



**HAL**  
open science

# Fluoration des dispositifs médicaux à base de PVC plastifié pour prévenir la migration des plastifiants

Imen Dhifallah

► **To cite this version:**

Imen Dhifallah. Fluoration des dispositifs médicaux à base de PVC plastifié pour prévenir la migration des plastifiants. Matériaux. Université Clermont Auvergne, 2021. Français. NNT : 2021UCFAC131 . tel-04717743

**HAL Id: tel-04717743**

**<https://theses.hal.science/tel-04717743v1>**

Submitted on 2 Oct 2024

**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.

N° d'Ordre : D.U.

# UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

U.F.R. Sciences et Technologies

ECOLE DOCTORALE DES SCIENCES FONDAMENTALES  
N°XXX

## THESE

Présentée pour obtenir le grade de

**DOCTEUR D'UNIVERSITE**

Spécialité : Chimie des Matériaux, Nanomatériaux et procédés

Par

**Imen DHIFALLAH**

**Master Recherche**

### **Fluoration des dispositifs médicaux à base de PVC plastifié pour prévenir la migration des plastifiants.**

Soutenance le 19/07/2021 devant la commission d'examen.

<b>Président</b>	M. Marc DUBOIS, <i>Professeur - ICCF, Université Clermont Auvergne</i>
<b>Rapporteurs</b>	Mme. Sylvette BRUNET, <i>Directrice de Recherche - IC2MP, Université de Poitiers</i> M. Xavier ARMOIRY, <i>Professeur - MATEIS, Université Claude Bernard Lyon</i>
<b>Directeurs de thèse</b>	M. Daniel CLAVES, <i>Maître de Conférences - ICCF, Université Clermont Auvergne</i> Mme. Valérie SAUTOU, <i>Professeur - ICCF, Université Clermont Auvergne</i>
<b>Examinatrice</b>	Mme Emilie PLANES, <i>Maître de Conférences - LEPMI, Université Savoie Mont-Blanc</i>
<b>Invité</b>	M. Nicolas BATISSE, <i>Maître de Conférences - ICCF, Université Clermont Auvergne</i>

## *Sommaire*

<i>Liste des abréviations et acronymes</i> .....	7
<i>Liste des figures</i> .....	10
<i>Liste des tableaux</i> .....	14
<i>Introduction</i> .....	15
<i>Chapitre 1 : Etude bibliographique</i> .....	18
1. Le Polychlorure de vinyle (PVC pour l'acronyme anglais) .....	19
1.1. Historique.....	19
1.2. Propriétés du PVC.....	19
1.3. Fabrication .....	20
1.4. Additifs .....	22
1.4.1. Stabilisants.....	22
1.4.2. Lubrifiants .....	23
1.4.3. Pigments ou colorants.....	23
1.4.4. Modificateurs d'impact.....	23
1.4.5. Retardateurs de flamme .....	24
1.4.6. Remplisseurs.....	24
1.4.7. Agents gonflants .....	24
1.4.8. Plastifiants .....	24
1.5. Applications.....	25
2. Le PVC plastifié dans les dispositifs médicaux (DM) .....	25
2.1. Propriétés du PVC plastifié et utilisation dans les DM.....	25
2.2. Différents types de plastifiants utilisés dans les DM .....	26
2.2.1. Les phtalates .....	26
2.2.2. Autres plastifiants .....	27
2.2.3. Propriétés physico-chimiques des plastifiants présents dans les DM.....	29

2.3.	Inconvénients du PVC plastifié.....	29
2.3.1.	Relargage des plastifiants .....	29
2.3.2.	Adsorption vs absorption.....	31
3.	Toxicité des plastifiants.....	31
3.1.	Exposition aux plastifiants via les DM .....	31
3.2.	Toxicité .....	33
3.2.1.	Le DEHP.....	33
3.2.2.	Les plastifiants alternatifs au DEHP .....	34
4.	Méthodes utilisées pour inhiber le relargage des plastifiants.....	36
4.1.	Changement de matériau.....	36
4.2.	Changement de plastifiant.....	37
4.2.1.	Bioplastifiants .....	37
4.2.2.	Plastifiants liés avec des liaisons covalentes au PVC.....	38
4.3.	Utilisation d'une couche barrière aux plastifiants.....	38
4.3.1.	DM multi-couches .....	38
4.3.2.	Modification de surface du PVC plastifié .....	39
4.3.2.1.	Le revêtement de surface .....	39
4.3.2.2.	La réticulation de surface.....	41
4.3.2.3.	Le greffage de surface.....	42
4.4.	Synopsis .....	43
5.	Fluoration des polymères .....	45
5.1.	Introduction.....	45
5.2.	La fluoration directe des polymères.....	45
5.3.	Propriétés des polymères fluorés en surface .....	49
5.3.1.	Les propriétés barrières .....	49
5.3.2.	Les propriétés de séparation des gaz d'une membrane .....	49
5.3.3.	Les propriétés d'adhérence et d'imprimabilité .....	50

5.3.4.	Les propriétés tribologiques .....	50
5.3.5.	Les propriétés antireflets et la réduction du rayonnement UV .....	50
5.3.6.	L'Amélioration de la résistance chimique.....	50
5.4.	Fluoration directe de surface des polymères et échelle industrielle.....	51
5.5.	Toxicité des dérivés fluorés .....	51
5.5.1.	Toxicité des polymères fluorés.....	51
5.5.2.	Toxicité des fluorures .....	53
6.	Conclusion.....	54
<b>Chapitre 2 : Traitement de surface par fluoration et caractérisations.....</b>		<b>56</b>
1.	Introduction .....	57
2.	Matériels et méthodes.....	57
2.1.	DM à traiter.....	57
2.2.	Procédé de fluoration .....	58
2.3.	Caractérisation des surfaces .....	60
2.4.	Energie de surface.....	62
2.5.	Propriétés mécaniques des DM.....	63
3.	Résultats et discussion.....	64
3.1.	Fluoration des DM .....	64
3.2.	Caractérisations des DM traités .....	65
3.2.1.	Spectroscopie infrarouge .....	65
3.2.2.	RMN <sup>19</sup> F du solide.....	68
3.2.3.	Spectrométrie XPS .....	73
3.2.4.	Synthèse des résultats d'analyse.....	84
3.2.5.	Comparaison entre DM .....	85
3.2.6.	Caractérisation des surfaces par microscopie .....	86
3.3.	Angles de contact et énergie de surface .....	96
3.4.	Propriétés mécaniques des DM.....	98

4. Conclusion.....	101
<b>Chapitre 3 : Etude de la migration des plastifiants.....</b>	<b>102</b>
1. Objectif.....	103
2. Matériels et méthodes.....	103
2.1. Dispositifs médicaux.....	103
2.2. Dosage des plastifiants dans les DM .....	103
2.2.1. Préparation des échantillons pour analyse.....	104
2.2.2. Méthode de dosage .....	104
2.3. Tests de migration.....	105
2.3.1. Migration en mode statique .....	105
2.3.2. Migration en mode dynamique.....	105
2.3.3. Dosage des plastifiants dans les migrats.....	106
3. Résultats .....	108
3.1. Dosage des plastifiants dans les tubulures .....	108
3.2. Essais de migration .....	108
3.3. Estimation de l'exposition des patients aux plastifiants .....	115
4. Discussion .....	116
5. Conclusion.....	119
<b>Chapitre 4 : Etude de toxicité.....</b>	<b>120</b>
1. Objectif.....	121
2. Matériels et méthodes.....	121
2.1. Cytotoxicité in vitro des dispositifs médicaux.....	121
2.1.1. Culture cellulaire .....	121
2.1.2. Test MTT.....	122
2.1.3. Analyse statistique.....	124
2.2. Cytotoxicité in vitro des migrats.....	124
2.3. Recherche de dérivés fluorés par RMN liquide <sup>19</sup> F.....	125

2.4.	Recherche des plastifiants fluorés par GC-MS .....	125
2.5.	Dosage des ions fluorures par potentiométrie.....	126
3.	Résultats .....	127
3.1.	Cytotoxicité in vitro des dispositifs médicaux.....	127
3.2.	Cytotoxicité in vitro des migrants.....	130
3.3.	Recherche de dérivés fluorés par RMN liquide <sup>19</sup> F.....	130
3.4.	Recherche des plastifiants fluorés par GC-MS .....	131
3.5.	Dosage des fluorures .....	134
4.	Discussion .....	135
5.	Conclusion.....	139
	<b><i>Conclusion et perspectives</i></b> .....	<b>140</b>
	<b><i>Références bibliographiques</i></b> .....	<b>145</b>
	<b><i>Annexe 1</i></b> .....	<b>160</b>
	<b><i>Annexe 2</i></b> .....	<b>161</b>
	<b><i>Annexe 3</i></b> .....	<b>162</b>

## *Liste des abréviations et acronymes*

AFM : microscopie à force atomique

ATBC : Acetyl tributyl citrate

BBP : Butyl-benzyl-phthalate

CDCl<sub>3</sub> : Chloroforme deutéré

CLP : classification, étiquetage, conditionnement

CMR : cancérogènes, mutagènes, reprotoxiques

CO<sub>2</sub> : dioxyde de carbone

CVD : dépôt chimique en phase vapeur

CVM : chlorure de vinyle monomérique

DEHA : Di-(2-ethylhexyl) adipate

DEHP : Di-(2-éthylhexyl) phtalate

DEHT : Di-(2-ethylhexyl) terephtalate

DINCH : Di-isononyl-1,2-cyclohexanedicarboxylate

DINP : Di-isononyle phtalate

DJT : dose journalière tolérable

DM : dispositifs médicaux

DMEM : milieu Eagle modifié de Dulbecco

DMSO : diméthylsulfoxyde

DNEL : derived no-effect levels

DO : densité optique

DOP : phtalate de dioctyle

ECHA : European Chemicals Agency

ECMO : circulation extracorporelle avec oxygénateur à membranes

ESBO : huile de soja époxydée

EVA : éthylène/acétate de vinyle

FTIR : spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier

GC-MS : chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse

GC-MS : chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse

GHS : Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals



HCl : acide chlorhydrique

HDPE : polyéthylène haute densité

LDPE : polyéthylène basse densité

LLDPE : polyéthylène linéaire basse densité

LOQ : limite de quantification

MCD :  $\beta$ -cyclodextrine modifiée

MEB : microscopie électronique à balayage

MTT : test au bromure de 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium

NIST : National Institute of Standards and Technology

NOAEL : No Observed Adverse Effect Level

NS : non significatif

PBS : tampon phosphate salin

PE : polyéthylène

PEG : polyéthylène glycol

PET : polyéthylène téréphtalate

PFAS : substances per- et polyfluoroalkylées

PLC : polymères peu préoccupants

PMMA : poly(méthacrylate de méthyle)

PMP : poly(4-méthyl-pentène-1)

PP : polypropylène

PPO : poly(phénylène oxyde)

PS : polystyrène

PU : polyuréthanes

PVC : polychlorure de vinyle

PVDF : polyfluorure de vinylidène

PVF : polyfluorure de vinyle

PVTMS : poly(vinyl triméthylsilane)

QSP : quantité suffisante pour

R<sub>a</sub> : rugosité moyenne arithmétique

REACH : Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals

RMN : résonance magnétique nucléaire

$R_q$  : rugosité moyenne quadratique

RSF : facteur de sensibilité relative

SDBS : base de données spectrales pour les composés organiques

SPEEK : polyétheréthercétone sulfonés

SVF : sérum de veau fœtal

TISAB : tampon d'ajustement de la force ionique totale

TOTM : Trioctyltrimellitate

US EPA : Agence Américaine de Protection de l'Environnement

VTR : valeurs toxicologiques de références

WFO : waste frying oil

XPS : spectrométrie de photoélectrons induits par rayons

$\gamma_s$  : énergie de surface totale

$\gamma_s^d$  : composante dispersive

$\gamma_s^p$  : composante polaire

## *Liste des figures*

Figure 1 : Structure du polychlorure de vinyle

Figure 2 : Principales étapes du procédé de fabrication industrielle du PVC.

Figure 3 : Processus de production du PVC par polymérisation en suspension dans les années 1970.

Figure 4 : Schéma d'une ligne d'extrusion de tubes.

Figure 5a : Structure chimique du Di-(2-éthylhexyl) phtalate (DEHP) et du Di-(isononyl) phtalate (DINP).

Figure 5b : Structures de plastifiants communément ajoutés au PVC.

Figure 6 : Répartition des plastifiants utilisés dans les DM commercialisés en France en 2014 selon Gimeno et al.

Figure 7 : Durée du traitement nécessaire pour former une couche fluorée d'épaisseur  $1\mu\text{m}$  avec une pression partielle de  $\text{F}_2$  de 0,1 bar à température ambiante.

Figure 8 : Variation en épaisseur de la composition d'un polymère après fluoration.

Figure 9 : Structure des plastifiants présents dans les échantillons.

Figure 10 : Photographie et schéma du dispositif de fluoration.

Figure 11 : Variation de la pression en fonction du temps lors du processus de fluoration directe en mode statique à température ambiante pendant 30 minutes, pour la totalité des lots traités.

Figure 12 : Spectres infrarouge de la surface interne des différents échantillons vierges et fluorés.

Figure 13 : Zoom sur le spectre infrarouge des DM4 (gris) et DM4-F (noir) entre  $1615$  et  $1980\text{ cm}^{-1}$ , montrant l'évolution du signal carbonyle sous l'effet de la fluoration.

Figure 14 : Spectres Infrarouge témoins du PVC et du PVC fluoré.

Figure 15 : Spectres RMN  $^{19}\text{F}$  (30 kHz) des DM fluorés.

Figure 16 : Déplacements chimiques caractéristiques des groupements fluorés dans un polymère en RMN  $^{19}\text{F}$  vs  $\text{CFCl}_3$ .

Figure 17 : Exemple d'extraction des intensités totales liées aux différents groupements fluorés, à partir du spectre RMN MAS  $^{19}\text{F}$  de la surface interne de DM5-F.

Figure 18a : Spectres  $\text{C}_{1s}$  de DM1, DM2, DM3, DM4 et DM5.

Figure 18 b : Spectres  $\text{C}_{1s}$  de DM1-F, DM2-F, DM3-F, DM4-F et DM5-F.

Figure 19 : Spectre  $\text{F}_{1s}$  de DM1-F.

Figure 20 : Spectres  $\text{O}_{1s}$  des DM vierges et fluorés.

Figure 21 : Images MEB enregistrées au grossissement x2500 de la surface interne de DM1 (a) et DM1-F (b).

Figure 22 : Images MEB enregistrées au grossissement x2500 de la surface interne de DM2 (a) et DM2-F (b).

Figure 23 : Images MEB enregistrées au grossissement x2500 de la surface interne de DM3 (a) et DM3-F (b).

Figure 24 : Images MEB enregistrées au grossissement x2500 de la surface interne de DM4 (a) et DM4-F (b).

Figure 25 : Images MEB enregistrées au grossissement x2500 de la surface interne de DM5 (a) et DM5-F (b).

Figure 26 : Images MEB enregistrées au grossissement x10000 de la surface interne de DM1 (a) et DM1-F (b).

Figure 27 : Cartographies des éléments C, F et O de la surface interne de DM1-F réalisées par MEB via un détecteur EDS et évolution de l'intensité du signal de l'intérieur du tube vers l'intérieur de la paroi.

Figure 28 : Cartographies des éléments C, F et O de la surface interne de DM2-F réalisées par MEB via un détecteur EDS et évolution de l'intensité du signal de l'intérieur du tube vers l'intérieur de la paroi.

Figure 29 : Cartographies des éléments C, F et O de la surface interne de DM3-F réalisées par MEB via un détecteur EDS et évolution de l'intensité du signal de l'intérieur du tube vers l'intérieur de la paroi.

Figure 30 : Cartographies des éléments C, F et O de la surface interne de DM4-F réalisées par MEB via un détecteur EDS et évolution de l'intensité du signal de l'intérieur du tube vers l'intérieur de la paroi.

Figure 31 : Cartographies des éléments C, F et O de la surface interne de DM5-F réalisées par MEB via un détecteur EDS et évolution de l'intensité du signal de l'intérieur du tube vers l'intérieur de la paroi.

Figure 32 : Images AFM de DM1 (a) et DM1-F (b).

Figure 33 : Images AFM de DM2 (a) et DM2-F (b).

Figure 34 : Images AFM de DM3 (a) et DM3-F (b).

Figure 35 : Images AFM de DM4 (a) et DM4-F (b).

Figure 36 : Images AFM de DM5 (a) et DM5-F (b).

Figure 37 : Images AFM de phase et de topographie de DM1 (a) et DM1-F2 (b).

Figure 38 : Exemple illustrant l'angle de contact d'une goutte d'eau sur la surface interne de DM1 (a) et DM1-F (b).

Figure 39 : Variation de l'énergie de surface totale des composantes dispersives et polaires des surfaces des DM avant et après fluoration.

Figure 40 : Déformation à la rupture des DM vierges et fluorés.

Figure 41 : Contrainte à la rupture des DM vierges et fluorés.

Figure 42 : Module d'Young des DM vierges et fluorés.

Figure 43 : Montage de perfusion pour réalisation de l'essai de migration en mode dynamique.

Figure 44 : Quantité de DEHT relarguée en  $\mu\text{g par dm}^2$ , à partir du DM1 avant (DM1) et après fluoration (DM1-F) en fonction du temps a) mode statique, b) mode dynamique ( $n = 3$  ; moyenne  $\pm$  écart-type).

Figure 45 : Quantité de TOTM relarguée en  $\mu\text{g par dm}^2$ , à partir du DM2 avant (DM2) et après fluoration (DM2-F) en fonction du temps a) mode statique, b) mode dynamique ( $n = 3$  ; moyenne  $\pm$  écart-type).

Figure 46 : Quantité de DINP relarguée en  $\mu\text{g par dm}^2$ , à partir du DM3 avant (DM3) et après fluoration (DM3-F) en fonction du temps a) mode statique, b) mode dynamique ( $n = 3$  ; moyenne  $\pm$  écart-type).

Figure 47 : Quantité de TOTM relarguée en  $\mu\text{g par dm}^2$ , à partir du DM4 avant (DM4) et après fluoration (DM4-F) en fonction du temps a) mode statique, b) mode dynamique ( $n = 3$  ; moyenne  $\pm$  écart-type).

Figure 48 : Quantité de DINCH relarguée en  $\mu\text{g par dm}^2$ , à partir du DM5 avant (DM5) et après fluoration (DM5-F) en fonction du temps a) mode statique, b) mode dynamique ( $n = 3$  ; moyenne  $\pm$  écart-type).

Figure 49 : Quantité de plastifiant relarguée après 24 heures dans les tests de migration dynamique ( $\text{mg / kg / 24h}$ ) comparée à la DNEL (Derived No-Effect Level) par voie orale de chaque plastifiant.

Figure 50 : Image d'une boîte de culture cellulaire de Thermofischer.

Figure 51 : Plan de plaque de culture cellulaire ; A1 à A3 : Cellules L929 (C)+milieu complet milieu Eagle modifié de Dulbecco (DMEM) ; A4 à C3 et D1 à D3 : Cellules L929 + échantillon à tester ; C4 à C6 : Cellules L929 + Actinomycine ; D4 à D6 : Blanc sans cellules L929.

Figure 52 : Aspect des plaques de culture cellulaire après le test de cytotoxicité. Cellules L929 (C)+milieu complet milieu Eagle modifié de Dulbecco (DMEM) ; Cellules L929 + échantillon à tester (DM 1- DM5 ; DM1-F - DM5-F) ; Cellules L929 + Actinomycine ; Blanc sans cellules L929.

Figure 53 : Test de cytotoxicité des dispositifs médicaux vierges (DM) et fluorés (DM-F). Résultats de l'analyse de la viabilité cellulaire à l'aide du test MTT. Les cellules L929 ont étéensemencées à  $10^4$  cellules / puits et cultivées pendant 24 heures. NS : non significatif  $p > 0,05$ .

Figure 54 : Test de cytotoxicité des migrants des dispositifs médicaux vierges (DM) et fluorés (DM-F). Résultats de l'analyse de la viabilité cellulaire à l'aide du test MTT. Les cellules L929 ont étéensemencées à  $10^4$  cellules / puits et cultivées pendant 24 heures. NS : non significatif  $p > 0,05$ .

Figure 55 : Spectres RMN liquide  $^{19}\text{F}$  de l'extrait en milieu chloroforme pendant 2h de DM1-F.

Figure 56 : Chromatogramme de GC-MS en mode scan de DM1-F.

Figure 57 : Recherche avec la bibliothèque du signal issu de DM1-F.

Figure 58 : Chromatogramme de GC-MS en mode scan de DM2-F.

## *Liste des tableaux*

- Tableau 1 : Propriétés physico-chimiques des principaux plastifiants présents dans les DM.
- Tableau 2 : DNEL des plastifiants pour une administration à long terme par voie pulmonaire, cutanée et orale dans la population générale.
- Tableau 3 : Avantages et inconvénients des traitements chimiques / physiques du PVC
- Tableau 4 : Caractéristiques des dispositifs médicaux utilisés.
- Tableau 5 : Estimation des rapports quantitatifs  $CF_2/CHF$  et  $CF_3/CHF$  obtenus après analyse par RMN  $^{19}F$  des DM fluorés.
- Tableau 6 : Eléments présents dans les tubulures avant et après fluoration, identifiés à partir de l'analyse XPS.
- Tableau 7a : Attributions des composantes  $C_{1s}$  issues des DM vierges.
- Tableau 7b : Attributions des composantes  $C_{1s}$  issues des DM fluorés.
- Tableau 8a : Attributions des composantes  $O_{1s}$  issues des DM vierges.
- Tableau 8b : Attributions des composantes  $O_{1s}$  issues des DM fluorés.
- Tableau 9 : Composition de surface des DM fluorés et rapports  $CF_2/CHF$  obtenus après analyses XPS.
- Tableau 10 : Rapports stœchiométriques oxygène sur carbone avant et après fluoration.
- Tableau 11 : Valeur de la rugosité de la surface interne des DM avant et après fluoration.
- Tableau 12 : Angles de contacts entre le liquide et la surface des échantillons vierges et fluorés.
- Tableau 13 : Angles de contact avec le mélange eau/ éthanol (50/50) (v/v).
- Tableau 14 : Dureté shore A.
- Tableau 15 : Caractéristiques des DM utilisés.
- Tableau 16 : Quantité de plastifiants dans les dispositifs médicaux analysés avant et après fluoration (en g / 100g de PVC plastifié).
- Tableau 17 : Dosage des fluorures par potentiométrie.

## *Introduction*



Le polychlorure de vinyle ou PVC est largement utilisé dans la fabrication de nombreux dispositifs médicaux tels que perfuseurs et prolongateurs, cathéters ombilicaux, sondes, tubulures de nutrition, dispositifs d'assistance respiratoire, lignes de dialyse ou autres circulations extracorporelles, poches à sang. Néanmoins, le PVC est très rigide et des plastifiants lui sont rajoutés pour lui conférer élasticité et flexibilité nécessaires à la fonctionnalité du DM concerné. Comme ces plastifiants ne sont pas liés à la matrice polymère, ils peuvent migrer et entrer en contact avec le patient à travers le fluide contenu dans le dispositif utilisé. La migration de ces plastifiants pose un problème de santé publique reconnu par les autorités européennes vis-à-vis de certains composés comme les phtalates, dont certains sont classés cancérigènes, mutagènes, reprotoxiques (CMR) et/ou perturbateurs endocriniens

Si des tentatives pour pallier ce problème ont déjà vu le jour, aucune ne s'avère véritablement satisfaisante à l'heure actuelle et une approche novatrice est requise. La recherche de méthodes innovantes pour limiter la migration des plastifiants est donc en cours. Elles devront évidemment répondre à des critères d'efficacité mais également être vues sous l'angle du transfert de technologie vers l'industrie, les tubulures à usage médical étant destinées à être produites à grande échelle.

A cet effet, la meilleure solution en termes de simplicité et de performances nous a paru consister en un traitement de surface des dispositifs médicaux déjà commercialisés et le fluor comme un réactif de premier choix pour mettre à profit cette stratégie. Une telle méthode n'ayant jamais été proposée, la fluoration de surface des matériaux polymères constituant les tubulures à usage médical apparaît donc comme une solution innovante potentielle à plus d'un titre. L'idée s'inspire des propriétés barrières dont sont dotés les réservoirs et conteneurs de carburant pour l'industrie automobile lorsqu'ils ont été soumis à un tel traitement. En outre, la faisabilité à l'échelle industrielle du procédé repose sur nombre d'antécédents à travers l'utilisation du fluor moléculaire comme réactif dans les procédés de fluoration directe gaz/solide par quelques entreprises spécialisées du secteur (Air Products et Chemicasl Inc, Solvay Chemicals, Fluoro Pack...).

L'objectif de ce travail et les défis qui lui sont liés consisteront donc à parvenir à fluorer efficacement la surface interne de tubulures en PVC plastifié, à caractériser l'interphase formée et enfin à étudier l'impact du traitement mis en œuvre sur la migration des plastifiants qu'elles contiennent mais aussi sur leurs propriétés mécaniques. Un tel sujet requiert une approche sous différents angles, nécessitant des connaissances, compétences et équipements relativement hétérogènes. Il implique donc une approche transdisciplinaire alliant la science des matériaux

à la pharmacie clinique et biotechnique et est en conséquence le fruit d'une collaboration *ad hoc* entre deux équipes de l'Institut de Chimie de Clermont-Ferrand et du CHU de Clermont-Ferrand, respectivement « Matériaux inorganiques », thématique « Chimie du Fluor », spécialisée dans l'élaboration, la caractérisation et la valorisation de nouveaux matériaux fluorés, et « Matériaux pour la santé », thématique « Dispositifs médicaux et interactions contenant/contenu », spécialisée dans les problématiques sanitaires inhérentes aux dispositifs médicaux.

Dans le premier chapitre de ce manuscrit, le contexte de ce travail de thèse sera présenté à travers un état de l'art sur le PVC ainsi que l'utilisation du PVC plastifié dans les dispositifs médicaux. Les aspects nocifs des plastifiants seront également abordés. Une revue de différentes méthodes ayant fait l'objet d'études antérieures pour inhiber le relargage des plastifiants sera ensuite présentée. Les bases techniques de la fluoration de surface des polymères viendront clore cette partie bibliographique.

Le deuxième chapitre se focalise sur le développement expérimental d'un traitement de surface adéquat des dispositifs médicaux par fluoration directe ainsi que la caractérisation analytique et morphologique de surface qui en découle. Les propriétés mécaniques essentielles des tubulures seront également scrutées afin de vérifier si elles conservent leurs propriétés fonctionnelles.

Le troisième chapitre regroupe les résultats des essais de migration selon un modèle de migration *in vitro*, établi selon la méthodologie utilisée dans le domaine agroalimentaire en l'adaptant à l'utilisation clinique en situation de perfusion et de nutrition chez le patient adulte. Ces essais de migration permettront de calculer la quantité de plastifiant relargué et d'évaluer ainsi l'efficacité de ce nouveau procédé dans des conditions représentatives de la pratique clinique.

Enfin, un ultime chapitre abordera un aspect toxicologique visant à s'assurer de la sécurité de l'utilisation médicale des dispositifs fluorés, élément clef dans l'accomplissement de ce projet et de son éventuel devenir industriel

Nous terminons ce manuscrit par les perspectives qui naitront de ce travail avec pour objectif ambitieux, en cas de succès, une homologation de cette nouvelle technologie et de ses performances.

## ***Chapitre 1 : Etude bibliographique***

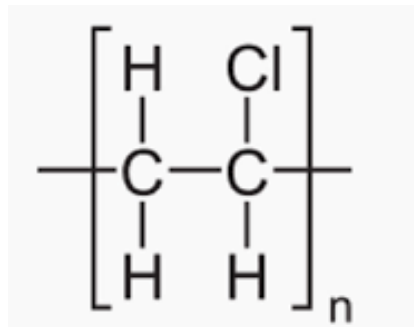
## 1. *Le Polychlorure de vinyle (PVC pour l'acronyme anglais)*

### 1.1. *Historique*

Le polychlorure de vinyle a été découvert par accident en 1835 par un physicien français, Henri Victor Regnault qui a laissé une bouteille de chlorure de vinyle exposée aux rayons UV. L'inventeur allemand, Fritz Klatte, a été le premier à breveter un procédé pour la fabrication du PVC en 1912 à partir de de l'acétylène et de l'acide chlorhydrique. La première production internationale de PVC a commencé à la fin des années 1920 aux États-Unis avec une expansion considérable dans les années 1930. Aujourd'hui, le PVC est l'une des trois matières plastiques les plus employées dans le monde derrière le polyéthylène et le polypropylène (1).

### 1.2. *Propriétés du PVC*

Le PVC est un polymère thermoplastique à structure linéaire similaire au polyéthylène dont l'un des atomes d'hydrogène est remplacé par un atome de chlore ( $\text{CH}_2=\text{CHCl}$  en est le monomère) (Figure1).



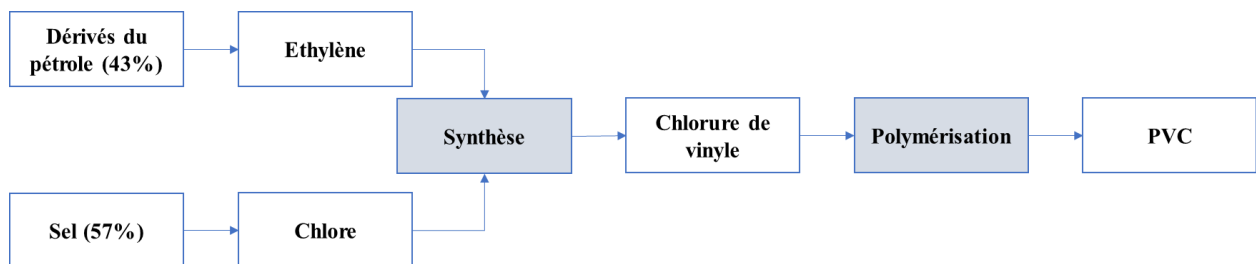
*Figure 1 : Structure du polychlorure de vinyle*

Le PVC est généralement transparent avec une teinte bleutée. Il est attaqué par de nombreux solvants organiques mais il a une très bonne résistance aux huiles et une faible perméabilité aux gaz. La décomposition thermique du PVC est caractérisée par la libération d'acide chlorhydrique (HCl) suite à la déshydrochloration du polymère (2). Le PVC est l'un des polymères les plus utilisés pour son ininflammabilité, son prix et sa résistance à l'eau.

Plusieurs types de composés appelés « additifs » doivent être ajoutés au PVC tels que les adjuvants et les charges afin de lui conférer une très large gamme de propriétés qui expliquent son utilisation dans de nombreuses applications. Certains sont utilisés pour faciliter la mise en œuvre, d'autres pour améliorer les propriétés du PVC (souplesse, opacité ...) en fonction de son application.

### 1.3. Fabrication

Le PVC peut être produit par un processus chimique consistant à prendre l'unité la plus simple appelée monomère (monomère de chlorure de vinyle) et à la relier pour former des chaînes longues appelées polymère, par un processus appelé réaction de polymérisation (Figure 2). Le chlorure de vinyle monomérique (CVM) a pour formule moléculaire  $C_2H_3Cl$ , une masse moléculaire de 62,5 g/mol et présente un point d'ébullition de  $-13,9\text{ }^{\circ}C$  sous la pression atmosphérique (i.e. son état standard est gazeux).

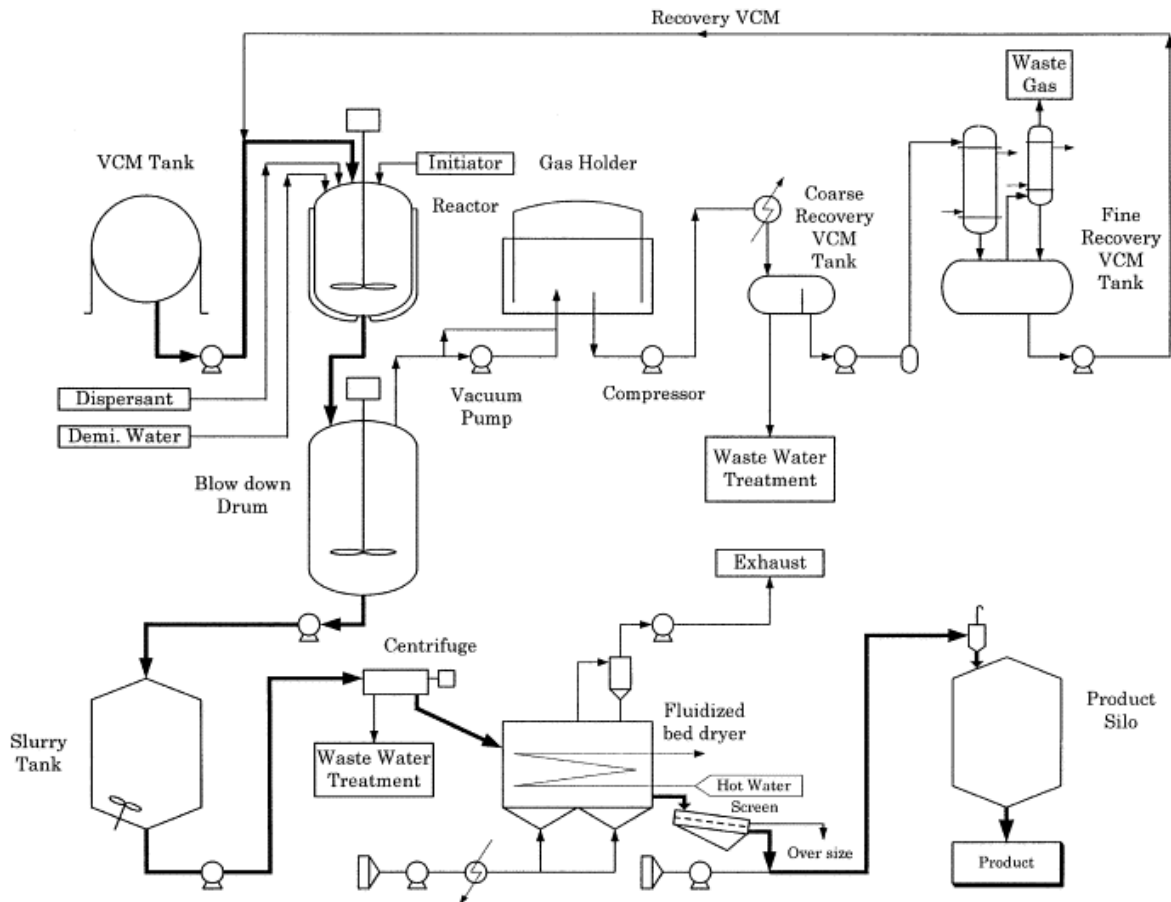


**Figure 2 : Principales étapes du procédé de fabrication industrielle du PVC (3).**

Il existe deux types de réactions de polymérisation : la condensation et l'addition. Dans les réactions de condensation, deux monomères ou plus réagissent l'un avec l'autre dans un processus par étapes. A chaque étape de la réaction, une petite molécule est perdue. La polymérisation par addition est une réaction en chaîne où les unités monomères sont ajoutées à la chaîne une à la fois. La polymérisation du CVM peut être réalisée selon trois procédés: en suspension, en émulsion ou en masse. Le procédé le plus utilisé est la polymérisation en suspension (S-PVC).

Ce dernier est une opération discontinue, démarrée par l'introduction de matière première dans le réacteur et terminée par le déchargement de la suspension de PVC après la polymérisation (figure 3). La première étape consiste à introduire du CVM dans le réacteur de polymérisation avec de l'eau pure (deminéralisée) et des agents de suspension. Grâce à une agitation à grande vitesse, de petites gouttelettes de CVM se forment. Le réacteur est chauffé à une certaine température et en ajoutant un initiateur (catalyseur de polymérisation), la polymérisation radicalaire du CVM est démarrée. Sous pression et à une température allant de  $40$  à  $60\text{ }^{\circ}C$ , les gouttelettes de CVM sont transformées en PVC. Puis la pression diminue et la réaction de polymérisation est arrêtée. Après évacuation de la suspension de PVC, le réacteur est rincé et le CVM restant est récupéré, purifié et recyclé en tant que matière première en la renvoyant

vers la ligne d'alimentation. Le résultat final est le PVC sous forme de poudre blanche, ou résine, qui est non toxique, inodore et inerte (4).

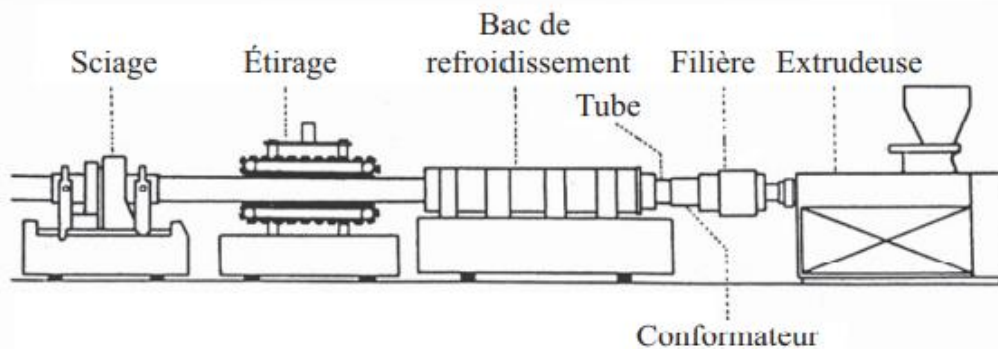


**Figure 3 : Processus de production du PVC par polymérisation en suspension dans les années 1970 (4).**

Avant que le PVC puisse être transformé en produits finaux, il nécessite une conversion en un composé par l'incorporation d'additifs. Cette transformation s'effectue entre 180 et 200 °C et fait appel à plusieurs techniques tels que l'extrusion, l'injection, l'extrusion-soufflage, l'enduction, le calandrage, le trempage et le rotomoulage.

L'extrusion est de loin le plus important des procédés de mise en forme des polymères. C'est un procédé continu fondé sur un système vis-fourreau qui est utilisé pour fabriquer des produits finis ou des semi-produits (films, plaques, tubes, profilés, isolations de câbles ...) par passage à travers une filière (figure 4) (5). C'est la technique la plus utilisée dans la fabrication des dispositifs médicaux (DM) en PVC lors de la conception des tubulures. Elle consiste à

transporter, fondre, malaxer, plastifier, comprimer la matière thermoplastique dans une extrudeuse à l'aide d'une vis de plastification. Pendant ce procédé, le PVC sous forme de pastilles est chargé en plastifiant puis ajouté dans la cavité de l'extrudeuse. La machine fait chauffer les pastilles à une température donnée afin d'obtenir une pâte de plastique homogène et fondue. Une vis sans fin tourne et force la pâte de plastique en fusion de s'avancer sous pression, à travers la tête d'extrusion de la machine. Cette dernière assure le transfert de cette pâte vers la filière qui va imposer au produit final sa forme et son épaisseur (6). La matière chaude subit des opérations diverses afin de lui donner la forme définitive: soufflage (films, corps creux) ou conformation (tubes profilés), ou encore calandrage (feuilles plastiques, enduction) (7). L'extrusion se termine par refroidissement de la matière à l'air dès la sortie et se prolonge dans le bac de refroidissement (7).



**Figure 4 : Schéma d'une ligne d'extrusion de tubes (5).**

#### **1.4. Additifs**

La diversité d'utilisation du PVC est liée à la présence d'additifs spécifiques dans sa résine polymérique. Les additifs sont des substances chimiques utilisées pour polymériser et modifier les propriétés d'utilisation finale des matériaux. Dans le cas du PVC, ils contrôleront ses propriétés mécaniques, sa stabilité thermique, sa couleur et sa clarté. Différents types d'additifs peuvent être utilisés (8) et sont décrits dans les paragraphes qui suivent.

##### **1.4.1. Stabilisants**

Les stabilisants empêchent la décomposition du polymère pendant le traitement et lui confèrent ensuite une résistance à la lumière, aux rayons UV et au vieillissement.

Des stabilisants thermiques sont ajoutés au PVC afin d'empêcher sa dégradation thermique. Les plus utilisés sont des sels métalliques (stéarates de calcium et de zinc, sulfate de plomb et phosphite de plomb), des organo-métalliques (mono- et diorgano-stanneux, thioglycolate

d'étain), des organophosphites (trialkylphosphites), des antioxydants et polyols (Butyl hydroxy toluène, pentaérythritol) (9). En effet, lors de l'extrusion et du moulage, le PVC est chauffé entre 170 et 180 °C pour être à l'état fondu et des molécules de chlore et d'hydrogène ou de chlorure d'hydrogène sont libérées. Les principaux effets de ces stabilisants sont d'une part de réagir avec les atomes de chlore labiles de la chaîne du PVC (par exemple, les atomes de chlore allyliques résiduels), empêchant la poursuite de la déshydrochloration et d'autre part de réagir avec le HCl généré par le processus de dégradation qui accélérerait encore la décomposition thermique du PVC (10,11). D'autres stabilisants co-thermiques peuvent être associés pour obtenir un effet synergique améliorant la stabilité du produit à la chaleur et à la lumière. Ils comprennent divers époxydes, antioxydants phénoliques, polyols et phosphites d'alkyle/aryle. L'ESBO (huile de soja époxydée), qui est un ester gras de glycérol époxydé, est le plus couramment utilisé dans les formulations du PVC.

#### ***1.4.2. Lubrifiants***

L'utilisation de lubrifiants est l'un des trois paramètres les plus importants dans le traitement du PVC, malgré leurs très faibles concentrations dans les formulations. Les deux autres paramètres sont la résine de PVC et l'équipement de traitement (12). Les lubrifiants jouent un rôle essentiel dans la manière dont le PVC fond et s'écoule pendant le traitement. Il existe deux grandes classes de lubrifiants : externes (cires de polyéthylène) et internes (stéarate de calcium et de zinc). Les lubrifiants externes n'ont généralement aucune liaison chimique avec la matrice polymérique (13). Ils empêchent l'adhérence aux pièces métalliques et l'écoulement de particules dans la masse fondue. En revanche, les lubrifiants internes ont généralement une association chimique avec la matrice polymère ainsi qu'avec le lubrifiant externe. Ils réduisent la viscosité à l'état fondu et agissent comme promoteurs de fusion (14).

#### ***1.4.3. Pigments ou colorants***

Les pigments sont utilisés pour donner de la couleur à différentes matières plastiques ou à différents produits pendant la production. Il s'agit de minuscules particules qui doivent être mélangées uniformément à la substance fondue dans la machine d'extrusion pour obtenir la couleur voulue. Les pigments peuvent être en poudre, granulés, liquides ou solides.

Le dioxyde de Titane est un pigment inorganique en poudre blanche très utilisé pour conférer blancheur, brillance et opacité au PVC (15).

#### ***1.4.4. Modificateurs d'impact***

Ils permettent au PVC de résister aux chocs sans craquer et d'avoir les propriétés mécaniques recherchées. Ils confèrent au PVC la rigidité nécessaire pour l'empêcher de se déformer lors du



stockage ou lorsqu'il est utilisé dans les conditions normales. On peut citer le polyéthylène chloré ainsi que les modificateurs acryliques (Metablen<sup>®</sup>, Durastrength<sup>®</sup>) (16).

#### ***1.4.5. Retardateurs de flamme***

Les retardateurs de flamme sont des composés chimiques qui doivent être incorporés afin de répondre aux spécifications telles que l'indice d'oxygène, la vitesse de dégagement de chaleur, le dégagement de fumée ou l'étendue de la combustion et qui vont fournir ainsi divers degrés de protection contre l'inflammabilité (17). Le retardateur de flamme couramment utilisé dans le PVC est le trihydrate d'alumine ( $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ).

#### ***1.4.6. Remplisseurs***

Les remplisseurs augmentent la masse globale des matériaux en PVC. Ils sont utilisés principalement pour réduire le coût du matériau. Le plus utilisé est le carbonate de calcium ( $\text{CaCO}_3$ ). Lorsqu'ils sont présents en quantité importante, ils affectent certaines propriétés physiques du PVC en réduisant la résistance à la traction, l'allongement à la rupture et le retrait de moulage, ainsi qu'en augmentant la dureté (18). L'ajout de certains remplisseurs à la matrice du PVC, tels que le carbure de silicium et l'oxyde d'aluminium ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ), améliore considérablement la résistance à l'usure du PVC (19).

#### ***1.4.7. Agents gonflants***

L'azodiacarbonamide est un agent gonflant exothermique spécifiquement destiné à être utilisé dans le revêtement en PVC souple des fils et câbles et qui a une température de décomposition de 154-176 °C. Lors de sa décomposition, cet agent gonflant jaune devient blanc, libérant du gaz ammoniac qui doit rester dissous dans la masse fondue jusqu'au durcissement.

#### ***1.4.8. Plastifiants***

Les plastifiants sont des substances ajoutées à un autre matériau (généralement un plastique ou un élastomère) pour le rendre flexible, résistant et plus facile à manipuler pour son utilisation. Le choix des plastifiants dépend des propriétés requises pour le produit final, qu'il soit destiné à un revêtement de sol ou à une application médicale. Il existe plus de 100 types différents de plastifiants qui sont produits dans le monde, dont environ 50 classés comme commercialement importants. Environ 85% d'entre eux sont des esters de phtalate (20). Les plastifiants vont réduire la température de transition vitreuse du PVC en dessous de la température ambiante, produisant ainsi un polymère flexible. Plus il y a de plastifiant ajouté, plus le mélange à base de PVC devient flexible (21).

Pour qu'un plastifiant soit efficace, il doit être mélangé et incorporé dans la matrice polymère du PVC. Ceci est généralement obtenu en chauffant et en mélangeant jusqu'à ce que la résine se dissolve dans le plastifiant ou le plastifiant dans la résine. Le matériau plastifié est ensuite

moulé ou façonné en produit utile et refroidi. Les plastifiants présenteront des caractéristiques différentes tant dans la facilité avec laquelle ils forment le matériau plastifié, que dans l'amélioration de la lubrification et la diminution de la viscosité qu'ils procurent, ou dans les propriétés mécaniques et physiques qu'ils engendrent au niveau du produit final. Ils confèrent la souplesse, augmentent l'élasticité et la résistance aux chocs, l'aptitude du produit pour des applications à basse température, et réduisent la résistance à la traction. Les différents types de plastifiants utilisés avec le PVC sont de type phtalates, téréphtalates, trimellitates, esters d'acides aliphatiques dicarboxyliques (adipates), époxydes, ou encore phosphates et citrates (20,22).

### ***1.5. Applications***

Au niveau mondial, le PVC représentait en 2017 un marché estimé à environ 45 millions de tonnes et sa consommation européenne se montait à plus de 5 millions de tonnes (3). Il peut être utilisé dans de nombreux produits en raison de ses propriétés exceptionnelles. Si l'exploitation du PVC dans le secteur de la construction ne cesse de se développer, le PVC possède aussi de nombreuses applications dans d'autres domaines, comme l'emballage, les loisirs ainsi que dans le secteur électrique et médical. Les applications typiques du PVC comprennent : cadres de fenêtre, tuyaux de drainage ou d'alimentation en eau, isolation de câbles et de fils, revêtements de sol, membranes de toiture, articles de papeterie, intérieurs d'automobile et revêtements de sièges, vêtements et chaussures, emballages, films plastiques, cartes de crédit, disques vinyle, cuir synthétique et dispositifs médicaux.

## ***2. Le PVC plastifié dans les dispositifs médicaux (DM)***

### ***2.1. Propriétés du PVC plastifié et utilisation dans les DM***

Depuis plus de 60 ans, les DM en PVC permettent aux patients et aux professionnels de santé d'accéder à une gamme toujours plus large d'applications médicales pour le dépistage, le diagnostic et le traitement. Près de 40% de tous les DM à base de plastique utilisés dans les hôpitaux sont fabriqués à partir de PVC, généralement sous forme flexible. En effet, le PVC offre une excellente durabilité, une résistance chimique, de faibles coûts de remplacement par son prix abordable. De nombreux DM sont à usage unique et utilisés chaque jour massivement par les établissements de santé. Le faible coût du PVC permet d'avoir un gain économique important. Les DM en PVC peuvent être facilement stérilisés en utilisant différentes méthodes telles que le rayonnement ou l'oxyde d'éthylène, tout en conservant des propriétés clés telles que la flexibilité et la résistance aux déchirures, aux rayures et aux plis. Le PVC, présente, en

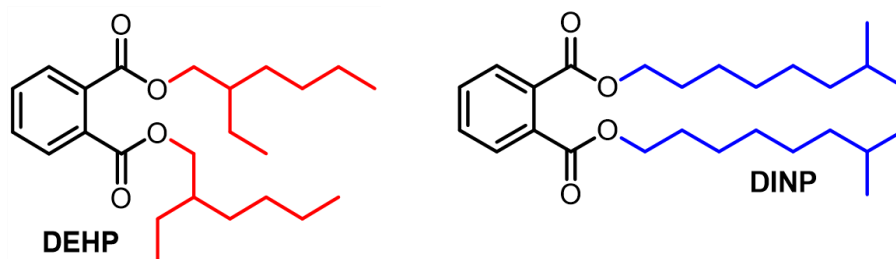
outre, une excellente résistance à l'eau et aux produits chimiques. Lors du monitoring de débits de médicaments ou fluides biologiques, la clarté du DM est nécessaire pour bien visualiser le contenu. A cet effet, le PVC assure ainsi une bonne transparence des DM. Les déchets de PVC sont également recyclables et peuvent être récupérés en tant que matière première pour fabriquer d'autres produits secondaires (23). L'ajout du plastifiant au PVC lui assure la flexibilité, durabilité et fiabilité nécessaires.

Ces différentes propriétés lui ont permis d'être largement accepté pour une utilisation dans les produits médicaux flexibles (poches de dialyse, de sang, d'urine et de sécrétion; tubes sanguins pour hémodialyse, tubes endotrachéaux, tubulures de perfusion, cathéters et gants) (24).

## 2.2. Différents types de plastifiants utilisés dans les DM

### 2.2.1. Les phtalates

Les esters de phtalate, en particulier les phtalates de dialkyle, dominent le marché des plastifiants depuis près de cent ans. Ceux-ci sont des esters de l'acide orthophtalique, présentant donc deux substitutions cycliques adjacentes. Ils sont fabriqués à partir d'anhydride phtalique *via* un procédé d'estérification avec des alcools sélectionnés. Les deux plastifiants les plus importants sont, selon la dénomination anglo-saxonne, le Di-(2-éthylhexyl) phtalate (DEHP) et le Di-(isononyl) phtalate (DINP) et ce sont tous deux des orthophtalates de dialkyle. Ils sont représentés figure 5a.



**Figure 5a : Structure chimique du Di-(2-éthylhexyl) phtalate (DEHP) et du Di-(isononyl) phtalate (DINP).**

Le DEHP est économique et offre d'excellentes performances. De plus, la lixiviation du DEHP par le sang a un effet stabilisateur sur les membranes des globules rouges, réduit l'hémolyse et prolonge la durée de conservation. Cette propriété a conduit à une large application du PVC plastifié au DEHP dans les dispositifs en contact avec le sang (lignes de transfusion ou

hémodialyse...). Jusqu'en 2018, le DEHP était d'ailleurs le seul plastifiant mentionné dans la Pharmacopée Européenne.

### 2.2.2. Autres plastifiants

Parmi ces plastifiants on peut citer :

- Le Di-(2-ethylhexyl) terephthalate (DEHT) est un diester d'acide téréphtalique et de 2-éthylhexanol.
- Le Di-isononyl-1,2-cyclohexanedicarboxylate (DINCH) est également un ester fabriqué par hydrogénation catalytique du phtalate de diisononyle (DINP).
- Le Di-(2-ethylhexyl) adipate (DEHA) est un diester d'acide adipique et de 2-éthylhexanol.
- Le Trioctyltrimellitate (TOTM) est un triester de l'acide trimellitique avec le 2-éthylhexanol
- L'Acetyl tributyl citrate (ATBC)

Les structures de ces plastifiants alternatifs au DEHP sont illustrées sur la figure 5b.

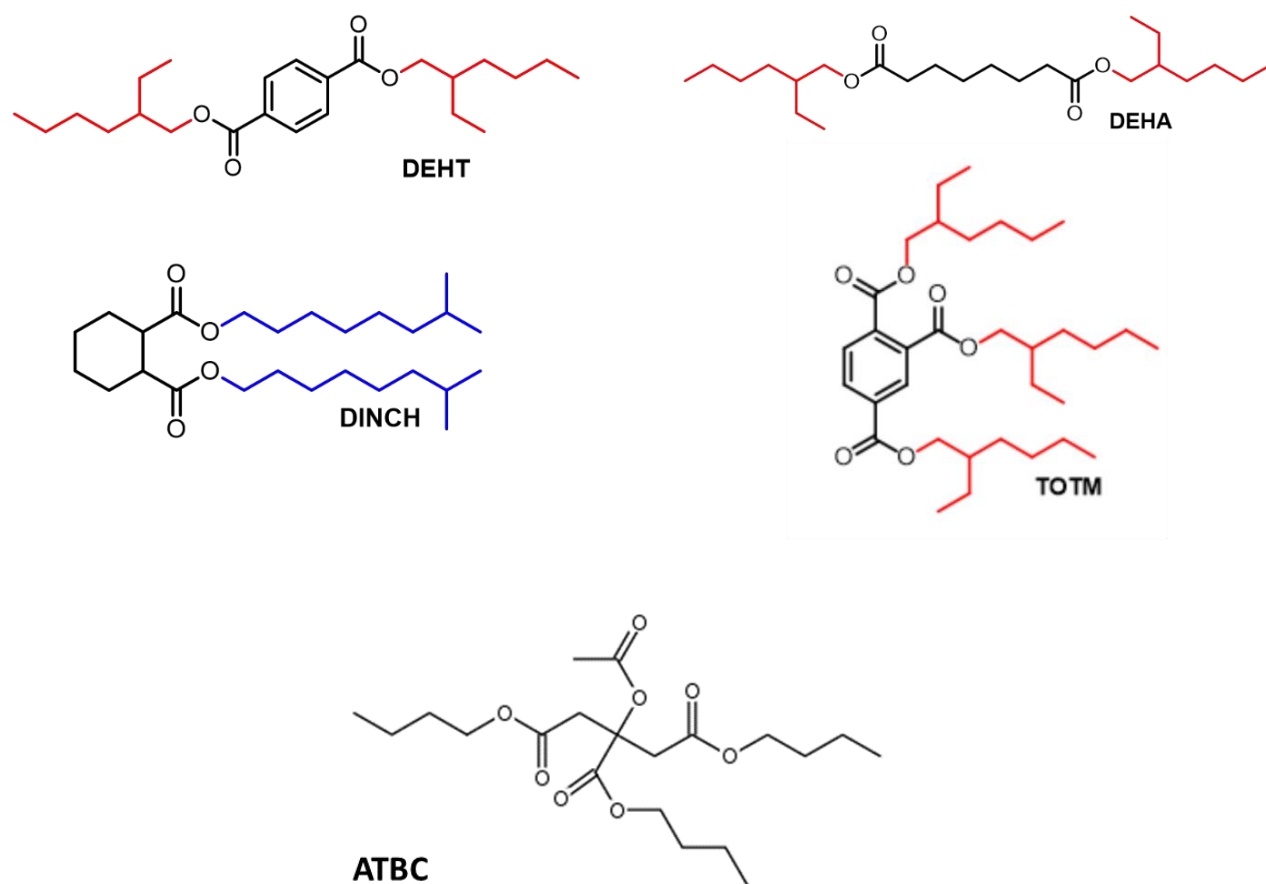
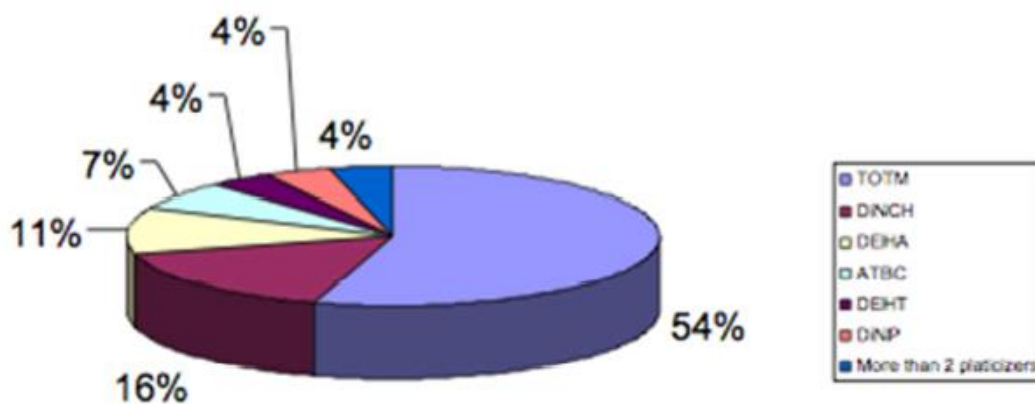


Figure 5b : Structures de plastifiants communément ajoutés au PVC.

Les industriels du marché des DM en PVC ont dû modifier les gammes de plastifiants utilisés suite à la restriction visant l'emploi du DEHP (25,26). Ces plastifiants alternatifs sont donc devenus plus prégnants au sein des DM et leur quantité atteint entre 25 et 60% environ en masse du PVC. Ils sont devenus présents dans plusieurs types de DM stériles tels ceux de perfusion et de transfusion (perfuseurs, transfuseurs, tubulures pour pompe et prolongateurs), les ensembles d'oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO) et de circulation extracorporelle (CEC), les lignes de dialyse.

La distribution des plastifiants alternatifs dans les DM en général n'est pas homogène, comme montré dans le travail de Gimeno et al. (27) (Figure 6).



**Figure 6 : Répartition des plastifiants utilisés dans les DM commercialisés en France en 2014 selon Gimeno et al. (27).**

Ceci a trait à leur subtile variation de compatibilité avec le PVC, en raison de différences de nature chimique et de poids moléculaire. Par exemple, le poids moléculaire varie d'un minimum de 371 g / mol pour le DEHA à un maximum de 547 g / mol pour le TOTM, expliquant en partie certaines variations sur les pourcentages massiques. Il faut y ajouter que la quantité de plastifiant nécessaire pour avoir une certaine dureté Shore A (cf chapitre 2) peut être différente selon le plastifiant choisi. Pour un DM en PVC plastifié avec une dureté Shore A 75, la concentration du plastifiant peut varier de 27% pour le DEHA à 32% pour le TOTM. En général, les non-phthalates tels que le DEHT, le DINCH et le TOTM nécessitent des niveaux de concentration plus élevés que le DEHP pour correspondre à la même dureté Shore A.

### 2.2.3. Propriétés physico-chimiques des plastifiants présents dans les DM

Le Tableau 1 résume les propriétés physico-chimiques des principaux plastifiants retrouvés dans les DM (8).

**Tableau 1 : Propriétés physico-chimiques des principaux plastifiants présents dans les DM.**

DEHP et les plastifiants alternatifs	DEHP	DINP	DINCH	TOTM	DEHA	DEHT
Masse moléculaire (g/mol)	390,56	418,61	424,65	546,78	370,57	390,56
Masse volumique (g/mL)	0,986	0,972	0,949	0,988	-	-
Point de fusion (°C)	-50	-54	-54	-43	-67,8	<-67,2
Point d'ébullition (°C)	385	424	245	283	214	363
Pression de vapeur (Pa à 20 °C)	$3,4 \times 10^{-5}$	$6 \times 10^{-5}$	< $2,8 \times 10^{-4}$ à 100°C	$8 \times 10^{-6}$	$4 \times 10^{-4}$	$3 \times 10^{-3}$
Constante diélectrique (F/m)	5,18	4,62	4,50	-	-	-
Log P* (mesuré à 25 °C)	7,45	9,52	10,0	8,00	8,39	8,3
Indice de réfraction (à 20 °C)	1,485	1,486	1,483	-	-	-
Indice d'acide (théorie, mg KOH/g)	< 1	< 1	< 1	< 1	-	-
Indice de saponification (théorie, mg KOH/g)	287	268	264	308	-	-
Paramètre de solubilité	8,83	8,77	8,70	-	-	-
Solubilité dans l'eau (mg/L mesuré à 25 °C)	$2,49 \times 10^{-3}$	$1,74 \times 10^{-5}$	$8,8 \times 10^{-6}$	$3,1 \times 10^{-3}$	$5,45 \times 10^{-3}$	$2,39 \times 10^{-4}$

\* : Log P ou Log Kow est une mesure de la solubilité différentielle de composés chimiques dans deux solvants (coefficient de partage octanol/eau).

## 2.3. Inconvénients du PVC plastifié

### 2.3.1. Relargage des plastifiants

L'inconvénient majeur lié au PVC plastifié en usage médical est la migration, c'est-à-dire la diffusion de substances chimiques présentes dans la matrice polymérique vers la solution en

contact. Ces substances sont essentiellement les additifs rajoutés au PVC lors de la fabrication des DM et ce phénomène de migration concerne particulièrement les plastifiants.

Ces derniers ne sont en effet pas fixés chimiquement aux chaînes de polymères et peuvent, dans certaines conditions, quitter le polymère par migration, évaporation ou extraction par des liquides. Cette perte peut donc :

- Entraîner des modifications indésirables des propriétés initiales du matériau, essentiellement les propriétés mécaniques. La diminution de la quantité de plastifiant augmente la rigidité, entraînant une moindre flexibilité du polymère. En outre, la perte de plastifiants est l'un des principaux facteurs contribuant au vieillissement du PVC souple (28,29). Ces phénomènes résultent en une limite vis-à-vis de nombreuses applications.
- Entraîner une contamination du milieu en contact avec le PVC plastifié. Plusieurs études ont été menées pour étudier la migration de phtalates ou d'autres composés de bas poids moléculaire en contact avec des fluides biologiques, des aliments ou leurs simulants.

Ce dernier point s'avère le plus important car sur un plan santé, il révèle que des substances potentiellement nocives peuvent entrer en contact avec un patient *via* les fluides circulant dans les DM (médicaments, sang, gaz...). De nombreuses études ont ainsi été publiées sur le relargage du DEHP (30–35) ainsi que sur celui des plastifiants alternatifs (30,36–39) depuis plusieurs années. Il s'avère que certains paramètres favorisent le relargage des plastifiants, comme les substances lipidiques (40), la surface de contact (40), la température (41,42), le débit de perfusion (40,43) ou encore le temps de contact (42).

La quantité des plastifiants relargués à partir de PVC plastifié a ainsi été évaluée selon plusieurs méthodes analytiques (44). Des protocoles de chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS) ont été développés pour quantifier le DEHP libéré des DM en PVC (35,45). Bourdeaux et al. ont en particulier développé une méthode polyvalente de chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS) permettant d'identifier et quantifier à la fois le DEHP et les plastifiants alternatifs (TOTM, DEHT, DINCH, DINP, DEHA et ATBC) présents dans les DM ainsi que d'évaluer leurs capacités de migration dans une solution d'eau/éthanol 50% (v/v), utilisée comme simulant (46). Bouattour et al. ont étendu l'usage de la précédente méthode à la quantification des doses de DEHP libérées par les DM utilisés lors d'une assistance respiratoire afin d'estimer l'exposition des nouveaux-nés à ce plastifiant (47).

### **2.3.2. Adsorption vs absorption**

Un inconvénient supplémentaire lié à l'usage médical du PVC plastifié concerne la sorption de principes actifs. L'adsorption est un phénomène par lequel des molécules de gaz ou de liquide sont susceptibles de se fixer à la surface d'un matériau, en l'occurrence le PVC plastifié d'un DM. Ce phénomène est rapide et réversible. Si la molécule diffuse à l'intérieur du matériau, on parle alors d'absorption. Ceci est plus lent et vient après l'adsorption. Ces phénomènes de sorption peuvent entraîner une perte de principe actif et/ou d'excipients présents dans un médicament (48,49) et est susceptible d'avoir des conséquences sur l'efficacité thérapeutique. De nombreux médicaments sont concernés par ces phénomènes (diazépam, nitroglycérine, tacrolimus, cyclosporine, insuline...)(50–53).

Plusieurs études ont montré l'influence des plastifiants sur cette sorption. Salloum et al. ont étudié comment la sorption du médicament est affectée par la quantité de plastifiant dans le PVC et dépend des interactions spécifiques entre le plastifiant et le PVC (54). Selon les travaux de Treleano et al., la concentration de nitroglycérine était à environ 82% de la concentration initiale après 180 min de perfusion à travers un prolongateur en PVC plastifié au DEHP. Cette diminution est majorée de 8% lorsque le plastifiant présent dans le dispositif est le DINCH et de 13% lorsqu'il s'agit du DEHA (55).

## **3. Toxicité des plastifiants**

### **3.1. Exposition aux plastifiants via les DM**

En toxicologie, quatre types d'exposition sont envisagés : inhalation, ingestion, intraveineuse ou contact cutané. Ainsi, les voies d'exposition aux plastifiants *via* les DM sont nombreuses : la voie orale ou entérale, pulmonaire, cutanée, oculaire ou parentérale et la voie transplacentaire.

Pour évaluer l'exposition de la population aux plastifiants, il faut commencer par calculer la dose d'exposition à un plastifiant, définie comme la quantité fixée par un organisme sur un laps de temps donné et donc exprimée par kg et par jour. Cette dose sera ensuite comparée à des valeurs toxicologiques de références (VTR) pour caractériser les risques d'exposition. Les VTR utilisées sont la DNEL (derived no-effect levels, la dose dérivée sans effet) et la dose journalière tolérable DJT (ou TDI Tolerable Daily Intake). La DJT est utilisée comme référence toxicologique. Si les valeurs de DJT pour un composé chimique n'existent pas, les DNEL basées sur les voies d'administration sont choisies comme références. La DJT est la quantité de substance à laquelle chaque individu peut être exposé quotidiennement durant toute sa vie, sans



effet significatif pour la santé. Les DJT (ou TDI) des plastifiants sont des valeurs seuils de toxicité tirées de l'ECHA (European Chemicals Agency) représentant les DNEL par voie orale, où la valeur la plus faible a été sélectionnée (56).

La DNEL correspond au niveau d'exposition en dessous duquel aucun effet nocif n'est attendu. Il s'agit donc du niveau d'exposition aux substances au-dessus duquel l'homme ne devrait pas être exposé. Une DNEL est un niveau d'exposition dérivé, car il est calculé normalement sur la base des descripteurs de dose issus des études chez l'animal telles que les doses sans effet nocif observé (NOAEL) en tenant compte des différences entre les données animales et l'exposition humaine, et en appliquant des facteurs liés aux incertitudes.

La NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) est la dose la plus élevée d'une substance chimique ne produisant aucun effet nocif observable au cours d'une étude de toxicité.

Le facteur de sécurité entre NOAEL et DNEL est souvent compris entre 100 et 1000. Il prend en compte :

- le facteur de sécurité inter-espèces. Par exemple la sensibilité potentielle accrue de la physiologie humaine à un plastifiant par rapport à la sensibilité des espèces animales testées
- le facteur de sécurité intra-espèce constituant la diversité physiologique au sein de la même espèce
- un facteur de sécurité supplémentaire lié à la variabilité de la méthode utilisée (57).

Le risque pour l'homme peut être considéré comme « acceptable » si les niveaux d'exposition estimés ne dépassent pas la DNEL appropriée. Les DNEL des différents plastifiants absorbés par voie pulmonaire, cutanée et orale sont représentées dans le tableau 2.

**Tableau 2 : DNEL des plastifiants pour une administration à long terme par voie pulmonaire, cutanée et orale dans la population générale (58).**

	DEHP	DINP	DINCH	DEHT	DEHA	TOTM
<b>DNEL par voie pulmonaire</b> [mg/m <sup>3</sup> ]	0,13	15,3	21	6,86	4,4	0,98
<b>DNEL par voie cutanée</b> [mg/kg masse corporelle/j]	0,72	220	25	3,95	13	11,25
<b>DNEL par voie orale</b> [mg/kg masse corporelle/j]	0,04	4,4	2	3,95	1,3	1,13
<b>DNEL moyenne</b> [mg/kg masse corporelle/j]	0,3	79,9	16	4,92	6,23	4,45

### **3.2. Toxicité**

L'ECHA évalue et autorise l'utilisation de produits chimiques selon le règlement REACH. REACH est l'acronyme de « Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals », soit « enregistrement, évaluation et autorisation des substances chimiques ». Il est entré en vigueur le 1<sup>er</sup> juin 2007. C'est un règlement de l'Union Européenne adopté pour mieux protéger la santé humaine et l'environnement contre les risques liés aux substances chimiques et s'applique en principe à toutes. Il promeut également des méthodes alternatives pour l'évaluation des dangers des substances afin de réduire le nombre d'essais sur les animaux (56).

#### **3.2.1. Le DEHP**

Les données toxicologiques, associées à des données sur l'exposition humaine, ont montré que le DEHP, qui est couramment utilisé comme plastifiant dans les DM en PVC, est reprotoxique et présente donc un danger potentiel pour les patients (59).

Plusieurs études sur la cancérogénicité (et les mécanismes inhérents) du DEHP ont été réalisées chez le rat et la souris par voie orale (60). Ils démontrent que le DEHP est un cancérogène hépatique chez ceux-ci avec une augmentation du taux d'adénomes et de carcinomes hépatocellulaires (60).

Le DEHP produit des effets antiandrogéniques à la fois dans des études expérimentales animales et des études épidémiologiques. Des liens ont été observés entre les phtalates chez l'homme et les effets de nature antiandrogénique (61). Chez l'homme, ce modèle d'effets est généralement appelé syndrome de dysgénésie testiculaire et comprend, par exemple, des niveaux modifiés de testostérone, une déformation des organes sexuels mâles et une altération de la qualité du sperme. Le mécanisme sous-jacent des effets de ce type n'est pas clair. Différents phtalates peuvent également agir via différents mécanismes même si les effets sont finalement similaires. Les mécanismes proposés comprennent des effets sur différentes parties de la production d'hormones stéroïdes, y compris la testostérone, des effets sur les cellules sexuelles et une altération du métabolisme des oligo-éléments clés (61). Les phtalates peuvent aussi affecter les taux d'hormones et nuire au développement des organes reproducteurs féminins et des tissus sensibles aux œstrogènes (62). Les études montrent également que les fœtus sont particulièrement sensibles à l'exposition car elle se produit pendant la période de gestation, lorsque les systèmes hormonaux et reproductifs se développent. On soupçonne également que les effets peuvent être transférés entre les générations *via* des changements épigénétiques, où les instructions sur la façon dont les gènes doivent être lus sont modifiées.

Des niveaux élevés de DEHP ont été relevés dans 68 % des échantillons de sérum sanguin de fillettes de moins de 8 ans présentant un développement des seins prématuré (63).

Pour ces raisons, il a été classé CMR1B (cancérogène, mutagène ou toxique pour la reproduction) selon le règlement européen 1272-2008, dit règlement CLP (classification, étiquetage, conditionnement) (25). De plus, il a également été classé parmi les perturbateurs endocriniens (56,64,65).

Pour ces différents effets, la directive européenne 2005/84 / CE a interdit les phtalates comme additifs dans le PVC et dans d'autres matières plastiques utilisées dans les jouets et les articles de puériculture pouvant être placés dans la bouche de l'enfant (66). Dans le domaine pharmaceutique, la directive 2007/47 / CE a mis en vigueur en mars 2010 des questions sur l'utilisation des phtalates dans les DM et a suggéré d'utiliser des plastifiants alternatifs, moins toxiques et plus fortement liés au PVC , afin d'en réduire la lixiviation (67). L'ajout de DEHP au PVC dans le but de fabriquer un DM est désormais limité par les autorités européennes (sauf justification, son rapport pondéral est limité à 0,1% de DEHP), conformément au règlement européen 2017/745 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux avec une date limite d'application en mai 2021 (26).

### **3.2.2. Les plastifiants alternatifs au DEHP**

La toxicité du DINP semble être proche de celle du DEHP mais à partir de doses supérieures. En effet, il est soupçonné d'être potentiellement toxique pour la reproduction en raison d'un profil d'effets antiandrogéniques. Borch et al. ont montré une diminution de la production de testostérone dans les testicules *in vivo* (68). Chez des rats exposés à des doses élevées de DINP, des anomalies pendant le développement embryofœtal sont apparues. En plus, l'exposition orale au DINP induit une augmentation des tumeurs hépatiques chez les rats et souris mais sans entraîner des proliférations des péroxysomes hépatiques chez les singes (69).

L'exposition au DINCH entraîne des modifications du volume de la glande thyroïde, une hyperplasie conduisant finalement à l'apparition d'adénomes de la thyroïde chez les rongeurs. Une modification du taux de thyroïdostimuline est associée à ces changements histologiques. Le potentiel carcinogène du DINCH n'a pas été mis en évidence mais les informations recensées par le REACH sont limitées (69). Le DINCH posséderait une activité endocrinienne modérée, poussant à des précautions lors de son utilisation. Boisvert et al. ont reporté que celui-ci a exercé un effet biphasique sur la production de testostérone des cellules fœtales de Leydig *in vitro*,

augmentant significativement la stéroïdogénèse de 30% à des faibles concentrations de  $10^{-8}$  M à  $10^{-5}$  M et la diminuant à la concentration élevée de  $10^{-4}$  M (70).

Chez l'homme, le DEHT est considéré comme non sensibilisant et non irritant (71). Après des études de reproduction et de développement chez des rats Sprague-Dawley sur 2 générations (évaluation de la spermatogénèse, poids des organes reproducteurs, distance anogénitale et rétention de la lactation), il a été démontré que le DEHT ne présente pas un effet de perturbateur endocrinien mais une diminution du poids corporel maternel et de la descendance a été observée (72). Le DEHT n'est pas génotoxique et n'a pas provoqué de tumeurs lors d'une exposition orale chez les rats (73). Cependant, une étude de Kambia et al. (74) montre que les métabolites du DEHT présentent une co-stimulation du récepteur alpha des œstrogènes et du récepteur des androgènes et que concernant la stéroïdogénèse, une augmentation par un facteur 16 de la synthèse des œstrogènes a été mesurée, suggérant ainsi un effet perturbateur endocrinien potentiel du DEHT.

Le TOTM présente une toxicité hépatique moindre que le DEHP. Il induit une hypertrophie du foie, augmente l'oxydation de la palmitoyl-Coenzyme A et les activités de la catalase et de la carnitine acétyl transférase et induit une légère prolifération des peroxysomes. Ces changements morphologiques et biochimiques du foie de rat sont identiques à ceux observés avec le DEHP bien que le TOTM soit beaucoup moins puissant (58). Le point limitant en termes de toxicité pour le TOTM est son effet sur la reproduction. Une évaluation récente de GreenScreen Assessment de Toxservices a indiqué une préoccupation modérée pour la toxicité sur la reproduction. Dans cette évaluation, le TOTM a été classé comme un toxique pour la reproduction de catégorie 2 du GHS (Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals) en raison de l'absence d'évaluation statistique et d'autres données historiques dans l'étude de dépistage de la toxicité pour la reproduction et le développement (OECD 421)96+, et d'un manque général d'études de toxicité pour la reproduction (56,58). Des études ont également montré des effets perturbateurs endocriniens du TOTM *via* l'activation du récepteur des œstrogènes humains mais qui sont moindres que pour le DEHP (75).

Le DEHA est reprotoxique en raison de ses similitudes structurelles avec le DEHP. Il est fœtotoxique et toxique sur le développement embryofœtal. Son effet perturbateur endocrinien semble de plus en plus évident. Le DEHA induit des changements de la prolifération des peroxysomes dans le foie, bien que modérés par rapport à ceux du DEHP (58).

#### **4. Méthodes utilisées pour inhiber le relargage des plastifiants**

En raison des effets toxiques sus-mentionnés du DEHP et des plastifiants alternatifs, diverses tentatives ont été faites pour éviter la migration du plastifiant à partir du PVC plastifié des DM.

##### **4.1. Changement de matériau**

Une première approche consiste à remplacer le PVC par un autre polymère flexible qui n'a pas besoin de plastification. Pour certaines applications, le PVC peut être remplacé par le polyéthylène (PE), le polypropylène (PP), les polyuréthanes (PU), les silicones ou encore le copolymère éthylène/acétate de vinyle (EVA).

Les polyoléfines comprennent les polyéthylènes (PE basse densité (LDPE), PE linéaire basse densité (LLDPE) et PE haute densité (HDPE)) et le polypropylène. Le PE et le PP nécessitent peu de plastification, présentent une bonne résistance à la traction et une inertie chimique, ce qui leur permet de remplacer le PVC dans certains DM. Ils présentent de nombreux avantages tels qu'un coût modéré, une excellente durabilité et un effet barrière contre la vapeur (76). En raison de la faible toxicité du PE, son utilisation médicale a été étendue (77). Cependant, les polyoléfines commerciales sont peu transparentes et relativement rigides pour fabriquer des tubulures, ce qui limite leur utilisation dans les dispositifs de perfusion ou de nutrition. En plus, l'ajout de stabilisants, tels que des antioxydants, est nécessaire pour conserver leurs propriétés physico-chimiques pendant la fabrication, le stockage et l'utilisation. La migration de ces antioxydants à partir de la polyoléfine devrait être aussi préoccupante que le cas des plastifiants dans le PVC (78).

Les silicones ou polysiloxanes sont des polymères synthétiques formés d'une chaîne de silicium et d'oxygène, sur laquelle se greffent des chaînes latérales faites de groupements organiques. Les polysiloxanes présentent une biocompatibilité permettant leur utilisation en contact avec l'organisme. Leur stabilité thermique, leur faible tension superficielle et leur hydrophobicité justifient leur utilisation pour la fabrication des cathéters, sondes et circuits d'ECMO (oxygénateurs de sang). Cependant, plusieurs problèmes d'interactions contenu/contenant ont été décrits avec ces matériaux, tel que l'absorption de médicaments lipophiles sur des membranes d'oxygénateurs de circuit d'ECMO (79,80). Ces interactions peuvent affecter la biodisponibilité de ces médicaments et donc les doses nécessaires pour induire un effet thérapeutique. En outre, une étude a prouvé la détérioration d'une sonde de gastrostomie en polysiloxane lors d'une exposition à des milieux lipidiques (81). Le silicone présente, en plus, un coût élevé par rapport au PVC.

Les polyuréthanes sont des polymères d'uréthanes issus de la combinaison de diisocyanates et de polyols. En fonction de la nature des deux composants, il est possible d'obtenir des polyuréthanes très divers allant de dur à mou et flexible.

Le PU possède une plus grande durabilité que le PVC, étant ainsi une excellente alternative pour la production des DM qui sont utilisés pour de longues durées de vie, tels que les tubulures de gastrostomie percutanée. Le PU peut être utilisé dans les poches de sang principalement en raison de son faible degré de thrombogénicité (82). Il est aussi présent dans des cathéters, pansements, sondes de trachéotomie et sondes de nutrition entérale, ou de nombreux dispositifs implantables tels que les pacemakers, les cœurs artificiels et les prothèses vasculaires (83). Des problèmes d'incompatibilité semblent cependant également exister avec le PU. Il serait même plus vulnérable que le silicone à l'action d'agents plus ou moins agressifs (84).

Notons que la substitution du PVC par ces matériaux reste un challenge, car il est difficile d'obtenir des qualités techniques similaires au PVC pour un coût équivalent (85). En outre, ces alternatives nécessitent des additifs pour améliorer les qualités du polymère et rendre le produit plus stable. Par conséquent, la migration et la toxicité de ces additifs devront également être prises en compte.

## ***4.2. Changement de plastifiant***

### ***4.2.1. Bioplastifiants***

Actuellement, il y a un grand intérêt à développer des plastifiants à partir de biosources renouvelables. En général, les précurseurs des plastifiants biosourcés sont disponibles en abondance, à faible coût, sont renouvelables annuellement et sont non toxiques ou dégradables dans l'environnement (86,87).

La plastification du PVC en utilisant un mélange de bio-plastifiants non toxiques contenant de l'huile de ricin hydrogénée et de l'huile de soja époxydée montre des performances mécaniques comparables à celles du PVC plastifié avec des phtalates et offre une migration moindre des bio plastifiants (88).

Tan et al. (89) ont préparé, caractérisé et utilisé une série de nouveaux plastifiants biosourcés provenant de déchets d'huile de friture (WFO : waste frying oil). Parmi eux, le PVC plastifié par des esters de polyacide (éther monométhyle de triéthylène glycol) dérivés de WFO présente un potentiel intéressant pour agir en tant que plastifiant écologique. Il montre de

bonnes propriétés de plastification, de stabilité thermique, de migration et de résistance aux UV.

Selon les travaux de He et al., les plastifiants à base de furane ajoutés au PVC présentent les mêmes propriétés de plastification que le DEHP mais une migration deux fois plus faible dans un solvant organique (l'hexane) et ils peuvent être utilisés comme alternatives potentielles pour remplacer les esters de phtalate (90).

#### ***4.2.2. Plastifiants liés avec des liaisons covalentes au PVC***

La liaison covalente du plastifiant au polymère pourrait empêcher le plastifiant de migrer. Cependant, la modification de la masse de la matrice qui en résulte est un inconvénient majeur de cette stratégie. Les traitements chimiques visant à conjuguer le plastifiant au polymère pourraient compromettre ses propriétés de manière irréversible et imprévisible. Navarro et coll. ont étudié la plastification interne du PVC par déplacement du chlore avec des additifs thiol à base de phtalates, entraînant la fixation covalente du plastifiant dans la masse du polymère. En utilisant cette méthodologie, une bonne efficacité de plastification est obtenue avec une migration complètement supprimée, bien que la flexibilité soit réduite par rapport à celle des systèmes PVC-phtalate commerciaux (91).

### ***4.3. Utilisation d'une couche barrière aux plastifiants***

#### ***4.3.1. DM multi-couches***

La coextrusion presse deux matériaux ou plus à travers une seule filière, ce qui donne une seule pièce. Cela nécessite deux extrudeuses ou plus, chacune fournissant une quantité pré-mesurée de plastique fondu pour le produit final. Les tubes coextrudés servent à de nombreuses fins sur le marché médical, en particulier avec les DM. Les tubes coextrudés contiennent des tubes durcis à l'intérieur d'un tube flexible.

L'utilisation de ces tubes permet de combiner un certain nombre de propriétés souhaitables, telles que les propriétés barrière aux gaz, dont la vapeur d'eau, la résistance mécanique, la malléabilité, la souplesse et le coût faible par rapport à d'autres matériaux (86).

La plupart des polymères utilisés pour la coextrusion sont à base de PE et de PP. Le LDPE et le LLDPE sont appréciés pour leurs propriétés de ténacité et de scellabilité. Lorsqu'une protection contre l'oxygène, les arômes ou le goût est nécessaire, des matériaux avec des propriétés barrière importantes tels que ceux issus de l'alcool éthylène vinylique, du chlorure de polyvinylidène, ou même l'aluminium appliqué par des procédés de revêtement sous vide, sont utilisés.

Dans les DM coextrudés, le PVC plastifié est généralement collé soit à une polyoléfine de type PE, soit à un élastomère de type PU, à l'aide d'une monocouche d'éthylène-acétate de vinyle. La couche de PE représente la couche interne de la tubulure qui sera en contact avec les solutions de perfusions ou de nutrition. Néanmoins, il a été prouvé que le PE ne constituait pas une barrière efficace contre la migration des phtalates (40,42,43). En effet, la quantité de plastifiants libérée dans une solution eau/éthanol 50% (v/v) augmente progressivement au cours de la perfusion quelle que soit la tubulure utilisée, en PVC ou en PVC/PE (43).

La coextrusion du PVC plastifié avec du PU ne semble pas non plus être une solution efficace pour la prévention du relargage des plastifiant et laisserait passer des particules induites par des pompes à sang dans des tubulures pour hémodialyse (92).

#### ***4.3.2. Modification de surface du PVC plastifié***

Les modifications de surface du PVC plastifié ont pour objectif de minimiser la diffusion du plastifiant en créant une barrière entre le plastifiant et le fluide de contact. Ces techniques comprennent : le revêtement de surface, la réticulation de surface et le greffage (93,94).

##### ***4.3.2.1. Le revêtement de surface***

Un revêtement de surface, composé de couches inorganiques-organiques, peut également créer une barrière au transfert de masse du plastifiant. Accessoirement, lorsqu'il est constitué de réactifs antibactériens ou de polymères hydrophiles, il augmente généralement la biocompatibilité du PVC.

Le dépôt chimique en phase vapeur (CVD) est largement utilisé pour revêtir des substrats complexes à haute température. Malheureusement, la plupart des polymères, dont le PVC, sont des matériaux sensibles à la température. Le CVD assisté par plasma permet des températures de revêtement autour de 60 °C, évitant la dégradation du matériau. Breme et al. (95) ont ainsi revêtu du PVC avec des couches à base de titane pour une meilleure compatibilité biologique et sanguine des DM, ce qui réduit la migration des plastifiants. Les inconvénients liés à cette méthode restent un coût élevé et la perte de transparence, limitant son application à l'heure actuelle.

Messori et al. (96) ont revêtu des tubulures avec des hybrides organiques-inorganiques (céramères) par un procédé chimique par voie humide. Ils ont ainsi utilisé l'association polyoxyde d'éthylène à terminaison  $\alpha$ ,  $\omega$ -triéthoxysilane pour produire un tel revêtement hybride pour les DM en PVC plastifié au DEHP au moyen de l'approche sol-gel. Il a été constaté



que ce revêtement réduisait considérablement la migration du DEHP à partir du PVC après des tests d'extraction dans l'hexane, mais les auteurs ont déclaré que certains paramètres de traitement tels que la nature chimique de la phase organique et inorganique, le poids moléculaire de l'oligomère, l'épaisseur du revêtement et les conditions de réaction doivent être optimisés avant toute application à des DM.

Dans un autre travail utilisant également l'approche sol-gel, une méthode de revêtement par immersion a été appliquée à du PVC plastifié au DEHP *via* une couche hybride organique / inorganique à base de deux alcoxydes de titane fonctionnalisés et d'alcoxysilane organique greffé (97). Ce revêtement protège le PVC contre la dégradation par les UV et empêche le relargage des plastifiants jusqu'à 98%. Cette méthode présente toutefois l'inconvénient majeur d'une modification radicale des propriétés mécaniques du polymère.

Plusieurs études utilisent la  $\beta$ -cyclodextrine comme solution pour prévenir le relargage des plastifiants à partir du PVC (98–102) en raison de sa capacité de séquestration connue vis-à-vis des molécules hydrophobes. Ce type de molécules présente des formes coniques tronquées peu profondes et des cavités hydrophobes apolaires par rapport à leur surface externe. Elles sont utilisées en tant que molécules hôtes en raison de leur bonne solubilité dans l'eau et de leur capacité à inclure une large gamme de molécules, entraînant la formation de complexes d'inclusion, ce qui permet leur large utilisation dans les industries pharmaceutique, alimentaire, chimique, environnementale et autres. Dans les travaux de Chung et al. (102), la  $\beta$ -cyclodextrine modifiée (MCD) avec du 3-(méthacryloxy) propyl triméthoxysilane a été encapsulée dans du PVC plastifié au phtalate de dioctyle (DOP) par polymérisation radicalaire *in situ* de CVM avec MCD dans un réacteur haute pression. La migration du DOP a été considérablement réduite tout en gardant les propriétés optiques et mécaniques du PVC plastifié. Par conséquent, l'encapsulation de MCD dans du PVC est considérée comme une approche efficace et accessoirement relativement écologique pour induire la propriété antimigratoire recherchée. Une autre étude sur la prévention de la migration des plastifiants a été menée par Raesia et al. (100), en synthétisant un nouveau nano-inhibiteur dérivant du greffage d'un réseau poly ( $\beta$ -cyclodextrine-ester) à des nanoparticules magnétiques. Cette méthode s'avère réduire efficacement la migration du DEHP à partir du PVC tout en conservant ses propriétés mécaniques. Certes, ces procédés utilisant la  $\beta$ -cyclodextrine présentent l'avantage de diminuer la quantité de plastifiant relargué, mais elles comprennent plusieurs étapes de synthèse et présentent un intérêt limité à l'échelle industrielle pour les DM.

#### ***4.3.2.2. La réticulation de surface***

La réticulation fournit un réseau de chaînes liées de manière covalente qui ne laisse pas les petites molécules diffuser à travers les chaînes polymères. Cette technique de modification de surface crée une barrière à la migration globale du plastifiant à partir des emballages alimentaires en PVC, les poches de sang et les tubes de transfusion. La réticulation peut avoir lieu soit par des traitements physiques (plasma ou irradiation UV), soit par une modification chimique de la surface du polymère suivie d'un traitement physique.

Les traitements plasma sont principalement effectués à de basses températures et à de faibles pressions de gaz dans lesquels une décharge lumineuse produit des ions, des électrons, des radicaux et des molécules excitées. Les espèces ionisées sont ensuite introduites sur des surfaces de polymère soit en réagissant avec la surface activée, soit en formant des points de réticulation entre les chaînes de polymère de surface (103,104), ce qui peut améliorer la résistance à la migration de plastifiants (105–110). Une réticulation de surface de films en PVC plastifié au DEHA, à l'aide d'un plasma d'argon à basse température, a en effet montré que ce traitement permet d'inhiber la migration du DEHA (105).

Les traitements par irradiation UV ou gamma ont également été largement utilisés pour réticuler la surface du PVC plastifié, modifié chimiquement ou non. Haishima et al. (111) ont étudié les propriétés du PVC traité par irradiation UV sur sa surface, en vue de supprimer la migration du DEHP. Les résultats ont indiqué que l'irradiation UV par une forte source et pendant une courte période (8,3 mW/cm<sup>2</sup>, 134 J/cm<sup>2</sup>), suivie d'un lavage au méthanol et d'une stérilisation gamma, peut être un procédé utile pour préparer de nouveaux produits en PVC qui préviennent la migration des plastifiants et n'induit pas de toxicité provenant de l'irradiation UV.

Marcella et al. (112) ont étudié les effets de différentes doses d'irradiation gamma sur la migration du DEHP à partir de poches de sang en PVC. L'irradiation gamma à un niveau de 20-25 kGy est un procédé couramment utilisé pour stériliser les DM en PVC. De plus, le sang total ou les composants sanguins subissent une irradiation supplémentaire de 25 à 50 Gy pour inhiber la capacité proliférative des lymphocytes et réduire le risque de maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) associé à la transfusion. L'irradiation entre 25 et 100 Gy réduit la capacité du DEHP à migrer des poches de sang, avec une corrélation vis-à-vis de la dose reçue. Ainsi, le relargage du DEHP diminue en augmentant la dose. Notons que le rayonnement gamma induit dans ce cas une modification chimique de surface mais également en masse du matériau, étant donné son caractère très pénétrant.

Malheureusement, les traitements par irradiation sont des processus contraignants pour des applications à l'échelle industrielle en raison des installations spécifiques et mesures de sécurité qu'ils nécessitent et ils peuvent endommager irréversiblement le polymère (vieillesse prématuré) lors d'une exposition prolongée.

Une autre méthode de réticulation de surface est la modification chimique du PVC.

Par exemple, la substitution nucléophile du PVC par le dithiocarbamate est efficace pour créer une barrière à la migration du plastifiant DEHP de la matrice et réduit considérablement le relargage des plastifiants (113). Le PVC plastifié au DEHP a également pu être modifié en surface par substitution nucléophile des atomes de chlore par des ions sulfure en milieu aqueux, en présence d'un catalyseur de transfert de phase. Le PVC ainsi modifié a ensuite été stérilisé par autoclavage à la vapeur et rayonnement gamma et soumis à une extraction de plastifiant dans l'hexane. Pratiquement aucun plastifiant n'a migré du PVC même après une incubation prolongée pendant 30 jours (114). Cependant, les propriétés mécaniques des DM semblent pâtir de telles substitutions nucléophiles et une diminution de 8% de la résistance à la traction et de 28% du pourcentage d'allongement à la rupture a pu être reportée.

#### ***4.3.2.3. Le greffage de surface***

Le greffage de surface est probablement la technique la plus avantageuse pour la modification de surface du PVC pour de nombreuses raisons. En effet, les chaînes greffées sont liées de manière covalente à la surface du polymère, assurant une stabilité à long terme, contrairement aux polymères revêtus en surface qui ne sont liés que par des forces mécaniques de verrouillage ou de dispersion. Des liaisons covalentes stables poseraient moins de problèmes d'altération possible du revêtement et pourraient être le premier choix dans le cas des DM. L'utilisation de la chimie humide pour greffer des polymères est meilleure que les traitements d'irradiation qui sont plus coûteux et plus difficiles à mettre en œuvre. Les méthodes de greffage sont généralement divisées en deux classifications appelées « grafting-from » et « grafting-to ». La différence entre les deux approches consiste dans le fait que pour « grafting-from », une molécule d'initiateur est immobilisée sur la surface du polymère pour réagir avec des monomères appropriés et former un revêtement polymérisé alors que le « grafting-to » se produit lorsque des chaînes de polymère fonctionnalisées en extrémité viennent se lier de manière réactionnelle à la surface du polymère.

Un exemple du « grafting-to » a été décrit par Lakhshimi et al. et consiste en l'introduction de groupements de polyéthylène glycol (PEG) sur la surface du PVC (115). La modification a été

réalisée par substitution nucléophile des atomes de chlore du PVC avec un excès de Na-PEG à 70 °C selon la réaction à l'éther de Williamson. Cette modification a montré une diminution de la migration du DEHP dans les solvants hydrophobes tels que l'éther de pétrole, l'huile de coton et l'huile de paraffine grâce à l'effet barrière de l'interface de PEG. Après 72h, le taux de migration était de 32,03% pour les tubes en PVC et de 1,35% pour les tubes en PVC greffés au PEG 4000 sachant que la teneur totale en plastifiant a été estimée à 36%. Les résultats de ce greffage sont prometteurs mais une enquête plus approfondie est nécessaire pour évaluer le comportement des échantillons dans des milieux aqueux avec un dosage de la quantité du plastifiant selon une méthode présentant une meilleure acuité que le procédé gravimétrique utilisé.

Selon les travaux de McGinty et al. (116), le greffage de monomères hydrophiles à partir de la surface du PVC a été réalisé par un procédé en deux étapes: physisorption d'un initiateur de radicaux libres hydrophobe sur la surface du polymère, suivie d'une polymérisation radicalaire de monomères hydrophiles. Un greffage covalent a pu être réalisé à partir de différents monomères (hydroxyéthylméthacrylate, diméthylacrylamide, hydroxyéthylacrylate, diméthylaminoéthylméthacrylate, acide acrylique et 4-vinyl pyridine). L'épaisseur, la rugosité et la composition chimique des couches ainsi greffées ont été largement étudiées et les résultats ont montré la formation efficace d'un revêtement covalent des polymères hydrophiles sur la surface du PVC. Les auteurs ont présenté leur stratégie comme une méthode pour réduire la migration du DEHP à partir du PVC, mais ils n'ont pas démontré cette hypothèse avec des données objectives. Des essais de migration de plastifiant à partir des échantillons traités sont nécessaires pour évaluer la fiabilité de cette méthode dans les applications médicales.

#### ***4.4. Synopsis***

Les avantages et inconvénients des différents traitements chimiques et physiques du PVC déjà étudiés pour la prévention du relargage des plastifiants sont résumés dans le tableau 3, d'après (93).

**Tableau 3 : Avantages et inconvénients des traitements chimiques / physiques du PVC (93).**

<i>Traitement Chimique/physique</i>	<i>Avantages</i>	<i>Inconvénients</i>
<i>Modification de surface Revêtement de surface</i>		
<b>Dépôt chimique en phase vapeur</b>	Empêcher la migration du plastifiant du PVC Améliorer la biocompatibilité et la compatibilité sanguine du PVC	Coût élevé Perte de transparence Application limitée aux articles de petites dimensions
<b>Hybride organique-inorganique</b>	Réduire fortement la migration du DEHP à partir du PVC	Le processus doit être optimisé
<b>Héparine</b>	Fournit une barrière à la libération de DEHP à partir du PVC Réduit la migration du DEHP à partir du PVC	Présence dans le sang du MEHP. Pas de réduction du DEHP extrait après 30 min de circulation in vitro
<b>β-cyclodextrine</b>	Améliorer la compatibilité sanguine Retardez la migration du DEHP après un traitement d'extraction prolongé avec de l'huile de coton	Aucune réduction de l'extraction du DEHP après un long traitement avec le méthanol
<i>Réticulation de surface</i>		
<b>Traitement plasma</b>	Diminue fortement la migration du DEHP à partir du PVC	
<b>Traitement UV</b>	Réduction significative de la migration à partir des dispositifs en PVC irradié	Présence du MEHP après le traitement
<b>Substitution nucléophile avec NaN<sub>3</sub> et UV</b>	Réduit fortement la migration du DEHP à partir du PVC	Changement de couleur des échantillons de PVC en raison de la réaction de déshydrochloration
<b>Substitution nucléophile avec N, N-diéthylcarbamate et UV</b>	Réduit fortement la migration du DEHP à partir du PVC	
<b>Substitution nucléophile par le thiosulfate de sodium</b>	Bonne résistance à la migration du DEHP	Provoquer une hémolyse Cytotoxique
<b>Substitution nucléophile avec du sulfite de sodium</b>	Résistance complète à la migration du DEHP dans l'hexane Non cytotoxique, Non hémolytique	Décoloration de l'échantillon due à la réaction de déshydrochloration
<b>Revêtement avec poly (azido acrylate) et UV</b>	Arrêt de la migration du DEHP à partir du PVC	
<i>Greffage de surface</i>		
<b>PVC greffé au PEG</b>	Diminution de la migration du DEHP dans plusieurs solvants Amélioration de la compatibilité sanguine des dispositifs en PVC	
<i>Plastifiant lié de manière covalente au PVC</i>		
<b>Substitution nucléophile par le di (2-éthylhexyl) 4-mercaptophthalate et le di (2-éthylhexyl) 5-mercaptoisophtalate</b>	Résistance totale à la migration du DEHP dans l'heptane	

## **5. Fluoration des polymères**

### **5.1. Introduction**

En Avril 1888, un scientifique américain a dit: “The fury of the chemical world is the element fluorine. It exists peacefully in company with calcium in fluorspar and also in a few other compounds; but when isolated, as it recently has been, it is a rabid gas that nothing can resist.”

À température ambiante, le fluor est un gaz diatomique  $F_2$  vert pâle. C'est l'élément le plus électronégatif de la classification périodique et il se trouve sous la forme d'un seul isotope  $^{19}F$  dans la nature, bien que  $^{18}F$  soit aussi connu ( $t_{1/2} = 109,7$  min) et utilisé comme traceur. Le fluor est chimiquement l'élément le plus réactif et peut se combiner directement à des températures ambiantes ou élevées avec tous les autres éléments à l'exception des gaz rares les plus légers. Il réagit notamment avec les composés organiques du fait de la formation d'une liaison C-F très stable ( $490 \text{ kJ.mol}^{-1}$ ), couplé en cela à la faible énergie de dissociation de la molécule de difluor ( $153 \text{ kJ.mol}^{-1}$ ). D'un point de vue thermodynamique, ceci favorise la réactivité du fluor avec la plupart des matériaux carbonés et polymères.

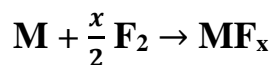
Les polymères conventionnels présentent de nombreux avantages, tels qu'un faible coût et une aptitude à la mise en forme, mais ils présentent parfois également de nombreux inconvénients: une mauvaise adhérence de surface, une mauvaise imprimabilité, une faible résistance chimique (solvants notamment) et des propriétés de barrière souvent médiocres. Les polymères fluorés ont un ensemble de propriétés uniques, telles qu'une stabilité chimique améliorée, une stabilité thermique et de bonnes propriétés de barrière (117) (118). Cependant, ces polymères peuvent présenter un coût relatif plus élevé et une complexité de synthèse. Par conséquent, une voie à la fois moins onéreuse et plus pratique consiste à appliquer un traitement de surface par fluoration des polymères les plus couramment utilisés.

Un tel traitement de fluoration peut être appliqué selon trois méthodes: le traitement plasma en présence de gaz fluorés (119), la fluoration contrôlée par agent fluorant solide (ex.  $XeF_2$  ou  $TbF_4$ ) (120) (121) et la fluoration directe (gaz  $F_2$ ).

### **5.2. La fluoration directe des polymères**

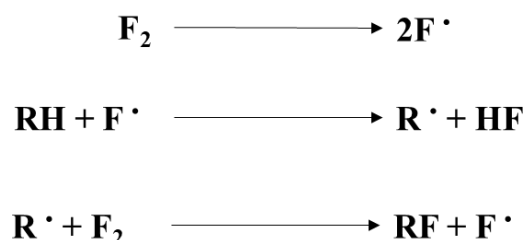
La fluoration directe à température peu élevée est l'une des méthodes chimiques les plus efficaces pour modifier et contrôler les propriétés physico-chimiques des polymères sur une large gamme. C'est une méthode de diffusion contrôlée où l'extrême surface du matériau est atteinte ce qui permet de ne modifier que les propriétés de surface du polymère, sans affecter ses propriétés intrinsèques. Il s'agit d'une réaction hétérogène gaz/solide entre  $F_2$  gazeux et la surface du matériau (M), qui ne nécessite aucune initiation et peut se dérouler spontanément à

température ambiante. Le bilan réactionnel très schématique d'addition ou de substitution est le suivant :



Dans le cas où M représente une base carbonée, on peut noter que la composition en fluor, x dans notre bilan, est souvent ramenée au carbone sous forme du rapport stœchiométrique F/C. Si ce ratio est inférieur ou égal à 1, les atomes de fluor pénètrent dans la structure moléculaire et sont incorporés dans la matrice carbonée formant ainsi majoritairement les liaisons C-F, sous forme du groupement CHF le plus souvent. Lorsque des groupements CF<sub>2</sub> se forment tout au long de la chaîne principale ainsi qu'au niveau de potentiels défauts de structure (liaisons insaturées, dites « pendantes »), accompagnés par la saturation des extrémités de chaîne par des groupements CF<sub>3</sub>, on parle de perfluoration et F/C dépasse alors l'unité (122). Le scénario correspondant à un mélange de groupements CF<sub>2</sub> et CF correspond à un degré de fluoration intermédiaire. Lors d'une fluoration trop poussée, le phénomène d'hyperfluoration peut se produire et le taux de fluoration peut localement égaler ou même dépasser 3, ce qui entraîne la formation d'entités individuelles CF<sub>4</sub> et C<sub>2</sub>F<sub>6</sub>, amenées à se détacher du matériau en cours de traitement (123) (124). La formation de ces composés, volatils, est alors synonyme de décomposition du polymère. Le contrôle des conditions de fluoration (pression, durée, température) permet d'éviter ou de limiter ce phénomène.

En raison des énergies élevées des liaisons C-F et H-F, celles les plus souvent engendrées par la fluoration d'un polymère, ces processus de fluoration sont de nature extrêmement exothermique. D'un point de vue mécanistique, la faible énergie de dissociation de la molécule de difluor suggère que le processus radicalaire est le mode de fluoration le plus probable (43, 44). Basiquement, les schémas impliqués dans ce mécanisme sont les suivants :



En comparant les énergies de dissociation liées à la scission homolytique et hétérolytique de la liaison F-F, il est clair que la dissociation homolytique, formant ainsi des espèces radicalaires F<sup>•</sup>, est très favorisée par rapport à la dissociation hétérolytique où les espèces F<sup>+</sup> et F<sup>-</sup> sont

formées. Ceci est principalement dû à l'énergie d'ionisation très élevée de l'atome de fluor (1681 kJ/mol).

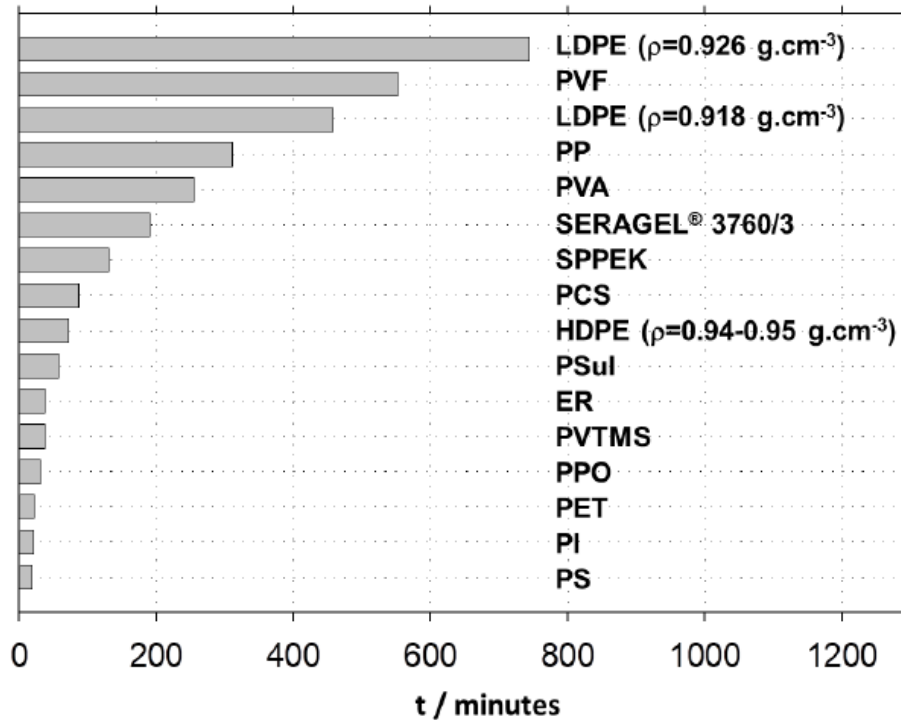
Sur un plan pratique, la fluoration d'un matériau polymère peut se dérouler spontanément à température ambiante, ce qui présente un intérêt pour des applications industrielles. C'est une technologie par voie sèche, sans aucun solvant et les articles en polymère de toute forme peuvent être traités. La référence du domaine de la fluoration de polymères reste le professeur Alexander P. Kharitonov, maintes fois associé à notre équipe par le passé. Ses travaux ont permis de démontrer l'intérêt de la fluoration directe pour des applications industrielles (124).

Plusieurs types de polymères peuvent être fluorés :

- polyéthylène (127–133)
- polypropylène (134–137)
- polyfluorure de vinyle (PVF) (124)
- polychlorure de vinyle (PVC) (117,138)
- polyfluorure de vinylidène (PVDF) (124)
- polystyrène (PS) (139)
- polyéthylène téréphtalate (PET) (136,140)
- poly(méthacrylate de méthyle) (PMMA) (141)
- poly(vinyl triméthylsilane) (PVTMS) (142,143)
- poly(phénylène oxyde) (PPO) (143,144)
- polyétheréthercétones sulfonés (SPEEK) (145)
- poly(4-méthyl-pentène-1) (PMP) (124)
- polyimides (matrimid® 5218) (146)

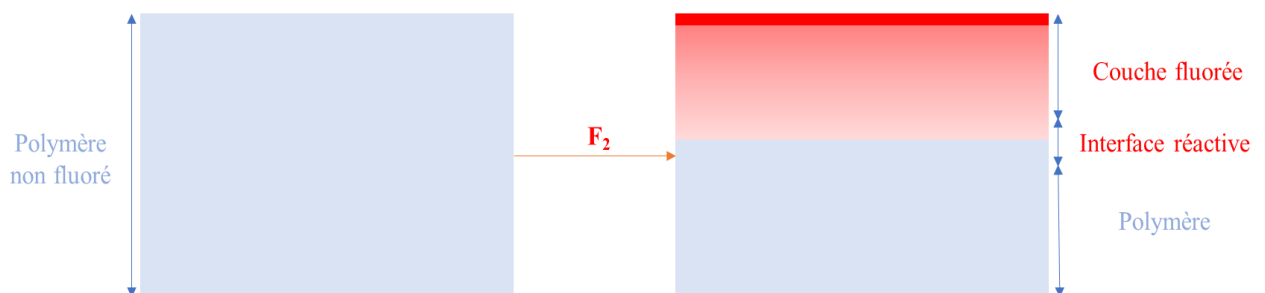
Selon les travaux de Kharitonov et al. (147), la durée du traitement nécessaire pour former une couche fluorée de 1  $\mu\text{m}$  d'épaisseur dépend principalement de la nature du polymère et varie de 20 min à 10 h lorsque la pression partielle de fluor est égale à 0,1 bar et que la fluoration est effectuée à température ambiante (Figure 7). La présence d'un groupement méthyle (ex. PP) ou d'un cycle benzénique (ex. PS) diminue le temps de fluoration par rapport au LDPE. Les atomes d'oxygène dans le PVA, le PI ou le PPO augmentent la réactivité du polymère, réduisant ainsi le temps de fluoration.





**Figure 7 : Durée du traitement nécessaire pour former une couche fluorée d'épaisseur  $1\mu\text{m}$  avec une pression partielle de  $\text{F}_2$  de 0,1 bar à température ambiante (147).**

La couche fluorée est généralement composée selon un gradient de concentration en fluor qui va s'établir entre les interfaces  $\text{F}_2$ /couche fluorée et couche fluorée/polymère vierge. La figure 8 illustre la structure d'un matériau polymère fluoré en surface. On y distingue une couche superficielle fluorée, avec une concentration progressivement décroissante en fluor (le rapport F/C diminue en profondeur), une zone de transition dans laquelle la concentration des fonctions fluorées diminue assez fortement jusqu'au polymère non modifié (148).



**Figure 8 : Variation en épaisseur de la composition d'un polymère après fluoration.**

La caractérisation de la morphologie de surface des polymères fluorés en utilisant la microscopie électronique à balayage (MEB) ou la microscopie à force atomique (AFM) montre que la surface de ces matériaux n'est pas lisse mais présente une certaine rugosité (131). Ceci

est dû au phénomène d'hyperfluoration précédemment évoqué, qui entraîne la décomposition surfacique partielle du matériau (« etching » en anglais).

### ***5.3. Propriétés des polymères fluorés en surface***

#### ***5.3.1. Les propriétés barrières***

La fluoration directe crée une barrière à la perméation des substances hydrocarbonées. En effet, elle entraîne une augmentation remarquable de la densité (117,124,125,146) ainsi que la diminution du volume libre et, par conséquent, la perméabilité des polymères ainsi fluorés doit en être diminuée. De plus, la fluoration directe conduit à la réticulation de surface des polymères (118,149–151). En effet, le mécanisme radicalaire mis en jeu et précédemment évoqué fait apparaître la formation de radicaux en surface du polymère, susceptible d'induire des jonctions inter/intra chaînes (crosslinking). Un tel effet de réticulation contribue à la suppression des effets de solvatation/gonflement sous l'action des hydrocarbures et entraîne parallèlement une diminution de la valeur de perméabilité. En outre, l'énergie de surface des polymères fluorés augmente et donc la solubilité (« compatibilité » chimique) des liquides organiques à faible polarité dans une couche de polymère fluoré est diminuée, donc également la perméabilité. Ainsi, la diffusion des composants à travers et à partir de la surface fluorée est considérablement réduite. Hobbs et al. ont montré l'efficacité de la fluoration du HDPE pour améliorer les propriétés de barrière vis-à-vis des solvants hydrocarbonés (152). Ils ont estimé que la perméabilité de l'échantillon fluoré s'avère 6 à 7 fois plus faible que celle de l'échantillon non fluoré. La fluoration du HDPE réduit la sorption du solvant dans les parois du récipient, préservant ainsi les propriétés mécaniques du polymère. Il a également été démontré que la fluoration directe diminue la perméabilité du PVC (138), des résines thermodurcissables, des fibres naturelles et synthétiques (138), et du PP et du HDPE (140).

#### ***5.3.2. Les propriétés de séparation des gaz d'une membrane***

Des membranes polymères peuvent être utilisées pour la séparation des mélanges gazeux. Cependant, ces membranes présentent une haute perméabilité aux gaz et offrent souvent un faible facteur de séparation. La fluoration directe entraîne une diminution de la perméabilité aux gaz polyatomiques ( $\text{CH}_4$ ,  $\text{C}_2\text{H}_4$ , ...) par rapport aux gaz diatomiques et monoatomiques ( $\text{H}_2$ , He, ...) (118,125,147,148). Ainsi, ce traitement permet d'augmenter la valeur du facteur de séparation des membranes polymères sans réduire leur valeur de perméabilité aux petits gaz. Par exemple, la fluoration de films de LDPE, selon les travaux de Hobbs et al. (153), entraîne l'augmentation du facteur de séparation He/ $\text{CH}_4$  de 2 à 100.

### **5.3.3. Les propriétés d'adhérence et d'imprimabilité**

Certains polymères tels que les polyoléfines présentent une faible adhérence, due à leurs très faibles énergie et polarité de surface. Après une fluoration directe, la composante polaire de l'énergie de surface peut être considérablement augmentée (127,144). Ainsi, la fluoration améliore l'adhérence de surface des polyoléfines (HDPE (154), LDPE (154), PP (155)) et de plusieurs autres polymères (156). Kharitonov et al. ont trouvé que la composante polaire du PVTMS augmente de 1,9 à 12,9 mN.m<sup>-1</sup> après une fluoration, ce qui permet d'améliorer ses propriétés d'adhésion (143).

### **5.3.4. Les propriétés tribologiques**

La fluoration directe diminue le coefficient de frottement des élastomères (157). Elle peut être appliquée pour réduire les coefficients de frottement statique et dynamique afin d'améliorer leur durée de vie (118,125). La fluoration directe du PE de très haut poids moléculaire, utilisé comme revêtement de semelle de ski, entraîne une diminution du coefficient de frottement.

### **5.3.5. Les propriétés antireflets et la réduction du rayonnement UV**

Après fluoration, les indices de réfraction ( $n_F$ ) des polymères fluorés sont réduits et se situent entre 1,36 et 1,4. La couche fluorée est séparée du polymère vierge par une couche très fine dont l'épaisseur peut être bien inférieure au quart de la longueur d'onde de la lumière visible. Ainsi, une couche antireflet peut être formée sur la surface du polymère durant la fluoration (118,119,125,145,158). En pratique, la pression partielle de fluor et la durée de la fluoration sont choisies pour former la couche fluorée d'épaisseur  $\delta F = \lambda / (4 n_F)$ , avec  $\lambda$  = la longueur d'onde pour laquelle la transparence doit être renforcée.

La fluoration a permis d'améliorer les propriétés de transmission de la lumière du soleil de polyéthylènes, polypropylènes, poly(acrylonitriles), polyesters et polycarbonates (158). Ce traitement de surface peut être utilisé pour produire un revêtement protecteur qui diminue la transparence de la lumière UV à travers les articles en polymères (159).

### **5.3.6. L'Amélioration de la résistance chimique**

La fluoration directe améliore également la résistance chimique des polymères. Ceci est dû à la réticulation de surface à la suite de la fluoration. Par exemple, le PS et le PET fluorés ne peuvent pas être dissous par les solvants ordinaires et par les Fréons (118). L'extrême stabilité de la liaison C-F limite également tout type de réaction induisant la modification chimique de surface des polymères fluorés et leur confère une excellente inertie chimique.

#### ***5.4. Fluoration directe de surface des polymères et échelle industrielle***

En Europe et aux États-Unis, une quantité importante de réservoirs de carburant des automobiles, de réservoirs de stockage de liquides toxiques et volatils et de tuyaux de transfert de liquides sont fabriqués à partir de polymères, principalement en PE et PP qui présentent une perméabilité relativement importante. La fluoration directe de l'intérieur des réservoirs de carburant pour automobiles empêche l'émission de substances non polaires ou peu polaires (par exemple les hydrocarbures) et réduit la pollution de l'air. Par exemple, lors de la fluoration directe, la perte d'essence des réservoirs de carburant, des conteneurs et des tuyaux en polymères peut être réduite d'un facteur de 70 à 100 (160).

La fluoration directe des conteneurs en polymère pour l'emballage de produits chimiques industriels et de consommation diminue la perte de liquides stockés à l'intérieur des conteneurs.

La fluoration de surface des films polymères est utilisée à l'échelle industrielle pour améliorer leurs propriétés barrières par Air Products GMBH (Allemagne) ou d'adhésion et d'imprimabilité par Alkor GMBH Kunststoffe (Allemagne) et Interftor (Russie).

#### ***5.5. Toxicité des dérivés fluorés***

##### ***5.5.1. Toxicité des polymères fluorés***

Les fluoropolymères sont un groupe de polymères appartenant à la classe des substances per- et polyfluoroalkylées (PFAS). Depuis 2010, l'Agence Américaine de Protection de l'Environnement (US EPA) ne considère généralement plus les fluoropolymères comme ne présentant pas un risque déraisonnable et a modifié la règle d'exemption des polymères en conséquence (161). Reconnaisant les risques potentiels posés par les polymères liés aux PFAS, en 2019, l'US EPA a déclaré que les polymères contenant des groupements perfluoroalkyles spécifiques ne sont pas éligibles à l'exemption de polymères peu préoccupants (PLC : polymers of low concern) du processus de notification avant fabrication mais n'a pas agi sur les polymères fluorés en soi (162). Selon l'Organisation de Coopération et de Développement Economiques, les polymères peu préoccupants sont ceux qui sont considérés comme ayant un impact environnemental et sur la santé humaine insignifiants (163). Le statut de PLC d'un matériau conduit à des exemptions, pour les fabricants, des exigences liées aux cadres légaux de gestion des produits chimiques, dans certaines juridictions (164). A ce titre, une étude suggère que les polymères fluorés devraient être considérés comme des PLC (165).

En 2019, le Centre Européen d'Ecotoxicologie et de Toxicologie des Produits Chimiques a élaboré un cadre conceptuel pour l'évaluation des risques des polymères (rapport « CF4Polymers ») (166) et, en 2020, la Commission Européenne a publié une étude pour proposer des critères pour l'identification des polymères nécessitant un enregistrement selon REACH (167). Ainsi les «CF4Polymers » sont à prendre en compte dans l'évaluation des dangers potentiels pour l'environnement et la santé humaine et les risques posés par les substances polymères. Cependant, les auteurs soutiennent l'approche PLC comme moyen de rationaliser les évaluations des risques liés aux polymères et déclarent qu'ils ne sont pas au courant de preuves scientifiques justifiant l'attribution générale aux fluoropolymères du même niveau de préoccupation réglementaire que les autres PFAS (166). Ce sont donc les polymères fluorés à chaîne latérale qui peuvent potentiellement conduire à la formation de substances PFAS à la suite de la dégradation selon le rapport Wood (167).

En analysant les risques liés aux PFAS, ce sont les auxiliaires utilisés pour fabriquer des polymères fluorés qui sont plutôt liés à un large éventail d'effets sur la santé dans des modèles animaux expérimentaux (causal) et humains (associatifs), y compris certains types de cancer, l'immunotoxicité, la toxicité pour la reproduction et le développement ainsi que le foie, et les maladies thyroïdiennes (168).

L'étude de Geiser et coll. a montré que les microparticules sphériques inhalées de Téflon® pouvaient migrer dans la couche de revêtement de surface des alvéoles de hamsters, où des interactions avec les cellules pulmonaires pouvaient se produire (169).

Le polytétrafluoroéthylène (PTFE) présente des propriétés antiadhésives et possède une inertie chimique ce qui le rend très utilisé dans la fabrication de certains DM. Plusieurs données de toxicité étendues, des données précliniques, des extractibles chimiques et des tests de migration ont confirmé que ce fluoropolymère n'est pas biodisponible. Les DM contenant du PTFE ont été évalués selon les normes ISO 10993 sur la biocompatibilité des DM (170) et ont été jugés biocompatibles dans leurs utilisations prévues. Les tests de cytotoxicité effectués sur des lignées de fibroblastes L929 et avec plusieurs formes de PTFE ont montré qu'il n'y a ni changement de morphologie des cellules ni mort cellulaire ce qui prouve que le PTFE n'est pas cytotoxique (165).

Notons cependant pour conclure que malgré les défauts évoqués, l'avantage majeur des polymères fluorés reste leur stabilité chimique et thermique exceptionnelle. Ceci est dû à leurs liaisons C – F très fortes, stables même dans des conditions extrêmes (171). Le PTFE est par

exemple inerte et chimiquement résistant à tous les solvants à l'exception des métaux alcalins fondus, du trifluorure de chlore et du difluorure d'oxygène (172).

### 5.5.2. Toxicité des fluorures

Le fluorure ( $F^-$ ) est un anion inorganique naturellement présent généralement dans les minéraux, en particulier dans la fluorite mais qui pourrait aussi être potentiellement relargué à partir des polymères fluorés.

Une intoxication aiguë aux fluorures entraîne plusieurs symptômes tels que des vomissements, une diarrhée et voir un arrêt respiratoire ou une dépression cardiaque. Chez l'homme, les doses létales sont entre 40 à 80 mg / kg de poids corporel (173,174). Un surdosage non léthal peut être observé entre 0,4 et 5 mg / kg de poids corporel suite à surdosage accidentel de comprimés utilisés pour la prophylaxie de la carie et qui cause des nausées et des effets gastro-intestinaux (175).

Plusieurs études épidémiologiques ont essayé de montrer si une teneur élevée en fluorure dans l'eau potable est associée à la mortalité par cancer, mais aucune n'a rapporté une association significative (176,177). D'autres études ont été menées *in vitro* et *in vivo* pour rapporter des preuves de génotoxicité et de cancérogénicité, mais aucun lien de causalité entre un apport élevé en fluorure et un risque accru de cancer chez l'homme n'a jamais été établi (178).

Une exposition extrêmement élevée à 38,5 mg de fluorure / L dans l'eau potable a été associée à l'infertilité chez les hommes (179). Chez une population de 133 hommes âgés entre 20 et 50 ans, une exposition aux fluorures à des doses de 3 à 27 mg jour induit un effet reproductif subclinique qui peut être expliqué par un effet toxique du fluorure sur les cellules de Sertoli et les gonadotrophes (180). La consommation d'eau potable contenant 3,89 mg / L de fluorures pourrait affecter les niveaux d'hormones de l'axe Hypothalamo-Hypophyso-Testiculaire montrant ainsi des effets perturbateurs endocriniens sur la reproduction qui sont plus marqués chez les hommes (181). Chez des rats mâles, le fluorure de sodium administré dans de l'eau potable à des concentrations de 2, 4 et 6 ppm pendant 6 mois a nui à leur fertilité et à leur système reproducteur (182). Une autre étude a retrouvé des résultats semblables, le fluorure de sodium administré par voie orale à des rats mâles adultes à une dose de 4,5 ppm et 9 ppm pendant 75 jours ayant provoqué une diminution significative du poids corporel, de l'indice cérébral et de l'indice testiculaire ainsi qu'une altération des spermatozoïdes avec une diminution significative du nombre, de la mobilité, de la viabilité et une augmentation des anomalies (183).

Les niveaux d'hormones thyroïdiennes FT3, FT4 et TSH ont été significativement modifiés chez des écoliers consommant de l'eau contaminée au fluorures (entre 1 et 5,5 ppm) dans une zone endémique du district d'Udaipur de l'Inde (184). En revanche, une étude observationnelle en double aveugle chez 293 enfants consommant de l'eau naturellement fluorée a montré que la corrélation entre les niveaux de fluorure de l'eau potable et le taux d'hormones thyroïdiennes est non significative ce qui prouve que la consommation à long terme d'eau potable fluorée (0,02 -1,4 ppm) n'a pas d'effet sur la fonction thyroïdienne (185).

La plupart des études qui ont montré des inquiétudes quant au fait que les fluorures pourraient être des perturbateurs endocriniens ont été réalisées chez des personnes ayant une consommation d'eau trop élevée. Ainsi, le service de santé publique des États-Unis recommande une concentration optimale de fluorure de 0,7 mg / L (186). En plus, la British Fluoridation Society a déclaré qu'il n'y a aucune preuve que le fluorure soit responsable d'un trouble de la thyroïde lorsqu'il est consommé à un niveau optimal (187). Le Conseil National de la Recherche des Académies Nationales des Etats-unis a examiné une association potentielle entre l'exposition au fluorure (2 à 4 mg / L) et les modifications de la thyroïde, de la parathyroïde et des glandes pinéales chez les animaux de laboratoire et les humains. Le rapport a noté que les études disponibles sur les effets de l'exposition au fluorure sur la fonction endocrinienne ont des limites. Par exemple, de nombreuses études n'ont pas mesuré les concentrations hormonales réelles et n'ont pas pris en compte l'état nutritionnel ou d'autres facteurs susceptibles d'interférer avec les résultats (188).

## **6. Conclusion**

Le contenu descriptif de ce chapitre et l'imposante bibliographie liée à tous les aspects à prendre en compte permettent d'anticiper l'effort de recherche réalisé actuellement dans le domaine de la limitation de la migration des plastifiants à partir des DM et le caractère multidisciplinaire d'un tel sujet.

Le contexte général étant établi, l'objectif de ce travail va donc se focaliser sur l'élaboration d'une nouvelle méthode dédiée à l'inhibition de la migration des plastifiants à partir des DM en PVC plastifié, basée sur leur fluoration de surface.

Outre le caractère novateur d'une telle stratégie, les bénéfices espérés, en comparaison à d'autres méthodes passées en revue dans ce chapitre, sont : des propriétés barrières renforcées, l'absence de problèmes liés à l'adhérence de la couche barrière créée, une toxicité limitée de

celle-ci, une relative simplicité de mise en œuvre « one pot » de la méthode et sa transposabilité à l'échelle industrielle. Notons toutefois que l'utilisation technique du fluor gazeux ne saurait s'improviser et nécessite une bonne expertise préalable.



**Chapitre 2 : *Traitement de surface par fluoration et caractérisations***

## 1. Introduction

L'objectif de la première étape de notre travail consistera à fluorer différents DM en PVC plastifié par fluoration directe, en vue d'empêcher la libération de plastifiants, ainsi que de caractériser la couche fluorée créée. Ce chapitre présente donc le procédé de fluoration utilisé et les résultats de diverses caractérisations analytiques des DM ainsi traités. Des tests mécaniques ont en outre été réalisés sur les DM avant et après fluoration pour vérifier s'ils conservent leurs propriétés mécaniques initiales, nécessaires pour une utilisation médicale.

## 2. Matériels et méthodes

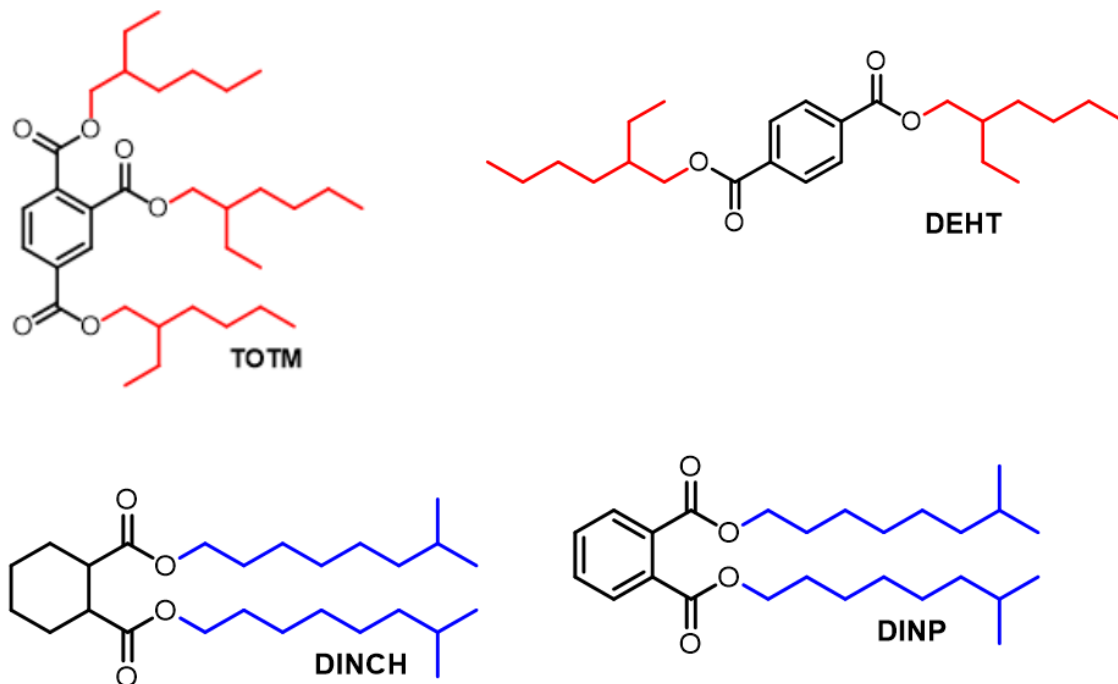
### 2.1. DM à traiter

Les critères de choix retenus pour l'échantillonnage des DM sont : nature du plastifiant et structuration de la paroi. Cinq perfuseurs ou prolongateurs différents ont donc été choisis contenant 4 plastifiants différents: quatre tubulures monocouches en PVC plastifié et une tubulure coextrudée en PE non plastifié avec une couche externe en PVC plastifié. Les caractéristiques « fournisseur » de ces DM, notés DM 1 à 5, sont décrites dans le tableau 4. Les compositions chimiques et la nature même des plastifiants n'étant pas communiquées, elles ont dû faire ici l'objet d'un travail d'analyse supplémentaire, dont les détails seront explicités dans le prochain chapitre. Les structures des différents plastifiants présents sont présentées dans la figure 9.

**Tableau 4 : Caractéristiques des dispositifs médicaux utilisés.**

Désignation	DM1	DM2	DM3	DM4	DM5
Fournisseur	B Braun Medical	Cair	Care fusion	Codan	Doran
Référence	866704	PES 3301M	A64	714021	INFU-R3
Lot	17F29F8SPB	15D13T	05242	A64017	14112478
Diamètre interne (µm)	3017	2500	3000	3001	2989
Épaisseur de paroi (µm)	510	753	525	508	505
Tubulure co-extrudée (PVC/PE)	Non	Oui	Non	Non	Non
Plastifiant	DEHT	TOTM	DINP	TOTM	DINCH
Résultats de l'analyse de la composition en plastifiant (en g/100g de PVC plastifié) *	39,75	34,73	34,83	36,68	35,83
Composition du mélange, normalisée à une unité monomérique M = (C <sub>2</sub> H <sub>3</sub> Cl) du PVC	(M)(C <sub>24</sub> H <sub>38</sub> O <sub>4</sub> ) <sub>0,064</sub>	(CH <sub>2</sub> )	(M)(C <sub>26</sub> H <sub>42</sub> O <sub>4</sub> ) <sub>0,052</sub>	(M)(C <sub>33</sub> H <sub>54</sub> O <sub>6</sub> ) <sub>0,042</sub>	(M)(C <sub>26</sub> H <sub>48</sub> O <sub>4</sub> ) <sub>0,053</sub>
Formule brute du mélange CH <sub>x</sub> Cl <sub>y</sub> O <sub>z</sub>	C <sub>1</sub> H <sub>1,54</sub> Cl <sub>0,28</sub> O <sub>0,07</sub>	C <sub>1</sub> H <sub>2</sub>	C <sub>1</sub> H <sub>1,55</sub> Cl <sub>0,30</sub> O <sub>0,06</sub>	C <sub>1</sub> H <sub>1,56</sub> Cl <sub>0,30</sub> O <sub>0,07</sub>	C <sub>1</sub> H <sub>1,64</sub> Cl <sub>0,30</sub> O <sub>0,06</sub>

\* : La composition en plastifiant a été quantifiée par GC-MS comme décrit dans le chapitre 3, paragraphe 2.2.

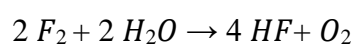


*Figure 9 : Structure des plastifiants présents dans les échantillons.*

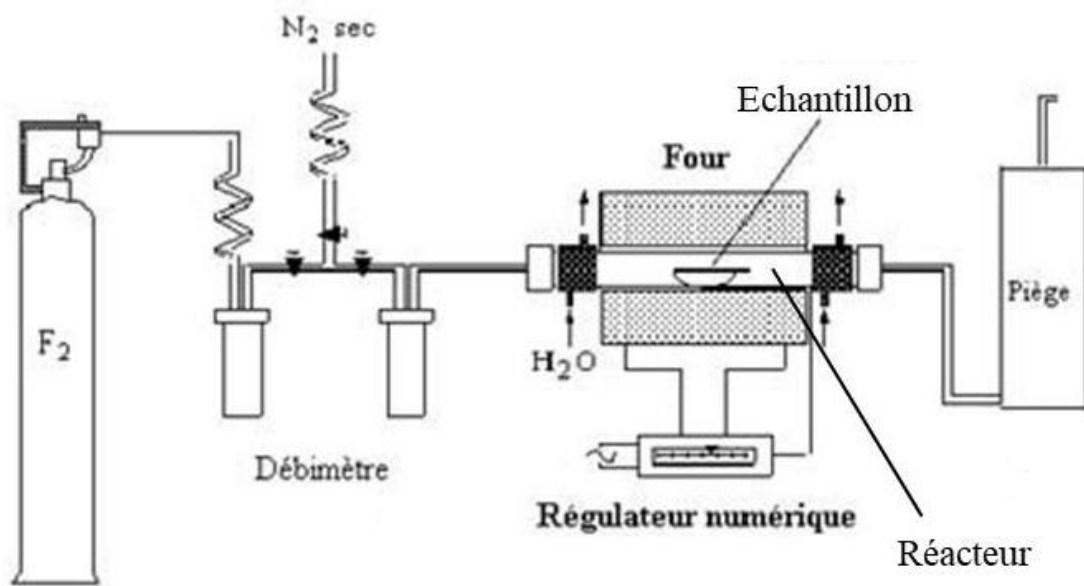
### **2.2. Procédé de fluoration**

Le dispositif de fluoration utilisé dans notre laboratoire est présenté dans la figure 10. Il comprend un four piloté par un régulateur numérique de température, dans lequel se situe un réacteur tubulaire en nickel passivé par une couche de NiF<sub>2</sub>. L'arrivée des gaz (N<sub>2</sub> et F<sub>2</sub>) jusqu'au réacteur se fait à partir de bouteilles à travers un circuit de tubes en acier inoxydable, en assurant une température ambiante à l'intérieur de ces tubes afin de limiter leur corrosion par le fluor. Le diazote est nécessaire pour assurer la purge du réacteur après la fluoration afin d'évacuer les molécules de F<sub>2</sub> n'ayant pas réagi ainsi que les sous-produits de réaction éventuels (HF, CF<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>6</sub> ...etc).

Une colonne piège contenant de la chaux sodée (10% d'hydroxyde de sodium, 80% d'hydroxyde de calcium et 10% d'hydroxyde de potassium) est située en sortie de réacteur et permet de capter le F<sub>2</sub> excédentaire. En effet, celui-ci se combine avec l'humidité résiduelle dans le piège pour former du fluorure d'hydrogène (HF) selon la réaction :



La chaux sodée réagit ensuite avec HF ainsi formé afin de donner un précipité inerte à l'intérieur du piège :  $Na/KOH + HF \rightarrow Na/KF + H_2O$  ou  $Ca(OH)_2 + 2 HF \rightarrow CaF_2 + 2 H_2O$



**Figure 10 : Photographie et schéma du dispositif de fluoration.**

La fluoration des DM a été réalisée à température ambiante avec du fluor moléculaire pur  $F_2$ , dans des conditions expérimentales strictement identiques à chaque fois. Un mode dit « statique » a été employé, consistant à opérer en réacteur fermé sous une quantité de gaz en excès mais fixe, à la différence d'un flux gazeux continu. La réaction est de type gaz-solide

puisque le réactif gazeux réagit au contact de la surface des tubulures. Ce mode statique a été privilégié afin d'obtenir une fluoration contrôlée et homogène des échantillons.

Le fluor gazeux a été acheté auprès de Solvay Fluor (pureté de 98 à 99 % v / v). Pour chaque lot de DM, cinq bouts de tubulures de 10 cm de longueur ont été découpés et placés sur une nacelle dans le réacteur, ensuite fermé et isolé à l'aide de vannes. Le réacteur a alors été mis sous vide et le fluor injecté à un débit de 20 mL/min jusqu'à une pression de 200 mbar. La durée de remplissage en fluor du réacteur n'excède pas 7 minutes 30 secondes. Lorsque la quantité de fluor désirée a été introduite, la réaction avec les échantillons de tubulure a été maintenue pendant 30 minutes. Après cette étape de fluoration, le circuit de gaz et le réacteur ont été purgés par un balayage de N<sub>2</sub> pendant 2 h (50 mL / min). Les DM ainsi fluorés ont ensuite été dégazés sous vide primaire (3-5 mbar) pendant 2 h afin d'éliminer de la surface d'éventuelles traces de sous-produits résiduels volatils tels que CF<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>6</sub> ou HF.

Les lots d'échantillons fluorés seront nommés par la suite DM1-F, DM2-F, DM3-F, DM4-F et DM5-F, en concordance avec les appellations du tableau 1. Des petites plaques en PVC brut ont été fluorées dans les mêmes conditions pour servir de témoin exempt de plastifiants. Le PVC ainsi fluoré sera nommé PVC-F.

### ***2.3. Caractérisation des surfaces***

L'analyse des surfaces et de leur modification chimique a été réalisée sur des DM neufs et sur ces mêmes DM après fluoration. Un ensemble complet de mesures physico-chimiques a été mis en œuvre à différentes échelles grâce à des techniques complémentaires, afin de caractériser dans le détail la couche fluorée formée.

La spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR) en mode réflectance totale atténuée (ATR) a permis dans un premier temps de sonder l'épaisseur de couche à l'ordre de quelques mm. Les mesures ont été réalisées à l'aide d'un spectromètre NICOLET 5700 (Thermo Electron). Tous les spectres ont été acquis de 400 à 4000 cm<sup>-1</sup>, en utilisant 128 balayages avec une résolution de 4 cm<sup>-1</sup>.

L'analyse par résonance magnétique nucléaire (RMN) à l'état solide du <sup>19</sup>F offre une caractérisation dans toute la masse de l'échantillon. Les spectres ont été enregistrés à l'aide d'un spectromètre Bruker Avance, à une fréquence de 282,2 MHz. Une sonde de rotation à angle

magique (MAS) fonctionnant avec un rotor de 2,5 mm a été utilisée, permettant une vitesse de rotation de 30 kHz. Pour les spectres MAS, une séquence simple a été réalisée avec une seule longueur d'impulsion  $\pi/2$  de 4  $\mu$ s. Les déplacements chimiques du  $^{19}\text{F}$  ont été référencés en externe par rapport à  $\text{CF}_3\text{COOH}$  (son déplacement chimique  $\delta_{^{19}\text{F}}$  est de -78,5 ppm par rapport à  $\text{CFCl}_3$ ). Les échantillons ont été prélevés en incisant la surface interne des tubulures fluorées à l'aide d'un scalpel et les écailles prélevées ont été placées dans le rotor en le remplissant au 2/3.

La spectrométrie de photoélectrons induits par rayons X (XPS) ne sonde pas au-delà de la dizaine de nanomètres et donne accès à l'extrême surface. Les spectres ont été enregistrés avec un système Phi équipé d'un analyseur hémisphérique et d'un tube générateur de rayonnement X doté d'une anode en aluminium (raie  $\text{Al K}_\alpha$  1486,6 eV). La déconvolution des signaux a été réalisée à l'aide de fonctions gaussiennes / lorentziennes de largeur à mi-hauteur similaire sur une plage d'énergie donnée. Le facteur de sensibilité relative (RSF) de F par rapport à C a été ajusté au préalable à partir de téflon utilisé comme standard afin de mieux prendre en compte la fonction de transmission de l'analyseur hémisphérique (énergie de passage 20 eV). Le RSF O/C a pu être étalonné directement à partir du signal de l'ester dans les tubulures vierges. Aucun décapage ionique préliminaire ni compensation de charge n'ont été utilisés. Tous les spectres ont été référencés par rapport à la position du pic  $\text{C}_{1s}$  du carbone non halogéné à 285 eV.

La morphologie de la couche fluorée et les changements en composition dans l'épaisseur de surface des échantillons ont également été étudiés par microscopie électronique à balayage (MEB) couplée à une microanalyse EDX. L'énergie du faisceau d'électrons a été fixée dans ce cas à 3 keV afin de limiter la dégradation causée par un impact prolongé du faisceau. Les échantillons ont été déposés sur un support métallique spécifique grâce une pastille en carbone adhésive sur ses 2 faces. Un dépôt nanométrique de carbone pulvérulent a été préalablement réalisé sur les échantillons, isolants, pour augmenter leur conductivité de surface et s'affranchir des effets de charge sous le faisceau, améliorant la qualité des images.

Enfin, la microscopie à force atomique (AFM) avec mode contact intermittent (également appelé « Tapping ») a permis d'acquérir des images de topographie de surface et d'extraire des informations de rugosité après fluoration. Les valeurs spécifiques de rugosité de surface  $R_a$  et  $R_q$  représentent respectivement les grandeurs arithmétiques et quadratiques associées. Celles-ci traduisent les amplitudes des fluctuations de niveau autour de la hauteur moyenne du niveau de surface prise comme référence. La rugosité moyenne arithmétique  $R_a$  est la hauteur moyenne

arithmétique des irrégularités de composants (hauteurs des pics et des vallées) de la ligne moyenne, mesurée dans la longueur d'échantillonnage (L) et calculée selon cette formule :

$$R_a = \frac{1}{L} \int_0^L |z(x)| dx$$

La rugosité moyenne quadratique  $R_q$  considère les écarts au carré par rapport à la ligne moyenne, ce qui correspond à l'écart-type de la distribution des hauteurs et est calculée selon la formule :

$$R_q = \sqrt{\frac{1}{L} \int_0^L |z^2(x)| dx}$$

Ces paramètres permettent une manipulation statistique facile ainsi que des résultats stables, car ils ne sont pas significativement influencés par les rayures, la contamination et le bruit de mesure.

#### ***2.4. Energie de surface***

Des mesures de l'évolution des propriétés de mouillabilité des surfaces des DM chimiquement modifiés par le fluor viennent compléter le panel de techniques d'analyse précédemment décrites.

Les angles de contact ont été mesurés en utilisant un tensiomètre optique Attension Theta Lite avec une caméra comme source d'imagerie, la détermination de la valeur d'angle s'effectuant à l'aide du logiciel d'exploitation Image J. Des gouttes de liquide ont été déposées directement sur la surface d'échantillons de DM vierges ou fluorés avec une seringue à vis micrométrique. Deux liquides de référence ont été utilisés: l'eau et le diiodométhane. Leurs composantes polaires et dispersives sont reportées dans la littérature (189). Avec chaque liquide, l'expérience a été effectuée au moins trois fois en différents points de la surface. Pour séparer les contributions des composantes polaires et dispersives et déterminer l'énergie de surface totale, la méthode classique d'Owens-Wendt a été utilisée (190) (Annexe 1). D'autres tests ont été réalisés en mettant dans la seringue un mélange 50/50 éthanol / eau (v / v) ainsi que le plastifiant pur correspondant à chaque DM, afin notamment d'anticiper également l'effet de la fluoration de surface sur la mouillabilité vis-à-vis du simulant de liquide de perfusion qui sera utilisé ultérieurement

### **2.5. Propriétés mécaniques des DM**

Afin de s'assurer que le traitement chimique ne modifie pas les caractéristiques mécaniques essentielles des DM, celles-ci ont été évaluées avant et après fluoration.

Des essais de traction ont ainsi été réalisés sur un dispositif équipé d'un capteur de force de 500 daN. L'ensemble est piloté par un logiciel gérant l'intégralité de la procédure des tests ainsi que le traitement des résultats. La mesure de la déformation a été suivie à partir de l'enregistrement du déplacement de la traverse (résolution 100  $\mu\text{m}$ ). La vitesse de déplacement de cette dernière a conduit à un taux de déformation de 0,04  $\text{s}^{-1}$ . L'essai de traction jusqu'à rupture permet d'obtenir une courbe contrainte/déformation, caractéristique du comportement mécanique de chaque DM. Afin d'analyser précisément les réponses mécaniques des différents spécimens, les résultats obtenus ont ainsi été traités en contraintes et déformations conventionnelles, calculées et moyennées à partir des dimensions exactes de 3 échantillons testés à chaque fois. Le module d'Young ou module d'élasticité ou encore module de traction est la constante qui relie la contrainte de traction (ou de compression) et la déformation pour un matériau élastique isotrope. La loi d'élasticité est la loi de Hooke :  $\sigma = E \times \varepsilon$ , avec :

- $\sigma$  la contrainte (en Pa),
- $E$  le module de Young (en Pa),
- $\varepsilon$  l'allongement relatif

Le module de Young se définit donc par  $E = \sigma / \varepsilon$ .

La dureté Shore a été également mesurée sur les DM vierges et fluorés. Il s'agit d'une constante de matériau applicable à certaines matières plastiques et élastomères. Le duromètre Shore est constitué d'un pénétrateur chargé par ressort, dont la profondeur de pénétration élastique constitue la mesure de la dureté Shore du matériau. On laisse chuter bien verticalement d'une hauteur fixe une petite masse d'acier terminée par un diamant arrondi (191). La masse est guidée dans sa chute par un tube lisse. La dureté est évaluée ensuite d'après la hauteur du rebond. Cet essai mesure l'énergie de déformation plastique: si le choc est parfaitement élastique (pas de déformation plastique), la pointe rebondit théoriquement jusqu'à sa hauteur de lâcher. On peut relier la différence de hauteur  $h$  à l'énergie cinétique  $\Delta E_c$  absorbée lors du choc:

$$\Delta E_c = m \times g \times h$$

où  $m$  est la masse lâchée et  $g$  est l'accélération de la gravité.



Cette dureté est mesurée sur une échelle de 0 à 100. Plus le nombre est élevé, plus le matériau est dur. Il existe seulement deux échelles shore reconnues par les normes ISO:

- Le shore A (pour les matériaux plus mous), échelle dans laquelle la mesure est effectuée à l'aide d'une aiguille à la pointe émoussée.
- Le shore D (pour les matériaux plus durs), échelle dans laquelle la mesure est effectuée à l'aide d'une aiguille à la pointe non émoussée formant un angle de 30°.

Pour les tubulures en PVC plastifié, c'est la dureté shore A qui est recherchée. Les mesures ont été effectuées en triplicat.

### 3. Résultats et discussion

#### 3.1. Fluoration des DM

Après le vide, le fluor moléculaire est injecté dans le réacteur à une vitesse de 20 mL/min pour atteindre 200 mbar. La réaction est alors initiée et dure 30 min. Pour arrêter la fluoration, le balayage par l'azote est alors initié. Le schéma global est illustré figure 11. Tous les échantillons ont été fluorés selon le même processus qui a montré une bonne reproductibilité.

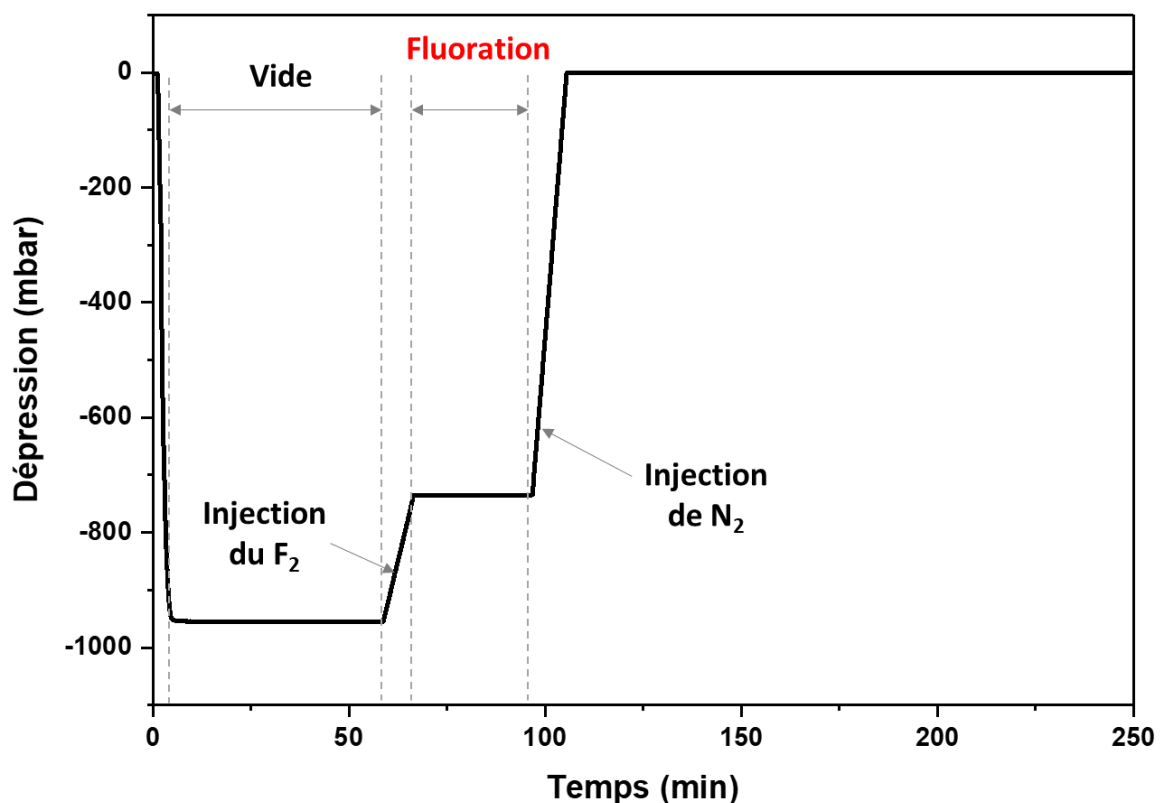
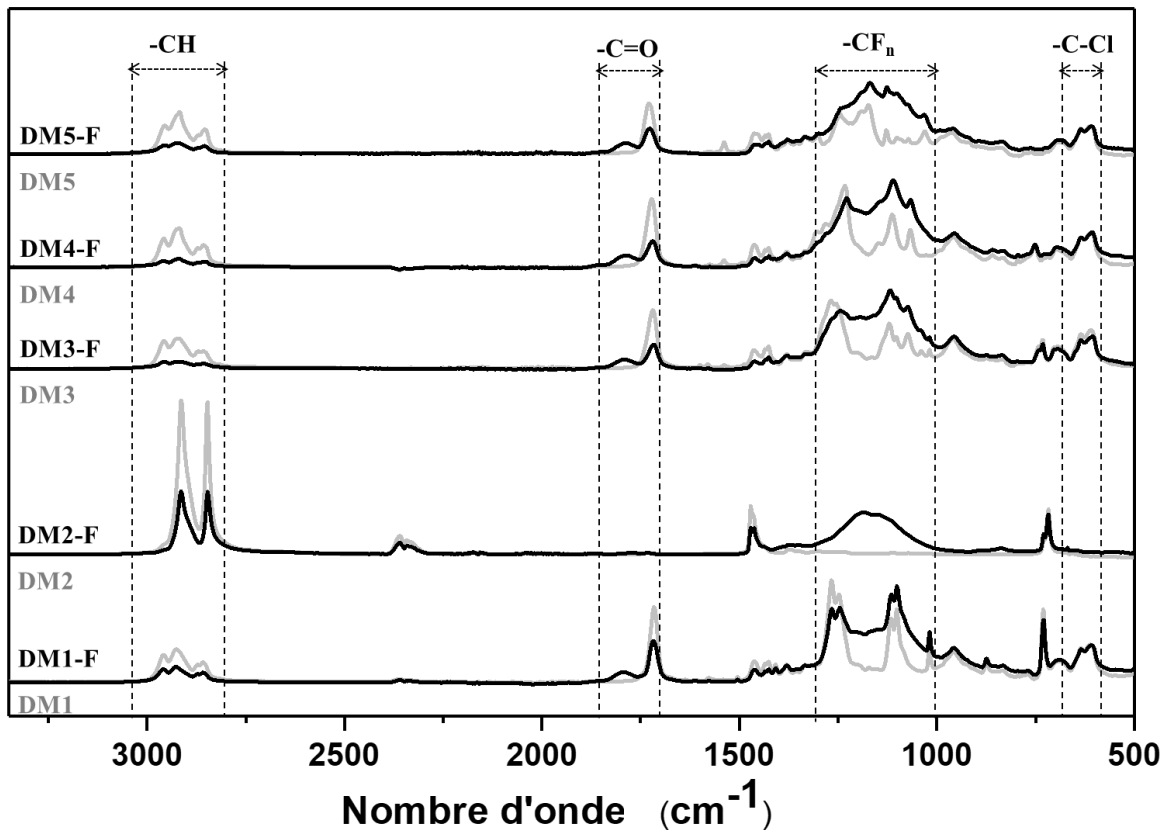


Figure 11 : Variation de la pression en fonction du temps lors du processus de fluoration directe en mode statique à température ambiante pendant 30 minutes, pour la totalité des lots traités.

### 3.2. Caractérisations des DM traités

#### 3.2.1. Spectroscopie infrarouge

Les spectres infrarouge enregistrés sur les DM avant et juste après la fluoration sont présentés dans la figure 12. Des spectres témoins pour les plastifiants ont été enregistrés à partir des plastifiants purs et sont reportés en annexe 2.

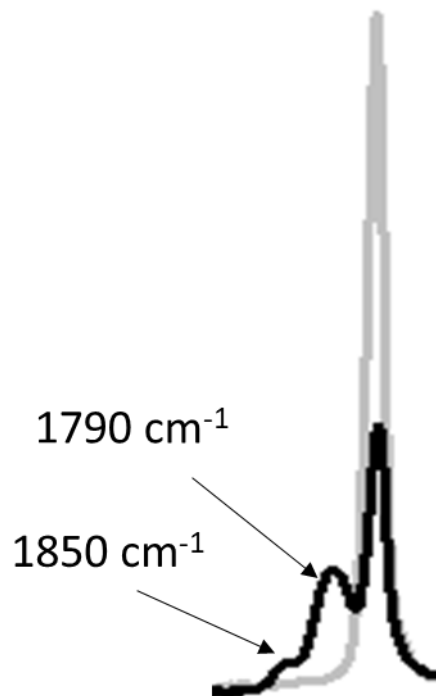


*Figure 12 : Spectres infrarouge de la surface interne des différents échantillons vierges et fluorés.*

Un large massif de bandes apparaît dans la région entre 1100–1300  $\text{cm}^{-1}$  après fluoration, résultant du chevauchement des différentes contributions d'absorption liées aux vibrations de divers types de groupements  $\text{CF}_n$  ( $\text{CHF}$ ,  $\text{CF}_2$ ,  $\text{CF}_3$ ). Les spectres FTIR montrent également une diminution notable des intensités des groupes  $\text{CH}$  et  $\text{CH}_2$ , suggérant que certains atomes  $\text{H}$  sont substitués par des atomes  $\text{F}$  suite à la fluoration. Nous n'observons pas de diminution notable des intensités de bandes  $\text{C-Cl}$  du PVC.

Une autre évolution majeure sur chaque spectre consiste en une diminution de la contribution du groupement carbonyle du plastifiant ( $1724\text{ cm}^{-1}$ ) des DM1, DM3, DM4 et DM5 après fluoruration, montrant que le taux de ce dernier pourrait être plus faible au niveau de la surface du DM après le traitement subi. Pour le DM2, cette évolution n'est pas observée étant donné que la surface interne de la tubulure est une couche de PE dépourvue de plastifiant.

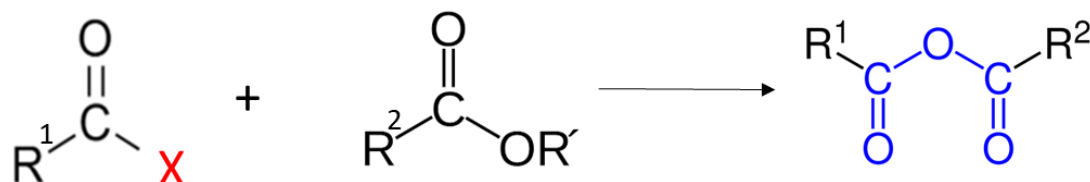
En outre, une nouvelle bande apparaît systématiquement vers  $1790\text{ cm}^{-1}$ , accompagnée d'une autre faible bande vers  $1850\text{ cm}^{-1}$  (Figure 13). Ces nouveaux signaux, toujours dans la région typique des carbonyles, semblent donc témoigner de la formation de nouveaux groupements fonctionnels oxygénés suite à la fluoruration.



**Figure 13 : Zoom sur le spectre infrarouge des DM4 (gris) et DM4-F (noir) entre  $1615$  et  $1980\text{ cm}^{-1}$ , montrant l'évolution du signal carbonyle sous l'effet de la fluoruration.**

Selon la base de données spectrales pour les composés organiques (SDBS) (192), les signaux correspondants, très significativement décalés vers de hauts nombres d'onde, doivent pouvoir être attribués respectivement aux fonctions anhydride d'acide et fluorure d'acyle. La formation de fluorure d'acyle a déjà été décrite dans la littérature au cours de la fluoruration de polymères (131,193). Ce constat laisse présager d'un premier bilan réactionnel au sein de nos échantillons

fluorés. En effet, la fonction anhydride pourrait alors résulter d'une réaction entre le plastifiant et un fluorure d'acyle, lui-même produit de la fluoration, car cette fonction peut être obtenue à partir de la combinaison d'un halogénure d'acyle et d'un ester selon (194):

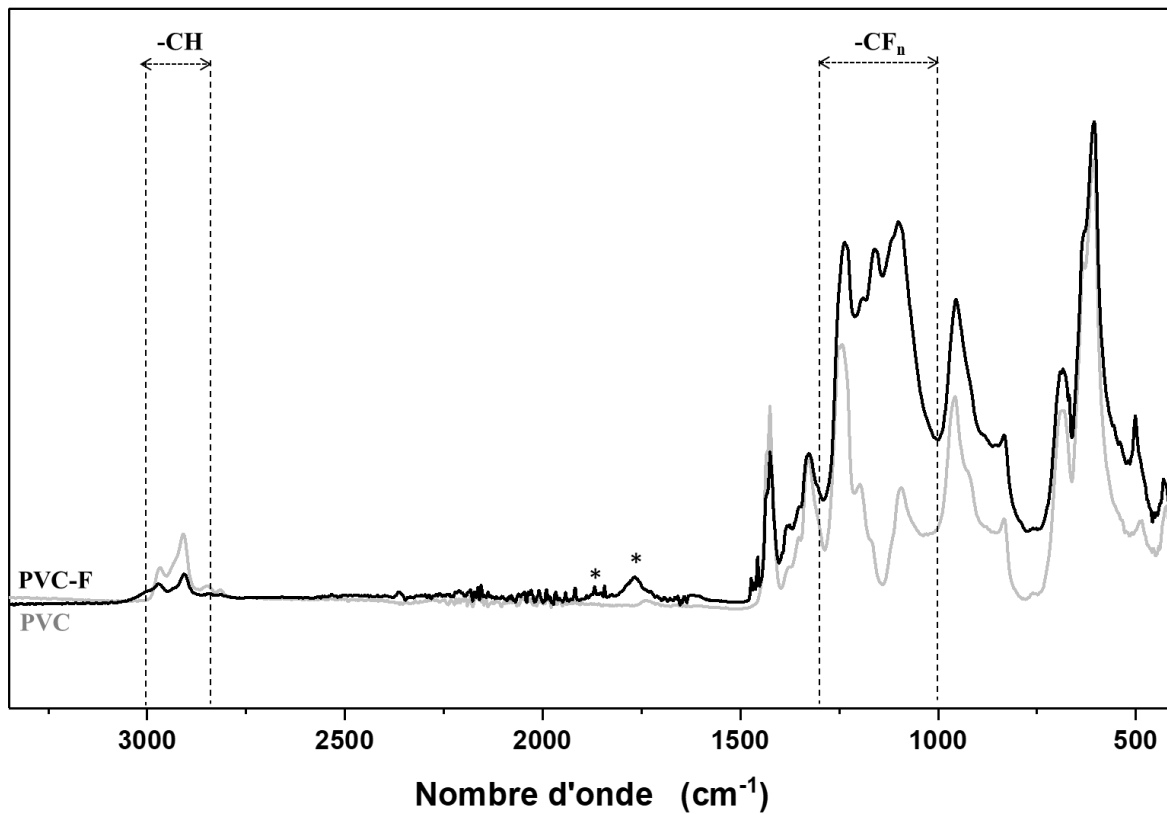


Ce bilan engendre la consommation du fluorure d'acyle dont la quantité devient résiduelle, conformément à la faible intensité du signal qui lui est potentiellement lié.

Une autre hypothèse concernant l'évolution du signal carbonyle réside dans l'apparition d'un nouvel ester fluoré, l'effet électronégatif du fluor en position alpha d'un groupement carbonyle (-CF<sub>n</sub>-COO) engendrant un décalage vers les hauts nombres d'onde (195). Un tel ester pourrait aisément résulter de la fragmentation ou de la substitution des chaînes alkyles et cycles aromatiques du plastifiant suite à sa fluoration dans la matrice du PVC.

En ultime hypothèse, la transformation de la signature spectroscopique du groupement carbonyle pourrait aussi être liée à une pondération supplémentaire en oxygène, induite par fluoration. Un tel changement chimique est connu et s'explique par la post-réactivité de certains échantillons après fluoration. En effet, dans le cas de polymères, la fluoration directe procède *via* un mécanisme radicalaire (125,126,129) et des liaisons C-C ou C-H du matériau sont rompues au cours du processus, formant des radicaux libres (C·) qui peuvent à leur tour réagir avec le dioxygène ou l'humidité atmosphériques lors de l'exposition à l'air de l'échantillon.

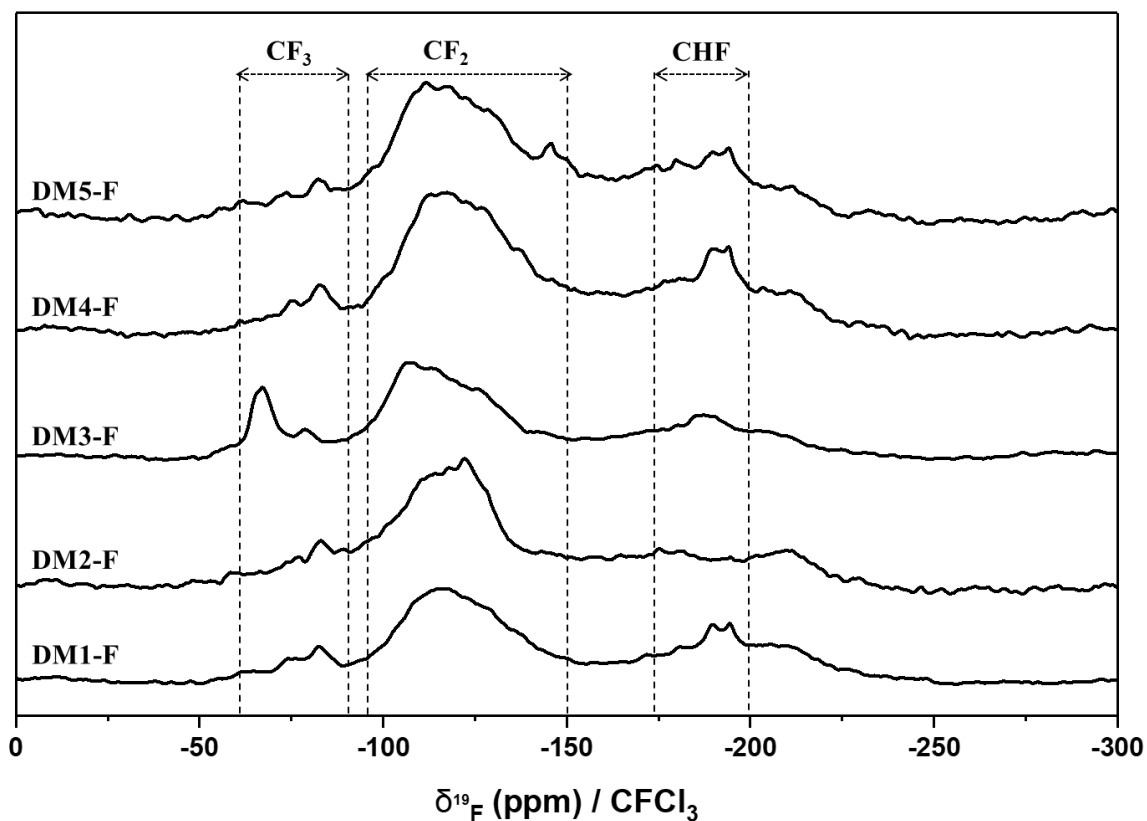
Afin d'étudier séparément l'action du fluor sur la seule matrice PVC, l'acquisition de spectres infrarouge a été effectuée sur des plaques en PVC pur, sans plastifiant, et sur le produit issu de sa fluoration. Les résultats sont représentés dans la figure 14. Une nouvelle bande apparaît également dans ce cas vers 1770 cm<sup>-1</sup> suivie d'une autre faible bande à 1856 cm<sup>-1</sup>. Ceci montre que la réactivité des échantillons fluorés suite à leur exposition à l'air fait partie des hypothèses à retenir. L'apparente faiblesse en intensité enregistrée ici montre cependant que la post-réactivité de la matrice fluorée vis-à-vis de l'air ne joue un rôle que très partiel dans l'évolution du signal carbonyle précédemment décrite à partir des échantillons plastifiés.



*Figure 14 : Spectres Infrarouge témoins du PVC et du PVC fluoré.*

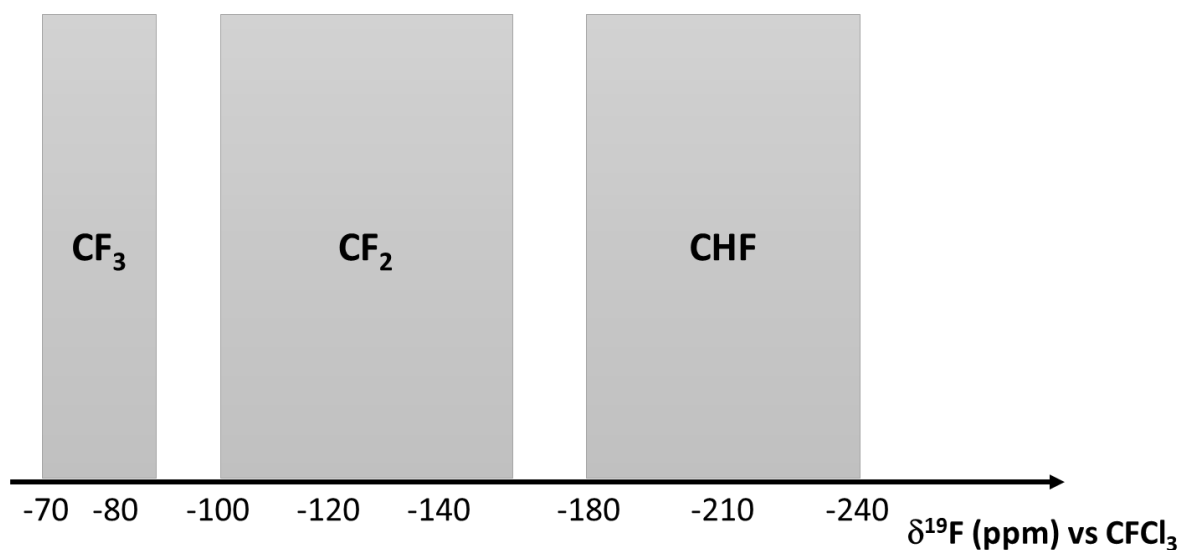
### 3.2.2. RMN <sup>19</sup>F du solide

Des mesures par RMN du <sup>19</sup>F (Figure 15) ont été effectuées afin d'identifier la nature exacte des différents groupes fluorés créés dans les DM traités.



*Figure 15 : Spectres RMN  $^{19}\text{F}$  (30 kHz) des DM fluorés.*

Plusieurs larges bandes couvrant les plages de déplacement chimique respectives des groupes CHF,  $\text{CF}_2$  et  $\text{CF}_3$  peuvent être clairement distinguées. La figure qui suit illustre les limites de  $\delta^{19}\text{F}$  les plus fréquemment constatées à partir de polymères fluorés (121,132,196–198).

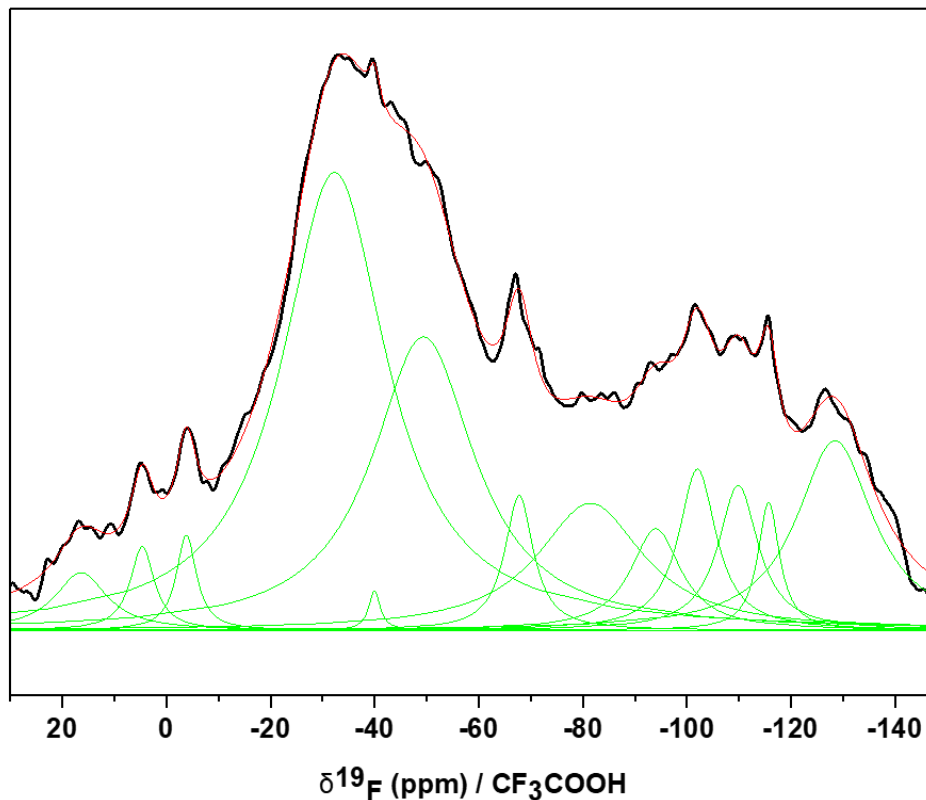


*Figure 16 : Déplacements chimiques caractéristiques des groupements fluorés dans un polymère en RMN  $^{19}\text{F}$  vs  $\text{CFCl}_3$ .*

Pour nos échantillons, les groupes CHF présentent des déplacements chimiques autour de -198, -211 et -222 ppm par rapport à  $\text{CFCl}_3$ , selon leur environnement plus ou moins fluoré. Les groupes  $\text{CF}_2$  ont été attribués aux bandes comprises entre -173 et -113 ppm, tandis que les signaux à -81 et -74 ppm ont été attribués aux groupes  $\text{CF}_3$ . Ces résultats obtenus par RMN  $^{19}\text{F}$  et qui sont spécifiques au volume du matériau traité ont permis d'identifier les groupements fluorés formés et viennent compléter les précédents résultats obtenus par spectroscopie IR en mode ATR.

Les groupes  $\text{CF}_2$  et  $\text{CF}_3$  présents dans les spectres témoignent d'un mécanisme de perfluoration locale et signifient la substitution complète des atomes H au niveau de certains sites du polymère ou des plastifiants. Dans le cas de la matrice de PVC, si l'on considère une unité de formule  $(-\text{CH}_2-\text{CHCl}-)$ , sa réaction avec le fluor moléculaire gazeux  $\text{F}_2$  peut par exemple conduire, dans un premier temps, à la substitution d'un atome d'hydrogène et / ou de chlore par un atome de fluor pour former  $(-\text{CHF}-\text{CHF}-)$  ou  $(-\text{CHF}-\text{CClF}-)$ . La deuxième étape, dite de perfluoration, a lieu lorsque le taux de fluor greffé de manière covalente devient maximal, c'est-à-dire  $(-\text{CF}_2-\text{CF}_2-)$ . Si la réaction est davantage maintenue, la valence du carbone implique des ruptures de chaîne pour pouvoir fixer plus de fluor, produisant des radicaux à partir desquels les groupes  $\text{CF}_3$  peuvent naître. La présence de ces derniers signifie donc une dégradation du polymère. Enfin, l'étape d'hyperfluoration peut être forcée jusqu'à la formation d'espèces gazeuses telles que  $\text{CF}_4$  et / ou  $\text{C}_2\text{F}_6$  et le polymère est alors en partie «brûlé» (131) (129). Le temps de fluoration ainsi que la pression de fluor injecté doivent être optimisés pour limiter ces phénomènes. Des mécanismes similaires doivent être envisagés au niveau des plastifiants avec en plus, dans le cas de la présence de cycles aromatiques, un mécanisme d'addition directe. La transformation du groupe ester doit aussi être envisagée.

Une procédure d'analyse de l'enveloppe du spectre RMN de chaque échantillon a été réalisée à partir d'un ensemble de fonctions lorentziennes et en tenant compte des diverses bandes de rotation, afin d'estimer l'intensité propre à chaque zone de signal. Les résultats d'un tel traitement sont illustrés sur la figure qui suit :



*Figure 17 : Exemple d'extraction des intensités totales liées aux différents groupements fluorés, à partir du spectre RMN MAS  $^{19}\text{F}$  de la surface interne de DM5-F.*

Les intensités relatives ainsi trouvées permettent de calculer les rapports quantitatifs  $x = \text{CF}_2 / \text{CHF} = (1/2 I_{\text{CF}_2}/I_{\text{CHF}})$  et  $y = \text{CF}_3 / \text{CHF} = (1/3 I_{\text{CF}_3}/I_{\text{CHF}})$  afin d'identifier les groupes prédominants et d'établir, pour chaque échantillon, une formule compositionnelle moyenne sur les unités fluorées :  $(\text{CHF})_1(\text{CF}_2)_x(\text{CF}_3)_y$ . Il s'avérera pratique, à partir de la précédente formule, d'établir un degré de fluoration moyen des segments fluorés (tableau 5), normalisé à un seul C, selon :  $\text{F/C} = (1 + 2x + 3y) / (1 + x + y)$ .



**Tableau 5 : Estimation des rapports quantitatifs  $CF_2/CHF$  et  $CF_3/CHF$  obtenus après analyse par RMN  $^{19}F$  des DM fluorés.**

Echantillon fluoré	Degré moyen de fluoration des segments fluorés	$CF_2/CHF$	$CF_3/CHF$
<b>DM1-F</b>	1,6	1,25	0,016
<b>DM2-F</b>	1,7	2,17	0,070
<b>DM3-F</b>	1,6	1,11	0,126
<b>DM4-F</b>	1,6	0,98	0,102
<b>DM5-F</b>	1,6	1,41	0,070

Bien qu'une composition globale dans la masse ne soit pas accessible, les carbones non fluorés n'étant pas visibles en RMN  $^{19}F$ , la quasi équivalence des degrés de fluoration moyens déduits d'un échantillon à un autre, moyennant les erreurs propres aux déconvolutions spectrales, semble indiquer que la réactivité en masse des échantillons est très proche pour les DM1,3,4 et 5. La similitude en valeur du rapport d'intensité des deux principaux signaux  $CF_2/CHF$  (autour de 1,2) semble également le confirmer et indiquer par la même des mécanismes chimiques proches pour ces quatre échantillons. Ceci se conçoit aisément puisque leur nature reste très similaire au départ, la matrice polymère étant la même et les plastifiants se ressemblant « chimiquement ». On peut toutefois avancer prudemment l'interprétation que DEHT, DINP et TOTM, constituants les DM1, 3 et 4 et comportant tous un cycle aromatique, prédisposent plutôt à la formation du groupement CHF par réaction des insaturations avec le fluor diffusant progressivement dans la masse. En effet, le rapport  $CF_2/CHF$  y semble moindre que celui issu du DM5, plastifié au DINCH dépourvu de cycle aromatique.

Seul DM2 échappe à ces conclusions, le degré de fluoration moyen des unités fluorées s'avérant un peu plus grand, mais il se distingue surtout par le rapport  $CF_2/CHF$  inhérent, nettement plus grand que pour les échantillons précités. Ce changement manifeste de réactivité n'est pas surprenant compte-tenu de sa nature chimique intrinsèquement très différente (PE + aucun plastifiant).

### 3.2.3. Spectrométrie XPS

La spectrométrie de photoélectrons induits par rayons X renseigne sur la composition chimique élémentaire et sur la nature des liaisons chimiques formées à l'extrême surface des matériaux traités, ce qui a permis de compléter les résultats obtenus par IR et RMN.

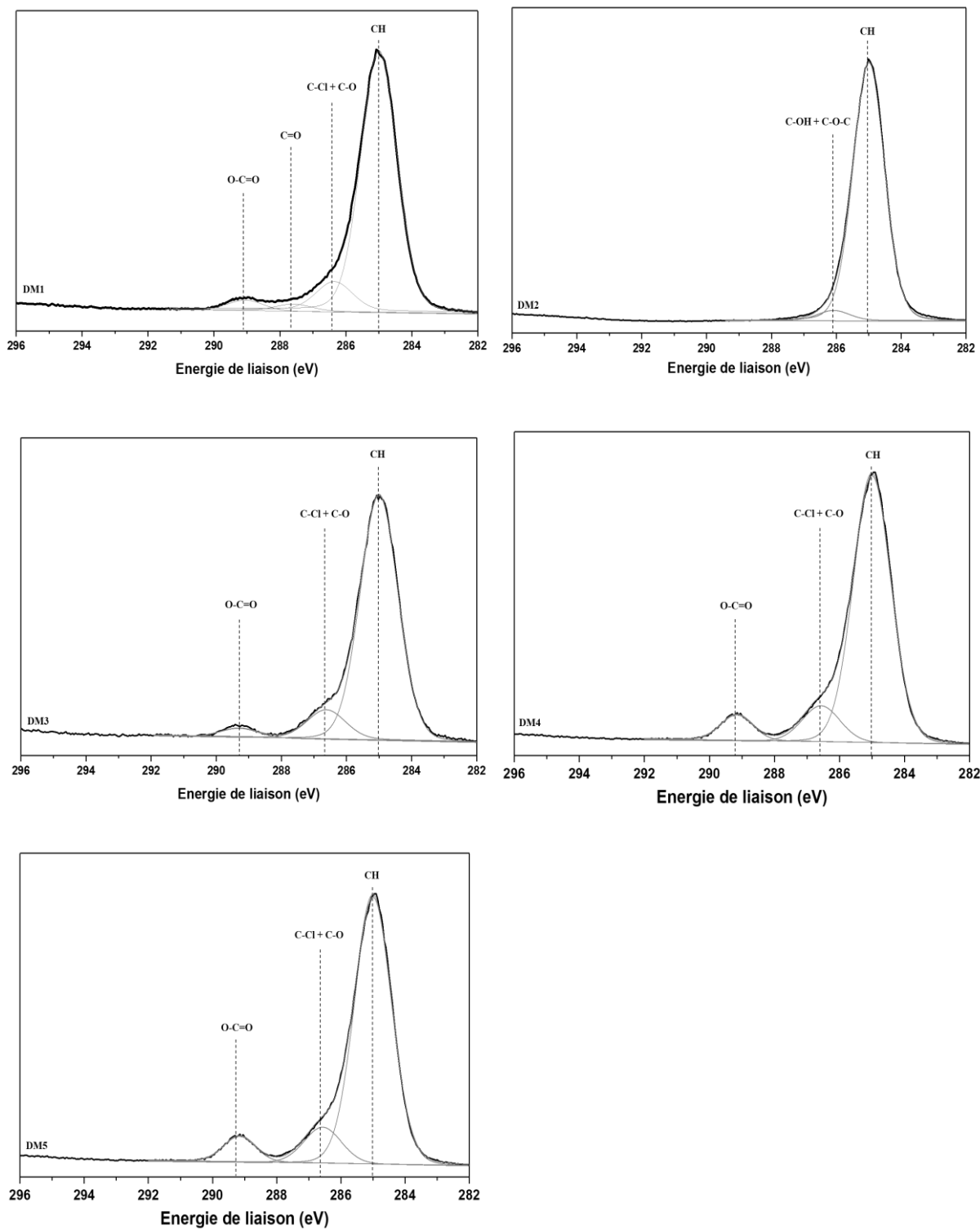
Après analyse par XPS de la surface interne des différentes tubulures en PVC plastifié vierges et fluorées, les principaux éléments identifiés (tableau 6) à partir du balayage de la totalité de la plage d'énergie de cœur analysable (spectre « survey ») sont C et O, avec F en plus dans le cas d'un DM fluoré. Une contribution de Cl se distingue à une énergie de liaison de 200 eV, provenant de la matrice PVC. A chaque fois, la faible intensité du signal associé témoigne de la dégradation bien connue des polymères chlorés sous exposition aux rayons X (199) (200). Nos échantillons présentaient d'ailleurs une teinte légèrement brunie en sortie de chambre d'analyse. Par prudence, la teneur de surface en chlore dans les différents échantillons analysés, très probablement non représentative du vrai contenu résiduel de cet élément, ne sera pas exprimée. Parallèlement, une substitution potentielle de Cl par F lors du processus de fluoration peut également contribuer à la diminution drastique du signal Cl. Quelques signaux additionnels de faible à très faible intensité peuvent parfois être associés à la présence de petites quantités d'additifs industriels aux DM, généralement rajoutés lors de la fabrication de ces derniers (voir chapitre 1).

**Tableau 6 : Eléments présents dans les tubulures avant et après fluoration, identifiés à partir de l'analyse XPS.**

<i>DM Vierge</i>	<i>C</i>	<i>N</i>	<i>O</i>	<i>F</i>	<i>Si</i>	<i>Cl</i>	<i>Ca</i>	<i>Zn</i>
<b>DM1</b>	+	+	+	-	+	+	+	+
<b>DM2</b>	+	-	+	-	+	-	-	-
<b>DM3</b>	+	-	+	-	+	+	+	+
<b>DM4</b>	+	-	+	-	+	+	+	+
<b>DM5</b>	+	-	+	-	+	+	+	+

<i>DM Fluoré</i>	<i>C</i>	<i>N</i>	<i>O</i>	<i>F</i>	<i>Si</i>	<i>Cl</i>	<i>Ca</i>	<i>Zn</i>
<b>DM1-F</b>	+	+	+	+	-	+	-	+
<b>DM2-F</b>	+	-	+	+	+	-	-	-
<b>DM3-F</b>	+	-	+	+	+	+	+	-
<b>DM4-F</b>	+	-	+	+	-	+	-	+
<b>DM5-F</b>	+	-	+	+	-	+	-	+

Les spectres  $C_{1s}$  de la face interne du DM1 avant et après fluoration sont représentés dans les figures 18a et 18b et les attributions faites pour chaque contribution, sur la base des tables standards de déplacements chimiques et des données de la littérature dédiées aux polymères fluorés (201), sont résumées dans les tableaux 7a et 7b, pour chaque DM.



*Figure 18a : Spectres  $C_{1s}$  de DM1, DM2, DM3, DM4 et DM5.*

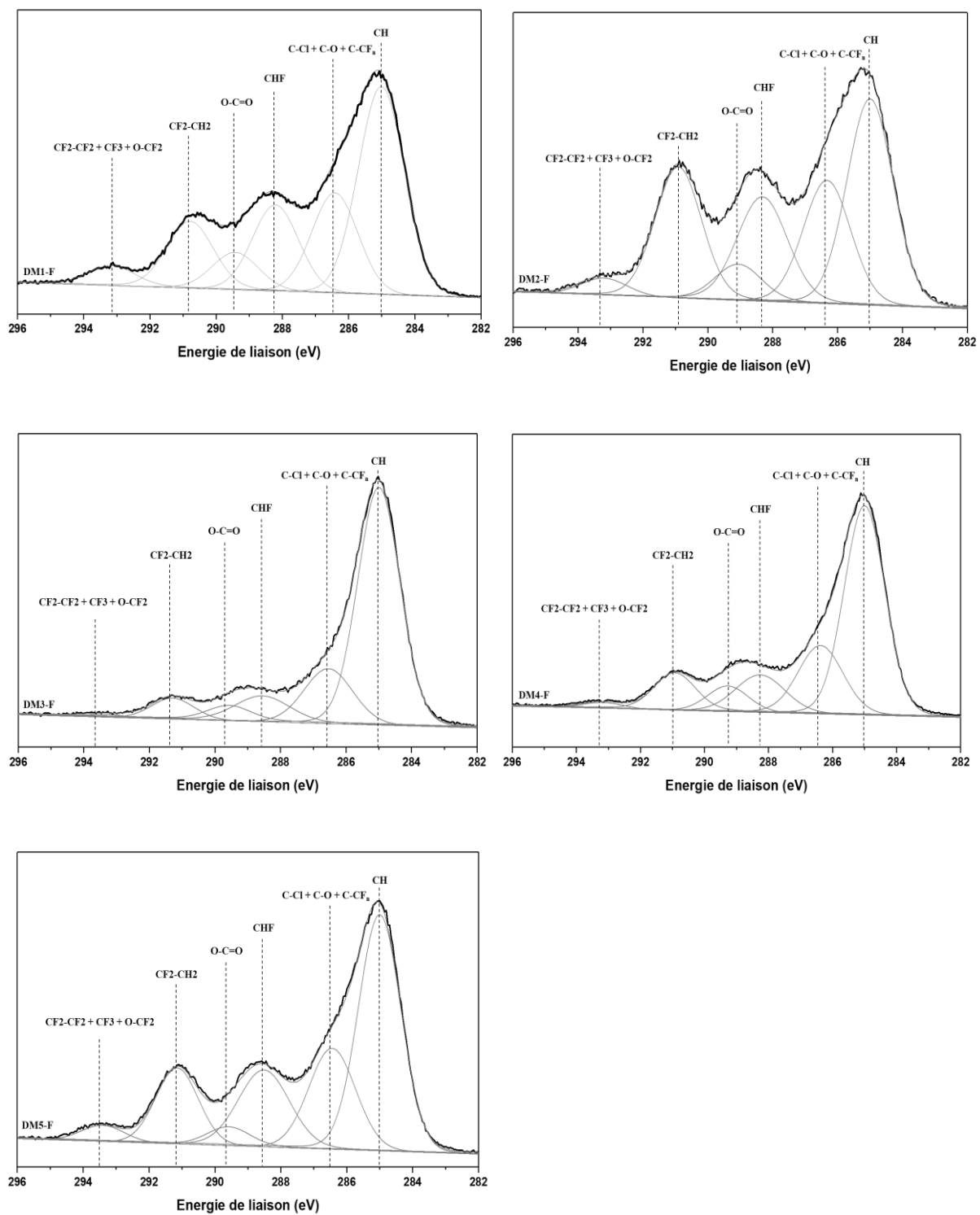


Figure 18b : Spectres  $C_{1s}$  de DM1-F, DM2-F, DM3-F, DM4-F et DM5-F.

Chaque spectre contient le pic de référence à 285 eV, toujours bien isolé et dû au carbone présent intrinsèquement dans la composition chimique du PVC et des plastifiants, ainsi qu'à d'éventuelles différentes contaminations de surface en l'absence de décapage ionique préalable. Le signal du carbone engagé dans le groupement ester peut être distingué vers 289 eV, avant comme après fluoration. La contribution « shake-up » des systèmes conjugués des esters n'est jamais visible. Après le traitement chimique, chaque spectre  $C_{1s}$  peut être raisonnablement déconvolué en six pics, traduisant l'électronégativité croissante de l'environnement du carbone. Ainsi, les groupes CHF,  $CF_2-CH_2$  et  $CF_2-CF_2 / CF_3$  peuvent être identifiés, par leurs composantes respectives vers 288, 291 et 293 eV (Tableau 4). Ces interprétations sont conformes aux résultats des analyses par RMN, bien que la profondeur sondée ne soit pas du même ordre. L'attribution du signal à la plus haute énergie de cœur aux groupements  $CF_2-CF_2 / CF_3$ , bien que logique car située à mi-chemin entre les déplacements chimiques typiques de ces enchaînements atomiques, peut néanmoins s'avérer ambiguë et résulter également de la signature d'une fluoration en aval d'un groupement ester ( $O=C-O-CF_2-$ ). Bien que peu de composés de référence soient disponibles en la matière, le cas du lubrifiant Fomblin® (perfluoropolyéther) confirme cette possibilité d'enchaînement  $O-CF_2-$  (202) en lieu et place ou en complément de  $CF_2-CF_2 / CF_3$ .

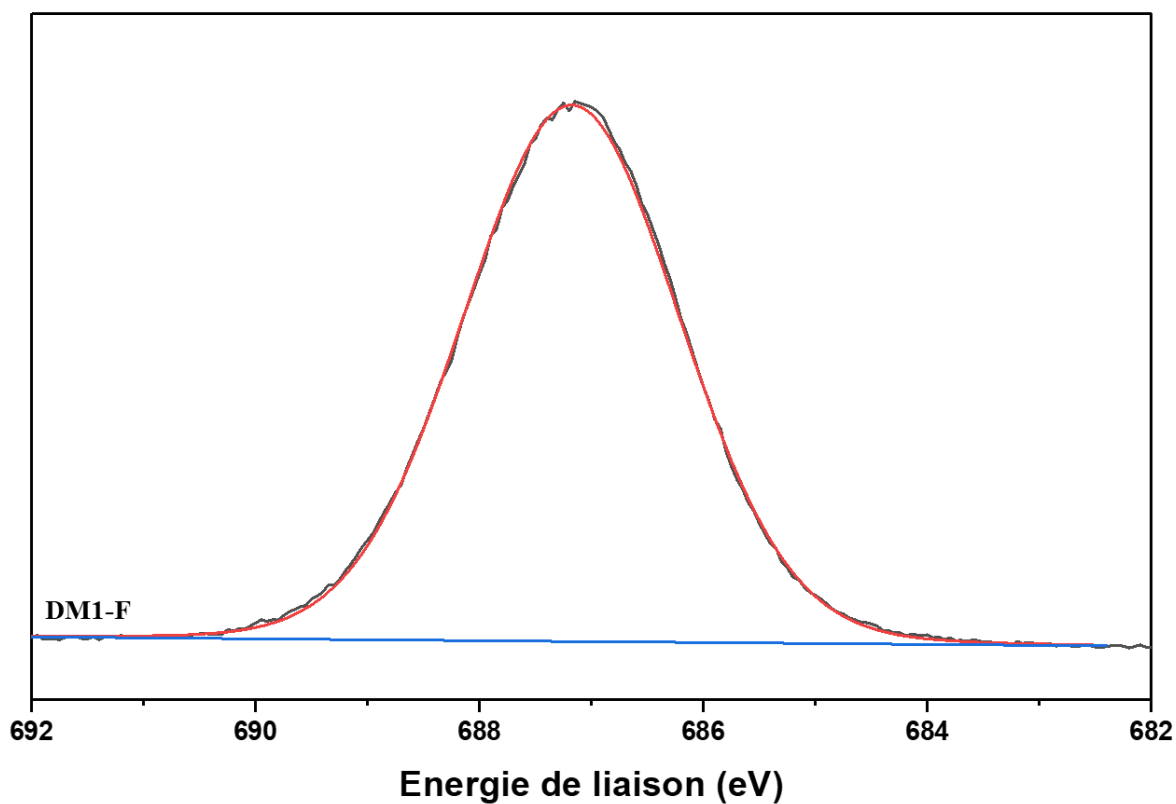
**Tableau 7a : Attributions des composantes  $C_{1s}$  issues des DM vierges.**

Attributions	Energie (eV)
<b>CH</b>	285
<b>C-OH/C-O-C (impuretés)</b>	286,1
<b>C-Cl + C-O</b>	286,3 – 286,6
<b>C=O</b>	287,6
<b>O-C=O</b>	289 – 289,2

**Tableau 7b : Attributions des composantes  $C_{1s}$  issues des DM fluorés.**

<b>Attributions</b>	<b>Energie (eV)</b>
<b>CH</b>	285
<b>C-Cl + C-O + C-CF<sub>n</sub></b>	286,3 – 286,5
<b>CHF</b>	288,1 – 288,5
<b>O-C=O</b>	289 – 289,5
<b>CF<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub></b>	290,7 – 291,2
<b>CF<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub> + CF<sub>3</sub> + -O-CF<sub>2</sub>-</b>	293,1 – 293,4

Les spectres  $F_{1s}$  (Figure 19) enregistrés sur les surfaces internes des échantillons fluorés confirment la présence des groupements  $CF_n$  déduite des spectres  $C_{1s}$  des mêmes échantillons. Une enveloppe, d'apparence unique, centrée aux environs de 288 eV est observée pour tous les DM fluorés, signature de la prévalence d'enchaînements de type  $CF_2-CH_2$  par rapport à celle de  $CF_2-CF_2$ , comme également mis en évidence par les intensités relatives des signaux correspondants sur les spectres  $C_{1s}$ .



*Figure 19 : Spectre  $F_{1s}$  de DM1-F.*

Les attributions liées aux spectres  $O_{1s}$  des différents échantillons sont données dans les tableaux 8a et 8b.

*Tableau 8a : Attributions des composantes  $O_{1s}$  issues des DM vierges<sup>1</sup>.*

Attributions	Energie (eV)
Si-O-Si / C=O (impuretés)	532 – 532,4
O-(C=O*)-C	532,3 – 532,4
O*-(C=O)-C	533,5 – 533,7

<sup>1</sup>\* désigne l'atome émetteur dans le groupement

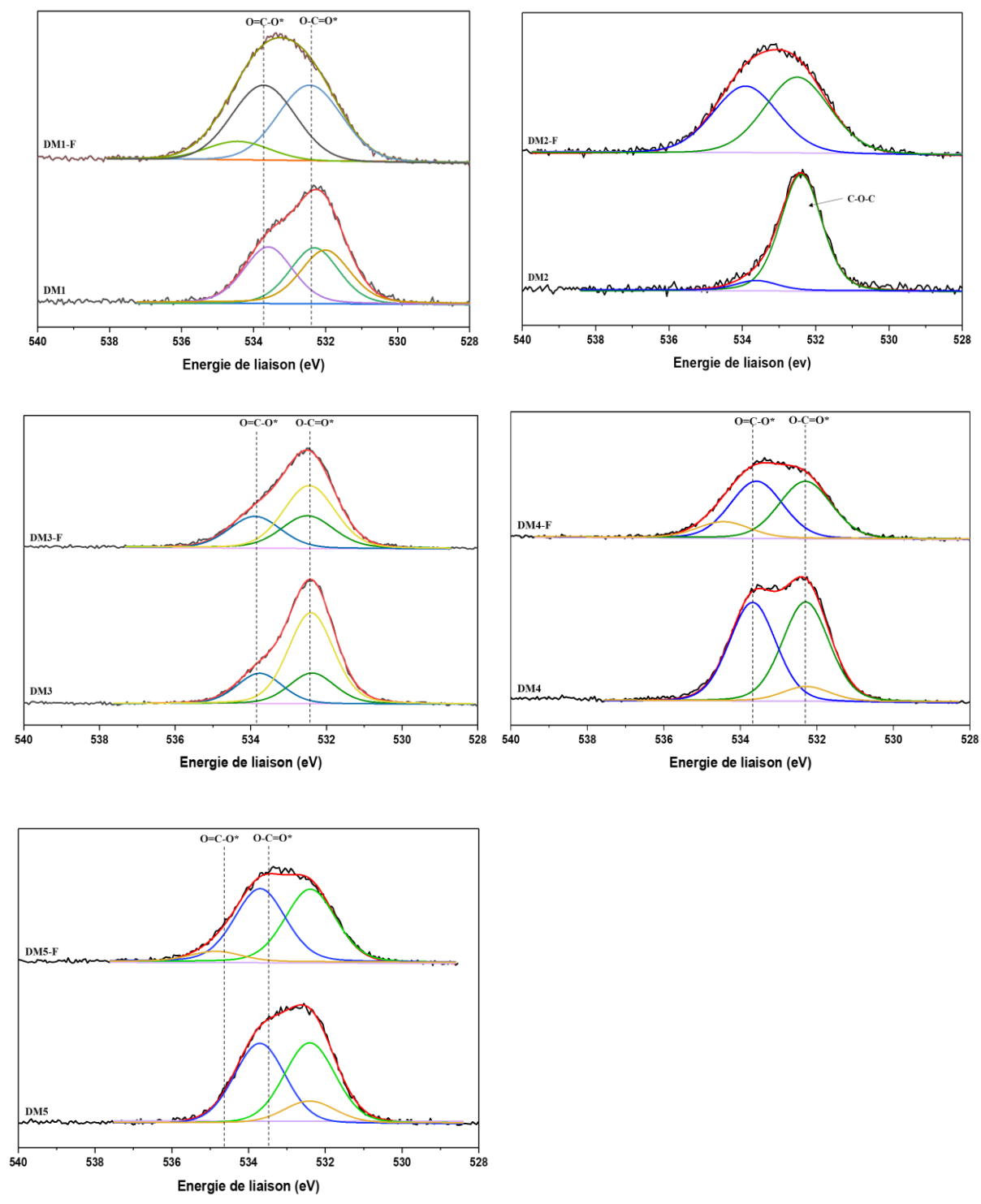


**Tableau 8b : Attributions des composantes  $O_{1s}$  issues des DM fluorés.**

<b>Attributions</b>	<b>Energie (eV)</b>
<b>O-(C=O*)-C</b>	532,3 – 532,4
<b>Si-O-Si / O=C (impuretés)</b>	532,4
<b>O*-(C=O)-C</b>	533,7 – 533,9
<b>O=C-O*-C=O (anhydride) et/ou O=C-O*-CF<sub>n</sub></b>	534,4 – 534,8

Pour les DM1, DM3, DM4 et DM5 vierges, le spectre  $O_{1s}$  a été initialement contraint à deux pics d'égale intensité traduisant les contributions respectives des fragments C = O et C-O de la fonction ester du plastifiant (O- C = O\* / O\*-C = O). Une contribution supplémentaire s'avère alors nécessaire à l'ajustement du fit et peut être vraisemblablement attribuée à des traces de silicone (Si-O\*-Si), Si étant présent dans le « survey ».

Après fluoration, le profil global des spectres  $O_{1s}$  se décale assez nettement vers des énergies de cœur plus élevées, par l'effet d'une contribution supplémentaire à haute énergie qui vient se superposer aux deux pics initiaux de la fonction ester. Ceci témoigne de la présence d'oxygène dans un environnement électronégatif, du fait de l'occurrence éventuelle de F dans son voisinage après fluoration (-CF<sub>2</sub>-O-, O=C-F, ou même CF<sub>2</sub>-COO), le fluor étant le seul élément connu pour induire un déplacement chimique notable au second voisin et parfois au-delà. En accord avec les valeurs tabulées, cette contribution additionnelle à haute énergie peut également très bien résulter de la création de la fonction anhydride potentiellement induite par la fluoration. Ces conclusions sont conformes à celles issues des spectres  $C_{1s}$  et de l'analyse spectrale IR.



**Figure 20 : Spectres  $O_{1s}$  des DM vierges et fluorés.**

Le faible signal  $O_{1s}$  issu du DM2, composé de PE qui ne contient pas de plastifiant, est attribuable à une oxydation du matériau ou à des polluants de surface sous forme C-O-C/H, à d'éventuelles traces d'initiateurs de polymérisation potentiellement oxygénés, ou encore à une contamination par du silicone (Si-O) au cours de la fabrication du DM. Après fluoration, ce même signal  $O_{1s}$  se compose de deux pics (O-C=O\*) et (O\*-C=O) respectivement vers 532,3 et 533,9 eV. Cet enrichissement apparent en oxygène à la surface de ce DM fluoré vient confirmer à nouveau la post-réactivité des matrices polymères avec l'oxygène/humidité atmosphérique après fluoration. Le signal reste malgré tout ici de faible amplitude.

La composition nominale en chaque élément principal  $C_xF_yO_z$ , en extrême surface de chaque échantillon, a été établie à partir des intensités relatives des signaux XPS issus des différents éléments, en tenant compte des facteurs atomiques de sensibilité relative. La déconvolution de chaque spectre  $C_{1s}$  dans son ensemble offre quant-à elle, à partir des intensités relatives issues des différents groupements fonctionnels, la pondération de ces derniers à travers une formule « fonctionnelle » :  $C_m(CHF)_n(CF_2)_p(COO)_q \dots$  etc. Nous en avons déduit un degré de fluoration moyen pour les segments fluorés de surface, normalisé à un carbone, selon  $F/C = (n+2p)/(n+p)$ . L'ensemble des résultats quantitatifs issus de la fluoration de chaque échantillon est présenté dans le tableau 9.

**Tableau 9: Composition de surface des DM fluorés et rapports  $CF_2/CHF$  obtenus après analyses XPS.**

Echantillon fluoré	Degré moyen de fluoration des segments fluorés	$CF_2/CHF$	Formule fonctionnelle (normalisée à 1 C au total)	Composition nominale (normalisée à 1 C)
<b>DM1-F</b>	$CF_{1,5}$	1,06	$C_{0,596} (O-C=O)_{0,077} (CHF)_{0,159} (CF_2)_{0,168} = C_1F_{0,50}O_{0,15}$	$C_1 F_{0,49} O_{0,12}$
<b>DM2-F</b>	$CF_{1,6}$	1,32	$C_{0,529} (O-C=O)_{0,057} (CHF)_{0,179} (CF_2)_{0,236} = C_1F_{0,65}O_{0,11}$	$C_1 F_{0,60} O_{0,10}$
<b>DM3-F</b>	$CF_{1,4}$	0,74	$C_{0,812} (O-C=O)_{0,038} (CHF)_{0,086} (CF_2)_{0,064} = C_1F_{0,21}O_{0,08}$	$C_1 F_{0,28} O_{0,09}$
<b>DM4-F</b>	$CF_{1,5}$	0,95	$C_{0,715} (O-C=O)_{0,064} (CHF)_{0,113} (CF_2)_{0,107} = C_1F_{0,33}O_{0,13}$	$C_1 F_{0,35} O_{0,13}$
<b>DM5-F</b>	$CF_{1,5}$	1,01	$C_{0,631} (O-C=O)_{0,033} (CHF)_{0,167} (CF_2)_{0,169} = C_1F_{0,50}O_{0,09}$	$C_1 F_{0,61} O_{0,09}$
<b>PVC-F</b>	$CF_{1,6}$	1,61	$C_{0,596} (O-C=O)_{0,070} (CHF)_{0,128} (CF_2)_{0,206} = C_1F_{0,54}O_{0,14}$	$C_1 F_{0,46} O_{0,07}$

L'accord généralement satisfaisant entre la composition nominale issue de l'analyse chimique traditionnelle par XPS et celle issue de la formule « fonctionnelle » prouve que les attributions des différents signaux  $C_{1s}$  sont correctes. Les disparités relèvent de la limite de résolution atteinte sur la discrimination des intensités absolues des différents pics (notamment  $C^*HF$  et  $C^*F_2-CH_2$  vs  $O-C^*=O$ ). En outre, la contribution d'éventuels groupements  $-CF_3$ , témoins de coupures de chaînes alkyles ne peut malheureusement pas être distinguée de celle issue d'un enchaînement de type  $-CF_2-CF_2-$  et n'apparaît donc pas dans le tableau. Ils doivent donc être assimilés à ces mêmes unités  $-CF_2-CF_2-$ , sans toutefois grande incidence sur la quantitativité puisque le signal correspondant en queue de spectre est minoritaire. Enfin, la substitution totale ou partielle de  $CF_2-CF_2 / CF_3$  par  $-O-CF_2-$ , comme évoqué précédemment, ne modifierait en rien la formule fonctionnelle obtenue.

Afin d'étudier séparément l'action du fluor sur la seule matrice PVC, les résultats provenant de l'acquisition de spectres XPS sur une plaquette témoin de PVC sans plastifiant ainsi que sur le produit issu de sa fluoruration, figurent également dans le tableau 9. Ainsi apparaît comme résultat essentiel de la fluoruration du PVC plutôt une légère prédominance de l'enchaînement  $-CF_2-CF_2-$  devant  $-CF_2-CH_2-$ , consistant avec un taux de fluoruration moyen des unités fluorées relativement important de 1,6. Il semble donc tentant, à première vue, d'avancer que la matrice polymère se fluore mieux que les plastifiants. Toutefois, si une extrapolation qualitative de ces résultats au cas du PVC plastifié peut garder son sens, la comparaison peut néanmoins s'avérer par trop simpliste car le résultat de la fluoruration du PVC en présence ou non d'un plastifiant peut fort bien conduire à une quantitativité fondamentalement différente.

Nous allons nous intéresser, pour clore cette section dédiée à l'analyse de surface par spectrométrie XPS, au bilan quantitatif de l'élément oxygène, afin de tenter de sonder plus avant les transformations chimiques mises en jeu lors de la création de la couche fluorée. Le tableau ci-dessous regroupe les rapports stœchiométriques oxygène sur carbone avant et après fluoruration, comparés selon différents critères.

**Tableau 10 : Rapports stœchiométriques oxygène sur carbone avant et après fluoration.**

<i>Echantillon</i>	<i>O/C Avant fluoration</i>		<i>O/C après fluoration</i>
	<i>D'après formule brute du mélange</i>	<i>D'après analyse XPS</i>	<i>D'après analyse XPS</i>
<i>PVC témoin</i>	-	CO <sub>0,07</sub>	CO <sub>0,07</sub>
<i>DM1</i>	CO <sub>0,07</sub>	CO <sub>0,08</sub>	CO <sub>0,12</sub>
<i>DM2</i>	CO <sub>0,00</sub>	CO <sub>0,04</sub>	CO <sub>0,10</sub>
<i>DM3</i>	CO <sub>0,06</sub>	CO <sub>0,08</sub>	CO <sub>0,09</sub>
<i>DM4</i>	CO <sub>0,07</sub>	CO <sub>0,14</sub>	CO <sub>0,13</sub>
<i>DM5</i>	CO <sub>0,06</sub>	CO <sub>0,10</sub>	CO <sub>0,09</sub>

Les résultats de ce tableau ne s'avèrent malheureusement pas concluants. En effet, l'aspect quantitatif initial en oxygène de surface est systématiquement exacerbé, en XPS, par le signal parasite et non discernable dû à Si-O. La composition initiale issue de l'analyse du mélange n'est pas non plus une référence totalement fiable car un phénomène d'exsudation du plastifiant pourrait éventuellement venir différencier la composition initiale dans la masse et en surface. Aux erreurs de quantification près, il ne s'avère hélas guère possible de conclure quant à la conservation de la quantité d'oxygène. Seule la fixation d'origine radicalaire d'oxygène supplémentaire par le PE (DM2) à l'issue de la fluoration semble donc avérée.

#### **3.2.4. Synthèse des résultats d'analyse**

Dans un souci de clarté, le présent paragraphe résume les conclusions et hypothèses les plus probables qui peuvent être tirées de l'ensemble des analyses chimiques réalisées sur la couche fluorée :

- Fluoration conduisant à la formation de groupements CHF, CF<sub>2</sub> et CF<sub>3</sub> avec un taux de fluoration moyen des seules unités fluorées proche de 1,5 F par C, dans l'épaisseur fluorée (RMN) et en extrême surface (XPS)
- Prévalence de l'enchaînement -CF<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- en surface (XPS C<sub>1s</sub> et F<sub>1s</sub>)
- Persistance du groupement ester sous l'action de la fluoration

- Modification chimique partielle à proximité du groupement ester du plastifiant selon potentiellement :

\*fluoration en amont ( $-\text{CF}_2\text{-COO}$ ) et/ou formation du groupement anhydride dans la masse (IR) et en extrême surface (XPS  $\text{O}_{1s}$ )

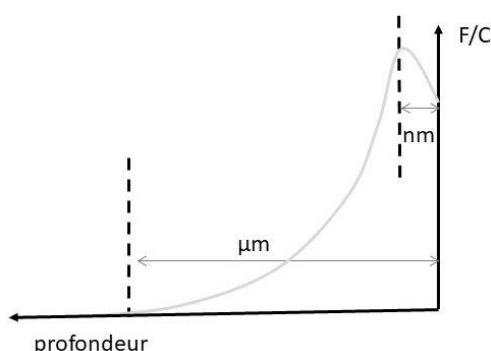
\*fluoration en aval ( $\text{O}=\text{C}-\text{O}-\text{CF}_2-$ ) en extrême surface (XPS  $\text{C}_{1s}$  et  $\text{O}_{1s}$ )

### 3.2.5. *Comparaison entre DM*

Sur la série DM1,3,4 et 5, une valeur très proche du degré de fluoration moyen des unités fluorées de surface est obtenue, aux incertitudes de déconvolutions spectrales près. En outre, pour la série précitée, les groupements de surface dominants s'avèrent systématiquement être CHF et  $\text{CF}_2$ , l'occurrence de ce dernier se faisant très préférentiellement à travers l'enchaînement  $-\text{CF}_2\text{-CH}_2$ . A première vue, le tableau 9 ne semble donc pas faire apparaître de différence notable du mécanisme de fluoration de surface sur la série DM1,3,4 et 5. Sur un plan quantitatif, en revanche, le taux de fluoration global de surface peut quant-à lui s'avérer varier du simple au double et traduit par conséquent une réactivité quantitative de surface différente à travers cette même série. Une telle divergence est sans doute à attribuer à des taux de plastifiant variés d'un échantillon à l'autre. DM2 figure encore une fois à part, à la fois par son degré de fluoration moyen des unités fluorées et son taux de fluoration global, plus importants, différence à mettre au compte de sa nature chimique totalement dissociée de celle des autres échantillons.

Ces compositions surfaciques en fluor tirées de l'analyse XPS peuvent être comparées à leurs homologues en volume précédemment déduites de la RMN. Le différentiel soulignera une éventuelle perfluoration et/ou inhomogénéité compositionnelle en surface par rapport au volume de la couche fluorée. Ainsi, la comparaison des données des tableaux 5 et 9 montre que le rapport  $\text{CF}_2/\text{CHF}$  est plus fort dans l'épaisseur fluorée (données RMN) que dans les couches atomiques supérieures (données XPS) et que le F/C moyen des unités fluorées y est également plus grand. Ce constat, plutôt contre-intuitif, mène à admettre qu'en extrême surface, région au contact d'une grande quantité de fluor gazeux, la perfluoration est très rapidement suivie d'une volatilisation par hyperfluoration, favorisant la persistance des unités sous-fluorées CHF au détriment des unités perfluorées  $\text{CF}_2$  rapidement consommées. La fluoration du volume interne s'effectue quant-à-elle suite à une diffusion cinétiquement limitée du fluor dans la masse, donc de manière moins agressive eu égard à la quantité moindre de fluor, assurant la conservation des unités perfluorées  $\text{CF}_2$ . Dans le détail, la réactivité des molécules de plastifiant vis à vis du

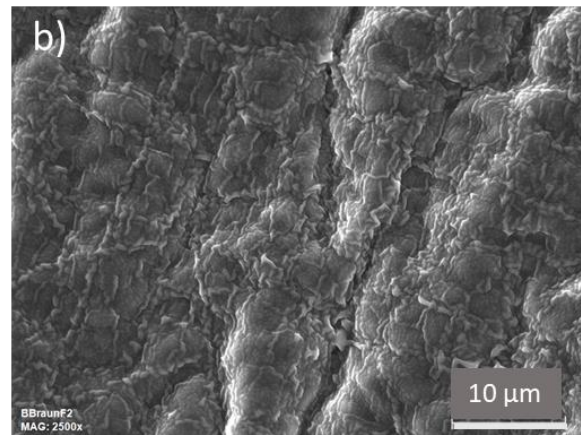
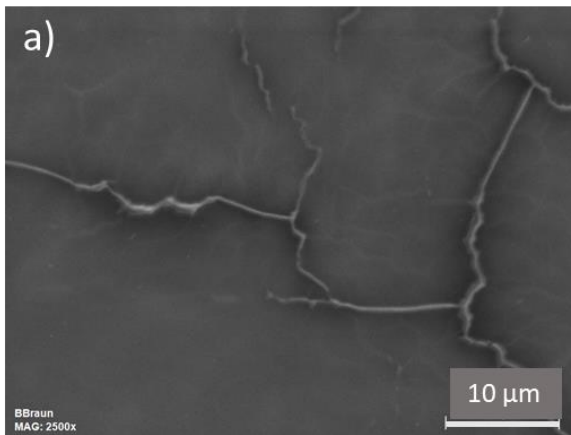
fluor moléculaire devrait être supérieure à celle d'une macromolécule comme le PVC et donc leur facilité de perfluoration et d'hyperfluoration (décomposition) également. En effet, les possibilités de fragmentation en petites molécules volatiles sont supérieures dans les composés de dimensions finies et il est donc possible qu'en surface, la décomposition soit plus importante pour les molécules de plastifiant que pour le polymère. C'est donc un déficit de surface probable en plastifiants perfluorés qui pourrait expliquer cette inversion du rapport  $CF_2/CHF$  de l'extérieur vers l'intérieur de l'épaisseur fluorée. Si l'on admet que de la diffusion en volume nait un gradient de concentration en fluor à travers l'épaisseur fluorée, le profil de concentration pourrait schématiquement être illustré comme suit :



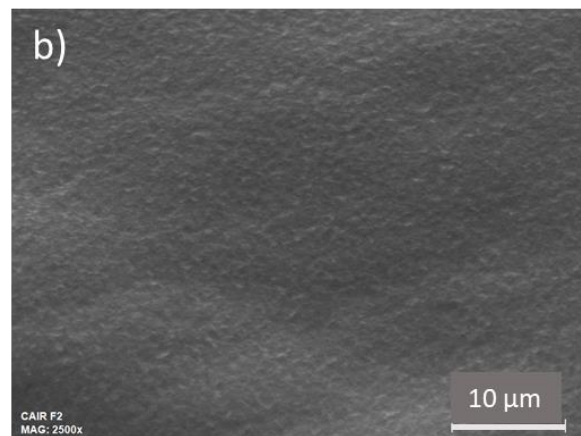
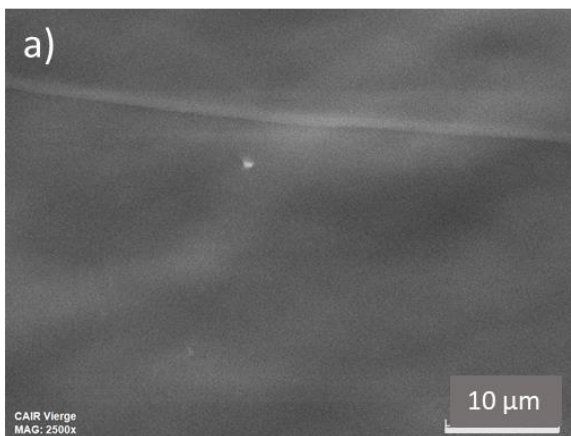
### 3.2.6. Caractérisation des surfaces par microscopie

Des clichés par microscopie électronique à balayage (MEB) couplée à un détecteur spécifique de rayons X en dispersion d'énergie (EDS) ont été réalisés en vue d'étudier l'influence de la fluoration sur la texture de surface des tubulures.

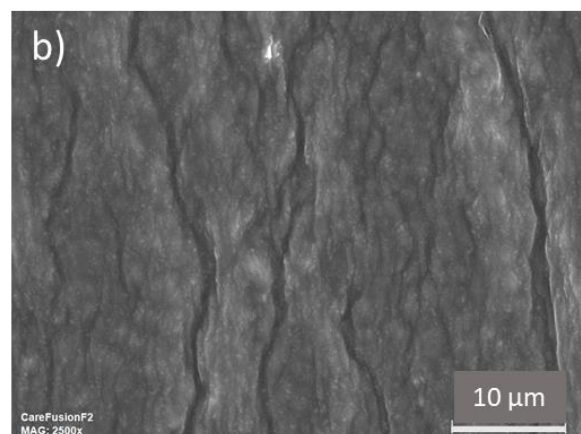
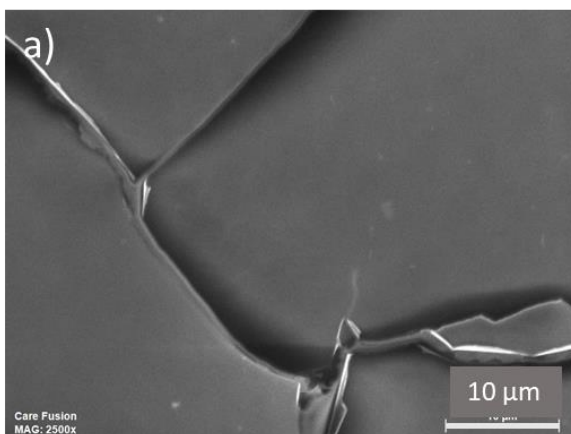
Les images sont présentées sur les figures 21-25 avec un grossissement  $\times 2500$  afin d'illustrer sur une zone de taille appréciable comment la fluoration a modifié la morphologie lisse initiale des tubulures vierges, malgré des conditions de traitement chimique relativement douces. Les changements marqués observés montrent que la fluoration provoque une érosion de la surface des DM. En effet, le fort pouvoir oxydant du fluor élémentaire est connu pour induire un cisaillement chimique des chaînes alkyles par le mécanisme d'hyperfluoration décrit précédemment, entraînant l'élimination de composés fluorés volatils à chaîne courte et la perte de matière qui en résulte.



**Figure 21 : Images MEB enregistrées au grossissement x2500 de la surface interne de DM1 (a) et DM1-F (b).**

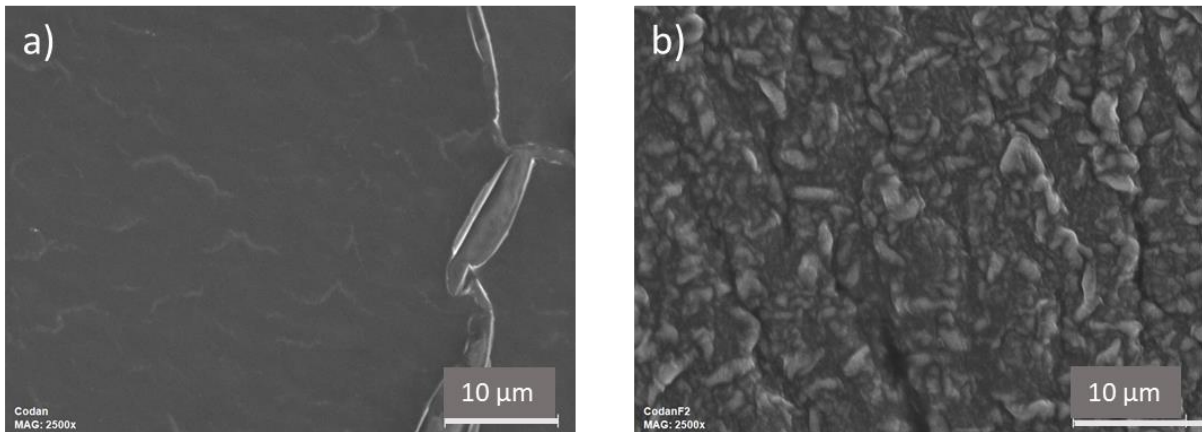


**Figure 22 : Images MEB enregistrées au grossissement x2500 de la surface interne de DM2 (a) et DM2-F (b).**

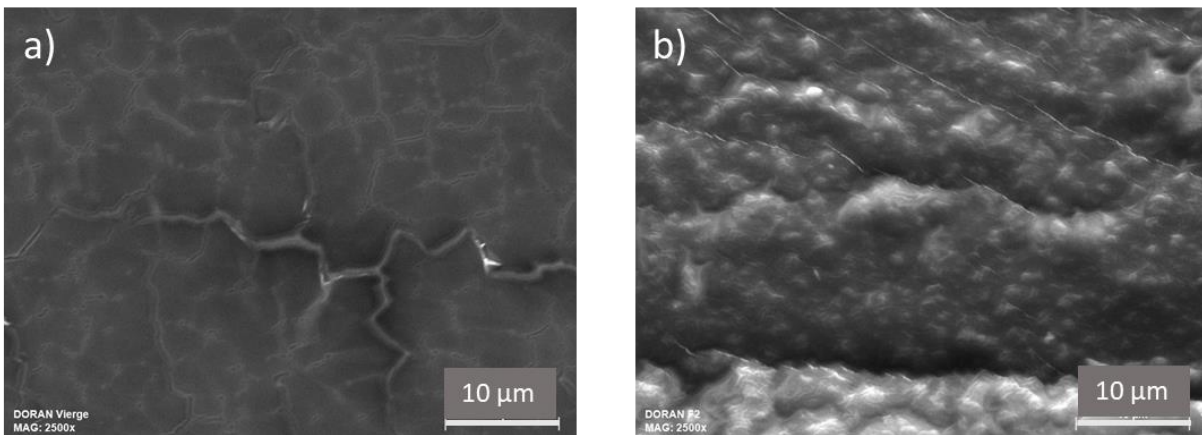


**Figure 23 : Images MEB enregistrées au grossissement x2500 de la surface interne de DM3 (a) et DM3-F (b).**



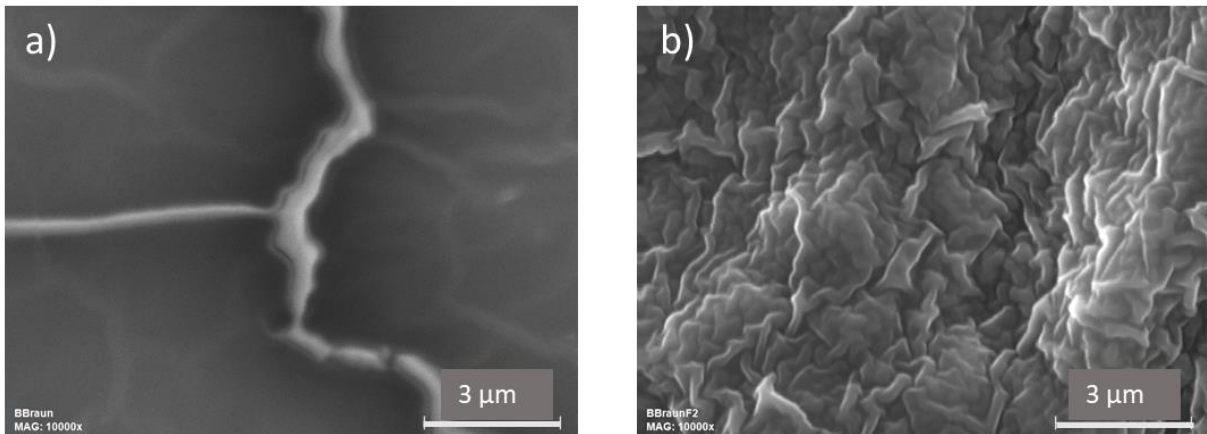


**Figure 24 : Images MEB enregistrées au grossissement x2500 de la surface interne de DM4 (a) et DM4-F (b).**



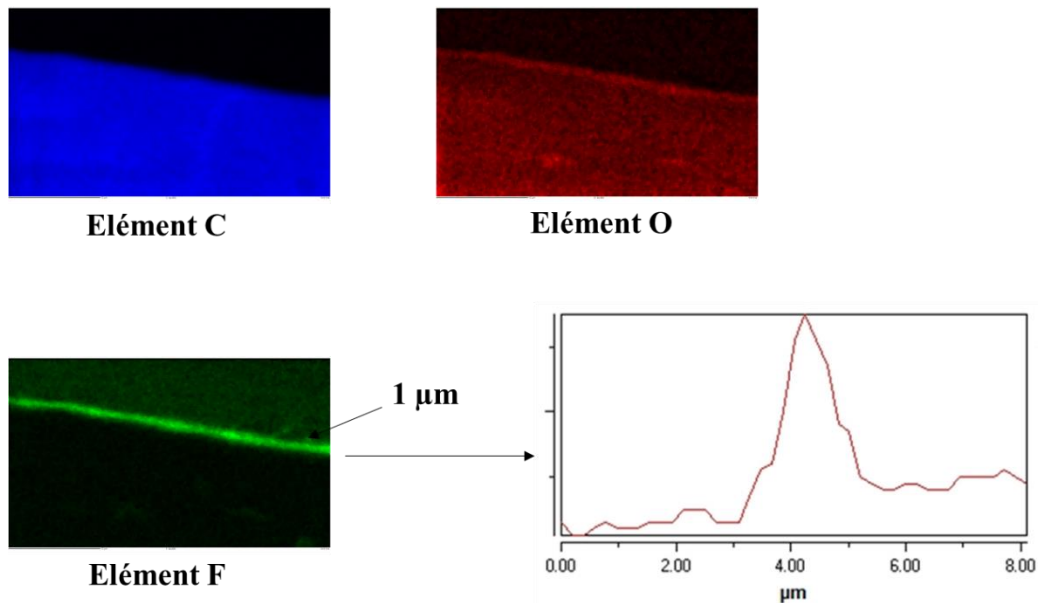
**Figure 25 : Images MEB enregistrées au grossissement x2500 de la surface interne de DM5 (a) et DM5-F (b).**

En utilisant un grossissement plus grand de x10000 (figure 26), on voit dans le détail l'effet de la fluoruration sur la morphologie du DM. L'échantillon vierge DM1 présentait une surface lisse mais avec des jonctions de domaines, semblables à des craquelures, probablement dues à la fabrication du DM lors de son extrusion, alors que ce même échantillon fluoré n'est plus lisse et présente une granularité de surface submicronique très prononcée.

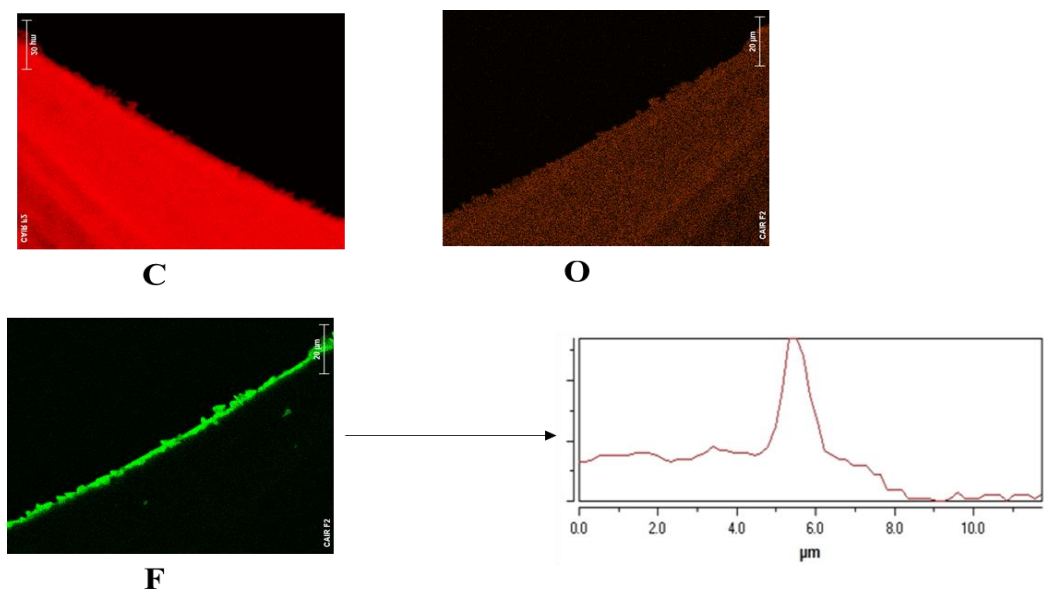


**Figure 26 : Images MEB enregistrées au grossissement  $\times 10000$  de la surface interne de DMI (a) et DMI-F (b).**

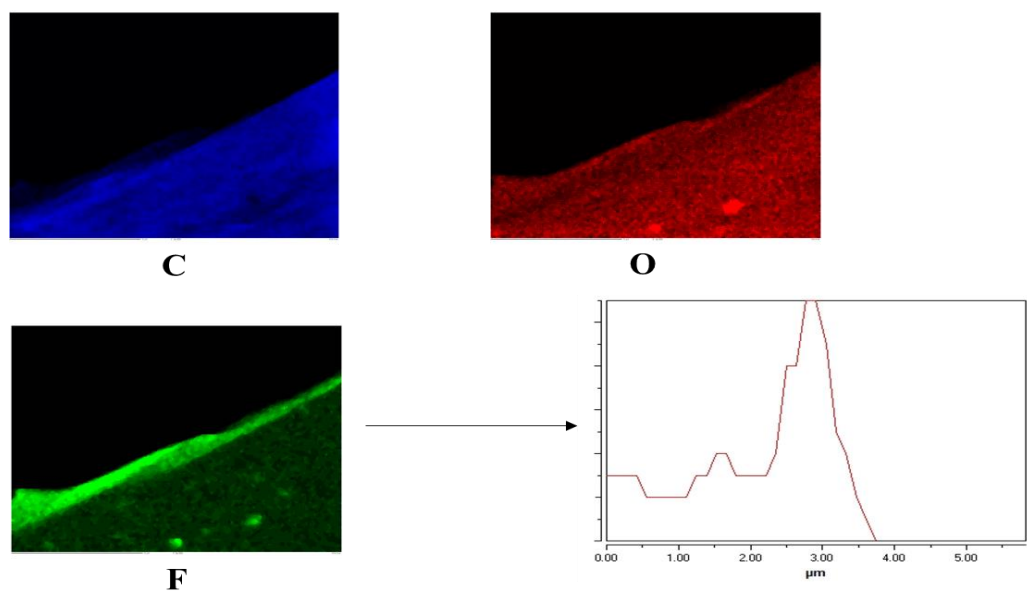
Complémentairement à ces images, la cartographie élémentaire par microanalyse EDX sur les éléments C, F et O a permis de visualiser l'épaisseur de la couche fluorée dans tous les échantillons. Comme le montrent les images des figures 27-31, réalisées sur des coupes manuelles transversales de tubulures à l'aide d'un scalpel, une estimation raisonnable de l'épaisseur fluorée se situe autour de  $1\ \mu\text{m}$  à chaque fois.



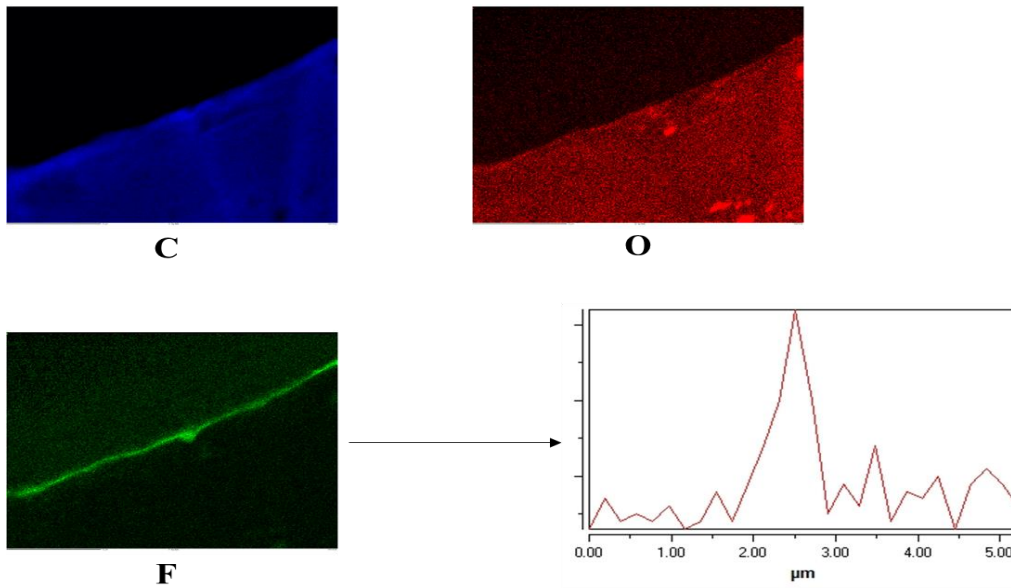
**Figure 27 : Cartographies des éléments C, F et O de la surface interne de DMI-F réalisées par MEB via un détecteur EDS et évolution de l'intensité du signal de l'intérieur du tube vers l'intérieur de la paroi.**



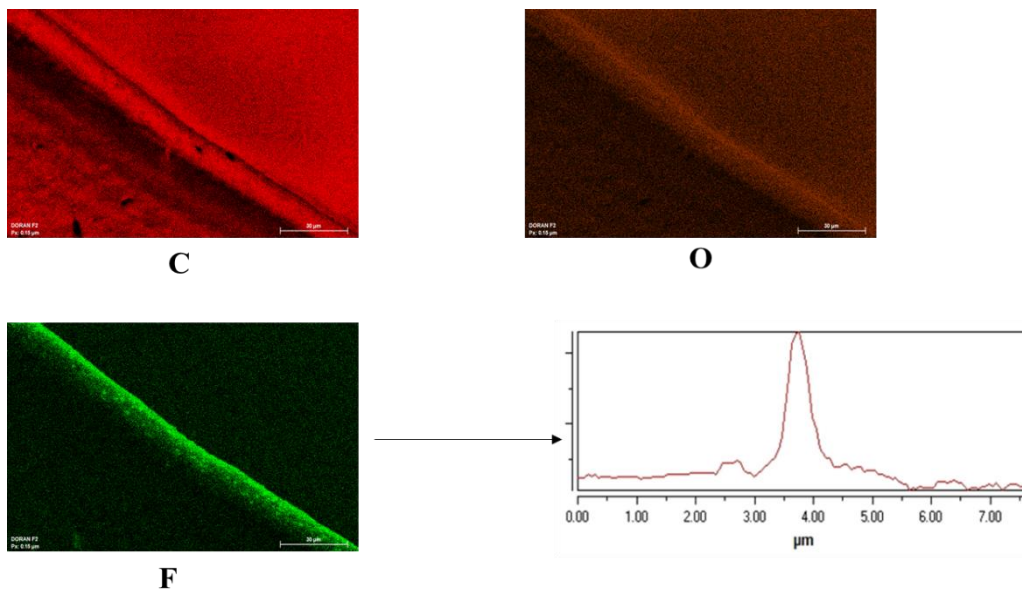
*Figure 28 : Cartographies des éléments C, F et O de la surface interne de DM2-F réalisées par MEB via un détecteur EDS et évolution de l'intensité du signal de l'intérieur du tube vers l'intérieur de la paroi.*



*Figure 29 : Cartographies des éléments C, F et O de la surface interne de DM3-F réalisées par MEB via un détecteur EDS et évolution de l'intensité du signal de l'intérieur du tube vers l'intérieur de la paroi.*

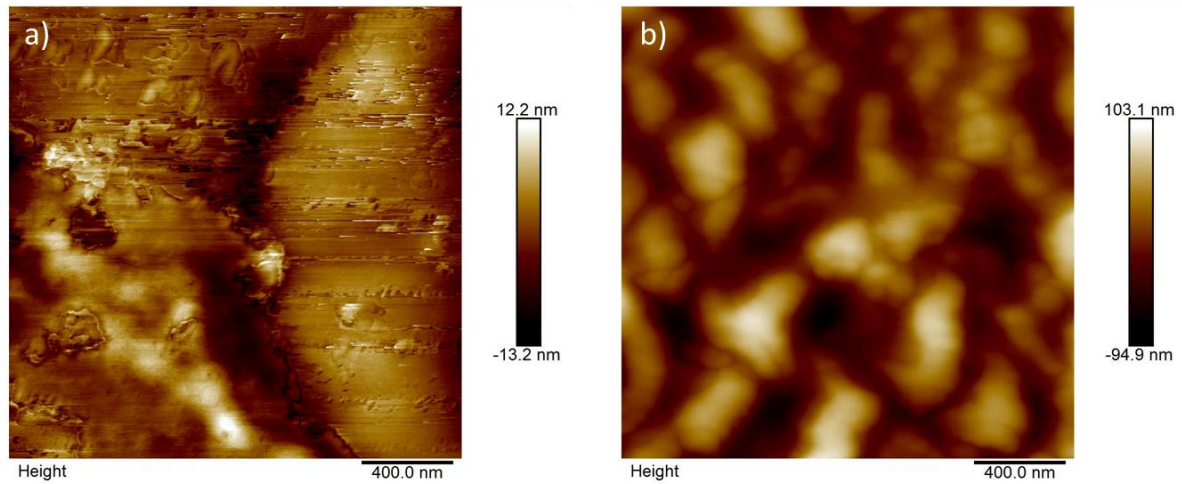


**Figure 30 : Cartographies des éléments C, F et O de la surface interne de DM4-F réalisées par MEB via un détecteur EDS et évolution de l'intensité du signal de l'intérieur du tube vers l'intérieur de la paroi.**

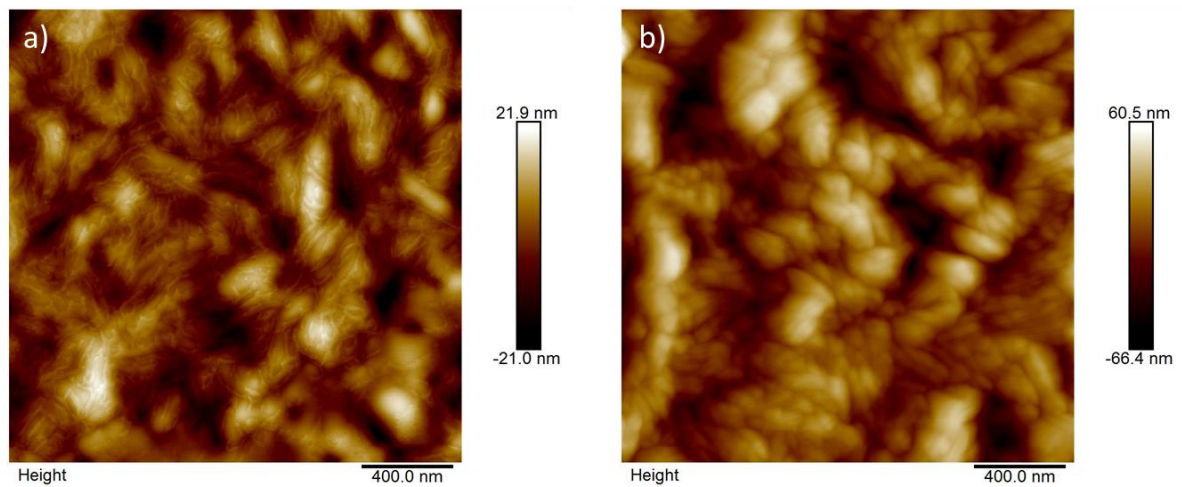


**Figure 31 : Cartographies des éléments C, F et O de la surface interne de DM5-F réalisées par MEB via un détecteur EDS et évolution de l'intensité du signal de l'intérieur du tube vers l'intérieur de la paroi.**

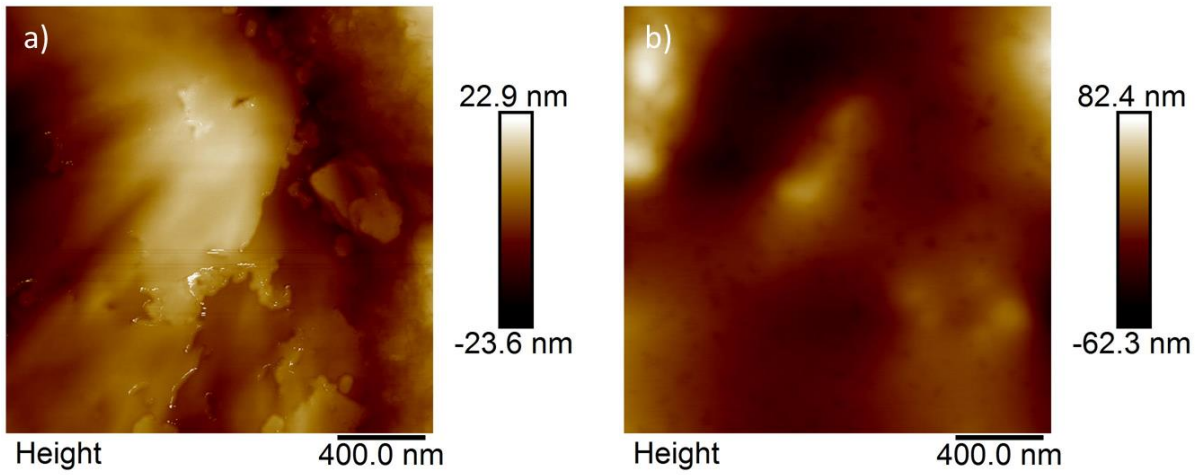
Cette première analyse de morphologie de surface a été complétée par des mesures en AFM. L'évolution dans la rugosité de la surface des tubulures traitées est clairement mise en évidence à partir des images enregistrées. La quantification de cette rugosité a été établie en calculant les grandeurs  $R_q$  et  $R_a$  définies antérieurement. Les images obtenues sont présentées sur les figures 32-36 et les paramètres de rugosité mesurés dans le tableau 11.



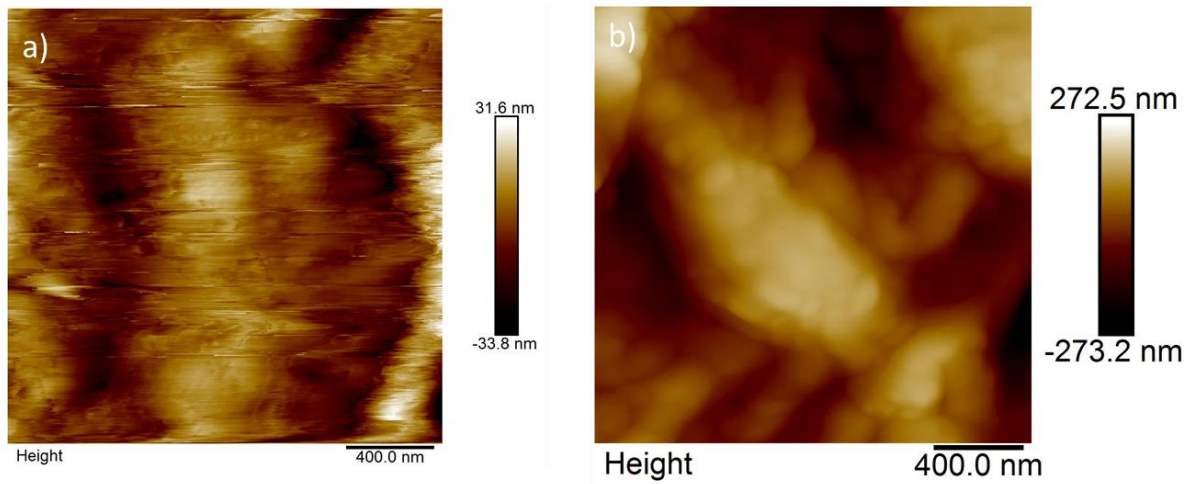
**Figure 32 : Images AFM de DM1 (a) et DM1-F (b).**



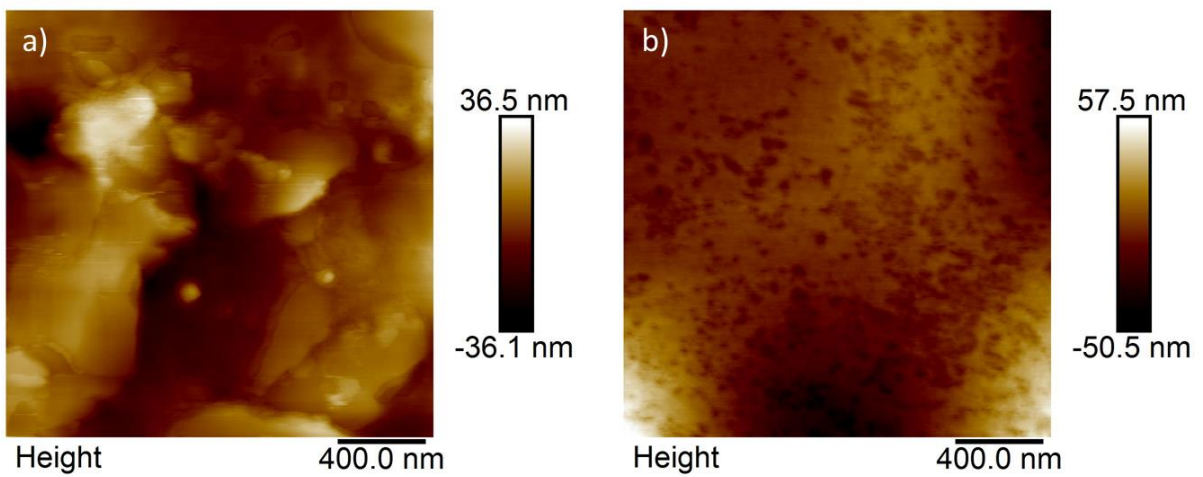
**Figure 33 : Images AFM de DM2 (a) et DM2-F (b).**



*Figure 34 : Images AFM de DM3 (a) et DM3-F (b).*



*Figure 35 : Images AFM de DM4 (a) et DM4-F (b).*



*Figure 36 : Images AFM de DM5 (a) et DM5-F (b).*

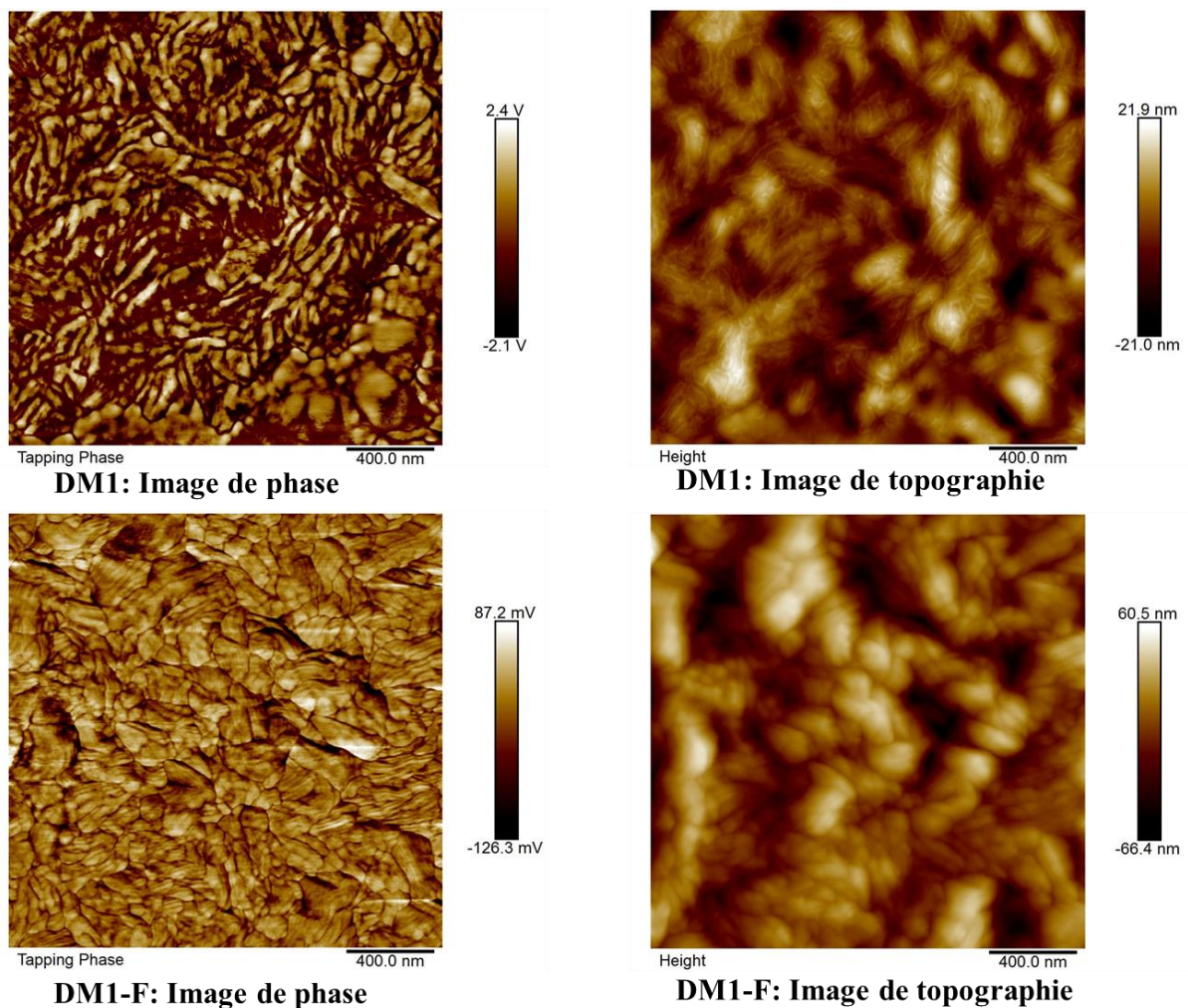
**Tableau 11 : Valeur de la rugosité de la surface interne des DM avant et après fluoration.**

		DM	DM-F
<b>DM1</b>	R <sub>a</sub> (nm)	5,1 ± 0,3	71,2 ± 0,7
	R <sub>q</sub> (nm)	6,8 ± 0,4	92,4 ± 0,5
<b>DM2</b>	R <sub>a</sub> (nm)	26,3 ± 0,6	79,5 ± 0,8
	R <sub>q</sub> (nm)	28, ± 0,5	95,3 ± 0,7
<b>DM3</b>	R <sub>a</sub> (nm)	27,8 ± 0,5	55 ± 1,3
	R <sub>q</sub> (nm)	33,1 ± 0,8	72,4 ± 1,9
<b>DM4</b>	R <sub>a</sub> (nm)	24,8 ± 0,7	95,8 ± 1,8
	R <sub>q</sub> (nm)	32,7 ± 0,5	120,3 ± 1,5
<b>DM5</b>	R <sub>a</sub> (nm)	28,1 ± 1,3	50,8 ± 2,2
	R <sub>q</sub> (nm)	34,5 ± 1,8	66,5 ± 3,8

La modification de la rugosité des surfaces avant et après traitement est clairement mise en évidence. En effet, les paramètres de rugosité augmentent très nettement sur tous les DM fluorés. L'augmentation la plus sévère a été observée avec le DM1-F, faisant apparaître une rugosité 14 fois plus importante après fluoration. Les valeurs R<sub>a</sub> et R<sub>q</sub> des DM2-F et DM4-F ont augmenté 3 fois par rapport à ces mêmes DM vierges. La différence de rugosité était moins marquée avec les DM3 et DM5 plastifiés respectivement au DINCH et au DINP.

Ces constats confirment la différence quantitative de réactivité qui existe entre les DM, déjà révélée *via* les écarts de composition finale mis en évidence par l'analyse XPS des surfaces, bien qu'aucune corrélation ne puisse être tirée entre rugosité et teneur globale en fluor de la surface. Il semble cependant clair que la compétition dégradation (hyperfluoruration) vs fonctionnalisation (fluoruration) de la surface est fortement influencée par la nature du plastifiant. Compte-tenu de la forte similarité chimique entre trois des plastifiants et donc de leur réactivité sans doute à peu près identique, le taux de plastifiant initial devrait donc également jouer un rôle majeur sur le résultat de cette compétition. Nous n'avons pas entrepris d'investigations supplémentaires particulières à ce niveau.

L'imagerie de phase en AFM est particulièrement utile dans l'analyse des polymères et des revêtements de surface. Elle fait référence à l'enregistrement du signal de déphasage qui peut être considéré comme un « retard » dans l'oscillation de la pointe. Le signal de phase change lorsque la pointe rencontre des régions de composition différente et ces décalages de phase sont enregistrés comme des régions claires et sombres dans les images de phase. En regardant ces images enregistrées (figure 37), celles-ci montrent un contraste bien différencié. Ce contraste de couleur pourrait résulter de dépôts de contamination, de films minces discontinus, présents préalablement à la fluoration. Il s'agit de matière organique de nature chimique différente dont les images AFM montrent la disparition après fluoration. Ce pourrait être un additif rajouté au DM lors de sa fabrication tel qu'un silicone, l'élément Si apparaissant en XPS pour la plupart des DM vierges et disparaissant après le traitement des échantillons (la grande affinité du fluor pour le silicium permet de l'éliminer sous forme  $\text{SiF}_4$ , volatil).



*Figure 37 : Images AFM de phase et de topographie de DM1 (a) et DM1-F2 (b).*

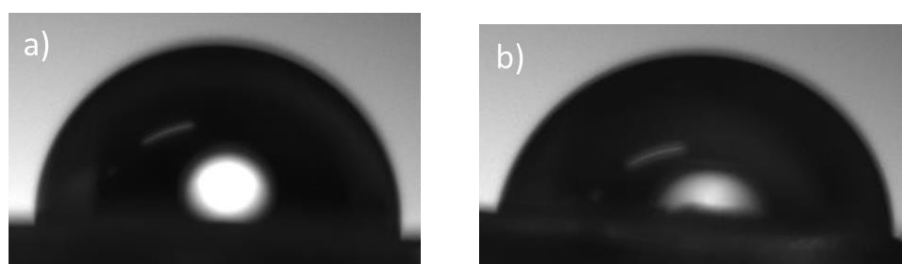


### 3.3. Angles de contact et énergie de surface

Les angles de contact mesurés en triple essai avec les deux liquides utilisés, l'eau et le diiodométhane, sont repris dans le tableau 12.

*Tableau 12 : Angles de contacts entre le liquide et la surface des échantillons vierges et fluorés.*

Echantillon	$\Theta$ eau ( $^{\circ}$ )	$\Theta$ diiodométhane ( $^{\circ}$ )
DM1	$87,9 \pm 1$	$42,7 \pm 1,3$
DM1-F	$78,5 \pm 1,2$	$57,9 \pm 1,3$
DM2	$89,8 \pm 1,2$	$45,8 \pm 1,2$
DM2-F	$79,7 \pm 2,3$	$58,8 \pm 1,3$
DM3	$94,7 \pm 0,7$	$31,3 \pm 0,6$
DM3-F	$86,4 \pm 1,4$	$54,5 \pm 1,2$
DM4	$88,9 \pm 1,1$	$41 \pm 3,2$
DM4-F	$86 \pm 0,2$	$72,8 \pm 0,7$
DM5	$97,8 \pm 0,6$	$24,1 \pm 0,5$
DM5-F	$84,4 \pm 2,3$	$58,3 \pm 0,8$

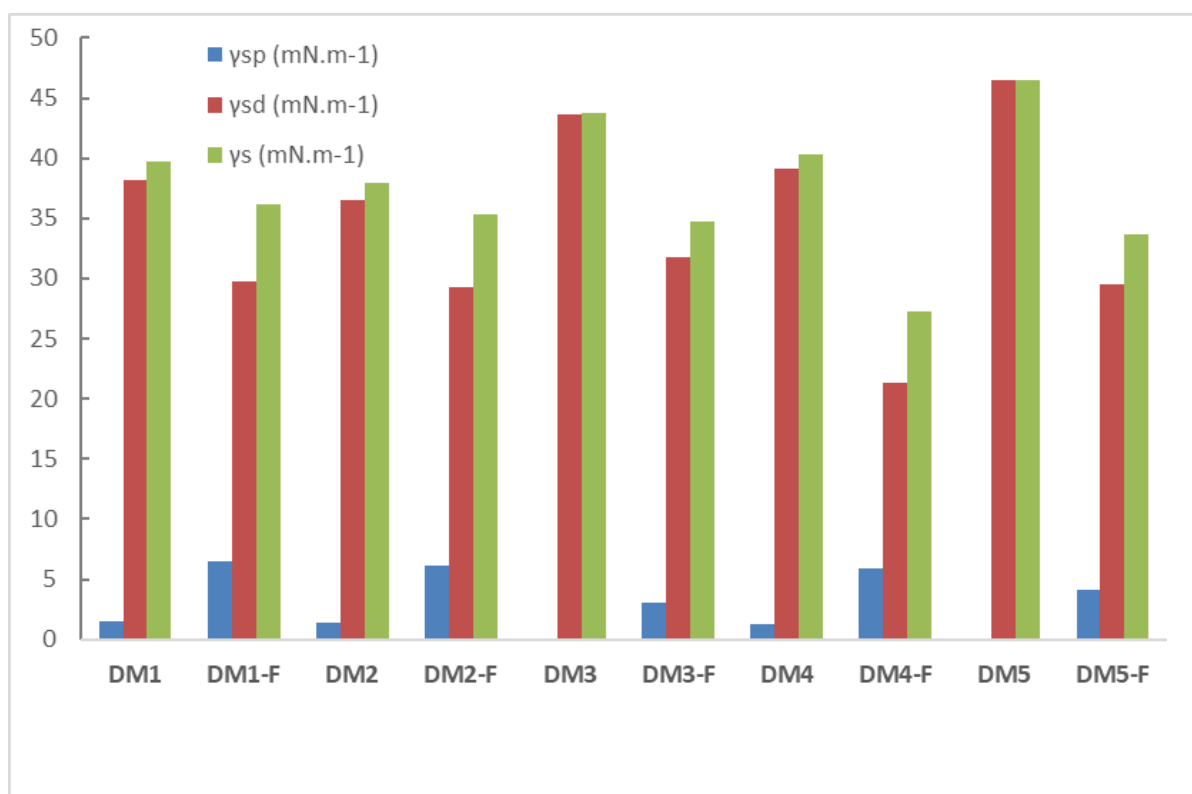


*Figure 38 : Exemple illustrant l'angle de contact d'une goutte d'eau sur la surface interne de DM1 (a) et DM1-F (b).*

Ils correspondent à l'angle formé entre la surface interne de la tubulure et la goutte de liquide déposée, comme illustré en figure 31, et varient entre 0 et 180°. La valeur de cet angle entre

l'eau et la surface du DM nous permet de classer la surface en hydrophile lorsque  $10^\circ < \Theta < 90^\circ$  ou hydrophobe lorsque  $90^\circ < \Theta < 140^\circ$ . Les DM1, DM2 et DM4 sont très légèrement hydrophiles et après fluoration le deviennent un peu plus, alors que les DM3 et DM5 étaient initialement faiblement hydrophobes et la fluoration leur confère un caractère légèrement hydrophile.

L'énergie de surface totale ( $\gamma_s$ ), la composante polaire ( $\gamma_s^p$ ) et la composante dispersive ( $\gamma_s^d$ ) des divers échantillons DM et F-DM est représentée sur la figure 39.



**Figure 39 : Variation de l'énergie de surface totale des composantes dispersives et polaires des surfaces des DM avant et après fluoration.**

L'énergie de surface totale des DM diminue après fluoration, avec une augmentation de la composante polaire par rapport à une diminution de la composante dispersive. Le caractère polaire a été légèrement accru, indiquant la formation de groupes polaires tels que C = O, à la surface des DM.

Nous avons également mesuré les angles de contact à la surface des DM en remplaçant les liquides de référence utilisés pour le calcul de l'énergie de surface par un mélange eau/ éthanol (50/50) (v/v), car ce mélange sera utilisé dans le chapitre 3 comme simulant des liquides de

perfusion lors des essais de migration. On constate que la présence d'éthanol augmente significativement la mouillabilité des surfaces par rapport au cas de l'eau pure. Les angles de contact mesurés (tableau 13) avant et après fluoration des DM n'ont pas montré de différence vraiment notable mais le traitement chimique semble lui aussi augmenter quelque peu la mouillabilité des surfaces.

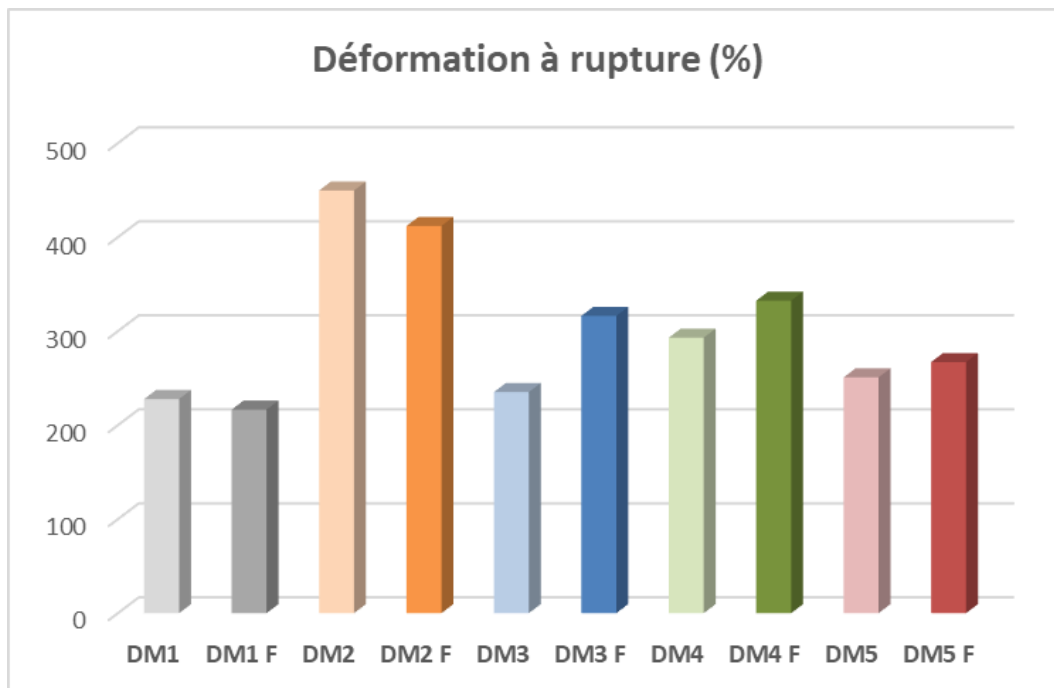
**Tableau 13 : Angles de contact avec le mélange eau/ éthanol (50/50) (v/v).**

Echantillon	Angles de contact (°)	
	DM vierge	DM fluoré
<b>DM1</b>	67 ± 0,3	62 ± 1,3
<b>DM2</b>	60 ± 3,4	58 ± 2,2
<b>DM3</b>	64 ± 0,4	57 ± 0,7
<b>DM4</b>	66 ± 1,2	62 ± 2,2
<b>DM5</b>	58 ± 2,1	53 ± 2,2

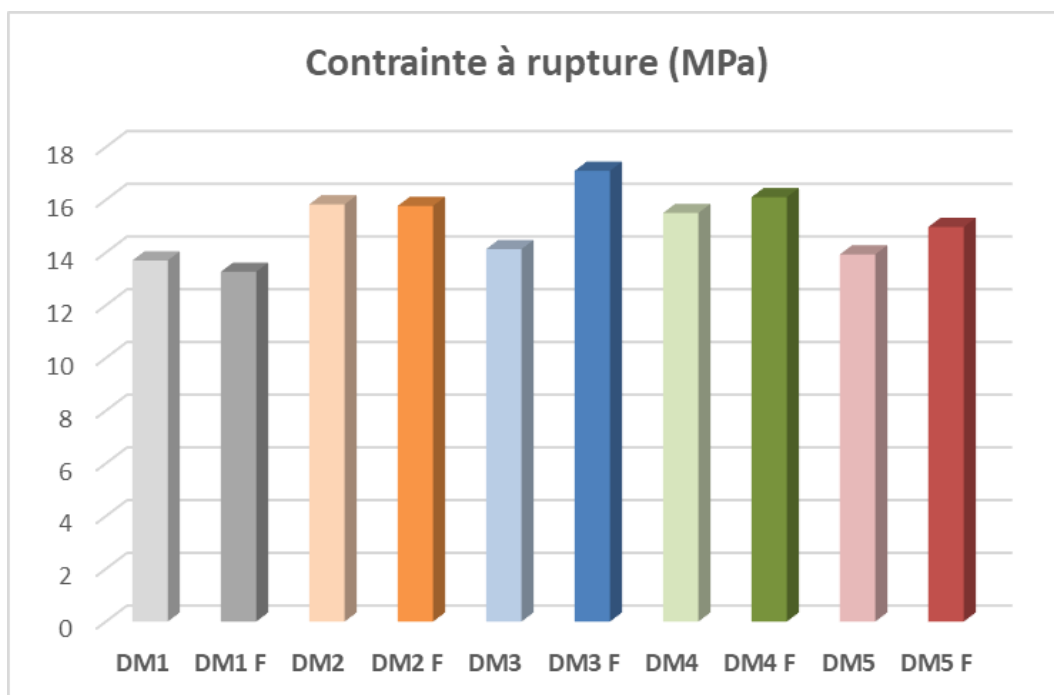
Les angles de contact avec les plastifiants liquides purs ne sont pas mesurables, la goutte s'étalant rapidement sur la surface du DM, qu'il soit fluoré ou non. Ceci montre que l'affinité au plastifiant de la surface du DM n'est pas modifiée après la fluoration.

#### **3.4. Propriétés mécaniques des DM**

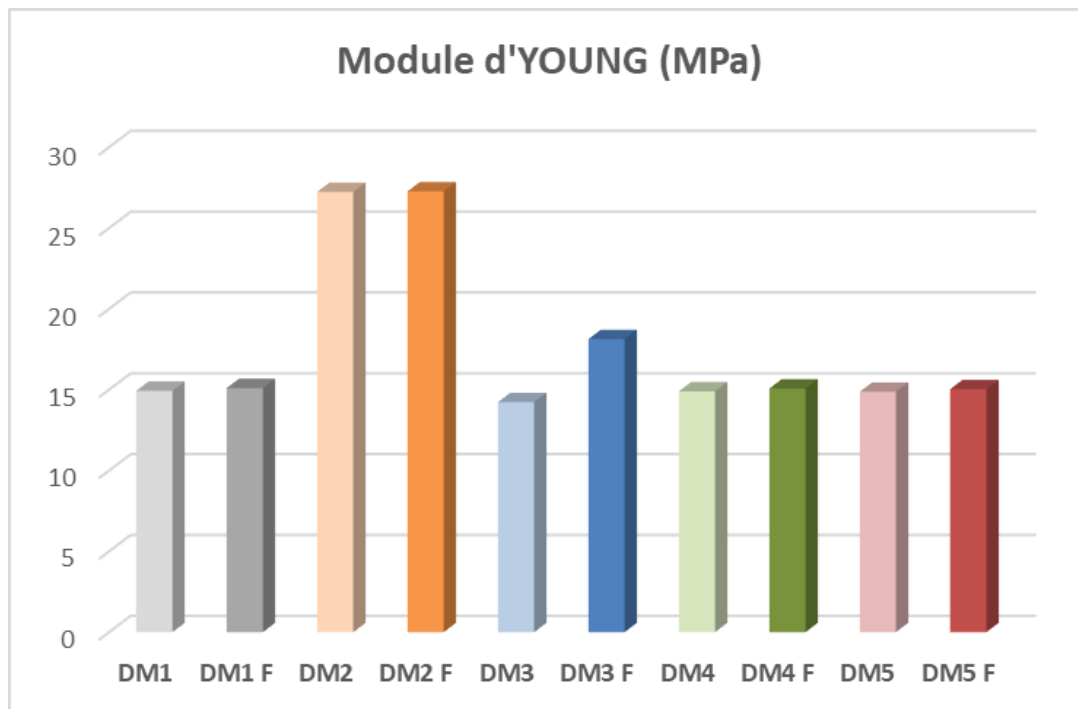
Les propriétés mécaniques des DM vierges et fluorés sont représentées dans les figures 40-42, en termes de module d'Young ainsi que contrainte et déformation à la rupture.



*Figure 40 : Déformation à la rupture des DM vierges et fluorés.*



*Figure 41 : Contrainte à la rupture des DM vierges et fluorés.*



*Figure 42 : Module d'Young des DM vierges et fluorés.*

Les résultats des essais de traction montrent que le module d'Young reste constant après la fluoration des DM. Cela se conçoit aisément car l'épaisseur fluorée précédemment mise en évidence est négligeable devant l'épaisseur totale de paroi de chaque DM. Le DM2 en PVC plastifié au TOTM s'est avéré plus rigide en raison de la présence d'une couche interne en PE sans plastifiant et d'une couche externe en PVC.

Les valeurs de la dureté Shore A sont énumérées dans le tableau 14.

*Tableau 14 : Dureté shore A.*

	DM vierge	DM fluoré
<b>DM1</b>	79,8 ± 1,8	79,5 ± 1,2
<b>DM2</b>	79,8 ± 1,7	79,7 ± 1,4
<b>DM3</b>	79,8 ± 1,5	79,5 ± 1,5
<b>DM4</b>	79,5 ± 1,4	79,7 ± 1,2
<b>DM5</b>	79,5 ± 1,4	79,7 ± 1

Tous les DM ont une dureté shore A de l'ordre de 80. Lors de la fabrication des DM, le plastifiant correspondant est rajouté au PVC jusqu'à l'obtention d'une certaine dureté Shore A. La non-modification de cette valeur après fluoration des tubulures montre que leur souplesse n'est pas altérée.

En accord avec sa localisation à l'extrême surface qui préserve le volume, les résultats indiquent donc que la fluoration n'a pas d'effet significatif sur les propriétés mécaniques des DM, représentatives du volume, et que les caractéristiques techniques propres à un usage médical sont donc conservées à l'issue du traitement chimique. Les variations minimales observées sur certains échantillons fluorés sont plutôt dues aux fluctuations d'échantillonnage.

#### **4. Conclusion**

Toutes les caractérisations réalisées sur la surface interne des DM mettent en évidence l'efficacité du procédé de fluoration en mode statique pour greffer de manière covalente des atomes de fluor sur les chaînes de PVC et des plastifiants, avec une distribution continue du fluor dans la masse. Les résultats de ce chapitre démontrent qu'un paramétrage s'avèrerait potentiellement accessible pour influencer dans une direction donnée sur les propriétés barrières souhaitées, notamment *via* le couple composition/texture de surface mais aussi épaisseur fluorée.

La prochaine étape de ce travail consistera donc à étudier l'impact du traitement chimique réalisé sur la migration des plastifiants contenus dans les DM lors de la simulation de leur usage en conditions médicales, et à en relier les fondements aux différentes caractéristiques exposées dans ce présent chapitre.

### **Chapitre 3 : Etude de la migration des plastifiants**

## 1. Objectif

Le but de cette partie expérimentale consiste à vérifier l'efficacité d'un effet barrière de la couche fluorée pour prévenir la migration des plastifiants DEHT, TOTM, DINCH et DINP à partir des DM. Leur flux de migration a été mesuré à partir de tubulures fluorées et comparé à celui obtenu à partir des mêmes tubulures non fluorées.

Dans un premier temps, la migration a été évaluée à travers un modèle statique pour vérifier l'efficacité de la couche barrière créée par fluoration. Dans un second temps, des études en mode dynamique ont été réalisées en vue de simuler des conditions se rapprochant plus de la pratique clinique.

## 2. Matériels et méthodes

### 2.1. Dispositifs médicaux

Pour mémoire, cinq perfuseurs différents ont été étudiés: quatre tubulures en PVC et une tubulure en PVC coextrudée avec du PE (couche externe en PVC et interne en PE). Les caractéristiques de ces DM sont rappelées dans le tableau 15.

*Tableau 15 : Caractéristiques des DM utilisés.*

Désignation	DM1	DM2	DM3	DM4	DM5
Fournisseur	B Braun Medical	Cair	Care fusion	Codan	Doran
Référence	866704	PES 3301M	A64	714021	INFU-R3
Lot	17F29F8SPB	15D13T	05242	A64017	14112478
Diamètre interne (µm)	3017	2500	3000	3001	2989
Épaisseur de paroi (µm)	510	753	525	508	505
Tubulure co-extrudée (PVC/PE)	Non	Oui	Non	Non	Non
Plastifiant	DEHT	TOTM	DINP	TOTM	DINCH

Ces mêmes DM ont été fluorés selon la méthode décrite dans le chapitre 2. Après fluoration, ils sont nommés DM 1-F, DM 2-F, DM3-F, DM4-F et DM5-F.

### 2.2. Dosage des plastifiants dans les DM

La composition initiale de ces DM a été déterminée afin d'identifier et quantifier les plastifiants présents dans chacun d'eux. En effet, pour des raisons probablement liées au secret industriel, le fournisseur n'indique pas leur constitution, ni le plastifiant présent dans la matrice PVC. La



seule information présente sur l'emballage des DM concerne la présence ou l'absence de DEHP.

### **2.2.1. Préparation des échantillons pour analyse**

Un échantillon d'environ 10 mg de tubulure en PVC est découpé au scalpel puis pesé précisément. L'échantillon est mis en contact dans une fiole jaugée bouchée à température ambiante durant 1 heure avec 25 mL de chloroforme, volume défini comme QSP (« quantité suffisante pour » extraction), contenant un étalon interne le butyl-benzyl-phthalate (BBP) à 2 µg / mL. Cette opération est destinée à extraire et solubiliser en totalité le plastifiant. Après une heure de contact, 1 mL de la solution est mis dans un vial de chromatographie et si nécessaire (lorsque la concentration est supérieure au point le plus haut de la gamme), la solution est diluée au dixième dans du chloroforme contenant également le BBP à 2 µg / mL et les échantillons sont ensuite analysés par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS). Pour chaque DM, le dosage a été réalisé en triplicat (n=3).

### **2.2.2. Méthode de dosage**

La méthode utilisée est celle développée par Bourdeaux et al. en 2016 (46) qui permet d'identifier et de quantifier 7 plastifiants (DEHP, DINP, DINCH, DEHT, DEHA, TOTM, ATBC). L'appareillage est constitué d'un chromatographe phase gazeuse couplé à un spectromètre de masse Clarus500 (Perkin Elmer, USA). La colonne utilisée est de type Optima 5 Accent (30 m x 0,25 µm x 0,25 mm en diamètre interne / Macherey-Nagel, Allemagne). Le gaz vecteur (hélium) est maintenu à un débit de 1,2 mL / min et le débit de fuite fixé à 20 mL / min. La température du four est augmentée de 200 à 300 °C à raison de 20 °C/min et le plateau maintenu 7 minutes à 300 °C. La température de l'injecteur est fixée à 300 °C et celle de la source électronique à 200 °C. L'énergie d'ionisation délivrée par la source est de 70 eV et le détecteur masse est un simple quadripôle. Un microlitre de chaque échantillon est injecté. Les courbes d'étalonnage comportent 5 points de calibration allant de 0,1 à 25 µg / mL pour chaque plastifiant et 2 µg / mL de BBP. Une courbe polynomiale d'ordre 3 et une pondération  $1/x^2$  favorisent le passage de la courbe par les points de faible concentration. Les courbes d'étalonnage ont des coefficients de détermination ( $r^2$ ) supérieurs à 0,997 pour tous les plastifiants. La méthode présente une bonne précision et exactitude avec des coefficients de variation inférieurs à 10 % pour tous les plastifiants et des rendements d'extraction de l'ordre de 100% sauf pour le DINP (84,5%) et le TOTM (89,2%). Les caractéristiques d'analyse par GC-MS des différents plastifiants sont représentées dans l'annexe 3.

Pour chaque DM, nous avons calculé une concentration moyenne issue des trois essais. Les résultats ont été exprimés en pourcentage de plastifiant dans les DM (g de plastifiant / 100 g de PVC plastifié) selon :

$$Q \left( \frac{g}{100g} \right) = \frac{(C_m \times F_d \times V)}{R_e \times m}$$

Avec

$C_m$ , la concentration mesurée ( $\mu\text{g/mL}$ ) ;

$F_d$ , le facteur de dilution éventuellement appliqué ;

$V$ , le volume du chloroforme (mL) ;

$R_e$ , le rendement d'extraction ( $R_e = 1$  pour le DEHT et le DINCH ;  $R_e = 0,89$  pour le TOTM et  $R_e = 0,845$  pour le DINP d'après Bourdeaux et al. (46)) ;

$m$ , la masse de l'échantillon de PVC plastifié (mg).

### **2.3. Tests de migration**

Pour évaluer la migration des plastifiants, nous avons besoin d'un simulant qui va, au cours d'un processus de simulation de perfusion, imiter un médicament à caractère lipophile perfusé à travers les tubulures. En effet, la composante lipidique augmente la capacité des médicaments à extraire les plastifiants à partir du PVC (40,203). Comme il n'y a pas de simulant dans le domaine médical pour évaluer les composés relargués à partir des DM, nous nous sommes appuyés sur le domaine agroalimentaire conformément au règlement UE 10/2011 pour les denrées alimentaires et spécifique aux emballages plastiques (204). Nous avons donc choisi un mélange éthanol/eau (50/50) (v/v) comme simulant, pour sa capacité à refléter les aliments à composante lipidique de type émulsions comme décrit par Bernard et al. (37).

#### **2.3.1. Migration en mode statique**

Des tests de migration statique ont été effectués en immergeant 10 cm de chaque DM dans 125 mL de simulant dans une fiole en verre, jusqu'à 96 h. Des prélèvements de 600  $\mu\text{L}$  ont été collectés après 1h, 2h, 4h, 8h, 24h, 48h, 36h et 96h d'immersion. La quantité de plastifiant solubilisée à ces mêmes instants  $t$  a ensuite été analysée selon la méthode décrite ci-après en section 2.3.3., dérivée du protocole GC-MS décrit précédemment.

#### **2.3.2. Migration en mode dynamique**

Sur la base des pratiques cliniques, les essais ont été effectués avec un débit de simulant de 1 mL / h pendant 24 heures qui est couramment utilisé pour l'administration de médicaments au

pousse-seringue électrique. Des seringues ont été remplies avec 50 mL de simulant éthanolique et les tubulures ont été raccordées sur la seringue (Figure 43). Des prélèvements pour analyse ont été réalisés en sortie de tubulure à  $t = 0$  après une purge avec 5 mL de simulant, puis au bout de 1h, 2h, 4h, 8h et 24h de perfusion.

### 2.3.3. Dosage des plastifiants dans les migrats

La quantité de plastifiant libérée à chaque temps de prélèvement a été analysée après une extraction liquide / liquide. 600  $\mu$ L du simulant ont été prélevés auxquels 600  $\mu$ L d'une solution à 2  $\mu$ g / mL de benzylbutylphtalate (BBP) (étalon interne) dans du chloroforme ont été ajoutés pour l'extraction liquide / liquide de la quantité libérée de plastifiant. Après homogénéisation pendant 30 secondes (vortex 20 Hz), les échantillons ont été centrifugés à 3500 rpm pendant 5 min. Enfin, la phase chloroforme a été prélevée pour analyse par GC-MS selon la méthode décrite au paragraphe 2.2.2.



*Figure 43 : Montage de perfusion pour réalisation de l'essai de migration en mode dynamique.*

Les concentrations massiques  $C_t$  en plastifiants mesurées dans les migrats à un instant  $t$  sont exprimées en  $\mu\text{g} / \text{mL}$ . Nous avons ensuite rapporté ces concentrations à la surface mise au contact du simulant pour calculer la quantité  $Q_t$  de plastifiant libérée à un instant  $t$  par unité de surface du DM :

$$Q_t = \frac{m_t}{S_{DM}} = \frac{C_t \times V_t + C_{t-1} \times 0,6 + C_{t-2} \times 0,6 + \dots + C_{t0} \times V_{t0}}{S_{DM}}$$

Avec :

$C_t$ , la concentration du plastifiant à l'instant  $t$  ( $\mu\text{g} / \text{mL}$ )

$V_t$ , le Volume du simulant (mL)

$C_{t-1} \times 0,6$ , la Quantité du plastifiant présente dans le volume déjà prélevé de 0,6 mL pour faire l'analyse

$S_{DM}$ , la surface du DM en contact avec le simulant ( $\text{dm}^2$ )

Pour évaluer si cette quantité entrainerait un risque toxique pour les patients, il faut pouvoir la comparer à la DNEL (Derived No-Effect Level), et donc en déduire la quantité à laquelle serait exposée un patient pendant une durée de perfusion donnée. Cette exposition du patient est exprimée en mg de composé par kg de poids corporel par 24 heures.

La transformation des données de  $\mu\text{g} / \text{dm}^2$  à  $\text{mg} / \text{kg} / 24\text{h}$  est donc basée sur l'hypothèse clinique suivante : «1 adulte pesant 60 kg est susceptible de recevoir 2 L de médicament par jour perfusé à travers 13  $\text{dm}^2$  de tubulure, soit 1 L de médicament de solution infusée par 6,5  $\text{dm}^2$  de tube en PVC plastifié », comme décrit par Bernard et al. (37). Après les essais de migration dynamique, qui sont les plus proches des conditions cliniques, les quantités de plastifiants libérées sont transformées en une dose  $D_t$ , reçue à un instant  $t$ , exprimée en  $\text{mg} / \text{kg} / 24\text{h}$  pour comparaison avec la DNEL de chaque plastifiant, selon :

$$D_{t=24h} = \frac{Q_t \times 13}{1000 \times 60}$$

Cette dose ainsi calculée a été comparée aux valeurs de référence de DNEL qui représentent les maximas d'exposition à la substance auquel l'homme peut être soumis sans danger pour sa santé selon l'Agence Danoise de Protection de l'Environnement.

Actuellement, on dispose des DNEL des plastifiants absorbés par voie pulmonaire, cutanée et orale (Chapitre 1, Tableau 2 page 32). Dans la littérature, nous n'avons pas trouvé les DNEL

correspondant à la voie intraveineuse, ce qui nous a amené à utiliser les valeurs de DNEL par voie orale, considérée comme la plus exposante et la plus « proche » de la voie intraveineuse.

### 3. Résultats

#### 3.1. Dosage des plastifiants dans les tubulures

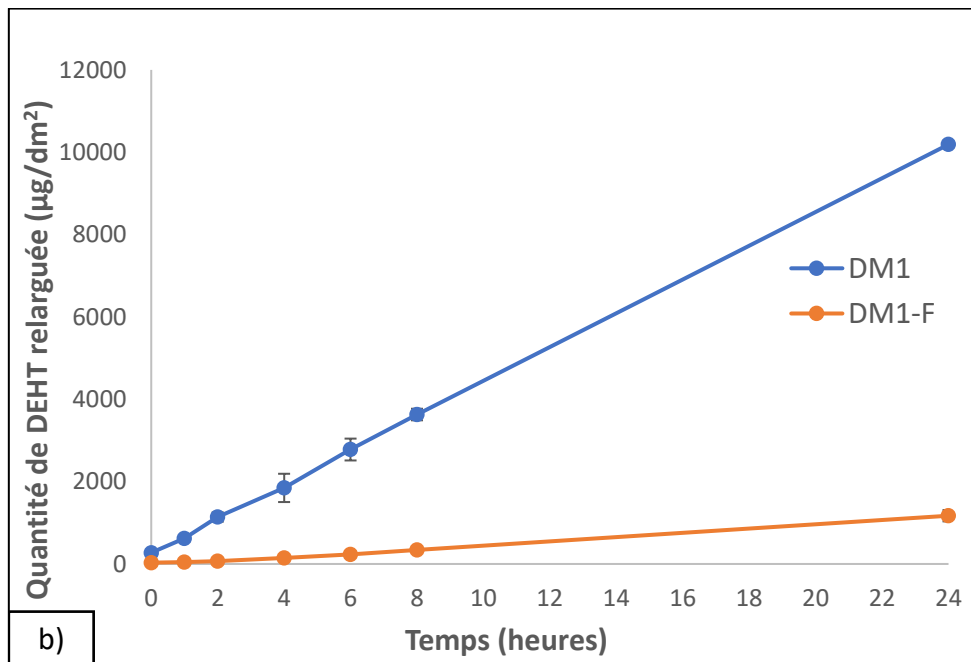
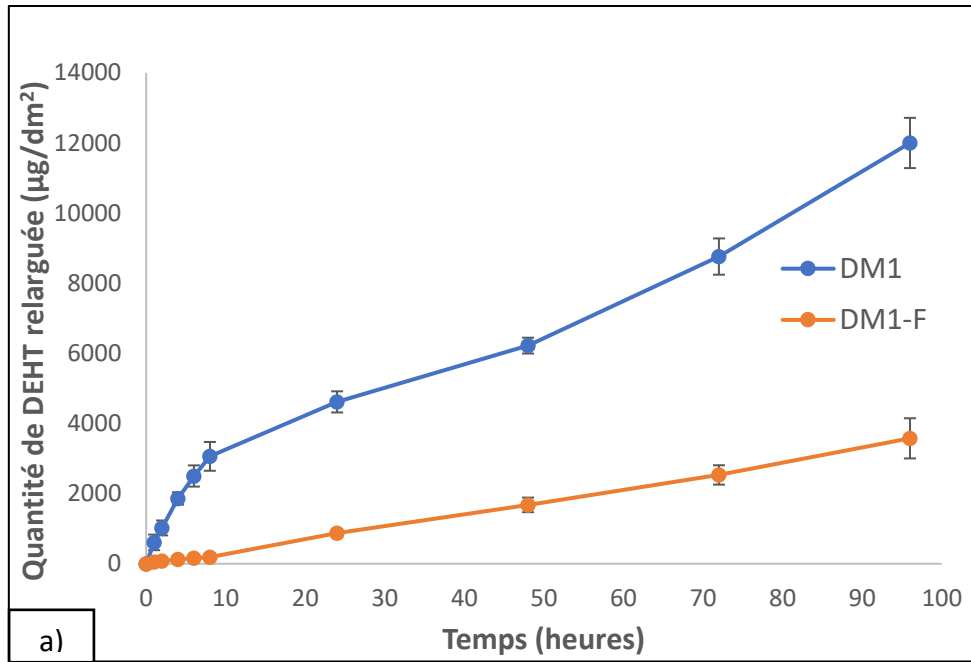
Le tableau 16 recense la quantité de plastifiant trouvée dans les 5 DM analysés avant et après fluoration.

**Tableau 16 : Quantité de plastifiants dans les dispositifs médicaux analysés avant et après fluoration (en g / 100g de PVC plastifié).**

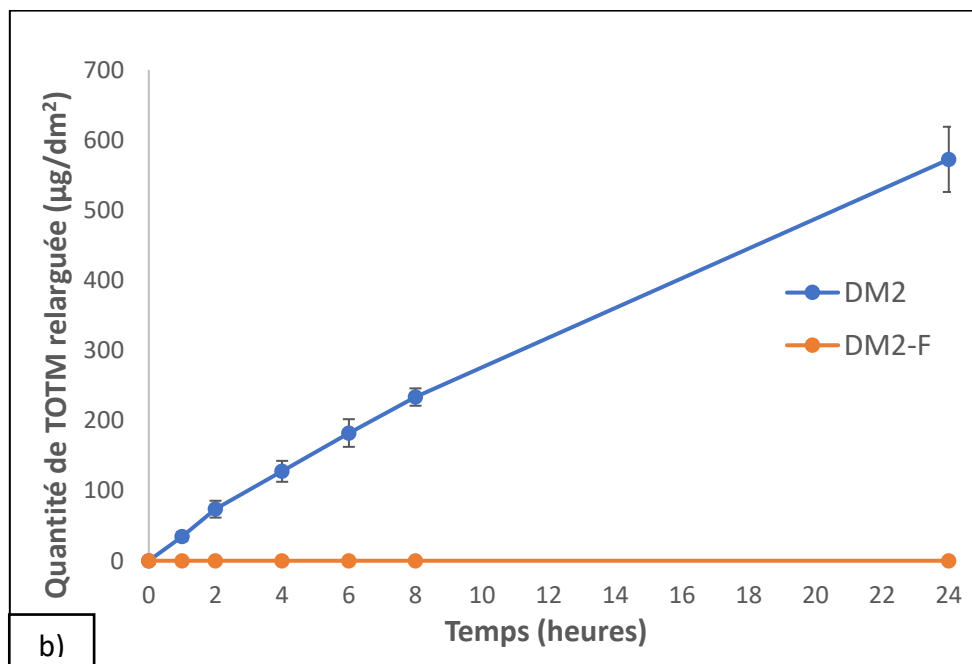
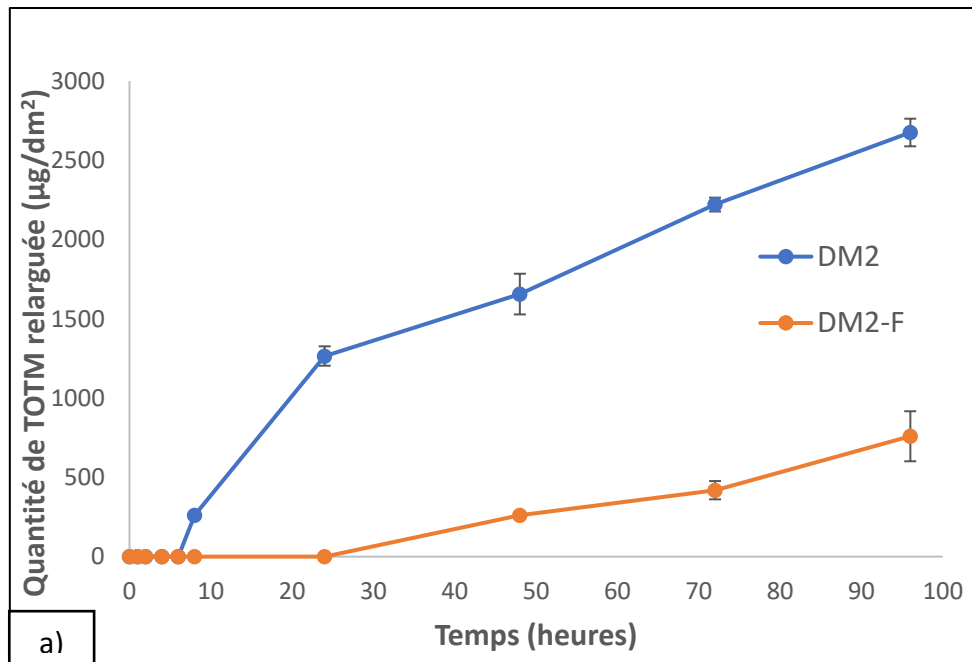
Dispositif médical	Plastifiant	Quantité de plastifiant (en g/100g de PVC plastifié) moyenne ± écart-type (n=3)	
		DM	DM-F
DM1	DEHT	39,75 ± 0,03	37,09 ± 0,02
DM2	TOTM	34,73 ± 0,01	31,45 ± 0,03
DM3	DINP	34,83 ± 0,02	34,1 ± 0,01
DM4	TOTM	36,68 ± 0,01	33,08 ± 0,03
DM5	DINCH	36,98 ± 0,01	35,83 ± 0,01

#### 3.2. Essais de migration

Les figures 44 à 48 représentent la quantité de plastifiant relarguée à partir de chaque DM avant et après fluoration selon les essais de migration en modes statique et dynamique.



**Figure 44 : Quantité de DEHT relarguée en  $\mu\text{g}$  par  $\text{dm}^2$ , à partir du DM1 avant (DM1) et après fluoruration (DM1-F) en fonction du temps a) mode statique, b) mode dynamique ( $n = 3$  ; moyenne  $\pm$  écart-type).**



**Figure 45 :** *Quantité de TOTM relarguée en  $\mu\text{g}$  par  $\text{dm}^2$ , à partir du DM2 avant (DM2) et après fluoruration (DM2-F) en fonction du temps a) mode statique, b) mode dynamique ( $n = 3$  ; moyenne  $\pm$  écart-type).*

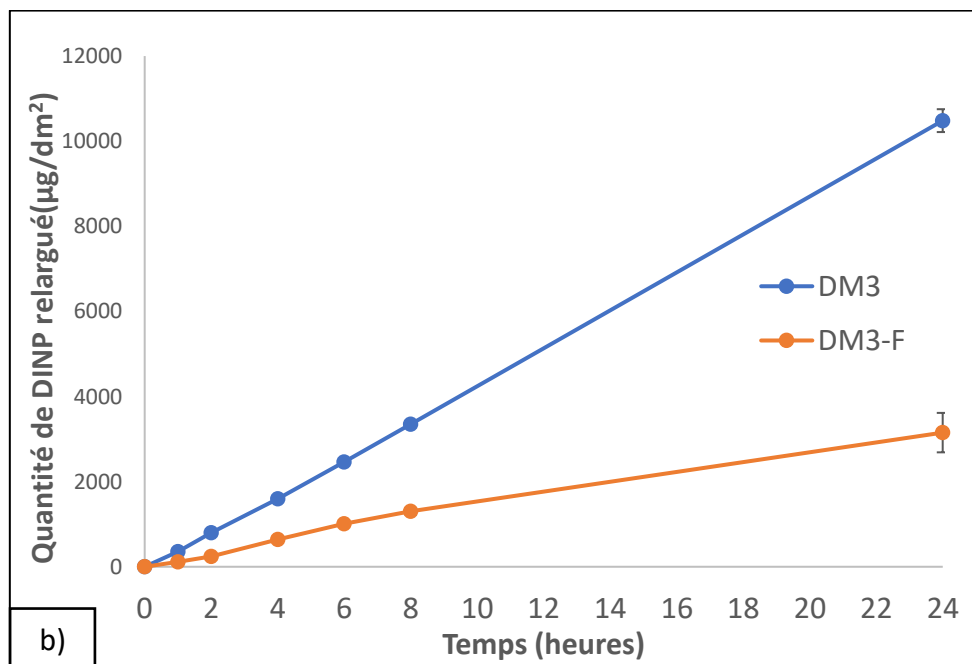
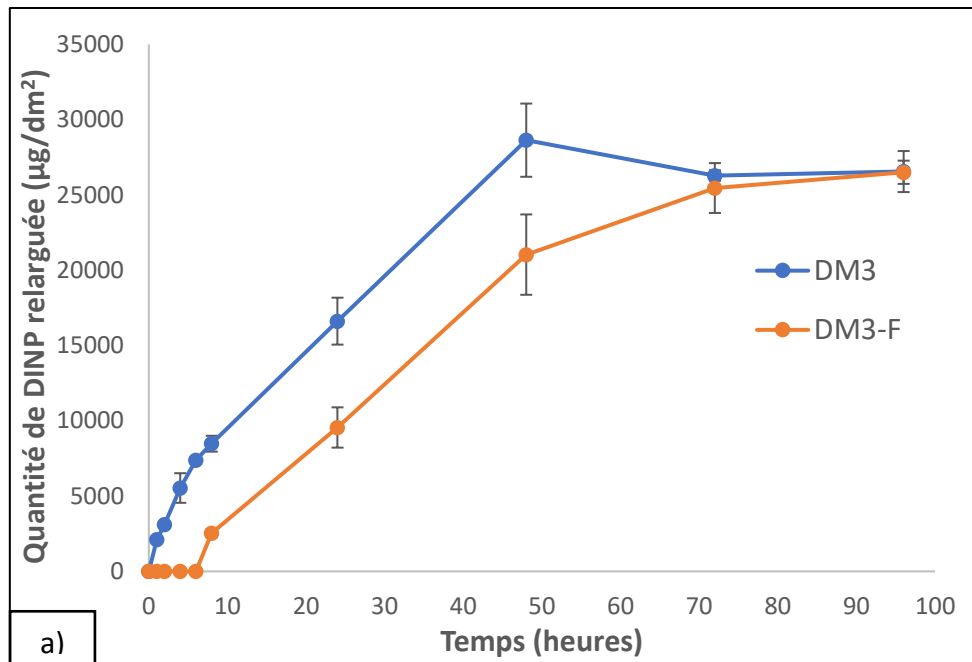
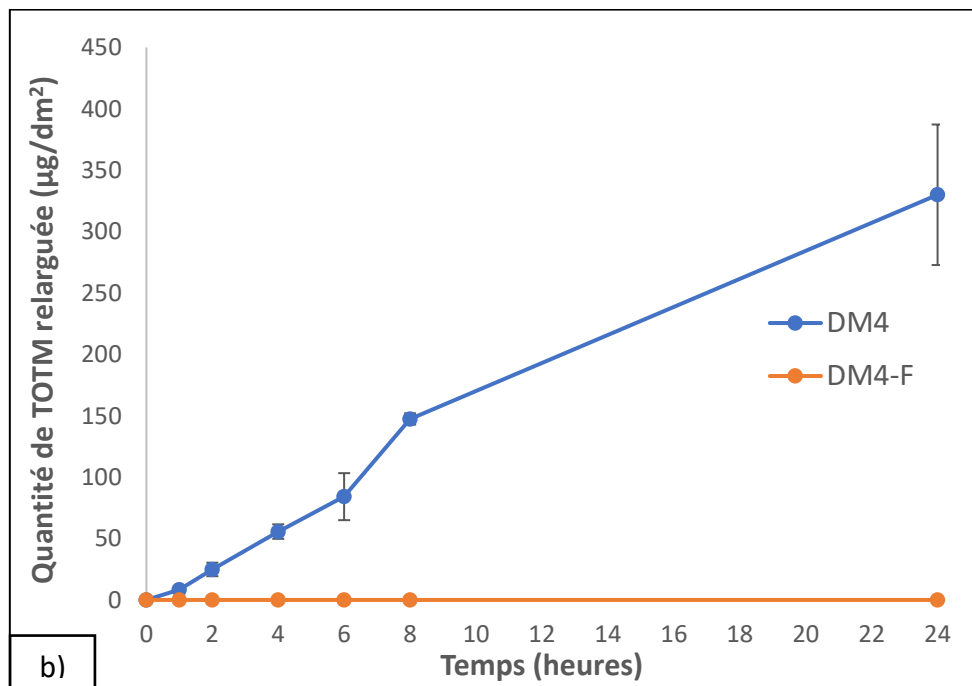
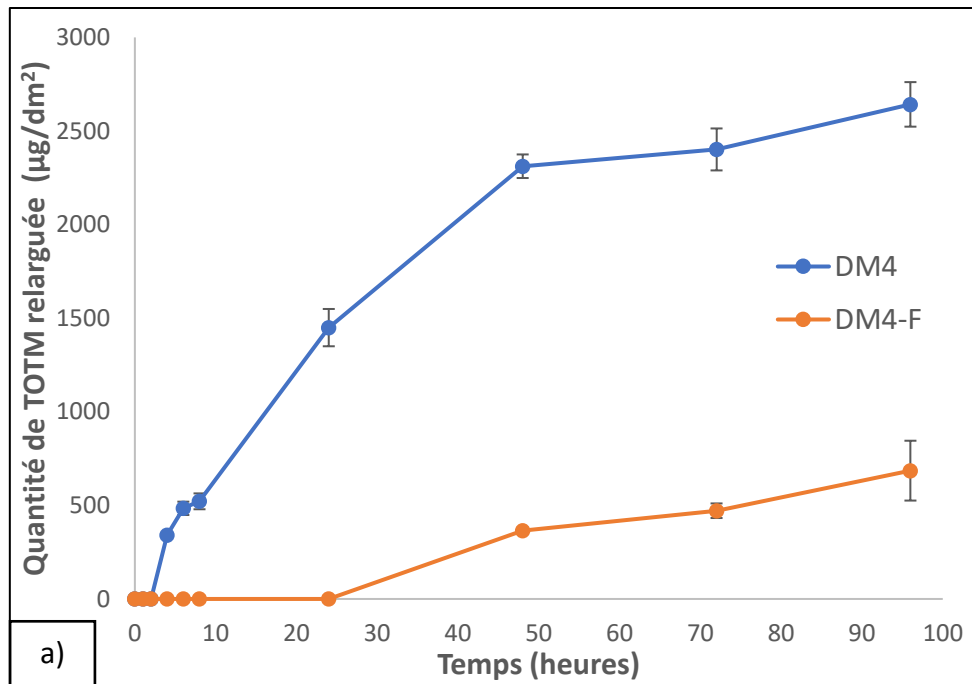
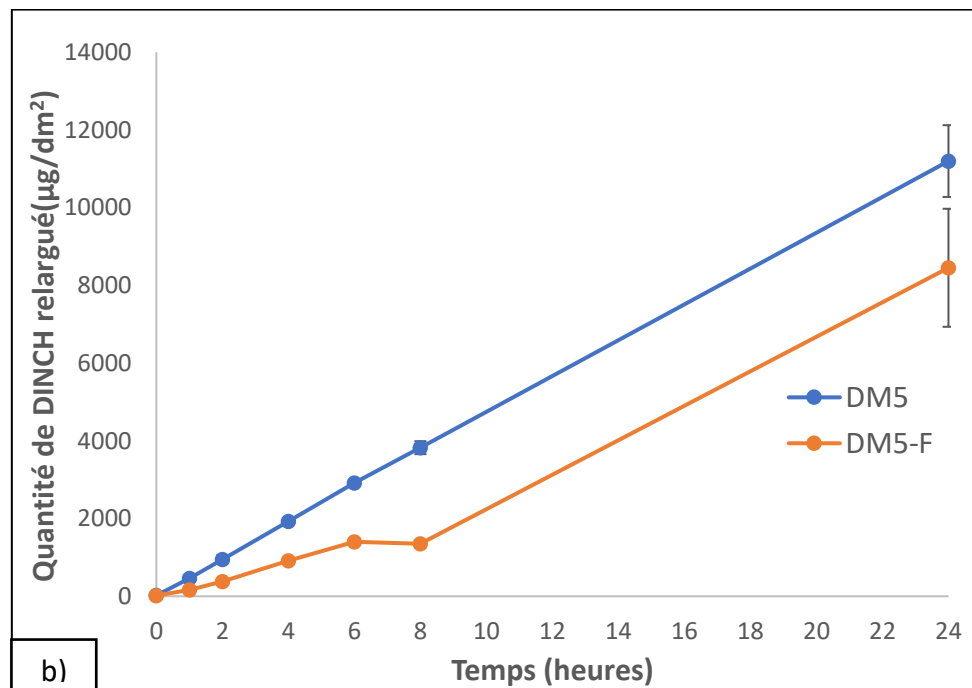
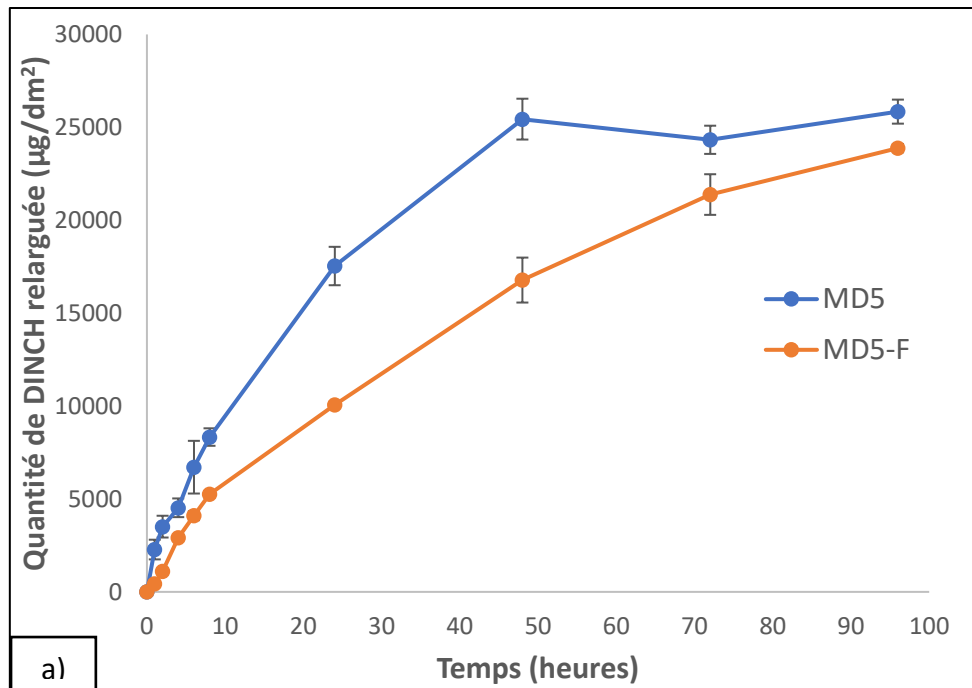


Figure 46 : Quantité de DINP relarguée en µg par dm<sup>2</sup>, à partir du DM3 avant (DM3) et après fluoruration (DM3-F) en fonction du temps a) mode statique, b) mode dynamique (n = 3 ; moyenne ± écart-type).





**Figure 47 :** *Quantité de TOTM relarguée en  $\mu\text{g}$  par  $\text{dm}^2$ , à partir du DM4 avant (DM4) et après fluoruration (DM4-F) en fonction du temps a) mode statique, b) mode dynamique ( $n = 3$  ; moyenne  $\pm$  écart-type).*



**Figure 48 :** *Quantité de DINCH relarguée en  $\mu\text{g}$  par  $\text{dm}^2$ , à partir du DM5 avant (DM5) et après fluoruration (DM5-F) en fonction du temps a) mode statique, b) mode dynamique ( $n = 3$  ; moyenne  $\pm$  écart-type).*

Après fluoration, la quantité de plastifiant libérée dans le simulant s'avère très nettement diminuer dans les deux conditions de migration avec les DM1, DM2 et DM4, plastifiés au DEHT ou au TOTM.

En outre, après 24 heures en mode statique, la quantité de TOTM relarguée dans les migrats des deux DM fluorés plastifiés au TOTM (DM2-F en PVC et DM4-F co-extrudé PVC/PE) est inférieure à la limite de quantification (LOQ) (0,5 µg/ mL).

En revanche, la cinétique de relargage semble être moins ralentie par la fluoration avec les DM3 et DM5, respectivement plastifiés au DINP et au DINCH, bien qu'un effet barrière s'illustre tout de même clairement.

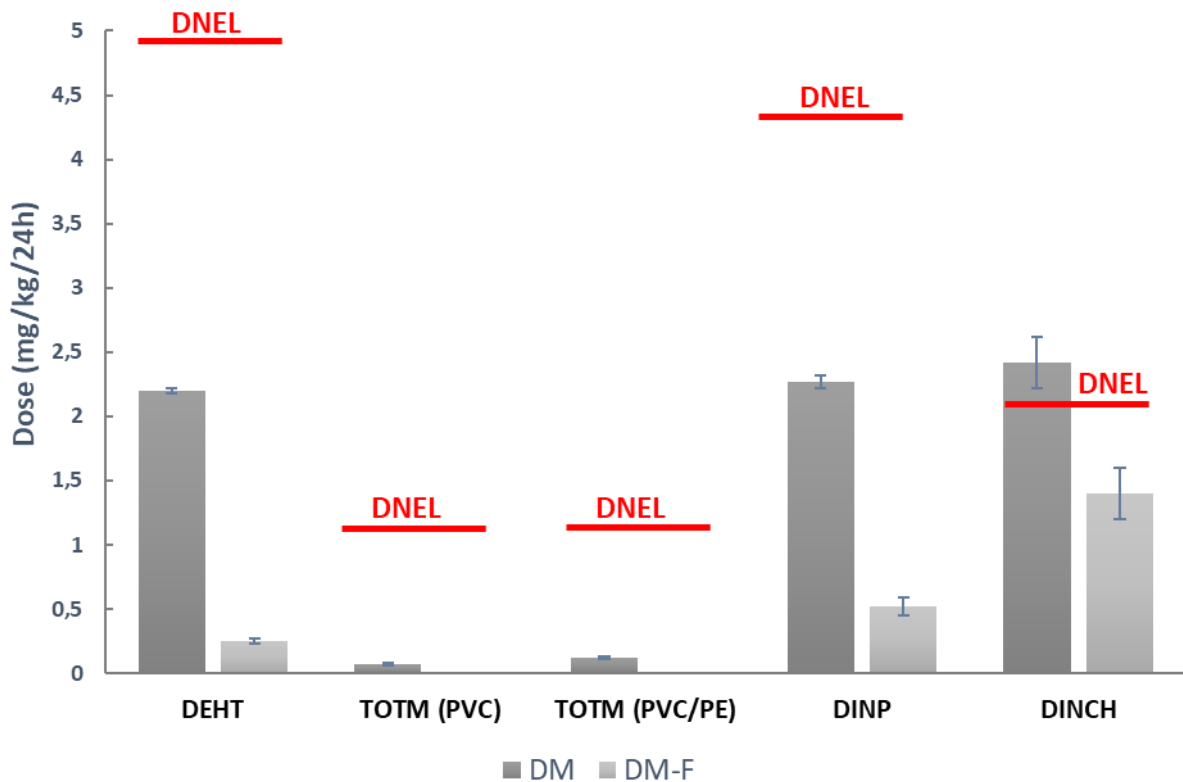
En se focalisant sur les conditions les plus proches des pratiques cliniques, les résultats en mode dynamique semblent extrêmement encourageants à partir également des DM1-F, DM2-F et DM4-F, l'ensemble des résultats s'avérant là aussi positif.

On note qu'après 24 heures en mode dynamique, durée critique à partir de laquelle une tubulure véhiculant des médicaments à base de lipides doit impérativement être changée, la quantité de TOTM relarguée dans les migrats de DM2-F et DM4-F est inférieure à la limite LOQ et peut donc être considérée comme quasi-nulle.

La fluoration des tubulures plastifiées au DINCH et au DINP, apporte des résultats plus modérés.

### 3.3. Estimation de l'exposition des patients aux plastifiants

Comme décrit dans une précédente section, les quantités de plastifiants relarguées avant et après fluoruration sont ici exprimées en mg / kg / 24h, pour comparaison avec la DNEL de chaque plastifiant et sont représentées sur la figure 49.



**Figure 49 : Quantité de plastifiant relarguée après 24 heures dans les tests de migration dynamique (mg / kg / 24h) comparée à la DNEL (Derived No-Effect Level) par voie orale de chaque plastifiant.**

Il est important de noter, à la lumière d'un tel graphique, que les quantités de plastifiants relarguées, exprimées en mg / kg / 24h, diminuent significativement après la fluoruration et ceci avec tous les DM testés.

Les doses d'expositions calculées pour le DEHT, le TOTM et le DINP s'avèrent inférieures à la DNEL avant ou après fluoruration alors que la quantité de DINCH, initialement supérieure à la DNEL pour le DM5 vierge, devient inférieure à celle-ci après fluoruration.

#### **4. Discussion**

Les résultats obtenus sont intéressants dans la mesure où ils démontrent que la fluoration est une méthode efficace pour prévenir la libération de plastifiants à partir de DM en PVC plastifié déjà commercialisés.

Il n'est pas surprenant de constater un pouvoir migratoire propre à chaque plastifiant, comme déjà montré dans les travaux de Bernard et al. (7) à partir d'études sur des DM non fluorés. Le DINP et le DINCH sont ainsi connus pour migrer plus intensément dans de telles conditions, et conduisent ici à des observations similaires, bien que leur quantité extraite globale pour un temps donné soit amoindrie par l'effet du traitement chimique de surface réalisé.

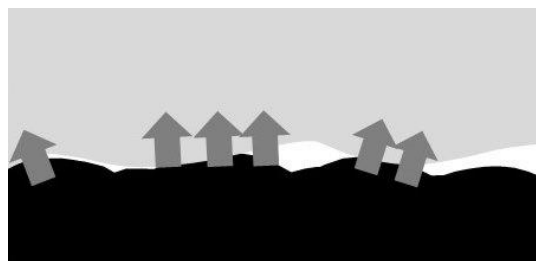
Les structures chimiques et les polarités des plastifiants jouent un rôle très important. Ces caractéristiques déterminent leurs interactions avec le polymère auquel ils sont mélangés. La polarité et, par voie de conséquence, la solubilité, sont les principales propriétés physico-chimiques qui influencent la migration des plastifiants à partir de la matrice de PVC. Les plastifiants ayant un Log P (coefficient de partage d'une molécule entre n-octanol et eau) positif migreront vers les liquides lipophiles tandis que les molécules ayant un Log P négatif migreront préférentiellement vers des solutions hydrophiles. Tous les plastifiants étudiés ici ont un Log P positif (tableau 1 page 29) et sont donc plutôt susceptibles de migrer vers les liquides lipophiles. Les chaînes alkyles plus longues ou des ramifications non polaires émanant d'unités structurales polaires, augmentent l'hydrophobicité de la molécule et réduisent sa solubilité dans les milieux aqueux et donc sa migration dans ces milieux (205). Le DINCH et le DINP ont des chaînes latérales de 9 atomes de carbone alors que le DEHT et le TOTM ont des chaînes latérales de 8 atomes de carbone.

Le rapport global oxygène-carbone, donne ainsi un bon reflet du pouvoir migratoire. DEHP, DEHT, DINP, DINCH et TOTM contiennent tous le même groupe polaire ester mais avec plus ou moins de groupes aliphatiques latéraux. Ainsi, selon l'étude de Rie Ito (206), l'encombrement stérique et le haut poids moléculaire du TOTM limitent sa migration par rapport aux autres plastifiants.

L'hypothèse la plus simple pour interpréter les bénéfices liés à la fluoration de surface consiste à considérer l'épaisseur fluorée comme une barrière de diffusion aux plastifiants, qui résulterait d'une affinité chimique réduite entre plastifiant de cœur, non fluoré, et son homologue halogéné de surface. Les résultats de mesure d'angle de contact, montrant l'étalement d'une goutte de

plastifiant sur la surface fluorée, ne sont toutefois guère en faveur d'une telle hypothèse. En outre, nos résultats suggèrent que la cinétique de migration des plastifiants évolue au cours du temps après fluoration. En effet, lors des essais en mode dynamique, le relargage au début s'avère fortement réduit par l'action de la fluoration mais les plastifiants semblent commencer à migrer plus rapidement après quelques heures, bien que la quantité relarguée reste toujours inférieure à celle trouvée à partir des DM vierges. Ce phénomène ne corrobore pas, lui non plus, cette première hypothèse. Une seconde hypothèse, en adéquation avec la modulation de la diffusion et qui pourrait également contribuer à l'interprétation du phénomène précédemment décrit consiste en un appauvrissement en plastifiant à la surface des DM, suite à sa consommation partielle par le fluor, ou en un appauvrissement de la forme soluble du plastifiant en raison de sa transformation chimique. Les plastifiants présents à l'intérieur de la matrice de PVC continuent ainsi à migrer mais depuis la profondeur de la tubulure, ralentissant temporairement leur occurrence dans la phase liquide.

L'état de surface post-fluoration que nous avons précédemment mis en évidence par microscopie nécessite la prise en considération d'une possible contribution additionnelle. En effet, l'augmentation importante de la rugosité est susceptible de limiter la surface de contact de la paroi interne de la tubulure avec un fluide en mouvement. Un tel phénomène peut s'anticiper à travers la mouillabilité non parfaite de la surface ou même à travers d'éventuelles turbulences créées par le mouvement du fluide sur les irrégularités de surface, pouvant engendrer localement et temporairement un processus un peu analogue à la cavitation. Le schéma qui suit illustre une telle limitation à un instant  $t$  des zones d'échange liquide/surface et donc de diffusion du plastifiant. L'érosion chimique provoquée par l'action du fluor pourrait donc être un facteur limitant efficace à la diffusion des plastifiants.



En outre, le mécanisme réactionnel de nature radicalaire de la fluoration peut impliquer, comme nous l'avons évoqué dans les aspects descriptifs du chapitre 1, une réticulation partielle au niveau de la couche de surface, jusque dans son épaisseur. Ce phénomène de « cross-linking »,

en arrimant les chaînes des constituants les unes aux autres réduit leur mobilité respective et donc leur interdiffusion, tout en limitant la diffusion d'autres composants entre ces mêmes chaînes devenues plus difficiles à écarter les unes des autres. Ceci constitue donc un ultime paramètre bloquant supplémentaire à considérer. En outre, la conversion de C-H en C-F entraîne une barrière de diffusion chimique plus élevée en raison de la différence de tailles entre l'hydrogène et le fluor. Les nouvelles liaisons créeront un encombrement stérique qui laissera moins facilement les plastifiants passer.

Bien que les hypothèses faites restent spéculatives, une combinaison de ces différents facteurs n'est pas à exclure, sans possibilité immédiate d'identifier l'élément clef responsable des propriétés observées.

Les quantités de plastifiants retrouvées dans les migrats des essais en mode dynamique nous ont permis d'estimer la dose de plastifiants à laquelle est susceptible d'être exposé un patient *via* ces tubulures de perfusion. Cette dose a été comparée aux valeurs de référence de DNEL. Les valeurs de DNEL sont normalement calculées sur la base des descripteurs de dose issus des études chez l'animal, telles que les doses sans effet nocif observé (NOAEL) en tenant compte des différences entre les données animales et l'exposition humaine, et en appliquant des facteurs liés aux incertitudes. Notons cependant que les valeurs utilisées ici sont élaborées à partir des études toxicologiques faites sur les animaux et ne permettent pas toujours de prédire une toxicité chez l'homme en raison de la diversité physiologique. Nos valeurs de référence ne sont donc qu'indicatives. Dans un tel cas, le principe de précaution implique de retrouver la dose minimale possible de plastifiants dans les liquides de perfusion, quand bien même une DNEL ne s'avère pas dépassée au travers de l'utilisation de certains des DM vierges (DM1, DM2, DM3 et DM4). Leur traitement chimique par fluoration conserve donc un intérêt certain.

De même, on notera que l'estimation de la dose d'exposition a été faite chez un adulte de 60 kg mais sera très notablement différente si on la considère pour un nouveau-né avec un faible poids (la moyenne à la naissance est aux alentours de 1,5 kg). Ainsi, si le DM est utilisé en unité de soins intensifs néonatale, la quantité de plastifiant à laquelle le nouveau-né pourrait être exposé pourrait être toxique, d'où l'intérêt d'un procédé minimisant dans tous les cas la quantité possible de plastifiant relarguée à partir des DM.

Enfin, notons que puisque les DM ne sont pas tous constitués des mêmes plastifiants, les dangers potentiels d'une multi exposition à un mélange de plastifiants devrait également être considérés. En effet, l'utilisation simultanée de DM plastifiés de natures diverses dans les

services cliniques pourrait ainsi exposer les patients à un risque de toxicité plus élevé. Les DM devraient donc relarguer le minimum possible de plastifiants afin de pallier les risques d'accumulation de toxicité. La fluoration permet de diminuer le maximum de dose de plastifiants migrée à partir des DM.

Si nous avons jusqu'ici évoqué la toxicité potentielle des plastifiants dans un cadre général, le risque toxique le plus avéré (pour l'instant) concernant l'exposition des patients aux plastifiants est celui lié aux effets perturbateurs endocriniens. Plusieurs études ont mis ainsi en évidence ceux des métabolites du DINP et du DINCH chez l'homme (207–210). Ces plastifiants pourraient donc exposer les patients à un effet perturbateur endocrinien qui peut suivre des courbes non monotones et être présent à très faibles doses. Il est donc à craindre qu'une future législation puisse prochainement limiter leur usage, restreignant davantage la gamme des plastifiants autorisés aux seuls DEHT et TOTM. Auquel cas il est intéressant de remarquer que les résultats les plus probants, avec les DM que nous avons testés, sont précisément ceux axés sur ces derniers plastifiants.

Rappelons pour terminer que des méthodes substitutives dédiées à la limitation de la migration des plastifiants à partir des DM, et décrites dans le chapitre 1, peuvent induire des défauts de souplesse, d'adhérence de revêtement, ou engendrer des difficultés de scale-up. Le procédé développé dans ce travail permet d'éviter nombre de problèmes rencontrés lors de précédentes études grâce à l'obtention vraisemblable d'un gradient halogéné, donc sans interface avec la matrice sous-jacente, à des propriétés mécaniques préservées et à sa simplicité de mise en œuvre « one-pot ».

### **5. Conclusion**

Notre travail révèle les avantages considérables d'un traitement par fluoration pour limiter la migration des plastifiants à partir des DM en PVC plastifié. Ce traitement a montré des résultats très intéressants prouvant l'efficacité d'une couche barrière créée par fluoration. Cependant, la sécurité de l'utilisation médicale des nouveaux matériaux ainsi élaborés nécessite une étude de la toxicité potentielle des DM fluorés, qui fera donc l'objet d'un ultime chapitre.



## **Chapitre 4 : Etude de toxicité**

## **1. Objectif**

L'objectif de la dernière étape de notre travail consiste à vérifier la sécurité des DM en PVC plastifié après la fluoration.

Ce chapitre présente donc l'étude de la toxicité de ces nouveaux matériaux selon deux volets : l'analyse de leur cytotoxicité en utilisant le test au bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényl tétrazolium (MTT) et la lignée cellulaire (lignée cellulaire L929) décrite dans la norme EN ISO 10993-5 relative à l'évaluation biologique des dispositifs médicaux (partie 5 : cytotoxicité *in vitro*) ainsi que la recherche d'éventuels composés fluorés, potentiellement indésirables, qui pourraient migrer à partir des DM fluorés.

## **2. Matériels et méthodes**

### **2.1. Cytotoxicité *in vitro* des dispositifs médicaux**

Nous avons étudié la cytotoxicité des DM avant et après fluoration en utilisant le test MTT (réf: M2128) selon la norme EN ISO 10993-5 (211).

#### **2.1.1. Culture cellulaire**

La lignée cellulaire utilisée pour les tests consiste en des fibroblastes de souris L929 (référence : 85011425, laboratoires Sigma Aldrich, France). Elle doit être congelée à -80 °C et doivent être exempte de mycoplasmes.

##### **❖ Décongélation et mise en culture des cellules**

La décongélation des cellules se fait 1 à 2 minutes au bain-marie à 37° C. Dans un flacon de 15 ml, mettre 5 ml de milieu préparé à l'avance contenant le milieu Eagle modifié de Dulbecco (DMEM) (Life Technologie SAS, France) supplémenté avec 20% de sérum de veau fœtal (SVF) (Life Technologie SAS, France), 1% de pénicilline (Life Technologie SAS, France) et 1% de glutamine (Life Technologie SAS, France) et rajouter la totalité des cellules. Compter les cellules au microscope optique en mettant 10 µL dans une cellule de Malassez. Les cellules L929 seront ensuite cultivées dans une boîte de culture cellulaire de 25 mL Thermo Scientific™ Nunc™ EasYFlasks™ (Fisher Scientific, France) (figure 50) dans une étuve à 37 ° C sous 5% de dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>).



**Figure 50 : Image d'une boîte de culture cellulaire de Thermofischer.**

❖ Trypsination et entretien des cellules

Préparer le milieu DMEM complet qui contient le DMEM supplémenté avec 10% de SVF, 1% de pénicilline et 1% de glutamine. Ce mélange sera le milieu de culture qui va servir pour toutes les étapes suivantes de la culture cellulaire.

L'aspect des cellules est observé au microscope pour vérifier que le tapis cellulaire est uniforme et confluent. A l'aide d'une pipette, enlever la totalité du milieu d'entretien sans toucher la couche cellulaire. Rincer la couche adhérente pour éliminer les traces du SVF à l'aide du tampon phosphate salin (PBS). Ajouter 3 mL de trypsine qui va servir à décoller les cellules et incuber 10 min à l'étuve (temps nécessaire pour cette lignée cellulaire selon les recommandations du fournisseur). Quand les cellules sont bien décollées, ajouter le SVF afin de stopper l'action de la trypsine. Aspirer et refouler à la pipette afin de détacher les cellules du support et récupérer la suspension cellulaire dans un tube Falcon<sup>®</sup> adapté au volume cellulaire. Laver avec le PBS afin de récupérer les cellules restantes. Centrifuger à 400 g pendant 10 min et à +4 °C. Enlever le surnageant et récupérer le reste avec 1 mL du milieu de culture. Les cellules sont énumérées à l'aide de la cellule de Malassez. Selon le nombre de cellules trouvées, répartir à quantité égale dans des boîtes de culture cellulaire de 75 mL et rajouter 15 mL du milieu dans chaque boîte. Ces boîtes sont cultivées à 37 °C sous 5% de CO<sub>2</sub>.

Tous les 2-3 jours, les cellules sont observées au microscope et le milieu de culture changé. Les cellules sont repiquées à confluence.

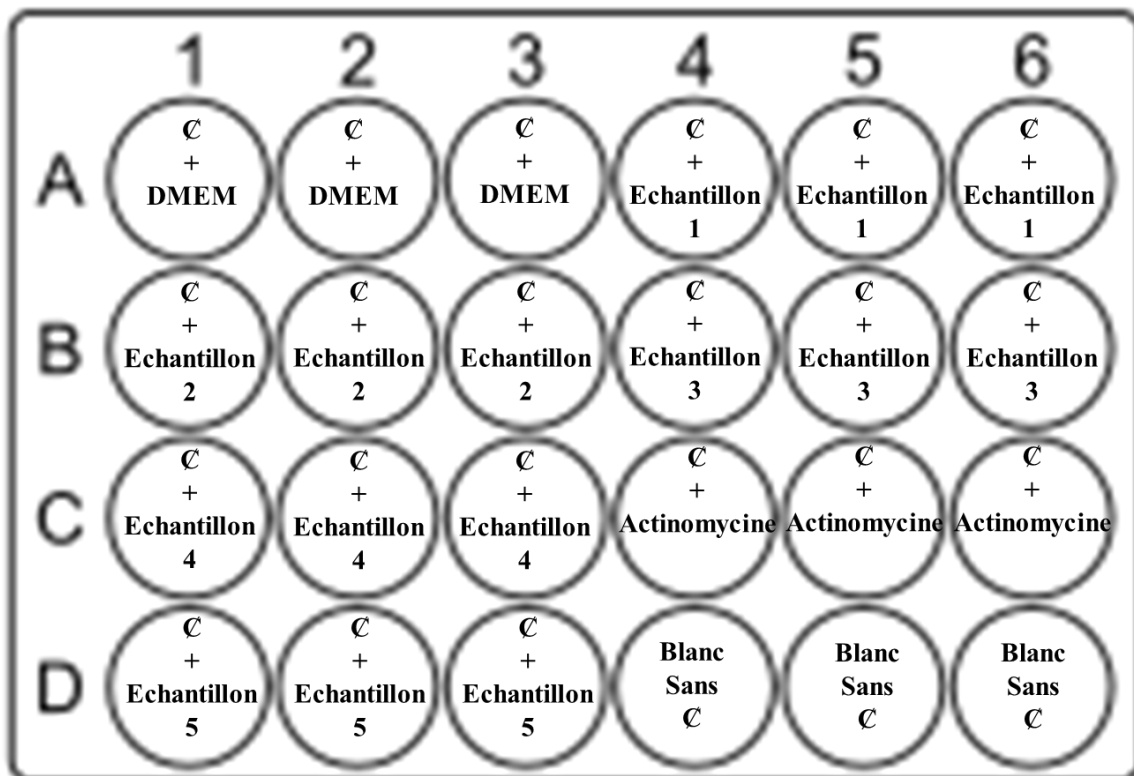
### **2.1.2. Test MTT**

Les cellules ont étéensemencées dans des plaques de 24 puits avec 10<sup>4</sup> cellules / puits et placées en incubation dans une étuve pendant 24 heures afin de former une monocouche semi-confluyente qui va tapisser le fond des puits de la plaque. Après 24 h, les milieux ont été retirés et remplacés par (figure 51) :

- 1- Un contrôle positif : triplicat de cellules dans 100  $\mu$ L de milieu complet (A1 à A3).
- 2- Test : triplicat d'échantillons ronds de tubulure non fluorés (5 mm) déjà coupés et stérilisés\* à basse température par gaz plasma et peroxyde d'Hydrogène au Sterrad® (ASP Advanced Sterilization Products, Johnson & Johnson) auxquels nous avons rajouté 100  $\mu$ L de milieu complet (A4 à C3 et D1 à D3).
- 3- Test : triplicat d'échantillons ronds de tubulure fluorés (5 mm) déjà coupés et stérilisés (Sterrad®) auxquels nous avons rajouté 100  $\mu$ L de milieu complet (A4 à C3 et D1 à D3).
- 4- Un contrôle négatif : triplicat de milieu complet supplémenté d'actinomycine (C4 à C6).
- 5- Un blanc : triplicat dépourvu de cellules contenant uniquement le DMEM (D4 à D6).

Les cellules ont alors été à nouveau incubées pendant 24 heures à 37 °C sous 5% de CO<sub>2</sub>.

\* : La stérilisation est nécessaire pour enlever toute source de contamination due à la manipulation des échantillons ce qui présente un problème très courant en culture cellulaire et pour l'éviter, il est indispensable d'adopter une bonne technique de travail stérile et de manipuler les cultures avec précaution.



**Figure 51 : Plan de plaque de culture cellulaire ; A1 à A3 : Cellules L929 (C)+milieu complet milieu Eagle modifié de Dulbecco (DMEM) ; A4 à C3 et D1 à D3 : Cellules L929 + échantillon à tester ; C4 à C6 : Cellules L929 + Actinomycine ; D4 à D6 : Blanc sans cellules L929.**

Le réactif MTT a été utilisé à une concentration de 5 mg / mL dans le PBS. A la fin des cultures cellulaires, les milieux ont été retirés et 30 µL du réactif MTT ont été ajoutés à chaque puit. Les cellules ont ensuite été incubées pendant 3 h à 37 °C sous 5% de CO<sub>2</sub>. Le réactif MTT a été retiré et 200 µL de diméthylsulfoxyde (DMSO) ont été ajoutés à chaque puit. Après 1 h de dissolution du formazan, la densité optique (DO) de chaque puit a été mesurée à 570 nm à l'aide d'un lecteur de plaques (spectrophotomètre VICTOR™ Multilabel HTS Counter, PerkinElmer).

Dans les cellules viables, le MTT hydrosoluble jaune est réduit par métabolisme en formazan bleu-violet insoluble. Le nombre de cellules viables correspond à l'intensité de couleur déterminée par des mesurages photométriques, après dissolution du formazan dans de l'alcool. Le pourcentage de viabilité est calculé selon l'équation suivante :

$$\% \text{ de viabilite} = \frac{DO_{570e}}{DO_{570b}}$$

Avec

DO<sub>570e</sub> : valeur moyenne de la densité optique mesurée de l'échantillon d'essai.

DO<sub>570b</sub> : valeur moyenne de la densité optique mesurée des blancs.

Si le pourcentage de viabilité est < 70 %, l'échantillon est cytotoxique.

### ***2.1.3. Analyse statistique***

Les expériences ont été réalisées en triplicat et répétées au moins deux fois. Les différences de pourcentages de viabilité ont été analysées en utilisant le test non paramétrique de Mann-Whitney. Une valeur p inférieure à 0,05 a été considérée comme significative.

### ***2.2. Cytotoxicité in vitro des migrats***

Le même test MTT décrit dans le paragraphe précédent a été effectué en remplaçant les échantillons de DM par les migrats issus des essais de migration en mode dynamique (voir chapitre 3, page 105). Ces migrats sont des mélanges d'eau/ éthanol (50/50) (v/v). Or, l'éthanol est connu pour être cytotoxique même à des faibles quantités (212). Ces solutions ne peuvent donc pas être mises directement en contact avec les cellules et les migrats ont par conséquent été évaporés sous flux d'azote. Les résidus ont été repris par un solvant permettant une bonne solubilité des plastifiants sans être cytotoxique pour les cellules à la concentration utilisée. Le diméthyle sulfoxyde DMSO a été utilisé à cette fin (213). Des tests de solubilité ont montré que

les plastifiants étaient solubles jusqu'à une concentration de 1% dans le DMSO (214). Au-delà de cette concentration, le DMSO pourrait altérer la viabilité cellulaire. Les résidus ont été repris par le milieu de culture contenant 1% de DMSO. Pour éviter les biais, tous les tests ont été comparés à un contrôle DMSO (milieu DMEM complet supplémenté en DMSO à la même concentration).

La plaque de 24 puits contient donc :

- 1- Un contrôle positif : triplicat de cellules dans 100  $\mu$ L de milieu complet
- 2- Test : triplicat de 100  $\mu$ L d'extraits après les essais de migration dynamique à partir des DM non fluorés qui ont été évaporés et repris par le milieu de culture contenant 1% de DMSO.
- 3- Test : triplicat de 100  $\mu$ L d'extraits après les essais de migration dynamique à partir des DM fluorés qui ont été évaporés et repris par le milieu de culture contenant 1% de DMSO.
- 4- Un contrôle négatif : triplicat de milieu complet supplémenté d'actinomycine.
- 5- Un blanc : triplicat dépourvu de cellules contenant uniquement le DMEM.
- 6- Un contrôle DMSO : triplicat de milieu complet supplémenté de 1% de DMSO.

- ***Analyse statistique***

Les expériences ont été réalisées en triplicat et répétées au moins deux fois. Les différences de pourcentages de viabilité ont été analysées en utilisant le test non paramétrique de Mann-Whitney. Une valeur p inférieure à 0,05 a été considérée comme significative.

### ***2.3. Recherche de dérivés fluorés par RMN liquide $^{19}\text{F}$***

Afin de voir si des composés fluorés peuvent migrer à partir des DM traités, et donc faire partie des espèces relarguées dans une solution de perfusion, des tests en conditions d'extraction totale des plastifiants ont été effectués. La détection éventuelle de composés fluorés dans l'extrait ainsi obtenu a ensuite été réalisée par RMN  $^{19}\text{F}$ . Pour chaque DM fluoré, un échantillon de 10 cm a été mis dans une fiole jaugée avec QSP 100 mL de chloroforme deutéré ( $\text{CDCl}_3$ ) pour faire une extraction totale. Après 2 heures, 2 mL ont été prélevés et les spectres RMN  $^{19}\text{F}$  ont été réalisés en phase liquide avec un spectromètre Bruker Avance 400 MHz.

### ***2.4. Recherche des plastifiants fluorés par GC-MS***

Dans le même but, mais avec une optique d'identification plus précise d'espèces fluorées potentiellement relargables à partir des DM traités, une recherche similaire a été réalisée en

parallèle par SM. Un échantillon d'environ 10 mg de tubulure fluorée en PVC est découpé au scalpel puis pesé précisément. L'échantillon est mis en contact dans une fiole jaugée bouchée à température ambiante (25 °C) durant 1 heure avec QSP 25 mL de chloroforme contenant l'étalon interne le butyl-benzyl-phthalate (BBP) à 2 µg / mL. Après une heure de contact, les échantillons sont ensuite analysés en GC-MS selon le protocole décrit antérieurement (méthode de Bordeaux et al. (46)) en utilisant le mode scan.

C'est un mode dans lequel on réalise un balayage sur une gamme de masse prédéterminée. Dans ce cas, le quadripôle ne joue pas un rôle de filtre et il laisse passer tous les ions produits dans la source. On analyse donc l'ensemble des rapports masse/charge (m/z). Le résultat est un chromatogramme fournissant une intensité totale détectée en fonction du temps. La gamme de masse choisie était entre 50 et 500 g/mol. Le logiciel Turbo mass que nous utilisons contient une bibliothèque de spectres de masses de référence selon le NIST (National Institute of Standards and Technology) ce qui permet d'identifier les espèces sur les spectres à partir des rapports m/z des fragments retrouvés.

Les migrants récupérés après 24 heures des essais de relargage en mode dynamique ont été également analysés en GC-MS avec le mode scan.

### ***2.5. Dosage des ions fluorures par potentiométrie***

Enfin, toujours dans un but de recherche de composés fluorés potentiellement relargables au sein des solutions de perfusion à partir des DM traités, nous avons porté une attention particulière aux ions fluorures, en raison des aspects toxicologiques qui lui sont propres et qui ont été évoqués dans le chapitre 1. Nous avons opéré cette recherche en milieu aqueux, le plus susceptible de le solubiliser.

#### **- Méthode**

La détection et auquel cas le dosage des fluorures ont été réalisés en utilisant une électrode sélective ionique. Cette sonde mesure la concentration en fluorures dans les solutions aqueuses entre 0,01 mg/L et 19000 mg/mL de F<sup>-</sup>. Nous n'avons pas réalisé la recherche des fluorures dans les migrants des essais de relargage en mode dynamique (chapitre 3) étant donné que le simulant utilisé était un mélange eau / éthanol et donc pourrait avoir un effet de matrice lié au solvant. En outre, les béchers utilisés étaient en verre ce qui pourrait interférer avec les résultats, les ions F<sup>-</sup> réagissant avec le verre (SiO<sub>2</sub>).

#### **- Etalonnage de l'appareil :**

Dans un bécher contenant un barreau magnétique, à 25 mL de solution d'étalonnage est ajouté un sachet de tampon d'ajustement de la force ionique totale (TISAB). La solution est suffisamment agitée, puis l'étalonnage de l'appareil se déroule avec 3 concentrations (0,01 mg/L ; 0,1 mg/L et 1 mg/L).

### Dosage

Dans un bécher en téflon, un sachet de TISAB est dissout dans 25 mL d'eau. Un échantillon de 10 cm de DM fluoré est alors immergé dans cette solution. Les mesures sont prises pendant 24 heures pour établir une cinétique de relargage de fluorures suffisante.

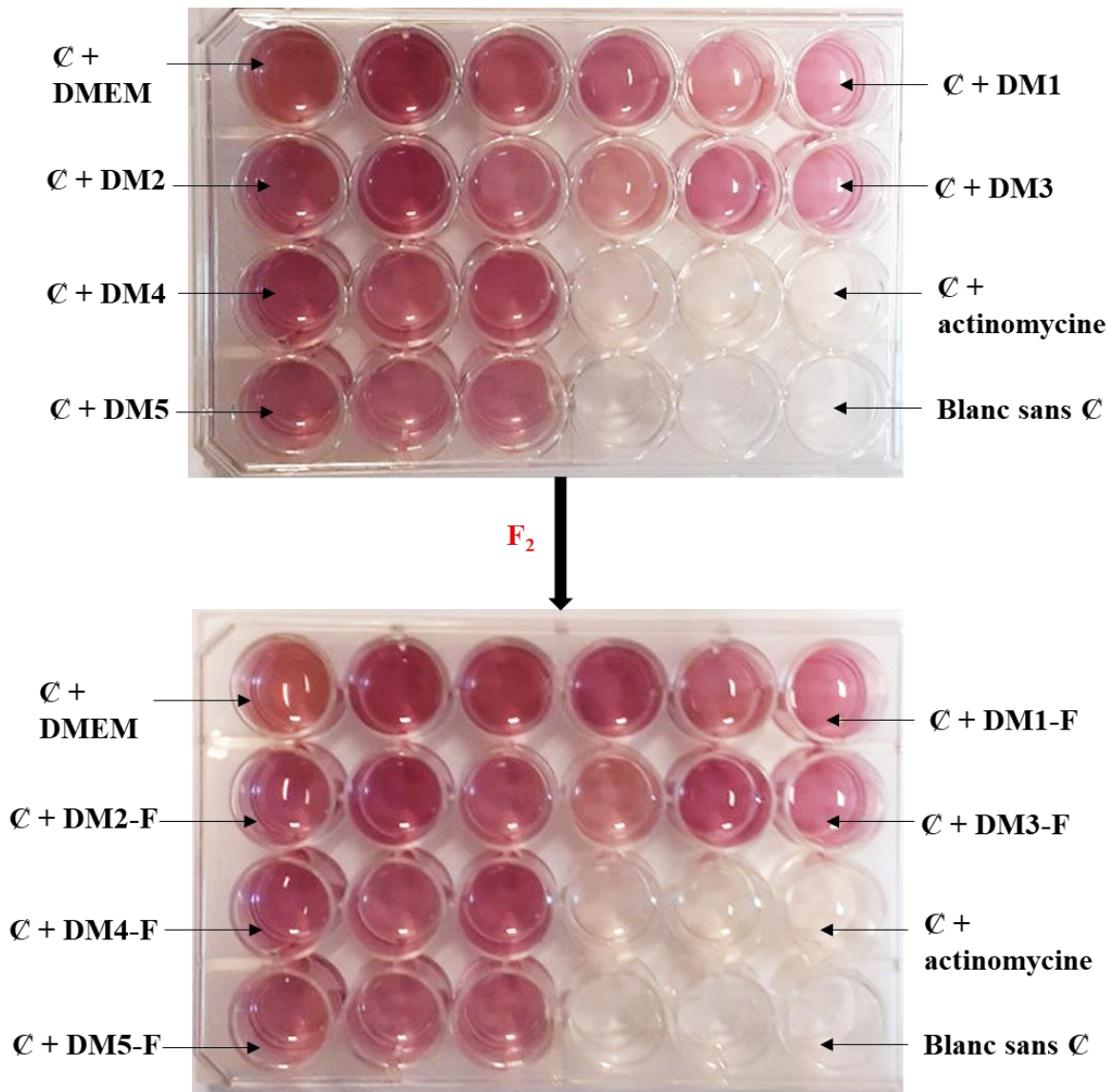
Nous n'avons pas pu faire le dosage en triplicat sur tous les échantillons par manque de tubulures fluorées. Le dosage a été effectué en triplicat pour les deux échantillons qui relarguent le plus de plastifiant, soit DM3-F et DM5-F et une seule fois pour les DM1-F, DM2-F et DM4-F.

## **3. Résultats**

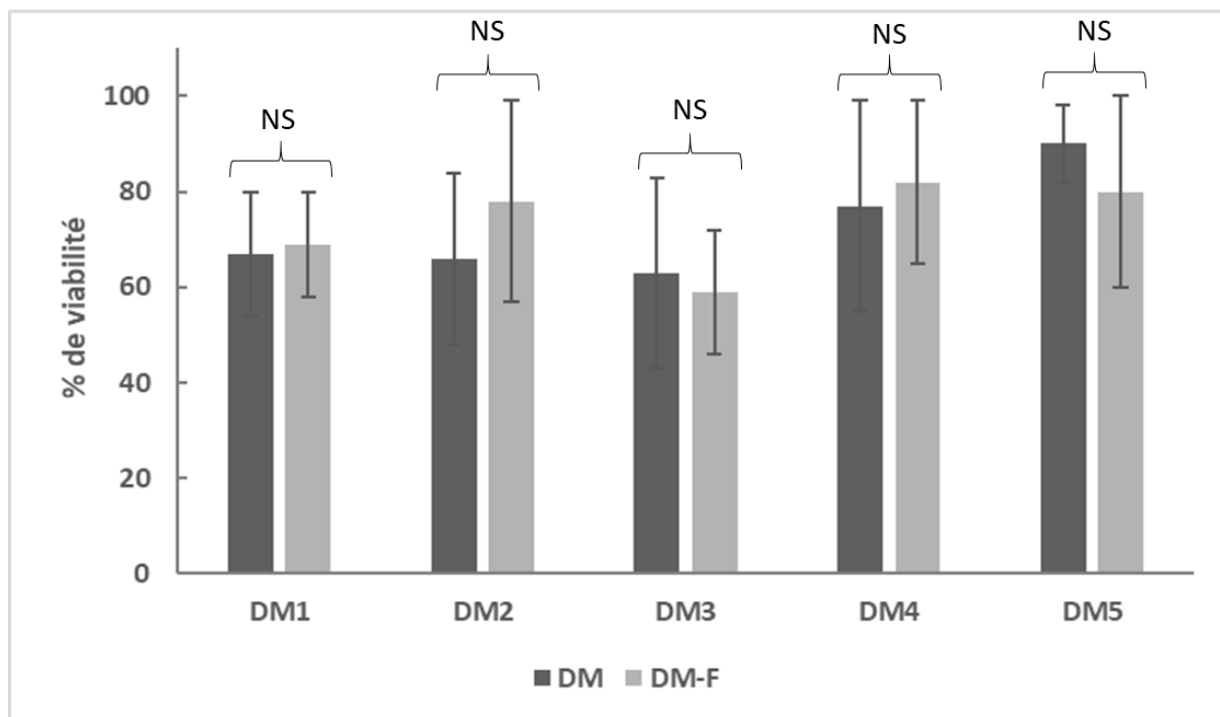
### **3.1. Cytotoxicité *in vitro* des dispositifs médicaux**

Les figures 52 et 53 montrent les résultats du test MTT réalisé sur des cellules L929 cultivées en présence des DM en PVC plastifié vierges et fluorés après 24 heures de contact.





*Figure 52 : Aspect des plaques de culture cellulaire après le test de cytotoxicité. Cellules L929 (C)+milieu complet milieu Eagle modifié de Dulbecco (DMEM) ; Cellules L929 + échantillon à tester (DM 1- DM5 ; DM1-F - DM5-F) ; Cellules L929 + Actinomycine ; Blanc sans cellules L929.*

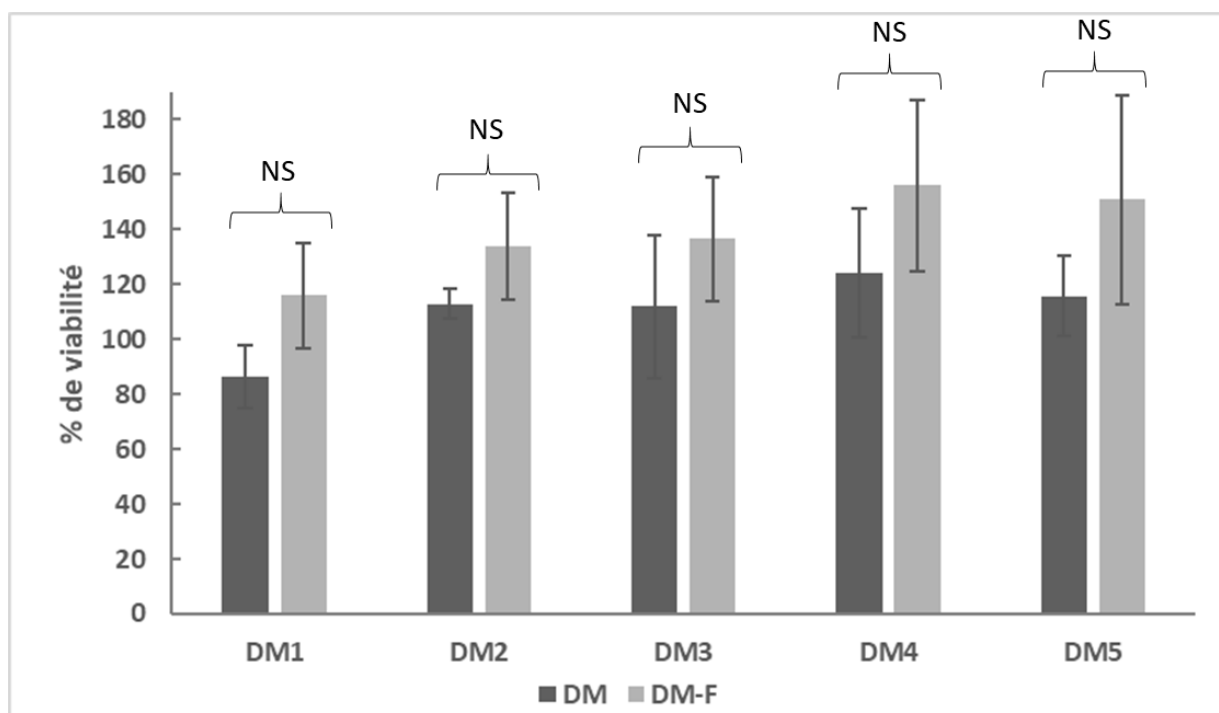


**Figure 53 : Test de cytotoxicité des dispositifs médicaux vierges (DM) et fluorés (DM-F). Résultats de l'analyse de la viabilité cellulaire à l'aide du test MTT. Les cellules L929 ont étéensemencées à  $10^4$  cellules / puits et cultivées pendant 24 heures. NS : non significatif  $p > 0,05$ .**

Selon les tests de viabilité après 24 heures, les DM fluorés se sont révélés non cytotoxiques par rapport au contrôle contenant uniquement des cellules L929 avec le milieu de culture. Aucune différence de cytotoxicité n'a été observée entre les DM fluorés et les non fluorés ( $p > 0,05$ ).

### 3.2. Cytotoxicité *in vitro* des migrants

La figure 54 représente les résultats du test MTT de la cytotoxicité des migrants après 24 heures de contact.

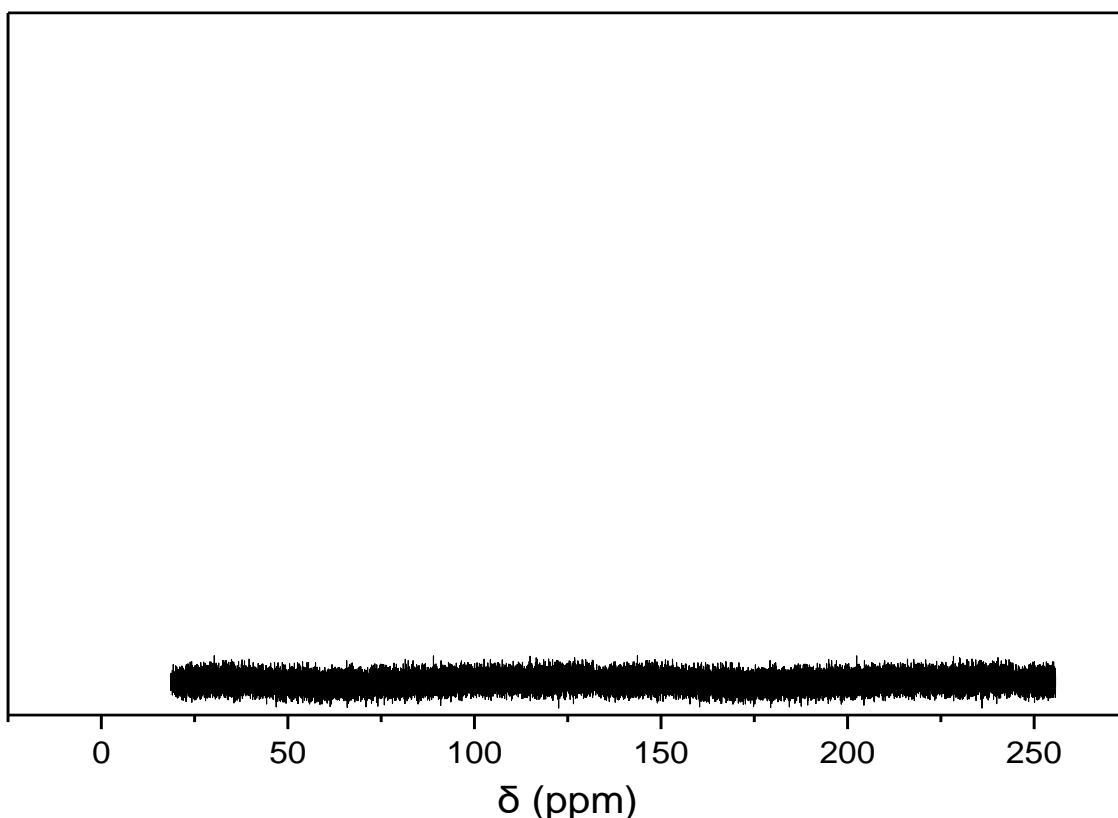


**Figure 54 : Test de cytotoxicité des migrants des dispositifs médicaux vierges (DM) et fluorés (DM-F). Résultats de l'analyse de la viabilité cellulaire à l'aide du test MTT. Les cellules L929 ont étéensemencées à  $10^4$  cellules / puits et cultivées pendant 24 heures. NS : non significatif  $p > 0,05$ .**

Selon les tests de viabilité après 24 heures, les migrants des DM fluorés ainsi que des DM non traités se sont révélés non cytotoxiques par rapport au contrôle contenant uniquement des cellules L929 avec le milieu de culture. Il n'y a pas de différence significative entre la viabilité cellulaire des échantillons vierges et fluorés.

### 3.3. Recherche de dérivés fluorés par RMN liquide $^{19}\text{F}$

Un spectre RMN liquide  $^{19}\text{F}$ , obtenu après extraction en milieu  $\text{CDCl}_3$ , est représenté dans la figure 55.



**Figure 55 : Spectres RMN liquide  $^{19}\text{F}$  de l'extrait en milieu chloroforme pendant 2h de DM1-F.**

Les spectres RMN du  $^{19}\text{F}$  enregistrés sur les différents extraits chloroformiques des DM fluorés présentent tous le même aspect que celui illustré ci-dessus et n'ont donc pas montré de pics caractéristiques de liaisons fluorées, ce qui prouve l'absence de composés fluorés détectables dans la solution analysée.

### **3.4. Recherche des plastifiants fluorés par GC-MS**

Les chromatogrammes des migrants après les essais de migration dynamique n'ont pas montré de pics. Pour les échantillons DM2-F et DM4-F, la concentration en plastifiants retrouvée après le dosage par GC-MS (chapitre 3) était inférieure à la limite de quantification. Pour les DM1-F, DM3-F et DM5-F, les concentrations en plastifiants étaient respectivement de 3,9  $\mu\text{g/mL}$ , 12  $\mu\text{g/mL}$  et 35,21  $\mu\text{g/mL}$ . Avec le mode scan utilisé, plus nous réalisons un balayage de masse sur une gamme large, moins la technique est sensible.

Le chromatogramme obtenu après une extraction dans le chloroforme de DM1-F montre un seul pic qui apparait vers 6,45 min.



**Figure 56 : Chromatogramme de GC-MS en mode scan de DM1-F.**

Le pic retrouvé vers 6,45 min correspond en effet à 10 larges pics avec les rapports  $m/z$  : 70, 112, 149, 57, 55, 83, 71, 56, 167 et 69. Après la recherche dans la base de données NIST, ces fragments correspondent aussi à la structure du DEHT avec une probabilité de 74,4% (Figure 57).

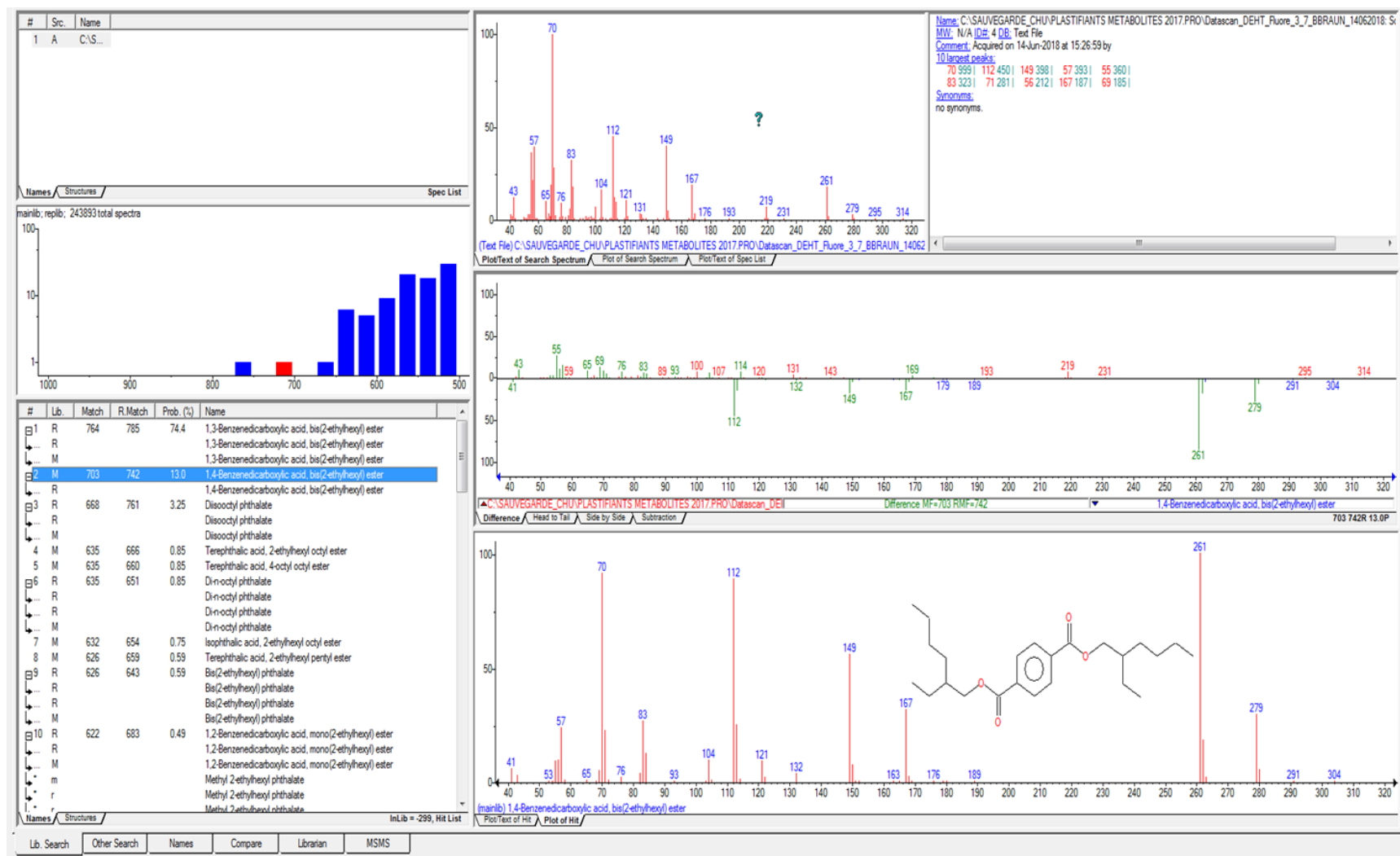


Figure 57 : Recherche avec la bibliothèque du signal issu de DM1-F.

Les résultats pour les échantillons DM3-F et le DM5-F sont similaires à celui obtenu pour DM1-F, avec la présence d'un seul pic sortant vers 7,14 et 6,48 min respectivement, que nous avons pu identifier comme correspondant au plastifiant de chaque DM : le DINP pour le DM3-F et le DINCH pour le DM5-F.

Pour DM2-F (figure 58) et DM4-F, en plus des pics qui correspondent au plastifiant, le TOTM, nous avons trouvé un autre pic à 10,4 min qui pourrait correspondre à un composé de type tétrazole. Ce dernier pourrait être dû à un additif du genre agent gonflant, utilisé lors de la fabrication des DM. En effet, pour les polymères à point de fusion élevé, des températures supérieures à 300 °C sont employées pour la mise en œuvre et des agents gonflants se décomposant thermiquement peuvent être ajoutés, comme par exemple des tétrazoles substitués qui dégagent de l'azote gazeux (13).



*Figure 58 : Chromatogramme de GC-MS en mode scan de DM2-F.*

Cette méthode n'a pas mis en évidence la présence de plastifiants fluorés qui pourraient migrer à partir des DM fluorés.

### **3.5. Dosage des fluorures**

Les résultats issus du dosage des ions fluorures, après immersion des DM en milieu aqueux, sont représentés dans le tableau 17.

**Tableau 17 : Dosage des fluorures par potentiométrie**

Temps (heures)	DM1-F (mg/l)	DM2-F (mg/l)	DM3-F (mg/l)	DM4-F (mg/l)	DM5-F (mg/l)
<b>0</b>	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
<b>0,25</b>	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
<b>1</b>	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
<b>2</b>	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
<b>4</b>	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
<b>6</b>	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
<b>8</b>	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
<b>24</b>	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01

Le dosage des fluorures, effectué pendant 24 heures, montre que les concentrations des fluorures potentiellement libérées à partir des DM fluorés sont inférieures à la limite de quantification (0,01 mg/L).

#### **4. Discussion**

L'objectif de cette partie était de vérifier la toxicité des DM fluorés. L'étude de cytotoxicité sur les modèles de culture cellulaire *in vitro* a prouvé la non cytotoxicité des tubulures fluorées ainsi que de leurs migrats obtenus lors des essais de mise en contact selon un mode dynamique. La recherche de plastifiants éventuellement fluorés dans ces migrats a été effectuée par GC-MS et la RMN liquide du <sup>19</sup>F a été réalisée pour rechercher des dérivés fluorés. Les deux méthodes n'ont pas mis en évidence la présence de substances fluorées dans les solutions analysées. Enfin, nous n'avons pas trouvé de traces de fluorures relargués après leur dosage par potentiométrie.

Avant d'être commercialisés, les DM doivent répondre à certaines exigences. Celles-ci concernent principalement leurs performances, leur sécurité, leur toxicité et leur biocompatibilité. Toutes ces exigences sont présentes dans la norme EN ISO 10993 qui représente le référentiel utilisé pour le marquage CE (170). Pour étudier la toxicité et la biocompatibilité, des tests *in vivo* et *in vitro* sont proposés dans cette norme. Les tests recommandés dépendent de la classe du DM. En effet, les DM sont classés en classe I, IIa, IIb



ou III, en fonction de la durée et de la nature du contact ainsi que de l'origine chimique du biomatériau qui le constitue :

Classe I : DM non invasifs ou invasifs mais à usage temporaire.

Classe IIa : DM invasifs à court terme et ceux à long terme de la sphère oro-pharyngée.

Classe IIb : DM invasifs à long terme autres que de la sphère oropharyngée.

Classe III : DM invasifs à long terme en contact avec le cœur, le système circulatoire et nerveux.

Par exemple, un perfuseur n'aura pas besoin de répondre aux mêmes exigences qu'un cathéter central en contact avec le sang.

La norme NF EN ISO 10993 est constituée de 20 parties. La partie 5 décrit les essais de cytotoxicité *in vitro* lors de l'évaluation biologique des DM (211). Cette norme est plutôt destinée aux DM implantables pour évaluer le matériau et fournir l'assurance que le DM commercialisé peut être utilisé chez les patients. Dans notre travail, nous l'avons utilisé pour démontrer que la fluoration n'a pas d'effet cytotoxique supplémentaire et que le nouvel ensemble de perfusion fluoré répond à cette exigence et permet d'envisager une utilisation à des fins médicales. Pour les essais de cytotoxicité, la norme recommande certaines lignées cellulaires telles que des cellules de fibroblastes cutanés murins L929, des cellules de type fibroblastes embryonnaires humains CMR-5, des cellules de fibroblastes pulmonaires humains CCL 171 ou des cellules épithéliales de rein de singe VERO CCL81. L'évaluation de la cytotoxicité se fait qualitativement par observation microscopique et quantitativement en mesurant la viabilité cellulaire. Les tests recommandés sont nombreux tels la cytotoxicité par fixation du rouge neutre, la cytotoxicité par formation de colonies, le test MTT ou le test XTT (hydroxyde de 2,3-bis(2-méthoxy-4-nitro-5-sulfophényl)- 5-[(phénylamino)carbonyle] -2H-tétrazolium)).

Nous avons choisi le test MTT qui est couramment décrit dans la littérature pour l'évaluation de la biocompatibilité des biomatériaux. Son principe est basé sur la capacité des enzymes mitochondriales des cellules viables de cliver le réactif MTT en cristaux de formazan. Nous avons vérifié la spécificité du test MTT pour les cellules viables par ajout d'actinomycine D qui induit l'apoptose. La comparaison des résultats du test MTT entre le témoin et les puits contenant l'actinomycine D montre la diminution du nombre de cellules viables. Ce résultat confirme la spécificité du test MTT pour quantifier la viabilité cellulaire.

Les résultats obtenus à partir du test MTT ont révélé que les DM fluorés ne sont pas cytotoxiques. Les faibles variations du pourcentage de viabilité cellulaire entre les DM fluorés

et non fluorés sont non significatives et pourraient être liées à des fluctuations d'échantillonnage.

Selon les tests de viabilité réalisés avec les migrats, les échantillons fluorés ainsi que les non traités se sont révélés non cytotoxiques. La différence de viabilité cellulaire entre DM fluorés et non fluorés apparaît non significative même si les moyennes montrent une tendance favorable de la viabilité cellulaire pour les échantillons après fluoration. En empêchant la diffusion du plastifiant à l'extérieur de la tubulure, la couche fluorée pourrait contribuer à limiter la cytotoxicité du matériau. Il conviendrait de réaliser plus d'essais pour confirmer cette hypothèse. Quoiqu'il en soit la fluoration n'augmente pas la cytotoxicité du PVC plastifié et permet aux tubulures de respecter les exigences de la norme EN 10-995.

La non-cytotoxicité des migrats des DM non traités est due aux faibles concentrations de plastifiants dans les migrats. Nous avons comparé les concentrations retrouvées à partir des essais de migrations en mode dynamique (chapitre 3) à celles testées par Eljezi et al. (214) lors d'une étude de cytotoxicité des plastifiants alternatifs (TOTM, DEHT, DINCH, DINP et DEHA) à différentes concentrations (0,01, 0,05 et 0,1 mg / mL). Ils ont montré qu'aucun effet cytotoxique de plastifiants n'a été observé à 0,01 mg / mL. Le DINCH a provoqué une diminution de la prolifération des cellules L929 à partir de la concentration de 0,05 mg / mL et le DINP a provoqué une inhibition de la prolifération cellulaire à partir de 0,1 mg / mL. Toutes les concentrations que nous avons retrouvées étaient inférieures aux valeurs à partir desquelles le plastifiant est cytotoxique.

A partir des résultats des tests MTT réalisés sur les migrats, nous pouvons aussi conclure que la cytotoxicité des migrats issus des tubulures fluorées n'est pas supérieure à celle des tubulures non fluorées, ce qui laisse supposer l'absence de relargage d'autres substances potentiellement cytotoxiques que les plastifiants.

Les résultats du dosage des fluorures par potentiométrie ont montré une quantité de fluorures inférieure à 0,01 mg/L à partir de tous les DM. Cette valeur de 0,01 mg/L est déjà très inférieure aux doses décrites dans la littérature à partir desquelles les fluorures sont toxiques ou perturbateurs endocriniens. En effet, la dose sans effet nocif observable (NOAEL) de fluorures la plus faible rapportée à partir d'une étude de toxicité chronique bien conçue sur les animaux évaluant les effets systémiques était de 2,5 mg / kg / jour de fluorure avec un apport quotidien adéquat (50 µg / kg / jour) (215).

Les effets perturbateurs endocriniens sur la reproduction ont été observés à partir d'une concentration de fluorures dans l'eau égale à 3,89 mg / L (181). D'autres effets endocriniens

des expositions aux fluorures ont été rapportés chez l'homme tels qu'une activité accrue de la calcitonine, une hyperparathyroïdie secondaire, une tolérance au glucose altérée et des effets possibles sur le moment de la maturité sexuelle. Ces effets sont associés à des apports de fluorures dans l'eau élevés à 1 mg / L (188). Toutes ces études montrent que le fluor est un perturbateur endocrinien.

Certes, avec la méthode que nous avons utilisée, nous n'avons pas trouvé de fluorures mais ce dosage a été effectué dans l'eau. En effet, cette méthode de dosage n'a pas permis de vérifier la présence de fluorures dans les migrants issus des essais de relargage en mode dynamique vu qu'elle est destinée à un dosage en milieu aqueux et non pas dans un mélange eau/éthanol. D'autres essais sont donc nécessaires pour bien vérifier l'absence de fluorures dans ces migrants en l'adaptant au solvant utilisé ainsi qu'en utilisant dès le départ des flacons adaptés en téflon pour éviter toute interférence entre les ions F<sup>-</sup> et le verre.

L'effet perturbateur endocrinien des migrants n'a pas été étudié dans notre travail. Cet effet pourrait intervenir même à faible quantité. En effet, plusieurs études ont montré que certains plastifiants sont des perturbateurs endocriniens. Après la fluoration, la diffusion du plastifiant est limitée mais les plastifiants (DEHT, DINP et DINCH) sont présents dans les migrants et comme ils agissent à faible dose, on peut encore retrouver un effet perturbateur endocrinien.

Une récente étude a été menée par Moche et al. pour comparer l'activité endocrinienne *in vitro* des phtalates (le DEHP et le DINP) et de plusieurs plastifiants alternatifs (DEHT, DINCH et TOTM) (220). Ils ont montré que ces plastifiants, utilisés à des concentrations non cytotoxiques (les concentrations induisant une viabilité supérieure à 80% par rapport au contrôle dans le test MTT), ont perturbé la stéroïdogénèse dans le test H295R, principalement en induisant une augmentation de la synthèse de l'estradiol. Ceci montre que même si le plastifiant, à une concentration donnée, n'est pas cytotoxique, il peut être perturbateur endocrinien.

Il faut noter que la technique de fluoration utilisée est une méthode directe gaz / solide qui induit à une bonne stabilité chimique et thermique du composé fluoré, grâce à des liaisons C – F très fortes (171). Le risque d'avoir des composés fluorés libérés à partir des matériaux après une telle fluoration reste donc très faible. Cependant, une étude complète recherchant des effets perturbateurs endocriniens des DM fluorés ainsi que de leurs migrants devra être envisagée. Cet effet sera donc évalué selon des tests génétiques recommandés par l'Organisation de Coopération et de Développement Economique (221). Ces tests serviront à dépister les activités hormonales, avec l'absence ou la présence correspondante de l'hormone de référence, à tester

les propriétés agonistes, antagonistes et synergiques des échantillons ainsi qu'à évaluer l'affinité de liaison avec les récepteurs d'œstrogènes et les récepteurs d'androgènes.

### **5. Conclusion**

L'étude de la toxicité des DM traités en surface et de leur migrats a montré que la fluoration n'entraîne pas un effet cytotoxique et qu'à partir de ces tubulures fluorées, aucun relargage de substances probablement cytotoxiques n'est relevé. Les risques de libération d'ions fluorures et de fragments fluorés semblent écartés dans la limite de sensibilité des analyses. Le procédé tire profit de la création de liaisons C-F covalentes et donc intrinsèquement fortes. En outre, ce traitement chimique ne génère pas d'interface comme un revêtement ou un dépôt mais un gradient continu ; la possibilité de délamination par perte d'adhérence est limitée. Tous ces éléments concourent à une durabilité du traitement de fluoration.

## **Conclusion et perspectives**

Les plastifiants rajoutés à la matrice polymère des tubulures à usage médical peuvent diffuser vers les fluides en contact exposant ainsi les patients à des risques de toxicité et les solutions proposées jusqu'à présent ne permettent pas d'obtenir une absence totale de migration. La technique de fluoration des tubulures que nous proposons s'inscrit comme une méthode innovante de traitement du PVC plastifié. Cette technique de traitement de surface par fluoration de matériaux polymères est déjà utilisée comme une solution de choix par certaines industries en raison des propriétés barrières créées après fluoration. C'est dans ce contexte que notre étude a été entreprise, i.e. tenter de prévenir la migration des plastifiants à partir des DM en PVC plastifié en créant une couche barrière à la surface interne des tubulures, suggérant ainsi une solution technique nouvelle au problème.

Cinq DM présents sur le marché ont été choisis, contenant quatre plastifiants différents (DEHT, TOTM, DINCH et DINP) dont quatre tubulures monocouches en PVC plastifié et une tubulure coextrudée en PE non plastifié avec une couche externe en PVC plastifié. La fluoration de ces DM a été réalisée à température ambiante avec du fluor moléculaire pur  $F_2$ , selon un mode statique afin d'obtenir une fluoration contrôlée et homogène.

Toutes les caractérisations réalisées sur la surface interne des DM ainsi traités mettent en évidence l'efficacité du procédé de fluoration pour greffer de manière covalente des atomes de fluor sur les chaînes de PVC et des plastifiants, avec une distribution continue du fluor dans la masse. L'ensemble des spectres enregistrés par FTIR, RMN et XPS prouve la formation de groupements de type CHF,  $CF_2$  et  $CF_3$ . L'analyse plus approfondie et quantitative faite à partir des données RMN et XPS nous a permis d'estimer un taux de fluoration moyen des seules unités fluorées proche de 1,5 F par C, dans l'épaisseur fluorée et en extrême surface. La comparaison entre l'analyse de surface par XPS et celle en volume par RMN montre que le rapport  $CF_2/CHF$  est plus fort dans l'épaisseur fluorée qu'au niveau des couches atomiques supérieures et que le F/C moyen des unités fluorées y est également plus grand. Ceci suggère qu'en extrême surface, les groupements de type CHF persistent au détriment des unités perfluorées  $CF_2$ . La présence de groupements perfluorés de type  $CF_2$  et  $CF_3$  dans le volume, détectée à partir des données RMN, montre que la fluoration du volume interne s'effectue suite à une diffusion du fluor dans la masse, qui est donc cinétiquement limitée.

Concernant le plastifiant initialement présent dans la matrice, les groupements ester restent présents même après fluoration, avec probablement une modification chimique partielle à proximité :

\*fluoration en amont (-CF<sub>2</sub>-COO) et/ou formation du groupement anhydride dans la masse (IR) et en extrême surface (XPS O<sub>1s</sub>).

\*fluoration en aval (O=C-O-CF<sub>2</sub>-) en extrême surface (XPS C<sub>1s</sub> et O<sub>1s</sub>).

L'analyse MEB couplée à une cartographie élémentaire par microanalyse EDX des échantillons fluorés a aussi mis en évidence l'aspect surfacique du traitement avec une estimation de l'épaisseur de couche fluorée de l'ordre de 1 µm. Les images enregistrées par AFM ont montré l'augmentation de la rugosité des surfaces après traitement, avec une différence bien marquée entre certains DM, montrant l'influence de la nature du plastifiant dans les mécanismes de perfluoration. L'énergie de surface ainsi que les composantes polaire et dispersive, estimées via la méthode conventionnelle d'Owens-Wendt, ont été modifiées après fluoration.

La fluoration n'entraîne pas de changements au niveau des propriétés mécaniques des tubulures car la réaction se concentre sur l'extrême surface, ainsi les caractéristiques techniques propres à un usage médical du DM sont conservées.

Les études de migration selon un mode statique ou dynamique, plus proche des conditions cliniques, mettent en évidence que le traitement par fluoration développé comme barrière anti-migration apporte globalement une réelle amélioration sur le relargage des plastifiants à partir de la matrice de PVC. Les résultats les plus probants concernent les tubulures plastifiées au DEHT et au TOTM. Une combinaison de plusieurs facteurs pourrait expliquer le mécanisme d'inhibition de relargage des plastifiants : i) appauvrissement de surface en plastifiants et migration depuis la profondeur de la matrice de PVC ii) augmentation importante de la rugosité de surface, provoquée par l'érosion chimique du fluor, susceptible de limiter la surface de contact de la paroi interne de la tubulure avec un fluide en mouvement iii) réticulation radicalaire partielle au niveau de la surface et jusque dans l'épaisseur, réduisant la mobilité respective des chaînes et limitant la diffusion d'autres composants entre ces mêmes chaînes iv) enfin, conversion de C-H en C-F pendant la fluoration entraînant une barrière de diffusion chimique plus élevée en raison de la différence de taille entre l'hydrogène et le fluor. Les nouvelles liaisons créeront un encombrement stérique qui ne permettra pas aux plastifiants de passer.

L'étude de toxicité réalisée a montré que les DM fluorés ne provoquent pas d'effet cytotoxique sur les cellules L929 et qu'ils sont conformes à la norme EN ISO 10993-5.

Tous ces résultats démontrent ainsi que la fluoration est une méthode efficace pour prévenir la libération de plastifiants à partir de DM en PVC plastifié déjà commercialisés et nous ont permis

de valider la preuve de concept. Celle-ci s'est vue couronnée par le dépôt du brevet français FR 20 13455 « Réalisation d'un article tubulaire souple fluoré en surface et utilisation d'un tel article comme conduit dans un dispositif médical ». La maturation technologique du procédé requerra très probablement une optimisation de plusieurs paramètres, en particulier le lien existant entre les performances anti-migrations et l'épaisseur de l'interphase, sa composition, sa relation avec le couple durée de fluoration/pression de fluor. Par ailleurs, nos études de toxicité n'ont pas encore pris en considération le risque d'effet perturbateur endocrinien des molécules, qui peut suivre des courbes non monotones et être présent à très faible dose. En outre, d'autres essais sont nécessaires pour bien vérifier l'absence de fluorures ainsi que de plastifiants fluorés dans les migrats. Ces travaux restent donc encore à réaliser sur les DM traités pour attester d'une absence totale de risque sanitaire. En plus, il conviendra de modéliser l'adsorption de médicaments ou de principes actifs sur une surface fluorée pour évaluer s'il existe un risque de pertes en ces molécules. La modélisation pourra être réalisée en considérant des polymères fluorés modèles comme le polytétrafluoroéthylène (PTFE) ou le difluorure de polyvinylidène (PVDF). Néanmoins, la conformité déjà obtenue vis-à-vis de certaines normes et la reconnaissance en matière d'innovation attestée par le brevet précité nous confortent dans l'idée d'une démarche de valorisation à venir, soutenus en cela par Clermont Auvergne Innovation, organe local dédié à la valorisation industrielle des résultats de la recherche. D'autres tests destinés à une plus large valorisation du procédé sont ainsi à considérer pour vérifier l'efficacité de l'effet barrière de la couche fluorée quelque que soit le DM utilisé, tout en utilisant des débits différents dans les essais de migrations ainsi que d'autres types de simulant, tels que des liquides biologiques comme le sang qui est lui en contact avec le PVC plastifié constituant les ensembles de circulation extracorporelle.

Définir et tester la mise en œuvre d'un procédé pilote destiné au traitement de surface en série de DM tels que produits par les fournisseurs, son « scale-up », afin d'obtenir des DM qui puissent être produits à l'échelle industrielle pour être commercialisés, fait donc également partie des perspectives à envisager. Un tel procédé consisterait à fluorer uniquement la surface interne de tubulure puisque c'est cette surface qui sera en contact avec les produits à administrer aux patients. Dans ce contexte, une collaboration avec des partenaires industriels serait à envisager. Si l'on se focalise sur les DM de perfusion en PVC, les volumes annuels consommés par les CHU français adhérents au marché national (>80% des CHU) est de 175 millions d'unités. Ce chiffre n'intègre pas les autres hôpitaux, les cliniques, ce qui peut doubler l'estimation. Le marché des DM représente donc un volume conséquent de tubulures produites



chaque année pour un marché annuel se chiffrant en milliards d'euros à l'échelle mondiale et ainsi en va-t-il de leur sécurisation.

## *Références bibliographiques*

1. Polychlorure de vinyle - Société Chimique de France. <https://www.societechimiquedefrance.fr/polychlorure-de-vinyle.html>
2. Yu J, Sun L, Ma C, Qiao Y, Yao H. Thermal degradation of PVC: A review. *Waste Manag.* 2016;48:300-14.
3. Découvrir le PVC. <http://decouvrirlepvc.org/>
4. Saeki Y, Emura T. Technical progresses for PVC production. *Prog Polym Sci.* 2002;27(10):2055-131.
5. Agassant J-F, Avenas P, Sergent J-P, Vergnes B, Vincent M. Extrusion monovis et écoulements en filière. In: *Mise en forme des polymères: Approche thermomécanique de la plasturgie*. 4ème édition. Lavoisier;  
[https://complements.lavoisier.net/mise\\_en\\_forme\\_des\\_polymeres\\_extrait\\_ch5.pdf](https://complements.lavoisier.net/mise_en_forme_des_polymeres_extrait_ch5.pdf)
6. Berrada M. Comment fonctionne l'extrusion du plastique? (guide pratique). 2011. <http://mohammed-berrada.over-blog.com/article-comment-fonctionne-l-extrusion-plastique-guide-pratique-86186757.html>
7. L'extrusion des thermoplastiques. PRESENTATION DU PROCEDE. <http://plasturgiejp.free.fr/atelier%20plasturgie/extrusion/Extrusion.pdf>
8. Schiller M. *PVC Additives: Performance, Chemistry, Developments, and Sustainability*. Carl Hanser Verlag GmbH & Company KG; 2015. 433 p.
9. Folarin OM, Sadiku R. Thermal stabilizers for poly(vinyl chloride): A review. *Int J Phys Sci.* 2011;6(18):4323-30.
10. Fisch MH, Bacaloglu R. Mechanism of poly(vinyl chloride) stabilisation. *Plast Rubber Compos [Internet].* 2013; Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1179/146580199101540213>
11. Baltacıoğlu H, Balköse D. Effect of zinc stearate and/or epoxidized soybean oil on gelation and thermal stability of PVC-DOP plastigels. *J Appl Polym Sci.* 1999;74(10):2488-98.
12. Rabinovitch EB, Lacatus E, Summers JW. The lubrication mechanism of calcium stearate/paraffin wax systems in PVC compounds. *J Vinyl Technol.* 1984;6(3):98-103.
13. King LF, Noël F. Characterization of lubricants for polyvinyl chloride. *Polym Eng Sci.* 1972;12(2):112-9.
14. Summers JW. Lubrication mechanism of poly(vinyl chloride) compounds: Changes upon PVC fusion (gelation). *J Vinyl Addit Technol.* 2005;11(2):57-62.
15. Buxbaum G. *Industrial Inorganic Pigments*. John Wiley & Sons; 2008. 307 p.
16. Impact modifiers for PVC. *Addit Polym.* 1994;1994(1):3.
17. William Coaker A. Fire and flame retardants for PVC. *J Vinyl Addit Technol.* 2003;9(3):108-15.

18. Hounsham ID, Titow WV. Fillers in PVC. In: PVC Technology. Springer, Dordrecht; 1984. p. 215-54. [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-94-009-5614-8\\_8](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-94-009-5614-8_8)
19. Yang F, Vladimir H. Improvement of PVC wearability by addition of additives. Powder Technol. 1999;103(2):182-8.
20. Godwin AD. Plasticizers. In: Kutz M, éditeur. Applied Plastics Engineering Handbook (Second Edition). William Andrew Publishing; 2017. p. 533-53. (Plastics Design Library). <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323390408000250>
21. Gilbert M. Poly(vinyl chloride)(PVC)-based nanocomposites. In: Gao F, éditeur. Advances in Polymer Nanocomposites. Woodhead Publishing; 2012. p. 216-37. (Woodhead Publishing Series in Composites Science and Engineering). <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781845699406500081>
22. Wypych G. Handbook of Plasticizers. 3rd Edition. 2017. (Toronto: ChemTec Publishing). <https://www.sciencedirect.com/book/9781895198973/handbook-of-plasticizers>
23. PVCMed Alliance – Helping you do the best job possible. <https://pvcmed.org/>
24. McKen LW. Plastics Used in Medical Devices. Handb Polym Appl Med Med Devices. 2014;21-53.
25. Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/2006 (Text with EEA relevance). OJ L, 32008R1272 2008. <http://data.europa.eu/eli/reg/2008/1272/oj/eng>
26. Regulation (EU) 2017/745 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on medical devices, amending Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) No 178/2002 and Regulation (EC) No 1223/2009 and repealing Council Directives 90/385/EEC and 93/42/EEC (Text with EEA relevance. ). OJ L, 32017R0745 2017. <http://data.europa.eu/eli/reg/2017/745/oj/eng>
27. Gimeno P, Thomas S, Bousquet C, Maggio A-F, Civade C, Brenier C, et al. Identification and quantification of 14 phthalates and 5 non-phthalate plasticizers in PVC medical devices by GC-MS. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2014;949-950:99-108.
28. Wei X-F, Linde E, Hedenqvist MS. Plasticiser loss from plastic or rubber products through diffusion and evaporation. Npj Mater Degrad. 2019;3(1):1-8.
29. Ekelund M, Edin H, Gedde UW. Long-term performance of poly(vinyl chloride) cables. Part 1: Mechanical and electrical performances. Polym Degrad Stab. 2007;92(4):617-29.
30. Kambia K, Dine T, R A, B G, M L, C B. Comparative study of the leachability of di(2-ethylhexyl) phthalate and tri(2-ethylhexyl) trimellitate from haemodialysis tubing. Int J Pharm. 2001;229(1-2):139-46.
31. Takehisa H, Naoko E, Masahiko S, Katsuhide T, Moriyuki O, Keizoh S, et al. Release behavior of diethylhexyl phthalate from the polyvinyl-chloride tubing used for intravenous administration and the plasticized PVC membrane. Int J Pharm. 2005;297(1-2):30-7.
32. Jenke D. Extractable/leachable substances from plastic materials used as pharmaceutical product containers/devices. PDA J Pharm Sci Technol. 2002;56(6):332-71.

33. Tickner JA, Schettler T, Guidotti T, McCally M, Rossi M. Health risks posed by use of Di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) in PVC medical devices: A critical review. *Am J Ind Med.* 2001;39(1):100-11.
34. Hanawa T, Muramatsu E, Asakawa K, Suzuki M, Tanaka M, Kawano K, et al. Investigation of the release behavior of diethylhexyl phthalate from the polyvinyl-chloride tubing for intravenous administration. *Int J Pharm.* 2000;210(1-2):109-15.
35. Inoue K, Kawaguchi M, Nakazawa H. Evaluation and analysis of exposure levels of di(2-ethylhexyl) phthalate from blood bags. *Clin Chim Acta.* 2005;358(1-2):159-66.
36. Hamed Z, Moulay S, Lacorte S. Migration of plasticizers from poly(vinyl chloride) and multilayer infusion bags using selective extraction and GC–MS. *J Pharm Biomed Anal.* 2018;156:80-7.
37. Bernard L, Cuffe R, Chagnon MC, Abdoulouhab F, Décaudin B, Breyse C, et al. Migration of plasticizers from PVC medical devices: Development of an infusion model. *Int J Pharm.* 2015;494(1):136-45.
38. Coltro L, Pitta JB, da Costa PA, Fávoro Perez MÂ, de Araújo VA, Rodrigues R. Migration of conventional and new plasticizers from PVC films into food simulants: A comparative study. *Food Control.* 2014;44:118-29.
39. Marcilla A, García S, García-Quesada JC. Study of the migration of PVC plasticizers. *J Anal Appl Pyrolysis.* 2004;71(2):457-63.
40. Bagel-Boithias S, Sautou-Miranda V, Bourdeaux D, Tramier V, Boyer A, Chopineau J. Leaching of diethylhexyl phthalate from multilayer tubing into etoposide infusion solutions. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 2005;62(2):182-8.
41. Loff S, Kabs F, Subotic U, Schaible T, Reinecke F, Langbein M. Kinetics of diethylhexyl-phthalate extraction From polyvinylchloride-infusion lines. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2002;26(5):305-9.
42. Bourdeaux D, Sautou-Miranda V, Bagel-Boithias S, Boyer A, Chopineau J. Analysis by liquid chromatography and infrared spectrometry of di(2-ethylhexyl)phthalate released by multilayer infusion tubing. *J Pharm Biomed Anal.* 2004;35(1):57-64.
43. Bernard L, Eljezi T, Clauson H, Lambert C, Bouattour Y, Chennell P, et al. Effects of flow rate on the migration of different plasticizers from PVC infusion medical devices. *PLoS One.* 2018;13(2):e0192369.
44. Bernard L, Décaudin B, Lecoeur M, Richard D, Bourdeaux D, Cuffe R, et al. Analytical methods for the determination of DEHP plasticizer alternatives present in medical devices: A review. *Talanta.* 2014;129:39-54.
45. Inoue K, Kawaguchi M, Okada F, Yoshimura Y, Nakazawa H. Column-switching high-performance liquid chromatography electrospray mass spectrometry coupled with on-line of extraction for the determination of mono- and di-(2-ethylhexyl) phthalate in blood samples. *Anal Bioanal Chem.* 2003;375(4):527-33.
46. Bourdeaux D, Yessaad M, Chennell P, Larbre V, Eljezi T, Bernard L, et al. Analysis of PVC plasticizers in medical devices and infused solutions by GC–MS. *J Pharm Biomed Anal.* 2016;118:206-13.

47. Bouattour Y, Wassiak M, Bernard L, Pinguet J, Richard D, Le Rouzo-Grèves M, et al. Quantification of bis(2-ethylhexyl) phthalate released by medical devices during respiratory assistance and estimation of patient exposure. *Chemosphere*. 2020;255:126978.
48. Kambia NK, Dine T, Dupin-Spriet T, Gressier B, Luyckx M, Goudaliez F, et al. Compatibility of nitroglycerin, diazepam and chlorpromazine with a new multilayer material for infusion containers. *J Pharm Biomed Anal*. 2005;37(2):259-64.
49. Maiguy-Foinard A, Blanchemain N, Barthélémy C, Décaudin B, Odou P. Influence of a Double-Lumen Extension Tube on Drug Delivery: Examples of Isosorbide Dinitrate and Diazepam. *PLOS ONE*. 2016;11(5):e0154917.
50. Listes récapitulatives - Stabilis 4.0. <https://www.stabilis.org/Listes.recap.php?Forme=Injectable&Type=Influences>
51. Jin S-E, You S, Jeon S, Hwang S-J. Diazepam sorption to PVC- and non-PVC-based tubes in administration sets with quantitative determination using a high-performance liquid chromatographic method. *Int J Pharm*. 2016;506(1):414-9.
52. Tokhadze N, Chennell P, Bernard L, Lambert C, Pereira B, Mailhot-Jensen B, et al. Impact of alternative materials to plasticized PVC infusion tubings on drug sorption and plasticizer release. *Sci Rep*. 2019;9(1):18917.
53. Knopp JL, Bishop K, Leries T, Chase JG. Capacity of Infusion Lines for Insulin Adsorption: Effect of Flow Rate on Total Adsorption. *J Diabetes Sci Technol*. 2019;1932296819876924.
54. Salloum HAI, Saunier J, Aymes-Chodur C, Barakat H, Yagoubi N. Impact of the nature and concentration of plasticizers on the ability of PVC to sorb drug. *Int J Pharm*. 2015;496(2):664-75.
55. Treleano A, Wolz G, Brandsch R, Welle F. Investigation into the sorption of nitroglycerin and diazepam into PVC tubes and alternative tube materials during application. *Int J Pharm*. 2009;369(1):30-7.
56. Information on Chemicals - ECHA. 2014. <https://echa.europa.eu/information-on-chemicals>
57. Bui TT, Giovanoulis G, Cousins AP, Magnér J, Cousins IT, de Wit CA. Human exposure, hazard and risk of alternative plasticizers to phthalate esters. *Sci Total Environ*. 2016;541:451-67.
58. The Danish Environmental Protection Agency Alternatives to Classified Phthalates in Medical Devices. 2014.
59. Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR). SCENIHR - Opinions. Santé publique - European Commission. 2016. [https://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/emerging/opinions\\_en](https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/emerging/opinions_en)
60. IARC (International Agency for Research on Cancer). Some Chemicals Present in Industrial and Consumer Products, Food and Drinking-Water. International Agency for Research on Cancer; 2013. (IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans.; vol. 101).
61. European Commission DG EN. Towards the establishment of a priority list of substances for further evaluation of their role in endocrine disruption - preparation of a candidate list of substances as a basis for priority setting [Internet]. Annex 15. M0355008/1786Q/10/11/00; 2000. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/environment/archives/docum/pdf/bkh\\_main.pdf](https://ec.europa.eu/environment/archives/docum/pdf/bkh_main.pdf)

62. Kay VR, Bloom MS, Foster WG. Reproductive and developmental effects of phthalate diesters in males. *Crit Rev Toxicol*. 2014;44(6):467-98.
63. Colón I, Caro D, Bourdony CJ, Rosario O. Identification of phthalate esters in the serum of young Puerto Rican girls with premature breast development. *Environ Health Perspect*. 2000;108(9):895-900.
64. Latini G, De Felice C, Verrotti A. Plasticizers, infant nutrition and reproductive health. *Reprod Toxicol*. 2004;19(1):27-33.
65. Latini G, De Felice C, Presta G, Del Vecchio A, Paris I, Ruggieri F, et al. In utero exposure to di-(2-ethylhexyl)phthalate and duration of human pregnancy. *Environ Health Perspect*. 2003;111(14):1783-5.
66. Directive 2005/84/EC of the European Parliament and of the Council of 14 December 2005 amending for the 22nd time Council Directive 76/769/EEC on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to restrictions on the marketing and use of certain dangerous substances and preparations (phthalates in toys and childcare articles). <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32005L0084>
67. Directive 2007/47/EC of the European Parliament and of the Council of 5 September 2007 on the approximation of the laws of the Member States relating to active implantable medical devices. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/en/ALL/?uri=CELEX%3A32007L0047>
68. Borch J, Ladefoged O, Hass U, Vinggaard AM. Steroidogenesis in fetal male rats is reduced by DEHP and DINP, but endocrine effects of DEHP are not modulated by DEHA in fetal, prepubertal and adult male rats. *Reprod Toxicol Elmsford N*. 2004;18(1):53-61.
69. AVIS de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'analyse de la meilleure option de gestion des risques (RMOA) pour le DINCH®. 2015. <https://www.anses.fr/fr/system/files/REACH2015re0003.pdf>
70. Boisvert A, Jones S, Issop L, Erythropel HC, Papadopoulos V, Culty M. In vitro functional screening as a means to identify new plasticizers devoid of reproductive toxicity. *Environ Res*. 2016;150:496-512.
71. David RM, Lockhart LK, Ruble KM. Lack of sensitization for trimellitate, phthalate, terephthalate and isobutyrate plasticizers in a human repeated insult patch test. *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc*. 2003;41(4):589-93.
72. Faber W, Deyo J, Stump D, Navarro L, Ruble K, Knapp J. Developmental toxicity and uterotrophic studies with di-2-ethylhexyl terephthalate. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2007;80(5):396-405.
73. Deyo JA. Carcinogenicity and chronic toxicity of di-2-ethylhexyl terephthalate (DEHT) following a 2-year dietary exposure in Fischer 344 rats. *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc*. 2008;46(3):990-1005.
74. Kambia NK, Séverin I, Farce A, Moreau E, Dahbi L, Duval C, et al. In vitro and in silico hormonal activity studies of di-(2-ethylhexyl)terephthalate, a di-(2-ethylhexyl)phthalate substitute used in medical devices, and its metabolites. *J Appl Toxicol JAT*. 2019;39(7):1043-56.
75. Iwase H, Oiso S, Kariyazono H, Nakamura K. Biological Effects of the Plasticizer Tris (2-Ethylhexyl) Trimellitate. *Clin Pharmacol Biopharm* [Internet]. 2014;S2(e001).

<http://www.omicsgroup.org/journals/biological-effects-of-the-plasticizer-tris-trimellitate-2167-065X.S2-004.php?aid=27702>

76. Van Vliet EDS, Reitano EM, Chhabra JS, Bergen GP, Whyatt RM. A review of alternatives to di (2-ethylhexyl) phthalate-containing medical devices in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol.* 2011;31(8):551-60.
77. Stuer-Lauridsen F, Mikkelsen SH, Havelund S, Birkved M, Hansen LP. Environmental and Health Assessment of Alternatives to Phthalates and to flexible PVC. Dan Environ Prot Agency COWI Consult Eng Plan AS. 2001; <https://portal.findresearcher.sdu.dk/en/publications/environmental-and-health-assessment-of-alternatives-to-phthalates->
78. Dopico-García MS, López-Vilariño JM, Gonzalez-Rodríguez MV. Antioxidant content of and migration from commercial polyethylene, polypropylene, and polyvinyl chloride packages. *J Agric Food Chem.* 2007;55(8):3225-31.
79. Wildschut ED, Ahsman MJ, Allegaert K, Mathot R a. A, Tibboel D. Determinants of drug absorption in different ECMO circuits. *Intensive Care Med.* 2010;36(12):2109-16.
80. Mulla H, Lawson G, Woodland ED, Peek GJ, Killer H, Firmin RK, et al. Effects of neonatal extracorporeal membrane oxygenation circuits on drug disposition. *Curr Ther Res - Clin Exp.* 2000;61(11):838-48.
81. Trudel J, Gauderer MWL, Drews MJ, LaBerge M. Lipid uptake by silicone enteral access feeding devices. *J Pediatr Surg.* 1998;33(6):880-4.
82. Simmchen J, Ventura R, Segura J. Progress in the Removal of Di-[2-Ethylhexyl]-Phthalate as Plasticizer in Blood Bags. *Transfus Med Rev.* 2012;26(1):27-37.
83. Theron JP, Knoetze JH, Sanderson RD, Hunter R, Mequanint K, Franz T, et al. Modification, crosslinking and reactive electrospinning of a thermoplastic medical polyurethane for vascular graft applications. *Acta Biomater.* 2010;6(7):2434-47.
84. Rucart P-A, Boyer-Grand A, Sautou-Miranda V, Bouteloup C, Chopineau J. Influence of unclogging agents on the surface state of enteral feeding tubes. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2011;35(2):255-63.
85. Bagel S, Décaudin B, Neuville S, Chopineau J, Odou P, Sautou V. Les phtalates dans les dispositifs médicaux destinés à la nutrition artificielle. *Nutr Clin Métabolisme.* 2011;25(1):15-23.
86. Gil N, Saska M, Negulescu I. Evaluation of the effects of biobased plasticizers on the thermal and mechanical properties of poly(vinyl chloride). *J Appl Polym Sci.* 2006;102(2):1366-73.
87. Omrani I, Ahmadi A, Farhadian A, Shendi HK, Babanejad N, Nabid MR. Synthesis of a bio-based plasticizer from oleic acid and its evaluation in PVC formulations. *Polym Test.* 2016;56:237-44.
88. Brostow W, Lu X, Osmanson AT. Nontoxic bio-plasticizers for PVC as replacements for conventional toxic plasticizers. *Polym Test.* 2018; <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0142941818300692>
89. Tan J, Zhang S, Lu T, Li R, Zhong T, Zhu X. Design and synthesis of ethoxylated esters derived from waste frying oil as anti-ultraviolet and efficient primary plasticizers for poly(vinyl chloride). *J Clean Prod.* 2019;229:1274-82.

90. He Z, Lu Y, Lin C, Jia H, Wu H, Cao F, et al. Designing anti-migration furan-based plasticizers and their plasticization properties in poly (vinyl chloride) blends. *Polym Test*. 2020;91:106793.
91. Navarro R, Pérez Perrino M, Gómez Tardajos M, Reinecke H. Phthalate Plasticizers Covalently Bound to PVC: Plasticization with Suppressed Migration. *Macromolecules*. 2010;43(5):2377-81.
92. Barron D, Harbottle S, Hoenich NA, Morley AR, Appleton D, McCabe JF. Particle spallation induced by blood pumps in hemodialysis tubing sets. *Artif Organs*. 1986;10(3):226-35.
93. Chiellini F, Ferri M, Morelli A, Dipaola L, Latini G. Perspectives on alternatives to phthalate plasticized poly(vinyl chloride) in medical devices applications. *Prog Polym Sci*. 2013;38(7):1067-88.
94. Ma Y, Liao S, Li Q, Guan Q, Jia P, Zhou Y. Physical and chemical modifications of poly(vinyl chloride) materials to prevent plasticizer migration - Still on the run. *React Funct Polym*. 2020;147:104458.
95. Breme F, Buttstaedt J, Emig G. Coating of polymers with titanium-based layers by a novel plasma-assisted chemical vapor deposition process. *Thin Solid Films*. 2000;377-378:755-9.
96. Messori M, Toselli M, Pilati F, Fabbri E, Fabbri P, Pasquali L, et al. Prevention of plasticizer leaching from PVC medical devices by using organic-inorganic hybrid coatings. *Polymer*. 2004;45(3):805-13.
97. Massard C, Bernard L, Cueff R, Raspal V, Feschet-Chassot E, Sibaud Y, et al. Photopolymerizable hybrid sol gel coating as a barrier against plasticizer release. *Prog Org Coat*. 2012;75(1):116-23.
98. Zhao X, Courtney JM. Surface modification of polymeric biomaterials: Utilization of cyclodextrins for blood compatibility improvement. *J Biomed Mater Res A*. 2007;80A(3):539-53.
99. Yu BY, Chung JW, Kwak S-Y. Reduced Migration from Flexible Poly(vinyl chloride) of a Plasticizer Containing  $\beta$ -Cyclodextrin Derivative. *Environ Sci Technol*. 2008;42(19):7522-7.
100. Raeisi A, Faghihi K, Shabani M. Designed biocompatible nano-inhibitor based on poly( $\beta$ -cyclodextrin-ester) for reduction of the DEHP migration from plasticized PVC. *Carbohydr Polym*. 2017;174:858-68.
101. Raeisi A, Allahyari F, Faghihi K, Hosseini-Ghazvini SM-B, Khaleghi M, Seidi F, et al. A complete description on effect of  $\beta$ -cyclodextrin-ester as a bio-based additive for preparation of safe PVC: From synthesis to Computational study. *Mater Today Commun*. 2019;100736.
102. Chung JW, Kim SH, Jung SJ, Kwak S-Y. Encapsulation of  $\beta$ -cyclodextrin by in situ polymerization with vinyl chloride leading to suppressing the migration of endocrine disrupting phthalate plasticizer. *Eur Polym J*. 2009;45(8):2164-71.
103. Asadinezhad A, Novák I, Lehocký M, Bílek F, Vesel A, Junkar I, et al. Polysaccharides Coatings on Medical-Grade PVC: A Probe into Surface Characteristics and the Extent of Bacterial Adhesion. *Molecules*. 2010;15(2):1007-27.
104. Chan C-M, Ko T-M, Hiraoka H. Polymer surface modification by plasmas and photons. *Surf Sci Rep*. 1996;24(1):1-54.
105. Audic J-L, Poncin-Epaillard F, Reyx D, Brosse J-C. Cold plasma surface modification of conventionally and nonconventionally plasticized poly(vinyl chloride)-based flexible films: Global and specific migration of additives into isooctane. *J Appl Polym Sci*. 2001;79(8):1384-93.



106. Zhang X, Zhang C, Hankett JM, Chen Z. Molecular Surface Structural Changes of Plasticized PVC Materials after Plasma Treatment. *Langmuir*. 2013;29(12):4008-18.
107. Zhang X, Li Y, Hankett JM, Chen Z. The molecular interfacial structure and plasticizer migration behavior of "green" plasticized poly(vinyl chloride). *Phys Chem Chem Phys*. 2015;17(6):4472-82.
108. Dumitrascu N, Borcia G, Popa G. Corona discharge treatments of plastified PVC samples used in biological environment. *J Appl Polym Sci*. 2001;81(10):2419-25.
109. Balazs DJ, Triandafillu K, Chevolut Y, Aronsson B-O, Harms H, Descouts P, et al. Surface modification of PVC endotracheal tubes by oxygen glow discharge to reduce bacterial adhesion. *Surf Interface Anal*. 2003;35(3):301-9.
110. Wen XQ, Liu XH, Liu GS. Prevention of Plasticizer Leaching From the Inner Surface of Narrow Polyvinyl Chloride Tube by DC Glow Discharge Plasma. *IEEE Trans Plasma Sci*. 2010;38(11):3152-5.
111. Haishima Y, Isama K, Hasegawa C, Yuba T, Matsuoka A. A development and biological safety evaluation of novel PVC medical devices with surface structures modified by UV irradiation to suppress plasticizer migration. *J Biomed Mater Res A*. 2013;101(9):2630-43.
112. Marcella F, Federica C, Giorgio P, Luca G, Florio ET, Stefania P, et al. Di-(2-ethylhexyl)-phthalate migration from irradiated poly(vinyl chloride) blood bags for graft-vs-host disease prevention. *Int J Pharm*. 2012;430(1):86-8.
113. Lakshmi S, Jayakrishnan A. Photocross-linking of dithiocarbamate-substituted PVC reduces plasticizer migration. *Polymer*. 1998;39(1):151-7.
114. Lakshmi S, Jayakrishnan A. Properties and performance of sulfide-substituted plasticized poly(vinyl chloride) as a biomaterial. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2003;65B(1):204-10.
115. Lakshmi S, Jayakrishnan A. Migration resistant, blood-compatible plasticized polyvinyl chloride for medical and related applications. *Artif Organs*. 1998;22(3):222-9.
116. McGinty KM, Brittain WJ. Hydrophilic surface modification of poly(vinyl chloride) film and tubing using physisorbed free radical grafting technique. *Polymer*. 2008;49(20):4350-7.
117. Kharitonov AP. *Direct Fluorination of Polymers*. Nova Publishers; 2008. 110 p.
118. Kharitonov AP. Practical applications of the direct fluorination of polymers. *J Fluor Chem*. 2000;103(2):123-7.
119. Tressaud A, Durand E, Kharitonov AP, Kharitonova LN. Modification of surface properties of carbon-based and polymeric materials through fluorination routes: From fundamental research to industrial applications. *J Fluor Chem*. 2007;128(4):378-91.
120. Boltalina OV. Fluorination of fullerenes and their derivatives. *J Fluor Chem*. 2000;101(2):273-8.
121. Zhang W, Bonnet P, Dubois M, Ewels C, Guérin K, Petit E, et al. Comparative Study of SWCNT Fluorination by Atomic and Molecular Fluorine. *Chem Mater*. 2012;24:1744-51.
122. Kuriakose AK, Margrave JL. Kinetics of the Reactions of Elemental Fluorine. IV. Fluorination of Graphite. *J Phys Chem*. 1965;69(8):2772-5.
123. Lagow RJ. Fluorine Compounds, Organic, Direct Fluorination. In: *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology* [Internet]. American Cancer Society; 2000. Disponible sur: <https://www.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/0471238961.0409180512010715.a01>

124. Kharitonov A. Direct fluorination of polymers—From fundamental research to industrial applications. *Prog Org Coat.* 2008;61:192-204.
125. Kharitonov AP, Taege R, Ferrier G, Teplyakov VV, Syrtsova DA, Koops G-H. Direct fluorination—Useful tool to enhance commercial properties of polymer articles. *J Fluor Chem.* 2005;126(2):251-63.
126. Kuzina SI, Kharitonov AP, Moskvina YL, Mikhailov AI. Formation of free radicals in the low-temperature fluorination of polymers. *Russ Chem Bull.* 1996;45(7):1623-7.
127. du Toit FJ, Sanderson RD, Engelbrecht WJ, Wagener JB. The effect of surface fluorination on the wettability of high density polyethylene. *J Fluor Chem.* 1995;74(1):43-8.
128. Kharitonov AP, Simbirtseva GV, Bouznik VM, Chepezubov MG, Dubois M, Guérin K, et al. Modification of ultra-high-molecular weight polyethylene by various fluorinating routes. *J Polym Sci Part Polym Chem.* 2011;49(16):3559-73.
129. Kharitonov AP, Taege R, Ferrier G, Piven NP. The kinetics and mechanism of the direct fluorination of polyethylenes. *Surf Coat Int Part B Coat Trans.* 2005;88(3):201-12.
130. Lee BK, Rho JS. Hydrophilic Modification of Low Density Polyethylene Film by Direct Fluorination. *J Korean Ind Eng Chem.* 2001;12. <https://www.osti.gov/etdeweb/biblio/20268276>
131. Peyroux J, Dubois M, Tomasella E, Batisse N, Kharitonov AP, Flahaut D, et al. Surface modification of low-density polyethylene packaging film via direct fluorination. *Surf Coat Technol.* 2016;292:144-54.
132. Peyroux J, Dubois M, Tomasella E, Frézet L, Kharitonov AP, Flahaut D. Enhancement of surface properties on Low Density Polyethylene packaging films using various fluorination routes. *Eur Polym J.* 2015;66:18-32.
133. Kharitonov AP, Simbirtseva GV, Tressaud A, Durand E, Labrugère C, Dubois M. Comparison of the surface modifications of polymers induced by direct fluorination and rf-plasma using fluorinated gases. *J Fluor Chem.* 2014;165:49-60.
134. du Toit FJ, Sanderson RD. Surface fluorination of polypropylene: 2. Adhesion properties. *J Fluor Chem.* 1999;98(2):115-9.
135. du Toit FJ, Sanderson RD. Surface fluorination of polypropylene: 1. Characterisation of surface properties. *J Fluor Chem.* 1999;98(2):107-14.
136. Friedrich JF, Wigant L, Unger W, Lippitz A, Wittrich H, Prescher D, et al. Barrier properties of plasma-modified polypropylene and polyethyleneterephthalate. *J Adhes Sci Technol.* 1995;9(9):1165-80.
137. Maity J, Jacob C, Das CK, Kharitonov AP, Singh RP, Alam S. Fluorinated aramid fiber reinforced polypropylene composites and their characterization. *Polym Compos.* 2007;28(4):462-9.
138. Perrone C. *Poliplasti Plas. Rinf* 36. 1988;118-22.
139. Kharitonov AP, Moskvina YuL. Direct fluorination of polystyrene films. *J Fluor Chem.* 1998;91(1):87-93.
140. Carstens PAB, Marais SA, Thompson CJ. Improved and novel surface fluorinated products. *J Fluor Chem.* 2000;104(1):97-107.

141. Wochnowski C, Di Ferdinando M, Giolli C, Vollertsen F, Bardi U. UV-laser-assisted liquid phase fluorination of PMMA. *Appl Surf Sci.* 2007;253(24):9435-42.
142. Syrtsova DA, Kharitonov AP, Teplyakov VV, Koops G-H. Improving gas separation properties of polymeric membranes based on glassy polymers by gas phase fluorination. *Desalination.* 2004;163(1):273-9.
143. Kharitonov AP, Moskvina YuL, Teplyakov VV, Le Roux JD. Direct fluorination of poly(vinyl trimethylsilane) and poly(phenylene oxide). *J Fluor Chem.* 1999;93(2):129-37.
144. Le Roux JD, Paul DR, Arendt MF, Yuan Y, Cabasso I. Surface fluorination of poly (phenylene oxide) composite membranes: Part II. Characterization of the fluorinated layer. *J Membr Sci.* 1994;90(1):37-53.
145. Kharitonov AP, Loginov BA. Direct fluorination of polymer final products: From fundamental study to practical application. *Russ J Gen Chem.* 2009;79(3):635-41.
146. Kharitonov AP, Moskvina YuL, Syrtsova DA, Starov VM, Teplyakov VV. Direct fluorination of the polyimide matrimid® 5218: The formation kinetics and physicochemical properties of the fluorinated layers. *J Appl Polym Sci.* 2004;92(1):6-17.
147. Kharitonov AP, Kharitonova LN. Surface modification of polymers by direct fluorination: A convenient approach to improve commercial properties of polymeric articles. *Pure Appl Chem.* 2009;81(3). <https://www.degruyter.com/view/j/pac.2009.81.issue-3/pac-con-08-06-02/pac-con-08-06-02.xml>
148. Nazarov VG. Structure and composition of the surface layer in polymers modified by elemental fluorine. *J Appl Polym Sci.* 2005;95(4):897-902.
149. Margrave JL, Lagow RJ. Direct fluorination: A 'new' approach to fluorine chemistry. *Prog Inorg Chem.* 1979;26:161.
150. Florin RE. Electron spin resonance spectra of polymers during fluorination. *J Fluor Chem.* 1979;14(3):253-62.
151. Toy MS, Newman JM. Polyperfluorobutadiene. II. Fractionation and crosslinking. *J Polym Sci [A1].* 1969;7(8):2333-40.
152. Hobbs JP, Anand M, Campion BA. Fluorinated High-Density Polyethylene Barrier Containers. In: *Barrier Polymers and Structures.* American Chemical Society; 1990. p. 280-94. (ACS Symposium Series; vol. 423). <https://doi.org/10.1021/bk-1990-0423.ch015>
153. Hobbs JP, Henderson PB, Pascolini MR. Assisted permeation through surface fluorinated polymers. *J Fluor Chem.* 2000;104(1):87-95.
154. Brass I, Brewis DM, Sutherland I, Wiktorowicz R. The effect of fluorination on adhesion to polyethylene. *Int J Adhes Adhes.* 1991;11(3):150-3.
155. Frohn HJ, Klockhaus Chr. Surface-fluorination of polypropylene under static gasphase conditions. *J Fluor Chem.* 1989;45(1):205.
156. Lagow RJ. Fluorinated functionalized polymers. US4076916A, 1978. <https://patents.google.com/patent/US4076916/en>

157. Zielinski RE, Seabury MJ. Fluorination of articles molded from elastomers. US5214102A, 1993. <https://patents.google.com/patent/US5214102A/en>
158. Jorgensen G, Schissel P. Effective antireflection coatings of transparent polymeric materials by gas-phase surface fluorination. *Sol Energy Mater Neth.* 1985;12:6. <https://www.osti.gov/etdeweb/biblio/6456498>
159. Kurita Y, Yamauchi A. Production of transparent molded plastic body. JPH02272037A, 1990. <https://patents.google.com/patent/JPH02272037A/en?q=Akifumi+Yamauchi%2c+Yuri+Kurita%2c+JP+02272037+:+145138>.
160. Jagur-Grodzinski J. Modification of polymers under heterogeneous conditions. *Prog Polym Sci.* 1992;17(3):361-415.
161. US EPA. 75 FR 4295 - Premanufacture Notification Exemption for Polymers; Amendment of Polymer Exemption Rule to Exclude Certain Perfluorinated Polymers. 2010. <https://www.govinfo.gov/app/details/FR-2010-01-27/2010-1477>
162. US EPA. Basic Information on PFAS [Internet]. US EPA. 2019a. Disponible sur: <https://www.epa.gov/pfas/basic-information-pfas>
163. OECD Task Force on New Chemicals Notification and Assessment. Data Analysis of the Identification of Correlations between Polymer Characteristics and Potential for Health or Ecotoxicological Concern; Paris. 2007;
164. Comparison of Global Polymer Registration Requirements. [https://www.chemsafetypro.com/Topics/Review/polymer\\_registration\\_in\\_EU\\_USA\\_China\\_Japan\\_Korea\\_Taiwan\\_Philippines.html](https://www.chemsafetypro.com/Topics/Review/polymer_registration_in_EU_USA_China_Japan_Korea_Taiwan_Philippines.html)
165. Henry BJ, Carlin JP, Hammerschmidt JA, Buck RC, Buxton LW, Fiedler H, et al. A critical review of the application of polymer of low concern and regulatory criteria to fluoropolymers. *Integr Environ Assess Manag.* 2018;14(3):316-34.
166. European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals. The ECETOC Conceptual Framework for Polymer Risk Assessment (CF4Polymers). In Elsevier; 2019. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123864543005054>
167. Wood. Scientific and technical support for the development of criteria to identify and group polymers for registration/evaluation under REACH and their impact assessment: final report. Publications Office of the European Union; 2020. <http://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/1cc811ff-d5fc-11ea-adf7-01aa75ed71a1>
168. ATSDR. Toxicological Profile for Perfluoroalkyls (Draft for Public Comment); Atlanta, GA. 2018;
169. Geiser M, Schurch S, Gehr P. Influence of surface chemistry and topography of particles on their immersion into the lung's surface-lining layer. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2003;94(5):1793-801.
170. NF EN ISO 10993. <https://www.boutique.afnor.org/norme/nf-en-iso-10993-1/evaluation-biologique-des-dispositifs-medicaux-partie-1-evaluation-et-essais-au-sein-d-un-processus-de-gestion-du-risque/article/695014/fa149176>

171. Gangal SV, Brothers PD. Perfluorinated Polymers. In: Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology. American Cancer Society; 2015. p. 1-68. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/0471238961.2005201807011407.a02.pub3>
172. Drobny JG. Technology of fluoropolymers. 2nd ed. Rapra Technology: CRC Press; 2009. 227 p.
173. Boink AB, Wemer J, Meulenbelt J, Vaessen HA, de Wildt DJ. The mechanism of fluoride-induced hypocalcaemia. *Hum Exp Toxicol*. 1994;13(3):149-55.
174. Simpson E, Rao LG, Evans RM, Wilkie W, Rodger JC, Lakhani A. Calcium metabolism in a fatal case of sodium fluoride poisoning. *Ann Clin Biochem*. 1980;17(1):10-4.
175. Eichler HG, Lenz K, Fuhrmann M, Hruby K. Accidental ingestion of NaF tablets by children--report of a poison control center and one case. *Int J Clin Pharmacol*. 1982;20(7):334-8.
176. Knox EG, Alderson MR, Great Britain Working Party on the Fluoridation of Water and Cancer. Fluoridation of water and cancer: a review of the epidemiological evidence. London: HMSO; 1985.
177. Some aromatic amines, anthraquinones and nitroso compounds, and inorganic fluorides used in drinking-water and dental preparations. IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum. 1982;27:1-341.
178. Calcium fluoride as a source of fluoride added for nutritional purposes to food supplements - Scientific Opinion of the Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food. *EFSA J*. 2008;6(12):882.
179. Neelam K, Suhasini R, Sudhakar R. Incidence of prevalence of infertility among married male members of endemic fluorosis district of Andhra Pradesh. In: Proceedings of a conference of the international society of fluoride research, Switzerland (Nyon). 1987;
180. Ortiz-Pérez D, Rodríguez-Martínez M, Martínez F, Borja-Aburto VH, Castelo J, Grimaldo JI, et al. Fluoride-induced disruption of reproductive hormones in men. *Environ Res*. 2003;93(1):20-30.
181. Hao P, Ma X, Cheng X, Ba Y, Zhu J, Cui L. [Effect of fluoride on human hypothalamus-hypophysis-testis axis hormones]. *Wei Sheng Yan Jiu*. 2010;39(1):53-5.
182. Gupta R, Khan T, Agrawal D, Kachhawa J. The toxic effects of sodium fluoride on the reproductive system of male rats. *Toxicol Ind Health*. 2007;23(9):507-13.
183. Pushpalatha T, Srinivas M, Sreenivasula Reddy P. Exposure to high fluoride concentration in drinking water will affect spermatogenesis and steroidogenesis in male albino rats. *Biometals*. 2005;18(3):207-12.
184. Singh N, Verma KG, Verma P, Sidhu GK, Sachdeva S. A comparative study of fluoride ingestion levels, serum thyroid hormone & TSH level derangements, dental fluorosis status among school children from endemic and non-endemic fluorosis areas. *SpringerPlus*. 2014;3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3890436/>
185. Shaik N, Shanbhog R, Nandlal B, Tippeswamy HM. Fluoride ingestion and thyroid function in children resident of naturally fluoridated areas - An observational study. *J Clin Exp Dent*. 2019;11(10):e883-9.
186. U.S. Public Health Service Recommendation for Fluoride Concentration in Drinking Water for the Prevention of Dental Caries. *Public Health Rep*. 2015;130(4):318-31.

187. British fluoridation society statement. 2006. [https://www.british-thyroid-association.org/sandbox/bta2016/british\\_fluoridation\\_society\\_statement\\_2006.pdf](https://www.british-thyroid-association.org/sandbox/bta2016/british_fluoridation_society_statement_2006.pdf)
188. National Research Council of the National Academies. Fluoride in Drinking Water: A Scientific Review of EPA's Standards. 2006. (The national academies press). <https://www.nap.edu/read/11571/chapter/10>
189. Janczuk B, Zdziennicka A. A study on the components of surface free energy of quartz from contact angle measurements. *J Mater Sci.* 1994;29(13):3559-64.
190. Owens DK, Wendt RC. Estimation of the surface free energy of polymers. *J Appl Polym Sci.* 1969;13(8):1741-7.
191. Maton J. Technologie du soudage. 2017. <https://www.rocdacier.com/essai-durete-shore/>
192. National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST). Spectral Database for Organic Compounds, SDBS. [https://sdb.sdb.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/cre\\_index.cgi?lang=eng](https://sdb.sdb.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/cre_index.cgi?lang=eng)
193. Leu J, Jensen KF. Fourier transform infrared studies of polyimide and poly(methyl-methacrylate) surfaces during downstream microwave plasma etching. *J Vac Sci Technol A.* 1991;9(6):2948-62.
194. Krimen LI. ACETIC FORMIC ANHYDRIDE. *Org Synth.* 1970;50:1.
195. National Institute of Standards and Technology (NIST). Trifluoroacetic acid. National Institute of Standards and Technology; <https://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?ID=C76051&Mask=80#IR-Spec>
196. Zha J, Batisse N, Claves D, Dubois M. A universal fluororous technology toward superhydrophobic coatings. *J Colloid Interface Sci.* 2019;553:778-87.
197. Peyroux J, Dubois M, Tomasella Eric, Petit E, Flahaut D. Enhancement of surface properties on commercial polymer packaging films using various surface treatment processes (fluorination and plasma). *Appl Surf Sci.* 2014;315:426-31.
198. Dubois M, Giraudet J, Guérin K, Hamwi A, Fawal Z, Pirotte P, et al. EPR and Solid-State NMR Studies of Poly(dicarbon monofluoride) (C<sub>2</sub>F)<sub>n</sub>. *J Phys Chem B.* 2006;110(24):11800-8.
199. Pesin LA, Baitinger EM, Kudryavtsev YP, Evsyukov SE. Effect of the surface composition of chlorine-containing polymers upon their XPS parameters. *Appl Phys A.* 1998;66(4):469-71.
200. Artyushkova K, Fulghum JE. Quantification of PVC-PMMA polymer blend compositions by XPS in the presence of x-ray degradation effects. *Surf Interface Anal.* 2001;31(5):352-61.
201. Beamson G, Briggs D. High Resolution XPS of Organic Polymers: The Scienta ESCA300 Database. *J Chem Educ.* 1993;70(1):A25.
202. Hoffmann EA, Körtvélyesi T, Wilusz E, Korugic-Karasz LS, Karasz FE, Fekete ZA. Relation between C1s XPS binding energy and calculated partial charge of carbon atoms in polymers. *J Mol Struct THEOCHEM.* 2005;725(1):5-8.
203. Bagel S, Dessaigne B, Bourdeaux D, Boyer A, Bouteloup C, Bazin J-E, et al. Influence of lipid type on bis (2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) leaching from infusion line sets in parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2011;35(6):770-5.

204. Commission Regulation (EU) No 10/2011 of 14 January 2011 on plastic materials and articles intended to come into contact with food Text with EEA relevance. OJ L, 32011R0010 2011. <http://data.europa.eu/eli/reg/2011/10/oj/eng>
205. Kastner J, Dg C, M M, P D, V Y. Aqueous leaching of di-2-ethylhexyl phthalate and « green » plasticizers from poly(vinyl chloride). *Sci Total Environ.* 2012;432:357-64.
206. Ito R, Miura N, Nakamura H, Suzuki T, Nakazawa H. Determination of tris(2-ethylhexyl)trimellitate released from PVC tube by LC–MS/MS. *Int J Pharm.* 2008;360(1-2):91-5.
207. Engel A, Buhrke T, Imber F, Jessel S, Seidel A, Völkel W, et al. Agonistic and antagonistic effects of phthalates and their urinary metabolites on the steroid hormone receptors ER $\alpha$ , ER $\beta$ , and AR. *Toxicol Lett.* 2017;277:54-63.
208. Engel A, Buhrke T, Kasper S, Braeuning A, Jessel S, Seidel A, et al. The urinary metabolites of DINCH<sup>®</sup> have an impact on the activities of the human nuclear receptors ER $\alpha$ , ER $\beta$ , AR, PPAR $\alpha$  and PPAR $\gamma$ . *Toxicol Lett.* 2018;287:83-91.
209. Bornehag C-G, Carlstedt F, Jönsson BAG, Lindh CH, Jensen TK, Bodin A, et al. Prenatal phthalate exposures and anogenital distance in Swedish boys. *Environ Health Perspect.* 2015;123(1):101-7.
210. Campioli E, Duong TB, Deschamps F, Papadopoulos V. Cyclohexane-1,2-dicarboxylic acid diisononyl ester and metabolite effects on rat epididymal stromal vascular fraction differentiation of adipose tissue. *Environ Res.* 2015;140:145-56.
211. NF EN ISO 10993-5. <https://www.boutique.afnor.org/norme/nf-en-iso-10993-5/evaluation-biologique-des-dispositifs-medicaux-partie-5-essais-concernant-la-cytotoxicite-in-vitro/article/742692/fa123470>
212. Tapani E, Taavitsainen M, Lindros K, Vehmas T, Lehtonen E. Toxicity of ethanol in low concentrations. Experimental evaluation in cell culture. *Acta Radiol Stockh Swed* 1987. 1996;37(6):923-6.
213. Wang W, Craig ZR, Basavarajappa MS, Gupta RK, Flaws JA. Di (2-ethylhexyl) phthalate inhibits growth of mouse ovarian antral follicles through an oxidative stress pathway. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2012;258(2):288-95.
214. Eljezi T, Pinta P, Richard D, Pinguet J, Chezal J-M, Chagnon M-C, et al. In vitro cytotoxic effects of DEHP-alternative plasticizers and their primary metabolites on a L929 cell line. *Chemosphere.* 2017;173:452-9.
215. Guth S, Hüser S, Roth A, Degen G, Diel P, Edlund K, et al. Toxicity of fluoride: critical evaluation of evidence for human developmental neurotoxicity in epidemiological studies, animal experiments and in vitro analyses. *Arch Toxicol.* 2020;94(5):1375-415.
216. Basha PM, Rai P, Begum S. Fluoride toxicity and status of serum thyroid hormones, brain histopathology, and learning memory in rats: a multigenerational assessment. *Biol Trace Elem Res.* 2011;144(1-3):1083-94.
217. Wirnitzer U, Rickenbacher U, Katerkamp A, Schachtrupp A. Systemic toxicity of di-2-ethylhexyl terephthalate (DEHT) in rodents following four weeks of intravenous exposure. *Toxicol Lett.* 2011;205(1):8-14.

218. Schütze A, Kolossa-Gehring M, Apel P, Brüning T, Koch HM. Entering markets and bodies: Increasing levels of the novel plasticizer Hexamoll® DINCH® in 24h urine samples from the German Environmental Specimen Bank. *Int J Hyg Environ Health*. 2014;217(2):421-6.
219. Schütze A, Lorber M, Gawrych K, Kolossa-Gehring M, Apel P, Brüning T, et al. Development of a multi-compartment pharmacokinetic model to characterize the exposure to Hexamoll® DINCH®. *Chemosphere*. 2015;128:216-24.
220. Moche H, Chentouf A, Neves S, Corpart J-M, Nessler F. Comparison of In Vitro Endocrine Activity of Phthalates and Alternative Plasticizers. *J Toxicol*. 2021;2021:8815202.
221. OECD 2012. Guidance Document on Standardised Test Guidelines for Evaluating Chemicals for Endocrine Disruption. [https://www.oecd-ilibrary.org/environment/guidance-document-on-standardised-test-guidelines-for-evaluating-chemicals-for-endocrine-disruption\\_9789264221413-en](https://www.oecd-ilibrary.org/environment/guidance-document-on-standardised-test-guidelines-for-evaluating-chemicals-for-endocrine-disruption_9789264221413-en)



## Annexe 1

### Calcul de l'énergie de surface et des composantes polaire et dispersives

La méthode d'Owens-Wendt permet de calculer : la composante polaire ( $\gamma_s^p$ ), la composante dispersive ( $\gamma_s^d$ ) et l'énergie de surface totale ( $\gamma_s$ ).

L'énergie de surface totale est à la fois reliée à l'angle de contact et à la composition chimique de la surface. Elle représente la somme des deux premières composantes selon l'équation :

$$\gamma_s = \gamma_s^p + \gamma_s^d$$

Ces données sont donc estimées à partir de l'équation suivante :

$$\frac{(1 + \cos \theta)\gamma_1}{2\sqrt{\gamma_1^d}} = \sqrt{\gamma_s^p} \sqrt{\frac{\gamma_1^p}{\gamma_1^d}} + \sqrt{\gamma_s^d}$$

où  $\gamma_1$ ,  $\gamma_1^d$  et  $\gamma_1^p$  sont les grandeurs des liquides de référence utilisés.

Avec cette méthode, au moins deux liquides sont utilisés, l'un polaire, l'eau, et l'autre peu polaire tel que le diiodométhane ou le formamide.

Les inconnues dans cette équation sont les composantes  $\gamma_s^p$  et  $\gamma_s^d$  de la surface du matériau. On procède par régression linéaire de la forme :  $\mathbf{y}=\mathbf{ax}+\mathbf{b}$ . Après transformation de cette équation, les points en abscisse (x) et en ordonnée (y) se calculent pour chaque liquide respectif :

$$x = \sqrt{\frac{\gamma_1^p}{\gamma_1^d}}$$

$$y = \frac{(1 + \cos \theta)\gamma_1}{2\sqrt{\gamma_1^d}}$$

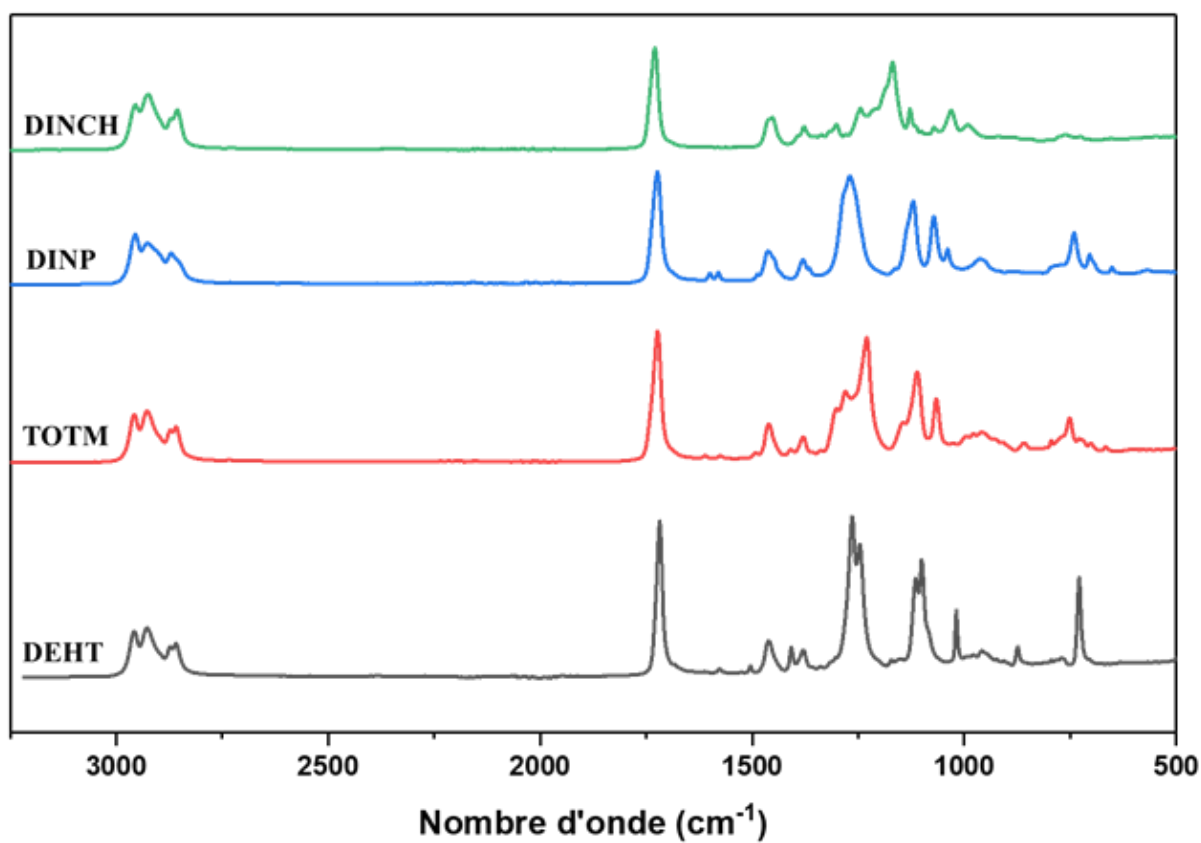
Les valeurs des composantes de la surface obtenues après la régression linéaire sont indiquées dans les équations :

$$\gamma_s^p = a^2$$

$$\gamma_s^d = b^2$$

## Annexe 2

La figure ci-dessous représente des spectres IR qui ont été enregistrés à partir des plastifiants purs



*Figure : Spectres Infrarouge témoins des plastifiants.*

### *Annexe 3*

Les caractéristiques analytiques (GC-MS) de différents plastifiants sont représentées dans le tableau suivant :

<b>Plastifiant</b>	<b>Temps de rétention indicatifs (min)</b>	<b>de Ions (m/z)</b>	<b>Limite de détection (µg/mL)</b>	<b>de Limite de quantification (µg/mL)</b>
<b>ATBC</b>	4,5	185 ; 217 ; 329	0,03	0,1
<b>DEHA</b>	5,4	112 ; 129 ; 241	0,03	0,1
<b>DEHP</b>	6,0	149 ; 167 ; 279	0,03	0,1
<b>DEHT</b>	6,9	112 ; 121 ; 261	0,05	0,1
<b>DINCH</b>	7,1	155 ; 299 ; 252	0,1	0,25
<b>DINP</b>	7,5	149 ; 293	0,45	1,5
<b>TOTM</b>	13,0	193 ; 305 ; 323	0,05	0,5

