



HAL
open science

**Copolymères triblocs biodégradables
PLA-b-PEG-b-PLA pour ingénierie tissulaire :
Caractérisation et modélisation de l'évolution de leurs
propriétés mécaniques au cours de leur dégradation par
hydrolyse**

Quentin Breche

► **To cite this version:**

Quentin Breche. Copolymères triblocs biodégradables PLA-b-PEG-b-PLA pour ingénierie tissulaire: Caractérisation et modélisation de l'évolution de leurs propriétés mécaniques au cours de leur dégradation par hydrolyse. Biomatériaux. Université Grenoble Alpes, 2016. Français. NNT : 2016GREAI068 . tel-01689766

HAL Id: tel-01689766

<https://theses.hal.science/tel-01689766>

Submitted on 22 Jan 2018

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.

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE LA COMMUNAUTÉ UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES

Spécialité : **Matériaux, Mécanique, Génie civil, Electrochimie**

Arrêté ministériel : 7 Août 2006

Présentée par

Quentin BRECHE

Thèse dirigée par **Denis FAVIER**
et codirigée par **Grégory CHAGNON**

préparée au sein **du laboratoire TIMC-IMAG**
et de **l'école doctorale IMEP2**

Copolymères triblocs biodégradables PLA-*b*- PEG-*b*-PLA pour ingénierie tissulaire. Caracté- risation et modélisation de l'évolution de leurs propriétés mécaniques au cours de leur dégra- dation par hydrolyse.

Thèse soutenue publiquement le **15 Novembre 2016**,
devant le jury composé de :

M, Laurent CHAZEAU

Professeur, INSA de Lyon, Rapporteur

M., Pierre GILORMINI

Directeur de recherche, Arts et Métiers ParisTech, Président

M., Benjamin NOTTELET

Maître de conférence, Université de Montpellier, Examineur

M, Gérard RIO

Professeur, Université Bretagne-Sud, Rapporteur

M., Denis FAVIER

Professeur, Université Grenoble-Alpes, Directeur de thèse

M., Grégory CHAGNON

Maître de conférence, Université Grenoble-Alpes, Co-Directeur de thèse

M., Guilherme MACHADO

Maître de conférence, Université Aix-Marseille, Invité





Remerciements

Cette thèse a été réalisée au sein de l'équipe BIOMMAT du laboratoire TIMC-IMAG de l'université Grenoble-Alpes. Je souhaiterais tout d'abord remercier les membres du laboratoire dans lequel j'ai passé trois superbes années.

J'aimerais ensuite remercier Pierre Gilormini qui a accepté d'être le président de mon jury de thèse. Je voudrais également remercier mes deux rapporteurs, Laurent Chazeau et Gérard Rio pour la lecture attentive de mon manuscrit, leurs rapports et leurs corrections.

Je voudrais adresser mes profonds remerciements à mes deux encadrants de thèse Grégory Chagnon et Denis Favier pour m'avoir offert l'opportunité de réaliser cette thèse ainsi que pour la qualité de leur encadrement que ce soit sur le plan scientifique ou humain. Merci Greg pour ta présence tout au long de la thèse, ta lecture attentive de mes articles et de ma thèse ainsi que ton conseil et ton support au quotidien. Merci Denis pour tes explications, ta vision scientifique et ta très précieuse assistance dans la préparation de ma soutenance. Merci à tous les deux pour votre bonne humeur.

J'aimerais également remercier les membres de mon jury avec qui j'ai eu le bonheur de travailler. Merci Guillaume pour avoir encadré le début de ma thèse, pour ton soutien moral et ta sympathie. Merci Benjamin pour m'avoir accueilli plusieurs fois à l'IBMM ainsi que pour toutes tes explications et ta pédagogie sur les polymères et la chimie.

Un grand merci à tous les membres de l'équipe BIOMMAT que j'ai côtoyés au cours de ma thèse. Merci pour leur sympathie et la superbe ambiance qu'ils ont su mettre au sein de l'équipe. Merci à Chris pour tous les bons moments passés au sein du bureau durant ces deux dernières années. Un grand merci également à Henrique et Estéphanie pour leur gentillesse et tous les services qu'ils m'ont rendu. Merci également à Thierry et Marie pour leur amitié de longue date et pour m'avoir aidé à intégrer cette équipe. Merci à François pour sa sympathie et tous les moments de rire. Merci à Gabriel pour les discussions et les débats que l'on a pu avoir. Merci à Ali pour sa bonté et son amabilité. Merci également à Edouard avec qui ce fut un immense plaisir d'échanger et de partager sur les polymères biorésorbables. Merci aussi à Maxime pour son humour et sa bonne humeur. Merci également à Thierry, Nathanaël, Vincent pour tous les supers moments passés au labo et en dehors.

Merci aussi à tous ceux que j'ai oublié de citer.

Je souhaiterais du fond du coeur remercier mes parents qui m'ont toujours soutenu, moralement comme matériellement, sans qui il m'aurait été impossible de réussir. J'aimerais aussi sincèrement remercier mon frère, ma soeur ainsi que tout le reste de ma famille pour leur soutien tout au long des années. Merci aussi à Marion qui a consenti beaucoup de sacrifices et qui a été à mes côtés toutes ces années. Merci également à tous mes amis, Alex, Yo, Germain, Sophie, Adrien, Etienne pour leur amitié et leur soutien le jour de ma soutenance.

Enfin merci à tous ceux que j'ai oublié de citer et qui ont participé à la réussite de cette thèse que ce soit au labo ou en dehors.

Table des matières

Remerciements	1
Introduction générale	1
1 Chapitre bibliographique	3
1.1 Introduction	3
1.2 Polymères	5
1.2.1 Structure des polymères	5
1.2.2 Propriétés thermiques des polymères	7
1.2.3 Propriétés mécaniques des polymères	8
1.3 Biomatériaux polymères synthétiques	8
1.3.1 Définitions	9
1.3.2 Biomatériaux polymères synthétiques biostables	10
1.3.3 Biomatériaux polymères synthétiques biorésorbables	11
1.4 Dégradation	17
1.4.1 Mécanismes de dégradation	17
1.4.2 Changements structuraux durant la dégradation	20
1.4.3 Evolution des propriétés mécaniques durant la dégradation	22
1.5 Modélisation	25
1.5.1 Modélisation des processus de dégradation et d'érosion	25
1.5.2 Modélisation de l'évolution des propriétés mécaniques	26
1.6 Conclusion du chapitre	27
2 Caractérisation et modélisation d'un copolymère triblock PLA-<i>b</i>-PEG-<i>b</i>-PLA au cours de la dégradation	29
2.1 Introduction générale	29
2.2 Introduction	30
2.3 Materials and methods	31
2.3.1 Material	31
2.3.2 Analysis	31

2.3.3	Copolymers synthesis	32
2.3.4	Methods for mechanical properties measurement	32
2.4	Results and discussions	33
2.4.1	Physical properties evolution	33
2.4.2	Mechanical properties evolution	35
2.5	Constitutive modelling : a linear viscoelastic degradable model	38
2.5.1	Hypothesis	38
2.5.2	Linear viscoelastic model	38
2.5.3	Initial strain-stress curve analysis	44
2.6	Conclusions	47
2.7	Conclusions du chapitre	48
3	Développement d'un modèle viscoélastique non-linéaire capable de décrire l'évolution des propriétés mécaniques du PLA-<i>b</i>-PEG-<i>b</i>-PLA au cours de la dégradation par hydrolyse	49
3.1	Introduction générale	49
3.2	Introduction	49
3.3	Materials and methods	51
3.3.1	Material	51
3.3.2	Methods for mechanical tests	52
3.4	Experimental data	52
3.5	Constitutive modelling : an adaptive quasi-linear viscoelastic degradable model	55
3.5.1	Hypothesis	55
3.5.2	Adaptive quasi-linear viscoelastic model	55
3.5.3	Calibration of the model on the non-degraded experimental data	56
3.5.4	An AQLV degradable model based on the invariance of the normalized relaxation	59
3.6	Conclusions	66
3.7	Méthode de calibration alternative	67
3.8	Conclusion du chapitre	75
4	Etude de l'influence des paramètres macromoléculaires de copolymères triblocs de PLA-<i>b</i>-PEG-<i>b</i>-PLA sur l'évolution des propriétés mécaniques au cours de la dégradation	77
4.1	Introduction générale	77
4.2	Matériel et méthodes	77
4.3	Données expérimentales et discussion	78
4.3.1	Résultats expérimentaux	78
4.3.2	Discussion	81
4.4	Modélisation	84
4.4.1	Modélisation du polymère P1	85
4.4.2	Modélisation du polymère P2	87
4.4.3	Modélisation du polymère P3	90
4.4.4	Conclusion sur la modélisation	92

4.5	Conclusion du chapitre	92
5	Simulation de l'évolution mécanique d'un textile tricoté de PLA-<i>b</i>-PEG-<i>b</i>-PLA au cours de la dégradation	95
5.1	Introduction	95
5.2	Modélisation	96
5.3	Calibration numérique du modèle	98
5.4	Modèle éléments finis	99
	5.4.1 Géométrie de la maille	100
	5.4.2 Conditions aux limites et modèle éléments finis	101
5.5	Simulation de la maille	104
5.6	Conclusion	108
	Conclusion générale	111
	Bibliographie	115



Introduction générale

Contexte

Dans un certain nombre de chirurgies, l'intervention nécessite une résection importante de tissus. La phase de reconstruction requiert alors l'utilisation d'implants. Dans le cadre de l'ingénierie tissulaire, cet implant (appelé scaffold) doit servir de support de régénération aux tissus environnants. Le scaffold est un matériau architecturé destiné à être ensemencé avec des cellules du patient. L'objectif étant que les cellules, en recolonisant l'implant, reforment du tissu ayant la forme et les propriétés de celui-ci. Afin d'éviter les conséquences à long terme de la présence d'un implant synthétique dans l'organisme (risque de rejet, inflammation ...) l'idéal est d'utiliser un matériau biorésorbable qui, se dégradant au fur et à mesure de la reconstruction, laisse place aux néo-tissus formés. Un certain nombre de paramètres sur le matériau constituant le scaffold sont à contrôler. En effet, celui-ci doit être toléré par l'organisme et permettre la reconstruction des tissus avant d'être éliminé. Ainsi, les polymères biorésorbables sont souvent privilégiés grâce à la large gamme de propriétés qu'ils proposent. Ceux-ci sont déjà largement utilisés pour des applications de sutures résorbables et d'implants dégradables pour la libération de médicaments. Les principaux polymères développés d'un point de vue industriel sont les polyesters type poly(acide lactique) (PLA), poly(acide glycolique) (PGA), et poly(caprolactone) (PCL). L'institut des biomolécules Max-Mousseron de l'université de Montpellier développe depuis plusieurs années des copolymères à base de poly(acide lactique) (PLA) et de polyéthylène glycol (PEG). Le copolymère tribloc PLA-*b*-PEG-*b*-PLA est un excellent matériau pour des applications en ingénierie tissulaire, de par sa biocompatibilité et la modulation potentielle de ses caractéristiques. Cependant, la réussite de la reconstruction tissulaire nécessite une parfaite connaissance du comportement mécanique du matériau constituant le scaffold ainsi que son évolution au cours de la dégradation. Tout d'abord, l'implant a, dans certains cas, pour fonction de servir de substitut mécanique temporaire le temps de la reconstruction. De plus, la réussite de la colonisation par les cellules est parfois conditionnée à la compatibilité mécanique entre le tissu et le matériau [Freed *et al.*, 2006].

Objectifs

Le développement de scaffolds biorésorbables pour l'ingénierie tissulaire permettant une reconstruction tissulaire est difficile et représente actuellement un défi pour les chercheurs. Leur mise au point passe par une connaissance fine des propriétés des polymères biorésorbables constituant le scaffold. En effet, ceux-ci doivent non-seulement dans certains cas avoir des propriétés mécaniques compatibles avec celles des tissus à reconstruire mais doivent également être capables de remplir la fonction, d'un point de vue mécanique de l'organe initial. De plus, le polymère étant biodégradable, cette fonction doit pouvoir être conservée durant un temps suffisant pour permettre la reformation des tissus. L'objectif de cette thèse est de caractériser et de modéliser le comportement mécanique d'un polymère PLA-*b*-PEG-*b*-PLA et en particulier son évolution au cours de la dégradation. La finalité étant de fournir des outils de dimensionnement de scaffolds biorésorbables pour l'ingénierie tissulaire.

Contenu

Dans un premier chapitre, après un rappel sur la structure et les propriétés des polymères, un état de l'art est réalisé sur les différents polymères biorésorbables utilisés en ingénierie tissulaire, sur leurs propriétés mécaniques et leur évolution au cours de la dégradation. A la fin de ce chapitre, les différentes modélisations de l'évolution du comportement mécanique des polymères biorésorbables et leurs propriétés physiques au cours de la dégradation présentes dans la littérature sont présentées.

Le chapitre 2 présente l'évolution des propriétés d'un PLA-*b*-PEG-*b*-PLA au cours de la dégradation *in vitro* dans un tampon phosphate salin. Les propriétés viscoélastiques du polymère sont en particulier explorées à partir d'essais expérimentaux de traction-relaxation. A partir de ces essais, un modèle viscoélastique linéaire dégradable est mis au point permettant de prédire précisément le comportement mécanique jusqu'à des déformation d'environ 2%.

Le troisième chapitre traite du développement d'un modèle quasi-linéaire viscoélastique adaptatif capable de modéliser le comportement mécanique pour des déformations supérieures et tenir compte de la non-linéarité de la viscoélasticité.

Dans le chapitre suivant, différentes compositions de PLA-*b*-PEG-*b*-PLA seront testées au cours de la dégradation afin d'étudier l'influence de la structure originelle du polymère sur ses propriétés mécaniques et leur évolution au cours de la dégradation. La capacité du modèle viscoélastique linéaire dégradable développé dans le chapitre 2 à modéliser le comportement des différents polymères sera alors discutée.

Dans un dernier chapitre, le modèle viscoélastique linéaire développé est utilisé pour calculer les efforts sur un tricot soumis à des déformations uniaxiales ou biaxiales. L'objectif est de démontrer la capacité du modèle à s'appliquer à des cas concrets.

Chapitre bibliographique

1.1 Introduction

En raison de leur faible coût de production, de la reproductibilité des processus de fabrication, mais surtout de leurs propriétés (légèreté, bonnes propriétés physiques et mécaniques, résistance aux attaques biologiques et au vieillissement physique) les matériaux organiques dits plastiques ont connu un formidable essor au cours des soixante dernières années. Dans un premier temps, dans une optique écologique et environnementale, des plastiques biodégradables ont été développés pour leur faculté à se décomposer au sein d'un environnement naturel. Depuis le début des années 90, le développement de nouveaux polymères biodégradables connaît un fort regain d'intérêt avec l'apparition d'applications dans le domaine biomédical. D'abord utilisés dans la mise au point de fils de suture et de systèmes de libération de médicaments, ils sont aujourd'hui développés principalement pour des applications dans le domaine de l'ingénierie tissulaire [Nair et Laurencin, 2007]. La principale motivation de cette discipline est d'utiliser les capacités d'auto-réparation et de régénération des tissus vivants. Le but ici est de maintenir, réparer ou reconstruire des tissus ou des organes à partir de matériaux polymères architecturés servant de support à la reconstruction. Le principe de l'ingénierie tissulaire consiste à ensemercer l'architecture (appelée scaffold) à partir de cellules prélevées sur un être vivant, isolées et cultivées *in vitro*. La matrice du scaffold aura alors un rôle de support et de guide de régénération des tissus. Elle doit être capable d'établir un environnement tri-dimensionnel pour la propagation des cellules. Les différentes étapes du processus de réparation des tissus dans le cadre de l'ingénierie tissulaire peuvent être résumées dans un schéma de principe présenté sur la figure 1.1. L'ingénierie tissulaire présente de nombreux avantages. Elle contourne par exemple les problèmes de manque de donneurs d'organes et de rejet immunitaire puisque ce sont idéalement les cellules mêmes du patient qui sont utilisées pour la régénération tissulaire. L'utilisation d'un matériau biodégradable permet de laisser place, au fur et à mesure de la dégradation, aux néotissus formés. De plus, elle évite les inflammations et les pathologies liées à la présence du matériau à long terme au sein de l'organisme. Les matériaux utilisés pour l'ingénierie tissulaire peuvent inclure des polymères, des céramiques, des composites

et éventuellement des métaux.

Les matériaux biodégradables utilisés en ingénierie tissulaire appartiennent à la catégorie des biomatériaux. Selon la Société Européenne des Biomateriaux, un biomatériau est “un matériau conçu pour interagir avec les systèmes biologiques, qu’il participe à la constitution d’un dispositif à visée diagnostique ou à celle d’un substitut de tissu ou d’organe ou encore à celle d’un dispositif de suppléance (ou d’assistance) fonctionnelle”^a. En ingénierie tissulaire et en médecine régénérative, on donne une définition plus spécifique au terme de biomatériau : “une substance qui a été mise au point pour posséder une forme telle que, seule ou en tant que partie d’un système complexe, elle soit utilisée pour diriger, par contrôle des interactions avec les composantes du système vivant, l’évolution d’une thérapie ou d’une procédure de diagnostique” [Williams, 2011]. Les matériaux utilisés doivent également être biocompatibles, c’est à dire qu’ils ne doivent ni dégrader ni interférer avec le milieu biologique dans lequel ils sont utilisés.

De par leur grande variabilité de propriétés, leur similarité structurale avec les tissus vivants et le fait qu’ils puissent être biodégradables et biocompatibles, les polymères sont les matériaux les plus couramment utilisés en ingénierie tissulaire [Chen *et al.*, 2013].

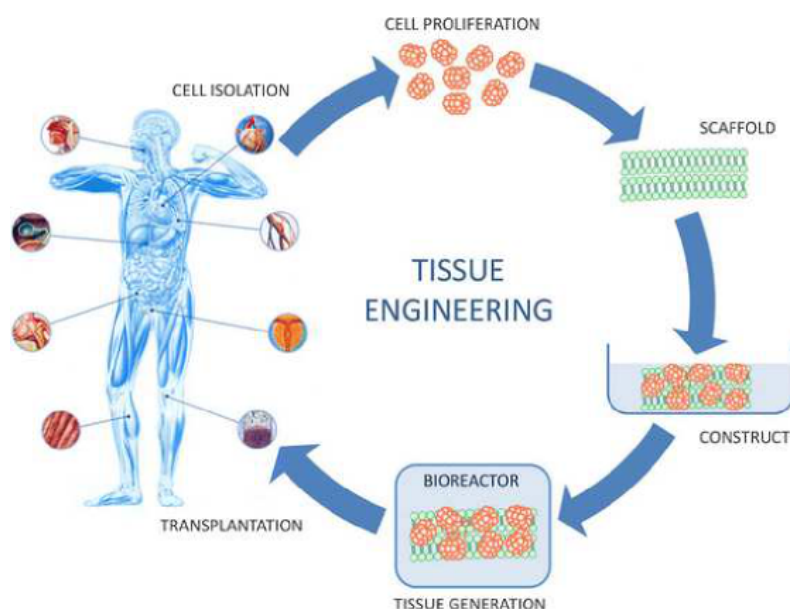


FIGURE 1.1 – Principe général de l’ingénierie tissulaire [Leroy, 2013]

Au cours de ce chapitre, dans un premier temps, les polymères seront présentés dans un cadre général. Les différentes structures de polymères ainsi que leurs propriétés mécaniques et physiques de base seront rappelées succinctement. Les différents biomatériaux polymères biostables et biorésorbables seront alors présentés. L’accent sera principalement mis sur les principaux polymères biodégradables utilisés dans le domaine biomédical. Une synthèse de la littérature sera réalisée sur les mécanismes de dégradation ainsi que sur les changements structurels observés au cours de la dégradation. Pour finir, la modélisation des processus de dégradation des propriétés physiques et mécaniques sera abordée.

a. (Conférences de Chester (Royaume-Uni), 1986 et 1991).

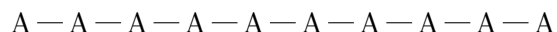
1.2 Polymères

Selon la définition de l'union internationale de chimie pure et appliquée, un polymère est une substance composée de molécules caractérisée par la répétition d'un ou de plusieurs atomes ou groupes d'atomes, liés les uns aux autres en nombre suffisant pour entraîner une série de propriétés qui ne varient pas de façon significative par addition ou suppression de plusieurs unités constitutives. En d'autres termes, c'est une macromolécule, constituée d'un enchaînement répété d'un ou plusieurs motifs, appelés monomères ou unités structurales, reliés les uns aux autres par des liaisons covalentes.

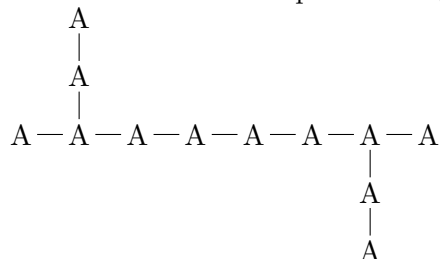
1.2.1 Structure des polymères

Il existe deux types de polymères : les homopolymères et les copolymères. La figure 1.2 présente un graphique des différentes structures d'homopolymères et de copolymères. Les homopolymères sont des polymères qui ne possèdent qu'une seule unité. Parmi les homopolymères, on peut citer le polyéthylène. Ils peuvent présenter différentes architectures :

- linéaire : les unités structurales (A sur le schéma ci-dessous) sont liées linéairement de la manière suivante :



- ramifié : des chaînes peuvent se greffer sur d'autres au cours de la polymérisation



Les copolymères sont constitués d'au moins deux types d'unités de répétition. La distribution de ces unités définit le type de copolymère. On trouve ainsi des copolymères statistiques, alternés, à bloc ou encore greffés. Les copolymères à blocs sont les plus largement décrits et se divisent eux même en plusieurs sous-catégories : diblocs, triblocs, multiblocs, qui sont des structures linéaires, et les copolymères en étoiles et dendrimères qui sont des structures ramifiées. Les schémas de ces différentes architectures sont présentés sur la figure 1.3.

Il existe deux phases au sein du polymère selon l'organisation des chaînes macromoléculaires dans l'espace. Lorsque celles-ci se répartissent de manière aléatoire, désordonnée et que l'arrangement régulier des chaînes n'est pas possible, elle constitue une phase amorphe. Dans cet état, à partir d'une certaine longueur de chaîne, les chaînes peuvent s'entrelacer ou s'enchevêtrer. Les chaînes peuvent également dans certains cas s'empiler de façon ordonnée et parallèlement les unes aux autres pour former de petites entités cristallines appelées cristallites. Dans ce cas là, les chaînes, au sein de ces zones cristallines, interagissent fortement et les mouvements entre elles sont limités. Les matériaux polymères composés de zones possédant un ordre cristallin contiennent également toujours des zones amorphes dans lesquelles les macromolécules sont désordonnées ; ces matériaux sont dits semi-cristallines ([Ehrenstein et Montagne, 2000]). On peut alors définir un taux de

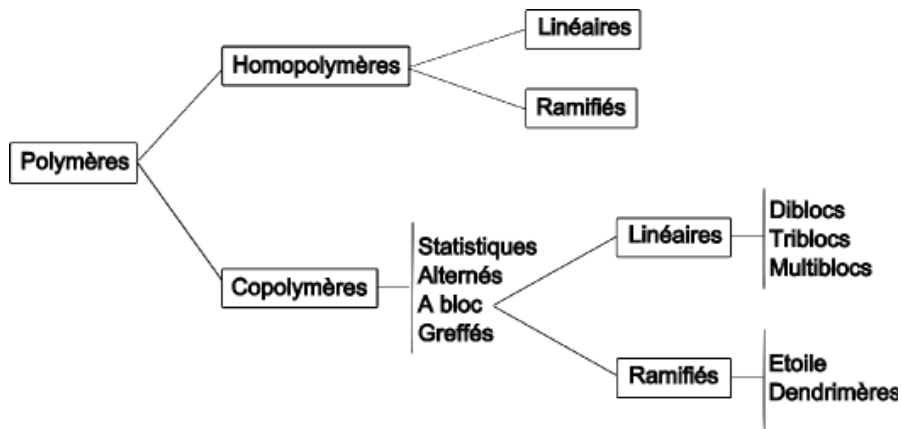


FIGURE 1.2 – Schéma des différentes architectures

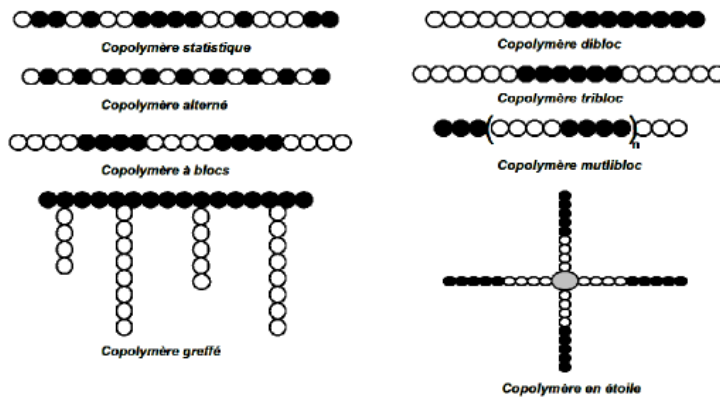


FIGURE 1.3 – Exemples d'architectures de copolymères [Nottelet, 2005]

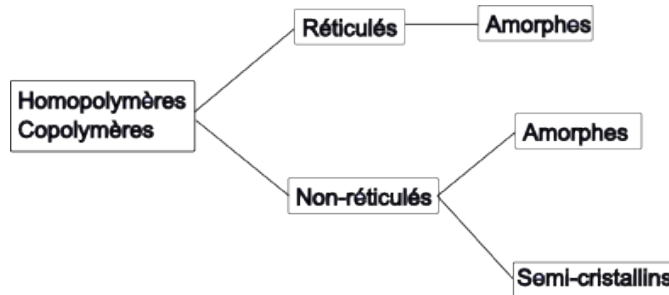


FIGURE 1.4 – Schéma des différentes organisations des chaînes des polymères

cristallinité par le rapport de la masse des phases cristallines à la masse de l'échantillon étudié. Celui-ci a une forte influence sur les propriétés mécaniques du matériau. Les noeuds d'enchevêtrement ainsi que la présence de cristallisation sont possibles lorsque la masse molaire est suffisamment élevée c'est à dire que les longueurs de chaînes sont suffisamment importantes. Les polymères présentant ces structures (cristallinité et/ou enchevêtrements) sont à l'état solide.

Les homopolymères et les copolymères peuvent également être réticulés chimiquement. La réticulation correspond à la formation de liaisons chimiques suivant les différentes directions de l'espace au cours de la synthèse et qui conduit à la formation d'un réseau. La réticulation permet d'avoir un polymère à l'état solide avec des masses molaires plus faibles. Si les polymères non-réticulés peuvent être amorphes ou semi-cristallins, les polymères réticulés, la plupart du temps, sont amorphes ([Ehrenstein et Montagne, 2000]) (cf figure 1.4).

1.2.2 Propriétés thermiques des polymères

La réponse d'un polymère à une variation de température dépend de sa structure moléculaire dominante. Un schéma de classification communément utilisé pour les polymères est fonction de leur réponse à une élévation de température [Callister et Rethwisch, 2007]. Les deux catégories que l'on peut distinguer sont les thermoplastiques et les thermodurcissables.

Les thermoplastiques s'assouplissent et se ramollissent (et éventuellement se liquéfient) lorsqu'ils subissent une élévation de température et, a contrario, se durcissent lorsqu'ils sont refroidis. Ce processus est, jusqu'à une certaine température, totalement réversible. Cela s'explique par le fait que dans le cas des thermoplastiques, les propriétés mécaniques sont liées au mouvement relatif des chaînes entre-elles. Ce mouvement est régi par les interactions intermoléculaires. Une élévation de température diminue ces interactions, permettant ainsi une plus grande mobilité des chaînes.

Les thermodurcissables sont, pour la plupart, réticulés et présentent une structure en réseau. Ils possèdent des ponts de réticulation qui sont des liaisons covalentes entre les chaînes adjacentes. Le fait de chauffer un thermodurcissable à l'état solide entraîne une dégradation de celui-ci sans le faire repasser à l'état liquide.

Pour la plupart des polymères, il existe une température qui marque une frontière entre deux états caractéristiques. Afin d'illustrer ces deux états, une courbe typique de l'évolution du module d'élasticité en fonction de la température est tracé sur la figure 1.5. Aux basses températures, le module évolue très peu avec l'accroissement de la température. Cette zone est appelée domaine vitreux. A partir d'une certaine température, une chute importante de la valeur du module apparaît sur une zone de température resserrée. Celle-ci est nommée zone de transition vitreuse. Cette zone permet de définir une température caractéristique T_g appelée température de transition vitreuse. Au delà de la zone de transition vitreuse, un autre plateau pour lequel le module ne dépend pratiquement plus de la température apparaît et est appelé domaine caoutchoutique.

La température de transition vitreuse T_g est la température au delà de laquelle la mobilité des chaînes au sein des zones amorphes est accrue. Elle est associée à une modification des degrés de liberté des mouvements segmentaires des chaînes. Lorsque les polymères sont semi-cristallins, il existe également une température de fusion T_f correspondant à la disparition des structures cristallines.

$T < T_g$: à basse température, il n'y a pas de déformation possible des segments macromoléculaires, la rotation autour des liaisons C-C étant bloquée. Le système est, dans cet état, quasiment figé. Dans cet état, les polymères possèdent en général une bonne rigidité, une bonne résistance mécanique, et une faible capacité de déformation.

$T_g < T < T_f$: à des températures plus élevées, les segments macromoléculaires gagnent en mobilité et peuvent se déformer. Les enchevêtrements restent encore largement fixes mais les chaînes peuvent glisser les une par rapport aux autres ([Ehrenstein et Montagne, 2000]). Les polymères sont alors beaucoup moins rigides et leur déformation à la rupture s'accroît.

$T > T_f$: la phase cristalline disparaît. Le matériau commence à s'écouler comme un fluide.

La figure 1.5 présente la variation typique du module d'Young de polymères thermo-plastiques durant une élévation de température.

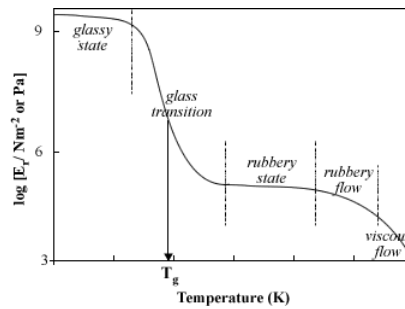


FIGURE 1.5 – Evolutions typiques du module d'Young en fonction de la température pour un polymère.

1.2.3 Propriétés mécaniques des polymères

Les propriétés mécaniques des polymères sont, dans la majorité des cas, très sensibles à différents facteurs tels la vitesse de déformation, la température et l'environnement chimique (présence d'eau ou de solvants). Il existe, de manière simplifiée, trois comportements fondamentaux typiques en contrainte-déformation uniaxiale pour un matériau polymérique comme illustré sur la figure 1.6. La courbe A illustre le comportement que l'on retrouve généralement pour les polymères amorphes ou semi-cristallins très en deçà de leur température de transition vitreuse. Dans ce cas, la rupture se produit durant la phase élastique initiale. La courbe B caractérise généralement un polymère amorphe ou semi-cristallin proche de la température de transition vitreuse. Après une phase élastique initiale, on observe un adoucissement suivi d'un plateau de plasticité. Les déformations engendrées sont alors irréversibles. La courbe C est typique d'un polymère réticulé appelé aussi "élastomère". Le comportement est totalement élastique et le matériau retrouve, dans une large mesure son état initial après avoir subi une grande déformation.

Les comportements présentés ici sont très généraux. En réalité, les comportements mécaniques des polymères peuvent s'avérer bien plus complexes et de nombreux phénomènes peuvent intervenir (anisotropie, viscoélasticité, non-linéarités ...) [Ward et Sweeney, 2012].

1.3 Biomatériaux polymères synthétiques

Il existe à l'heure actuelle un très grand nombre de biomatériaux polymères synthétiques. Parmi ceux-ci nous pouvons distinguer deux groupes, les polymères biostables et

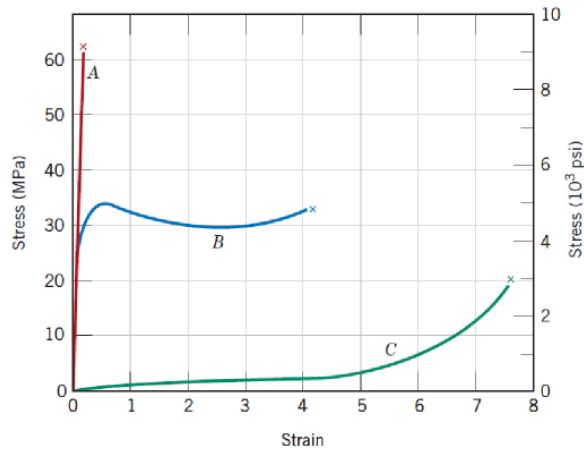


FIGURE 1.6 – Comportement typique en contrainte déformation des polymères : pour un plastique dur (courbe A), un plastique souple (courbe B) et un élastomère (courbe C). [Callister et Rethwisch, 2007]

les polymères dégradables. Avant de présenter ces polymères un certain nombre de termes sont à distinguer autour du phénomène de dégradation. La définition de ces différents termes est donnée dans la section suivante.

1.3.1 Définitions

(Bio)fragmentation : transformation d'un objet en particules sous l'effet de contraintes chimiques ou physiques sans coupure des macromolécules.

(Bio)dégradation : transformation de macromolécules sous l'action de l'environnement (système vivant).

(Bio)érosion : élimination de matière résultant d'une dégradation ou biodégradation ou dissolution. Elle désigne la perte de matière liée à la décomposition des chaînes en oligomères et monomères et quittant le polymère.

Dissolution : dispersion dans un solvant de macromolécules constituant un solide.

Biorésorption : dégradation ou biodégradation avec élimination des sous-produits par les voies naturelles d'un organisme animal.

Bioassimilation : dégradation avec métabolisation des fragments de macromolécules.

Biostabilité : maintien des propriétés du matériau bien au delà du temps caractéristique de l'application pour lequel on l'utilise.

Biocompatibilité : capacité d'un matériau à ne pas interférer, ne pas dégrader, le milieu biologique dans lequel il est utilisé.

En pratique, les termes dégradation et résorption sont, la plupart du temps, utilisés sans distinction dans la littérature. Nous définirons plus précisément la dégradation comme le processus de scission des chaînes polymériques, se décomposant ainsi en oligomères et monomères, conduisant au final à une diminution de la masse molaire du matériau. La dégradation entraîne l'érosion qui est la perte de matière par le matériau. Il est à noter que chaque polymère est en théorie dégradable. Seul le temps de dégradation varie. Un polymère, cependant, n'est pas dit "dégradable" lorsque sa dégradation complète nécessite une durée beaucoup plus longue que celle caractéristique de son application.

1.3.2 Biomatériaux polymères synthétiques biostables

Les polymères biostables appartiennent à différentes familles et possèdent chacun des propriétés caractéristiques qui les rendent adaptés à des applications biomédicales spécifiques. Le Polyéthylène (PE) qui peut être synthétisé avec des masses molaires très variées est utilisé dans des prothèses orthopédiques ou sous forme textile pour des fils de suture. Le Poly(méthacrylate de méthyle), transparent et résistant mécaniquement, est également employé en orthopédie mais aussi dans des implants oculaires. Le Poly(tétrafluoroéthylène) (PTFE) est doté d'une importante inertie chimique et de propriétés antiadhésives qui en font un polymère apprécié pour la fabrication de prothèses textiles vasculaires ou de correction des hernies. Le Poly(diméthylsiloxane) (PDMS) est par exemple utilisé comme gel dans les prothèses mammaires [Leroy, 2013]. Plusieurs exemples de polymères biostables et leurs unités structurales sont présentés sur la figure 1.7.

	Polymère	Structure
Polyoléfines	Poly(éthylène) PE	
	Poly(propylène) PP	
Résines acryliques	Poly(méthacrylate de méthyle) PMMA	
Fluoropolymères	Poly(tétrafluoroéthylène) PTFE	
Polyesters	Poly(téréphtalate d'éthylène) PET	
Silicones	Poly(diméthylsiloxane) PDMS	
Polyuréthanes	(formule générale) PU	

FIGURE 1.7 – Exemple de biomatériaux polymères biostables [Leroy, 2013]

1.3.3 Biomatériaux polymères synthétiques biorésorbables

Les polymères synthétiques biorésorbables sont des polymères ayant la capacité de se dégrader et dont on sait que les produits de dégradation peuvent être éliminés par l'organisme par métabolisation ou par filtration rénale (voir définitions en 1.3.1). Depuis les années 1960, leur utilisation dans le domaine de la santé s'est largement popularisée puisqu'ils permettent la conception de prothèses à usage temporaire et notamment de supports de régénération pour l'ingénierie tissulaire [Vert, 2005]. Parmi eux, la classe la plus notable est celle des polyesters aliphatiques^b. Ces derniers, de par leur variété structurale, possèdent un très vaste éventail de propriétés qui explique leur succès dans de nombreux domaines. Cependant, ces polymères sont souvent très hydrophobes et possèdent parfois une cristallinité élevée, rendant leur dégradation par hydrolyse (principal mode de dégra-

b. Composé organique non-cyclique.

dation pour des applications médicales) difficile [Nottelet, 2005]. Ce n'est cependant pas le cas pour les composés aliphatiques possédant les plus courtes chaînes carbonées tels que les acides poly(glycolides) (PGA), acides poly(lactides) (PLA), et dans une moindre mesure la poly(caprolactone) (PCL). Ces derniers possèdent de plus une bonne biocompatibilité (ils sont approuvés par les agences de santé telle la Food and Drug Administration) et une grande variété de propriétés que l'on peut obtenir en fonction de leur structure chimique, de leur masse molaire et de leur cristallinité. Ils sont donc particulièrement utilisés pour des applications biomédicales.

Il existe de très nombreux polymères biodégradables polyesters ou non-polyesters. Les principaux polyesters aliphatiques dégradables sont présentés sur la figure 1.8. Dans le cadre de notre étude, nous ne présenterons que les principaux polyesters aliphatiques utilisés en ingénierie tissulaire que sont le PLA, le PGA et le PCL. Pour une revue beaucoup plus exhaustive des différents polymères dégradables utilisés en tant que biomatériaux, le lecteur peut consulter les références suivantes : [Nair et Laurencin, 2007], [Nottelet, 2005], [Chen *et al.*, 2013].

Famille	Polymère	Structure
Poly(α -hydroxyacides)	Poly(glycolide) PGA	
	Poly(lactide) PLA	
Poly(β -hydroxyacides)	Poly(3-hydroxybutyrate) PHB	
	Poly(3-hydroxyvalérate) PHV	
	Poly(β -acide malique)	
Poly(γ -hydroxyacides)	Poly(valérolactone) PVL	
Poly(ϵ -hydroxyacides)	Poly(ϵ -caprolactone) PCL	
	Poly(ϵ -déalactone) PDL	
Autres	Poly(1,4-dioxane-2,3-dione)	
	Poly(para-dioxanone) PDS	

FIGURE 1.8 – Principaux polyesters aliphatiques [Leroy, 2013]

Device	Composition	Trade Name	Manufacturer
Suture	PGA	Dexon	Davis and Geck
	PGA-PLLA	Vicryl	Ethicon
	PGA-PCL	Monocryl	Ethicon
	PDO	PDS	Ethicon
	PGA-PLLA	Polysorb	U.S. Surgical
Interference Screws	PGA	PGA Suture	Lukens
	PDLLA	Sysorb	Synos
	PLLA	Arthrex	Arthrex
	PLLA	Bioscrew	Linvatec
	PLLA-PDLLA	Phusiline	Phusis
Suture Anchor	PGA-PDLLA	Biologically Quiet	Instrument Makar
	PLLA	Bio-Statak	Zimmer

FIGURE 1.9 – Applications médicales de PLA, PGA et copolymères [Schoener, 2009]

1.3.3.1 PLA

Le PLA est un polymère appartenant à la famille des polyesters aliphatiques considéré comme biodégradable et compostable.^c C'est un thermoplastique dur utilisé principalement pour les emballages alimentaires et dans le domaine biomédical pour le marché des dispositifs biorésorbables (cf. figure 1.9). Il présente notamment plusieurs avantages. Il est aisément mis en forme par des processus standards (moulage, formage, extrusion ...) et sa structure permet de contrôler facilement son taux de cristallinité.

Le bloc de base à partir duquel le PLA est synthétisé est l'acide lactique. Celui-ci a été découvert en 1780 par le chimiste suédois Scheele. L'acide lactique est un acide organique naturel présent dans de nombreux aliments et pouvant être produit par fermentation et synthèse chimique. Il est de plus un des principaux intermédiaire métabolique chez la majorité des organismes vivants [Datta et Henry, 2006]. Le PLA a été découvert en 1935 par Carothers qui produisit un PLA de faible masse molaire en chauffant de l'acide lactique sous vide [Lasprilla *et al.*, 2012]. Le principal mode de synthèse du PLA est l'ouverture de cycle du lactide qui est le dimère cyclique de l'acide lactique. Le lactide est obtenu par chauffage de l'acide lactique en présence d'un catalyseur acide (voir figure 1.10).

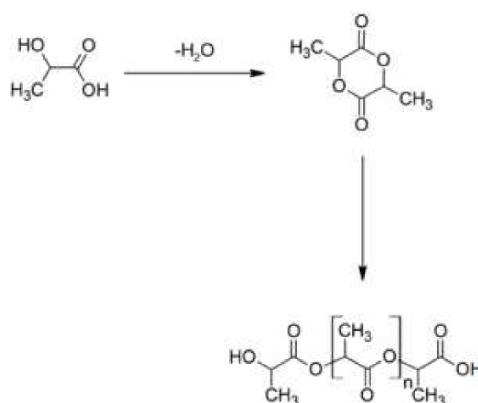


FIGURE 1.10 – Synthèse du lactide [Datta et Henry, 2006]

c. Le compostage est une opération qui consiste à dégrader, dans des conditions contrôlées, des déchets organiques en présence de l'oxygène de l'air.

L'acide polylactique à haute masse molaire est un plastique dur et incolore possédant des propriétés similaires à celle du polystyrène [Dorgan *et al.*, 2001]. Le PLA amorphe est soluble dans les solvants organiques tels que le tetrahydrofuran, les solvants chlorés, le benzène, l'acétonitrile, et le dioxanone. Le PLA cristallin est soluble dans les solvants chlorés et le benzène à température élevée [Soares, 2008]. L'acide lactique possède un carbone asymétrique lui conférant deux formes stéréoisomériques^d distinctes : le L-lactide (L-LA) et le D-lactide (D-LA). Le polymère PLA résultant pourra être constitué uniquement de motifs L-LA, D-LA ou des deux, on pourra alors parler respectivement de poly(L-lactide) PLLA, de poly(D-lactide) PDLA ou de poly(D,L-lactide) (PDLLA). Afin de distinguer ces différents stéréocopolymères il est courant d'utiliser la nomenclature suivante : un PLA sera désigné PLAx où x représente le pourcentage d'unités L-LA le constituant. Le PLLA est le plus utilisé car il est la forme de l'acide lactique que l'on trouve à l'état naturel [Leroy, 2013]. Les deux formes peuvent coexister dans la même chaîne, que ce soit de manière aléatoire ou en bloc.

Les propriétés du PLA sont fortement dépendantes de sa cristallinité, de sa masse molaire et de sa stéréochimie. Le PLLA et le PDLA sont tous deux des polymères naturellement cristallins. De par cette cristallinité, ces polymères sont très rigides. Il sont pour cela considérés comme d'excellents polymères pour les applications de maintien de charge comme les fixations orthopédiques. La cristallinité du PLLA et du PDLA peut être modulée par des traitements thermiques [Garlotta, 2001]. Lorsque l'on est en présence, au sein du polymère, des deux stéréoisomères, la cristallinité peut varier fortement. En effet, le PDLLA est totalement amorphe au delà d'un ratio 10% DLA, 90% LLA (PLA90) environ ou inversement (PLA10) [Lasprilla *et al.*, 2012].

Les propriétés mécaniques les plus couramment testées sur le PLA dans la littérature sont : le module d'Young, la contrainte maximale et l'élongation à la rupture. Celles-ci sont très variables et dépendantes de plusieurs facteurs. L'augmentation de la masse molaire améliore les propriétés mécaniques telles que la limite d'élasticité σ_y , le module d'Young E et la déformation à la rupture ϵ_r . La croissance du taux de cristallinité a un effet similaire sur ces grandeurs à l'exception de la déformation à la rupture qu'elle aura plutôt tendance à faire décroître [Perego *et al.*, 1998]. De par son influence sur la cristallinité, le taux LLA/DLA influe donc aussi sur les propriétés mécaniques [Perego *et al.*, 1998]. On observe également une très forte variabilité sur la tenue mécanique en fonction du mode de mise en forme et de l'histoire thermique du matériau [Garlotta, 2001]. Grâce des essais de traction sur des fibres à différentes vitesses de déformation ainsi que des essais de fluage et relaxation, Soares [Soares, 2008] montre que le PLLA semi-cristallin possède un comportement général viscoélastique non-linéaire en faibles déformations.

La température de transition vitreuse est d'environ 60 °C dépendant peu du taux de cristallinité et de la masse molaire. La température de fusion varie entre 140 °C et 180 °C selon le ratio LLA/DLA.

d. La stéréoisomérisation, ou isomérisation stérique, n'est qu'une notion comparative entre deux molécules possédant la même formule semi-développée mais qui ont un arrangement différent dans l'espace.

1.3.3.2 PCL

La PCL, tout comme les polymères à base de lactide et glycolide, fait partie de la famille des polyesters aliphatiques et trouve de nombreuses applications. Elle est, par exemple, utilisée en tant que thermoplastique, sans lien avec sa dégradabilité, pour des semelles de chaussures ou des adhésifs à base de polyuréthanes où ce sont sa bonne compatibilité avec les autres polymères, sa pigmentation aisée, et ses propriétés physicochimiques (T_g basse, semi-cristallinité, température de fusion modérée) qui la rendent attractive. La PCL est soluble dans les solvants halogénés, les hydrocarbures aromatiques, la cyclohexanone et le 2-nitropropane. Il s'agit d'un polymère semi-cristallin dont le taux de cristallinité est élevé. Il peut varier de 80% à 35-45% pour des PCL de 5000 à 60000 g/mol respectivement. La température de transition vitreuse de la PCL est de $-60\text{ }^\circ\text{C}$ environ alors que la fusion se produit entre 59 et $64\text{ }^\circ\text{C}$ selon la cristallinité. La température de décomposition est élevée ($300\text{ }^\circ\text{C}$) ce qui facilite sa mise en forme [Nottelet, 2005]. Il est copolymérisé avec le PLA pour obtenir des propriétés élastomères. Grâce à sa dégradation lente, et sa non toxicité, la PCL fut d'abord utilisée pour des systèmes de libération de médicaments. Il est à présent utilisé également en ingénierie tissulaire, seul ou copolymérisé [Nair et Laurencin, 2007].

1.3.3.3 PGA

Le polyglycolide (PGA) peut être considéré comme l'un des premiers polymères synthétique biodégradable utilisé pour des applications médicales. Ce polymère, très peu soluble présente un important taux de cristallinité (de 45% à 55%) ainsi qu'un module d'Young élevé par rapport aux PLA et PCL d'environ 7 GPa. Grâce à ses intéressantes propriétés et sa capacité de mise en forme, le PGA a été utilisé comme dispositif de fixation osseux ainsi que comme fils de suture [Engelberg et Kohn, 1991]. De plus, le PGA est un polymère présentant une dégradation en volume, par scission des chaînes ester. Il subit une dégradation des propriétés mécaniques en 1 ou 2 mois *in vivo* et une perte de masse entre 6 et 12 mois. Des copolymères contenant du PGA ont été développés afin de moduler ces propriétés. Le plus utilisé est le copolymère PLA-PGA (ou PLAGA). On peut utiliser le PGA avec les deux formes de l'acide lactique ainsi que différents ratios PLA/PGA afin de moduler les propriétés du polymère. Le PLGA possède de plus de bonnes propriétés d'adhésion et de prolifération cellulaire ce qui en fait un très bon candidat pour des applications en ingénierie tissulaire [Ducheyne *et al.*, 2015].

Les polyesters aliphatiques que sont le PLA, le PGA, et le PCL sont à la fois biodégradables, biorésorbables, et bioassimilables. La dégradation conduit à la formation respective d'acide lactique, de glycine et d'acide 6-hydroxyl-caproïc qui ont l'avantage d'être des métabolites, c'est-à-dire des produits naturellement présents dans l'organisme, ce qui assure leur excellente biocompatibilité [Vert *et al.*, 1992]. En effet, ces produits de la dégradation rentrent dans le cycle de l'acide citrique. Ce dernier, présent dans de nombreux aliments, notamment le raisin et le citron, est totalement métabolisé par l'organisme (voir figure 1.11).

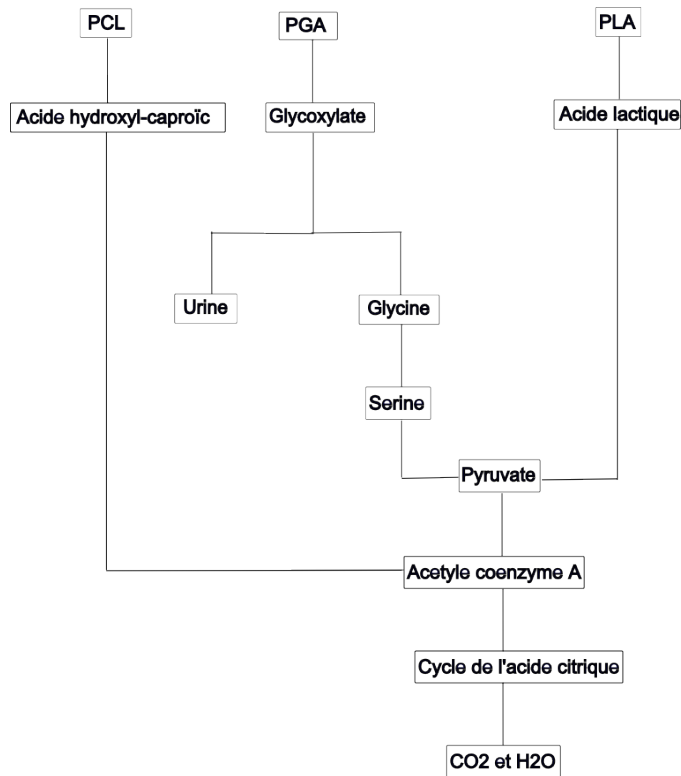


FIGURE 1.11 – Cycle de dégradation du PLA, du PCL et du PGA (Maurus et Kaeding [2004], Woodruff et Hutmacher [2010])

1.3.3.4 Propriétés mécaniques et temps de dégradation des polymères biodégradables

Il existe, dans la littérature, une grande variabilité en ce qui concerne les données sur les propriétés des polymères. Ceci est dû à l'influence de nombreux paramètres sur celle-ci : degré de polymérisation, degré de cristallinité, méthode de mise en forme [Van de Velde et Kiekens, 2002] ... De même, pour un même polymère, on peut observer d'importantes différences en ce qui concerne le temps de dégradation. Celui-ci peut en effet dépendre de nombreux facteurs comme la cristallinité [Li *et al.*, 1990], le pH [Tsuji et Ikada, 1997], la géométrie de l'implant ou les conditions de dégradation. En effet, en général, la dégradation est plus rapide *in vivo* qu'*in vitro* [Therin *et al.*, 1992]. La principale raison est liée à la réponse de l'organisme à un corps étranger. Les radicaux libres, les produits acides ou les enzymes produits par les cellules immunitaires peuvent en effet accélérer la dégradation [Tracy *et al.*, 1999].

Les données synthétisées ci-après sont des valeurs que l'on retrouve communément dans la littérature. Des ordres de grandeur de temps de dégradation sont données dans un cas général dans le tableau 1.1.

Polymères		Propriétés mécaniques			Propriétés thermiques		Temps de dégradation total
		E(MPa)	σ_r (MPa)	ϵ_r (%)	T_g (°C)	T_f (°C)	
PLA	<i>PLA</i> ₁₀₀	3600	58	2.1	54 à 65	159 à 181	de 1.5 à 5 ans (PLA100)
	<i>PLA</i> _{87.5}	3400	46	1.6	x	x	de 1 à 2 ans (PDLLA)
	<i>PLA</i> ₇₅	3300	46	3.2	50 à 60	x	
	<i>PLA</i> _{62.5}	2800	41	2.9	x	x	
	<i>PLA</i> ₅₀	3200	48	8.7	x	x	
PCL	PCL (44 000 g/mol)	400	16	80	-62 à -60	57 à 64	de 2 à 4 ans
	PCL(200 000 g/mol)	549	20	576			
PGA	PGA	7000	60 à 100	1.5 à 20	40	230	< à 6 mois

Tableau 1.1 – Propriétés thermiques et mécaniques du PLA, de la PCL et de la PGA Perego *et al.* [1998]; Leroy [2013]; Shi [2006]

Matériau	Structure	Dégradation
<i>PLA</i> ₁₀₀	Visse orthopédiques	100% > 3 ans in vivo
	Plaques	100% \approx 40 semaines in vivo
	Films	100% > 3 ans in vitro
<i>PLA</i> ₅₀	Plaques	100% \approx 30 semaines in vivo
PCL	Implants contraceptifs	50% en 4 ans in vivo
PGA	Sutures	2 à 3 mois in vivo

Tableau 1.2 – Temps de dégradation de différentes structures de PLA, PGA et PCL [Shi, 2006; Vert *et al.*, 1992; Tsuji et Ikada, 2000; Li, 1999; Ikada et Tsuji, 2000]

1.4 Dégradation

1.4.1 Mécanismes de dégradation

De manière générale, plusieurs mécanismes peuvent être responsables du processus de dégradation des polymères, selon la structure chimique de ces-derniers ou l'environnement auquel ils sont soumis. La dégradation provoque des transformations irréversibles au sein du matériau entraînant ainsi un changement de ses propriétés.

Lorsque la température du matériau s'élève de manière importante, l'état de vibration des chaînes polymérique devient tel que les liaisons moléculaires se brisent, entraînant ainsi une dégradation. Pour de nombreux polymères, la décomposition thermique est accélérée par la présence d'un oxydant [Beyler et Hirschler, 2008]. La dégradation d'origine thermique se produit à des températures de plusieurs centaines de degrés pour la majorité des polymères. Une dégradation d'origine radiative UV ou gamma peut se produire pour certains polymères si leur structure chimique est sensible au rayonnement [Grassie et Scott, 1985]. Ces deux mécanismes de dégradation ne seront pas développés, ceux-ci étant inopérants dans la majorité des applications biomédicales.

La dégradation mécanique implique différents phénomènes tels que la fatigue, la rupture ainsi que tous les changements structuraux liés à l'application d'une contrainte mécanique sur le matériau. La dégradation mécanique est utilisée, par exemple, pour réduire l'élasticité du caoutchouc naturel, par un procédé que l'on appelle mastication. A température élevée, le caoutchouc est mastiqué dans un moulin en présence d'oxygène afin de briser un certain nombre de chaînes, réduisant ainsi sa masse molaire et son élasticité [Whelan, 1994].

Il semble que, dans un polymère, différents mécanismes de dégradation d'origine mécanique puissent opérer selon l'état du polymère (vitreux, caoutchoutique ou fondu) et le mode d'imposition de la contrainte. De manière générale, l'application d'une contrainte mécanique sur un matériau polymère, d'un point de vue microscopique, peut provoquer un changement de conformation, un glissement des chaînes les unes par rapport aux autres, un alignement des segments, un désenchevêtrement et finalement une rupture des chaînes [Caruso *et al.*, 2009]. De manière générale, une rupture de chaîne se produit quand suffisamment d'énergie est concentrée dans un certain segment de la macromolécule comme une conséquence de la distribution non-uniforme des contraintes internes [Soares, 2008]. Cela peut se traduire, d'un point de vue macroscopiques par des déformations irréversibles, des fissures et finalement une rupture du matériau.

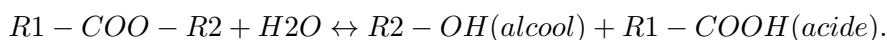
Il se produit une dégradation par voie chimique lorsque l'on observe une réduction de masse due à une réaction chimique qui se produit spontanément lorsque certains composés sont mis en contact avec le polymère. Certains polymères naturels sont sensibles à la dégradation par des enzymes spécifiques tels les protéines, les polysaccharides et les poly(β -hydroxy esters) [Cai *et al.*, 1996] [Park *et al.*, 2011]. Il existe également d'autres modes de dégradation chimique comme l'oxydation ou l'hydrolyse.

	Polymer								
	PLA ₅₀	PLA _{62.5}	PLA ₇₅	PLA _{87.5}	PLA ₉₆	PLA ₁₀₀	PLA _{37.5} GA ₂₅	PLA ₇₅ GA ₂₅	PLA ₈₅ GA ₁₅
Half-life ^a (weeks)	10	23	22	80	90	110	3	10	20

^a The half-life corresponds to the time where half of the initial material is lost.

FIGURE 1.12 – Taux de dégradation (demi-vie) de divers PLAGA copolymères dans un tampon phosphate salin à PH 7.4 à 37 °C [Li, 1999]

Dans le cas des polyesters aliphatiques utilisés en ingénierie tissulaire, le principal mode de dégradation est l'hydrolyse des liaisons esters. De façon schématique, la réaction d'hydrolyse d'un ester est :



En introduisant un groupe fonctionnel hydrolysable au sein de la structure du polymère, celui-ci devient sensible à un environnement aqueux. La dégradation débute avec la diffusion de l'eau au sein du polymère. Au fur et à mesure que les chaînes sont hydratées, les groupes fonctionnels sont hydrolysés et les chaînes polymériques brisées. Le polymère finit ainsi par être décomposé en oligomères^e puis en monomères. La libération des pro-

e. Une molécule oligomère est caractérisée par une chaîne constituée d'un petit nombre de motifs

duits de la dégradation s'accompagne d'une perte de masse caractéristique [Göpferich, 1998].

Il existe de nombreux facteurs pouvant influencer le processus de dégradation d'un polyester. Le pH de l'environnement a une influence sur le taux de réaction. L'hydrolyse des liaisons ester peut être catalysée de manière acide ou basique ce qui signifie que la vitesse de dégradation est plus importante lorsque l'environnement possède un pH faible ou élevé [Chu, 1982]. De plus, le pH peut avoir un effet sur les mécanismes de dégradation. Lorsque le pH de l'environnement est important, il a été montré, pour des films de PLLA semi-cristallin, que le taux de dégradation est plus important à la surface du film que dans la zone interne [Tsuji et Ikada, 1997]. En revanche, les mêmes films de PLLA dégradés dans un tampon phosphate salin au pH moins élevé présentent une dégradation homogène sur tout le volume des films [Tsuji et Ikada, 2000].

En introduisant un second monomère au sein des chaînes polymériques, il est possible de moduler ses propriétés comme la cristallinité, les températures de transition, les propriétés mécaniques mais aussi la dégradation. La composition des chaînes détermine notamment le taux de dégradation des polymères à base de PLA et PGA. Le PLA est le plus couramment utilisé en tant que comonomère. Il peut-être copolymérisé avec le polycaprolactone (PCL), le polyglycolide (PGA) ou le polyéthylène glycol (PEG). Comme montré en exemple dans le tableau 1.12, le taux de D-LA ou de GA associé au PLLA change totalement le temps de dégradation [Li, 1999].

Deux raisons peuvent être associées à cela. La première est l'effet de l'absorption d'eau sur le taux de dégradation. L'hydrolyse étant une réaction bimoléculaire dans laquelle l'eau et les groupes ester sont impliqués, la vitesse de la réaction dépend de la concentration des deux éléments [Göpferich, 1996]. Or, les unités hydrophobes attirent peu les molécules d'eau et de fait, diminuent la vitesse de dégradation. A contrario, un polymère hydrophile absorbera plus d'eau et augmentera le taux de dégradation. C'est le cas des unités structurales GA ou EG qui sont plus hydrophiles que l'unité LA. La seconde raison est liée au taux de cristallinité qui est fortement déterminé par la composition des chaînes. En effet, la cristallinité influe directement sur la dégradation au cours du temps. On observe que la masse diminue à court terme plus rapidement pour un polymère amorphe. En revanche, l'effet du taux de cristallinité sur le comportement à long terme est plus variable et paraît dépendre de différents paramètres tels la masse molaire initiale ou la dimension des échantillons testés. Il est donc possible de trouver différents résultats dans la littérature. Pour des films de PLLA à différents taux de cristallinité initiale Li *et al.* [1990] et [Tsuji *et al.*, 2000] ont montré que celle-ci avait une influence sur l'évolution de la masse molaire au cours de la dégradation *in vitro*. Dans leurs études, un taux de cristallinité initial élevé semble favoriser la perte de masse molaire.

L'imposition d'une déformation durant la dégradation accélère aussi le processus de dégradation que ce soit *in vivo* ou *in vitro* [Soares, 2008].

monomères.

1.4.2 Changements structuraux durant la dégradation

La dégradation des polymères semi-cristallins se produit en plusieurs étapes. La première étape consiste en la diffusion de l'eau au sein des zones amorphes, conduisant à la scission aléatoire des liaisons esters s'accompagnant d'une diminution de la masse molaire puis des propriétés mécaniques. La seconde étape intervient lorsque la majorité des régions amorphes ont été dégradées. Le front de dégradation s'attaque alors aux zones cristallines, progressant de la surface vers le centre [Li *et al.*, 1990] [Li, 1999] [Göpferich, 1996] [Pistner *et al.*, 1993]. La masse diminue lorsque les oligomères, produits de la dégradation, se diffusent et sont libérés hors de la matrice.

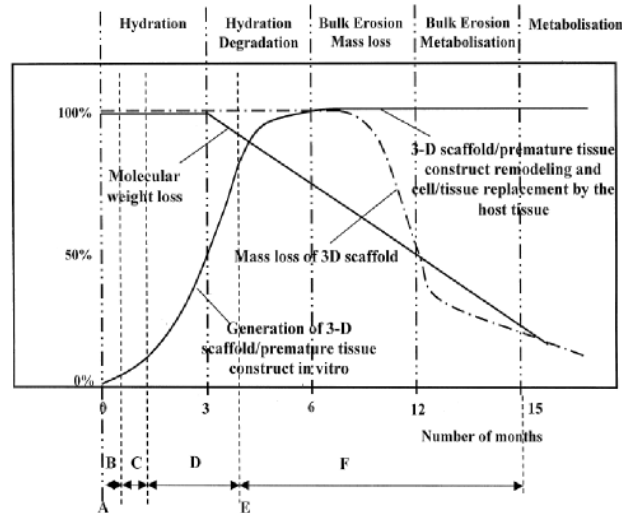


FIGURE 1.13 – Evolution des propriétés d'un polymère au cours de la dégradation hydrolytique [Leroy, 2013]

Il se produit plusieurs changements morphologiques au cours de la dégradation. Un PLA amorphe, initialement transparent, devient blanc et opaque après l'absorption d'eau. La dégradation qui s'en suit peut s'opérer soit en surface (de manière hétérogène) soit en masse (de manière homogène) (voir figure 1.15). En effet, si la diffusion de l'eau au sein du polymère se fait rapidement, la concentration est la même partout et la dégradation est homogène. En revanche, si la diffusion se fait difficilement, lorsque le polymère est dense ou qu'il possède un fort taux de cristallinité par exemple, c'est la surface extérieure, en contact avec le milieu aqueux qui aura tendance à se dégrader en premier. La perte de masse se réalise alors de l'extérieur vers l'intérieur.

Lorsque la structure est suffisamment épaisse, il est possible d'observer une dégradation plus importante au sein du volume intérieur qu'en surface. Alors que la matière en surface reste dense, le centre devient poreux avant de se résorber totalement. La structure prend alors une apparence de "coquille vide" [Li *et al.*, 1990] comme illustré sur la figure 1.14. Un processus d'auto-catalyse est responsable de ce phénomène. Alors qu'à l'origine, la matrice du polymère est homogène, une fois placée en milieu aqueux, l'eau pénètre au sein de la structure, entraînant la rupture des liaisons ester. Au début, la dégradation se produit en volume et est macroscopiquement homogène. Alors que les oligomères libérés en

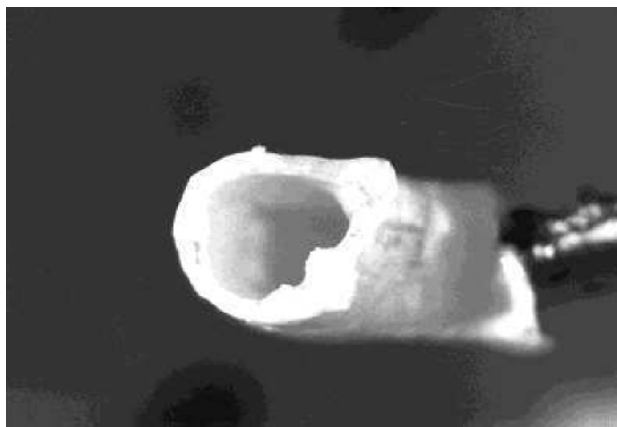


FIGURE 1.14 – Dégradation interne par phénomène d'autocatalyse [Li, 1999]

surface peuvent s'échapper vers le milieu ambiant, ceux libérés à l'intérieur de la structure sont emprisonnés par la matière dense environnante. Ceux-ci étant des acides carboxyliques, l'acidité devient plus importante à l'intérieure qu'en surface. La dégradation est alors localement accentuée par autocatalyse, la libération de groupes carboxyles accroît le taux de rupture de chaînes acidifiant un peu plus le milieu augmentant ainsi le taux de dégradation. Ce phénomène s'observe *in vivo* et *in vitro* [Li, 1999] [Therin *et al.*, 1992] (cf. figure 1.15). De manière générale, aux derniers temps de la dégradation, des craquelures apparaissent en surface. Le matériau devient très fragile et ses dimensions se réduisent. On observe un changement du taux de cristallinité durant la dégradation lié principalement à deux sources. La première vient du fait que les zones amorphes sont détruites plus rapidement que les zones cristallines, augmentant ainsi mécaniquement le taux de cristallinité total. Cependant, on observe l'apparition de cristallinité sur les polymères initialement totalement amorphes. En effet, la dégradation raccourcit les chaînes, les rendant ainsi plus mobiles que les longues, et plus susceptibles de cristalliser même à basse température (37 °C). Les micro-domaines cristallins ainsi formés, sont par la suite très résistants à la dégradation [Göpferich, 1996][Tsuji et Ikada, 2000][Pistner *et al.*, 1993]. On observe dans les cas du PLA et ses copolymères, PCL et PGA principalement une évolution des températures de transition au cours de la dégradation [Tsuji *et al.*, 2000] [Li, 1999]. En effet, selon le taux de cristallinité initial, on peut observer soit une période durant laquelle la T_g et la T_m restent constantes avant de diminuer ou bien une diminution dès les premiers stades de la dégradation (figure 1.16). [Tsuji et Ikada, 2000]

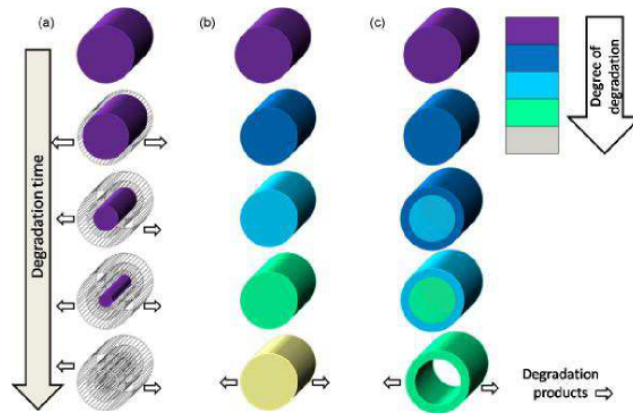


FIGURE 1.15 – Modes de dégradation des polymères dégradables : érosion en surface (a), dégradation en masse (b), et dégradation en masse avec autocatalyse (c) [Leroy, 2013]

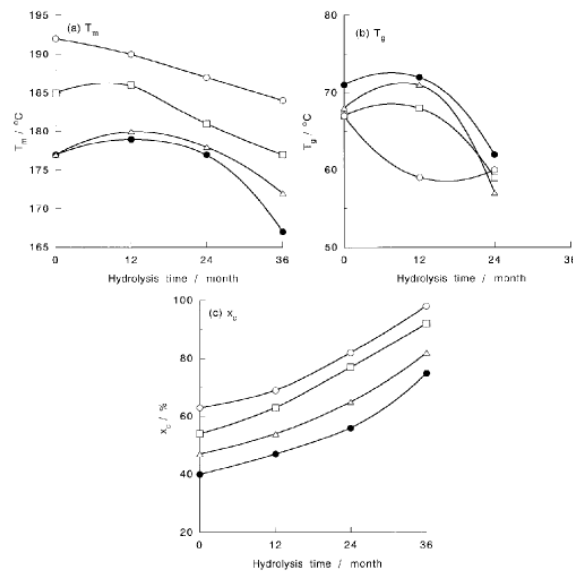


Fig. 7. (a) T_m , (b) T_g , and (c) x_c of poly(L-lactide) (PLLA) films as a function of hydrolysis time: (●) PLLA100; (△) PLLA120; (□) PLLA140; and (○) PLLA160.

FIGURE 1.16 – Evolutions de T_m , T_g et du taux de cristallinité (x_c) au cours de la dégradation du PLLA pour différents taux de cristallinité initiaux. [Tsuji et Ikada, 2000]

1.4.3 Evolution des propriétés mécaniques durant la dégradation

Durant le processus de dégradation, la scission des chaînes entraîne une diminution des propriétés mécaniques. Dans la plupart des études, ce sont uniquement les propriétés mécaniques simples mesurées lors d'essais en traction uniaxiale qui sont étudiées : contrainte maximale, déformation à la rupture ou module d'Young. Les principaux polymères testés au cours de la dégradation sont des polymères à base de PLA. Dans les premiers temps de dégradation, le module d'Young ainsi que la contrainte maximale peuvent évoluer de manière erratique [Tsuji *et al.*, 2000; Tsuji et Ikada, 2000; Karjalainen *et al.*, 1996; Leroy, 2013]. Tsuji [Tsuji, 2002] a mesuré l'évolution des caractéristiques mécaniques au cours de la dégradation *in vitro* de films de différentes compositions de PLA initialement amorphes.

Ces résultats sont présentés sur la figure 1.17. On observe, dans la plupart des cas une période d'induction durant laquelle le module d'Young ainsi que la contrainte maximale varient peu voire augmentent légèrement avant de chuter brutalement. Cette période est également observée pour un copolymère PLA-poloxamère.^f Le léger raidissement que l'on peut parfois observer durant cette période est lié à l'augmentation du taux de cristallinité. Tsuji et al. ont réalisé une étude similaire [Tsuji et Ikada, 2000] pour des PLA initialement semi-cristallins. L'évolution des différentes caractéristiques mécaniques est tracée sur la figure 1.18. Il n'y a, cette fois-ci, pas de période durant laquelle le module d'Young reste constant. Celui-ci diminue dès les premiers temps de dégradation. Dans les deux cas [Tsuji, 2002], [Tsuji et Ikada, 2000], l'élongation à la rupture chute dès le début du processus de dégradation. Ceci est également confirmé par d'autres études [Tsuji *et al.*, 2000; Leroy, 2013]. Des essais de relaxation ont été réalisés par Soares pour différents temps et conditions de dégradation. A conditions égales, la contrainte maximale atteinte semble diminuer même si l'on n'observe pas de tendance claire [Soares, 2008]. Li et al. [Li *et al.*, 1990] ont, quant à eux, mesuré la variation du module de conservation durant une dégradation de PLLA cristallins et amorphes. Ils ont observé, à l'instar du module d'Young, une période durant laquelle il reste constant pour le PLA amorphe. Dans le cas cristallin, il diminue dès le départ. Un exemple des variations de propriétés mécaniques observées est présenté sur la figure 1.18 [Tsuji *et al.*, 2000] pour le PLLA à différents taux de cristallinité.

f. Les poloxamères sont des copolymères non-ioniques à trois blocs, possédant typiquement un bloc central hydrophobe de polypropylène glycol (aussi appelé poly(oxyde de propylène)) et deux blocs externes hydrophiles de polyéthylène glycol (aussi appelé poly(oxyde d'éthylène)).

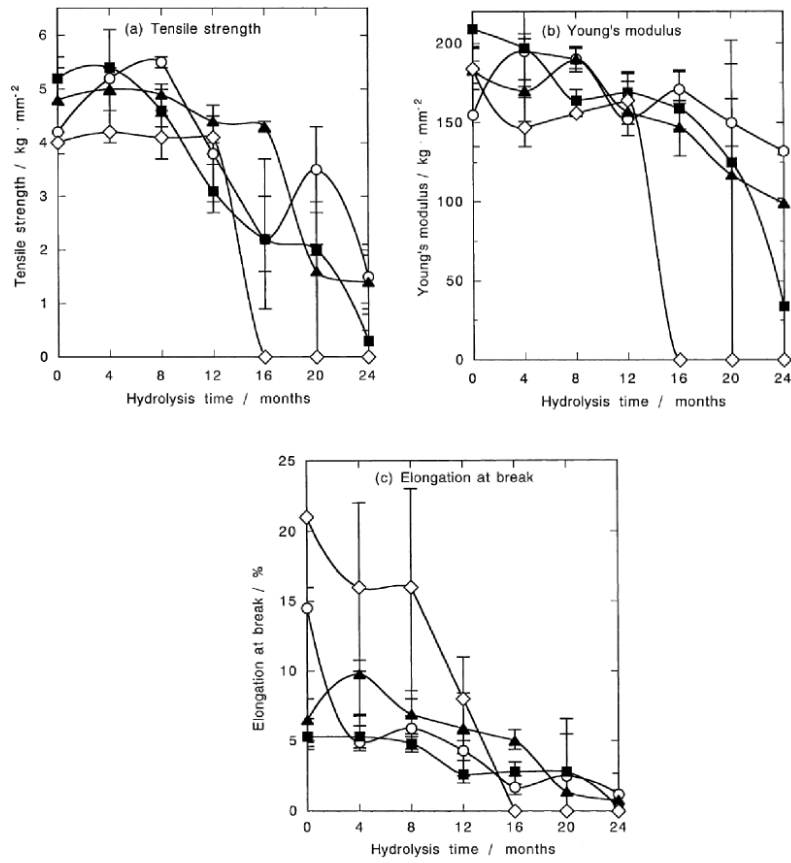


Fig. 4. Tensile strength (a), Young's modulus (b), and elongation at break (c) of DL (\diamond), L (\blacktriangle), D (\blacksquare), and L/D (\circ) films as a function of hydrolysis time.

FIGURE 1.17 – Evolutions de la contrainte maximale, du module d'Young et de l'élongation à rupture au cours de la dégradation de films de PLA initialement amorphes de différentes compositions [Tsuiji *et al.*, 2000].

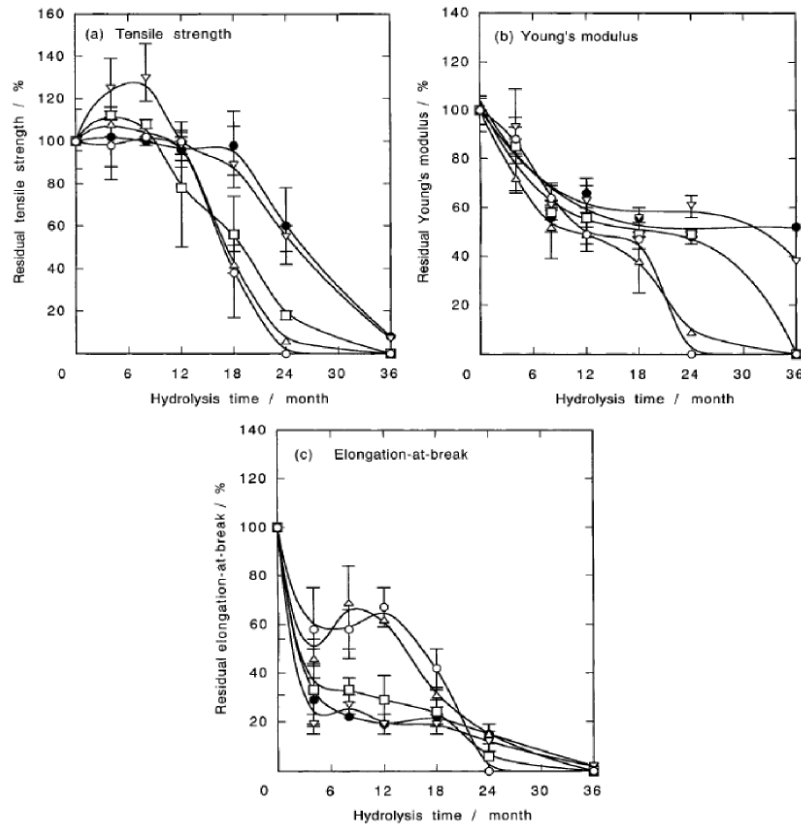


Figure 7 (a) Residual tensile strength, (b) Young's modulus, and (c) elongation at break of PLLA films as a function of hydrolysis time: (●) PLLA0; (▽) PLLA15; (□) PLLA30; (△) PLLA45; (○) PLLA60.

FIGURE 1.18 – Evolutions de la contrainte maximale, du module d'Young et de l'élongation à rupture au cours de la dégradation du PLLA en fonction de différents taux de cristallinité [Tsuji *et al.*, 2000]

1.5 Modélisation

1.5.1 Modélisation des processus de dégradation et d'érosion

La modélisation des processus de dégradation et d'érosion ainsi que les phénomènes l'accompagnant sont très importants dans le cas de l'ingénierie tissulaire. En effet, il est indispensable de pouvoir prédire la variation des différents paramètres associés à l'implant biorésorbables tels le pH, la cristallinité ou la perte de masse afin de pouvoir anticiper leur effet sur le milieu ambiant. En effet, un pH qui deviendrait trop élevé à la surface du polymère pourrait le rendre intolérable à l'attachement cellulaire et provoquer des inflammations locales. De la même manière, un taux de cristallinité devenu trop important pourrait diminuer la biocompatibilité de l'implant [Göpferich, 1998].

Modéliser le processus de dégradation et/ou d'érosion n'est pas chose aisée car de nombreux paramètres peuvent entrer en ligne de compte tel la structure morphologique du polymère ou la cinétique de diffusion de l'eau au sein du polymère. Plusieurs techniques numériques ainsi que différents niveaux de modélisation ont été utilisées pour prévoir l'évolution des dispositifs servant à la libération de principes actifs. La première considère

la rupture des chaînes ainsi que l'évolution de différents paramètres comme un processus stochastique. Le polymère est modélisé par une matrice que l'on remplit aléatoirement par des zones cristallines et amorphes modélisées par des pixels blancs ou noirs. On applique alors un certain nombre de lois sur ces pixels afin de modéliser le comportement de ces zones à l'érosion [Göpferich, 1997, 1998; Göpferich et Langer, 1993]. Afin de simuler le phénomène d'auto-catalyse, on peut coupler à cette méthode une équation de transport [Chen *et al.*, 2011].

Une seconde méthode est fondée sur la modélisation de la biodégradation par un jeu d'équations de réaction-diffusion. Pan développe des équations du taux d'hydrolyse en considérant la cinétique de réaction de scission d'un nombre de chaîne par unité de volume, déduisant ainsi l'évolution de la masse molaire au cours du temps pour des polymères amorphes [Pan et Chen, 2014] et semi-cristallins [Pan, 2015]. De la même manière, il est possible de modéliser l'interaction entre la réaction d'hydrolyse et la diffusion de monomères [Wang *et al.*, 2008] ou la cristallisation [Han et Pan, 2009]. D'autres modèles permettent de simuler la libération des produits de dégradation [Rothstein *et al.*, 2009] et la dépendance à la concentration en eau au sein du polymère [Soares et Zunino, 2010] par la résolution d'équations aux dérivées partielles. Il existe également des modèles permettant de déduire l'évolution de certaines propriétés mécaniques tel le module d'Young (voir section suivante). Afin d'obtenir plus de détails sur les différents modèles mathématiques, il existe plusieurs synthèses de référence [Siepmann et Göpferich, 2001] [Arifin *et al.*, 2006]. Pour appliquer les méthodes citées précédemment à des structures réelles, des méthodes par éléments finis ont été développées [Han, 2015].

1.5.2 Modélisation de l'évolution des propriétés mécaniques

Il existe une vaste gamme de propriétés mécaniques au sein des polymères résorbables. Prédire la variation de ces propriétés est complexe car elles ne sont pas les seules à varier au cours de la dégradation. Dans le cas des polymères biodégradables, pour lesquels la dégradation est relative à la scission des chaînes, il est indispensable de prendre en compte les changements microstructurels durant le processus pour prédire la réponse du matériau. Deux types d'approche ont été développées concernant l'évolution du comportement mécanique au cours du temps. La plus simple, à défaut de considérer l'évolution d'une loi de comportement, se focalise sur l'évolution de propriétés mécaniques particulières, notamment le module d'Young. Wang *et al.* [2010] ont ainsi proposé un modèle liant le module d'Young à la masse molaire moyenne pour les polymères amorphes. Celui-ci est fondé sur la théorie de l'élasticité entropique qui prévoit la valeur du module d'Young en supposant qu'elle dépend linéairement du nombre de chaînes par unité de volume. Ding *et al.* [2012] ont étudié les changements de module d'Young grâce à la dynamique moléculaire, de manière à comprendre l'effet microscopique de la scission des chaînes. Pour cela, ils ont utilisé un modèle dont la structure est similaire à celle d'un poly(glycolic acid) semi-cristallin représentée par deux cristaux séparés par une région amorphe. Dans cette dernière, les chaînes sont coupées de manière aléatoire afin de simuler une dégradation hydrolytique. A partir d'essais de traction virtuels sur le système, la période d'induction observée expérimentalement durant laquelle le module d'Young ne varie pas est reproduite dans le cas où le polymère est en-dessous de la température de transition vitreuse. A par-

tir d'une compilation des données de la littérature, Gleadall [2015] propose une équation logarithmique permettant de refléter la tendance de l'évolution du module d'Young des polymères biodégradables au cours de la dégradation. Samami et Pan [2016] ont modélisé les scissions au sein du polymère comme des cavités sphériques distribuées aléatoirement. En utilisant la théorie des solides poreux, ils ont déduit une équation d'évolution pour le module d'Young et la contrainte maximale.

Une seconde méthode de modélisation consiste à inclure la dégradation dans des lois de comportement pré-existantes. Soares *et al.* [2008] ont introduit un champ scalaire $d(\mathbf{x}, t)$ compris entre 0 et 1 et exprimant la fraction de chaînes détruites et quantifiant le degré de dégradation local à un instant t et pour une position spatiale \mathbf{x} . Ainsi, 0 correspond à un état non dégradé et 1 un état totalement dégradé. Ils postulent alors que l'énergie de déformation dépend de cette variable $d(\mathbf{x}, t)$. L'hypothèse est qu'à tout état de dégradation fixé, le modèle correspond à une réponse hyperélastique. Ainsi, ils déduisent un modèle Néo-Hookéen dont le paramètre matériau C_1 devient une fonction de la variable de dégradation. De cette manière d'autres modèles hyperélastiques ont pu être construits [Soares, 2008]. Vieira *et al.* [2011] ont alors testé la propension de cette approche à retranscrire le comportement de fibres de PLA-PCL au cours d'une dégradation *in vitro*. Afin d'améliorer la modélisation, Vieira *et al.* [2014] adaptent, par la suite, un modèle de Bergstrom et Boyce [1998] à la dégradation par hydrolyse^g. Ils conduisent alors une étude sur l'évolution des différents paramètres au cours de la dégradation afin d'identifier les paramètres les plus sensibles au processus de dégradation. Muliana et Rajagopal [2012] incorporent la dégradation dans un modèle de Fung [2013] quasi-linéaire viscoélastique tout en y incluant une équation cinétique pour le paramètre de dégradation. L'endommagement hydrolytique $d(\mathbf{x}, t)$ peut dépendre de plusieurs paramètres afin de moduler la vitesse à laquelle les propriétés mécaniques diminuent. Ainsi, $d(\mathbf{x}, t)$ peut dépendre, par défaut, linéairement du temps [Vieira *et al.*, 2011] [Vieira *et al.*, 2014], ou bien du gradient de déformation imposé lors de la dégradation [Soares *et al.*, 2010] ou encore la diffusion de fluide au sein du matériau [Muliana et Rajagopal, 2012].

1.6 Conclusion du chapitre

Au cours de ce chapitre, après avoir présenté le contexte de la thèse, les généralités telles que la structure ou les propriétés mécaniques des polymères ont été revues. L'intérêt a été porté en particulier sur les polymères biodégradables utilisés dans le domaine biomédical tels que le PLA, le PGA et la PCL. Les mécanismes de dégradation ainsi que les changements structurels au cours de la dégradation ont été détaillés. Une attention particulière a été portée à la dégradation par hydrolyse, principal mode de dégradation dans les applications d'ingénierie tissulaire. Par la suite, une synthèse de la littérature a été réalisée en ce qui concerne l'évolution des propriétés mécaniques et leur modélisation. Il a été mis en lumière, au cours de ce chapitre, que le panel de propriétés physiques et mécaniques et de cinétiques de dégradation de ces polymères pouvait être très large. De

g. Le modèle de de Bergström et Boyce permet de modéliser le comportement dépendant du temps des élastomères notamment l'hystérésis.

plus, l'évolution du comportement mécanique au cours de la dégradation par hydrolyse et notamment son lien avec la microstructure est encore mal connue.

Il est nécessaire, afin de dimensionner des implants dédiés à l'ingénierie tissulaire d'avoir la possibilité de faire varier certaines caractéristiques telles que le temps de dégradation ou bien les propriétés mécaniques selon l'application considérée. Dans cette optique, le copolymère à bloc PLA-*b*-PEG-*b*-PLA s'avère être très intéressant. Ce polymère, est développé à l'Institut des Biomolécules Max Mousseron à l'université de Montpellier. Sa particularité est la bonne modulation des caractéristiques mécaniques et de temps de dégradation qu'il permet. En effet, la bonne hydrophilie du polyéthylène glycol permet d'accélérer la diffusion de l'eau au sein du polymère et de la même manière la vitesse de dégradation. De plus, le bloc d'éthylène glycol étant plus souple, il est possible de faire varier la raideur du copolymère en jouant sur le rapport EG/LA. L'objectif de cette thèse est donc la caractérisation et la modélisation de ce polymère.

Caractérisation et modélisation d'un copolymère triblock PLA-*b*-PEG-*b*-PLA au cours de la dégradation

2.1 Introduction générale

Dans la perspective d'applications en ingénierie tissulaire, il est nécessaire de connaître de manière fine le comportement mécanique du matériau constitutif du scaffold ainsi que son évolution au cours de la dégradation. En effet, ce dernier, pour certaines applications, doit servir de substitut temporaire au tissu que l'on veut reconstruire et ainsi remplacer celui-ci dans sa fonction mécanique. De plus, les propriétés mécaniques du scaffold doivent être conservées suffisamment longtemps pour que les tissus se reconstruisent. La cinétique de perte des propriétés mécaniques doit donc être compatible avec celle de la colonisation de l'implant par les tissus. Afin de pouvoir dimensionner des scaffolds, il est donc indispensable d'avoir à disposition un modèle mécanique qui soit à la fois apte à prédire le comportement du matériau initial mais également son évolution au cours de la dégradation. L'objectif de ce chapitre est donc la mise au point d'un modèle mécanique dégradable. Le matériau étudié est un copolymère triblock PLA-*b*-PEG-*b*-PLA possédant des propriétés intéressantes en ingénierie tissulaire (voir section suivante). Le PLA est associé au PEG afin, par l'hydrophilicité du PEG, de moduler le temps de dégradation du matériau. Dans cet article, l'évolution des propriétés mécaniques et physiques du polymère au cours de la dégradation sont explorées. Des essais de traction-relaxation sont notamment réalisés au sein d'un dispositif développé permettant de réaliser des essais mécaniques en milieu aqueux à température contrôlée. A partir des courbes de relaxation obtenues, un modèle linéaire viscoélastique capable de prédire l'évolution des propriétés mécaniques au cours de la dégradation est développé. Les courbes théoriques déduites du modèle seront alors confrontées aux données expérimentales. Ce chapitre est été publié dans la revue *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials* sous la référence suivante :

- Q. Breche, G. Chagnon, G. Machado, E. Girard, B. Nottelet, X. Garric, D. Favier, 2016, *Mechanical behaviour's evolution of a PLA-*b*-PEG-*b*-PLA triblock copolymer during hydrolytic degradation*, *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 60, 288-300.

2.2 Introduction

Biodegradable polymers derived from lactid (LA), glycolide (GA) and ϵ -caprolactone are widely used in many biomedical applications such as implantable devices [Maurus et Kaeding, 2004], drug delivery systems [Ikada et Tsuji, 2000] and tissue engineering [Webb *et al.*, 2004]. The main advantage of biodegradable polymers is that they can be bioresorbable. It means that products of degradation are oligomers that can be metabolites which enter biochemical pathways or are excreted by the kidneys. Thus it avoids dramatic toxicity and long term problems due to the presence of synthetic materials in the organism [Chen *et al.*, 2013]. Among biodegradable biomaterials, due to its good mechanical properties, poly-lactic acid (PLA) is the most used for load bearing applications [Nair et Laurencin, 2007]. Moreover, its crystalline rate and molecular weight can easily be varied in order to modulate its mechanical properties [Perego *et al.*, 1998]. However, because of its hydrophobicity, the degradation rate of PLA is very low and its total resorption *in vivo* can take many years [Nair et Laurencin, 2007]. Poly(ethylene glycol) (PEG), for its part, is well known for its hydrophilicity, water-solubility, lack of toxicity and excellent biocompatibility [Stefani *et al.*, 2006]. The interest of the association of PLA and PEG is that it combines the mechanical properties of PLA and the hydrophilicity of PEG. The association keeps the biodegradability and possess a better properties modulation. The variety of compositions offers by the PLA-*b*-PEG-*b*-PLA allows a very large range of mechanical properties and degradation times [Garric *et al.*, 2012]. That makes this polymer an excellent candidate for tissue engineering applications [Tessmar et Göpferich, 2007].

It exists two ways of degradation for biodegradable biomaterials in living organisms : enzymatic and hydrolytic. Enzymatic degradation appears, most of the time, on naturally occurring polymers like polysaccharides or proteins [Park *et al.*, 2011]. For aliphatic polyesters like PLA-*b*-PEG-*b*-PLA, the main degradation process is the hydrolysis of ester links. It starts when water diffuses into the polymer bulk leading to a swelling. The hydrolysis reaction cleaves the ester links in polymeric bonds leading to the creation of oligomers and monomers. Then, these monomers are released out of the polymer bulk causing characteristic mass loss and material erosion [Göpferich, 1996]. The chain cleavage comes with the decrease of molar mass and generates an evolution of mechanical properties. When the polymeric structure thickness is important, an autocatalytic process can appear, accelerating local degradation. It generates carboxylic acids monomers, which stay locked in the polymeric matrix, lowering surrounding pH [Göpferich, 1996].

In order to design structures for different biomedical applications, especially in tissue engineering, a detailed knowledge of the material's mechanical behaviour and its evolution during degradation is essential [Chen *et al.*, 2013]. Different studies deal with mechanical properties like Young's modulus, tensile strength and elongation at break during hydrolytic degradation. This properties are very sensitive to crystallinity and initial structural parameters of the crystalline phase in the case of a semi-crystalline PLA [Tsuji *et al.*, 2000; Tsuji et Ikada, 2000]. However, many authors observed that it exists a period, especially for amorphous PLA, in the earlier stages of degradation, for which Young's modulus and tensile strength remain constant before decreasing [Tsuji, 2002; Karjalainen *et al.*, 1996; Leroy, 2013]. Li *et al.* [1990] measured the conservation modulus during *in vitro* degrada-

tion for semi-crystalline and amorphous PLA. They showed, in the same manner as the Young modulus, a latency period during which this one does not evolve in the amorphous case. This period does not exist when the polymer is semi-crystalline.

Few models dealing with the loss of mechanical properties during hydrolytic degradation can be found in literature. First, some authors described the evolution of the Young's modulus. Different methods were proposed, for example the entropy spring theory [Wang *et al.*, 2008] or the molecular dynamic approach [Ding *et al.*, 2012]. Second, some tried to describe non linear elasticity, i.e. hyperelasticity. In this way, Soares introduced a degradation damage parameter in classical hyperelastic models. The same approach can be used with viscoelastic models. Soares introduced a degradation parameter in Quasi-Linear Viscoelastic and in Pipkin and Rogers model [Pipkin et Rogers, 1968]. His degradation variable approach was then the commonly used formalism in hydrolytic degradable mechanical model. Muliana *et al.* [Muliana et Rajagopal, 2012] introduced also a strain and water concentration dependence of the hydrolytic damage parameter in the modelling but few experimental tests were used to validate the model along the degradation process. Finally, Vieira *et al.* [Vieira *et al.*, 2014] used a non-linear viscoelastic model, the Bergström Boyce [Bergstrom et Boyce, 1998] model to describe PLA-PCL fibers but the authors only present loading curves in their paper to model loss of mechanical properties.

The objective of this paper is to characterize an amorphous bioresorbable PLA-*b*-PEG-*b*-PLA triblock copolymer and to model its mechanical behaviour during degradation. In a first time, different physical properties like mass and molecular weight of the polymer are presented for different steps of degradation. Then, loss of mechanical properties is studied from uniaxial load and relaxation tests, performed in an aqueous media at 37°C. From the relaxation curves, a linear viscoelastic model, based on a hydrolytic damage variable is developed and compared to experimental data. The abilities of the modelling are finally analysed.

2.3 Materials and methods

2.3.1 Material

Poly(ethylene glycol) (average M_n 20 000 g/mol), tin(II) 2-ethylhexanoate (Sn(Oct)₂, 95%), dichloromethane (DCM), diethyl ether and tetrahydrofuran (THF) were purchased from Sigma-Aldrich (St-Quentin Fallavier, France). D,L-lactide (D,L-LA) was purchased from Purac (Lyon, France).

2.3.2 Analysis

¹H NMR spectra were recorded at room temperature using an AMX300 Bruker spectrometer operating at 300 MHz. Deuterated chloroform was used as solvent, chemical shifts were expressed in ppm with respect to tetramethylsilane (TMS).

Number average molecular weight (M_n) and polydispersity (PD) of the polymers were determined by size exclusion chromatography (SEC) using a Viscotek GPCMax auto-sampler system fitted two Viscotek LT5000L Mixed Medium columns (300 × 7.8 mm), a Viscotek VE 3580 RI detector. The mobile phase was THF at 1 mL/min flow and 30°C.

Typically, the polymer (20 mg) was dissolved in THF (2 mL) and the resulting solution was filtered through a 0.45 μm Millipore filter before injection of 20 μL of filtered solution. Mn was expressed according to calibration using Polystyrene standards.

For mass loss measurement, films of 20 mm long, 10 mm and 0.5 mm thick were prepared. They were then placed in 20 ml test tubes and submitted to different times of degradation between 0 and 12 weeks in phosphate buffer solution (PBS) at 37°C within an agitator/incubator. The initial mass (m_0) was measured in the initial state. At a given step of degradation, films were taken out of the solution, dried and weighted again to obtain the dry mass (m_d). Mass loss was then calculated with the following equation :

$$M_{loss}(\%) = 100 \times \frac{m_0 - m_d}{m_0}$$

For every property measured, 3 samples were tested. The standard deviations were calculated and indicated on the curves by error bars.

2.3.3 Copolymers synthesis

PLA50-b-PEG-b-PLA50 triblock copolymer was synthesized following a procedure previously described by Leroy et al. [Leroy, 2013]. Typically, predetermined amounts of D,L-LA and PEG were introduced in a flask. Sn(Oct)2 (0.1 molar % with respect to LA units) was then added. After degassing, the flask was sealed under vacuum and polymerization was allowed to proceed at 110 °C. After 5 days, the copolymer was recovered by dissolution in DCM and precipitation in cold diethyl ether. Finally, the product was dried under reduced pressure to constant mass. The copolymer was obtained with a yield of 90 %.

Polymerization degree of each PLA block and molecular weight of the synthesized triblock copolymers were calculated using Equation 2.1 and 2.2 respectively.

$$DP_{PLA}(\%) = \frac{1}{2} \times \frac{DP_{PEG}}{\frac{EG}{LA}} \quad (2.1)$$

$$M_{tribloc}(\%) = 2 \times (DP_{PLA} \times 72) + M_{nPEG} \quad (2.2)$$

with EG/LA being the ratio of ethylene oxide and lactyl units calculated from ^1H NMR spectra.

^1H NMR : (300 MHz; CDCl_3) : δ (ppm) = 5.1 (q, 1H, CO-CH(CH₃)-O), 3.6 (s, 4H, CH₂-CH₂-O), 1.5 (m, 3H, CO-CH(CH₃)-O). $M_{tribloc} = 345\,000$ g/mol, $LA/EG = 10/1$.

The polymer films were manufactured by solvent evaporation. A predefined quantity of polymer was solubilized in acetone, spread in a small dish and placed during 36 hours under an extractor hood for evaporation. Final solvent removal was obtained by further drying in *vacuo* under 1.10^{-3} mBar for 3 days. A 0.5 mm thick film was then obtained.

2.3.4 Methods for mechanical properties measurement

The mechanical tests were realized with dogbone tensile specimens of 14 mm in length and 3 mm wide gauge length cut in the films with a specific punch and put in degradation

with the same method that the one described previously. At least two specimens were used for each test. PLA-*b*-PEG-*b*-PLA is an hydrophilic thermoplastic polymer. Thus, it is very sensitive during mechanical tests to environmental conditions. An experimental set-up to make mechanical immersed tests at controlled temperature of 37°C was designed and is presented in figure 2.1. It consists in a steel hermetic bath adjustable on the mechanical test machine. The heating of the liquid is made by heat cartridges inserted in specific sites under the bath. Temperature regulation is assured by a proportional-integral-derivative controller system linked to a resistance temperature detectors probe that controls electrical power send to cartridges.

The mechanical tests consist in a load at two strain levels (2% and 4%) with a strain rate during loading of 1% per second followed by a tensile relaxation test. Mechanical tests were realised with a Gabo Eplexor mechanical test machine with a load cell of 10 N at 0, 1, 3, 5 and 7 weeks of degradation.

To measure the strain field, a Vic 2D image correlation software is used. During mechanical tests, images of the specimens are recorded with a camera at a frequency of 30 Hz. Digital image correlation (DIC) consists in an optical method that employs tracking of speckle points between different images to rebuild a local strain field. Beyond 7 weeks, the loss of mechanical properties of the specimen are too important to be tested.

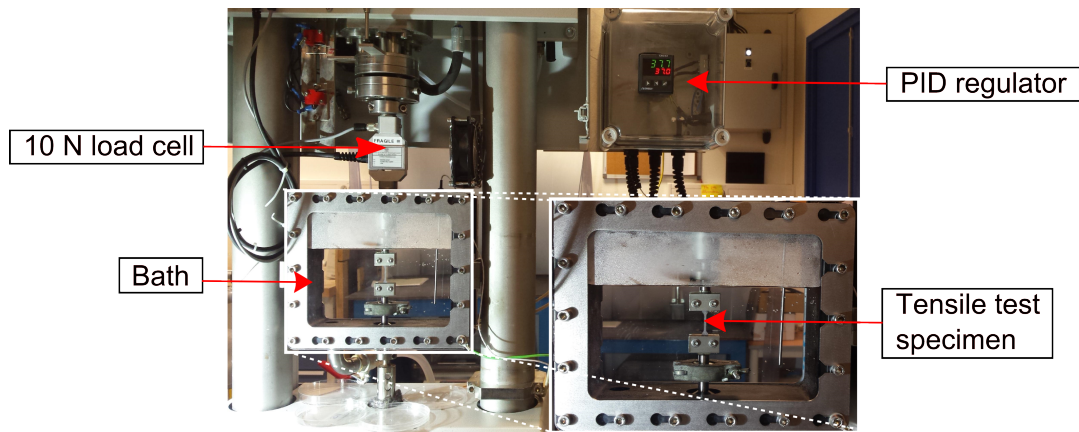


FIGURE 2.1 – Experimental set up for mechanical immersed tests.

2.4 Results and discussions

2.4.1 Physical properties evolution

The mass loss is presented in figure 2.2. It gives information about water soluble oligomers generated by the hydrolysis process and released out of the polymeric structure. Two distinctive periods are observed. During the three first weeks, the mass loss rate is relatively weak (about 3% per week) compared to the following weeks (about 10% per week). This induction period is commonly observed during the degradation of aliphatic polyesters and is due to the difficulty, in a first time, for the degraded chains to diffuse out of the sample [Leroy, 2013],[Li *et al.*, 1990]. After this period, the density of chains starts

to decrease and the products of degradation can be released in the media, the weight is decreasing almost linearly.

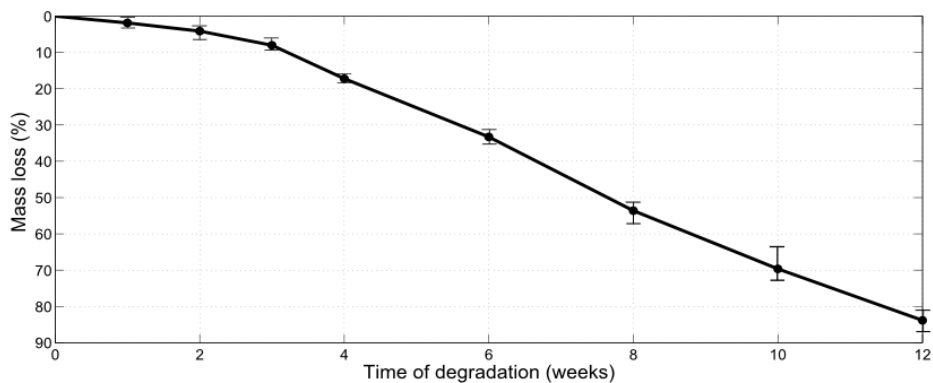


FIGURE 2.2 – Normalized weight loss of PLA-*b*-PEG-*b*-PLA triblock copolymer during 12 weeks of degradation in PBS at 37°C.

The normalized number average molecular weight defined as number average molecular weight (M_n) divided by the initial number average molecular weight (M_{n0}) is shown in figure 2.3. Unlike mass loss, the decrease is very important during the two first weeks. Indeed, about 60% of the initial molar mass is lost during this period. This trend is explained by the highest concentration of ester bonds per volume unit leading to a greater ability of long chains to be hydrolysed [Wang *et al.*, 2008]. In the latter stages, concentration of ester bonds is very low, making scission probability and hydrolysis rate almost non-existent. Dispersity index presented in figure 2.3 is defined as the ratio of the mass average molecular weight and the number average molecular weight and describes the degree of "non-uniformity" of a chain distribution. The increase of dispersity index appears in parallel with the decrease of molecular weight. These results highlight the rise of dispersion of chain lengths due to the random break of chains that occurs during the degradation process.

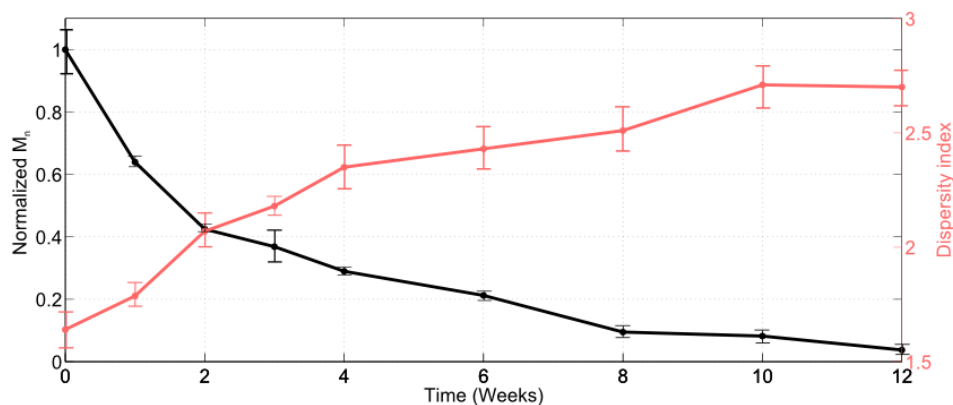


FIGURE 2.3 – Number average molecular weight and dispersity index evolution of PLA-*b*-PEG-*b*-PLA triblock copolymer during 12 weeks of degradation in PBS at 37°C.

2.4.2 Mechanical properties evolution

The mechanical properties were tested between zero and seven weeks. As seen previously (cf. figure 2.3), after eight weeks, the polymer has lost almost 90% of its initial molecular weight, making mechanical tests impossible due to the extreme brittleness of the specimens. Figure 2.4 presents the stress-strain curves of the material for the tensile test at a strain of 4%. In the non degraded state, stress is increasing between 0 and 2% before reaching a plateau. The maximum stress level observed is 2.7 MPa. In the course of degradation, the long polymeric chains are cleaved, leading to a decrease of molecular weight and mechanical properties. Even if the shape of the non-degraded curve is conserved, the maximal stress decreases. 15% of the initial stress is lost after 3 weeks and 50% after 5 weeks. Figure 2.5 and figure 2.6 present load-relaxation tests at a strain of 2% and 4% respectively. In this last figure, the load part corresponds to figure 2.4. Actually, when strain is maintained after loads, a stress relaxation is measured, illustrating the viscoelastic behaviour of the material. Stress fell of about 90% during the first 10 s and reaches nearly zero after 30 s. This means that relaxation times are very short.

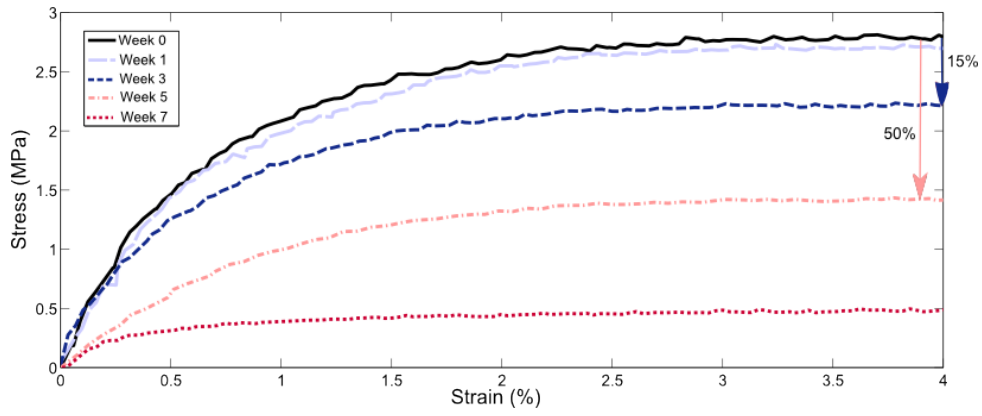


FIGURE 2.4 – Load part of the relaxation test at 4% strain load at 0, 1, 3, 5 and 7 weeks of degradation.

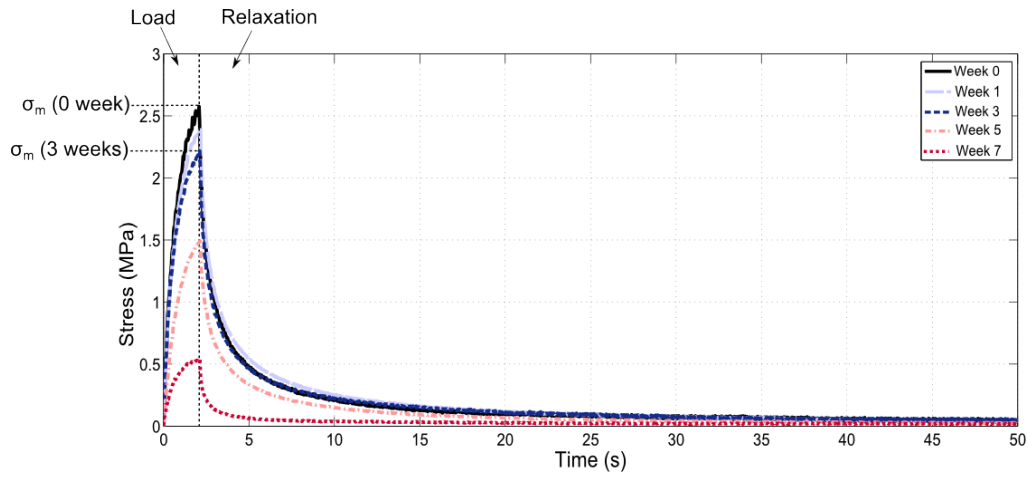


FIGURE 2.5 – Relaxation tests at 2% strain load at 0, 1, 3, 5 and 7 weeks of degradation.

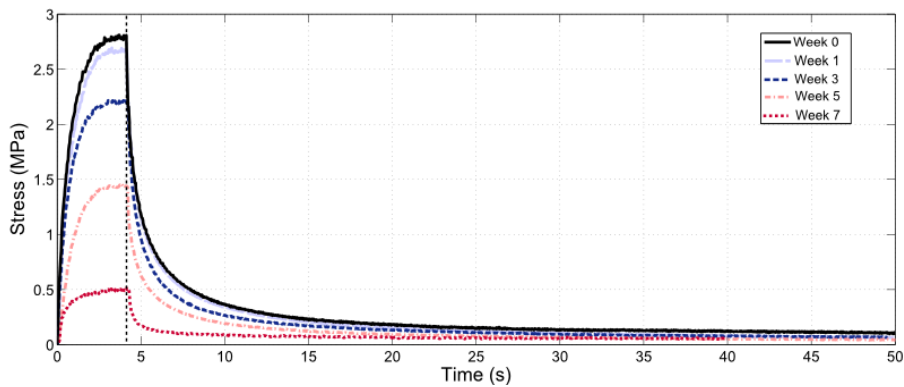


FIGURE 2.6 – Relaxation tests at 4% strain load at 0, 1, 3, 5 and 7 weeks of degradation.

In order to compare the relaxation after the different degradation times, the normalized relaxation is used. It consists in the ratio of the current stress to the static stress before relaxation. If σ_m is the static stress reached at the end of the load (corresponding to the dotted vertical lines in figure 2.5 and figure 2.6) and σ_{relax} the stress recorded during relaxation, the equation of the normalized relaxation is :

$$\sigma_{nr} = \frac{\sigma_{relax}}{\sigma_m} = \frac{\sigma_{relax}}{\sigma_{relax}(t = 0)} \quad (2.3)$$

In this last equation, t represents the time recorded during the stress relaxation. Thus, the initial time corresponds to the end of the load (represented by the dotted vertical lines in figure 2.5 and figure 2.6). The curves for relaxation at 2% and 4% are represented in figure 2.7 and figure 2.8. The curves are nearly similar during the 5 first weeks of degradation for the two values of maximal strain. In other words, it means that the temporal viscous component of the mechanical behaviour is invariant during early stages of degradation. This means that, during this period, only instantaneous elastic properties degrades. From week 7 results, some changes in the normalized relaxation curves are observed. Relative stress decreases fastest at the beginning of the relaxation with a dramatically fall in the first instants after the end of the load. This implies that viscous properties only start to change after reaching late stages of degradation.

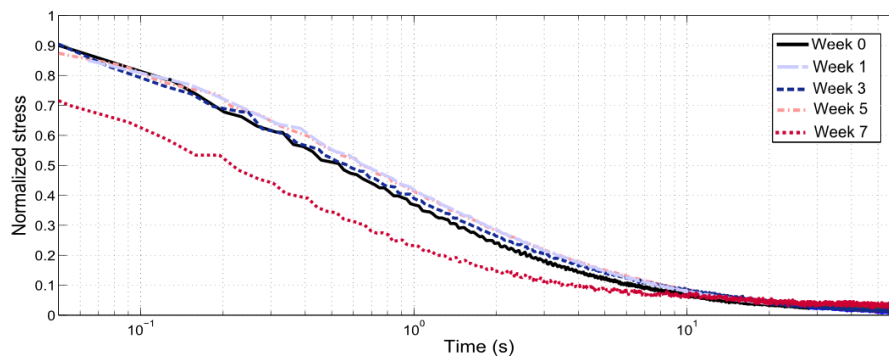


FIGURE 2.7 – Normalized relaxation curves at 2% strain load at 0, 1, 3, 5 and 7 weeks of degradation.

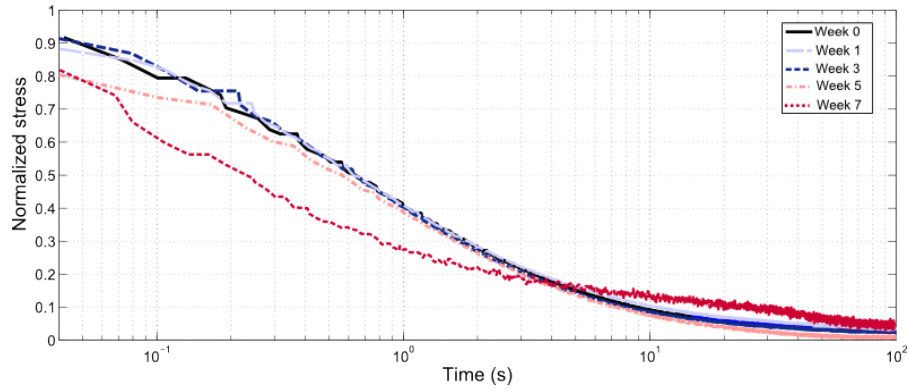


FIGURE 2.8 – Normalized relaxation curves at 4% strain load at 0, 1, 3, 5 and 7 weeks of degradation.

2.5 Constitutive modelling : a linear viscoelastic degradable model

The aim of this section is to develop a simple viscoelastic model that takes into account the evolution of mechanical properties during degradation. In a first time, a linear viscoelastic model is chosen to model the non degraded material behaviour. Then, based on the use of an hydrolytic damage variable, this model will be adapted in order to consider the loss of mechanical properties.

2.5.1 Hypothesis

It is considered that the polymer is sufficiently hydrophilic to present a bulk erosion scheme and sufficiently thin to neglect autocatalytic effects [Grizzi *et al.*, 1995]. Thus, the strain and degradation states are identical in every point of the specimens.

2.5.2 Linear viscoelastic model

To model the mechanical behaviour of the material, a hereditary integral representation of stress and strain is used. It is based on Boltzmann's superposition principle. In a first time, the uniaxial representation of the stress strain constitutive relation is considered.

$$\sigma(t) = \int_0^t E(t - \tau) \frac{d\varepsilon}{d\tau} d\tau \quad (2.4)$$

where E is the stress relaxation modulus, σ is the Cauchy stress and ε is the strain. This equation is classically used to describe linear viscoelastic behaviour in small strain. To model the mechanical behaviour of the polymer, a simple generalized Maxwell model with n branches is used. The corresponding rheological model is presented in figure 2.9.

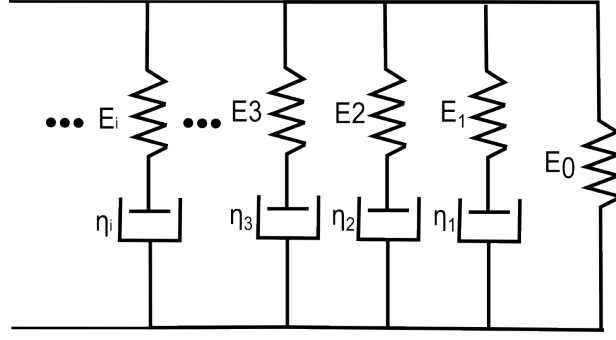


FIGURE 2.9 – Rheological scheme of the linear viscoelastic model.

In the generalized Maxwell model, the normalized relaxation curve takes the form of a Prony's serie :

$$\sigma_{nr} = \frac{\sigma_{relax}}{\sigma_{relax}(t=0)} = a_0 + \sum_{i=1}^n a_i e^{-\frac{t}{\tau_i}} \quad (2.5)$$

a_i are the amplitudes of the Prony's serie and τ_i are the characteristic relaxation times. The first step of the calibration of the model consists in fitting the normalized relaxation curve for the non degraded material. The relaxation curve is fitted for different number of terms in Prony's serie until finding the minimal number of terms that fits well the curve. The parameters are listed in table 2.1. Figure 2.10 presents the fits for different number of parameters. The use of one or two parameters does not allow to model every characteristic times of relaxation, at least three terms are required. The same results are obtained at 4% but the curves are not presented here.

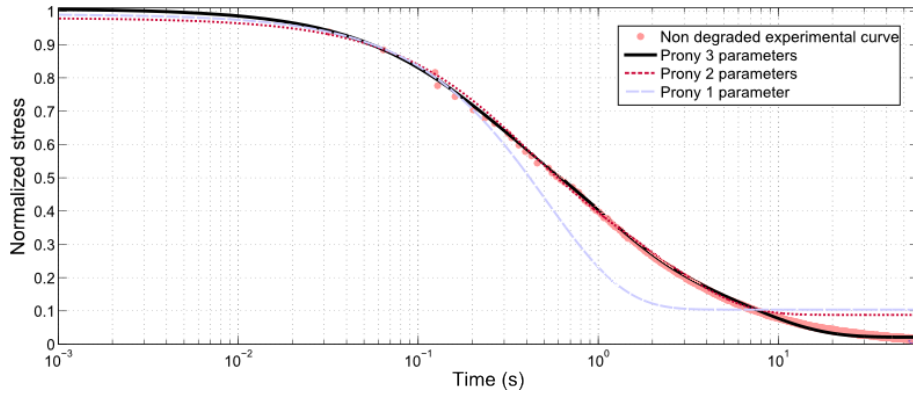


FIGURE 2.10 – Relaxation curves fitting for different numbers of terms in Prony series.

The results highlight that three Prony's serie terms must be used to model the relaxation curve representing seven parameters : $a_0, a_1, a_2, a_3, \tau_1, \tau_2, \tau_3$. In this way, the hereditary integral model of the equation (2.4) becomes :

$$\sigma(t) = \int_0^t \left(E_0 + \sum_{i=1}^3 E_i e^{-\frac{t-\tau}{\tau_i}} \frac{d\varepsilon}{d\tau} \right) d\tau \quad (2.6)$$

The E_i terms are the amplitudes of the viscoelastic model. From the equation of the normalized relaxation curve (equation (2.5)), the real relaxation curve equation can be rebuilt from the a_i values and deduced from equation (2.6) :

$$\sigma_{relax}(t) = \left(E_0 T + \sum_{i=1}^3 E_i \tau_i \left(e^{\frac{T}{\tau_i}} - 1 \right) e^{-\frac{t}{\tau_i}} \right) \frac{d\varepsilon}{d\tau} \quad (2.7)$$

where T represents here the duration of the load. The values of E_i can be determined from the values of a_i by identification of the amplitudes coefficients. The relevance of the model to describe the non-degraded state is then estimated from the comparison between experimental load stress-strain curves and the model. The model perfectly matches the experimental load curve for the 2% strain in the non-degraded state as can be seen in figure 2.13 a).

To take into account the evolution of mechanical properties during degradation, a scalar parameter $d_h(\mathbf{x}, t)$ is introduced. It represents the degraded state of the polymer at each material point \mathbf{x} and at a given time t [Soares, 2008]. As seen in the hypothesis in part 3.5.1, d_h is supposed independent of the location in the specimen. d_h has a value between 0 and 1, 0 representing a non-degraded state and 1 a fully degraded state. As highlighted by the results in part 3.2, the relaxation can be considered as independent of the degradation time, it means that only the elastic part of the model is concerned by the degradation :

$$\sigma_{relax}(d_h, t) = \frac{\sigma_{relax}(d_h, 0)}{\sigma_{relax}(d_h = 0, 0)} \times \sigma_{relax}(d_h = 0, t) \quad (2.8)$$

From equations (3.12) and, the general following equation can be obtained :

$$\sigma_{relax}(d_h, t) = E_0 T \times \frac{\sigma_{relax}(d_h, 0)}{\sigma_{relax}(d_h = 0, 0)} + \sum_{i=1}^3 E_i \frac{\sigma_{relax}(d_h, 0)}{\sigma_{relax}(d_h = 0, 0)} \tau_i \left(e^{\frac{T}{\tau_i}} - 1 \right) e^{-\frac{t}{\tau_i}} \frac{d\varepsilon}{d\tau} \quad (2.9)$$

From the definition of Lemaitre *et al.* [2009] used by Vieira *et al.* [2011] for hydrolytic damage, the degradation variable is defined as :

$$d_h = 1 - \frac{\sigma_m(d_h)}{\sigma_m(d_h = 0)} = 1 - \frac{\sigma_{relax}(d_h, 0)}{\sigma_{relax}(d_h = 0, 0)} \quad (2.10)$$

$\sigma_m(d_h)$ is the maximum stress reached at the end of the load for a given degradation state d_h and corresponds to the time zero of the relaxation (2.5). Consequently, the stress can be expressed as :

$$\sigma_{relax}(d, t) = (E_0 T \times \frac{\sigma_{relax}(d_h, 0)}{\sigma_{relax}(d_h = 0, 0)} + \sum_{i=1}^3 E_i \frac{\sigma_{relax}(d_h, 0)}{\sigma_{relax}(d_h = 0, 0)} \tau_i (e^{\frac{T}{\tau_i}} - 1) e^{-\frac{t}{\tau_i}}) \frac{d\varepsilon}{d\tau} \quad (2.11)$$

$$= (E_0 T \times (1 - d_h) + \sum_{i=1}^3 E_i \times (1 - d_h) \tau_i (e^{\frac{T}{\tau_i}} - 1) e^{-\frac{t}{\tau_i}}) \frac{d\varepsilon}{d\tau} \quad (2.12)$$

$$(2.13)$$

The general expression of the linear viscoelastic degradable model can thus be deduced :

$$\sigma(t) = \int_0^t \left(E_0(1 - d_h) + \sum_{i=1}^3 E_i(1 - d_h) e^{-\frac{t-\tau}{\tau_i}} \frac{d\varepsilon}{d\tau} \right) d\tau \quad (2.14)$$

Finally, the degradation evolution must be determined. As explained in the introduction, when water diffuses into the polymeric structure, hydrolysis reaction breaks the ester links leading to the chains cleavage. This leads to the creation of oligomers and monomers. The main consequence is the decrease of the number average molecular weight (accompanied by a loss of mechanical properties). Thus, the parameter chosen to describe the mechanical behaviour evolution is number average molecular weight. Pan et Chen [2014] developed a basic model for the evaluation of number average molecular weight during degradation for amorphous biodegradable polymer. They showed that, in the absence of autocatalytic effect, molecular weight M_n , in early stages of degradation, can take the form :

$$\frac{M_{n0}}{M_n} = 1 + Kt \quad (2.15)$$

where K is a parameter that is proportionnal to the hydrolysis rate. This function is fitted on experimental data and presented in figure 2.11 and the value of the parameter is presented in 2.1. The figure shows that the fit is adapted to describe the evolution of the number average molecular weight.

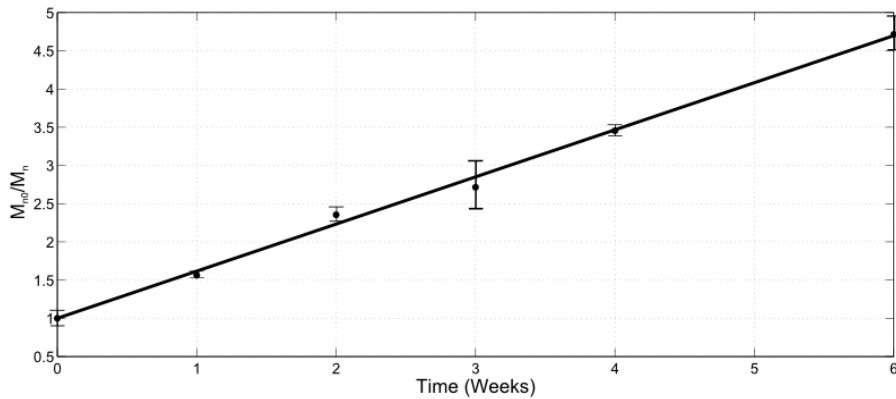


FIGURE 2.11 – Number average molecular weight evolution fitting during the 7 first weeks of degradation.

The degradation parameter (eq. 3.16) depends on the relaxation curve. In a first step, the 2% strain data are considered. In figure 2.12, d_h is plotted as a function of the normalized number average molecular weight (the same analysis was realised for the 4% strain data but is not presented here).

For weak degradation time, the data present a quite linear part, until a normalized M_n value of 0.35 corresponding to three weeks. A linear form of the damage parameter is proposed as :

$$d_h = c \times \left(1 - \frac{M_n}{M_{n0}}\right) \quad (2.16)$$

where c is a material parameter. Nevertheless, this model cannot describe the strong damage between the third and the seventh week (cf .figure 2.12). In this case, an exponential form is proposed as :

$$d_h = a \times e^{-b \times \frac{M_n}{M_{n0}}} \quad (2.17)$$

where a and b are material parameters. The material parameters are fitted for 2 and 4% strain relaxation curves and the values of the parameters are presented in table 2.1.

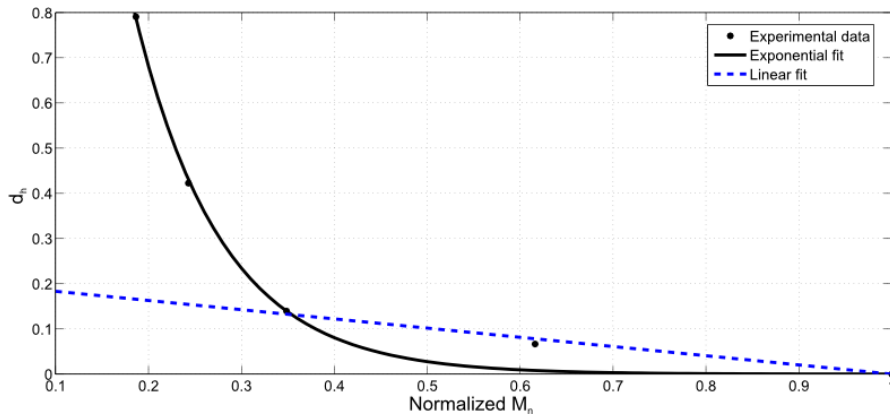


FIGURE 2.12 – Degradation parameter’s evolution fitting during the 7 first weeks of degradation.

It must be noticed that this equation for d_h evolution is only valid for the 7 first weeks during which mechanical properties are measurable. It is obvious that the structure is fully degraded many weeks after total loss of mechanical properties.

In figure 2.13, the model calibrated from the 2% load relaxation curve is compared to experimental data. The linear form of the degradation model is able to describe the evolution of the mechanical properties during the three first weeks of degradation but fails to model the advanced degradation states as expected by the fit of the damage variable (cf. figure 2.12). In the case of the exponential model, the results are very good for every steps of degradation, even in the most degraded case. Only the relaxation curve at seven weeks is not perfectly well fitted. This result was expected and is due to the evolution of viscoelastic properties in latter stages of degradation that is not taken into account (cf.

Tableau 2.1 – Values of the different parameters of the model.

Strain (%)	a_0	a_1	a_2	a_3	E_0 (MPa)	E_1 (MPa)	E_2 (MPa)	E_3 (MPa)	τ_1 (s)	τ_2 (s)	τ_3 (s)	
2	0.01	0.27	0.45	0.27	1.3	40.9	146.9	470.3	6.3	0.92	0.15	
4	0.04	0.2	0.49	0.26	3	17.9	131.6	504.9	7.17	1.07	0.14	
					Exp. model a	Exp. model b	Lin. model c	K (1/week)				
					5.75	10.55	0.20	0.623				
					3.9	8.28	0.27	0.623				

figure 2.7 and figure 2.8). The advantage of this approach is that a very simple and easy to calibrate model is obtained. It provides tools to simulate the viscoelastic behaviour's evolution during degradation for small strain loaded structures. The model calibrated from 2% load relaxation is used to simulate the relaxation at 4%, the results are presented in figure 2.15. First, by analyzing the loading curves, it appears that the model fails to describe the stress plateau that appears between 2 and 4%. Indeed, the stress in the model still increases beyond 2% strain when it remains constant in the experimental load curve, overestimating the maximum stress. Moreover, for the viscoelastic part, during the 3 first weeks of degradation, the model underestimates the residual stress that remains at the end of the relaxation. The model fails to predict deformation larger from the fitted ones. Finally, it was fitted directly on 4% curves, the material parameters are presented in table 2.1 and the results are presented in figure 2.16. Indeed, the model curves remain monotonically increasing and still does not model the plateau. The maximum stress is well estimated but the stress is underestimated between 0.5% and 4% during the loading. At week 7, the stress is underestimated for the whole load curve and overestimated for the beginning of the relaxation. These are the limits of the linear viscoelastic approach. The linear viscoelasticity cannot describe a too long plateau. Nevertheless, this approach succeed to describe moderate strains with a model that is very easy to fit. It only needs to have a monotonic strain-stress curve for the different degradation time and a normalized relaxation curve as it was shown that this curve is independent of the degradation time for the PLA-*b*-PEG-*b*-PLA.

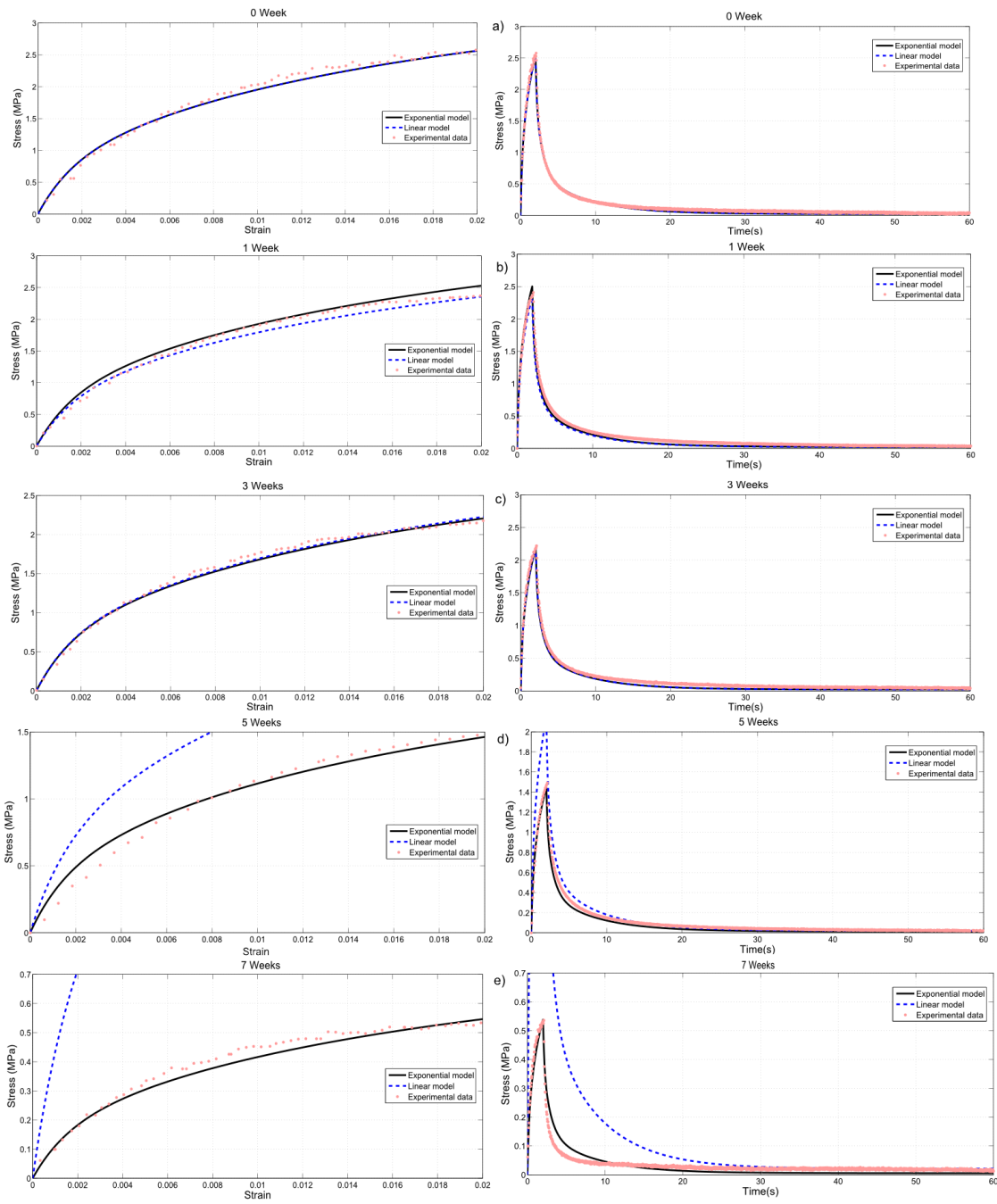


FIGURE 2.13 – Axial nominal stress vs. nominal strain for 0, 1, 3, 5 and 7 weeks of degradation with corresponding calibrated linear viscoelastic material model on the 2% load strain curves for the 2% strain’s test.

2.5.3 Initial strain-stress curve analysis

The initial stiffness of the curve is analysed by fitting the first part of the load strain-stress curves on the 2% maximal strain curves with a simple Neo-Hookean model [Treloar, 1943] i.e. for strain lower than 0.3%. The material parameters nkT are fitted for every steps of degradation and presented in table 2.2. From the statistical theory of elasticity,

Tableau 2.2 – Values of the Neo-Hookean hyperelastic coefficients for the different steps of degradation

	0 week	1 week	3 weeks	5 weeks	7 weeks
nkT (MPa)	67	59	54	28	16

the volumic density of chains n can be deduced as k is the Boltzmann constant and T is the temperature.

During degradation, the hydrolysis process breaks the ester links leading to a decrease of the chain's density. One of the main consequence is the decrease of the elastic modulus. The damage of the initial stiffness can be evaluated with the ratio of the chain density for a virgin material and for a degraded one. By analogy with the hydrolytic damage parameter, a density of chains damage parameter can be defined as :

$$d_n = c \times \left(1 - \frac{n}{n_0}\right) \quad (2.18)$$

n_0 is the initial chain density. In figure 2.14 a), the hydrolytic damage parameter is plotted as a function of the chain density damage parameter. As expected from the comparison between experimental data and the previously fitted model (cf. figure 2.13), the two parameters are quasi-similar except for the fifth week of degradation. As it can be observed in figure 2.13 d), the model overestimates the initial stiffness for this state of degradation. Then, the two damage parameters are plotted in function of the normalized M_n in figure 2.14 b). As noticed previously, the values of the two damage parameters are close except in the case of the week 5 of degradation. Despite the weak difference between d_n and d_h , a very good approximation can be obtained with the initial modulus, proving that the model can also be calibrated only with the initial stiffness of the material.

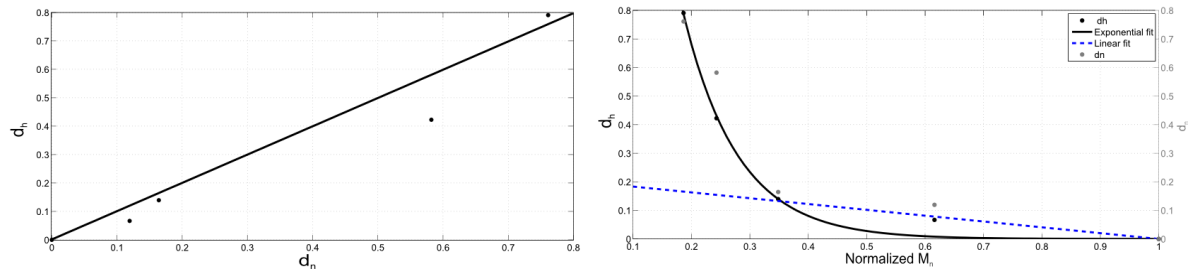


FIGURE 2.14 – a) Hydrolytic damage parameter versus chain density damage parameter
b) Evolution of hydrolytic damage parameter and chain density damage parameter as a function of normalized number average molecular weight

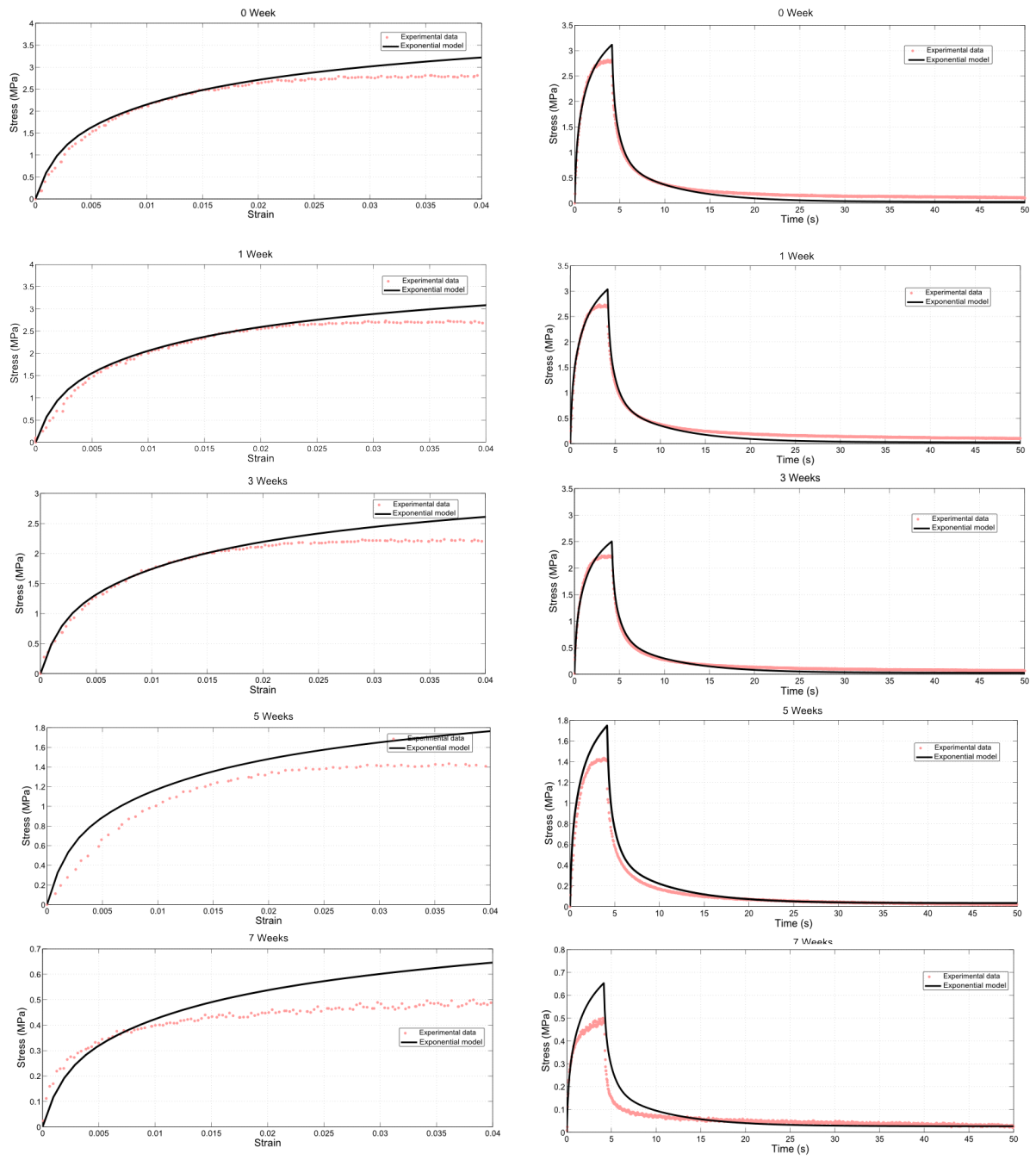


FIGURE 2.15 – Axial nominal stress vs. nominal strain for 0, 1, 3, 5 and 7 weeks of degradation with corresponding calibrated linear viscoelastic material model on the 2% load strain curves for the 4% strain's test.

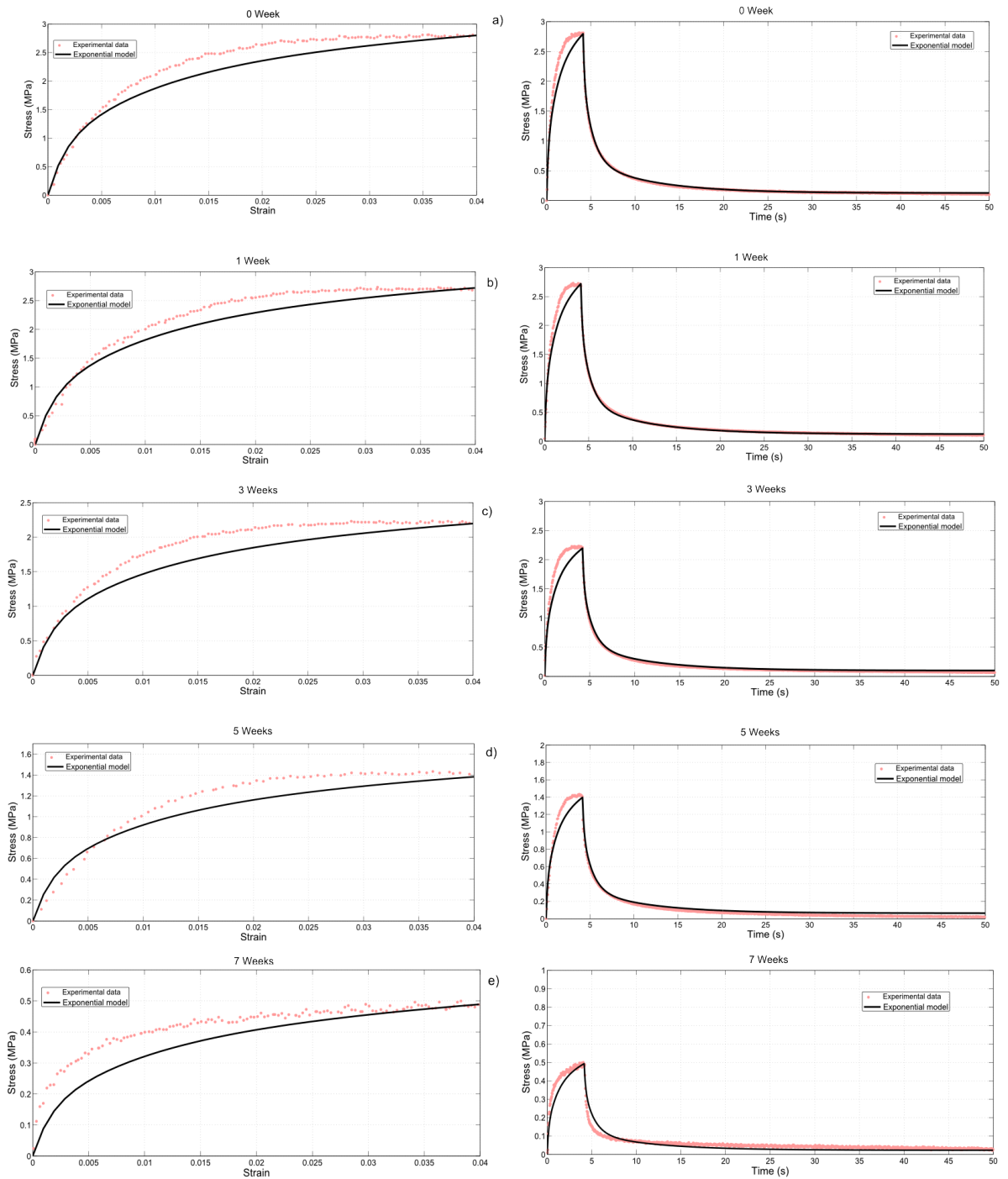


FIGURE 2.16 – Axial nominal stress vs. nominal strain for 0, 1, 3, 5 and 7 weeks of degradation with corresponding calibrated linear viscoelastic material model on the 4% load strain curves for the 4% strain’s test.

2.6 Conclusions

In this paper, a complete study was realized on a PLA-*b*-PEG-*b*-PLA triblock copolymer during in vitro degradation. After measuring the different material’s physical

properties such as mass loss, number average molecular weight and dispersity index, a mechanical study was made. The experimental protocol consisted in realizing load and relaxation stress tests, in a controlled environment similar as the *in vivo* one, for different degradation times. A loss of mechanical properties has been observed, particularly the maximum stress reached at the end of the load. A master curve was obtained for relaxation behaviour. This leads us to consider that only the elasticity of the material was altered in the first weeks. A linear viscoelastic model was used to model the mechanical behaviour of the material in the non degraded state. Then, based on a degradation variable and on the invariance of normalized relaxation curve during degradation, the model was adapted to take into account the evolution of mechanical properties. The degradation variable was linked to number average molar mass in order to determine its complete kinetic over time. It was shown that the model fits very well the stress strain curve for strains smaller than 2% for all degradation steps. For weak deformations, the model can also be calibrated by means of the fit of the initial stiffness of the material. However, it is unable to predict the mechanical behaviour for upper deformations. The linear elasticity is not able to describe a stress plateau, meaning that other modelling approaches should be used to describe the elasticity of the material. Finally, the results highlight that only one relaxation test and a monotonic tensile for each degradation times are needed to perfectly fit the model parameters.

2.7 Conclusions du chapitre

Dans ce chapitre, le comportement mécanique du PLA-*b*-PEG-*b*-PLA a été étudié. Un comportement viscoélastique ainsi qu'une perte de propriétés mécaniques au cours de la dégradation ont été mis en évidence. Afin de les modéliser, un modèle viscoélastique avec un paramètre de dégradation a été mis au point. Celui-ci permet de reproduire de manière précise le comportement du polymère pour des déformations d'environ 2%. Au-delà, le modèle perd en précision et ne permet pas de tenir compte du plateau de contrainte observé. Cependant, de par sa simplicité, ce modèle peut être facilement utilisé pour décrire le comportement au cours de la dégradation d'une structure soumise à de faibles déformations. Toutefois, ce modèle s'avère insuffisant pour décrire des déformations supérieures à 2%. Un modèle viscoélastique non-linéaire s'avère nécessaire, ce qui est l'objet du chapitre suivant.

Développement d'un modèle viscoélastique non-linéaire capable de décrire l'évolution des propriétés mécaniques du PLA-*b*-PEG-*b*-PLA au cours de la dégradation par hydrolyse

3.1 Introduction générale

Dans le chapitre précédent, un modèle viscoélastique linéaire dégradable a été développé. Celui-ci permet de prédire le comportement mécanique du PLA-*b*-PEG-*b*-PLA en traction au cours de la dégradation en-deça d'une déformation d'environ 2%. Au-delà de cette limite, le modèle surestime la contrainte. L'objectif de ce chapitre est de développer un modèle viscoélastique non-linéaire dégradable capable de modéliser les déformations jusqu'à 6%. Après avoir mis en évidence le caractère non-linéaire de la viscoélasticité du PLA-*b*-PEG-*b*-PLA, un modèle quasi-linéaire viscoélastique adaptatif est utilisé pour décrire celui-ci dans le cas non-dégradé. Dans un premier temps, à partir de l'hypothèse d'invariance des courbes de relaxation normalisées au cours de la dégradation, le modèle est adapté pour prendre en compte la dégradation par hydrolyse. A partir d'un modèle physique, une cinétique de dégradation pilotant l'évolution des propriétés mécaniques au cours du temps est définie. Afin d'affiner la prédiction, l'hypothèse de conservation de la courbe de relaxation normalisée au cours de la dégradation peut être remise en cause. Par la suite, une seconde méthode de calibration alternative est développée, cette fois, non plus basée sur l'invariance de la relaxation normalisée mais sur le facteur de relaxation normalisé. La qualité de la prédiction se trouve améliorée mais la calibration devient plus complexe. Ce chapitre a été publié dans la revue *Polymer Degradation and Stability* sous la référence suivante :

- **Q. Breche, G. Chagnon, G. Machado, E. Girard, B. Nottelet, X. Garric, D. Favier**, *A non-linear viscoelastic model to describe the mechanical behaviour's evolution of biodegradable polymers during hydrolytic degradation*, *Polymer Degradation and Stability*, 131, 145-146

3.2 Introduction

Due to its large range of mechanical properties and degradation times, the biodegradable and biocompatible tribloc copolymer PLA-*b*-PEG-*b*-PLA is an excellent candidate

for tissue engineering applications [Tessmar et Göpferich, 2007]. In this case, the polymer is used to be a physical temporary support for the tissular reconstruction called “scaffold”. The objective of this scaffold is to be a substitute to injured tissues during healing and to provide a three dimensionnal environment for tissue reconstruction. Moreover, in many cases, the scaffold has to temporarily replace the functions of the tissues, especially the mechanical support. Thus, it is necessary to have a detailed knowledge of the initial mechanical properties and their evolution due to degradation. Therefore, in order to design a polymeric architecture for scaffolds, the development of mechanical constitutive equations that are able to model the initial mechanical properties and that take into account the degradation is essential.

In their initial state, the PLA-based biodegradable materials can present some complex non-linear behaviors, especially non-linear viscoelasticity [Soares, 2008]. In order to model these properties, a large class of non-linear viscoelastic models used to describe the mechanical properties of polymeric biomaterials and living tissues is based on single integral models. These models are extensions of the linear viscoelastic model [Ward et Sweeney, 2012]. Pipkin et Rogers [1968] developed a single integral model that can take into account the dependence on strain of stress relaxation modulus. By considering that strain and time variables can be separated, Fung [2013] simplified the Pipkin and Rogers model. In his model, the strain of the linear single integral model is replaced by a non-linear function of strain called “instantaneous elastic response”. Nevertheless, the model does not take into account the strain dependence of the time-related response and can be difficult to calibrate [Abramowitch, 2004]. In order to overcome these problems, Nekouzadeh *et al.* [2007] developed an alternative approach called “adaptive quasi-linear viscoelastic” model that allows to simplify calibration and considers the strain non-linearity of the viscoelastic part.

The properties of PLA-based polymers are changing in use due to degradation. Their main degradation mechanism is the hydrolysis of ester links that breaks the polymeric bonds. It means that, in an aqueous media, a decrease of number average molecular weight, a mass loss and a material erosion can be observed [Göpferich, 1996]. Another important macroscopic effect of polymeric bonds cut is the lost of mechanical properties. Many studies show that Young’s modulus and tensile strength decrease after a variably long latency period [Tsuji, 2002; Karjalainen *et al.*, 1996; Leroy, 2013]. Thus, to predict the evolution of the mechanical properties of scaffolds, the constitutive equation must include hydrolytic damage. Two types of methods can be distinguished to model mechanical properties degradation. The first one consists in modelling the evolution of mechanical parameters such as Young’s modulus or tensile strength by a micro-mechanical approach. The entropy spring theory [Wang *et al.*, 2008] or the molecular dynamic approach [Ding *et al.*, 2012] are used to model the Young’s modulus evolution. By considering scissions as cavities in the polymeric matrix, Samami et Pan [2016] modelled the polymer as a continuum solid containing randomly distributed cavities. Then, using existing theories for porous solids, they deduced a constitutive equation that predicts the evolution of Young’s modulus and tensile strength. The second method consists in adapting classical hyperelastic [Vieira *et al.*, 2014] [Vieira *et al.*, 2011] or viscoelastic models [Muliana et Rajagopal, 2012] to degradation by assuming that the model constitutive material parameters are

dependent of a degradable variable [Soares, 2008]. These models are only calibrated on simple uniaxial load tensile tests. Breche et al. [Breche *et al.*, 2016a] performed uniaxial load-relaxation tests and shew that the normalized relaxation function can be considered as an invariant of the degradation. Thus, in the linear viscoelasticity formalism, they expressed the degradation variable as a function of a proportionnality coefficient between the curves at different steps of degradation. Their model permits to describe the mechanical behavior for small deformation i.e. until 2%.

The objective of this paper is to establish a mechanical constitutive equation that is able to fit the PLA-*b*-PEG-*b*-PLA uniaxial behavior upon a strain of 2%. To achieve this, a non-linear viscoelastic adaptive quasi-linear viscoelastic (AQLV) model that takes into account the hydrolytic degradation is developed. First, after presenting materials and methods, experimental results of load-relaxation tests on PLA-*b*-PEG-*b*-PLA samples are presented. In a second part, the formalism of the AQLV model is introduced. Then, the calibration and the efficiency of the model to fit the experimental data are presented for the non-degraded material. In a last part, the AQLV model is adapted to take into account the hydrolytic degradation by a hydrolytic damage variable. The ability of this model to fit degraded experimental data is finally discussed.

3.3 Materials and methods

3.3.1 Material

The material used in this study is the same as the one used in a previous study [Breche *et al.*, 2016a]. The details about the elaboration of the material are related here. Poly(ethylene glycol) (average Mn 20 000 g/mol), tin(II) 2-ethylhexanoate (Sn(Oct)2, 95%), dichloromethane (DCM), diethyl ether and tetrahydrofuran (THF) were purchased from Sigma-Aldrich (St-Quentin Fallavier, France). D,L-lactide (D,L-LA) was purchased from Purac (Lyon, France).

PLA50-*b*-PEG-*b*-PLA50 triblock copolymer was synthesized following a procedure previously described by Leroy [2013]. Typically, predetermined amounts of D,L-LA and PEG were introduced in a flask. Sn(Oct)2 (0.1 molar % with respect to LA units) was then added. After degassing, the flask was sealed under vacuum and polymerization was allowed to proceed at 110 °C. After 5 days, the copolymer was recovered by dissolution in DCM and precipitation in cold diethyl ether. Finally, the product was dried under reduced pressure to constant mass. The copolymer was obtained with a yield of 90 %. Polymerization degree of each PLA block and molecular weight of the synthesized triblock copolymers were calculated using the following equations :

$$DP_{PLA}(\%) = \frac{1}{2} \times \frac{DP_{PEG}}{\frac{EG}{LA}} \quad (3.1)$$

$$M_{ntribloc}(\%) = 2 \times (DP_{PLA} \times 72) + M_{nPEG} \quad (3.2)$$

with EG/LA being the ratio of ethylene oxide and lactyl units calculated from ¹H NMR spectra. The polymer films have been manufactured by solvent evaporation. A predefined quantity of polymer was solubilized in acetone, spread in a small dish and placed during

36 hours under an extractor hood for evaporation. Final solvent removal was obtained by further drying in *vacuo* under 1.10^{-3} mBar for 3 days. A 0.5 mm thick film was then obtained.

3.3.2 Methods for mechanical tests

Dogbone tensile specimens were cut in 0.5 mm thick films with a specific punch of 14 mm in length and 2 mm wide gauge length. They were then placed in 20 ml test tubes and submitted to two times of degradation, 1 and 3 weeks, in phosphate buffer solution (PBS) at 37°C within an agitator/incubator. The mechanical tests were realized in an aqueous media at a controlled temperature of 37°C via a steel hermetic bath adjustable on the mechanical test machine in order to be in conditions as closed as possible to *in vivo* ones.

Uniaxial tensile tests on dogbone specimens at three different strain levels (2%, 4% and 6%) with a strain rate during loading of 1% per second followed by a tensile relaxation test are performed. The latter were performed with a Gabo Eplexor mechanical test machine with a load cell of 10 N at 0, 1 and 3 weeks of degradation. The strain field in specimens is measured by a Vic 2D image correlation software. At least two specimens were used for each test. The standard deviations were calculated and indicated on the 6% load curves by error bars as illustrated in figure 3.1).

3.4 Experimental data

In a previous article [Breche *et al.*, 2016a], the mechanical tests at 2% and 4% have already been presented as well as mass lost, number average molecular weight, and dispersity index. This paper presents the results for larger strains i.e. 6%. The figure 3.1 presents the stress-strain curves of the material for the tensile tests at a strain of 6% for every steps of degradation. In these curves, the strain is increasing until a strain of about 2% before reaching a plateau. The maximum stress reached in the non-degraded state is of 2.7 MPa. During degradation, the hydrolytic process cleaves the polymeric chains, leading to a decrease of molecular weight. It implies a decrease of the mechanical properties. As can be observed in figure 3.1, the maximum stress reached decreases even if the general shape of the curve is conserved. After 3 weeks of degradation, about 20% of the initial non-degraded maximum stress is lost. The curve in 3.2 and 3.3 represent the load-relaxation tests for strains at 2% and 4% respectively and have already been presented in a previous paper [Breche *et al.*, 2016a]. The figure 3.4 shows the stress recorded over time during the load-relaxation tests at a strain of 6%. In this last figure, the load part corresponds to figure 3.1. After the loads, when strain is maintained constant, a stress relaxation is observed. It illustrates that the PLA-*b*-PEG-*b*-PLA is a viscoelastic material. A stress steady-state is reached after about 30 seconds, meaning that characteristic relaxation times are quite short. The residual stress was measured at 0.03 MPa at 2% and at 0.08 MPa at 4% in paper [Breche *et al.*, 2016a] and are measured here at 0.25 MPa at 6% in the non-degraded state. In order to compare the relaxation after the different degradation times, the normalized relaxation is used. It consists in the ratio of the current stress to the static stress before relaxation. If σ_m is the static stress reached at the end of

the load (corresponding to the dotted vertical lines in figures 3.2, 3.3 and 3.4) and σ_{relax} the stress recorded during relaxation, the equation of the normalized relaxation is :

$$\sigma_{nr} = \frac{\sigma_{relax}}{\sigma_m} = \frac{\sigma_{relax}}{\sigma_{relax}(t=0)} \quad (3.3)$$

In this last equation, t represents the time recorded during the stress relaxation. Thus, the initial time corresponds to the end of the load (represented by the dotted vertical lines in figure 3.2, 3.3 and 3.4). The normalized stress relaxation curves are presented in figure 3.5 for the different strains. One can observe that curves are not superimposed, meaning that the normalized stress relaxation of the material depends on the strain. This behavior is characteristic of the non-linear viscoelasticity.

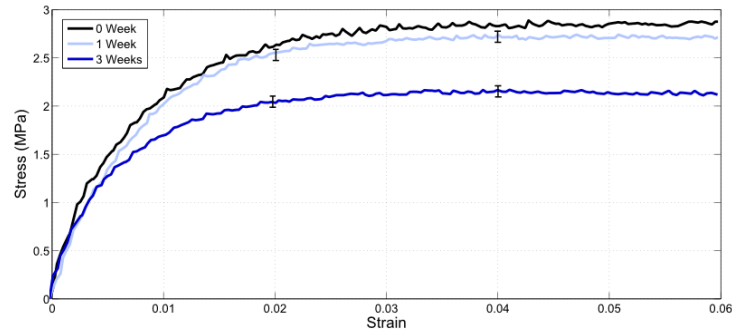


FIGURE 3.1 – Experimental load curves at 6% strain load at 0, 1, and 3 weeks of degradation.

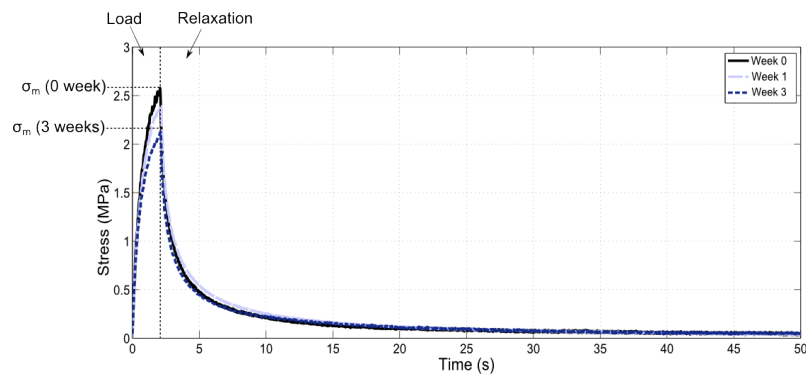


FIGURE 3.2 – Experimental load and relaxation curves at 6% strain load at 0, 1, and 3 weeks of degradation.

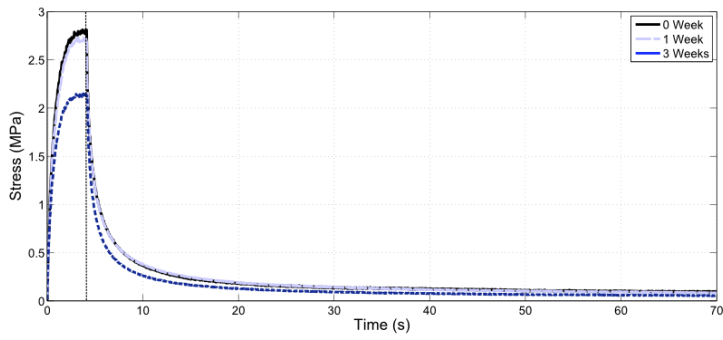


FIGURE 3.3 – Experimental load and relaxation curves at 6% strain load at 0, 1, and 3 weeks of degradation.

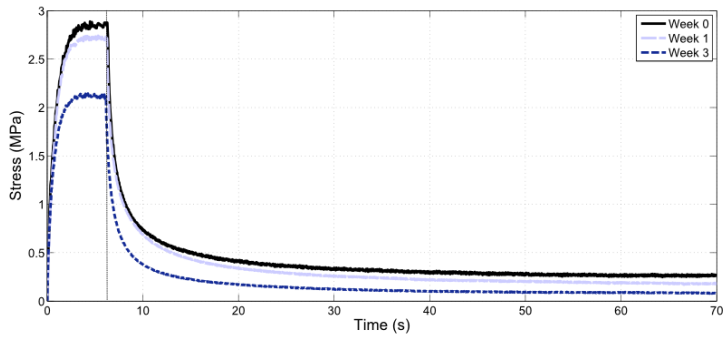


FIGURE 3.4 – Experimental load and relaxation curves at 6% strain load at 0, 1, and 3 weeks of degradation.

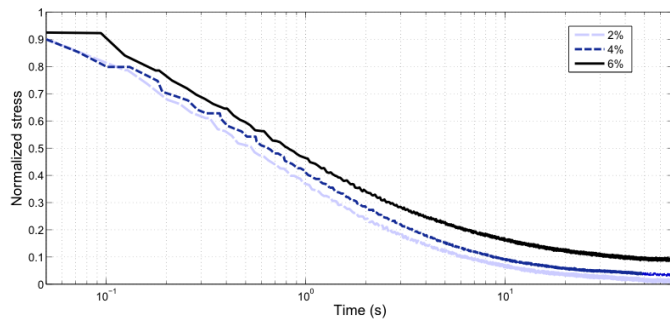


FIGURE 3.5 – Normalized relaxation curves at 2%, 4%, and 6% load strain in the non degraded state.

3.5 Constitutive modelling : an adaptive quasi-linear viscoelastic degradable model

The aim of this section is to develop a viscoelastic degradable model that takes into account the non-linear viscoelasticity of the PLA-*b*-PEG-*b*-PLA and that allows to model its mechanical behaviour until a strain of 6%.

3.5.1 Hypothesis

It is considered that the polymer is sufficiently hydrophilic to present a bulk erosion scheme and sufficiently thin to neglect autocatalytic effects [Grizzi *et al.*, 1995]. Thus, the strain and degradation states are identical in every point of the specimens.

3.5.2 Adaptive quasi-linear viscoelastic model

In a previous study, Breche *et al.* [2016a] developed a simple generalized Maxwell model to predict the behaviour of PLA-*b*-PEG-*b*-PLA. The model was efficient for strain lower than 2%. Nevertheless, it was unable to fit the experimental tests upon 2% strain and to take into account the strain dependence of the normalized relaxation function. In the previous paper, a linear viscoelastic Maxwell model was used. In order to improve the modelling, a non-linear viscoelastic model called "adaptive quasi-linear viscoelastic" (AQLV) is considered. In the general case of the AQLV model, the stress is equal to the product of a pure non-linear function $k(\varepsilon)$ and an intermediate variable called the "viscoelastic strain" $V^\varepsilon(t)$ [Nekouzadeh *et al.*, 2007], that is a linear convolution integral.

$$\begin{cases} \sigma(t) = k(\varepsilon(t))V^\varepsilon(t) \\ V^\varepsilon(t) = \int_0^t g(t-\tau) \frac{d\varepsilon}{d\tau} d\tau \end{cases} \quad (3.4)$$

where $g(t)$ is a "reduced" relaxation function. To take into account the strain dependence of the normalized relaxation functions, degrees of freedom are added to the model by allowing different non-linear behaviours for different "reduced" relaxation functions as suggested by Nekouzadeh *et al.* [2007].

$$\begin{cases} \sigma(t) = \sigma_\infty(\varepsilon(t)) + \sum_i k_i(\varepsilon(t))V_i^\varepsilon(t) \\ V_i^\varepsilon(t) = \int_0^t g_i(t-\tau) \frac{d\varepsilon}{d\tau} d\tau \end{cases} \quad (3.5)$$

σ_∞ is a function of strain only representing the residual stress. The "reduced" relaxation functions are chosen to be decreasing exponential functions $g_i(t) = e^{-\frac{t}{\tau_i(\varepsilon)}}$ [Nekouzadeh *et al.*, 2007] where τ_i are characteristic relaxation times. Thus, by analogy with the previous article [Breche *et al.*, 2016a], the model can be represented in term of hypothetical parallel Maxwell elements. Its rheological scheme is presented in figure 3.6. In this representation, spring stiffnesses ($k_i(\varepsilon)$) and dashpot coefficients ($\eta_i(\varepsilon)$) are functions of the overall strain. For each branch, it exists the following relationships :

$$\begin{cases} \dot{V}_i^\varepsilon + \frac{V_i^\varepsilon}{\tau_i(\varepsilon)} = \dot{\varepsilon} \\ \sigma_i = k_i(\varepsilon)V_i^\varepsilon \end{cases} \quad (3.6)$$

where :

$$\tau_i(\varepsilon) = \frac{k_i(\varepsilon)}{\eta_i(\varepsilon)} \quad (3.7)$$

To simplify, it is considered that the spring stiffnesses and dashpot coefficients are proportional to the same nonlinear function of strain $f(\varepsilon)$ [Nekouzadeh *et al.*, 2007], meaning that :

$$\tau_i(\varepsilon) = \frac{k_i(\varepsilon)}{\eta_i(\varepsilon)} = \frac{k_i f(\varepsilon)}{\eta_i f(\varepsilon)} = \frac{k_i}{\eta_i} = \tau_i \quad (3.8)$$

Thus, τ_i , the characteristic relaxation times, are independent on strain.

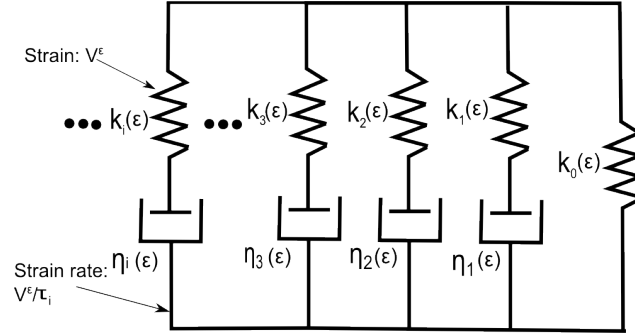


FIGURE 3.6 – Rheological scheme of the model

3.5.3 Calibration of the model on the non-degraded experimental data

At first, the model is calibrated on the non-degraded experimental data. As seen in previous part (cf. figure 3.5), the non-linear character of the polymer behavior does not allow to consider the normalized relaxation as an invariant of the strain. Sarver *et al.* [Sarver, 2003] proposed a normalization in the following system of stress coordinates :

$$\sigma_{nr}^* = \frac{\sigma_{relax}^*}{\sigma_m^*} = \frac{\sigma_{relax}(\varepsilon) - \sigma_\infty(\varepsilon)}{\sigma_m(\varepsilon) - \sigma_\infty(\varepsilon)} = Q \quad (3.9)$$

Q is called the normalized relaxation factor. In figure 3.7, the normalized relaxation factors measured at strains of 2%, 4% and 6% are plotted. It can be observed that these curves are nearly similar. Thus, it is considered that it exists only one normalized relaxation factor master curve that is independent on strain.

Nekouzadeh *et al.* [2007], determined the values of k_i at every strain points for which a relaxation stress was measured. For this, a complex non-linear least square method that allows to fit simultaneously the relaxation curve at these different strains is used. From the

obtained equations, the values of k_i are deduced at these particular strain points. Then, the function $k_i(\varepsilon)$ is fitted from these points to obtain a value at every strain. Sarver [2003] shew that if the normalized relaxation factor is an invariant of strain, the calibration of the Fung's QLV model is greatly simplified. It is also the case for the AQLV model. It allows to determine, in a simple way, a value of $k_i(\varepsilon)$ at every experimental strain. At first, the equation of the master curve must be determined. To this end, the mean of the three normalized relaxation factors curves at strains of 2%, 4% and 6% is calculated. Then, this curve is fitted. Breche *et al.* [2016a] shew that for a PLA-*b*-PEG-*b*-PLA, the relaxation curve can be fitted with a three temporal terms Prony's serie. Thus, the master normalized relaxation factors curve is also fitted with three decreasing exponential functions :

$$Q_m = \sum_{i=1}^3 a_i e^{-\frac{t}{\tau_i}} \quad (3.10)$$

where a_i and τ_i are material parameters. The values of the parameters to fit the experimental data curves are presented in table 3.1. The corresponding calculated relaxation curve is plotted in figure 3.7. Then, from the values obtained for the tests at 2%, 4% and 6%, and by considering that the residual stress is equal to 0 in the absence of strain, the residual stress $\sigma_\infty(\varepsilon)$ is fitted as a function of the strain in order to obtain a value for every strain. Given the fact that four points need to be fitted, a three order polynomial function is chosen. Thus, $\sigma_\infty(\varepsilon)$ takes the form of a polynomial function of ε , $f(\varepsilon)$:

$$f(\varepsilon) = c_0 + c_3\varepsilon^3 + c_2\varepsilon^2 + c_1\varepsilon \quad (3.11)$$

c_i are the coefficients of the polynomial function and their values are presented in table 3.2. The fitted curve can be seen in figure 3.9.

Tableau 3.1 – Values of the coefficients of the polynomial function of the master normalized relaxation factor's curve fit

a_1 (MPa)	a_2 (MPa)	a_3 (MPa)	τ_1 (s)	τ_2 (s)	τ_3 (s)
0.4	0.44	0.16	0.22	1.76	12.56

Tableau 3.2 – Values of the coefficients of the polynomial functions of k_ε and σ_∞

	k_1	k_2	k_3	σ_∞ (MPa)
c_0 (MPa)	2.08×10^2	1.50×10^2	-4.34×10^3	0
c_1 (MPa)	2.34×10^4	-4.34×10^3	-2.10×10^3	2.50
c_2 (MPa)	-5.50×10^5	8.00×10^4	4.00×10^4	-98.7
c_3 (MPa)	4.07×10^6	-5.41×10^5	-2.72×10^5	2.10×10^3

In the formalism of the model, the expression of the normalized relaxation factor is :

$$Q(\varepsilon, t) = \frac{\sigma_{relax}(\varepsilon) - \sigma_\infty(\varepsilon)}{\sigma_m(\varepsilon) - \sigma_\infty(\varepsilon)} = \left(\sum_{i=1}^3 k_i(\varepsilon) \tau_i (e^{\frac{t}{\tau_i}} - 1) e^{-\frac{t}{\tau_i}} \right) \frac{1}{\sigma_m(\varepsilon) - \sigma_\infty(\varepsilon)} \times \frac{d\varepsilon}{d\tau} \quad (3.12)$$

$\sigma_m(\varepsilon)$ represents the value of the stress in the load measured at a given strain and T represents the duration of the load. Thus, from the values of $\sigma_m(\varepsilon)$, and the fitted equations of σ_∞ and Q_m , the values of k_i can be determined from equations (3.12) for every $\sigma_m(\varepsilon)$

measured and are presented in figure 3.8. As for the residual stress, the values of k_i must be fitted to obtain an analytical expression of $k_i(\varepsilon)$ for every strain. In the same way, a three order polynomial function of the form of $f(\varepsilon)$ was determined. The coefficients of the function are presented in table 3.2 for every $k_i(\varepsilon)$. It perfectly fits the curves except for the first parts of k_2 and k_3 (cf. figure 3.8 and 3.9). As can be seen in figure 3.10 that presents the fitted load-relaxation curves and the corresponding experimental curves, the mechanical behavior is perfectly predicted for every strain. The lack of accuracy of the fitting for k_2 and k_3 at the beginning of the curves has thus no consequences on the ability of the model to represent experimental data.

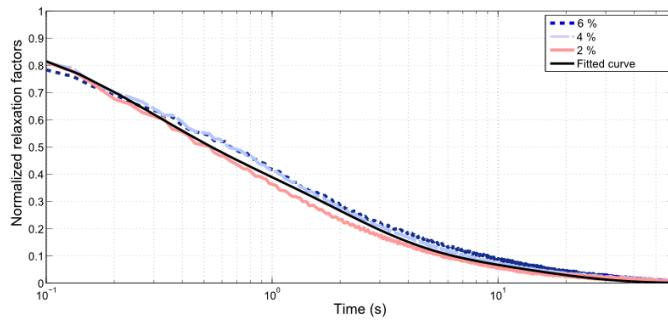


FIGURE 3.7 – Normalized relaxation factors for different strain levels and the corresponding fitted master curve

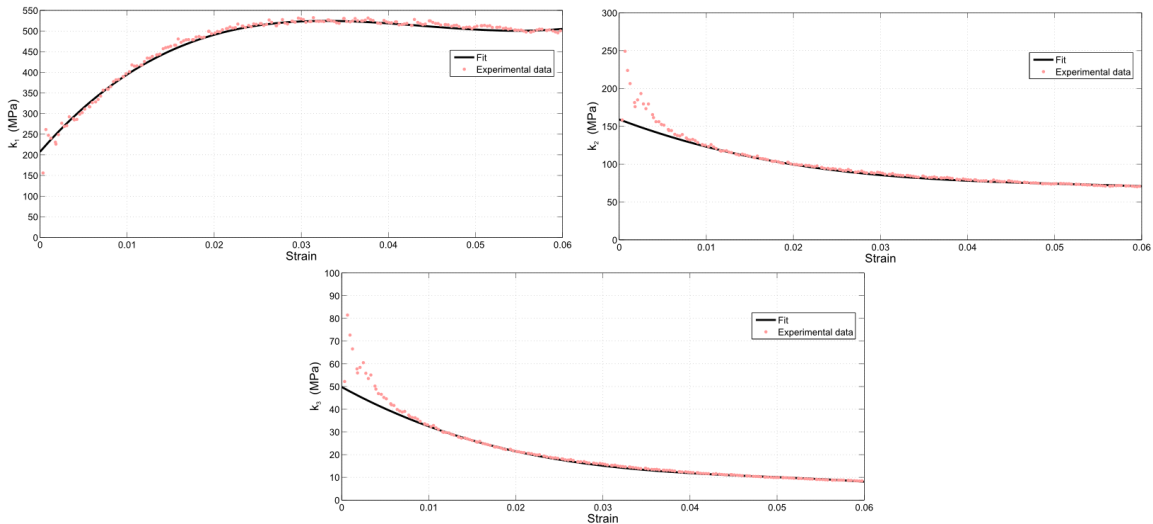


FIGURE 3.8 – Values of the functions k_i and their corresponding analytical fit

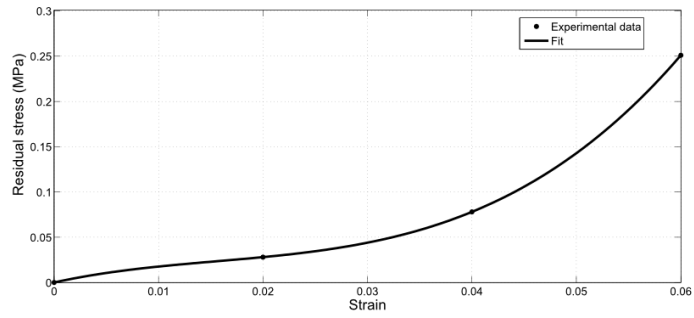


FIGURE 3.9 – Residual stress for different strain levels

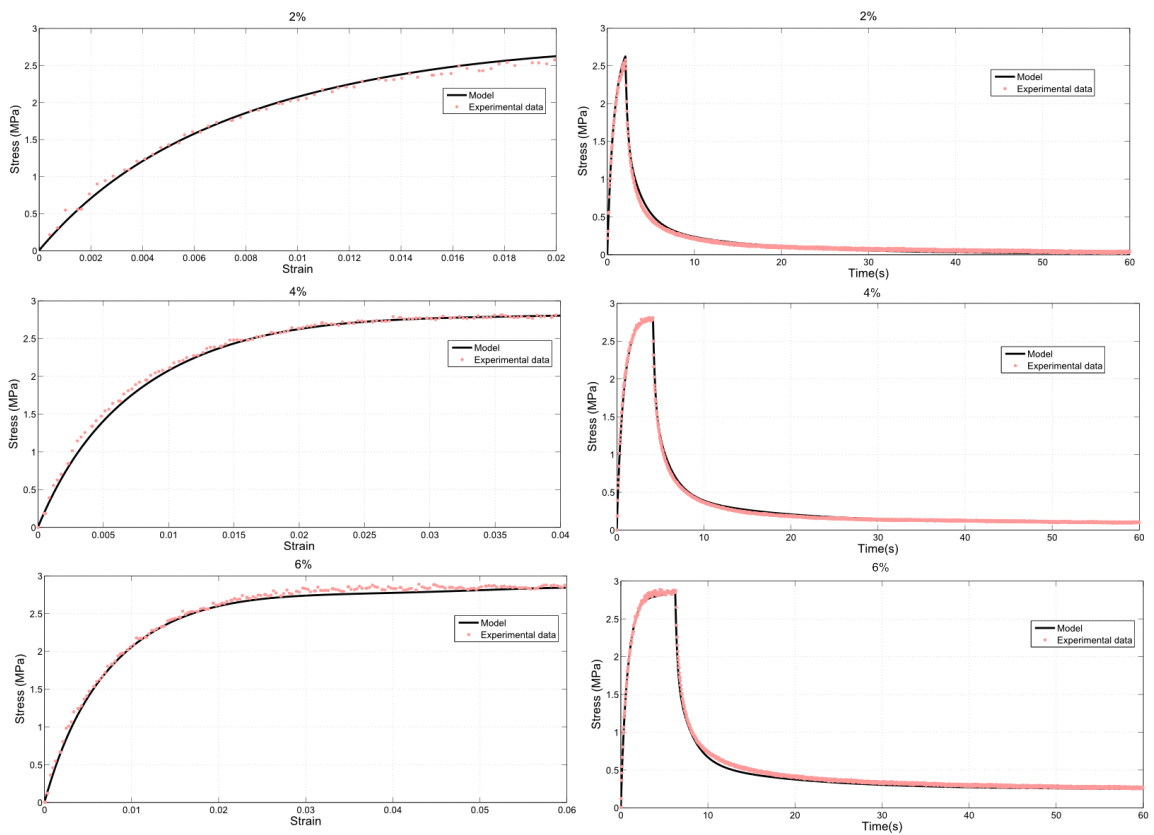


FIGURE 3.10 – Experimental data versus calibrated model for different strain levels

3.5.4 An AQLV degradable model based on the invariance of the normalized relaxation

To take into account the evolution of mechanical properties during degradation, a scalar parameter $d_h(\mathbf{x}, t_d, \varepsilon)$ is introduced. It represents the degraded state of the polymer at each material point \mathbf{x} and at a given degradation time t_d [Soares, 2008]. As seen in the hypothesis in part 3.5.1, d_h is supposed independent of the location in the specimen. d_h

has a value between 0 and 1, 0 representing a non-degraded state and 1 a fully degraded state.

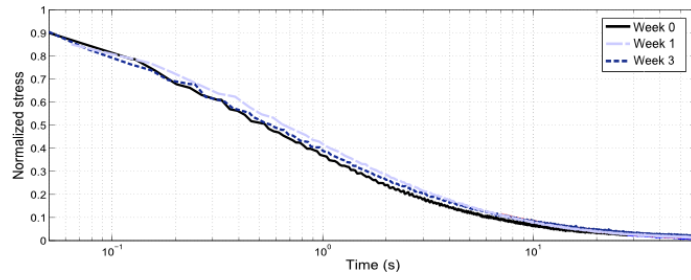


FIGURE 3.11 – Normalized relaxations curve at a strain of 2% at different degradation steps

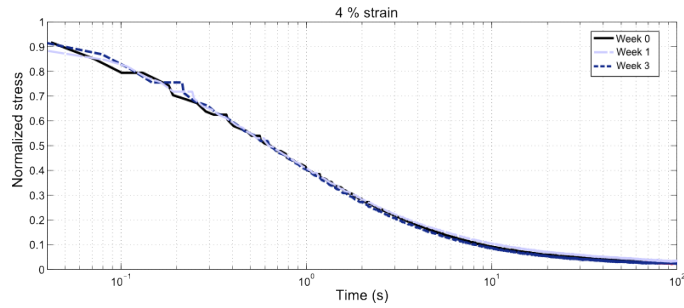


FIGURE 3.12 – Normalized relaxations curve at a strain of 4% at different degradation steps

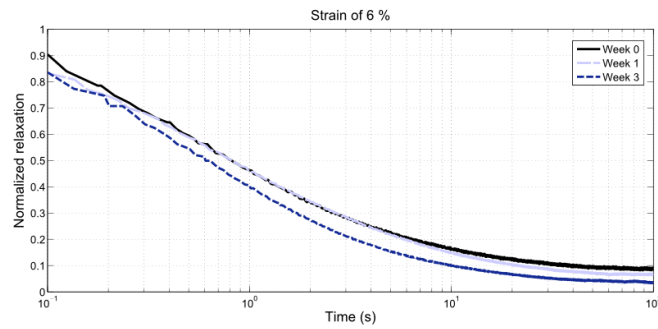


FIGURE 3.13 – Normalized relaxations curve at at a strain of 6% at different degradation steps

The figures 3.11, 3.12 and 3.13 represent the normalized relaxation curves for 2%, 4% and 6% respectively at every step of degradation (calculated from the relaxation curves of the figures 3.2, 3.3 and 3.4 and equation 3.3). For the two first strains, the normalized

relaxation curves are perfectly superimposed, meaning that the temporal viscous component remains invariant during the three first weeks of degradation for these levels of strain. Nevertheless, at a strain of 6%, a shift between the normalized relaxation curves is observed. At the third week of degradation, the residual stress of the normalized relaxation curves decreases. However, to simplify the model, it will be considered that the normalized relaxation curves, for every fixed value of strain, are independent on the degradation state. Thus, by admitting, at a given strain ε , that the non-degraded normalized relaxation curve is equal to the normalized relaxation curve at a degraded step, the equation of the degraded relaxation curve can be deduced. For this, equation 3.3 is used in considering that the relaxation stress depends on the degradation parameter and deformation.

$$\sigma_{relax}(d_h, \varepsilon, t) = \frac{\sigma_{relax}(d_h, \varepsilon, t = 0)}{\sigma_{relax}(d_h = 0, \varepsilon, t = 0)} \times \sigma_{relax}(d_h = 0, \varepsilon, t) = \frac{\sigma_m(d_h, \varepsilon)}{\sigma_m(d_h = 0, \varepsilon)} \times \sigma_{relax}(d_h = 0, \varepsilon, t) \quad (3.13)$$

In a load-relaxation test, $\sigma_m(d_h, \varepsilon)$ is, for a given strain ε and a degradation state d_h , the stress reached at the end of the load and corresponds to the time zero of the relaxation. In the AQLV model, the equation of the stress relaxation at a given deformation is :

$$\sigma_{relax}(d_h = 0, \varepsilon, t) = \left(\sigma_\infty(\varepsilon) + \sum_{i=1}^3 k_i(\varepsilon(t)) \times \tau_i (e^{\frac{t}{\tau_i}} - 1) e^{-\frac{t}{\tau_i}} \right) \frac{d\varepsilon}{d\tau} \quad (3.14)$$

By combining equation 3.13 and 3.14 the general following equation can be obtained :

$$\sigma_{relax}(d_h, \varepsilon, t) = \left(\sigma_\infty(\varepsilon) \times \frac{\sigma_m(d_h, \varepsilon)}{\sigma_m(d_h = 0, \varepsilon)} + \sum_{i=1}^3 k_i(\varepsilon(t)) \times \frac{\sigma_m(d_h, \varepsilon)}{\sigma_m(d_h = 0, \varepsilon)} \times \tau_i (e^{\frac{t}{\tau_i}} - 1) e^{-\frac{t}{\tau_i}} \right) \frac{d\varepsilon}{d\tau} \quad (3.15)$$

From the definition of Lemaitre et al. [Lemaitre *et al.*, 2009] used by Vieira et al. [Vieira *et al.*, 2011] for hydrolytic damage, the degradation variable is defined as :

$$d_h(\varepsilon) = 1 - \frac{\sigma_m(d_h, \varepsilon)}{\sigma_m(d_h = 0, \varepsilon)} \quad (3.16)$$

Consequently, the stress relaxation curve can be expressed as a function of d_h :

$$\sigma_{relax}(d_h, t) = \left(\sigma_\infty \times (1 - d_h) + \sum_{i=1}^3 k_i(\varepsilon(t)) \times (1 - d_h) \tau_i (e^{\frac{t}{\tau_i}} - 1) e^{-\frac{t}{\tau_i}} \right) \frac{d\varepsilon}{d\tau} \quad (3.17)$$

Finally, from equation 3.5, the AQLV degradable model can be written as :

$$\begin{cases} \sigma(t) = \sigma_\infty(\varepsilon(t))(1 - d_h) + \sum_i k_i(\varepsilon(t))(1 - d_h) V_i^\varepsilon(t) \\ V_i^\varepsilon(t) = \int_0^t g_i(t - \tau) \frac{d\varepsilon}{d\tau} d\tau \end{cases} \quad (3.18)$$

From equation (3.16) the degradation parameters can be calculated as a function of strain for 1 and 3 weeks of degradation. The curves are presented in figure 3.14 and 3.15. In

the first percent strain of the load, d_h suffers important variations. It means that during this transitory part, the non-degraded and the degraded load curves are not perfectly proportionnal. Nevertheless, beyond this part, d_h becomes almost constant, meaning that the shape of the curve is conserved in the course of degradation. In order to simplify the model, the hypothesis that d_h is constant and independent on strain is used. To determine the value of d_h , the mean value between 1% and 6% is taken (black curves in figures 3.14 and 3.15).

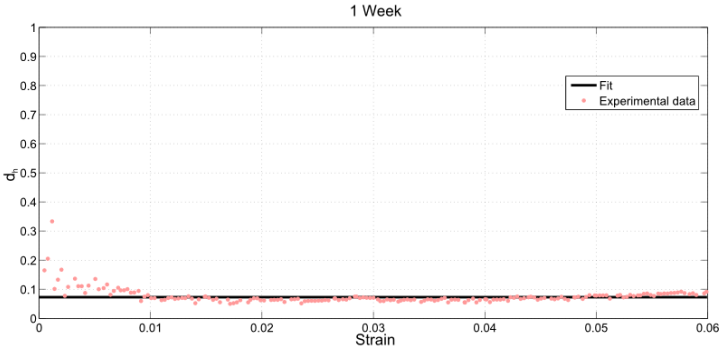


FIGURE 3.14 – Degradation parameter as a function of strain after 1 week of degradation

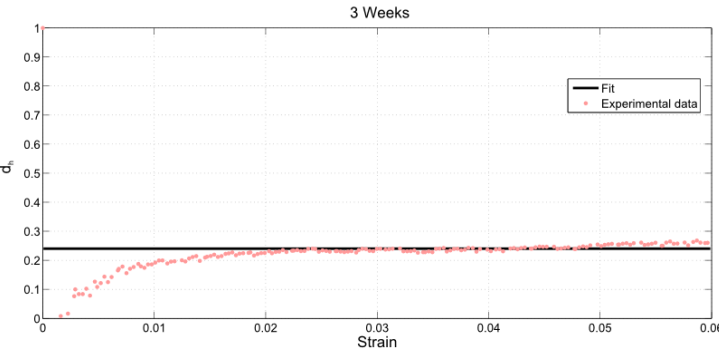


FIGURE 3.15 – Degradation parameter as a function of strain after 3 weeks of degradation

When water diffuses into the polymeric structure, hydrolysis reaction breaks the ester links leading to the chains cleavage. This leads to the creation of oligomers and monomers. The main consequence is the decrease of the number average molecular weight and of the mechanical properties. It will be considered that the evolution of the degradation parameter is directly correlated with the decrease of the number average molecular weight [Breche *et al.*, 2016a] for 0, 1 and 3 weeks (black dots). In order to model the evolution of the degradation parameter for every intermediate step, the degradation parameter is fitted as a function of the normalized number average molecular weight. In figure 3.16, the degradation parameter obtained from figures 3.14 and 3.15 is plotted as a function of the number average molecular weight. In order to model the evolution of the degradation

parameter as a function of normalized number average molecular weight, the expression proposed by Samami et Pan [2016] for the evolution of tensile strength is used :

$$d_h(\varepsilon) = 1 - \frac{\sigma_m(d_h, \varepsilon)}{\sigma_m(d_h = 0, \varepsilon)} = 1 - (1 - f_v)^n \quad (3.19)$$

where $f_v \left(\frac{1}{m^3} \right)$ is the volume fraction of the cavities generated by polymer scissions. f_v can be expressed, for early degradation times, as a function of the normalized number average molecular weight [Samami et Pan, 2016]. Thus, the expression of the degradation parameter becomes :

$$d_h = 1 - \left(1 - K \times \left(\frac{M_{n0}}{M_n} - 1 \right) \right)^n \quad (3.20)$$

where M_n is the actual number average molecular weight and M_{n0} is the initial number average molecular weight. K is a fitting parameter that depends on the initial number average molecular weight, initial density, and radius of cavities created by scissions of the polymer. n is also a fitting parameter. The values of these parameters are presented in table 3.3. They are deduced from the measurement of the normalized number average molecular weight during degradation performed in a previous study [Breche *et al.*, 2016a]. The fitted function is presented in figure 3.16. In order to link the evolution's kinetics of normalized number average molecular weight to time, the following expression has been proposed previously Breche *et al.* [2016a] :

$$\frac{M_{n0}}{M_n} = 1 + Kt \quad (3.21)$$

where K is a parameter that is proportionnal to the hydrolysis rate and equal to 0.62 in this case.

Tableau 3.3 – Values of the parameters of the degradation variable kinetic model

K	n
0.32	0.29

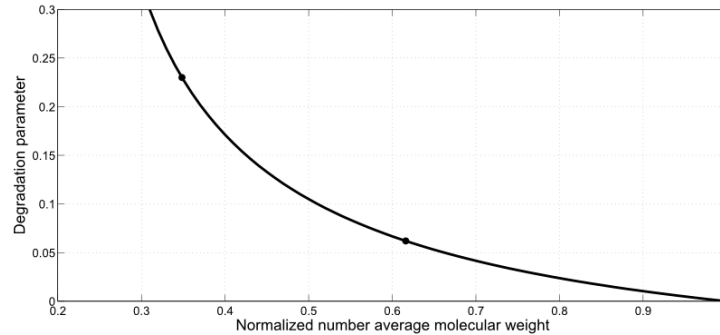


FIGURE 3.16 – Degradation parameter's evolution fitting during degradation

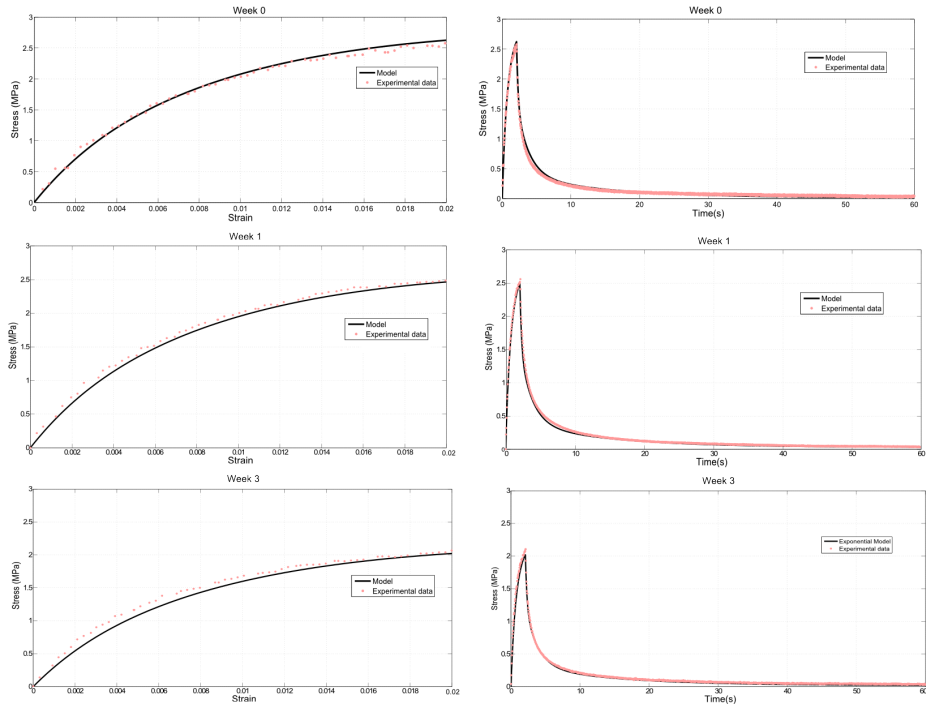


FIGURE 3.17 – Experimental load relaxation tests (right) for 0, 1 and 3 weeks of degradation with corresponding load stress-strain curves (left) compared with calibrated AQLV model on the 2% load strain's tests.

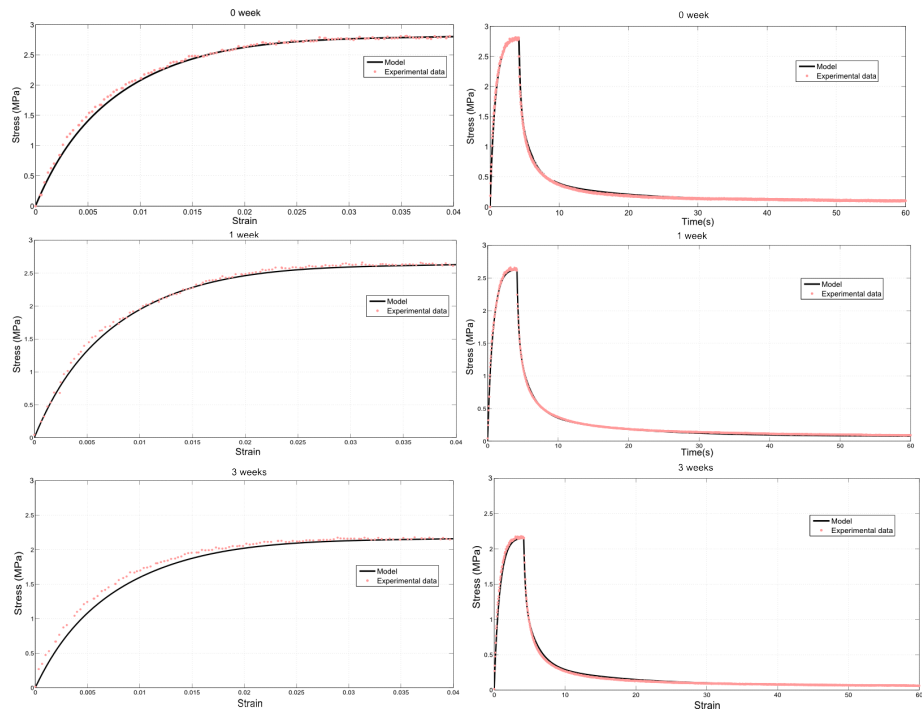


FIGURE 3.18 – Experimental load relaxation tests (right) for 0, 1 and 3 weeks of degradation with corresponding load stress-strain curves (left) compared with calibrated AQLV model on the 4% load strain's tests.

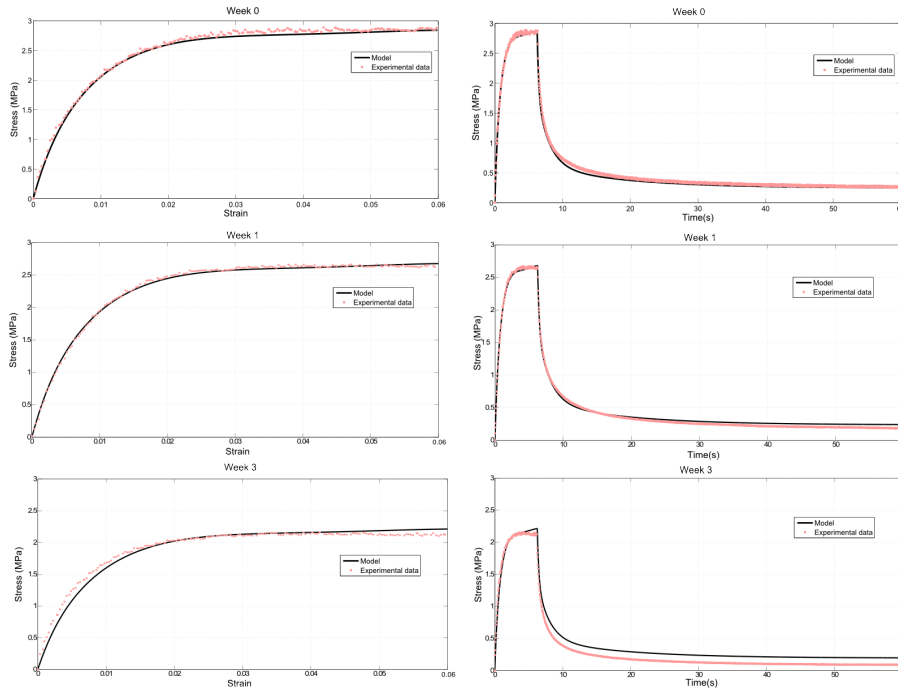


FIGURE 3.19 – Experimental load relaxation tests (right) for 0, 1 and 3 weeks of degradation with corresponding load stress-strain curves (left) compared with calibrated AQLV model on the 6% load strain’s tests.

As can be seen in figures 3.17 and 3.18 the model perfectly fits both load and relaxation curves at strains of 2% and 4% for every week of degradation. At 6% strain, the model is efficient to predict the mechanical behavior for 0 and 1 week of degradation as can be observed in figure 3.19. Nevertheless, it starts to be less accurate for the third week of degradation at 6% strain. The beginning of the load part is a bit underestimated and the end overestimated. This result was expected and is due to the approximation that the degradation parameter is constant for every strain, that is not totally the case at three weeks of degradation (cf. figure 3.15). At this degradation and strain states, the relaxation curve is not perfectly fitted. Indeed, the residual stress is overestimated and its value is twice times larger than the experimental one. It can be explained by the fact that the hypothesis of the invariance of the normalized relaxation function during degradation is not totally verified. It can be seen in figure 3.13 that at 6%, the normalized relaxation functions are not exactly the same, especially for 6 weeks of degradation.

3.6 Conclusions

In order to predict the behavior of a PLA-*b*-PEG-*b*-PLA biodegradable polymers during degradation, a non-linear viscoelastic model that takes into account the hydrolytic degradation was developed. From an experimental protocol of load-relaxation tests, the non-linear viscoelastic behavior of the PLA-*b*-PEG-*b*-PLA was highlighted. An adaptive quasi-linear viscoelastic model was then calibrated on the non-degraded tests. The ability of the model to describe the uniaxial load-relaxation behavior of the non-degraded poly-

mer was demonstrated for every strain lower than 6%. By using the normalized relaxation function invariance during degradation, the adaptive quasi-linear model was adapted to take into account the degradation through a hydrolytic degradation parameter. Then, a physical kinetics evolution of this parameter was used to model every degradation times between zero and three weeks. The model is compared to experimental data for every degradation step and strain. It was shown that the model fits very well the experimental data. Nevertheless, in the most degraded case, the relaxation curve that appears at the load at 6% is not perfectly fitted. This could be improved by choosing the normalized relaxation factor as a degradation invariant rather than the classical normalized relaxation curve but it changes the formalism and the model would become less easy to fit.

3.7 Méthode de calibration alternative

Dans la partie précédente, il a été observé que les courbes de relaxation normalisées à 6% de déformation aux différents temps de dégradation ne sont pas parfaitement superposées (cf. figure 3.13). Bien qu'ayant la même forme générale, on observe un décalage entre la courbe à 3 semaines et les courbes à 0 et 1 semaine, notamment au niveau de la contrainte normalisée observée à l'état d'équilibre en fin de relaxation. Cette dernière sera appelée contrainte résiduelle relative. Il est possible de l'exprimer à partir de l'équation de la relaxation normalisée (cf. équation 3.3). Celle-ci peut s'écrire de la manière suivante :

$$\sigma_{nr} = \frac{\sigma_{relax}}{\sigma_m} = \sigma_{\infty rel} + \sum_{i=1}^3 b_i e^{-\frac{t}{\tau_i}} \quad (3.22)$$

où $\sigma_{\infty rel}$ est la contrainte résiduelle relative et b_i sont les amplitudes de la relaxation normalisée.

Afin de mettre en évidence l'évolution, au cours de la dégradation, de la partie temporelle de la relaxation en s'affranchissant de la contrainte résiduelle, on utilise le facteur normalisé de relaxation (équation 3.9). Celui-ci est tracé en fonction de la dégradation sur la figure 3.20 pour des relaxations à 2%, 4% et 6% de déformation. A une déformation donnée, les courbes étant superposées, le facteur normalisé de relaxation est indépendant de l'état de dégradation.

On déduit que la partie de la relaxation dépendante du temps est conservée au cours de la dégradation. Elle correspond dans l'équation 3.22 à la relaxation normalisée retranchée de la contrainte résiduelle relative. Sur la figure 3.21, la contrainte résiduelle relative déterminée sur chaque courbe de relaxation normalisée aux différentes déformations a été tracée. On peut voir que c'est la contrainte résiduelle relative qui diminue au cours de la dégradation pour les plus grandes déformations. Le modèle dégradable peut alors être calibré de façon alternative de manière à prendre en compte cet état de fait. L'objectif est d'améliorer la prédiction, par le modèle, des courbes de relaxation pour les plus grandes déformations au cours de la dégradation.

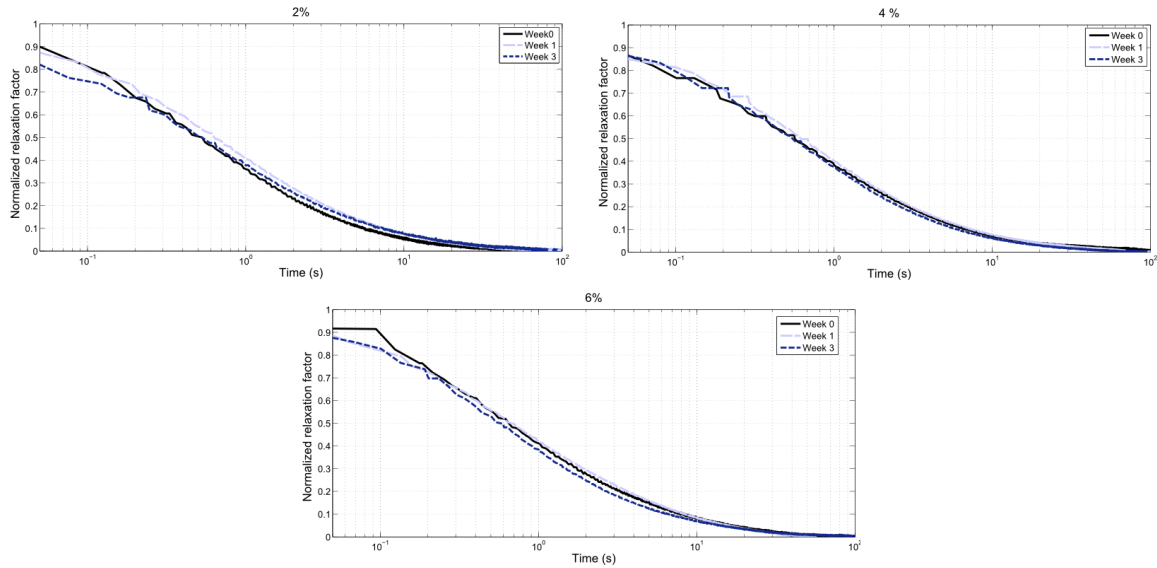


FIGURE 3.20 – Facteur normalisé de relaxation à 2%, 4% et 6% de déformations à différents stades de dégradation.

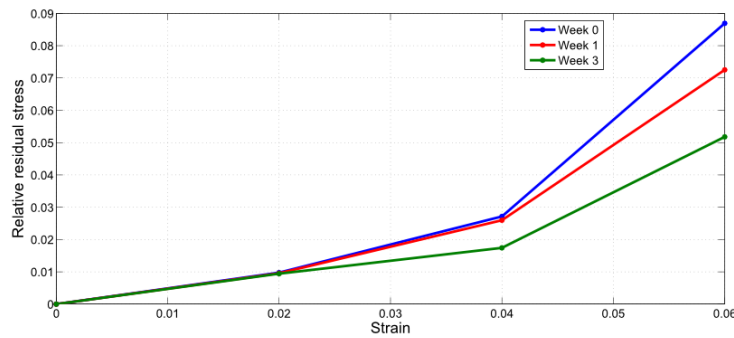


FIGURE 3.21 – Contrainte résiduelle relative en fonction de la déformation à 1 et 3 semaines de dégradation.

De manière alternative à l'hypothèse formulée en section 3.5.4, il est possible de considérer, non plus la relaxation normalisée (cf. équation 3.3) comme invariant de la dégradation, mais le facteur normalisé de relaxation (comme le montre la figure 3.20). A partir de cette hypothèse, la relation suivante peut-être déduite en considérant que le facteur normalisé de relaxation ne varie pas entre l'état initial et un état de dégradation quelconque :

$$\frac{\sigma_{relax}(d_h = 0, \varepsilon, t) - \sigma_{\infty}(d_h = 0, \varepsilon)}{\sigma_m(d_h = 0, \varepsilon) - \sigma_{\infty}(d_h = 0, \varepsilon)} = \frac{\sigma_{relax}(d_h, \varepsilon, t) - \sigma_{\infty}(d_h, \varepsilon)}{\sigma_m(d_h, \varepsilon) - \sigma_{\infty}(d_h, \varepsilon)} \quad (3.23)$$

ce qui donne :

$$\sigma_{relax}(d_h, \varepsilon, t) - \sigma_\infty(d_h, \varepsilon) = \frac{\sigma_m(d_h, \varepsilon) - \sigma_\infty(d_h, \varepsilon)}{\sigma_m(d_h = 0, \varepsilon) - \sigma_\infty(d_h = 0, \varepsilon)} \quad (3.24)$$

$$\times (\sigma_{relax}(d_h = 0, \varepsilon, t) - \sigma_\infty(d_h = 0, \varepsilon)) \quad (3.25)$$

Ainsi, à partir de l'équation de la relaxation du modèle AQLV au temps initial de dégradation et de l'équation 3.25, on obtient la relation suivante pour un état de dégradation donné (d_h) :

$$\sigma_{relax}(d_h, \varepsilon, t) - \sigma_\infty(d_h, \varepsilon) = \sum_{i=1}^3 k_i(\varepsilon(t)) \times \left(\frac{\sigma_m(d_h, \varepsilon) - \sigma_\infty(d_h, \varepsilon)}{\sigma_m(d_h = 0, \varepsilon) - \sigma_\infty(d_h = 0, \varepsilon)} \right) \quad (3.26)$$

$$\times \tau_i \left(e^{\frac{t}{\tau_i}} - 1 \right) e^{-\frac{t}{\tau_i}} \frac{d\varepsilon}{d\tau} \quad (3.27)$$

En raisonnant de manière analogue à la partie précédente, il est possible de définir une nouvelle variable de dégradation $a_d(d_h)$, dépendant de d_h et pilotant la cinétique de dégradation de la partie temporelle du modèle de la manière suivante :

$$a_d(d_h) = 1 - \frac{\sigma_m(d_h, \varepsilon) - \sigma_\infty(d_h, \varepsilon)}{\sigma_m(d_h = 0, \varepsilon) - \sigma_\infty(d_h = 0, \varepsilon)} \quad (3.28)$$

L'équation 3.27 peut donc se réécrire :

$$\sigma_{relax}(d_h, \varepsilon, t) - \sigma_\infty(d_h, \varepsilon) = \sum_{i=1}^3 k_i(\varepsilon(t)) \times (1 - a_d) \times \tau_i \left(e^{\frac{t}{\tau_i}} - 1 \right) e^{-\frac{t}{\tau_i}} \frac{d\varepsilon}{d\tau} \quad (3.29)$$

A partir de cette dernière équation, il est donc possible de déduire l'expression du modèle AQLV dégradé complet en fonction de ce nouveau paramètre de dégradation :

$$\begin{cases} \sigma(t, d_h) = \sigma_\infty(\varepsilon(t), d_h) + \sum_i k_i(\varepsilon(t)) (1 - a_d) V_i^\varepsilon(t) \\ V_i^\varepsilon(t) = \int_0^t g_i(t - \tau) \frac{d\varepsilon}{d\tau} d\tau \end{cases} \quad (3.30)$$

L'évolution des propriétés mécaniques au cours de la dégradation est pilotée ici par deux paramètres pouvant présenter des cinétiques de dégradation différentes : $\sigma_\infty(\varepsilon(t), d_h)$ et a_d . Les courbes du paramètre de dégradation a_d en fonction de la déformation à tous les temps de dégradation peuvent être déduites grâce à l'équation 3.28. Ces courbes sont présentées sur les figures 3.22 et 3.23.

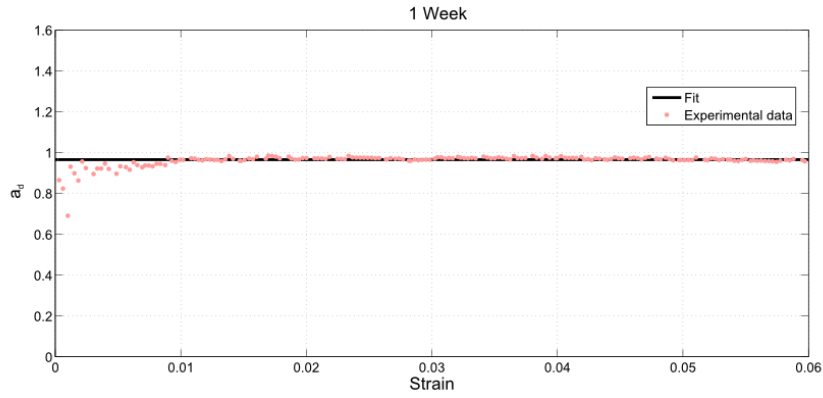


FIGURE 3.22 – Paramètre de dégradation a_d en fonction de la déformation à 1 semaine de dégradation

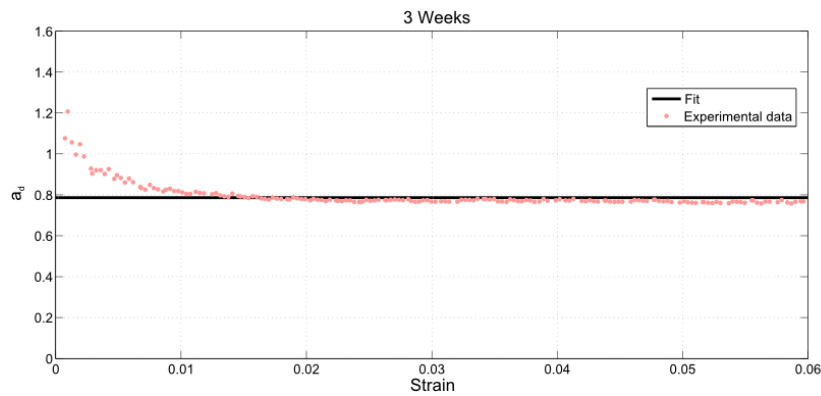


FIGURE 3.23 – Paramètre de dégradation a_d en fonction de la déformation à 3 semaines de dégradation

De façon similaire à la première partie, a_d est indépendant de la déformation partout à l'exception du début de la courbe pour des déformations inférieures à 0,01. Pour simplifier, il sera considéré que a_d est indépendant de la déformation. Sa valeur sera déterminée à partir de la partie constante de la courbe (ligne noire sur les figures 3.22 et 3.23) pour chaque temps de dégradation.

Le dernier paramètre à déterminer est la contrainte résiduelle $\sigma_\infty(\varepsilon, d_h)$ ainsi que son évolution au cours de la dégradation. Celle-ci est tracée pour les différents temps de dégradation sur la figure 3.24 en fonction de la déformation. On observe que la perte de contrainte résiduelle est d'autant plus importante que la déformation est grande.

Tableau 3.4 – Valeurs des coefficients du polynôme d’interpolation de la contrainte résiduelle normalisée

	$\sigma_{\infty n}$
c_0 (MPa)	0
c_1 (MPa)	12.78
c_2 (MPa)	-459.1
c_3 (MPa)	8732

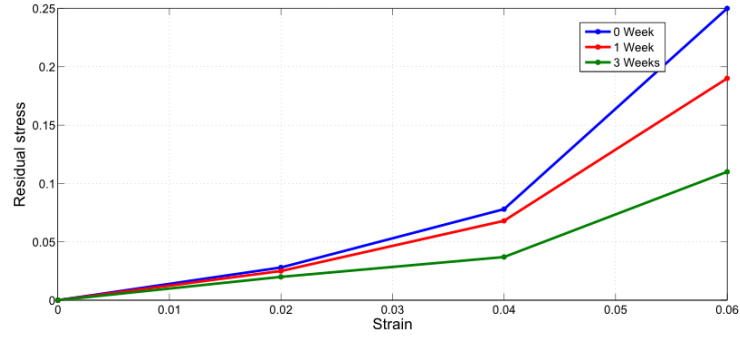


FIGURE 3.24 – Contrainte résiduelle en fonction de la déformation à 1 et 3 semaines de dégradation

Pour comparer les différentes courbes, une normalisation de la contrainte résiduelle est utilisée. Pour cela, de manière analogue à la normalisation de la relaxation, la contrainte résiduelle est normalisée par sa valeur maximale atteinte à 6% de déformation $\sigma_{\infty m}$.

$$\sigma_{\infty n}(d_h, \varepsilon) = \frac{\sigma_{\infty}(d_h, \varepsilon)}{\sigma_{\infty m}(d_h, \varepsilon)} \quad (3.31)$$

$\sigma_{\infty n}$ représente la contrainte résiduelle normalisée. Les valeurs des contraintes résiduelles normalisées à 2%, 4% et 6% sont tracées sur la figure 3.25. On observe qu’elles varient assez peu au cours de la dégradation. Il sera ainsi considéré qu’il n’existe qu’une seule courbe maîtresse de contrainte résiduelle normalisée durant le processus de dégradation. Cette courbe maîtresse est déterminée par l’identification des valeurs moyennes des contraintes résiduelles normalisées à 2%, 4% et 6%. Elle peut être visualisée sur la figure 3.25. De la même manière que précédemment, la courbe est interpolée par un polynôme de degré 3. Les valeurs des coefficients du polynôme sont données dans le tableau 3.4.

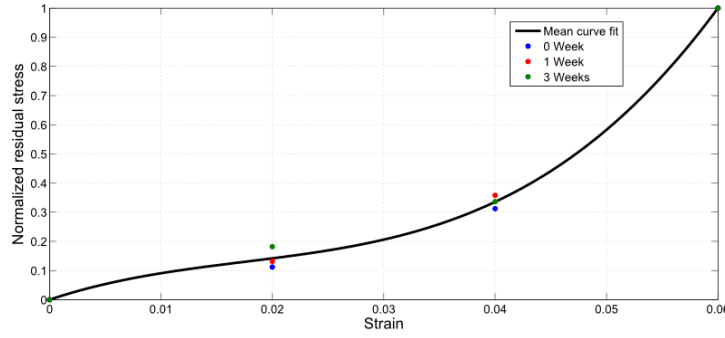


FIGURE 3.25 – Contrainte résiduelle normalisée à 2%, 4% et 6% de déformation au cours de la dégradation ainsi que la courbe moyenne interpolée correspondante

La contrainte résiduelle peut être calculée en fonction de la déformation à chaque temps de dégradation à partir de la formule suivante, déduite de l'équation 3.31 :

$$\sigma_{\infty n}(d_h, \varepsilon) \times \sigma_{\infty m}(d_h, \varepsilon) = \sigma_{\infty}(d_h, \varepsilon) \quad (3.32)$$

Il ne reste plus qu'à déterminer une cinétique de dégradation pour $\sigma_{\infty m}(d_h, \varepsilon)$. De façon analogue à a_d , on peut définir un nouveau paramètre de dégradation responsable de l'évolution de la contrainte résiduelle de la manière suivante :

$$a_{\sigma_{\infty}}(d_h) = 1 - \frac{\sigma_{\infty m}(d_h = 0, \varepsilon)}{\sigma_{\infty m}(d_h, \varepsilon)} \quad (3.33)$$

Afin de pouvoir prédire l'évolution des propriétés mécaniques pour chaque temps de dégradation, $a_{\sigma_{\infty}}(d_h)$ et $a_d(d_h)$ sont interpolés en tant que fonction de la masse molaire. Bien que ce ne soit pas, dans ce cas, un modèle physiquement motivé, on peut utiliser la même fonction que dans l'article pour le calcul de d_h de d_h (cf. équation 3.20). Ainsi, les paramètres de dégradation sont calculés de la manière suivante :

$$a_{\sigma_{\infty}} = 1 - \left(1 - K_{a_{\sigma_{\infty}}} \times \left(\frac{M_{n0}}{M_n} - 1 \right) \right)^{n_{a_{\sigma_{\infty}}}} \quad (3.34)$$

$$a_{d_h} = 1 - \left(1 - K_{a_{d_h}} \times \left(\frac{M_{n0}}{M_n} - 1 \right) \right)^{n_{d_h}} \quad (3.35)$$

Les valeurs des paramètres de dégradation ainsi que leurs interpolations sont tracées sur les figures 3.26 et 3.27. Les paramètres des modèles sont notés sur le tableau 3.5.

Tableau 3.5 – Identification des paramètres de dégradation

	a_{σ_∞}		a_{d_h}
$K_{a_{\sigma_\infty}}$	0.48	$K_{a_{d_h}}$	0.49
$n_{a_{\sigma_\infty}}$	0.28	$n_{a_{d_h}}$	0.10

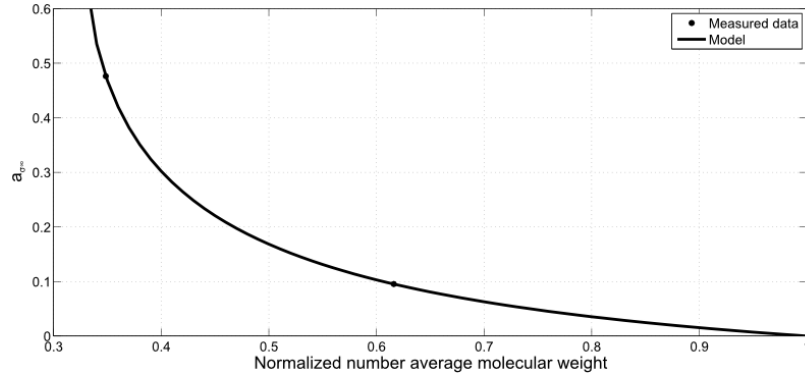


FIGURE 3.26 – Interpolation du paramètre de dégradation a_{σ_∞} en fonction de la masse molaire normalisée

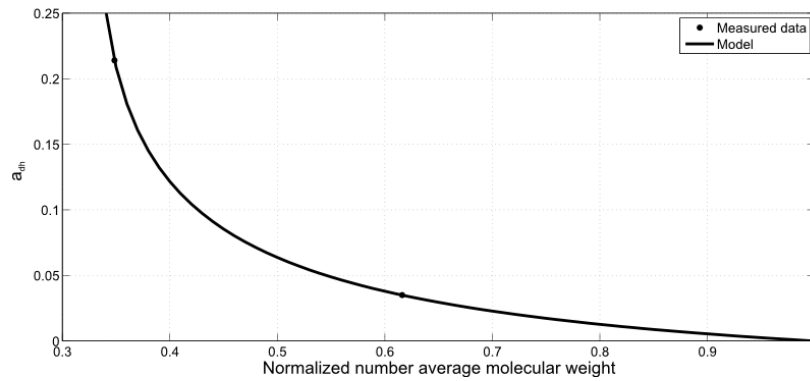


FIGURE 3.27 – Interpolation du paramètre de dégradation a_{d_h} en fonction de la masse molaire normalisée

Les paramètres du modèle ayant été identifiés, il est à présent possible de comparer les courbes de relaxation prédites par le modèle avec les courbes expérimentales au cours de la dégradation. Ces courbes sont présentées sur les figures 3.28, 3.29 et 3.30 pour 2%, 4% et 6% de déformation respectivement.

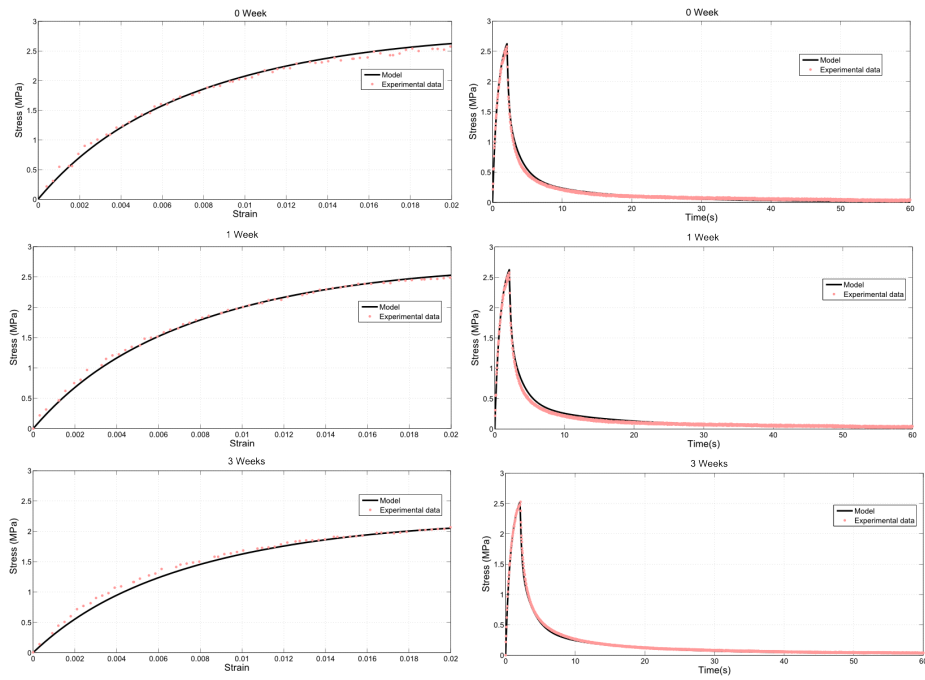


FIGURE 3.28 – Essais expérimentaux de traction-relaxation à 2% de déformation (à droite) à 0, 1 et 3 semaines de dégradation avec les courbes de traction correspondantes (à gauche) comparées aux courbes prédites par le modèle.

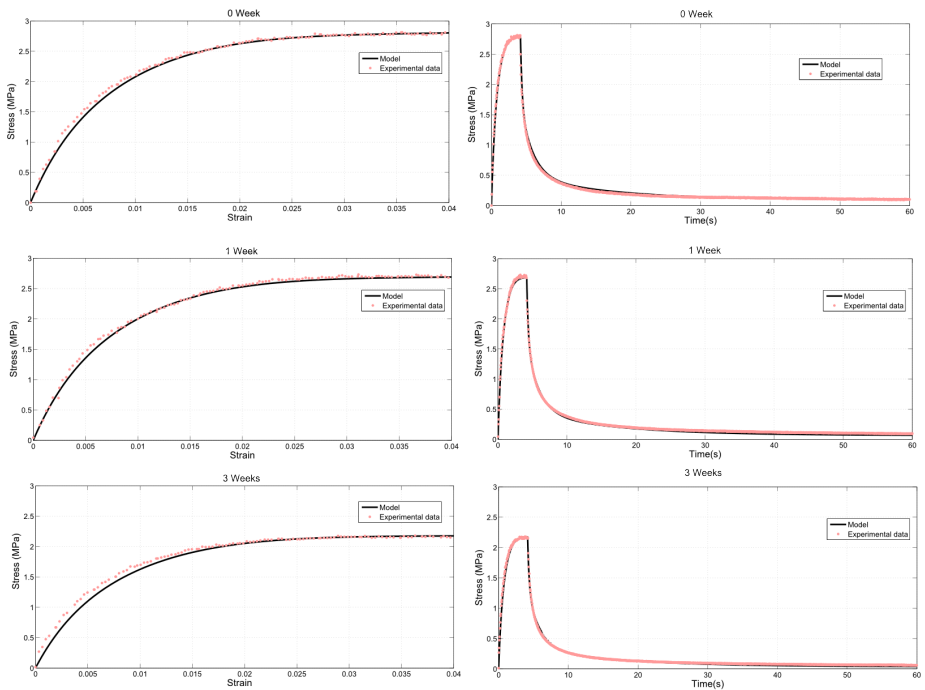


FIGURE 3.29 – Essais expérimentaux de traction-relaxation à 4% de déformation (à droite) à 0, 1 et 3 semaines de dégradation avec les courbes de traction correspondantes (à gauche) comparées aux courbes prédites par le modèle.

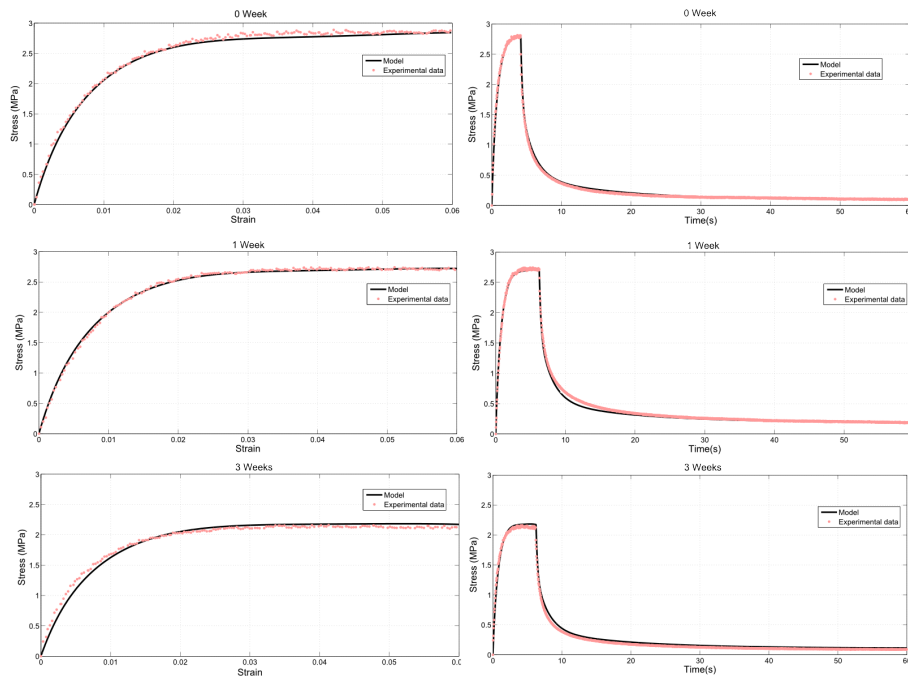


FIGURE 3.30 – Essais expérimentaux de traction-relaxation à 6% de déformation (à droite) à 0, 1 et 3 semaines de dégradation avec les courbes de traction correspondantes (à gauche) comparées aux courbes prédites par le modèle.

Les courbes du modèle se superposent parfaitement aux courbes expérimentales. De plus, on observe que les courbes de relaxation à 3 semaines de dégradation sont à présent mieux modélisées. Cette calibration, permet notamment de mieux modéliser l'évolution de la contrainte résiduelle au cours de la dégradation pour tout niveau de déformation entre 0 et 6%.

3.8 Conclusion du chapitre

Les modèles développés dans ce chapitre permettent de tenir compte à la fois du comportement non-linéaire viscoélastique du PLA-*b*-PEG-*b*-PLA ainsi que son évolution durant les 3 premières semaines de dégradation. Dans un premier temps, à partir des essais expérimentaux, un modèle adaptatif quasi-linéaire viscoélastique a été calibré sur les courbes non-dégradées. La relaxation normalisée a été considérée comme invariante au cours de la dégradation. A partir de là, une variable de dégradation pilotant la cinétique d'évolution des propriétés mécaniques a pu être déduite. Les courbes ainsi modélisées reproduisent fidèlement les courbes de charge mais peinent à modéliser l'évolution de la contrainte résiduelle pour les plus grandes déformations. Cependant, il est possible d'améliorer la précision du modèle en considérant une méthode de calibration alternative. En effet, il est possible de considérer en tant qu'invariant de la dégradation le facteur normalisé de relaxation. Le modèle est alors piloté par deux cinétiques de dégradation distinctes. L'une définissant l'évolution des termes de la partie temporelle du modèle,

l'autre l'évolution de la contrainte résiduelle. Cette méthode permet de modéliser toutes les courbes de traction et de relaxation pour chaque temps de dégradation.

Etude de l'influence des paramètres macromoléculaires de copolymères triblocs de PLA-*b*-PEG-*b*-PLA sur l'évolution des propriétés mécaniques au cours de la dégradation

4.1 Introduction générale

En ingénierie tissulaire, la tenue mécanique de l'implant ainsi que sa cinétique de dégradation ont besoin de pouvoir varier en fonction de l'application recherchée. En effet, le scaffold peut faire office de substitut d'organes très différents d'un point de vue mécanique. L'intérêt de l'utilisation du PLA-*b*-PEG-*b*-PLA est la modulation des propriétés mécaniques initiale et la vitesse de dégradation qu'elle permet, offerte par la structure du copolymère. En effet, les blocs d'éthylène glycol ayant une hydrophilicité plus importante et une rigidité différente de celle du PLA, le rapport EG/LA a une forte influence sur les caractéristiques du copolymère. De la même manière, la masse molaire étant corrélée aux caractéristiques mécaniques, sa valeur initiale peut influencer sur les propriétés mécaniques du matériau. Afin d'étudier cette influence, des essais mécaniques de traction-relaxation sont, dans ce chapitre, réalisés au cours de la dégradation pour différents rapports EG/LA et différentes masses molaires initiales. Le rôle de chaque paramètres sur les propriétés mécaniques et leur évolution sera alors mis en évidence. La capacité du modèle viscoélastique linéaire développé dans le chapitre 2 à prédire l'évolution du comportement mécanique pour ces différents polymères sera alors discutée. L'objectif, ici est de montrer la pertinence des outils théoriques développés à modéliser une large gamme de polymères.

4.2 Matériel et méthodes

Lors de cette étude, l'évolution des propriétés mécaniques de différents polymères seront explorées. Notamment, l'influence des paramètres tels que la masse molaire initiale et le rapport des unités LA et EG seront considérés. Les polymères testés ainsi que leurs compositions à l'état initial sont résumés dans le tableau 4.1 :

Tableau 4.1 – Tableau des caractéristiques des différents copolymères testés

Polymère	Masse molaire (RMN)	Type de polymère	Composition LA/ EG
P1	340000 g/mol	$PLA_{50} - PEG - PLA_{50}$ 160000-20000-160000	10/1
P2	250000 g/mol	$PLA_{50} - PEG - PLA_{50}$ 115000-20000-115000	6/1
P3	30000 g/mol	$PLA_{50} - PEG - PLA_{50}$ 14000-2000-14000	10/1

Les essais réalisés sont des essais de traction-relaxation à une déformation de 2,5% selon un protocole similaire à celui présenté en section 2.3. Dans le chapitre 2, un modèle viscoélastique linéaire dégradable a été développé. L’objectif de ce chapitre est de tester la validité de ce modèle pour des $PLA-b-PEG-b-PLA$ ayant des propriétés initiales différentes. Les essais ont été réalisés à une déformation de 2.5% considérée comme la limite de validité du modèle. En effet, il s’agit de la déformation limite pour laquelle le plateau de contrainte apparaît (voir figure 2.15). Les échantillons ont été testés à l’état initial puis à 1, 3, 5 et 7 semaines de dégradation. Au delà, les échantillons, devenus trop fragiles ne peuvent être testés mécaniquement. Il est noté que le polymère P1 possède une composition similaire à celle du polymère testé lors des chapitres 2 et 3 que nous appellerons ici P0.

4.3 Données expérimentales et discussion

4.3.1 Résultats expérimentaux

Les essais de charge ainsi que les relaxations normalisées dans le cas du polymère P1 sont présentées respectivement sur les figures 4.1 et 4.2 :

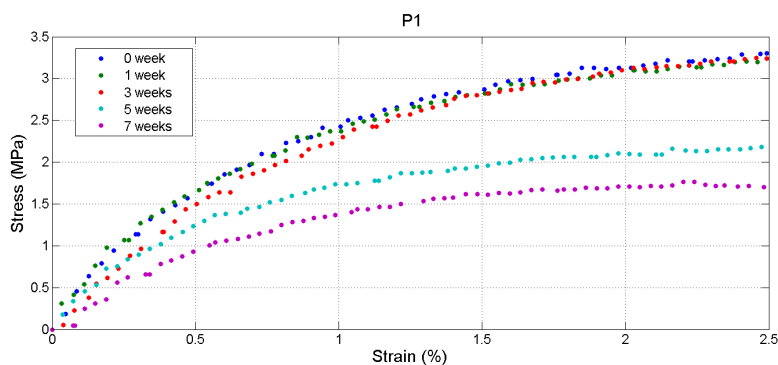


FIGURE 4.1 – Courbes expérimentales de charge à 2.5% de déformation durant les semaines 0, 1, 3, 5 et 7 de dégradation du polymère P1.

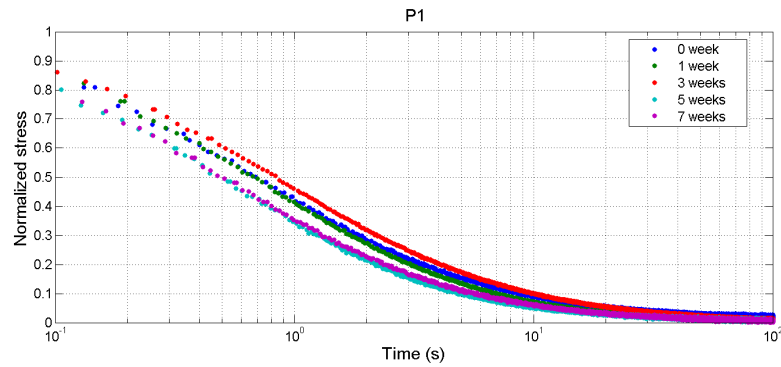


FIGURE 4.2 – Courbes expérimentales de relaxation normalisée à 2.5% de déformation durant les semaines 0, 1, 3 et 5 de dégradation du polymère P1.

Sur les courbes de charge, durant les trois premières semaines de dégradation la contrainte maximale reste constante et vaut environ 3.2 MPa. On observe ensuite aux semaines 5 et 7 une réduction des propriétés mécaniques. A la semaine 7, la contrainte maximale a été réduite de moitié. Au niveau des courbes de relaxation normalisées tracées sur la figure 4.2, la contrainte résiduelle est atteinte au bout de 50 secondes et on observe assez peu de variations au cours de la dégradation. On peut toutefois noter une relaxation légèrement plus rapide lors des premières secondes pour les deux derniers temps de dégradation.

Les essais de charge et les relaxations normalisées du polymère P2 sont présentées respectivement sur les figures 4.3 et 4.4 :

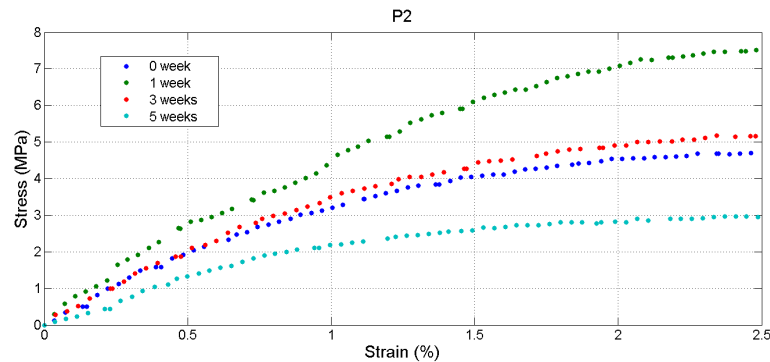


FIGURE 4.3 – Courbes expérimentales de charge à 2.5% de déformation durant les semaines 0, 1, 3 et 5 de dégradation du polymère P2.

Dans le cas de ce polymère, les essais n'ont pu être réalisés que jusqu'à 5 semaines de dégradation. En effet, au delà, les échantillons étaient devenus trop fragiles pour être testés. Un raidissement apparaît au cours de la première semaine de dégradation. A 1 semaine de dégradation, la contrainte maximale atteinte à la fin de la charge est de 7,5 MPa alors qu'elle était inférieure à 5 MPa dans l'état non-dégradé. On observe ensuite une

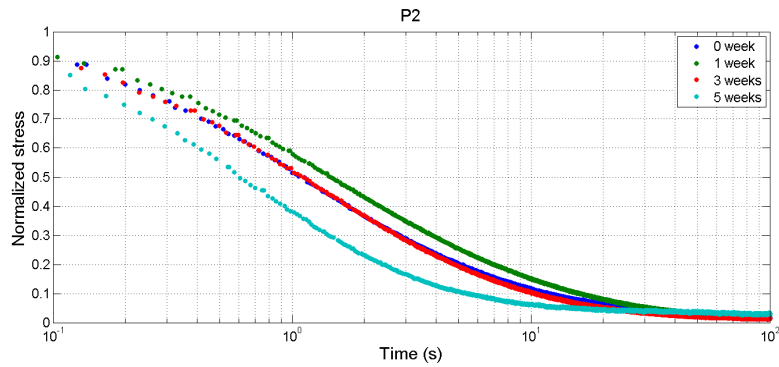


FIGURE 4.4 – Courbes expérimentales de relaxation normalisée à 2.5% de déformation durant les semaines 0, 1, 3 et 5 de dégradation du polymère P2.

diminution importante et rapide de propriétés mécaniques au cours des semaines suivantes de la dégradation. En effet, entre la semaine 1 et la semaine 3, la contrainte maximale atteinte a diminué d'environ 30% et d'environ 60% entre la semaine 3 et la semaine 5. Les courbes de relaxation normalisées peuvent être visualisées sur la figure 4.4. Les relaxations sont relativement rapides, l'équilibre étant atteint après moins de 50 secondes. Il y a peu de différences entre la relaxation normalisée non-dégradée et celles des semaines 1 et 3. En revanche, la dégradation a une influence sur la relaxation lors des derniers temps de dégradation. A la semaine 5, les temps caractéristiques de relaxation sont plus courts et l'équilibre est atteint après seulement 20 secondes. Pour ce polymère, la contrainte résiduelle est très faible et ne représente que quelques % de la contrainte maximale.

Les essais de charge et les relaxations normalisées du polymère P3 sont présentés respectivement sur les figures 4.5 et 4.6 :

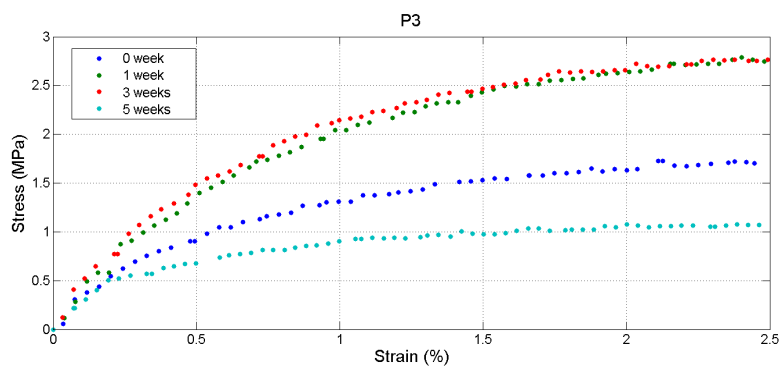


FIGURE 4.5 – Courbes expérimentales de charge à 2.5% de déformation durant les semaines 0, 1, 3 et 5 de dégradation du polymère P3.

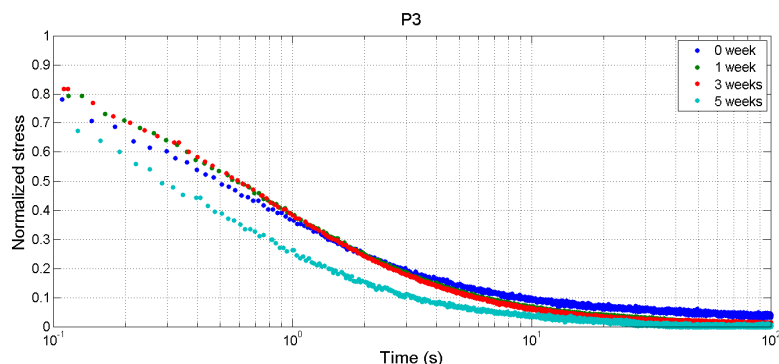


FIGURE 4.6 – Courbes expérimentales de relaxation normalisée à 2.5% de déformation durant les semaines 0, 1, 3 et 5 de dégradation du polymère P3.

D’après les courbes de charge de la figure 4.5, il y a, comme dans le cas précédent, un raidissement entre l’état initial du polymère et sa première semaine de dégradation. La contrainte maximale passe, en effet, de 1,7 MPa à 2,7 MPa durant la première semaine. Elle reste alors constante entre les semaines 1 et 3 puis chute brutalement (perte d’environ 60%) entre les semaines 3 et 5. Là aussi, les échantillons de la semaine 7 n’ont pu être testés à cause de la tenue mécanique du polymère devenue trop faible. De la même manière que dans le cas du polymère P2 (c.f. figure 4.6), les relaxations normalisées possèdent des temps caractéristiques courts, l’état final étant atteint au bout d’environ 30 secondes et des contraintes résiduelles faibles. De plus, comme précédemment les courbes de relaxation normalisées sont similaires pendant les premiers temps de dégradation. En revanche, lorsque la dégradation est dans un état avancé, les courbes ne sont plus similaires, la relaxation étant plus rapide.

4.3.2 Discussion

Le polymère P1 présente, comme attendu, à l’état initial, des propriétés similaires au polymère P0 présenté dans les chapitres 2 et 3. Cependant, la cinétique de dégradation est légèrement différente. En effet, il y a ici très peu de perte de propriétés mécaniques durant les 3 premières semaines alors qu’une légère perte de propriétés était observée pour le polymère P0. Ensuite, entre les semaines 3 et 7, la dégradation des propriétés mécaniques est importante. Elle est cependant moins importante que pour le polymère P0 où environ 80% de la contrainte maximale avait été perdue à 7 semaines alors que pour le polymère P1 seuls 50% ont été perdus. Néanmoins, le schéma de dégradation est similaire avec une accélération du taux de dégradation à partir de la troisième semaine.

Le second polymère P2 possède, à l’état initial, une contrainte maximale (à 2,5% de déformation) légèrement supérieure à celle du polymère P1 bien que du même ordre de grandeur. Entre l’état initial et la semaine 1, un important raidissement apparaît. La contrainte maximale passe alors de 4,8 MPa à 7,5 MPa. La réduction des propriétés mécaniques est ici plus rapide que pour P1 et apparaît dès la troisième semaine de dégradation. Cette importante réduction de propriétés mécaniques peut s’expliquer par le fait que, contenant plus d’unités EG, le matériau est plus hydrophile. Ainsi, les molécules d’eau

Tableau 4.2 – Résultats des essais de DSC au cours de la dégradation pour les polymères P1 et P3.

Polymère	Temps de dégradation	Tf (°C)	Enthalpie de fusion (J/g)
P0	Initial	Non-existant	Non-existant
	1 semaine	Non-existant	Non-existant
	3 semaines	Non-existant	Non-existant
	5 semaines	Non-existant	Non-existant
	7 semaines	Non-existant	Non-existant
P1	Initial	49,3	2,8
	1 semaine	51,3	5,6
	3 semaines	54,6	6,1
	5 semaines	51,0	4,2
	7 semaines	51,3	2,3
P3	Initial	Non-existant	Non-existant
	1 semaine	51,0	2,1
	3 semaines	52,2	3,3
	5 semaines	51,8	4,9
	7 semaines	51,8	2,4

pénétrant mieux au sein des chaînes polymériques, la réaction d'hydrolyse est favorisée et la rupture des liaisons ester accélérée.

Le polymère P3 présente à l'état non-dégradé une contrainte maximale d'environ 1,7 MPa représentant environ la moitié de celle du polymère P1 de même composition mais de masse molaire 10 fois inférieure. A l'instar du polymère P2, un raidissement est observé entre l'état initial et la première semaine de dégradation, la contrainte maximale passant de 1,7 à 2,7 MPa.

Afin d'expliquer le raidissement initial apparaissant sur les polymères P2 et P3 mais pas sur P1 ainsi que les écarts de cinétique de dégradation entre P0 et P1, des essais complémentaires de calorimétrie différentielle à balayage (DSC) ont été réalisés. Les DSC des polymères P0, P1 et P3 ont alors été comparées au cours de la dégradation. Les résultats sont présentés dans le tableau 4.2.

De manière générale, pour les polymères une température et une enthalpie de fusion n'apparaissent que lorsque le polymère est semi-cristallin. Cela correspond à la fusion des zones cristallines. Pour ce type de polymère, le PLA_{50} étant totalement amorphe ce sont les blocs de PEG qui cristallisent. Dans le cas du polymère P1, il existe une cristallinité initiale caractérisée par une température et une enthalpie de fusion présentes à l'état non-dégradé. Au cours de la dégradation, l'augmentation de la température de fusion indique une légère augmentation de la cristallinité. Or, la cristallinité a pour effet d'augmenter la raideur du polymère. Dans le cas de P1, l'augmentation de cristallinité est probablement trop faible pour avoir un réel impact sur les propriétés mécaniques. En revanche, dans le cas du polymère P3 non-dégradé, aucune température de fusion n'est observée à l'état non-dégradé. Il est donc initialement totalement amorphe. Après une semaine, une température de fusion est mesurée, marquant l'apparition de zones cristallines. Ce changement de structure entre amorphe et semi-cristallin a un effet important sur les propriétés mécaniques, d'où un accroissement important de raideur. Bien que n'ayant pu être directement testé par manque d'échantillons disponibles, il est très probable que ce soit également un

phénomène d'augmentation de la cristallinité qui se produise dans le cas de P2.

Le tableau 4.2 montre que P0 est initialement totalement amorphe et le demeure durant le processus de dégradation contrairement à P1 qui est initialement semi-cristallin. La différence de taux de cristallinité initiale observée entre P0 et P1 est liée au procédé de mise en forme. En effet, les conditions dans lesquelles s'effectue le procédé d'évaporation du solvant sont difficiles à maîtriser et peuvent varier d'un film à l'autre. La cinétique d'évaporation du solvant a un effet important sur la cristallinité initiale et peut en effet dépendre de l'épaisseur du film, de la température de la pièce, de l'aération... P1 étant semi-cristallin, la tenue mécanique, au début de la dégradation, est en grande partie assurée par les zones cristallines dont la cinétique de dégradation est beaucoup plus lente. La perte de propriétés mécaniques n'apparaît alors qu'à partir du moment où les zones amorphes contenues entre les zones cristallines sont suffisamment dégradées. Le polymère P0 étant totalement amorphe, l'effet de l'hydrolyse sur les propriétés mécaniques est, en revanche, immédiat. La différence entre les deux dynamiques de dégradation observée entre P0 et P1 peut donc s'expliquer par la différence de cristallinité initiale.

Un schéma récurrent de dégradation semble se dégager des différents essais réalisés sur les polymères PLA-*b*-PEG-*b*-PLA. Durant la première semaine, il est possible d'apercevoir une augmentation de raideur lorsque le polymère passe, le cas échéant, de l'état amorphe à semi-cristallin. Lorsque l'hydrophilie du polymère n'est pas très importante (taux EG/LA faible), il existe ensuite une période transitoire jusqu'à la semaine 3 durant laquelle les propriétés mécaniques sont constantes ou diminuent légèrement. Ensuite, les propriétés mécaniques diminuent rapidement. La période transitoire entre les semaines 1 et 3 n'existe pas quand le polymère est fortement hydrophile. D'après les courbes des figures 4.2, 4.4 et 4.6, les courbes de relaxation normalisées sont relativement similaires au cours des trois premières semaines de dégradation pour chaque polymère. Pour les derniers temps de dégradation, lorsque celle-ci devient importante, des temps de relaxation caractéristiques plus courts commencent à apparaître, particulièrement pour les polymères P2 et P3. Cela peut s'expliquer par le fait que, beaucoup de chaînes ayant été partiellement hydrolysées, le nombre de nœuds d'enchevêtrement devient faible et la relaxation devient plus rapide. Ainsi, pour la modélisation, de la même manière que dans le chapitre 2, l'hypothèse d'invariance de la relaxation normalisée présente des limites lorsqu'il s'agit des états de dégradation avancés.

Afin de comparer l'effet de la composition sur les caractéristiques viscoélastiques à l'état initial, les relaxations normalisées non-dégradées sont tracées sur la figure 4.7 pour chaque polymère :

Tableau 4.3 – Valeurs des paramètres des modèles viscoélastiques linéaires calibré sur les courbes expérimentales de chaque polymère a une semaine de dégradation

Polymère	a_0	a_1	a_2	a_3	E_0	E_1	E_2	E_3	τ_1	τ_2	τ_3
P1	0,01	0,50	0,35	0,13	0,8	15,7	85,9	400	16,0	2,4	0,4
P2	0,023	0,28	0,20	0,48	9,3	97,4	250	389	12,0	2,1	0,4
P3	0,006	0,48	0,10	0,40	1,3	16,9	117	433	11,5	1,4	0,2

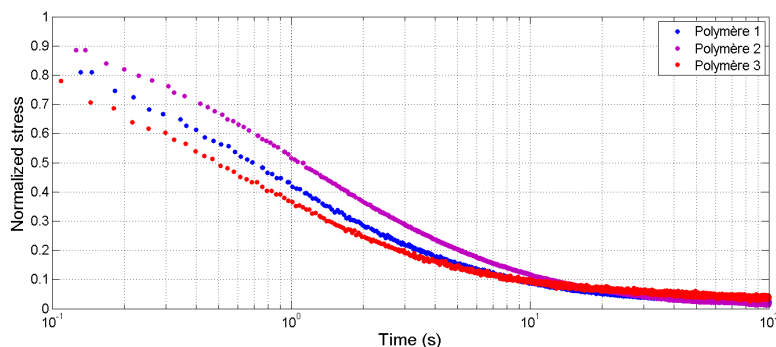


FIGURE 4.7 – Courbes expérimentales de relaxation normalisée à 2.5% de déformation dans le cas non-dégradées pour les polymères P1, P2 et P3

D'après la figure 4.7, une masse molaire plus faible a tendance à induire des temps de relaxation plus courts à cause d'un plus faible nombre d'enchevêtrements. En revanche, il semblerait qu'un taux de PEG plus élevé s'accompagne d'une relaxation plus lente potentiellement du à la cristallinité relative qui est plus élevée s'il y a plus de PEG.

4.4 Modélisation

L'objectif de ce paragraphe est d'évaluer la propension du modèle viscoélastique linéaire développé dans le chapitre 2 à prédire le comportement mécanique des différents copolymères à blocs PLA-*b*-PEG-*b*-PLA au cours de la dégradation.

Le modèle développé dans le chapitre 2 est un modèle de dégradation des propriétés mécaniques. Il ne tient pas compte des modifications de la structure cristalline. Il ne sera donc pas tenu compte ici du raidissement apparaissant au cours de la première semaine pour les polymères P2 et P3. La modélisation de ces polymères ne sera réalisée qu'à partir de la première semaine considérée alors comme l'état initial. L'hypothèse est que l'effet de la cristallisation sur les propriétés mécaniques a totalement disparu après une semaine et que seul subsiste l'effet de l'hydrolyse des chaînes sur l'évolution des propriétés mécaniques. Dans un premier temps le modèle viscoélastique est calibré à partir de l'interpolation des courbes de relaxation au temps initial avec une série de Prony de trois termes pour chaque polymère. A partir de là, en considérant l'hypothèse d'invariance des courbes de relaxation normalisées (cf. chapitre 2) les paramètres du modèle peuvent être déduits de la manière décrite dans le chapitre 2. Les paramètres du modèle non-dégradé sont inscrits dans le tableau 4.3.

Les paramètres de dégradation d_h peuvent alors être calculés pour chaque polymère en fonction du temps de dégradation à partir de l'équation 3.16.

4.4.1 Modélisation du polymère P1

Il n'y a pas, dans le cas du polymère P1, de raidissement initial. d_h sera donc modélisé en fonction du temps de dégradation. Il existe ici une période d'induction durant les 3 premières semaines de dégradation durant laquelle les propriétés mécaniques n'évoluent pas. Celles-ci diminuent ensuite jusqu'à la semaine 7 de dégradation. Les valeurs mesurées de d_h sont tracées sur la figure 4.8. La fonction $d_h(t)$ peut être calibrée par morceaux afin de prendre en compte ces deux périodes caractéristiques d'évolution des propriétés. Elle est donc constante entre 0 et 3 semaines et, de manière simplifiée, elle sera considérée linéaire entre les semaines 3 et 7. d_h ne dépendant pas linéairement du temps entre la semaine 5 et la semaine 7, cette hypothèse ne permet pas de rendre compte de la valeur de d_h pour l'état le plus dégradé (cf. figure 4.8). Cependant, cette approximation peut être considérée comme acceptable car modéliser précisément la septième semaine est de moindre importance. En effet, à cet état de dégradation, le matériau a perdu une partie importante de sa tenue mécanique. Dans le cas de l'utilisation du modèle à un dimensionnement de scaffold, il faudrait considérer qu'à cet état de dégradation, une partie du chargement mécanique doit être assuré par le tissu reconstruit.

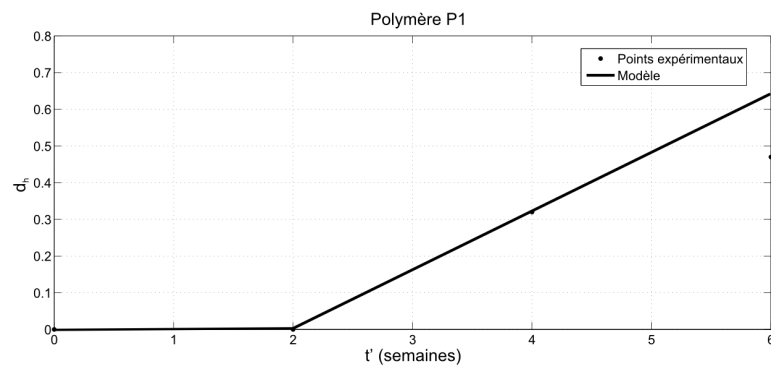


FIGURE 4.8 – Paramètre de dégradation en fonction de t' pour le polymère P1.

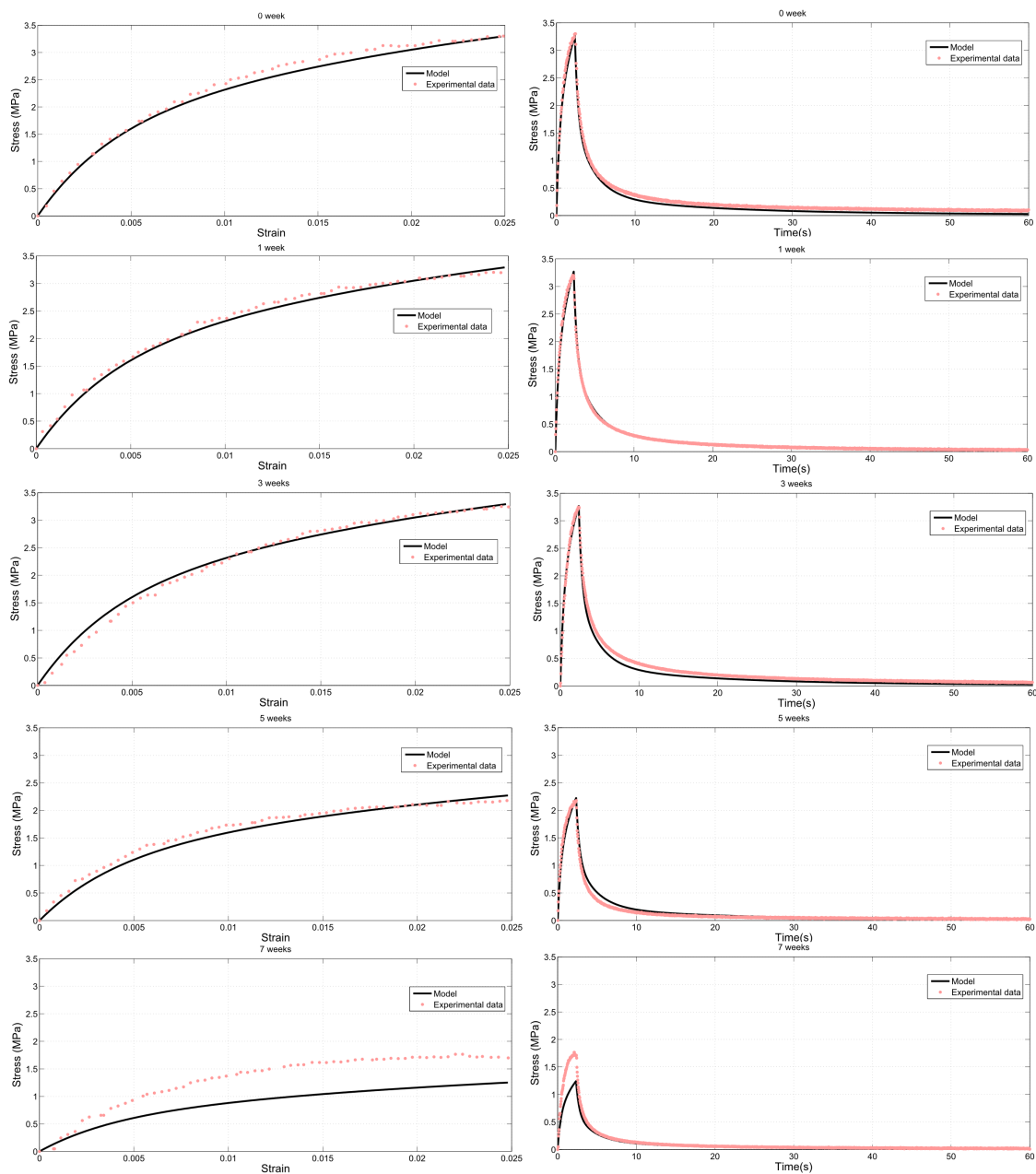


FIGURE 4.9 – Données expérimentales des essais de charge-relaxation pour le polymère P1 et le modèle viscoélastique linéaire calibré correspondant pour des temps de dégradation entre 1 et 5 semaines

Le modèle viscoélastique ainsi que les essais expérimentaux sont tracés sur la figure 4.9. Le modèle est très proche des essais expérimentaux, pour les semaines 0, 1, 3, et 5 que ce soit pour les charges ou les relaxations. En effet, ce polymère se prête bien à ce type de modélisation car sa relaxation normalisée varie peu au cours de la dégradation (cf. figure 4.2). Comme attendu, la contrainte au dernier temps de dégradation est très sous-estimée de par le modèle de cinétique de dégradation choisi (voir 4.8).

4.4.2 Modélisation du polymère P2

Le polymère P2 subit une réduction des propriétés mécaniques entre les semaines 1 et 5 comme montré sur la figure 4.3. Afin de ne modéliser que la réduction des propriétés mécaniques sans tenir compte du raidissement initial lié à la cristallisation, il sera ici considéré que le temps initial de dégradation correspond à la première semaine. Il est alors possible de définir un temps alternatif t' tel que :

$$t' = t - t_1 \quad (4.1)$$

avec t le temps de dégradation et t_1 est le temps d'une semaine. Le paramètre de dégradation d_h est alors tracé en fonction de t' sur la figure 4.10. Afin de déterminer une valeur de d_h pour chaque t' , une droite d'interpolation est déterminée tel que :

$$d_h(t') = K \times t' \quad (4.2)$$

Tableau 4.4 – Valeurs des paramètres des modèles viscoélastiques linéaires calibré sur les courbes expérimentales de chaque polymère

	K
P1	0,16
P2	0,15
P3	0,30

Cette droite est tracée sur la figure 4.10. Les valeurs de K sont écrites dans le tableau 4.4.

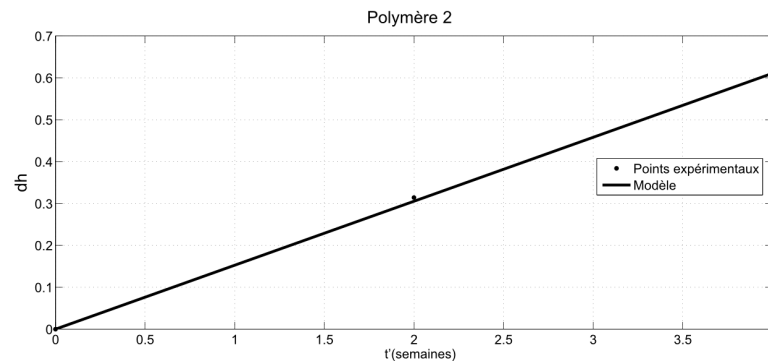


FIGURE 4.10 – Paramètre de dégradation en fonction de t' pour le polymère P2.

Les essais modélisés sont alors tracés sur la figure 4.11. A une semaine de dégradation (t' nul), le modèle est proche des données expérimentales, aussi bien sur la charge que sur la relaxation. Au cours de la dégradation, bien que la contrainte soit légèrement sous-estimée par le modèle, les courbes prédites et les données expérimentales sont assez proches dans le cas de la charge. En revanche, en ce qui concerne la relaxation, le modèle surestime

assez largement la contrainte principalement lors des 30 premières secondes, notamment pour la semaine 5. Ceci s'explique par le fait qu'il a été considéré, dans la modélisation, que les courbes de relaxation normalisées sont confondues pour chaque essai à différents temps de dégradation. Or, la figure 4.4 montre que cette hypothèse est relativement forte. En effet, entre la première et la cinquième semaine de dégradation, les relaxations normalisées présentent un écart important. Bien que la contrainte résiduelle de la relaxation normalisée soit la même, le polymère dégradé relaxe plus rapidement, notamment lors de 10 premières secondes de la relaxation. On peut alors déduire que ce sont les temps de relaxation caractéristiques qui diminuent. Ce phénomène, bien qu'observé sur les courbes de relaxation de P0 (cf. figure 2.7) et P1 (cf. figure 4.2) ne concernait que les états de dégradation les plus avancés autour de 7 semaines. Le phénomène apparaît ici beaucoup plus tôt du au fait que P2 est plus hydrophile. Afin d'en tenir compte dans la modélisation, il est possible, en abandonnant l'hypothèse d'invariance de la relaxation normalisée, d'ajouter de manière *ad hoc* une cinétique de dégradation aux temps de relaxation caractéristiques. Pour simplifier, il sera ici considéré que cette cinétique est la même que celle des paramètres d'élasticité. Ainsi, l'équation 2.14 devient dans ce cas :

$$\sigma(t) = \int_0^t \left(E_0 \times (1 - d_h) + \sum_{i=1}^3 E_i \times (1 - d_h) e^{-\frac{t-\tau}{\tau_i \times (1-d_h)}} \frac{d\varepsilon}{d\tau} \right) d\tau \quad (4.3)$$

La figure 4.12 présente les essais de charge-relaxation déduits de ce modèle. La modélisation des charges et des relaxations est alors améliorée de manière convaincante. Ce type de modèle semble mieux adapté pour décrire le comportement des polymères qui subissent une dégradation rapide, liée ici à un taux de PEG élevé.

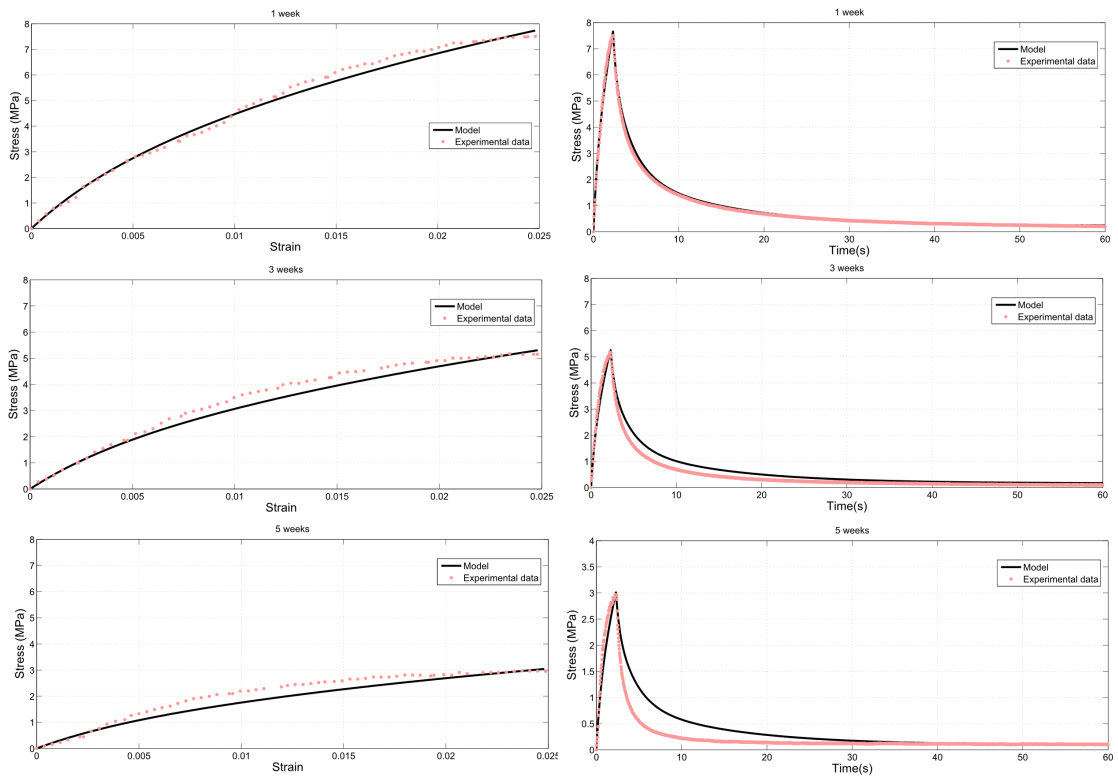


FIGURE 4.11 – Données expérimentales des essais de charge-relaxation pour le polymère P2 et le modèle viscoélastique linéaire calibré correspondant pour des temps de dégradation entre 1 et 5 semaines

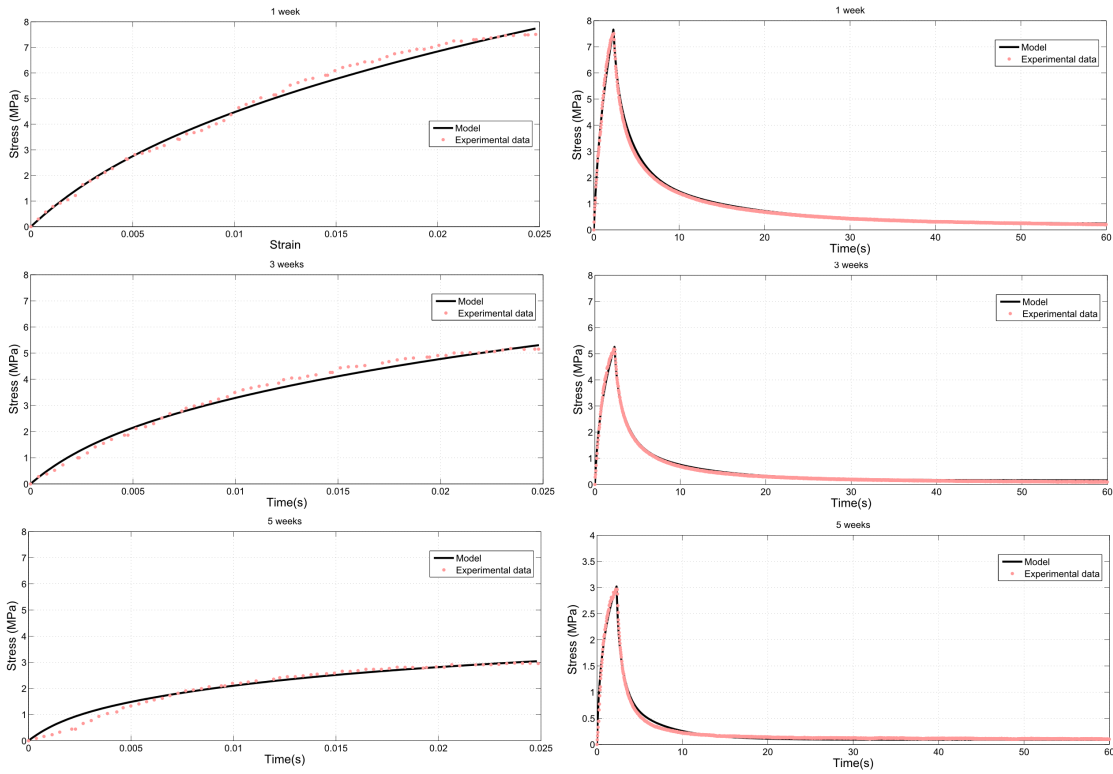


FIGURE 4.12 – Données expérimentales des essais de charge-relaxation pour le polymère P2 et le modèle viscoélastique linéaire tenant compte de la dégradation des temps de relaxation caractéristiques pour des temps de dégradation entre 1 et 5 semaines

4.4.3 Modélisation du polymère P3

Le polymère P3 ne subit de perte de propriétés mécaniques qu'entre les semaines 3 et 5. Il raidit au cours de la première semaine et garde des propriétés similaires entre les semaines 1 et 3. De la même manière que précédemment, il ne sera pas tenu compte du raidissement initial et le modèle ne sera calibré qu'à partir de la première semaine. Dans ce cas, deux parties sont à distinguer dans la dynamique d'évolution du paramètre de dégradation d_h . La première, entre les semaines 1 et 3 pour laquelle les propriétés mécaniques ne changent pas, d_h est constant et égal à 0. La seconde entre les semaines 3 et 5 au cours desquelles les propriétés mécaniques chutent brutalement. De ce fait, la fonction $d_h(t')$ peut être définie par morceaux pour rendre compte de la cinétique de dégradation. Durant les semaines 1 à 3 (t' entre 0 et 2), d_h demeure nul. Ensuite, de manière simplifiée, une droite d'interpolation est tracée pour modéliser d_h entre 3 et 5 semaines sur la figure 4.13. Le coefficient directeur de cette droite est inscrit dans le tableau 4.4.

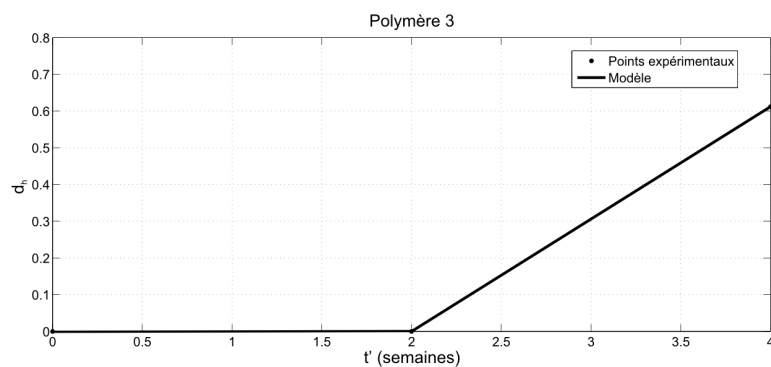


FIGURE 4.13 – Paramètre de dégradation en fonction de t' pour le polymère P3.

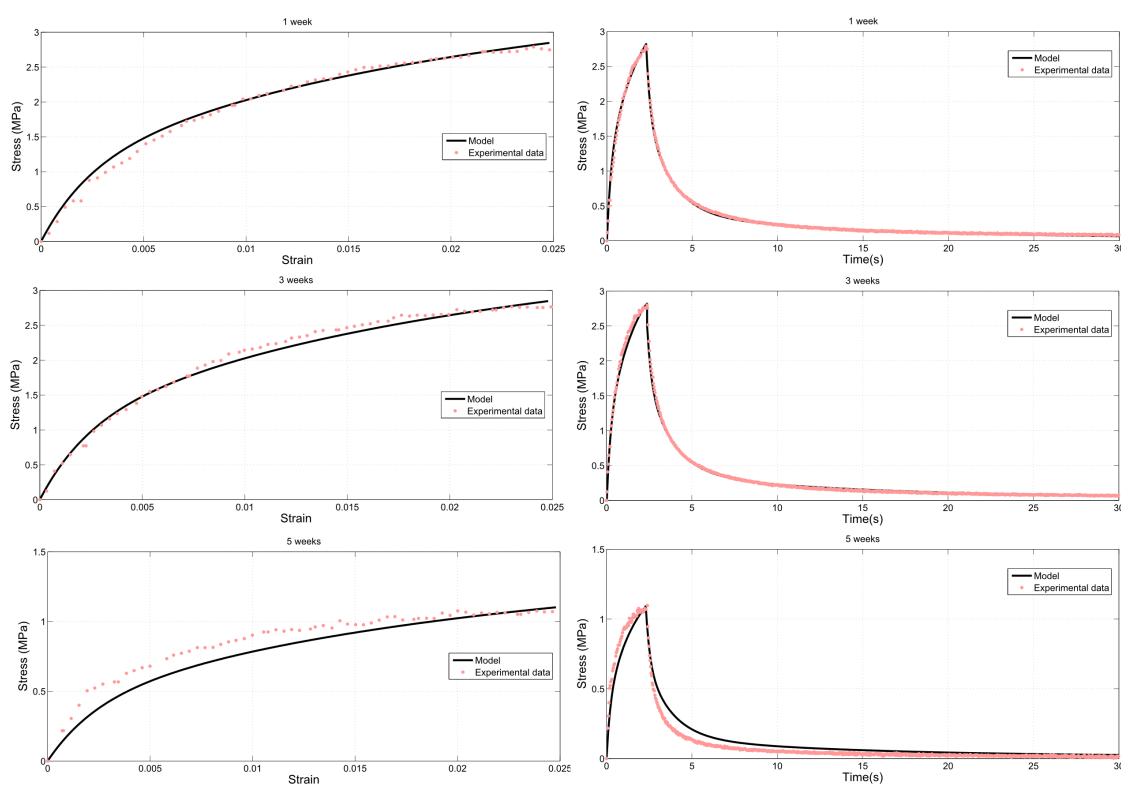


FIGURE 4.14 – Données expérimentales des essais de charge-relaxation pour le polymère P3 et le modèle viscoélastique linéaire calibré correspondant pour des temps de dégradation entre 1 et 5 semaines

Le modèle viscoélastique est tracé sur la figure 4.14 et comparé aux données expérimentales. Celui-ci permet de modéliser de manière très précise le comportement du polymère pour les semaines 1 et 3 de dégradation. Le comportement est légèrement moins bien modélisé pour la semaine 5, surestimant légèrement la contrainte lors des 15 premières secondes de la relaxation. Cela est lié au changement qui intervient sur la relaxation normalisée (à partir de laquelle est calibré le modèle) entre les semaines 3 et 5 (cf. figure

4.6). En effet, le temps caractéristique de la relaxation a tendance à diminuer lors des cas de dégradation les plus avancés. De même, la contrainte expérimentale est un peu sous-estimée entre 0% et 2% de déformation lors de la charge. Cependant, la précision reste ici tout à fait satisfaisante.

4.4.4 Conclusion sur la modélisation

De manière générale, le modèle viscoélastique linéaire est plutôt efficace pour modéliser les essais de traction-relaxation expérimentaux ainsi que la perte de propriétés mécaniques au cours de la dégradation, à des valeurs de déformation comprises entre 0 et 2,5%, pour les polymères P0, P1 et P3 quelle que soit la cristallinité initiale. Malgré une légère perte de précision aux états de dégradation avancés, considérer la relaxation normalisée comme invariante de la dégradation est donc plutôt une bonne approximation dans le cas de polymères plus faiblement hydrophiles. Cependant, ce modèle est limité quand il s'agit de modéliser les polymères fortement hydrophiles (possédant un nombre important d'unités EG) présentant une dégradation rapide, l'hypothèse d'invariance de la relaxation normalisée étant trop forte dans ce cas. Il a cependant été montré que la précision pouvait être améliorée en considérant, de manière simple, une cinétique de dégradation des temps caractéristiques de relaxation. Il faut également noter que ce modèle est inapte à prendre en compte le raidissement dû à l'apparition éventuelle de cristallinité au cours de la première semaine de dégradation.

4.5 Conclusion du chapitre

Dans ce chapitre, différents polymères PLA-*b*-PEG-*b*-PLA ont été testés. L'effet de la masse molaire et des rapports LA/EG sur les propriétés mécaniques et leur évolution ont notamment été étudiés. Ces polymères, de par leur structure, peuvent être initialement semi-cristallins ou amorphes et changer de taux de cristallinité au cours de la dégradation. Il est donc difficile d'identifier une tendance claire quant à l'effet des paramètres initiaux sur les propriétés mécaniques. Cependant, un certain nombre d'observations peuvent être notées. Premièrement, un taux de PEG important accélère la dégradation des propriétés mécaniques et des temps de relaxation caractéristiques des courbes de relaxation. Lorsque le taux de PEG est plus faible, un schéma de cinétique de dégradation semble s'établir. Il existe une période transitoire, jusqu'à 3 semaines, durant laquelle l'effet de la dégradation est limité. Ensuite, les propriétés ont tendance à chuter brutalement au cours des semaines suivantes.

La propension du modèle viscoélastique dégradable développé dans le chapitre 2 à modéliser l'évolution des propriétés mécaniques des différentes gammes de polymères a été éprouvée. Bien qu'une certaine efficacité du modèle à prédire la dégradation des propriétés mécaniques, en particulier dans le cas où le polymère est peu hydrophile (taux EG/LA faible), a été montrée, un certain nombre de limitations ont été mises à jour. Tout d'abord, seule la réduction des propriétés mécaniques est prise en compte par le modèle. Le modèle est donc incapable de tenir compte du raidissement lié à l'augmentation du taux de cristallinité. Une modélisation plus poussée capable de prendre en compte, de manière couplée, à la fois la perte de propriétés mécaniques liée à l'hydrolyse des liaisons ester et

le renforcement du à la cristallisation serait nécessaire à l'avenir pour prédire l'ensemble de la cinétique d'évolution. La deuxième limitation est liée à la perte en efficacité lorsqu'il s'agit de modéliser les états les plus dégradés. En effet, dans plusieurs cas, la dégradation a pour effet la réduction des temps caractéristiques de relaxation. Or, le modèle est fondé sur la conservation de la relaxation normalisée au cours de la dégradation. Cependant, en rajoutant de manière *ad hoc* une cinétique de dégradation aux temps de relaxation caractéristiques, il est possible d'améliorer de manière importante la modélisation dans les cas où la variation de la relaxation normalisée est forte au cours de la dégradation.

Les polymères testés présentent des différences de propriétés mécaniques et de cinétiques de dégradation remarquables. Ce chapitre démontre la capacité de ce polymère à être modulable et adaptable à différentes applications. De plus, malgré les quelques limitations, le modèle viscoélastique présente globalement une bonne capacité prédire les courbes expérimentales. Il offre donc des perspectives intéressantes pour le calcul de structures biodégradables.

Simulation de l'évolution mécanique d'un textile tricoté de PLA-*b*-PEG-*b*-PLA au cours de la dégradation

5.1 Introduction

Un certain nombre de textiles ont le potentiel pour être appliqués au design et à la fabrication de scaffolds poreux [Hutmacher, 2001]. Parmi eux, le tricot présente de nombreux avantages pour des applications *in vivo*. Tout d'abord, les efforts globaux de l'architecture tricotée à une réponse en déformation sont faibles par rapport à la raideur du matériau constitutif. Ce phénomène est lié au fait que les déformations locales du matériau sont minimales en comparaison des déformations globales, permettant également d'obtenir un comportement élastique des fils pour des déformations globales importantes. De plus, le tricot possède la caractéristique d'avoir un comportement mécanique anisotrope [Heller *et al.*, 2012]. En effet, les courbes de chargement peuvent être différentes selon la direction spatiale de sollicitation. Ceci s'avère extrêmement intéressant lorsque l'on veut mimer le comportement des tissus vivants, comme, par exemple, en ingénierie tissulaire. De plus, il est facile de faire varier, dans une large gamme, les propriétés du tricot en changeant la dimension de la boucle ou le point de tricotage, lui permettant de s'adapter à une vaste gamme d'applications [Blair, 2015]. L'objectif de ce chapitre est d'utiliser les outils de modélisation développés au cours des chapitres précédents afin de simuler le comportement d'un textile tricoté au cours de la dégradation. Il s'agit de montrer la capacité des modèles de cette thèse à simuler des structures tricotées au comportement mécanique proche de celui des tissus vivants pour des applications en ingénierie tissulaire. Cela permettra ainsi de démontrer la propension des modèles à servir d'outil de dimensionnement de scaffolds.

Lors de ce chapitre, dans un premier temps, les équations du modèle tridimensionnel ainsi que la calibration du modèle viscoélastique linéaire sur Abaqus seront détaillées. Après avoir introduit les hypothèses du modèle éléments fini utilisé, des simulations de traction selon les différentes directions de la maille du tricot seront présentées.

5.2 Modélisation

Dans le chapitre 2, un modèle viscoélastique linéaire unidimensionnel a été développé pour décrire le comportement du PLA-*b*-PEG-*b*-PLA au cours de la dégradation. La réalisation de calculs pour des structures complexes nécessite l'adaptation de ce modèle en 3 dimensions. Dans un premier temps, l'équation du modèle viscoélastique linéaire fondé sur le principe de superposition de Boltzmann (cf. équation 2.4) peut-être écrit en plusieurs dimensions. Pour cela, la contrainte et la déformation sont séparées en une composante déviatorique et une composante sphérique de la manière suivante :

$$\begin{aligned}\sigma_{ij} &= s_{ij} + \frac{1}{3}\sigma_{kk}\delta_{ij} \\ \varepsilon_{ij} &= e_{ij} + \frac{1}{3}\varepsilon_{kk}\delta_{ij}\end{aligned}\tag{5.1}$$

s_{ij} et e_{ij} sont respectivement les déviateurs des contraintes et des déformations. En élasticité linéaire, le déviateur des contraintes est proportionnel au déviateur de la déformation et peut s'écrire :

$$s_{ij} = 2Ge_{ij}\tag{5.2}$$

où G est appelé le module de cisaillement. Il en est de même pour les parties sphériques des contraintes et des déformations qui peuvent s'exprimer de la manière suivante :

$$\sigma_{kk} = 3K\varepsilon_{kk}\tag{5.3}$$

où K est le module d'élasticité isostatique. Un seul paramètre matériel étant contenu dans chacune des équations 5.2 et 5.3, il est possible d'appliquer le modèle viscoélastique intégral basé sur le principe de superposition de Boltzmann aux déformations volumétriques et déviatoriques. La viscoélasticité linéaire généralisée en 3 dimensions peut alors s'écrire :

$$\sigma_{ij}(t) = \int_0^t 2G(t-\tau)\frac{de_{ij}}{d\tau}d\tau + \int_0^t K(t-\tau)\frac{d\varepsilon_{kk}}{d\tau}d\tau\tag{5.4}$$

Jusqu'à présent, dans cette thèse, seul le modèle 1D a été utilisé. Le passage au modèle 3D nécessite un paramètre supplémentaire qui est le coefficient de Poisson. Le coefficient de Poisson ν est défini, en traction uniaxiale, par le rapport de la déformation transversale ε_{xx} sur la déformation longitudinale ε_{yy} :

$$\nu = -\frac{\varepsilon_{xx}}{\varepsilon_{yy}}\tag{5.5}$$

Les coefficients de Poisson du PLA-*b*-PEG-*b*-PLA mesurés au cours des essais de charge à 4% au cours de la dégradation sont tracés sur la figure 5.1 pour des déformations entre 1% et 4%. Le coefficient de Poisson présente, entre 0% et 1%, des variations très importantes, lié au fait que les déformations mesurées sont très faibles. En effet, la différence entre

les déformations transversales et longitudinales est difficile à mesurer pour des très petites déformations générant d'importantes incertitudes de mesure. Le début de la courbe n'est donc pas tracé car les incertitudes de mesure sont trop importantes. Sur la figure 5.1, on observe, pour l'état non-dégradé et la première semaine de dégradation, un coefficient de Poisson constant égal à environ 0,45. Lors des semaines 3 et 7, le coefficient de Poisson est plus important à 1% de déformation (autour de 0,5) puis décroît légèrement entre 1% et 1,5% de déformation avant de devenir constant autour de 0,45. Seule la mesure effectuée lors de la cinquième semaine présente un coefficient de Poisson légèrement différent se stabilisant autour de 0,5. Lors de la relaxation (non-tracée ici), aucune variation significative du coefficient de Poisson n'est observée. Afin de simplifier, il sera considéré par la suite que le coefficient de Poisson est indépendant du temps de l'essai ainsi que de la dégradation avec une valeur de 0,45. Cela implique que $K(t)$ et $G(t)$ ont la même cinétique temporelle et peuvent s'écrire de la manière suivante :

$$K(t) = C_1 G(t) \quad (5.6)$$

C_1 est une constante qui peut être exprimée en fonction de ν de la manière suivante :

$$C_1 = \frac{1 + \nu}{3(1 - 2\nu)} \quad (5.7)$$

Il ne reste qu'à modéliser $G(t)$. De manière analogue au modèle décrit dans le chapitre 2, la fonction G est exprimée en terme de séries de Prony de la manière suivante :

$$G(t) = G_0 + \sum_{i=1}^n G_i e^{-\frac{t}{\tau_i}} \quad (5.8)$$

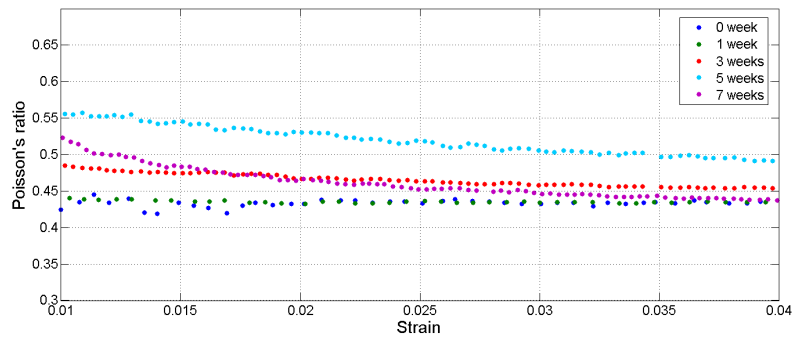


FIGURE 5.1 – Coefficients de Poisson durant la charge à 4% au cours de la dégradation.

Il ne reste alors qu'à identifier les valeurs des différents paramètres afin de calibrer le modèle sur un code de calcul.

5.3 Calibration numérique du modèle

L'objectif ici est de présenter la calibration des différents paramètres du modèle mécanique 3D qui sera utilisé dans Abaqus. Les paramètres considérés seront ceux développés dans le chapitre 2. En entrée, il est nécessaire de distinguer les paramètres élastiques et viscoélastiques. Les paramètres élastiques sont le module d'Young et le coefficient de Poisson dans le langage Abaqus. Le module d'Young correspond, en viscoélasticité, au module d'élasticité instantanée. En reprenant la notation utilisée au chapitre 2, il est calculé de la manière suivante :

$$E = E_0 + E_1 + E_2 + E_3 \quad (5.9)$$

Les valeurs de E_0 , E_1 , E_2 et E_3 sont tirées du tableau 2.1.

Les paramètres viscoélastiques nécessaire pour calibrer le modèle dans Abaqus sont les amplitudes relatives de la série de Prony α_i qui, ν étant constant, sont définies de la manière suivante :

$$\alpha_i = \frac{G_i}{G_0 + G_1 + G_2 + G_3} = \frac{K_i}{K_0 + K_1 + K_2 + K_3} = \frac{E_i}{E_0 + E_1 + E_2 + E_3} \quad (5.10)$$

Les derniers paramètres à prendre en compte dans Abaqus sont les temps caractéristiques de relaxation mesurés au chapitre 2 (notés dans le tableau 2.1). Les différents paramètres sont résumés dans le tableau 5.1.

Tableau 5.1 – Tableau des valeurs des différents paramètres matériau d'entrée sur Abaqus

E (MPa)	ν	α_0	α_1	α_1	α_3	$\tau_1(s)$	$\tau_2(s)$	$\tau_3(s)$
659	0.45	0.002	0.062	0.223	0.713	6.3	0.92	0.15

De manière analogue avec le modèle développé au chapitre 2, on considère que les propriétés viscoélastiques ne varient pas au cours de la dégradation, la relaxation normalisée étant invariante. Les amplitudes relatives de la série de Prony et les temps de relaxation caractéristiques restent ainsi constants au cours de la dégradation. Seules les propriétés élastiques sont alors susceptibles de varier. On déduit que le modèle dégradable en 3D peut alors s'écrire de la manière suivante :

$$\sigma_{ij}(t, d_h) = \int_0^t 2G(t - \tau)[1 - d_h] \frac{de_{ij}}{d\tau} d\tau + \int_0^t C_1 G(t - \tau)[1 - d_h] \frac{d\varepsilon_{kk}}{d\tau} d\tau \quad (5.11)$$

Cette équation est la généralisation tridimensionnelle de l'équation 2.14. Les courbes aux différents temps de dégradation sont proportionnelles. Il suffit donc de connaître le module d'élasticité instantanée et la courbe de relaxation initiaux (mesurés à partir d'un essai de traction-relaxation uniaxial) ainsi que la cinétique de dégradation pour réaliser des simulations à chaque temps de dégradation. Pour réaliser la simulation à une dégradation donnée il suffit de prendre pour élasticité instantanée (module d'Young dans Abaqus) :

$$E(d_h) = E(d_h = 0) \times (1 - d_h) \quad (5.12)$$

Afin de valider la calibration du modèle, un essai de traction uniaxiale sur un élément est réalisé et comparé aux données expérimentales. Les courbes sont tracées sur la figure 5.2. Pour considérer l'évolution du module d'élasticité instantanée au cours de la dégradation, la cinétique de dégradation utilisée est la cinétique exponentielle du chapitre 2 (cf. équation 2.17).

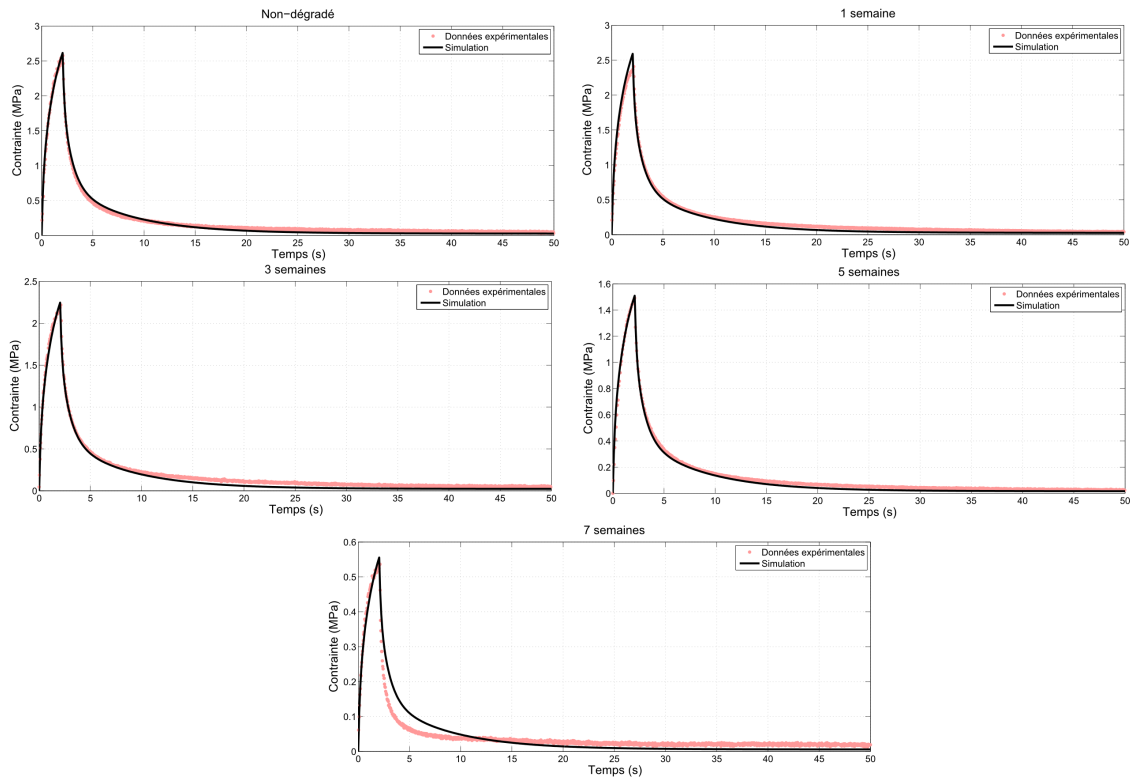


FIGURE 5.2 – Comparaison des essais de traction expérimentaux et simulés.

Les courbes simulées identifient parfaitement les courbes expérimentales. Seul pour la semaine 7, l'écart entre données simulées et mesurées est significatif. Ceci était attendu car il a été vu au chapitre 2 que l'hypothèse d'invariance de la relaxation normalisée ne s'applique pas aux états les plus avancés de la dégradation. Ces courbes sont comparables à celles du modèle 1D tracées sur la figure 2.13.

5.4 Modèle éléments finis

L'objectif de cette section est la présentation du modèle éléments finis utilisé pour simuler le comportement mécanique d'un tricot de PLA-*b*-PEG-*b*-PLA au cours de la dégradation. Ce modèle développé par Tissot [2016] propose d'utiliser, afin de modéliser le tricot, la périodicité du tricot et les éléments poutre.

5.4.1 Géométrie de la maille

Le tricot est constitué de boucles, appelées mailles, enchevêtrées les unes dans les autres de manière périodique. La géométrie de la maille utilisée est un motif dit "Jersey". La boucle est générée par une équation paramétrique développée par Heller *et al.* [2012] et présentée de manière schématisée sur la figure 5.3. Elle est formée en suivant les points M_1, M_4, M_2, M_5, M_3 . Une seconde maille est créée par translation de la première maille d'une distance d_y selon la verticale et enchevêtrée avec celle-ci aux points I_5, I_6, I_3 et I_4 . A partir de différents paramètres géométriques (cf. [Tissot, 2016]), une maille élémentaire peut-être générée. Afin que le tricot résultant soit proche, d'un point de vue mécanique, des tissus vivants, il doit présenter des propriétés mécaniques anisotropes. Les deux principaux paramètres permettant de générer l'anisotropie sont le rapport de la longueur de la maille L sur sa hauteur d_y (voir figure 5.3) ainsi que l'ouverture de la boucle. Ainsi, pour réaliser la simulation, il a été choisi de générer une boucle déformée selon la direction horizontale et présentant un rapport L/d_y de 3 ainsi qu'une importante ouverture. La géométrie de la maille est tracée sur la figure 5.4. Ici, L a une longueur de 4.5 mm et d_y de 1.5 mm. Le diamètre des fils est de 0.1 mm.

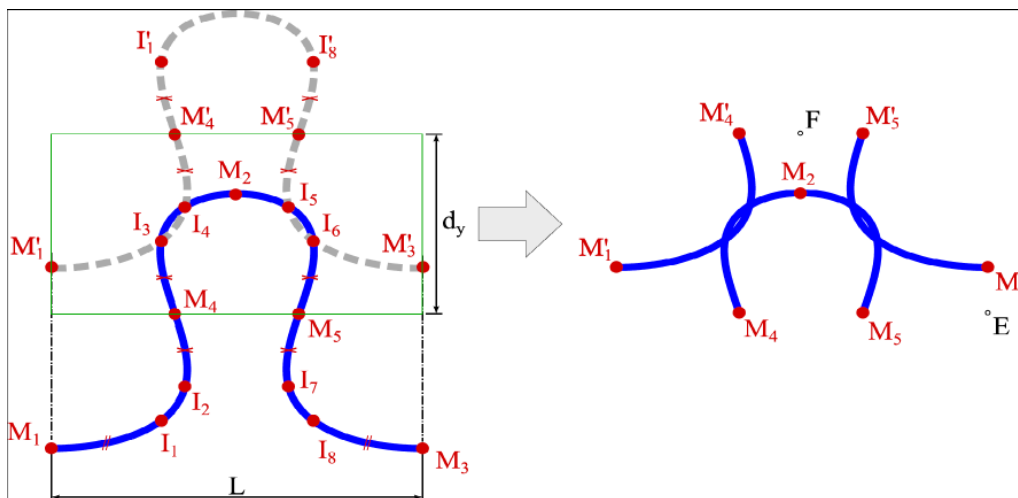


FIGURE 5.3 – Création de la géométrie de la maille du modèle élément fini.

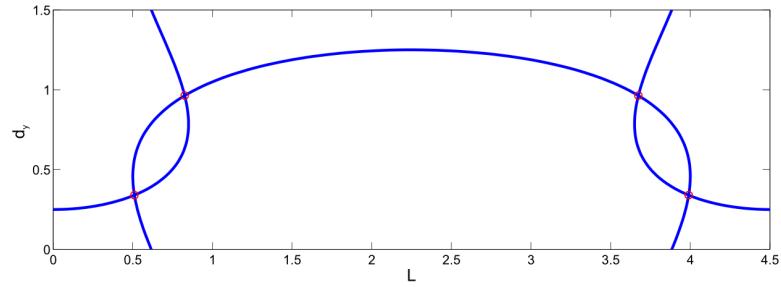


FIGURE 5.4 – Géométrie de la maille simulée

Le motif de la maille est nommé VER (Volume Élémentaire Représentatif). Le tricot peut être assimilé à une reproduction périodique de ce motif.

5.4.2 Conditions aux limites et modèle éléments finis

Il est possible de simuler les propriétés mécaniques du tricot à partir de la simulation du seul motif VER en appliquant des conditions aux limites mimant la structure périodique du tricot et en extrapolant à l'ensemble de l'échantillon. Cette hypothèse implique que toutes les boucles sont et demeurent identiques durant le chargement.

En 3D, les inconnues cinématiques sont les déplacements selon les 3 directions de l'espace notées u , v , et w selon \vec{x} , \vec{y} et \vec{z} respectivement. Afin d'exprimer les conditions aux limites périodiques, un cube $ABCDEFGH$ représenté sur la figure 5.5 est défini de telle manière que ses arêtes soient alignées le long des axes \vec{x} , \vec{y} et \vec{z} . Soit un point P appartenant à la face $ABFE$ (en couleur) et sa projection orthogonale P' sur la surface $CDHG$ (hachurée) tel que $\|\vec{PP}'\|$ soit colinéaire à \vec{x} .

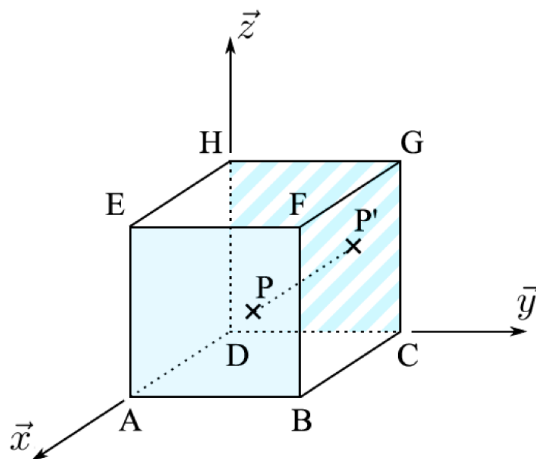


FIGURE 5.5 – Cube périodique

Au cours de la déformation, les points P et P' vont se déplacer. Soit alors le vecteur déplacement de P $\langle u_P; v_P; w_P \rangle$ et le vecteur de déplacement de P' $\langle u_{P'}; v_{P'}; w_{P'} \rangle$. Les conditions aux limites périodiques associées aux points P et P' s'expriment de la manière suivante :

$$\begin{aligned} C_{ux}(t) &= \frac{u_P(t) - u_{P'}(t)}{\|\vec{PP'}(t)\|} \\ C_{vx}(t) &= \frac{v_P(t) - v_{P'}(t)}{\|\vec{PP'}(t)\|} \\ C_{wx}(t) &= \frac{w_P(t) - w_{P'}(t)}{\|\vec{PP'}(t)\|} \end{aligned} \quad (5.13)$$

C_{ux} , C_{vx} et C_{wx} sont des constantes s'appliquant pour chaque paire de points PP' de la face, à un état de déformation donné. Les mêmes équations sont appliquées aux paires de points des faces $BCGF$ et $ADHE$ et aux paires de points des faces $ABCD$ et $EFGH$ avec différentes constantes $C_{uy}(t)$, $C_{vy}(t)$, $C_{wy}(t)$ and $C_{uz}(t)$, $C_{vz}(t)$, $C_{wz}(t)$ respectivement. Ces quantités décrivent les gradients de déformation le long du motif VER et assurent la déformation périodique du motif.

Les conditions aux limites de périodicité peuvent être appliquées à la maille (cf. figure 5.3) du tricot. Avec cette géométrie, il existe trois paires de nœuds qui sont des conditions limite :

- la paire $M1'-M3'$ pour les bords verticaux.
- les paires $M4'-M4'$ et $M5'-M5'$ pour les bords horizontaux.

Un jeu de 6 conditions aux limites est obtenu pour chaque paire pour les déplacements nodaux

$$\begin{aligned} C_{ux}(t) &= \frac{u(M'_3)(t) - u(M'_1)(t)}{\|\vec{M'_3M'_1}(t)\|} \\ C_{vx}(t) &= \frac{v(M'_3)(t) - v(M'_1)(t)}{\|\vec{M'_3M'_1}(t)\|} \\ C_{wx}(t) &= \frac{w(M'_3)(t) - w(M'_1)(t)}{\|\vec{M'_3M'_1}(t)\|} \end{aligned} \quad (5.14)$$

$$\begin{aligned} C_{uy}(t) &= \frac{u(M'_4)(t) - u(M_4)(t)}{\|\vec{M'_4M_4}(t)\|} \\ C_{vy}(t) &= \frac{v(M'_4)(t) - v(M_4)(t)}{\|\vec{M'_4M_4}(t)\|} \\ C_{wy}(t) &= \frac{w(M'_4)(t) - w(M_4)(t)}{\|\vec{M'_4M_4}(t)\|} \end{aligned} \quad (5.15)$$

$$\begin{aligned}
C_{uy}(t) &= \frac{u(M'_5)(t) - u(M_5)(t)}{\|\vec{M'_5 M_5}(t)\|} \\
C_{vy}(t) &= \frac{v(M'_5)(t) - v(M_5)(t)}{\|\vec{M'_5 M_5}(t)\|} \\
C_{wy}(t) &= \frac{w(M'_5)(t) - w(M_5)(t)}{\|\vec{M'_5 M_5}(t)\|}
\end{aligned} \tag{5.16}$$

Afin d'assurer la continuité de la fibre tangente moyenne, une équation contraignant les rotations nodales est également nécessaire :

$$\begin{aligned}
R_x(M'_3) - R_x(M'_1) &= 0 \\
R_y(M'_3) - R_y(M'_1) &= 0 \\
R_z(M'_3) - R_z(M'_1) &= 0
\end{aligned} \tag{5.17}$$

$$\begin{aligned}
R_x(M'_4) - R_x(M_4) &= 0 \\
R_y(M'_4) - R_y(M_4) &= 0 \\
R_z(M'_4) - R_z(M_4) &= 0
\end{aligned} \tag{5.18}$$

$$\begin{aligned}
R_x(M'_5) - R_x(M_5) &= 0 \\
R_y(M'_5) - R_y(M_5) &= 0 \\
R_z(M'_5) - R_z(M_5) &= 0
\end{aligned} \tag{5.19}$$

Les constantes C_{uy} , C_{vy} et C_{wy} sont les mêmes pour les paires $M_4-M'_4$ et $M_5-M'_5$ respectivement (cf. équations 5.15 et 5.16). La continuité de la fibre tangente moyenne dans les fils cylindriques est assurée par les équations contraignant les degrés de liberté des rotations nodales (cf. équations 5.17 à 5.19). Le champ de déformation est appliqué à la maille en contrôlant les constantes de périodicité (de C_{ux} à C_{wy}). Pour déterminer la valeur de ces constantes, on utilise la méthode dite des 'nœuds maîtres' ([Gager et Pettermann, 2012]). Les nœuds maîtres sont des points fictifs sur lesquels sont appliqués les conditions aux limites sur la maille périodique (nœuds E et F de la figure 5.3). Les relations entre les déplacements des nœuds maîtres et les constantes des gradients périodiques sont définies de la manière suivante :

$$\begin{aligned}
C_{ux} &= \frac{u(E)}{L} \\
C_{vx} &= \frac{v(E)}{L} \\
C_{wx} &= \frac{w(E)}{L}
\end{aligned} \tag{5.20}$$

et

$$\begin{aligned}
C_{uy} &= \frac{u(F)}{d_y} \\
C_{vy} &= \frac{v(F)}{d_y} \\
C_{wy} &= \frac{w(F)}{d_y}
\end{aligned}
\tag{5.21}$$

En combinant les équations 5.20 et 5.21 avec les équations 5.14 à 5.16, on obtient les conditions aux limites de périodicité de la maille :

$$\begin{aligned}
u(M'_3) - u(M'_1) &= u(E) \\
v(M'_3) - v(M'_1) &= v(E) \\
w(M'_3) - w(M'_1) &= w(E)
\end{aligned}
\tag{5.22}$$

$$\begin{aligned}
u(M'_4) - u(M_4) - u(M'_5) + u(M_5) &= u(F) \\
v(M'_4) - v(M_4) - v(M'_5) + v(M_5) &= v(F) \\
w(M'_4) - w(M_4) - w(M'_5) + w(M_5) &= w(F)
\end{aligned}
\tag{5.23}$$

Considérant la géométrie cylindrique des fils de la structure, Tissot [2016] propose d'utiliser des éléments poutre de Timoshenko pour modéliser le fil. La théorie de Timoshenko permet de prendre en compte le cisaillement dans la section droite des poutres et s'applique particulièrement pour les poutres courtes. La méthode de résolution utilisée pour le problème éléments finis est une méthode de résolution explicite. Pour plus de détails sur le modèle éléments finis, le lecteur pourra se reporter à la thèse de Tissot [2016].

5.5 Simulation de la maille

La maille, une fois générée sur Abaqus, est maillée avec 108 éléments sur la partie supérieure de la maille et de 70 éléments sur les parties inférieures (voir figure 5.6) . Les éléments utilisés sont les éléments poutre quadratiques B32 d'Abaqus. Ce sont des éléments à 3 noeuds possédant 6 degrés de liberté par noeud (3 translations et 3 rotations).

Le coefficient de friction entre les fils est choisi comme étant égal à 0,3 (Bajpai *et al.* [2013]). Les conditions aux limites de chargement sont présentées sur la figure 5.6. Afin de tester l'anisotropie de la maille, deux essais sont réalisés, un pour lequel la maille est déformée dans la direction verticale (flèches noires), l'autre dans la direction horizontale (flèches rouges). La figure 5.7 présente la tension dans la direction horizontale (selon \vec{x}) et verticale (selon \vec{y}). La tension correspond à la force enregistrée aux points M'_3 et M'_5 (respectivement pour les déplacements u_x et u_y) divisée par les longueurs d_y et L respectivement. La maille a été déformée globalement de 30% à une vitesse de 3% par seconde. Une déformation globale de 30% correspond à une déformation locale d'environ 2% dans les fils dans la direction horizontale et de quelques dixièmes de pourcent dans la

direction verticale. Ainsi, le modèle viscoélastique linéaire reste valable dans cette gamme de déformation macroscopique.

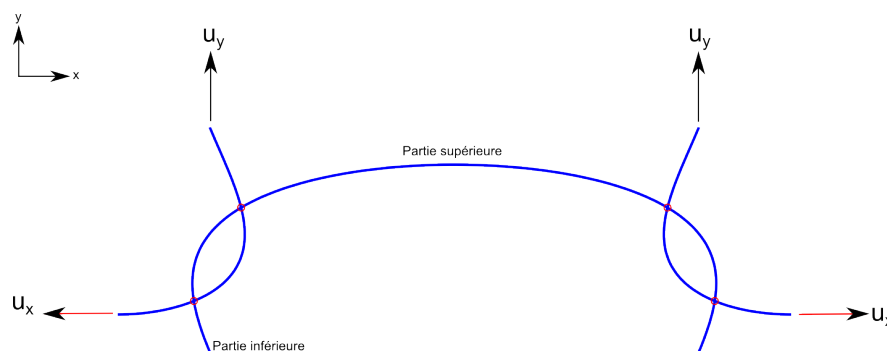


FIGURE 5.6 – Schéma de la maille

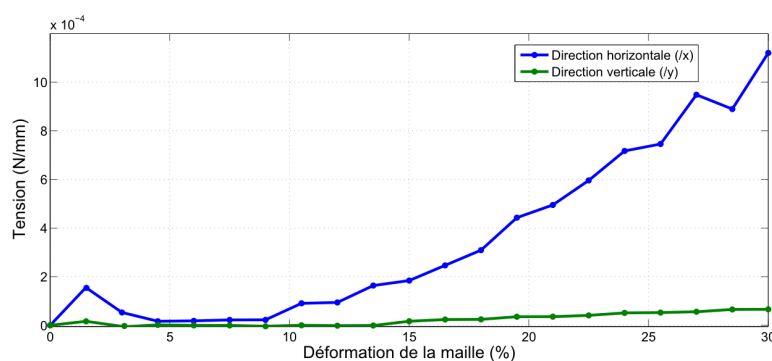


FIGURE 5.7 – Tension en fonction de la déformation globale dans les directions horizontale (x) et verticale (y).

On observe, pour cette géométrie de maille une forte anisotropie. En effet, à la déformation maximale, il existe environ un rapport de 9 entre la contrainte dans la direction horizontale et la contrainte dans la direction verticale. En effet, le tricot est beaucoup plus raide dans la direction horizontale que dans la direction verticale.

Lors d'un essai de traction de la boucle dans la direction horizontale (selon \vec{x}), il est possible de distinguer deux phases. La première entre 0 et 10% correspond aux glissement des fils l'un sur l'autre avant que les deux boucles n'entrent en contact. Le champ de déformation maximum dans la direction principale, calculé durant cette phase à 5% de déformation horizontale globale est tracé sur la figure 5.8. Le champ de déformation est très faible partout et la tension est liée principalement à la friction entre les fils. La seconde phase apparaît lorsqu'il y a interaction entre les deux boucles. On observe, en plus du glissement, une déformation du matériau, correspondant sur la courbe à une augmentation de la pente de la courbe de tension à environ 10% de déformation globale de la maille (cf. figure 5.7). La principale concentration de contrainte se situe à l'endroit des nœuds du tricot où le mode principal de sollicitation est la flexion. Cela peut être observé sur

la figure 5.9 où la contrainte dans la direction axiale des poutres est tracée à 30% de déformation globale. Celle-ci possède, dans une section de poutre, à l'endroit du noeud du tricot, une composante positive (traction) et une composante négative (compression) caractéristiques de la flexion. La figure 5.10 montre la résultante du champ de déformation axial intégrée sur chaque section de poutre. On observe qu'en dehors des noeuds, le fil est principalement sollicité en traction (en rouge).

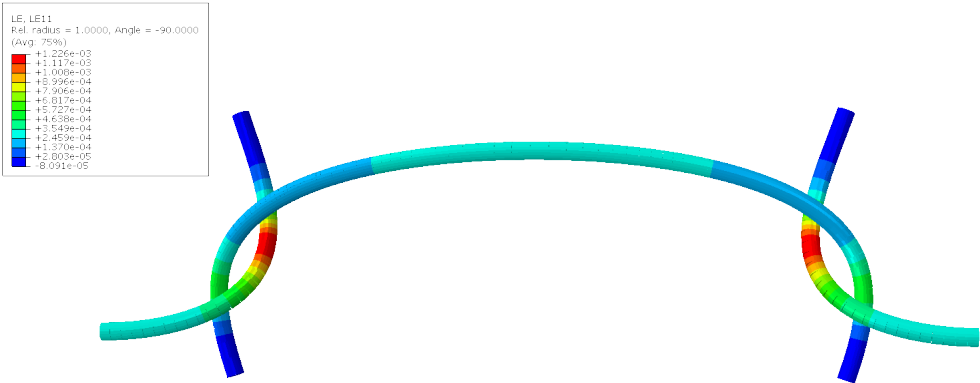


FIGURE 5.8 – Champ de déformation maximum dans la direction principale à 5% de déformation horizontale globale

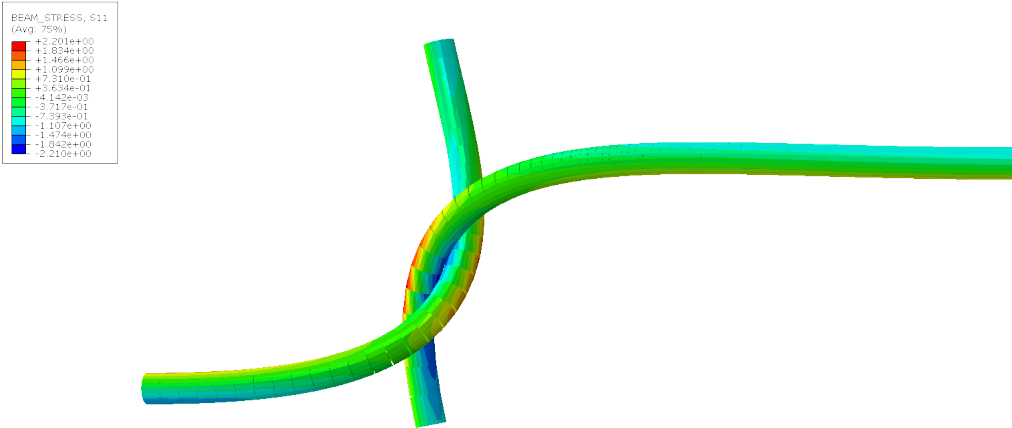


FIGURE 5.9 – Contrainte dans la direction axiale des poutres à 30% de déformation horizontale globale

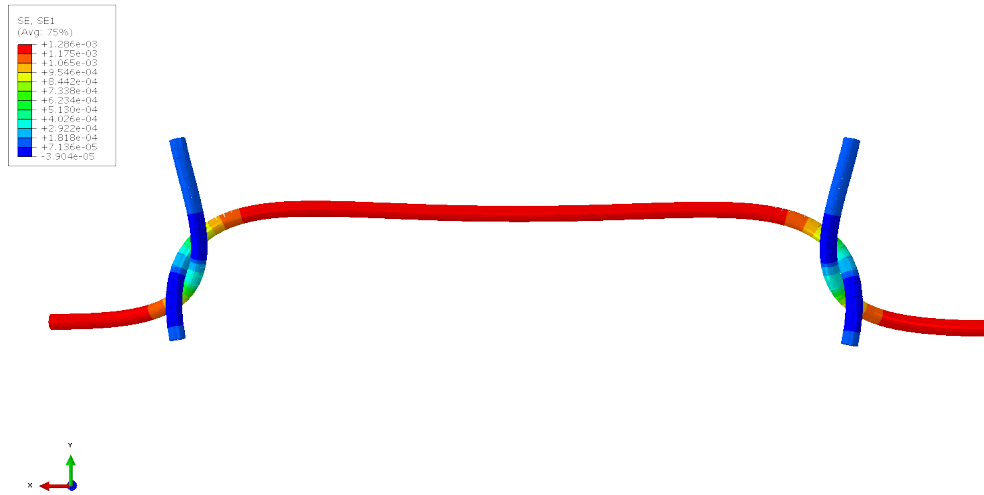


FIGURE 5.10 – Champ de déformation axial intégré sur chaque section de poutre à 30% de déformation horizontale globale

Le tricot simulé est intéressant dans l'objectif de mimer les propriétés mécaniques des tissus vivants. En effet, celui-ci présente une forte anisotropie ainsi qu'une tension relativement faible. De plus, les propriétés mécaniques du tricot sont facilement modulable selon l'application recherchée. Cette modulation peut se réaliser par deux voies. Tout d'abord, le changement de géométrie du tricot permet notamment de modifier le taux d'anisotropie. De plus, il a été démontré dans le chapitre 4 que le modèle mécanique développé est, dans une large mesure, extensible à des PLA-*b*-PEG-*b*-PLA de compositions différentes, permettant notamment de faire varier la viscoélasticité ainsi que la raideur du tricot.

Afin d'illustrer la capacité du modèle éléments finis à simuler l'évolution du comportement mécanique au cours de la dégradation, la figure 5.11 présente les essais de traction selon la direction horizontale pour chaque semaine de dégradation. Les courbes possèdent une forme similaire et on observe, comme attendu, une réduction des propriétés mécaniques.

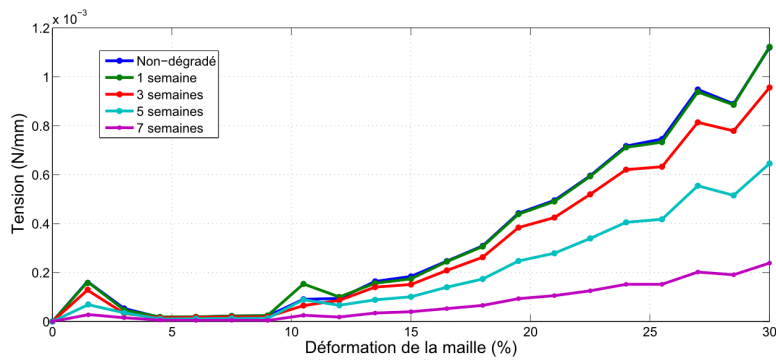


FIGURE 5.11 – Tension en fonction de la déformation globale dans la direction horizontale ($/x$) à différents temps de dégradation

5.6 Conclusion

Lors de ce chapitre, le modèle viscoélastique linéaire dégradable développé au chapitre 2 a été utilisé pour simuler, sur Abaqus, le comportement d'un tricot soumis à des sollicitations mécaniques à différents états de dégradation. Dans un premier temps, les équations permettant l'extension tridimensionnelle du modèle 1D ont été développées, en formulant notamment l'hypothèse d'invariance du coefficient de Poisson au cours de la dégradation à partir de considérations sur les données expérimentales. Les différents paramètres matériau d'entrée ont alors été calculés. Afin de valider le modèle matériau, un essai de traction uniaxiale a été simulé sur un élément et comparé aux données expérimentales. Un modèle élément fini du tricot développé par Tissot [2016] comprenant notamment des éléments poutre et des conditions aux limites de périodicité a été utilisé pour simuler le comportement d'un tricot. La géométrie du tricot a été définie de manière à présenter un important comportement anisotrope. Les simulations de traction selon les différentes directions du tricot montrent une forte anisotropie de la maille ainsi qu'une tension très faible. Ce comportement est tout à fait compatible avec celui des tissus vivants. A titre d'exemple, la figure 5.12 tirée de l'article Holzapfel *et al.* [2005] présente les réponses en contrainte-déformation d'artères coronaires humaines dans les directions longitudinales et circonférentielles. En comparant avec la figure 5.7, il existe des similarités importantes telles que la forme des courbes et l'anisotropie. Pour finir, il a été démontré que les simulations réalisées sur la maille permettent de prendre en compte la perte de propriétés mécaniques due à la dégradation.

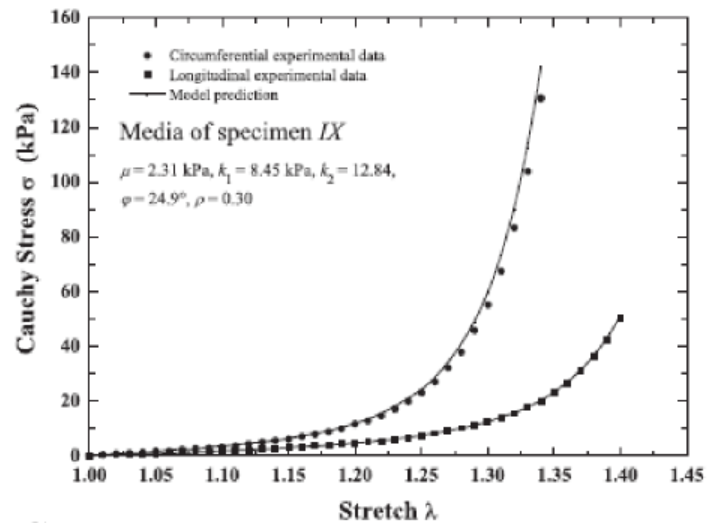


FIGURE 5.12 – Réponses en contrainte-déformation d'artères coronaires humaines dans les directions longitudinales et circonférentielles [Holzapfel *et al.*, 2005]



Conclusion générale

Conclusions

Cette étude a porté sur la caractérisation mécanique des polymères triblocs biorésorbables de type PLA-*b*-PEG-*b*-PLA au cours de leur dégradation *in vitro*. L'application principale visée est l'ingénierie tissulaire, en particulier le développement de scaffolds de PLA-*b*-PEG-*b*-PLA. Pour cette dernière, il est nécessaire de connaître finement les propriétés mécaniques du matériau constituant le scaffold. En effet celui-ci sert, dans de nombreuses applications, de substitut mécanique temporaire à l'organe à reconstruire. De plus, la bonne marche de la reconstruction nécessite parfois une compatibilité mécanique entre l'implant et le néo-tissu formé. Lors de la dégradation du polymère, ses propriétés mécaniques évoluent. Cette évolution se fait en parallèle avec la colonisation du scaffold par le tissu. Il faut alors s'assurer que la cinétique de diminution des propriétés mécaniques au cours de la dégradation soit compatible avec celle de la reconstruction de tissu. Pour cela, il est nécessaire de connaître l'évolution du comportement mécanique du polymère au cours de la dégradation. La finalité du travail présenté est de fournir des outils de dimensionnement de scaffolds pour l'ingénierie tissulaire.

Le PLA-*b*-PEG-*b*-PLA est un thermoplastique possédant un groupe PEG hydrophile. Ses propriétés mécaniques sont donc sensibles à la température et l'hygrométrie du milieu environnant. Il est donc apparu nécessaire de maîtriser les conditions dans lesquelles sont réalisés les essais mécaniques. Un dispositif de bain thermorégulé adaptable sur la machine de traction a donc été conçu. Il permet de réaliser les essais mécaniques à une température contrôlée de 37°C en milieu aqueux correspondant à des conditions proches des conditions *in vivo*. Dans un premier temps, des essais de traction-relaxation à différentes déformations ont été réalisées sur un PLA-*b*-PEG-*b*-PLA de 350 000 g/mol au cours de la dégradation. Un comportement viscoélastique a été observé ainsi qu'une diminution des propriétés mécaniques au cours du temps de dégradation. A partir de ces essais, un simple modèle viscoélastique linéaire a été identifié sur les courbes du polymère initial. Ensuite, en considérant que la relaxation normalisée reste constante au cours du temps, il a été démontré que ce modèle peut être adapté pour prendre en compte l'évolution

du comportement mécanique. Pour cela, une variable d'endommagement par hydrolyse pilotant la cinétique de dégradation est introduite. De manière empirique, des fonctions ont été déterminées permettant de relier la variable d'endommagement hydrolytique à la masse molaire puis au temps. Ce modèle permet de modéliser efficacement les essais présentant des déformations de 2% pour chaque état de dégradation. En revanche, le modèle viscoélastique linéaire échoue à reproduire fidèlement les essais aux déformations supérieures.

Un modèle viscoélastiques non-linéaire a alors été mis au point. Ce modèle, appelé quasi-linéaire viscoélastique adaptatif, permet de modéliser l'évolution de la relaxation en fonction de la déformation. Afin d'adapter ce modèle mécanique à la dégradation au cours des trois premières semaines, deux types de calibration sont développées. La première, à l'instar du modèle viscoélastique linéaire, découle de l'hypothèse que la relaxation normalisée se conserve au cours de la dégradation. Si cette méthode permet de modéliser la plupart des essais de manière convaincante, elle manque de précision à identifier la courbe de relaxation à 6% de déformation dans le cas le plus dégradé. Une méthode alternative de calibration a donc été mise au point, considérant non plus la relaxation normalisée comme invariant de la dégradation mais le facteur normalisé de relaxation. Cette méthode permet de corriger les défauts de la méthode précédente.

Le chapitre suivant s'est intéressé au comportement mécanique au cours de la dégradation de polymères PLA-*b*-PEG-*b*-PLA présentant différentes masses molaires et différents taux EG/LA. Des essais de traction-relaxation à faible déformation ont été réalisés sur les différents polymères. Le principal enseignement de cette étude est que la structure tribloc du polymère permet d'obtenir des propriétés mécaniques et des taux de dégradation très variés. Le modèle viscoélastique linéaire dégradable développé au chapitre 2 a ensuite été calibré sur les différents essais. Dans la plupart des cas, il permet de modéliser de façon satisfaisante la plupart des polymères. Ses principales limites apparaissent notamment lorsque le polymère est fortement dégradé et que ses temps de relaxation caractéristiques commencent à évoluer ou bien lorsqu'il y a augmentation du taux de cristallinité au cours du processus de dégradation.

Dans une dernière partie, les outils de modélisation développés ont été utilisés afin de simuler le comportement mécanique d'un textile tricoté au cours de la dégradation. L'objectif étant de montrer la capacité des modèles développés à simuler des structures pour des applications en ingénierie tissulaire.

Perspectives

Il existe des perspectives d'évolution de ces travaux sur plusieurs niveaux. Tout d'abord, d'un point de vue matériaux, la mise au point de PLA-*b*-PEG-*b*-PLA réticulés permettrait d'obtenir un comportement de type élastomère plus proche de celui d'un tissu vivant. Cela permettrait de plus de faire évoluer la modélisation vers des modèles de type hyperélastiques en grandes déformations et d'ouvrir une gamme d'applications plus vaste.

Les outils développés permettent de calculer des structures 3D de PLA-*b*-PEG-*b*-PLA amorphes en faible déformation grâce au modèle viscoélastique linéaire dégradable développé. Une perspective intéressante serait d'éprouver le modèle sur tous les princi-

paux types de polymères biorésorbables à base de PLA, qu'ils soient amorphes ou semi-cristallins. Cela permettrait de connaître la gamme de matériaux pour lesquels le modèle est valide. Il suffirait alors, pour cette gamme de matériaux, de déterminer l'évolution du paramètre de dégradation hydrolytique au cours de la dégradation pour simuler le comportement mécanique d'un implant tout au long de la dégradation. De plus, le modèle pourrait être complété en lui permettant de prendre en compte l'évolution des propriétés mécaniques liée au changement de cristallinité.

Le modèle viscoélastique non-linéaire développé au chapitre 3 est un modèle unidimensionnel [Breche *et al.*, 2016b]. Afin d'être utilisé pour le calcul de structures, il serait judicieux de le généraliser en trois dimensions afin de pouvoir l'implanter dans un logiciel éléments finis. Cela permettrait de calculer des structures dont les déformations locales sont plus élevées.



Bibliographie

- Abramowitch, S. D. (2004). An Improved Method to Analyze the Stress Relaxation of Ligaments Following a Finite Ramp Time Based on the Quasi-Linear Viscoelastic Theory. *Journal of Biomechanical Engineering*, **126**, 92.
- Arifin, D. Y., Lee, L. Y., et Wang, C.-H. (2006). Mathematical modeling and simulation of drug release from microspheres : Implications to drug delivery systems. *Advanced drug delivery reviews*, **58**, 1274–325.
- Bajpai, P. K., Singh, I., et Madaan, J. (2013). Tribological behavior of natural fiber reinforced pla composites. *Wear*, **297**, 829–840.
- Bergstrom, J. et Boyce, M. (1998). Constitutive modeling of the large strain time-dependent behavior of elastomers. *Journal of the Mechanics and Physics of Solids*, **46**, 931–954.
- Beyler, C. L. et Hirschler, M. M. (2008). Thermal Decomposition of Polymers. In *SFPE Handbook of Fire Protection Engineering*, chapter 7, pages 110–131.
- Blair, T. (2015). *Biomedical Textiles for Orthopaedic and Surgical Applications*. Elsevier Science.
- Breche, Q., Chagnon, G., Machado, G., Girard, E., Nottelet, B., Garric, X., et Favier, D. (2016a). Mechanical behaviour's evolution of a PLA-b-PEG-b-PLA triblock copolymer during hydrolytic degradation. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, **60**, 288–300.
- Breche, Q., Chagnon, G., Machado, G., Nottelet, B., Garric, X., Girard, E., et Favier, D. (2016b). A non-linear viscoelastic model to describe the mechanical behavior's evolution of biodegradable polymers during hydrolytic degradation. *Polymer Degradation and Stability*, **131**, 145–156.
- Cai, H., Dave, V., Gross, R. a., et McCarthy, S. P. (1996). Effects of physical aging, crystallinity, and orientation on the enzymatic degradation of poly(lactic acid). *Journal of Polymer Science Part B : Polymer Physics*, **34**, 2701–2708.

- Callister, W. D. et Rethwisch, D. G. (2007). *Materials science and engineering : an introduction*, volume 7. Wiley New York.
- Caruso, M. M., Davis, D. A., Shen, Q., Odom, S. A., Sottos, N. R., White, S. R., et Moore, J. S. (2009). Mechanically-induced chemical changes in polymeric materials. *Chemical Reviews*, **109**, 5755–5798.
- Chen, Q., Liang, S., et Thouas, G. a. (2013). Elastomeric biomaterials for tissue engineering. *Progress in Polymer Science*, **38**, 584–671.
- Chen, Y., Zhou, S., et Li, Q. (2011). Mathematical modeling of degradation for bulk-erosive polymers : applications in tissue engineering scaffolds and drug delivery systems. *Acta biomaterialia*, **7**, 1140–9.
- Chu, C. (1982). The effect of pH on the in vitro degradation of poly(glycolide lactide) copolymer absorbable sutures. *Journal of Biomedical Materials Research*, **16**, 117–124.
- Datta, R. et Henry, M. (2006). Lactic acid : recent advances in products , processes and technologies : a review. **1129**, 1119–1129.
- Ding, L., Davidchack, R. L., et Pan, J. (2012). A molecular dynamics study of Young’s modulus change of semi-crystalline polymers during degradation by chain scissions. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*, **5**, 224–30.
- Dorgan, J. R., Lehermeier, H. J., Palade, L.-I., et Cicero, J. (2001). Polylactides : Properties and Prospects for an Environmentally Benign Plastic from Renewable Resources. *Macromolecular Symposia*, **175**, 55–66.
- Ducheyne, P., Healy, K., Hutmacher, D. E., Grainger, D. W., et Kirkpatrick, C. J. (2015). *Comprehensive biomaterials*, volume 1. Newnes.
- Ehrenstein, G. et Montagne, F. (2000). Matériaux polymères : Structure, propriétés et applications.
- Engelberg, I. et Kohn, J. (1991). Physico-mechanical properties of degradable polymers used in medical applications : a comparative study. *Biomaterials*, **12**, 292–304.
- Freed, L. E., Guilak, F., Guo, X. E., Gray, M. L., Tranquillo, R., Holmes, J. W., Radisic, M., Sefton, M. V., Kaplan, D., et Vunjak-Novakovic, G. (2006). Advanced tools for tissue engineering : scaffolds, bioreactors, and signaling. *Tissue engineering*, **12**, 3285–3305.
- Fung, Y. (2013). *Biomechanics : mechanical properties of living tissues*. Springer Science & Business Media.
- Gager, J. et Pettermann, H. (2012). Numerical homogenization of textile composites based on shell element discretization. *Composites Science and Technology*, **72**, 806–812.
- Garlotta, D. (2001). A Literature Review of Poly (Lactic Acid). *Journal of Polymers and the Environment*, **9**, 63–84.

- Garric, X., Guillaume, O., Dabboue, H., Vert, M., et Molès, J.-P. (2012). Potential of a pla-peo-pla-based scaffold for skin tissue engineering : in vitro evaluation. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, **23**, 1687–1700.
- Gleadall, A. (2015). 9 - mechanical properties of biodegradable polymers for medical applications. In J. Pan, editor, *Modelling Degradation of Bioresorbable Polymeric Medical Devices*, Woodhead Publishing Series in Biomaterials, pages 163 – 199. Woodhead Publishing.
- Göpferich, A. (1996). Mechanisms of polymer degradation and erosion. *Biomaterials*, **17**, 103–114.
- Göpferich, A. (1997). Polymer Bulk Erosion. *Macromolecules*, **9297**, 2598–2604.
- Göpferich, A. (1998). Mechanisms of polymer degradation and elimination. In A. J. Domb, J. Kost, et D. M. Wiseman, editors, *Handbook of Biodegradable Polymers*, page 544. harwood academic publishers.
- Göpferich, A. et Langer, R. (1993). Modeling of Polymer Erosion. *Macromolecules*, **26**, 4105–4112.
- Grassie, G. et Scott, N. (1985). *Polymer degradation and stabilization*. CUP Archive.
- Grizzi, I., Garreau, H., Li, S., et Vert, M. (1995). Hydrolytic degradation of devices based on poly(DL-lactic acid) size-dependence. *Biomaterials*, **16**, 305–11.
- Han, X. (2015). 7 - finite element analysis (fea) of biodegradation of polymeric medical devices. In J. Pan, editor, *Modelling Degradation of Bioresorbable Polymeric Medical Devices*, Woodhead Publishing Series in Biomaterials, pages 113 – 140. Woodhead Publishing.
- Han, X. et Pan, J. (2009). A model for simultaneous crystallisation and biodegradation of biodegradable polymers. *Biomaterials*, **30**, 423–30.
- Heller, L., Vokoun, D., et Šittner, P. (2012). From simple thin Nitinol filaments towards complex functional NiTi textiles. In *CIMTEC*, pages 1–34.
- Holzappel, G. A., Sommer, G., Gasser, C. T., et Regitnig, P. (2005). Determination of layer-specific mechanical properties of human coronary arteries with nonatherosclerotic intimal thickening and related constitutive modeling. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, **289**, H2048–H2058.
- Hutmacher, D. W. (2001). Scaffold design and fabrication technologies for engineering tissues : state of the art and future perspectives. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, **12**, 107–124.
- Ikada, Y. et Tsuji, H. (2000). Biodegradable polyesters for medical and ecological applications. *Macromolecular Rapid Communications*, **21**, 117–132.

- Karjalainen, T., Hiljanen-Vainio, M., Malin, M., et Seppala, J. (1996). Biodegradable Lactone Copolymers. III. Mechanical Properties of ϵ -Caprolactone and Lactide Copolymers After Hydrolysis in Vitro. *Journal of Applied Polymer Science*, **59**, 1299–1304.
- Lasprilla, A. J. R., Martinez, G. a. R., Lunelli, B. H., Jardini, A. L., et Filho, R. M. (2012). Poly-lactic acid synthesis for application in biomedical devices - a review. *Biotechnology advances*, **30**, 321–8.
- Lemaitre, J., Chaboche, J.-L., Benallal, A., et Desmorat, R. (2009). *Mécanique des matériaux solides-3eme édition*. Dunod.
- Leroy, A. (2013). *Ingénierie tissulaire du ligament : association de copolymères dégradables et de cellules souches mésenchymateuses*. Ph.D. thesis, Université Montpellier II-Sciences et Techniques du Languedoc.
- Li, S. (1999). Hydrolytic degradation characteristics of aliphatic polyesters derived from lactic and glycolic acids. *Journal of biomedical materials research*, **48**, 342–53.
- Li, S., Garreau, H., et Vert, M. (1990). Structure-property relationships in the case of the degradation of massive poly-hydroxy acids in aqueous media Influence of the morphology of poly (L- / actic acid). *Journal of Materials Science : Materials in Medicine*, **1**, 198–206.
- Maurus, P. B. et Kaeding, C. C. (2004). Bioabsorbable implant material review. *Operative Techniques in Sports Medicine*, **12**, 158–160.
- Muliana, A. et Rajagopal, K. (2012). Modeling the response of nonlinear viscoelastic biodegradable polymeric stents. *International Journal of Solids and Structures*, **49**, 989–1000.
- Nair, L. S. et Laurencin, C. T. (2007). Biodegradable polymers as biomaterials. *Progress in Polymer Science*, **32**, 762–798.
- Nekouzadeh, A., Pryse, K. M., Elson, E. L., et Genin, G. M. (2007). A simplified approach to quasi-linear viscoelastic modeling. *Journal of Biomechanics*, **40**, 3070–3078.
- Nottelet, B. (2005). *Synthèse et caractérisation de nouveaux polyesters biodégradables et hydrosolubles à fonctions cationiques ou amphotères*. Ph.D. thesis, Université Montpellier II-Sciences et Techniques du Languedoc.
- Pan, J. (2015). 4 - modelling degradation of semi-crystalline biodegradable polyesters. In J. Pan, editor, *Modelling Degradation of Bioresorbable Polymeric Medical Devices*, Woodhead Publishing Series in Biomaterials, pages 53 – 69. Woodhead Publishing.
- Pan, J. et Chen, X. (2014). Modelling degradation of amorphous biodegradable polyesters : basic model. *Modelling Degradation of Bioresorbable Polymeric Medical Devices*, page 15.
- Park, H., Park, K., et Shalaby, W. S. (2011). *Biodegradable Hydrogels for Drug Delivery*. CRC Press.

- Perego, G., Cella, G. D., et Bastloll, C. (1998). Effect of Molecular Weight and Crystallinity on Poly (lactic acid) Mechanical Properties. *Journal of Applied Polymer Science*, **59**, 37–43.
- Pipkin, A. et Rogers, T. (1968). A non-linear integral representation for viscoelastic behaviour. *Journal of the Mechanics and Physics of Solids*, **16**, 59–72.
- Pistner, H., Bendix, D. R., Mtiling, J., et Reuther, J. F. (1993). Poly (L-lactide) : a long-term degradation study in vivo. *Biomaterials*, **14**, 291–298.
- Rothstein, S. N., Federspiel, W. J., et Little, S. R. (2009). A unified mathematical model for the prediction of controlled release from surface and bulk eroding polymer matrices. *Biomaterials*, **30**, 1657–64.
- Samami, H. et Pan, J. (2016). A constitutive law for degrading bioresorbable polymers. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, **59**, 430–445.
- Sarver, J. J. (2003). Methods for Quasi-Linear Viscoelastic Modeling of Soft Tissue : Application to Incremental Stress-Relaxation Experiments. *Journal of Biomechanical Engineering*, **125**, 754.
- Schoener, C. A. (2009). *Biodegradable silicon-containing elastomers for tissue engineering scaffolds and shape memory polymers*. Ph.D. thesis, Texas A&M University.
- Shi, D. (2006). *Introduction to Biomaterials* . Tsinghua University Press.
- Siepmann, J. et Göpferich, a. (2001). Mathematical modeling of bioerodible, polymeric drug delivery systems. *Advanced drug delivery reviews*, **48**, 229–47.
- Soares, J. a. S. (2008). *Constitutive modeling for biodegradable polymers for applications in endovascular stents*. Ph.D. thesis, Mechanical Engineering Texas A&M University.
- Soares, J. S. et Zunino, P. (2010). A mixture model for water uptake, degradation, erosion and drug release from polydisperse polymeric networks. *Biomaterials*, **31**, 3032–42.
- Soares, J. S., Moore Jr, J. E., et Rajagopal, K. R. (2008). Constitutive framework for biodegradable polymers with applications to biodegradable stents. *Asaio Journal*, **54**, 295–301.
- Soares, J. S., Rajagopal, K. R., et Moore, J. E. (2010). Deformation-induced hydrolysis of a degradable polymeric cylindrical annulus. *Biomechanics and modeling in mechnobiology*, **9**, 177–86.
- Stefani, M., Coudane, J., et Vert, M. (2006). In vitro ageing and degradation of PEG-PLA diblock copolymer-based nanoparticles. *Polymer Degradation and Stability*, **91**, 2554–2559.
- Tessmar, J. K. et Göpferich, A. M. (2007). Customized PEG-derived copolymers for tissue-engineering applications. *Macromolecular Bioscience*, **7**, 23–39.

- Therin, M., Christel, P., Li, S., Garreau, H., et Vert, M. (1992). In vivo degradation of massive poly-hydroxy acids) : validation of in vitro findings. *Biomaterials*, **13**, 594–600.
- Tissot, F. (2016). *Participation to the mechanical characterization and modeling of weft knitted NiTi textiles*. Ph.D. thesis, Université Grenoble Alpes.
- Tracy, M. A., Ward, K. L., Firouzabadian, L., Wang, Y., Dong, N., Qian, R., et Zhang, Y. (1999). Factors affecting the degradation rate of poly(lactide-co-glycolide) microspheres in vivo and in vitro. *Biomaterials*, **20**, 1057–62.
- Treloar, L. (1943). The elasticity of a network of long-chain molecules ii. *Transactions of the Faraday Society*, **39**, 241–246.
- Tsuji, H. (2002). Autocatalytic hydrolysis of amorphous-made polylactides : effects of l-lactide content , tacticity , and enantiomeric polymer blending. *Polymer*, **43**, 1789–1796.
- Tsuji, H. et Ikada, Y. (1997). Properties and Morphology of Poly (L -lactide). II . pages 59–66.
- Tsuji, H. et Ikada, Y. (2000). Properties and morphology of poly (l-lactide) 4 . Effects of structural parameters on long-term hydrolysis of poly (l-lactide) in phosphate-buffered solution. *Polymer Degradation and Stability*, **67**, 179–189.
- Tsuji, H., Mizuno, A., et Ikada, Y. (2000). Properties and Morphology of Poly (L -lactide). III . Effects of Initial Crystallinity on Long-Term In Vitro Hydrolysis of High Molecular Weight Poly (L -lactide) Film in Phosphate-. *Journal of Applied Polymer Science*, **77**, 1452–1464.
- Van de Velde, K. et Kiekens, P. (2002). Biopolymers : overview of several properties and consequences on their applications. *Polymer Testing*, **21**, 433–442.
- Vert, M. (2005). Aliphatic Polyesters : Great Degradable Polymers That Cannot Do Everything. *Biomacromolecules*, **6**, 538–546.
- Vert, M., Li, S., Spenlehauer, G., et Guérin, P. (1992). Bioresorbability and biocompatibility of aliphatic polyesters. *Journal of Materials Science : Materials in Medicine*, **3**, 432–446.
- Vieira, a. C., Vieira, J. C., Ferra, J. M., Magalhães, F. D., Guedes, R. M., et Marques, a. T. (2011). Mechanical study of PLA-PCL fibers during in vitro degradation. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*, **4**, 451–60.
- Vieira, A. C., Guedes, R. M., et Tita, V. (2014). Constitutive modeling of biodegradable polymers : Hydrolytic degradation and time-dependent behavior. *International Journal of Solids and Structures*, **51**, 1164–1174.
- Wang, Y., Pan, J., Han, X., Sinka, C., et Ding, L. (2008). A phenomenological model for the degradation of biodegradable polymers. *Biomaterials*, **29**, 3393–401.

- Wang, Y., Han, X., Pan, J., et Sinka, C. (2010). An entropy spring model for the Young's modulus change of biodegradable polymers during biodegradation. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*, **3**, 14–21.
- Ward, I. M. et Sweeney, J. (2012). *Mechanical properties of solid polymers*. John Wiley & Sons.
- Webb, A. R., Yang, J., et Ameer, G. a. (2004). Biodegradable polyester elastomers in tissue engineering. *Expert opinion on biological therapy*, **4**, 801–12.
- Whelan, T. (1994). *Polymer Technology Dictionary*. Springer.
- Williams, D. (2011). Biomaterials : aims and scope.
- Woodruff, M. A. et Hutmacher, D. W. (2010). The return of a forgotten polymer : Polycaprolactone in the 21st century. *Progress in Polymer Science*, **35**, 1217–1256.