément des lipases\*, peut suivre un mécanisme de polycondensation ou de polymérisation par ouverture de cycle. De plus, elle possède de nombreux avantages <sup>[155]</sup>:

- Les réactions sont réalisées dans des conditions douces (température, pression, pH...) et procèdent avec une grande énantio- et régio-sélectivité.
- Les lipases proviennent des ressources renouvelables. Elles sont recyclables, peuvent être séparées aisément des polymères synthétisés, être utilisées en masse, en milieu organique et à diverses interfaces.
- Des polymères de structures bien définies sont obtenus.
- Il n'est pas nécessaire d'extraire l'eau et l'air du milieu de réaction lors de l'emploi des lipases, contrairement aux catalyseurs organométalliques pour lesquels certaines précautions doivent être prises.
- Alors que les lactones de petite taille (cycles de 4 à 7 membres) sont facilement polymérisables avec les catalyseurs organométalliques car les tensions de cycle sont élevées, la polymérisation des grandes lactones est lente et les polymères résultants ont de faibles masses molaires. Par contre, les lipases ont la capacité de polymériser des macrolides (lactones à 14, 15 ou 16 lactones) dans des conditions de polymérisation normales.

La possibilité de polymériser des lactones avec des enzymes a été démontrée en 1993 par deux groupes de recherche distincts, Kobayashi et al. <sup>[156]</sup> Knani et al. <sup>[157]</sup>. Ces équipes ont polymérisé l' $\epsilon$ -caprolactone et la  $\delta$ -valérolactone grâce aux lipases *Pseudomonas fluorescens*, *Candida cylindracea* et la lipase de pancreas porcin. La polymérisation de l' $\epsilon$ -caprolactone par cette voie reste la plus étudiée. La lipase CA (*Candida antarctica*) semble la plus efficace pour synthétiser la PCL dont la masse molaire peut être relativement élevée (47 000 g/mol) si les conditions sont appropriées <sup>[160]</sup>. Depuis, d'autres enzymes ont été testées et la plus employée est connue sous le nom commercial de Novozyme-435.

---

\* Les lipases sont des enzymes hydrosolubles que l'on trouve dans la plupart des organismes (microbes, plantes et règne animal). Ce sont des estérases capables d'hydrolyser les triglycérides en glycérol et acide gras.

En général, comme dans le cas des catalyseurs chimiques, la polymérisation enzymatique par ouverture de cycle des lactones donne de meilleurs résultats que la polycondensation <sup>[158]</sup>. L'étape clé réside dans la formation d'un complexe entre la lactone et la lipase qui conduit à l'ouverture du cycle pour donner un monomère activé par l'enzyme <sup>[159]</sup>, d'où un mécanisme de « monomère-activé ». L'amorçage consiste alors en une attaque nucléophile d'un alcool ou de l'eau sur le carbone de la fonction carbonyle du monomère activé et produit un acide ω-hydroxycarboxylique. La fonction hydroxyle terminale de cet acide subit l'attaque nucléophile d'un autre monomère activé par l'enzyme, ce qui entraîne la propagation (Schéma I-15).

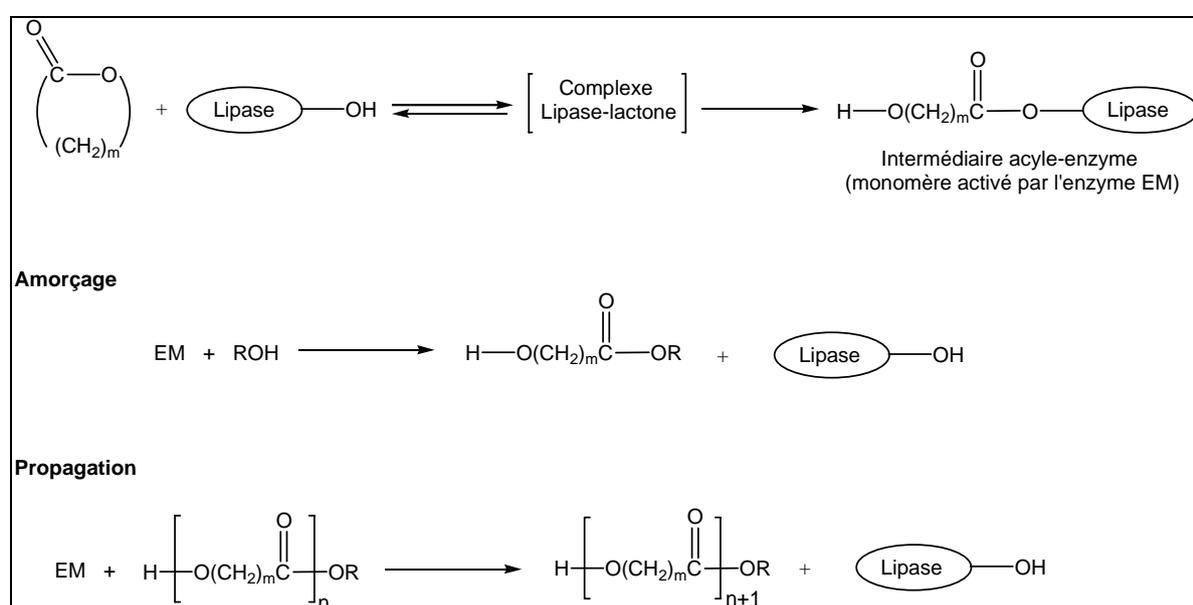


Schéma I-15. Mécanisme de la polymérisation par ouverture de cycle des lactones catalysée par les lipases.

Le tableau I-6 présente les données de quelques polymérisations effectuées avec différentes lipases. Au vu des résultats, il semble difficile d'obtenir à la fois une conversion élevée, de fortes masses molaires et un indice de polymolécularité faible. De plus, l'utilisation d'enzymes a quelques inconvénients puisque leur prix est élevé et les quantités à introduire sont importantes pour réaliser une polymérisation (20 à 50% en masse par rapport au monomère). Toutefois, la recherche est très active dans ce domaine et témoigne du potentiel de cette voie de synthèse.

Tableau I-6. Quelques exemples de polymérisations par voie enzymatique <sup>[161]</sup>.

Monomère	Lipase	Conversion (%)	$\overline{M}_n$ (g/mol)	$\overline{M}_w/\overline{M}_n$
$\epsilon$ -CL <sup>a</sup>	<i>Candida cylindracea</i> (lipase CC)	75	3300	2,5
$\epsilon$ -CL	<i>Pseudomonas fluorescens</i> (lipase PF)	85	7000	2,2
$\epsilon$ -CL	Porcine pancreas lipase (PPL)	69	2500	1,9
$\delta$ -VL <sup>b</sup>	<i>Pseudomonas fluorescens</i> (lipase PF)	95	1900	3,0
PDL <sup>c</sup>	<i>Aspergillus niger</i> (lipase A)	16	2800	1,7
PDL	<i>Candida cylindracea</i> (lipase CC)	54	5800	2,5
PDL	<i>Candida rugosa</i> (lipase CR)	21	2500	1,6
PDL	<i>Penicillium roqueforti</i> (lipase PR)	12	3500	1,4
PDL	<i>Pseudomonas fluorescens</i> (lipase PF)	97	2800	2,2

<sup>a</sup>  $\epsilon$ -caprolactone, <sup>b</sup>  $\delta$ -valérolactone, <sup>c</sup> 15-pentadécanolide

### II.2.5. La polymérisation par ouverture de cycle catalysée par des composés non métalliques

Ces dernières années, différents groupes de recherche se sont intéressés à la polymérisation par ouverture de cycle catalysée par des composés non métalliques. Ces organocatalyseurs, de nature variée, permettent de s'affranchir du problème de l'élimination du métal tout en conservant les avantages des catalyseurs métalliques. Parmi ces catalyseurs nous pouvons citer les dérivés de pyridine, les carbènes ou encore les thiourées <sup>[162]</sup>.

Les premières polymérisations du lactide catalysées par la DMAP (4-(diméthylamino)pyridine) et la PPY (4-pyrrolidinopyridine) ont été effectuées il y a 10 ans environ <sup>[163]</sup>. Les polymérisations ont été réalisées dans du dichlorométhane à 35°C sur des durées comprises entre 20 et 96 heures avec de l'éthanol comme amorceur activé par 0,1 à 4 équivalents de DMAP ou de PPY. Les auteurs ont constaté qu'en l'absence d'amorceur aucune polymérisation n'est détectée. D'autre part, pour un faible rapport amorceur/amine les conversions atteintes sont faibles, même sur de longues durées de réactions. Les concentrations plus élevées en amine sont très sélectives sans qu'il y ait de réactions secondaires. Les PLA ainsi obtenus présentent un indice de polymolécularité faible et des degrés de polymérisation en accord avec les valeurs théoriques. Les auteurs ont proposé un mécanisme de type « monomère-activé » selon le schéma I-16. L'amorçage s'effectue lorsqu'un nucléophile comme l'alcool réagit avec le complexe formé par le lactide et la DMAP (suite à l'attaque nucléophile de la DMAP sur le lactide) et forme un mono-adduit.

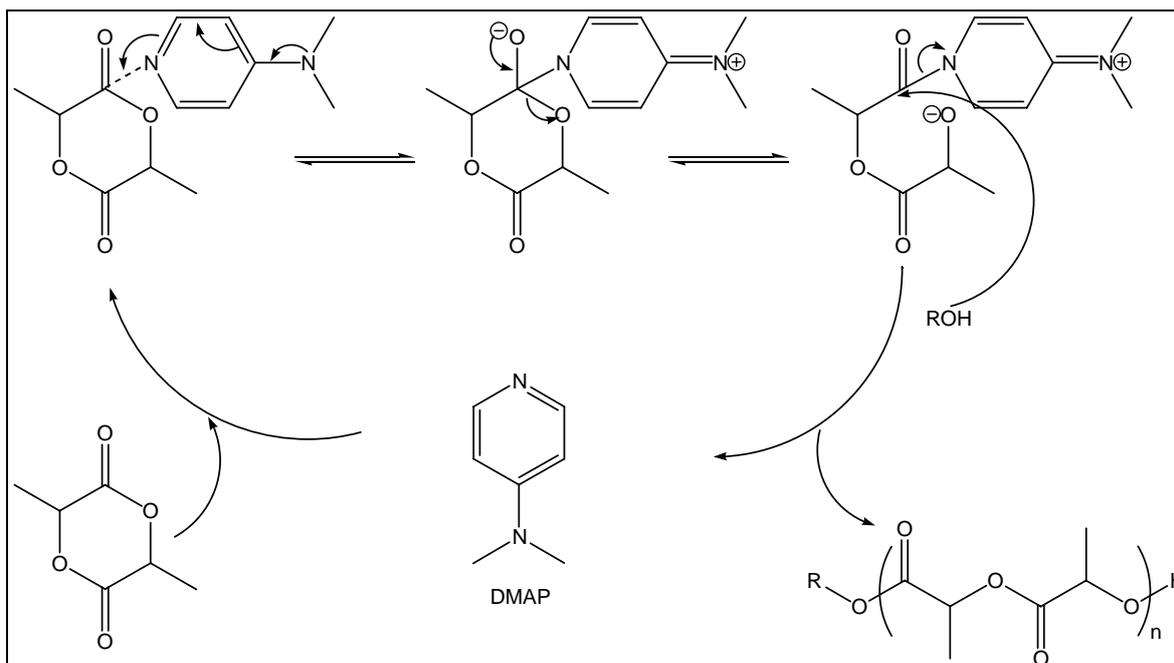


Schéma I-16. Mécanisme de type « monomère-activé » lors de la polymérisation du lactide catalysée par la DMAP.

Depuis, la DMAP a été utilisée pour polymériser des lactides fonctionnalisés (Figure I-23) par des groupements alkyles <sup>[164]</sup>. Les polymérisations, réalisées à 110°C avec des concentrations en DMAP similaires à celles indiquées ci-dessus, ont atteint des taux de conversion élevés. Les  $\overline{DP}_n$  mesurés sont en accord avec la théorie et les indices de polymolécularité sont faibles (1,10-1,20).

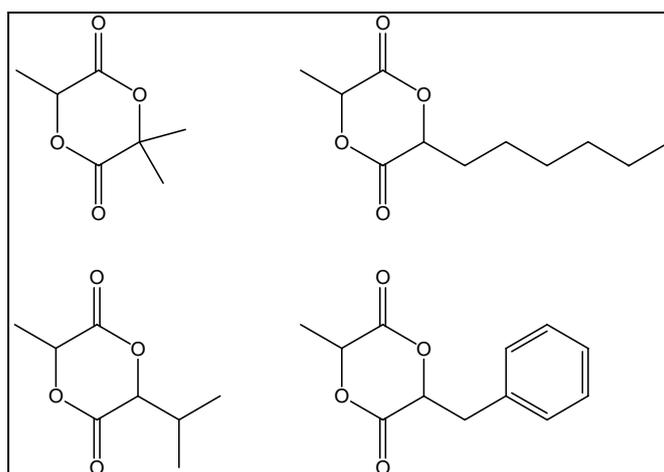


Figure I-23. Structure des lactides fonctionnalisés et polymérisés avec la DMAP <sup>[164]</sup>.

La deuxième grande catégorie de catalyseurs non-métalliques est représentée par les carbènes N-hétérocycliques (NHC). La première polymérisation de lactones catalysée par un carbène (1,3-bis-(2,4,6-triméthylphényl)-imidazol-2-ylidène) a fourni des polyesters de

masses molaires bien définies et de faibles indices de polymolécularité <sup>[165]</sup>. A la suite de ces travaux, la large variété électronique et structurale des carbènes a été utilisée pour polymériser différentes lactones <sup>[166-168]</sup>. Les vitesses de polymérisation sont très rapides et les POC du lactide avec les NHC sont remarquablement contrôlés.

Les études de Coulembier et al. ont indiqué que la POC du lactide catalysée par des NHC se déroulait selon un mécanisme de type « monomère-activé » dans lequel le monomère est ouvert par le carbène et forme un zwitterion d'acyle imidazole <sup>[167, 169]</sup> (schéma I-17).

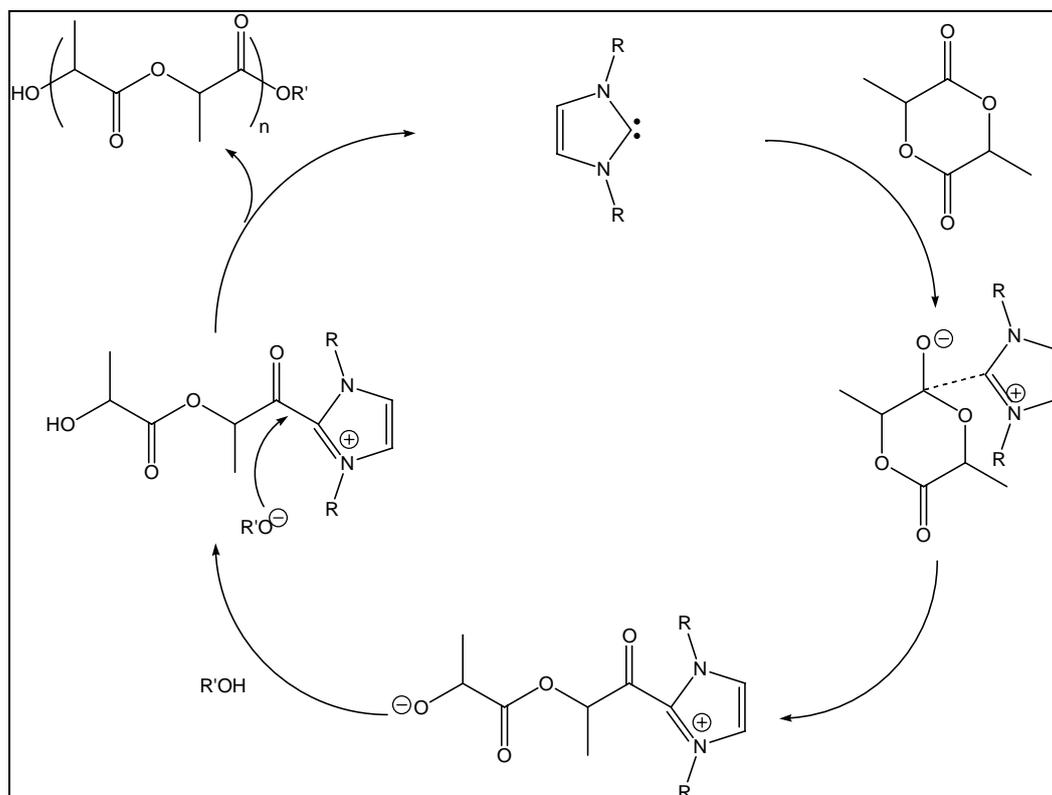


Schéma I-17. Mécanisme de la POC catalysée par des NHC.

Le dernier système catalytique non métallique que nous allons présenter est basé sur les thiourées. Une thiourée-amine bifonctionnelle a été testée lors de la POC du lactide en solution <sup>[170]</sup>. La masse molaire du polylactide obtenu par cette méthode est contrôlée et la distribution massique est faible ( $I_p < 1,1$ ). Les vitesses de polymérisation sont plus faibles que celles observées avec les catalyseurs NHC mais la polymérisation catalysée par la thiourée-amine n'induit pas d'élargissement de la distribution sur les durées prolongées ; ce qui indique que peu de réactions de transestérification interviennent. Les études théoriques et mécanistiques confirment un mécanisme bifonctionnel nécessitant à la fois l'activation du

monomère et de l'alcool (Schéma I-18). Plusieurs combinaisons de thiourée-amine ont montré leur activité catalytique pour la polymérisation du lactide. Cependant, le système le plus efficace est constitué de thiourée en association avec de la (-)-spartéine <sup>[171]</sup>.

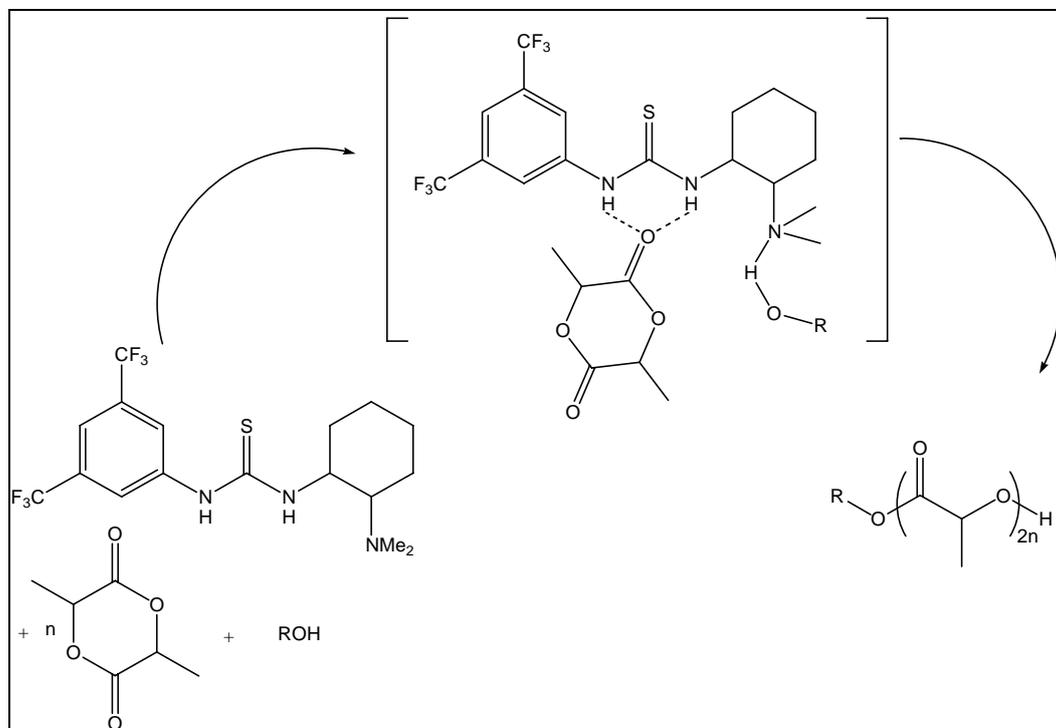


Schéma I-18. Mécanisme de la POC catalysée par une thiourée-amine.

### III. CONCLUSION

Nous avons pu constater tout au long de cette étude bibliographique, que le développement des stents a permis de limiter fortement le taux de resténose suite à une angioplastie. Toutefois, les dernières générations de stents, à élution de principe actif, n'ont pas apporté de réel bénéfice en terme de mortalité par rapport aux stents métalliques nus. Les travaux actuels s'intéressent au développement de stents biorésorbables qui semblent les plus prometteurs.

Ainsi, les polyesters aliphatiques et surtout les copolymères de lactide et de glycolide, apparaissent très intéressants pour réaliser des endoprothèses biorésorbables. Selon des études précédentes, ces copolymères pourraient présenter des propriétés de dégradation en adéquation avec les besoins liés à l'endoprothèse. En revanche, les propriétés mécaniques des copolymères doivent être adaptées.

D'autre part, nous avons constaté à travers ce chapitre, que ces copolymères peuvent être obtenus aisément par copolymérisation par ouverture de cycle. L'utilisation d'une POC pseudo-anionique (coordination-insertion) permet dans certaines conditions d'accéder à un contrôle correct des paramètres macromoléculaires. Il est alors possible de moduler les caractéristiques des copolymères et d'obtenir des propriétés mécaniques et de dégradation différentes.

## IV. BIBLIOGRAPHIE

---

- [1] Stevens A., Lowe J. S., *Histologie humaine* 1997, Paris : DeBoeck Université.
- [2] Stary H. C., Chandler A. B., Dinsmore R. E., Fuster V., Glagov S., Insull W. Jr., Rosenfeld M. E., Schwartz C. J., Wagner W. D., Wissler R. W., A definition of advanced types of atherosclerosis lesions and a histological classification of atherosclerosis, *Circulation* 1995, **92**, 1355-1374.
- [3] Lodish, H., Berk, A., Matsudaira, P., Kaiser, C.A., Krieger, M., Scott, M.P., Zipursky L., Darnell J., *Molecular Cell Biology* 2003, ed. by Freeman W. H., New-York.
- [4] Glorain M., Limon I., L'athérosclérose, une maladie inflammatoire, *Revue Francophone des Laboratoires* 2007, **389**, 43-48.
- [5] Duriez P., Mécanismes de formation de la plaque d'athérome, *La revue de médecine interne* 2004, **25**, S3-S6.
- [6] Giral P., Athérome: anatomie pathologie, physiopathologie, épidémiologie et facteurs de risqué, prevention, *La Revue du Praticien* 1998, **48**, 99-106.
- [7] Bristol-Myers Squibb, Plavix : monographie scientifique, Paris : Bristol-Myers Squibb, 1999.
- [8] Payne M.M., Charles Theodore Dotter the father of intervention, *Texas Heart Institute Journal* 2001, **28**, 28-38.
- [9] Serruys P. W., Jaegere P. D., Kiemeneij F., Macaya C., Rutsch W., Heyndrickx G., Emanuelsson H., Marco J., Legrand V., Materne P., Belardi J., Sigwart U., Colombo A., Goy J. J., Van Den Heuvel P., Delcan J., Morel M.-A., A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease, *The New England Journal of Medicine* 1994, **331**, 489-495.
- [10] Fischman D. L., Leon M. B., Baim D. S., Schatz R. A., Savage M. P., Penn I., Detre K., Veltri L., Ricci D., Nobuyoshi M., Cleman M., Heuser R., Almond D., Teirstein P. S., Fish R. D., Colombo A., Brinker J., Moses J., Shakhovich A., Hirshfeld J., Bailey S., Ellis S., Rake R., Goldberg S., A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease, *New England Journal of Medicine* 1994, **331**, 496-501.
- [11] Puel J., Joffre F., Rousseau H., Endoprothèses coronaires dans la prévention de la resténose post-dilatation, *Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux* 1987, **80**, 1311-1312.
- [12] Danchin N., Durand E., Decalf V., Lafont A., Blanchard D., Les stents : une belle histoire, *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* 2007, **56**, S39-S41.
- [13] Juliard J.-M., Gabriel Steg P., Restenosis estimation at the clinical level : methodologic and angiographic aspects, *Pathologie Biologie* 2004, **52**, 180-185.
- [14] Van Belle E., Rosey G., Bauters C., Lablanche J. M., Resténose et réponse de la paroi vasculaire après angioplastie : aspects physiopathologiques, *Pathologie Biologie* 2004, **52**, 176-179.
- [15] Ormiston J. A., Dixon S. R., Webster M. W. I., Ruygrok P. N., Stewart J. T., Minchington I., West T., A comparison of 13 stent designs before and after balloon expansion, *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2000, **50**, 120-124.
- [16] Mani G., Feldman M. D., Platel D., Mauli Agrawal C., Coronary stents : a material perspective, *Biomaterials* 2007, **28**, 1689-1710.

- [17] Cardarelli F., Ferrous metals and their alloys, in *Materials Handbook* 2000, 20-21, ed. by Springer, London.
- [18] Köster R., Vieluf D., Kiehn M., Sommerauer M., Kahler J., Baldus S., Meinertz T., Hamm C.W., Nickel and molybdenum contact allergies in patients with coronary in-stent restenosis, *Lancet* 2000, **356**, 1895-1897.
- [19] Mueller P. P., May T., Perz A., Hauser H., Peuster M., Control of smooth muscle cell proliferation by ferrous iron, *Biomaterials* 2006, **27**, 2193-2200.
- [20] Peuster M., Wohlsein P., Brüggmann M., Ehlerding M., Seidler K., Fink C., Brauer H., Fischer A., Hausdorf G., A novel approach to temporary stenting : degradable cardiovascular stents produced from corrodible metal-results 6-18 months after implantation into new zealand white rabbits, *Heart* 2001, **86**, 563-569.
- [21] Peuster M., Hesse C., Schloo T., Fink C., Beerbaum P., von Schnakenburg C., Long-term biocompatibility of a corrodible peripheral iron stent in the porcine descending aorta, *Biomaterials* 2006, **27**, 4955-4962.
- [22] Heublein B., Rohde R., Kaese V., Niemeyer M., Hartung W., Haverich A., Biocorrosion of magnesium alloys : a new principle in cardiovascular implant technology?, *Heart* 2003, **89**, 651-656.
- [23] Pepine C. J., Holmes D. R., Block P. C., Brinker J. A., Mark D. B., Mullins C. E., Nissen S. E., Topol E. J., Williams D. O., Goldberg S., Hirshfeld J. W., Serruys P. W., Coronary artery stents, *Journal of American College of Cardiology* 1996, **28**, 782-794.
- [24] Monassier J-P., Jacquemin L., El Belghiti R., Roth O., Mansour M., Grentzinger A., Zelinsky R., Current results and future needs for cardiac stents, in *ESVB 2005 : New technologies in vascular biomaterials – Fundamentals about stents* 2005, 197-206, ed. by Chafke N., Durand B., Kretz J-G., Strasbourg.
- [25] Dalh, J. R. V., Haager P. K., Grube E., Gross M., Beythien C., Kromer E. P., Cattelaens N., Hamm C. W., Hoffmann R., Reineke T., Klues H. G., Effects of gold coating of coronary stents on neointimal proliferation following stent implantation, *American Journal of Cardiology* 2002, **89**, 801-805.
- [26] Di Mario C., Grube E., Nisanci Y., Reifart N., Colombo A., Rodermann J., Muller R., Umman S., Liistro F., Montorfano M., Alt E., MOONLIGHT: a controlled registry of an iridium-coated stent with angiographic follow-up, *International Journal of Cardiology* 2004, **95**, 329-331.
- [27] Galli M., Bartorelli A., Bedogni F., DeCesare N., Klugmann S., Maiello L., Miccoli F., Moccetti T., Onofri M., Paolillo V., Pirisi R., Presbitero P., Sganzerla P., Viessa M., Zerboni S., Lanteri G., Italian BiodivYsio open registry (BiodivYsio PC-coated stent): Study of clinical outcomes of the implant of a PC-coated coronary stent, *Journal of Invasive Cardiology* 2000, **12**, 452-458.
- [28] Verheye S., Markou C. P., Salame M. Y., Wan B., King S. B., Robinson K. A., Chronos N. A. F., Hanson S. R., Reduced thrombus formation by hyaluronic acid coating of endovascular devices, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2000, **20**, 1168-1172.
- [29] Holmes D., Camrud A., Jorgenson M., Edwards W., Schwartz R., Polymeric stenting in the porcine coronary artery model : differential outcome of exogenous fibrin sleeves versus polyurethane-coated stents, *Journal of American College of Cardiology* 1994, **24**, 525-531.
- [30] Plum G., Tabrizian M., Clinical outcomes of non-pharmaceutical stent coatings, in *ESVB 2005 : New technologies in vascular biomaterials – Fundamentals about stents* 2005, 83-101, ed. by Chafke N., Durand B., Kretz J.-G., Strasbourg.

- [31] Kipshidze N., Dangas G., Tsapenko M., Moses J., Leon M. B., Kutryk M. et al., Role of endothelium in modulating neointimal formation: vasculoprotective approaches to attenuate restenosis after percutaneous coronary interventions, *Journal of American College of Cardiology* 2004, **44**, 733-739.
- [32] Abizaid A., Sirolimus-eluting coronary stents: a review, *Vascular Health and Risk Management* 2007, **3**, 191-201.
- [33] Ranade S., Miller K., Richard R., Chan A., Allen M., Helmus M., Physical characterization of controlled release of paclitaxel from the TAXUS Express<sup>2</sup> drug-eluting stent, *Journal of Biomedical Material Research Part. A* 2004, **71**, 625-634.
- [34] Spaulding C., Daemen J., Boersma E., Cutlip D. E., Serruys P. W., A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare metal stents, *New England Journal of Medicine* 2007, **356**, 989-997.
- [35] Stone G. W., Moses J. W., Ellis S. G., Schofer J., Dawkins K. D., Morice M.-C., Colombo A., Schampart E., Grube E., Kirtane A. J., Cutlip D. E., Fahy M., Pocock S. J., Mehran R., Leon M. B., Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents, *New England Journal of Medicine* 2007, **356**, 998-1008.
- [36] Lagerqvist B., James S. K., Stenestrand U., Lindbäck J., Nilsson T., Wallentin L., Long-term outcomes with drug-eluting stents in Sweden, *New England Journal of Medicine* 2007, **356**, 1009-1019.
- [37] Mauri L., Hsieh W.-H., Massaro J. M., Ho K. K. L., D'Agostino R., Cutlip D. E., Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug eluting stents, *New England Journal of Medicine* 2007, **356**, 1020-1029.
- [38] Kastrati A., Mehilli J., Pache J., Kaiser C., Valgimigli M., Kelbaek H., Menichelli M., Sabaté M., Suttorp M. J., Baumgart D., Seyfarth M., Pfisterer M. E., Schömig A., Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare metal stents, *New England Journal of Medicine* 2007, **356**, 1021-1039.
- [39] Ong A., McFadden E. P., Regar E., de Jaegere P., van Domburg R., Serruys P. W., Late Angiographic stent thrombosis (LAST) events with drug-eluting stents, *Journal of American College of Cardiology* 2005, **45**, 2088-2092.
- [40] Bavy A., Bhatt D., Appropriate use of drug –eluting stents: balancing the reduction in restenosis with the concern of late thrombosis, *Lancet* 2008, **371**, 2134-2143.
- [41] Kirchner R. M., Abbott J. D., Update on the everolimus-eluting coronary stent system: results and implications from the SPIRIT clinical trial program, *Vascular Health and Risk Management* 2009, **5**, 1089-1097.
- [42] Bridges J., Cutlip D., Advances in drug eluting stents – focus on the Endeavor<sup>®</sup> zotarolimus stent, *Medical Devices: Evidence and Research* 2009, **2**, 1-8.
- [43] Krucoff M. W., Kereiakas D. J., Petersen J. L., Mehran R. M., Hasselblad V., Lansky A. J., Fitzgerald P. J., Garg J., Turco M. A., Simonton C. A., Verheye S., Dubois C. L., Gammon R., Batchelor W. B., O'Shaughnessy C. D., Hermiller Jr J. B., Schofer J., Buchbinder M., Wijns W. A novel bioresorbable polymer paclitaxel-eluting stent for the treatment of the single and multivessel coronary disease, *Journal of the American College of Cardiology* 2008, **51**, 1543-1552.
- [44] Colombo A., Karvouni E., Biodegradable stents : « fulfilling the mission and stepping away », *Circulation* 2000, **102**, 371-373.

- [45] Kimura T., Yokoi H., Nakagawa Y., Three-year follow-up after implantation of metallic coronary artery stents, *New England Journal of Medicine* 1996, **334**, 561-566.
- [46] Grabow N., Martin D. P., Schmitz K-P., Sternberg K., Absorbable polymer stent technologies for vascular regeneration, *Journal of Technology and Biotechnology* 2010, **85**, 744-751.
- [47] Zidar J., Lincoff A., Stack R., Biodegradable stents, in *Textbook of Interventional Cardiology 3<sup>rd</sup> ed.*, ed. by Topol E. J., 1999, 782-802, Philadelphia.
- [48] Lafont A., Li S., Garreau H., Cornhill F., Vert M., PLA stereocopolymers as sources of bioresorbable stents: preliminary investigation in rabbits, *Journal of Biomedical Material Research Part B: Applied Biomaterials* 2006, **77B**, 349-356.
- [49] Venkatraman S. S., Tan L. P., Joso J. F. D., Boey Y. C. F., Wang X., Biodegradable stents with elastic shape memory, *Biomaterials* 2006, **27**, 1573-1578.
- [50] Zamiri P., Kuang Y., Sharma U., Ng T. F., Busold R. H., Rago A. P., Core L. A., Palasis M., The biocompatibility of rapidly degrading polymeric stents in porcine carotid arteries, *Biomaterials* 2010, **31**, 7847-7855.
- [51] Tamai H., Igaki K., Kyo E., Kosuga K., Kawashima A., Matsui S., Komori H., Tsuji T., Motohara S., Uehata H., Initial and 6-month results of biodegradable poly-L-lactic acid coronary stents in humans, *Circulation* 2000, **102**, 399-404.
- [52] Serruys P. W., Ormiston J. A., Onuma Y., Regar E., Gonzalo N., Garcia-Garcia H. M., A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system (ABSORB): 2-year outcomes and results from multiple imaging methods, *Lancet* 2009, **373**, 897-910.
- [53] Kohn J., Zeltinger J., Degradable drug-eluting stents: a new frontier for the treatment of coronary artery disease, *Expert Review of Medical Devices* 2005, **2**, 667-671.
- [54] Ikada Y., Tsuji H., Biodegradable polyesters for medical and ecological applications, *Macromolecular Rapid Communications* 2000, **21**, 117-132.
- [55] Lee S. Y., Bacterial polyhydroxyalkanoates, *Biotechnology and Bioengineering* 1996, **49**, 1-14.
- [56] Gunatillake P. A., Adhikari R., Biodegradable synthetic polymers for tissue engineering, *European Cells and Materials* 2003, **5**, 1-16.
- [57] Mehta R., Kumar V., Bhunia H., Upadhyay S. N., Synthesis of poly(lactic acid): a review, *Journal of Macromolecular Science Part. C: Polymer Reviews* 2005, **45**, 325-349.
- [58] Engleberg I., Kohn J., Physicomechanical properties of degradable polymers used in medical applications. A comparative study, *Biomaterials* 1991, **12**, 292-304.
- [59] Williams D. F., Mort E., Enzyme accelerated hydrolysis of poly(glycolic acid), *Journal of Bioengineering* 1977, **1**, 231-238.
- [60] Reeve M. S., McCarthy S. P., Downey M. J., Gross R. A., Poly(lactide) stereochemistry: effect on enzymatic degradability, *Macromolecules* 1994, **27**, 825-831.
- [61] Torres A., Li S. M., Roussos S., Vert M., Poly(lactic acid) degradation in soil or under controlled conditions, *Journal of Applied Polymer Science* 1996, **62**, 2295-2302.
- [62] Liu L. J., Li S. M., Garreau H., Vert M., Selective enzymatic degradations of poly(L-lactide) and poly( $\epsilon$ -caprolactone) blend films, *Biomacromolecules* 2000, **1**, 350-359.

- [63] Kasuya K., Takagi K., Ishiwatari S., Yoshida Y., Doi Y., Biodegradabilities of various polyesters in natural waters, *Polymer Degradation and Stability* 1998, **59**, 327-332.
- [64] Lewis D. H., Controlled release of bioactive agents from lactic/glycolic acid polymers, in *Biodegradable Polymers as Drug Delivery Systems*, ed. by Marcel Dekker, 1990, 1-41, New York.
- [65] Doi Y., Kanesawa Y., Kunioka M., Saito T., Biodegradation of microbial copolyesters: poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) and poly(3-hydroxybutyrate-co-4-hydroxyvalerate), *Macromolecules* 1990, **23**, 26-31.
- [66] Middleton J. C., Tipton A. J., Synthetic biodegradable polymers as orthopedic devices, *Biomaterials* 2000, **21**, 2335-2346.
- [67] Athanasiou K. A., Niederauer G. G., Agarwal C. M., Acidity near eroding polylactide-polyglycolide in vitro and in vivo in rabbit tibial bone chambers, *Biomaterials* 1996, **17**, 93-102.
- [68] Pitt C. G., Schindler A., *Biodegradable and Delivery Systems for Contraception, Progress in Contraceptive Delivery Systems vol.1* 1980, 17-46, MTP Press, Lancaster, England.
- [69] Vaquette C., Kahn C., Frochot C., Nouvel C., Six J.-L., De Isla N., Luo L.-H., Cooper-White J., Rahouadj R., Wang X., Aligned poly(L-lactic-co- $\epsilon$ -caprolactone) electrospun microfibers and knitted structure: a novel composite scaffold for ligament tissue engineering, *Journal of Biomedical Materials Research Part A* 2010, **94**, 1270-1282.
- [70] Vert M., Polyglycolide and copolyesters with lactide, in *Biopolymers Volume 4: Polyesters III - Applications and Commercial Products*, ed. by Doi Y. and Steinbüchel A., 2002, 179-202, Weinheim.
- [71] Platel, R. H., Hodgson L. M., Williams C. K., Biocompatible initiators for lactide polymerization, *Polymer Reviews* 2008, **48**, 11-63.
- [72] Maharana T., Mohanty B., Negi Y. S., Melt-solid polycondensation of lactic acid and its biodegradability, *Progress in Polymer Science* 2009, **34**, 99-124.
- [73] Madhavan Nampoothiri K., Nair N. R., John R. P., An overview of the recent developments in polylactide (PLA) research, *Bioresource Technology* 2010, **101**, 8493-8501.
- [74] Ajioka M., Suizu H., Higuchi C., Kashima T., Aliphatic polyesters and their copolymers synthesized through direct condensation polymerization, *Polymer Degradation and Stability* 1998, **59**, 137-143.
- [75] Cherdron H., Ohse H., Korte F., Die polymerisation von lactonen. Teil 1: Homopolymerisation 4-, 6- und 7-gliedriger lactone mit kationischen initiatoren, *Die Makromolekulare Chemie* 1962, **56**, 179-186.
- [76] (a) Hofman A., Slomkowski S., Penczek S., Structure of active species in the cationic polymerization of  $\beta$ -propiolactone and  $\epsilon$ -caprolactone, *Die Makromolekulare Chemie* 1984, **185**, 655-667.
- (b) Hofman A., Slomkowski S., Penczek S., Structure of active centers and mechanism of anionic and cationic polymerization of  $\delta$ -valerolactone, *Die Makromolekulare Chemie* 1987, **188**, 2027-2040.
- [77] Kricheldorf H. R., Dunsing R., Polylactones. 8. Mechanism of the cationic polymerization of L,L-dilactide, *Makromolekulare Chemie* 1986, **187**, 1611-1625.
- [78] Okamoto Y., Cationic ring-opening polymerization of lactones in the presence of alcohol, *Die Makromolekulare Chemie, Macromolecular Symposia* 1991, **42/43**, 117-133.
- [79] Kricheldorf H. R., Jonté J. M., Berl M., Polylactones 3. Copolymerization of glycolide with L,L-lactide and other lactones, *Die Makromolekulare Chemie Supplement* 1985, **12**, 25-38.

- [80] Nomura N., Tomioka M., Okada M., Catalytic approach for cationic living polymerization : Sc(OTf) 3-catalyzed ring-opening polymerization of lactones, *Macromolecules* 2000, **33**, 1497-1499.
- [81] Shibasaki Y., Sanada H., Yokoi M., Sanda F., Endo T., Activated monomer cationic polymerization of lactones and the application to well-defined block copolymer synthesis with seven-membered cyclic carbonate, *Macromolecules* 2000, **33**, 4316-4320.
- [82] Sanda F., Sanada H., Shibasaki Y., Endo T., Star polymer synthesis from  $\epsilon$ -caprolactone utilizing polyol/protonic acid initiator, *Macromolecules* 2002, **35**, 680-683.
- [83] Lou X. D., Detrembleur C., Jérôme R., Living cationic polymerization of  $\delta$ -valerolactone and synthesis of high molecular weight homopolymer and asymmetric telechelic and block copolymer, *Macromolecules* 2002, **35**, 1190-1195.
- [84] Bourissou D., Martin-Vaca B., Dumitrescu A., Graullier M., Lacombe F., Controlled cationic polymerization of lactide, *Macromolecules* 2005, **38**, 9993-9998.
- [85] Jedlinski Z., Watach W., Polymerization of lactones. 12. Polymerization of L-lactide and D,L-lactide in the presence of potassium methoxide, *Die Makromolekulare Chemie* 1991, **192**, 2051-2057.
- [86] Löfgren A., Albertsson A.-C., Dubois P., Jérôme R., Recent advances in Ring-Opening Polymerization of lactones and related compounds, *Journal of Macromolecular Science - Reviews in Macromolecular Chemistry and Physics* 1995, **C35**, 379-418.
- [87] Dubois P., Degée P., Ropson N. and Jérôme R., Macromolecular engineering of polylactones and polylactides by ring-opening polymerization, in *Macromolecular design of polymer materials*, ed. by Hatada K., Kitayama T., O. Vogl, 1997, 247-272, Marcel Dekker: New-York.
- [88] Kurcok P., Penczek J., Franck J., Jedlinski Z., Anionic Polymerization of lactones. 14. Anionic Block Copolymerization of  $\delta$ -valerolactone and L-lactide initiated with potassium methoxide, *Macromolecules* 1992, **25**, 2285-2289.
- [89] Jedlinski Z., Kurcok P., Lenz R. W., First facile synthesis of biomimetic poly-(R)-3-hydroxybutyrate via regioselective anionic polymerization of (S)- $\beta$ -butyrolactone, *Macromolecules* 1998, **31**, 6718-6720.
- [90] Hofman A., Slomkowski S., Penczek S., Structure of active centers and mechanism of the anionic polymerization of lactones, *Die Makromolekulare Chemie* 1984, **185**, 91-101.
- [91] Jedlinski Z., Kurcok P., Kowalczyk M., Polymerization of  $\beta$ -lactones initiated by potassium solutions, *Macromolecules* 1985, **18**, 2679-2683.
- [92] Jedlinski Z., Kowalczyk M., Kurcok P., What is the real mechanism polymerization of  $\beta$ -lactones by potassium alkoxides? A critical approach, *Macromolecules* 1991, **24**, 1218-1219.
- [93] Kricheldorf H. R., Poly lactones. 19<sup>a</sup>). Anionic polymerization of L-lactide in solution, *Die Makromolekulare Chemie* 1990, **191**, 1057-1066.
- [94] Kricheldorf H., Boettcher C., Poly lactones. 27. Anionic polymerization of L-lactide. Variation of endgroups and synthesis of block copolymers with poly(ethylene oxide), *Die Makromolekulare Chemie, Macromolecular Symposia* 1993, **73**, 47-64.
- [95] Jedlinski Z., Kowalczyk M., Glowkowski W., Grobelny J., Novel polymerization of  $\beta$ -butyrolactone initiated by potassium naphthalenide in the presence of a crown ether or a cryptand, *Macromolecules* 1991, **24**, 349-352.

- [96] (a) Jedlinski Z., Misiolek A., Kurcok P., Enolate anions. 2. Reaction between potassium solutions containing crown ethers and  $\beta$ -lactones, *Journal of Organic Chemistry* 1989, **54**, 1500-1501.
- (b) Jedlinski Z., Kowalczyk M., Nature of the active centers and the propagation mechanism of the polymerization of  $\beta$ -propiolactones initiated by potassium anions, *Macromolecules* 1989, **22**, 3242-3244.
- [97] Rozenberg B., Estrin Y. I., Estrina G. A., Synthesis and characterization of di-triblock copolymers of  $\epsilon$ -caprolactone and 1,3-butadiène, *Macromolecular Symposia* 2000, **153**, 197-208.
- [98] Kohn F., Van Ommen J., Feijen J., The mechanism of the ring opening polymerization of lactide and glycolide, *European Polymer Journal* 1983, **19**, 1081-1088.
- [99] Kricheldorf H., Sumbel M., Polylactones. 18. Polymerization of L-lactide with Sn(II) and Sn(IV) halogenides, *European Polymer Journal* 1989, **25**, 585-591.
- [100] Stolt M., Södergard A., Use of monocarboxylic iron derivatives in the ring opening polymerisation of L-Lactide, *Macromolecules* 1999, **32**, 6412-6417.
- [101] Kricheldorf H. R., Damrau D.-O., Polylactones. 38<sup>a</sup>). Polymerization of L-lactide with Fe(II) lactate and other resorbable Fe(II) salts, *Macromolecular Chemistry and Physics* 1997, **198**, 1767-1774.
- [102] Kreiser-Saunders I., Kricheldorf H. R., Polylactones. 39<sup>a</sup>). Zn lactate catalyzed copolymerization of L-lactide with glycolide or other  $\epsilon$ -caprolactone, *Macromolecular Chemistry and Physics* 1998, **199**, 1081-1087.
- [103] Kricheldorf H. R., Damrau D.-O., Polylactones. 37<sup>a</sup>). Polymerization of L-lactide with Zn(II) lactate and other resorbable Zn(II) salts, *Macromolecular Chemistry and Physics* 1997, **198**, 1753-1766.
- [104] Kricheldorf H. and Boettcher C., Polylactones. 20. Polymerization of  $\epsilon$ -caprolactone with tributyltin derivatives : A mechanistic study, *Macromolecules* 1991, **24**, 1944-1949.
- [105] Kricheldorf H., Kreiser-Saunders I., Stricker A., Polylactones. 48. SnOct<sub>2</sub>-initiated polymerization of lactide: a mechanistic study, *Macromolecules* 2000, **33**, 702-709.
- [106] Barakat I., Dubois P., Grandfils C., Jérôme R., Poly( $\epsilon$ -caprolactone-b-glycolide) and Poly(D,L-lactide-b-glycolide) diblock copolyesters. Controlled synthesis, characterization, and colloidal dispersions, *Journal of Polymer Science Part A. Polymer Chemistry* 2001, **39**, 294-306.
- [107] Dubois P., Jacobs C., Jérôme R., Teyssié P., Macromolecular engineering of polylactones and polylactides. 4. Mechanism and kinetics of lactide homopolymerisation aluminium isopropoxide, *Macromolecules* 1991, **24**, 2266-2270.
- [108] Ouhadi T., Stevens C., Teyssié P., Mechanism of  $\epsilon$ -caprolactone polymerization by aluminium alkoxides, *Makromolekulare Chemie* 1975, **1**, 191-201.
- [109] Kricheldorf H. R., Berl M., Scharnagl N., Polylactones. 9. Polymerization mechanism of metal alkoxide initiated polymerizations of lactide and various lactones, *Macromolecules* 1988, **21**, 286-293.
- [110] Duda A., Florjanczyk Z., Hofman A., Słomkowski S., Penczek S., Living pseudoanionic polymerization of  $\epsilon$ -caprolactone. Poly( $\epsilon$ -caprolactone) free of cyclic and with controlled end groups, *Macromolecules* 1990, **23**, 1640-1646.
- [111] Montaudo G., Montaudo M. S., Puglisi C., Samperi F., Spassky N., Le Borgne A., Wisniewski M., Evidence for ester-exchange reactions and cyclic oligomer formation in the ring-opening polymerization of lactide with aluminium complex initiators, *Macromolecules* 1996, **29**, 6461-6465.

- [112] Baran J., Duda A., Kowalski A., Szymanski R., Penczek S., Quantitative comparison of selectivities in the polymerization of cyclic esters, *Macromolecular Symposia* 1997, **123**, 93-101.
- [113] Duda A., Penczek S., Polymerization of  $\epsilon$ -caprolactone initiated by aluminium isopropoxide trimer and/or tetramer, *Macromolecules* 1995, **28**, 5981-5992.
- [114] Kowalski A., Duda A., Penczek S., Polymerization of L,L-lactide initiated by aluminium isopropoxide trimer or tetramer, *Macromolecules* 1998, **31**, 2114-2122.
- [115] Löfgren A., Albertsson A. C., Dubois P., Jérôme R., Teyssié P., Synthesis and characterization of biodegradable homopolymers and block copolymers based on 1,5-dioxepan-2-one, *Macromolecules* 1994, **27**, 5556-5562.
- [116] Dechy-Cabaret O., Martin-Vaca B., Bourissou D., Controlled ring-opening polymerization of lactide and glycolide, *Chemical Reviews* 2004, **104**, 6147-6176.
- [117] Duda A., Penczek S., Kowalski A., Libiskowski J., Polymerizations of  $\epsilon$ -caprolactone and L,L-lactide initiated with stannous octoate and stannous butoxide – a comparison, *Macromolecular Symposia* 2000, **153**, 41-53.
- [118] Dahmann J., Rafler G., Biodegradable polymers. 7<sup>th</sup> Comm. On the mechanism of ring-opening polymerization of cyclic esters of aliphatic hydroxycarboxylic acids by means of different tin compounds, *Acta Polymer* 1993, **44**, 103-107.
- [119] Kricheldorf A., Kreiser-Saunders I., Boettcher C., Polylactones. 31. Sn(II) octoate initiated polymerization of L-lactide : a mechanistic study, *Polymer* 1995, **33**, 1253-1259.
- [120] Leenslag J. W., Pennings A. J., Synthesis of high molecular weight poly(L-lactide) initiated with tin 2-ethylhexanoate, *Die Makromolekulare Chemie* 1987, **188**, 1809-1814.
- [121] Penczek S., Duda A., Kowalski A., Libiszowski J., Majerska K., Biela T., On the mechanism of polymerisation of cyclic esters induced by tin(II) octoate, *Macromolecular Symposia* 2000, **157**, 61-70.
- [122] Majerska K., Duda A., Penczek S., Kinetics and mechanism of cyclic esters polymerization initiated with tin(II) octoate. 4. Influence of proton trapping agents on the kinetics of  $\epsilon$ -caprolactone and L,L-dilactide polymerization, *Macromolecular Rapid Communications* 2000, **21**, 1327-1332.
- [123] Kowalski A., Duda A., Penczek S., Mechanism of cyclic ester polymerization initiated with tin(II) octoate. 2. Macromolecules fitted with tin(II) alkoxide species observed directly in MALDI-ToF spectra, *Macromolecules* 2000, **33**, 689-695.
- [124] Kowalski A., Duda A., Penczek S., Mechanism of cyclic ester polymerization initiated with tin(II) octoate. 3. Polymerization of L,L-lactide, *Macromolecules* 2000, **33**, 7359-7370.
- [125] Storey R. F., Sherman J. W., Kinetics and mechanisms of the stannous octoate-catalysed bulk polymerization of  $\epsilon$ -caprolactone, *Macromolecules* 2002, **35**, 1504-1512.
- [126] Kowalski A., Libiszowski J., Duda A., Penczek S., Polymerization of L,L-dilactide initiated by tin(II) butoxide, *Macromolecules* 2000, **33**, 1964-1971.
- [127] Kricheldorf H. R., Eggerstedt S., Macrocycles 2: Living macrocyclic polymerization of  $\epsilon$ -caprolactone with 2,2-dibutyl-2-stanna-1,3-dioxepane as initiator, *Macromolecular Chemistry and Physics* 1998, **199**, 283-290.

- [128] Schwach G., Coudane J., Engel R., Vert M., Stannous octoate- versus zinc- initiated polymerization of racemic lactide. Effects on configurational structures, *Polymer Bulletin* 1994, **32**, 617-623.
- [129] Vert M., Schwach G., Coudane J., Present and future of PLA polymers, *Journal of Macromolecular Science Part A: Pure and applied Chemistry* 1995, **A32**, 787-796.
- [130] Schwach G., Coudane J., Engel R., Vert M., Ring-opening polymerization of D,L-lactide in the presence of zinc metal and zinc lactate, *Polymer International* 1998, **46**, 177-182.
- [131] Schwach G., Coudane J., Engel R., Vert M., Influence of polymerization conditions on the hydrolytic degradation of poly(DL-lactide) polymerized in the presence of stannous octoate or zinc-metal, *Biomaterials* 2002, **23**, 993-1002.
- [132] Schwach G., Coudane J., Engel R., Vert M., Zn lactate as initiator of DL-lactide ring opening polymerization and comparison with Sn octoate, *Polymer Bulletin* 1996, **37**, 771-776.
- [133] Vert M., Schwach G., Engel R., Coudane J., Something new in the field of PLA/GA bioresorbable polymers?, *Journal of controlled release* 1998, **53**, 85-92.
- [134] Kricheldorf H. R., Kreiser-Saunders I., Damrau D. O., Resorbable initiators for polymerization of lactones, *Macromolecular Symposia* 2000, **159**, 247-258.
- [135] Kricheldorf H. R., Serra A., Polylactones 6. Influence of various metal salts on the optical purity of poly(L-lactide), *Polymer Bulletin* 1985, **14**, 497-502.
- [136] Kricheldorf H. R., Hachmann-Thiessen H., Schwarz G., Telechelic and star-shaped poly(L-lactide)s by means of Bismuth(III) acetate as initiator, *Biomacromolecules* 2004, **5**, 492-496.
- [137] Kricheldorf H. R., Hachmann-Thiessen H., Schwarz G., Di-, tri- and tetrafunctional poly( $\epsilon$ -caprolactone)s by Bi(OAc)<sub>3</sub>-catalyzed ring-opening polymerizations of  $\epsilon$ -caprolactone, *Macromolecules* 2004, **37**, 6340-6345.
- [138] Kricheldorf H. R., Behnken G., Schwarz G., Kopf J., High molar mass poly( $\epsilon$ -caprolactone) by means of diphenyl bismuth ethoxide, a highly reactive single site initiator, *Macromolecules* 2008, **41**, 4102-4107.
- [139] Lahcini M., Schwarz G., Kricheldorf H. R., Bismuth Halide-catalyzed polymerizations of  $\epsilon$ -caprolactone, *Journal of Polymer Science Part. A: Polymer Chemistry* 2008, **46**, 7483-7490.
- [140] Kricheldorf H. R., Hachmann-Thiessen H., Copolymerization of  $\epsilon$ -caprolactone and glycolide-A comparison of bismuth(III) hexanoate and tin(II)octoate as initiators, *Journal of Polymer Science Part. A: Polymer Chemistry* 2005, **43**, 3268-3277.
- [141] Kricheldorf H. R., Rost S., Copolymerizations of  $\epsilon$ -caprolactone and glycolide-A comparison of tin(II)octoate and bismuth(III) subsalicylate as initiators, *Biomacromolecules* 2005, **6**, 1345-1352.
- [142] Kricheldorf H. R., Bornhorst K., Hachmann-Thiessen H., Bismuth(III) *n*-hexanoate and tin(II) 2-ethylhexanoate initiated copolymerizations of  $\epsilon$ -caprolactone and L-lactide, *Macromolecules* 2005, **38**, 5017-5024.
- [143] McLain S. J., Drysdale N. E., E.I. Du Pont de Nemours and Compagny: Wilmington, Del, *U.S. Patent*, 5,028,667, 1991.
- [144] McLain S. J., Ford T. M., Drysdale N. E., Living ring-opening polymerization of  $\epsilon$ -caprolactone by yttrium and lanthanide alicoxides, *Polymer Preprints* 1992, **33**, 174-175.

- [145] Stevels W., Dijkstra P. J., Feijen J., New initiators for the ring-opening polymerization of cyclic esters, *Trends in Polymer Science* 1997, **5**, 300-305.
- [146] Stevels W., Ankone M. J. K., Dijkstra P. J., Feijen J., Kinetics and mechanism of L-lactide polymerization using two different yttrium alkoxides as initiators, *Macromolecules* 1996, **29**, 6132-6138.
- [147] Stevels W. M., Ankone M. J. K., Dijkstra P. J., Feijen J., Kinetics and mechanism of  $\epsilon$ -caprolactone polymerization using yttrium alkoxides as initiators, *Macromolecules* 1996, **29**, 8296-8303.
- [148] Save M., Schappacher M., Soum A., Controlled ring-opening polymerization of lactones and lactides initiated by lanthanum isopropoxide, 1. General aspects and kinetics, *Macromolecular Chemistry and Physics* 2002, **203**, 889-899.
- [149] Miola-Delaite C., Hamaide T., Spitz R., Anionic coordinated polymerization of  $\epsilon$ -caprolactone with aluminium, zirconium and some rare earths alkoxides as initiators in the presence of alcohols, *Macromolecular Chemistry and Physics* 1999, **200**, 1771-1778.
- [150] Martin E. Dubois P., Jérôme R., Controlled ring-opening polymerization of  $\epsilon$ -caprolactone promoted by "in situ" formed yttrium alkoxides, *Macromolecules* 2000, **33**, 1530-1535.
- [151] Shen Y., Shen Z., Zhang Y., Yao K., Novel rare earth catalysts for the living polymerization and block copolymerization of  $\epsilon$ -caprolactone, *Macromolecules* 1996, **29**, 8289-8295.
- [152] Save M., Soum A., Controlled ring-opening polymerization of lactones and lactide initiated by lanthanum isopropoxide, 2<sup>a</sup>. Mechanistic studies, *Macromolecular Chemistry and Physics* 2002, **203**, 2591-2603.
- [153] Stjerndahl A., Wistrand A. F., Albertsson A. C., Industrial utilization of tin-initiated resorbable polymers: synthesis on a large scale with low amount of initiator residue, *Biomacromolecules* 2007, **8**, 937-940.
- [154] Stjerndahl A., Finne-Wistrand A., Albertsson A. C., Bäckesjö C. M., Lindgren U., Minimization of residual tin in the controlled Sn(II)octoate-catalyzed polymerization of  $\epsilon$ -caprolactone, *Journal of Biomedical Materials Research Part. A* 2008, **87**, 1086-1091.
- [155] Albertsson A. C., Srivastava R. K., Recent developments in enzyme catalyzed ring-opening polymerization, *Advanced Drug Delivery Reviews* 2008, **60**, 1077-1093.
- [156] Uyama H., Kobayashi S., Enzymatic ring-opening polymerization of lactones catalyzed by lipase, *Chemistry Letters* 1993, **22**, 1149-1150.
- [157] Knani D., Gutman A. L., Kohn D. H., Enzymatic polyesterification in organic media. Enzyme-catalyzed synthesis of linear polyesters. I. Condensation polymerization of linear hydroxyester. II. Ring-opening polymerization of  $\epsilon$ -caprolactone, *Journal of Polymer Science Part. A : Polymer Chemistry* 1993, **31**, 1221-1232.
- [158] Dong H., Wang H., Cao S., Shen J., Lipase-catalyzed polymerization of lactones and linear hydroxyesters, *Biotechnology Letters* 1998, **20**, 905-908.
- [159] Uyama H., Takeya K., Hoshi N., Kobayashi S., Lipase-catalyzed ring-opening polymerization of 12-dodecanolide, *Macromolecules* 1995, **28**, 7046-7050.
- [160] Matsumura S., Ebata H., Toshima K., A new strategy for sustainable recycling using an enzyme : poly( $\epsilon$ -caprolactone), *Macromolecular Rapid Communications* 2000, **21**, 860-863.
- [161] Kobayashi S., Recent developments in lipase-catalyzed synthesis of polyesters, *Macromolecular Rapid Communications* 2009, **30**, 237-266.

- [162] Kamber N. E., Jeong W., Waymouth R. M., Pratt R. C., Lohmeijer B. G. G., Hedrick J. L., Organocatalytic ring-opening polymerization, *Chemical Reviews* 2007, **107**, 5813-5840.
- [163] Nederberg F., Connor E. F., Möller M., Glauser T., Hedrick J. L., New paradigms for organic catalysts: the first organocatalytic living polymerization, *Angewandte Chemie – International Edition* 2001, **40**, 2712-2715.
- [164] Trimaille T., Möller M., Gurny R., Synthesis and ring-opening polymerization of new monoalkyl-substituted lactides, *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* 2004, **42**, 4379-4391.
- [165] Connor E. F., Nyce G. W., Myers M., Möck A., Hedrick J. L., First example of N-heterocyclic carbenes as catalysts for living polymerization: organocatalytic ring-opening polymerization of cyclic esters, *Journal of American Chemical Society* 2002, **124**, 914-915.
- [166] Nyce G. W., Glauser T., Connor E. F., Möck A., Waymouth R. M., Hedrick J. L., In situ generation of carbenes: a general and versatile platform for organocatalytic living polymerization, *Journal of American Chemical Society* 2003, **125**, 3046-3056.
- [167] Coulembier O., Dove A. P., Pratt R. C., Sentman A. C., Culkin D. A., Mespouille L., Dubois P., Waymouth R. M., Hedrick J. L., Latent, thermally activated organic catalysts for the on-demand living polymerization of lactide, *Angewandte Chemie – International Edition* 2005, **44**, 4964-4968.
- [168] Csihony S., Culkin D. A., Sentman A. C., Dove A. P., Waymouth R. M., Hedrick J. L., Single-component catalyst/initiators for the organocatalytic ring-opening polymerization of lactide, *Journal of American Chemical Society* 2005, **127**, 9079-9084.
- [169] Coulembier O., Lohmeijer B. G. G., Dove A. P., Pratt R. C., Mespouille L., Culkin D. A., Benight S. J., Dubois P., Waymouth R. M., Hedrick J. L., Alcohol adducts of N-heterocyclic carbenes: latent catalysts for the thermally-controlled living polymerization of cyclic esters, *Macromolecules* 2006, **39**, 5617-5628.
- [170] Dove A. P., Pratt R. C., Lohmeijer B. G. G., Waymouth R. M., Hedrick J. L., Thiourea-based bifunctional organocatalysis: supramolecular recognition for living polymerization, *Journal of American Chemical Society* 2005, **127**, 13798-13799.
- [171] Pratt R. C., Lohmeijer B. G. G., Long D. A., Lundberg P. N. P., Dove A. P., Li H., Wade C. G., Waymouth R. M., Hedrick J. L., Exploration, optimization, and application of supramolecular thiourea-amine catalysts for the synthesis of lactide (co)polymers, *Macromolecules* 2006, **39**, 7863-7871.

***CHAPITRE II***  
***COPOLYMERISATION PAR OUVERTURE***  
***DE CYCLE DU D,L-LACTIDE ET DU***  
***GLYCOLIDE***

# CHAPITRE II :

## COPOLYMERISATION PAR OUVERTURE DE CYCLE DU D,L-LACTIDE ET DU GLYCOLIDE

INTRODUCTION.....	77
I. POLYMERISATION PAR OUVERTURE DE CYCLE DU D,L-LACTIDE.....	77
I. 1. Mise au point des conditions expérimentales.....	77
I. 1. 1. Choix des monomères.....	77
I. 1. 2. Choix du premier système d'amorçage .....	79
I. 1. 3. Choix des conditions opératoires (solvant et température).....	82
I. 2. Cinétique de polymérisation du D,L-lactide en solution.....	83
I. 3. Cinétique de polymérisation du D,L-lactide en masse.....	86
I. 4. Comparaison des polymérisations du D,L-lactide catalysée par différents systèmes..	89
I. 4. 1. Utilisation et toxicité des composés à base de bismuth.....	90
I. 4. 2. Résultats des polymérisations.....	91
II. COPOLYMERISATION PAR OUVERTURE DE CYCLE DU D,L-LACTIDE ET DU GLYCOLIDE .....	93
II. 1. Avant-propos.....	93
II. 2. Comparaison de la copolymérisation du D,L-lactide et du glycolide catalysée par différents systèmes .....	96
II. 3. Détermination des masses molaires des copolymères par analyse RMN <sup>1</sup> H.....	99
II. 4. Détermination des masses molaires des copolymères par analyse viscosimétrique.	102
II. 5. Détermination des rapports de réactivité du D,L-lactide et du glycolide. Cas de l'octoate d'étain .....	106
II. 6. Caractérisation des copolymères de D,L-lactide et du glycolide : estimation des longueurs moyennes des séquences.....	110
III. CONCLUSION .....	115
IV. BIBLIOGRAPHIE .....	117

## INTRODUCTION

L'objectif de cette étude est d'élaborer puis de caractériser un copolymère destiné à être employé dans le développement d'une endoprothèse biorésorbable et biocompatible. Le choix des polyesters aliphatiques a ainsi été conditionné par l'application biomédicale visée, puisqu'ils répondent à ces critères nécessaires que sont la biocompatibilité et la biorésorbabilité. D'autre part, la méthode de synthèse que nous avons privilégiée, la polymérisation par ouverture de cycle (POC), est celle qui permet le meilleur contrôle des paramètres macromoléculaires. Dans cette partie, le choix des monomères et des conditions de polymérisation seront tout d'abord justifiés. Puis, après avoir testé ces conditions dans le cas d'une homopolymérisation du D,L-lactide, nous exposerons quelques résultats obtenus lors de la copolymérisation par ouverture de cycle du D,L-lactide et du glycolide. Enfin, les méthodes mises en œuvre pour caractériser les copolymères clôtureront ce chapitre.

### I. POLYMERISATION PAR OUVERTURE DE CYCLE DU D,L-LACTIDE

#### I.1. Mise au point des conditions expérimentales

Dans un premier temps, les conditions expérimentales ont été mises au point en réalisant la polymérisation par ouverture de cycle du D,L-lactide en solution. Mais commençons par justifier le choix de nos conditions de polymérisation.

##### I.1.1. Choix des monomères

Comme nous l'avons exposé dans l'étude bibliographique, les polyesters aliphatiques sont largement utilisés depuis plusieurs décennies dans des applications biomédicales et pharmaceutiques variées. Ces polymères biocompatibles fournissent des matériaux biorésorbables. De plus, selon le polyester choisi, il est possible d'accéder à une grande variété de propriétés thermo-mécaniques et à une large gamme de temps de dégradation. Cette famille de polymère est vaste mais nous avons pu constater à travers le chapitre I que les polyesters les plus employés étaient la PCL, le PLA et leurs copolymères.

Pour notre étude, nous avons choisi de copolymériser le D,L-lactide (D,L-LA) (mélange racémique de L- et D-lactides) et le glycolide (GA). Ce choix a surtout été

conditionné par les temps de dégradation hydrolytique relativement courts de ces copolymères, ainsi que par leurs propriétés mécaniques qui sont en adéquation avec le cahier des charges de l'application visée.

Comme toutes les réactions chimiques, la copolymérisation par ouverture de cycle du lactide et du glycolide est gouvernée par la loi thermodynamique suivante :

$$\Delta G_p^0 = \Delta H_p^0 - T\Delta S_p^0$$

Avec  $\Delta G_p^0$  l'enthalpie libre standard de polymérisation,  $\Delta H_p^0$  l'enthalpie standard de polymérisation et  $\Delta S_p^0$  l'entropie standard de polymérisation.

Pour qu'une polymérisation ait lieu, il faut que l'enthalpie libre soit négative. Quand  $\Delta H_p < 0$  et  $\Delta S_p > 0$  alors la polymérisation se déroulera quelle que soit la température. Dans le cas contraire,  $\Delta H_p > 0$  et  $\Delta S_p < 0$ , la polymérisation est impossible. Enfin, si  $\Delta H_p$  et  $\Delta S_p$  sont négatifs, la polymérisation ne se produit que si la température ne dépasse pas la température plafond ( $T_c$ ). Au-delà de  $T_c$  la dépolymérisation est majoritaire (Tableau II-1). La polymérisation est donc une réaction équilibrée.

Tableau II.1. Paramètres thermodynamiques de quelques esters cycliques <sup>[1-5]</sup>.

Monomère	Taille du cycle	$\Delta H_p^0$ <sup>a</sup> (kJ/mol)	$\Delta S_p^0$ <sup>a</sup> (J/mol.K)	$[M]_{eq}$ <sup>a</sup> (mol/L)
$\beta$ -propiolactone	4	-82,3	-74	$3.10^{-11}$
L-lactide	6	-22,9	-41,1	0,06 <sup>b</sup>
1,4-dioxane-2-one	6	-13,8	-45	2,5 <sup>c</sup>
$\epsilon$ -caprolactone	7	-13,9	-10,4	0,37

<sup>a</sup> à 298K sauf indication contraire, <sup>b</sup> à 353K, <sup>c</sup> à 373K.

D'un point de vue thermodynamique, la majorité des cycles à 6 chaînons ne sont pas polymérisables car ils présentent une faible tension de cycle. Néanmoins le lactide possède une tension de cycle relativement élevée due à la présence des fonctions ester puisque le groupe carbonyle introduit un certain degré de contrainte dans le cycle en raison de la géométrie plane du groupe ester. Ces contraintes sont libérées lors de la polymérisation par ouverture de cycle et ceci est accompagné d'une diminution de l'entropie qui devient négative. La seule force motrice qui gouverne la polymérisation est donc l'enthalpie de polymérisation négative, essentiellement liée au relâchement de la tension de cycle. Comme l'enthalpie et l'entropie de polymérisation du lactide sont négatives, il existe alors une température plafond  $T_c$  que l'on peut déterminer grâce à la relation suivante :

$$T_c = \frac{\Delta H_p}{\Delta S_p + R \ln[M]_{\text{éq}}}$$

Avec  $[M]_{\text{éq}}$  la concentration en monomère à l'équilibre.

Penczek et Duda ont évalué cette température à  $T_c = 284^\circ\text{C}$  dans le cas de la polymérisation du L-lactide en solution dans le dioxane <sup>[2]</sup> (la concentration initiale en monomère était fixée à 1 mol/L). A une température fixée en réacteur fermé, la polymérisation a lieu jusqu'à ce que l'équilibre soit atteint. C'est-à-dire que la concentration en monomère diminue jusqu'à atteindre la concentration en monomère à l'équilibre  $[M]_{\text{éq}}$ . A  $80^\circ\text{C}$  dans le dioxane, cette concentration, qui peut être évaluée à l'aide des mesures de  $\Delta H_p$  et  $\Delta S_p$ , reste relativement faible environ  $(0,06 \text{ mol.L}^{-1})$  <sup>[2]</sup>.

La POC du glycolide ayant été beaucoup moins étudiée, il existe peu de données thermodynamiques. Par contre, la copolymérisation du D,L-lactide et du glycolide a mis en évidence une différence de réactivité entre les deux monomères puisque le glycolide est incorporé plus rapidement dans les chaînes en croissance. Ce sujet sera abordé dans ce chapitre au paragraphe II.5.

### I.1.2. Choix du premier système d'amorçage

Comme nous l'avons vu dans le premier chapitre, les amorceurs les plus efficaces pour assurer le contrôle de la POC sont les alcoolates de métaux covalents, auxquels il faut rajouter l'alcoolate d'étain obtenu par réaction de l'octoate d'étain sur des fonctions hydroxyle. Aussi, dans un premier temps, nous avons sélectionné ce dernier type d'alcoolate. Même si l'étain est soumis à critique pour sa toxicité, l'octoate d'étain est accepté par la FDA en tant que stabilisant alimentaire <sup>[6-8]</sup> à des teneurs inférieures à 100 ppm. D'autre part, la FDA accepte les polylactides et les copolymères de lactide et de glycolide lorsqu'ils sont synthétisés par POC catalysée par l'octoate d'étain pour des applications pharmaceutiques et chirurgicales <sup>[43, 44]</sup>. Pour essayer de répondre aux détracteurs, plusieurs chercheurs se sont intéressés à la cytotoxicité de l'octoate d'étain ou d'autres catalyseurs communément employés pour la synthèse de copolymères destinés à un usage biomédical. Les essais ont été réalisés sur deux types de cellules, des fibroblastes de souris et des cellules endothéliales humaines. Ces travaux révèlent que les cellules endothéliales sont plus résistantes à l'octoate d'étain que les fibroblastes de souris et la dose de catalyseur inhibant 50% de la croissance

des cellules endothéliales (ou IC50) a été estimée à 125 ppm environ <sup>[9]</sup>. Plus récemment, une autre étude a été menée sur des PCL obtenues avec l'octoate d'étain et contenant une quantité d'étain résiduel proche de 3400 ppm. Ces PCL ont été mises au contact de cellules ostéoprogénitrices humaines qui n'ont alors révélé aucune cytotoxicité (étude de l'activité métabolique et de la viabilité cellulaire). En conclusion, les poly( $\epsilon$ -caprolactone)s ainsi synthétisées avec de l'octoate d'étain ne sont pas cytotoxiques et en conséquence semblent potentiellement adéquates pour des applications biomédicales *in vivo* <sup>[10]</sup>.

Néanmoins, pour réduire le taux d'octoate d'étain résiduel, plusieurs méthodes ont été développées afin de purifier les polymères synthétisés avec Sn(Oct)<sub>2</sub>. Une méthode simple à mettre en œuvre et efficace pour éliminer les résidus métalliques consiste à traiter le polymère avec une solution diluée d'acide chlorhydrique, puis à précipiter ce dernier par du méthanol <sup>[11]</sup> (la teneur en étain après ce traitement est de 3 ppm contre 100 ppm après une simple dissolution/précipitation). Nous pouvons également citer une autre technique de purification qui repose sur l'extraction d'une phase organique contenant le polymère par une solution aqueuse d'acide diéthylènetriaminopentacétique <sup>[12]</sup>. Cette solution permet de complexer l'étain résiduel et d'atteindre des teneurs inférieures à 100 ppm.

Malgré ces soupçons quant à sa toxicité, l'octoate d'étain est le catalyseur le plus employé à l'échelle industrielle puisqu'il présente de nombreux avantages. Lorsque les conditions expérimentales sont adéquates, la polymérisation est rapide et contrôlée. Enfin, contrairement à d'autres catalyseurs comme les alcoolates d'aluminium, il est peu sensible à l'hydrolyse <sup>[13]</sup> et soluble dans les solvants organiques classiques et les monomères. Outre ces différents avantages, il s'avère que l'octoate d'étain présente une remarquable sélectivité dans le cas du lactide. En effet, tous les amorceurs induisent des réactions secondaires de transestérification dont l'étendue est plus ou moins importante. Ces déviations par rapport à l'idéalité permettent de quantifier la sélectivité de la polymérisation pour chaque amorceur. Cette notion de paramètre de sélectivité a été introduite par Penczek et Duda <sup>[14-20]</sup>. Pour tout couple amorceur/monomère, ils ont alors défini deux paramètres de sélectivité,  $\beta$  et  $\gamma$ . Ces paramètres correspondent aux rapports de la constante de vitesse de propagation sur les constantes de vitesses de transestérification inter- ou intramoléculaire ( $\beta = k_p/k_{tr(1)}$  et  $\gamma = k_p/k_{tr(2)}$ , voir schéma II-1). Plus les paramètres  $\beta$  et  $\gamma$  sont élevés, plus la polymérisation est sélective envers la propagation. Ils dépendent de la nature du métal, du solvant, de la température et de l'encombrement stérique de l'espèce propageante.

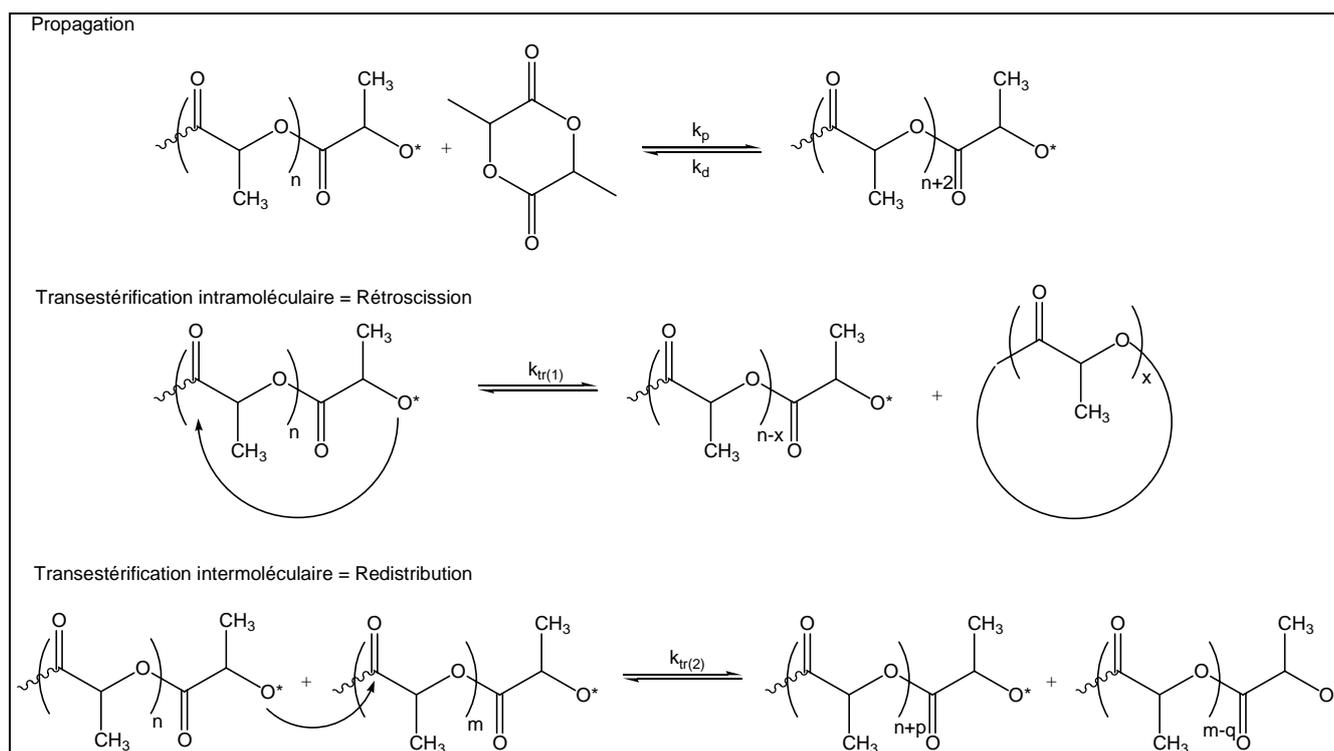


Schéma II-1. Mécanisme général de la polymérisation d'esters cycliques.

Dans le cas de la polymérisation de l' $\epsilon$ -caprolactone, pour laquelle les réactions de transestérifications intramoléculaires sont prépondérantes, le paramètre  $\beta$  a été évalué pour plusieurs amorceurs (Tableau II-2). Il est clair que la sélectivité des espèces actives de type ioniques est plus faible que celle des alcoolates de métaux de transition tels que l'aluminium. Ceci explique que, lors de la polymérisation de l' $\epsilon$ -caprolactone en présence d'alcoolates d'aluminium, la formation de macrocycle ne soit pas observée jusqu'à de forts taux de conversion. Ces valeurs de  $\beta$  permettent aussi de constater l'influence de l'encombrement stérique des substituants du métal sur la sélectivité de l'amorceur. Plus les substituants de l'aluminium sont encombrés, plus la sélectivité est grande.

 Tableau II-2. Paramètre de sélectivité  $\beta$  pour divers amorceurs. Cas de la polymérisation de l' $\epsilon$ -caprolactone (THF, 20°C).

Espèces actives	$k_p$ ( $\text{mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{s}^{-1}$ )	$\beta = k_p/k_{tr(1)}$	Références
$\dots(\text{CH}_2)_5\text{O}^{(-)}\text{Na}^{(+)}$	1,7	$1,6 \cdot 10^3$	[21]
$\dots(\text{CH}_2)_5\text{O-Sm}[\text{O}(\text{CH}_2)_5\text{-}\dots]_2$	2	$2,0 \cdot 10^3$	[18]
$\dots(\text{CH}_2)_5\text{O-Al}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	0,03	$4,6 \cdot 10^4$	[22]
$\dots(\text{CH}_2)_5\text{O-Al}[\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2]_2$	0,03	$7,7 \cdot 10^4$	[22]
$\dots(\text{CH}_2)_5\text{O-Al}[\text{O}(\text{CH}_2)_5\text{-}\dots]_2$	0,5	$3,0 \cdot 10^5$	[18]

Dans le cas de la polymérisation du L-lactide, les réactions de rétroscission sont négligeables devant les réactions de redistribution<sup>[15, 20, 22]</sup>. Un ordre de sélectivité avait été proposé par Kricheldorf pour différents alcoolates de métaux covalents en fonction de l'importance croissante des réactions de transestérification lors de la polymérisation du L-lactide : (peu de transestérification)  $\text{Al}(\text{O-}i\text{Pr})_3 < \text{Zr}(\text{O-}n\text{Pr})_4 < \text{Ti}(\text{O-}n\text{Bu})_4 < \text{Bu}_3\text{SnOMe} < \text{Bu}_2\text{Sn}(\text{OMe})_2$  (beaucoup de transestérification)<sup>[23]</sup>. Depuis, Penczek a déterminé les paramètres de sélectivité  $\gamma$  pour différents amorceurs (Tableau II-3). Alors que pendant de nombreuses années  $\text{Al}(\text{O-}i\text{Pr})_3$  apparaissait comme le meilleur amorceur permettant le contrôle des masses molaires lors de la polymérisation du lactide, ces études récentes mettent en évidence la plus grande sélectivité des amorceurs à base d'étain<sup>[13,15,25]</sup> tels que  $\text{SnOct}_2$  et  $\text{Sn}(\text{OBu})_2$ . Ces dérivés à base d'étain permettent, de plus, d'accéder à des vitesses de polymérisation bien plus grandes qu'avec les amorceurs à base d'aluminium.

Tableau II-3. Paramètre de sélectivité  $\gamma$  pour divers amorceurs. Cas de la polymérisation du L-lactide (THF, 80°C).

Amorceur	$k_p$ ( $\text{mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{s}^{-1}$ )	$\gamma = k_p/k_{tr(2)}$	Références
$\text{SnOct}_2$	0,1	200	[17, 19]
$\text{Sn}(\text{OBu})_2$	0,5	125	[15]
$\text{Al}(\text{O-}i\text{Pr})_3$	0,0047	100	[19, 24]
$\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$	0,022	70	[19]
$\text{Fe}(\text{OEt})_3$	0,10	60	[19]
$\text{Bu}_2\text{SnOEt}_2$	0,015	60	[15, 19]
$\text{Et}_2\text{AlOEt}$	0,002	50	[19]
$\text{La}(\text{O-}i\text{Pr})_3$	0,08	40	[19]
$\text{Bu}_3\text{SnOEt}$	0,0005	20	[19]
$\text{Bu}_3\text{SnOMe}$	0,00035	20	[15, 19]
$\text{Sm}(\text{O-}i\text{Pr})_3$	0,5	10	[19]
$\text{Sm}(\text{O-}i\text{Pr})_3^a$	0,018	80	[19]
$\text{KOMe}^a$	0,70	10	[19]

<sup>a</sup>: température ambiante.

### I.1.3. Choix des conditions opératoires (solvant et température)

Les premiers essais de POC du D,L-lactide ont été réalisés en solution afin que le milieu réactionnel soit homogène et que le contrôle de la polymérisation soit accru. Nous avons alors sélectionné le toluène, un solvant peu polaire. En effet, en présence de solvant de plus grande polarité comme le THF, ce dernier se complexe sur l'atome métallique<sup>[26]</sup>. Cette

complexation conduit à une diminution de la réactivité et de l'efficacité de l'amorceur, se traduisant par une plus faible vitesse de polymérisation. La complexation du solvant sur l'atome métallique n'a donc pas lieu avec le toluène et dans ce cas, la POC se déroule plus rapidement [27].

La température de polymérisation a été fixée à 100°C pour plusieurs raisons. Tout d'abord, le D,L-lactide n'est pas soluble dans le toluène à des températures inférieures à 70°C. Deuxièmement, afin de limiter les réactions de rétroscission et de redistribution, il est préférable de réaliser la polymérisation à des températures modérées [28-30]. De plus, selon la littérature, pour des températures inférieures à 120°C et pour de faibles quantités de SnOct<sub>2</sub>, ces réactions secondaires sont modérées et la polymérisation est ainsi contrôlée [13, 25].

Le rapport de la concentration en monomère sur la concentration en amorceur dicte le degré de polymérisation ( $\overline{DP}_n$ ) des chaînes macromoléculaires. Dans notre cas, nous avons introduit une quantité d'amorceur (alcool benzylique,  $\Phi\text{CH}_2\text{OH}$ ) suffisante pour atteindre des masses molaires moyennes en nombre ( $\overline{M}_n$ ) de l'ordre de 20 000 g/mol dans un premier temps.

Le rapport R, rapport des concentrations molaires initiales en SnOct<sub>2</sub> et en alcool ( $R = [\text{SnOct}_2]/[\Phi\text{CH}_2\text{OH}]$ ), gouverne la cinétique de polymérisation par ouverture de cycle. Plus la concentration en catalyseur est élevée, plus la cinétique de polymérisation est rapide. Hélas, l'accroissement de ce *ratio* favorise les réactions de rétroscission et de redistribution. Certaines études mécanistiques ont montré qu'en diminuant ce rapport de concentrations, il est possible de limiter les réactions de transestérification, tout en favorisant l'étape de propagation. Le bon contrôle de la croissance des chaînes est alors atteint [23].

En accord avec les travaux précédemment réalisés au LCPM, nous avons sélectionné un rapport R tel que le compromis entre la durée de polymérisation et le contrôle soit satisfaisant. Après des essais préliminaires avec des rapports R équivalents à 0,01 et 0,03, nous avons retenu la valeur de 0,03 puisqu'un bon contrôle de la polymérisation peut être observé avec des temps de polymérisation relativement courts (polymérisation en solution dans le toluène à 100°C).

## I.2. Cinétique de polymérisation du D,L-lactide en solution

Dans un premier temps, nous avons suivi, par analyse RMN <sup>1</sup>H des différents prélèvements effectués, l'évolution du taux de conversion en fonction du temps de

polymérisation. Les résultats obtenus lors de la polymérisation du D,L-lactide en solution dans le toluène à 100°C avec un rapport  $R=[SnOct_2]/[\Phi CH_2OH]=0,03$  sont illustrés par la Figure II-1. La polymérisation par ouverture de cycle du D,L-lactide est rapide dans ces conditions puisque le taux de conversion atteint 85% après seulement 8 heures de polymérisation.

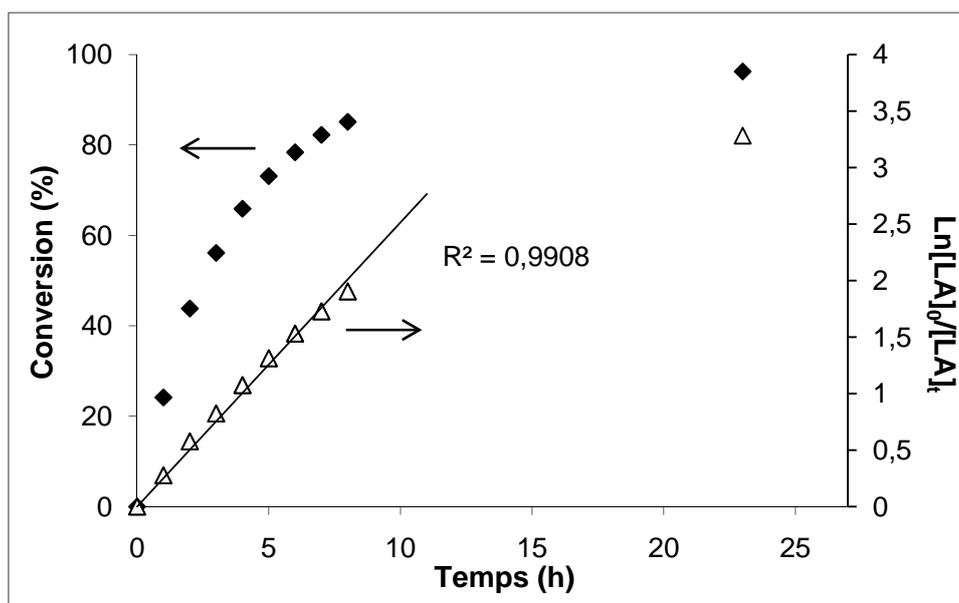


Figure II-1. Cinétique de polymérisation du D,L-lactide dans le toluène à 100°C amorcée par  $\Phi CH_2OH$ . Evolutions du taux de conversion (◆) et du  $\ln[M]_0/[M]_t$  (Δ) en fonction du temps. ( $[LA]_0=1,4$  mol/L,  $R=0,03$ ).

En supposant une cinétique de polymérisation du D,L-lactide par ouverture de cycle d'ordre 1, la vitesse de polymérisation s'exprime de la manière suivante :

$$\frac{-d[LA]}{dt} = k_p[LA][C^*]$$

$$\frac{-d[LA]}{[LA]} = k_p[C^*]dt$$

où  $k_p$  représente la constante de vitesse apparente de propagation et  $[C^*]$  correspond à la concentration totale en centres actifs à l'instant t.

En posant l'hypothèse d'une concentration constante en centres actifs, l'intégration de la seconde équation conduit à l'expression suivante :

$$\ln \frac{[LA]_0}{[LA]_t} = k_p [C^*] t$$

que l'on peut exprimer en fonction du taux de conversion X, puisque  $[LA]_t = [LA]_0 - [LA]_0 X$ , d'où

$$\ln \frac{[LA]_0}{[LA]_t} = \frac{[LA]_0}{[LA]_0(1 - X)} = \ln \frac{1}{1 - X}$$

Si la fonction  $\ln \frac{[LA]_0}{[LA]_t} = f(t)$  est linéaire alors l'hypothèse d'une concentration constante en centres actifs est vérifiée, ce qui atteste que les réactions de terminaison sont négligeables sur la durée où la linéarité est respectée. La figure II-1, nous démontre ainsi l'absence de réactions de terminaisons sur une durée de polymérisation d'environ 8 heures (environ 82% de conversion).

Dans un second temps, nous avons analysé les différents échantillons prélevés au cours de la polymérisation par chromatographie d'exclusion stérique couplée à de la diffusion de la lumière (SEC/MALLS) dans le THF. Cette analyse nous permet de déterminer les masses molaires moyennes en nombre expérimentales ( $\overline{M}_n$ ), ainsi que les indices de polymolécularité ( $I_p$ ). Les chromatogrammes montrent des distributions monomodales pour chaque prélèvement, ce qui confirme la présence d'une seule population de chaînes macromoléculaires. Comme nous pouvons le constater dans la figure II-2, les  $\overline{M}_n$  des polymères obtenus évoluent linéairement tout au long de la polymérisation et les  $I_p$  correspondants sont faibles car ils ne dépassent pas 1,1. Enfin, les masses molaires expérimentales sont en parfait accord avec les masses molaires théoriques. Cet accord et les faibles  $I_p$  indiquent que les réactions de transestérification sont elles-aussi négligeables. Les conditions de synthèse définies permettent ainsi de contrôler la polymérisation par ouverture de cycle du D,L-lactide en solution, sur des durées de polymérisation assez faibles. Le rapport R ainsi que la température sélectionnés donnent lieu à un bon compromis entre le contrôle et la durée de polymérisation.

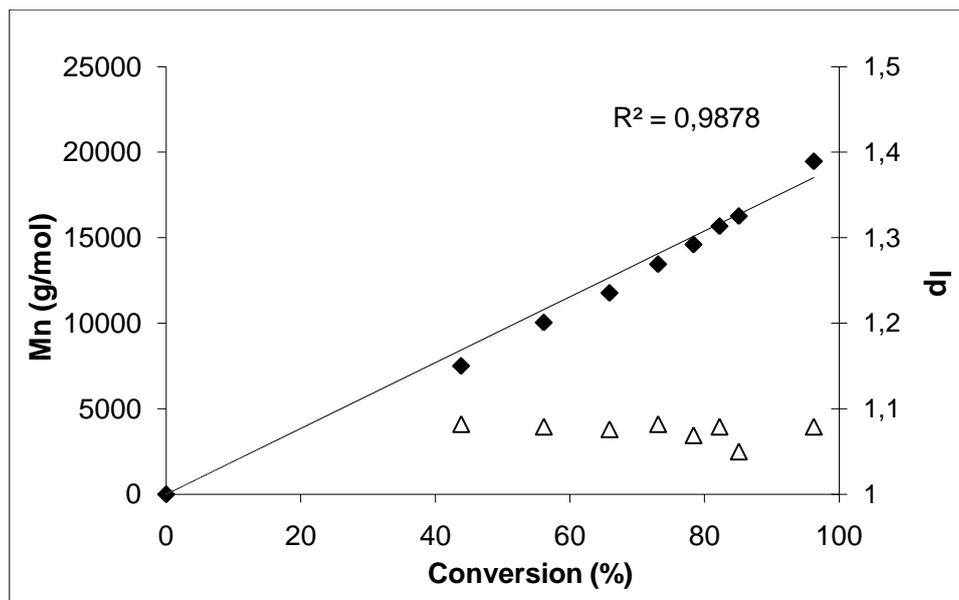


Figure II-2. Cinétique de polymérisation du D,L-lactide dans le toluène à 100°C amorcée par  $\Phi\text{CH}_2\text{OH}$ . Evolutions des masses molaires moyennes en nombre (◆) des indices de polymolécularité (Δ) et des masses molaires théoriques (—) en fonction de la conversion. ( $[\text{LA}]_0=1,4 \text{ mol/L}$ ,  $R=0,03$ ,  $dn/dc=0,054$ ).

### I.3. Cinétique de polymérisation du D,L-lactide en masse

Dans le cadre d'une industrialisation, l'éventualité d'une synthèse en masse plutôt qu'en solution semble plus judicieuse, que ce soit d'un point de vue pratique, économique ou encore environnemental. De plus, la réalisation de la polymérisation par ouverture de cycle en masse autorise à travailler à des températures plus élevées puisque l'on se dispense de solvant. Par conséquent, les cinétiques de polymérisation observées sont plus rapides qu'en solution, d'autant plus que les concentrations en monomères sont également supérieures. Cependant l'élévation de la température et de la concentration en monomère favorise, en général, les réactions de transestérification et par conséquent peut influencer la microstructure (dans le cas de copolymères ou dans le cas des poly(D,L-lactide) par exemple).

Avant d'envisager la copolymérisation du D,L-lactide et du glycolide en masse, nous avons tout d'abord testé la POC en masse du D,L-lactide. Les conditions de la polymérisation sont les suivantes :

- La quantité d'amorceur est fixée de sorte à obtenir, à conversion totale, des  $\overline{M}_n$  de 20 000 g/mol.
- Le rapport R entre  $\text{SnOct}_2$  et l'amorceur est maintenu à 0,03.

- La température de polymérisation est fixée à 150°C (elle doit être supérieure à 130°C car la température de fusion ( $T_f$ ) du D,L-lactide est de l'ordre de 122-126°C).

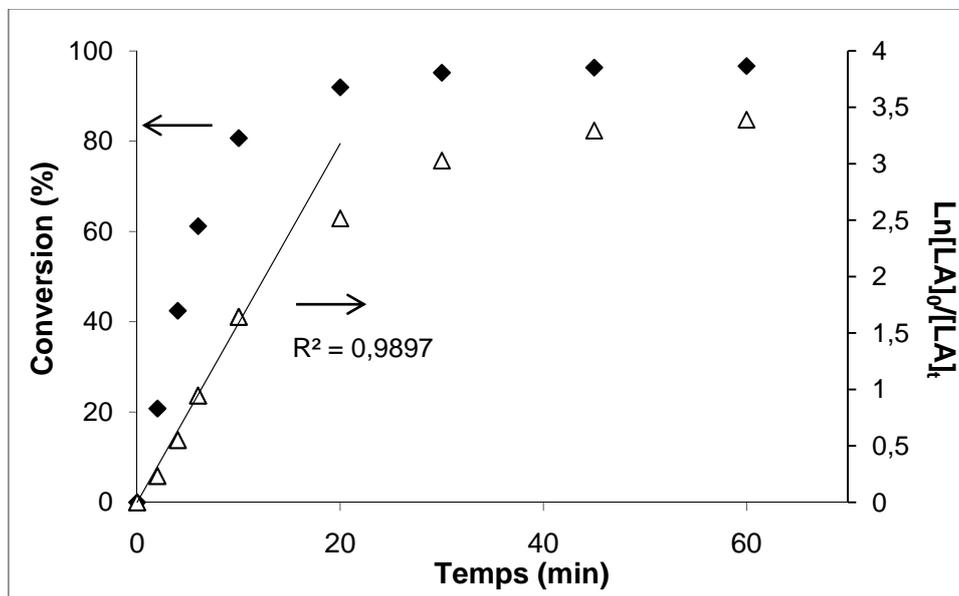


Figure II-3. Cinétique de polymérisation du D,L-lactide en masse à 150°C amorcée par  $\Phi\text{CH}_2\text{OH}$ . Evolutions du taux de conversion (◆) du  $\ln[M]_0/[M]_t$  (Δ) en fonction du temps ( $R=0,03$ ).

Comme attendu, la polymérisation du D,L-lactide est beaucoup plus rapide lorsqu'elle est effectuée en masse. Après 30 minutes de polymérisation, le taux de conversion atteint sa valeur maximale (proche de 95%, figure II-3). Au-delà de cette durée, le taux de conversion n'évolue que très lentement (96,6% de conversion après 1 heure). Comme dans le cas de la polymérisation en solution du D,L-lactide, la linéarité du  $\ln[LA]_0/[LA]_t$  en fonction du temps atteste de l'absence de réactions de terminaisons sur une période de 10 minutes environ (Figure II-3). En revanche, au-delà de ce temps, la linéarité est perdue ce qui témoigne de l'apparition des réactions de terminaisons des chaînes.

L'analyse des prélèvements purifiés a été réalisée par SEC/MALLS dans du THF et indique une évolution linéaire des  $\overline{M}_n$  expérimentales en accord avec les  $\overline{M}_n$  théoriques, jusqu'à 80% de conversion (Figure II-4). Cette conversion correspond au moment où la linéarité du  $\ln[LA]_0/[LA]_t$  en fonction du temps n'est plus respectée. Lorsque le taux de conversion dépasse 80%, les  $\overline{M}_n$  expérimentales s'écartent de la linéarité et leurs valeurs deviennent supérieures aux  $\overline{M}_n$  théoriques.

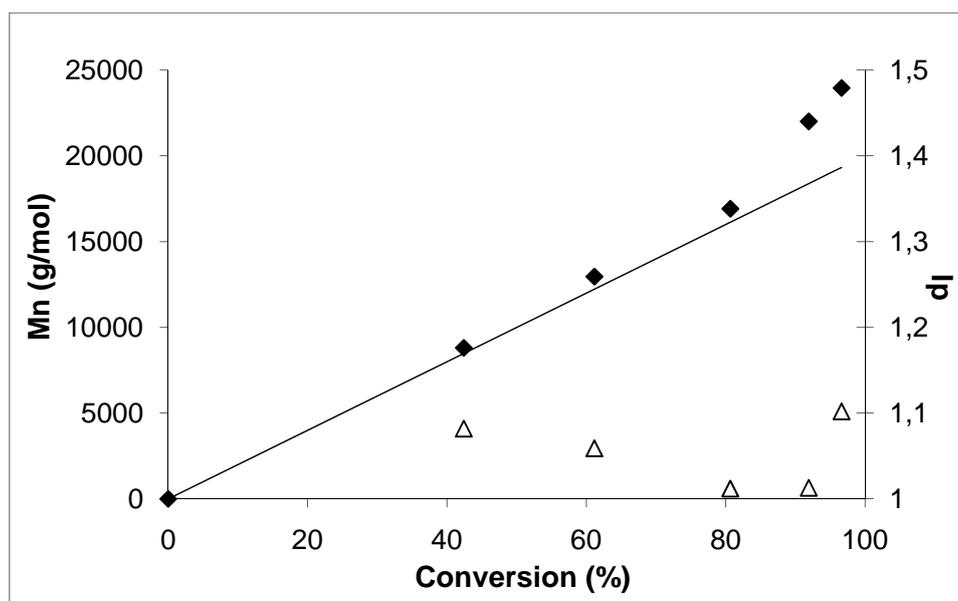


Figure II-4. Cinétique de polymérisation du D,L-lactide en masse à 150°C amorcée par  $\Phi\text{CH}_2\text{OH}$ .

Evolutions des masses molaires moyennes en nombre (◆), des indices de polymolécularité (Δ) et des masses molaires théoriques (—) en fonction de la conversion ( $R=0,03$ ,  $dn/dc=0,054$ ).

Dans le paragraphe I.1.2., nous avons abordé les paramètres de sélectivité des amorceurs et la prépondérance des réactions de transestérification intermoléculaire lors de la polymérisation du L-lactide. Il est ainsi possible que ces réactions de transestérification conduisent à la formation de chaînes macromoléculaires de  $\bar{M}_n$  expérimentales supérieures aux  $\bar{M}_n$  théoriques, et à la formation de chaînes macromoléculaires de faible taille qui sont éliminées lors de la purification de nos prélèvements (il s'agit certainement d'oligomères puisque nous n'observons qu'une distribution monomodale en SEC/MALLS, figure II-5). Les réactions de transestérification qui surviennent au-delà de 80% de conversion entraînent un léger accroissement de l'indice de polymolécularité. D'autre part, l'élimination de ces oligomères lors de la purification provoque alors une légère augmentation de la longueur moyenne des chaînes.

Par ailleurs, le fait d'observer d'éventuelles réactions de transestérification dans le cas présent, alors que celles-ci sont inexistantes lorsque de la POC du D,L-lactide est menée en solution, est cohérent avec l'augmentation de la température de polymérisation qui entraîne un accroissement des réactions secondaires [13, 25, 28-30].

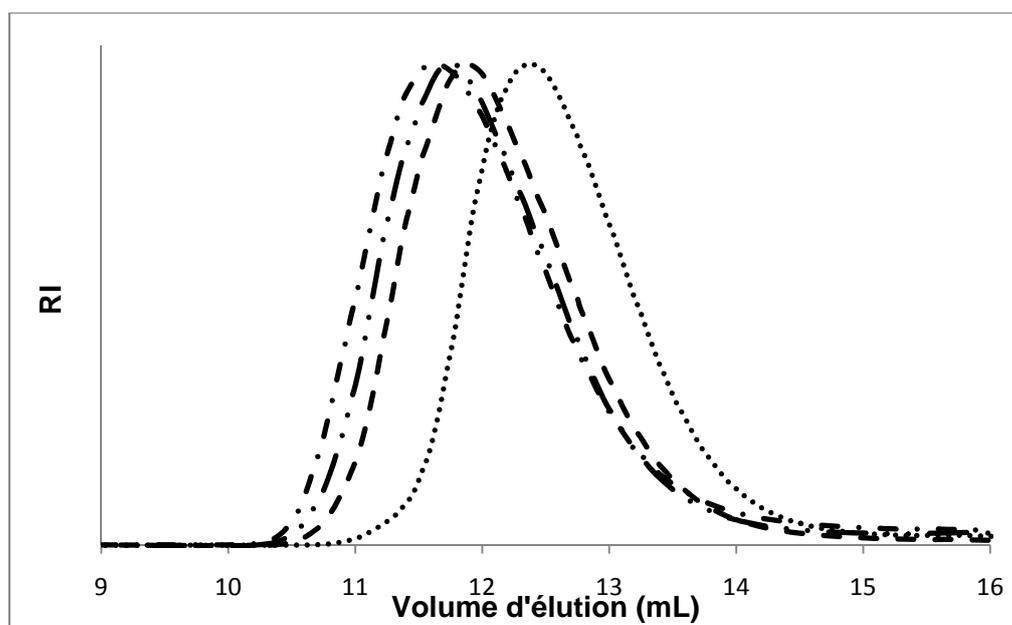


Figure II-5. Evolution des chromatogrammes SEC du PDLLA dans le THF : prélèvements purifiés effectués à 42% (.....), 81% (---), 92% (- · -) et 96% (- · · -) de conversion.

Malgré cet écart entre les  $\overline{M}_n$  expérimentales et théoriques lorsque les fortes conversions sont atteintes, nous pouvons considérer que nous « contrôlons » les masses molaires des poly(D,L-lactide)s jusqu'à 80% de conversion. Cette voie de synthèse en masse a l'avantage d'être beaucoup plus rapide, tout en conduisant à des polymères dont le contrôle des paramètres macromoléculaires reste tout à fait acceptable pour l'application biomédicale envisagée.

Après avoir établi les conditions de la POC avec l'octoate d'étain, nous avons étudié la polymérisation du D,L-lactide avec deux autres catalyseurs.

#### I.4. Comparaison des polymérisations du D,L-lactide catalysées par différents systèmes

Nous avons exposé dans le paragraphe I.1.2. les différentes raisons qui nous ont amenées à choisir tout d'abord l'octoate d'étain comme catalyseur. Même si l'octoate d'étain est accepté par la FDA à de faibles teneurs, il continue à être régulièrement critiqué. Aussi, nous avons testé la POC avec deux autres catalyseurs moins toxiques. Les catalyseurs retenus dans cette étude sont le dilactate de zinc ( $\text{ZnLac}_2$ ) et le subsalicylate de bismuth ( $\text{BiSS}$ ) (Figure II-6).

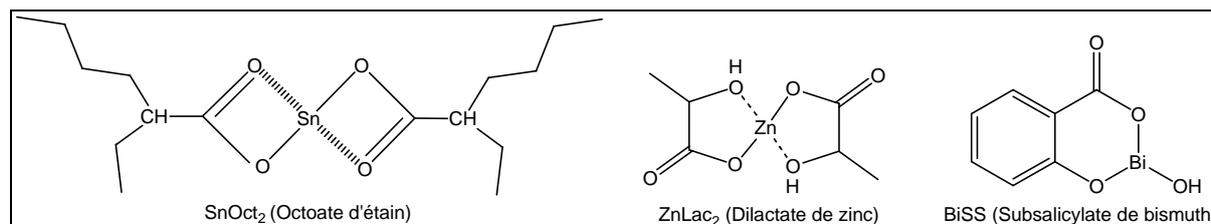


Figure II-6. Structure chimique des catalyseurs utilisés lors de la POC du D,L-lactide.

La cytotoxicité des composés à base d'étain étant toujours sujet à controverse, c'est dans ce contexte que de nombreux sels et complexes de sodium, potassium, magnésium, calcium, zinc et fer furent étudiés puisque tous ces éléments sont impliqués dans le métabolisme humain. Ainsi, nous nous sommes intéressés, tout d'abord, à  $ZnLac_2$  car le zinc est l'un des métaux les moins toxiques puisqu'il est un oligo-élément présent dans l'organisme dont la dose limite en consommation alimentaire a été fixée à 15 mg/jour en France <sup>[56]</sup>. Le troisième catalyseur retenu, beaucoup moins étudié, est le subsalicylate de bismuth employé comme principe actif dans l'industrie pharmaceutique. Intéressons-nous d'abord à l'utilisation industrielle de ce composé et à sa toxicité avant d'exposer les résultats obtenus.

#### I.4.1. Utilisation et toxicité des composés à base de bismuth

Les composés à base de bismuth ont depuis longtemps été employés comme principes actifs. Ainsi, plusieurs revues décrivent leur utilisation dans des applications cosmétiques et pharmaceutiques qui datent de plus de 250 ans <sup>[33-35]</sup>. Le sub-nitrate de bismuth ( $[(Bi_6O_4(OH)_2)](NO_3)_6,4H_2O$ ) est utilisé en cosmétique depuis le 17<sup>ème</sup> siècle sous le nom de « magisterium bismuti ». Depuis plus de 30 ans, de nombreux composés à base de bismuth ont été autorisés et sont utilisés en pharmaceutique et cosmétique. Pour illustrer ces propos, nous pouvons par exemple citer les sels de bismuth comme le sous-carbonate de bismuth et l'oxyde de bismuth ( $Bi_2O_3$ ) incorporés comme composant principal dans des pommades servant à traiter les peaux infectées ou les brûlures <sup>[36]</sup>. Ces pommades sont commercialisées sous les noms de Xeroderm<sup>TM</sup>, Noviform<sup>TM</sup> et Dermatol<sup>TM</sup>. Les préparations de bismuth ont également été largement employées pour traiter la syphilis et les infections bactériennes, grâce à la découverte de Felix Balzer en 1889 qui montra leur efficacité en tant qu'agents antisyphilitiques <sup>[33]</sup>. Puis leur utilisation déclina vers 1960-1970, en partie avec l'apparition des antibiotiques, mais surtout à la suite d'encéphalopathies irréversibles. Cependant, les composés de bismuth restent des composants incontournables pour soigner les

désordres intestinaux. Par exemple le subsalicylate de bismuth est utilisé depuis presque 100 ans en tant que principe actif dans le Pepto-Bismol afin de lutter contre les diarrhées [37-39]. Ces dernières années le subsalicylate de bismuth, le subcitrate de bismuth colloïdal et le tripotassium dicitrato-bismuthate ( $\text{BiC}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_{14}\text{K}_3$ ) ont été considérablement étudiés dans le cadre des thérapies contre les ulcères de l'estomac et du duodénum [37, 52-54].

Au vu des nombreuses études et des utilisations variées du bismuth, plusieurs groupes de recherche se sont intéressés à sa toxicité. On peut notamment citer les travaux de Rodilla et al. qui ont testé la toxicité des  $\text{CdCl}_2$ ,  $\text{HgCl}_2$ ,  $\text{ZnCl}_2$  et  $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$  sur des cultures de cellules tubulaires (cellules rénales) [40]. Les résultats ont indiqué divers degrés de toxicité, le plus toxique étant le mercure puis le cadmium et enfin le zinc. Par contre, aucun signe de toxicité, même à forte dose, n'a été détecté pour le bismuth. Dans une autre étude, un patient qui consommait 8 onces (c'est-à-dire 226,8g) de subsalicylate de bismuth par jour pendant plusieurs mois a été intoxiqué. Mais ces intoxications sont réversibles puisque le patient perdit tous ces symptômes 3 mois après avoir cessé les prises de BiSS [41]. Les effets secondaires du subsalicylate de bismuth sont le délire, la psychose, l'ataxie, la myoclonie et les crises d'épilepsie. La dose standard non toxique de Pepto-Bismol (médicament administré par voie orale) a été établie entre 1 et 3 g par jour [36], ce qui est nettement supérieur aux quelques milligrammes de sels de bismuth présents dans les polymères que nous avons synthétisés avec des catalyseurs à base de bismuth (en fin de synthèse on estime la quantité de subsalicylate à 0,5 mg de bismuth par g de polymère brut). Toutefois, ces données concernant la non toxicité du BiSS sont à utiliser avec précaution car dans le cas de l'application visée, s'il reste du BiSS après purification du polymère, celui-ci sera placé dans le système sanguin.

#### I.4.2. Résultats des polymérisations

Afin comparer ces trois systèmes catalytiques, nous avons réalisé les homopolymérisations du D,L-lactide en masse, dans les mêmes conditions que celles définies dans le paragraphe I. 3.

Nous avons suivi l'évolution du taux de conversion et du  $\text{Ln}[\text{LA}]_0/[\text{LA}]_t$  en fonction du temps (Figure II-7). Nous constatons que les cinétiques d'homopolymérisations sont différentes selon le catalyseur employé. Avec le système d'amorçage  $\text{SnOct}_2/\Phi\text{CH}_2\text{OH}$ , la conversion maximale est atteinte après 1 heure de polymérisation, alors qu'avec  $\text{BiSS}/\Phi\text{CH}_2\text{OH}$  une conversion similaire n'est atteinte qu'après 5 heures. Le système

ZnLac<sub>2</sub>/ΦCH<sub>2</sub>OH ne permet pas quant à lui de dépasser 80% de conversion après 8 heures. Pour les trois systèmes catalytiques, nous observons l'absence de réactions de terminaisons jusqu'à 80% de conversion ou plus.

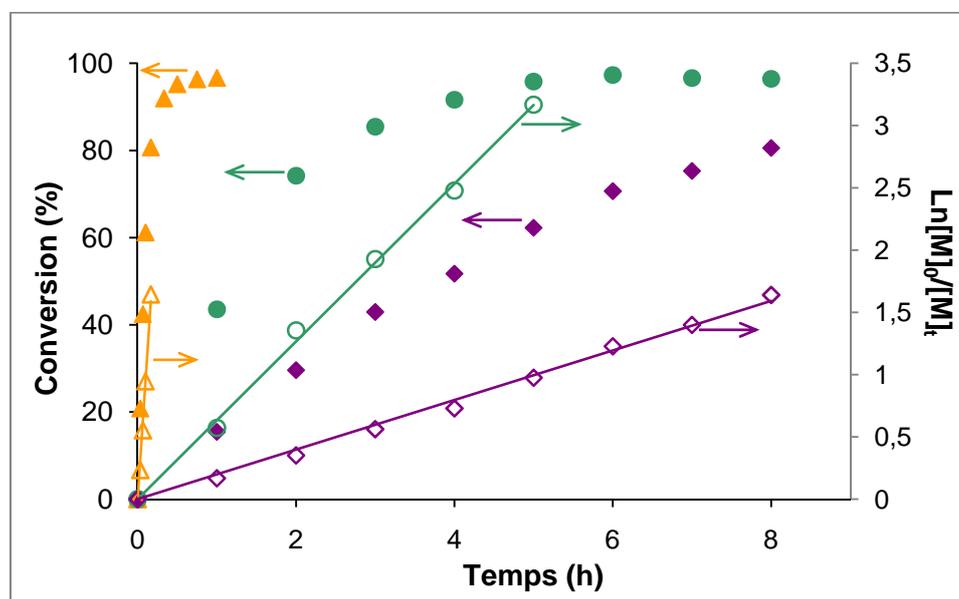


Figure II-7. Cinétique de la polymérisation du D,L-lactide en masse à 150°C amorcée par ΦCH<sub>2</sub>OH.

Evolution de la conversion en D,L-lactide en fonction du temps ( $R=0,03$ ) : SnOct<sub>2</sub> (▲), BiSS (●) et ZnLac<sub>2</sub> (◆).

Evolution du  $\ln[M]_0/[M]_t$  en fonction du temps ( $R=0,03$ ) : SnOct<sub>2</sub> (△), BiSS (○) et ZnLac<sub>2</sub> (◇).

Les analyses SEC/MALLS (Figure II-8) révèlent un bon contrôle des polymérisations pour les 3 systèmes catalytiques testés puisque les  $\bar{M}_n$  expérimentales sont en accord avec les  $\bar{M}_n$  théoriques et évoluent de façon linéaire avec la conversion. De plus, les  $I_p$  sont inférieurs à 1,2. Néanmoins, nous pouvons constater quelques différences d'un catalyseur à un autre. Par exemple, la POC du D,L-lactide catalysée par le BiSS fournit des polymères ayant des masses molaires expérimentales en parfait accord avec les masses prédites par le calcul jusqu'à conversion maximale. Pour la polymérisation catalysée par ZnLac<sub>2</sub>, nous observons une corrélation correcte entre les  $\bar{M}_n$  expérimentales et les  $\bar{M}_n$  théoriques jusqu'à 80% de conversion puis, au-delà, les valeurs expérimentales s'écartent de la linéarité. De plus, les  $I_p$  mesurés pour cette synthèse sont les plus élevés. Ces résultats sont en accord avec la littérature puisque les catalyseurs à base de zinc sont connus pour induire plus de réactions de transestérification intermoléculaire que les catalyseurs à base d'étain [7, 42]. Cependant, le contrôle de la polymérisation avec ce catalyseur reste acceptable pour l'application visée.

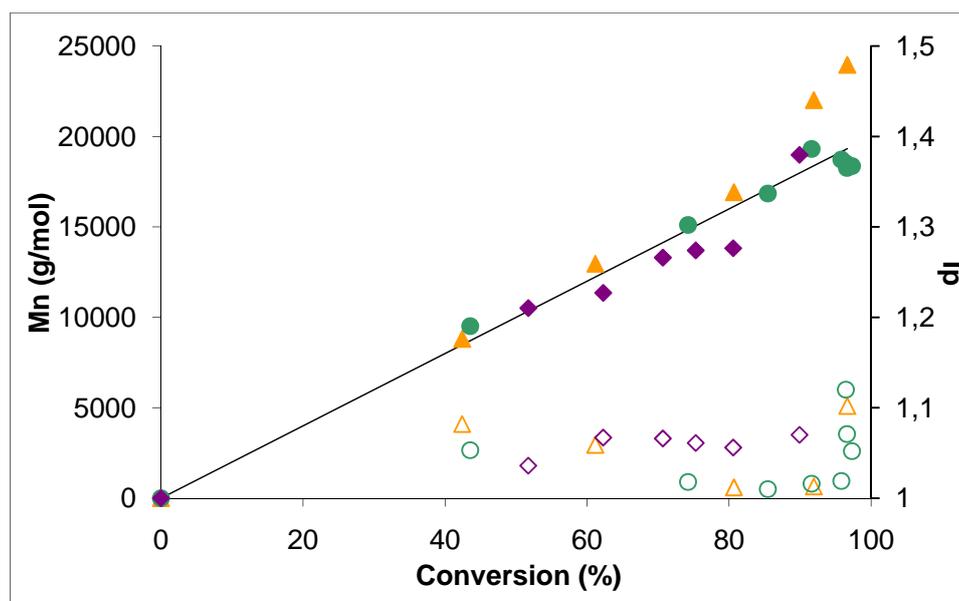


Figure II-8. Cinétique de polymérisation du D,L-lactide en masse à 150°C amorcée par  $\Phi\text{CH}_2\text{OH}$ .

Evolution des masses molaires moyennes en nombre ( $M_n$ ) et des indices de polymolécularité ( $I_p$ ) en fonction de la conversion ( $R=0,03$ ). SnOct<sub>2</sub> (▲) :  $\overline{M}_n$  expérimentales et (△) :  $I_p$ , BiSS (●) :  $\overline{M}_n$  expérimentales et (○) :  $I_p$ , ZnLac<sub>2</sub> (◆) :  $\overline{M}_n$  expérimentales et (◇) :  $I_p$  et (—) :  $\overline{M}_n$  théoriques.

## II. COPOLYMERISATION PAR OUVERTURE DE CYCLE DU D,L-LACTIDE ET DU GLYCOLIDE

### II.1. Avant-Propos

L'inconvénient majeur des copolymères de D,L-lactide et de glycolide (PDLGA<sup>\*</sup>) est leur solubilité variable en fonction de leur composition chimique. Ainsi, lorsque la proportion de glycolide devient majoritaire dans le copolymère, ces copolyesters présentent une faible solubilité dans les solvants organiques usuels. Bien sûr, cette solubilité dépend de plusieurs autres paramètres comme la masse molaire ou encore la microstructure du copolymère et plus particulièrement la longueur des séquences constituées uniquement d'unités glycolidyle (Figure II-9) qui sont très peu solubles dans les solvants classiques.

\* Nous noterons PLGA les copolymères de lactide et de glycolide en général, PLLGA les copolymères de L-lactide et de glycolide et PDLGA les copolymères de D,L-lactide et de glycolide.

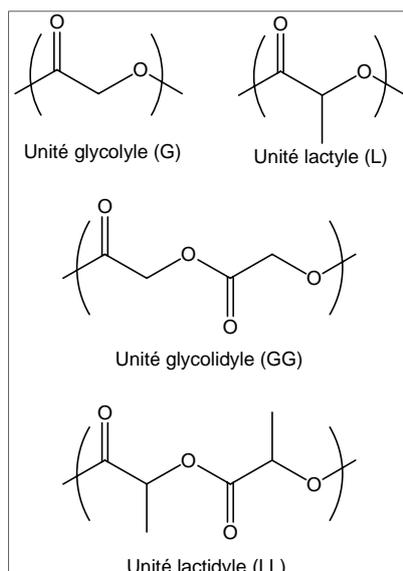


Figure II-9. Structure des unités glycolyle, lactyle, glycolidyle et lactidyle.

Comme les PDLGA sont obtenus par copolymérisation par ouverture de cycle, la formation d'unités de type lactidyle (LL) et glycolidyle (GG) est automatique. Néanmoins, la présence d'unités de type lactyle (L) et glycolyle (G) dans les copolymères n'est pas exclue en raison des réactions de transestérification intermoléculaire qui peuvent conduire à la présence de ce type d'unités au sein des chaînes. En effet, la scission de la liaison ester peut se produire entre unités monomères (c'est-à-dire entre unités lactidyle ou glycolidyle, schéma II-2 A)), ou bien au sein même d'une unité lactidyle ou glycolide, entraînant alors la formation d'une unité lactyle ou glycolyle (Schéma II-2 B)).

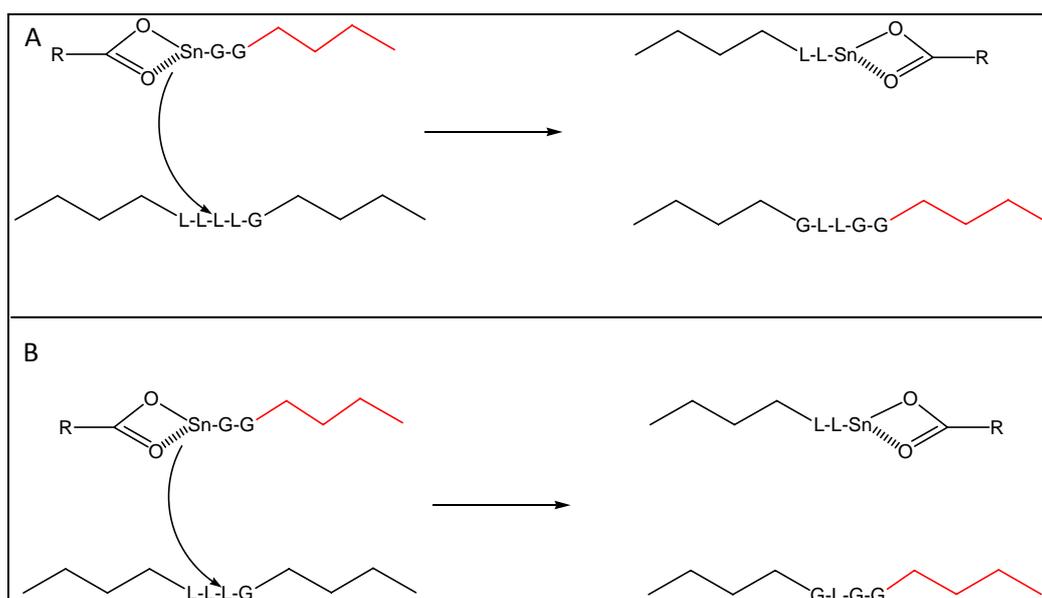


Schéma II-2. Scission de la liaison ester A) entre unités monomère ou B) au sein d'une unité monomère LL.

Par ailleurs, la littérature nous indique que les rapports de réactivité de ces monomères, dans des conditions de polymérisation proches de celles que nous avons choisies, conduisent à l'incorporation rapide du glycolide dans la chaîne, dès les premiers temps de polymérisation. Ceci présage que des prélèvements réalisés au début de la POC seront difficilement solubles et analysables, d'où la difficulté pour suivre la cinétique de polymérisation. Le seul solvant donnant lieu à une bonne solubilisation des PDLGA, quelle que soit leur composition, est l'hexafluoroisopropanol (HFIP). Hélas, ceci n'est pas aussi simple. Effectivement, si on réalise par exemple la copolymérisation d'un mélange de 50% de D,L-lactide et 50% de glycolide, l'analyse RMN  $^1\text{H}$  des prélèvements solubilisés dans l'HFIP est impossible. En effet, l'HFIP écranterait totalement les pics correspondants aux protons  $\text{CH}_2$  des unités GG et du glycolide résiduel, voire même les protons CH des unités LL. Si on emploie un mélange  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{HFIP}$  (7/3 en volume), on peut observer que le déplacement chimique du proton méthyne  $-\text{CH}-$  de l'HFIP est proche de celui des protons  $-\text{CH}_2-$  des unités GG et du glycolide résiduel, ce qui rend toujours l'évaluation de la conversion délicate dans ce cas (Figure II-10 A)). Afin de contourner ce problème, nous avons décidé de réaliser une copolymérisation d'un mélange initial en monomères composé de 70% molaire de D,L-lactide et 30% molaire de glycolide. Dans ces conditions et bien que le glycolide soit plus réactif que le lactide, les prélèvements présentent suffisamment d'unités LL pour qu'il soit possible de solubiliser directement les différents prélèvements dans du  $\text{DMSO}-d_6$  afin de suivre l'évolution de la conversion avec le temps par RMN  $^1\text{H}$  (Figure II-10 B)).

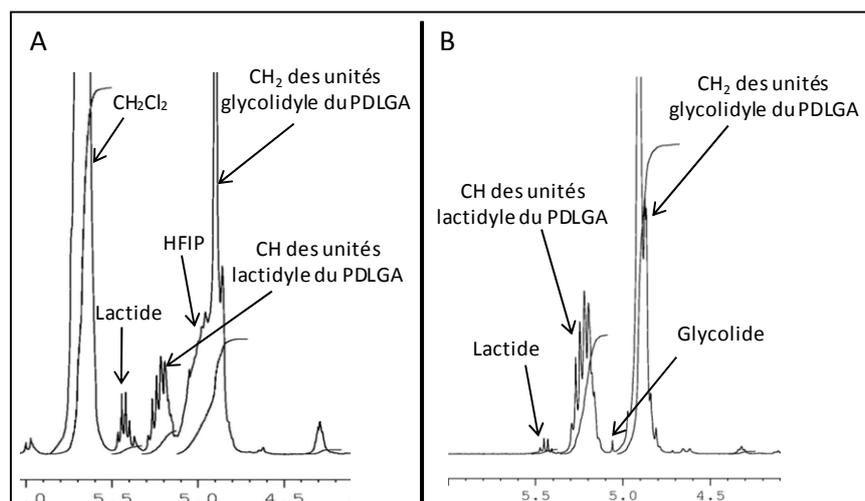


Figure II-10. A) Spectre RMN  $^1\text{H}$  dans du  $\text{DMSO}-d_6$  d'un PDLGA solubilisé dans un mélange  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{HFIP}$  (7/3) (composition initiale 50% D,L-LA et 50% GA).

B) Spectre RMN  $^1\text{H}$  dans du  $\text{DMSO}-d_6$  d'un PDLGA à forte teneur en unités lactidyle (composition initiale 70% D,L-LA et 30% GA ; conversion 95%).

## II.2. Comparaison de la copolymérisation du D,L-lactide et du glycolide catalysée par différents systèmes

Grâce au test précédent sur la solubilité des PDLGA dans le DMSO- $d_6$ , nous avons comparé les trois systèmes catalytiques que nous avons précédemment décrits, en les associant à  $\Phi\text{CH}_2\text{OH}$ , dans les conditions expérimentales où l'homopolymérisation du D,L-lactide en masse était contrôlée (paragraphe I.3) et en employant un mélange initial de 70% de D,L-lactide et de 30% de glycolide ( $T_{\text{polymérisation}}=150^\circ\text{C}$ ,  $R=0,03$ ,  $\overline{M}_n$  de 20 000 g/mol à conversion totale).

Les résultats de la cinétique de copolymérisation catalysée par le système  $\text{SnOct}_2/\Phi\text{CH}_2\text{OH}$  sont présentés dans les figures II-11 et II-12.

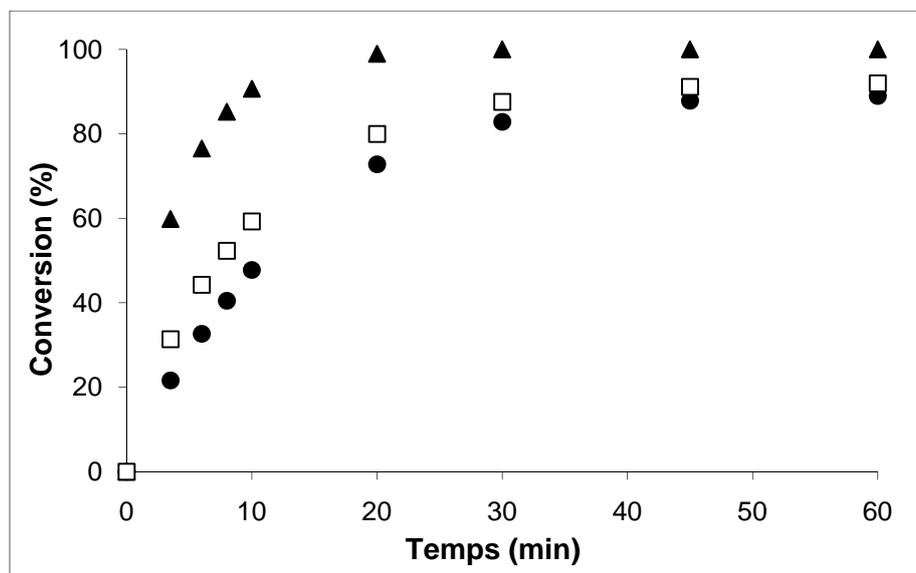


Figure II-11. Cinétique de copolymérisation du D,L-lactide et du glycolide. Evolution de la conversion du lactide (●), du glycolide (▲) et de la conversion totale (□) en fonction du temps.

Cette figure II-11 nous permet, tout d'abord, de confirmer la rapidité de la POC avec l'octoate d'étain puisque 40 à 60 minutes suffisent pour atteindre la conversion maximale des monomères. Les figures II-11 et II-12 nous permettent également de confirmer la différence de réactivité entre le D,L-lactide et le glycolide. En effet, environ 99% de glycolide a été polymérisé en seulement 20 minutes, période sur laquelle nous constatons l'absence de réaction de terminaison. Dans le cas du D,L-lactide, l'absence de réaction de terminaison est observée sur une durée de 30 minutes, correspondant à une conversion du D,L-lactide de « seulement » 83%.

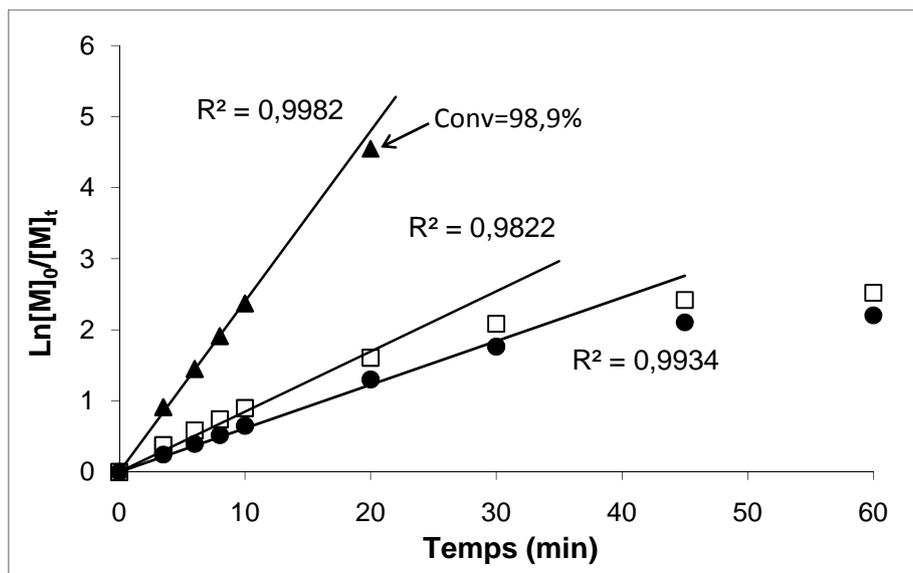


Figure II-12. Cinétique de copolymérisation du D,L-lactide et du glycolide. Evolution du  $\text{Ln}[LA]_0/[LA]_t$  (●), du  $\text{Ln}[GA]_0/[GA]_t$  (▲) et du  $\text{Ln}[M]_0/[M]_t$  (□) en fonction du temps.

Les prélèvements réalisés lors des différentes manipulations, nous permettant d'évaluer le taux de conversion, indiquent des cinétiques de polymérisations très différentes selon le catalyseur employé (Figure II-13) (comme dans le cas de l'homopolymérisation du D,L-lactide paragraphe I.4).

Ainsi, avec le système  $\text{SnOct}_2/\Phi\text{CH}_2\text{OH}$ , la copolymérisation du D,L-lactide et du glycolide se déroule très rapidement. Le taux de conversion total atteint une valeur maximale en moins d'une heure (environ 92%) alors qu'avec BiSS la copolymérisation doit être poursuivie pendant 6 heures avant d'atteindre environ 95% de conversion. Enfin, dans le cas du système  $\text{ZnLac}_2/\Phi\text{CH}_2\text{OH}$ , la copolymérisation est encore plus lente. Elle a été volontairement stoppée après 8 heures et la conversion correspondant à cette durée n'est que de 85%. Les résultats obtenus avec le  $\text{ZnLac}_2$  sont en accord avec les travaux de Vert<sup>[43, 44]</sup> qui indiquaient une réactivité du  $\text{ZnLac}_2$  plus faible que celle de  $\text{SnOct}_2$ .

La vitesse de copolymérisation amorcée par  $\text{SnOct}_2$  est ainsi 20 fois plus rapide qu'avec  $\text{ZnLac}_2$  et 10 fois plus rapide qu'avec BiSS\*. Ce dernier rapport est d'ailleurs du même ordre de grandeur que le facteur déterminé par Kricheldorf dans le cas de la copolymérisation du glycolide et de l' $\epsilon$ -caprolactone amorcée par  $\text{SnOct}_2$  ou par BiSS<sup>[45]</sup>.

Il faut noter que les deux premiers prélèvements effectués au cours de la copolymérisation catalysée par BiSS ont présenté une faible solubilité, d'où la mauvaise homogénéisation des prélèvements et donc l'évaluation quelque peu faussée des taux de

\* Ces facteurs sont tirés des temps nécessaires pour atteindre 50% de conversion (ou  $\text{Ln}[M]_0/[M]_t$  égal à 0,7).

conversion (Figure II-13). En effet, le BiSS est connu pour induire moins de réactions de transestérification que les deux autres catalyseurs. Par conséquent, à faible conversion, lorsque les teneurs en glycolide sont fortes dans le copolymère, les longueurs de séquences GG sont plus grandes avec le BiSS qu'avec les autres catalyseurs et la solubilité du copolymère est alors moindre.

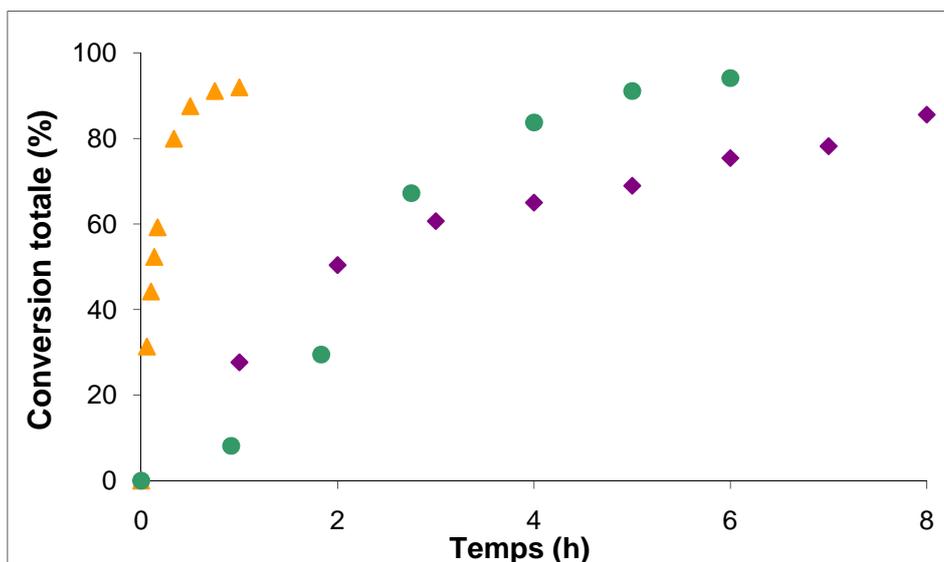


Figure II-13. Cinétique de la copolymérisation du D,L-lactide et du glycolide en masse à 150°C amorcée par  $\Phi\text{CH}_2\text{OH}$ . Evolution de la conversion en D,L-LA et en GA en fonction du temps ( $R=0,03$ , composition initiale 70% D,L-LA et 30% GA) : SnOct<sub>2</sub> (▲), BiSS (●) et ZnLac<sub>2</sub> (◆).

Pour les trois catalyseurs testés, l'absence de réactions de terminaison est observée et ce jusqu'à de fortes conversions puisque l'évolution du  $\text{Ln}[\text{M}]_0/[\text{M}]_t$  est linéaire sur les durées correspondantes (Figure II-14). Toutefois, les conversions atteintes avant de s'écarter de la linéarité ne sont pas toutes aussi élevées selon le catalyseur. En effet, pour l'octoate d'étain et le dilactate de zinc la linéarité du  $\text{Ln}[\text{M}]_0/[\text{M}]_t$  est observée jusqu'à environ 85% de conversion, alors qu'elle est de l'ordre de 95% pour le BiSS.

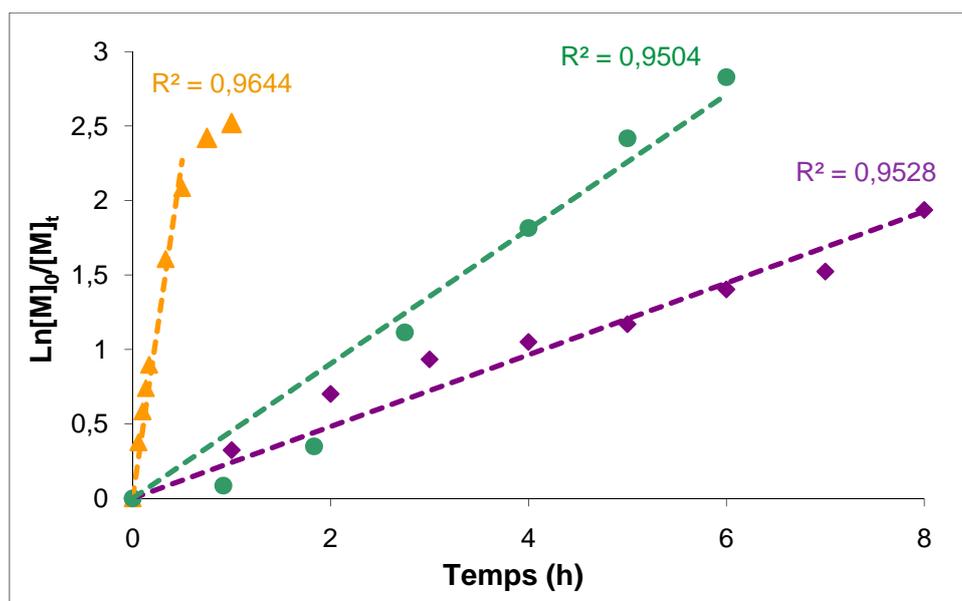


Figure II-14. Cinétique de la copolymérisation du D,L-lactide et du glycolide en masse à 150°C amorcée par  $\Phi\text{CH}_2\text{OH}$ . Evolution du  $\text{Ln}[M]_0/[M]_t$  en fonction du temps ( $R=0,03$ , composition initiale 70% D,L-LA et 30% GA) :  $\text{SnOct}_2$  (▲),  $\text{BiSS}$  (●) et  $\text{ZnLac}_2$  (◆).

Dans le cadre de cette POC, quel que soit le système catalytique employé, le contrôle des paramètres macromoléculaires est suffisant pour l'application biomédicale envisagée. Par contre, les durées de polymérisation avec le  $\text{ZnLac}_2$  sont relativement longues et représentent une limitation dans l'éventualité d'une production de ces copolyesters à plus grande échelle. La POC catalysée par le subsalicylate de bismuth peut encore être envisagée au niveau industriel car les temps de polymérisation restent acceptables. Enfin, l'octoate d'étain apparaît comme le candidat idéal, aussi bien en termes de durée que de contrôle de polymérisation, puisqu'il permet le meilleur compromis.

### II.3. Détermination des masses molaires des copolymères par analyse RMN $^1\text{H}$

L'évaluation des masses molaires des copolymères par SEC/MALLS n'est pas toujours possible. En effet, les prélèvements réalisés au cours de la copolymérisation ne sont pas toujours solubles dans le THF (solvant utilisé pour les analyses SEC/MALLS), selon leur composition chimique. Ainsi, nous n'avons pas pu déterminer leur  $\text{dn}/\text{dC}$  dans ce solvant. Par contre, l'analyse RMN peut, dans certains cas, permettre de déterminer la  $\overline{M}_n$  des copolymères. Lorsque  $\text{SnOct}_2$  est utilisé avec un amorceur de type alcool, il est possible de contrôler la longueur des chaînes macromoléculaires via le rapport [monomère]/[amorceur] égal au degré de polymérisation moyen. Les équipes de Penczek et Kricheldorf <sup>[51]</sup> ont en

effet démontré l'incorporation de l'alcoolate à l'extrémité des chaînes. Lors de nos copolymérisations, les extrémités de chaînes de nos PDLGA sont constituées d'une part par un groupement benzyle  $\Phi\text{-CH}_2$  provenant de l'amorceur et d'autre part par une fonction hydroxyle provenant de l'hydrolyse acide de la chaîne en croissance en fin de polymérisation. Le choix de cet amorceur, a entre autres, été conditionné par la présence du noyau aromatique dont le déplacement chimique en RMN  $^1\text{H}$  est bien distinct de ceux des autres protons des copolymères (Figure II-15). Il est alors possible, dans la mesure où les  $\overline{DP}_n$  des copolymères ne sont pas trop élevés, d'évaluer les masses molaires de nos PDLGA grâce aux spectres RMN  $^1\text{H}$  effectué dans du DMSO- $d_6$  (Tableau II-4). La relation suivante peut être utilisée :

$$\overline{DP}_n = \frac{A_{LL}/2 + A_{GG}/4}{A_{\Phi}/5}$$

Avec  $A_{LL}$  : aire des protons  $\text{-CH-}$  des unités lactidyle,  $A_{GG}$  : aire des protons  $\text{-CH}_2\text{-}$  des unités glycolidyle et  $A_{\Phi}$  : aire des protons aromatiques.

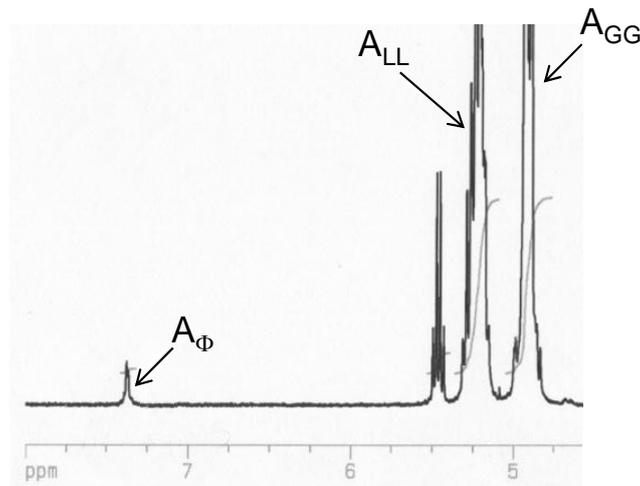


Figure II-15. Spectre RMN d'un prélèvement au cours de la copolymérisation.

Puis la  $\overline{M}_n$  est obtenue par :

$$\overline{M}_n = \overline{M}_0 \times \overline{DP}_n$$

Avec

$$\overline{M}_0 = (F_{LA} \times M_{LA}) + (F_{GA} \times M_{GA})$$

où  $F_{LA}$  et  $F_{GA}$  sont les fractions molaires respectives de lactide et de glycolide incorporées dans le copolymère (déterminées par RMN  $^1\text{H}$ ) et  $M_{LA}$  et  $M_{GA}$  sont les masses molaires respectives des deux unités monomères.

Tableau II-4. Degrés de polymérisation moyens en nombre évalués par RMN  $^1\text{H}$  dans du DMSO- $d_6$ .

Conversion (%)	$\overline{\text{DP}}_n$ expérimentales déterminées par RMN $^1\text{H}$	$\overline{\text{DP}}_n$ théorique
0	0	0
31,3	55	45
44,2	81	64
52,3	94	75
59,2	105	85
79,9	133	115
87,6	151	126
91,1	158	131
92,0	161	132

Les résultats fournis par la RMN montrent que les  $\overline{\text{DP}}_n$  évoluent de façon linéaire avec la conversion (Figure II-16). Par contre, les valeurs expérimentales sont légèrement supérieures aux valeurs prédites par la théorie. Cet écart peut être expliqué par l'erreur sur l'intégration correspondant à l'extrémité aromatique des chaînes devant l'intensité des autres signaux puisque la RMN  $^1\text{H}$  n'est une technique extrêmement précise que pour des masses molaires faibles ( $\overline{\text{M}}_n < 10\,000$  g/mol). D'autre part, on peut supposer que les réactions de transestérification commencent à avoir lieu pour les prélèvements effectués à forte conversion, ce qui se traduit par un léger élargissement des pics correspondant à ces prélèvements en SEC/MALLS (Figure II-17).

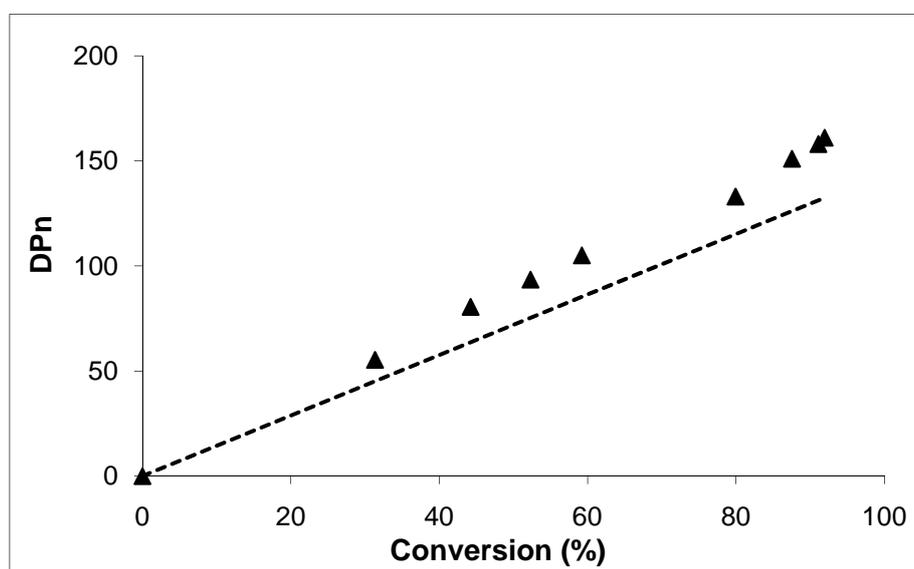


Figure II-16. Evolution des degrés de polymérisation moyens en nombre en fonction de la conversion déterminées par RMN, valeurs théoriques (....), cas d'un PDLGA synthétisé avec  $\text{SnOct}_2/\Phi\text{CH}_2\text{OH}$ .

La RMN permet bien d'évaluer les masses molaires mais non la polymolécularité de nos copolymères. Afin de vérifier la présence d'une unique population de chaînes

macromoléculaires, nous avons analysé par SEC/MALLS les prélèvements pour lesquels la teneur en lactide était supérieure à 50%, alors solubles dans le THF. De façon tout à fait qualitative, nous avons utilisé la valeur de  $dn/dc$  du poly(D,L-lactide), ce qui ne nuit en rien à l'observation de la distribution des masses molaires mais ne nous permet pas de définir les valeurs précises des masses molaires moyennes et des  $I_p$ . Les analyses SEC/MALLS (Figure II-17) indiquent bien une distribution monomodale très faible ( $I_p < 1,2$ ).

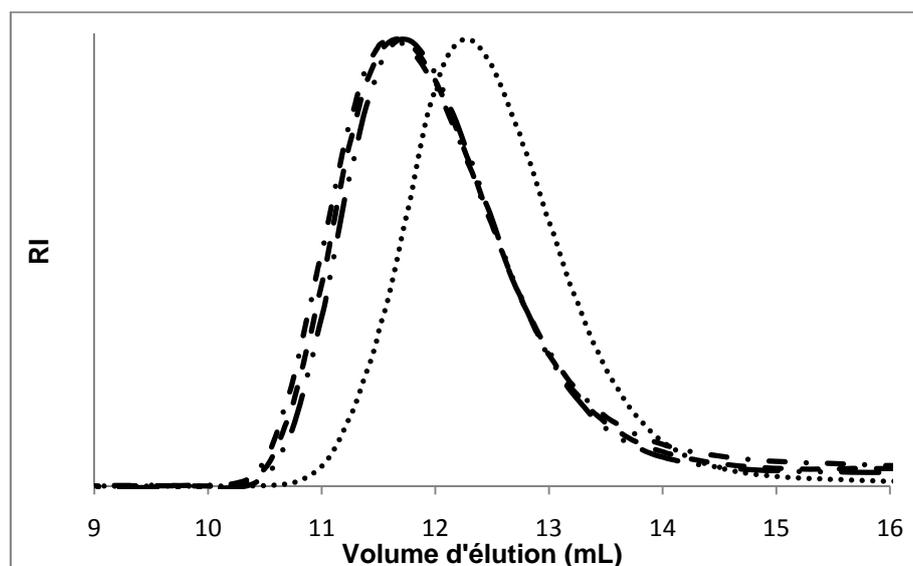


Figure II-17. Evolution des chromatogrammes SEC du PDLGA dans le THF : prélèvements effectués à 52% (.....), 80% (— ·), 88% (— —) et 92% (— · —) de conversion.

Devant notre insatisfaction à évaluer correctement les masses molaires de nos PDLGA, nous avons examiné la possibilité de le faire par viscosimétrie.

#### II.4. Détermination des masses molaires des copolymères par analyse viscosimétrique

Les études cinétiques précédentes ont été réalisées en visant des masses molaires moyennes en nombre d'environ 20 000 g/mol pour faciliter la solubilisation des PDLGA dans des solvants deutérés classiques ( $DMSO-d_6$ ,  $CDCl_3$ ) et ainsi pouvoir déterminer leurs masses molaires en s'appuyant sur le pic relatif à l'extrémité aromatique de chaînes. Cependant, la suite de ce travail nécessite la mise en forme des copolymères par extrusion. Malheureusement, les procédés de mise en forme des thermoplastiques de faibles masses molaires sont très délicats voire impossibles. Pour effectuer une mise en forme relativement

satisfaisante de nos PDLGA, nous avons choisi de synthétiser des copolymères de masses molaires nettement plus grandes (environ 70 000-100 000 g/mol). Dès lors, la solubilité des copolymères de D,L-lactide et de glycolide est encore moindre dans du DMSO- $d_6$ , et surtout il est impossible d'observer correctement les extrémités de chaînes par RMN  $^1\text{H}$ .

Pour contourner cette difficulté, nous avons réalisé des mesures de viscosimétrie capillaire. Cette méthode, de mise en œuvre aisée, permet d'évaluer  $\overline{M}_v$  (la masse molaire viscosimétrique) des polymères.

Lorsqu'une solution diluée en polymère s'écoule dans un capillaire, l'écoulement est perturbé par la présence des chaînes macromoléculaires. Ceci provoque alors un accroissement de la viscosité par rapport à celle du solvant pur ( $\eta_0$ ), se traduisant par une augmentation du temps d'écoulement dans le tube capillaire. De ces mesures de viscosité en fonction de la concentration en polymère est déduite la valeur de la viscosité intrinsèque, notée  $[\eta]$ , qui est définie comme étant la limite de la viscosité réduite quand la concentration en polymère tend vers zéro. Dans un premier temps, les mesures de viscosité permettent de calculer la viscosité relative (c'est-à-dire la viscosité de la solution relative à la viscosité du solvant pur) et la viscosité spécifique selon les équations suivantes :

$$\eta_{rel} = \frac{\eta}{\eta_0} = \frac{t}{t_0}$$

$$\eta_{spé} = \frac{\eta - \eta_0}{\eta_0} = \frac{t - t_0}{t_0}$$

Avec  $t$  et  $t_0$ , les temps d'écoulement respectifs de la solution de polymère et du solvant pur.

Ensuite, la viscosité réduite et la viscosité inhérente qui correspondent à la perturbation à une concentration donnée sont obtenues par :

$$\eta_{red} = \frac{\eta_{spé}}{C}$$

$$\eta_{inh} = \frac{1}{C} \ln \eta_{rel}$$

La viscosité intrinsèque est alors exprimée comme étant  $[\eta] = \lim_{c \rightarrow 0} \eta_{red}$ .

A faible concentration, la viscosité réduite et la viscosité inhérente varient linéairement par rapport à la concentration (équations  $\alpha$  et  $\beta$ ). Ces relations sont nommées équation d'Huggins et équation de Kramer où  $k_H$  et  $k_k$  sont les constantes associées. La constante d'Huggins  $k_H$  renseigne sur l'état des interactions polymère/solvant qui seront un critère de qualité du solvant vis-à-vis du polymère étudié.

$$\eta_{red} = [\eta] + k_H[\eta]^2 C \quad \text{équation } \alpha$$

$$\eta_{inh} = [\eta] - k_k[\eta]^2 C \quad \text{équation } \beta$$

Comme nous l'avons décrit ci-dessus, la détermination de la viscosité intrinsèque nécessite de mesurer le temps d'écoulement de solutions du polymère à différentes concentrations. Il existe cependant des méthodes d'approximation simples, telles que la méthode de Solomon-Ciuta qui permet de définir la viscosité intrinsèque en n'effectuant qu'une mesure unique. La méthode de Solomon-Ciuta est obtenue en réalisant  $\alpha - \beta$  :

$$\frac{\eta_{red} - \eta_{inh}}{C} = (k_H + k_K)[\eta]^2$$

En considérant  $k_H + k_k \approx 0,5$ , on obtient :

$$[\eta] = \sqrt{\frac{2(\eta_{red} - \eta_{inh})}{C}} = \sqrt{\frac{2(\eta_{rel} - 1) - 2\ln \eta_{rel}}{C}}$$

Pour valider cette méthode, nous avons réalisé une étude viscosimétrique complète dans de l'HFIP à 30°C, puis une mesure unique selon la méthode de Solomon-Ciuta, sur un PDLGA 70/30 dont les masses molaires ont été évaluées au préalable par RMN  $^1\text{H}$ . Les temps d'écoulement de solutions à 4, 9 et 12 g/L ont été mesurés et la viscosité intrinsèque du PDLGA a été estimée à 0,046 L/g à l'aide de la relation de Huggins (Figure II-18). Nous avons ensuite vérifié que la méthode de Solomon-Ciuta, pour une solution de copolymère à 4 g/L, fournissait des résultats similaires à ceux obtenus par les relations de Huggins et Kramer ( $[\eta]_{\text{Solomon-Ciuta}} = 0,049 \text{ L/g}$ ).

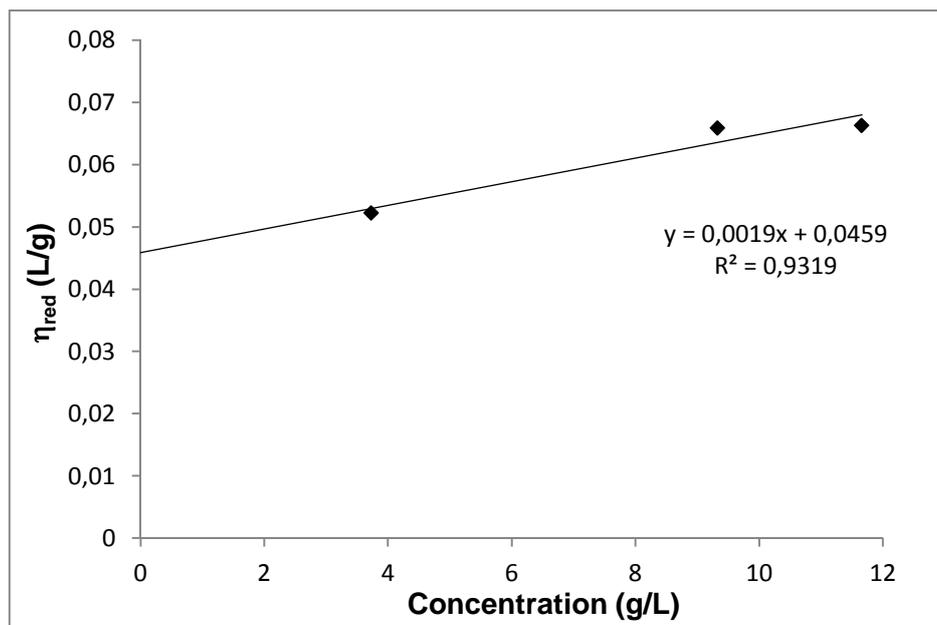


Figure II-18. Evolution de la viscosité réduite en fonction de la concentration en PDLGA 70/30.

La viscosité intrinsèque ainsi déterminée peut être reliée à la masse molaire viscosimétrique ( $\bar{M}_v$ ) d'un polymère au moyen de la relation de Mark-Houwink-Sakurada :

$$[\eta] = K\bar{M}_v^a$$

où K et a sont deux coefficients qui dépendent du système polymère/solvant, de la température et qui reflètent les conformations des molécules en solution. La valeur de l'exposant a renseigne sur la rigidité des molécules et les effets de volume exclu. En général, a varie de 0,5 à 0,8 pour des chaînes flexibles (pelotes statistiques) ; de 0,8 à 1,8 pour des chaînes semi-rigides, enfin excède 1,8 pour les structures de type bâtonnets rigides.

Les valeurs des paramètres K et a pour les PDLGA de compositions 90/10, 60/40, 50/50 et 45/55 en solution dans l'HFIP à 30°C ont été déterminées par Kenley et al. <sup>[50]</sup>. Selon l'étude de ces auteurs, les copolymères obéissent à la relation de Mark-Houwink-Sakurada suivante :

$$[\eta]_{HFIP} = (1,67 \cdot 10^{-4})\bar{M}_v^{0,794}$$

Ainsi les valeurs de viscosité intrinsèque déterminées grâce à la relation de Huggins et à l'approximation de Solomon-Ciuta, permettent d'accéder aux masses molaires viscosimétriques respectivement de 21 500 g/mol et de 23 300 g/mol (Tableau II-5).

Tableau II-5. Masses molaires viscosimétriques calculées à l'aide de la viscosité intrinsèque déterminée par la relation de Huggins et l'approximation de Solomon-Ciuta et  $\overline{M}_n$  déterminée par RMN  $^1H$ .

$\overline{M}_v^a$ (g/mol)	$\overline{M}_v^b$ (g/mol)	$\overline{M}_n^c$ (g/mol)
21500	23300	21400

<sup>a</sup> déterminée par les méthodes de Huggins

<sup>b</sup> déterminée par l'approximation de Solomon-Ciuta

<sup>c</sup> déterminée par RMN  $^1H$  dans du DMSO- $d_6$ .

Les masses molaires déterminées par les analyses viscosimétriques sont en accord avec celles déterminées par RMN  $^1H$ . La méthode viscosimétrique complète ou approximée a ainsi été validée sur un PDLGA pour lequel nous avons déjà déterminé une valeur de  $\overline{M}_n$ . C'est pourquoi, nous avons utilisé cette technique pour évaluer les masses molaires des PDLGA impossibles à déterminer par simple RMN (chapitre III, paragraphe I.2).

## II.5. Détermination des rapports de réactivité du D,L-lactide et du glycolide. Cas de l'octoate d'étain

Le suivi de la cinétique de copolymérisation par ouverture de cycle du D,L-lactide et du glycolide a mis en évidence la différence de réactivité entre ces deux comonomères. Alors que la majorité du glycolide est incorporé dans le copolymère en 10 minutes, le temps requis pour incorporer la même quantité de D,L-lactide est d'environ 60 minutes. Cette constatation nous a conduit à déterminer les rapports de réactivité des comonomères dans les conditions expérimentales employées.

L'incorporation des comonomères dépend à la fois de leur réactivité respective et de leur concentration initiale. En fonction de ces deux paramètres, la structure du copolymère sera différente. Ces structures sont dites statistique, alternée ou à blocs (Schéma II-3). La distribution des unités monomères dans les copolymères statistiques obéit à une loi statistique connue. Le copolymère aléatoire est un cas particulier dans lequel la probabilité de trouver une unité monomère donnée en un point de la chaîne ne dépend pas de la nature des unités voisines. Les unités monomères dans un copolymère alterné sont distribuées de façon alternée

le long de la chaîne. Enfin, les copolymères à blocs sont composés d'une alternance de blocs plus ou moins longs, composés de chaque unité monomère.

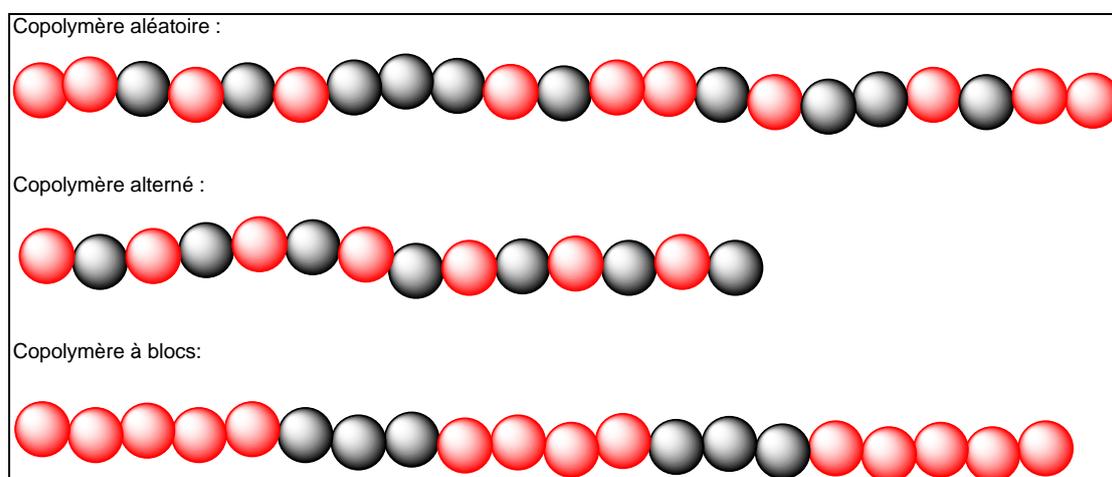
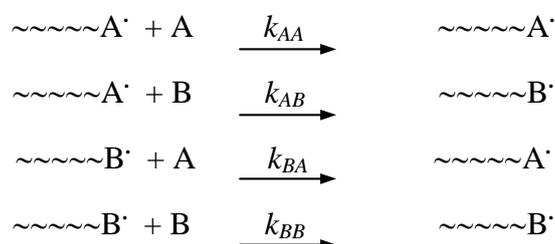


Schéma II-3. Différentes structures de copolymères selon l'enchaînement des unités constitutives.

La structure du copolymère obtenu peut être prédite à l'aide des rapports de réactivité des comonomères. Les rapports de réactivité sont définis comme la réactivité relative entre l'addition de son propre monomère et du monomère de nature différente :



$$r_A = \frac{k_{AA}}{k_{AB}} \text{ et } r_B = \frac{k_{BB}}{k_{BA}}$$

où A et B sont les comonomères.

Habituellement, lors de la détermination des rapports de réactivité, il est nécessaire de réaliser des copolymérisations à faibles taux de conversion (<10%) afin de considérer les concentrations en monomères constantes et que la composition molaire expérimentalement coïncide avec la composition instantanée. Enfin, il faut effectuer plusieurs copolymérisations dont les compositions initiales en monomère soient différentes. L'évaluation des rapports de réactivité peut alors s'effectuer grâce à plusieurs méthodes. Les méthodes les plus usitées sont la méthode de Fineman-Ross et la méthode de Kelen-Tudös.

Comme nous l'avons indiqué, l'évaluation des rapports de réactivité nécessite des copolymérisations où la conversion atteinte est faible. Lors de la copolymérisation du D,L-lactide et du glycolide, ce dernier qui possède une plus grande réactivité est incorporé majoritairement en début de copolymérisation. Dès les premiers instants, on assiste ainsi à la formation de copolymères à forte teneur en glycolide, dont la faible solubilité rend très délicate l'évaluation des fractions de monomères incorporés. Par ailleurs, cette copolymérisation est très rapide puisque l'avancement de la réaction est de l'ordre de 40% après seulement 5 minutes de réaction dans nos conditions expérimentales. Les méthodes classiques semblent alors peu adaptées à la détermination des rapports de réactivité du D,L-lactide et du glycolide lors de la copolymérisation par ouverture de cycle.

Un programme créé au sein du LCPM permet de calculer les rapports de réactivité des comonomères lorsque les expériences sont réalisées à conversion modérée, voire élevée<sup>[31]</sup>. La méthode proposée est relativement simple. L'utilisation de la méthode d'optimisation de Rosenbrock permet de calculer les meilleures estimations des rapports de réactivité, en comparant l'ensemble des compositions expérimentales des copolymères à celles calculées par une simple méthode d'intégration numérique pas à pas de l'équation de copolymérisation selon un modèle terminal (voir chapitre V). Nous avons alors effectué plusieurs copolymérisations, avec différentes compositions molaires initiales en comonomères (Tableau II-6) où l'on peut voir que l'optimisation de Rosenbrock donne des valeurs comparables à celles que l'on peut déterminer expérimentalement.

Tableau II-6. Valeurs des fractions initiales en D,L-lactide, des fractions de D,L-lactide dans le copolymère et de l'avancement massique.

$f_{GA}$ (exp) <sup>a</sup>	$F_{GA}$ (exp) <sup>a</sup>	$\rho$ (exp) <sup>a</sup>	Temps (min)	Conversion (%) <sup>a</sup>	$F_{GA}$ (calc) <sup>b</sup>
0,41	0,55	0,62	10	0,63	0,56
0,35	0,49	0,67	8	0,69	0,48
0,30	0,42	0,63	20	0,64	0,44
0,21	0,34	0,55	6	0,56	0,34
0,19	0,23	0,83	30	0,84	0,23

<sup>a</sup> déterminés par RMN <sup>1</sup>H dans du DMSO-d<sub>6</sub>, <sup>b</sup>selon l'optimisation de Rosenbrock.

$f_{GA}$  : fraction molaire initiale en glycolide,

$F_{GA}$  : fraction molaire moyenne d'unités glycolidyle GG dans le copolymère,

$\rho$  : avancement massique.

Les rapports de réactivité estimés grâce à cette méthode sont indiqués dans le tableau II-7. Ces valeurs confirment la forte réactivité du glycolide avec une valeur  $r_{GA}$  dix

fois supérieure à celle de  $r_{D,L-LA}$ . A partir de ces rapports de réactivité, et de l'équation de copolymérisation (annexe A, équation A2), il est possible de représenter le diagramme carré relatif au glycolide (Figure II-19), qui est typique d'un système à incorporation préférentielle du monomère le plus réactif.

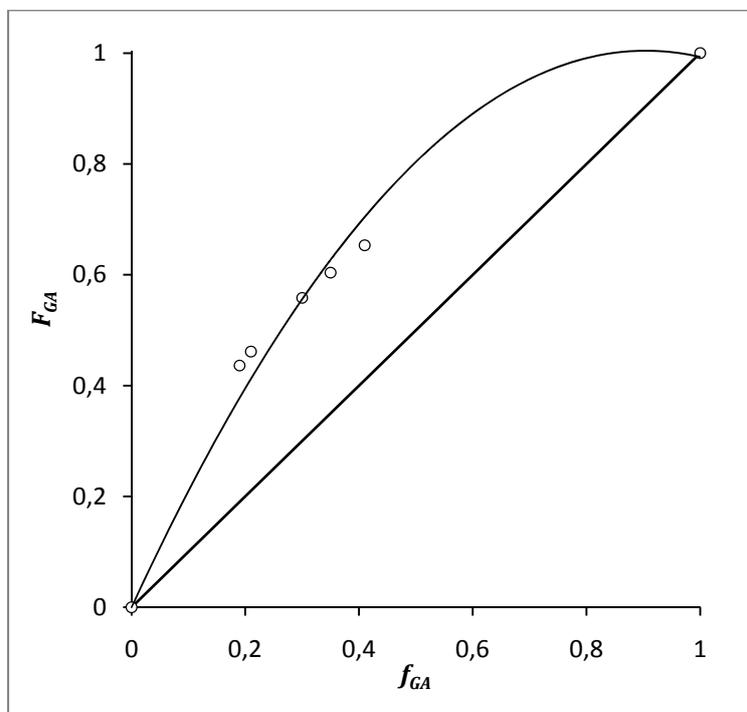


Figure II-19. Diagramme d'incorporation de la copolymérisation du D,L-lactide et du glycolide.  
(○) Recalculé à 0% de conversion pour chaque point expérimental selon le modèle terminal.

Tableau II-7. Valeurs des rapports de réactivité

$r_{D,L-LA}$	$0,22 \pm 0,04$
$r_{GA}$	$2,13 \pm 0,34$
Erreur résiduelle $\sum_1^n (F_{D,L-LA \text{ calc}} - F_{D,L-LA \text{ exp}})^2$	0,0004
Erreur relative moyenne	1,5%
Erreur absolue par point	$\pm 0,009$

Les rapports de réactivité que nous avons estimés dans nos conditions sont en accord avec les valeurs décrites dans la littérature pour des copolymérisations réalisées dans des conditions expérimentales proches. En effet, dans le cadre de la copolymérisation du L-lactide et du glycolide réalisée en masse à une température de 200°C et amorcée par un système SnOct<sub>2</sub>/alcool laurique, Gilding et Reed avaient déterminé les rapports de réactivité  $r_{GA} = 2,8$  et  $r_{L-LA} = 0,2$  [32].

## II.6. Caractérisation des copolymères de D,L-lactide et de glycolide : Estimation des longueurs moyennes des séquences

Afin de caractériser la microstructure de nos copolymères, nous avons tenté de déterminer les longueurs moyennes  $L$  des séquences composées d'unités lactidyle ou glycolidyle (c'est-à-dire le nombre moyen de motifs LL ou GG par séquence), que nous noterons respectivement  $L_L$  et  $L_G$ . Les longueurs de séquences ont été estimées grâce à une étude RMN  $^{13}\text{C}$ , plus précisément à l'aide des diades correspondant aux signaux des fonctions carbonyle qui sont particulièrement sensibles aux effets de séquences <sup>[46, 47]</sup>. Pour obtenir des signaux  $^{13}\text{C}$  quantitatifs, les temps de relaxation ont été augmentés (cf. Chapitre V). Dans notre étude, les analyses RMN ont été réalisées dans un mélange HFIP/ $\text{CDCl}_3$  car les signaux des carbonyles des PDLGA sont sensibles à ces effets dans l'hexafluoroisopropanol (Figure II-20) <sup>[48]</sup>. Ainsi, nous nous sommes reportés aux travaux de Kricheldorf et al. <sup>[42, 49]</sup> pour réaliser l'attribution des différentes diades. Les longueurs moyennes des séquences  $L$  sont calculées grâce aux intensités des pics attribués aux différentes diades selon les équations suivantes.

$$L_L = \frac{I_{L-L}}{I_{L-G}} + 1 \quad \text{et} \quad L_G = \frac{I_{G-G}}{I_{G-L}} + 1$$

Où  $I_{L-L}$ ,  $I_{L-G}$ ,  $I_{G-G}$  et  $I_{G-L}$  sont les intensités respectives des signaux des carbonyles correspondant aux diades L-L, L-G, G-G et G-L.

De la même manière, cette attribution spectrale rend possible l'évaluation des pourcentages de diades alternées de type L-G et G-L.

$$\% \text{ de diades } L - G \text{ alternées} = \frac{I_{L-G}}{I_{L-L} + I_{L-G}} \times 100 = \frac{1}{1 + I_{LL}/I_{LG}} \times 100 \text{ équation (1)}$$

$$\% \text{ de diades } G - L \text{ alternées} = \frac{I_{G-L}}{I_{G-G} + I_{G-L}} \times 100 = \frac{1}{1 + I_{GG}/I_{GL}} \times 100 \text{ équation (2)}$$

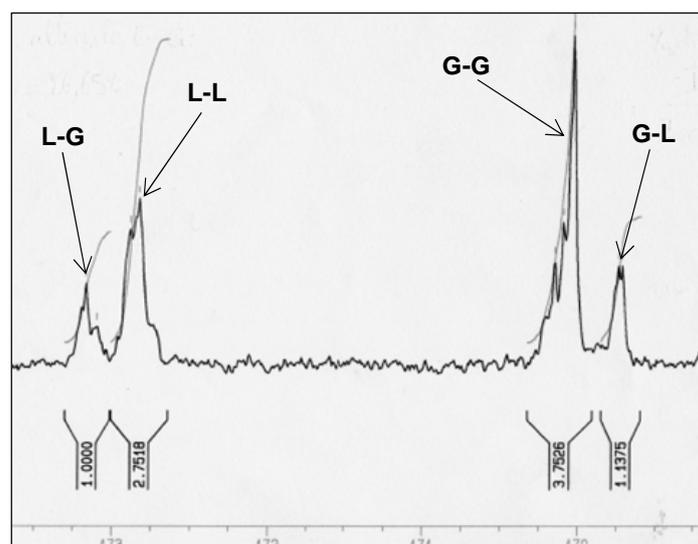


Figure II-20. Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  quantitatif d'un PDLGA 50/50 dans l'HFIP/ $\text{CDCl}_3$ , zone correspondant aux signaux des fonctions carbonyle.

A l'aide de cette méthode relativement simple, nous avons tout d'abord suivi l'évolution des longueurs de séquences et des pourcentages de diades au cours de la copolymérisation catalysée par  $\text{SnOct}_2$  (conditions de polymérisation :  $T=150^\circ\text{C}$ ,  $R=3\%$ , composition molaire initiale 70% D,L-LA et 30% GA) (Tableau II-8). Nous constatons que  $L_G$  n'évolue quasiment pas sur cette durée, mais nous pouvons cependant noter une diminution de  $L_G$  entre 0 et 90% de conversion totale alors que la longueur moyenne en séquences lactidyle ( $L_L$ ) augmente dans le même temps. En théorie, comme le glycolide est le plus réactif des deux comonomères, la longueur moyenne des séquences glycolidyle devrait être très grande en début de copolymérisation puis devrait décroître au cours de la copolymérisation. En effet, dès le premier prélèvement, les conversions en glycolide et lactide sont de 90% et 50% respectivement. La majorité du glycolide est déjà incorporée dans les chaînes de copolymères et par conséquent la diminution de  $L_G$  est liée à l'incorporation du lactide qui se poursuit. Par contre sur cette même période, en raison de l'incorporation d'environ 50% du lactide, nous pouvons constater l'augmentation significative de  $L_L$  dont la valeur moyenne passe de 4,5 à environ 7 lorsque le taux de conversion totale est de 92% (Figure II-21). L'augmentation du pourcentage de diades GL et la diminution de celui des diades LG sont liées à l'incorporation progressive du lactide puisque le glycolide a déjà été introduit rapidement. En effet, le lactide est progressivement introduit en quantité importante au fur et à mesure de la réaction, alors qu'il reste peu de glycolide à incorporer.

Tableau II-8. Estimation des longueurs moyennes de séquences et des pourcentages de diades alternées au cours de la copolymérisation du PDLGA 70/30.

Temps (min)	Conv. en LA (%)	Conv. en GA (%)	Conv. (%)	$L_L$	$L_G$	% diades alternées L-G	% diades alternées G-L	Composition molaire réelle (LA/GA) (%)	Composition massique réelle (LA/GA) (%)
10	47,8	90,7	59,2	4,53	3,45	22,1	29,0	59/41	63/37
20	72,8	98,9	79,9	6,36	3,32	15,7	30,1	66/34	71/29
30	82,8	≈100	87,6	6,30	3,00	15,9	33,3	69,5/31,5	73/27
45	87,8	≈100	91,1	6,79	3,07	14,7	32,6	70,5/29,5	75/25
60	89,0	≈100	92,0	6,98	3,17	14,3	31,6	70,5/29,5	75/25

Conditions de copolymérisation en masse :  $T=150^{\circ}\text{C}$ ,  $[\text{SnOct}_2]/[\text{OH}]=0,03$ .

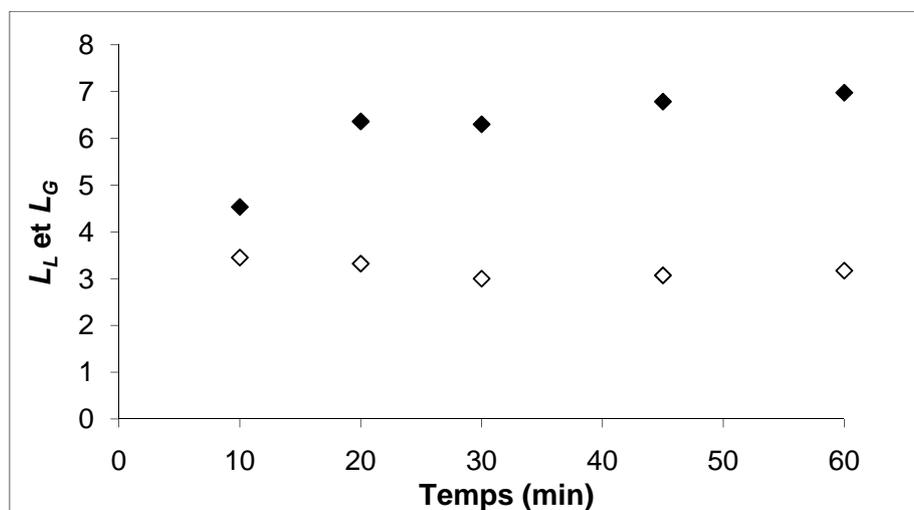


Figure II-21. Evolution des longueurs de séquences moyennes au cours de la copolymérisation du PDLGA 70/30 (◆) longueur moyenne des séquences lactidyle  $L_L$ , (◇) longueur moyenne des séquences glycolidyle  $L_G$ .

D'autre part, nous avons estimé les longueurs de séquence  $L_L$  et  $L_G$  sur l'ensemble des copolymères que nous avons synthétisés à l'aide de  $\text{SnOct}_2$ , et que nous avons réussi à solubiliser dans le mélange HFIP/ $\text{CDCl}_3$ . Les conditions de polymérisation sont identiques à celles décrites dans le paragraphe II.2 et les produits analysés correspondent à la conversion maximale obtenue dans chaque cas. Le tableau II-9 regroupe les valeurs calculées.

On observe que plus la fraction de glycolide incorporé dans le copolymère est importante, plus  $L_G$  augmente tandis que  $L_L$  diminue. En effet, plus le copolymère est riche en glycolide, plus le nombre moyen de motifs GG par séquence est grand. De même, le pourcentage de diades L–G augmente alors que celui des diades G–L diminue puisqu'ils sont dépendants de la composition des copolymères. Lorsque la fraction de lactide incorporé dans le copolymère augmente, le pourcentage de diades LG tend vers 0 et le pourcentage de diades GL tend vers 100% (Figure II-22).

Par ailleurs, la solubilité des PDLGA peut être corrélée aux longueurs de séquences  $L_G$  mesurées. En effet, lorsque  $L_G$  dépasse 4, les copolymères ne sont plus solubles dans les solvants organiques usuels et il est alors nécessaire de réaliser un mélange de solvants contenant 20 à 30% d'HFIP.

Tableau II-9. Estimation des longueurs moyennes de séquences et des pourcentages de diades alternées en fonction de la composition des PLGA.

Nom des copolymères (LA/GA) <sup>a</sup>	$L_L$	$L_G$	% diades alternées L-G	% diades alternées G-L	Composition molaire réelle (LA/GA) (%)	Composition massique réelle (LA/GA) (%)
PDLGA 60/40	6,08	2,81	16,4	35,6	63/37	68/32
PDLGA 50/50	3,99	3,77	25,0	26,5	52/48	57/43
PDLGA 40/60	3,55	4,09	28,1	19,7	42/58	47/53
PDLGA 30/70	3,27	5,24	30,6	19,1	34/66	39/71

<sup>a</sup> Composition molaire initiale en comonomères.

Conditions de copolymérisation en masse :  $T=150^{\circ}\text{C}$ ,  $t=7\text{h}$ ,  $[\text{SnOct}_2]/[\text{OH}]=0,03$ .

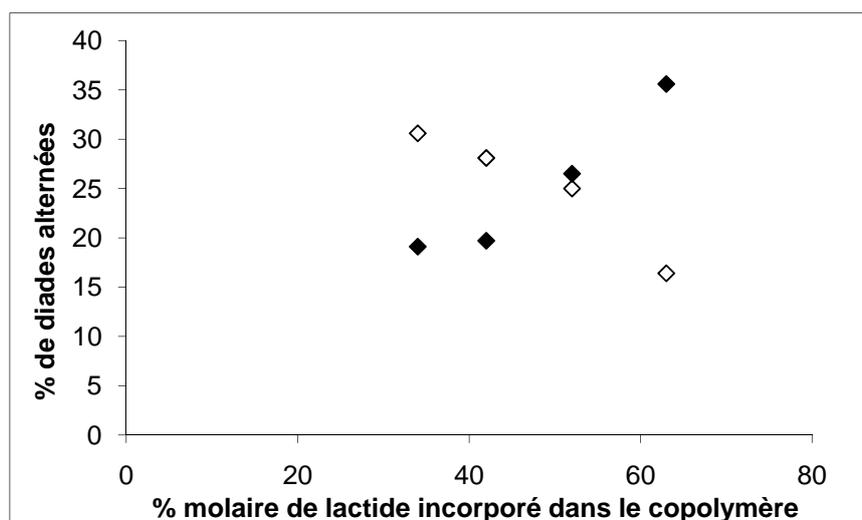


Figure II-22. Evolution des pourcentages de diades LG (◇) et GL (◆) en fonction de la composition du copolymère.

Les copolymères analysés dans la figure II-22 ont été synthétisés dans des conditions expérimentales favorisant la transestérification (7h de polymérisation alors que la conversion atteint sa valeur maximale en moins d'1 heure). Cela a été volontairement réalisé, afin d'obtenir des longueurs de séquences courtes répétées, car l'octoate d'étain est un catalyseur connu pour induire des structures de type blocs. Il est admis effectivement que pour des copolymères d'une composition molaire proche de 50/50, les longueurs moyennes des séquences valent 2 et que le pourcentage de diades alternées est de l'ordre de 50% pour des séquences purement aléatoires<sup>[55]</sup>. A la vue des valeurs estimées pour nos PDLGA, ces

derniers n'ont pas une structure purement alternée mais plutôt une structure multiblocs courts (Tableau II-9).

Enfin, nous avons également comparé la microstructure des PDLGA obtenus avec les trois systèmes catalytiques différents ( $\text{SnOct}_2$ ,  $\text{ZnLac}_2$ , BiSS). Les copolymérisations ont toutes été réalisées en partant d'un mélange initial 70% D,L-lactide et 30% glycolide. Les longueurs moyennes des séquences des copolymères obtenus ont été estimées en fonction des catalyseurs employés. Pour cela, nous avons effectué des prélèvements à un taux de conversion comparable au cours de chacune des cinétiques (valeur de conversion où il n'y a pas de transestérification notable) (Tableau II-10 et Figure II-23).

Tableau II-10. Estimation des longueurs moyennes de séquences et des pourcentages de diades alternées au cours de la copolymérisation du PDLGA 70/30 en fonction du catalyseur employé.

Catalyseur	Temps (min)	Conversion totale (%)	$L_L$	$L_G$	% diades alternées L-G	% diades alternées G-L	Composition massique réelle (LA/GA) (%)
$\text{SnOct}_2$	10	59,2	4,53	3,45	22,1	29,0	63/37
$\text{SnOct}_2$	20	79,9	6,36	3,32	15,7	30,1	71/29
BiSS	165	67,2	5,31	3,46	18,8	28,9	66/34
BiSS	240	83,8	6,54	3,13	15,3	32	71/29
$\text{ZnLac}_2$	120	50,4	3,25	4,82	30,7	20,8	43/57
$\text{ZnLac}_2$	240	65	3,87	4,37	25,8	22,9	50/50

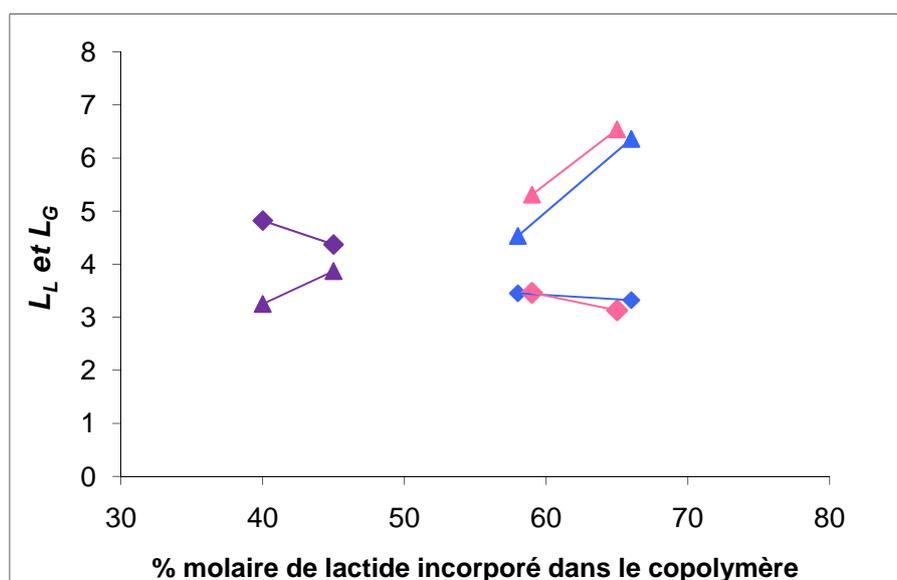


Figure II-23. Evolution des longueurs de séquences moyennes au cours de la copolymérisation du PDLGA 70/30 en fonction du catalyseur utilisé. (▲)  $L_L$  et (◆)  $L_G$  pour la POC catalysée par  $\text{SnOct}_2$ , (▲)  $L_L$  et (◆)  $L_G$  pour la POC catalysée par  $\text{ZnLac}_2$ , (▲)  $L_L$  et (◆)  $L_G$  pour la POC catalysée par BiSS.

Dans un premier temps, nous observons une tendance identique pour l'évolution des longueurs moyennes de séquences, quel que soit le système catalytique utilisé pour la copolymérisation des comonomères (Figure II-23). Effectivement, les longueurs des séquences glycolidyle diminuent avec l'avancement de la copolymérisation, tandis que les longueurs des séquences lactidyle augmentent ce qui coïncide avec la valeur des rapports de réactivité des deux comonomères.

Lorsque nous comparons les valeurs obtenues pour les PDLGA synthétisés avec SnOct<sub>2</sub> ou avec BiSS pour des taux de conversion et des compositions massiques similaires, nous constatons que celles-ci sont proches (Tableau II-13, entrées 1-4). Contrairement à nos résultats, le groupe de recherche de Kricheldorf, qui est un l'un des rares à avoir copolymérisé des lactones avec des catalyseurs à base de bismuth, a observé des longueurs de séquences  $L_L$  et  $L_G$  légèrement plus faibles que celles déterminées lorsque SnOct<sub>2</sub> est utilisé<sup>[49]</sup>.

Comme nous l'avons déjà constaté, les prélèvements réalisés lors de la POC catalysée par le ZnLac<sub>2</sub> révèlent une incorporation plus lente du D,L-lactide puisqu'à 65% de conversion globale la composition massique du PDLGA est de 50/50, contre 63/37 et 66/34 avec SnOct<sub>2</sub> et BiSS pour des conversions équivalentes. La différence de composition se traduit sur les longueurs de séquences lactidyle qui sont beaucoup plus faibles pour ce PDLGA que pour ceux synthétisés avec les autres catalyseurs. Néanmoins, l'évolution des longueurs de séquences en fonction de la conversion suit la même tendance que pour tous les catalyseurs ( $L_L$  augmente et  $L_G$  diminue).

L'octoate d'étain et le subsalicylate de bismuth fournissent donc des copolymère de D,L-lactide et de glycolide possédant une microstructure assez proche. Même si l'octoate d'étain est le candidat idéal pour synthétiser ces copolymères, le subsalicylate de bismuth reste un catalyseur intéressant pour une application biomédicale puisqu'il est peu toxique, qu'il permet d'obtenir des copolymères sur une durée acceptable et que la microstructure des PDLGA obtenus est similaire à celle des copolymères synthétisés par SnOct<sub>2</sub>.

### III. CONCLUSION

Les conditions expérimentales pour effectuer la polymérisation par ouverture de cycle catalysée par l'octoate d'étain ont été définies lors de l'homopolymérisation du D,L-lactide en solution, puis en masse. Ces conditions expérimentales ont permis d'accéder à un

bon contrôle de la polymérisation jusqu'à des taux de conversion élevés et sur des durées de polymérisation courtes ; ce dernier critère n'étant pas négligeable si on envisage une industrialisation. Par la suite, nous avons appliqué ces conditions à la copolymérisation par ouverture de cycle du D,L-lactide et du glycolide catalysée par l'octoate d'étain. Dans ces conditions, nous avons évalué les rapports de réactivité du D,L-lactide et du glycolide, respectivement égaux à 0,22 et 2,13. Par des méthodes faciles à mettre en œuvre, nous avons estimé les masses molaires viscosimétriques, ainsi que les longueurs des séquences lactidyle et glycolidyle des PDLGA synthétisés.

Toujours dans le cadre de la copolymérisation du D,L-lactide et du glycolide, nous avons comparé trois catalyseurs ( $\text{SnOct}_2$ , BiSS et  $\text{ZnLac}_2$ ). Les résultats indiquent un moins bon contrôle et des durées de copolymérisation beaucoup plus longues avec  $\text{ZnLac}_2$ , ce qui rend ce catalyseur le moins intéressant pour notre étude. Par contre, le BiSS s'est révélé satisfaisant puisqu'il permet d'atteindre un très bon contrôle de la copolymérisation sur des durées qui restent acceptables. De plus, sa faible toxicité est une donnée à prendre en compte lors de l'utilisation des PDLGA dans le domaine biomédical. Enfin, l'octoate d'étain a le grand avantage de fournir la cinétique de copolymérisation la plus rapide, avec un contrôle très correct des paramètres macromoléculaires. Ce catalyseur est souvent cité comme le plus toxique des trois, mais son élimination du milieu réactionnel s'accomplit aisément par une désactivation à l'aide de quelques gouttes d'acide acétique suivie d'une précipitation. D'ailleurs la cytotoxicité d'un copolymère de composition molaire 50% de D,L-lactide et 50% de glycolide que nous avons synthétisé avec  $\text{SnOct}_2$  a été évaluée par un test normalisé. Ce test considère que le matériau est cytotoxique si la viabilité de la culture cellulaire fibroblastes L929 de souris est inférieure à 70% par rapport au blanc. Le PDLGA testé s'est avéré non cytotoxique car la viabilité des cellules est maintenue à 96%. Ces différents résultats font de l'octoate d'étain le candidat de choix pour synthétiser des PDLGA à portée biomédicale.

## IV. BIBLIOGRAPHIE

- [1] Yevstropov A. A., Lebedev B. V., Kulagina T. G., Lyudvig Ye. B., Belen'kaya B.G., The thermodynamic properties of  $\beta$ -propiolactone, its polymer and its polymerization in the 0-400°K range, *Vysokomolekulyarnye Soedineniya Seriya A* 1979, **21**, 2038-2045.
- [2] Duda A., Penczek S., Thermodynamics of L-lactide polymerization. Equilibrium monomer concentration, *Macromolecules* 1990, **23**, 1636-1639.
- [3] Libiszowski J., Kowalski A., Szymanski R., Duda A., Raquez J-M., Degee P., Dubois P., Monomer-linear macromolecules-cyclic oligomers equilibria in the polymerization of 1,4-dioxan-2-one, *Macromolecules* 2004, **37**, 52-59.
- [4] Lebedev B. V., Yevstropov A. A., Lebedev N. K., Karpova Ye A., Lyudvig Ye. B., Belen'kaya B. G., The thermodynamics of  $\epsilon$ -caprolactone, its polymer and  $\epsilon$ -caprolactone polymerization in the 0-350°K range, *Vysokomolekulyarnye Soedineniya Seriya A* 1978, **20**, 1974-1981.
- [5] Sosnowski, S., Slomkowski S., Penczek S., Reibel L., Kinetics of  $\epsilon$ -caprolactone polymerization and formation of cyclic oligomers, *Makromolekulare Chemie* 1983, **184**, 2159-2171.
- [6] Leenslag J., Pennings A., Synthesis of high molecular weight poly(L-lactide) initiated with tin 2-ethylhexanoate, *Makromolekulare Chemie* 1987, **188**, 1809-1814.
- [7] Schwach G., Coudane J., Engel R., Vert M., Stannous octoate- versus zinc- initiated polymerization of racemic lactide. Effects on configurational structures, *Polymer Bulletin* 1994, **32**, 617-623.
- [8] Vert M., Li S., Garreau H., Mauduit J., Boustta M., Schwach G., Engel R., Coudane J., Complexity of the hydrolytic degradation of aliphatic polyesters, *Die Angewandte Makromolekulare Chemie* 1997, **247**, 239-253.
- [9] Tanzi M. C., Verderio P., Lampugnani M. G., Resnati M., Dejana E., Sturani E., Cytotoxicity of some catalysts commonly used in the synthesis of copolymers for biomedical use, *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* 1994, **5**, 393-396.
- [10] Schappacher M., Le Hellaye M., Bareille R., Durrieu M.-C., Guillaume S. M., Comparative in vitro cytotoxicity toward human osteoprogenitor cells of polycaprolactones synthesized from various metallic initiators, *Macromolecular Science* 2010, **10**, 60-67.
- [11] Cam D., Marucci M., Influence of residual monomers and metals on poly(L-lactide) thermal stability, *Polymer* 1997, **38**, 1879-1884.
- [12] Bouillot P., Petit A., Dellacherie E., Protein encapsulation in biodegradable amphiphilic microspheres. I. Polymer synthesis and characterization and microsphere elaboration, *Journal of Applied Polymer Science* 1998, **68**, 1695-1702.
- [13] Duda A. Penczek S., Kowalski A., Libiszowski J., Polymerization of  $\epsilon$ -caprolactone and L,L-lactide initiated with stannous octoate and stannous butoxide – a comparison, *Macromolecular Symposia* 2000, **153**, 41-53.
- [14] Penczek J., Duda A., Szymanski R. and Biela T., What we have learned in general from cyclic esters polymerization, *Macromolecular Symposia* 2000, **153**, 1-15.
- [15] Kowalski A., Libiszowski J., Duda A. and Penczek S., Polymerization of L,L-Lactide initiated by tin (II) butoxide, *Macromolecules* 2000, **33**, 1964-1971.
- [16] Penczek S. and Duda A., Selectivity as measure of "livingness" of the polymerization of cyclic esters, *Macromolecular Symposia* 1996, **107**, 1-15.

- [17] Baran J., Duda A., Kowalski A., Szymanski R. and Penczek S., Intermolecular chain transfert to polymer with chain scission: general treatment and determination  $k_p/k_{tr}$  in L,L-lactide polymerization, *Macromolecular Rapid Communications* 1997, **18**, 325-333.
- [18] Baran J., Duda A., Kowalski A., Szymanski R. and Penczek S., Quantitative Comparison of selectivities in the polymerization of cyclic esters, *Macromolecular Symposia* 1997, **123**, 93-101.
- [19] Penczek S., Duda A. and Libiszowski J., Controlled polymerization of cyclic esters. structure of initiators and of actives species related to the selectivity of initiation and propagation, *Macromolecular Symposia* 1998, **128**, 241-254.
- [20] Penczek S., Duda A. and Szymanski R., Intra- and Intermolecular chain transfert to polymer with chain scission. The case of cyclic esters, *Macromolecular Symposia* 1998, **132**, 441-449.
- [21] Penczek S., Duda A. and Slomkowski S., The reactivity-selectivity principle in polymerization. The case of  $\epsilon$ -caprolactone, *Makromolekulare Chemie, Macromolecular Symposia* 1992, **54-55**, 31-40.
- [22] Duda A., Biela T., Libiszowski J., Penczek S., Dubois P., Mecerreyes D. and Jérôme R., Block and random copolymers of  $\epsilon$ -caprolactone, *Polymer Degradation and Stability* 1998, **59**, 215-222.
- [23] Kricheldorf H., Berl M. and Scharnagl N., Poly lactones. 9. Polymerization mechanism of metal alkoxide initiated polymerization of lactide and various lactones, *Macromolecules* 1988, **21**, 286-293.
- [24] Kowalski A., Duda A., Penczek S., Polymerization of L,L-lactide initiated by aluminium isopropoxide trimer and tetramer, *Macromolecules* 1998, **31**, 2114-2122.
- [25] Kowalski A., Duda A., Penczek S., Mechanism of cyclic ester polymerization initiated with tin(II) octoate 3. Polymerization of L,L-lactide, *Macromolecules* 2000, **33**, 7359-7370.
- [26] Ropson N., Dubois P., Jérôme R., Teyssié P., Macromolecular engineering of poly lactones and poly lactides 20. Effects of monomer, solvent and initiator on the ring-opening polymerization as initiated with aluminium alkoxides, *Macromolecular Symposia* 1995, **28**, 7589-7598.
- [27] Jhurry D., Bhaw-Luximon A., Spassky N., Synthesis of poly lactides by new aluminium schoff's bases coplexes, *Macromolecular Symposia* 2001, **175**, 67-79.
- [28] Kricheldorf H. R., Boettcher C., Tönnies K.-U., Poly lactones 23. Polymerization of racemic and meso D,L-lactide with various organotin catalysts- stereochemical aspects, *Polymer* 1992, **33**, 2817-2824.
- [29] Kricheldorf H. R., Kreiser-Saunders I., Boettcher C., Poly lactones 31. Sn(II) octoate initiated polymerization of L-lactide : a mechanistic study, *Polymer* 1995, **36**, 1253-1259.
- [30] Kricheldorf H. R., Kreiser-Saunders I., Stricker A., Poly lactones 48. SnOct<sub>2</sub>-initiated polymerization of lactide : a mechanistic study, *Macromolecules* 2000, **33**, 702-709.
- [31] Touchal S., Jonquière A., Clément R., Lochon P., Copolymerization of 1-vinylpyrrolidone with N-substituted methacrylamides: monomer reactivity ratios and copolymer sequence distribution, *Polymer* 2004, **45**, 8311-8322.
- [32] Gilding D. K., Reed A. M., Biodegradable polymers for use in surgery-polyglycolic/poly(lactic acid) homo- and copolymers: 1, *Polymer* 1979, **20**, 1459-1464.
- [33] Sadler P. J., Li H., Sun H., Coordination chemistry of metals in medicine : target sites for bismuth, *Coordination Chemistry Reviews* 1999, **185-186**, 689-709.
- [34] Sadler P. J., Guo Z., Metal complexes in medicine : Design and mechanism of action, *Pure and Applied Chemistry* 1998, **70**, 863-871.

- [35] Briand G. C., Burford N., Bismuth compounds and preparations with biological or medicinal relevance, *Chemical Reviews* 1999, **99**, 2601-2657.
- [36] Kricheldorf H. R., Syntheses of biodegradable and biocompatible polymers by means of bismuth catalysts, *Chemical Reviews* 2009, **109**, 5579-5594.
- [37] Gorbach S. L., Bismuth therapy in gastrointestinal diseases, *Gastroenterology* 1990, **99**, 863-875.
- [38] DuPont H. L., Bismuth subsalicylate in the treatment and prevention of diarrheal disease, *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy* 1987, **21**, 687-693.
- [39] Schiller L. R., Review article: Anti-diarrhoeal pharmacology and therapeutics, *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 1995, **9**, 87-106.
- [40] Rodilla V., Miles A. T., Jenner W., Hawksworth G. M., Exposure of cultured cells to cadmium, mercury, zinc and bismuth: toxicity and metallothionein induction, *Chemico-Biological Interactions* 1998, **115**, 71-83.
- [41] Gordon M. F., Abrams R. I., Rubin D. B., Barr W. B., Correa D. D., Bismuth subsalicylate toxicity as a cause of prolonged encephalopathy with myoclonus, *Movement Disorder* 1995, **10**, 220-222.
- [42] Kreiser-Saunders I., Kricheldorf H. R., Polylactones 39<sup>a</sup>) Zn lactate-catalyzed copolymerization of L-lactide with glycolide or  $\epsilon$ -caprolactone, *Macromolecular Chemistry and Physics* 1998, **199**, 1081-1087.
- [43] Schwach G., Coudane J., Engel R., Vert M., Zn lactate as initiator of DL-lactide ring opening polymerization and comparison with Sn octoate, *Polymer Bulletin* 1996, **37**, 771-776.
- [44] Vert M., Schwach G., Engel R., Coudane J., Something new in the field of PLA/GA bioresorbable polymers?, *Journal of controlled release* 1998, **53**, 85-92.
- [45] Kricheldorf H. R., Rost S., Copolymerizations of  $\epsilon$ -caprolactone and glycolide-A comparison of tin(II)octoate and bismuth(III) subsalicylate as initiators, *Biomacromolecules* 2005, **6**, 1345-1352.
- [46] Kricheldorf H. R., <sup>13</sup>C NMR sequence analysis. 17. Investigation on polyesters from diacids and diols, *Makromolekulare Chemie* 1978, **179**, 2133-2143.
- [47] Kricheldorf H. R., Jonté J. M., Berl M., Polylactones 3. Copolymerization of glycolide with L,L-lactide and other lactones, *Makromolekulare Chemie Supplement* 1985, **12**, 25-38.
- [48] Kricheldorf H. R., Kreiser I., Polylactones 11. Cationic copolymerization of glycolide with L,L-dilactide, *Makromolekulare Chemie* 1987, **188**, 1861-1873.
- [49] Kricheldorf H. R., Behnken G., Copolymerizations of glycolide and L-lactide initiated with bismuth(III) *n*-hexanoate or bismuth subsalicylate, *Journal of Macromolecular Science Part. A: Pure and Applied* 2007, **44**, 797-800.
- [50] Kenley R. A., Lee M. O., Randolph Mahoney T., Sanders L. M., Poly(lactide-co-glycolide) decomposition kinetics in vivo and in vitro, *Macromolecules* 1987, **20**, 2398-2403.
- [51] Kricheldorf H. R., Kreiser-Saunders I., Boettcher C., Polylactones: 31. Sn(II)octoate-initiated polymerization of L-lactide: a mechanistic study, *Polymer* 1995, **36**, 1253-1259.
- [52] Wagstaff A. J., Benfield P., Monk J. P., Colloidal Bismuth Subcitrate: A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and its Therapeutic Use in Peptic Ulcer Disease, *Drugs* 1988, **36**, 132-1557.
- [53] Tytgat G. N. J., Hameeteman W., van Olffen G.H., Sucralfate, bismuth compounds, substituted benzimidazoles, trimipramine and pirenzepine in the short- and long-term treatment of duodenal ulcer, *Clinical Gastroenterology* 1984, **13**, 543-568.
- [54] Tytgat G. N. J., Colloidal bismuth subcitrate in peptic ulcer--a review, *Digestion* 1987, **37**, 31-41.

- <sup>[55]</sup> Kricheldorf H. R., Bornhorst K., Hachmann-Thiessen H., Bismuth(III) n-hexanoate and tin(II) 2-ethylhexanoate initiated copolymerizations of  $\epsilon$ -caprolactone and L-lactide, *Macromolecules* 2005, **38**, 5017-5024.
- <sup>[56]</sup> Martin A., Zinc toxicity, *Cahiers de Nutrition et de Diététique* 1996, **31**, 342-347.

***CHAPITRE III***  
***ETUDE DES PROPRIETES***  
***MECANIQUES DES COPOLYMERES DE***  
***D,L-LACTIDE ET DE GLYCOLIDE***

# CHAPITRE III :

## ETUDE DES PROPRIETES MECANIKES DES COPOLYMERES DE D,L-LACTIDE ET DE GLYCOLIDE

INTRODUCTION .....	121
I. PLASTIFICATION ET MISE EN FORME DES PDLGA .....	122
I. 1. Influence de la plastification sur la température de transition vitreuse et les propriétés mécaniques .....	122
I. 1. 1. Généralités .....	122
I. 1. 2. Etude de la plastification des PDLGA .....	123
I. 2. Mise en forme des copolymères par extrusion .....	125
I. 2. 1. Mise au point des conditions d'extrusion .....	125
I. 2. 2. Mise en évidence de la dégradation liée au procédé d'extrusion .....	126
I. 2. 3. Détermination de la teneur en plastifiants et de la $T_g$ des joncs .....	127
II. ETUDE DES PROPRIETES MECANIKES DES JONCS ET TENTATIVE D'INTERPRETATION PHYSICO-CHIMIQUE .....	128
II. 1. Etude préliminaire .....	128
II. 1. 1. Généralités sur les essais de traction .....	128
II. 1. 2. Résultats préliminaires .....	131
II. 1. 3. Observation microscopique des joncs après extrusion .....	135
II. 2. Traitement statistique de la rupture .....	136
II. 2. 1. Théorie du maillon faible : loi statistique de Weibull .....	136
II. 2. 2. Traitement des résultats .....	140
II. 3. Etude de l'influence de la vitesse de sollicitation sur les modes de rupture .....	144
II. 3. 1. Introduction et généralités .....	144
II. 3. 2. Résultats .....	147
II. 3. 2. a. Observations MEB des éprouvettes de PDLGA sollicitées à l'air ...	147
II. 3. 2. b. Observations MEB des éprouvettes de PDLGA plastifié par du D,L-lactide sollicitées à l'air .....	150
II. 4. Etude des propriétés mécaniques en milieux aqueux tamponné .....	153
II. 4. 1. Résultats des essais de traction .....	153
II. 4. 1. a. Observations MEB des éprouvettes de PDLGA sollicitées après immersion en milieu aqueux .....	157
II. 4. 1. b. Observations MEB des éprouvettes de PDLGA plastifié par du D,L-lactide sollicitées après immersion en milieu aqueux .....	159
II. 4. 2. Modèle de diffusion de l'eau dans le copolymère .....	161
III. CONCLUSION .....	165
IV. BIBLIOGRAPHIE .....	167

## INTRODUCTION

Les copolymères élaborés dans le cadre de cette étude doivent posséder des propriétés mécaniques adéquates afin de pouvoir les mettre en œuvre et d'assurer leur rôle d'endoprothèse. Le matériau doit effectivement avoir une résistance mécanique suffisante pour maintenir la paroi artérielle sans l'endommager fortement, notamment lors du déploiement du stent. Aussi, il est nécessaire que le copolymère soit suffisamment plastique pour que l'endoprothèse puisse être guidée dans les vaisseaux tortueux, puis se déformer lors de sa pose. Enfin, la valeur du module de Young du matériau doit être ajustée pour limiter le recul de l'endoprothèse qui se manifeste les jours suivant son introduction.

Les polylactides et les copolymères de D,L-lactide et de glycolide sont connus pour avoir un comportement rigide et cassant. Leurs valeurs de module de Young et de résistance à la traction sont élevées, tandis que leur élongation à la rupture ne dépasse pas quelques %. Aussi, afin de remplir le rôle d'endoprothèse, le comportement mécanique des PDLGA doit être rendu plus ductile. Ainsi, le copolymère devra présenter un module de Young et une résistance à la traction élevés permettant de maintenir l'artère et posséder une élongation suffisante pour que l'endoprothèse soit déployée sans risque d'endommagement ou de rupture du matériau.

Dans cette partie, nous nous intéresserons dans un premier temps à la plastification des copolymères ainsi qu'à leur mise en forme par extrusion. Puis, nous étudierons les propriétés mécaniques des PDLGA par des essais de traction à diverses vitesses de sollicitation. Ces essais de traction ont été réalisés sur des joncs de PDLGA plastifiés ou non, directement après leur mise en forme ou bien après différents temps d'immersion dans un milieu aqueux tamponné. Enfin, nous essaierons de corroborer les propriétés mécaniques aux faciès de rupture des joncs observés par microscope électronique à balayage (MEB).

## I. PLASTIFICATION ET MISE EN FORME DES PDLGA

### I.1. Influence de la plastification sur la température de transition vitreuse et les propriétés mécaniques

#### I.1.1. Généralités

Il existe assez peu de données précises sur les propriétés mécaniques des copolymères de D,L-lactide et de glycolide. Cependant, les homopolymères correspondants sont connus pour être fragiles (Tableau III-1). Leurs valeurs de module d'élasticité et de résistance à la traction sont élevées et comparables à celles du poly(éthylène téréphtalate) (PET) et du polystyrène (PS) par exemple.

Tableau III-1. Propriétés mécaniques des PLLA, PGA, PET et PS<sup>[1-3]</sup>.

	PLLA	PGA	PET	PS
<b>Résistance à la traction (MPa)</b>	59	339-394	57	45
<b>Module d'élasticité (GPa)</b>	3,8	ND	2,8-4,1	3,2
<b>Déformation à la rupture (%)</b>	4-7	15-35	60-165	3

Il apparaît donc que ces propriétés mécaniques limitent l'utilisation de ces polymères pour certaines applications qui nécessitent une déformation plastique à forte contrainte, telles que les vis et plaques de fixation<sup>[4]</sup>. C'est pourquoi, de nombreuses études se sont intéressées à la plastification des PLA et des PLGA par ajout de molécules de faible masse molaire. D'ailleurs cette méthode semble être la plus usitée pour améliorer les propriétés mécaniques de ces polymères. Plusieurs plastifiants ont alors été employés pour diminuer la température de transition vitreuse ( $T_g$ ) des polymères, ce qui permet d'augmenter leur ductilité, entraînant ainsi un accroissement de l'élongation à la rupture.

Les citrates d'esters, qui dérivent de l'acide citrique, ont largement été utilisés pour plastifier les PLA puisqu'ils sont miscibles avec le polylactide. Labrecque et al.<sup>[5]</sup> ont observé, après plastification du PLA avec ces citrates, une nette amélioration de l'élongation à la rupture accompagnée d'une diminution considérable de la résistance à la traction (de l'ordre de 50% même pour une teneur en plastifiant de 10% massique). Ljungberg et Wesslén<sup>[6]</sup> ont constaté que la plastification du PLA par le citrate de tributyle entraînait une cristallisation du polymère (la  $T_g$  du matériau est alors inférieure à la température ambiante) et une migration de ce plastifiant à la surface des films plastifiés lors de leur stockage. De la même manière, la plastification par du bishydroxyméthylmalonate de diéthyle diminue

également la  $T_g$  du PLA et la migration du plastifiant vers la surface des films est aussi observée. Augmenter la masse molaire des plastifiants, en utilisant des oligomères de citrate de tributyle et de bishydroxyméthylmalonate de diéthyle, conduit à une meilleure stabilité morphologique des films plastifiés dans le temps car la migration du plastifiant est alors limitée [7, 8].

Plastifier le PLA par du lactide apparaît comme un choix logique en raison de la compatibilité chimique entre le polymère et le monomère. Le lactide entraîne une forte augmentation de l'élongation à la rupture du PLA, mais le plastifiant migre à la surface du matériau ce qui conduit à une rigidification du PLA dans le temps [9]. Comme dans le cas des citrates d'esters, des oligomères de lactide ont également été testés. Les résultats indiquent qu'ils sont de très bons plastifiants, réduisent très nettement la  $T_g$  du PLA et augmentent jusqu'à 200% l'élongation à la rupture [10].

Enfin, la plastification du PLA par les poly(éthylène glycol)s (PEG) est également très efficace. Ils permettent de rendre ductile le matériau par augmentation de l'élongation à la rupture. L'étude de Baiardo [11] et al. révèle une efficacité accrue des plastifiants PEG ayant les plus faibles masses molaires (400 g/mol). Plus récemment, du poly(propylène glycol) (PPG) a été utilisé pour plastifier du PLA pour différentes raisons : il ne cristallise pas, il a une  $T_g$  très basse et est miscible avec le PLA [12]. La plastification du PLA avec du PPG est alors comparable à celle du PEG, aussi bien en termes de diminution de la  $T_g$  que d'évolution des propriétés mécaniques.

### I.1.2. Etude de la plastification des PDLGA

Avant de réaliser la mise en forme des copolymères PDLGA, nous avons étudié l'influence de la teneur en plastifiants sur la température de transition vitreuse de ces copolymères. Pour notre étude, nous avons choisi deux plastifiants, le D,L-lactide et l'aspirine (ou acide acétylsalicylique, figure III-1).

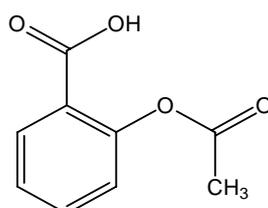


Figure III-1. Structure chimique de l'aspirine.

Le D,L-lactide a été retenu car en fin de polymérisation, il est présent à hauteur de quelques % molaires lorsque le copolymère n'est pas purifié. Il présente l'avantage d'être biocompatible et est dégradé puis éliminé de l'organisme sous forme de CO<sub>2</sub> et de H<sub>2</sub>O. Par ailleurs, lorsque le lactide est placé en milieu aqueux, ce qui est le cas dans les artères, il s'hydrolyse en acide lactique et doit alors accélérer la dégradation hydrolytique du copolymère dans lequel il est incorporé (voir chapitre IV). De même, l'aspirine s'hydrolyse en acide salicylique et en acide acétique, ce qui doit aussi favoriser la dégradation du copolymère. De plus, ce composé est utilisé depuis plus d'un siècle pour ses propriétés analgésique, antipyrétique, anti-inflammatoire et antiagrégant plaquettaire. Ainsi, le pouvoir antiagrégant plaquettaire de l'aspirine incorporée dans les PDLGA et libérée localement après la pose du stent, pourrait contribuer à diminuer le risque de thrombose intra-stent, tout en limitant la prise des traitements classiques qui sont contraignants pour le patient.

Des PDLGA de compositions différentes et de masses molaires viscosimétriques comprises entre 70 000 et 80 000 g/mol ont été mélangés après séchage avec l'un des deux plastifiants. L'échantillon obtenu est plongé dans un bain à 150°C et mélangés pendant quelques minutes. Les échantillons de teneurs massiques en plastifiants allant de 2 à 14% sont analysés par DSC (Differential Scanning Calorimetry) à l'aide de rampes de température variant de -50 à 70°C. Les valeurs de T<sub>g</sub> initiales des copolymères sont égales à 44,5°C pour le PDLGA 50/50, 46,5°C pour le PDLGA 60/40 et 50,7°C pour le PDLGA 80/20.

La figure III-2 représente l'évolution de la T<sub>g</sub> en fonction de la teneur en D,L-lactide ou en aspirine pour chacun des copolymères analysés. Globalement, les deux plastifiants ont sensiblement le même effet sur la température de transition vitreuse des copolymères, laquelle diminue quand la teneur en plastifiant augmente. Par exemple, l'évolution de la T<sub>g</sub> du PDLGA 60/40 est quasiment identique quel que soit le plastifiant incorporé. Toutefois, la T<sub>g</sub> initiale des copolymères dépend de leurs compositions chimiques. Plus un copolymère est riche en unités lactidyle (Figure II-9) et plus sa T<sub>g</sub> est grande. Ainsi, pour obtenir une même T<sub>g</sub> après plastification, il est donc nécessaire que la teneur en additif soit plus importante pour les copolymères riches en D,L-lactide, que pour les copolymères riches en glycolide. La figure III-2 montre ainsi qu'il est possible de diminuer la T<sub>g</sub> des PDLGA de façon efficace en les plastifiants par ajout de quantités de D,L-lactide ou d'aspirine variant entre 5% à 15% massique.

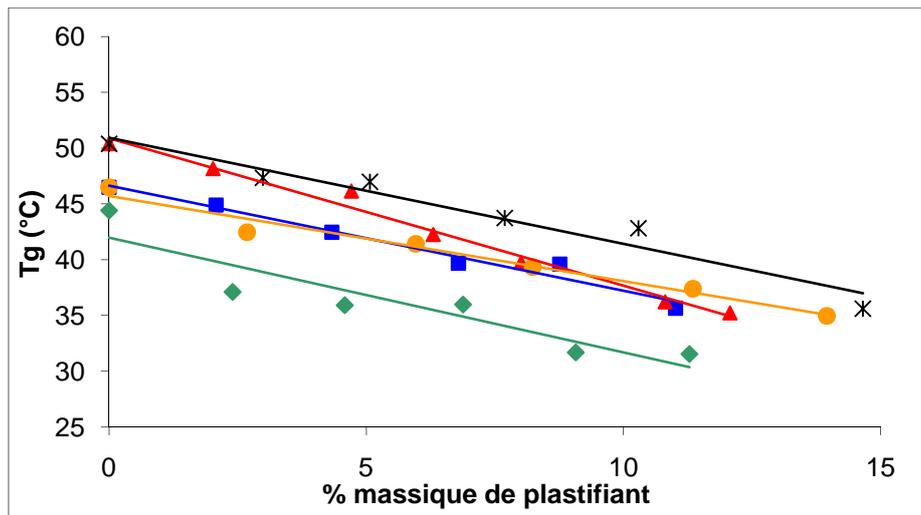


Figure III-2. Evolutions de la température de transition vitreuse des PDLGA en fonction de la teneur massique en D,L-lactide ou en aspirine. (◆) PDLGA 50/50 plastifié par du D,L-lactide, (■) PDLGA 60/40 plastifié par du D,L-lactide, (●) PDLGA 60/40 plastifié par de l'aspirine, (▲) PDLGA 80/20 plastifié par du D,L-lactide et (✱) PDLGA 80/20 plastifié par de l'aspirine.

## I.2. Mise en forme des copolymères par extrusion

### I.2.1. Mise au point des conditions d'extrusion

Les mises en forme, que nous avons réalisées au sein de la société MS-Techniques, ont été effectuées sur une extrudeuse mono-vis équipée d'une filière permettant d'obtenir des joncs d'un diamètre variant de 0,5 à 1 mm. En sortie de filière, le jonc est refroidi naturellement par l'air ambiant, puis guidé par un banc tireur.

Les premiers essais nous ont conduits à sélectionner une température de 150°C, une vitesse de rotation de vis de 15 tours par minute et une vitesse du banc tireur de 2,5 mètres/minutes. Nous avons alors extrudé dans un premier temps, 3 lots de PDLGA 50/50 (copolymère commercial) que nous nommerons PDLGA, PDLGA plastifié par 10% massique de D,L-lactide et PDLGA plastifié par 10% massique d'aspirine. Les 3 lots ont été extrudés dans des conditions strictement identiques.

Ces conditions d'extrusion se sont avérées satisfaisantes pour obtenir des joncs de PDLGA bien définis avec un diamètre régulier tout au long de l'extrusion. Cependant, lorsque le PDLGA est extrudé seul ou avec un plastifiant, on obtient des joncs de diamètre différent. En effet, en présence de plastifiant la viscosité de l'extrudat est plus faible et les joncs obtenus ont un diamètre plus petit. De plus, quand l'aspirine est utilisée comme plastifiant, les joncs sont moins bien définis et on observe des variations de diamètre. Ces défauts se révéleront,

d'ailleurs, gênants pour l'étude des propriétés mécaniques des joncs plastifiés par de l'aspirine (paragraphe II.1.2.).

Les différents types de joncs ont tout d'abord été analysés afin de déterminer les teneurs réelles en plastifiants. En effet, ces plastifiants sont plus électrostatiques que les PDLGA et « collent » à la trémie. De plus, à la température d'extrusion (150°C), l'aspirine est connue pour se dégrader en acide acétique (qui bout alors) et en acide salicylique. Leurs températures de transition vitreuse, ont également été évaluées, ainsi que les masses molaires viscosimétriques des copolymères, ce qui nous a permis de mettre en évidence une dégradation thermique liée à la mise en œuvre.

### I.2.2. Mise en évidence de la dégradation liée au procédé d'extrusion

Pour limiter l'importance de la dégradation lors de l'extrusion, nous avons systématiquement séché les copolymères et les plastifiants avant leur mélange et leur introduction dans l'extrudeuse. Il est, en effet, reporté dans la littérature que la dégradation est influencée par la température à laquelle est réalisée l'extrusion, le temps de séjour dans l'extrudeuse et par l'humidité relative <sup>[13]</sup>. En effet, plus la quantité d'eau dans les copolymères est grande, plus l'hydrolyse sera importante. Ainsi, diminuer la quantité d'humidité dans les copolymères permet de réduire l'ampleur de la dégradation lors de la mise en forme par extrusion. Ensuite, nous avons appliqué les mêmes conditions d'extrusion (température et temps de séjour) à chaque échantillon, de manière à ce que la dégradation liée au traitement thermique soit comparable.

Les mesures viscosimétriques qui nous permettent d'estimer les  $\bar{M}_v$ , mettent clairement en évidence une dégradation du copolymère liée au traitement thermique qu'il subit lors de son extrusion (Tableau III-2). La  $\bar{M}_v$  du PDLGA commercial diminue ainsi de 113 400 g/mol avant extrusion à environ 70 000 g/mol après extrusion.

Tableau III-2. Valeurs des  $M_v$  du PDLGA commercial avant et après extrusion.

Copolymère	Extrudé	$\bar{M}_v$ (g/mol)
PDLGA	Non	113400
PDLGA	Oui	70400
PDLGA plastifié par 4% massique de D,L-lactide	Oui	68800
PDLGA plastifié par 1% massique d'aspirine	Oui	67400

Que les PDLGA soit plastifiés ou non, nous constatons une diminution non négligeable de la  $\overline{M}_v$  ( $\approx 35-40\%$ ) après extrusion pour toutes les formulations. Cette dégradation est importante mais identique pour les trois types de joncs extrudés. Nous avons ainsi vérifié qu'en appliquant les mêmes conditions d'extrusion, nous obtenons des joncs de  $\overline{M}_v$  identiques que nous pouvons donc comparer aussi bien en termes de dégradation qu'en termes de propriétés mécaniques. De plus, les plastifiants introduits ne semblent pas avoir d'influence notable sur la dégradation thermique des PDLGA lors de leur extrusion.

### I.2.3. Détermination de la teneur en plastifiants et de la $T_g$ des joncs

Afin de commenter l'évolution des propriétés mécaniques des joncs après leur plastification, il est nécessaire de connaître leur teneur réelle en additif. Pour cela, des morceaux de joncs, pris aléatoirement, ont été découpés puis analysés par RMN  $^1\text{H}$  dans du DMSO- $d_6$ . Cependant, nous avons exclu les extrémités de chaque jonc (c'est-à-dire les parties du jonc obtenues en début et en fin d'extrusion) puisque ce sont dans ces zones que les teneurs en plastifiants varient le plus.

Ces analyses nous indiquent, dans un premier temps, que la plastification n'est pas complètement homogène (Tableau III-3). Les teneurs massiques moyennes en plastifiants sont comprises entre 4 et 5% pour le PDLGA plastifié par du D,L-lactide, et entre 1 et 2% pour le PDLGA plastifié par de l'aspirine (aux erreurs expérimentales près). Le mélange du copolymère et des plastifiants au sein de l'extrudeuse n'est donc pas optimal et il en résulte une teneur en plastifiant qui n'est pas constante sur l'ensemble du jonc obtenu. Ainsi, chaque jonc qui sera utilisé pour les essais de traction et le suivi de la dégradation a été analysé de façon quasi-systématique par RMN  $^1\text{H}$  pour définir précisément leurs teneurs en D,L-lactide ou en aspirine.

Tableau III-3.  $T_g$  et pourcentage massique de plastifiants après extrusion.

Produits	$T_g$ ( $^{\circ}\text{C}$ ) <sup>a</sup>	% massique moyen de plastifiants <sup>b</sup>
PDLGA (avant extrusion)	45	0
Jonc de PDLGA	44	0
Jonc de PDLGA plastifié par du D,L-lactide	39	4-5
Jonc de PDLGA plastifié par de l'aspirine	36	1-2

<sup>a</sup> Déterminées par DSC, <sup>b</sup> déterminés par RMN  $^1\text{H}$  dans du DMSO- $d_6$ .

Dans un second temps, les analyses DSC montrent l'influence du traitement thermique et de la plastification sur la  $T_g$  des joncs (Tableau III-3). La  $T_g$  du PDLGA extrudé est du même ordre de grandeur que celle du copolymère avant extrusion, alors que les conditions d'extrusion entraînent une diminution de la  $\overline{M}_v$ . Etrangement cette diminution semble avoir peu d'effet sur les propriétés thermiques du PDLGA. Toutefois, il faut préciser que l'erreur expérimentale en DSC est de l'ordre de 1 à 2°C.

Dans le cas de la plastification, on observe une faible diminution de la  $T_g$  pour les joncs obtenus. Comme les teneurs en plastifiants sont faibles, il apparaît logique que la diminution de la  $T_g$  soit minime.

## II. ETUDE DES PROPRIETES MECANIKES DES JONCS ET TENTATIVE D'INTERPRETATION PHYSICO-CHIMIQUE

*Les essais de traction ont été réalisés sur un banc de traction mis à disposition par le LEMTA et les résultats ont été interprétés, dans leur ensemble, avec l'aide de Dr. Rachid Rahouadj (LEMTA-Nancy Université).*

### II.1. Etude préliminaire

#### II.1.1. Généralités sur les essais de traction

Nous avons décidé d'étudier les propriétés des matériaux PDLGA plastifié ou non en réalisant des essais de traction sur les différents joncs obtenus. Parmi les nombreux essais mécaniques, les essais de traction sont les plus fondamentaux et permettent de déterminer les caractéristiques mécaniques principales d'un matériau. Ainsi, on peut accéder facilement au module de Young, à la limite d'élasticité, à la résistance à la rupture et la déformation à la rupture  $\epsilon_{rupture}$ .

L'essai de traction consiste à imposer une déformation croissante (ou allongement, notée  $\Delta l$ ) au matériau et à mesurer simultanément l'effort (ou force, notée  $F$ ) généré par ce déplacement. De ces valeurs expérimentales, on déduit la contrainte (notée  $\sigma$ ) et la

déformation (notée  $\varepsilon$ ), qui sont des grandeurs intrinsèques décrivant le comportement du matériau.

La contrainte vraie  $\sigma$ , dite « contrainte de Cauchy », est proportionnelle à la force  $F$  mesurée et est définie par :

$$\sigma = \frac{F}{S}$$

où  $S$  est la section de l'éprouvette à l'instant  $t$ . Cette grandeur  $\sigma$  est à distinguer de la contrainte nominale  $\sigma_n$  définie par le rapport entre la force mesurée et la section initiale  $S_0$  de l'éprouvette :

$$\sigma_n = \frac{F}{S_0}$$

La déformation  $\varepsilon$ , dite déformation vraie, est égale au cumul des déformations élémentaires  $\delta\varepsilon = \delta l / l$ , c'est-à-dire :

$$\varepsilon = \int_{l_0}^l \frac{dl}{l} = \ln\left(\frac{l}{l_0}\right)$$

A nouveau, cette grandeur  $\varepsilon$  est à distinguer de la déformation nominale  $\varepsilon_n$  obtenue en faisant le rapport entre l'allongement et la longueur initiale de l'éprouvette :

$$\varepsilon_n = \frac{l - l_0}{l_0} = \frac{\Delta l}{l_0}$$

Lorsque les déformations sont limitées, c'est-à-dire tant que l'allongement  $\Delta l$  reste petit devant la longueur initiale  $l_0$  (typiquement quand  $\varepsilon_n < 5\%$ ), on peut négliger les variations de forme de l'éprouvette et les grandeurs nominales  $\sigma_n$  et  $\varepsilon_n$  coïncident approximativement avec la contrainte et la déformation vraies ( $\sigma$  et  $\varepsilon$ ). Toutefois, lorsque le matériau se déforme de manière importante on constate que l'aire de la section  $S$  décroît au fur et à mesure que l'éprouvette s'allonge. Si l'on souhaite caractériser de façon intrinsèque le comportement du matériau, il est donc logique de s'affranchir de la géométrie de l'éprouvette en mesurant, à tout instant de la déformation, les dimensions vraies  $S (< S_0)$  et  $l (> l_0)$  à l'aide

d'extensomètres ou de jauges de déformation pour ainsi estimer les contrainte  $\sigma$  et déformation  $\varepsilon$  vraies.

Pour passer des grandeurs nominales aux grandeurs vraies, il est nécessaire de poser l'hypothèse d'une déformation sans variation de volume. En effet, en posant :

$$V = S_0 l_0 = S l$$

$$\text{on trouve } \sigma = \frac{F}{S} = \frac{F l}{S_0 l_0} = \sigma_n (1 + \varepsilon_n)$$

$$\varepsilon = \ln\left(\frac{l}{l_0}\right) = \ln(1 + \varepsilon_n)$$

$\sigma_n$  et  $\varepsilon_n$  étant estimés à partir de  $F$ ,  $\Delta l$  (tous deux mesurés) et la géométrie initiale.

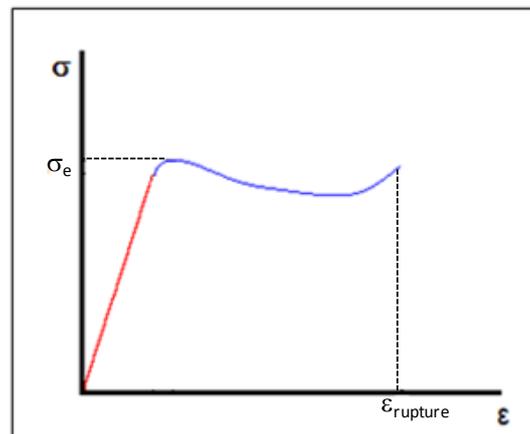


Figure III-3. Courbe type de traction contrainte-déformation.

Les courbes de traction représentent l'évolution de la contrainte vraie ( $\sigma$ ) en fonction de la déformation vraie ( $\varepsilon$ ) (Figure III-3). Pour de faibles déformations, la relation entre la contrainte et la déformation est linéaire (zone en rouge dite zone élastique sur la figure III-3). Cette linéarité traduit un phénomène de déformation réversible qui ne met en jeu que des mouvements réversibles à l'échelle moléculaire. En effet, dans ce domaine, si l'on décharge l'éprouvette alors la déformation revient à zéro. Ce type d'évolution est caractéristique des comportements élastiques. La loi de Hooke décrit cette constatation expérimentale par :

$$\sigma = E\varepsilon$$

où  $E$ , le module de Young, est la pente de la droite  $\sigma = f(\varepsilon)$  observée dans cette partie de la courbe.

Après avoir franchi un seuil en contrainte, que l'on nomme limite d'élasticité  $\sigma_e$ , la déformation n'est plus linéaire, ni réversible. Au-delà de ce seuil  $\sigma_e$ , la déformation du matériau devient plastique et celui-ci ne retrouve plus sa longueur initiale après relâchement de l'effort appliqué (zone bleue dite zone plastique Figure III-3).

Notons également que la vitesse de sollicitation a une influence sur la réponse en traction pour certains matériaux. Ainsi, des éprouvettes sollicitées à différentes vitesses de déformation ( $\dot{\varepsilon}$ ) ne conduiront pas à la même courbe contrainte-déformation. Selon le comportement viscoélastique ou viscoplastique des matériaux étudiés, l'influence de la vitesse de traction se traduit de deux manières totalement différentes. Pour les matériaux viscoélastiques, on observe une augmentation de la pente de la partie linéaire de la courbe avec l'accroissement de la vitesse de traction, c'est-à-dire une augmentation du module de Young  $E$  avec la vitesse (Schéma III-1, A). A l'inverse, pour les matériaux viscoplastiques la courbe est identique aux faibles déformations quelle que soit la vitesse de sollicitation. Par contre, au-delà de la limite du comportement élastique (limite d'élasticité), on observe une augmentation de la contrainte  $\sigma_e$  dans le domaine plastique lorsque la vitesse de déformation augmente (Schéma III-1, B).

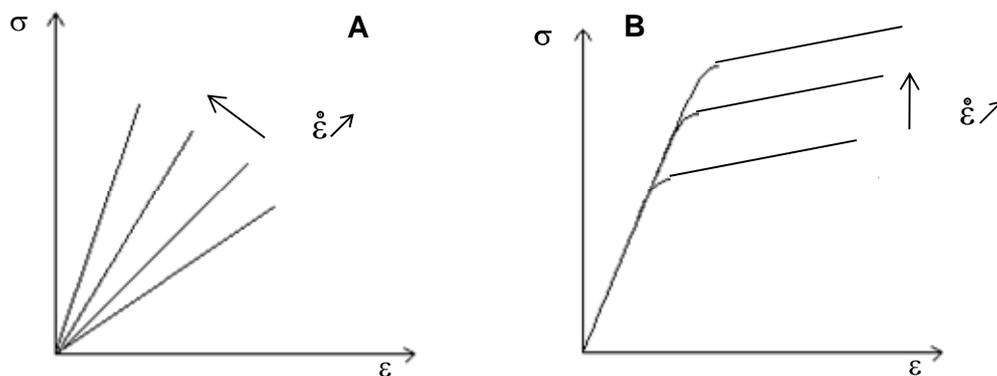


Schéma III-1. Influence de la vitesse de déformation sur la courbe de traction : A) cas d'un comportement viscoélastique. B) cas d'un comportement viscoplastique.

### II.1.2. Résultats préliminaires

Dans le cas présent, les essais de traction uniaxiale ont été effectués sur des éprouvettes découpées à partir des joncs de PDLGA obtenus comme décrit dans le paragraphe

I.2. Les longueurs initiales des éprouvettes ( $l_0$ ) sont de 30 mm et le diamètre varie de 0,9 mm pour les joncs de PDLGA non plastifiés à 0,6 mm pour les joncs de PDLGA plastifiés par du D,L-lactide ou de l'aspirine. Pour chaque type de joncs, nous avons réalisé des essais de traction à différentes vitesses de déformation ( $\dot{\epsilon}$ ) pour étudier l'influence de celle-ci sur la réponse des matériaux sollicités. La figure III-4 présente les courbes contrainte-déformation obtenues pour les joncs de PDLGA sollicités à 300, 100, 50 et 10 mm.min<sup>-1</sup>.

Ici, les vitesses de déformation ( $\dot{\epsilon}$ ) sont exprimées de la manière suivante :

$$\dot{\epsilon} = \frac{d\epsilon}{dt} = \frac{v}{l} \approx \frac{v}{l_0}$$

Avec  $v$  la vitesse de sollicitation en mm.s<sup>-1</sup>, et en considérant  $l \approx l_0$  puisque les déformations sont faibles ( $\leq 15\%$  dans notre cas, figure III-4).

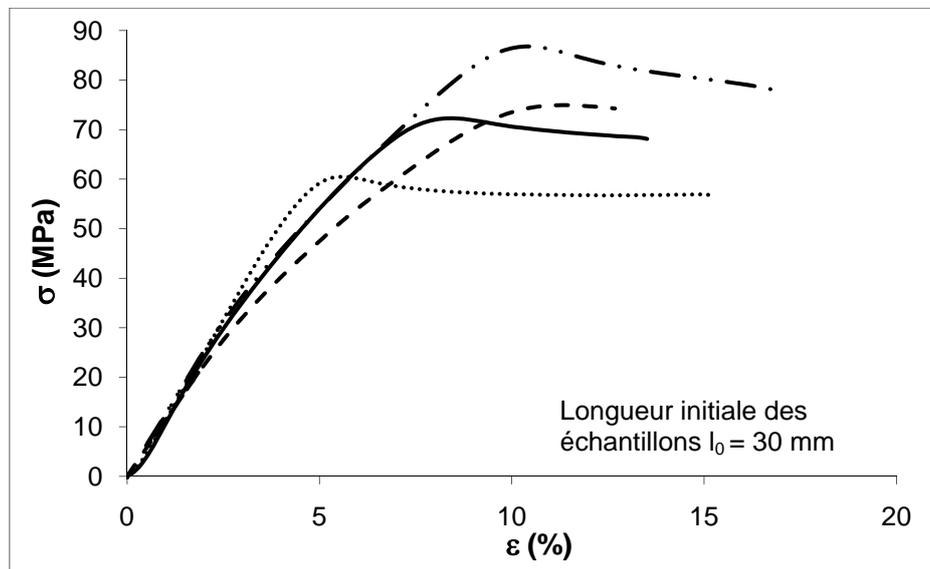


Figure III-4. Courbes contrainte-déformation à différentes vitesses de sollicitation sur joncs de PDLGA :  
 (— · —) 300 mm.min<sup>-1</sup>, (- - -) 100 mm.min<sup>-1</sup>, (—) 50 mm.min<sup>-1</sup>, (.....) 10 mm.min<sup>-1</sup>.

Nous obtenons des courbes de traction typiques des matériaux fragiles. La première partie des courbes, à faibles déformations, correspond au domaine élastique et nous indique que le module de Young  $E$  est élevé et de l'ordre de 1-2 GPa, pour toutes les vitesses de déformation étudiées. Les valeurs de contraintes à la limite d'élasticité ( $\sigma_e$ ) augmentent avec la vitesse de sollicitation. Cette observation qui caractérise les polymères viscoplastiques a été constatée pour de nombreux polymères et est attribuée à l'échauffement du polymère au cours de la déformation inélastique <sup>[16]</sup>. Nous pouvons d'ailleurs noter que la contrainte au seuil de plasticité ( $\sigma_e$ ) est bien une fonction linéaire de  $\ln(d\epsilon/dt)$ , comme pour la majorité des

polymères (Figure III-5). Au-delà de la contrainte seuil  $\sigma_e$ , les courbes de traction changent très nettement de pente. Ce domaine correspond à la zone de déformation plastique du copolymère où la déformation du copolymère est irréversible. Par contre et à toutes les vitesses de déformation étudiées, la zone de déformation plastique est réduite puisque la rupture survient à des déformations assez faibles (entre 12 et 17% de déformation).

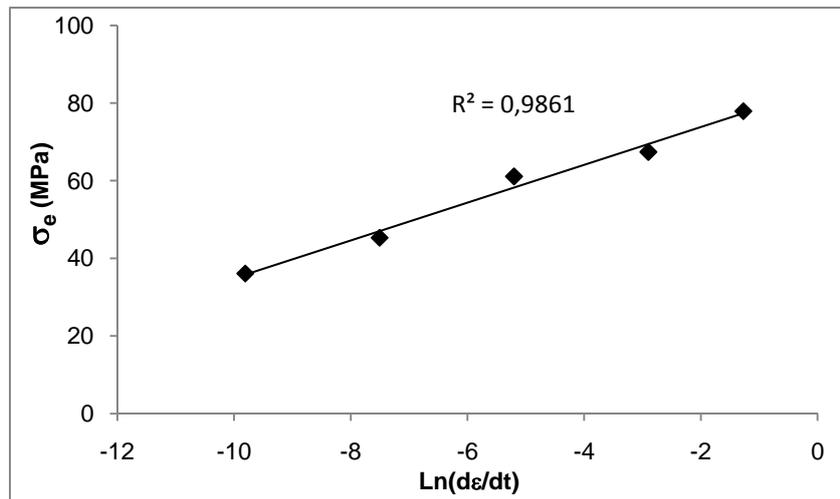


Figure III-5. Evolution de la contrainte à la limite d'élasticité en fonction de la vitesse de déformation.

Les essais de traction effectués à différentes vitesses sur les joncs de PDLGA plastifiés par du D,L-lactide (4-5% massique) ont révélé un comportement mécanique globalement identique à celui des joncs non plastifiés (Figure III-6). On observe, dans un premier temps, le domaine élastique qui nous indique un fort module de Young (1,5 à 2 GPa). Puis, après avoir atteint la contrainte maximale la déformation devient plastique. Enfin, nous constatons que la rupture se produit, là encore, à de faibles déformations, inférieures à 10%. Cependant, à vitesse de sollicitation égale, les contraintes seuil atteintes ( $\sigma_e$ ) sont plus faibles pour les éprouvettes plastifiées que pour les non plastifiées.

Normalement, l'ajout d'un plastifiant à un polymère de comportement fragile doit améliorer sa ductilité, accroître les valeurs d'élongation à la rupture et réduire les valeurs de résistance à la traction (c'est-à-dire la charge appliquée au maximum de la courbe,  $\sigma_e$  dans le cas présent). Nous observons bien une diminution de la résistance à la traction par rapport aux joncs non plastifiés, mais aucune augmentation de la déformation à la rupture ( $\epsilon_{\text{rupture}}$ ) n'est atteinte dans notre cas.

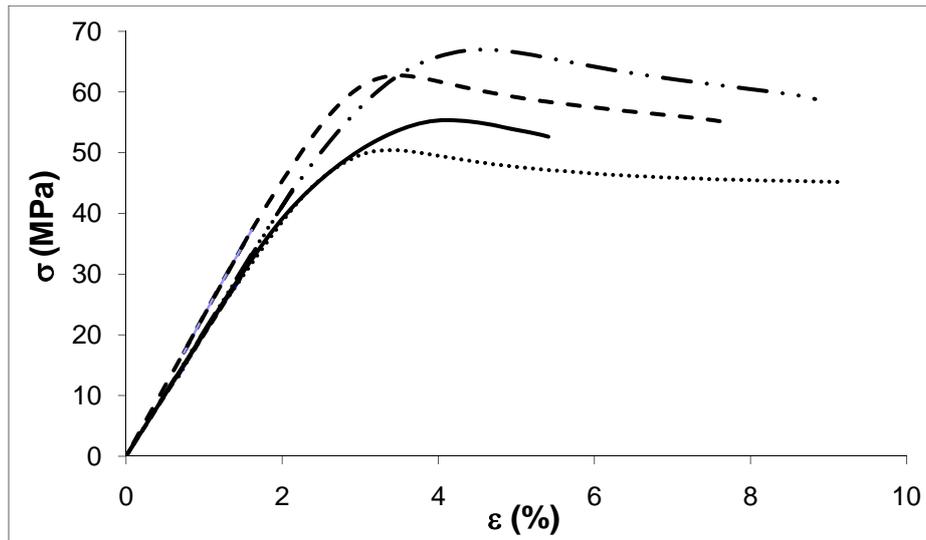


Figure III-6. Courbes contrainte-déformation à différentes vitesses de sollicitation sur joncs de PDLGA plastifié par du D,L-lactide : (— · —) 300 mm.min<sup>-1</sup>, (---) 100 mm.min<sup>-1</sup>, (—) 50 mm.min<sup>-1</sup>, (.....) 10 mm.min<sup>-1</sup>.

Comme nous l'avons abordé dans le paragraphe concernant la mise en forme par extrusion, la plastification par l'aspirine est hétérogène sur la longueur des joncs. Ainsi les joncs plastifiés par de l'aspirine sont moins bien définis que les autres joncs. Les essais préliminaires sur ces joncs montrent des résultats très différents d'une éprouvette à une autre. Les courbes de traction sont constituées parfois d'une unique zone de déformation élastique, et parfois d'une zone élastique puis d'une zone plastique (Figure III-7). Ces défauts liés à la plastification conduisent assurément à la rupture précoce de l'éprouvette. Par la suite, nous ne réaliserons pas d'essai de traction sur ces joncs.

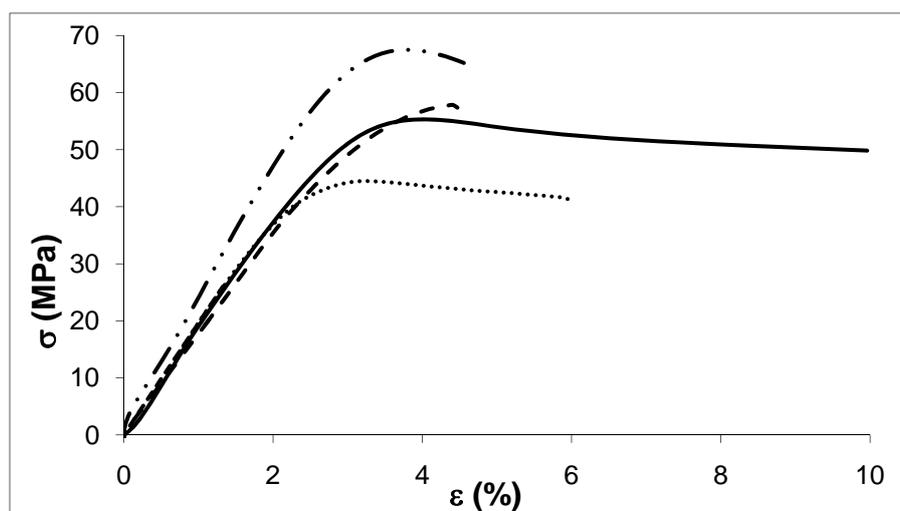


Figure III-7. Courbes contrainte-déformation à différentes vitesses de sollicitation sur joncs de PDLGA plastifié par de l'aspirine : (— · —) 300 mm.min<sup>-1</sup>, (---) 100 mm.min<sup>-1</sup>, (—) 50 mm.min<sup>-1</sup>, (.....) 10 mm.min<sup>-1</sup>.

Les courbes précédentes représentent des courbes contrainte-déformation typiques obtenues pour chaque vitesse de sollicitation. Mais, si ces essais de traction sont répétés plusieurs fois pour un même matériau (sur plusieurs éprouvettes), les résultats obtenus à vitesse identique ne sont pas très reproductibles (Figure III-8). Les valeurs de résistance à la traction (dans notre cas équivalente à la limite élastique  $\sigma_e$ ), d'élongation à la rupture ( $\epsilon_{\text{rupture}}$ ) et de module de Young E varient de façon non négligeable d'un essai à l'autre. En conséquence, il est difficile d'accéder simplement aux propriétés mécaniques caractéristiques de ces matériaux vu la dispersion des éprouvettes.

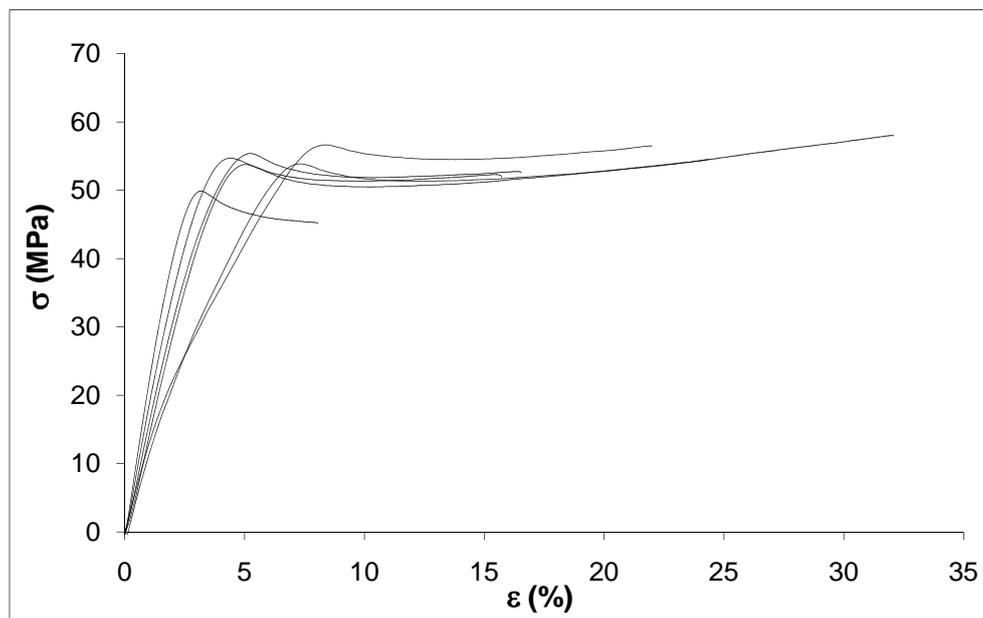


Figure III-8. Courbes contrainte-déformation d'essais de traction à  $10 \text{ mm} \cdot \text{min}^{-1}$  sur des joncs de PDLGA.

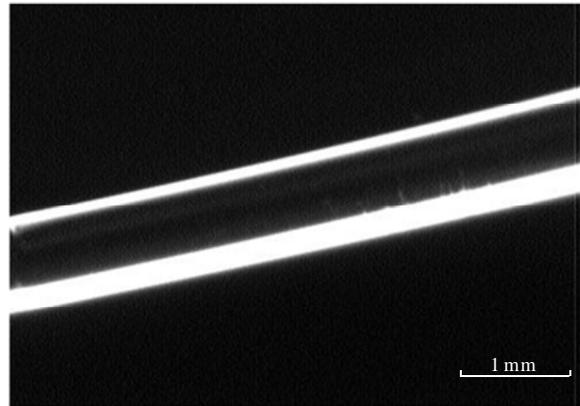
Par ailleurs, la plastification du PDLGA n'a pas conduit à l'amélioration des propriétés mécaniques (amélioration de l'élongation à la rupture) comme attendu.

Ainsi, pour comprendre les causes de cette dispersion du matériau, nous avons tout d'abord observé les éprouvettes après extrusion (donc avant les essais de traction) par microscopie optique, afin de vérifier l'absence de défauts à l'échelle macroscopique.

### II.1.3. Observation microscopique des joncs après extrusion

A l'œil nu, les joncs non plastifiés et les joncs plastifiés par du D,L-lactide ne semblent pas avoir de défauts visibles. Ainsi, nous avons réalisé des observations en microscopie optique pour mettre en évidence ou non la présence de défauts à l'échelle

macroscopique. Les observations ont été effectuées avec un grandissement de 2,5 et ne révèlent pas de défauts critiques à l'échelle macroscopique (Figure III-9).



*Figure III-9. Image de microscopie optique d'un jonc de PDLGA.*

Il n'y a donc pas de défauts à l'échelle macroscopique dans les joncs, mais il est possible qu'il y en ait à l'échelle microscopique. En effet, lors des essais de traction, s'il existe des défauts à l'échelle microscopique, les contraintes à rupture mesurées en seront significativement affectées et seront fortement dispersées. Dans ce dernier cas, les essais sont en général traités par une méthode statistique qui permet de déterminer une contrainte à la rupture avec un certain niveau de probabilité.

## II.2. Traitement statistique de la rupture

Comme nous l'avons décrit dans le paragraphe précédent, les essais préliminaires ont montré une dispersion du matériau qui ne nous permet pas de caractériser facilement les propriétés mécaniques. En raison de cette dispersion, nous proposons d'utiliser une approche statistique réputée efficace dans l'étude de la rupture des matériaux de type fragile : la loi statistique de Weibull.

### II.2.1. Théorie du maillon faible : loi statistique de Weibull

Dans le cadre de la théorie du maillon faible, lors d'une rupture fragile, le comportement macroscopique du matériau n'est pas déterminé par un comportement moyen du matériau mais plutôt par le comportement des éléments les plus faibles qui constituent ce matériau. Ainsi, le défaut générant la rupture de l'échantillon peut être différent d'une

éprouvette à une autre. La probabilité de rupture de l'éprouvette dépend donc de la probabilité de présence de défauts dans le volume de l'éprouvette.

A partir de ces considérations, Weibull <sup>[14, 15]</sup> a développé la théorie du maillon faible. Ce concept suggère que le maillon le plus faible d'une chaîne gouverne le comportement de celle-ci, en l'occurrence la rupture. Weibull a alors établi un lien entre la probabilité de rupture d'une éprouvette et la contrainte appliquée. L'analyse de Weibull repose sur deux hypothèses fondamentales:

- La rupture du défaut le plus critique conduit à la rupture catastrophique du matériau.
- Le matériau est considéré comme isotrope et homogène, c'est-à-dire que la probabilité de trouver un défaut de taille donnée dans un volume arbitrairement petit est la même partout.

Il faut noter que ces hypothèses ne prennent en compte ni la taille, ni l'orientation des fissures. Rappelons que la taille de nos éprouvettes est bien plus grande que la distance moyenne entre deux défauts. En effet, la distance moyenne entre deux défauts est environ égale au diamètre des éprouvettes (voir paragraphe II.3.2) alors que la longueur  $l_0$  des éprouvettes est de l'ordre de 25-30 mm. Le rapport  $l_0/\varnothing$  est compris entre 28 et 50.

Weibull définit  $p_R$ , la probabilité de rupture d'un maillon et  $P_R$ , la probabilité de rupture d'une chaîne constituée de  $n$  maillons.  $(1-P_R)$  est donc à la probabilité de non rupture de  $n$  maillons, d'où :

$$P_R = 1 - (1 - p_R(\sigma))^n$$

Soit,

$$P_R = 1 - \exp[n \ln(1 - p_R(\sigma))]$$

avec  $\sigma$ , la contrainte appliquée.

L'éprouvette est de volume  $V$ , ainsi la probabilité de rupture devient donc :

$$P_R = 1 - \exp\left(-\int_V f(\sigma) dV\right)$$

La fonction  $P_R$  doit satisfaire les conditions suivantes :

- $P_R$  est une fonction positive, continue et croissante de  $\sigma$ .
- $\lim P_R = 0$  quand la contrainte appliquée  $\sigma$  tend vers 0.
- $\lim P_R = 1$  quand la contrainte appliquée  $\sigma$  tend vers l'infini.

Ces conditions imposent alors que :

- la fonction  $f$  soit négative, continue et décroissante
- $f(\sigma) = 0$  quand  $P_R(\sigma < \sigma_u) = 0$ , où  $\sigma_u$  est une contrainte seuil en-dessous de laquelle la probabilité de rupture est nulle ( $P_R = 1$  si  $\sigma < \sigma_u$ ).
- $f(\sigma) \rightarrow -\infty$  quand  $P_R = 1$

Ainsi, Weibull a proposé la formule empirique suivante :

$$f(\sigma) = -\left(\frac{\sigma - \sigma_u}{\sigma_0}\right)^m$$

Cette formule est valable pour  $\sigma \geq \sigma_u$ , sinon  $f(\sigma) = 0$  pour  $\sigma < \sigma_u$ . Dans cette expression,  $\sigma_0$  est un facteur de normalisation et  $m$ , appelé module de Weibull, constitue un indicateur de la dispersion des défauts.

On obtient alors,

$$P_R = 1 - \exp\left[-\int_V \left(\frac{\sigma - \sigma_u}{\sigma_0}\right)^m dV\right]$$

Dans la majorité des cas, on suppose que le matériau peut se rompre pour toute contrainte imposée et donc que  $\sigma_u$  est nulle. L'équation se simplifie alors sous la forme :

$$P_R = 1 - \exp\left[-\int_V \left(\frac{\sigma}{\sigma_0}\right)^m dV\right]$$

Enfin, si le champ de contraintes est considéré comme uniforme, alors la fonction  $f(\sigma)$  est constante sur le volume considéré et  $P_R$  peut s'écrire :

$$P_R = 1 - \exp\left[-V \left(\frac{\sigma}{\sigma_0}\right)^m\right]$$

Ou encore

$$1 - P_R = \exp \left[ -V \left( \frac{\sigma}{\sigma_0} \right)^m \right]$$

On a alors,

$$\ln \left( \frac{1}{1 - P_R} \right) = V \left( \frac{\sigma}{\sigma_0} \right)^m$$

Que l'on peut encore exprimer sous la forme suivante :

$$\ln \left( \ln \left( \frac{1}{1 - P_R} \right) \right) = m \ln(\sigma) - m \ln(\sigma_0) + \ln(V)$$

Voyons l'utilisation pratique de cette loi de Weibull dans le cas des essais de traction. On considère que pour chaque essai de traction effectué sur N éprouvettes de dimensions identiques, les mesures sont classées par contraintes à rupture  $\sigma_i$  croissantes ( $i = 1, 2, \dots, N$ ). A chaque valeur de résistance à rupture est associée une probabilité de rupture  $P_{Ri}$  qui s'exprime en fonction du rang  $i$  et du nombre total d'échantillons :

$$P_{Ri} = \frac{i}{N + 1}$$

Ainsi, la probabilité de rupture  $P_{Ri}$  de la  $i^{\text{ème}}$  éprouvette rompue à la contrainte à rupture  $\sigma_i$  est telle que  $\sigma_{i-1} \leq \sigma_i \leq \sigma_{i+1}$ . On représente la distribution des  $\sigma_i$  dans un diagramme  $\ln(\ln(1/1-P_{Ri})) = f(\ln\sigma_i)$ . Les résultats expérimentaux sont alignés dans ce repère. Le choix d'une valeur particulière de V (volume de l'éprouvette), a pour seul effet de décaler l'échelle des abscisses. Il est alors naturel de choisir un volume de référence équivalent au volume de l'échantillon.

Posons  $V = 1$ , donc  $\ln(V) = 0$ . On a alors

$$\ln \left( \ln \left( \frac{1}{1 - P_{Ri}} \right) \right) = m \ln \sigma - m \ln \sigma_0$$

La régression linéaire sur le couple de valeur  $\ln(\ln(1/1-P_{Ri})) = f(\ln\sigma_i)$  permet donc d'identifier les paramètres  $m$  et  $\sigma_0$  selon l'équation précédente. Ces paramètres ne sont pas liés directement à des grandeurs physiques mesurables mais traduisent la fonction de répartition des résistances à rupture :

- le module de Weibull,  $m$ , est caractéristique de la dispersion des contraintes à la rupture et donc des défauts. De faibles valeurs de  $m$  ( $m < 20$ ) indiquent une distribution des défauts très variable d'un échantillon à un autre, d'où la forte dispersion des contraintes à rupture observées. Les grandes valeurs de  $m$  indiquent une faible variabilité de la distribution des défauts ; la contrainte à rupture est alors une grandeur que l'on peut déterminer sans équivoque (Figure III-10).

- Le facteur de normalisation  $\sigma_0$  correspond par définition à la contrainte pour laquelle la probabilité de rupture est de 63%, et ce quelle que soit la valeur de  $m$ . Donc dans les conditions choisies, lorsque la contrainte  $\sigma$  exercée est égale au facteur de normalisation  $\sigma_0$ , la probabilité de rupture est égale à  $P_R(\sigma_0) = 1 - 1/e \approx 0,632$ . Le facteur de normalisation  $\sigma_0$  correspond par définition à la contrainte pour laquelle la probabilité de rupture est de 63%, et ce quelle que soit la valeur de  $m$ .

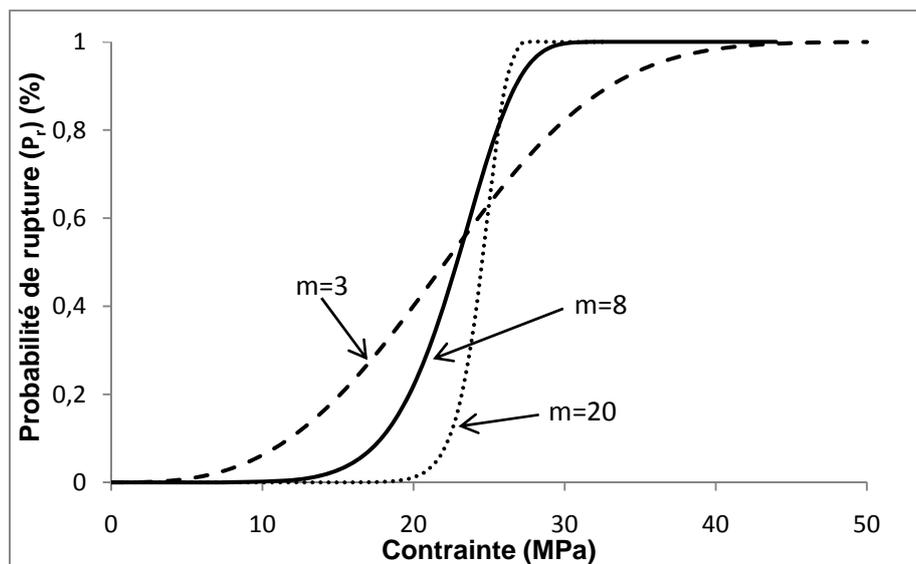


Figure III-10. Allure de la fonction  $P_R$  en fonction de la contrainte subie. Illustration du rôle de  $m$  sur l'évolution de  $P_R$ , (exemple avec  $\sigma_0=25\text{MPa}$ ).

## II.2.2. Traitement des résultats

Nous avons appliqué la loi statistique de Weibull décrite précédemment aux résultats obtenus lors des essais de traction des joncs de PDLGA commercial plastifiés ou non par du D,L-lactide.

Tout comme pour les essais préliminaires, nous avons effectué les essais de traction à différentes vitesses de sollicitation pour comprendre l'influence de celle-ci sur la réponse mécanique du matériau et notamment la rupture. Pour que l'effet de la vitesse soit

suffisamment significatif, nous avons sélectionné des vitesses de déformation couvrant plusieurs décades. Ainsi, nos essais de traction ont ainsi été réalisés à 0,1 ; 1 ; 10 ; 100 et 500 mm.min<sup>-1</sup>. Les caractéristiques moyennes à rupture des joncs de PDLGA plastifié ou non par du D,L-lactide sont regroupés, ci-dessous, dans les tableaux III-4 et III-5.

Tableau III-4. Caractéristiques moyennes à rupture des joncs de PDLGA commercial pour les différentes vitesses de sollicitation.

<b>v (mm.min<sup>-1</sup>)</b>	<b>0,1</b>	<b>1</b>	<b>10</b>	<b>100</b>	<b>500</b>
<b><math>\dot{\epsilon}=d\epsilon/dt</math> (s<sup>-1</sup>)</b>	<b>5,5. 10<sup>-5</sup></b>	<b>5,5. 10<sup>-4</sup></b>	<b>5,5. 10<sup>-3</sup></b>	<b>5,5. 10<sup>-2</sup></b>	<b>2,8. 10<sup>-1</sup></b>
<b>Déformation nominale <math>\epsilon_n</math> (<math>\Delta l/l_0</math>) (%)</b>	11,0 ± 3,9	25,7 ± 7,1	21,8 ± 9,2	15,6 ± 4,0	15,2 ± 3,9
<b>Contrainte nominale <math>\sigma_n</math> (F/S<sub>0</sub>) (MPa)</b>	35,8 ± 2,2	38,4 ± 1,7	43,7 ± 1,4	55,3 ± 5,0	65,4 ± 3,6
<b>Déformation vraie <math>\epsilon</math> (%)</b>	10,2 ± 3,1	22,6 ± 5,7	19,4 ± 7,5	14,3 ± 3,4	14,0 ± 3,3
<b>Contrainte vraie <math>\sigma</math> (MPa)</b>	39,3 ± 1,5	48,3 ± 3,0	52,9 ± 3,8	63,9 ± 4,7	75,4 ± 2,4

Tableau III-5. Caractéristiques moyennes à rupture des joncs de PDLGA commercial plastifiés par du D,L-lactide pour les différentes vitesses de sollicitation.

<b>v (mm.min<sup>-1</sup>)</b>	<b>1</b>	<b>10</b>	<b>100</b>	<b>500</b>
<b><math>\dot{\epsilon}=d\epsilon/dt</math> (s<sup>-1</sup>)</b>	<b>5,5. 10<sup>-4</sup></b>	<b>5,5. 10<sup>-3</sup></b>	<b>5,5. 10<sup>-2</sup></b>	<b>2,8. 10<sup>-1</sup></b>
<b>Déformation nominale <math>\epsilon_n</math> (<math>\Delta l/l_0</math>) (%)</b>	19,1 ± 4,1	19,2 ± 3,5	11,1 ± 1,8	10,0 ± 2,2
<b>Contrainte nominale <math>\sigma_n</math> (F/S<sub>0</sub>) (MPa)</b>	26,2 ± 2,0	34,0 ± 1,3	40,1 ± 2,8	54,9 ± 2,9
<b>Déformation vraie <math>\epsilon</math> (%)</b>	17,4 ± 3,4	17,4 ± 2,9	10,5 ± 1,6	9,6 ± 2,0
<b>Contrainte vraie <math>\sigma</math> (MPa)</b>	31,1 ± 1,8	40,5 ± 2,0	44,5 ± 2,9	60,4 ± 2,4

L'utilisation de la loi statistique de Weibull nous a conduit à représenter ln( $\sigma_i$ ) en fonction de ln(ln(1/1-P<sub>Ri</sub>)) (Figure III-11). Ces représentations linéaires nous permettent alors de définir les paramètres m et  $\sigma_0$ , pour chaque vitesse de déformation imposée. Le tableau III-6 regroupe les paramètres de Weibull pour les joncs de PDLGA non plastifié.

Tableau III-6. Valeurs des paramètres de Weibull (m,  $\sigma_0$ ) à différentes vitesses de sollicitation pour le PDLGA non plastifié.

<b>Vitesse de traction (mm.min<sup>-1</sup>)</b>	<b>m</b>	<b><math>\sigma_0</math> (MPa)</b>
0,1	13,7	41,2
1	12,3	49,9
10	10,8	55,9
100	23,9	63,6
500	26,0	76,5

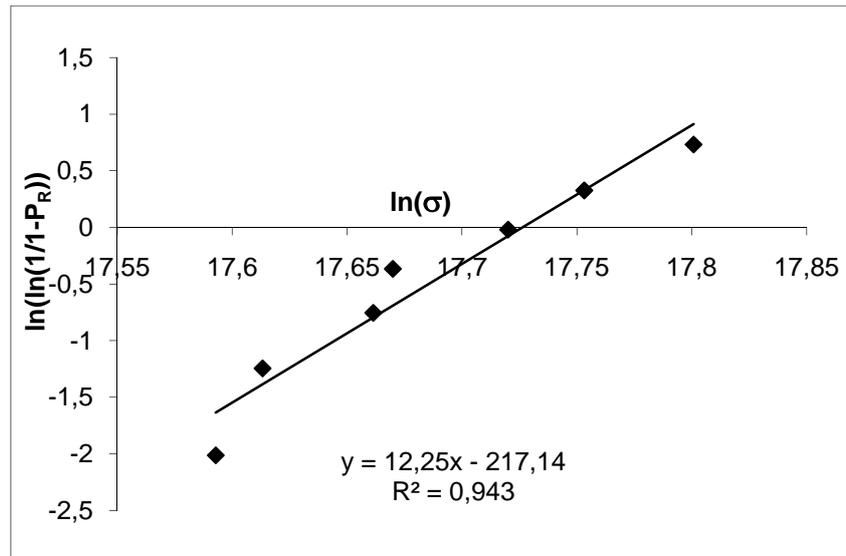


Figure III-11. Diagramme  $\{\ln\sigma, \ln(\ln(1/1-P_R))\}$  dans le cas d'un PDLGA commercial sollicité à  $1 \text{ mm.min}^{-1}$ .

Comme nous pouvons le voir, la vitesse de déformation a une influence sur le paramètre  $m$ . A faibles vitesses de sollicitation,  $m$  est inférieur à 20 ce qui indique une grande variabilité dans la dispersion des défauts. En d'autres termes, les mesures ne sont pas reproductibles à ces vitesses de sollicitation puisque la rupture du jonc sera très influencée par le moindre défaut fragile. Lorsque la vitesse de sollicitation devient grande (à partir de  $100 \text{ mm.min}^{-1}$ ),  $m$  est alors supérieur à 20. Le matériau étudié étant toujours le même jonc produit lors d'une extrusion, la dispersion des défauts doit être sensiblement la même pour toutes les vitesses étudiées. Cette différence de  $m$  semble donc indiquer que la vitesse de sollicitation a une influence sur les modes de rupture du PDLGA.

Si l'on s'intéresse aux valeurs de  $\sigma_0$  obtenues lors de l'étude des joncs de PDLGA non plastifiés, nous constatons que celles-ci augmentent avec la vitesse de sollicitation appliquée aux éprouvettes. Comme  $\sigma_0$  correspond à la contrainte pour laquelle la probabilité de rupture est égale à 0,63, les valeurs définies ci-dessous (Tableau III-6) peuvent donner une indication sur la résistance du matériau et sur ses applications potentielles.

Pour les joncs de PDLGA plastifiés par du D,L-lactide (Figure III-12, tableau III-7), on observe la même évolution du paramètre  $m$  avec la vitesse, toutefois  $m$  devient supérieur à 20 uniquement pour la vitesse maximale. Nous pouvons à nouveau nous interroger sur l'effet que possède la vitesse sur les modes de rupture.

Tableau III-7. Valeurs des paramètres de Weibull ( $m$ ,  $\sigma_0$ ) à différentes vitesses de sollicitation pour le PDLGA commercial plastifié par du D,L-lactide.

Vitesse de traction ( $\text{mm}\cdot\text{min}^{-1}$ )	$m$	$\sigma_0$ (MPa)
1	15,1	31,9
10	15,0	41,6
100	13,5	45,8
500	21,0	61,7

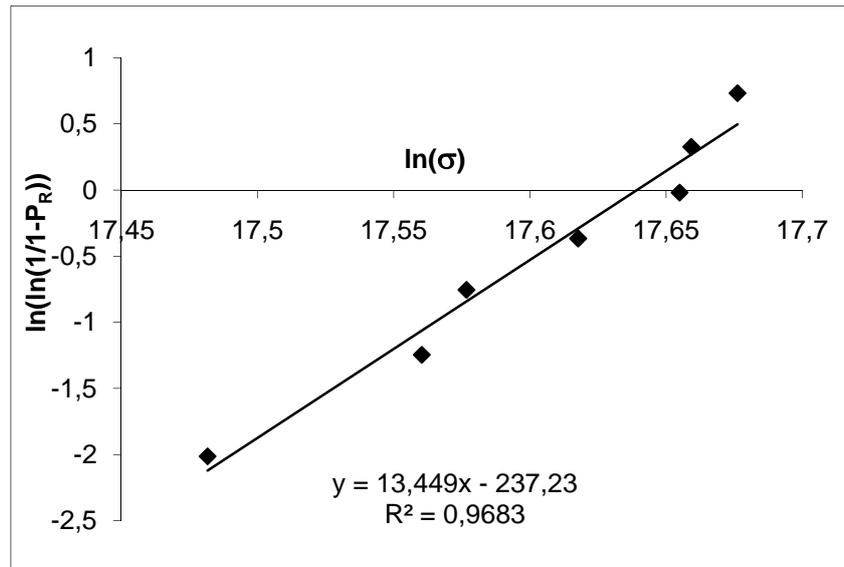


Figure III-12. Diagramme  $\{\ln\sigma, \ln(\ln(1/1-P_R))\}$  dans le cas d'un PDLGA commercial plastifié par du D,L-lactide sollicité à  $100 \text{ mm}\cdot\text{min}^{-1}$ .

Le caractère viscoplastique des joncs plastifiés est également traduit par les valeurs de  $\sigma_0$  qui diminuent avec la vitesse de sollicitation, mais aussi par la diminution des contraintes au seuil de plasticité ( $\sigma_e$ ). Par contre, nous remarquons qu'à vitesse de traction égale, les valeurs de  $\sigma_0$  (et de  $\sigma_e$ ) sont plus faibles pour les joncs plastifiés par du D,L-lactide que pour les joncs non plastifiés. Cette diminution s'explique par l'ajout du plastifiant, molécule de faible masse molaire par rapport au copolymère, qui tend à diminuer la cohésion entre les macromolécules et la résistance à la traction du matériau<sup>[17]</sup>. En général, l'effet de la plastification induit une nette augmentation de l'élongation à la rupture, ce que nous n'observons pas. Les faibles teneurs en plastifiants que nous utilisons en sont sûrement la cause.

L'utilisation d'une méthode statistique telle que la statistique de Weibull pour traiter la rupture nous a permis d'accéder à plusieurs caractéristiques du copolymère. Tout d'abord, nous avons confirmé le caractère viscoplastique du PDLGA plastifié ou non par

l'évolution de  $\sigma_0$  avec la vitesse de sollicitation. Ensuite, la détermination de la contrainte  $\sigma_0$  indique la plage de contrainte dans laquelle le matériau peut être utilisé en limitant le risque de rupture critique. Ces valeurs de contrainte montrent que les propriétés mécaniques du PDLGA sont nettement suffisantes pour que le matériau soit utilisé comme endoprothèse coronaire puisque les propriétés de la paroi artérielle ont une résistance à la rupture de 0,5 à 1,72 MPa et un module de Young de l'ordre de 1 MPa [21]. En d'autres termes, notre endoprothèse résistera au retour élastique de l'artère après déploiement du stent. Enfin, l'évaluation du paramètre de Weibull (m) nous a indiqué une forte influence de la vitesse de sollicitation imposée sur la rupture des éprouvettes. Afin de comprendre cette influence nous avons par la suite réalisé des observations au microscope électronique à balayage (MEB) sur des éprouvettes ayant subies différentes déformations.

### II.3. Etude de l'influence de la vitesse de sollicitation sur les modes de rupture

#### II.3.1. Introduction et généralités

Lorsque que nous avons réalisé les essais de traction à différentes vitesses de déformation, nous avons constaté une plus grande dispersion des résultats à faible vitesse qu'à grande vitesse de déformation. Ceci a été traduit par l'estimation du paramètre de Weibull m. Ainsi pour tenter de comprendre l'influence de la vitesse de sollicitation sur l'endommagement et la rupture de nos éprouvettes, nous avons effectués des observations au MEB environnemental (réalisées à l'Institut Jean Lamour-Nancy Université).

Le protocole suivi est le suivant. Différents joncs ont été déformés d'environ 2%, 5%, 8% \* et jusqu'à rupture. Ces déformations ont été appliquées en utilisant deux vitesses extrêmes de sollicitation de 0,1 mm.min<sup>-1</sup> et 100 mm.min<sup>-1</sup>. Par la suite, l'observation au MEB a été effectuée sur l'ensemble de ces joncs, ainsi que des joncs références n'ayant subi aucune sollicitation. Le schéma III-2 résume les conditions de ces expériences.

---

\* Ces déformations ont été choisies car elles correspondent au domaine élastique (2%), à la transition entre la zone élastique et la zone plastique (5%) et au début du domaine plastique (8%).

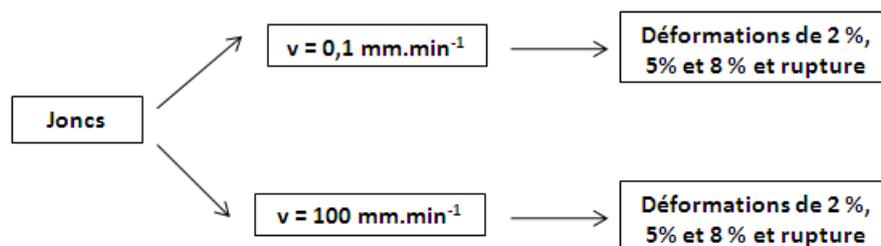


Schéma III-2. Diagramme résumant les conditions des expériences.

Quels que soient le matériau, la vitesse et le milieu environnant, pour toutes les éprouvettes, nous avons observé la formation de microfissures dans des plans perpendiculaires à l'axe de sollicitation. Par contre, l'apparition de ces microfissures n'a pas toujours lieu au même niveau de déformation (en général, ces fissures apparaissent plus vite à grande vitesse de déformation). Ces fissures nommées, craquelures ou « crazes », sont typiques de l'endommagement des polymères. En effet, lorsqu'un polymère est sollicité mécaniquement, son endommagement et sa rupture peuvent obéir à deux mécanismes :

- le cisaillement : il est caractérisé par des bandes inclinées d'un angle de  $45^\circ$  par rapport à la direction de la sollicitation et est observé en général pour les essais de compression ;
- les craquelures : ce mécanisme d'endommagement est le plus souvent observé lors des essais de traction. Elles apparaissent dans des plans perpendiculaires à la direction de la sollicitation.

La morphologie des craquelures est celle d'une fissure dont les bords opposés sont reliés par des fibrilles autour desquelles existe un grand nombre de vides (appelés vacuoles) de très petites dimensions (Figure III-13). L'initiation des craquelures n'est pas clairement établie mais il est admis qu'il s'agit d'un mécanisme de cavitation. La nucléation a lieu dans une zone de concentration de contraintes, telles que des impuretés, des fluctuations de densité d'enchevêtrements ou des défauts (fissures).

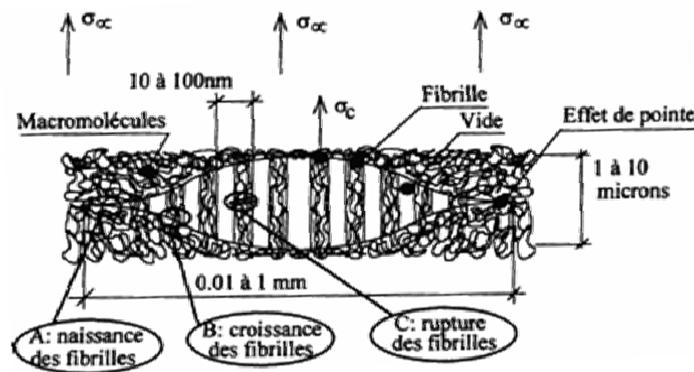


Figure III-13. Schématisation d'une craquelure sans fissures <sup>[19]</sup>.

La croissance des craquelures se fait soit par un mécanisme de fluage-relaxation conduisant à leur rupture par amincissement, soit par extraction de matière de la masse du polymère. Ce deuxième mécanisme, le plus fréquent, correspond également à un mécanisme de fluage situé à l'épaulement entre la zone fibrillée et le polymère massif. Ainsi, l'élargissement de la craquelure résulte d'une déformation viscoplastique importante dans la zone dite « active » à l'interface entre la craquelure et le polymère massif (Figure III-14).

Le mode de rupture des fibrilles dépend des conditions d'essais. Si la température est inférieure à la température de transition vitreuse du polymère alors la rupture est dite aléatoire et a lieu à n'importe quel endroit des fibrilles (nos expériences, à l'état sec, ont été réalisées à température ambiante, inférieure à la  $T_g$  des copolymères). Si la température de l'expérience est supérieure à la  $T_g$  alors la rupture a lieu au milieu des fibrilles, laissant une couche uniforme de fibrilles sur chaque surface du faciès de rupture. Lorsqu'il y a rupture des fibrilles, quel que soit le mécanisme, la craquelure devient une microfissure, puis une fissure macroscopique qui se développe et qui conduit à la rupture de l'éprouvette.

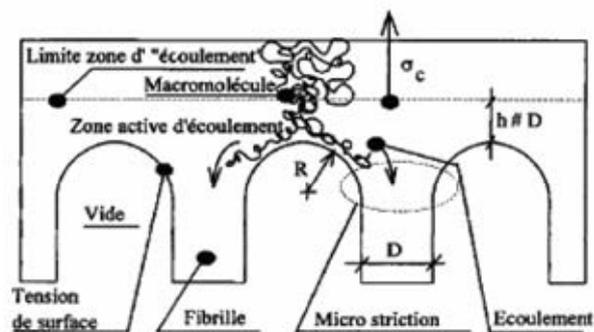


Figure III-14. Initiation et propagation d'une craquelure par un mécanisme d'extraction de matière <sup>[20]</sup>.

### II.3.2. Résultats

#### II.3.2.a. Observations MEB des éprouvettes de PDLGA sollicitées à l'air

Avant sollicitation les joncs de PDLGA commercial ne présentent pas de défauts majeurs à leur surface. On observe quelques poussières et parfois quelques marques créées lors de la mise en forme par extrusion (Figure III-15).

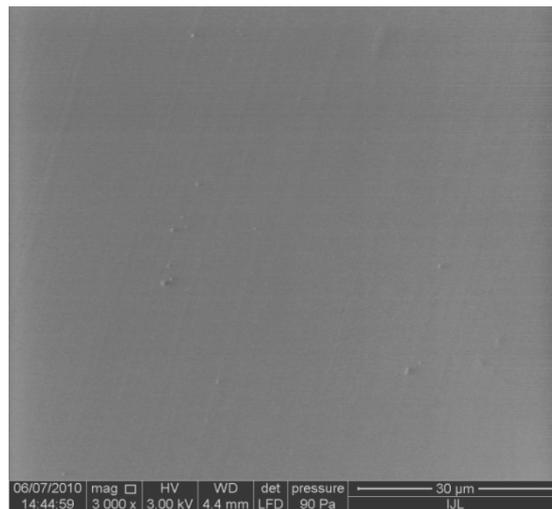


Figure III-15. Surface d'un jonc référence.

Les observations MEB des joncs de PDLGA commercial sollicités à l'air ont révélé la présence de fissurations à la surface des joncs sollicités aux deux vitesses de traction employées. Les fissures que nous appellerons « bandes » peuvent être classées en deux populations : des bandes primaires relativement espacées et de bandes secondaires beaucoup plus serrées (Figure III-16).

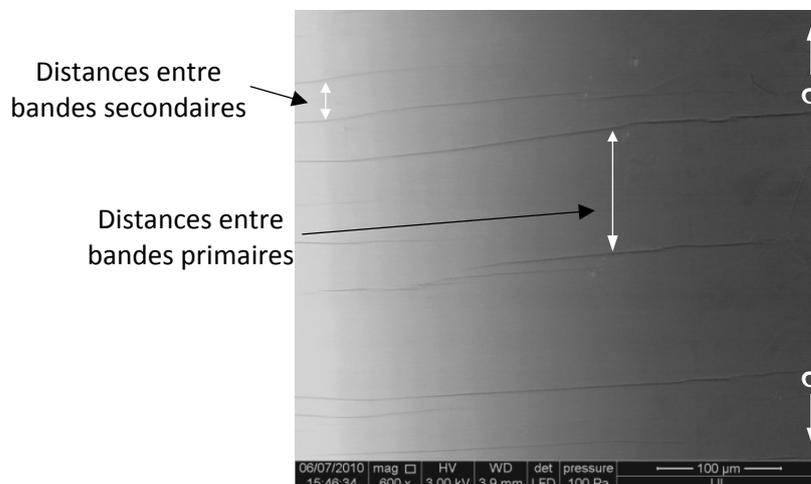


Figure III-16. Surface d'un jonc ayant subi 5% une déformation à 0,1 mm.min<sup>-1</sup>.

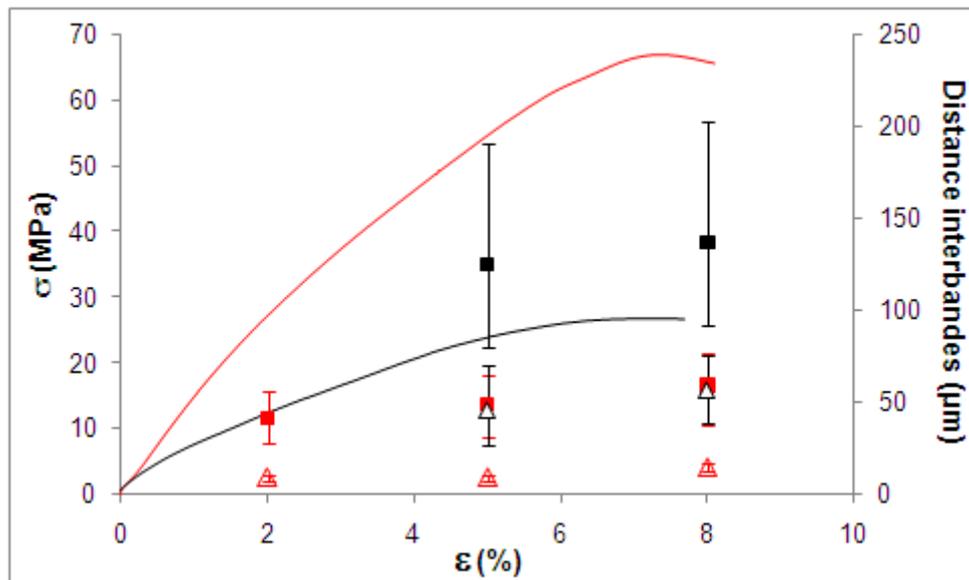


Figure III-17. Evolution des bandes primaires à  $100 \text{ mm.min}^{-1}$  (■) et  $0,1 \text{ mm.min}^{-1}$  (■) et des bandes secondaires à  $100 \text{ mm.min}^{-1}$  (Δ) et  $0,1 \text{ mm.min}^{-1}$  (Δ) dans le PDLGA en fonction de la déformation. Courbes contrainte-déformation à  $100 \text{ mm.min}^{-1}$  (—) et  $0,1 \text{ mm.min}^{-1}$  (—). Les barres d'erreur correspondent aux valeurs extrêmes.

A grande vitesse de déformation ( $100 \text{ mm.min}^{-1}$ ), les bandes apparaissent à 2 % de déformation (Figure III-17). La distance entre bandes primaires est de l'ordre de 40 à 60  $\mu\text{m}$  et celle entre bandes secondaires est de 10  $\mu\text{m}$ . Ces distances semblent peu évoluer dans la plage de déformations étudiées. Par contre, à faible vitesse de déformation ( $0,1 \text{ mm.min}^{-1}$ ), les bandes primaires et secondaires sont observées à partir de 5% de déformation et sont beaucoup plus espacées et dispersées qu'à grande vitesse. Ceci est cohérent avec les variations du paramètre  $m$  en fonction de la vitesse de sollicitation ( $m < 20$  pour les faibles vitesses et  $m > 20$  pour les grandes vitesses).

Il est possible de corréliser l'apparition des bandes, non pas à une déformation seuil mais à une contrainte seuil. En effet, à chaque vitesse testée, les bandes primaires et secondaires sont visibles pour une contrainte imposée de l'ordre de 25 MPa, ce qui semble être le seuil de déclenchement de leur développement.

L'observation du faciès de rupture d'un jonc de PDLGA commercial déformé à  $100 \text{ mm.min}^{-1}$  indique que la rupture s'est initiée depuis un défaut (l'endroit où un craze s'est amorcé) présent à la surface du jonc qui s'est propagé perpendiculairement à la direction de la contrainte (Figure III-18, zone 1). La zone 2 du faciès est moins plane que la zone 1 puisqu'elle est composée de feuillets ou plaques juxtaposées. Ce type de faciès s'apparente à

des faciès observés dans le cas de rupture fragile (type verre), mais on ne peut affirmer que la rupture de ce jonc soit totalement fragile puisque l'on constate la présence de quelques fibrilles reliant les deux zones de ce faciès.

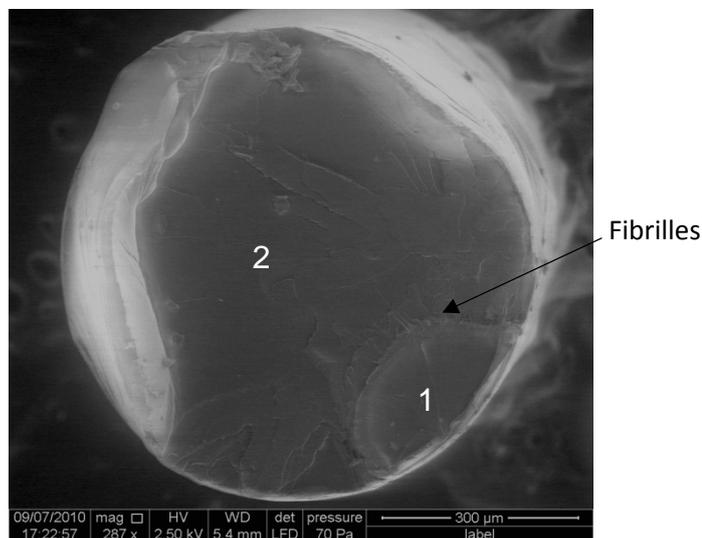


Figure III-18. Faciès de rupture d'un jonc de PDLGA commercial à  $100 \text{ mm.min}^{-1}$ .

Pour la rupture à faible vitesse ( $0,1 \text{ mm.min}^{-1}$ ), on observe à nouveau un faciès composé de deux zones très différentes : une zone 1 plutôt lisse et une zone 2 composée de feuillets qui représentent la moitié du faciès (Figure III-19, A). Nous n'observons pas de fibrilles reliant ces deux zones, mais il n'est pas exclu que quelques fibrilles se situent sous les feuillets et ne soient pas visibles. La zone 1, où la rupture semble s'être amorcée depuis la surface, est nettement plus grande que lors de l'essai précédent à grande vitesse. Il est probable qu'à faible vitesse de sollicitation la fissure ait eu plus de temps pour se propager, laissant moins de place à la zone dite « fragile » (zone 2).

Pour des grossissements supérieurs, nous observons la présence de particules réparties en chapelet (Figure III-19, B). La cohésion entre le polymère et ces particules ne paraît pas très forte. Ce phénomène peut être à l'origine des craquelures et des microcavités qui la composent, et qui ont ainsi conduit à la rupture du matériau.

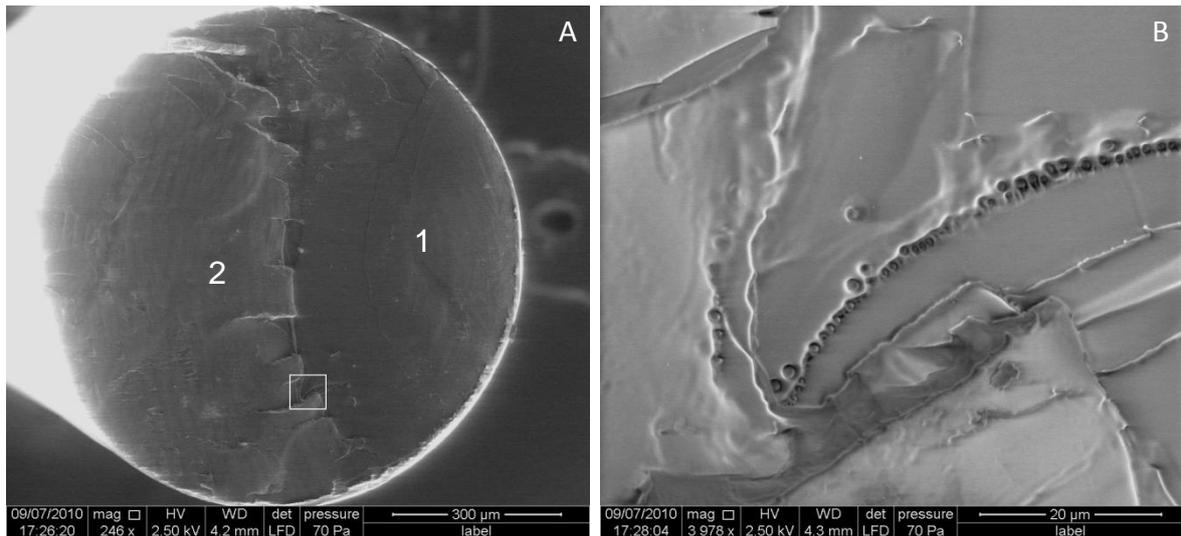


Figure III-19. A) Faciès de rupture d'un jonc de PDLGA à  $0,1 \text{ mm}\cdot\text{min}^{-1}$ , B) Détail du faciès (zone encadrée dans A).

### II.3.2.b. Observations MEB des éprouvettes de PDLGA plastifié par du D,L-lactide sollicitées à l'air

Les joncs références, qui n'ont pas été déformés, présentent là encore quelques marques créées lors de l'extrusion, mais également des taches à leur surface. Ces taches se situent aussi bien en surface qu'à l'intérieur des joncs et témoigne peut être de la présence du D,L-lactide.

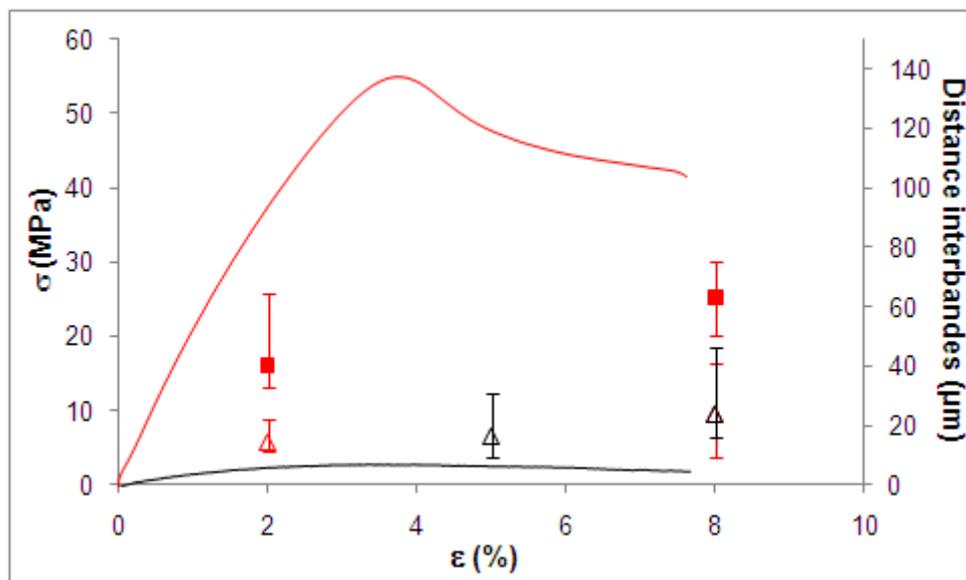


Figure III-20. Evolution des bandes primaires à  $100 \text{ mm}\cdot\text{min}^{-1}$  (■) et de bandes secondaires à  $100 \text{ mm}\cdot\text{min}^{-1}$  (▲) et  $0,1 \text{ mm}\cdot\text{min}^{-1}$  (△) dans le PDLGA plastifiés par du D,L-lactide en fonction de la déformation.

Courbes contrainte-déformation à  $100 \text{ mm}\cdot\text{min}^{-1}$  (—) et  $0,1 \text{ mm}\cdot\text{min}^{-1}$  (—).

Quand le PDLGA commercial plastifié est sollicité à grande vitesse, les bandes apparaissent dès 2% de déformation. La distance entre bandes primaires et secondaires évolue peu lorsque la déformation augmente (pas assez de données pour évaluer la distance inter-bandes à 5% de déformation). A faible vitesse de déformation, une seule population de bandes très rapprochées est observée. Il faut atteindre une déformation de l'ordre de 5% pour que les bandes apparaissent (Figure III-20).

La rupture du jonc de PDLGA plastifié par du D,L-lactide à  $100 \text{ mm} \cdot \text{min}^{-1}$  met en évidence un faciès relativement net (Figure III-21). La zone 1 est légèrement plus déformée que la zone 2 car elle présente un plus fort étirement de la matière. Tout autour de la zone 1, nous observons clairement la présence de fibrilles même au bord du jonc (Figure III-21 B et C). Il semble encore que la rupture se soit amorcée depuis la surface du jonc. Les fibrilles et la rugosité d'une grande partie du faciès indiquent une rupture dont le caractère fragile est sensiblement moins important que celle du PDLGA non plastifié.

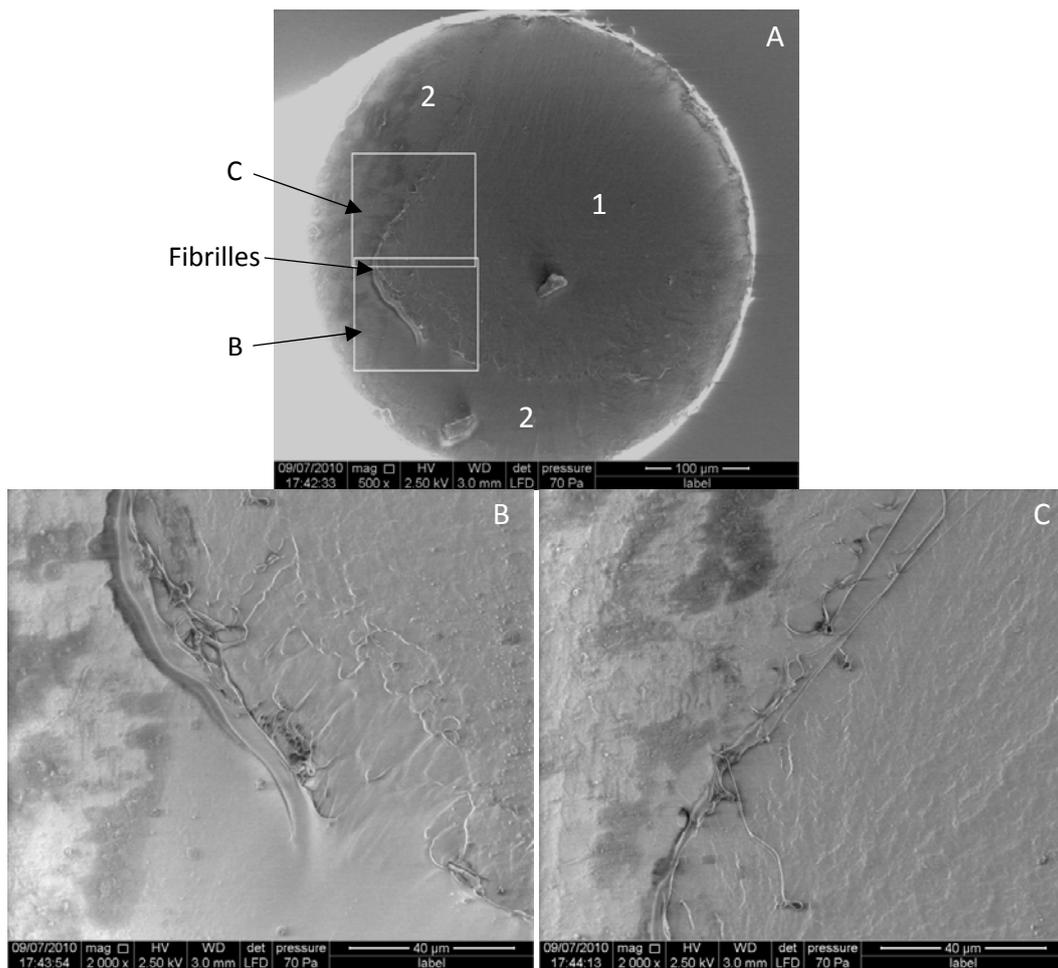


Figure III-21. A) Faciès de rupture d'un jonc de PDLGA plastifié par du D,L-lactide à  $100 \text{ mm} \cdot \text{min}^{-1}$ , B) et C) Détails du faciès (zones encadrées dans A).

A faible vitesse de sollicitation ( $0,1 \text{ mm.min}^{-1}$ ), le faciès de rupture observé au MEB est beaucoup plus complexe que pour les joncs précédents et l'on constate une multitude de phénomènes (Figure III-22). On peut supposer que la rupture se soit propagée depuis le centre puisque le faciès présente une craquelure en forme de « couronne ». Au sein de cette fissure, on peut observer des fibrilles mais également des particules (Figure III-22, C) qui constituent une zone affaiblie du jonc. Les fibrilles qui se sont rompues lors de l'essai de traction sont d'ailleurs visibles autour de la couronne. Au-delà de cette couronne, des stries discontinues apparaissent, confirmant alors une propagation radiale de la rupture du centre vers le bord du faciès. Les craquelures peuvent parfois générer des bandes de cisaillement. On peut imaginer que la craquelure ayant conduit à la rupture ait donné naissance à une bande de cisaillement à  $45^\circ$  qui s'est propagée au cours de la rupture de la craquelure, d'où la présence de la « couronne » fibrillaire. La rupture du PDLGA commercial plastifié par du D,L-lactide à faible vitesse de sollicitation, est nettement plus complexe qu'à grande vitesse mais semble avoir un caractère quelque peu plus ductile.

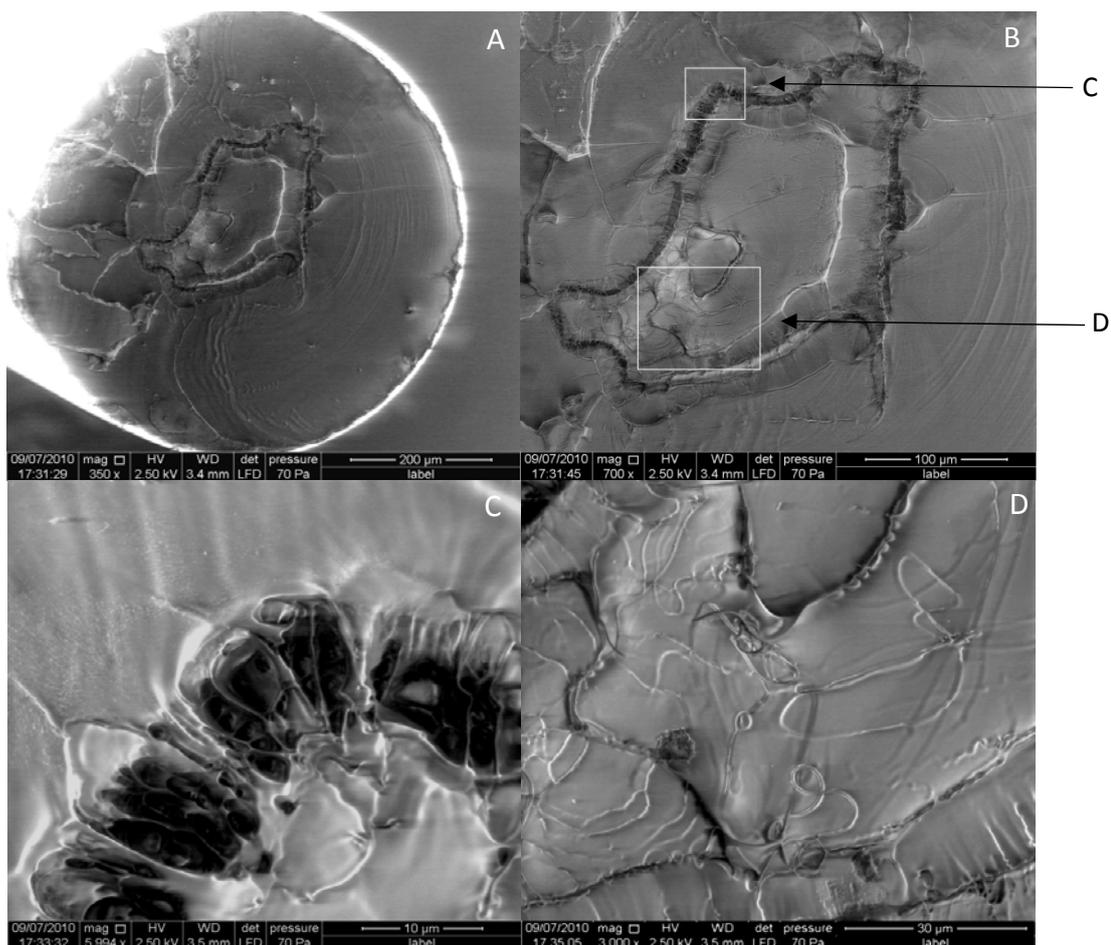


Figure III-22. A) Faciès de rupture d'un jonc de PDLGA plastifié par du D,L-lactide à  $0,1 \text{ mm.min}^{-1}$ , B) Zoom de A, C) et D) Détails du faciès (zones encadrées dans B).

## II.4. Etude des propriétés mécaniques en milieu aqueux tamponné

Après avoir réalisé des essais de traction à l'air sur le copolymère plastifié ou non, nous avons souhaité étudier les propriétés mécaniques du matériau après différents temps d'immersion en milieu aqueux tamponné (PBS pH 7,4 à 37°C) puisque, dans le cadre de l'application biomédicale, l'endoprothèse sera placée en milieu sanguin ( $\approx 50\%$  d'eau). L'eau peut avoir deux effets sur le PDLGA. Tout d'abord, elle peut entraîner une plastification du PDLGA en diffusant à l'intérieur de celui-ci, ce qui modifiera fortement sa réponse à une sollicitation. D'autre part, l'hydrolyse du copolymère peut débuter et conduire à une diminution de ses propriétés mécaniques.

### II.4.1. Résultats des essais de traction

Les deux types de joncs (plastifiés ou non par du D,L-lactide) précédemment testés à l'air ont été placés en milieu aqueux dans des conditions identiques à celles de la dégradation, c'est-à-dire dans une solution de PBS pH 7,4 à 37°C sous une agitation de 60 tours/min. Après différents temps d'immersion, les joncs ont été retirés du milieu, essuyés et les essais de traction ont été effectués. Les propriétés des joncs de PDLGA commercial ont été étudiées après 6 heures, 1 jour, 2 jours, 4 jours et 7 jours et les propriétés des joncs de PDLGA plastifiés par du D,L-lactide ont été étudiées après 4 heures, 1 jour, 2 jours et 4 jours (après 7 jours en PBS, aucune mesure n'a pu être réalisée car ces joncs se cassent lorsqu'ils sont extraits du milieu aqueux, signe d'une dégradation avancée, voir chapitre IV, Figure IV-20).

Lors de cette étude les essais de traction ont été effectués à une vitesse unique de  $100 \text{ mm}\cdot\text{min}^{-1}$ . Cette vitesse s'approche effectivement de la vitesse de sollicitation du matériau lors du déploiement de l'endoprothèse.

En effet, si on suppose la longueur initiale du stent  $l_0$  est de 30 mm, la déformation de 20% ( $\delta\varepsilon$ ) et qu'on suppose que le stent se déploie en 3 secondes environ ( $\delta t$ ), alors on a  $v = 2 \text{ mm}\cdot\text{s}^{-1} = 120 \text{ mm}\cdot\text{min}^{-1}$  selon la relation

$$v \approx l_0 \frac{\delta\varepsilon}{\delta t}$$

Rappelons que nous avons décrit précédemment (paragraphe II.1.2) la contrainte à la limite d'élasticité ( $\sigma_e$ ) plus faible pour les joncs plastifiés que pour les joncs non plastifiés. Ainsi, on constate une valeur plus faible de  $\sigma_e$  à  $t = 0$  pour les joncs plastifiés.

Les courbes contrainte-déformation observées pour les joncs de PDLGA non plastifiés sont très différentes selon leurs temps d'immersion dans le PBS. Après 6 heures en PBS, les résultats ne sont pas reproductibles. Les valeurs de contrainte à la limite d'élasticité ( $\sigma_e$ ) et les valeurs d'élongation à la rupture ( $\epsilon_{rupture}$ ) varient respectivement de 42 à 64 MPa et de 4 à 18 % (voir les courbes en annexe). Après 1 jour d'immersion, le matériau disperse beaucoup moins et les résultats semblent plus reproductibles. La valeur de  $\sigma_e$  commence à diminuer et l'élongation à la rupture est globalement comprise entre 10 et 15%. Jusqu'à 4 jours d'immersion, la contrainte continue à décroître tandis que l'élongation à la rupture augmente jusqu'à 20-25% (Tableau III-8, figure III-23 et III-24). L'augmentation de  $\epsilon_{rupture}$  peut être attribuée à un phénomène de plastification par l'eau. Les variations de  $\sigma_e$  peuvent quant à elles être attribuées à une variation de la section effective du jonc. En effet, l'eau ayant diffusé dans le jonc, la section de celui-ci est constituée d'une couronne composée de copolymère et d'eau puis d'un cœur de copolymère dans lequel l'eau ne s'est pas encore infiltrée. Ainsi la section de copolymère est plus faible et donc la tenue mécanique est moins bonne (voir paragraphe II.4.2.).

Tableau III-8. Valeurs de contraintes à la limite élastique et d'élongations à la rupture pour les joncs de PDLGA et les joncs de PDLGA plastifiés par du D,L-lactide après immersion en PBS.

Temps d'immersion dans le PBS (jours)	PDLGA		PDLGA plastifié par du D,L-lactide	
	$\sigma_e$ (MPa)	$\epsilon_{rupture}$ (%)	$\sigma_e$ (MPa)	$\epsilon_{rupture}$ (%)
0	69,7	14,5	52,1	15
1	50,7	11,8	20,3	167
2	50,2	21,8	10,5	163
4	42,3	22,3	7,7	126
7	32,2	5,8	ND	ND

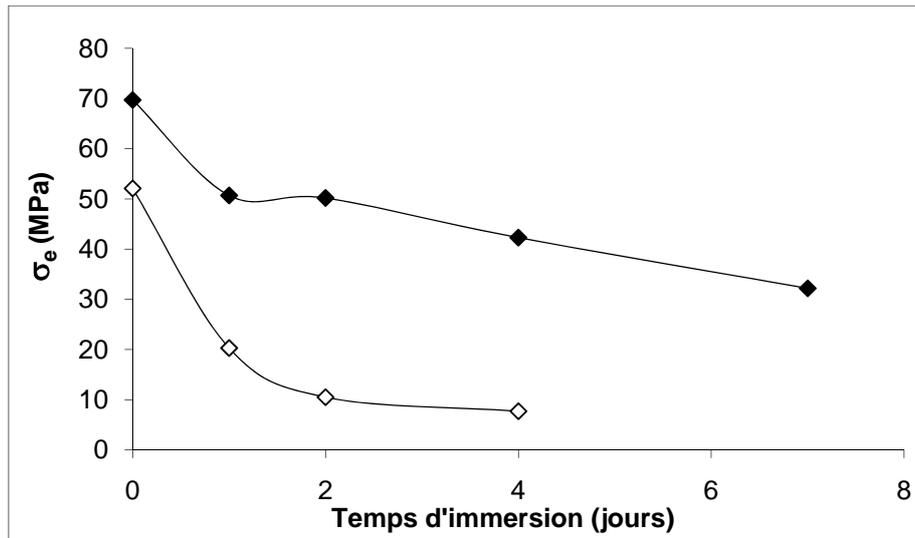


Figure III-23. Evolution de la contrainte limite d'élasticité en fonction du temps d'immersion en PBS pour le PDLGA (◆) et le PDLGA plastifié par du D,L-lactide (◇).

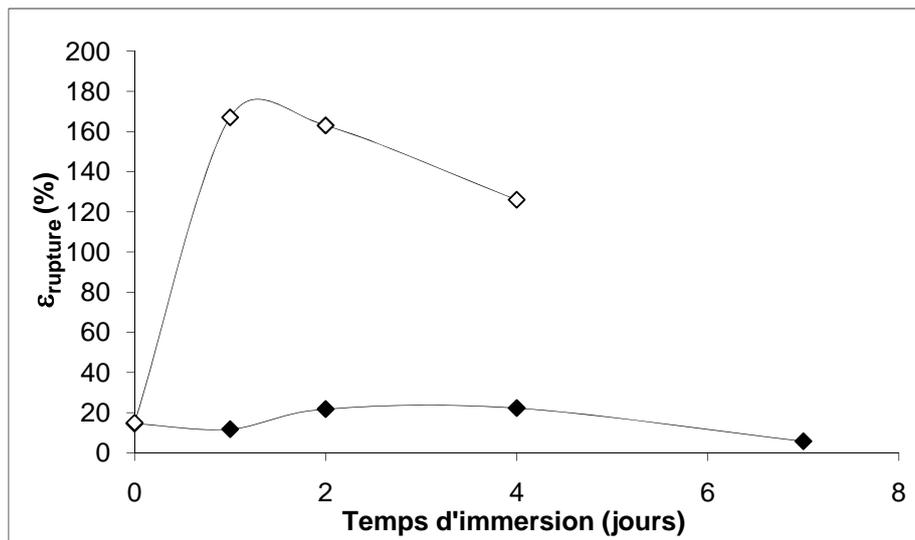


Figure III-24. Evolution de la déformation à la rupture en fonction du temps d'immersion en PBS pour le PDLGA (◆) et le PDLGA plastifié par du D,L-lactide (◇).

Enfin, lorsque les joncs ont été immergés 7 jours,  $\sigma_e$  vaut environ 32 MPa et  $\epsilon_{rupture}$  chute brutalement à 6%. On peut supposer que les joncs commencent ici à être très fragilisés par l'hydrolyse du copolymère. Des observations en microscopie optique révèlent que la surface des joncs commence effectivement à être altérée après de tels temps d'immersion (Figure III-25).

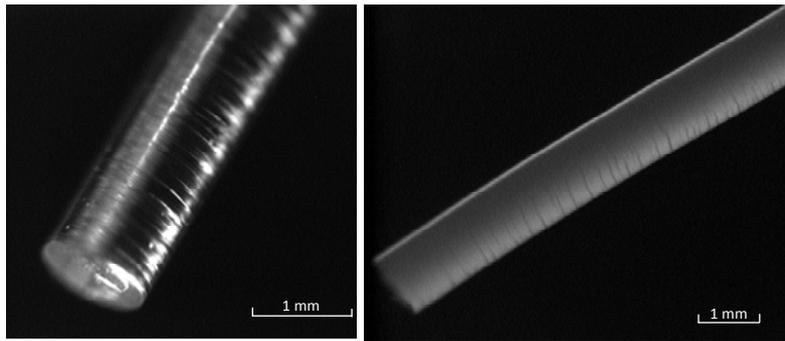


Figure III-25. Microscopie optique A) sur un jonc de PDLGA après rupture en traction à l'air. B) sur un jonc de PDLGA immergé 1 semaine dans le PBS et après rupture en traction.

Globalement, les évolutions de la contrainte limite d'élasticité et de la déformation à la rupture évoluent de façon similaire pour les joncs plastifiés par du D,L-lactide (Tableau III-8, figures III-23 et III-24). Toutefois la diminution de  $\sigma_e$  est plus nette et  $\sigma_e$  devient inférieure à 10 MPa après seulement 4 jours en milieu aqueux. On observe également une nette augmentation de  $\epsilon_{\text{rupture}}$  qui vaut environ 170% après 1 jour d'immersion, témoin d'une plastification par l'eau beaucoup plus importante pour ce type de joncs. Après 4 jours en milieu aqueux, le jonc est affaibli par l'hydrolyse comme le montre la réduction de  $\epsilon_{\text{rupture}}$  et l'observation au microscope (Figure III-26).

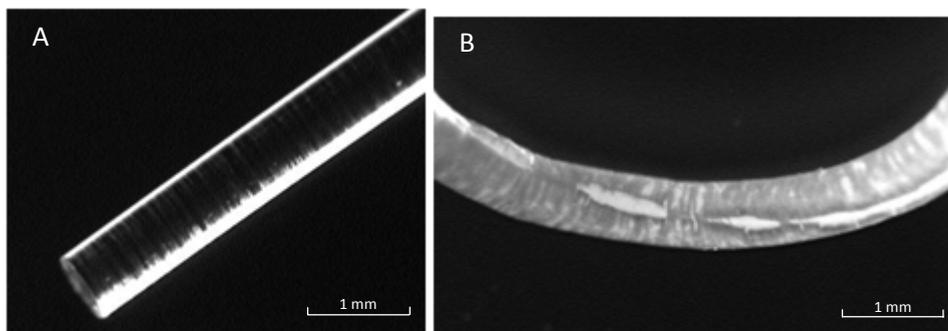


Figure III-26. Microscopie optique A) sur un jonc de PDLGA plastifié par du D,L-lactide après rupture en traction à l'air B) sur un jonc de PDLGA plastifié par du D,L-lactide immergé 4 jours en PBS et après rupture en traction.

L'étude des propriétés mécaniques des joncs, après qu'ils aient été exposés à un milieu aqueux, montre la forte influence de l'eau sur leur réponse à une sollicitation mécanique. L'eau diffuse à partir de la surface des joncs et modifie leur comportement, notamment leur surface qui se fissure plus facilement lors des essais de traction après plusieurs jours en milieu aqueux. Nous avons ensuite établi un modèle simple de diffusion de l'eau dans nos copolymères (paragraphe II.4.2).

II.4.1.a. Observations MEB des éprouvettes de PDLGA sollicitées après immersion en milieu aqueux

Après avoir étudié l'influence de l'eau sur le comportement mécanique (liée à la plastification et à la dégradation), nous avons observé l'influence de la vitesse de sollicitation sur la déformation et la rupture de joncs immergés dans un milieu PBS pH 7,4 à 37°C pendant 1 semaine. Le plan des expériences est résumé dans le schéma III-3.

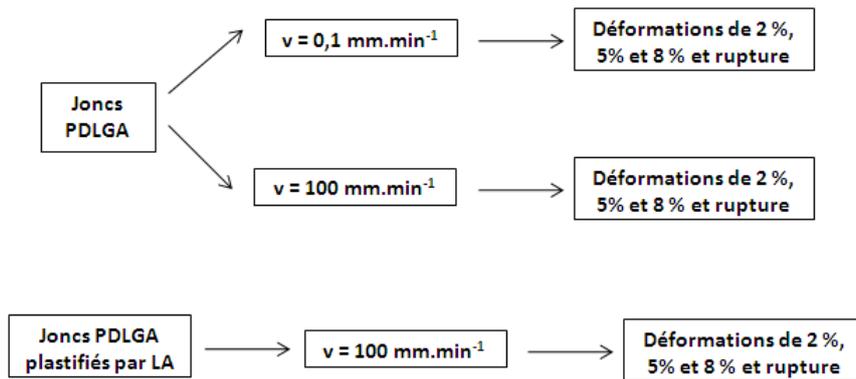


Schéma III-3. Diagramme résumant les conditions des expériences après immersion en PBS.

Tout d'abord, nous avons observé un jonc de référence, non sollicité (Figure III-27). Après 1 semaine en milieu aqueux, la surface du jonc est différente de celle des joncs qui n'ont pas été au contact de l'eau. Elle est marquée d'un grand nombre de taches et commence à présenter des fissures. On constate ainsi que, même sans sollicitation mécanique, l'apparence du jonc est déjà modifiée par l'action de l'eau.

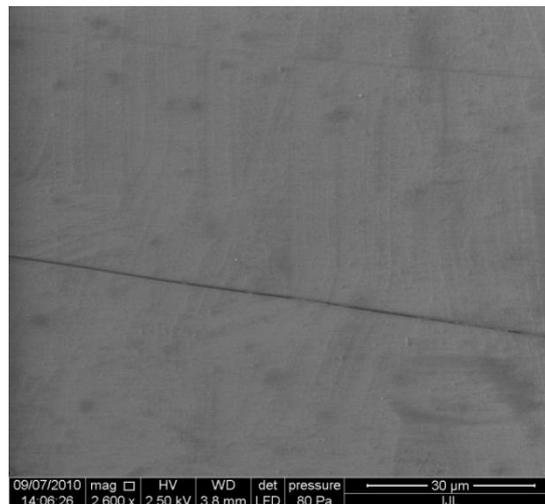


Figure III-27. Surface du jonc PDLGA de référence après 1 semaine dans du PBS.

Contrairement aux échantillons sollicités à l'air, on constate dans le cas présent que l'apparition des bandes primaires et secondaires a lieu dès les très faibles déformations, aux deux vitesses de sollicitation et que les distances inter-bandes sont similaires (Figure III-28). Les réponses en contrainte de ces joncs sont très différentes selon les vitesses appliquées, alors que la formation des bandes est identique. Par conséquent, l'effet de l'eau sur l'endommagement et sur la rupture paraît prépondérant par rapport à celui de la vitesse de traction.

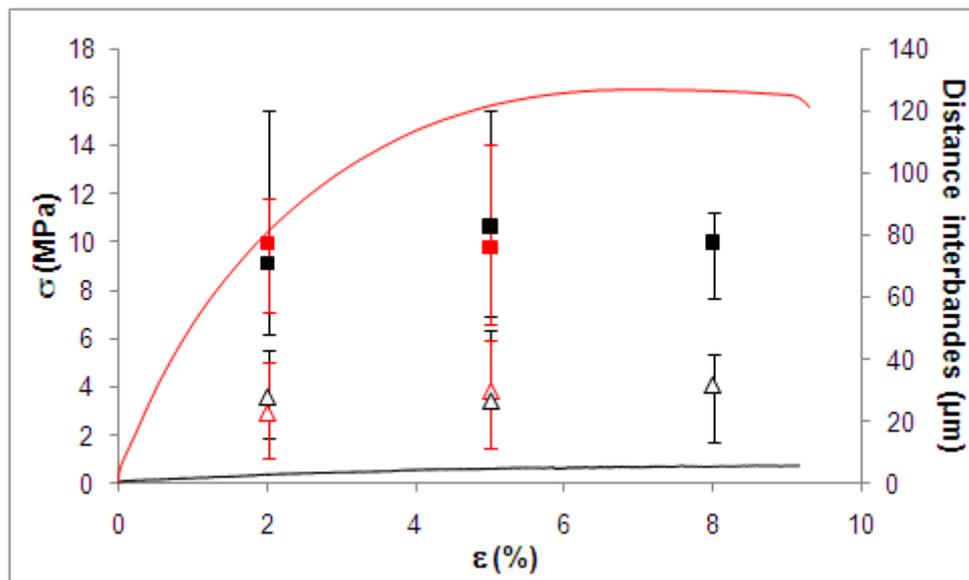


Figure III-28. Evolution des bandes primaires à 100 mm.min<sup>-1</sup> (■) et 0,1 mm.min<sup>-1</sup> (■) et des bandes secondaires à 100 mm.min<sup>-1</sup> (Δ) et 0,1 mm.min<sup>-1</sup> (Δ) dans le PDLGA après 1 semaine en PBS en fonction de la déformation. Courbes contrainte-déformation à 100 mm.min<sup>-1</sup> (—) et 0,1 mm.min<sup>-1</sup> (—).

D'autre part, l'observation au MEB a montré que la surface des joncs PDLGA immergés dans le PBS pendant une semaine est affectée par la présence des bandes primaires et secondaires, ainsi que par des bandes de cisaillement à 45°. On suppose que les craquelures ont généré ces bandes de cisaillement car ces dernières sont toujours situées aux extrémités des craquelures (Figure III-29). Cette constatation confirme le fort effet de l'eau sur la réponse du matériau à la sollicitation mécanique.

Ici, nous ne disposons pas du faciès de rupture du jonc pour le comparer à celui du PDLGA étudié à l'air.

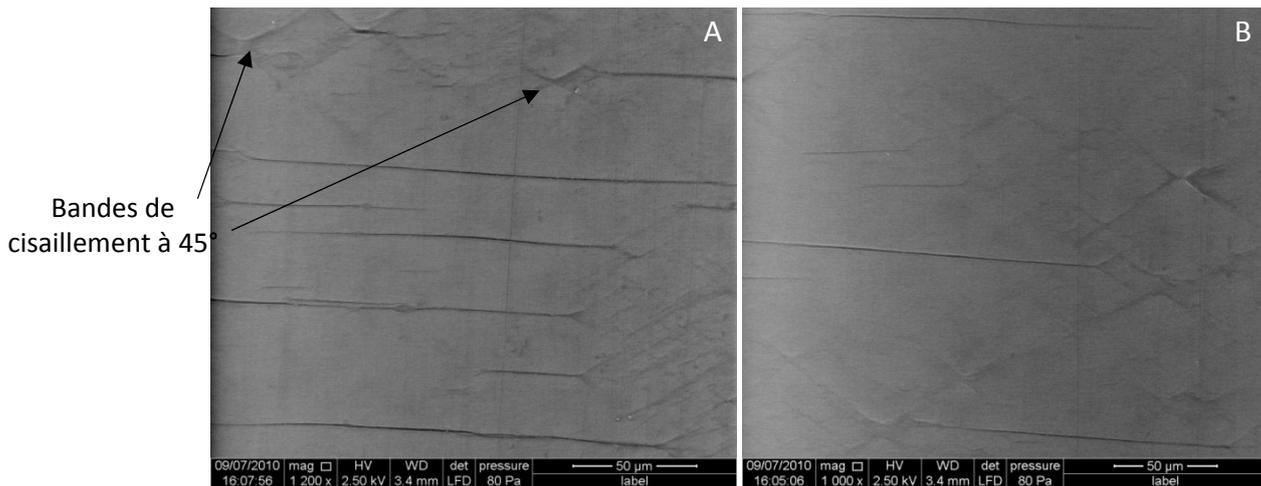


Figure III-29. Surface de joncs PDLGA immergés 1 semaine dans le PBS ayant subi 5% de déformation à A) 0,1 mm.min<sup>-1</sup> et B) 100 mm.min<sup>-1</sup>.

#### II.4.1.b. Observations MEB des éprouvettes de PDLGA plastifié par du D,L-lactide sollicitées après immersion en milieu aqueux

Comme pour le PDLGA immergé pendant 1 semaine dans le PBS, la surface du jonc de PDLGA plastifié et immergé 4 jours, présente quelques fissures et des taches. Pour cette formulation, l'étude n'a pas été réalisée à 0,1 mm.min<sup>-1</sup> car le matériau a le temps de se relaxer à cette vitesse et les courbes contrainte-déformation seraient alors erronées.

On retrouve l'apparition des bandes primaires et secondaires dès les faibles déformations. Les distances inter-bandes (Figure III-30) sont du même ordre de grandeur que pour les joncs non plastifiés (Figure III-28). L'observation au MEB révèle certaines craquelures très marquées dans lesquelles on peut apercevoir les fibrilles (Figure III-31). Ces fissures plus profondes sont présentes de part et d'autre d'une marque (dans le sens longitudinal) qui semble être liée au procédé de mise en forme et qui apparaît après exposition du copolymère à l'eau. La surface du jonc semble plus fragile à cet endroit, ce qui permet à l'eau de pénétrer plus facilement. Ainsi, dès les petites déformations, les craquelures s'élargissent et les fibrilles s'allongent et s'orientent (Figure III-31, B).

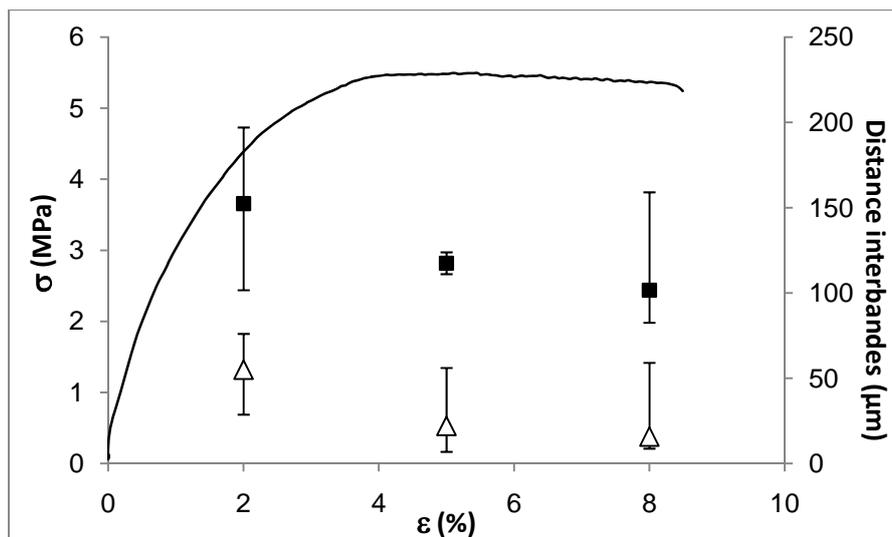


Figure III-30. Evolution des bandes primaires (■) et secondaires (Δ) à  $100 \text{ mm.min}^{-1}$  dans le PDLGA plastifié après 4 jours en PBS en fonction de la déformation. Courbe contrainte-déformation à  $100 \text{ mm.min}^{-1}$  (—).

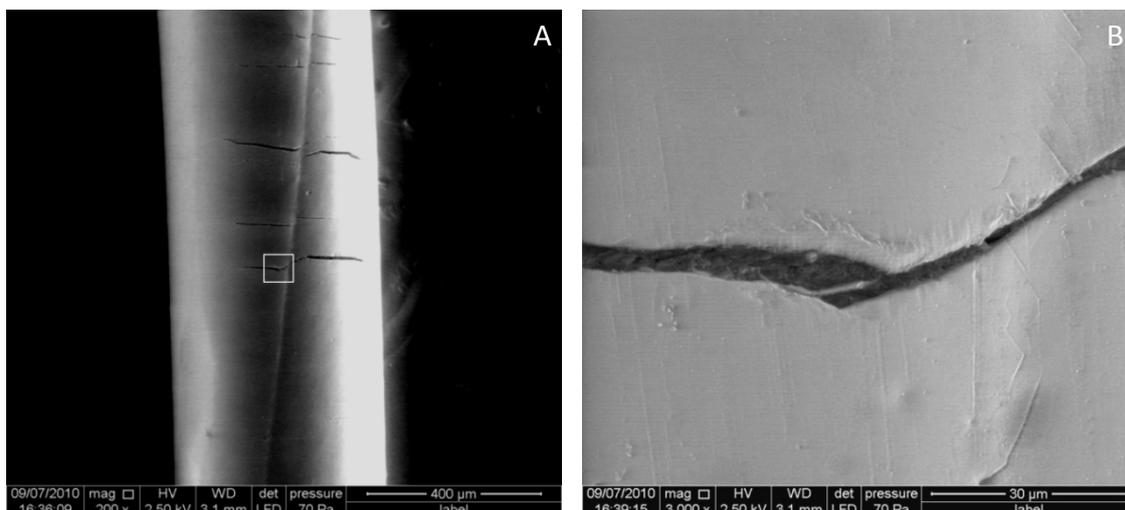


Figure III-31. A) Surface d'un jonc de PDLGA plastifié, immergé 4 jours dans du PBS ayant subi 2% de déformation  $100 \text{ mm.min}^{-1}$ , B) détail d'une craquelure.

Le faciès de rupture montre que le jonc de PDLGA plastifié et immergé 4 jours dans le PBS ne possède plus une section circulaire. Au niveau de la marque que l'on retrouve sur toute la longueur du jonc, celui-ci semble s'être affaissé (Figure III-32, A). On constate d'ailleurs que la couche extérieure du jonc, devenue poreuse suite à l'absorption d'eau, est plus épaisse au niveau de cette marque (Figure III-32, B). Un grossissement de cette zone nous permet d'observer des fibrilles et de nombreuses microcavités. La section du jonc est composée d'une « couronne » devenue poreuse après absorption d'eau, puis d'un cœur où l'on retrouve des feuillets juxtaposés. Ces feuillets sont assez rugueux et poreux par endroits (Figure III-32 C et D).

Le faciès du jonc plastifié, et après immersion dans l'eau, illustre un mode de rupture très complexe faisant intervenir la plastification et la dégradation du PDLGA par l'eau. Toutefois, la rupture semble s'être initiée à l'extérieur du jonc, là où se situe la marque, puis s'est propagée vers le centre.

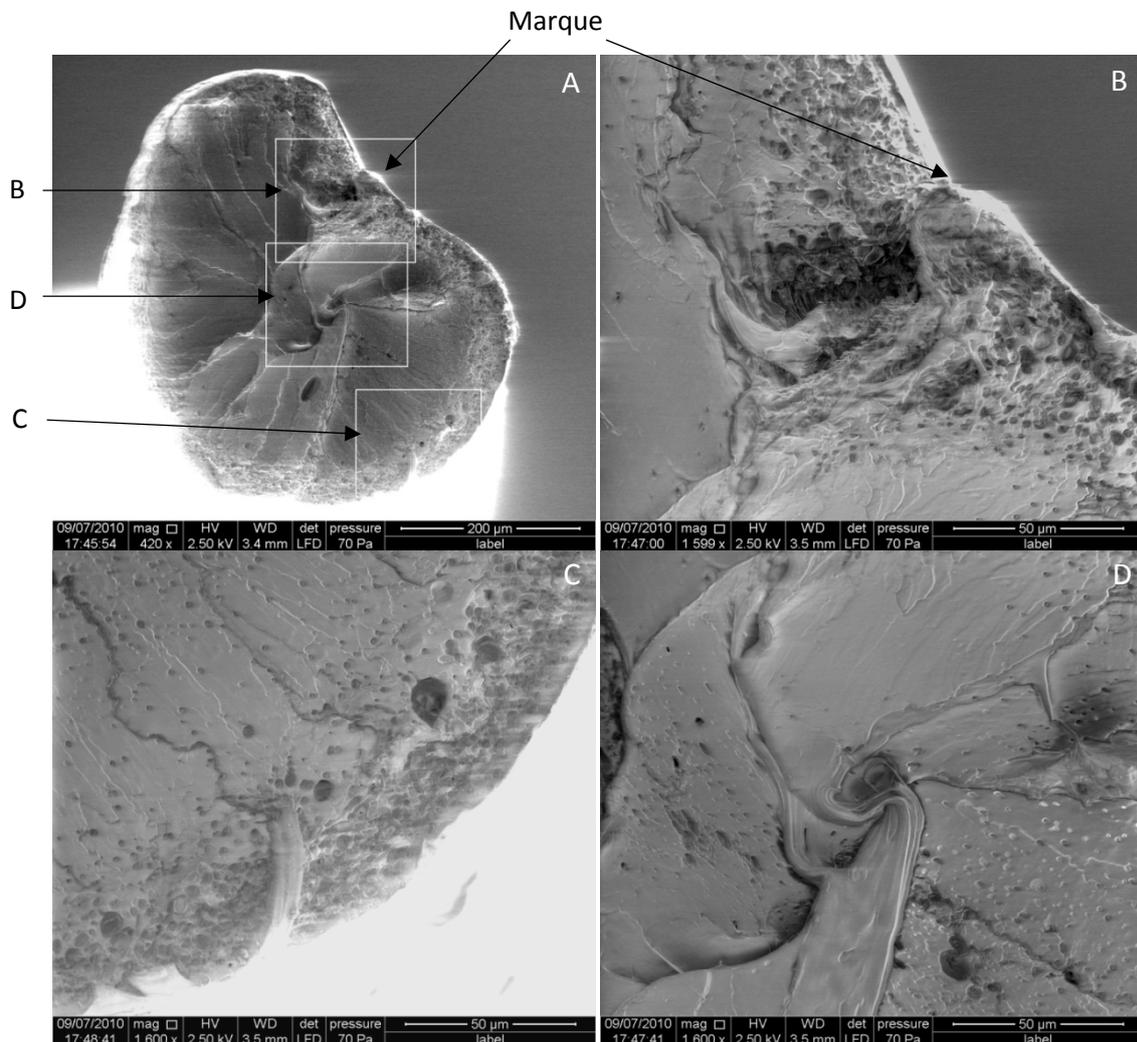


Figure III-32. A) Faciès de rupture d'un jonc de PDLGA plastifié par du D,L-lactide après 4 jours d'immersion dans du PBS à  $100 \text{ mm} \cdot \text{min}^{-1}$ , B), C) et D) Détails du faciès (zones encadrées dans A).

#### II.4.2. Modèle de diffusion de l'eau dans le copolymère

Initialement, les joncs présentent un rayon  $R$ . Lors de leur immersion dans le PBS, l'eau va diffuser dans les joncs et la section constituée uniquement de copolymère va diminuer. Le rayon  $R'$  de la section en PDLGA pur sera alors égal au rayon  $R$  auquel il faut soustraire une valeur  $e$  correspondant à la couronne où l'eau a diffusé ( $R' = R - e$ ) comme présenté sur le schéma III-4. Lorsque la durée d'immersion est suffisamment grande, le jonc gonfle et son diamètre est alors  $R'' = R' + e^*$ .

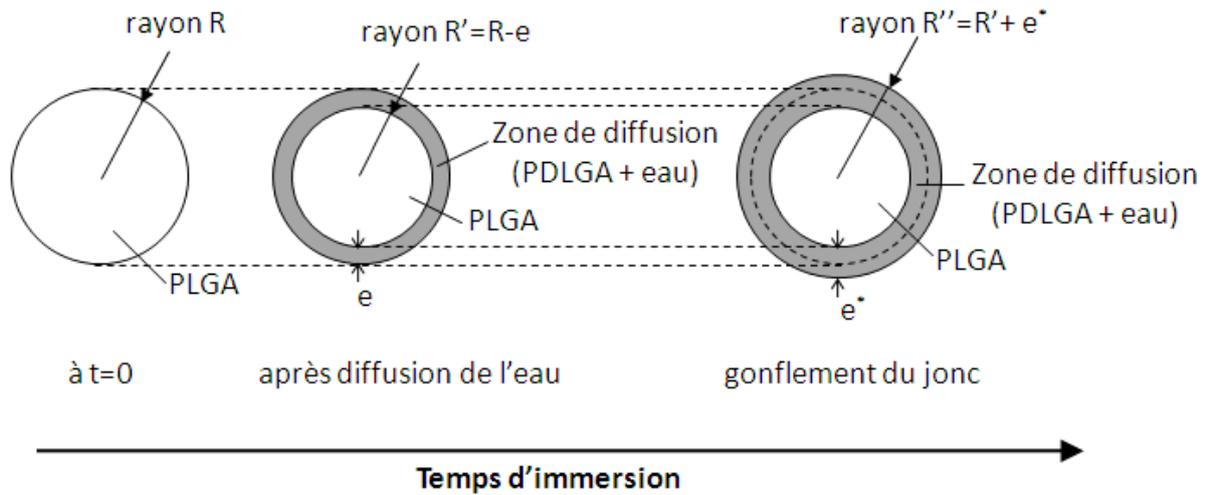


Schéma III-4. Représentation schématique de la section d'un jonc avant et après diffusion de l'eau.

La limite d'élasticité  $\sigma_e$  du matériau affecté par la diffusion de l'eau peut s'écrire :

$$\sigma_e = f_c \sigma_e^c + (1 - f_c) \sigma_e^{zd} \quad (1)$$

$f_c$ , la fraction surfacique du cœur (matériau vierge, non affecté par l'eau).

$\sigma_e^c$ , limite d'élasticité du cœur

$\sigma_e^{zd}$ , limite d'élasticité de la zone de diffusion de l'eau.

Posons l'hypothèse que le cœur en PDLGA pur a une résistance plus importante que la couronne hydratée. Ainsi, la tenue mécanique d'un jonc est directement liée à la section effective d'aire  $\pi R'^2$  :

$$\sigma_e^{zd} \ll \sigma_e^c$$

$$\text{d'où } \sigma_e = f_c \sigma_e^c \quad (2)$$

$$\text{on a } f_c = \frac{\pi R'^2 - 2\pi R e}{\pi R^2}$$

$$\text{comme } e \ll R, \text{ on a : } f_c = 1 - \frac{2e}{R} \quad (3)$$

$$\text{Avec (2) et (3) on a } \sigma_e \approx \left(1 - \frac{2e}{R}\right) \sigma_e^c \quad (4)$$

La chute de contrainte à la limite d'élasticité (notée  $\Delta\sigma_e$ ) due à la présence d'une couche de diffusion de l'eau d'épaisseur  $e$  s'écrit :

$$\Delta\sigma_e = \sigma_e - \sigma_e^c = -\frac{2e}{R}\sigma_e^c$$

On obtient alors la variation relative de limite d'élasticité :

$$\frac{\Delta\sigma_e}{\sigma_e^c} = -\frac{2e}{R} \quad (5)$$

En ce qui concerne la diffusion, d'après la loi de Fick, on peut écrire :

$$\langle e \rangle = \sqrt{Dt} \quad (6)$$

Où  $e$  est la distance moyenne parcourue par le flux d'eau diffusant à l'instant  $t$  (et correspond donc à l'épaisseur de la couronne), et  $D$  le coefficient de diffusion de l'eau dans le PDLGA à 37°C.

$$\text{avec (4) et (6), on obtient } \sigma_e = \left(1 - \frac{2\sqrt{Dt}}{R}\right)\sigma_e^c \quad (7)$$

Cette fonction  $\sigma_e = f(t)$  a ainsi une allure de parabole allongée. Nous constatons que nos résultats sont en accord avec ce modèle (Figure III-33).

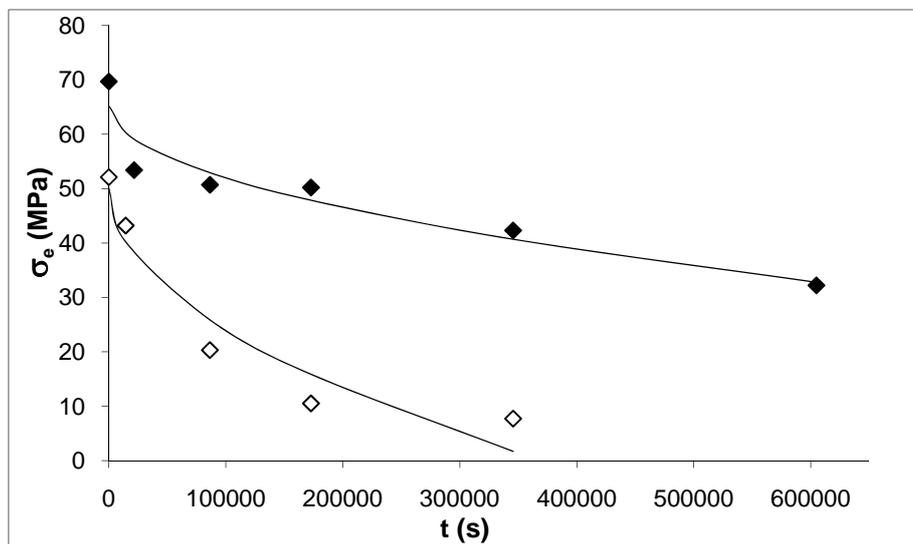


Figure III-33. Evolution de  $\sigma_e$  en fonction du temps d'immersion dans le milieu aqueux (◆) PDLGA, (◇) PDLGA plastifiés par du D,L-lactide.

Comme l'équation (7) est de la forme  $\sigma_e = a + b\sqrt{t}$ , en traçant  $\sigma_e$  en fonction de  $\sqrt{t}$ , on peut déterminer  $\sigma_e^c$  et  $D$  par :

$$a = \sigma_e^c \text{ et } b = -\frac{2\sqrt{D}}{R} \sigma_e^c$$

En prenant en compte le rayon initial  $R$  des joncs testés, on peut ainsi déterminer le coefficient de diffusion  $D$  (en  $\text{m}^2.\text{s}^{-1}$ ) à partir de la pente de la droite  $\sigma_e = f(\sqrt{t})$  (Figure III-34). A l'aide de ce modèle de diffusion, nous avons alors déterminé les coefficients de diffusion de l'eau dans le PDLGA commercial et le PDLGA commercial plastifié par du D,L-lactide (Tableau III-9) :

Tableau III-9. Coefficients de diffusion de l'eau dans les deux types de joncs étudiés.

	$D$ ( $\text{m}^2.\text{s}^{-1}$ )
PDLGA	$2,16.10^{-14}$
PDLGA plastifié par du D,L-lactide	$7,05.10^{-14}$

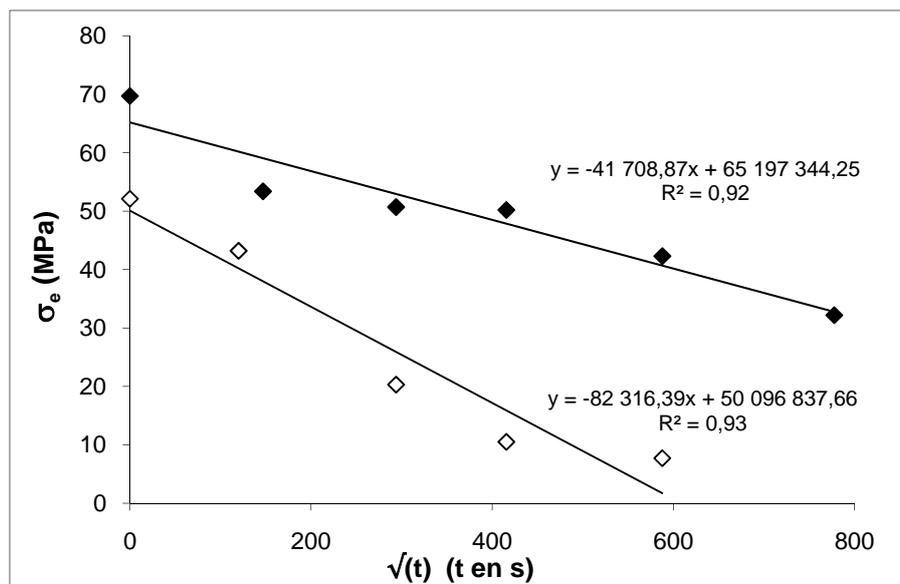


Figure III-34. Evolution de  $\sigma_e$  en fonction de la racine du temps d'immersion dans le milieu aqueux  
(  $\blacklozenge$  ) PDLGA, (  $\diamond$  ) PDLGA plastifiés par du D,L-lactide.

Il est cohérent d'obtenir un coefficient de diffusion de l'eau dans le PDLGA plastifié plus grand que celui dans le PDLGA. En effet, les molécules de plastifiant ont conduit à une diminution de la cohésion des chaînes macromoléculaires permettant à l'eau de diffuser plus rapidement dans le matériau. D'autre part, le plastifiant augmente l'hydrolyse du matériau (voir chapitre IV) ce qui induit aussi une meilleure diffusion de l'eau dans le polymère.

Pour s'assurer de la précision de notre modèle de diffusion, nous avons comparé nos résultats à ceux trouvés dans la littérature pour des polymères semblables. La grande partie des coefficients de diffusion publiés a été déterminée à partir de mesure de sorption de vapeur d'eau. Cependant, Verdu <sup>[18]</sup> donne une valeur de l'ordre de  $20.10^{-13} \text{ m}^2.\text{s}^{-1}$  pour un polyester à 50°C, ce qui ne s'oppose pas à nos résultats obtenus à 37°C.

### III. CONCLUSION

Dans un premier temps, nous avons mis au point les conditions d'extrusion du PDLGA sous forme de jonc. Nous nous sommes notamment intéressés à l'effet de cette mise en forme sur la dégradation. Nous avons, ensuite, examiné l'influence de l'ajout d'un plastifiant sur les propriétés thermoplastiques des copolymères (en particulier la  $T_g$ ). Dans un second temps, nous avons étudié les propriétés mécaniques de divers joncs, plastifiés ou non, en réalisant des essais de traction uniaxiale. Les premiers essais ont révélé une dispersion des propriétés mécaniques du matériau ne permettant pas d'accéder aux grandeurs physiques du copolymère indépendamment de la vitesse de sollicitation. Aussi, pour surmonter ce problème, nous avons utilisé une approche statistique pour étudier cette rupture. A l'aide de la théorie de Weibull, nous avons pu déterminer une contrainte seuil à ne pas dépasser pour chaque vitesse de traction. L'évaluation du paramètre de Weibull  $m$  nous a permis de vérifier l'influence de la vitesse de sollicitation sur le mode de rupture du matériau.

Compte tenu de l'emploi du matériau PDLGA en tant qu'endoprothèse, nous avons ensuite suivi l'évolution des propriétés mécaniques lorsque le copolymère est placé en milieu aqueux. Nous avons alors observé un phénomène de plastification par l'eau, conduisant à une diminution de la contrainte à la limite élastique ( $\sigma_e$ ) et d'une augmentation de l'élongation à la rupture ( $\epsilon_{\text{rupture}}$ ), notamment dans le cas du PDLGA plastifié par du D,L-lactide. Par la suite, nous avons établi un modèle de diffusion de l'eau dans nos copolymères qui nous a permis de déterminer des coefficients de diffusion de l'eau dans le PDLGA plastifié ou non.

Enfin, nous avons observé au MEB l'évolution de la déformation et le faciès de rupture des joncs à deux vitesses extrêmes de sollicitation (Tableau III-10).

Tableau III-10. Synthèse des modes de déformation/rupture.

Vitesse de sollicitation (mm.min <sup>-1</sup> )	TRACTION A L'AIR		TRACTION APRES IMMERSION	
	PDLGA	PDLGA plastifié par du D,L-LA	PDLGA	PDLGA plastifié par du D,L-LA
100	Rupture de type fragile, à partir de défauts en surface	Rupture légèrement plus ductile que pour le PDLGA. Amorcée à partir de défauts en surface	Effet de l'eau prépondérant sur celui de la vitesse de sollicitation ↔apparition et propagation des craquelures identiques aux deux vitesses	Mode de rupture très complexe en raison de la plastification et de la dégradation du jonc par l'eau
0,1	Rupture à partir de défauts en surface. Caractère fragile moins marqué	Rupture depuis le centre qui se propage radialement. Mode de rupture complexe mais plus ductile qu'à forte vitesse		ND

Lorsque les joncs sont sollicités à l'air, l'apparition des bandes semble dépendre de la vitesse de sollicitation puisqu'elles sont visibles à plus faible déformation pour les grandes vitesses. Pour les joncs de PDLGA, la rupture semble s'amorcer à partir de défauts en surface. A grande vitesse de sollicitation, une grande partie du faciès peut être qualifié de fragile, alors qu'à faible vitesse la zone fragile est plus réduite. Dans le cas des joncs plastifiés par du D,L-lactide soumis à grande vitesse de sollicitation, la rupture semble avoir un caractère plus ductile que pour le PDLGA, d'où la présence de nombreuses fibrilles. A faible vitesse de sollicitation, le mode de rupture est plus complexe. En effet, la rupture semble s'initier depuis le centre et se propager radialement. Enfin, après immersion en milieu aqueux tamponné, le faciès de rupture d'un PDLGA plastifié par du D,L-lactide révèle un jonc très déformé au sein duquel prennent place de nombreux phénomènes ne nous permettant pas de conclure sur le mode de rupture.

## IV. BIBLIOGRAPHIE

---

- [1] Auras R., Harte B., Selke S., An overview of polylactides as packaging materials, *Macromolecular Bioscience* 2004, **4**, 835-864.
- [2] Rasal R. M., Amol J. V., Hirt D. E., Poly(lactic acid) modifications, *Progress in Polymer Science* 2010, **35**, 338-356.
- [3] Anderson K. S., Schreck K. M., Hillmyer M. A., Toughening polylactide, *Polymer Reviews* 2008, **48**, 85-108.
- [4] Gripcma D. W., Nijenhuis A. J., van Wijk P. G. T., Pennings A. J., High impact strength as-polymerized PLLA, *Polymer Bulletin* 1992, **29**, 571-578.
- [5] Labrecque L. V., Kumar R. A., Davé V., Gross R. A., McCarthy S. P., Citrate esters as plasticizers for poly(lactic acid), *Journal of Applied Polymer Science* 1997, **66**, 1507-1513.
- [6] Ljungberg N., Andersson T., Wesslén B., Film extrusion and film weldability of poly(lactic acid) plasticized with triacetine and tributyl citrate, *Journal of Applied Polymer Science* 2003, **88**, 3239-3247.
- [7] Ljungberg N., Wesslén B., Tributyl citrate oligomers as plasticizers for poly(lactic acid) : thermo-mechanical film properties and ageing, *Polymer* 2003, **44**, 7679-7688.
- [8] Ljungberg N., Wesslén B., Preparation and properties of plasticized poly(lactic acid) films, *Biomacromolecules* 2005, **6**, 1789-1796.
- [9] Sinclair R. G., The case for polylactic acid as a commodity packaging plastic, *Journal of Macromolecular Science Pure and Applied Chemistry* 1996, **33**, 585-597.
- [10] Martin O., Avérous L., Poly(lactic acid): plasticization and properties of biodegradable multiphase system, *Polymer* 2001, **42**, 6209-6219.
- [11] Baiardo M., Frisoni G., Scandola M., Rimelen M., Lips D., Ruffieux K., Wintermantel E., Thermal and mechanical properties of plasticized poly(L-lactic acid), *Journal of Applied Polymer Science* 2003, **90**, 1731-1738.
- [12] Kulinski Z., Piorkowska E., Gadzinowska K., Stasiak M., Plasticization of poly(L-lactide) with poly(propylene glycol), *Biomacromolecules* 2006, **7**, 2128-2135.
- [13] Taubner V., Shishoo R., Influence of processing parameters on the degradation of poly(L-lactide) during extrusion, *Journal of Applied Polymer Science* 2001, **79**, 2128-2135.
- [14] Weibull, W., A statistical theory of the strength of materials, *Proceedings of the Royal Swedish Institute for Engineering Research* 1939, **151**.
- [15] Weibull W., A statistical distribution function of wide applicability, *Journal of Applied Mechanics* 1951, **18**, 293-297.
- [16] Arruda E. M., Boyce M. C., Jayachandran R., Effects of strain rate, temperature and thermomechanical coupling on the finite strain deformation of glassy polymer, *Mechanics of Materials* 1995, **19**, 193-212.
- [17] Murariu M, Da Silva Ferreira A., Alexandre M., Dubois P., Poly(lactide (PLA) designed with desired properties ; 1. PLA compositions with low molecular weight ester-like plasticizers and related performances, *Polymers for Advanced Technologies* 2008, **19**, 636-646.
- [18] Verdu J., Action de l'eau sur les plastiques, *Techniques de l'ingénieur* 2000, AM3165, 1-8.

- <sup>[19]</sup> Haudin J.-M., G'sell C., Mécanismes microscopiques de déformation des polymères semi-cristallins, in : *Introduction à la mécanique des polymères* 1995, 251-273, ed. by INPL, Vandoeuvre-lès-Nancy.
- <sup>[20]</sup> Kramer E. J., Berger L. L., Fundamental process of craze growth and fracture, *Advances in Polymer Science* 1990, **91/92**, 1-68.
- <sup>[21]</sup> Silver F. H., Scope and Markets for Medical Implants, in *Biomaterials, Medical Devices & Tissue Engineering : an integrated approach* 1994, 5, ed. by Chapman & Hall, New York.

***CHAPITRE IV***  
***DEGRADATION HYDROLYTIQUE DES***  
***COPOLYMERES DE D,L-LACTIDE ET DE***  
***GLYCOLIDE***

# CHAPITRE IV :

## DEGRADATION HYDROLYTIQUE DES COPOLYMERES DE D,L-LACTIDE ET DE GLYCOLIDE

INTRODUCTION.....	169
I. GENERALITES SUR LA DEGRADATION HYDROLYTIQUE DES PDLGA.....	169
I. 1. Introduction .....	169
I. 2. Les mécanismes de dégradation hydrolytique .....	170
I. 3. Paramètres influençant la vitesse de dégradation.....	174
I. 3. 1. Paramètres intrinsèques .....	174
I. 3. 2. Paramètres extrinsèques.....	178
I. 3. 3. Conclusion .....	182
II. ETUDE DE LA DEGRADATION HYDROLYTIQUE DES PDLGA <i>IN VITRO</i> .....	182
II. 1. Techniques utilisées pour évaluer la dégradation .....	182
II. 2. PDLGA sous forme de poudre.....	184
II. 2. 1. Evaluation de l'absorption d'eau.....	184
II. 2. 2. Evaluation de la perte de masse.....	185
II. 2. 3. Evaluation de la production d'acide lactique .....	188
II. 2. 4. Evaluation de la variation du pH .....	189
II. 2. 5. Conclusion.....	189
II. 3. Jonses de PDLGA, plastifié ou non.....	190
II. 3. 1. Mise en évidence du type de dégradation selon la taille de l'objet.....	191
II. 3. 2. Suivi de dégradation des différents jonses.....	193
II. 3. 2. a. Evaluation de l'absorption d'eau.....	193
II. 3. 2. b. Evaluation de la perte de masse .....	194
II. 3. 2. c. Evaluation de la production d'acide lactique .....	195
II. 3. 2. d. Evaluation de la variation du pH.....	197
III. CONCLUSION .....	200
IV. BIBLIOGRAPHIE .....	203

## INTRODUCTION

L'application biomédicale envisagée est une endoprothèse vasculaire biorésorbable. Aussi, le polymère sélectionné pour élaborer l'endoprothèse doit être capable de se dégrader dans un milieu aqueux puisque le sang est constitué à 55% de plasma, lui-même composé majoritairement d'eau, et à 45% de globules et de plaquettes (Figure IV-1). Nous avons choisi de nous intéresser à la famille des polyesters aliphatiques car ces polymères sont biodégradables par voie soit hydrolytique soit enzymatique et microbienne (chapitre I, paragraphe II.1.2). Les poly( $\alpha$ -hydroxyacide)s tels que nos PDLGA se dégradent principalement par hydrolyse. Ainsi ils remplissent le cahier des charges de l'application en matière de dégradation.

Dans cette partie, nous détaillerons tout d'abord des différents mécanismes de dégradation hydrolytique, puis des paramètres qui influencent la vitesse de cette dégradation dans le cas des PDLGA. Les résultats des deux études de dégradation que nous avons réalisées sur des poudres de PDLGA de compositions variées et sur des joncs de PDLGA plastifiés ou non ensuite seront exposés.

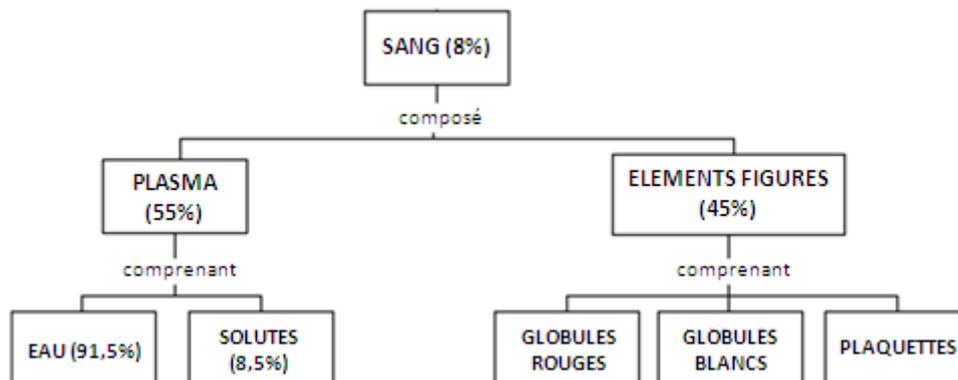


Figure IV-1. Diagramme décrivant la composition du sang.

## I. GENERALITES SUR LA DEGRADATION HYDROLYTIQUE DES PDLGA

### I.1. Introduction

La dégradation des poly(lactide-co-glycolide)s provient de la réaction classique d'hydrolyse des esters qui peut être catalysée par les acides et les bases. De cette manière,

l'acide carboxylique produit lors de l'hydrolyse d'un ester a la capacité d'accélérer le clivage d'une autre liaison ester. La dégradation de ces copolymères est donc autocatalysée par les acides carboxyliques initialement présents en bout de chaîne ou bien produits lors de la dégradation.

## I.2. Les mécanismes de la dégradation hydrolytique

D'un point de vue macroscopique, la dégradation des PDLGA a longtemps été considérée comme une dégradation homogène <sup>[1]</sup>, bien que dans certains cas l'érosion en surface du matériau ait été observée <sup>[2-4]</sup>. Cette vision simple de la dégradation hydrolytique provenait de l'évolution des masses molaires évaluées par viscosimétrie. Depuis, l'utilisation répandue de la chromatographie d'exclusion stérique a permis de faire progresser l'interprétation des mécanismes de dégradation hydrolytique, en révélant la présence de deux populations de PLGA dans des objets de grande taille partiellement dégradés <sup>[5-7]</sup>. Cette découverte a conduit à introduire le concept de dégradation hétérogène liée au phénomène de diffusion-réaction <sup>[7, 8]</sup>.

La dégradation hydrolytique des PLA et PLGA peut donc se dérouler selon trois mécanismes distincts <sup>[9]</sup> (Figure IV-2). Le premier mode est la dégradation de la surface ou « surface erosion » qui entraîne l'hydrolyse des chaînes de polymères uniquement à la surface de l'objet <sup>[3]</sup>. Ce mécanisme est observé lorsque la vitesse de dégradation des chaînes et la vitesse de diffusion des oligomères et des monomères résultants vers le milieu de dégradation est plus rapide que la diffusion de l'eau dans le cœur de l'objet. Il en résulte alors une érosion progressive de l'objet sans que cela affecte la masse molaire des chaînes polymères restant à l'intérieur du matériau (Figure IV-2 (a)).

Par opposition à cette dégradation, la dégradation homogène ou « bulk erosion » se produit quand l'eau pénètre rapidement dans l'intégralité du polymère et entraîne l'hydrolyse à travers l'ensemble du matériau. Le clivage des chaînes se produit alors de façon statistique et donne lieu à une réduction globale de leur masse molaire. Si l'eau diffuse dans le cœur de l'objet et que l'hydrolyse des chaînes se produit de sorte que les oligomères et les monomères puissent diffuser hors de la matrice, alors le phénomène de diffusion-réaction est en équilibre et la dégradation se déroule progressivement (Figure IV-2 (b)). On parle alors de dégradation homogène. Si cet équilibre est perturbé et que l'hydrolyse est bien plus rapide que la diffusion des chaînes, le mécanisme de dégradation peut créer l'apparition d'une autocatalyse dans le

cœur du matériau. Ceci est lié à une augmentation régulière de la concentration en fonctions acide carboxylique présentes dans les produits de dégradation qui ne diffusent pas assez rapidement hors du matériau. La dégradation est alors qualifiée d'hétérogène. La surface de l'objet ne subit pas quant à elle d'autocatalyse puisque les oligomères/monomères alors formés se solubilisent dans le milieu environnant. On assiste alors à la formation d'une couche externe composée de chaînes de masse molaire bien plus élevée que celles présentes dans le cœur dégradé (Figure IV-2 (c)).

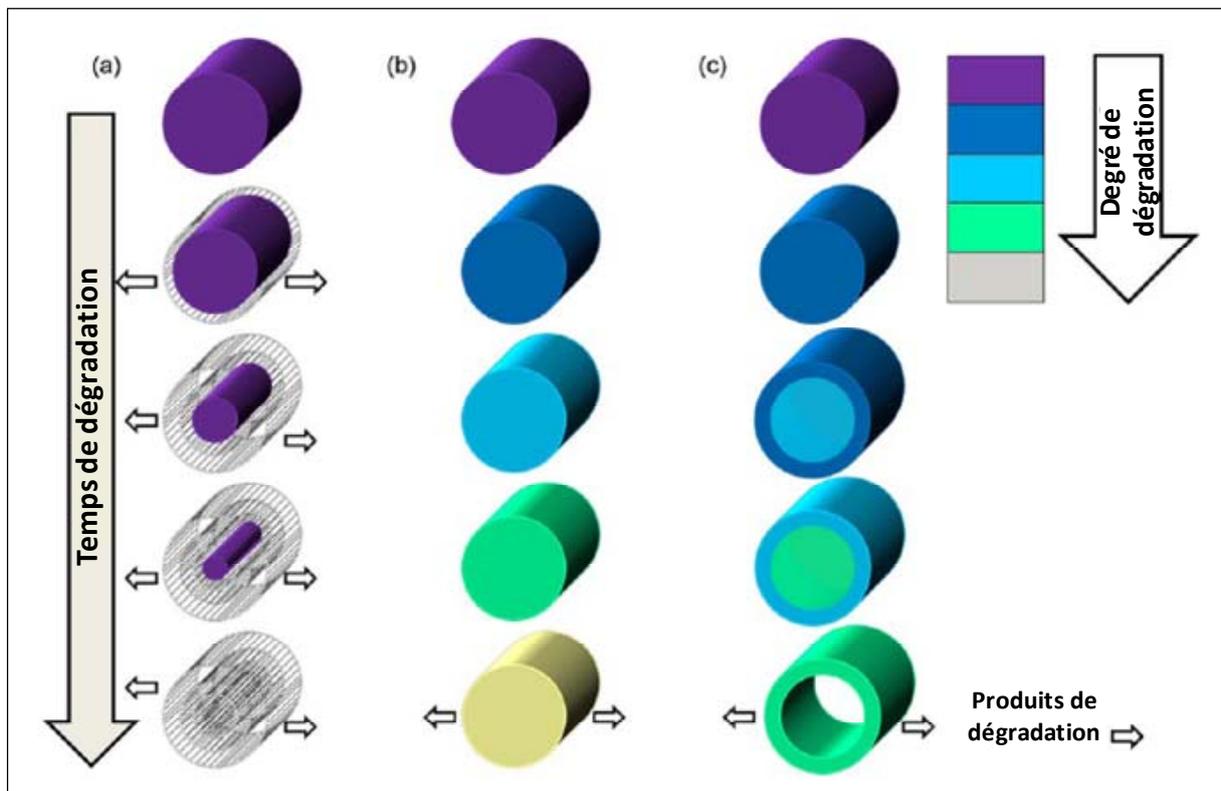


Figure IV-2. Modes de dégradation des poly( $\alpha$ -hydroxyacides) : (a) érosion de la surface, (b) dégradation homogène, (c) dégradation hétérogène.

Revenons en détail sur ce dernier mécanisme de dégradation puisqu'il est fréquemment observé pour les copolymères de lactide et de glycolide. Lorsque le matériau polymère est placé dans le milieu aqueux, l'eau pénètre à l'intérieur de ce dernier et hydrolyse les liaisons ester. Chaque liaison ester rompue entraîne la formation d'un acide carboxylique en bout de chaîne qui catalyse la réaction d'hydrolyse des liaisons ester restantes <sup>[10]</sup>. Les oligomères demeurent ainsi dans l'objet tant qu'ils n'ont pas atteint une longueur critique et la dégradation procède de façon homogène au niveau macroscopique. Toutefois, dès que la masse molaire de ces oligomères devient suffisamment faible pour qu'ils deviennent solubles

dans le milieu aqueux de dégradation, la diffusion de ces oligomères débute à travers l'ensemble de la matrice polymère. Ils diffusent alors jusqu'à la surface puis s'en échappent et continuent à se dégrader dans la phase aqueuse. En revanche, la surface ne subit pas d'effet autocatalytique pour deux raisons. Tout d'abord, le milieu aqueux (*in vitro* ou *in vivo*) est toujours tamponné, ce qui neutralise les groupes carboxyliques à la surface, qui de fait perdent leur capacité catalytique. Ensuite, tandis que les oligomères hydrosolubles générés à proximité de la surface peuvent facilement se soustraire de la matrice, ceux situés à l'intérieur ont beaucoup plus de difficultés pour diffuser hors de l'objet. Par conséquent, la dégradation est plus rapide à l'intérieur qu'à la surface du polymère et aboutit à une différenciation surface/cœur (Figure IV-3). Ce mécanisme induit donc la formation de deux populations de macromolécules qui se traduit par l'observation d'une distribution bimodale en chromatographie d'exclusion stérique. Finalement, des structures creuses (Figure IV-4) sont formées lorsque l'intérieur du matériau est totalement rempli d'oligomères hydrosolubles et de monomères <sup>[5, 6, 11]</sup>.

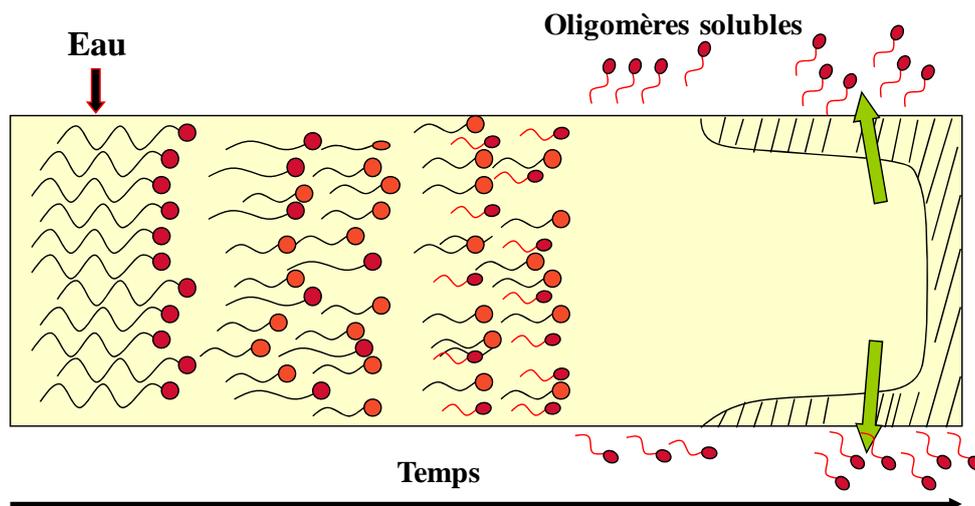


Figure IV-3. Illustration de la dégradation hétérogène avec formation d'une structure creuse (inspiré de Vert et al.).

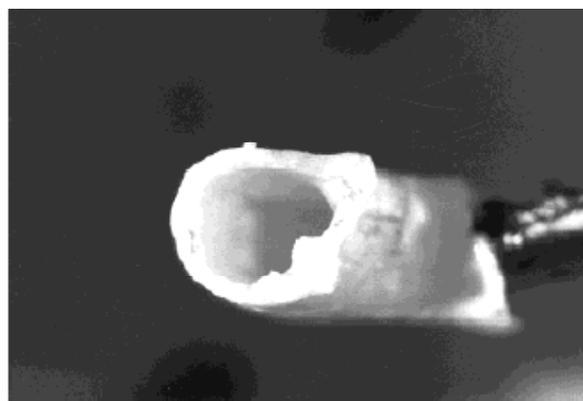


Figure IV-4. Section d'un PDLLA après 2 mois de dégradation *in vivo* <sup>[26]</sup>.

La formation de structures creuses n'est pas systématique puisque pour certains PLGA les produits de dégradation cristallisent (Figure IV-5). Dans ce cas, aucune structure creuse n'est observée, même si la dégradation demeure plus rapide dans le cœur de l'objet qu'à sa surface [6, 7, 11-15].

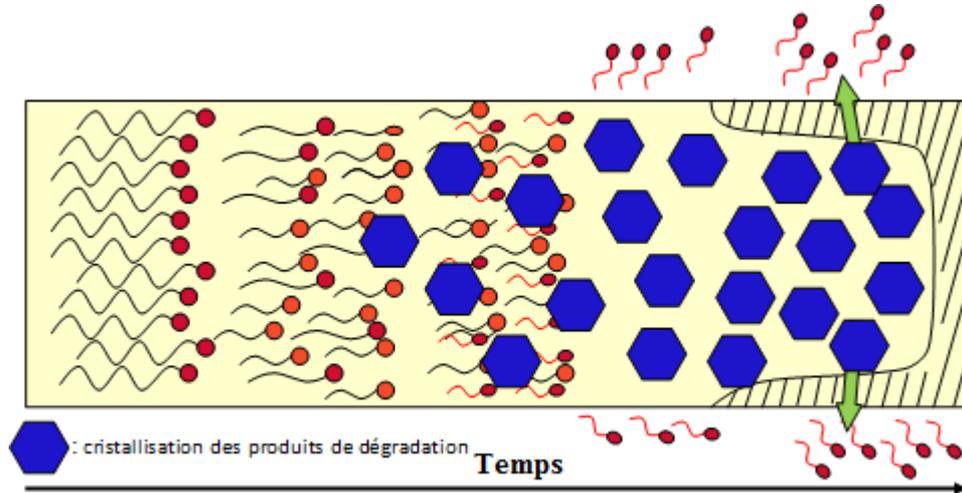


Figure IV-5. Illustration de la dégradation hétérogène avec cristallisation des produits de dégradation (inspiré de Vert et al.).

La dégradation hétérogène a été observée pour la première fois à la fin des années 80 sur des échantillons de PLGA de grandes tailles. Depuis, ce phénomène est considéré comme général et a été confirmé par de nombreux auteurs [16-22]. Il a également été décrit pour des copolymères de lactide et d' $\epsilon$ -caprolactone [23], des copolymères de lactide et de 1,5-dioxepan-2-one [24]. En accord avec le phénomène de diffusion-réaction, les dispositifs de petites tailles se dégradent plus lentement que les gros objets, puisque la finesse favorise la neutralisation des extrémités carboxyle et l'élimination des oligomères hydrosolubles. L'influence de l'épaisseur du dispositif a été corroborée en comparant les vitesses de dégradation de microparticules et films de taille submillimétrique et des pastilles de taille millimétrique en poly(D,L-lactide) [25]. Cette étude a montré que les pastilles (de 2 mm d'épaisseur) se dégradaient plus vite que les microparticules (de 125 à 250  $\mu\text{m}$  de diamètre) ou les films (de 300  $\mu\text{m}$  d'épaisseur). Ces observations ont permis aux auteurs de définir une épaisseur critique de 200 à 300  $\mu\text{m}$ , au-delà de laquelle la dégradation des PLA et PLGA sera hétérogène.

Quelques années plus tard, Lu et al. [27] ont renforcés ces observations en démontrant que des films de PLGA d'épaisseur 100  $\mu\text{m}$  se dégradaient plus rapidement que ceux de 10  $\mu\text{m}$  d'épaisseur, pour une même composition. Les auteurs mentionnent encore

l'effet autocatalytique, d'où la dégradation plus rapide. Cependant, tous ces films se dégradent de façon hétérogène ce qui diverge de l'épaisseur critique (200-300  $\mu\text{m}$ ) précédemment définie par Grizzi et al. [25]. Mais, dans tous les cas, on peut dire que la dégradation hétérogène du cœur vers la surface de la matrice PLGA aura lieu pour des épaisseurs de plus de 200 à 300  $\mu\text{m}$ .

En conclusion, la dégradation hydrolytique des copolymères de D,L-lactide et de glycolide est un processus complexe qui résulte de quatre phénomènes majeurs : le coefficient de diffusion de l'eau dans le polymère (que nous avons évalué pour nos copolymères à la fin du chapitre III), la constante de vitesse d'hydrolyse des liaisons ester, le coefficient de diffusion des oligomères à travers le matériau et la solubilité des produits de dégradation dans le milieu extérieur. Ces différents phénomènes dépendent de nombreux paramètres qui sont intrinsèques ou extrinsèques à la macromolécule. Les facteurs inhérents au copolymère sont essentiellement reliés à sa composition et à sa microstructure ; les facteurs extrinsèques sont liés au milieu et aux conditions de dégradation.

### I.3. Paramètres influençant la vitesse de dégradation des PLGA

Dans ce paragraphe, nous allons tenter de décrire les paramètres qui influencent la vitesse d'hydrolyse des PLA et PLGA. Toutefois, il est extrêmement difficile d'évaluer l'influence d'un unique paramètre car les études présentées dans la littérature sont souvent réalisées dans des conditions différentes et que les paramètres ne sont pas toujours indépendants les uns des autres.

#### I.3.1. Paramètres intrinsèques

- Cristallinité

La cristallinité est un facteur notable dans la dégradation des PLGA. La dégradation des polymères semi-cristallins se déroule en deux étapes. Dans un premier temps, l'eau diffuse préférentiellement dans les zones amorphes et hydrolyse les liaisons ester présentes dans ces zones. Puis, lorsque les domaines amorphes sont largement dégradés, l'hydrolyse se poursuit dans les domaines cristallins. La première observation de ce phénomène a été faite

par Fischer et al. [28] sur des « copolymères » de L- et D,L-lactide, lesquels ont été dégradés sélectivement dans les zones amorphes par une solution diluée d'hydroxyde de sodium. Par la suite, plusieurs auteurs ont également constaté la dégradation préférentielle des zones amorphes. Les différentes études de dégradation des pastilles et des fils de sutures de Vicryl® (PLLGA 8/92) indiquent que l'hydrolyse débute dans les zones amorphes et induit une augmentation du taux de cristallinité (les oligomères produits dans les zones amorphes diffusent et entraînent une réduction de la phase amorphe), avant de se poursuivre dans les zones cristallines [29,30]. De même, Chu et al. [31] ont décrit la dégradation des fils de sutures de Dexon® (PGA) comme résultant d'une première attaque sélective des zones amorphes puis une dégradation des zones cristallines. Ainsi, le taux de cristallinité du PGA qui vaut 40% avant dégradation, augmente jusqu'à 52% après 21 jours (hydrolyse des zones amorphes) puis diminue pour atteindre 23% après 90 jours de dégradation (hydrolyse des zones cristallines).

Les recherches de Vert et al. [7] sur la dégradation de films de PLLA ont conduit à des conclusions identiques. Ces auteurs ont comparé la vitesse de dégradation d'un film de PLLA semi-cristallin à celle d'un film de PLLA amorphe (Figure IV-6). Les résultats montrent que le PLLA amorphe se dégrade plus rapidement que le PLLA semi-cristallin et qu'il cristallise au cours de la dégradation. Ceci est expliqué par la dégradation du polymère qui influence la relaxation des chaînes, ce qui permet à celles-ci de subir une cristallisation à froid à 37°C dans l'eau.

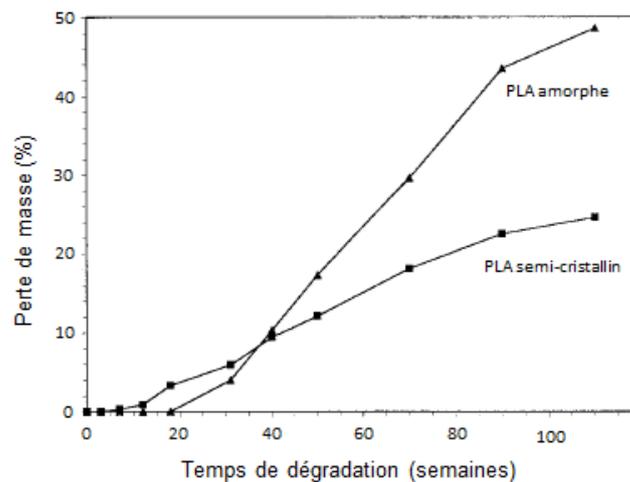


Figure IV-6. Evolution de la dégradation des films de PLLA semi-cristallin et amorphe [7].

- Composition

La composition du copolymère PLGA (teneur en unités L-lactidyle, D-lactidyle et glycolidyle) est un paramètre qui influence énormément sa dégradation. Par exemple, le temps de demi-vie d'un PLLA amorphe en termes de perte de masse est de l'ordre de 110 semaines alors qu'un PLA amorphe contenant 4% d'unités D-lactidyle a un temps de demi-vie de 90 semaines. Enfin un PDLLA composé d'autant d'unités D-lactidyle que d'unités L-lactidyle se dégrade beaucoup plus vite que les deux PLA cités ci-dessus, puisque son temps de demi-vie est estimé à 10 semaines <sup>[5, 12]</sup>.

La copolymérisation du lactide et du glycolide conduit à des copolymères s'hydrolysant beaucoup plus rapidement que les homopolymères correspondants. En effet, une étude détaillée sur les mécanismes de dégradation indique que plus le PLGA est riche en glycolide, plus il se dégrade rapidement à cause de la dégradation préférentielle des unités glycolyle qui sont plus hydrophiles que les unités lactyle <sup>[26]</sup>. Plus récemment, une étude RMN quantitative sur un PLGA 53/47 (53% molaire de lactide) a démontré cette scission des chaînes préférentiellement au niveau des liaisons glycolyle hydrolysées plus rapidement que les unités lactyle <sup>[32]</sup>. Wu et Wang <sup>[33]</sup> ont étudié une série de polymères de compositions différentes mais de masses molaires similaires (PLGA 50/50, PLGA65/35, PLGA 75/25, PLGA 85/15 et PLLA). La valeur de la constante de dégradation augmente avec la teneur en glycolide. Cette constante de dégradation du premier ordre varie de 0,0222 à 0,0544 jours<sup>-1</sup> respectivement pour le PLLA et le PLGA 50/50. Nous pouvons également citer l'étude de dégradation beaucoup plus complète, réalisée par Amarpreet et Hubbel <sup>[34]</sup>, sur plus de 60 terpolymères de D,L-lactide, glycolide et  $\epsilon$ -caprolactone. Les temps de dégradation de ces terpolymères varient de 1 mois à plus d'1 an selon leur composition. Dans le cas précis des PLGA où le taux d'unités glycolyle varie de 0 à 100% dans les différents copolymères, le temps de demi-vie s'étale de 1 mois à 130 jours (Figure IV-7).

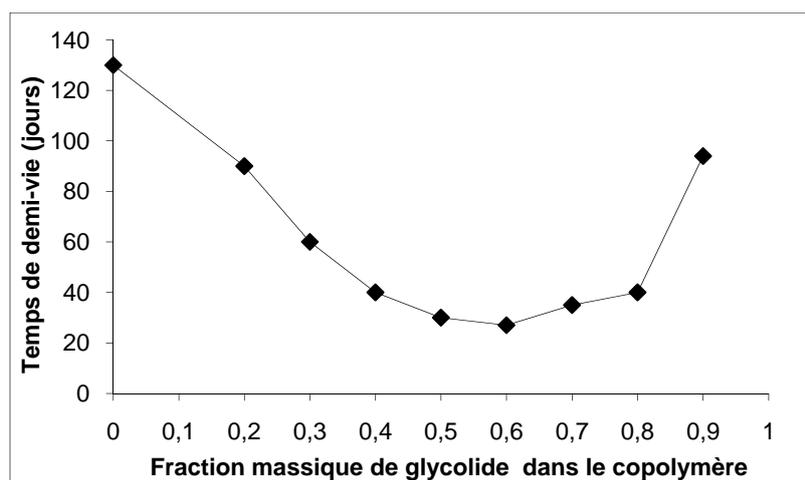


Figure IV-7. Temps de demi-vie des PDLGA en fonction de la teneur en glycolide <sup>[34]</sup>.

Toutes ces études de dégradation ont été effectuées *in vitro*. Cutright et al. <sup>[35, 36]</sup> ont quant à eux suivi la dégradation *in vivo* de PLLA, de PGA et de différents copolymères de PLGA et ont alors vérifié que l'influence de la teneur en glycolide est la même. Ces résultats seront confirmés 10 ans plus tard par Nakamura et al. <sup>[37]</sup>, qui constatent que la dégradation *in vivo* d'un PLLGA 50/50 est plus rapide que celles des PDLGA 90/10 et 80/20 et des PLLA.

- Masse molaire

Plus la masse molaire du polymère est faible et plus la production d'oligomères hydrosolubles est rapide, ce qui se traduit par une vitesse de dégradation plus grande. L'influence de ce paramètre est connue depuis longtemps puisque Pitt et al. <sup>[1]</sup> rapportent, dès 1981, un temps de dégradation beaucoup plus court pour un PLA de  $\bar{M}_n$  14 000 g/mol par rapport à un PLA de 49 000 g/mol (respectivement 28 et 60 semaines). Les mêmes observations ont été confirmées aussi bien *in vitro* <sup>[38, 39]</sup> qu'*in vivo* <sup>[40-42]</sup>.

Outre les masses molaires du polymère, la présence de résidus de faibles masses molaires de type oligomères, monomères ou catalyseurs présents dans le matériau PLA augmente sa vitesse de dégradation. Ainsi, la dégradation de films de PLA plastifiés par différentes quantités d'oligomères de PLA a révélé que plus la quantité d'oligomères est importante, plus la dégradation est rapide <sup>[43]</sup>. Ainsi, pour rendre un PLA ou un PLGA plus résistant à l'hydrolyse il est préférable d'éliminer les espèces de faibles masses molaires en purifiant le polymère <sup>[44, 45]</sup>.

- Orientation

L'orientation des chaînes de copolymères au sein de l'échantillon joue un rôle important sur la dégradation hydrolytique. Ginde et Gupta <sup>[3]</sup> ont comparé les vitesses de dégradation de pastilles et de fibres de PGA dont les cristallinités respectives sont de 38 et 35%. Malgré un taux de cristallinité comparable, les analyses aux rayons X aux petits angles révèlent que les chaînes sont moins bien ordonnées dans les pastilles, lesquelles se dégradent plus rapidement (malgré une cristallinité un peu plus importante).

Une autre étude s'est intéressée à la dégradation de fibres de PLLA. Celles-ci, obtenues par filage du polymère à l'état fondu, sont constituées de zones amorphes et cristallines dans lesquelles les chaînes sont plus ou moins orientées dans le sens de la fibre. Le suivi de dégradation de diverses fibres de PLLA a montré que plus les chaînes étaient ordonnées dans le sens de la fibre, plus l'hydrolyse était lente <sup>[46]</sup>. En effet, plus les chaînes sont orientées dans la fibre et moins l'eau est susceptible de pénétrer dans le matériau.

### I.3.2. Paramètres extrinsèques

- Addition de principes actifs

Dans le domaine des systèmes de libération de principe actif, les interactions entre la matrice polymère et celui-ci peuvent fortement influencer la dégradation du polymère et par la suite modifier le profil de libération du principe actif. Si le réactif chimique incorporé est acide, l'hydrolyse des liaisons ester du polymère est accélérée en raison de l'effet catalytique de cet acide. Par contre si le principe actif est basique, il peut avoir deux actions différentes. Soit une catalyse basique de la saponification des liaisons ester lorsque le principe actif est en excès par rapport aux extrémités carboxylique des chaînes de polymères, soit la neutralisation de ces extrémités carboxylique dans le cas contraire. Ce deuxième effet conduira donc à une réduction de l'autocatalyse. Par conséquent, l'ajout d'une base peut accélérer ou ralentir la dégradation selon l'importance relative de ces deux effets. La littérature reflète ainsi les contradictions concernant l'hydrolyse des PLA et PLGA en présence d'additifs de type basique.

La présence de principes actifs basiques tels que la thioridazine, la cinnarizine, l'indénolol et la clonidine (Figure IV-8) accélèrent la vitesse de dégradation de PLLA et de PDLLA <sup>[47-49]</sup>. Cette accélération est attribuée au phénomène de catalyse induit par les

groupes amine présents dans ces principes actifs. La vitesse de dégradation dépend aussi du  $pK_A$  apparent de l'acide conjugué de chacun des composés basiques. Plus le  $pK_A$  est grand et plus la dégradation est rapide.

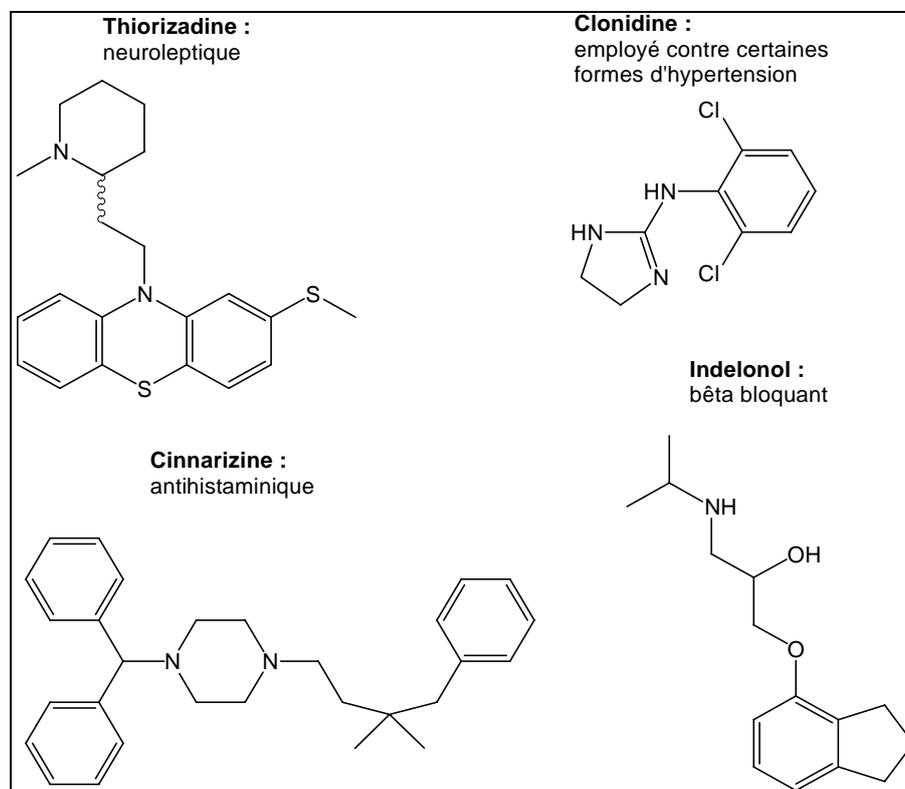


Figure IV-8. Formules chimiques et actions biologiques de la thioridazine, la cinnarizine, l'indénonol et la clonidine.

Zhang et al. <sup>[50]</sup> ont étudié l'effet de sels tels que  $Mg(OH)_2$ ,  $MgCO_3$ ,  $CaCO_3$  (utilisés comme anti-acide stomacal) et  $ZnCO_3$  (utilisé en dermatologie), sur l'absorption d'eau et la dégradation de films de PLGA 50/50. Les films contenant ces sels absorbent plus d'eau que les films sans additifs. Par contre, cette augmentation de la prise en eau ne conduit pas à une dégradation plus rapide mais plus lente au contraire. Les auteurs attribuent ce ralentissement au caractère basique des hydroxydes et carbonates qui neutralisent les acides carboxyliques formés au cours de l'hydrolyse.

La dégradation des PLA et PLGA en présence de principes actifs basiques apparaît très complexe puisque de nombreux paramètres entrent en ligne de compte (autocatalyse basique, neutralisation des acides carboxyliques terminaux formés, quantité et propriétés

chimiques du principe actif incorporé). Il est nécessaire de considérer tous ces paramètres pour comprendre l'effet des principes actifs basiques sur la dégradation des polyesters.

- pH du milieu de dégradation

Le pH *in vitro* du milieu de dégradation a un effet sur l'hydrolyse des polyesters. Comme précédemment, ce paramètre conduit à des résultats contradictoires dans la littérature.

Les premières études ont été effectuées sur des fils de sutures de Dexon<sup>®</sup> (PGA) et de Vicryl<sup>®</sup> (PLLGA 8/92) à pH 5,25 ; 7,44 et 10,06. Pour le Vicryl<sup>®</sup>, la dégradation semble la plus lente à pH 7. Dans le cas du Dexon<sup>®</sup>, aucune différence n'est observée entre le milieu neutre et le milieu acide alors que le milieu basique a un effet dramatique sur sa dégradation [52-56]. Dans la même période, et en contradiction avec ces résultats, Gilding and Reed [57] n'ont observé aucun effet du pH sur la dégradation de PLLGA 50/50 et PLLGA 70/30 dans 3 milieux de pH différents (des solutions tampons citrate-phosphate à pH 5 et 7 et une solution tampon d'acide borique-borax à pH 9). Les auteurs suggèrent que l'effet du pH est dominé par ceux combinés de la cristallinité et de l'hydrophobie des copolymères.

Vingt ans plus tard, Wu et Wang [33] ont quant à eux observé une augmentation de la vitesse de dégradation d'un PLGA 50/50 à pH 5 et une diminution à pH 9,24. A l'opposé, une autre étude sur la dégradation de deux PDLA (de masses molaires 25 000 et 95 000 g/mol) conclut à une dégradation plus rapide (évaluée par mesures des masses molaires) en milieu basique pour le PDLA de plus grande masse molaire ; alors que le PDLA de plus faible masse molaire est plus sensible aux pH acides [58]. A pH acide, la différence entre les deux PDLA peut s'expliquer, en chromatographie d'exclusion stérique, par l'élargissement du pic du PDLA 25 000 g/mol vers les faibles masses indiquant la présence d'oligomères solubles qui peuvent jouer un rôle important dans le procédé de catalyse. Par contre, à pH basique le PDLA 25 000 g/mol est moins affecté en début de dégradation qu'à pH acide. Ceci peut être dû aux ions carboxylates formés par la neutralisation des acides carboxyliques. Ainsi, l'attaque est concentrée à la surface du matériau en début de dégradation. De la même manière, Holy et al. [59] ont observé une nette augmentation de la vitesse de dégradation du PLGA 75/25 en milieu acide (pH 5) par rapport à des milieux de pH 6,4 et 7,4.

Pour conclure, nous pouvons affirmer que les milieux de dégradation très acides et très alcalins accélèrent la dégradation des PLGA. Par contre, la différence entre les milieux

peu acides et le milieu neutre est beaucoup moins marquée en raison de l'autocatalyse par les groupes carboxyles terminaux présents aux extrémités des chaînes.

- Plastifiants

L'incorporation d'un plastifiant, tout comme les principes actifs, va modifier la dégradation des polyesters. Une étude relate la plastification d'un PLA ( $\overline{M}_w=137\ 000\text{ g/mol}$ ) par des citrates d'ester <sup>[62]</sup>. La dégradation hydrolytique a été menée à pH=10,6, à 37°C. Le PLA non plastifié présente la plus faible perte de masse (environ 5% après 25 jours). Par contre, les échantillons plastifiés par 20% massique de citrates d'ester montrent des pertes de masse bien plus grandes sur cette même durée (20-25% pour les meilleurs plastifiants). Kranz et al. <sup>[63]</sup> ont quant à eux plastifié des films de PDLLA et de PLGA 50/50 par des citrates d'esters, puis ont suivi l'évolution de leurs propriétés mécaniques et de leur dégradation en fonction du temps d'exposition au milieu aqueux tamponné. La plastification des films de PDLLA entraîne une nette diminution de la  $T_g$  (43,5°C pour les films non plastifiés contre 30°C pour les films plastifiés par 10% massique de citrate de triéthyle, et 18,5°C pour les films plastifiés par 10% massique d'acétyle citrate de tributyle) qui devient inférieure à la température du milieu de dégradation. Ces films, alors dans un état caoutchouteux, subissent une diminution de leur masse molaire moyenne en poids beaucoup plus rapide que les films de PDLLA non plastifiés qui sont eux dans un état vitreux. Dans le cas du PLGA 50/50, la plastification ne rend pas la dégradation plus rapide puisque le film non plastifié est également dans un état caoutchouteux à 37°C, température du milieu. En fonction de la teneur en plastifiant et de sa nature acide ou basique, la dégradation hydrolytique sera plus ou moins rapide.

- Stérilisation

La technique la plus classique pour détruire toutes formes de bactéries est la stérilisation à la vapeur. Bien sûr, cette technique ne peut être appliquée à la stérilisation des PLA et PLGA puisque les températures atteintes entraîneraient la déformation des polymères et que la vapeur d'eau haute pression commencerait à provoquer l'hydrolyse.

En conséquence, les stérilisations par radiation sont des techniques de choix pour ces polymères. L'influence des irradiations  $\gamma$  sur la dégradation des copolymères de lactide et de glycolide a été étudiée. L'étude a montré qu'en général, des doses de 2,5 Mrad (« radiation

absorbed dose ») sont suffisantes pour stériliser de manière convenable les dispositifs destinés à un usage pharmaceutique ou biomédical. Les rayons gamma induisent des changements structuraux liés à des réactions de scission et de réticulation, qui peuvent modifier la vitesse de dégradation des polymères. Les analyses SEC mettent en évidence une diminution des masses molaires moyennes en poids des PLGA 75/25 et 50/50 irradiés (baisse de 25% environ après irradiation <sup>[60]</sup>). Dans une étude détaillée, Nugroho et al. <sup>[61]</sup> ont confirmé l'effet des radiations  $\gamma$  sur la dégradation du PLLA. Plus la dose d'irradiation est forte et plus la masse molaire, la température de fusion et de transition vitreuse du polyester diminuent. La diminution de ces différents paramètres induite par les rayons  $\gamma$  va donc influencer la vitesse de dégradation hydrolytique des polyesters.

### I.3.3. Conclusion

Les facteurs qui peuvent affecter la vitesse de dégradation des PLA et des PLGA sont nombreux et ont été peu à peu identifiés. Tous ces paramètres doivent être pris en compte afin de contrôler le mécanisme de dégradation en fonction de l'application souhaitée. Pour résumer, les principaux facteurs qui conduisent à augmenter la vitesse de dégradation des PLGA sont :

- Une forte teneur en glycolide dans des copolymères amorphes dont les masses molaires moyennes en masse ne dépassent pas 100 000 g/mol.
- L'incorporation d'additifs (principe actif et/ou plastifiant).
- Une épaisseur du matériau supérieur à 0,2 mm.

## II. ETUDE DE LA DEGRADATION HYDROLYTIQUE DES PDLGA *IN VITRO*

### II.1. Techniques utilisées pour évaluer la dégradation

Comme nous l'avons constaté à travers le paragraphe I, les mécanismes de dégradation hydrolytique des PDLGA sont très complexes puisqu'ils sont influencés par plusieurs paramètres, parfois difficiles à contrôler. Pour suivre la dégradation et déterminer

son ampleur au cours du temps, il est nécessaire de l'évaluer au moyen de plusieurs techniques.

Notre étude de dégradation a été réalisée en milieu PBS pH 7,4 (tampon phosphate) à 37°C et nous avons, tout d'abord, choisi de mesurer l'absorption d'eau par les copolymères ainsi que la perte de masse au cours du temps. La quantité d'eau absorbée par le polymère, évaluée proportionnellement à sa masse (WA), et la perte de masse (WL) sont calculées par les relations suivantes :

$$WA (\%) = \frac{W_1 - W_2}{W_2} \times 100$$

$$WL (\%) = \frac{W_0 - W_2}{W_0} \times 100$$

Où  $W_0$  est la masse initiale en polymère,  $W_1$  est la masse du polymère après un temps  $t$  de dégradation et  $W_2$  est la masse du polymère après un temps  $t$  de dégradation estimée après séchage.

La dégradation hydrolytique a également été estimée en suivant la production d'acide L-lactique dans le milieu de dégradation. Le processus de scission hydrolytique des poly(D,L-lactide) conduit à la production d'acides L-lactique et D-lactique. En supposant que cette réaction ne soit pas stéréodépendante et qu'elle intervienne avec la même probabilité dans les unités monomères L-lactyle et D-lactyle, alors les quantités des deux énantiomères de cet acide sont équivalentes.

Nous avons également suivi les variations de pH du milieu de dégradation. Cette mesure peut fournir des informations quant à la production totale en acides lactique et glycolique dans le milieu.

Dans un premier temps, nous avons étudié la dégradation des différents PDLGA copolymères de D,L-lactide et de glycolide synthétisés. Ces copolymères, de  $\bar{M}_n$  environ 20 000 g/mol, se présentent sous forme de poudre et possèdent des compositions différentes. Dans un second temps, nous avons voulu évaluer l'influence de la mise en forme sur la dégradation du PDLGA. Aussi, nous avons évalué la dégradation d'un PDLGA commercial extrudé sous forme de joncs, plastifié ou non.

## II.2. PDLGA sous forme de poudres

Les copolymères de D,L-lactide et de glycolide ont été synthétisés dans les conditions décrites dans le chapitre II. Ils présentent des compositions différentes (Tableau IV-1) mais ont tous une masse molaire d'environ 20 000 g/mol. Ces derniers ont été placés sous forme de poudre dans le milieu de dégradation (PBS, pH 7,4 à 37°C). Nous avons également suivi la dégradation d'un homopolymère de D,L-lactide de masse molaire équivalente.

Tableau IV-1. Nom des différents copolymères et leur composition molaire et massique réelles.

Nom des copolymères (LA/GA)	Composition molaire réelle (%)	Composition massique réelle (%)
PDLGA 70/30	70/30	75/25
PDLGA 60/40	63/37	68/32
PDLGA 50/50	52/48	57/43
PDLGA 40/60	42/58	47/53
PDLLA 100/0	100/0	100/0

### II.2.1. Evaluation de l'absorption d'eau \*

Pour toutes les poudres de copolymères placées en dégradation, l'absorption d'eau est faible pendant les 2 premières semaines puisqu'elle est de l'ordre de 50% de la masse initiale de copolymères (Figure IV-9). Pour le PDLLA, l'absorption d'eau n'évolue guère sur toute la période d'étude et reste toujours inférieure à 100%. Par contre, pour tous les PDLGA testés la quantité d'eau absorbée augmente de façon significative après 4 à 6 semaines de dégradation ; à l'exception du PDLGA 70/30 qui est le copolymère le moins hydrophile et pour lequel la dégradation est négligeable sur la durée de l'expérience (voir II.2.2). Pour les PDLGA 60/40 et 50/50, les pourcentages d'eau absorbée augmentent très nettement à partir de 6 et 4 semaines respectivement. Puis après 7 à 8 semaines, la quantité d'eau absorbée diminue, alors que les poudres se délitent et que leur dégradation devient importante (voir II.2.2). Pour les PDLGA 40/60 et 30/70, cette prise d'eau s'accroît après environ 5 semaines. Par contre, cette absorption est moins marquée que pour les deux copolymères précédents. Les différentes évolutions de l'absorption d'eau, notamment l'augmentation nette de la prise en eau, reflètent sans doute les inexactitudes des mesures car il est, en effet, difficile d'essuyer

---

\* Les mesures d'absorption d'eau ont été dupliquées lors de la dégradation du PDLGA 50/50. Celles-ci ont révélées une marge d'erreur de 5 à 20%.

de manière reproductible des poudres de copolymères plus ou moins agglomérées ; aussi il est préférable de suivre l'évolution de la dégradation par d'autres paramètres.

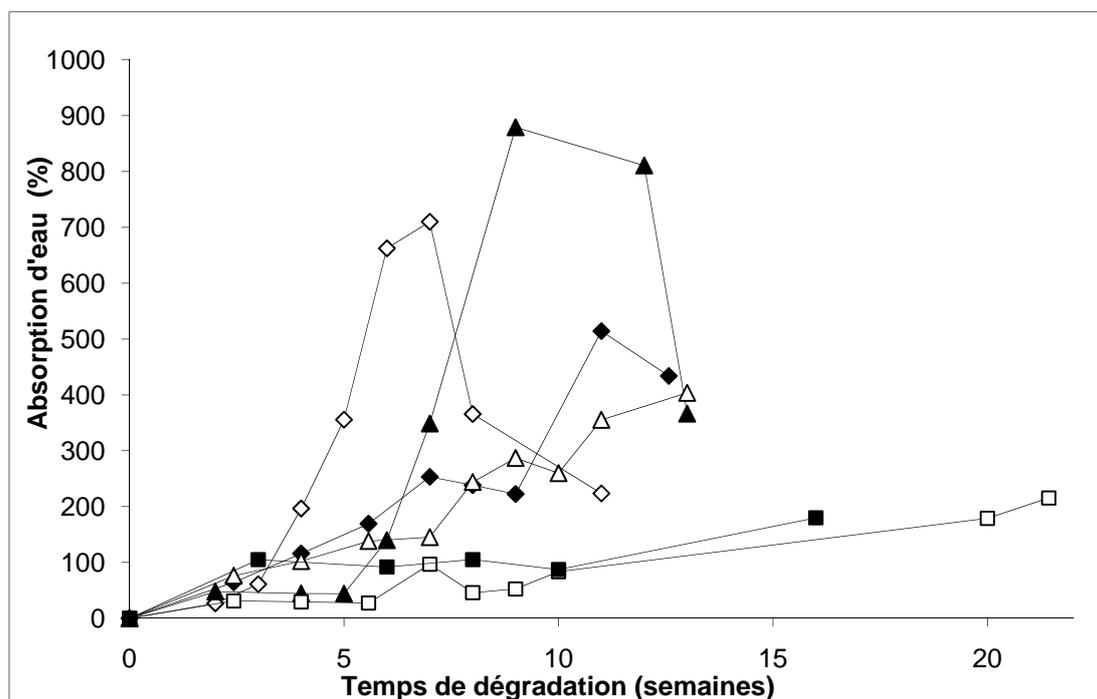


Figure IV-9. % d'eau absorbée par les copolymères en fonction du temps de dégradation : (■) PDLGA, (□) PDLGA 70/30, (▲) PDLGA 60/40, (◇) PDLGA 50/50, (◆) PDLGA 40/60, (△) PDLGA 30/70.

### II.2.2. Evaluation de la perte de masse \*

L'évaluation de la perte de masse (Figure IV-10) ne révèle pas de dégradation significative pour l'homopolymère de D,L-lactide, pas même après plus de 4 mois en milieu aqueux tamponné. On rappelle ici que le temps de demi-vie (durée pour laquelle la perte de masse est de 50%), noté  $t_{1/2}$ , pour un PDLGA est estimé dans la littérature à 6-8 mois <sup>[66]</sup>.

Le PDLGA70/30, copolymère le plus riche en D,L-lactide que nous avons étudié, se dégrade lentement. Il est nécessaire de placer cet échantillon en dégradation pendant environ 20 semaines pour que l'étendue de la dégradation soit importante (perte de masse de près de 90%). Pour tous les autres PDLGA, la dégradation hydrolytique est beaucoup plus rapide puisqu'après 12 semaines environs les échantillons ont perdu près de 90% de leurs masses initiales. Nous pouvons donc considérer que ces copolymères sont largement dégradés après 3 mois. Plus la teneur en glycolide est importante dans les copolymères testés et plus sa

\* Les mesures de perte de masse ont été dupliquées lors de la dégradation du PDLGA 50/50. Celles-ci ont révélées une marge d'erreur de l'ordre de 5%.

dégradation débute rapidement. Ainsi, sur la figure IV-10, nous pouvons constater que la dégradation du PDLGA 30/70 commence à partir de 2 semaines, puis celles des PDLGA 50/50 et 40/60 débutent aux environs de 4 semaines et enfin le PDLGA 60/40 commence à se dégrader après 6 semaines. Par contre, l'évolution de la perte de masse augmente plus rapidement pour le PDLGA 50/50 que pour les deux autres PDLGA. Néanmoins, après 10 semaines les pertes de masse sont similaires pour les trois copolymères.

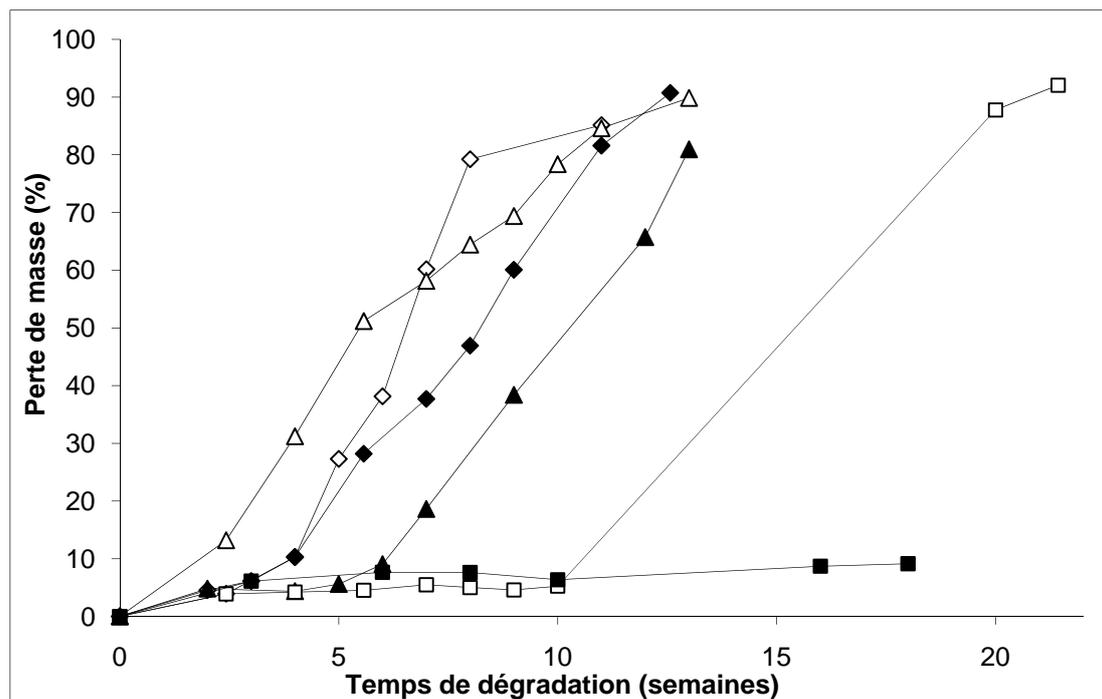


Figure IV-10. Evolution de la perte de masse des copolymères en fonction du temps de dégradation : (■) PDLLA, (□) PDLGA 70/30, (▲) PDLGA 60/40, (◇) PDLGA 50/50, (◆) PDLGA 40/60, (△) PDLGA 30/70.

Une manière d'interpréter ces résultats est de se reporter au diagramme (Figure IV-11) établi par Li <sup>[26]</sup>. Ce diagramme ternaire permet de prédire le comportement en dégradation des PLGA en fonction de leur composition. Les zones C de la Figure IV-11 correspondent aux copolymères initialement semi-cristallins et les zones A aux polymères initialement amorphes. Intéressons-nous aux copolymères initialement amorphes puisque c'est le cas des PDLGA que nous avons étudiés. La zone du diagramme correspondant aux copolymères PDLGA amorphes est divisée en 3 sous-domaines A1, A2 et A3. La zone A1 correspond aux copolymères qui resteront amorphes au cours de la dégradation en raison de la grande irrégularité des chaînes de copolymères. Leur dégradation conduira alors à la formation d'objets creux. La dégradation des copolymères de la zone A2 conduira à des

structures creuses qui cristalliseront partiellement. Pour les copolymères de la zone A3, la surface et l'intérieur cristalliseront, ce qui ne conduira à aucune structure creuse.

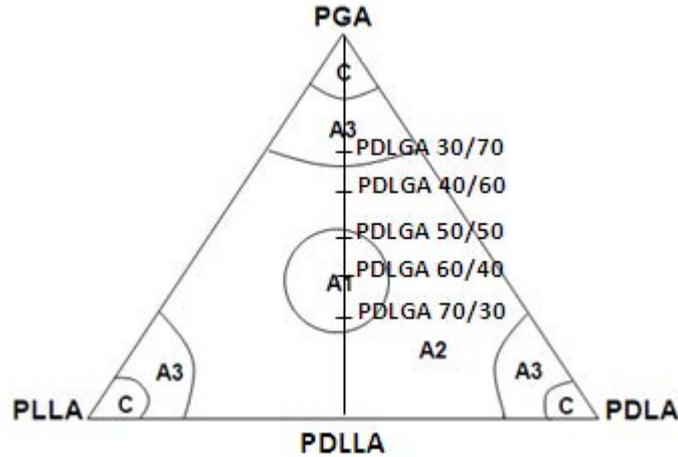


Figure IV-11. Représentation schématique du comportement des PDLGA lors de la dégradation <sup>[26]</sup>.

Les poudres de PDLGA pour lesquelles nous avons étudié la dégradation hydrolytique se situent dans ces 3 sous-domaines selon leur composition chimique. Les PDLGA de composition 70/30, 60/40 et 50/50 sont situés dans la zone A1. Selon le diagramme, ces trois PDLGA restent amorphes tout au long de la dégradation. La vitesse d'hydrolyse est alors conditionnée par leur seule teneur en unités glycolidyle (PDLGA 70/30 < PDLGA 60/40 < PDLGA 50/50) ; ce que nous observons (Figure IV-10). Les copolymères de composition 40/60 et 30/70 appartiennent respectivement aux zones A2 et A3 et par conséquent cristallisent pendant la dégradation. En raison de la forte teneur en unités glycolidyle du PDLGA 30/70, sa dégradation débute alors plus rapidement que pour les autres copolymères. Par contre, la formation de zones cristallines au cours de la dégradation entraîne une plus grande résistance aux attaques hydrolytiques d'où un changement de cinétique de dégradation (Figure IV-10). Il en est de même pour le PDLGA 40/60 pour lequel la dégradation commence au même moment que celle du PDLGA 50/50. Par conséquent, la vitesse de dégradation entre 4 et 10 semaines est plus faible pour les PDLGA 30/70 et 40/60 que pour le PDLGA 50/50.

Pour conclure, nous constatons que l'évolution de la perte de masse est en accord avec l'absorption d'eau puisque, pour chaque PDLGA, la perte de masse devient significative lorsque la quantité d'eau absorbée augmente fortement. Il est ainsi nécessaire que les copolymères aient absorbé suffisamment d'eau pour que la perte de masse débute ; d'où la période d'induction observée sur la courbe de perte de masse.

### II.2.3. Evaluation de la production d'acide lactique

La figure IV-12 représente le pourcentage d'acide lactique libéré par le copolymère au cours de la dégradation. Ces différentes courbes suivent globalement la même tendance que celles correspondant à la perte de masse (Figure IV-10). L'homopolymère et le PDLGA 70/30 ne sont pas dégradés de façon significative pendant la durée de l'étude, alors que tous les autres copolymères sont largement dégradés sur cette durée. Les vitesses de dégradation des copolymères peuvent être classées dans l'ordre croissant suivant :  $PDLLA \leq PDLGA\ 70/30 < PDLGA\ 60/40 < PDLGA\ 50/50 \leq PDLGA\ 40/60 < PDLGA\ 30/70$ .

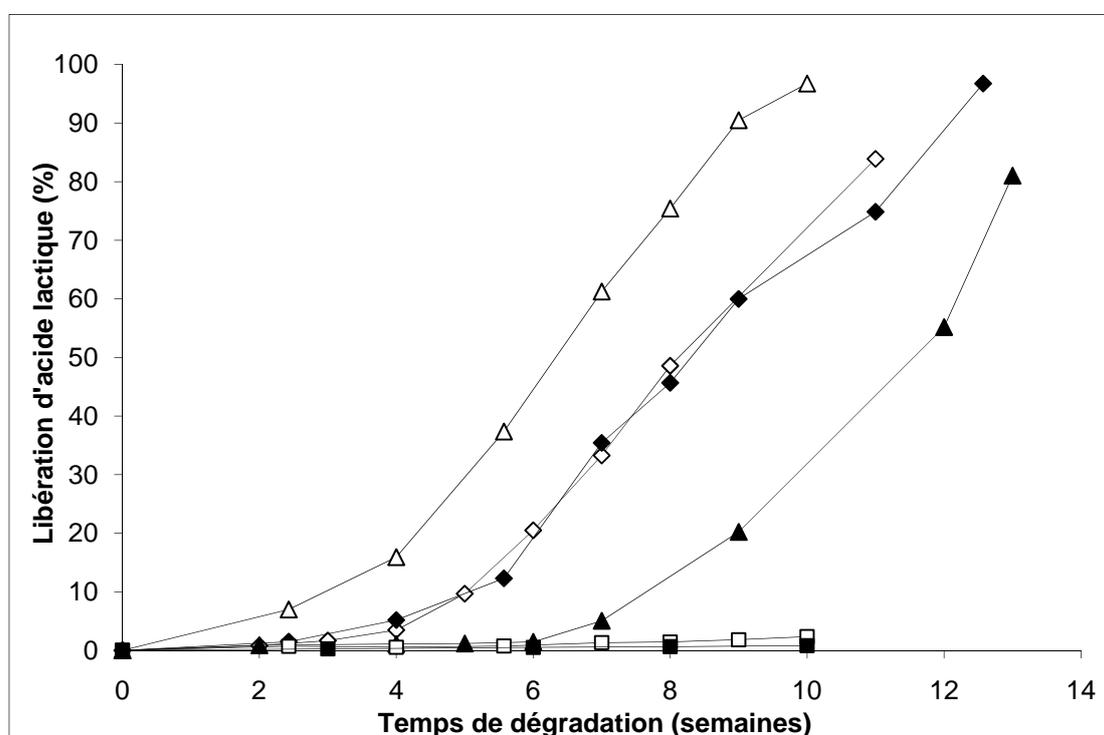


Figure IV-12. % d'acide lactique libéré par les copolymères en fonction du temps de dégradation : (■) PLLA, (□) PDLGA 70/30, (▲) PDLGA 60/40, (◇) PDLGA 50/50, (◆) PDLGA 40/60, (△) PDLGA 30/70.

La production et la libération d'acide lactique ont lieu légèrement plus tard que la perte de masse. Ce phénomène s'explique par la production initiale d'oligomères hydrosolubles au cœur de la matrice qui diffusent hors de celle-ci et qui ne sont pas détectés par l'enzyme spécifique au dosage de l'acide L-lactique. Ainsi, lorsque des oligomères hydrosolubles commencent à diffuser hors des PDLGA, on observe bien une perte de masse tandis qu'aucun acide n'a été formé. La diffusion des oligomères est donc plus rapide que la dégradation totale des chaînes de copolymères.

### II.2.4. Evolution de la variation du pH du milieu

Les variations de pH du milieu de dégradation (Figure IV-13) sont totalement en accord avec la perte de masse et la production d'acide lactique dans le milieu (milieu de dégradation tamponné à pH 7,4 qui n'est pas renouvelé au cours du temps). Tant que la dégradation est négligeable, et par conséquent que la perte de masse et le pourcentage d'acide dans le milieu sont minimales, le pH du milieu conserve sa valeur initiale de 7,3-7,4. Par contre, dès que la matrice copolymère se dégrade et entraîne la production conséquente d'acides lactique et glycolique, le pH du milieu de dégradation diminue malgré son pouvoir tampon.

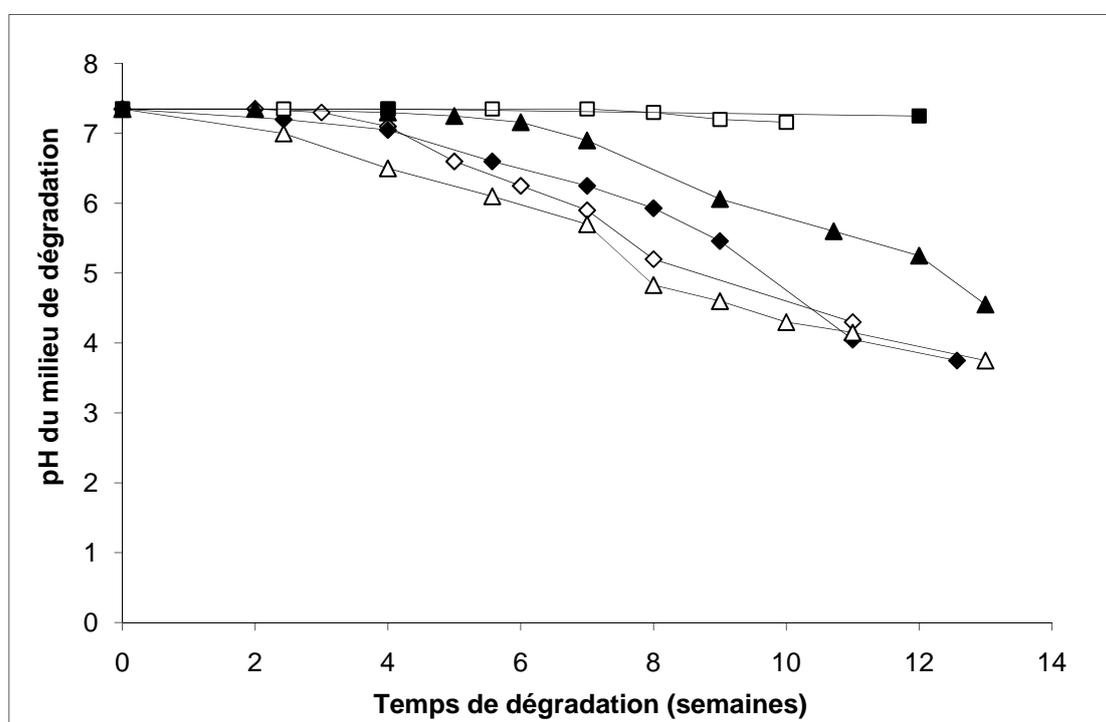


Figure IV-13. Evolution du pH du milieu de dégradation en fonction du temps de dégradation : (■) PDLGA, (□) PDLGA 70/30, (▲) PDLGA 60/40, (◇) PDLGA 50/50, (◆) PDLGA 40/60, (△) PDLGA 30/70.

### II.2.5. Conclusion

A l'exception du PDLGA 30/70 pour lequel la perte de masse débute dès la deuxième semaine de dégradation, nous observons une période d'induction (Figures IV-9 et IV-11) pour tous les copolymères, qui correspond à l'absorption d'eau par les PDLGA et à l'initiation de la dégradation. Lorsque les oligomères ont une masse molaire suffisamment faible pour être hydrosolubles et diffuser hors de la matrice, on observe alors le début de la perte de masse, suivie par la formation d'acide lactique lors de l'hydrolyse de ces oligomères.

D'ailleurs cette production d'acide s'accompagne d'une diminution du pH du milieu aqueux tamponné.

Le suivi de la dégradation hydrolytique de tous les PDLGA sous forme de poudres, à l'exception du PDLGA 70/30, montre que leurs vitesses de dégradation sont rapides puisqu'ils sont très largement dégradés après 3 mois. Cependant, ces temps de vie des PDLGA ( $\overline{M}_n \approx 20\ 000$  g/mol) sont légèrement plus grands que ceux requis pour l'application biomédicale envisagée. Toutefois, il ne faut pas oublier que la vitesse de dégradation des PDLGA est influencée par différents paramètres, notamment la taille de l'échantillon et la présence d'additifs. En effet, l'épaisseur des dispositifs de PDLGA prévus dans le cadre de l'application est supérieure à celle des poudres. Par conséquent, l'effet autocatalytique, s'il y en a un, sera plus important et conduira à une accélération des vitesses de dégradation. D'autre part, nous avons envisagé d'incorporer des plastifiants lors de la mise en forme des PDLGA, à la fois pour modifier leurs propriétés mécaniques mais également pour accroître leur vitesse de dégradation hydrolytique. Pour s'approcher au mieux de la vitesse de dégradation *in vitro* des endoprothèses en PDLGA, nous avons extrudé un PDLGA commercial sous forme de joncs, avec ou sans plastifiants.

### II.3. Joncs de PDLGA, plastifié ou non

Après avoir étudié la dégradation de PDLGA de différentes compositions sous forme de poudre, nous avons suivi la dégradation hydrolytique d'un PDLGA 50/50 commercial extrudé sous forme de joncs pour évaluer l'influence de cette mise en forme. Trois formulations distinctes de joncs de PDLGA ont été étudiées : des joncs de PDLGA plastifiés par 4% massique D,L-lactide, des joncs de PDLGA plastifiés par 1% massique d'aspirine et des joncs non plastifiés. La masse molaire viscosimétrique des joncs de PDLGA est d'environ 70 000 g/mol et les diamètres des joncs sont de 0,65 mm pour les joncs plastifiés, et de 0,9 mm pour les joncs non plastifiés. La dégradation de ces joncs sera comparée à la fois au produit commercial fourni sous forme de petits granulés dont l'épaisseur (0,1 à 0,4 mm) est inférieure au diamètre des joncs (sa  $\overline{M}_v$  initiale vaut 110 000-115 000 g/mol), mais aussi à la dégradation de nos PDLGA 50/50 (de  $\overline{M}_n \approx 20\ 000$  g/mol) placés en milieu de dégradation sous forme de poudre.

Ainsi, nous avons voulu évaluer l'influence de différents paramètres :

- L'effet de la taille de l'objet : le PDLGA commercial est étudié sous forme de granulés ou de joncs.
- L'effet de l'ajout de plastifiants : les joncs de PDLGA commercial sont plastifiés ou non.
- L'effet de la masse molaire : comparaison entre le PDLGA 50/50 sous forme de poudre de  $\overline{M}_n = 20\ 000$  g/mol et les granulés de PDLGA 50/50 commercial de  $\overline{M}_v = 110\ 000-115\ 000$  g/mol.

### II.3.1. Mise en évidence du type de dégradation selon la taille de l'objet

Dans le paragraphe I, nous avons exposé les différents types de dégradation des polyesters aliphatiques. Si la vitesse de diffusion de l'eau dans le matériau est plus faible que la vitesse d'hydrolyse des chaînes alors le matériau polymère subit une érosion de sa surface. Toutefois, ce mécanisme de dégradation est très peu observé dans le cas des polylactides et des PLGA. En général, ces polymères se dégradent de façon homogène ou hétérogène. Soit l'ensemble de la matrice polymère s'hydrolyse à la même vitesse (dégradation homogène), soit le cœur de la matrice se dégrade plus rapidement que la surface suite à un effet autocatalytique à l'intérieur du polymère (dégradation hétérogène). Rappelons qu'il a été démontré que les copolymères de lactide et de glycolide s'hydrolysent selon un mécanisme hétérogène lorsque leur taille excède 200 à 300  $\mu\text{m}$ .

Les échantillons que nous avons placés dans le milieu de dégradation hydrolytique ont un diamètre supérieur à cette limite. Il semble alors logique que ceux-ci subissent une dégradation de type hétérogène. Les joncs de PDLGA 50/50 commercial n'ont pas été analysés par SEC/MALLS puisqu'avant étude de la dégradation, ces joncs ne sont pas totalement solubles dans le THF en raison de leur forte teneur en glycolide. Après avoir été placés en dégradation, ces joncs se sont révélés encore moins solubles dans le THF, ce qui est sans doute le signe d'un changement de microstructure induit par le phénomène de dégradation. Pour tenter de mettre en évidence le caractère hétérogène de la dégradation, autrement que par SEC/MALLS, il est possible de réaliser une analyse visuelle des échantillons.

Ainsi les joncs, qui ont été retirés tout au long du suivi de dégradation, peuvent être observés en microscopie optique contrairement aux poudres et aux granulés. Aux premiers instants de la dégradation, les joncs conservent leur forme initiale et leur diamètre reste régulier. Lorsque la prise en eau est conséquente, les joncs sont toujours bien définis, mais on commence à observer des « réservoirs » contenant une phase « liquide » aqueuse sûrement composée de produits de dégradation (Figure IV-14, A). Une fois que les oligomères contenus dans ce « réservoir » ont une masse molaire suffisamment faible pour devenir hydrosolubles, ils vont alors diffuser hors du jonc, ce qui conduit à la formation d'un objet creux (Figure IV-14, B). Grâce à cette analyse visuelle, nous avons pu constater que la dégradation des joncs est de nature hétérogène puisqu'on observe une différenciation entre la dégradation du cœur et de la surface du jonc conduisant à la formation d'objets creux.

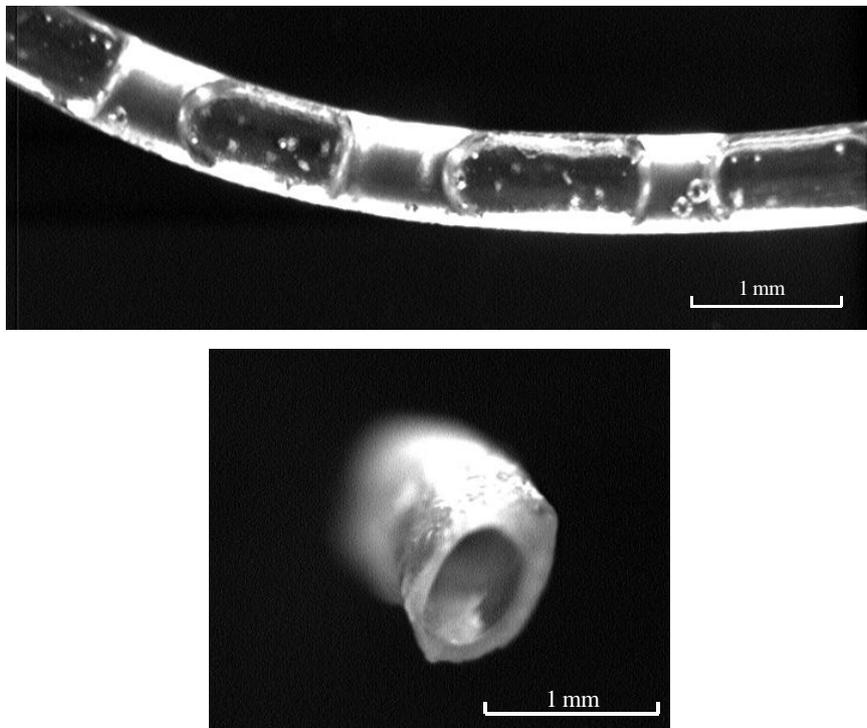


Figure IV-14. Clichés de microscopie optique A) d'un jonc de PDLGA plastifié par du D,L-lactide après 10 jours en dégradation, B) d'un jonc de PDLGA après 24 jours en dégradation.

En raison de leur plus petite taille et surtout de leur délitement rapide, les poudres et les granulés n'ont pas pu être observés de cette manière. Toutefois, nous pouvons déjà estimer une vitesse de dégradation plus rapide des joncs quel que soit le type de dégradation des poudres et des granulés. En effet, si la dégradation des poudres et des granulés est homogène alors elle est forcément plus lente que celle des joncs. Si elle est hétérogène, la

taille des poudres et des granulés étant inférieure à celle des joncs l'autocatalyse sera moins importante et la dégradation sera plus lente.

Nous allons maintenant présenter les résultats du suivi de dégradation des différents joncs et étudier l'influence de la plastification sur la vitesse de dégradation.

### II.3.2. Suivi de dégradation des différents joncs

#### II.3.2.a. Evaluation de l'absorption d'eau

L'évolution de la prise en eau des joncs est similaire à celle des poudres (Figure IV-15). Au début de la dégradation, l'absorption d'eau est relativement faible puis augmente très fortement jusqu'à un maximum avant de diminuer une fois que la matrice est très dégradée (II.3.2.b). Cependant, si l'on compare les joncs à la poudre pour une même composition chimique (PDLGA 50/50), les joncs absorbent l'eau plus rapidement. D'ailleurs, selon le type de joncs, l'absorption massive d'eau débute plus ou moins vite. Ainsi, les joncs plastifiés par l'aspirine absorbent l'eau plus rapidement que les joncs plastifiés par le D,L-lactide, qui eux-mêmes absorbent plus rapidement que les joncs non plastifiés. Enfin, l'absorption d'eau par les granulés de PDLGA débute beaucoup plus tardivement que pour les joncs (environ 6 semaines). L'incorporation des plastifiants tend donc à augmenter l'hydrophilie des joncs, ce facilite l'absorption d'eau. D'autre part, les joncs plastifiés présentent des valeurs de  $T_g$  plus faibles (respectivement de 39 et 36°C pour les joncs plastifiés par du D,L-lactide et ceux plastifiés par de l'aspirine) que les granulés et les joncs non plastifiés (de l'ordre de 45°C). Ainsi, la diminution de la  $T_g$  des joncs plastifiés entraîne une plus grande mobilité des chaînes macromoléculaires qui facilite là encore l'absorption d'eau. De plus, dans le cas des joncs plastifiés par de l'aspirine, la  $T_g$  est du même ordre de grandeur que la température du milieu. Ces joncs plastifiés par l'aspirine ne sont donc plus dans un état vitreux mais quasi-caoutchouteux, ce qui améliore la diffusion de l'eau.

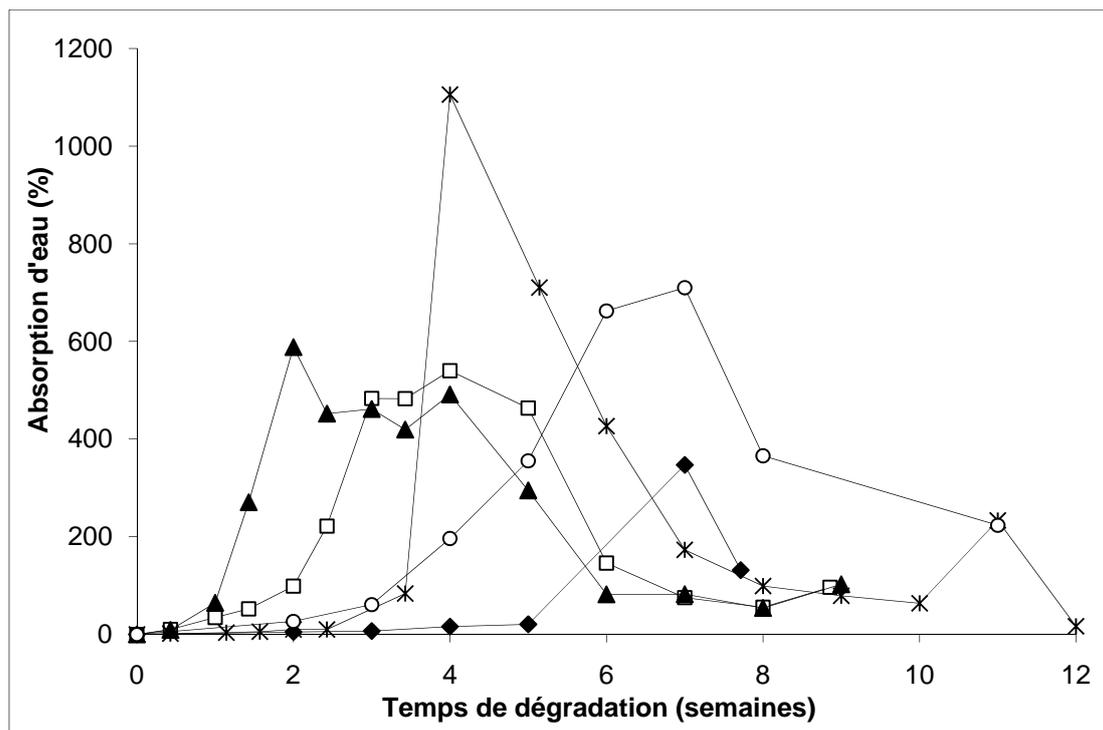


Figure IV-15. % d'eau absorbée par les copolymères en fonction du temps de dégradation : (○) PDLGA 50/50 sous forme de poudre, (◆) PDLGA 50/50 commercial en granulés, (✱) joncs PDLGA 50/50 commercial, (□) joncs PDLGA 50/50 commercial plastifiés par du D,L-lactide, (▲) joncs PDLGA 50/50 commercial plastifiés par de l'aspirine.

### II.3.2.b. Evaluation de la perte de masse

Le suivi de la perte de masse en fonction du temps de dégradation (Figure IV-16) montre que tous les joncs et granulés sont largement dégradés (perte de masse supérieure à 80%) après 7 semaines alors que, sur cette même période, le PDLGA sous forme de poudre a conservé environ 40% de sa masse initiale. Si l'on considère le temps de demi-vie, nous constatons que les échantillons qui se dégradent le plus rapidement sont les joncs plastifiés par de l'aspirine (2 semaines), puis les joncs plastifiés par du D,L-lactide (3 semaines) et enfin les joncs non plastifiés (3,5 semaines). Ceci semble logique dans la mesure où l'aspirine possède une fonction acide qui peut catalyser l'hydrolyse du matériau. Le lactide, quant à lui, doit d'abord subir sa propre hydrolyse avant de jouer son rôle d'accélérateur. Le PDLGA commercial sous forme de granulés se dégrade plus lentement que les joncs (temps de demi-vie d'environ 6 semaines) bien que leur diamètre soit plus faible que celui des joncs. L'explication est ici liée à la masse molaire du PDLGA, plus faible dans le cas des joncs et également à l'effet accru de l'autocatalyse pour ces derniers (lié au diamètre). Enfin, les joncs

plastifiés, plus hydrophiles, absorbent plus facilement l'eau ce qui conduit à augmenter leur vitesse de dégradation hydrolytique.

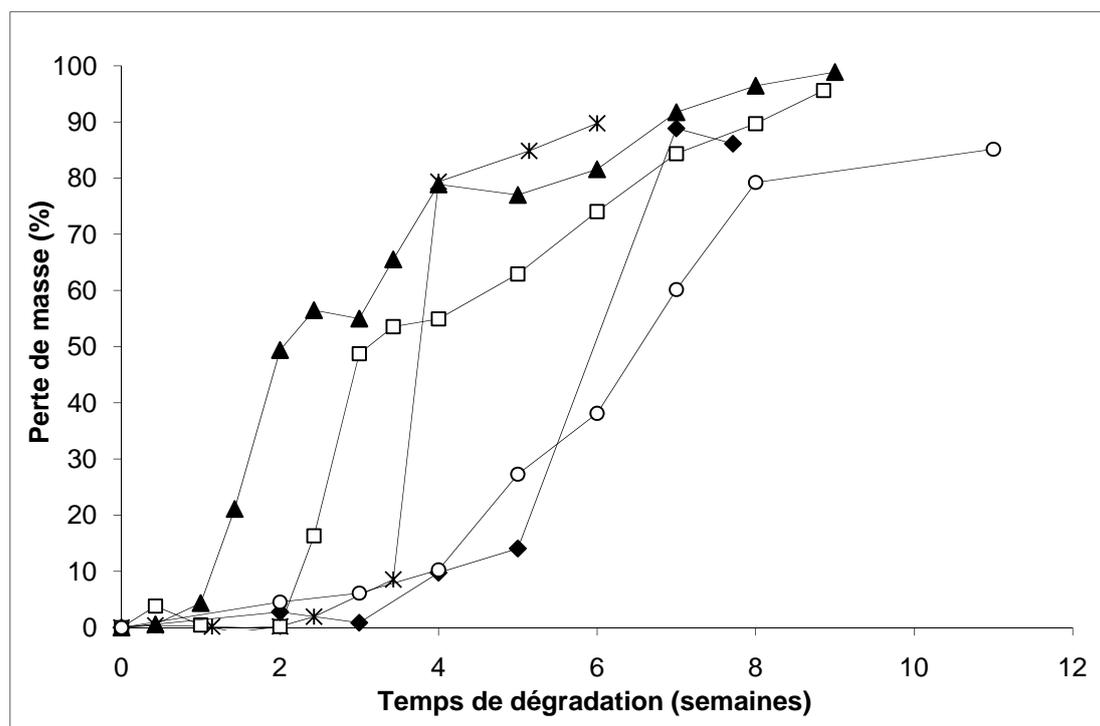


Figure IV-16. Evolution de la perte de masse des copolymères en fonction du temps de dégradation : (○) PDLGA 50/50 sous forme de poudre, (◆) PDLGA 50/50 commercial en granulés, (✱) joncs PDLGA 50/50 commercial, (□) joncs PDLGA 50/50 commercial plastifiés par du D,L-lactide, (▲) joncs PDLGA 50/50 commercial plastifiés par de l'aspirine.

### II.3.2.c. Evaluation de la production d'acide lactique

Le profil de la courbe de libération d'acide lactique en fonction du temps de dégradation est en accord avec la courbe de perte de masse (Figure IV-17). Les joncs plastifiés par de l'aspirine, dont la masse diminue rapidement, libèrent de l'acide lactique de manière significative avant que les joncs plastifiés par du D,L-lactide n'en produisent eux-mêmes. La production d'acide lactique dans le milieu de dégradation est en accord avec la perte de masse, laquelle débute plus tôt que la formation d'acide lactique. Ce phénomène est en accord avec la production d'oligomères hydrosolubles qui diffusent hors de la matrice de copolymère, mais qui ne sont pas détectés par l'enzyme spécifique au dosage de l'acide L-lactique.

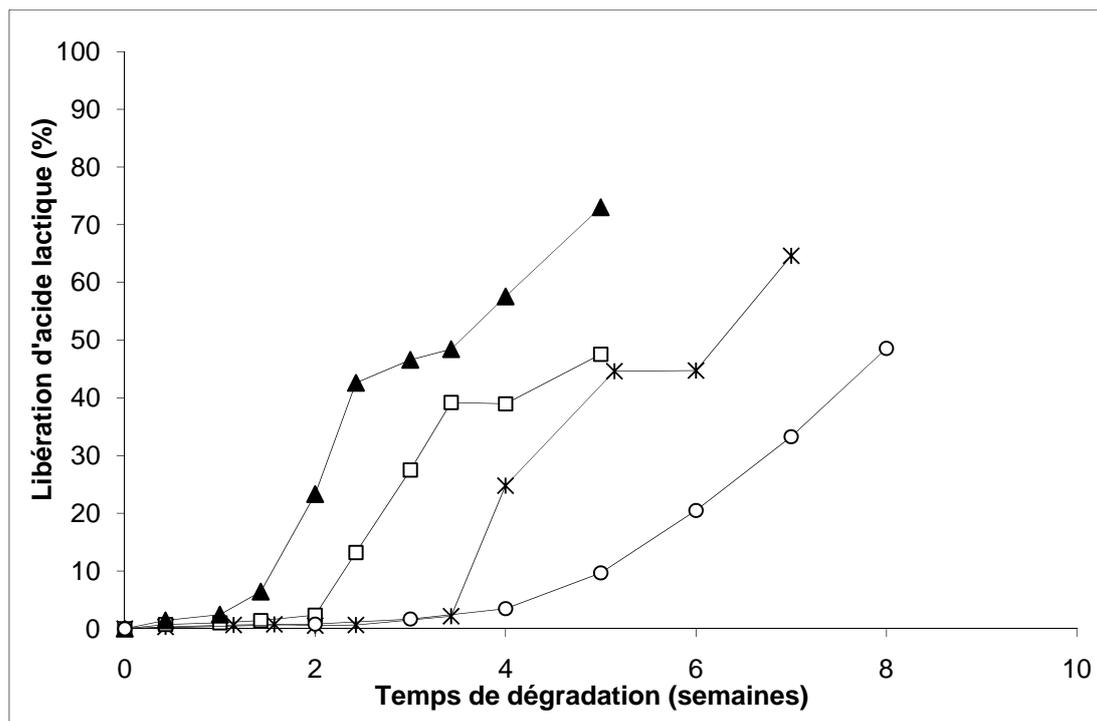


Figure IV-17. % d'acide lactique libéré par les copolymères en fonction du temps de dégradation : (○) PDLGA 50/50 sous forme de poudre, (✱) joncs PDLGA 50/50 commercial, (□) joncs PDLGA 50/50 commercial plastifiés par du D,L-lactide, (▲) joncs PDLGA 50/50 commercial plastifiés par de l'aspirine.

Les courbes de perte de masse et de libération d'acide lactique sont de type sigmoïde, typiques d'une dégradation hétérogène. Dans un premier temps, nous constatons une période d'induction qui correspond à l'absorption d'eau par la matrice polymère. La dégradation débute alors à l'intérieur des joncs de PDLGA et les chaînes macromoléculaires présentes dans le matériau se dégradent au fur et à mesure jusqu'à atteindre une masse molaire suffisamment faible pour pouvoir diffuser hors de la matrice copolymère ; d'où le brutal changement de pente observé sur les courbes de perte de masse et de libération d'acide lactique.

Les plastifiants mélangés aux PDLGA lors de leur mise en forme pour modifier leurs propriétés mécaniques, permettent également d'accélérer leur dégradation. Nous avons choisi ces deux molécules de plastifiants car le D,L-lactide est présent en fin de copolymérisation et l'aspirine possède des propriétés d'antiagrégant plaquettaire ; mais également car l'hydrolyse de ces deux molécules conduit à la formation de différents acides (acide lactique et acide salicylique) qui favorisent l'autocatalyse de la dégradation des PDLGA. Le suivi de la dégradation met en évidence cette autocatalyse puisque les joncs plastifiés s'hydrolysent plus rapidement que les joncs non plastifiés.

II.3.2.d. Evolution de la variation du pH du milieu

Dès que la dégradation débute, que ce soit en termes de perte de masse ou en termes de libération d'acide lactique, le pH du milieu de dégradation commence à diminuer (Figure IV-18). Pour les différents types de joncs, la diminution du pH a lieu lorsque la pente de la courbe de perte de masse change brusquement, par exemple après 2,5 semaines pour les joncs plastifiés par du D,L-lactide. Dès lors que la dégradation induit une libération non négligeable d'oligomères dans le milieu aqueux, alors celui-ci s'acidifie.

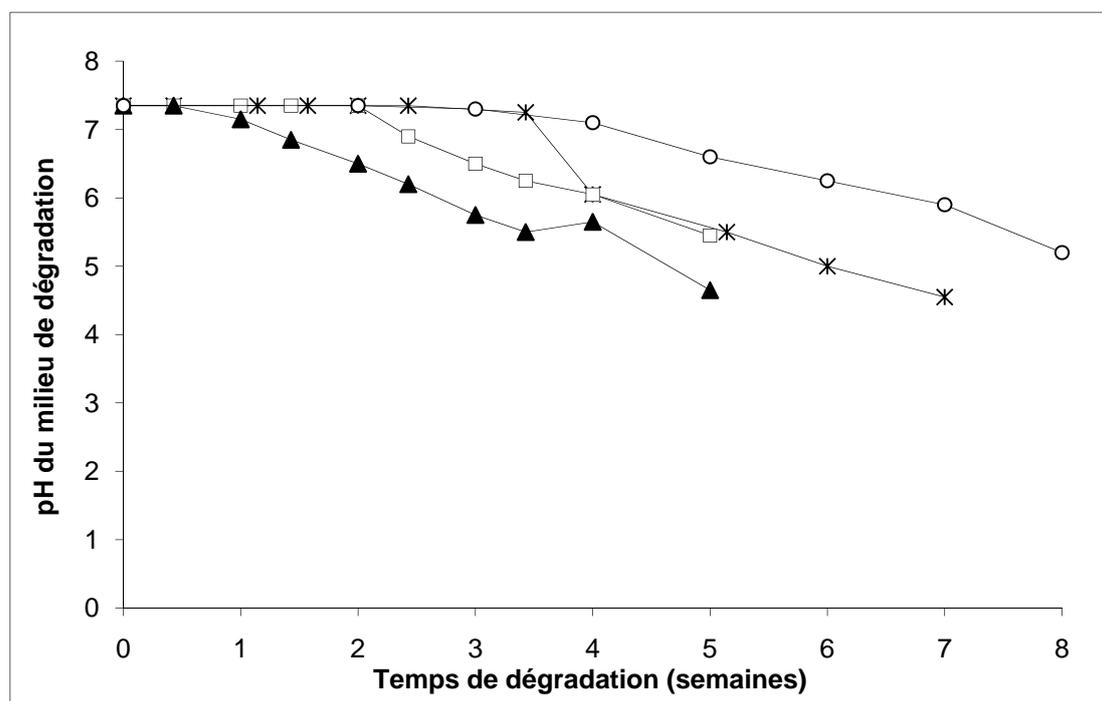


Figure IV-18. Evolution du pH du milieu de dégradation en fonction du temps de dégradation : (O) PDLGA 50/50 sous forme de poudre, (\*) joncs PDLGA 50/50 commercial, (□) joncs PDLGA 50/50 commercial plastifiés par du D,L-lactide, (▲) joncs PDLGA 50/50 commercial plastifiés par de l'aspirine.

Nous pouvons corréler l'évolution des courbes (notamment celles de perte de masse) à l'observation des joncs en microscopie optique. Ainsi, différents échantillons sous forme de joncs, prélevés au cours de la dégradation, ont été observés en microscopie optique lorsque ceux-ci ont encore une certaine tenue. Comme le montrent les figures IV-19 à IV-21, la dégradation est plus rapide au cœur des joncs qu'en surface et conduit bien à la formation de joncs creux. Notre hypothèse initiale de dégradation hétérogène est ainsi vérifiée.

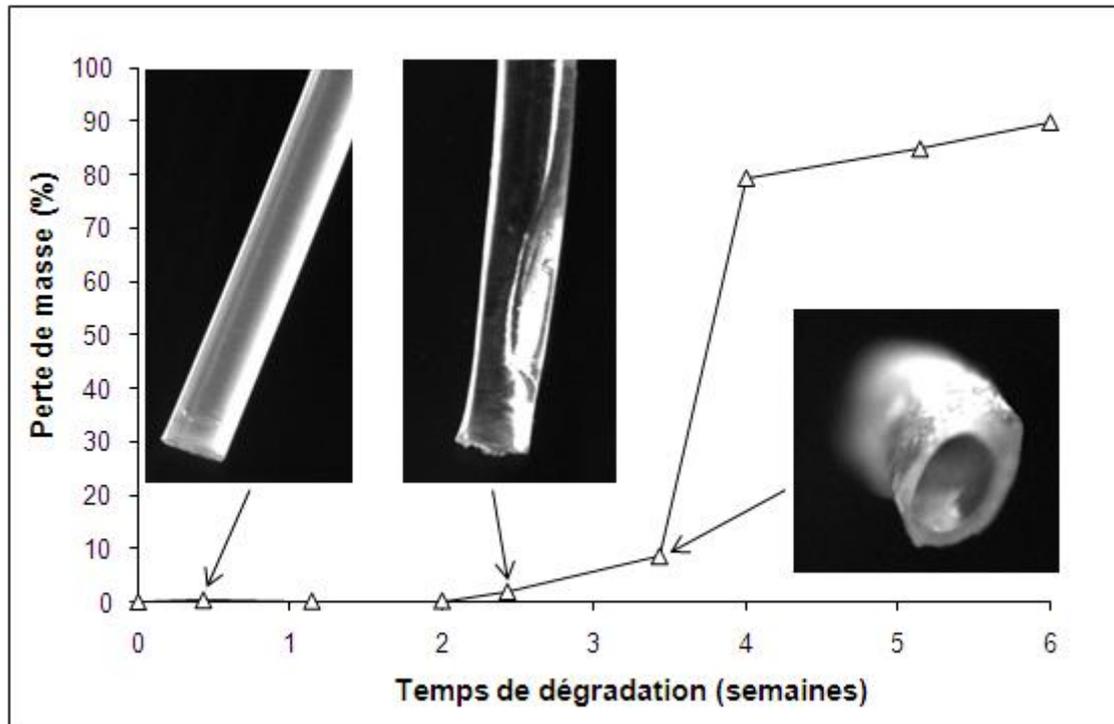


Figure IV-19. Perte de masse des joncs de PDLGA en fonction du temps illustré par des clichés de microscopie.

Avant d'être immergés dans le milieu de dégradation, les joncs de PDLGA non plastifié sont bien définis et leur diamètre est régulier sur toute la longueur. Au cours des premiers jours de dégradation, les joncs de PDLGA conservent leur forme initiale (Figure IV-19, image de microscopie correspond à 3 jours de dégradation). Dès lors que l'absorption d'eau devient importante, on observe la présence de zones au sein du jonc qui semblent remplies d'eau et certainement de produits issus de la dégradation. Après plus de 3 semaines de dégradation, la perte de masse n'est plus négligeable et l'observation en microscopie optique révèle la formation d'une structure creuse. En effet, sur cette vue transversale du jonc de PDLGA, on constate que l'intérieur de celui-ci est creux. La phase « liquide » au cœur des joncs a alors pu diffuser vers le milieu aqueux dès lors que la masse molaire des oligomères leur a permis de s'y solubiliser.

Dans le cas des joncs de PDLGA plastifiés par du D,L-lactide, les observations sont sensiblement les mêmes. Cependant, l'ensemble du processus de dégradation est accéléré. En effet, les joncs possèdent des zones « liquides » après seulement 1 semaine de dégradation. Ces zones deviennent plus importantes avec le temps et semblent être composées de produits de dégradation non hydrosolubles (Figure IV-20). Après plus de 2 semaines passées en dégradation, ces joncs sont complètement déformés et leur surface commence à s'effondrer

puisque l'intérieur des joncs est totalement dégradé. Ceci est le témoin de la solubilisation effective des oligomères dans la phase aqueuse.

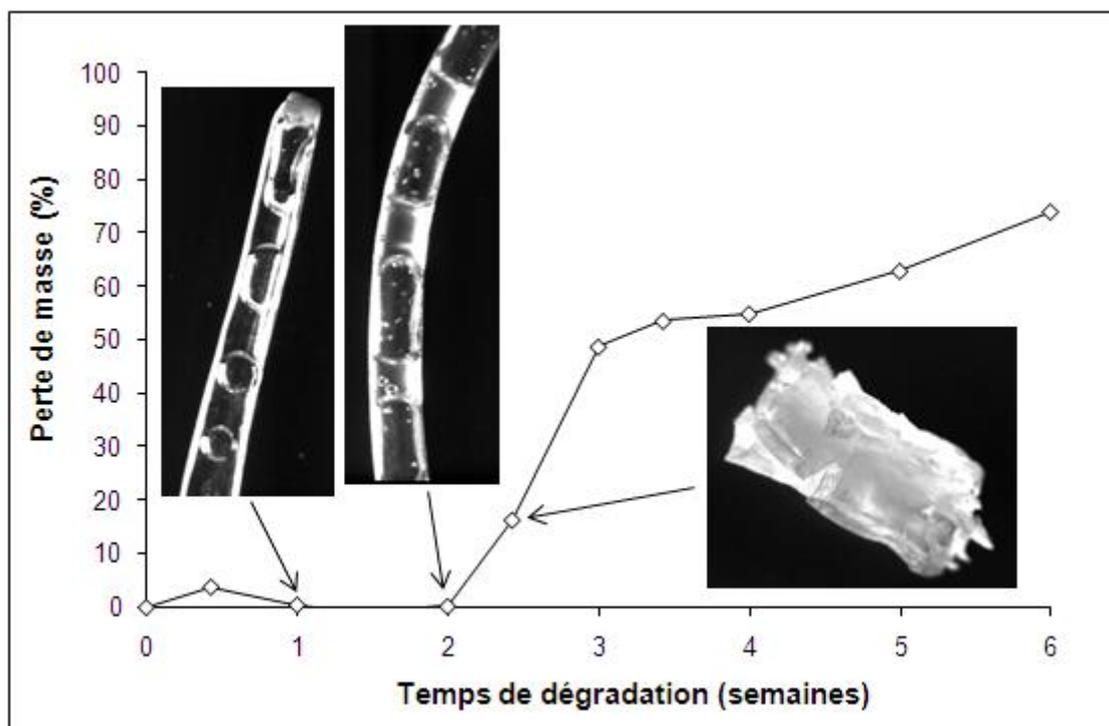


Figure IV-20. Perte de masse des joncs de PDLGA plastifiés par D,L-lactide en fonction du temps illustré par des clichés de microscopie.

Comme nous l'avons décrit précédemment, les joncs plastifiés par de l'aspirine se dégradent encore plus vite que ceux plastifiés par du D,L-lactide. L'observation en microscopie optique nous permet d'ailleurs de constater la présence de zones « liquides » dès les premiers jours de dégradation (environ 3 jours). Après 1 semaine de dégradation, les joncs qui sont creux, commencent à s'affaïsser. Nous pouvons d'ailleurs observer des fissures à leur surface (Figure IV-21, image de microscopie correspondant à 1 semaine de dégradation). Finalement, les joncs se déforment complètement, s'effondrent et leur surface se dégrade elle aussi après seulement 10 jours de dégradation.

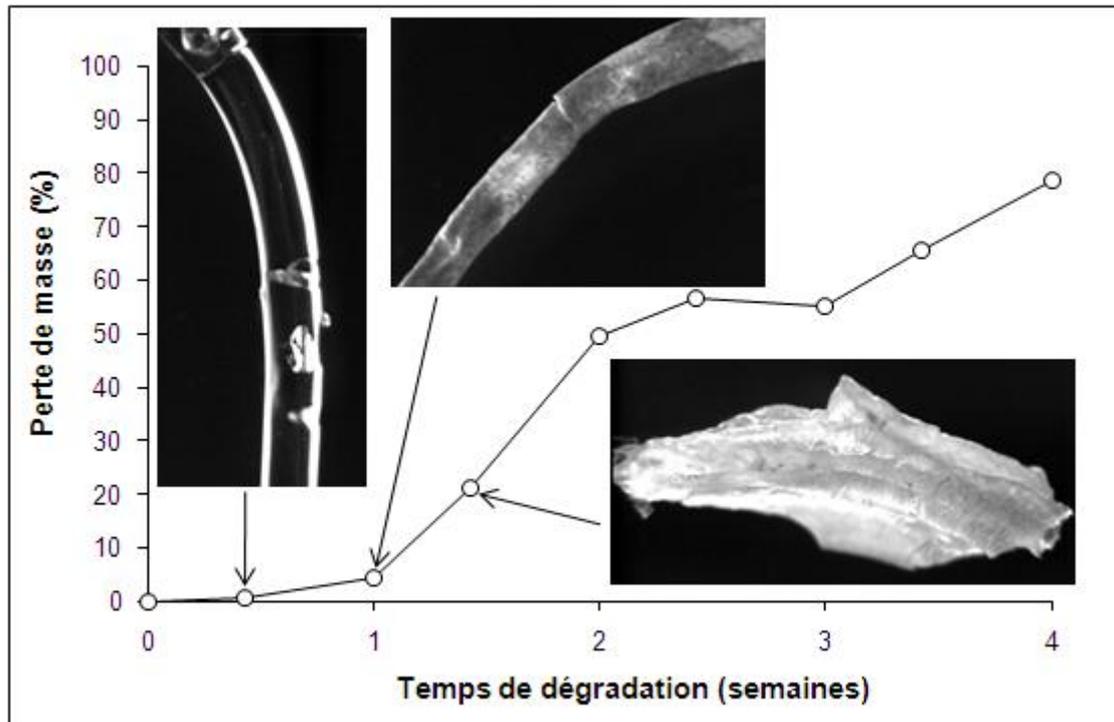


Figure IV-21. Perte de masse des joncs de PDLGA plastifiés par de l'aspirine en fonction du temps illustré par des clichés de microscopie.

Les profils sigmoïdes des courbes de perte de masse et de libération d'acide lactique dans le milieu nous ont conduits à émettre l'hypothèse d'une dégradation de type hétérogène. En supposant cette dégradation hétérogène, les joncs doivent se dégrader plus rapidement que les granules en raison de l'autocatalyse plus prononcée pour les matrices copolymères les plus épaisses. A l'aide de l'observation en microscopie optique, nous avons réussi à mettre en évidence la présence de structure creuse lors de la dégradation hydrolytique des joncs de PDLGA plastifiés ou non. Ceci traduit bien un mécanisme de dégradation hétérogène pour lequel l'effet autocatalytique induit une différenciation entre la vitesse d'hydrolyse du cœur et la vitesse d'hydrolyse de la surface des joncs de PDLGA.

### III. CONCLUSION

L'étude de la dégradation hydrolytique *in vitro* a été menée sur des poudres de PDLGA synthétisés au laboratoire de compositions allant de 70/30 à 30/70 (lactide/glycolide) et de  $\overline{M}_n$  environ égale à 20 000 g/mol, puis sur des joncs de PDLGA 50/50 commercial de  $\overline{M}_v$  égale à 70 000 g/mol plastifiés ou non. Le suivi de la dégradation des poudres de PDLGA

a confirmé l'effet de la composition des copolymères sur la vitesse de dégradation. Plus ces copolymères sont riches en glycolide, plus ils sont hydrophiles et plus leur dégradation débute rapidement. Ainsi, un PDLGA 30/70 présente un temps de demi-vie de 5 semaines, défini à 50% de perte de masse.

D'autre part, nous avons mis en évidence, dans le cas des joncs plastifiés ou non, une dégradation de type hétérogène avec formation d'une structure creuse. La dégradation de ces joncs rend compte également de l'importance de l'épaisseur du dispositif sur la dégradation via l'effet autocatalytique puisque la vitesse de dégradation des joncs est supérieure à celle des poudres, malgré la différence de masse molaire entre ces deux types d'échantillons. Nous avons aussi montré que l'incorporation de plastifiants « acides » se révèle efficace pour diminuer le temps de vie des joncs de PDLGA. Enfin et surtout, les temps de dégradation des joncs, de l'ordre de 2 semaines (défini à 50% de perte de masse), sont en accord avec les durées de vie imposées par le cahier des charges de l'application biomédicale envisagée.

Ultérieurement, nous avons synthétisé deux PDLGA de compositions molaires 30/70 et 40/60, de masses molaires similaires (environ 70 000 g/mol) au copolymère commercial que nous avons utilisé pour réaliser les joncs. Les deux PDLGA ont été extrudés dans les conditions définies au chapitre III, puis placés en dégradation. Les premiers résultats indiquent des pertes de masse plus importantes que dans le cas du PDLGA commercial. Après 10 jours de dégradation les pertes de masse sont de 6% pour les joncs de PDLGA 40/60, et de 20% après plastification par du D,L-lactide ou par l'aspirine. Les joncs de PDLGA 30/70 se dégradent encore plus rapidement puisque les pertes de masse après 10 jours sont de l'ordre de 20% pour le PDLGA 30/70 et le PDLGA 30/70 plastifié par du D,L-lactide, et de l'ordre de 26% pour le PDLGA 30/70 plastifié par de l'aspirine. L'augmentation de la teneur en glycolide dans le PDLGA conduit bien à un accroissement de la vitesse de dégradation.

Toutefois, il est important de souligner que les cinétiques de dégradation ne seront pas exactement les mêmes selon que le PDLGA est hydrolysé *in vitro* ou bien *in vivo*. Rappelons néanmoins que lors de notre étude, le milieu de dégradation n'est pas renouvelé. Ainsi, la libération d'acide contribue à diminuer le pH de ce milieu, favorisant alors l'accélération de la dégradation, ce qui n'est pas le cas *in vivo* puisque le milieu environnant sera sans cesse renouvelé. Par ailleurs, les contraintes imposées au matériau lorsqu'il est placé dans les artères sont nettement supérieures à celles de l'agitation *in vitro*. De plus, un certain nombre de facteurs biologiques et biochimiques pouvant favoriser la dégradation des PDLGA

existent dans le corps (notamment dans le sang qui transporte des protéines, des nutriments, des gaz et des électrolytes). Il est ainsi difficile de prévoir ou d'estimer le temps de vie *in vivo* de ces copolymères sous forme d'endoprothèse, même si la littérature indique que les temps de dégradation sont sensiblement identiques *in vivo* et *in vitro* <sup>[45, 64]</sup>, soit plus courts *in vivo* [13, 65].

## IV. BIBLIOGRAPHIE

- [1] Pitt C. G., Gratzl M. M., Kimmel G. L., Surlis J., Schindler A., Aliphatic polyesters 2. The degradation of poly(DL-lactide), poly( $\epsilon$ -caprolactone) and their copolymers *in vivo*, *Biomaterials* 1981, **2**, 215-220.
- [2] Kronenthal R. L., Biodegradable polymers in medicine and surgery, in *Polymers in Medicine and Surgery* 1974, 119-137, ed. by Kronenthal R. L., User Z., Martin E., New York.
- [3] Ginde R. M., Gupta R. K., In vitro chemical degradation of poly(glycolic acid) pellets and fibers, *Journal of Applied Polymer Science* 1987, **33**, 2411-2429.
- [4] Singh M., Sing A., Talwar G. P., Controlled delivery of diphtheria toxoid using biodegradable poly(D,L-lactide) microcapsules, *Pharmaceutical Research* 1991, **8**, 958-961.
- [5] Li S., Garreau H., Vert M., Structure-property relationships in the case of degradation of solid aliphatic poly( $\alpha$ -hydroxy acids) in aqueous media Part 1. Poly(L-lactic acid), *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* 1990, **1**, 123-130.
- [6] Li S., Garreau H., Vert M., Structure-property relationships in the case of degradation of solid aliphatic poly( $\alpha$ -hydroxy acids) in aqueous media Part 2. Degradation of lactide-glycolide copolymers : PLA37.5GA25 and PLA75GA25, *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* 1990, **1**, 131-139.
- [7] Li S., Garreau H., Vert M., Structure-property relationships in the case of degradation of massive aliphatic poly( $\alpha$ -hydroxy acids) in aqueous media Part 3. Influence of the morphology of poly(L-lactic acid), *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* 1990, **1**, 198-206.
- [8] Vert M., Bioresorbable synthetic polymers and their operation field, in *Biomaterials in Surgery* 1990, 97-101, ed. by Walenkamp G., Stuttgart.
- [9] Woodruff M. A., Hutmacher D. W., The return of a forgotten polymer-Polycaprolactone in the 21<sup>st</sup> century, *Progress in Polymer Science* 2010, **35**, 1217-1256.
- [10] Huffman K. R., Casey D. J., Effects of carboxylic end groups on hydrolysis of polyglycolic acid, *Journal of Polymer Science: Polymer Chemistry Edition* 1985, **23**, 1939-1954.
- [11] Li S., Vert M., Morphological changes resulting from the hydrolytic degradation of stereocopolymers derived from L- and DL-lactides, *Macromolecules* 1994, **27**, 3107-3110.
- [12] Vert M. Li S., Garreau H., More about the degradation of LA/GA-derived matrices in aqueous media, *Journal of Controlled Release* 1991, **16**, 15-26.
- [13] Therin M., Christel P., Li S., Garreau H., Vert M., In vivo degradation of massive poly( $\alpha$ -hydroxy acids): validation of in vitro findings, *Biomaterials* 1992, **13**, 594-600.
- [14] Vert M., Li S., Garreau H., New insights on the degradation of bioresorbable polymeric devices based on lactic and glycolic acids, *Clinical Materials* 1992, **10**, 3-8.
- [15] Li S., Vert M., Crystalline oligomeric stereocomplex as intermediate compound in racemic poly(DL-lactic acid) degradation, *Polymer International* 1994, **33**, 37-41.
- [16] Schmitt E. A., Flanagan D. R., Linhardt R. J., Importance of distinct water environments in the hydrolysis of poly(dl-lactide-co-glycolide), *Macromolecules* 1994, **27**, 743-748.
- [17] Ali S. A. M., Doherty P. J., Williams D. F., Mechanism of polymer degradation in implantable devices. 2. Poly(DL-lactic acid), *Journal of Biomaterials Research* 1993, **27**, 1409-1418.

- [18] Zhang X., Wyss U. P., Pichora D., Goosen M. F. A., An investigation of poly(lactic acid) degradation, *Journal of Bioactive and Compatible Polymers* 1994, **9**, 80-100.
- [19] Pistner H., Gutwald R., Ordnung R., Reuther J., Müling J., Poly(L-lactide) : a long term degradation study in vivo. Part I : biological results, *Biomaterials* 1993, **14**, 671-677.
- [20] Pistner H., Stallforth H., Gutwald R., Müling J., Reuther J., Michel C., Poly(L-lactide) : a long term degradation study in vivo. Part II : physical-mechanical behavior of implants, *Biomaterials* 1994, **15**, 439-450.
- [21] Pistner H., Bendix D. R., Müling J., Reuther J., Poly(L-lactide) : a long term degradation study in vivo. Part III : analytical characterization, *Biomaterials* 1993, **14**, 291-298.
- [22] Park T. G., Degradation of poly(lactic-co-glycolic acid) microspheres : effect of copolymer composition, *Biomaterials* 1995, **16**, 1123-1130.
- [23] Li S., Espartero J. L., Foch P., Vert M., Structural characterization and hydrolytic degradation of a Zn metal initiated copolymer of L-lactide and  $\epsilon$ -caprolactone, *Journal of Biomaterials Science: Polymer Edition* 1996, **8**, 165-187.
- [24] Löfgren A., Albertsson A., Copolymers of 1,5-dioxepan-2-one and L- and DL-lactide : hydrolytic degradation behavior, *Journal of Applied Polymer Science* 1994, **52**, 1327-1338.
- [25] Grizzi I., Garreau H., Li S., Vert M., Hydrolytic degradation of devices based on poly(DL-lactic acid) size-dependence, *Biomaterials* 1995, **16**, 305-311.
- [26] Li S., Hydrolytic degradation characteristics of aliphatic polyesters derived from lactic and glycolic acids, *Journal of Biomedical Materials Research* 1999, **48**, 342-353.
- [27] Lu L., Garcia C. A., Mikos A. G., In vitro degradation of thin poly(DL-lactic-co-glycolic acid) films, *Journal of Biomedical Materials Research* 1999, **46**, 236-244.
- [28] Fischer E. W., Sterzel H. J., Wegner G., Investigation of the structure of solution grown crystals of lactide copolymers by means of chemical reactions, *Kolloid-Zeitschrift & Zeitschrift für Polymere* 1973, **251**, 980-990.
- [29] Carter B. K., Wilkes G. L., Some morphological investigations on an absorbable copolyester biomaterial based on glycolic and lactic acid, in *Polymers as Biomaterials* 1984, 67-92, ed. by Shalaby S. W., Hoffman A. S., Ratner B. D., Horbert T. A., New York.
- [30] Fredericks R. J., Melveger A. J., Dolegiewtz L. J., Morphological and structural changes in a copolymer of glycolide and lactide occurring as a result of hydrolysis, *Journal of Polymer Science: Polymer Physics Edition* 1984, **22**, 57-66.
- [31] Chu C. C., Hydrolytic degradation of poly(glycolic acid) : tensile strength and cristallinity study, *Journal of Applied Polymer Science* 1981, **26**, 1727-1734.
- [32] Alexis F., Venkatraman S. S., Rath S. K., Gan L.-H., Some insight into hydrolytic scission mechanisms in bioerodible polyesters, *Journal of Applied Polymer Science* 2006, **102**, 3111-3117.
- [33] Wu X. S., Wang N., Synthesis, characterization, biodegradation, and drug delivery application of biodegradable lactic/glycolic acid polymers. Part II: Biodegradation, *Journal of Biomaterials Science: Polymer Edition* 2001, **12**, 21-34.

- [34] Amarpreet S. S., Hubbell J. A., Rapidly degraded terpolymers of dl-lactide, glycolide, and  $\epsilon$ -caprolactone with increased hydrophilicity by copolymerization with polyethers, *Journal of Biomedical Materials Research* 1990, **24**, 1397-1411.
- [35] Cutright D. E., Perez B., Beasley J. D., Larson W. J., Posey W. R., Degradation rates of polymers and copolymers of polylactic and polyglycolic acids, *Oral Surgery Oral Medicine and Oral Pathology* 1974, **37**, 142-152.
- [36] Miller R. A., Brady J. M., Cutright D. E., Degradation rates of oral implants (polylactates and polyglycolates): Rate modification with changes in PLA/PGA copolymer ratios, *Journal of Biomedical Research* 1977, **11**, 711-719.
- [37] Nakamura T., Hitomi S., Watanabe S., Shimizu Y., Jamshidi K., Hyon S.-H., Ikada Y., Bioabsorption of polylactides with different molecular properties, *Journal of Biomedical Materials Research* 1989, **23**, 1115-1130.
- [38] Park T. G., Degradation of poly(D,L-lactic acid) microspheres : Effect of molecular weight, *Journal of Controlled Release* 1994, **30**, 161-173.
- [39] Wang N., Qiu J. S., Wu X. S., Biodegradation of lactic-glycolic acid oligomers, in *Tailored Polymeric Materials for Controlled Delivery System* 1998, 242-254, ed. by Culloch I, Shalaby S. W., Washington.
- [40] Chawla A. S., Chang T. M. S., In vivo degradation of polylactic acid of different molecular weight, *Biomaterials and Biomedical Devices and Artificial Organs* 1985-86, **13**, 153-162.
- [41] Kaetsu I., Yoshida M., Asano M. Yamanaka H., Imai K., Yuasa H., Mashimo T., Suzuki K., Katakai R., Oya M., Biodegradable implant composites for local therapy, *Journal of Controlled Release* 1987, **6**, 249-263.
- [42] Ogawa Y., Okada H., Yamamoto M., Shimamoto T., In vivo release profiles of leuprolide acetate from microcapsules prepared with polylactic acids or copoly(lactic/glycolic) acids and in vivo degradation of these polymers, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 1988, **36**, 2576-2581.
- [43] Mauduit J., Bukh N., Vert M., Gentamycin/poly(lactic acid) blends aimed at sustained release local antibiotic therapy administered per-operatively. III. The case of gentamycin sulfate in films prepared from high and low molecular weight poly(DL-lactic acids), *Journal of Controlled Release* 1993, **25**, 43-49.
- [44] Leray J., Vert M., Blanquaert D., Nouveau matériau de prothèse osseuse et son application, French Patent 1976, Appl. 76 28163.
- [45] Leenslag J. W., Pennings A. J., Bos R. R. M., Rozema F. R., Boering G., Bioresorbable materials of poly(L-lactide). VII. In vivo and in vitro degradation, *Biomaterials* 1987, **8**, 311-314.
- [46] Leenslag J. W., Gogolewski S., Pennings A. J., Resorbable materials of poly(L-lactide). V. Influence of secondary structure on the mechanical properties and hydrolyzability of poly(L-lactide) fibres produced by a dry-spinning method, *Journal of Applied Polymer Science* 1984, **29**, 2829-2842.
- [47] Maulding H. V., Tice T. R., Cowsar D. R., Fong J. W., Pearson J. E., Nazareno J. P., Biodegradable microcapsules: acceleration of polymeric excipient hydrolytic rate by incorporation of a basic medicament, *Journal of Controlled Release* 1986, **3**, 103-117.
- [48] Maulding H. V., Prolonged delivery of peptides by microcapsules, *Journal of Controlled Release* 1987, **6**, 167-176.

- [49] Kishida A., Yoshioka S., Takeda Y., Uchiyama M., Formulation-assisted biodegradable polymer matrices, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 1989, **37**, 1954-1956.
- [50] Zhang Y., Zale S., Sawyer L., Bernstein H., Effects of metal salts on poly(DL-lactide-co-glycolide) polymer hydrolysis, *Journal of Biomedical Materials Research* 1997, **34**, 531-538.
- [51] Chu C. C., An in vitro study of the effect of buffer on the degradation of poly(glycolic acid) sutures, *Journal of Biomedical Materials Research* 1981, **15**, 19-27.
- [52] Chu C. C., The in vitro degradation of poly(glycolic acid) sutures – effect of pH, *Journal of Biomedical Materials Research* 1981, **15**, 795-804.
- [53] Chu C. C., A comparison of the effect of pH on the biodegradation of two synthetic bioabsorbable sutures, *Annals of Surgery* 1982, **195**, 55-59.
- [54] Chu C. C., The effect of pH on the in vitro degradation of poly(glycolide/lactide) copolymer absorbable sutures, *Journal of Biomedical Materials Research* 1982, **16**, 117-124.
- [55] Chu C. C., Moncrief G., An in vitro evaluation of the stability of mechanical properties of surgical suture materials in various pH conditions, *Annals of Surgery* 1983, **198**, 223-228.
- [56] Reed A. M., Gilding D. K., Biodegradable polymers for use in surgery – poly(glycolic)/(poly(lactic acid) homo- and copolymers. 2. In vitro degradation, *Polymer* 1981, **22**, 494-498.
- [57] Bellbella A., Vauthier C., Fessi H., Devissaguet J.-P., Puisieux F., In vitro degradation of nanospheres from poly(D,L-lactides) of different molecular weights and polydispersities, *International Journal of Pharmaceutics* 1996, **129**, 95-102.
- [58] Holy C. E., Dang S. M., Davies J. E., Shoichet M. S., In vitro degradation of a novel poly(lactide-co-glycolide) 75/25 foam, *Biomaterials* 1999, **20**, 1177-1185.
- [59] Rothen-Weinhold A., Besseghir K., Gurny R., Analysis of the influence of polymer characteristics and core loading on the in vivo release of a somastatin analogue, *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 1997, **5**, 303-313.
- [60] Nugroho P., Mitomo H., Yoshii F., Kume T., Degradation of poly(L-lactic acid) by  $\gamma$ -irradiation, *Polymer Degradation and Stability* 2001, **72**, 337-343.
- [61] Labrecque L. V., Kumar R. A., Davé V., Gross R. A., McCarthy S. P., Citrate esters as plasticizers for poly(lactic acid), *Journal of Applied Polymer Science* 1997, **66**, 1507-1513.
- [62] Kranz H., Ubrich N., Maincent P., Bodmeier R., Physicomechanical properties of biodegradable poly(D,L-lactide) and poly(D,L-lactide-co-glycolide) films in the dry and wet states, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2000, **89**, 1558-1566.
- [63] Kenley R. A., Lee M. O., Mahoney II T. R., Sanders L. M., Poly(lactide-co-glycolide) decomposition kinetics in vivo and in vitro, *Macromolecules* 1987, **20**, 2398-2403.
- [64] Spenlehauer G., Vert M., Benoit J. P., Boddaert A., In vitro and in vivo degradation of poly(DL-lactide/glycolide) type microspheres made by solvent evaporation method, *Biomaterials* 1989, **10**, 557-563.
- [65] Lewis D. H., Controlled release of bioactive agents from lactic/glycolic acid polymers, in *Biodegradable Polymers as Drug Delivery Systems* 1990, 1-41, ed. by Marcel Dekker, New York.

***CHAPITRE V***  
***PARTIE EXPERIMENTALE***

# CHAPITRE V :

## PARTIE EXPERIMENTALE

I. PROTOCOLES OPERATOIRES DE SYNTHESSES .....	207
I. 1. Matériels.....	207
I. 2. Polymérisation du D,L-lactide en solution.....	207
I. 3. Copolymérisation du D,L-lactide et du glycolide en masse.....	208
II. METHODES DE DETERMINATION DES MASSES MOLAIRES ET DE LA COMPOSTITION CHIMIQUE .....	209
II. 1. Détermination des masses molaires par chromatographie d'exclusion stérique .....	209
II. 1. 1. Rappels théoriques.....	209
II. 1. 2. Système .....	210
II. 1. 3. Mode opératoire.....	211
II. 2. Spectroscopie par résonance magnétique nucléaire.....	211
II. 2. 1. Conditions .....	211
II. 2. 2. RMN <sup>1</sup> H.....	211
II. 2. 3. RMN <sup>13</sup> C quantitative.....	212
II. 3. Détermination des masses molaires par viscosimétrie capillaire.....	212
II. 3. 1. Appareillage .....	212
II. 3. 2. Mode opératoire.....	212
II. 4. Détermination expérimentale des rapports de réactivité.....	212
III. METHODES D'EVALUATION DE LA MORPHOLOGIE ET DES PROPRIETES PHYSIQUES .....	215
III. 1. Calorimétrie différentielle à balayage (DSC).....	215
III. 1. 1. Principe .....	215
III. 1. 2. Appareillage et mode opératoire .....	216
III. 2. Essais de traction .....	216
III. 2. 1. Appareillage .....	216
III. 2. 2. Conditions expérimentales .....	217
III. 3. Microscopie électronique à balayage .....	217
III. 3. 1. Principe .....	217
III. 3. 2. Appareillage et conditions .....	218
III. 4. Microscopie optique .....	219
IV. DEGRADATION HYDROLYTIQUE <i>IN VITRO</i> .....	219
IV. 1. Conditions de dégradation.....	219
IV. 2. Dosage enzymatique de l'acide L-lactique par spectroscopie UV .....	220
IV. 2. 1. Principe .....	220
IV. 2. 2. Mode opératoire.....	221

## I. PROTOCOLES OPERATOIRES DE SYNTHESSES

### I.1. Matériels

Le D,L-lactide, 99% de pureté, est fourni par la société Alfa Aesar. Le glycolide, pur à 97%, est fourni par la société ABCR. Ces deux monomères sont purifiés avant chaque utilisation par deux recristallisations successives dans du toluène préalablement distillé sur  $\text{CaH}_2$ . Après recristallisation, les monomères sont introduits dans deux ballons distincts et séchés sous vide dynamique à  $25^\circ\text{C}$  toute une nuit. Le toluène, utilisé pour la polymérisation, est préalablement séché à reflux sur  $\text{CaH}_2$ , puis stocké sur agent desséchant (polystyryl lithium) et sous atmosphère inerte. Avant utilisation, il est distillé sur paroi froide. Le 2-éthylhexanoate d'étain fourni par Aldrich est rapidement stocké dans un ballon sous atmosphère inerte puis dilué avec du toluène sec, fraîchement distillé sur paroi froide. La solution ainsi obtenue ( $\approx 5.10^{-3}$  mol/L) est conservée sous atmosphère inerte et est utilisée sans purification ultérieure. Le dilactate de zinc anhydre, offert gracieusement par la société Harteg GmbH, est séché sous vide dynamique à  $50^\circ\text{C}$  toute une nuit, puis dilué avec du toluène sec fraîchement distillé sur paroi froide. La solution ( $3,2.10^{-3}$  mol/L) est conservée sous atmosphère inerte et est utilisée sans purification ultérieure. Le subsalicylate de bismuth, 99,9% de pureté est fourni par Aldrich. Il est utilisé sans purification préalable sous sa forme solide. L'alcool benzylique (99%, Aldrich) est séché sur  $\text{CaH}_2$  puis distillé sur paroi froide. Il est rapidement stocké dans un ballon sous atmosphère inerte, puis dilué avec du toluène sec fraîchement distillé sur paroi froide. Le PDLGA commercial de composition 50/50 est fourni par la société Purasorb et utilisé tel quel.

### I.2. Polymérisation du D,L-lactide en solution

Comme le contrôle de la copolymérisation est très sensible à l'eau, l'ensemble de la verrerie utilisée est séché puis flambée sous vide dynamique. Toutes les manipulations sont réalisées sous atmosphère inerte.

Le D,L-lactide a été introduit, sous azote, dans un ballon et séché sous vide dynamique à  $25^\circ\text{C}$  toute la nuit. Une quantité nécessaire de toluène (5 mL de toluène pour 1 g de D,L-lactide) est distillé sur paroi froide puis transféré par canule sur le D,L-lactide. Le mélange est porté à  $100^\circ\text{C}$ . Une solution de concentration connue en alcool benzylique est ajoutée de manière à avoir le rapport [monomère]/[OH] correspondant au  $\overline{\text{DP}}_n$  voulu. Puis, la

solution de concentration connue en SnOct<sub>2</sub> est introduite au mélange de façon à obtenir le rapport R [catalyseur]/[OH] de 3%. La polymérisation est menée à 100°C.

En fin de polymérisation, le mélange est refroidi dans un bain de glace et les centres actifs sont désactivés en ajoutant quelques gouttes d'éthanol acidifié (utilisation d'acide acétique). Le polymère est précipité par de l'éthanol froid puis séché sous vide dynamique.

### I.3. Copolymérisation du D,L-lactide et du glycolide en masse

De la même façon que pour la polymérisation du D,L-lactide, la verrerie est séché puis flambée sous vide dynamique.

Le D,L-lactide et le glycolide préalablement recristallisés ont été introduits dans deux ballons distincts et séchés toute une nuit sous vide dynamique. Le D,L-lactide est solubilisé dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (VWR Prolabo, HiperSolv CHROMANORM pour HPLC), lequel a été séché sur CaH<sub>2</sub> puis distillé sur paroi froide, à raison de 1g de monomère par mL de solvant. Cette solution de D,L-lactide est transférée par canule, sous azote, dans le ballon contenant le glycolide. Le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> est ensuite évaporé sous vide dynamique à 25°C, puis le mélange de monomères est à nouveau séché sous vide dynamique pendant une nuit.

Le mélange est porté à 150°C de façon à obtenir un fondu homogène des monomères. Une solution de concentration connue d'alcool benzylique est ajoutée de manière à avoir le rapport [monomères]/[OH] correspondant au  $\overline{DP}_n$  voulu. Ensuite, la solution de catalyseur SnOct<sub>2</sub> ou ZnLac<sub>2</sub> de concentration connue est ajoutée afin d'obtenir un rapport [catalyseur]/[OH] de 3%. Dans le cas de la copolymérisation catalysée par BiSS, la masse adéquate de solide est ajouté aux monomères à température ambiante, sous azote. Puis la solution d'amorceur est rajoutée au mélange avant de plonger le ballon dans un bain à 150°C. La copolymérisation est menée à 150°C. Si nécessaire, des prélèvements du brut sont réalisés, sous N<sub>2</sub> à différents temps de polymérisation, pour déterminer le taux de conversion.

En fin de synthèse, le mélange réactionnel est refroidi dans un bain de glace puis quelques gouttes d'éthanol acidifié sont ajoutées pour désactiver les centres actifs. Pour le purifier, le copolymère est solubilisé dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ou un mélange de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/HFIP selon la teneur en glycolide, puis précipité par de l'éthanol froid puis séché sous vide dynamique après filtration.

Le taux de conversion en copolymère est déterminé par analyse RMN <sup>1</sup>H du prélèvement brut, solubilisé dans du DMSO-*d*<sub>6</sub>. Il est obtenu en comparant les aires

respectives des signaux correspondant aux protons méthyne (5,15-5,35 ppm) et méthylène (4,80-5 ppm) du poly(lactide-co-glycolide) et les aires respectives correspondant aux signaux des monomères (5,4-5,5 ppm et 5,05-5,1 ppm) (Figure V-1).

$$\text{Conversion totale (\%)} = \frac{A_{CH\ PDLGA} + A_{CH_2\ PDLGA}/2}{A_{CH\ PDLGA} + A_{CH\ lactide} + A_{CH_2\ PDLGA}/2 + A_{CH_2\ glycolide}/2} \times 100$$

$$\text{Conversion en lactide (\%)} = \frac{A_{CH\ PDLGA}}{A_{CH\ PDLGA} + A_{CH\ lactide}} \times 100$$

$$\text{Conversion en glycolide (\%)} = \frac{A_{CH_2\ PDLGA}}{A_{CH_2\ PDLGA} + A_{CH_2\ glycolide}} \times 100$$

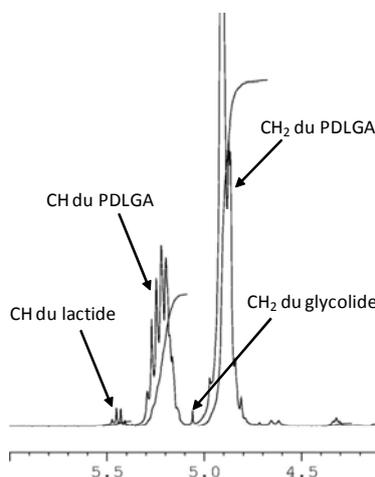


Figure V-1. Spectre RMN <sup>1</sup>H du produit brut de la copolymérisation du D,L-lactide et du glycolide.

## II. METHODES DE DETERMINATION DES MASSES MOLAIRES ET DE LA COMPOSITION CHIMIQUE

### II.1. Détermination des masses molaires par chromatographie d'exclusion stérique

#### II.1.1. Rappels théoriques

La chromatographie d'exclusion stérique (SEC) ou chromatographie à perméation de gel (GPC) est une technique analytique basée sur la rétention sélective des macromolécules en solution en fonction de leur volume hydrodynamique. Cette technique permet d'estimer la

masse molaire moyenne et la polymolécularité des polymères. Le couplage de cette technique avec la diffusion de la lumière permet d'estimer les masses molaires des polymères sans avoir recours à un étalonnage. La théorie fondamentale de la diffusion de la lumière par des solutions de polymères émane des travaux de Debye et Zimm. L'équation générale reliant l'intensité de la lumière diffusée par une solution diluée de polymère de masse molaire moyenne en masse  $\overline{M}_w$  à un angle  $\theta$  est la suivante :

$$\frac{KC}{\Delta R_\theta} = \frac{1}{\overline{M}_w} \left( 1 + 2A_2C + \frac{16\pi^2}{3\lambda^2} R_g \sin^2 \frac{\theta}{2} \right)$$

$$K = \frac{4\pi^2 n^2}{\lambda N_A} \frac{dn}{dC} \quad \text{et} \quad \Delta R_\theta = \frac{I_\theta r^2}{I_0 V}$$

Où C est la concentration massique du polymère en solution ;  $A_2$  est le second coefficient de Viriel ;  $\lambda$  est la longueur d'onde incidente ;  $R_g$  est le rayon de giration moyen de la pelote macromoléculaire ;  $\theta$  est l'angle de mesure par rapport au rayon incident ;  $N_A$  est le nombre d'Avogadro ;  $n$  est l'indice de réfraction du solvant ;  $\Delta R_\theta$  est le rapport de Rayleigh ;  $I_\theta$  est l'intensité de la lumière diffusée par le volume  $V$ , mesurée à la distance  $r$  de l'échantillon et  $I_0$  l'intensité de la lumière incidente.

### II.1.2. Système

Le système de chromatographie d'exclusion stérique utilisé est composé d'une pompe Merck HPLC pump L-6200A (débit de 0,7 mL/min) équipée d'un dégazeur, d'une vanne rhéodyne reliée à une boucle d'injection de 100  $\mu$ L et d'un système « by-pass », puis d'une série de colonnes Polymer Laboratories. Les colonnes de type PLgel 5  $\mu$ m 100A, 300 x 7,5 mm, P/N 1110-6520, S/N 5M-2-200-60 et PLgel 5  $\mu$ m 1000A, 300 x 7,5 mm, P/N 1110-6530, S/N 5M-3-097-32, sont précédées d'une pré-colonne de type PLgel 5  $\mu$ L Guard, 50 x 7,5 mm, Part. No. 1110-1520.

En sortie de colonnes, se trouve un photodiffusiomètre de modèle MiniDawn (Wyatt Technology Corporation). La longueur d'onde du laser est fixée à 690 nm par le constructeur et trois photodiodes mesurent l'intensité diffusée à 47,6°, 90,0° et 132,4°. Une double détection est effectuée à l'aide d'un réfractomètre différentiel de type Waters 410 installé en série. Les résultats sont collectés et traités par le logiciel Astra 4.90 (Figure V-2).

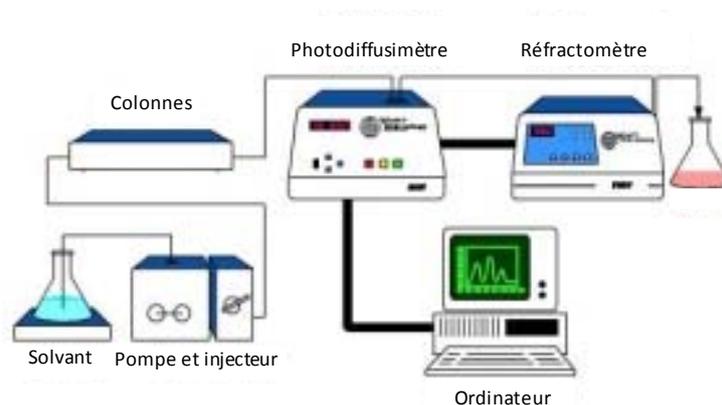


Figure V-2. Système de chromatographie d'exclusion stérique couplée à de la diffusion de la lumière.

### II.1.3. Mode opératoire

L'éluant utilisé est du THF (VWR Prolabo, HiperSolv CHROMANORM for HPLC). Les solutions à analyser (20 g/L) sont préparées la veille, puis filtrées sur filtres seringues PTFE  $\varnothing$  25 mm de porosité 0,20  $\mu\text{m}$  (Grace Division Discovery Science). Les solutions sont injectées deux fois et les courbes sont traitées selon la méthode du Zimm. Le  $\text{dn/dC}$  du polylactide dans le THF est 0,054. Compte-tenu de la faible solubilité des copolymères dans le THF en fonction de leur composition, nous n'avons pas été en mesure de déterminer les  $\text{dn/dC}$  des différents PDLGA.

## II.2. Spectroscopie par résonance magnétique nucléaire

### II.2.1. Conditions

Les analyses RMN ont été réalisées sur un spectromètre Brüker Avance 300 à 25°C. Les champs utilisés sont 300,13 MHz pour les expériences RMN  $^1\text{H}$  et 75,47 MHz pour les expériences RMN  $^{13}\text{C}$ . Les concentrations en produits sont de 20 g/L pour la RMN  $^1\text{H}$  et 60 g/L pour la RMN  $^{13}\text{C}$ .

### II.2.2. RMN $^1\text{H}$

Nombre de scans : 64-128.

Points d'acquisition : 32 Ko.

Fréquence utilisée : 300,13 MHz.

Fenêtre d'apodisation : exponentielle décroissant. LB=0,2 Hz.

### II.2.3. RMN $^{13}\text{C}$ quantitative

Découplage des protons.

Nombre de scans : 13000-24000.

Points d'acquisition : 64 Ko.

Fréquence utilisée : 75,47 MHz.

Fenêtre d'apodisation : exponentielle décroissant. LB=1 Hz.

Temps de relaxation : 4s.

## II.3. Détermination des masses viscosimétriques

### II.3.1. Appareillage

Les mesures de viscosité ont été réalisées au moyen d'un viscosimètre automatique TI.1 (Sematech) équipé d'un capillaire de type ou Ubbelohde de 0,46 mm de diamètre, thermostaté à 30°C.

### II.3.2. Mode opératoire

Les mesures ont été effectuées dans du 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol 99% (Apollo Scientific). Une solution-mère de polymère à 8 g/L est préparée la veille et conservée sous agitation. Des solutions à différentes concentrations en polymère sont préparées par dilution de la solution-mère. Avant introduction dans le capillaire, les solutions sont filtrées sur filtres seringues PTFE Ø 25 mm de porosité 0,20 µm (Grace Division Discovery Science). Un extrait sec a été réalisé sur chaque solution pour déterminer précisément sa concentration.

Pour chaque polymère, 4 solutions à différentes concentrations sont préparées. Le volume de solution introduit dans le capillaire est égal à 3 mL. Chaque solution est stabilisée en température et une moyenne de huit mesures successives est effectuée.

## II.4. Détermination expérimentale des rapports de réactivité

Les rapports de réactivité de nos comonomères ont été déterminés à l'aide d'un programme établi au laboratoire. Nous exposons ici le détail de ce programme.

Calcul des rapports de réactivité en copolymérisation déterminés à conversion modérée :

Pour déterminer les rapports de réactivité deux hypothèses sont posées.

Hypothèse 1 : A chaque instant, la composition du copolymère qui se forme est donnée par la fonction d'incorporation  $F_A=f(f_A)$  suivante (effet terminal classique) :

$$F_A = \frac{r_A f_A^2 + f_A(1 - f_A)}{r_A f_A^2 + 2f_A(1 - f_A) + r_B(1 - f_A)^2}$$

Hypothèse 2 : Les espèces A et B n'existent que sous les deux formes (monomères ou unités monomères). On considère que la fraction d'oligomères est négligeable.

A. 1. Initialisation :

Les données suivantes sont utilisées pour l'initialisation :

Concentrations en monomères :  $[A] = [A]_{(t=0)}$  ;  $[B] = [B]_{(t=0)}$ .

Taux de conversion massique :  $\rho = 0$ .

Rapports de réactivité :  $r_A$  (supposition initiale pour la méthode de Rosenbrock) ;  $r_B$  (supposition initiale pour la méthode de Rosenbrock).

A. 2. Intégration numérique par la méthode de Runge-Kutta :

Calcul de la composition moyenne du copolymère en fonction de la conversion.

(2.1) A partir des concentrations des monomères  $[A]$  et  $[B]$ , les compositions instantanées  $f_A$  et  $F_A$  sont calculées pour le mélange de monomères et des unités monomères incorporées selon :

$$f_A = \frac{[A]}{[A] + [B]} \quad (A. 1)$$

$$F_A = \frac{r_A f_A^2 + f_A(1 - f_A)}{r_A f_A^2 + 2f_A(1 - f_A) + r_B(1 - f_A)^2} \quad (A. 2)$$

(2.2) Pour une variation infinitésimale du taux de conversion  $d\rho (= \varepsilon)$ , la variation infinitésimale correspondante de la concentration du monomère A dans le milieu réactionnel  $d[A]$  est estimée par la composition instantanée du copolymère  $F_A$  et l'équation (A. 3) :

$$d\rho = \frac{dm_A + dm_B}{(m_A + m_B)_{(t=0)}} = \frac{M_A d[A] + M_B d[B]}{M_A [A]_{(t=0)} + M_B [B]_{(t=0)}} \quad (A.3)$$

où  $m_i$  représente la masse du monomère  $i$ ,  $M_i$  représente la masse molaire du monomère  $i$ .

Les relations A.1 et A.3 donnent :

$$d\rho = \frac{d[A] \left( M_A + \frac{1 - F_A}{F_A} M_B \right)}{[A]_{(t=0)} M_A + [B]_{(t=0)} M_B} \quad (A.4)$$

Ce qui conduit à l'expression de la variation de la concentration en monomère ( $d[A]$ ) en fonction de la composition instantanée incorporée et de l'avancement infinitésimal de la réaction :

$$d[A] = \frac{(M_A d[A]_{(t=0)} + M_B d[B]_{(t=0)}) d\rho}{M_A + \frac{1 - F_A}{F_A} M_B} \quad (A.5)$$

La variation infinitésimale de la concentration en monomère ( $d[B]$ ) peut être calculée par :

$$d[B] = \frac{1 - F_A}{F_A} d[A] \quad (A.6)$$

(2.3) Les nouvelles concentrations en monomères sont alors calculées au taux de conversion  $d\rho$  comme :

$$[A] = [A] - d[A] \quad (A.7)$$

$$[B] = [B] - d[B] \quad (A.8)$$

(2.4) La composition moyenne du copolymère peut être estimée par un bilan de matière entre l'état initial et l'état final :

$$\bar{F}_A = \frac{1}{f_A - f_{A(t=0)}} \int_{f_{A(t=0)}}^{f_A} F_A df_A = \frac{[A]_{(t=0)} - [A]}{[A]_{(t=0)} - [A] + [B]_{(t=0)} - [B]} \quad (A.9)$$

(2.5) Le taux de conversion peut être incrémenté pour prendre la nouvelle valeur

$$\rho = \rho + d\rho \quad (A.10)$$

Le calcul est poursuivi jusqu'à ce que le taux de conversion atteigne le taux de conversion expérimental (c'est-à-dire que si  $\rho < \rho_{\text{exp}}$  alors reprendre en (2.1)), fournissant la composition moyenne du copolymère calculée  $\bar{F}_{A \text{ calc}}$ .

A. 3. Optimisation des rapports de réactivité par la méthode de Rosenbrock :

(3.1) En utilisant des valeurs initiales arbitraires de  $r_A$  et  $r_B$  (par exemple  $r_A=0,5$  et  $r_B=0,5$ ), les compositions moyennes du copolymère ( $\bar{F}_{A \text{ calc}}$ ) sont calculées pour toutes les compositions de mélange initial en monomères selon la méthode d'intégration numérique de Runge-Kutta.

(3.2) Pour l'ensemble des  $n$  points calculés et expérimentaux, le critère de convergence est calculé comme étant :

$$\sum_1^n (\bar{F}_{A \text{ calc}} - \bar{F}_{A \text{ exp}})^2$$

(3.3) La méthode d'optimisation de Rosenbrock est alors appliquée pour trouver la meilleure estimation des rapports de réactivité qui minimise le critère de convergence.

(3.4) Le logiciel fournit éventuellement les rapports de réactivité optimisés et l'intervalle de confiance de 95% correspondant, calculé selon la table de Student.

## III. METHODES D'EVALUATION DE LA MORPHOLOGIE ET DES PROPRIETES MECANIQUES

### III.1. Calorimétrie Différentielle à balayage (DSC)

#### III.1.1. Principe

La calorimétrie différentielle à balayage (ou Differential Scanning Calorimetry) est une technique permettant de suivre la variation d'enthalpie d'un échantillon en fonction du temps ou de la température, sous une atmosphère donnée. Cette méthode repose sur l'aspect différentiel de la mesure : deux fours jumeaux sont placés dans une enceinte calorimétrique, l'un contenant une référence et l'autre l'échantillon. La comparaison des températures des deux fours, fournies par un thermocouple, permet à un générateur de puissance de moduler le

flux thermique pour maintenir identiques les températures des deux fours. Ainsi, on peut mesurer l'énergie absorbée ou dégagée par l'échantillon analysé.

Il est alors possible de mettre en évidence et de quantifier certains phénomènes physiques (fusion, cristallisation) ou chimiques (variation d'enthalpie ( $\Delta H$ ) et de chaleur spécifique ( $C_p$ )). De ce fait, la pureté et/ou les caractéristiques de changement d'état d'un composé donné peuvent être étudiées. Dans le cas des polymères, il est notamment possible de déterminer la température de transition vitreuse  $T_g$ , l'existence de phases cristallines ou d'examiner indirectement la compatibilité d'un mélange de polymères de natures différentes.

La mesure calorimétrique correspond à la mesure d'un échange de chaleur et deux types de phénomènes peuvent être observés :

- exothermique, l'échantillon fournit de la chaleur au système (ex: cristallisation),
- endothermique, l'échantillon absorbe de la chaleur du système (ex : fusion).

### III.1.2. Appareillage et mode opératoire

L'appareil utilisé est de type DSC 131 (Setaram). Les mesures sont effectuées dans des creusets en aluminium sous atmosphère d'hélium et l'indium est utilisé comme référence. Les rampes de températures sont réalisées de  $-50^{\circ}\text{C}$  à  $70^{\circ}\text{C}$  ou de  $25^{\circ}\text{C}$  à  $200^{\circ}\text{C}$ , avec un gradient de  $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ . Avant la mesure, un à deux cycles de montée en température sont réalisés pour effacer « l'histoire thermique » de l'échantillon.

## III.2. Essais de traction

### III.2.1. Appareillage

L'appareil est une machine d'essais monocolonne permettant de réaliser des essais de traction, compression et des essais de cycles jusqu'à 2,5 kN (zwicki-line de Zwick Roell). Cette machine est équipée de capteurs haute précision Xforce, basés sur le principe de symétrie de rotation et/ou de symétrie axiale et sont par conséquent très peu sensibles aux forces transversales. La gamme des vitesses d'essais est comprise entre 0,001 et 1000 mm/min. La machine est pilotée à l'aide du logiciel testXpert<sup>®</sup> II et l'exploitation des données s'effectue en temps réel. Cette machine a été gracieusement mise à disposition par le LEMTA.

### III.2.2. Conditions expérimentales

Pour ne pas fausser les expériences de traction, les extrémités de chaque éprouvette sont recouvertes de ruban téflon pour limiter les contraintes que les mors peuvent exercer sur les joncs de PDLGA.

Une fois le jonc installé dans la machine de traction, les conditions de l'essai sont paramétrées à l'aide du logiciel testXpert® II : les dimensions des éprouvettes (longueur initiale et diamètre moyen), type d'essai (traction dans notre cas), puis vitesse de déformation (0,1 à 500 mm.min<sup>-1</sup>). Le paramètre qui conditionne l'arrêt de l'essai peut être soit une élongation correspondant au pourcentage de déformation voulu ou bien une valeur de contrainte en charge. Tout au long de l'essai les valeurs d'écartement entre mors (c'est-à-dire d'élongation) et les valeurs de force appliquée sont enregistrées selon un intervalle de temps programmé par l'opérateur. L'intégralité de ces données sont extraites afin de représenter les courbes contrainte vraie-déformation vraie.

## III.3. Microscopie électronique à balayage

### III.3.1. Principe

La microscopie électronique à balayage permet l'observation de la microstructure des matériaux. Elle peut, par exemple, mettre en évidence la présence de plusieurs phases coexistant dans un matériau polymère ou permettre d'observer les mécanismes de déformation d'un matériau. Le microscope électronique à balayage (MEB) fournit des informations sous forme d'images lumineuses qui résultent de l'interaction d'un faisceau d'électrons avec un volume microscopique de l'échantillon analysé.

Le MEB est composé d'une enceinte sous vide secondaire où un faisceau électronique, produit par un « canon à électrons », est mis en forme par des lentilles électromagnétiques pour exciter l'objet à étudier. Des bobines parcourues par des courants synchronisés soumettent alors le faisceau à un balayage. Le faisceau, focalisé sur la surface de l'échantillon sous forme de tache (ou « spot »), est ainsi déplacé ligne par ligne de façon à former une surface rectangulaire. L'interaction entre les électrons incidents et la matière produit l'émission d'électrons d'énergies différentes, de rayons X et de luminescence.

Cependant, ce type de microscopie nécessite un vide poussé et une métallisation de l'échantillon lorsque celui-ci n'est pas conducteur électrique. En microscopie électronique

environnementale, les échantillons peuvent être observés dans des conditions de température, de pression et d'hygrométrie contrôlées. Il offre trois modes de vides différents : le mode classique « high vacuum » ( $10^{-6}$  mbar) et « low vacuum » (0,1 à 1,33 mbar) ou le mode « environnemental » (1,33 à 26 mbar). Ainsi, la chambre peut contenir un gaz, comme de la vapeur d'eau, qui va s'ioniser sous le faisceau d'électrons. Le plasma alors formé décharge la surface de l'échantillon. Avec cette technique, les effets de charge\* sont supprimés et les échantillons peuvent être observés sans aucune préparation préalable, de plus ceci permet de préserver leur structure et leur teneur en eau.

### III.3.2. Appareillage et conditions

Le microscope électronique à balayage utilisé pour l'observation des joncs est un QUANTA FEG 600 environnemental, commercialisé par la société FEI. Par conséquent les échantillons de polymère n'ont pas été métallisés. Ce MEB environnemental est localisé à l'Institut Jean Lamour de l'Ecole des Mines de Nancy. Les images ont été prises par Dr. Marc Ponçot en mode de détection électrons secondaires (Large Field Detector). Ces électrons de faible énergie cinétique sont arrachés au cours d'un processus d'ionisation. Seuls les électrons secondaires produits près de la surface sont détectés et forment alors des images avec une haute résolution. La détection d'électrons secondaires est la méthode la plus employée pour former des images en microscopie électronique à balayage.

Les paramètres que nous avons sélectionnés lors de l'étude MEB sont regroupés dans le tableau V-1.

Tableau V-1. Paramètres d'utilisation du MEB environnemental.

<b>Tension</b>	2,5-3,5 kV
<b>Détecteur</b>	LFD
<b>Pression</b>	70-130 Pa
<b>Focalisation</b>	3-6 mm
<b>Grandissement</b>	200-6000

---

\* Lorsqu'un échantillon est peu conducteur, les électrons s'accumulent sur la surface du matériau et ne sont pas évacués. Ce phénomène provoque une surbrillance qui limite l'observation.

### III.4. Microscopie optique

Le microscope optique utilisé est un Leica MZ 12 (binoculaire). Le système d'acquisition des images est composé d'une caméra monochrome Hitachi, fixée au microscope optique, et d'une carte d'acquisition Matrox et du logiciel Visilog 6.5. Ce matériel a été gracieusement mis à disposition par le LRGP.

## IV. DEGRADATION HYDROLYTIQUE *IN VITRO*

### IV.1. Conditions de dégradation

Les échantillons de PDLGA placés en dégradation sont :

-des échantillons que nous avons synthétisés, de masse molaire moyenne en nombre égale à 20 000 g/mol et se présentant sous forme de poudres.

-des échantillons de PDLGA commercial 50/50, extrudés sous forme de joncs plastifiés (par du D,L-lactide ou de l'aspirine) ou non, de masse molaire moyenne viscosimétriques 70 000 g/mol.

Pour tous les copolymères, une masse de 100 mg a été introduite dans 10 mL d'une solution aqueuse de tampon phosphate (PBS pH 7,4). Les échantillons ont ensuite été placés dans une étuve à 37°C, sous une agitation de 60 tours/min. Régulièrement, un échantillon est retiré de l'étuve. L'échantillon et le milieu de dégradation sont séparés, puis le copolymère est rincé plusieurs fois à l'eau MilliQ avant d'être essuyé puis pesé gonflé d'eau ( $W_1$ ). L'échantillon est mis à sécher sous vide dynamique (sur rampe) jusqu'à ce que celui-ci soit sec, puis est pesé à nouveau ( $W_2$ ). On évalue ainsi la quantité d'eau absorbée par le copolymère et la perte de masse selon :

$$WA (\%) = \frac{W_1 - W_2}{W_2} \times 100$$

$$WL (\%) = \frac{W_0 - W_2}{W_0} \times 100$$

Où  $W_0$  est la masse initiale en polymère,  $W_1$  est la masse du polymère après un temps  $t$  passé en dégradation et  $W_2$  est la masse résiduelle du polymère après séchage.

Le milieu de dégradation est conservé afin de mesurer son pH et de réaliser le dosage enzymatique de l'acide L-lactique.

## IV.2. Dosage enzymatique de l'acide L-lactique par spectroscopie UV/visible

### IV.2.1. Principe

L'acide L-lactique libéré dans le milieu de dégradation est dosé par une réaction enzymatique. En présence de  $\text{NAD}^+$  (nicotinamide adénine dinucléotide), l'acide L-lactique est oxydé en pyruvate par la L-lactate déshydrogénase (L-LDH) (Schéma V-2, A). Par contre, cette réaction n'est pas totale. En rajoutant du L-glutamate et de la glutamate-pyruvate transaminase (GPT), le pyruvate est transformé et ainsi éliminé du milieu réactionnel (Schéma V-2, B). Par conséquent, la réaction précédente devient totale et la transformation de l'acide L-lactique est complète. La formation de NADH est ainsi proportionnelle à la quantité d'acide L-lactique initialement présente dans l'échantillon. La mesure de l'absorbance à 340 nm permet de déterminer la concentration en NADH.

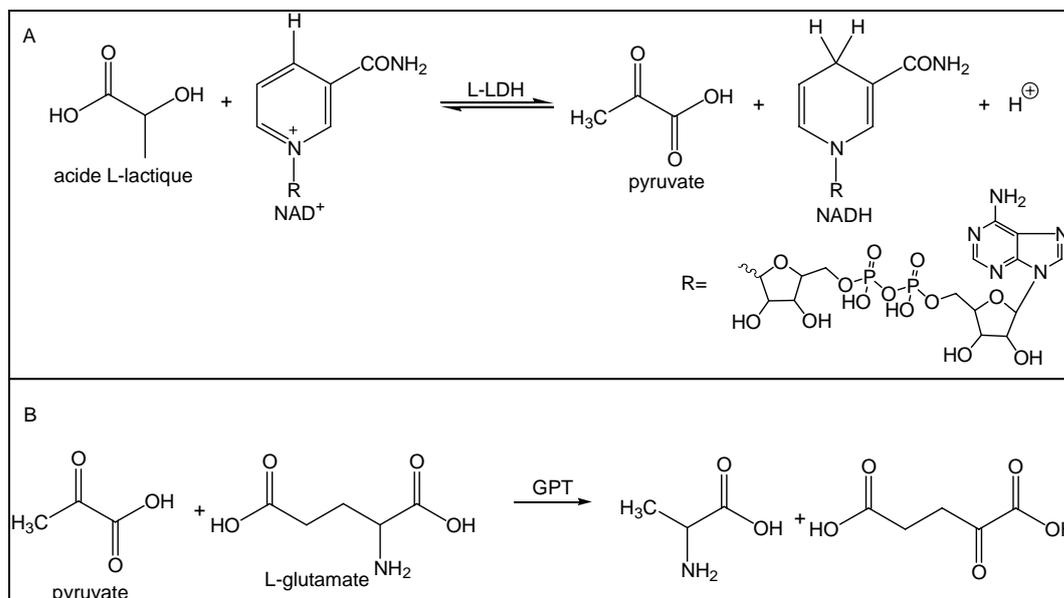


Schéma V-1. A) Oxydation de l'acide L-lactique par la L-LDH. B) Elimination du pyruvate en présence de L-glutamate et de GPT.

#### IV.2.2. Mode opératoire

Pour effectuer le dosage enzymatique de l'acide L-lactique libéré dans le milieu de dégradation, nous disposons d'un kit de dosage (R-Biopharm) contenant les solutions suivantes :

- Solution 1 : tampon glycylglycine pH 10, contenant de l'acide L-glutamique.
- Solution 2 :  $\text{NAD}^+$
- Solution 3 : suspension de GPT.
- Solution 4 : L-lactate déshydrogénase (L-LDH).

Dans la cuve UV en quartz, on introduit 1 mL de tampon glycylglycine, 0,2 mL de solution de  $\text{NAD}^+$ , 0,02 mL de suspension de GPT. A ce mélange, soit on ajoute 1 mL d'eau distillée dans le cas du « blanc », soit 0,1 mL d'échantillon plus 0,9 mL d'eau distillée dans le cas du milieu de dégradation à doser. Après 5 minutes, on mesure l'absorbance  $A_1$  du mélange à 340 nm. Une fois la mesure terminée, on ajoute 0,02 mL de L-LDH puis le mélange est homogénéisé. On mesure l'absorbance  $A_2$  après 30 minutes. Les mesures d'absorbance sont réalisées sur un spectrophotomètre UV/visible Uvikon XL Bio-Tek Instruments thermostaté à 37°C.

Une fois les mesures d'absorbance réalisées, la différence ( $A_2 - A_1$ ) est calculée dans le cas du « blanc », puis de l'échantillon. Ensuite, la différence d'absorbance entre l'échantillon et le « blanc » est calculée comme suit :

$$\Delta A = (A_2 - A_1)_{\text{échantillon}} - (A_2 - A_1)_{\text{blanc}}$$

Une fois la différence d'absorbance calculée, la concentration en acide L-lactique peut être déterminée soit par le calcul, soit à l'aide de la courbe de calibration.

Une formule permettant de calculer la concentration en acide L-lactique est la suivante. Elle est indiquée par le fournisseur du kit de dosage :

$$C = \left[ \frac{V \times M}{\varepsilon \times d \times v \times 1000} \right] \Delta A$$

où  $V$  est le volume final dans la cuve UV (en mL),  $v$  le volume de l'échantillon (mL),  $M$  la masse molaire de l'acide L-lactique ( $90 \text{ g.mol}^{-1}$ ),  $d$  l'épaisseur de la cuve UV (en cm) et  $\epsilon$  le coefficient d'extinction de NADH à 340 nm ( $\epsilon = 6,3 \text{ L.mmol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$ ).

Pour notre étude, nous avons préféré réaliser une courbe de calibration en réalisant des solutions d'acide L-lactique de concentrations connues. Tout d'abord nous avons évalué la différence entre  $A_2$  et  $A_1$  pour le « blanc » puis nous avons réalisé les mêmes mesures pour les différentes solutions d'acide L-lactique. A l'aide de ces valeurs, nous avons tracé l'évolution de la différence d'absorbance  $\Delta A$  en fonction de la concentration des solutions (Figure V-3). Les résultats obtenus avec notre droite de calibration sont plus précis que ceux obtenus par le calcul, ainsi les concentrations en acide L-lactique dans les milieux de dégradation sont déterminées à l'aide de la droite de calibration.

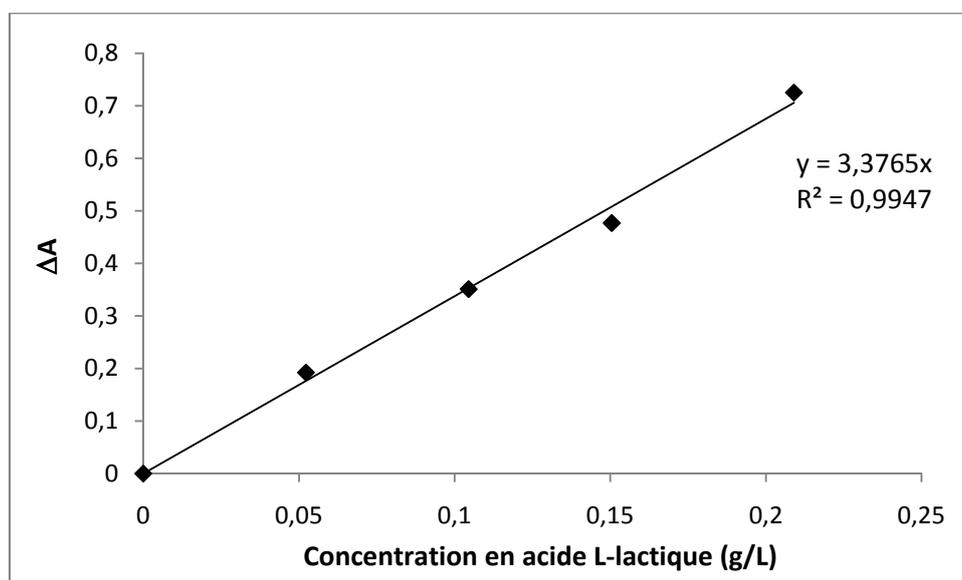


Figure V-3. Droite de calibration pour le dosage de l'acide L-lactique.

## ***CONCLUSION GENERALE***



## CONCLUSION GENERALE

Depuis les années 70, la cardiologie interventionnelle n'a cessée de progresser, notamment grâce au développement de l'angioplastie au ballon, puis des endoprothèses coronariennes dites « stents ». Les chercheurs ont continuellement amélioré les stents afin de diminuer le taux de resténose et de thrombose. La dernière génération de stents, dits actifs, a ainsi permis de diminuer le nombre d'hospitalisations dues aux resténoses, mais n'apporte pas réellement de bénéfice en terme la mortalité par rapport aux stents nus. Chaque génération de stents a donc donné lieu à des avancées médicales. Toutefois, quels qu'ils soient, ils présentent toujours un inconvénient ou un manque de bénéfice par rapport aux stents précédents. L'inconvénient principal étant le risque d'accident vasculaire grave provoqué par thrombose.

Les stents commerciaux actuels possèdent deux désavantages considérables. Tout d'abord, ces endoprothèses sont implantées de manière définitive. Il se pose alors la question du devenir du stent sur le long terme, alors qu'il est fréquemment admis que quelques mois suffisent à la cicatrisation de l'artère déformée par l'implantation du stent. L'angioplastie est, de plus, associée à une thérapie antiagrégante sur une durée minimum d'un an et qui n'est pas dénuée de risque, en cas de nécessité de nouvelle intervention chirurgicale ou de traumatisme. Ainsi, l'élaboration de stents totalement biorésorbables a suscité un vif intérêt ces dernières années, puisqu'ils permettraient de s'affranchir de ces deux problèmes majeurs.

Le travail exposé dans ce manuscrit avait pour objectif la synthèse, l'étude des propriétés mécaniques puis l'évaluation du mode de dégradation des copolymères de D,L-lactide et de glycolide destinés à être employés comme endoprothèse coronarienne biorésorbable. Il était nécessaire d'adopter une méthode de polymérisation qui permette un contrôle suffisant des paramètres macromoléculaires, tout en fournissant rapidement des copolymères aux propriétés adéquates vis-à-vis de l'application biomédicale. Ainsi, nous avons choisi de mettre en oeuvre la copolymérisation par ouverture de cycle du D,L-lactide et du glycolide en masse, puisque cette méthode permet dans certaines conditions de limiter les réactions secondaires et d'assurer un contrôle de la croissance des chaînes.

Trois catalyseurs métalliques distincts ont été testés et nous ont permis d'atteindre un contrôle satisfaisant des paramètres macromoléculaires des copolymères en regard de l'application visée. Le premier, l'octoate d'étain, reste sujet à controverse en matière de toxicité mais permet un contrôle correct des paramètres macromoléculaires sur des durées de polymérisation courtes. Par ailleurs, un PDLGA synthétisé avec ce catalyseur n'a montré aucune cytotoxicité vis-à-vis de fibroblastes de souris. Le second, le dilactate de zinc, est peu toxique mais les temps de polymérisation sont sensiblement trop longs pour une application industrielle. Le subsalicylate de bismuth s'est révélé être le catalyseur induisant un bon contrôle, sur des durées de polymérisation convenables et il bénéficie d'un atout principal qui est d'être employé comme principe actif pour les traitements gastriques depuis plusieurs décennies.

L'ensemble des copolymères obtenus a été caractérisé à l'aide de différentes techniques. Les masses molaires des copolymères ont été évaluées par viscosimétrie capillaire et/ou par RMN  $^1\text{H}$  (dans le cas des produits de faibles masses molaires). La microstructure des copolymères (longueur moyenne des séquences de lactidyle et de glycolidyle) a été étudiée par des analyses RMN  $^{13}\text{C}$  en fonction de leur composition ainsi que du catalyseur employé. Enfin, les rapports de réactivité des comonomères ont été déterminés grâce à une méthode développée au laboratoire lors de la polymérisation catalysée par l'octoate d'étain.

Ces PDLGA ont ensuite été mis sous forme de jonc par extrusion, en ajoutant ou non un plastifiant (D,L-lactide ou aspirine). L'influence de la teneur en plastifiant sur la température de transition vitreuse du copolymère a été évaluée par DSC. L'effet de l'extrusion sur la dégradation des copolymères a été mis en évidence par viscosimétrie, tandis que la RMN  $^1\text{H}$  a permis de déterminer le pourcentage précis de plastifiant incorporé dans les joncs.

Des essais de traction ont alors été effectués pour définir les grandeurs physiques caractéristiques des copolymères. L'étude des propriétés mécaniques, notamment le comportement à la rupture des joncs, a été traité par une méthode statistique en raison de la forte dispersion des résultats observés. Cette méthode a permis d'évaluer une valeur de contrainte seuil en deçà de laquelle le risque de rupture est réduit. Cette contrainte est supérieure aux propriétés mécaniques de l'artère, ce qui nous a permis de valider l'utilisation des copolymères produits dans le cadre de l'application biomédicale.

L'étude des propriétés mécaniques des joncs immergés dans un milieu aqueux pendant diverses périodes a également été réalisée. Les résultats ont révélé une diminution de

la résistance à la traction des joncs et un accroissement de leur élongation à la rupture dans le temps. Ces deux comportements sont liés à la diffusion de l'eau dans le matériau. Enfin, l'observation au microscope de ces joncs sollicités en traction a mis en évidence la formation de craquelures qui conduisent à leur rupture. Les faciès de rupture, étudiés en fonction de la vitesse de sollicitation, ont révélé une multitude de phénomènes qui rendent l'étude de la rupture extrêmement complexe.

Le cahier des charges de l'application visée contenait également un critère sur la durée de dégradation du matériau. Il était donc fondamental d'étudier la dégradation hydrolytique des différents copolymères *in vitro*, afin de vérifier que les temps de vie des copolymères soient en accord avec les besoins de l'application. Le suivi de la dégradation de plusieurs PDLGA, sous forme de poudre, a confirmé l'influence de la composition du produit sur sa vitesse de dégradation, puisque les copolymères les plus riches en glycolide se sont dégradés plus rapidement. Par ailleurs, la dégradation a également été évaluée sur un copolymère extrudé sous forme de joncs, avec ou sans plastifiants. L'hydrolyse de ces joncs, plus massifs que les poudres, a souligné l'importance de taille de l'objet sur l'effet catalytique de l'hydrolyse suivant un mécanisme de dégradation hétérogène. Nous avons également démontré l'efficacité de la plastification des PDLGA par des molécules acides pour augmenter la vitesse de dégradation. Les temps de vie des joncs se sont alors avérés être en adéquation avec les durées envisagées pour l'application.

## PERSPECTIVES

Les travaux décrits dans ce manuscrit ont montré que la copolymérisation du D,L-lactide et du glycolide pouvait être contrôlée à l'échelle du laboratoire. Cette synthèse permet alors d'obtenir des copolymères de compositions variées, de masses molaires bien définies et possédant des indices de polymolécularité faibles. L'étape suivante consiste à synthétiser ces mêmes copolymères à une échelle adaptée aux besoins industriels. Il s'agit de concevoir, puis de développer, un procédé industriel suffisamment efficace pour effectuer cette réaction en réacteur fermé de la taille d'un pilote de plusieurs centaines de grammes. La maîtrise de ce mini-réacteur doit assurer la production de copolymères répondant aux spécifications du cahier des charges de l'application visée et ce, de manière reproductible.

L'application biomédicale envisagée nécessite un procédé spécifique de mise en forme du copolymère. Ce procédé, qui conduira à la réalisation d'une endoprothèse modèle, est actuellement en cours d'élaboration par la société MS-Techniques. Il sera nécessaire de vérifier que les propriétés mécaniques et la dégradation de l'endoprothèse alors obtenue soient en accord avec les spécifications requises pour l'application. D'autre part, en cas d'ajout de plastifiant à la formulation, il faudra veiller à assurer un mélange convenable. En effet, ces problèmes d'homogénéité ont été observés lors de l'extrusion des PDLGA plastifiés, et ont conduit à des irrégularités de la structure des joncs. En parallèle, il conviendra d'aborder le problème de la stérilisation et du stockage de l'endoprothèse, afin qu'aucune évolution significative de ses propriétés soit observée.

Après validation de ces différentes étapes, il s'agira de tester l'efficacité ainsi que l'innocuité de l'endoprothèse biorésorbable *in vivo* en réalisant des essais cliniques sur animaux.

***ANNEXE***



## ANNEXE

### Courbes de contrainte-déformation des joncs immergés dans du PBS

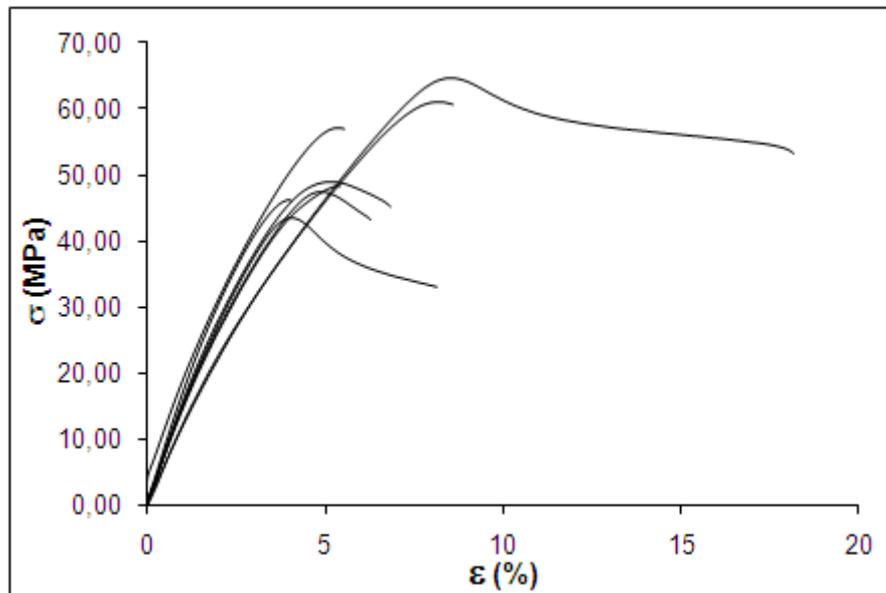


Figure III-A1. Courbe de traction du PDLGA après 6 heures en milieu aqueux.

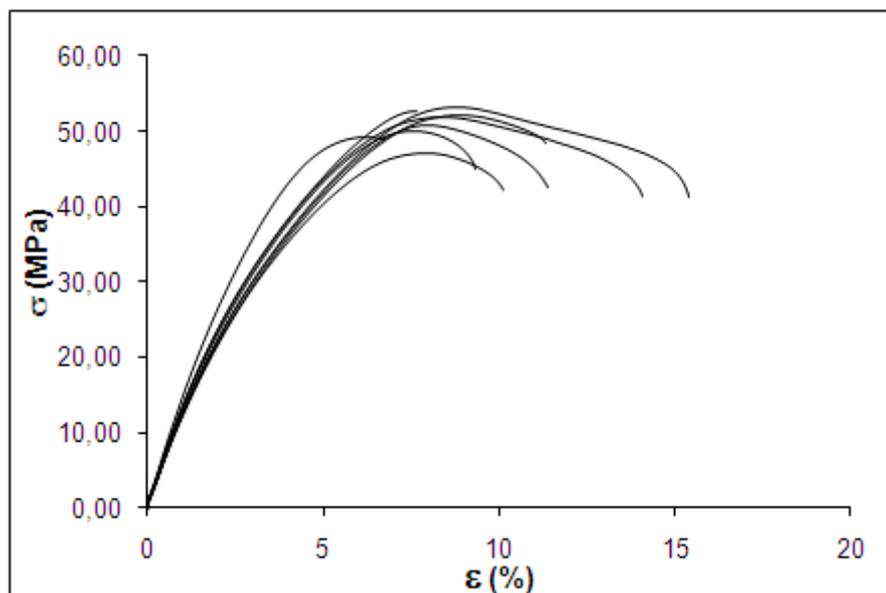


Figure III-A2. Courbe de traction du PDLGA après 1 jour en milieu aqueux.

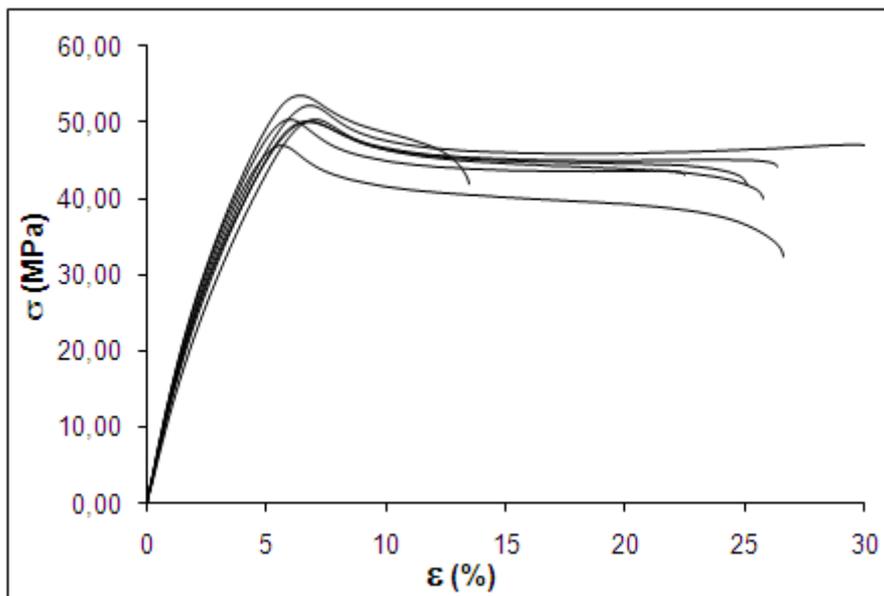


Figure III-A3. Courbe de traction du PDLGA après 2 jours en milieu aqueux.

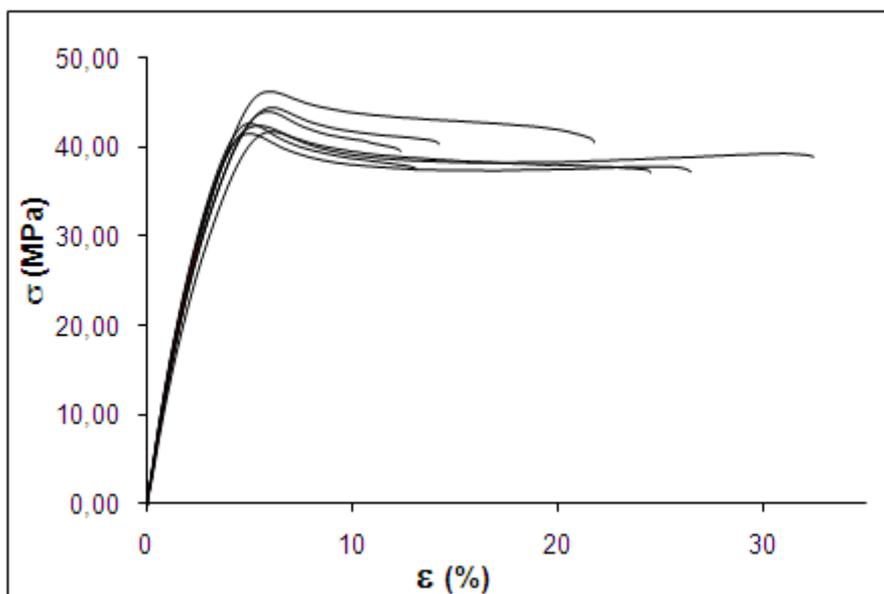


Figure III-A4. Courbe de traction du PDLGA après 4 jours en milieu aqueux.

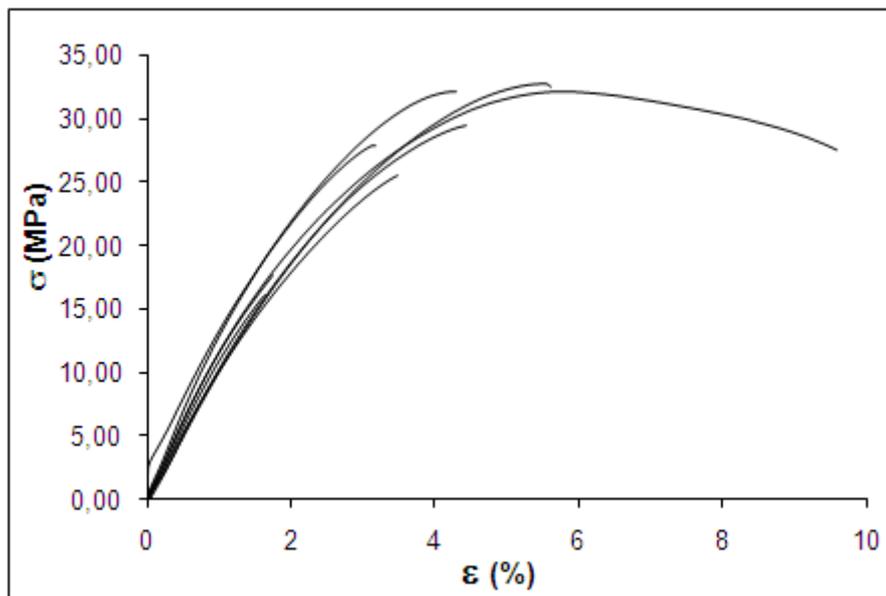


Figure III-A5. Courbe de traction du PDLGA après 7 jours en milieu aqueux.

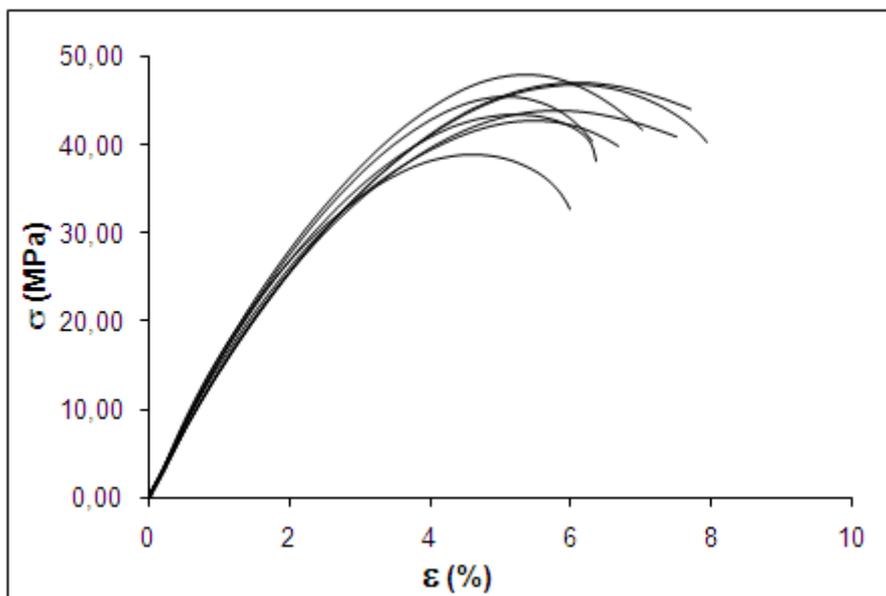


Figure III-A6. Courbe de traction du PDLGA plastifiés par du D,L-lactide après 4 heures en milieu aqueux.

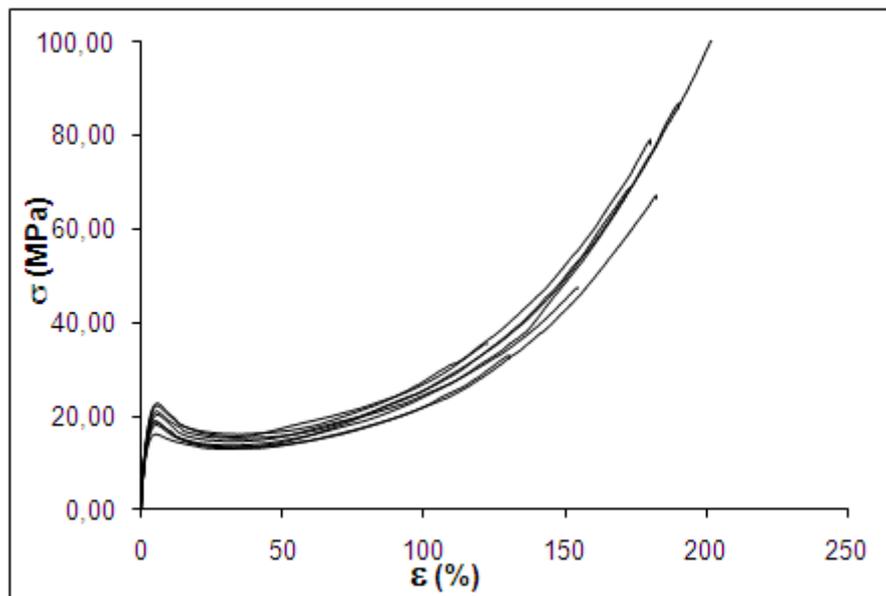


Figure III-A8. Courbe de traction du PDLGA plastifiés par du D,L-lactide après 1 jour en milieu aqueux.

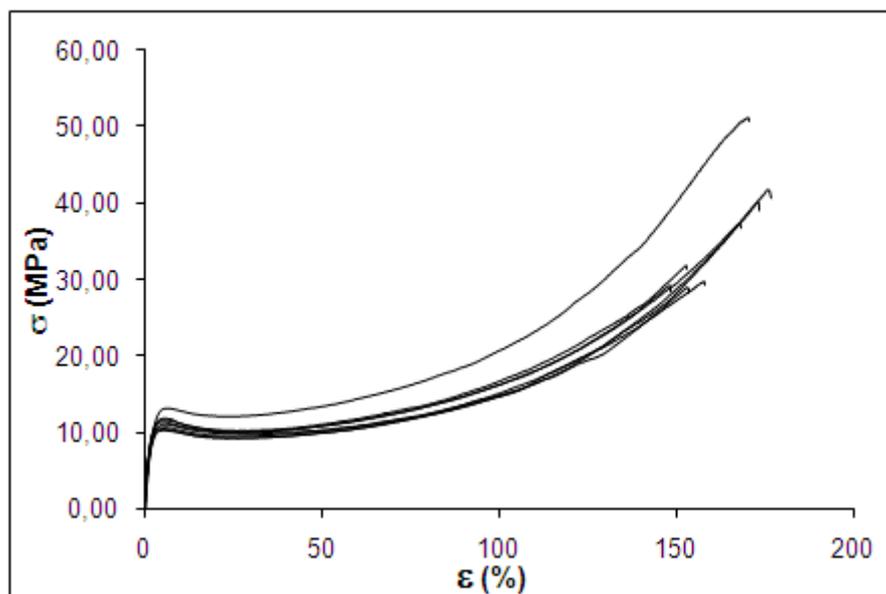


Figure III-A9. Courbe de traction du PDLGA plastifiés par du D,L-lactide après 2 jours en milieu aqueux.

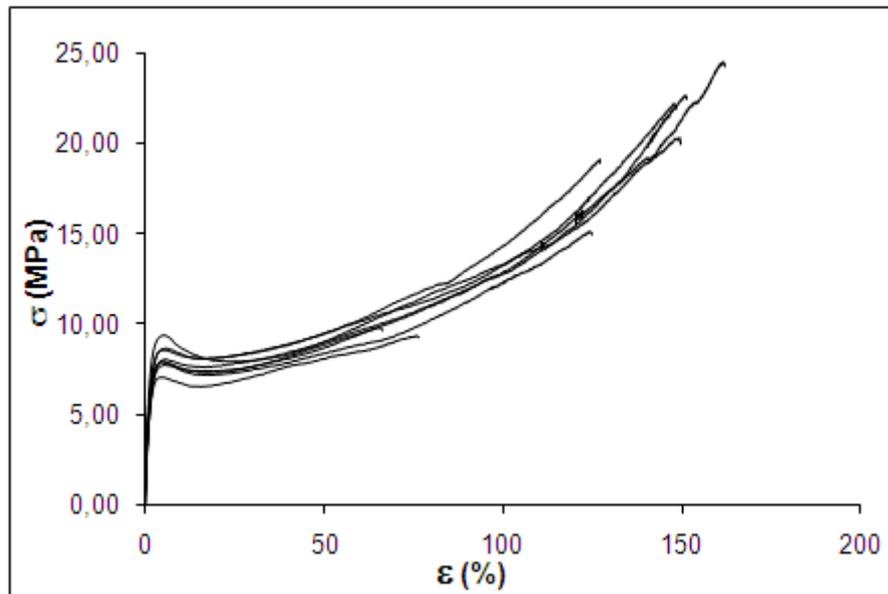


Figure III-A10. Courbe de traction du PDLGA plastifiés par du D,L-lactide après 4 jours en milieu aqueux.



## ***LISTE DES FIGURES***



## LISTE DES FIGURES

Figure I-1 : Vue antérieure des artères coronaires .....	6
Figure I-2 : Structure de la paroi artérielle.....	7
Figure I-3 : Formation de la plaque d'athérosclérose dans une artère .....	9
Figure I-4 : Processus pathologique de l'athéromatose .....	11
Figure I-5 : Représentation schématique d'une angioplastie coronaire .....	13
Figure I-6 : Stent Promus <sup>®</sup> de Boston Scientific, monté sur un ballon d'angioplastie.....	14
Figure I-7 : Stent Wallstent <sup>®</sup> .....	15
Figure I-8 : Traumatisme de la paroi artérielle et activation des mécanismes impliqués dans la resténose.....	16
Figure I-9 : A) Stent MULTI-LINK Zeta <sup>®</sup> , B) Stent MULTI-LINK Ultra <sup>®</sup> , C) Stent Gazelle <sup>™</sup> .....	21
Figure I-10 : Structures chimiques du sirolimus (A) et du paclitaxel (B).....	24
Figure I-11 : A) Stent Taxus Express <sup>2™</sup> , B) Stent Cypher <sup>™</sup> .....	25
Figure I-12 : Formule du parylène C .....	25
Figure I-13 : A) Stent Xience V <sup>™</sup> , B) Stent Endeavor <sup>®</sup> .....	27
Figure I-14 : Structures chimiques du zotarolimus (A), de l'everolimus (B), du biolimus A9 (C), du tacrolimus (D).....	27
Figure I-15 : Stent CoStar <sup>®</sup> après 7 jours et 6 mois d'implantation.....	29
Figure I-16 : Schéma des différents résultats après implantation d'un stent.....	30
Figure I-17 : Illustration des stents biorésorbables: A) stent Igaki-Tamai , B) stent BVS <sup>™</sup> et C) stent ReZolve <sup>™</sup> .....	31
Figure I-18 : Structure des différents lactides.....	34
Figure I-19 : Evolution de la concentration en principe actif pour des injections parentales conventionnelles et avec un système de libération contrôlée.....	40
Figure I-20 : Exemples d'emballages biodégradables.....	41
Figure I-21 : Formes trimère et tétramère du triisopropanolate d'aluminium.....	52
Figure I-22 : Amorceurs d'étain (IV) (a) cyclique, (b) spirocyclique, et (c) fonctionnalisés.....	55
Figure I-23 : Structure des lactides fonctionnalisés et polymérisés avec la DMAP.....	62
Figure II-1: Cinétique de polymérisation du D,L-lactide dans le toluène à 100°C amorcée par $\Phi\text{CH}_2\text{OH}$ . Evolutions du taux de conversion ( $\blacklozenge$ ) et du $\text{Ln}[\text{M}]_0/[\text{M}]_t$ ( $\Delta$ ) en fonction du temps. ( $[\text{LA}]_0=1,4 \text{ mol/L}$ , $R=0,03$ ) .....	84

Figure II-2 : Cinétique de polymérisation du D,L-lactide dans le toluène à 100°C amorcée par $\Phi\text{CH}_2\text{OH}$ . Evolutions des masses molaires moyennes en nombre ( $\blacklozenge$ ) des indices de polymolécularité ( $\Delta$ ) et des masses molaires théoriques ( $\text{---}$ ) en fonction de la conversion ( $[\text{LA}]_0=1,4 \text{ mol/L}$ , $R=0,03$ , $dn/dc=0,054$ ) .....	86
Figure II-3 : Cinétique de polymérisation du D,L-lactide en masse à 150°C amorcée par $\Phi\text{CH}_2\text{OH}$ . Evolutions du taux de conversion ( $\blacklozenge$ ) du $\text{Ln}[\text{M}]_0/[\text{M}]_t$ ( $\Delta$ ) en fonction du temps ( $R=0,03$ ).....	87
Figure II-4 : Cinétique de polymérisation du D,L-lactide en masse à 150°C amorcée par $\Phi\text{CH}_2\text{OH}$ . Evolutions des masses molaires moyennes en nombre ( $\blacklozenge$ ), des indices de polymolécularité ( $\Delta$ ) et des masses molaires théoriques ( $\text{---}$ ) en fonction de la conversion ( $R=0,03$ , $dn/dc=0,054$ ).....	88
Figure II-5 : Evolution des chromatogrammes SEC du PDLGA dans le THF : prélèvements purifiés effectués à 42% (.....), 81% ( $\text{-- --}$ ), 92% ( $\text{---}$ ) et 96% ( $\text{---}$ ) de conversion.....	89
Figure II-6 : Structure chimique des catalyseurs utilisé lors de la POC du D,L-lactide .....	90
Figure II-7 : Cinétique de la polymérisation du D,L-lactide en masse à 150°C amorcée par $\Phi\text{CH}_2\text{OH}$ . Evolution de la conversion en D,L-lactide en fonction du temps ( $R=0,03$ ) : $\text{SnOct}_2$ ( $\blacktriangle$ ), $\text{BiSS}$ ( $\bullet$ ) et $\text{ZnLac}_2$ ( $\blacklozenge$ ). Evolution du $\text{Ln}[\text{M}]_0/[\text{M}]_t$ en fonction du temps : $\text{SnOct}_2$ ( $\blacktriangle$ ), $\text{BiSS}$ ( $\circ$ ) et $\text{ZnLac}_2$ ( $\blacklozenge$ ).....	92
Figure II-8 : Cinétique de polymérisation du D,L-lactide en masse à 150°C amorcée par $\Phi\text{CH}_2\text{OH}$ . Evolution des masses molaires moyennes en nombre ( $M_n$ ) et des indices de polymolécularité ( $I_p$ ) en fonction de la conversion ( $R=0,03$ ). $\text{SnOct}_2$ ( $\blacktriangle$ ) : $M_n$ expérimentales et ( $\blacktriangle$ ) : $I_p$ , $\text{BiSS}$ ( $\bullet$ ) : $M_n$ expérimentales et ( $\circ$ ) : $I_p$ , $\text{ZnLac}_2$ ( $\blacklozenge$ ) : $M_n$ expérimentales et ( $\blacklozenge$ ) : $I_p$ et ( $\text{---}$ ) : $M_n$ théoriques.....	93
Figure II-9 : Structure des unités glycolyle, lactyle, glycolidyle et lactidyle.....	94
Figure II-10 : A) Spectre RMN $^1\text{H}$ dans du $\text{DMSO-d}_6$ d'un PDLGA solubilisé dans un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{HFIP}$ (7/3) (composition initiale 50% D,L-LA et 50% GA). B) Spectre RMN $^1\text{H}$ dans du $\text{DMSO-d}_6$ d'un PDLGA à forte teneur en unités lactidyles (composition initiale 70% D,L-LA et 30% GA ; conversion 95%).....	95
Figure II-11 : Cinétique de copolymérisation du D,L-lactide et du glycolide. Evolution de la conversion du lactide ( $\bullet$ ), du glycolide ( $\blacktriangle$ ) et de la conversion totale ( $\square$ ) en fonction du temps.....	96
Figure II-12 : Cinétique de copolymérisation du D,L-lactide et du glycolide. Evolution du $\text{Ln}[\text{LA}]_0/[\text{LA}]_t$ ( $\bullet$ ), du $\text{Ln}[\text{GA}]_0/[\text{GA}]_t$ ( $\blacktriangle$ ) et du $\text{Ln}[\text{M}]_0/[\text{M}]_t$ ( $\square$ ) en fonction du temps.....	97

Figure II-13 : Cinétique de la copolymérisation du D,L-lactide et du glycolide en masse à 150°C amorcée par $\Phi\text{CH}_2\text{OH}$ . Evolution de la conversion en D,L-LA et en GA en fonction du temps ( $R=0,03$ , composition initiale 70% D,L-LA et 30% GA) : $\text{SnOct}_2$ (▲), BiSS (●) et $\text{ZnLac}_2$ (◆).....	98
Figure II-14 : Cinétique de la copolymérisation du D,L-lactide et du glycolide en masse à 150°C amorcée par $\Phi\text{CH}_2\text{OH}$ . Evolution du $\text{Ln}[M]_0/[M]_t$ en fonction du temps ( $R=0,03$ , composition initiale 70% D,L-LA et 30% GA) : $\text{SnOct}_2$ (▲), BiSS (●) et $\text{ZnLac}_2$ (◆).....	99
Figure II-15 : Spectre RMN d'un prélèvement au cours de la polymérisation.....	100
Figure II-16 : Evolution des degrés de polymérisation moyens en nombre en fonction de la conversion déterminées par RMN, valeurs théoriques (.....).....	101
Figure II-17 : Evolution des chromatogrammes SEC du PDLGA dans le THF : prélèvements effectués à 52% (.....), 80% (— ·), 88% (— —) et 92% (— · —) de conversion.....	102
Figure II-18 : Evolution de la viscosité réduite en fonction de la concentration en PDLGA 70/30.....	105
Figure II-19 : Diagramme d'incorporation de la copolymérisation du D,L-lactide et du glycolide (○) Recalculé à 0% de conversion pour chaque point expérimental selon le modèle terminal.....	109
Figure II-20 : Spectre RMN $^{13}\text{C}$ quantitatif d'un PDLGA 50/50 dans l'HFIP/ $\text{CDCl}_3$ , zone correspondant aux signaux des fonctions carbonyle.....	111
Figure II-21 : Evolution des longueurs de séquences moyennes au cours de la copolymérisation du PDLGA 70/30 (◆) longueur moyenne des séquences lactidyle $L_L$ , (◇) longueur moyenne des séquences glycolidyle $L_G$ .....	112
Figure II-22 : Evolution des pourcentages de diades LG (◇) et GL (◆) en fonction de la composition du copolymère.....	113
Figure II-23 : Evolution des longueurs de séquences moyennes au cours de la copolymérisation du PDLGA 70/30 en fonction du catalyseur utilisé. (▲) $L_L$ et (◆) $L_G$ pour la POC catalysée par $\text{SnOct}_2$ , (▲) $L_L$ et (◆) $L_G$ pour la POC catalysée par $\text{ZnLac}_2$ , (▲) $L_L$ et (◆) $L_G$ pour la POC catalysée par BiSS.....	114
Figure III-1 : Structure chimique de l'aspirine.....	123
Figure III-2 : Evolutions de la température de transition vitreuse des PDLGA en fonction de la teneur massique en D,L-lactide ou en aspirine. (◆) PDLGA 50/50 plastifié par du D,L-lactide, (■) PDLGA 60/40 plastifié par du D,L-lactide, (●) PDLGA 60/40 plastifié par de l'aspirine, (▲) PDLGA 80/20 plastifié par du D,L-lactide et (*) PDLGA 80/20 plastifié par de l'aspirine.....	125
Figure III-3 : Courbe type de traction contrainte-déformation.....	130

Figure III-4 : Courbes contrainte-déformation d'essais de traction à différentes vitesses de sollicitation sur joncs de PDLGA : (— · —) 300 mm.min <sup>-1</sup> , (- - -) 100 mm.min <sup>-1</sup> , (—) 50 mm.min <sup>-1</sup> , (.....) 10 mm.min <sup>-1</sup> .....	132
Figure III-5 : Evolution de la contrainte à la limite d'élasticité en fonction de la vitesse de déformation.....	133
Figure III-6 : Courbes contrainte-déformation d'essais de traction à différentes vitesses de sollicitation sur joncs de PDLGA plastifié par du D,L-lactide : (— · —) 300 mm.min <sup>-1</sup> , (- - -) 100 mm.min <sup>-1</sup> , (—) 50 mm.min <sup>-1</sup> , (.....) 10 mm.min <sup>-1</sup> .....	134
Figure III-7 : Courbes contrainte-déformation d'essais de traction à différentes vitesses de sollicitation sur joncs de PDLGA plastifié par de l'aspirine : (— · —) 300 mm.min <sup>-1</sup> , (- - -) 100 mm.min <sup>-1</sup> , (—) 50 mm.min <sup>-1</sup> , (.....) 10 mm.min <sup>-1</sup> .....	134
Figure III-8 : Courbes contrainte-déformation d'essais de traction à 10 mm.min <sup>-1</sup> sur des joncs de PDLGA.....	135
Figure III-9 : Image de microscopie optique d'un jonc de PDLGA.....	136
Figure III-10 : Allure de la fonction P <sub>R</sub> en fonction de la contrainte subie. Illustration du rôle de m sur l'évolution de P <sub>R</sub> , (exemple avec σ <sub>0</sub> =25MPa).....	140
Figure III-11 : Diagramme {lnσ <sub>i</sub> , ln(ln(1/1-P <sub>Ri</sub> ))} dans le cas d'un PDLGA commercial sollicité à 1 mm.min <sup>-1</sup> .....	142
Figure III-12 : Diagramme {lnσ <sub>i</sub> , ln(ln(1/1-P <sub>Ri</sub> ))} dans le cas d'un PDLGA commercial plastifié par du D,L-lactide sollicité à 100 mm.min <sup>-1</sup> .....	143
Figure III-13 : Schématisation d'une craquelure sans fissures.....	146
Figure III-14 : Initiation et propagation d'une craquelure par un mécanisme d'extraction de matière.....	146
Figure III-15 : Surface d'un jonc référence.....	147
Figure III-16 : Surface d'un jonc ayant subi 5% une déformation à 0,1 mm.min <sup>-1</sup> .....	147
Figure III-17 : Evolution des bandes primaires à 100 mm.min <sup>-1</sup> (■) et 0,1 mm.min <sup>-1</sup> (■) et des bandes secondaires à 100 mm.min <sup>-1</sup> (Δ) et 0,1 mm.min <sup>-1</sup> (Δ) dans le PDLGA en fonction de la déformation. Courbes contrainte-déformation à 100 mm.min <sup>-1</sup> (—) et 0,1 mm.min <sup>-1</sup> (—).....	148
Figure III-18 : Faciès de rupture d'un jonc de PDLGA commercial à 100 mm.min <sup>-1</sup> .....	149
Figure III-19: A) Faciès de rupture d'un jonc de PDLGA à 0,1 mm.min <sup>-1</sup> , B) Détail du faciès.....	150

Figure III-20 : Evolution des bandes primaires à 100 mm.min <sup>-1</sup> (■) et de bandes secondaires à 100 mm.min <sup>-1</sup> (Δ) et 0,1 mm.min <sup>-1</sup> (Δ) dans le PDLGA plastifiés par du D,L-lactide en fonction de la déformation. Courbes contrainte-déformation à 100 mm.min <sup>-1</sup> (—) et 0,1 mm.min <sup>-1</sup> (—)	150
Figure III-21 : A) Faciès de rupture d'un jonc de PDLGA plastifié par du D,L-lactide à 100 mm.min <sup>-1</sup> , B) et C) Détails du faciès (zones encadrées dans A)	151
Figure III-22 : A) Faciès de rupture d'un jonc de PDLGA plastifié par du D,L-lactide à 0,1 mm.min <sup>-1</sup> , B) Zoom de A, C) et D) Détails du faciès (zones encadrées dans B)	152
Figure III-23 : Evolution de la contrainte à la limite élastique en fonction du temps d'immersion en PBS pour le PDLGA (◆) et le PDLGA plastifié par du D,L-lactide (◇)	155
Figure III-24 : Evolution de l'élongation à la rupture en fonction du temps d'immersion en PBS pour le PDLGA (◆) et le PDLGA plastifié par du D,L-lactide (◇)	155
Figure III-25 : Microscopie optique A) sur un jonc de PDLGA après rupture en traction. B) sur un jonc de PDLGA immergé 1 semaine et après rupture en traction	156
Figure III-26 : Microscopie optique A) sur un jonc de PDLGA plastifié par du D,L-lactide après rupture en traction à l'air B) sur un jonc de PDLGA plastifié par du D,L-lactide immergé 4 jours et après rupture en traction	156
Figure III-27 : Surface du jonc PDLGA de référence après 1 semaine dans du PBS	157
Figure III-28 : Evolution des bandes primaires à 100 mm.min <sup>-1</sup> (■) et 0,1 mm.min <sup>-1</sup> (■) et des bandes secondaires à 100 mm.min <sup>-1</sup> (Δ) et 0,1 mm.min <sup>-1</sup> (Δ) dans le PDLGA après 1 semaine en PBS en fonction de la déformation. Courbes contrainte-déformation à 100 mm.min <sup>-1</sup> (—) et 0,1 mm.min <sup>-1</sup> (—)	158
Figure III-29 : Surface de joncs PDLGA immergés 1 semaine dans le PBS ayant subi 5% de déformation à A) 0,1 mm.min <sup>-1</sup> et B) 100 mm.min <sup>-1</sup>	159
Figure III-30 : Evolution des bandes primaires (■) et secondaires (Δ) dans le PDLGA après 4 jours en PBS en fonction de la déformation. Courbe contrainte-déformation à 100 mm.min <sup>-1</sup> (—)	160
Figure III-31 : A) Surface d'un jonc de PDLGA plastifié, immergé 4 jours dans du PBS ayant subi 2% de déformation 100 mm.min <sup>-1</sup> , B) détail d'une craquelure	160
Figure III-32 : A) Faciès de rupture d'un jonc de PDLGA plastifié par du D,L-lactide après 4 jours d'immersion dans du PBS à 100 mm.min <sup>-1</sup> , B), C) et D) Détails du faciès (zones encadrées dans A)	161
Figure III-33 : Evolution de $\sigma_e$ en fonction du temps d'immersion dans le milieu aqueux (◆) PDLGA, (◇) PDLGA plastifiés par du D,L-lactide	163

Figure III-34 : Evolution de $\sigma_e$ en fonction de la racine du temps d'immersion dans le milieu aqueux (◆) PDLGA, (◇) PDLGA plastifiés par du D,L-lactide.....	164
Figure IV-1 : Diagramme décrivant la composition du sang.....	169
Figure IV-2 : Modes de dégradation des poly( $\alpha$ -hydroxyacide)s : (a) érosion de la surface, (b) dégradation homogène, (c) dégradation hétérogène.....	171
Figure IV-3: Illustration de la dégradation hétérogène avec formation d'une structure creuse.....	172
Figure IV-4 : Section d'un PDLLA après 2 mois de dégradation <i>in vivo</i> .....	172
Figure IV-5 : Illustration de la dégradation hétérogène avec cristallisation des produits de dégradation.....	173
Figure IV-6 : Evolution de la dégradation des films de PLLA semi-cristallin et amorphe.....	175
Figure IV-7 : Temps de demi-vie des PDLGA en fonction de la teneur en glycolide.....	177
Figure IV-8 : Formules chimiques et actions de la thioridazine, la cinnarizine, l'indenolol et la clonidine.....	179
Figure IV-9 : % d'eau absorbée par les copolymères en fonction du temps de dégradation : (■) PDLLA, (□) PDLGA 70/30, (▲) PDLGA 60/40, (◇) PDLGA 50/50, (◆) PDLGA 40/60, (△) PDLGA 30/70.....	185
Figure IV-10 : Evolution de la perte de masse des copolymères en fonction du temps de dégradation : (■) PDLLA, (□) PDLGA 70/30, (▲) PDLGA 60/40, (◇) PDLGA 50/50, (◆) PDLGA 40/60, (△) PDLGA 30/70.....	186
Figure IV-11 : Représentation schématique du comportement des PDLGA lors de la dégradation.....	187
Figure IV-12 : % d'acide lactique libéré par les copolymères en fonction du temps de dégradation : (■) PDLLA, (□) PDLGA 70/30, (▲) PDLGA 60/40, (◇) PDLGA 50/50, (◆) PDLGA 40/60, (△) PDLGA 30/70.....	188
Figure IV-13 : Evolution du pH du milieu de dégradation en fonction du temps de dégradation : (■) PDLLA, (□) PDLGA 70/30, (▲) PDLGA 60/40, (◇) PDLGA 50/50, (◆) PDLGA 40/60, (△) PDLGA 30/70.....	189
Figure IV-14 : Clichés de microscopie optique A) d'un jonc de PDLGA plastifié par du D,L-lactide après 10 jours en dégradation, B) d'un jonc de PDLGA après 24 jours en dégradation.....	192
Figure IV-15 : % d'eau absorbée par les copolymères en fonction du temps de dégradation : (○) PDLGA 50/50 sous forme de poudre, (◆) PDLGA 50/50 commercial en granulés, (✕) joncs PDLGA 50/50 commercial, (□) joncs PDLGA 50/50 commercial plastifiés par du D,L-lactide, (▲) joncs PDLGA 50/50 commercial plastifiés par de l'aspirine.....	194

Figure IV-16 : Evolution de la perte de masse des copolymères en fonction du temps de dégradation : (○) PDLGA 50/50 sous forme de poudre, (◆) PDLGA 50/50 commercial en granulés, (✱) joncs PDLGA 50/50 commercial, (□) joncs PDLGA 50/50 commercial plastifiés par du D,L-lactide, (▲) joncs PDLGA 50/50 commercial plastifiés par de l'aspirine.....	195
Figure IV-17 : % d'acide lactique libéré par les copolymères en fonction du temps de dégradation: (○) PDLGA 50/50 sous forme de poudre, (✱) joncs PDLGA 50/50 commercial, (□) joncs PDLGA 50/50 commercial plastifiés par du D,L-lactide, (▲) joncs PDLGA 50/50 commercial plastifiés par de l'aspirine.....	196
Figure IV-18 : Evolution du pH du milieu de dégradation en fonction du temps de dégradation : (○) PDLGA 50/50 sous forme de poudre, (✱) joncs PDLGA 50/50 commercial, (□) joncs PDLGA 50/50 commercial plastifiés par du D,L-lactide, (▲) joncs PDLGA 50/50 commercial plastifiés par de l'aspirine.....	197
Figure IV-19 : Perte de masse des joncs de PDLGA en fonction du temps illustré par des clichés de microscopie.....	198
Figure IV-20 : Perte de masse des joncs de PDLGA plastifiés par D,L-lactide en fonction du temps illustré par des clichés de microscopie.....	199
Figure IV-21 : Perte de masse des joncs de PDLGA plastifiés par de l'aspirine en fonction du temps illustré par des clichés de microscopie.....	200
Figure V-1 : Spectre RMN 1H du produit brut de la copolymérisation du D,L-lactide et du glycolide.....	209
Figure V-2 : Système de chromatographie d'exclusion stérique couplée à de la diffusion de la lumière.....	211
Figure V-3 : Droite de calibration pour le dosage de l'acide L-lactique.....	222



***LISTE DES SCHEMAS***



## LISTE DES SCHEMAS

Schéma I-1 : Méthodes de synthèse du PLA.....	43
Schéma I-2 : Equilibre de polymérisation-dépolymérisation.....	43
Schéma I-3 : Réaction de transestérification intramoléculaire ou de rétroscission dans le cas du polylactide.....	44
Schéma I-4: Réaction de transestérification intermoléculaire ou de redistribution dans le cas du polylactide.....	44
Schéma I-5 : Mécanisme de la polymérisation par ouverture de cycle du lactide amorcée par voie cationique.....	45
Schéma I-6 : Mécanisme de la polymérisation par ouverture de cycle par voie anionique de $\beta$ -lactones.....	47
Schéma I-7 : Mécanisme de la polymérisation par ouverture de cycle par voie anionique de lactones à plus de 4 atomes.....	47
Schéma I-8 : Réaction de transfert au monomère (déprotonation).....	48
Schéma I-9 : Mécanisme de la polymérisation anionique amorcée (a) par l'ion naphthalène potassium ; (b) par un complexe supramoléculaire de potassium.....	49
Schéma I-10 : Mécanisme de type « monomère activé » dans le cas de la polymérisation du lactide à partir de fonction alcool en présence de catalyseur de type carboxylates, halogénures et oxydes de métaux.....	50
Schéma I -11 : Mécanisme de « coordination-insertion » dans la cas du lactide à partir de fonction alcool en présence des alcoolates de métaux de transition, de terres rares, d'aluminium et d'étain.....	51
Schéma I-12 : Mécanisme de la POC du lactide en présence de $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ .....	54
Schéma I-13 : Formation du dialcoolate.....	54
Schéma I-14 : Polymérisation amorcée par la combinaison d'un sel de Bi(III) et d'un alcool. Mécanisme de coordination-insertion.....	57
Schéma I-15 : Mécanisme de la polymérisation par ouverture de cycle des lactones catalysée par les lipases.....	60
Schéma I-16 : Mécanisme de type « monomère-activé » lors de la polymérisation du lactide catalysée par la DMAP.....	62
Schéma I-17 : Mécanisme de la POC catalysée par des NHC.....	63
Schéma I-18 : Mécanisme de la POC catalysée par une thiourée-amine.....	64

Schéma II-1 : Mécanisme général de la polymérisation d'esters cycliques.....	81
Schéma II-2: Scission de la liaison ester A) entre unités monomère ou B) au sein d'une unité monomère LL.....	94
Schéma II-3 : Différentes structures de copolymères selon l'enchaînement des unités constitutives.....	107
Schéma III-1 : Influence de la vitesse de déformation sur la courbe de traction : A) cas d'un comportement viscoélastique. B) cas d'un comportement viscoplastique.....	131
Schéma III-2 : Diagramme résumant les conditions des expériences.....	145
Schéma III-3 : Diagramme résumant les conditions des expériences après immersion en PBS.....	157
Schéma III-4 : Représentation schématique de la section d'un jonc avant et après diffusion de l'eau.....	162
Schéma V-1 : A) Oxydation de l'acide L-lactique par la L-LDH. B) Elimination du pyruvate en présence de L-glutamate et de GPT.....	220

# ***LISTE DES TABLEAUX***



## LISTE DES TABLEAUX

Tableau I-1 : Classification des lésions de l'athérosclérose.....	8
Tableau I-2 : Propriétés thermiques et mécaniques de certains polyesters aliphatiques.....	33
Tableau I-3 : Temps de dégradation de quelques polymères de LA et GA.....	36
Tableau I-4 : Sutures chirurgicales résorbables commercialisées.....	38
Tableau I-5 : Quelques dispositifs orthopédiques commercialisés.....	39
Tableau I-6 : Quelques exemples de polymérisations par voie enzymatique.....	61
Tableau II-1 : Paramètres thermodynamiques de quelques esters cycliques.....	78
Tableau II-2 : Paramètre de sélectivité $\beta$ pour divers amorceurs. Cas de la polymérisation de l' $\epsilon$ -caprolactone (THF, 20°C).....	81
Tableau II-3: Paramètre de sélectivité $\gamma$ pour divers amorceurs. Cas de la polymérisation du L-lactide (THF, 80°C).....	82
Tableau II-4 : Degrés de polymérisation moyens en nombre évalués par RMN $^1\text{H}$ dans du DMSO- $d_6$ .....	101
Tableau II-5 : Masses molaires viscosimétriques calculées à l'aide de la viscosité intrinsèque déterminée par la relation de Huggins et l'approximation de Solomon-Ciuta et $\bar{M}_n$ déterminée par RMN $^1\text{H}$ .....	106
Tableau II-6 : Valeurs des fractions initiales en D,L-lactide, des fractions de D,L-lactide dans le copolymère et de l'avancement massique.....	108
Tableau II-7 : Valeurs des rapports de réactivité.....	109
Tableau II-8 : Estimation des longueurs moyennes de séquences et des pourcentages de diades alternées au cours de la copolymérisation du PDLGA 70/30.....	112
Tableau II-9 : Estimation des longueurs moyennes de séquences et des pourcentages de diades alternées en fonction de la composition des PLGA.....	113
Tableau II-10 : Estimation des longueurs moyennes de séquences et des pourcentages de diades alternées au cours de la copolymérisation du PDLGA 70/30 en fonction du catalyseur employé.....	114
Tableau III-1 : Propriétés mécaniques des PLLA, PGA, PET et PS.....	122
Tableau III-2 : Valeurs des $M_v$ du PDLGA commercial avant et après extrusion.....	126
Tableau III-3 : $T_g$ et pourcentage massique de plastifiants.....	127
Tableau III-4 : Caractéristiques moyennes à rupture des joncs de PDLGA commercial pour les différentes vitesses de sollicitation.....	141

Tableau III-5 : Caractéristiques moyennes à rupture des joncs de PDLGA commercial plastifiés par du D,L-lactide pour les différentes vitesses de sollicitation.....	141
Tableau III-6 : Valeurs des paramètres de Weibull ( $m, \sigma_0$ ) à différentes vitesses de sollicitation pour le PDLGA.....	141
Tableau III-7 : Valeurs des paramètres de Weibull ( $m, \sigma_0$ ) à différentes vitesses de sollicitation pour le PDLGA commercial plastifié par du D,L-lactide.....	143
Tableau III-8 : Valeurs de contraintes à la limite élastique et d'élongations à la rupture pour les joncs de PDLGA et les joncs de PDLGA plastifiés par du D,L-lactide après immersion en PBS.....	154
Tableau III-9 : Coefficients de diffusion l'eau dans les deux types de joncs étudiés.....	164
Tableau III-10 : Synthèse des modes de déformation/rupture.....	166
Tableau IV-1 : Nom des différents copolymères et leur composition molaire et massique réelles.....	184
Tableau V-1 : Paramètres d'utilisation du MEB environnemental.....	218

AUTORISATION DE SOUTENANCE DE THESE  
DU DOCTORAT DE L'INSTITUT NATIONAL  
POLYTECHNIQUE DE LORRAINE

o0o

VU LES RAPPORTS ETABLIS PAR :

**Monsieur Thierry HAMAIDE, Professeur, Université Claude Bernard Lyon 1, Villeurbanne**

**Monsieur Philippe GUEGAN, Professeur, Université d'Evry-val-d'Essonne, Evry**

Le Président de l'Institut National Polytechnique de Lorraine, autorise :

**Madame DUVAL Charlotte**

à soutenir devant un jury de l'INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE LORRAINE,  
une thèse confidentielle à huis clos.

NANCY BRABOIS  
2, AVENUE DE LA  
FORET-DE-HAYE  
BOITE POSTALE 3  
F - 5 4 5 0 1  
VANDŒUVRE CEDEX

en vue de l'obtention du titre de :

DOCTEUR DE L'INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE LORRAINE

Spécialité : « **Génie des Procédés et des Produits** »

Fait à Vandoeuvre, le 14 mars 2011

Le Président de l'I.N.P.L.,

F. LAURENT







## **Elaboration de copolymères biorésorbables pour endoprothèse**

### **Résumé :**

L'objectif de ce travail était d'élaborer un copolymère biodégradable dans le but de développer une endoprothèse biorésorbable. Ainsi, des copolymères de lactide et de glycolide ont été synthétisés par copolymérisation par ouverture de cycle, dans des conditions permettant le contrôle de leurs paramètres macromoléculaires. Après plastification et mise en forme des copolymères par extrusion, l'étude des propriétés mécaniques, à l'état sec et après immersion en milieu aqueux, a été réalisée. Les essais de traction ont permis de vérifier l'importance de la vitesse de sollicitation et d'accéder à certaines grandeurs caractéristiques du matériau. L'étude de la dégradation des copolymères, sous forme de jonc, a mis en évidence un mécanisme de dégradation hétérogène sur une durée en accord avec l'application visée. La plastification par des molécules acides a permis d'accélérer la vitesse d'hydrolyse des copolymères.

En conclusion, les propriétés mécaniques et de dégradation des copolymères PDLGA synthétisés sont donc en adéquation avec le cahier des charges de l'application biomédicale.

**Mots clés :** copolymère, D,L-lactide, glycolide, endoprothèse, biorésorbable, dégradation, plastification.

## **Design of bioabsorbable copolymers for endoprosthesis**

### **Abstract :**

This work describes the synthesis of biodegradable copolymer to design a bioabsorbable endoprosthesis. Lactide and glycolide-based copolymers were synthesized by ring opening polymerization. Experimental conditions were chosen to produce controlled structures. The study of mechanical properties was performed in dry and wet states. During the tensile experiments, the effect of strain rate was noticed and some characteristics parameters were determined. Hydrolytic degradation of materials was fast and revealed a heterogeneous mechanism. Addition of acidic molecules for plasticizing increased the degradation rate of the copolymers.

Mechanical properties and degradation of the PDLGA copolymers are indeed in good agreement with the specifications of this biomedical application.

**Keywords :** copolymer, D,L-lactide, glycolide, endoprosthesis, bioabsorbable, degradation, plasticizing.