

Ecole Doctorale des Sciences Fondamentales

SUJET DE THESE

Titre de la thèse : Fluoration des dispositifs médicaux à base de PVC plastifié pour prévenir la migration des plastifiants

Directeur de thèse : Daniel Claves, MCU (MI, thématique « Fluoration et matériaux fluorés »)
Co-directrice de thèse : Valérie Sautou, PU-PH (MPS, thématique « Dispositifs Médicaux et Interactions Contenant/Contenu »)

Unité de rattachement : Institut de Chimie de Clermont-Ferrand ICCF UMR6296

Equipes : « Matériaux pour la santé » et « Matériaux inorganiques »

Etablissement de rattachement : Université Clermont Auvergne

Courriel et téléphone : vsautou@chu-clermontferrand.fr; 04 73 75 17 58 /

daniel.claves@uca.fr; 04 73 40 51 65

Co-encadrant éventuel : Nicolas Batisse, nicolas.batisse@uca.fr; 04 73 40 72 49

Unité de rattachement : ICCF - UMR UBP/CNRS 6296

Etablissement de rattachement : Université Clermont Auvergne

Résumé :

Le polychlorure de vinyle (PVC) est largement utilisé dans les dispositifs médicaux (DM), notamment dans les tubulures de perfusion et les lignes de circulation extracorporelle (dialyse par exemple). Des plastifiants (TOTM, DEHT, DINCH, DINP) sont ajoutés en teneurs élevées (jusqu'à 40% en masse) au PVC pour lui conférer souplesse et flexibilité. Cependant ces composés migrent à partir des DM vers les solutions perfusées ou le sang et entrent ainsi en contact avec le patient. Ceci expose celui-ci à un risque toxique variable en fonction de la nature du plastifiant et de la quantité relarguée. A ce jour les études de migration montrent que tous les plastifiants intégrés dans les DM migrent en quantité variable selon les plastifiants. Par ailleurs, aucun de ces composés chimiques ne fait preuve d'une innocuité totale. Certains sont particulièrement cytotoxiques, notamment après métabolisation (hydrolyse dès contact avec le sang) et/ou présentent des effets perturbateurs endocriniens. Dans le cadre du projet Armed, l'équipe MPS a mis en évidence la migration des plastifiants à partir de DM de la perfusion, de circulation extracorporelle et montré l'exposition des patients de réanimation et de chirurgie cardiaque via ces dispositifs médicaux. Les métabolites de tous les plastifiants présents dans les DM ont été retrouvés dans les urines des patients, à des concentrations pouvant excéder les limites acceptables (données en cours de publication)

Au regard de cette problématique, il est nécessaire de trouver des solutions pour limiter et/ou prévenir la migration des plastifiants des tubulures en PVC plastifié. Les solutions proposées devront permettre un effet barrière vis-à-vis du relargage des plastifiants tout en préservant l'isofonctionnalité du dispositif médical, sa biocompatibilité et l'absence d'interactions avec les médicaments dans le cadre des DM de la perfusion. A ce jour aucune des solutions proposées ne permet de répondre à l'ensemble de ces objectifs. La co-extrusion du PVC par une couche interne en polyéthylène ne constitue pas une barrière efficace contre la migration des plastifiants du PVC. La fonctionnalisation de surface du PVC par des procédés physiques tels que le plasma ou l'irradiation UV ne permet qu'une limitation partielle de la migration.

Le traitement de surface par fluoration présente des atouts pour conférer au PVC des propriétés barrières vis-à-vis des plastifiants. La réaction de la grande majorité des polymères de grande diffusion, y compris le PVC, avec le fluor moléculaire F₂ est spontanée à température ambiante ; comme processus hétérogène gaz/solide, elle ne requiert aucun solvant et permet de traiter des pièces de toutes formes. Contrairement au dépôt d'un film sur le polymère, aucune interface n'est créée, avec le risque de perte d'adhésion ; la fluoration modifie la matière en surface et crée ainsi un continuum. Des liaisons C-F covalentes stables sont formées, rendant le traitement durable et irréversible. Seule l'extrême surface est modifiée (de 0.01 à 10 mm d'épaisseur) ; les propriétés du

Ecole Doctorale des Sciences Fondamentales

bulk des polymères ne sont pas changées. La fluoration de polymères ou membranes a déjà montré une efficacité pour le blocage de molécules polyatomiques (O_2 , CO_2). La perméabilité des molécules de dimensions importantes (polyatomiques) est diminuée de façon plus importante que celle des petites molécules. Ce traitement a notamment permis la séparation sélective de mélanges H_2/CH_4 et He/CH_4 .

La nouvelle équipe MPS apporte son expérience dans le domaine de la migration des plastifiants en situation clinique réelle. Elle a développé des modèles ex vivo permettant l'évaluation de cette migration en situation de perfusion, de dialyse et autre circulation extracorporelle comme l'ECMO. Ces modèles pourront être utilisés pour tester les DM en PVC fluoré. L'équipe MPS est également en mesure d'évaluer les risques biologiques du nouveau matériau (études de biocompatibilité en accord avec les applications médicales du dispositif).

La thématique F2 de l'équipe MI possède des équipements de fluoration gaz/solide uniques en France ; des réacteurs de volume allant de 1 à 50 L permettent de fluorer des pièces de tous volumes et formes, y compris des tubes et tubulures de diamètres variables. Le savoir-faire du groupe en termes de gestion des risques et d'adaptation des conditions du traitement à la matière (débit de gaz F_2 et N_2 pour dilution, mode statique ou dynamique, progressivité des doses ajoutées, gestion de HF formé, ...) sont autant de garanties de réussite du projet.