

## CHAPITRE 1

### 1. Introduction

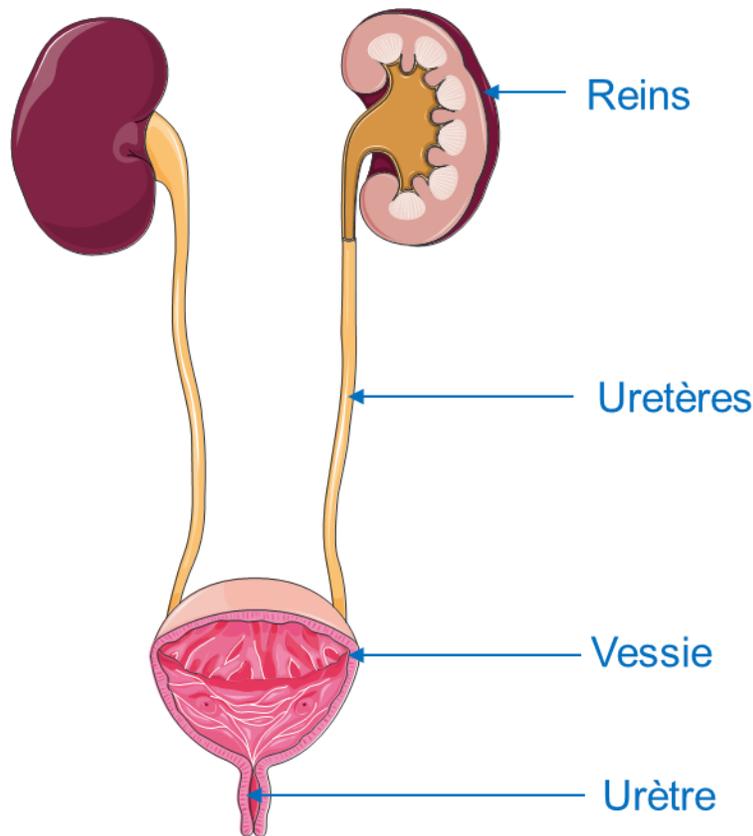
Le corps humain est un produit exceptionnel de l'évolution. Des millions d'années d'adaptation en ont fait une machine particulièrement bien adaptée pour permettre à l'*homo sapiens* d'être l'espèce dominante sur la planète. Il modifie l'environnement à l'échelle de la planète pour pouvoir la modeler pour qu'elle puisse répondre parfaitement à ses besoins. Sa capacité d'adaptation est telle qu'il est possible pour lui de repousser les limites de son corps. Par contre, peu importe son niveau de sophistication, comme toute machine, le corps humain lui aussi est susceptible aux bris, que ce soit la maladie, le dérèglement dans l'équilibre du corps ou bien l'attaque provenant d'une variété de microorganismes qu'il subit constamment. Ces problèmes peuvent avoir lieu sur l'un ou l'autre des systèmes du corps humain comme le système cardiovasculaire, le système digestif, le système reproducteur ou bien le système urinaire qui sera l'un des sujets centraux de ce mémoire.

#### 1.1. Troubles urologiques

En effet, le système urinaire est susceptible à subir plusieurs dysfonctionnements urologiques. Ceux-ci ont plusieurs niveaux de gravité, certains sont inoffensifs alors que d'autres peuvent aller jusqu'à entraîner la mort s'ils ne sont pas traités à temps. Pour bien comprendre qu'elles en sont les causes, les conséquences et les solutions de ces problématiques, il faut d'abord en connaître davantage sur le système urinaire, plus spécialement sur ses composantes et leur fonctionnement.

##### 1.1.1. Le système urinaire

L'anatomie générale du système urinaire est assez simple. Celui-ci est composé de quatre principaux organes. En partant du début du parcours de l'urine vers la fin de celui-ci, ils sont : les reins, les uretères, la vessie et l'urètre.



*Figure 1 : Système urinaire normal.*

Le système urinaire complet est représenté sur la Figure 1. L'urètre est un petit tuyau et l'étape ultime du système urinaire. Sa fonction principale est de permettre l'évacuation de l'urine accumulée dans la vessie vers l'extérieur du corps. Elle est de longueur variable d'un individu à l'autre et elle est généralement plus longue chez les hommes. Le parcours, lorsque l'on remonte l'urètre, mène directement à la vessie. La vessie est un sac élastique qui permet la rétention de l'urine. Elle peut contenir jusqu'à 300 à 400 ml d'urine sans inconfort [1]. Lorsque celle-ci doit être vidée, des signaux sont envoyés au corps pour l'avertir qu'il est temps d'évacuer. Son système d'excrétion est composé de deux sphincters. L'un qui travaille de façon autonome et qui s'ouvre lorsque la vessie est pleine. C'est donc à ce moment que l'envie d'uriner se fait sentir. Le deuxième est un contrôle manuel, qui permet aux individus de se retenir le temps de trouver un endroit pour se soulager. L'urine est acheminée à la vessie par de longs canaux creux d'environ 30 cm de longueur et de quelques millimètres de diamètre du nom d'uretères. L'urine est transportée dans les uretères par péristaltisme, c'est-à-dire un mouvement sinusoïdal qui

contracte l'uretère et fait descendre l'urine vers la vessie à une vitesse d'environ 20 à 30 mm/s [2]. Un mouvement semblable est utilisé par les intestins pour déplacer la nourriture à travers du système digestif. La tête du système urinaire, et l'organe indispensable est sans l'ombre d'un doute le rein. Au nombre de deux, les reins possèdent un immense pouvoir régulateur sur l'organisme. C'est un système de filtration d'une efficacité hors du commun. Ils filtrent le sang continuellement produisant 1 à 2 l d'urine par jours [3,4], pour retirer les toxines produites lors de la respiration cellulaire, comme l'urée. Ils ajustent la concentration de sodium et autres éléments essentiels dans le sang pour garder une concentration constante qui permet le bon fonctionnement de l'organisme en excréant leur excès. À l'aide d'hormones, comme l'hormone antidiurétique, ils régulent le volume sanguin en ajustant la quantité d'eau en circulation ce qui permet de stabiliser la concentration d'ions dans le sang, ainsi que la pression artérielle en stimulant ou inhibant la réabsorption de l'eau à la sortie des reins [5].

### **1.1.2. Maladies du système urinaire**

Malheureusement, chacun de ces organes est peut être touché par la maladie. Ces maladies sont variées quant à leur prévalence ainsi qu'à leur niveau de dangerosité. Chaque année, les maladies du système urinaire sont responsables de plus de 800 000 décès annuellement et sont la 12<sup>e</sup> cause de mortalité sur la planète [6]. Ces diverses maladies entraînent le développement d'une néphropathie chronique (NPC), c'est-à-dire une diminution des fonctions rénales. Les causes de NPC sont assez variées. Comme plusieurs autres problèmes médicaux, le diabète et l'hypertension sont deux facteurs de risque qui augmentent considérablement la chance de développer un problème de fonction rénale. Leur impact relatif est beaucoup plus marqué dans les pays industrialisés de l'Amérique du Nord, de l'Europe, en plus du Japon et de l'Australie. La glomérulonéphrite est aussi une cause de NPC. Elle est une affection du glomérule, la composante du rein formé de capillaires sanguins qui filtre le sang et qui excrète l'urine. Les infections urinaires sont aussi une cause majeure de NPC [6].

### 1.1.3. L'obstruction des voies urinaires

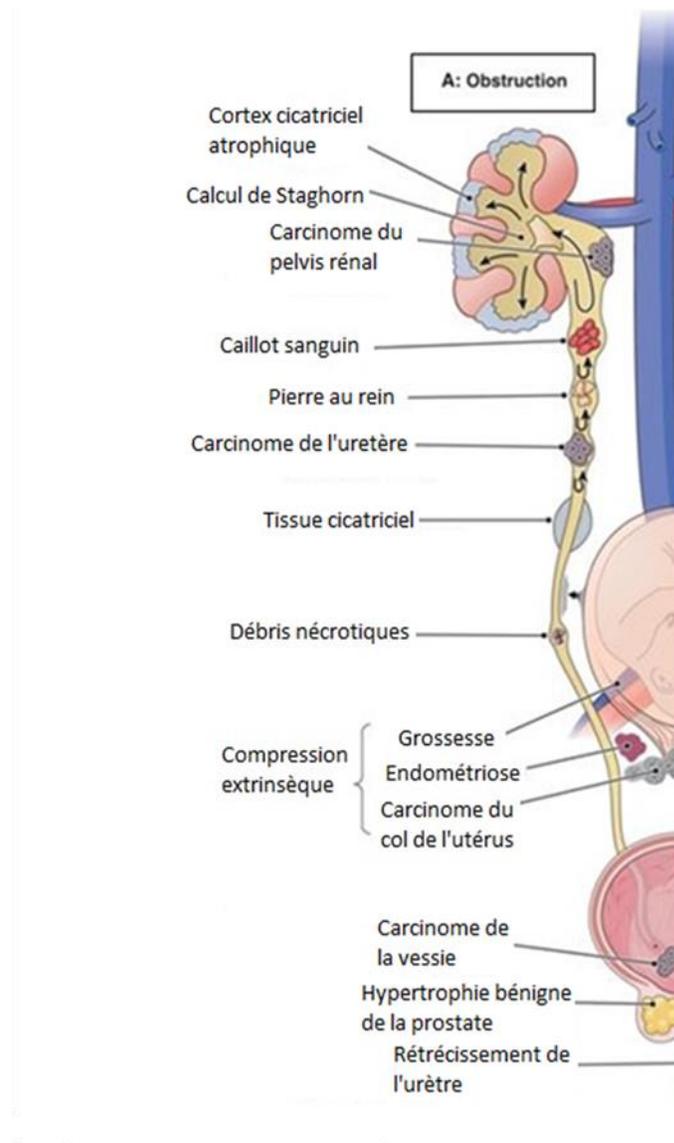


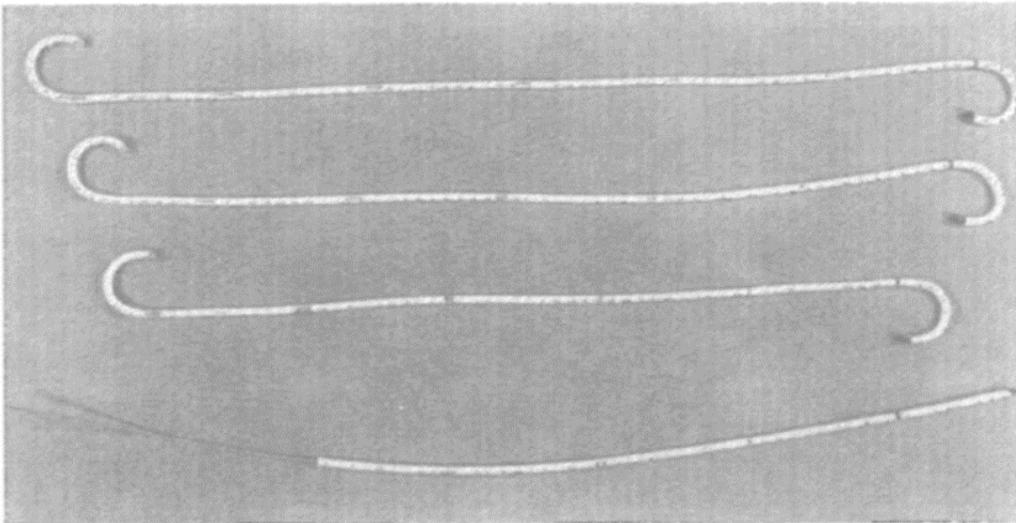
Figure 2 : Les causes d'obstruction des voies urinaires [7].

L'obstruction des voies urinaires est aussi l'une de ces maladies pouvant causer une NPC. Comme son nom l'indique, elle obstrue les voies urinaires et empêche l'écoulement normal de l'urine à l'intérieur de système urinaire. Selon l'Agence Canadienne des Médicaments et des Technologies de la Santé (ACMTS), en fonction du type d'obstructions, la prévalence de cette maladie varie chez les adultes de 5 sur 10 000 jusqu'à 5 sur 1 000 et, chez les enfants, elle est de 1 sur 1 500. De

plus, les hommes sont trois fois plus susceptibles que les femmes à développer une obstruction. Les causes sont assez variées. La majorité d'entre elles sont représentées sur la Figure 2. L'obstruction peut être partielle, l'urine peut s'écouler dans le système, mais seulement de façon limitée. Elle peut aussi être totale, donc aucun écoulement de l'urine n'est possible au niveau du site d'obstruction. Elle peut être d'origine intrinsèque, il est donc question d'une obstruction qui est à l'intérieur du système même ou extrinsèque, c'est-à-dire causé par un phénomène externe au système. Par exemple, la cause d'obstruction intrinsèque la plus connue du public est sans l'ombre d'un doute le calcul rénal. Le calcul rénal est mieux connu sous le nom de pierre aux reins. Les calculs rénaux sont causés par divers facteurs. Principalement, la prolifération bactérienne trop importante dans les voies urinaires, comme c'est le cas lors d'infections urinaires. Parfois, une alimentation trop riche en certains éléments comme l'acide oxalique et le magnésium entraîne l'augmentation de leur concentration dans le système urinaire [3,8]. Il s'en suit d'une sédimentation et de la formation d'une pierre de petite dimension, au départ, mais qui peut facilement prendre de l'ampleur, si elle n'est pas détectée et traitée à temps. Quant aux causes extrinsèques, elles diffèrent grandement selon les sexes. Chez la femme, pendant une grossesse, la croissance du fœtus à l'intérieur de l'utérus crée parfois une pression sur les uretères de la mère, ce qui peut entraver le cheminement de l'urine entre les reins et la vessie. Chez l'homme, les causes extrinsèques apparaissent plus souvent en vieillissant, à cause du phénomène de l'hypertrophie bénigne de la prostate. La prostate enflée exerce donc une pression sur l'uretère et cause un blocage. D'autres facteurs sont aussi présents à la fois chez l'homme et la femme, par exemple la présence de tissus cicatriciels et de différents carcinomes comme celui du pelvis rénal, de l'uretère ou de la vessie. Il existe toutes sortes de solutions pour traiter un problème d'obstruction des voies urinaires, mais elles sont extrêmement dépendantes de la sévérité de l'obstruction et de la cause. Par contre, une chose est certaine, c'est qu'il est indispensable de permettre l'écoulement de l'urine le plus rapidement possible [9], car si le rein affecté est engorgé d'urine trop longtemps, celui-ci peut perdre de son efficacité à filtrer le sang et il peut même perdre totalement cette capacité à le faire dans certain cas.

#### 1.1.4. Endoprothèses urétérales

L'une des façons les moins évasives pour permettre la réouverture des canaux pour permettre l'écoulement de l'urine est la pose d'une endoprothèse urétérale. La Figure 3 montre l'une des endoprothèses urétérales les plus utilisées pour soulager une obstruction de l'uretère, c'est-à-dire l'endoprothèse de forme double-J. Depuis sa mise en marché dans les années soixante-dix [10], elle est l'arme de prédilection incontestée de tous urologues qui cherchent à soulager son patient rapidement d'un problème d'obstruction. L'endoprothèse double-J est composée de deux bouts en forme de « J », d'où son nom, et d'un long canal creux qui les rattache. La Figure 4 montre une endoprothèse urétérale double-J en place dans l'organisme. La prothèse est insérée chez un patient à l'aide d'un fil guide qui est introduit par l'urètre. Ces endoprothèses sont mises en place à l'aide d'un fil guide et d'un ballon comme montré à la Figure 5. Le fil est introduit par l'urètre de la même façon que pour l'endoprothèse double-J. Autour de ce fil se retrouvent un ballon et l'endoprothèse. Une fois arrivée à destination, l'urologue gonflera le ballon ce qui augmentera le diamètre de la prothèse et rouvrira l'uretère bouché.



*Figure 3 : Endoprothèse double-J de différentes longueurs [10].*

Ensuite, le fil guide et le ballon sont retirés laissant l'endoprothèse en place. La Figure 6 montre une endoprothèse urétérale de ce type, commercialisée par Allium Medical. Il y a les endoprothèses thermo-extensibles. Celles-ci sont insérées à l'aide

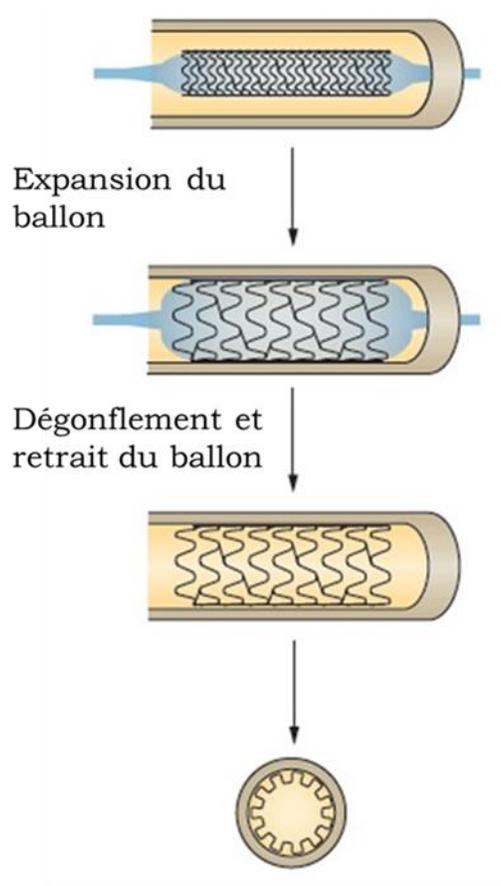
d'un fil guide et d'une gaine d'accès. Une fois, la gaine en place, le fil est retiré pour faire place au système d'insertion. L'urologue injectera ensuite une solution stérile de 65 °C ce qui démarrera l'ouverture de l'endoprothèse. Elle prendra de l'expansion jusqu'à ce qu'elle soit bien ancrée au mur de l'uretère. Cette méthode d'implantation est représentée sur la Figure 7.



*Figure 4 : Radiographie d'une endoprothèse double-J en place [11].*

Les endoprothèses sont séparées en quatre grandes catégories en fonction du matériau à partir duquel elles sont fabriquées. La première comprend les endoprothèses faites de polymères, comme le polyéthylène, le polyuréthane, le silicone et l'acide poly (lactique-co-glycolique). La deuxième comprend les endoprothèses avec recouvrement. Ces recouvrements permettent d'obtenir des propriétés différentes de l'endoprothèse dites nues. L'héparine et le polyéthylène glycol sont deux exemples de recouvrement qui réduisent les interactions entre l'endoprothèse et l'environnement qui l'entoure. La troisième catégorie regroupe les endoprothèses avec système de relargage de médicaments comme le triclosan pour

ses propriétés antibactériennes ou le kétorolac pour ses propriétés anti-inflammatoires.



*Figure 5 : Procédure de mise en place d'une endoprothèse extensible par ballon [12].*

Pour terminer, la quatrième catégorie est composée des endoprothèses métalliques faites de titane, d'acier inoxydable ou d'alliage de chrome et de cobalt [13]. Les endoprothèses urinaires possèdent un avantage marqué sur celles qui sont faites de polymères par leurs propriétés mécaniques élevées et leurs résistances accrues en compression externe. Le Tableau 1 répertorie les endoprothèses urétérales métalliques présentement sur le marché.

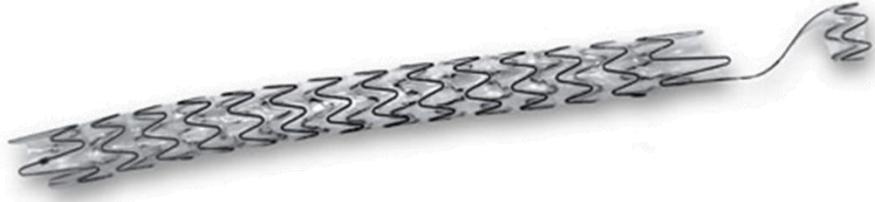


Figure 6 : Endoprothèse urétérale extensible par ballon d'Allium Medical™.

Tableau 1 : Endoprothèses métalliques présentent sur le marché.

Nom	Matériel	Structure	Mode d'implantation
<b>Double-J</b>			
Resonance® (Cook Medical, É-U)	Alliage de nickel-cobalt-molybdène	Fil de métal enroulé serré avec bout fermé typique en forme de « J »	Gaine externe de 8 Fr
Silhouette® (Applied Medical, É-U)	Polyuréthane et métal	Endoprothèse de polymère renforcé par une bobine de fil métal	Guide et poussoir
Passage™ (Prosurg, É-U)	Métal Métal plaqué or	Enroulement en spiral le long d'une structure tubulaire	Guide et poussoir
<b>Auto-extensible</b>			
Memokath® 051 (Pnn Medical, Danemark)	Alliage de nickel-titane	Endoprothèse métallique en spiral avec bouts allongés pour l'ancrage	Système thermo-extensible
Ureteral stent Allium (Allium Medical, Israël)	Métal et polymère	Structure de métal avec un design extensible radiale recouverte d'une mince couche de polymère	Appareil de déploiement de 10 Fr

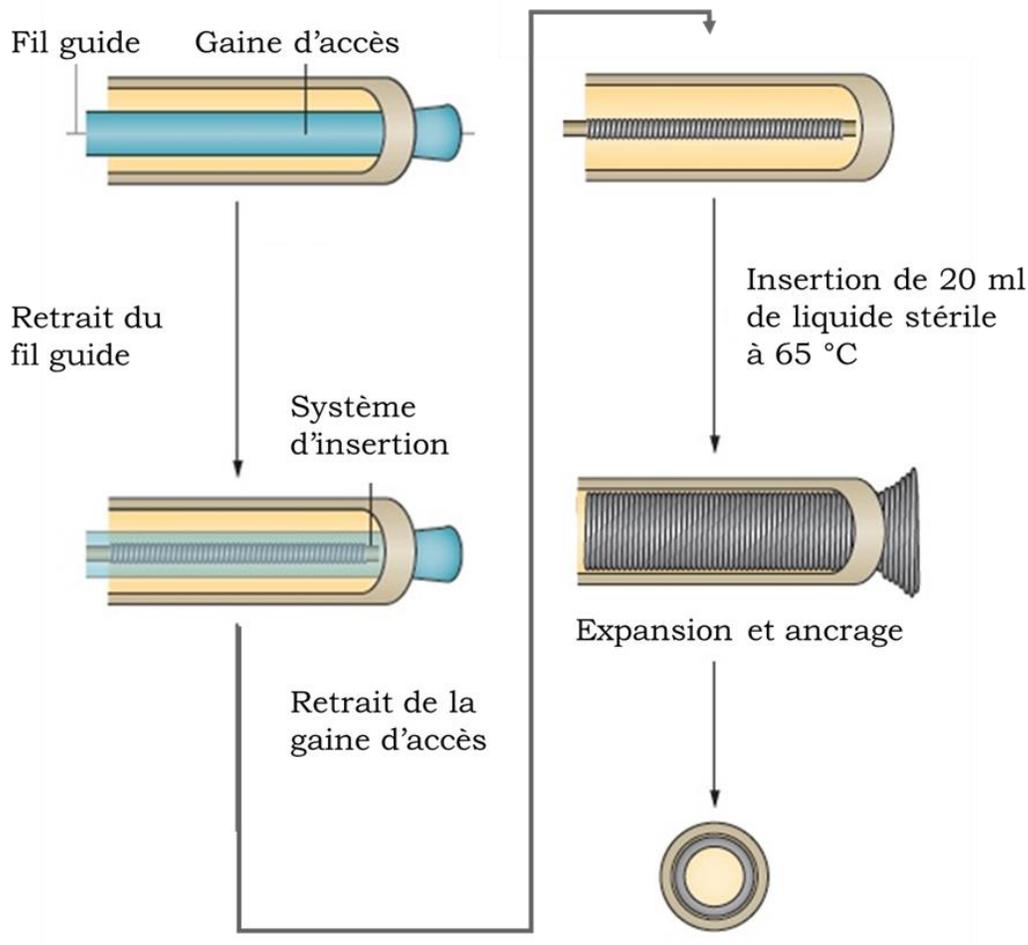


Figure 7 : Mise en place d'une endoprothèse thermo-extensible [12].

## 1.2. Problématique et objectifs

Il faut aussi savoir que l'implantation d'une endoprothèse urétérale n'est pas une chirurgie réparatrice, mais bien une chirurgie pour permettre un soulagement rapide de l'obstruction des voies urinaires pour permettre de diminuer la pression subie par le rein [14]. L'endoprothèse reste donc en place à l'intérieur du patient jusqu'à ce que celui-ci subisse un autre traitement qui permettra de corriger son problème d'obstruction.

### **1.2.1. Complications liées aux endoprothèses urétérales**

Les complications liées à l'implantation d'une endoprothèse urétérale sont assez variées, mais elles peuvent être regroupées sous trois grandes familles. Il y a les complications reliées aux propriétés mécaniques des matériaux utilisés dans la fabrication de la prothèse même, les complications dues à la prolifération bactérienne au niveau de la prothèse et des voies urinaires et pour finir, il y a les complications qui sont proportionnelles au temps d'implantation de la prothèse [15].

#### **1.2.1.1. Propriétés mécaniques**

Les propriétés mécaniques inadéquates de certaines endoprothèses peuvent causer des effets secondaires. Près de 80 % des patients vont souffrir d'inconfort à la suite d'une chirurgie d'implantation d'endoprothèse urétérale [12]. Une endoprothèse de mauvaise dimension, souvent trop imposante ou trop rigide apporte de l'inconfort au patient. Il n'est donc pas souhaitable pour un implant qui est censé soulager le patient d'entraîner des douleurs. La migration de l'endoprothèse est aussi une problématique qui est étroitement reliée à ses propriétés mécaniques. La Figure 8 montre deux radiographies mettant en évidence la migration d'une endoprothèse urétérale à l'intérieur du système urinaire. La Figure 8a) montre une migration distale de l'endoprothèse, c'est-à-dire une migration vers la vessie. La Figure 8b) montre une migration proximale. Celle-ci est moins fréquente, elle apparaît lorsque l'endoprothèse remonte au niveau du rein [15]. Une prothèse possédant des propriétés mécaniques moindres n'adhère pas aussi fortement à la paroi de l'uretère et il est donc plus fréquent pour celle-ci de se mouvoir à l'intérieur du patient lorsque celui-ci est actif physiquement ou simplement à cause des mouvements de péristaltisme de l'uretère [16].

La dernière complication qui peut être attribuable aux faibles propriétés mécaniques de l'endoprothèse est l'échec dû à la compression de la prothèse. En effet, lorsque la cause de l'obstruction est de source extrinsèque, 44 à 58 % des cas d'implantation sont voués à l'échec [17,18]. La pression externe liée à l'hypertrophie

de la prostate chez les hommes vieillissants ou la grossesse chez les femmes sont les causes les plus fréquentes pour ce genre de complication. Suivant une implantation, le patient reste toujours en attente de traitement pour guérir son obstruction, pendant ce temps, il est possible que la pression continue d'augmenter et que la force que subit l'endoprothèse continue de croître. Il est donc indispensable qu'elle puisse tenir l'uretère ouvert malgré ces attaques répétées [17,19,20].



*Figure 8 : Migration d'une endoprothèse urétérale, a migration distale, b migration proximale [11].*

### **1.2.1.2. Prolifération bactérienne**

La prolifération bactérienne est causée par une colonisation anormale du système urinaire par des bactéries. Lorsqu'il y a une grande prolifération et que cela devient gênant pour le patient, on parle maintenant d'une infection urinaire [21]. Ces infections courantes se produisent généralement après la prise d'antibiotique qui apporte un déséquilibre de la flore microbienne dans le système urinaire. Elles sont habituellement d'origine bactérienne, mais peuvent aussi être d'origine virale, fongique ou parasitaire. Ce type d'infection est très fréquent lors de l'implantation

d'une endoprothèse urétérale. Comme l'endoprothèse maintient l'uretère ouvert, les bactéries ont un accès facile pour avancer dans le canal urinaire. De plus, elles adhèrent plus facilement aux parois d'une prothèse qu'aux parois de l'uretère. Une infection de ce genre a lieu dans 42 à 90 % des implantations d'endoprothèse urétérale [12]. Différentes espèces de bactéries peuvent être responsables de ces infections. Le coupable numéro un est *Escherichia coli* (77 % des infections), suivi de *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* et *Staphylococcus aureus* qui sont tous responsables d'environ 4 % des infections urinaires [22]. La prolifération bactérienne augmente aussi les risques de calcification de l'endoprothèse. La calcification, parfois appelée incrustation, est la formation d'un dépôt calcaire à la surface de l'endoprothèse. Ce genre de déposition est représenté dans la Figure 9.



Figure 9 : Calcification de plusieurs endoprothèses [23].

Cette calcification se forme de façon similaire aux calculs rénaux et est de même composition. La formation de cristaux est favorisée par l'augmentation de la concentration de certains composés chimiques dans l'urine et par l'augmentation du pH de celle-ci. L'endoprothèse sert ensuite d'encrage pour le développement de

ces cristaux. La présence d'un nombre élevé de bactéries à l'intérieur du système urinaire, par leurs métabolismes, a pour effet d'aggraver ce genre de problème [24,25].

### ***1.2.1.3. Temps d'implantation***

La quasi-totalité des effets secondaires qu'apporte la présence d'une endoprothèse dans l'organisme peut être liée de près ou de loin avec le temps d'implantation de la prothèse. En effet, plus l'endoprothèse est présente longtemps dans l'organisme, plus le patient souffrira de complications et plus sévères elles seront. L'inconfort est proportionnel au temps d'implantation, car un léger inconfort devient rapidement accablant avec les jours qui passent et plus l'endoprothèse bouge à l'intérieur de l'uretère, plus celle-ci sera affectée et des signes d'inflammation peuvent se présenter. De la même façon, un temps d'implantation plus grand donne la chance à l'endoprothèse de se mouvoir davantage ce qui causera au fil du temps sa migration. La chance de contracter une infection des voies urinaires se voit aussi augmentée. Un temps d'implantation plus grand permet aux bactéries de se reproduire plus longtemps et celles-ci coloniseront plus fortement le système urinaire en continuant leur ascension vers les reins.

La calcification qui est un processus assez lent prend maintenant de l'ampleur. Selon Waters, 9,2 % des endoprothèses présentent des signes de calcification après moins de six semaines d'implantation. Lorsque le temps d'implantation est plus de douze semaines, 76,3 % des endoprothèses sont maintenant calcifiées [26]. De plus, la compression extrinsèque peut s'accroître si sa source n'a toujours pas été traitée. La problématique la plus importante qui découle du temps d'implantation de l'endoprothèse est le syndrome de l'endoprothèse oubliée [27]. Comme l'erreur est humaine, il n'est malheureusement pas rare qu'un patient ayant subi l'implantation d'une endoprothèse urétérale oublie complètement qu'il a subi une chirurgie et que celle-ci doit être retirée. Le patient qui ressentait de la douleur est soulagé très rapidement lorsque l'écoulement de l'urine est de retour à la normale. Le patient reprend donc ses habitudes journalières et ne se soucie plus de son problème. C'est souvent des années plus tard, quand l'endoprothèse sera

complètement calcifiée que le patient retournera voir le médecin qui ne pourra que considérer les dégâts. Une calcification aussi importante rend l'extraction de l'endoprothèse énormément compliquée et certaines prothèses se brisent complètement lors de l'extraction [28–30].

### **1.2.2. Objectifs du projet**

L'endoprothèse urétérale parfaite n'existe tout simplement pas. Celles actuellement offertes sur le marché possèdent toutes un ou plusieurs des inconvénients mentionnés ci-dessus. Par contre, ces inconvénients peuvent être surmontés si on conçoit des endoprothèses avec des propriétés optimales. Une endoprothèse possédant des propriétés mécaniques élevées et qui serait biodégradable s'avère toute indiquée comme étant une candidate possédant un grand potentiel.

Le choix du matériau s'arrête donc sur les métaux biodégradables. Les métaux biodégradables ont de meilleures propriétés mécaniques que les polymères tout en étant biodégradables, ce qui limite les risques provenant de l'implantation trop longue. Il existe encore trop peu d'étude sur le sujet des métaux biodégradables et encore moins pour leur utilisation en urologie. C'est pourquoi les objectifs de ce projet sont d'étudier le potentiel de dégradation de certains métaux dans un environnement urologique pour évaluer leur potentiel d'utilisation comme endoprothèse urétérale métallique et biodégradable.

D'une part, il est primordial d'en connaître davantage sur les mécanismes de dégradation et sur la vitesse de dégradation de ses métaux biodégradables. D'une autre part, l'analyse des produits de dégradation en surface de ces métaux doit être faite pour s'assurer que ceux-ci ne sont pas dangereux pour l'organisme et qu'ils ne favorisent pas non plus l'apparition d'autres complications comme la calcification.

### ***1.2.2.1. Mécanismes et vitesse de dégradation***

Pour chaque métal et environnement donné, il y a présence de différents mécanismes. Il est donc impossible de se fier aveuglément aux autres études pour déterminer les mécanismes présents dans une situation différente. Comme il est souvent le cas pour les études de dégradation, des tests électrochimiques seront effectués.

L'électrochimie permet d'obtenir des résultats rapides quant au processus de dégradation des matériaux. Quatre tests ont été retenus pour cette étude soit le test de potentiel en circuit ouvert (de l'anglais « Open Circuit Potential » ou OCP), le test de polarisation potentiodynamique (de l'anglais « Potentiodynamic Polarisation » ou PDP), la spectroscopie d'impédance électrochimique (de l'anglais « Electrochemical Impedance Spectroscopy » ou EIS) et la technique du bruit électrochimique (de l'anglais « Electrochemical Noise » ou EN). Ces techniques permettront de déterminer ce qui se produit à la surface des métaux. Elles permettent aussi à l'aide de l'extrapolation de Tafel d'obtenir une approximation de la vitesse de dégradation réelle du métal dans son environnement.

### ***1.2.2.2. Analyse des produits de dégradation***

Lorsqu'il y a dégradation, il y aura nécessairement production de produits de corrosion. Ces produits peuvent avoir un effet sur leur environnement immédiat, dans ce cas précis, il est question du système urinaire. De plus, comme l'un des principaux problèmes vis-à-vis les endoprothèses urétérales est la calcification, il ne faut pas que les produits de corrosion favorisent le développement de sédiment à la surface de l'endoprothèse. L'analyse de ces produits sera faite à l'aide de plusieurs techniques de caractérisation des surfaces. La première sera l'analyse dispersive en énergie par spectrométrie des rayons X (de l'anglais « Energy Dispersive Spectroscopy » ou EDS), celle-ci permettra de déterminer la présence des différents éléments chimiques à la surface du métal. Pour observer l'aspect de ces produits, ainsi que les types de corrosion, la microscopie électronique à balayage (de l'anglais « Scanning Electron Microscopy » ou SEM) sera utilisée. Pour terminer,

une analyse plus poussée de la nature des produits de dégradation sera faite à l'aide de la spectroscopie des photoélectrons X à haute résolution (de l'anglais « X-Ray Photoelectron Spectroscopy » ou XPS).