



Synthèse de copolymères modificateurs de surface

Giuvanni Mutton

► To cite this version:

Giuvanni Mutton. Synthèse de copolymères modificateurs de surface. Autre. Université Paris sciences et lettres, 2022. Français. ⟨NNT : 2022UPSLC017⟩. ⟨tel-04835695⟩

HAL Id: tel-04835695

<https://pastel.hal.science/tel-04835695v1>

Submitted on 13 Dec 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.



HAL Authorization



THÈSE DE DOCTORAT
DE L'UNIVERSITÉ PSL

Préparée à Chimie ParisTech / École Nationale Supérieure de Chimie de Paris

Synthèse de copolymères modificateurs de surface

Soutenue par

Giuvanni MUTTON

Le 09 septembre 2022

Ecole doctorale n° 406

**Chimie moléculaire de Paris
centre**

Spécialité

Chimie Moléculaire



Composition du jury :

Emmanuelle MARIE

Présidente

Directrice de recherche CNRS

Département de Chimie de l'Ecole Normale Supérieure

Université Paris Sciences & Lettres, Ecole Normale Supérieure

Christophe SCHATZ

Rapporteur

Maître de conférences

Laboratoire de Chimie des Polymères Organiques

Université de Bordeaux, Ecole Nationale Supérieure de Chimie
de Bordeaux

Céline FALENTIN-DAUDRE

Rapporteuse

Maître de conférences

Institut Galilée

Université Sorbonne Paris Nord

Patrick LACROIX DESMAZES

Examineur

Directeur de recherche CNRS

Institut Charles Gerhardt Montpellier

Université de Montpellier, Ecole Nationale Supérieure de
Chimie de Montpellier

Vincent SEMETEV

Directeur de thèse

Directeur de Recherche CNRS

Institut de Recherche de Chimie Paris

Université Paris Sciences & Lettres, Chimie ParisTech

Remerciements

Je tiens d'abord à remercier Monsieur Christophe Schatz et Madame Céline Falentin-Daudré pour avoir accepté d'être rapporteurs de cette thèse, ainsi qu'à Monsieur Patrick Lacroix Desmazes et Madame Emmanuelle Marie pour avoir accepté de participer à mon jury de thèse.

J'adresse mes plus sincères remerciements à mon directeur de thèse, Monsieur Vincent Semetey, pour m'avoir donné l'opportunité de réaliser ce projet et pour toute la confiance qu'il a toujours déposée en moi et en mon travail. Son orientation et toutes nos discussions enrichissantes ont été fondamentales pour me permettre d'arriver au bout de cette thèse et apprendre plus non seulement sur la chimie, mais sur moi-même.

Je suis particulièrement reconnaissant à toutes les personnes qui ont contribué à cette thèse en m'apportant leur expertise et leur aide sur plusieurs domaines et appareils : Michel Minier pour les subtilités des cultures bactériennes ; Carine Robert pour les analyses MALDI-Tof ; Laurent Corté et Mickael Pomes-Hadda pour l'utilisation de leur rhéomètre ; Marie-Noëlle Rager pour les analyses et les bons conseils sur la RMN ; Dimitri Mercier pour la formation à l'utilisation de la QCM et du profilomètre ; Anouk Galtayries pour la QCM et des analyses de surface ; Fan SUN pour les images par TEM.

Je remercie également à Carine Robert et David Kreher d'avoir été membres de mon comité de suivi de thèse et pour leurs excellentes conseils et observations pendant ces dernières années.

J'adresse mes remerciements à tous ceux qui ont contribué au bon déroulement de cette thèse en dehors de l'aspect scientifique, particulièrement à Ali et Didier pour leur engagement au magasin et à Ikrame.

Merci à tous ceux qui ont fait de notre bureau le meilleur bureau, malgré la chaleur et les éternelles disputes à cause des tables qui débordent : Nian, Alexis, Liang, Xingming et Pedro. C'était un plaisir de partager autant de temps de mon quotidien avec vous. Merci également aux autres membres de l'équipe MIM2 pour toutes les contributions scientifiques (ou juste les conneries dites au labo) : Hui, Bin, Moheddine, Yakui, Yandong, Gaoyu, Zhihua et Min-Hui.

Merci à mes amis de l'équipe 2PM, Robbie, Irène (non, on ne va pas à l'Aquaboulevard !!!), Sandra et Morvan pour tous les moments de détente et de plaintes que nous avons partagés. Merci également à Jennifer, qui a toujours assuré le stock de chocolat pour les pauses. Et pourquoi pas remercier à tous les amis des autres équipes avec qui j'ai partagé des bons moments, même si moins fréquents et souvent quand on se croisait aux couloirs.

Merci aussi à Hugo, Robin et Mae, c'était un vrai plaisir d'être dans le comité RMN avec vous.

Finalement, je remercie de tout mon cœur à tous mes amis et à ma famille qui m'ont toujours soutenu, de près ou de loin, durant ces longues années de thèse.

Introduction générale

Les cathéters veineux sont des dispositifs médicaux implantables largement utilisés dans le milieu hospitalier et en ambulatoire pour donner un accès rapide et facile au système circulatoire. Ils permettent de réaliser collectes et injections répétées sans besoin de multiples piqûres. Cependant, leur implantation peut entraîner quelques complications liées à l'interaction de la surface du matériau (par ex. silicone, polyuréthane...) avec les fluides biologiques et tissus environnants. Le développement d'infections ou d'une thrombose sont les complications le plus courantes et les plus graves de ce type de dispositif, pouvant engendrer sa défaillance et par conséquent son explantation, ou même le décès du patient. Ces deux types de complications ont une origine commune : l'adsorption non spécifique de protéines et l'adhésion de cellules à la surface du cathéter.

Une étude bibliographique nous a permis d'identifier trois groupes de stratégies de modification du matériau des cathéters pour combattre les infections et la thrombose. La première est la modification des cathéters pour les rendre antimicrobiens, soit par relargage de substances biocides, soit par leur immobilisation à la surface. Le deuxième groupe de stratégies est similaire, mais utilisant des substances antithrombotiques. Le troisième groupe, à son tour, consiste à créer des brosses polymères hydrophiles à la surface du cathéter pour la rendre antiadhésive et, ainsi, empêcher l'adsorption de protéines et l'adhésion de cellules.

Nous nous sommes intéressés aux stratégies antiadhésives car elles permettent de combattre les infections et la thrombose en même temps et constitue une solution universelle. Nous avons identifié trois voies de modification de surface pour la création de brosses polymères antiadhésives. Le greffage covalent produit des surfaces bien performantes et stables, mais demande souvent plusieurs étapes de modification et l'utilisation de solvants mais aussi de réactifs potentiellement toxiques. Les stratégies par formulation avec des additifs copolymères, appelées de *blending*, sont simples et peuvent être compatibles avec des techniques de plasturgie, mais la présence de l'additif dans la masse en forte proportion peut causer une perte des propriétés mécaniques. Finalement, l'adsorption de brosses à la surface des cathéters est une méthode simple qui ne modifie pas les propriétés mécaniques du matériau, mais la manque d'interactions spécifiques avec le substrat les rend souvent peu stables au fil du temps.

Nous proposons une stratégie de modification de surface innovante où des copolymères à bloc amphiphiles forment des micelles dans l'eau et ces micelles s'adsorbent à la surface d'un polyuréthane. La différence de notre stratégie par rapport à d'autres traitements similaires dans la littérature est que notre bloc hydrophobe serait capable de migrer à l'intérieur du substrat tandis que les blocs hydrophiles restent en surface. La configuration finale du système serait équivalente à celle d'un *blending*, mais comme la modification n'a lieu qu'à la surface, les propriétés mécaniques ne seraient pas affectées.

Pour cela, la compatibilité de plusieurs polymères hydrophiles et hydrophobes avec un substrat polyuréthane modèle a été évaluée au travers d'études de miscibilité et de migration. Trois polymères ont été identifiés comme des potentiels blocs hydrophiles – poly(éthylèneglycol) (PEG), polyvinylpyrrolidone (PVP) et poly (méthacrylate de sulfobetaine) (PSBMA) – tandis qu'un polyuréthane analogue au substrat a été choisi pour le bloc hydrophobe.

Les conditions de polymérisation du bloc polyuréthane ont été optimisées pour permettre la synthèse d'une première génération de copolymères tribloc amphiphiles dont le bloc hydrophile est le PEG. Ces copolymères ont été autoassemblés sous forme de micelles et leurs stabilités thermiques ont été

évaluées. Nous avons ensuite étudié l'adsorption des micelles à la surface du substrat polyuréthane modèle avec une microbalance à cristal de quartz. Les performances antiadhésives des surfaces traitées ont été vérifiées au travers de tests d'adsorption de protéines et d'adhésion bactérienne réalisés *in vitro*, et les résultats ont été comparés à des surfaces de *blends* du polyuréthane modèle où les copolymères ont été ajoutés comme additifs. Un article est en cours de rédaction sur ces résultats

Nous avons également développé des outils pour permettre la préparation d'autres générations des copolymères tribloc avec les deux autres blocs hydrophiles que nous avons identifiés (PVP et PSBMA), ainsi que des versions deutérées du bloc polyuréthane pour permettre son identification à l'intérieur du substrat.

Nous avons proposé une deuxième voie de modification d'un polyuréthane en créant des réseaux polymères semi-interpénétrés de PEG sans besoin d'utiliser des solvants organiques pour l'imprégnation de la surface. Nous avons encore des travaux en cours sur cette stratégie, donc elle sera abordée rapidement dans ce manuscrit, mais nous planifions une publication avec les résultats une fois les travaux finalisés.

Au long de ce projet, nous nous sommes également intéressés par les stratégies biocides basées sur le relargage de substances actives, mais pour des applications non liées au domaine médical. Quelques expériences ont été menées concernant l'incorporation de nanoparticules d'argent dans des polyuréthanes et leur effet bactéricide dû au relargage des ions argent. Cette ligne de recherche ne sera pas abordée dans ce manuscrit, mais elle a abouti à un projet en collaboration avec une entreprise, initialement sous forme d'un stage M2, et qui est maintenant poursuivi sous forme d'une thèse CIFRE.

Sommaire

Table des abréviations	1
Chapitre 1 Le cathétérisme, ses complications et solutions	7
1.1 Généralités sur le cathétérisme.....	7
1.1.1 Définition et applications	7
1.1.2 Les cathéters veineux	8
1.1.3 Les matériaux utilisés pour les cathéters veineux	10
1.2 Les complications liées aux cathéters veineux.....	11
1.2.1 La réponse du corps à l'implantation d'un matériau exogène.....	12
1.2.2 Les complications inflammatoires	13
1.2.3 Les complications thrombotiques.....	14
1.2.4 Les complications infectieuses	17
1.3 Solutions contre l'infection et la thrombose.....	19
1.3.1 Classification des modifications sur les matériaux des cathéters	20
1.3.2 Stratégies antimicrobiennes	20
1.3.3 Stratégies antithrombotiques.....	26
1.3.4 Stratégies antiadhésives	28
1.3.5 Stratégies multifonctionnelles.....	39
1.4 Méthodes pour rendre une surface inerte.....	40
1.4.1 Greffage.....	40
1.4.2 Blending.....	44
1.4.3 Adsorption.....	48
1.4.4 Une nouvelle méthode pour la modification de surface	51
1.5 Conclusions	53
1.6 Références	54
Chapitre 2 Généralités sur les polyuréthanes et caractérisation de la matrice	71
2.1 Généralités sur les polyuréthanes	71
2.1.1 Définition, historique et types de PUs	71
2.1.2 Structure, synthèse et formulation des TPUs	72
2.1.3 Les polyuréthanes en tant que biomatériaux	81
2.2 Le substrat modèle : Pellethane® 2363-80AE	84
2.2.1 Composition du Pellethane	84
2.2.2 Les caractéristiques de la chaîne	88
2.2.3 Propriétés thermiques du Pellethane	90
2.2.4 Critères de compatibilité - Paramètres de solubilité de Hansen (HSP)	92

2.3 Références	100
Chapitre 3 Compatibilité et migration des blocs	104
3.1 Choix du bloc hydrophobe	104
3.1.1 PVC	106
3.1.2 PTMO.....	112
3.1.3 Bloc polyuréthane analogue au Pellethane	117
3.1.4 Perspectives d'évolution	126
3.2 Choix du bloc hydrophile	127
3.2.1 Poly(éthylène glycol) (PEG).....	128
3.2.2 Poly(vinyl pyrrolidone) (PVP).....	135
3.2.3 Poly(méthacrylate de sulfobetaine) (PSBMA).....	140
3.2.4 Absorption des blocs hydrophiles à partir de solution aqueuse	143
3.3 Valorisation de la migration du PEG : préparation de réseaux de polymères semi-interpénétrants (SIPNs)	146
3.4 Conclusions	148
3.5 Références	149
Chapitre 4 Synthèses et polymérisations	153
4.1 Etudes sur la polymérisation du bloc PU	153
4.1.1 Premiers essais	153
4.1.2 Vérification de la polymérisation du bloc PU.....	157
4.2 Synthèse et caractérisation de copolymères PU-PEG	168
4.3 Copolymères portant d'autres blocs hydrophiles	175
4.3.1 Polymérisation radicalaire typique vs. contrôlée	177
4.3.2 Les principales méthodes de polymérisation radicalaire contrôlée.....	179
4.3.3 La polymérisation RAFT	182
4.3.4 Préparation d'un polyuréthane portant un agent de transfert de chaîne pour la polymérisation de la PVP.....	187
4.3.5 Préparation d'un polyuréthane portant un agent de transfert de chaîne pour la polymérisation du PSBMA.....	192
4.4 Synthèse de traceurs deutérés	194
4.4.1 Synthèse du PTMO : La polymérisation du THF	195
4.4.2 Etude sur les conditions de polymérisation du THF	196
4.4.3 Préparation du PTMO deutéré et synthèse d'un bloc PU deutéré	201
4.5 Conclusions	202
4.6 Références	204

Chapitre 5 Auto-assemblages et traitements de surface	209
5.1 L'auto-assemblage des copolymères PU-PEG	209
5.1.1 Nanoprécipitation	210
5.1.2 Caractérisations complémentaires des micelles	215
5.1.3 Stabilité des copolymères en solution micellaire	218
5.2 Surfaces antiadhésives modèle : <i>Blends</i>	220
5.2.1 Evolution des surfaces	221
5.2.2 Adhésion bactérienne sur les blends complètement âgés	224
5.3 Le traitement des surfaces par adsorption des micelles	226
5.3.1 Les principes de la QCM-D	226
5.3.2 L'adsorption des copolymères	229
5.3.3 L'adsorption de protéines	235
5.3.4 Adhésion bactérienne sur les surfaces traitées par adsorption	239
5.3.5 Spectroscopie de photoélectrons induits par rayons X (XPS)	242
5.4 Conclusions	245
5.5 Références	247
Chapitre 6 Conclusions et perspectives	251
Chapitre 7 Matériaux et méthodes	256
7.1 Matériaux	256
7.1.1 Purification et séchage de solvants et réactifs	256
7.2 Techniques Analytiques	256
7.2.1 Spectroscopie infrarouge à transformé de Fourier avec acquisition par Réflectance Totale atténuée (ATR-FTIR)	256
7.2.2 Chromatographie par perméation de gel (GPC)	256
7.2.3 Résonance magnétique Nucléaire (RMN)	257
7.2.4 Diffusion dynamique de la lumière (DLS)	257
7.2.5 Calorimétrie différentielle à balayage (DSC)	257
7.2.6 Spectroscopie UV-Visible	257
7.2.7 Fluorescence	257
7.2.8 Angle de contact	257
7.2.9 Profilométrie	258
7.2.10 MALDI-ToF	258
7.2.11 Microscopie optique	258
7.2.12 Spectroscopie de photoélectrons induits par rayons X (XPS)	258
7.3 Etudes du substrat modèle	258

7.3.1 Purification du Pellethane 2363-80AE	258
7.3.2 Vérification de la solubilité du Pellethane	259
7.3.3 Calcul des paramètres de solubilité de Hansen (HSP) du Pellethane.....	259
7.3.4 Mesure de la masse critique d'enchevêtrement (MC) du Pellethane.....	259
7.3.5 Préparation de films polymères.....	260
7.4 Etudes de migration et miscibilité avec le substrat.....	260
7.4.1 PVC	260
7.4.2 PTMO.....	261
7.4.3 PU analogue au Pellethane.....	262
7.4.4 PEG	262
7.4.5 PVP	262
7.4.6 PSBMA	263
7.4.7 Migration des bloc hydrophiles au travers du Pellethane à partir de solution aqueuse....	263
7.4.8 Absorption de PEG à partir de solution accompagnée par la variation massique	263
7.5 Synthèses et polymérisations	264
7.5.1 Polymères fonctionnalisés avec des azotures.....	264
7.5.2 Polymérisations radicalaires	265
7.5.3 Polymérisation du bloc PU.....	265
7.5.4 Synthèse des copolymères PU-PEG	267
7.5.5 Synthèse de PUs agents de transfert de chaîne (PU-CTA) pour polymérisation radicalaire	268
7.5.6 Polymérisation de THF.....	271
7.6 Auto-assemblage des copolymères PU-PEG	272
7.6.1 Détermination de la Concentration Micellaire Critique (CMC)	272
7.6.2 Microscopie électronique en transmission (TEM) des auto-assemblages	273
7.6.3 Vérification de la stabilité thermique des micelles	273
7.7 Analyses d'adsorption avec microbalance à quartz (QCM).....	273
7.7.1 Préparation des senseurs	273
7.7.2 Vérification de l'adsorption des micelles à 37 °C	274
7.7.3 Vérification de l'adsorption de protéine.....	274
7.7.4 Traitement de surfaces à 70 °C (<i>ex situ</i>)	274
7.8 Tests in vitro	274
7.8.1 Concentration Minimale Inhibitrice (MIC) des auto-assemblages.....	274
7.8.2 Préparation d'échantillons pour adhésion bactérienne	275
7.8.3 Essai d'adhésion bactérienne	275
Annexes	277

Publications.....	277
-------------------	-----

Table des abréviations

ACVA	4,4-Azobis(acide 4-cyanovalérique)
AFM	Microscope à force atomique
AIBN	Azobisisobutyronitrile
AM	Acrylamide
AMP	Ampicilline
AN	Acrylonitrile
ATR	Réflectance totale atténuée
ATRP	<i>Atom Transfer Radical Polymerization</i>
BDI	1,4-Diisocyanatobutane
BDMAEE	Bis(2-diméthylaminoéthyl)éther
BDO	1,4-butanediol
BHT	Hydroxytoluène de butyle
Boc-ED	<i>N</i> -Boc-éthylènediamine
BSA	Albumine sérique bovine
CCI	Chambre à catheter implantable
CMC	Concentration micellaire critique
CTA	Agent de transfert de chaîne
CVC	Cathéter veineux centrale
CVP	Cathéter veineux périphérique
DABCO	1,4-diazabicyclo[2,2,2]octane
DBTDL	Dilaurate de dibutylétain
DBTO	Oxyde de dibutylétain
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCC	<i>N,N'</i> -dicyclohexylcarbodiimide
DCM	Dichlorométhane
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropyléthylamine
DLS	Diffusion dynamique de la lumière
DMAc	<i>N,N</i> -Diméthylacétamide
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde

<i>d</i> -PTMO	Poly(oxyde de tétraméthylène) deutéré
d-PTMO	Poly(oxyde de tétraméthylène) deutéré
DRO	Dérivés réactifs de l'oxygène
DSC	Calorimétrie différentielle à balayage
EBS	<i>N,N'</i> -éthylènebis(stéaramide)
ED	Éthylènediamine
EG	Éthylène glycol
EPHP	Hypophosphite de <i>N</i> -éthylpipéridine
EtOAc	Acétate d'éthyle
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FTIR	Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier
GFP	Protéine fluorescente verte
GPC	Chromatographie par perméation de gel
HDI	1,6-Diisocyanatohexane
HDO	1,6-hexanediol
HFIP	1,1,1,3,3,3-Héxafluoroisopropanol
HMDI	4,4'-methylene bis(cyclohexyl isocyanate)
HPMAM	<i>N</i> -(2-hydroxypropyl)méthacrylamide
HSP	Paramètres de solubilité de Hansen
HSPiP	<i>Hansen solubility Parameters in Practice</i>
IPA	Isopropanol
IPDI	Isophorone diisocyanate
IR	Infrarouge
LAM	Monomère « moins activé »
LB	Bouillon lysogène
LCST	<i>Lower critical solution temperature</i>
LDI	L-lysine ethyl ester diisocyanate
MA	Acrylate de méthyle
MAGIC	<i>Michigan Appropriateness Guide for Intravenous Catheters</i>
MALDI-ToF	<i>Matrix Assisted Laser Desorption Ionization - Time of Flight</i>
MAM	Monomère « plus activé »
MBC	Concentration bactéricide minimale
MDI	Diisocyanate de diphenylméthylène
MEB	Microscopie électronique à balayage

MIC	Concentration minimale inhibitrice
MMA	Méthacrylate de méthyle
mPEG	Méthoxy poly(éthylène glycol)
MsCl	Chlorure de méthanesulfonyle
MWCO	<i>Molecular weight cut-off</i>
NHS	<i>N</i> -hydroxysuccinimide
NMP	<i>N</i> -méthyl-2-pyrrolidone
NMPo	<i>Nitroxide-mediated radical polymerization</i>
NVC	<i>N</i> -vinylcarbazole
NVP	<i>N</i> -vinylpyrrolidone
OD	Densité optique
PAAm	Poly(acrylamide)
PBD	Polybutadiène
PBS	Tampon phosphate salin
PC	Polycarbonate
PCBMA	Poly(méthacrylate de carboxybétaine)
PCL	Polycaprolactone
PDI	Indice de polydispersité
PDMS	Poly(diméthylsiloxane)
PDMS	Polydiméthylsiloxane
PE	Polyéthylène
PEA	Poly(adipate d'éthylène)
PEG	Poly(éthylène glycol)
PEGDM	Diméthacrylate de poly(éthylène glycol)
PEN	Poly(naphtalate d'éthylène)
PEO	Poly(oxyde d'éthylène)
PET	Poly(téréphtalate d'éthylène)
PGA	Poly(acide glycolique)
PHMB	Polyhexaméthylène biguanide
PICC	Cathéter central par insertion périphérique
PLA	Poly(acide lactique)
PMMA	Poly(méthacrylate de méthyle)
PMOXA	Poly(2-méthyl-2-oxazoline)
PMPC	Poly(méthacrylate de phosphorylcholine)

PNiPAAM	Poly(N-isopropylacrylamide)
POM	Polyoxyméthylène
PP	Polypropylène
PPG	Poly(propylène glycol)
PPO	Poly(oxyde de propylène)
PRC	Polymérisation radicalaire contrôlée
PS	Polystyrène
PSBMA	Poly(méthacrylate de sulfobetaine)
PTMO	Poly(oxyde de tétraméthylène)
PU	Polyuréthane
PU-PEG	Désigne les copolymères tribloc PEG- <i>b</i> -PU- <i>b</i> -PEG
PVC	Poly(chlorure de vinyle)
PVDC	Poly(chlorure de vinylidène)
PVDF	Poly(fluorure de vinylidène)
PVP	Poly(vinylpyrrolidone)
PXE	Poly(oxide de 2,6-diméthylphénylène)
QCM	Microbalance à cristal de quartz
QCM-D	Microbalance à cristal de quartz avec mesure de dissipation
QS	<i>Quorum sensing</i>
RAFT	<i>Reversible Addition-Fragmentation Chain Transfer</i>
RED	<i>Relative Energy Difference</i>
RI	Indice de réfraction
RMN	Résonance magnétique nucléaire
SAM	Monocouche autoassemblée
SANS	Diffusion de neutrons à petit angle
SAXS	Diffusion des rayons X aux petits angles
SBMA	Méthacrylate de sulfobetaine
SFRP	<i>Stable free radical polymerization</i>
SIPN	<i>Semi-interpenetrating polymer network</i>
St	Styrène
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyle
TDI	Diisocyanate de toluène
TEM	Microscopie électronique à transmission
Tf ₂ O	Anhydride triflique

TFA	Acide trifluoroacétique
TFE	2,2,2-trifluoroéthanol
Tg	Température de transition vitreuse
THF	Tétrahydrofurane
ToF-SIMS	Spectrométrie de masse à ions secondaires à temps de vol
TPU	Polyuréthane thermoplastique
TVP	Thrombose veineuse profonde
UCST	<i>Upper critical solution temperature</i>
UV	Ultraviolette
VAc	Acétate de vinyle
XPS	Spectroscopie de photoélectrons induits par rayons X

Chapitre 1 Le cathétérisme, ses complications et solutions

1.1 Généralités sur le cathétérisme

1.1.1 Définition et applications

Un cathéter est un dispositif médical invasif constitué d'un tube en polymère synthétique de dimension et souplesse variées, destiné à être inséré dans une cavité du corps ou dans un vaisseau sanguin. Usuellement, les cathéters ont pour fonction de permettre le drainage ou l'application de fluides ou de gaz, mais peuvent aussi permettre l'accès aux organes par d'autres instruments, ainsi qu'être utilisés comme outils d'intervention ou de diagnostic.

L'utilisation de cathéters comme outils d'intervention ou de diagnostic est plus courante dans le cas du cathétérisme cardiaque, où des cathéters sont insérés dans le cœur au travers des vaisseaux sanguins pour mesurer la pression sanguine ou collecter des échantillons pour le dosage d'oxygène¹ par exemple. Un cathéter cardiaque peut aussi être utilisé pour d'autres procédures, comme l'emplacement de *stents*, l'obtention d'images à partir de l'injection d'agents de contrastes ou par des techniques d'ultrason, l'ablation cardiaque ou la collecte de tissu cardiaque pour biopsie^{1,2}. Dans ces cas, la durée d'implantation du cathéter ne dépasse pas quelques heures.

Des cathéters urinaires (aussi appelés sondes urinaires), à leur tour, sont souvent utilisés pour aider au drainage d'urine de la vessie dans des situations où le patient nécessite une assistance ou est inconscient. Dans certains cas, les sondes urinaires peuvent aussi être utilisées pour réaliser l'irrigation de la vessie ou l'injection de médicaments^{3,4}. La durée d'implantation des cathéters urinaires varie énormément : certains modèles sont destinés à usage unique (cathétérisme intermittent), tandis que d'autres restent implantés pour des durées qui vont de quelques jours à plusieurs mois⁵. Ces derniers sont aussi appelés des sondes à demeure et sont très courants dans le milieu hospitalier – une étude de 2014 a identifié un taux moyen d'utilisation de cathéters urinaires de 31% pour les patients hospitalisés aux Etats-Unis⁶.

Une autre classe de cathéter très répandue est celle des cathéters veineux. Lors de l'enquête nationale de prévalence des infections associées aux soins menée en 2017, 35% des patients avaient au moins un cathéter implanté (28 441 patients sur 80 988 enquêtés)⁷. Ces dispositifs d'accès veineux sont utilisés pour permettre l'injection de médicaments et fluides directement dans la circulation sanguine. Ils permettent aussi la collecte rapide de sang à plusieurs reprises sans besoin de réaliser des piqûres multiples. La durée d'implantation et le type de cathéter utilisé varient énormément selon les besoins du patient. Un cathéter veineux inséré dans les veines périphériques reste implanté en moyenne pendant 2 à 4 jours, l'insertion de ce type de dispositif étant considérée comme l'acte invasif le plus fréquemment réalisé en hospitalisation⁸. Des cathéters insérés dans les veines centrales, à leur tour, peuvent rester implantés pendant des mois, voire des années^{8,9}.

1.1.2 Les cathéters veineux

Comme décrit ci-dessus, les cathéters veineux permettent un accès rapide pour l'injection de fluides dans le système circulatoire et pour la collecte d'échantillons de sang. Plusieurs critères peuvent être utilisés pour les classer, comme la durée d'insertion, le site d'insertion ou la longueur du cathéter. A ce jour, la classification des cathéters veineux n'est pas l'objet de standardisation internationalement, mais les principales caractéristiques des cathéters commercialisés peuvent être groupées comme présenté dans la Figure 1.1.


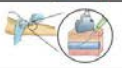




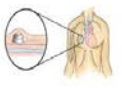
Cathéter	Type	Caractéristiques	Insertion	Indications	Durée d'utilisation optimale
Cathéters veineux périphériques					
Cathéter veineux périphérique inséré à l'aveugle		14G-24G 3 – 6 cm 1 voie	- Insertion et extrémité dans une veine périphérique	- Perfusion de médicaments non veinotoxiques de courte durée	96h mais peut être prolongée en l'absence de complication
Cathéter veineux périphérique inséré par échoguidage				- Perfusion de médicaments non veinotoxiques de courte durée pour capital veineux superficiel faible ou difficile à perfuser	Idem cathéter veineux périphérique et jusqu'à 14 jours (MAGIC)
Midline		3Fr (1 mm) à 5 Fr 7,5 à 25 cm 1 à 2 voies	- Insertion veine périphérique du bras (basilique, brachiale) - Extrémité du cathéter dans le creux axillaire	- Perfusion de médicaments non veinotoxiques de moyenne durée - Perfusion pour patient à capital veineux difficile	< 30 jours (fournisseur) < 14 jours (MAGIC)
Cathéters veineux centraux					
CVC non tunnalisé		> 7 Fr 15 à 25 cm 2 à 5 voies	- Insertion par veine jugulaire ou fémorale - Extrémité du cathéter jonction VCS/OD	- Perfusion de médicaments veinotoxiques ou non de moyenne durée - Haut débit - Voies multiples	6 à 14 jours (MAGIC) < 30 jours (fournisseur)
CVC tunnalisé		Dimensions variables selon indications 1 voie	- Extrémité du cathéter jonction VCS/OD - Portion tunnalisée sous la peau de 5 à 10 cm diminuant le risque infectieux	- Perfusion de médicaments veinotoxiques ou non de longue durée - Nutrition parentérale (Nutricath®), dialyse (Cana)	De 14 jours à plusieurs mois > 30 jours (MAGIC)
Picc-line		4Fr à 6Fr 50 - 60cm (cathéter coupé selon l'anatomie du patient) 1 à 2 voies	- Insertion veine périphérique du bras (basilique, brachiale) - Extrémité du cathéter jonction VCS/OD	- Perfusion de médicaments veinotoxiques ou non de moyenne ou longue durée - Perfusion pour patient à capital veineux difficile	De 7 jours à 3 mois (SF2H) De 6 à 31 jours (MAGIC)
Chambre à cathéter implantable		Réservoir relié à un cathéter Dimensions variables 1 voie	- Variable - Adaptée au patient pour que l'extrémité du cathéter se situe dans la veine cave supérieure	- Perfusion de médicaments veinotoxiques ou non de longue durée (chimiothérapies, nutrition parentérale, ATB)	Au moins 1 mois avec possibilité de le laisser en place à vie

Figure 1.1. Différents types de cathéters veineux, avec leurs caractéristiques, indications et durées d'implantation. SF2H: Société Française d'Hygiène Hospitalière, MAGIC: Michigan Appropriateness Guide for Intravenous Catheters (issu de ⁸).

Il est évident que le type de veine ciblé permet de séparer les types de cathéter veineux en deux groupes : cathéters veineux périphériques (CVP) et cathéters veineux centraux (CVC).

1.1.2.1 Les cathéters veineux périphériques (CVP)

Les CVP sont insérés dans les veines du système circulatoire périphérique, principalement de l'avant-bras, voire de la main ou du pied. Ces cathéters sont normalement courts et de petit calibre. Leur faible coût et facilité d'implantation font qu'ils sont le type de cathéter veineux le plus utilisé, mais leur taille fait qu'ils ne sont pas compatibles avec des applications nécessitant d'un débit de perfusion élevé⁹.

Le principal inconvénient des CVP est leur courte durée d'utilisation, souvent associée à un dysfonctionnement du cathéter. Par exemple, Simin *et al.* ont observé la fréquence relative des complications de 1428 CVP suivis chez 368 patients adultes. La thrombose veineuse superficielle a été observée dans 44 % de cas, tandis que l'obstruction du cathéter a été observée dans 7,6 % des cas.^{8,10}

Une alternative aux CVPs typiques est le genre de cathéters dénommés *midline*. Ils sont plus longs que les CVPs et sont insérés dans une des veines profondes du bras, sans que l'extrémité atteigne le réseau veineux central (Figure 1.2). Ces cathéters sont soumis aux mêmes limitations d'application que les CVP, mais sont mieux adaptés pour les patients dont les veines superficielles sont fragiles ou de difficile accès. D'ailleurs, leur temps moyen d'utilisation plus long (entre 7,7 et 16,4 jours pour un *midline*, entre 2,9 et 4,4 jours pour un CVP ¹¹) réduit le nombre de cathéters nécessaires pour un traitement de moyenne durée.

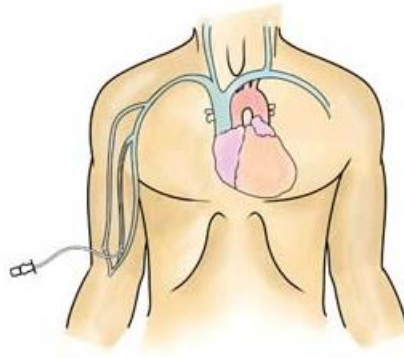


Figure 1.2. Positionnement d'un *midline* (adapté de ¹²).

1.1.2.2 Les cathéters veineux centraux (CVC)

A la différence des CVP, les CVC sont insérés dans une veine centrale (comme la veine jugulaire ou veine fémorale) et leur extrémité repose juste au-dessus du cœur. L'utilisation des CVC est préférable aux CVP quand l'accès ou le maintien d'un cathéter dans les veines périphériques est difficile, quand les médicaments ou fluides injectés sont veinotoxiques (chimiothérapies irritantes, médicaments vasoconstricteurs et solutions hypertoniques), ou encore quand le traitement est de longue durée¹³.

Etant insérés dans des veines de gros calibres, les CVC peuvent avoir des diamètres plus grands que les CVP et permettre l'injection à des débits élevés. En plus, il est possible d'avoir des cathéters avec plusieurs voies – aussi appelées lumières – qui permettent l'injection simultanée de plusieurs médicaments.

Les CVC peuvent encore être divisés en 4 types : CVC non-tunnelisés, CVC tunnelisés, CVC par insertion périphérique (PICC) et chambres à cathéter implantables (CCI).

Un CVC est dénommé non-tunnelisé lorsque son point de sortie au niveau de la peau est localisé juste au-dessus du site d'insertion dans la veine. Il est aussi possible de conduire le cathéter au travers d'un tunnel sous-cutané pour que son point de sortie de la peau soit éloigné du point d'insertion dans la veine. L'éloignement des points d'insertion a pour fonction réduire le risque de contamination du cathéter, effet observé dans quelques études^{14,15}. La Société Française d'Hygiène Hospitalière (SF2H) recommande l'utilisation de CVC tunnelisés pour les applications à longue durée. Les deux types de CVC sont schématisés dans la Figure 1.3.

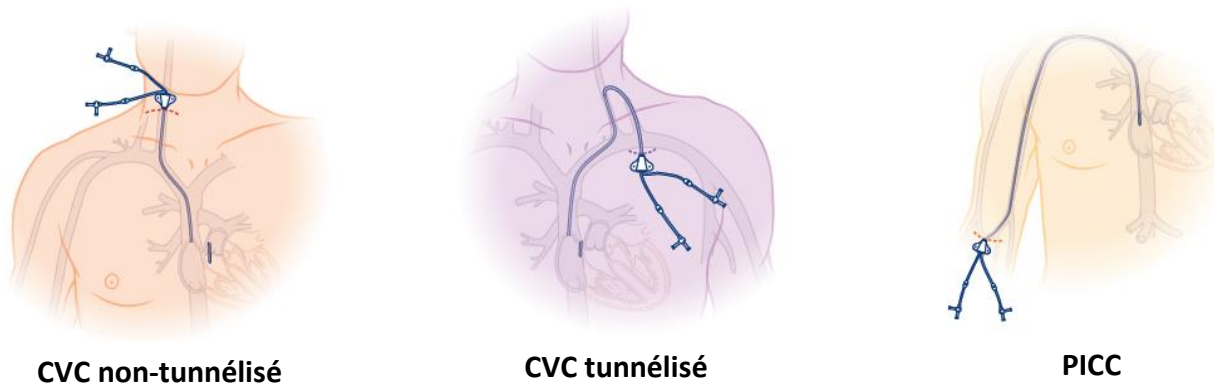


Figure 1.3. Positionnement d'un CVC non-tunnélisé, d'un CVC tunnélé et d'un PICC (adapté de 9).

La troisième catégorie de CVC, les PICC (de l'anglais *peripherally inserted central catheters*), n'est pas insérée directement dans une veine centrale. Les PICC sont insérés dans les veines du bras de manière très similaire aux cathéters *midline*, avec la différence que l'extrémité d'un PICC est localisée juste au-dessus du cœur. Il est admis que l'implantation des PICC cause moins de gêne au patient¹³ et est associée à un taux de complications mécaniques réduit par comparaison aux CVC non-tunnélisés¹⁶. Les PICC sont aussi réputés moins risqués concernant l'infection, mais la différence observée dépend des études réalisées¹⁷. Cependant, les PICC sont non seulement plus longs, mais aussi plus fins que les CVC, ce qui limite le débit maximal possible et rend les PICC inappropriés pour les applications demandant des débits élevés¹³.

Finalement, les chambres à cathéter implantables (CCI) sont des cathéters veineux centraux connectés à une chambre en titane qui est à son tour implantée sous la peau dans un endroit d'accès facile. Ces dispositifs peuvent rester implantés pendant des mois, voire des années, et sont la voie privilégiée d'administration des chimiothérapies dans le cadre de traitement du cancer⁸.

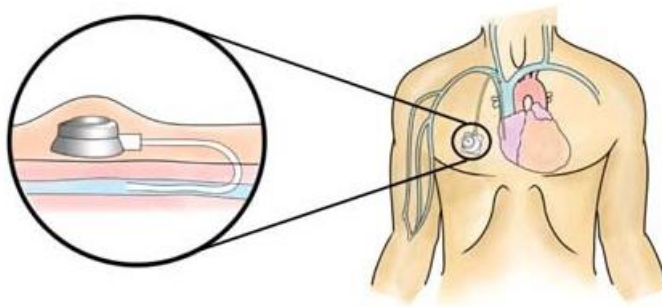


Figure 1.4. Positionnement d'une CCI implantée (adaptée de 12).

1.1.3 Les matériaux utilisés pour les cathéters veineux

Les polymères utilisés dans la fabrication d'un cathéter doivent être à la fois résistants mécaniquement et souples, mais aussi chimiquement inertes, résistants à la dégradation et biocompatibles. Deux polymères qui répondent bien à ces critères sont les silicones et les polyuréthanes, les matériaux les plus utilisés dans la fabrication des cathéters veineux.

Les silicones sont historiquement des matériaux très utilisés pour le cathétérisme dû à leur résistance chimique, biocompatibilité et souplesse. Les polyuréthanes, à leur tour, présentent aussi une bonne

résistance chimique et leur biocompatibilité est comparable à celle du silicone¹⁸. Néanmoins, les polyuréthanes ont l'avantage d'avoir une plus grande gamme de propriétés mécaniques et leurs propriétés thermiques peuvent être adaptées – notamment, grâce à des températures de transition vitreuses (Tg) aux environs de 37 °C, certains polyuréthanes sont plus rigides à température ambiante et facilitent leur pose pour le personnel médical, mais deviennent plus souples à la température du corps pour améliorer le confort du patient.

La résistance mécanique supérieure des polyuréthanes permet de réduire l'épaisseur des parois du cathéter sans impacter sa performance. C'est-à-dire que, pour un même diamètre externe, le diamètre interne d'un cathéter en polyuréthane peut être supérieur à celui d'un cathéter en silicone, permettant l'infusion à débits plus élevés. D'ailleurs, la résistance mécanique supérieure des polyuréthanes les rend moins susceptibles à rupture que les cathéters en silicone¹⁹. Ces caractéristiques sont très importantes pour certaines applications qui demandent un haut débit d'injection. C'est le cas par exemple des examens de tomodensitométrie, où les agents de contraste sont injectés à des débits allant jusqu'à 5 mL/s et les cathéters doivent être résistants à des pressions de l'ordre de 300 psi (environ 20 bar)²⁰.

Le Teflon® était aussi utilisé pour la fabrication de cathéters veineux, mais aujourd'hui son utilisation est plutôt limitée à des CVP courts. Le Teflon® a été largement remplacé comme matériau à cause de sa rigidité élevée²¹ et d'une moindre biocompatibilité quand comparé avec d'autres polymères²². Le poly(chlorure de vinyle) (PVC) et le polyéthylène (PE) sont d'autres polymères qui sont de moins en moins utilisés dans la fabrication de cathéters.

D'autres matériaux peuvent être présents en quantités mineures dans certains modèles de cathéter. C'est le cas par exemple du titane, présent dans les chambres des CCI. Ces matières peuvent aussi être utilisées comme des additifs dispersés dans la matière plastique du cathéter. C'est le cas de certains colorants, des agents radio-opacifiants tels que le sulfate de baryum, ou encore de certains composés antimicrobiens tels que la chlorhexidine et la sulfadiazine d'argent.

1.2 Les complications liées aux cathéters veineux

L'insertion d'un cathéter dans les vaisseaux sanguins d'un patient est devenue un acte courant dans le milieu hospitalier, pourtant ce n'est pas un geste anodin. En effet, les complications qui peuvent se produire à cause du cathétérisme ne sont pas rares, et leurs origines et sévérités sont très variées. Par exemple, une pose incorrecte d'un cathéter peut percer les parois d'un vaisseau important, comme l'artère carotide, une situation potentiellement fatale. Même si un cathéter est posé correctement, son utilisation n'est pas sans des complications – la surface du cathéter peut être colonisée par des microorganismes ou induire la formation de caillots sanguins et la réponse immunitaire. Quelle que soit la nature de la complication, son occurrence est gênante pour le patient et induit l'augmentation de la durée et des coûts du traitement et, potentiellement, une augmentation de la mortalité.

Dans cette section, les complications dont l'origine est l'interaction du corps humain et des microorganismes avec le matériau du cathéter seront abordées. Ces complications peuvent être divisées en trois classes : *i*) inflammatoires ; *ii*) thrombotiques ; *iii*) infectieuses.

1.2.1 La réponse du corps à l'implantation d'un matériau exogène

Avant de discuter les complications liées à la pose d'un cathéter, il est important de comprendre comment l'organisme réagit lorsqu'il est confronté à un corps étranger. Cette réponse est complexe et implique plusieurs étapes et mécanismes, avec plusieurs articles publiés sur le sujet²³⁻²⁸. La Figure 1.5 présente un résumé des différentes étapes comprises dans ce processus.

La réponse du corps étranger commence dès l'introduction d'un objet exogène (e.g. le cathéter). Inévitablement, ce matériau entre en contact avec du sang ou d'autres fluides présents dans le tissu environnant. Immédiatement, les protéines présentes dans ces fluides commencent à s'adsorber de manière non-spécifique à la surface du matériau, le recouvrant en quelques secondes. La composition et la conformation de cette couche dépendent largement de la nature du matériau implanté, mais il est reconnu que les protéines adhérentes agissent comme signal pour déclencher la réponse du système immunitaire. Par exemple, après adsorption sur une surface, le fibrinogène peut induire l'accumulation de phagocytes²⁹ et l'activation des plaquettes³⁰ (une fois activées, les plaquettes contribuent pour le recrutement de leucocytes³¹).

La phase suivante est le début de la réponse du système immunitaire, aussi appelée inflammation aiguë. Cette phase démarre quelques heures après l'implantation et est initialement caractérisée par la concentration de neutrophiles autour de l'implant. Ces cellules libèrent une série d'enzymes et d'espèces réactives pour tuer un éventuel microorganisme envahissant ou dégrader le matériel étranger. Des cytokines sont libérées aussi pour stimuler le recrutement et la différenciation d'autres cellules du système immunitaire, notamment des monocytes²⁷. L'inflammation aiguë, normalement, dure moins d'une semaine et est suivie par l'inflammation chronique. Cette troisième phase est caractérisée par la présence majoritaire de monocytes et leur différenciation en macrophages³². Ces macrophages libèrent des dérivés réactifs de l'oxygène (DRO) pour dégrader le corps étranger et essayent de le phagocyter. Cependant, les cathéters sont trop grands pour être digérés par les macrophages, même après leur fusion pour former des cellules géantes multinucléées²⁴.

On passe ensuite à l'étape suivante de la réponse à un corps étranger : la fibrose. Après quelques jours, si les macrophages et les cellules géantes multinucléées ne sont pas capables de digérer le corps étranger, ils commencent à stimuler la prolifération de fibroblastes, lesquels encapsulent le corps étranger avec une couche d'un tissu fibrotique (manchon de fibrine) qui isole le matériau des tissus avoisinants²⁶.

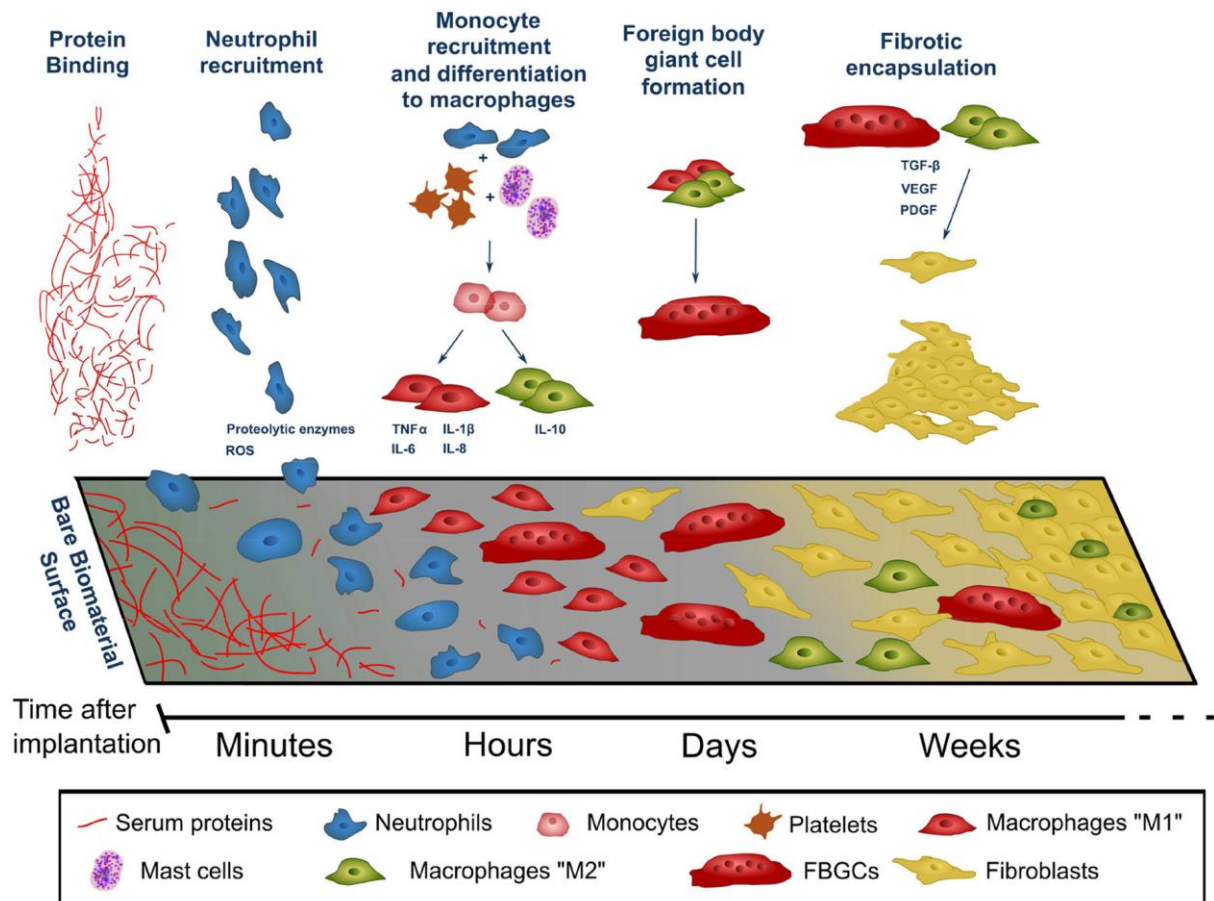


Figure 1.5. Evolution de la réponse à un corps étranger au long du temps (adapté de ²⁷).

1.2.2 Les complications inflammatoires

L'importance de l'inflammation en tant que complication est variable selon le type de dispositif médical considéré. Pour les cathéters veineux, cette réaction est plus observable sur le site d'insertion sous la peau, normalement traduite par le gonflement, rougeur et augmentation de la température aux alentours de l'insertion. Etant une réaction naturelle du corps à une blessure, un certain niveau d'inflammation à courte durée est attendu lors de l'insertion d'un cathéter. Dans le contexte du cathétérisme, l'inflammation, malgré la possible gêne pour le patient, n'est pas considérée comme une vraie complication, mais plutôt comme un phénomène qui peut évoluer vers d'autres complications plus graves, comme la thrombose, ou servir comme un indicateur qu'une infection s'est installée sur le dispositif.

Cependant, même si la réponse inflammatoire du corps ne présente pas de symptômes, elle peut causer la défaillance d'un cathéter au travers de la dégradation de son matériau. Par exemple, Anderson et collaborateurs ont vérifié la dégradation *in vivo* d'un poly(éther uréthane) par des macrophages, au travers de la coupure oxydative des chaînes par des dérivés réactifs de l'oxygène.³³⁻³⁵ Labow et Santerre, à leur tour, ont vérifié la dégradation de polyuréthanes catalysée par des enzymes libérés par les macrophages.³⁶⁻⁴¹

1.2.3 Les complications thrombotiques

Les complications de nature thrombotique sont celles causées par la formation de caillots sanguins (ou thrombus) sur la surface externe ou interne d'un cathéter. Selon leur taille et position, les caillots formés peuvent bloquer le passage de fluides à l'intérieur du cathéter (occlusion), mais aussi bloquer totale ou partiellement le passage du sang dans la veine (thrombose), comme exemplifié dans la Figure 1.6.

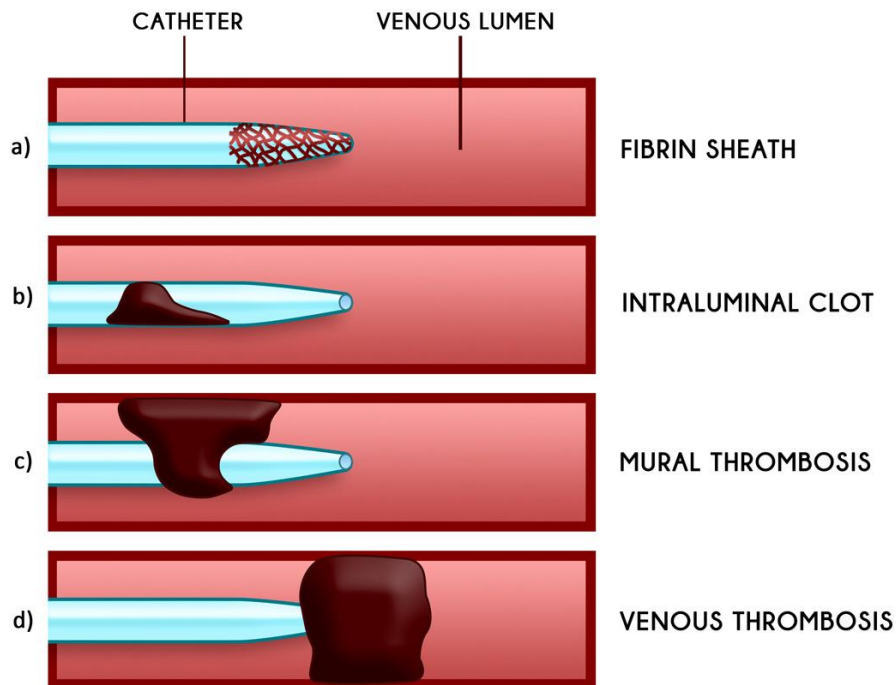


Figure 1.6. Différents exemples de comment la formation de caillots sanguins peut causer des complications sur un cathéter (issu de ⁴²).

1.2.3.1 Comment se forment les thrombus

La formation de caillots sanguins est un phénomène naturel qui implique des composants cellulaires et protéiques présents dans le sang dans une série de réactions connue comme la cascade de coagulation, schématisée dans la Figure 1.7. Il est évident que ce processus est complexe, avec la modification de plusieurs facteurs et des mécanismes de *feedback*.

La coagulation peut être déclenchée par deux voies différentes. La voie extrinsèque est démarrée par une protéine appelée facteur tissulaire, qui entre en contact avec le sang lorsque l'intégrité de la paroi des vaisseaux sanguins est compromise. La deuxième voie, appelée intrinsèque ou voie par contact, a lieu quand le plasma entre en contact avec certains types de surfaces artificielles^{43,44}. Dans les deux cas, la cascade de coagulation s'achève par la conversion du fibrinogène (une protéine soluble) en fibrine (insoluble), qui forme un maillage emprisonnant les cellules sanguines. Tandis que la voie extrinsèque est plus importante pour arrêter l'écoulement du sang, c'est la voie par contact qui est prédominante dans la formation de thrombus par la surface des cathéters.

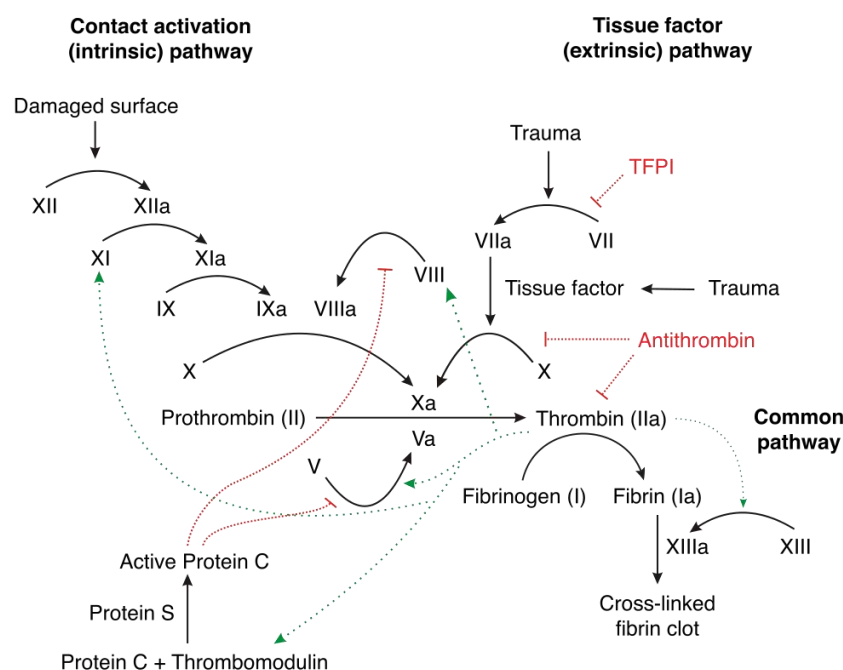


Figure 1.7. Les multiples réactions impliquées dans la cascade de coagulation, ainsi que les mécanismes de *feedback* positif (flèches vertes) et de *feedback* négatif ou inhibition (en rouge) (issu de ⁴⁵).

La première étape de la coagulation sur un cathéter commence à l'implantation. De manière identique à ce qui a été discuté ci-dessus pour la réponse à un corps étranger, dès que le cathéter entre en contact avec le sang, l'adsorption non-spécifique de protéines a lieu. L'albumine et le fibrinogène sont parmi les premières protéines à s'adsorber sur la surface. Certaines cellules, surtout des plaquettes, peuvent aussi adhérer rapidement à la surface⁴⁶. Cette couche de protéines peut non seulement déclencher le système immunitaire, comme aussi démarrer la cascade de coagulation – notamment par l'activation d'une protéine appelée facteur XII.⁴³ La réponse inflammatoire en soit peut aussi intensifier la coagulation⁴⁷, sans compter la formation de manchons de fibrine à l'extrémité du cathéter.

L'activation des plaquettes est un processus complémentaire et hautement lié à la cascade de coagulation. Une fois activées, les plaquettes changent leur morphologie et libèrent des facteurs qui induisent le recrutement, l'activation et l'agglomération d'autres plaquettes. Des substances qui déclenchent la cascade de coagulation sont aussi libérées.⁴⁸ A leur tour, les facteurs impliqués dans la cascade de coagulation induisent l'activation des plaquettes, surtout la thrombine.⁴⁹ L'activation des plaquettes est souvent associée à des perturbations ou dommages dans les tissus, mais peut être déclenchée aussi par l'interaction avec la surface du cathéter.

Non seulement la surface du cathéter peut générer une thrombose, mais sa présence dans un vaisseau sanguin peut aussi être considérée comme un facteur de risque pour la thrombose. En effet, il est possible de distinguer des conséquences du cathétérisme liées aux trois facteurs de la triade de Virchow (Figure 1.8) : variations hémodynamiques à cause de la présence du cathéter dans la veine ou de l'infusion de fluides ; hypercoagulabilité à cause d'événements inflammatoires ou infectieux ; et lésion de l'endothélium dû à l'insertion du cathéter.

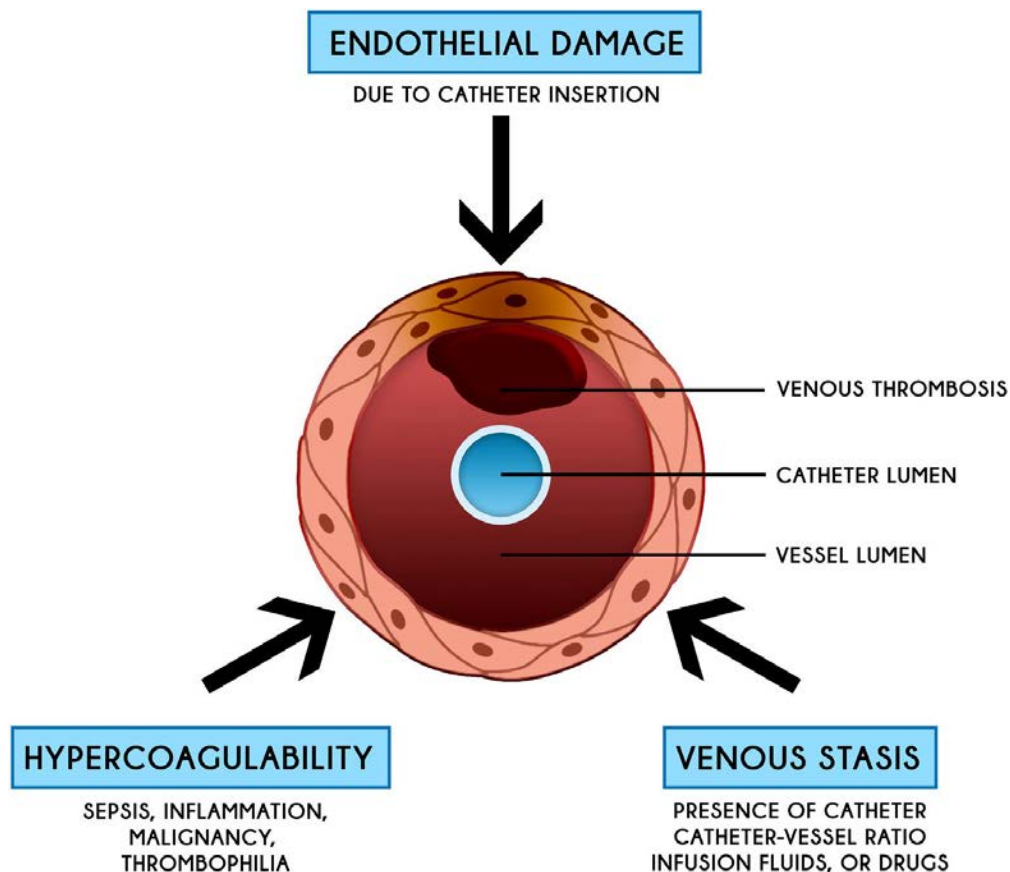


Figure 1.8. Facteurs liés au cathétérisme pouvant contribuer à la thrombose classifiés selon la triade de Virchow (issu de ⁴²).

1.2.3.2 Conséquences et incidence des complications thrombotiques

Plusieurs facteurs exercent une influence sur le risque de développement de complications thrombotiques, comme listé par Sridhar *et al.*⁴² Il est important de remarquer que la taille du cathéter est un facteur à considérer. Des cathéters de large diamètre seront moins susceptibles à l'occlusion, mais peuvent augmenter le risque de développement d'une thrombose veineuse, surtout si insérés dans des veines de petit calibre. Les cathéters de faible diamètre, à leur tour, sont moins susceptibles à induire la thrombose veineuse, mais se bouchent plus facilement. Augmenter la quantité de lumière dans un cathéter peut aussi faciliter leur occlusion, car leurs diamètres internes seront réduits.

Concernant l'occlusion, si un cathéter est complètement bouché et que le blocage ne peut pas être remédié – e.g. par l'infusion de traitements thrombolytiques – il doit être explanté et, si la poursuite du traitement est nécessaire, remplacé. Dans certains cas, l'infusion reste possible, mais pas la collecte de sang. Cela est considéré comme une occlusion partielle, souvent liée à la formation d'un manchon de fibrine autour de la pointe du cathéter, et peut éventuellement évoluer vers une occlusion totale.

Concernant la thrombose, son incidence varie énormément selon l'étude et leurs critères d'évaluation des patients.⁵⁰⁻⁵³ Il est pourtant estimé que les cathéters sont liés à environ 10% de tous les cas de thrombose veineuse profonde (TVP) chez les adultes et 50-80% des cas de TVP chez les enfants.⁴² D'autres tendances sont aussi observables, surtout pour comparer des modèles différents de cathéter. Par exemple, Bonizzoli *et al.* et Cortelezzi *et al.* ont observé une fréquence plus importante de thrombose pour les PICC que pour d'autres CVC.^{50,51} Certaines comparaisons ont aussi suggéré que les CCI seraient associés à des incidences de thrombose réduites par rapport aux autres CVC.⁵³

Les symptômes d'une TVP causée par un cathéter dépendent du niveau d'occlusion, de la localisation du caillot et du type de veine bloquée. Les plus courants sont l'inflammation de la veine, l'apparition d'œdèmes et des symptômes d'embolie. En effet, l'évolution vers une embolie pulmonaire est une des conséquences plus redoutées des TVP, causée par le blocage des vaisseaux sanguins dans le poumon par un caillot détaché du site où la thrombose est installée. Néanmoins, la littérature rapporte que la majorité des patients atteints de TVP liée au cathétérisme sont asymptomatiques.^{42,53,54}

1.2.4 Les complications infectieuses

Les cellules du corps humain ne sont pas les seules capables d'interagir et de s'adhérer à la surface d'un cathéter. Dans des situations non-stériles, des microorganismes peuvent adhérer à la surface d'un cathéter et se multiplier, pouvant mener à une infection qui, même si initialement localisée, celle-ci peut se propager au travers du sang et impacter d'autres tissus.

1.2.4.1 Comment les microorganismes colonisent un cathéter

La contamination d'un cathéter peut avoir lieu même avant ou durant son implantation dans des conditions inappropriées de stockage et d'hygiène, mais surtout lors de l'implantation et des soins du patient. Lors de l'implantation ou après celle-ci, un microorganisme peut atteindre sa surface par trois mécanismes distincts : la voie extraluminale, la voie intraluminale et la voie hématogène (Figure 1.9).⁵⁵⁻⁵⁷

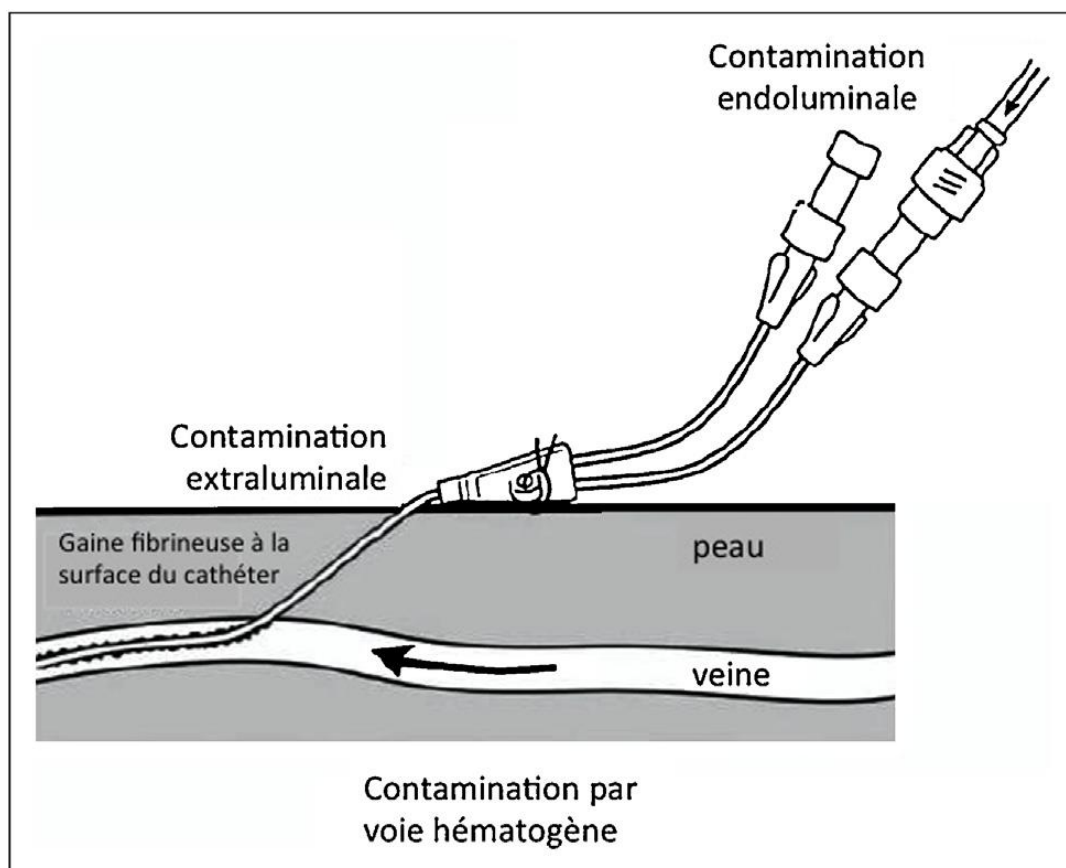


Figure 1.9. Les différentes voies de contamination d'un cathéter veineux (issu de ⁵⁸).

La colonisation par voie extraluminale a lieu lorsque les microorganismes présents à la peau du patient ou du personnel médical migrent au travers du site d'insertion jusqu'à la surface extérieure du cathéter.⁵⁵ La colonisation par cette voie peut avoir lieu au moment de l'insertion du cathéter ou dans

les jours qui suivent. En effet, il s'agit de la voie la plus fréquente pour les cathéters implantés à court terme (< 10 jours). Le risque de contamination par cette voie est réduit si le site d'implantation est éloigné du point d'insertion dans la veine, comme pour les CVC tunnés, ou si le dispositif est complètement implanté, comme les CCI.⁵⁶

La contamination par voie intraluminale a lieu quand les microorganismes contaminent l'intérieur du cathéter. Normalement, ces contaminations par des microorganismes présents à la peau du patient ou du personnel médical sont liées aux manipulations du cathéter lors des soins (injections et prélèvements), notamment sur les raccords et causées généralement par une asepsie incomplète. Exceptionnellement, la source de contamination peut être le liquide injecté.⁵⁷ Il s'agit de la voie de contamination la plus fréquente pour les cathéters implantés à longue durée.^{55,59}

La contamination par voie hématogène a lieu quand des microorganismes présents dans un autre foyer infectieux (généralement infections bucco-dentaires) chez le patient sont libérés dans la circulation sanguine et atteignent la portion intravasculaire du cathéter. Cette voie de contamination est pourtant rare, étant responsable pour moins de 10% des cas d'infection.⁵⁹

A partir du moment où un microorganisme arrive à la surface d'un cathéter implanté, le premier événement sera son adhésion à la surface du cathéter. Normalement, ces microorganismes n'interagissent pas directement avec le polymère constituant le cathéter, mais plutôt avec la couche de protéines qui se dépose rapidement à la surface dès l'implantation. La composition de ce film, qui souvent contient fibrine, fibrinogène, fibronectine, collagène et autres protéines, peut favoriser ou réduire l'adhésion des microorganismes. Par exemple, le fibrinogène favorise l'adhésion de *Staphylococcus aureus*, tandis que l'albumine a l'effet contraire.^{60,61}

Une fois adhérents, les microorganismes commencent à se multiplier à la surface du cathéter et forment des structures communautaires entourées par des matrices extracellulaires. Ces communautés de microorganismes s'appellent biofilms et permettent aux microorganismes d'augmenter leur résistance à des médicaments qui normalement sont toxiques vis-à-vis des microorganismes, comme des antibiotiques, mais aussi aux défenses du système immunitaire.^{57,62,63} Après maturation, les biofilms relarguent des microorganismes planctoniques ou des micro-agrégats qui peuvent coloniser d'autres sites.

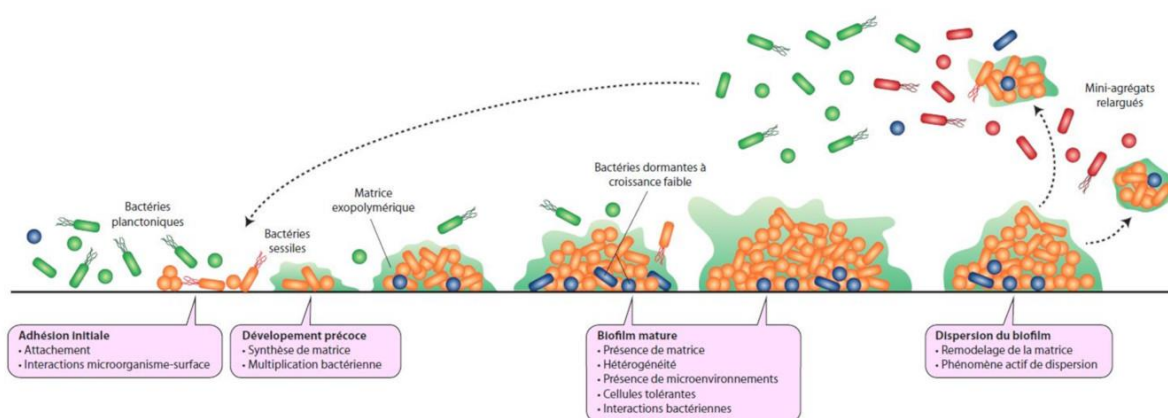


Figure 1.10. Etapes de la colonisation d'une surface par des microorganismes (issu de ⁶⁴).

La présence de biofilms à la surface d'un cathéter n'est pas un critère suffisant pour déterminer une infection liée à un cathéter. En effet, Raad *et al.* ont vérifié que le grande majorité des cathéters sont colonisés par des biofilms même si les tests quantitatifs de culture sont négatifs.⁶⁵ Pour que la

colonisation d'un cathéter évolue vers une infection, il est nécessaire que la quantité de microorganismes, surtout ceux dans un état planctonique, dépasse un certain niveau.⁵⁷

1.2.4.2 Conséquences et incidence des complications infectieuses

L'occurrence d'une infection liée à la colonisation d'un cathéter déclenche une réponse inflammatoire du corps, laquelle peut aller de fièvre et d'augmentation de la quantité de globules blancs dans le sang jusqu'à un choc septique et défaillance de plusieurs organes.⁶⁶ Certaines études ont observé que la survenue d'une bactériémie liée à un cathéter triple le risque de décès chez les adultes à l'hôpital.⁶⁷ Même si le patient se guérit de l'infection, la durée d'hospitalisation et les coûts du traitement augmentent énormément.⁶⁸

En 2006, Maki *et al.* ont estimé les taux de bactériémie associée aux différents types de cathéter (Tableau 1.1).⁶⁹ Il est visible que les PICC et les CVC non tunnésés ont un risque d'infection supérieur à celui des CVC tunnésés, pendant que les CCI présentent les taux les plus faibles par rapport à la durée d'insertion. Ces valeurs peuvent varier en fonction de l'environnement et des protocoles pratiqués dans le milieu hospitalier. Par exemple, Eggimann *et al.* ont observé une réduction des taux de bactériémie associée aux CVCs de 1,48 à 0,23-0,69 par 1000 jours de cathétérisme au travers de l'application de pansements antiseptiques.⁷⁰

Tableau 1.1. Estimation des taux de bactériémie pour les différents types de cathéter veineux selon Maki et al.⁶⁹

Type de cathéter	Taux de bactériémie associée au cathéter /1000 jours d'exposition
CVP	0,5
PICC	2,1
CVC non tunnésé	2,7
CVC tunnésé	1,6
CCI	0,1

Les microorganismes qui sont le plus souvent sources d'infection pour les cathéters sont des bactéries, en particulier des staphylocoques issus généralement de la flore cutanée (*Staphylococcus epidermidis* et *Staphylococcus aureus*). Les entérocoques, streptocoques et pseudomonas, même si moins fréquents, sont également observés.⁶⁶ Certaines levures peuvent aussi coloniser les cathéters, notamment celles du genre *Candida* – une étude menée à l'échelle nationale aux Etats-Unis a identifié que 9% des infections associées aux cathéters ont été causées par des levures de ce genre.⁷¹

1.3 Solutions contre l'infection et la thrombose

La réduction des risques de complications lors de l'implantation des cathéters veineux a été l'objet d'un grand nombre d'études axées sur des aspects qui englobent les bonnes pratiques hospitalières, le design des dispositifs, les particularités du traitement envisagé, les matériaux utilisés, etc.

D'un point de vue médical, les bons gestes et décision à adopter pour minimiser les risques, surtout les infectieux, sont regroupés dans des guides publiés par des agences de santé à l'échelle nationale, avec des mises à jour périodiques selon l'apparition de nouvelles évidences ou technologies. C'est le cas, par exemple, des recommandations publiées en 2019 par la Société Française d'Hygiène

Hospitalière.⁹ Parmi les recommandations qui permettent de réduire les risques de complications liées aux cathéters, on peut trouver la formation de l'équipe soignante, la désinfection systématique du site d'insertion, l'utilisation de kits stériles, l'utilisation de gants, masques et champs opératoires pour garantir des conditions stériles, de traitements médicamenteux, etc. Le choix approprié du type de cathéter selon la nature et la durée du traitement est aussi fondamental – le risque d'apparition de complications augmente avec la durée du cathétérisme.

Si l'évolution des pratiques médicales a permis de réduire les taux de complications dans les dernières années, surtout pour les infections, ces résultats peuvent être améliorés par l'optimisation des matériaux utilisés dans la fabrication des cathéters et leurs interactions avec les facteurs biologiques.

Afin d'y parvenir, une possibilité est la synthèse de nouvelles matières premières polymères avec des propriétés antithrombogéniques ou antibactériennes. Cependant, l'obtention de ces nouvelles propriétés doit être accompagnée de performances mécaniques et des résistances comparables aux matériaux qui sont plus souvent utilisés aujourd'hui – dont les propriétés et comportements ont déjà été largement étudiés. Ce processus est difficile, coûteux et demande du temps, donc les nouveaux matériaux dans le marché sont rares. Par conséquent, actuellement, les laboratoires académiques et les fabricants de dispositifs médicaux se concentrent sur la modification des matières premières déjà disponibles.

1.3.1 Classification des modifications sur les matériaux des cathéters

Plusieurs critères peuvent être pris en compte pour classer les modifications appliquées sur les cathéters, comme la méthode de modification, la structure des modificateurs, si les modificateurs sont libérés dans le sang ou restent immobilisés sur la surface du cathéter et le mécanisme d'action du modificateur. Il est aussi possible de les adresser selon l'effet étudié – une étude peut vérifier qu'un certain modificateur est capable de réduire les taux d'infection, tandis qu'une autre peut observer un effet contre la thrombose du même modificateur. Dans cette section, on va classer les modifications en 4 types selon leur mécanisme principal d'action : stratégies antimicrobiennes, stratégies antithrombotiques, stratégies antiadhésives et stratégies multifonctionnelles.

1.3.2 Stratégies antimicrobiennes

Comme leur nom l'indique, les stratégies antimicrobiennes sont celles où un cathéter est traité avec des agents capables de tuer ou d'inhiber la croissance des microorganismes qui pourraient l'infecter, empêchant la colonisation du dispositif et l'évolution vers une infection. La nature des agents biocides utilisés est variée et englobe des antibiotiques, des antiseptiques, des nanoparticules, des polymères biocides, etc. Ces agents peuvent être relargués dans le sang dès l'implantation du cathéter ou immobilisés à la surface de façon à tuer les microorganismes qu'y rentrent en contact (aussi appelé *contact-killing*).

1.3.2.1 Relargage de substance antimicrobiennes

Le relargage de substances antimicrobiennes à partir de la surface d'un cathéter permet de le protéger contre les microorganismes au travers de la formation d'une zone avec concentration élevée de l'agent antimicrobien proche à la surface, suffisamment pour tuer ou empêcher la croissance des microorganismes planctoniques ou adhérents qui se trouvent dans cette zone (Figure 1.11). La taille de ces zones dépend de la nature de l'agent antimicrobien – notamment sa concentration minimale

inhibitrice (MIC) et sa concentration bactéricide minimale – ainsi que de la vitesse de relargage et de diffusion dans le milieu environnant.⁷² Avec le relargage de l'agent antimicrobien à partir de la surface du cathéter, il est possible d'atteindre une concentration locale élevée sans que l'agent dépasse la limite de toxicité systémique, puisque la quantité totale libérée est relativement faible.

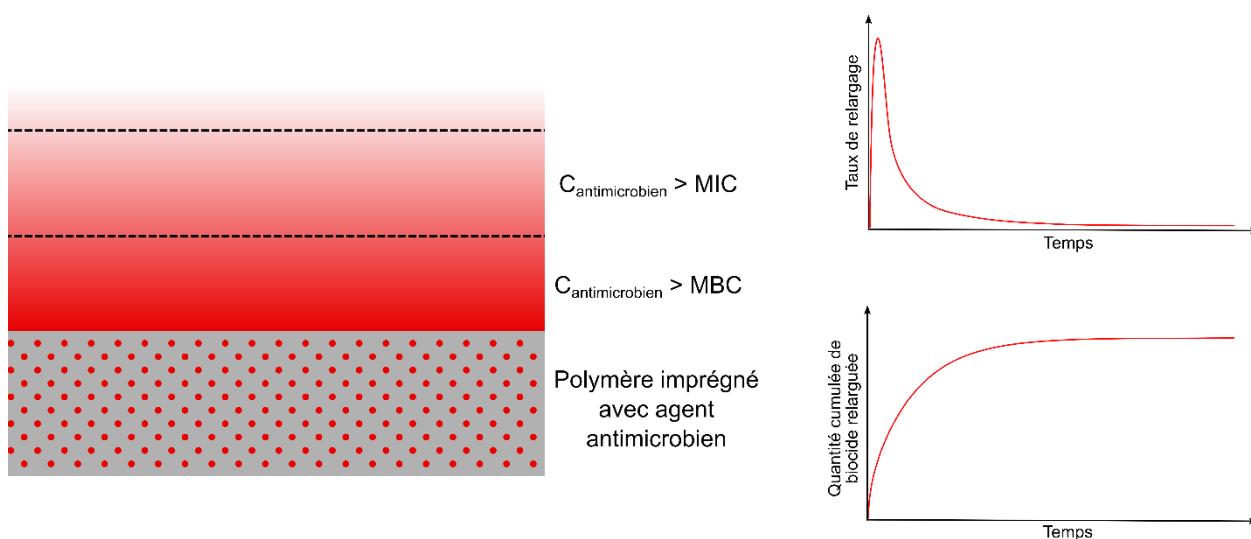


Figure 1.11. Profil de concentration d'une substance antimicrobienne relarguée par la surface d'un cathéter (à gauche). L'agent biocide est dilué dans le fluide biologique avec la diffusion, et forme une zone de protection proximité de la surface du cathéter où sa concentration est supérieure à la concentration bactéricide minimale (MBC) ou à la concentration minimale inhibitrice (MIC). Profils typiques pour le taux de relargage de l'agent antimicrobien au long du temps (à droite).

La Figure 1.11 présente aussi les profils typiques pour la cinétique de relargage, caractérisés par une libération intense de l'agent antimicrobien pour une courte période après l'implantation, suivie par une réduction importante des taux de relargage à moyen et long terme. Le relargage d'une dose élevée après l'implantation est, à priori, un phénomène bénéfique, puisqu'il protège la surface de la colonisation à un moment de risque infectieux élevé. Néanmoins, le ralentissement du relargage au fur du temps, jusqu'à l'épuisement ultime de l'agent antimicrobien incorporé au cathéter, fait que la protection antimicrobienne offerte par la surface est temporaire.⁷³

Fu et Kao ont révisé plusieurs modèles pour la cinétique de relargage et les facteurs qui l'impactent.⁷⁴ Parmi les facteurs le plus importants, on peut citer la méthode d'incorporation de l'agent antimicrobien, le mécanisme de relargage, la nature de l'agent et sa compatibilité avec la matrice où il est incorporé, et la taille du « réservoir ».

Les biocides peuvent être incorporés dans le matériau de plusieurs façons. Les plus grands réservoirs sont obtenus quand l'agent antimicrobien est dispersé dans toute la masse du cathéter.⁷⁵ Pour les composés thermostables, cela peut être obtenu par simple mélange avec le polymère pendant l'extrusion. Pour les composés moins stables, l'incorporation dans la masse peut être obtenue par trempage du cathéter dans une solution organique capable de faire gonfler le polymère sans le dissoudre et, simultanément, dissoudre le biocide. Avec cette méthode, l'agent antimicrobien est capable de se diffuser à l'intérieur du cathéter et reste piégé quand le solvant est enlevé.⁷⁶ Cette dernière stratégie n'est pas très répandue en industrie actuellement car l'utilisation de solvants organiques est restreinte pour des raisons réglementaires.

Les biocides peuvent aussi être déposés sur un cathéter sous forme de revêtements. Ils peuvent y être mis tout seuls par des techniques de revêtement comme du *dip-coating*, ou adsorbés à la surface par

trempage dans une solution contenant l'agent antimicrobien. Ces méthodes simples sont encore très populaires, mais l'absence de mécanismes spécifiques pour lier le biocide à la surface entraîne un relargage rapide et l'épuisement de la surface.^{72,73} Un meilleur contrôle est obtenu quand la surface est recouverte par un vecteur – e.g. des polyuréthanes⁷⁷, des hydrogels⁷⁸ ou des multicouches de polyelectrolytes⁷⁹ – imprégné avec l'agent biocide.

Le caractère temporaire de la protection donnée par le relargage de substances antimicrobiennes n'est pas le seul inconvénient qu'y est associé. La libération en continu de ces substances peut avoir des effets cytotoxiques et déclencher la réponse inflammatoire dans les tissus environnants, ainsi qu'augmenter la résistance des souches bactériennes aux antibiotiques.^{72,73,80} Ces complications motivent le développement récent de méthodes pour contrôler le profil de relargage ou le rendre réactif à des stimulus spécifiques.⁷³

Solutions académiques

Les laboratoires académiques ont déjà exploré une grande variété de biocides libérés à partir d'une surface pour éviter sa colonisation dans des contextes variés.⁷³ Dans le contexte des cathéters veineux, les principaux agents antimicrobiens utilisés sont des antiseptiques et les antibiotiques, mais l'apparition de souches résistantes oriente la recherche vers des biocides à large spectre d'action comme alternatives, surtout dans le cas des antibiotiques. L'argent a aussi été largement étudié comme additif à cause de ses propriétés antimicrobiennes.

- Antibiotiques et antiseptiques

Des polymères chargés avec des antibiotiques ou antiseptiques sont encore les matériaux le plus utilisés pour réduire les infections sur les biomatériaux polymères implantés. Certaines molécules appartenant à ces classes sont étudiées pour l'incorporation dans des cathéters veineux et urinaires depuis une vingtaine d'années ou plus, comme la rifampicine,^{81,82} la minocycline,⁸³ la gentamicine⁸⁴ et la chlorhexidine⁸⁵. La combinaison entre chlorhexidine et sulfadiazine d'argent a aussi été largement étudiée.^{86,87}

Malgré l'intérêt sur le sujet, la vaste majorité des nouvelles formulations essayées sont testées uniquement *in vitro*. Les tests *in vivo* de cathéters veineux avec de nouvelles formulations antimicrobiennes sont relativement rares dans la littérature. Un bon exemple qui peut être mentionné est le travail de Raad et collaborateurs,⁸⁸ où des PICCs ont été recouverts avec de la gendine (un mélange de violet de gentiane et chlorhexidine) au travers d'une méthode brevetée.^{89,90} Le test chez l'animal a montré que les PICCs avec gendine étaient biocompatibles et que la quantité d'antiseptiques relarguée était bien dans les limites de sécurité. En même temps, les tests *in vitro* ont montré que ces cathéters étaient plus performants que des PICC antimicrobiens commerciaux pour empêcher la colonisation de la surface par une série de bactéries et levures pathogènes.

- Argent et nanoparticules d'argent

Les propriétés biocides de l'argent sont bien connues depuis longtemps, avec des applications documentées dans le domaine médical depuis le 17^{ème} siècle.⁹¹ Actuellement, l'argent est encore largement utilisé sous plusieurs formes dû à son large spectre d'action biocide et sa faible toxicité,

même en dehors du domaine médical. Dans les cathéters, il est souvent trouvé sous forme de sulfadiazine d'argent, un biocide fréquemment utilisé pour le traitement topique de brûlures.⁹²

L'argent sous forme métallique est aussi utilisé, surtout sous forme de micro- et nanoparticules. Des polymères avec nanoparticules d'argent incorporés ont déjà montré des propriétés bactéricides^{93,94} et la capacité d'éviter des infections *in vivo*.^{95,96} Dans ces cas, les particules d'argent métallique dispersées dans une matrice polymère libèrent des ions Ag⁺ quand leur surface est oxydée en présence de petites quantités d'eau et oxygène. Le taux de relargage d'ions Ag⁺ varie non seulement en fonction de la concentration de particules dans la matrice, mais aussi de leur taille et distribution.⁹⁷ Les propriétés de la matrice, notamment concernant l'absorption d'eau, et la présence de stabilisants à la surface des particules également importants pour bien contrôler non seulement la vitesse, mais aussi le temps de relargage d'ions.^{98,99}

- Autres composés actifs

L'apparition de souches microbiennes résistantes aux agents antimicrobiens typiques est une source d'inquiétude constante dans le domaine médical et motive la recherche par de nouveaux biocides et inhibiteurs. Cela n'est pas différent dans le cas des cathéters qui relarguent des substances actives. Certains auteurs essayent de potentialiser les effets de biocides bien connus au travers de la combinaison avec des composés dont les effets soient complémentaires. C'est le cas de Darouiche *et al.*, qui ont combiné le triclosan – un antiseptique à large spectre d'action – avec DispersinB® - un enzyme connu pour sa capacité de disperser des biofilms. Les cathéters recouverts avec les deux composés ont été capables de réduire la formation de biofilm *in vitro* même après 7 jours d'incubation en milieux aqueux. *In vivo*, la réduction de la colonisation par *S. aureus* a été comparable à celle d'un cathéter antimicrobien commercial.¹⁰⁰

Récemment, certains composés connus depuis longtemps pour d'autres applications ont gagné plus d'attention à cause de leurs propriétés antimicrobiennes. C'est le cas de l'auranofin, un médicament antirhumatismal capable d'inhiber la croissance *in vitro* de *S. aureus* à la surface des cathéters.⁷⁷

Une autre possibilité pour éviter la colonisation des cathéters est l'inhibition du processus dénommé *quorum sensing* (QS). Le QS est la capacité d'un microorganisme de détecter et réagir à des signaux moléculaires indicatifs de sa densité de population. Dans ces conditions, les cellules sont capables de se communiquer au travers de petites molécules et coordonner leurs réponses et l'expression de phénotypes, notamment ceux responsables par leur virulence.¹⁰¹ En supprimant la communication entre les microorganismes, on peut éviter leur prolifération et la formation de biofilms sans les tuer. Parmi les inhibiteurs de QS qui ont déjà été étudiés *in vivo* pour l'application sur des cathéters on peut citer l'hamamelitannine¹⁰² et le 2-[(méthylamino)méthyl]phénol.¹⁰³

Dans les dernières années, des nanomatériaux biocides ne contenant pas d'argent ont aussi attiré l'attention pour lutter contre les biofilms dans le domaine médical. Les nanoparticules d'oxyde de zinc sont un très bon exemple, ayant des activités antimicrobiennes comparables à celles des nanoparticules d'Ag, mais étant moins cytotoxiques.¹⁰⁴ Le relargage d'ions Zn²⁺ joue un rôle sur l'effet antimicrobien des nanoparticules basées en ZnO, mais il est généralement accepté que la production de DROs est son principal mécanisme d'action.¹⁰⁵ L'utilisation de nanomatériaux alternatifs est prometteuse, mais les études les appliquant spécifiquement aux cathéters sont encore peu nombreux.

Solutions commerciales

Le Tableau 1.2 présente une liste de quelques cathéters commerciaux qui relarguent des substances antimicrobiennes lors de l'implantation. Dans leur majorité, l'agent biocide est incorporé dans la masse du cathéter, de façon à maximiser le réservoir et la durée de protection.

Concernant les ions argent, l'incorporation et le relargage de l'Ag⁺ sont propres à chaque produit. Par exemple, la technologie Oligon™, utilisée par Edwards Lifescience, utilise une combinaison de platine, argent et carbone dispersés dans le cathéter pour produire électrochimiquement les ions Ag⁺ (la platine assure l'oxydation de l'argent, tandis que le carbone agit comme un conducteur).^{106,107} A son tour, la technologie AgION utilisée par Vygon utilise des zéolites chargées en ions Ag⁺ dispersés dans la masse du cathéter. Ces ions sont progressivement échangés par des ions Na⁺ présents dans le sang.¹⁰⁸

Tableau 1.2. Quelques cathéters commerciaux capables de relarguer des substances biocides.

Agent antimicrobien	Nom de la technologie	Fabricant	Substance active
Argent	Oligon™	Edwards Lifescience	Ions argent
	Lifecath PICC Expert (AgION)	Vygon	Ions argent
	Palindrome™ Precision SI	Covidien	Ions argent
Antiseptiques	Arrowg+ard Blue Advance™	Teleflex	Chlorhexidine + sulfadiazine d'argent
	Arrow® PICC (Chlorag+ard®)	Teleflex	Chlorexidine
Antibiotiques	multistar+®	Vygon	Rifampicine + Miconazole
	Spectrum®	Cook Medical	Monocycline + rifampicine

Malgré leur popularité, la performance des cathéters antimicrobiens basés en argent est insatisfaisante. Des méta-analyses récentes ont indiqué qu'ils n'ont pas d'impact significatif sur la colonisation des cathéters.^{63,109} Les cathéters imprégnés avec des antiseptiques et antibiotiques sont effectivement, quant à eux, capables de réduire la colonisation bactérienne sur les cathéters, même si leur impact sur l'incidence d'infections associées au cathétérisme varie selon l'étude.^{63,107,110,111} Pour les cathéters contenant de la chlorhexidine, Teleflex revendique aussi des propriétés antithrombotiques, probablement une conséquence d'une incidence plus basse d'épisodes infectieux, puisque la chlorhexidine n'est pas connue pour être anticoagulante.

Malgré leur vrai impact sur les complications infectieuses, l'utilisation inconditionnelle des cathéters est déconseillée. Non seulement l'utilisation d'antibiotiques peut induire la résistance bactérienne, mais aussi la durée de la protection est relativement courte et n'apporterait pas de bénéfices pour des applications à longue durée. D'ailleurs, les produits actifs peuvent induire des réactions allergiques chez le patient, surtout dans le cas de la chlorhexidine,¹¹² et son utilisation doit être jugée au cas par cas.

1.3.2.2 Surfaces antimicrobiennes (Contact-killing)

Afin d'éviter les effets secondaires et la durée limitée de protection associés à la libération d'agents antimicrobiens à partir du cathéter, de tels composés peuvent être incorporés dans le matériau de façon à ne pas lixivier. Dans cette configuration, un microorganisme planctonique ne sera pas affecté,

mais à partir du moment où il rentre en contact avec la surface il est tué, d'où le nom *contact-killing*, ou devient incapable de se reproduire (Figure 1.12). Ainsi, les microorganismes sont incapables de coloniser la surface et de causer une infection.

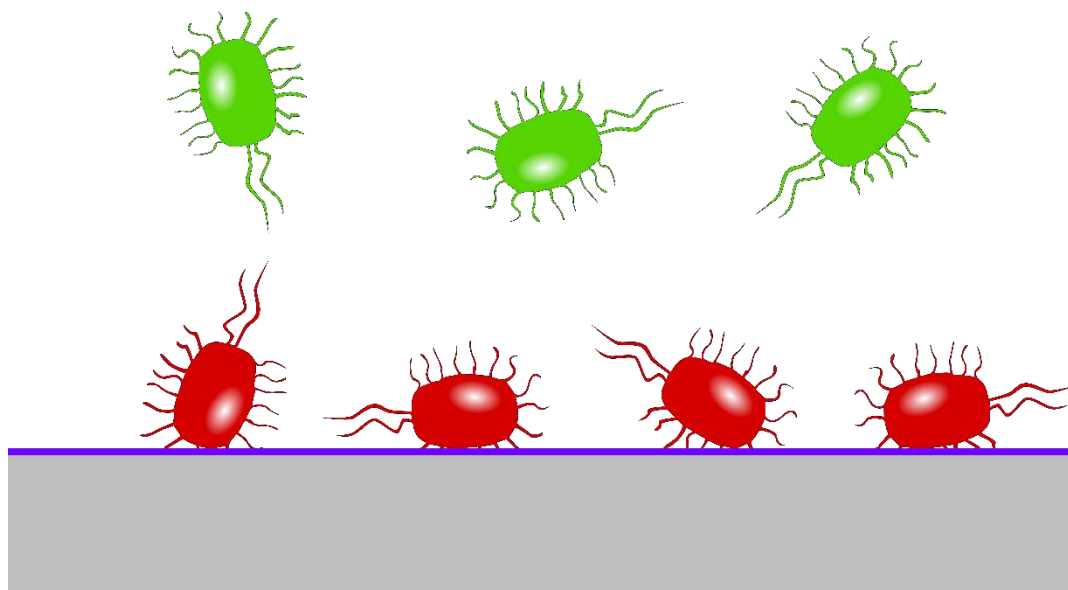


Figure 1.12. Représentation de l'effet d'une surface avec un agent antimicrobien immobilisé. Les microorganismes planctoniques ne sont pas affectés par la surface, mais ceux qui s'adsorbent sont inhibés ou tués et ne peuvent pas coloniser la surface.

L'immobilisation de l'agent antimicrobien à la surface limite les voies d'interaction avec les cellules, donc les composés plus souvent utilisés sont ceux capables de perturber ou de rompre les membranes cellulaires, comme des ammoniums quaternaires, des polymères polycationiques ou des peptides antimicrobiens.^{73,80,113}

Les agents cationiques, surtout les polymères, sont de loin les plus étudiés pour la production de surfaces de type *contact-killing*. La caractéristique cationique est souvent obtenue de façon permanente par la formation de groupes ammonium quaternaires ou groupes alkyl pyridinium. Ce genre de polymère a déjà été ajouté à des surfaces en silicone¹¹⁴ et en polyéthylène,¹¹⁵ ainsi qu'incorporé à la structure d'un polyuréthane,¹¹⁶ pour donner aux surfaces des propriétés biocides. Le mécanisme d'action des revêtements cationiques n'est pas encore compris en détails.¹¹³ Tandis que la présence de charges positives est effectivement nécessaire, d'autres paramètres – masse molaire, densité de charges, pH, etc. – ont aussi des rôles importants sur l'efficacité de telles surfaces.^{113,117}

Certains polymères biocides cationiques ne présentent pas de charge positive permanente. C'est le cas du chitosan, un polysaccharide biosourcé composé par unités de glucosamine (Figure 1.13). Le chitosan est obtenu par désacétylation chimique de la chitine et le degré d'acétylation du polymère résultant varie normalement entre 0% et 50%. Plus le polymère est désacétylé, plus il est antimicrobien. Son activité antimicrobienne est aussi dépendante du pH.¹¹⁷ Etant un polymère peu coûteux, non-toxique et hémocompatible, le chitosan a fait l'objet de recherches pour améliorer la biocompatibilité des biomatériaux. Pour les cathéters, des études ont montré des réductions significatives *in vitro* et *in vivo* de la formation de biofilm pour *S. epidermidis* et *Candida spp.*^{102,118,119}

Les polyguanidines et polybiguanides (Figure 1.13) sont une autre classe de polymères intrinsèquement biocides. En effet, le polyhexaméthylène biguanide (PHMB) est utilisé comme désinfectant depuis des dizaines d'années. Ce même PHMB est utilisé par B. Braun Melsungen AG pour recouvrir leur cathéter antimicrobien Certofix® Protect. Les études sur l'efficacité de ce produit sont

encore peu nombreuses, mais des tests *in vitro* ont montré des performances comparables à celles des cathéters antimicrobiens déjà sur le marché.¹²⁰ Un premier essai clinique a indiqué que, même si les taux de colonisation n'étaient pas significativement différents, les cathéters antimicrobiens ont significativement réduit l'incidence de bactériémie par rapport aux cathéters non-traités.¹²¹

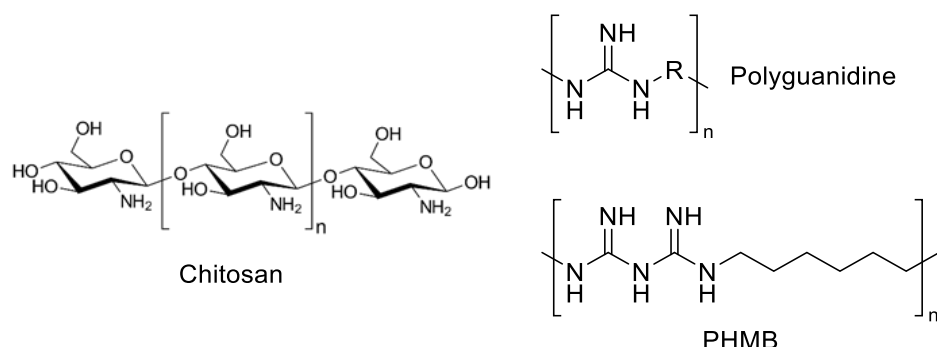


Figure 1.13. Structures chimiques du chitosan (à gauche) et du polyhexaméthylène biguanide (PHMB) (en bas à droite). La structure générique d'une polyguanidine y est aussi représentée (en haut à droite).

Les polypeptides antimicrobiens sont une deuxième alternative biosourcée pour la préparation de surfaces de type *contact-killing*. Avec des masses molaires relativement petites (< 10 kDa), ils font partie des mécanismes de défense de la majorité des organismes contre des pathogènes et ont récemment attiré l'attention pour le développement de nouveaux agents antimicrobiens. Certains peptides antimicrobiens agissant sur les membranes cellulaires peuvent être immobilisés à la surface de polymères comme les polyuréthanes¹²² et silicones¹²³ pour les rendre antimicrobiens. Cependant, ces stratégies sont récentes et demandent encore des études approfondies.

Comparées aux stratégies qui relarguent un agent antimicrobien, les surfaces de type *contact-killing* permettent une protection à plus long terme et ont un risque réduit concernant la cytotoxicité. Néanmoins, pour les dispositifs implantables comme les cathéters ces surfaces ont-elles aussi une durée limitée de protection. Comme ces surfaces sont majoritairement cationiques, plusieurs protéines anioniques présentes dans les fluides biologiques s'y adsorbent facilement, ainsi que des fragments des membranes cellulaires – composées principalement par des phospholipides anioniques – ou même des cellules mortes entières. Cette couche adsorbée masque la surface biocide et peut servir comme substrat pour l'adhésion et prolifération pour les microorganismes.^{80,113}

1.3.3 Stratégies antithrombotiques

Les stratégies antithrombotiques sont celles qui impliquent l'utilisation de substances capables d'inhiber ou d'interrompre la formation de caillots sanguins à la surface du cathéter et, par conséquent, le développement de complications thrombotiques. Le mécanisme d'action est spécifique à chaque substance, mais normalement elles sont capables d'inhiber la cascade de coagulation ou l'activation des plaquettes. De manière identique aux stratégies antimicrobiennes, les agents antithrombotiques peuvent être immobilisés à la surface du cathéter ou relargués dans le sang selon leur mécanisme d'action.

De loin, la substance antithrombotique la plus étudiée pour l'hémocompatibilité de biomatériaux est l'héparine, avec les premières études de surfaces héparinisées datant des années soixante.¹²⁴ Le nom héparine désigne une série de polysaccharides linéaires naturels d'origine animale. La principale unité de répétition des chaînes d'héparine est un disaccharide composé par l'acide D-glucuronique et la D-glucosamine sulfonés (Figure 1.14).¹²⁵ D'autres motifs sont aussi présents dans les molécules

d'héparine, et la taille et composition des chaînes, ainsi que le degré de sulfonation, varient selon le tissu et l'animal d'où elle est isolée.

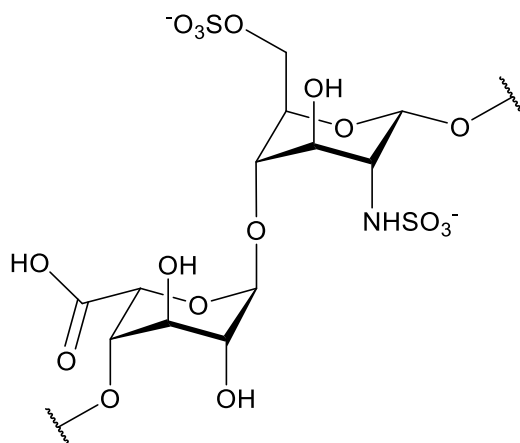


Figure 1.14. Structure chimique du disaccharide composant la principale unité de répétition des molécules d'héparine.

L'héparine est une substance anticoagulante, c'est-à-dire qu'elle agit pour inhiber ou retarder la cascade de coagulation. Cela est obtenu au travers de la potentialisation de l'effet de plusieurs facteurs d'inhibition des étapes de la coagulation. Le mécanisme le plus significatif est au travers de l'interaction d'une séquence de cinq saccharides dans la chaîne avec l'antithrombine.¹²⁶ L'interaction avec la séquence de saccharides entraîne des modifications structurales sur l'antithrombine et la convertit en une forme avec une activité élevée pour l'inhibition des enzymes impliquées dans la cascade de coagulation. Comme l'héparine n'est pas un inhibiteur enzymatique, mais agit plutôt comme un catalyseur, elle n'est pas consommée dans le processus et peut continuer à agir tant que l'antithrombine soit disponible,^{127,128} ce qui rend son utilisation possible soit par relargage dans le sang, soit immobilisée à une surface.

De façon similaire aux agents antimicrobiens, plusieurs méthodes ont été essayées pour relarguer de l'héparine à partir de la surface des cathéters. Parmi les tests réalisés *in vivo*, Heyman *et al.* ont utilisé une approche classique et ont préparé des films avec héparine dispersée dans un polyuréthane par coulage en solution. Des cathéters traités ont présenté une réduction significative sur la quantité de thrombus formée après implantation à courte durée.¹²⁹ Gutowska *et al.*, à leur tour, ont incorporé l'héparine dans une couche contenant du poly(*N*-isopropylacrylamide) (PNiPAAM). Cette couche était thermosensible, pouvant être rapidement chargée avec héparine à chaud, mais la relarguant lentement à température corporelle.¹³⁰ Dans les deux cas, le taux de relargage d'héparine baisse énormément au bout de quelques heures, et les tests *in vivo* n'ont été réalisés qu'à court terme. Or, il est nécessaire un taux de relargage minimal d'héparine pour que la surface soit effectivement antithrombotique.¹³¹ De plus, la demi-vie de l'héparine libre dans le sang est très courte (environ une heure), étant capturée par les cellules de l'endothélium ou par des macrophages ou éliminées par les reins.¹³² La protection donnée par ces surfaces basées en relargage est donc effectivement temporaire et de courte durée, ce qui a motivé le développement de traitements où l'héparine est immobilisée à la surface.

Pour réussir l'immobilisation de l'héparine sur une surface, deux stratégies sont décrites dans la littérature : i) immobilisation *via* interactions électrostatiques entre les molécules négativement chargées d'héparine et des surfaces chargées positivement ; ii) greffage covalent. Dans les deux cas, l'activité antithrombotique peut être perdue si certains aspects ne soient considérés. L'immobilisation électrostatique peut perdre en efficacité au long du temps à cause d'échanges entre les molécules

d'héparine et d'autres espèces chargées présentes dans le sang. Concernant le greffage, les réactions utilisées peuvent induire des changements structuraux et réduire ou inhiber l'activité de l'héparine.¹³³

Les surfaces avec héparine immobilisée ont attiré un grand intérêt pour améliorer l'hémocompatibilité des matériaux et plusieurs technologies sont disponibles dans le marché, comme récemment recensé par Biran et Pond.¹²⁸ Le Tableau 1.3 présente quelques technologies basées en héparine immobilisée disponibles dans le marché.

Tableau 1.3 Quelques technologies commerciales utilisant de l'héparine immobilisée en surface.

Nom de la technologie	Fabricant	Description
Astute® (licensée à Medtronic sous le nom Trillium® Biosurface)	Biointeractions	Héparine, poly(éthylène glycol) (PEG) et groupes sulfonate greffés à une couche d'apprêt hydrophile
CBAS® Heparin surface	Gore	Héparine greffée par l'extrémité de la chaîne à une matrice de base
AMC THROMBOSHIELD® Treatment	Edwards Lifesciences	Héparine liée ioniquement avec chlorure de benzalkonium ¹²⁸
Atrium HYDRAGLIDE®	Atrium Medical (Groupe Maquet Getinge)	Complexe d'héparine greffé
Palindrome™ Precision H	Covidien (Medtronic)	Héparine immobilisée à la surface
PHOTOLINK® Heparin Coating	Surmodics	Héparine greffée par photochimie

Les technologies décrites ci-dessus sont largement appliquées pour des dispositifs utilisés pour des greffes vasculaires et des systèmes de circulation extracorporelle. Concernant le cathétérisme, elles sont plus souvent employées pour les cathéters d'hémodialyse. La quantité et la qualité des informations disponibles varient énormément pour chaque produit, donc il est difficile de comparer leurs performances. Pour certains cas, il est même difficile de savoir si ces technologies sont encore commercialisées (e.g. AMC THROMBOSHIELD®) ou sur quels dispositifs médicaux elles ont été appliquées (e.g. PHOTOLINK® Heparin Coating).¹²⁸

Même si l'héparine n'est pas relarguée dans le sang, sa couche immobilisée peut perdre l'activité au cours du temps, notamment à cause de l'adsorption non-spécifique de protéines.¹³⁴ L'héparine est aussi associée à un risque augmenté de développement d'hypoplaquettose (diminution du nombre de plaquettes dans le sang). Ces raisons, associées à un manque d'évidences cliniques, ont fait que le fabricant Teleflex ne commercialise plus des cathéters veineux traités à l'héparine aux Etats-Unis.¹³⁵

1.3.4 Stratégies antiadhésives

On peut attribuer l'origine des principales complications associées aux cathéters veineux à un seul phénomène : l'adsorption non-spécifique de protéines et l'adhésion de cellules et bactéries. Parmi les facteurs divers qui jouent un rôle sur ces phénomènes d'adsorption ou d'adhésion, l'hydrophilie de la surface du cathéter (et par conséquent son énergie de surface quand exposée à un milieu aqueux comme les fluides biologiques) est possiblement un des plus importants, les surfaces des matières plastiques étant généralement hydrophobes – comme celles des polyuréthanes et silicones normalement utilisés dans la fabrication de cathéters – normalement plus susceptibles à l'adsorption d'espèces biologiques que les surfaces hydrophiles. Cette tendance peut être expliquée par l'énergie de l'interface eau-cathéter, comme l'adsorption d'une protéine exemplifiée dans la Figure 1.15.

Prenant une surface hydrophobe comme exemple, si une protéine s'adsorbe à la surface avec ses domaines hydrophobes, tout en laissant ses domaines hydrophiles exposés au milieu aqueux, le résultat est une réduction de l'énergie d'interface, ce qui favorise l'adsorption.¹³⁶ Pour une surface hydrophile, l'énergie de surface est normalement déjà faible en absence de protéines, donc leur adsorption cause des changements d'énergie moins importants et est moins favorisée que pour une surface hydrophobe.

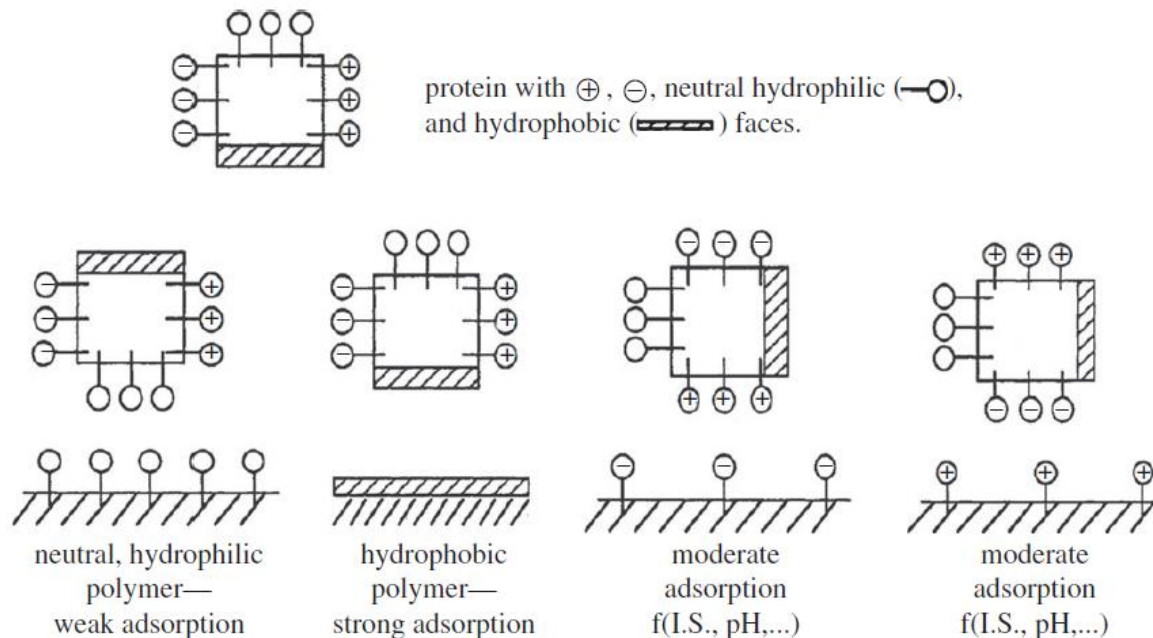


Figure 1.15 Représentation des possibles interactions entre une surface et une protéine selon les propriétés de la surface (issu de ¹³⁷).

La plupart des exemples de surfaces antiadhésives vis-à-vis des protéines, cellules et microorganismes décrits dans la littérature se concentrent sur leur modification avec des composés hydrophiles.^{138,139} Cependant, certains matériaux hydrophobes sont également capables de réduire l'adsorption de protéines et cellules, notamment des composés perfluorés.^{140,141} Dans le cas de ces surfaces, leur caractère hydrophobe les rend susceptibles à l'adsorption de protéines, mais leur interaction est faible et des forces minimales sont suffisantes pour enlever les contaminations de la surface.¹³⁶

1.3.4.1 Brosses de polymères hydrophiles

Comme susmentionné, la majorité des stratégies antiadhésives rapportées dans la littérature visent à rendre la surface hydrophile, mais il est également important d'empêcher que les protéines et cellules puissent interagir avec le matériau hydrophobe. Ainsi, des brosses de polymères hydrophiles sont normalement utilisées, car elles permettent d'augmenter la distance entre la surface et le milieu physiologique, ayant également des interactions faibles avec les protéines et cellules.¹³⁸ De nombreux paramètres jouent un rôle sur l'efficacité antiadhésive des brosses de polymère, comme la densité de greffage, l'épaisseur de la couche (associée à la taille des chaînes greffées) et la composition chimique de la brosse.

Être hydrophile n'est pas suffisant pour qu'un polymère ait des propriétés antiadhésives. Il est aussi nécessaire que ses interactions avec des protéines, cellules et bactéries soient minimales. Whitesides et collaborateurs ont énormément contribué dans l'identification de quatre caractéristiques permettant

d'identifier des structures potentiellement antiadhésives : *i)* polaire ; *ii)* présence de groupes accepteurs de liaisons hydrogène ; *iii)* absence de groupes donneurs de liaisons hydrogène ; *iv)* électriquement neutre.^{142,143} Ces critères, originellement déterminés pour des monocouches autoassemblées (SAMs), peuvent être également appliqués aux polymères.

Le mécanisme antiadhésif des brosses de polymères hydrophiles repose sur plusieurs phénomènes. Initialement, la nature chimique de la brosse hydrophile présente normalement une faible interaction avec les protéines et cellules, donc leur adsorption ou adhésion à la surface nécessite d'une interaction avec le matériau hydrophobe en dessous de la brosse. Pour l'achever, la protéine ou cellule doit comprimer la couche hydratée formée par la brosse, résultant en réduction de l'entropie conformationnelle des chaînes greffées et en augmentation locale de la pression osmotique – le résultat est une répulsion stérique par la brosse (Figure 1.16).^{144–147}

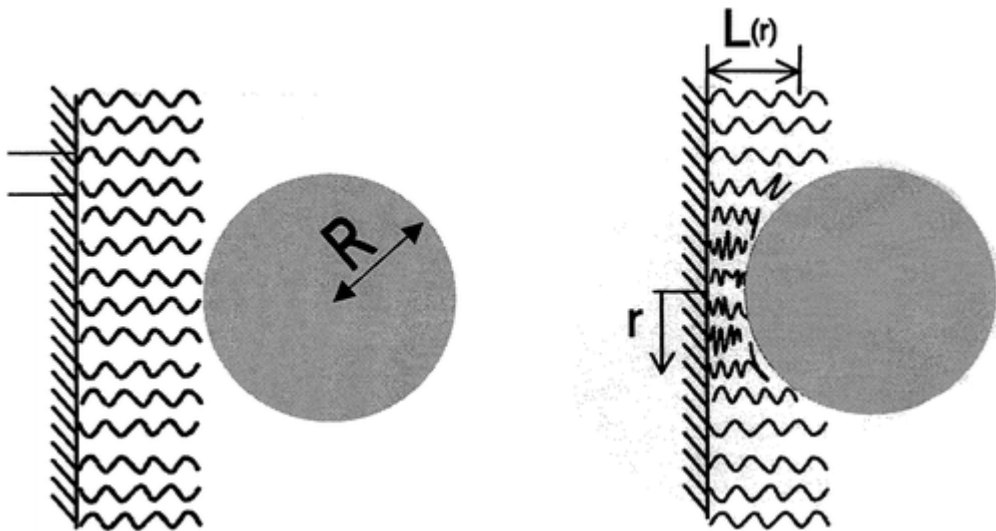


Figure 1.16 Une protéine doit comprimer la brosse polymère pour se rapprocher de la surface, processus défavorable à cause de la répulsion stérique (issu de ¹⁴⁵).

De nombreux polymères peuvent être utilisés pour créer des brosses hydrophiles antiadhésives à la surface des biomatériaux, pouvant être d'origine synthétique ou naturelle. Le Tableau 1.4 présente les structures de quelques polymères hydrophiles synthétiques souvent utilisés dans la littérature pour des brosses antiadhésives.^{138,139} Ces structures synthétiques peuvent être divisées en deux groupes. D'abord, nous avons la classe que nous avons nommée de polymères neutres, avec des composés comme le poly(éthylène glycol) (PEG) et la poly(vinyl pyrrolidone) (PVP). Ces polymères hydrophiles ne présentent pas de charge dans leurs structures et, en général, obéissent aux critères de Whitesides pour les structures antiadhésives. Le deuxième groupe est celui des polymères zwitterioniques, dont les structures présentent des charges positives et négatives permanentes en même quantité, étant électriquement neutres. Des polymères naturels peuvent également être utilisés pour des traitements antiadhésifs, notamment les polysaccharides comme le dextrane, l'acide hyaluronique et la cellulose.

Tableau 1.4 Noms et structures de quelques polymères hydrophiles synthétiques qui présentent des propriétés antiadhésives.

	Poly(éthylène glycol) (PEG/PEO)	Poly(2-méthyl-2-oxazoline) (PMOXA)	Poly(acrylamide) (PAAm)	Poly(vinyl pyrrolidone) (PVP)	Polypeptoides
Neutre					
	Poly(méthacrylate de phosphorylcholine) (PMPC)	Poly(méthacrylate de sulfobétaine) (PSBMA)	Poly(méthacrylate de carboxybétaine) (PCBMA)		
Zwitterionique					

PEG

Le poly(éthylène glycol) (PEG) – aussi appelé poly(oxyde d'éthylène) (PEO) pour les versions avec masse moléculaire élevée – le polymère le plus étudié pour les brosses antiadhésives dans le domaine des dispositifs médicaux. Ce polyéther hydrophile, largement utilisé dans plusieurs domaines (médicaments, cosmétique, peintures, aliments...) est considéré comme un produit sûr et biologiquement inerte par la *Food and Drug Administration* (FDA).

Le PEG a été identifié par De Gennes et collaborateurs comme étant le polymère hydrophile synthétique ayant la plus faible interaction de van der Waals avec des protéines – seulement des polymères fluorés auraient une interaction encore plus faible, mais ils ne sont pas hydrophiles.¹⁴⁶ De Gennes et collaborateurs ont également modélisé l'adsorption de protéines à une surface sur laquelle a été greffée une brosse de PEG (Figure 1.17). Ils en ont conclu que plus la densité de surface et la longueur des chaînes de la brosse augmentent, plus les surfaces sont résistantes à l'adsorption, la densité étant le paramètre le plus important.^{146,147} Halperin et collaborateurs ont également modélisé l'adsorption de protéines sur des brosses de PEG (Figure 1.16) et en ont conclu que les brosses plus denses sont nécessaires pour empêcher l'adsorption de petites protéines, tandis qu'augmenter la longueur des chaînes de PEG aide à supprimer l'adsorption des protéines plus grandes.^{144,145} Whitesides et collaborateurs ont étudié l'adsorption de protéines sur des SAMs d'oligo(éthylène glycol). Ils en ont conclu que même des chaînes très courtes (à partir de 1 résidu d'éthylène glycol) réduisent significativement l'adsorption de protéines pour des brosses très denses, mais les chaînes

plus longues rendent la surface antiadhésive même avec des densités plus faibles (bien en accord avec les conclusions de De Gennes et collaborateurs). Ils ont également observé que les SAMs terminées par des groupements méthoxy avaient les mêmes propriétés antiadhésives que celles terminées par des fonctions OH.¹⁴⁸

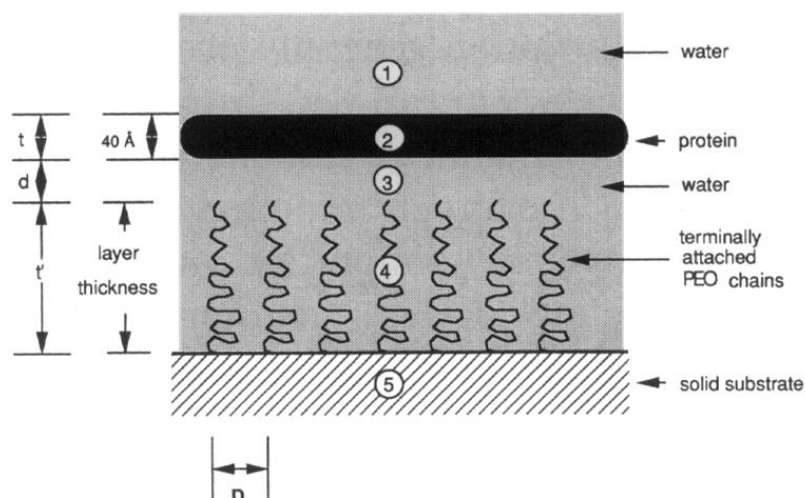


Figure 1.17 Modèle utilisé par De Gennes et collaborateurs pour l'adsorption d'une protéine à une surface portant une brosse de PEG (issu de ¹⁴⁶).

Le PEG est également capable de rendre la surface antiadhésive vis-à-vis des bactéries. Par exemple, Park *et al.* ont étudié l'adhésion de bactéries des surfaces en polyuréthane avec des brosses de PEG greffées. La performance antiadhésive des brosses était fonction de la taille de PEG utilisé, du milieu de culture et de la souche bactérienne utilisée. Dans toutes les conditions, les chaînes plus longues de PEG se sont montrées les plus efficaces pour réduire l'adhésion bactérienne.¹⁴⁹

Le PEG est donc un polymère de référence pour la préparation de brosses antiadhésives. Cependant, son applicabilité dans les dispositifs médicaux est aujourd'hui remise en cause. Il a été rapporté que le PEG peut être oxydé *in vivo*,^{150,151} ce qui limiterait son potentiel pour des applications à long terme. Il a également été rapporté qu'il peut activer le système immunitaire dans certaines conditions¹⁵² et la fréquence de cas de réactions allergiques au PEG a augmenté dans les dernières années.^{153,154} La faible stabilité thermique du PEG¹⁵⁵⁻¹⁵⁷ est aussi un facteur limitant pour son incorporation dans les dispositifs médicaux, notamment les cathéters. Tous ces facteurs motivent la recherche d'alternatives dans les dernières années.

Autres polymères synthétiques neutres

Comme susmentionné, l'oxydation *in vivo* du PEG et les possibles réactions allergiques motivent la recherche pour des substituts non seulement pour la préparation de surfaces antiadhésives, mais également pour la fonctionnalisation de micelles, de nanoparticules ou de liposomes pour l'administration contrôlée de médicaments.¹⁵⁸

La poly(vinyl pyrrolidone) (PVP) est la plus connue de ces alternatives, étant déjà largement utilisée dans la médecine et dans l'industrie pharmaceutique.^{159,160} De manière identique au PEG, la PVP est non seulement un polymère soluble dans l'eau, mais aussi biocompatible et très peu toxique. Elle a également l'avantage d'être très stable thermique et physiologiquement.¹⁵⁹ La PVP a déjà démontré des propriétés antiadhésives en surface. Wu *et al.* l'ont greffée à la surface d'un silicone et ont observé

une réduction significative de l'adsorption de protéines et l'adhésion de cellules.¹⁶¹ Dans un autre travail, des silicones recouverts avec un hydrogel de PVP commercial (Hydromer®) ont présenté une réduction *in vitro* d'environ 90% pour l'adhésion de *S. epidermidis* et de *S. aureus* par rapport au matériau non traité.¹⁶² Wetzels et Koole, à leur tour, ont observé que l'immobilisation de PVP à la surface de polyuréthanes médicaux a significativement amélioré leur hémocompatibilité.¹⁶³

La poly(acrylamide) (PAAm) est un autre polymère hydrophile neutre qui a été utilisé pour donner des propriétés antiadhésives à des surfaces en silicone. Fundeanu *et al.* ont observé que des brosses de PAAm greffées sur du silicone ont significativement réduit l'adhésion de *S. aureus*, *S. salivarius* et *E. coli* à la surface par rapport au silicone non traité.¹⁶⁴ Le même groupe a observé des réductions de plus de 90% sur l'adhésion de *S. aureus* et d'*E. coli* sur le même type de surface en formant des brosses de PAAm plus denses.¹⁶⁵ Le principal inconvénient de la PAAm est le potentiel cancérogène du monomère, lequel doit être complètement extrait du matériel après la polymérisation pour éviter des complications.¹³⁹

D'autres alternatives au PEG ont commencé à être explorées plus récemment dans la littérature comme les poly(2-oxazolines) – représentées dans le Tableau 1.4 par le poly(2-méthyl-2-oxazoline) (PMOXA) – et les polypeptoides. Tous les deux sont des polymères synthétiques pseudo-peptidiques qui attirent l'intérêt par leurs propriétés antiadhésives et biocompatibilité, surtout après des améliorations de leurs méthodes de synthèse.^{166,167} Parmi les polypeptoides, la polysarcosine est le plus simple, avec un groupement méthyle lié à l'azote. Son greffage sur des surfaces de titane a permis une réduction de l'adsorption de fibrinogène et de l'adhésion de bactéries (*E. coli*, *P. aeruginosa* et *S. epidermidis*) et de cellules.¹⁶⁸ Parmi les poly(2-oxazolines), celles portant des chaînes latérales méthyl (PMOXA) ou éthyl peuvent être utilisées pour produire des surfaces antiadhésives.^{169–171}

Malgré leurs propriétés antiadhésives, les alternatives au PEG ne sont pas forcément plus stables que celui. Par exemple, Ulbricht, Jordan et Luxenhofer ont montré que les poly(2-oxazolines) et les polypeptoides sont aussi sensibles à l'oxydation que le PEG en conditions biologiquement pertinentes.¹⁷² D'ailleurs, les données sur le comportement *in vivo* de ces nouvelles alternatives sont à ce moment beaucoup moins abondants que pour le PEG, étudié depuis des dizaines d'années.

Polymères zwitterioniques

Les polymères zwitterioniques sont une autre classe de polymères synthétiques présentant des propriétés antiadhésives. On peut les considérer comme des polymères biomimétiques, car ils simulent la tête polaire de certains phospholipides présents dans les membranes cellulaires, en particulier la phosphatidylcholine et la sphingomyéline. Les deux phospholipides mentionnés présentent une tête polaire zwitterionique avec une charge positive portée par une fonction ammonium quaternaire et une charge négative portée par un groupement phosphate.

Plusieurs architectures sont possibles pour former des polymères zwitterioniques, mais l'approche la plus courante pour obtenir des surfaces antiadhésives est l'utilisation de monomères qui portent les deux charges dans leurs structures, produisant des polymères connus comme des polybétaines.¹³⁹ Les trois monomères le plus souvent utilisés sont des ester de méthacrylates portant des fonctions zwitterioniques (Figure 1.18), permettant leur (co)polymérisation radicalaire de façon similaire à d'autres monomères acryliques. Pour les trois structures, les respectives brosses polymères sont hautement hydratées, avec des interactions très fortes entre les portions zwitterioniques et les molécules d'eau, considéré comme le principal facteur pour leur bonne performance

antiadhésive.^{173,174} Par exemple, Wu *et al.* ont vérifié que le poly(méthacrylate de sulfobétaine) (PSBMA) peut se lier à une quantité supérieure de molécules et avec plus de force que le PEG.¹⁷⁴

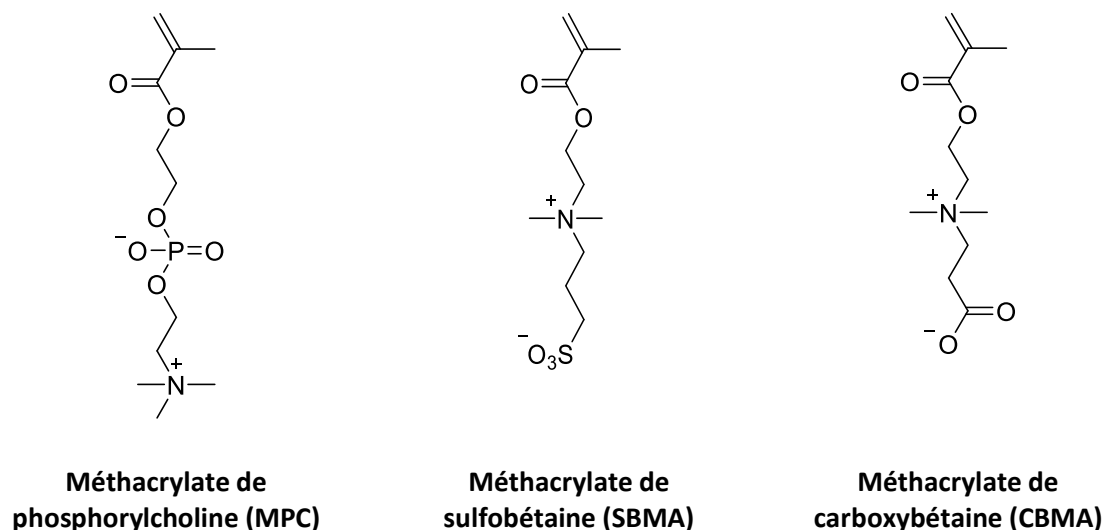


Figure 1.18 Structures des monomères le plus souvent utilisés pour la préparation de polymères zwitterioniques antiadhésifs.

Le méthacrylate de phosphorylcholine (MPC) est le monomère qui ressemble le plus les phospholipides des membranes cellulaires, avec la charge positive portée par une fonction ammonium quaternaire et la charge négative portée par un groupement phosphate. Ce monomère, dont la synthèse était initialement limitée à de faibles quantités, est devenu plus accessible après la publication d'une nouvelle route de synthèse par Ishihara *et al.*¹⁷⁵ Le même groupe de recherche a observé que le poly(méthacrylate de phosphorylcholine) (PMPC) non seulement réduit l'adsorption de protéines, mais celles adsorbées étaient très proches de leur état natif.¹⁷³

Feng *et al.* ont comparé l'efficacité de brosses de PMPC et de brosses de méthacrylate d'oligo(éthylène glycol) sur des surfaces de silicium.¹⁷⁶ Ils ont observé que les surfaces avec une haute densité de greffage des deux polymères avaient des propriétés antiadhésives similaires vis-à-vis l'adsorption de fibrinogène et l'adhésion de plaquettes. D'autres travaux ont également démontré que le PMPC permet de limiter l'adsorption de protéines,^{177,178} l'adhésion de cellules^{179,180} et l'adhésion de bactéries^{178,181,182} *in vitro*. *In vivo*, il a été observé qu'un traitement de surface à base du PMPC a réduit la formation de caillots sanguins à la surface d'un cathéter par rapport à une surface non traitée dû à ses propriétés antiadhésives.¹⁸³

Les méthacrylates de sulfobétaine (SBMA) et la carboxybétaine (CBMA) ont des structures relativement similaires à la phosphorylcholine, avec des différences sur la fonctionnalité qui porte la charge négative – un sulfonate pour le SBMA et un carboxylate pour le CBMA.

De manière similaire au PMPC, le poly(méthacrylate de sulfobétaine) (PSBMA) s'est avéré efficace pour créer des surfaces résistantes à l'adsorption de protéines et à l'adhésion de cellules et microorganismes.^{184–187} Par exemple, Shan *et al.* ont greffée du PSBMA sur du polyéthylène, éliminant complètement l'adhésion de plaquettes sur les surfaces traitées,¹⁸⁸ tandis que Li *et al.* ont observé une réduction de 99,6% de l'adhésion de *P. aeruginosa* sur du verre après traitement avec du PSBMA fonctionnalisé avec des groupes catéchol.¹⁸⁹ *In vivo*, des cathéters traités avec du PSBMA ont présenté 99% de réduction sur la formation de caillots sanguins, ainsi qu'une réduction sur l'incidence d'inflammation quand confrontés à une contamination bactérienne.¹⁹⁰ Le poly(méthacrylate de carboxybétaine) (PCBMA) a également démontré une excellente performance antiadhésive *in*

vitro.^{187,191–193} *In vivo*, il a été démontré que des hydrogels de PCBMA résistent fortement à la réponse à l'implantation d'un corps étranger chez les souris, avec notamment une quantité très faible de collagène formé autour de l'implant.¹⁹⁴

Quelques études ont comparé la performance antiadhésive des brosses de PSBMA et de PCBMA avec celles du PEG.^{195,196} En général, ces études en ont conclu que les brosses des polymères zwitterioniques sont aussi performantes, voire plus, que celles basées en PEG. Ladd *et al.* ont rapporté que les brosses en PCBMA étaient légèrement plus antiadhésives que celles en PSBMA.¹⁹⁶ Wu *et al.* ont observé une tendance similaire, attribuant la différence aux équilibres acide-base impliqués pour chacun des polymères.¹⁹⁷ En plus d'un possible gain en performance, le PCBMA présente la possibilité de fonctionnalisation des carboxyles présentes à l'extrémité des brosses, permettant la création de surfaces sélectives vers l'adsorption de protéines ou adhésion de cellules.

Polysaccharides

Une troisième classe de polymères qui peut être utilisée pour créer des revêtements antiadhésifs sur des cathéters est celle des polysaccharides. Ces polymères biosourcés sont abondants dans la nature et permettent d'obtenir des revêtements fortement hydratés avec des énergies de surface faibles. Parmi les propriétés qui les rendent intéressants pour l'utilisation sur des biomatériaux, on peut citer leur biocompatibilité, abondance, faible coût, faible toxicité et la facilité de les fonctionnaliser.^{198–200} De plus, ils permettent de mimétiser la structure du glycocalyx, la couche la plus extérieure des membranes cellulaires qui, dans l'endothélium vasculaire, est responsable pour contrôler l'interaction avec les molécules et cellules présentes dans le sang (par exemple, le glycocalyx empêche l'adhésion de globules rouges, plaquettes et leucocytes sur l'endothélium).²⁰¹ Parmi les polysaccharides étudiés pour des applications antiadhésives, on peut citer la cellulose et ses dérivés et le dextrane.

La cellulose est le polymère naturel le plus abondant sur la terre, étant le principal composant du bois. Il s'agit d'un polymère linéaire formé la répétition d'unités de D-anhydroglucopyranose liées par des liaisons glycosidiques β -(1 \rightarrow 4) (Figure 1.19). Malgré sa structure hydrophile, la cellulose est insoluble dans l'eau, donc elle ne peut pas être utilisée telle quelle, puisqu'une couche fortement hydratée est nécessaire pour rendre une surface antiadhésive. Il est toutefois possible d'obtenir des dérivés de cellulose solubles dans l'eau, notamment des éthers comme la méthylcellulose ou l'hydroxyéthylcellulose. De plus, le corps humain n'est pas capable de digérer la cellulose ou ses dérivés, donc ils sont des bons candidats pour des applications à longue durée.

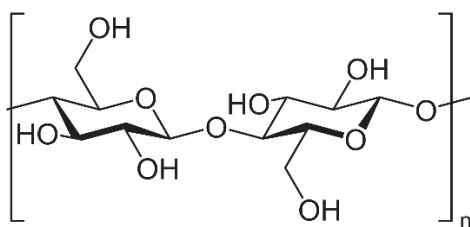


Figure 1.19 Structure chimique de la cellulose.

Österberg *et al.* ont greffé différents éthers de cellulose sur du polystyrène et ont mesuré l'adsorption de fibrinogène aux surfaces. Les surfaces avec polysaccharides greffés ont, en moyenne, divisé l'adsorption de fibrinogène par 10 par rapport à la surface non traitée, performances comparables à celle d'une brosse en PEG préparée avec la même méthode.²⁰²

Notre laboratoire a greffé de la méthylcellulose sur du silicone (polydiméthylsiloxane), lui conférant des propriétés antiadhésives, avec réduction de l'adsorption de protéines et de l'adhésion cellulaire et

bactérienne.²⁰³ La même stratégie a été utilisée pour modifier des CCI et la colonisation bactérienne de la surface a été étudiée *in vivo*.²⁰⁴ Le traitement de la surface a non seulement réduit l'adhésion initiale des bactéries à la surface, ayant également réduit la formation de biofilm d'un facteur 10 000 et réduit l'occlusion des cathéters.

Le dextrane est un autre polysaccharide neutre qui a été étudié pour des applications antiadhésives. Il s'agit d'un polymère de glucose ramifié, présentant des liaisons glycosidiques α -(1→6) dans les chaînes principales (Figure 1.20), tandis que la nature et la quantité des ramifications varie selon la source du polysaccharide.²⁰⁵

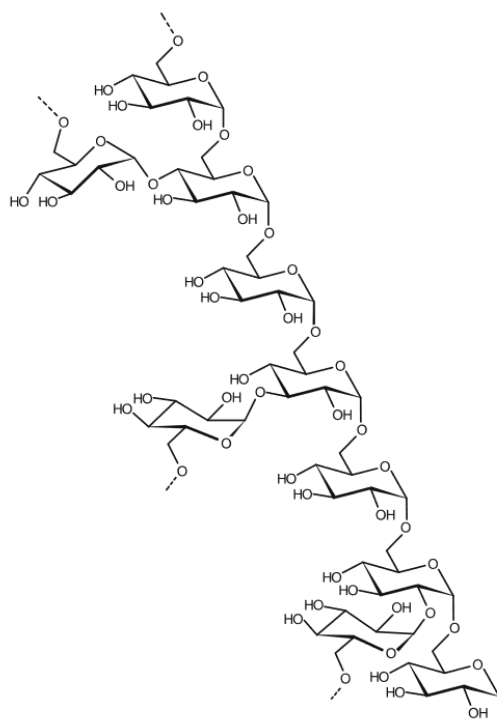


Figure 1.20 Chaîne principale du dextrane portant des liaisons glycosidiques α -(1→6), ainsi que possibles ramifications sur les positions 2-, 3- et 4- (issu de ²⁰⁵).

Dans le même article, où Österberg *et al.* ont évalué la performance antiadhésive des dérivés de cellulose, ces chercheurs ont également vérifié que le dextrane greffé était aussi performant, voire plus, que le PEG pour empêcher l'adsorption de fibrinogène sur les surfaces traitées.²⁰² La capacité du dextrane de réduire l'adsorption de protéines^{206–209} et l'adhésion cellulaire^{209–211} a été démontrée par plusieurs travaux dans la littérature sur des substrats divers (polyuréthanes, verre, silicones, polyéthylène...). L'adhésion de bactéries a été moins souvent étudiée, mais Shi *et al.* ont observé que le dextrane a réduit significativement l'adhésion de *S. aureus* et de *S. epidermidis* sur du titane même après fonctionnalisation avec une protéine inductrice de tissu osseux.²¹²

Solutions commerciales

Le Tableau 1.5 présente une liste de quelques traitements commerciaux utilisant des polymères hydrophiles pour rendre la surface antiadhésive. Ces stratégies sont moins nombreuses que les cathéters antimicrobiens et souvent les données disponibles sur les composants utilisés et comment ils sont immobilisés à la surface sont très limités.

La technologie P.h.i.s.i.o, commercialisée par LivaNova, utilise de la phosphorylcholine pour traiter la surface de tubes de perfusion en PVC.²¹³ Le greffage ou la forme de la molécule ne sont pas précisées et la technologie est encore peu documentée, avec peu d'évidences supportant son efficacité.^{214,215}

Tableau 1.5 Quelques solutions commerciales pour produire des surfaces hydrophiles antiadhésives.

Nom de la technologie	Fabricant	Substance antiadhésive
P.h.i.s.i.o coating	LivaNova	Phosphorylcholine
Sustain™ Technology	Semprus (Teleflex)	Polysulfobetaine polymérisée à partir de la surface
HydroPICC®	AccessVascular	Poly(alcool vinylique)
Hydak®	Biocoat	Acide hyaluronique ²¹⁶
Xcoating™	Terumo	Poly(2-méthoxyéthylacrylate)

La technologie Sustain™ a été développée par Semprus Biosciences, rachetée par Teleflex qui valorise des travaux réalisés par le groupe de Langer. Cette technologie est basée sur la polymérisation en surface d'une polysulfobetaine, ayant démontré des performances significatives *in vivo*.¹⁹⁰ A ce jour, aucun produit avec cette technologie n'a été mis sur le marché par Teleflex.

HydroPICC®, commercialisé AccessVascular, utilise un revêtement basé en poly(alcool vinylique). Ce produit est nouveau dans le marché et manque encore des données cliniques confirmant son efficacité.²¹⁷ Cependant, des données fournies par le fabricant indiquent qu'il réduit les réponses thrombotiques *in vivo* dans un modèle animal.²¹⁸

Hydak®, à son tour, est la technologie avec moins d'informations disponibles. Développée par Biocoat, elle est basée sur un revêtement à deux couches, la couche plus externe étant composée par de l'acide hyaluronique (un polysaccharide très abondant dans le glycocalyx).^{216,219} Le fabricant affirme que leur technologie est applicable aux cathéters veineux, mais à notre connaissance aucun produit l'utilisant n'est sur le marché.

Finalement, la technologie Xcoating® commercialisée par Terumo utilise des revêtements en poly(2-méthoxyéthylacrylate), avec des études indiquant que les tubes et cathéters portant cette technologie ont une hémocompatibilité accrue par rapport à des dispositifs non-traités.^{220,221}

1.3.4.2 Autres stratégies antiadhésives

La majorité des modifications antiadhésives pour les biomatériaux ciblent à rendre la surface hydrophile afin de minimiser leur interaction avec des protéines, cellules et microorganismes présents dans le sang et, ainsi, éviter le développement de complications comme la thrombose ou les infections. Il est toutefois possible de partir dans le sens inverse : utiliser des matériaux avec une très faible énergie de surface (donc très hydrophobes) mais dont les interactions avec les protéines soient très faibles. Ces surfaces n'empêchent pas complètement l'adsorption des protéines à cause de l'énergie interfaciale élevée avec le milieu aqueux. Néanmoins, comme les interactions entre ces surfaces et les protéines sont faibles, des forces peu intenses (par exemple les forces de cisaillement causées par la traînée hydrodynamique) sont suffisantes pour les désorber (Figure 1.21).¹³⁶ Ce mécanisme d'action a motivé la classification de ces surfaces comme « fouling-release » par Riga *et al.*¹¹³ Le principal groupe obéissant à ces critères est celui des polymères fluorés. En effet, dans leur article sur les mécanismes antiadhésifs du PEG, De Gennes et collaborateurs ont précisé que les seuls polymères ayant une énergie libre de van der Waals plus faible (et donc des interactions plus faibles avec des protéines) que les PEGs sont les polymères fluorés.

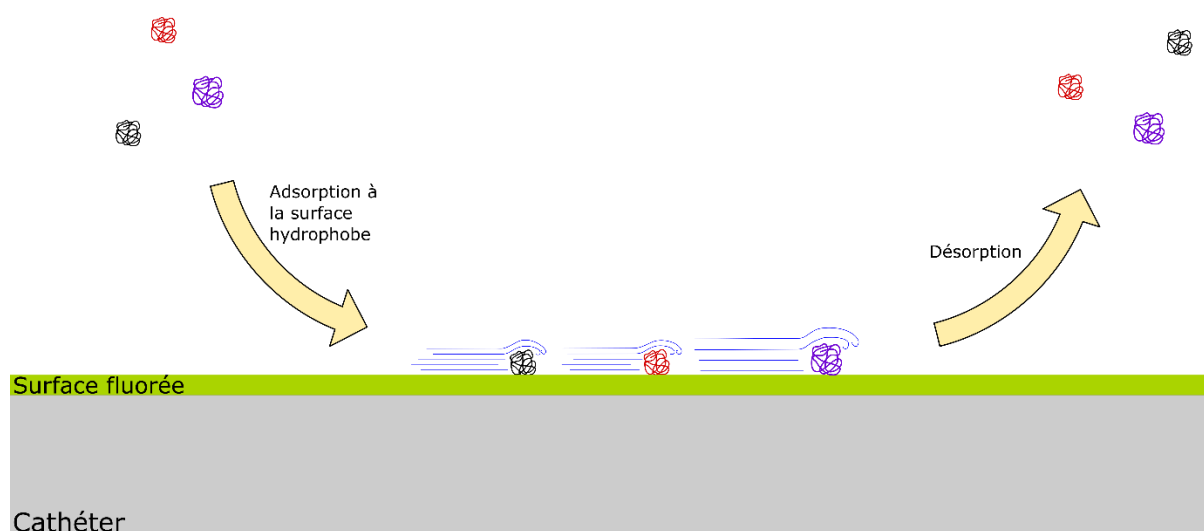


Figure 1.21 Mécanisme d'action des surfaces dites « fouling-release ». Le caractère hydrophobe de la surface la rend susceptible à l'adsorption de protéines, mais les forces faibles, comme le cisaillement causé par la traînée hydrodynamique, sont suffisantes pour les désorber.

Un exemple du potentiel antiadhésif des surfaces fluorées est le travail de Stallard *et al.*, où des surfaces en titane ont été modifiées avec un triéthoxysilane perfluoré. Les surfaces fluorées se sont démontrées hautement antiadhésives pour l'albumine et le fibrinogène et ont résisté à l'adhésion de *S. aureus*.²²² Pour des surfaces polymères, on peut citer le travail de Han *et al.*, qui ont greffé de l'acide perfluorodécanoïque sur un polyuréthane. Les surfaces hydrophobes obtenues ont réduit l'adhésion et activation de plaquettes par rapport au polyuréthane non traité, et l'hémocompatibilité des surfaces fluorées était comparable à celle de surfaces modifiées avec du PEG.²²³

Possiblement les travaux les plus intéressants sur les surfaces antiadhésives fluorées sont ceux développés par Santerre et collaborateurs. Ces chercheurs ont synthétisé des polymères linéaires portant des groupes perfluorés aux extrémités de chaîne avec l'objectif d'augmenter la biocompatibilité des polyuréthanes et réduire leur dégradation hydrolytique *in vivo*.^{140,224,225} Ces polymères fluorés ont été ajoutés comme additifs à des polyuréthanes et, à cause de l'incompatibilité avec la matrice et de leur faible énergie de surface, les extrémités fluorées migrent vers la surface et s'y concentrent. Au cours de ces études, les auteurs ont également vérifié que les additifs produisaient des surfaces résistantes à l'adsorption de protéines et à l'adhésion de plaquettes.^{141,226}

Ces travaux ont conduit au développement d'une technologie commerciale nommée Endexo™, actuellement utilisée par AngioDynamics comme additif dans leurs cathéters BioFlo® PICC.²²⁷ Le fabricant affirme que leur dispositif permet de réduire en 87% l'accumulation de thrombus à la surface par rapport à des cathéters typiques,²²⁸ mais il manque encore des essais cliniques permettant de supporter ces revendications.²¹⁷

Malgré leur potentiel antiadhésif, les surfaces fluorées sont confrontées à quelques problèmes spécifiques. Certains exemples montrent que les polymères fluorés peuvent favoriser l'adhésion bactérienne et l'occlusion.²²⁹ D'ailleurs, dans des milieux biologiques complexes, les surfaces fluorées peuvent être masquées par l'adsorption de lipides, plus difficiles à désorber que les protéines, changeant l'énergie de surface et permettant l'adhésion de protéines.^{113,230}

1.3.5 Stratégies multifonctionnelles

Les stratégies multifonctionnelles sont celles qui combinent au moins deux des mécanismes décrits dans leur mode d'action. Dans la majorité des cas, elles sont achevées en combinant deux composés qui agissent par mécanismes différents, par exemple un cathéter qui relargue simultanément un antibiotique et une molécule antithrombotique, ou un cathéter qui relargue une substance antimicrobienne tandis que sa surface est recouverte avec une brosse polymère antiadhésive.

Le travail de Hu *et al.* est un bon exemple de surface agissant par deux mécanismes différents.²³¹ Ils ont préparé des brosses antiadhésives de PCBMA et ont incorporé des nanoparticules d'argent à l'intérieur de la brosse. Cette combinaison non seulement était capable de tuer l'*E. coli*, mais également empêchait que les bactéries mortes restent accrochées à la surface.

Nous avons identifié deux cathéters commerciaux qui peuvent être considérés comme présentant des mécanismes multifonctionnels. Le premier est Palindrome™ Precision HSI, commercialisé par Medtronic. Ce cathéter est en effet une combinaison des traitements utilisés dans deux autres produits du même fabricant : Palindrome™ Precision H (antithrombotique, avec héparine greffée à la surface) et Palindrome™ Precision SI (antibactérien, avec un manchon capable de relarguer des ions argent).

Le deuxième cathéter commercial avec un mécanisme multifonctionnel s'appelle Hydrocath Assure™ (Merit Medical Systems). Ce cathéter utilisait un hydrogel de PVP (Hydromer) imprégné avec du chlorure de benzalkonium – ce dernier étant relargué lorsque l'hydrogel s'hydrate.^{232,233} Ces cathéters associaient un mécanisme antimicrobien (chlorure de benzalkonium) et un mécanisme antiadhésif (hydrogel de PVP), mais apparemment ils ne sont plus commercialisés.

Dans certains cas, une seule modification peut agir par plusieurs mécanismes à la fois, le principal exemple étant l'oxyde nitrique (NO). Cette petite molécule gazeuse est naturellement produite par le corps humain et participe dans plusieurs processus physiologiques, étant l'inhibition de l'activation plaquettaire le plus important pour les cathéters veineux.^{234,235} Il a également été démontré que le NO a un effet bactéricide à des concentrations élevées (200 ppm de NO gazeux),²³⁶ mais à des faibles concentrations en solution il perturbe le *quorum-sensing*, empêchant la croissance bactérienne et la formation de biofilms et contribuant à la dispersion des biofilms déjà formés.^{237,238}

Wo *et al.* ont profité de cette dualité de l'action du NO pour préparer des cathéters en polyuréthane imprégnés avec de la S-nitroso-N-acetylpenicillamine, une molécule non-toxique capable de produire du NO.²³⁹ Les cathéters capables de relarguer du NO ont significativement réduit la formation de biofilm par *S. epidermidis* et *P. aeruginosa in vitro*. *In vivo*, une réduction de 96% sur la surface des thrombus par rapport au contrôle a été observée.

Il est également possible d'avoir des surfaces dont le mécanisme d'action change quand elles sont exposées à certaines conditions. Hoque *et al.* ont préparé des polyéthylèneimides quaternaires insolubles dans l'eau et portant des groupements amides ou esters.²⁴⁰ Ces polymères ont été utilisés pour recouvrir de façon non covalente des cathéters, créant des surfaces de type *contact-killing*. Avec acidification du milieu ou par action enzymatique, les liens amide et esters sont hydrolysés et le polymère, auparavant cationique et insoluble, devient zwitterionique et soluble dans l'eau. La dissolution du coating enlève également les bactéries et résidus (on peut le considérer comme un mécanisme de *fouling-release*). Ce traitement a été capable de réduire par 99% la contamination par une souche de *S. aureus* résistante à la méticilline dans un modèle *in vivo*.²⁴⁰

A leur tour, Zhang *et al.* ont fait des surfaces qui passent d'une propriété antiadhésive à bactéricide lorsqu'elles sont colonisées par des bactéries.²⁴¹ Sur des substrats en polyuréthane, ils ont préparé des

brosses polymères hiérarchiques dont le niveau plus proche du substrat PU était composé par des méthacrylates portant des fonctions ammonium quaternaire. Le niveau le plus externe des brosses était composé par des méthacrylates fonctionnalisés avec des chaînes de PEG, rendant la structure antiadhésive. Sous des conditions d'infection capables de forcer la colonisation de la surface, le métabolisme des bactéries est capable de couper la liaison entre les chaînes de PEG et le méthacrylate, exposant la couche bactéricide en dessous. La capacité de s'adapter aux conditions environnantes de ce traitement a été démontrée *in vitro* et *in vivo*.²⁴¹

Les stratégies multifonctionnelles sont un champ intéressant et encore peu exploré, permettant de rassembler les points forts des différentes méthodes dans un seul traitement. Il faut pourtant être vigilant à ce que des stratégies incompatibles ne soient pas utilisées simultanément. Par exemple, une brosse polymère contenant des chaînes de PEG et des polymères cationiques qui n'auraient par un bon effet antiadhésif à cause de la charge positive favorisant l'adsorption de protéines avec la charge opposée. En même temps, l'effet bactéricide pourrait être réduit par l'influence antiadhésive du PEG et la diminution de la densité de charges positives en surface.

1.4 Méthodes pour rendre une surface inerte

D'un point de vue de la modification des cathéters, sans compter les stratégies multifonctionnelles, la passivation de la surface est la seule stratégie généralement capable de gérer simultanément les complications thrombotiques et infectieuses, et donc la stratégie a le plus attiré notre intérêt.

Les possibles modifications de surface antiadhésives sont nombreuses, non seulement à cause de la grande variété de structures capables de conférer cette propriété à la surface, comme décrit dans la section précédente, mais également par la diversité de méthodes possibles pour fixer de telles structures à la surface d'un polymère. Cela est nécessaire car, dans leur majorité, les polymères capables de rendre une surface antiadhésive sont très hydrophiles et seraient facilement extraits par les fluides biologiques sans une méthode bien adaptée pour les stabiliser à la surface.

On peut diviser les méthodes d'immobilisation des polymères antiadhésifs à la surface d'un matériau plastique en trois groupes : greffage, *blending* et adsorption. Le greffage consiste à créer des liaisons covalentes entre la surface et les polymères antiadhésifs. Les deux autres méthodes ne créent pas de liaisons chimiques avec le substrat, étant des modifications de nature physico-chimique. Dans le *blending*, le substrat polymère est formulé avec un additif contenant le polymère antiadhésif, tandis que pour les méthodes d'adsorption le polymère hydrophile est immobilisé à la surface par physisorption, de préférence utilisant des groupes hydrophobes.

1.4.1 Greffage

Comme mentionné, les méthodes de greffage consistent à créer des liaisons covalentes entre le polymère antiadhésif et la surface. Le résultat final peut être obtenu à partir de deux stratégies différentes. La première est connue comme « grafting to », où un polymère commercial ou préalablement synthétisé est greffé à la surface utilisant la réactivité des groupements fonctionnels présents dans la chaîne principale ou ses ramifications (Figure 1.22).

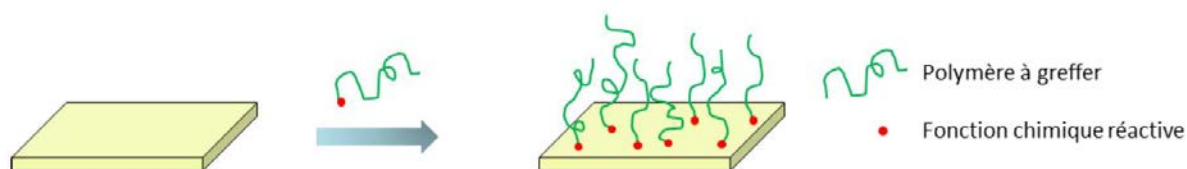


Figure 1.22 Modification de surface par stratégie « grafting to » (issu de ²⁴²)

La deuxième stratégie pour modifier une surface par greffage s'appelle « grafting from », où le polymère antiadhésif est préparé directement à la surface. Ces modifications nécessitent d'au moins deux étapes. Il faut d'abord créer à la surface des fonctionnalités capables d'amorcer la polymérisation pour ensuite polymériser le monomère et créer les brosses antiadhésives (Figure 1.23).

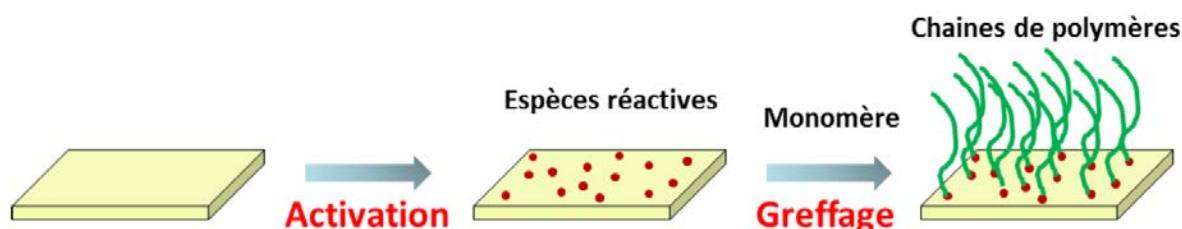


Figure 1.23 Modification de surface par stratégie « grafting to » (issu de ²⁴²).

Les modifications par « grafting to » ont l'avantage d'être plus simples, avec moins d'étapes nécessaires pour la modification de la surface, mais la répulsion stérique entre les chaînes des polymères limite la densité maximale des brosses accessibles. Les stratégies « grafting from » demandent des protocoles avec plus d'étapes, mais permettent d'obtenir des brosses denses plus aisément, car la répulsion stérique est moins importante pour la fonctionnalisation avec des petites molécules, typiquement le cas des groupements amorceurs de la polymérisation.

Néanmoins, le greffage sur des matériaux polymères destinés à la fabrication des cathéters est souvent confronté à un problème : ces polymères doivent être complètement inertes (ou au moins très peu réactifs) afin d'assurer leur stabilité après implantation. Par conséquent, la réactivité de ces surfaces est normalement faible et il est nécessaire d'ajouter des groupements réactifs avant le greffage.

Plusieurs méthodes ont déjà été utilisées pour insérer des fonctionnalités réactives sur des polymères. Dans le milieu académique, la fonctionnalisation par plasma est souvent utilisée, car elle permet la substitution de certaines liaisons par des fonctionnalités spécifiques en fonction du plasma utilisé. Par exemple, un plasma d'azote permet de fonctionnaliser la surface avec des fonctions amines et un plasma d'oxygène permet d'y introduire des fonctions hydroxyle.^{243,244} Ces fonctionnalités peuvent ensuite être utilisées pour greffer un polymère ou une molécule capable d'amorcer la polymérisation. Par exemple, le plasma d'oxygène a été utilisé pour introduire des hydroxyles à la surface des polyuréthanes, ensuite réagis avec un dérivé bromé du (3-aminopropyl)triéthoxysilane. Ces fonctions bromées ont permis la polymérisation à partir de la surface (« grafting from ») de différents types de brosses hiérarchiques portant des fonctionnalités antiadhésives et bactéricides.^{122,241}

D'autres méthodes permettent également l'introduction de fonctionnalités à surface par oxydation, comme le traitement par UV/ozone utilisé par Fundeanu *et al.* sur du silicone.¹⁶⁴ La surface a donc été fonctionnalisée en plusieurs étapes. D'abord, les hydroxyles insérés par le traitement avec UV/ozone ont été réagis avec un aminosilane. Puis, les groupes amines ont été couplés avec du chlorure de 4-(chlorométhyl)benzoyle, possédant une fonctionnalité qui a permis la polymérisation de l'acrylamide en surface. Dans le cas du polydiméthylsiloxane (PDMS), l'irradiation UV est suffisante pour introduire

des hydroxyles à la surface. Wu *et al.* ont irradié le PDMS à 172 nm pour ensuite polymériser de la PVP à la surface.¹⁶¹ Falentin-Daudré et collaborateurs ont utilisé de l'irradiation UV à 365 nm dans l'eau pour activer le PDMS et ensuite polymériser un polystyrène sulfoné à la surface.²⁴⁵

L'ozonation est une autre méthode qui peut être appliquée à plusieurs substrats. La réaction des polymères avec l'ozone crée des peroxydes en surface, lesquels peuvent amorcer la polymérisation radicalaire de monomères de type acrylates ou méthacrylates (Figure 1.24). Inoue *et al.* ont utilisé l'ozonation pour greffer de la polyacrylamide à la surface d'un polyuréthane,²⁴⁶ tandis que Shan *et al.* l'ont utilisé pour polymériser du PSBMA à la surface du polyéthylène.¹⁸⁸

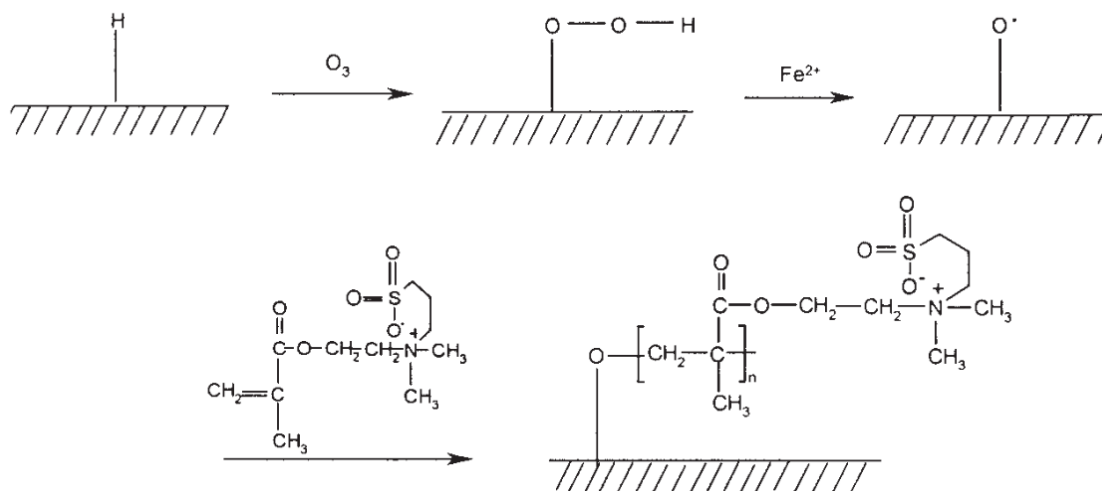


Figure 1.24 Ozonation d'une surface suivie par polymérisation radicalaire amorcée par les peroxydes introduits à la surface (issu de ¹⁸⁸)

L'introduction de fonctions à la surface par oxydation peut également être réalisée en solution. C'est le cas de l'approche utilisée par Korematsu *et al.*¹⁸⁰ Ces auteurs ont utilisé du potassium peroxydisulfate pour hydroxyler la surface d'un polyuréthane en solution et ensuite greffer du méthacrylate de phosphoryl choline à la surface.

L'oxydation n'est pas le seul type de réaction utile pour fonctionnaliser une surface. On peut également explorer des réactions spécifiques à chaque type de substrat, notamment celles capables de donner des ramifications. Un très bon exemple de ce genre de réaction est la formation d'allophanates sur des polyuréthanes, obtenus par la réaction entre l'azote faiblement nucléophile des groupes uréthanes et un isocyanate en présence d'un catalyseur. Quand un diisocyanate est utilisé pour fonctionnaliser la surface, un des groupes isocyanate est utilisé pour la formation de l'allophanate, tandis que l'autre reste disponible pour le greffage d'un polymère portant une fonction alcool ou amine (Figure 1.25). Cette stratégie est très versatile et a déjà été utilisée pour greffer des polymères à la surface des polyuréthanes, comme le PEG^{149,247,248} et des dérivés de phosphorylcholine.¹⁷⁹

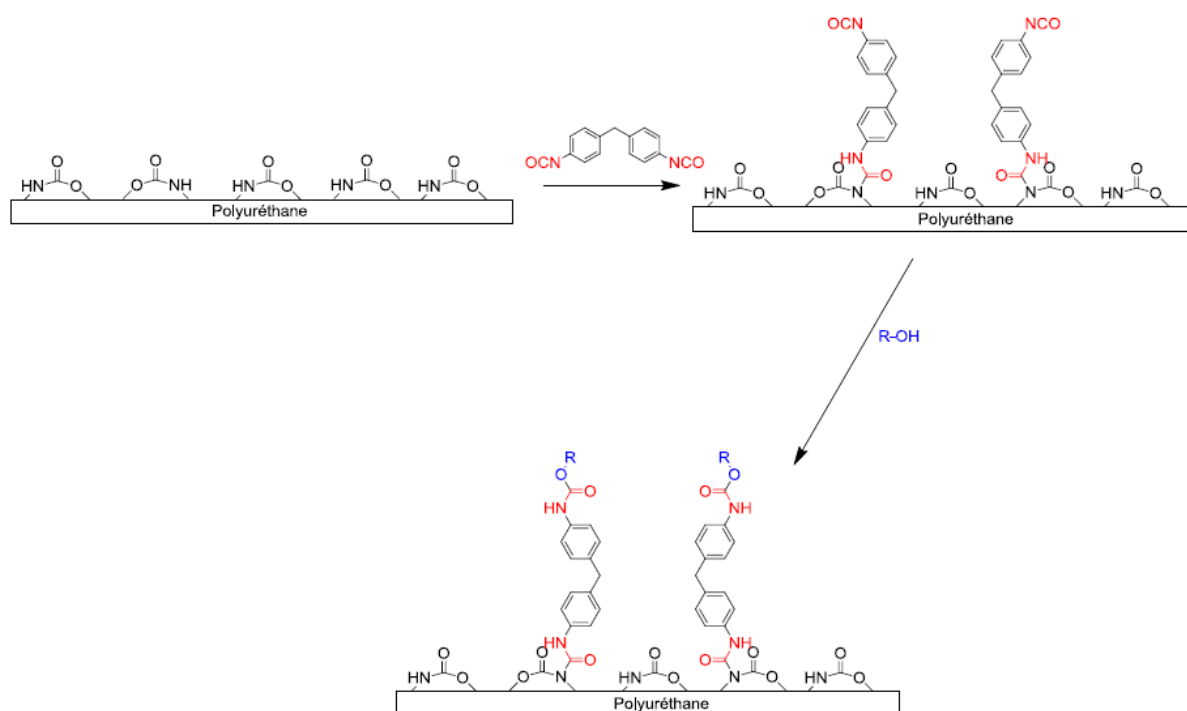


Figure 1.25 Modification d'une surface de polyuréthane en deux étapes par formation d'un allophanate au travers de la réaction avec un diisocyanate (issu de ²⁴²).

Les exemples présentés ci-dessus montrent plusieurs méthodes pour introduire des groupements fonctionnels à une surface avant l'étape de greffage, mais dans certains cas cela n'est pas nécessaire. En effet, dans notre laboratoire, deux stratégies « grafting to » n'ayant pas besoin d'activation de la surface ont été développées avec succès.

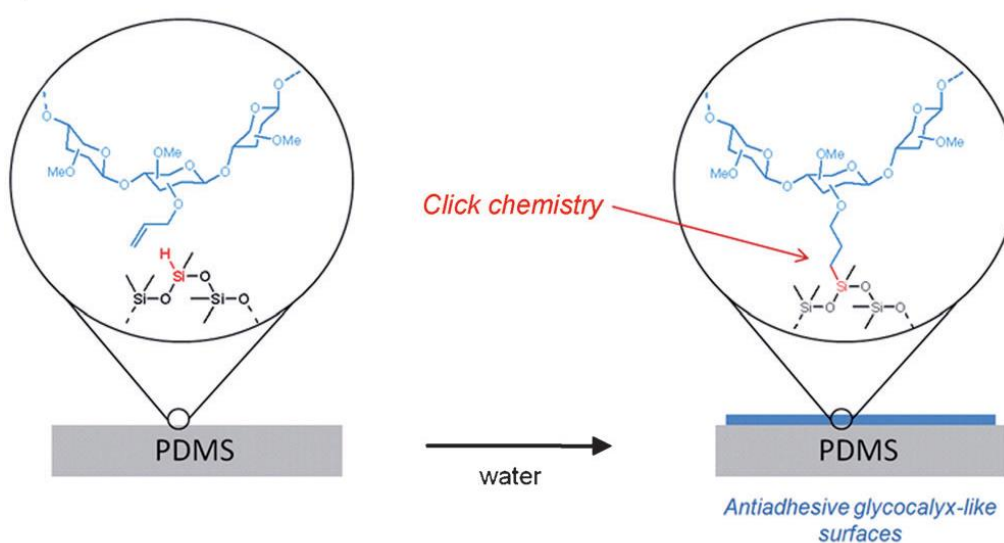


Figure 1.26 Principe du greffage de méthylcellulose sur du PDMS en une seule étape, sans activation préalable du substrat (issu de ²⁰³).

La première est la fonctionnalisation de surfaces en PDMS avec de la méthylcellulose.²⁰³ Pour cela, la méthylcellulose a été fonctionnalisée avec des groupements alcène, lesquels peuvent réagir avec les

fonctions hydrosilane résiduelles dans le PDMS après sa réticulation (Figure 1.26). Non seulement la surface du silicone n'a pas besoin d'une étape d'activation, la fonctionnalisation peut être réalisée dans l'eau sans besoin d'ajouter des catalyseurs. Le deuxième exemple est la fonctionnalisation de la surface de polyuréthanes avec du PEG par une réaction de transcarbamoxylation (Figure 1.27), qui a fait l'objet d'une thèse.²⁴²

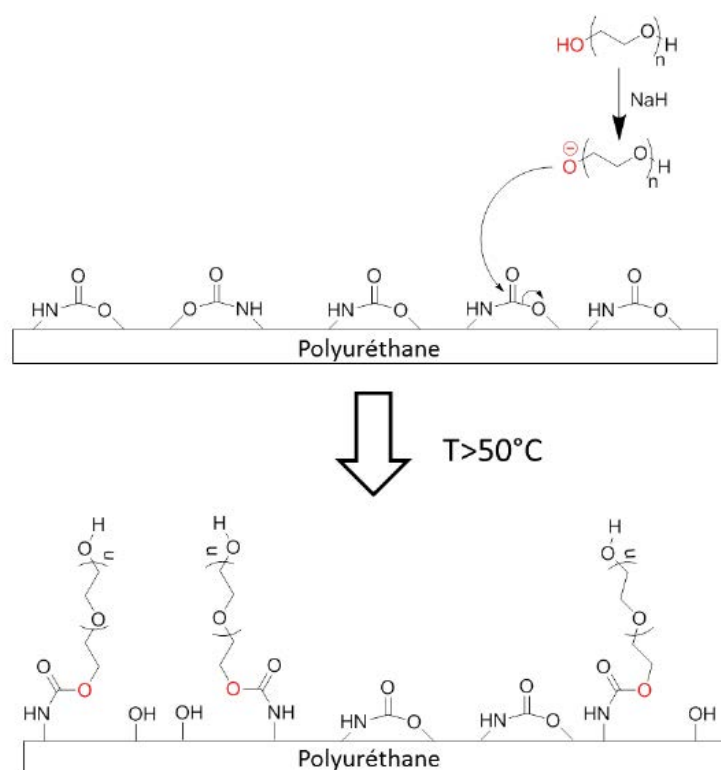


Figure 1.27 Fonctionnalisation d'une surface en polyuréthane avec du PEG par transcarbamoxylation (issu de ²⁴²).

Le principal avantage du greffage pour la création de surfaces antiadhésives est leur stabilité, puisqu'il est nécessaire de casser des liaisons covalentes pour enlever les polymères antiadhésifs de la surface. Ces méthodes permettent également d'obtenir des surfaces avec une densité élevée du polymère antiadhésif, donc les surfaces produites sont normalement très performantes.

Toutefois, la vaste majorité des traitements par greffage tombent dans au moins un de deux problèmes qui limitent une potentielle industrialisation pour les cathéters. Le premier est l'utilisation de solvants organiques ou espèces hautement réactives (et potentiellement toxiques) directement à la surface du cathéter, conditions de moins en moins acceptées par les réglementations en vigueur. Le deuxième problème est la complexité du traitement, étant normalement nécessaire de réaliser plusieurs étapes d'activation, fonctionnalisation et purification avant d'avoir la surface traitée.

1.4.2 Blending

Les stratégies de *blending* sont celles où les polymères antiadhésifs sont mélangés avec le polymère de base pour créer une surface antiadhésive. Ces stratégies ont fait l'objet d'une revue de Santerre en

2014,²⁴⁹ étant classées en trois sous-catégories selon la méthode de mélange ou de stabilisation en surface : « piégeage », « réseau de polymère semi-interpénétrant (SIPN) » et « migration ».

1.4.2.1 « Piégeage »

Les stratégies définies par Santerre comme « piégeage » sont basées sur la solvation de la surface du substrat polymère utilisant un bon solvant en excès. Avec le gonflement de la surface, des oligomères avec de propriétés antiadhésives dissous dans le solvant se diffusent à l'intérieur du substrat. Ensuite, la surface gonflée est exposée à un mauvais solvant et les chaînes solvatées collapser, permettant de piéger les oligomères antiadhésifs à la surface (d'où la désignation « piégeage » donnée par Santerre).

Desai et Hubbell ont utilisé cette stratégie pour incorporer du PEG à plusieurs tailles dans des surfaces de polyuréthane et de poly(téréphtalate d'éthylène) (PET). La taille de PEG qui a donné les meilleurs résultats était 18,5 kDa car les chaînes plus courtes étaient relarguées rapidement, tandis que les chaînes plus longues se diffusent trop lentement à l'intérieur de la surface. Ils ont aussi montré la possibilité d'appliquer cette même méthode pour incorporer d'autres polymères hydrophiles aux surfaces, comme la PVP ou des polyoxazolines.²⁵⁰ On peut aussi trouver plusieurs exemples utilisant cette méthode pour incorporer des biopolymères naturels, notamment des polysaccharides, à des surfaces de biomatériaux.^{251–255} Des copolymères amphiphiles peuvent être également incorporés à des surfaces par cette méthode.^{256,257}

L'imprégnation de surface par solvation est une méthode simple à mettre en œuvre et peut être appliquée à une grande variété de substrats polymères une fois qu'un solvant adapté a été choisi. Néanmoins, l'utilisation de solvants organiques sur le matériau, même si pour une très courte durée, n'est pas acceptable par les réglementations en vigueur, donc en pratique ce n'est pas une stratégie applicable pour les cathéters.

1.4.2.2 « Réseau de polymère semi-interpénétrant (SIPN) »

Un réseau de polymère semi-interpénétrant (SIPN) est un mélange de deux polymères où un des composants forme un réseau réticulé, tandis que l'autre est un polymère linéaire ou ramifié non réticulé, étant les deux interpénétrés à l'échelle moléculaire. Les SIPN sont normalement très durables et la seule façon de séparer ses composants est par la dissolution ou la fusion du polymère non réticulé, ou par la destruction du réseau réticulé.

Reddy *et al.* ont préparé des SIPNs thermosensibles de poly(*N*-isopropylacrylamide) (PNiPAAM) entrelacée avec des polyuréthanes à partir de solution.^{258,259} D'abord, le polyuréthane, la *N*-isopropylacrylamide, le réticulant et un amorceur radicalaire thermique ont été mis en solution. Ensuite, l'évaporation du solvant et la formation du réseau de PNiPAAM ont été réalisées simultanément en chauffant la solution. Les SIPNs formés présentent une bonne adhésion de fibroblastes à 37 °C, mais deviennent antiadhésifs quand refroidis. Ishihara et collaborateurs ont suivi une stratégie similaire pour préparer des SIPNs de polyuréthane contenant de la phosphorylcholine réticulée, à la différence que la réticulation a été réalisée avant d'évaporer le solvant.²⁶⁰

Le groupe d'Ishihara a également cherché à préparer des SIPNs seulement à la surface des polyuréthanes. Ils ont réussi au travers de l'imprégnation de la surface du PU avec une solution de méthacrylate de phosphorylcholine (MPC) contenant un comonomère, un réticulant et un photoamorceur dans un alcool fluoré, suivie par photopolymérisation et évaporation du solvant. Les SIPNs préparés ont présenté une excellente performance antiadhésive vis-à-vis des plaquettes.²⁶¹

Chang *et al.* ont utilisé une stratégie similaire pour préparer un SIPN à base de sulfobetaine à la surface d'un polyuréthane, capables de diviser l'adsorption de fibrinogène par un facteur de 5.²⁶²

La formation de SIPNs à la surface d'un polymère est une stratégie prometteuse de préparation de surfaces antiadhésives pour des applications de longue durée, surtout à cause de la stabilité de la modification. Cependant, le domaine est encore peu exploré et toutes les surfaces de ce genre publiées jusqu'à ce moment demandent l'utilisation de solvants organiques sur la surface.

1.4.2.3 « Migration »

Les stratégies que Santerre a nommées par « migration » consistent à mélanger un additif modificateur de surface avec un substrat polymère et à laisser un tel additif migrer à l'intérieur du polymère pour s'accumuler à l'interface avec l'air ou la solution (Figure 1.28). L'accumulation de l'additif à l'interface est une conséquence du dynamisme des surfaces polymères. Dans des conditions où la température assure assez de mobilité pour les chaînes, les polymères s'organisent en fonction de leur environnement afin de minimiser l'énergie de surface – par exemple, dans un milieu aqueux, les segments plus hydrophiles se concentrent à la surface. Un deuxième mécanisme qui peut forcer l'accumulation d'un additif à la surface est une faible compatibilité avec le substrat polymère.

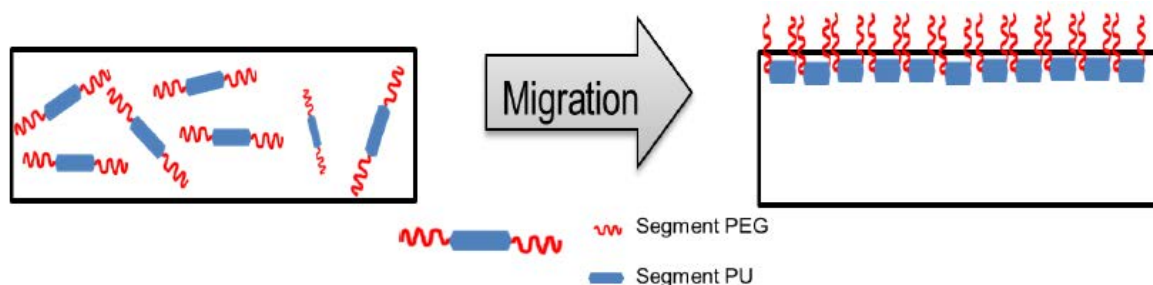


Figure 1.28 Exemple d'une modification de surface où un additif tribloc portant des segments PEG s'accumule à la surface, créant une brosse antiadhésive (issu de ²⁴²)

L'accumulation de l'additif à la surface permet d'avoir une concentration localement élevée du segment modificateur de surface, tout en gardant la concentration totale de l'additif dans la masse faible. Les additifs capables de migrer à la surface et de s'y accumuler sont normalement des copolymères di ou tribloc ou des oligomères portant les fonctions modificatrices de surface aux extrémités de chaîne. Afin d'empêcher le relargage de l'additif, au moins un de ses blocs constitutifs doit avoir une forte affinité par le substrat. La stabilisation des additifs en surface est une conséquence des interactions intermoléculaires entre au moins un des blocs et le substrat, mais l'enchevêtrement entre les chaînes de l'additif et de la matrice peut contribuer en ajoutant une barrière physique au relargage (c'est le principe derrière les modifications de surface par « piégeage »).

Le PEG est un polymère antiadhésif dont les formulations avec plusieurs substrats ont été largement étudiées. Les Pluronic, des copolymères tribloc PEG-PPO-PEG, sont un bon exemple d'additif contenant du PEG pour la modification de surfaces. Lee *et al.* les ont formulé avec un polyuréthane, avec les surfaces modifiées présentant une adhésion de plaquettes divisée par 5 avec 10% d'additif, mais ils ont observé un certain degré d'extraction de l'additif.²⁶³ Ces mêmes auteurs ont essayé de résoudre l'extraction des Pluronic en ajoutant du peroxyde de dicumyle, capable de créer des liaisons covalentes entre les additifs et le polyuréthane au travers de réactions radicalaires. Ils en ont observé que la réaction entre l'additif et le substrat n'a pas changé le comportement des surfaces vis-à-vis l'adhésion de plaquettes, avec une extraction minimale de l'additif.²⁶⁴

Freij-Larsson *et al.* ont aussi utilisé un Pluronic comme modificateur de surface, ainsi que des copolymères d'acrylate ou de polystyrène portant du PEG en chaîne latérale (Figure 1.29). Les trois additifs ont produit des surfaces plus hydrophiles que le polyuréthane contrôle et ont généralement réduit l'adsorption de protéines du sang (albumine, fibrinogène et immunoglobuline). Parmi les trois copolymères, celui avec un squelette acrylate a présenté les niveaux de protéines adsorbés le plus faibles.²⁶⁵ Tan et Brash ont, à leur tour, préparé des copolymères tribloc PEG-PU-PEG avec différentes tailles de PEG et les ont formulés avec un polyuréthane. Il a été observé que la performance antiadhésive des surfaces était une fonction de la concentration des copolymères et de la taille de PEG utilisé dans leur synthèse, car ces deux paramètres changent la densité surfacique de PEG.²⁶⁶⁻²⁶⁸

Gökaltun *et al.* ont utilisé un copolymère avec une chaîne principale PDMS portant des segments de PEG comme groupes latéraux pour modifier la surface de dispositifs microfluidiques en silicone.²⁶⁹ Les matériaux modifiés étaient capables de réduire l'adsorption d'albumine, de lysozyme et d'immunoglobuline G par 90% avec seulement 0,25% en masse d'additif, tout en préservant la transparence du matériau. Avec 1% d'additif, la réduction de l'adsorption des protéines était de 89-99,6% sans impacter les propriétés mécaniques.²⁶⁹

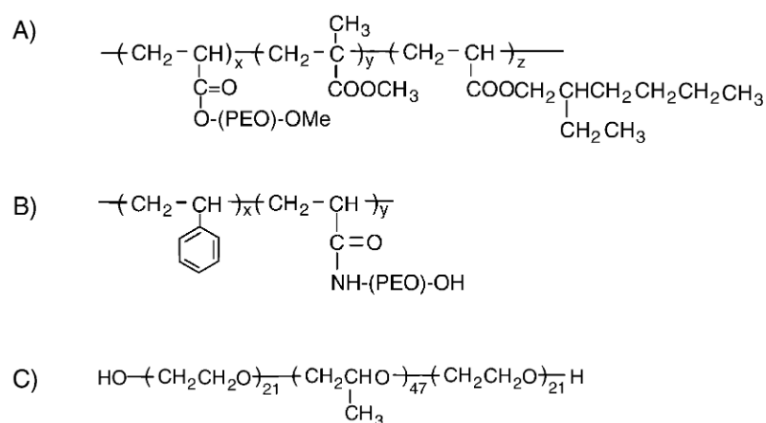


Figure 1.29 Structures de copolymères de PEG utilisés comme additifs par Freij-Larsson *et al.* pour modifier la surface d'un polyuréthane (issu de ²⁶⁵).

Des polymères antiadhésifs autres que le PEG peuvent également être utilisés dans des additifs copolymères pour la modification de surfaces. Par exemple, Xu *et al.* ont modifié la surface du polypropylène (PP) par formulation avec des copolymères tribloc PVP-PP-PVP. Les mélanges étaient plus hydrophiles que le PP pur et l'adhésion de plaquettes a été réduite significativement avec 5% d'additif.^{270,271} Des copolymères contenant de la phosphorylcholine ont également été utilisés comme additifs pour produire des surfaces résistantes à l'adsorption de protéines,^{272,273} à l'adhésion de plaquettes²⁷³ et capables de réduire la réaction inflammatoire à la surface.²⁷⁴

Les polymères hydrophiles ne sont pas le seul type de structure capable de se concentrer à la surface d'un substrat polymère, des chaînes courtes de perfluoroalcanes ont aussi été très étudiées. En effet, la concentration de ces groupes à la surface est très favorisée thermodynamiquement, car elle permet de baisser l'énergie d'interface à cause de la faible tension de surface des groupes fluorés.²⁴⁹ Ce genre d'additif a également l'avantage de migrer à la surface même sous l'exposition à l'air, tandis que certains additifs hydrophiles ont besoin d'une étape d'hydratation de la surface pour se concentrer efficacement à la surface.

La Technologie Endexo™ utilisé par AngioDynamics comme additif dans leurs cathéters BioFlo® PICC²²⁷ est un bon exemple d'application d'additifs polymères qui migrent à la surface du matériau, comme présenté dans la section 1.3.4.2.

En résumé, l'utilisation d'additifs capables de migrer à la surface est une stratégie de modification de surfaces qui a montré son efficacité. Le principal avantage de ces méthodes est leur simplicité, puisque l'additif peut être directement ajouté au polymère de base pendant l'extrusion (à condition d'être suffisamment stable thermiquement), ne demandant pas d'étapes supplémentaires de traitement de la surface.

Toutefois, certains aspects demandent un traitement rigoureux dans le développement de ces additifs. Non seulement ils doivent être stables (notamment thermiquement pour pouvoir être utilisés en plasturgie par extrusion par exemple) et biocompatibles, ils ne peuvent pas être relargués significativement de façon à induire la perte de performance de la surface ou des problèmes de toxicité. Il est également important qu'une quantité minimale de l'additif soit suffisante pour créer des surfaces efficaces, car leur présence peut fortement impacter les propriétés mécaniques du substrat – par exemple, Lee *et al.* ont rapporté une baisse de 20-30% de la résistance à la traction pour des polyuréthanes modifiés avec 10% de Pluronic.²⁶³

1.4.3 Adsorption

Comme mentionné, les stratégies de modification de surface par adsorption sont basées sur la physisorption de substances à la surface du substrat, les interactions intermoléculaires entre le substrat et les molécules adsorbées étant responsables de la stabilisation des revêtements antiadhésifs en surface.

Les polymères hydrophiles normalement utilisés pour préparer des surfaces antiadhésives sont capables de s'adsorber sur les surfaces hydrophobes des polymères employés dans la fabrication des cathéters, mais leur interaction avec la surface est faible et ils sont facilement extraits. Il est donc nécessaire que l'agent modificateur de la surface porte un groupe capable de le stabiliser à la surface. Dans la littérature, cela est normalement réalisé au travers de groupements hydrophobes, dont l'interaction avec une surface hydrophobe est plus favorisée, tandis que les segments hydrophiles restent exposés au milieu aqueux et assurent la passivation de la surface.

Plusieurs architectures sont possibles pour les polymères amphiphiles capables de s'adsorber à la surface, les copolymères à blocs étant probablement le plus souvent utilisés. Les Pluronic sont des bons exemples de polymères à blocs amphiphiles disponibles commercialement, et leur adsorption sur plusieurs substrats a été étudiée par nombreux auteurs.

Amiji et Park ont vérifié l'adsorption de plusieurs types de Pluronic sur le polyéthylène basse densité et ont observé l'adsorption de fibrinogène et l'adhésion de plaquettes sur les surfaces traitées.²⁷⁵ Le traitement avec les copolymères a permis de réduire l'adsorption de fibrinogène, mais seulement les Pluronic contenant un bloc hydrophobe plus long étaient capables d'empêcher l'adhésion et activation de plaquettes. Ils en ont conclu que la force d'adsorption est un paramètre plus important que la taille des blocs PEG pour l'obtention de brosses bien compactes et antiadhésives.²⁷⁵ Bohner *et al.* ont vérifié l'adsorption d'un Pluronic à la surface de particules en polystyrène et en ont conclu qu'à des faibles densités surfaciques les blocs PEG interagissaient avec les surfaces en PS. Avec augmentation de la concentration de Pluronic en surface, les segments PEG devenaient plus mobiles

et donnaient une meilleure protection antiadhésive, étant capables de diviser par 100 l'adsorption de fibrinogène.²⁷⁶

Nejadnick *et al.* ont, à leur tour, utilisé un Pluronic pour traiter la surface d'un silicone. *In vitro*, le traitement de la surface a réduit l'adhésion à court terme de *S. aureus* et de *S. epidermidis* et a retardé leur formation de biofilm, mais l'adhésion de *P. aeruginosa* n'a pas été impacté significativement.²⁷⁷ *In vivo*, le traitement a réduit l'incidence de colonisation de la surface par *S. aureus*.²⁷⁸

Des copolymères à blocs de PEG portant d'autres segments hydrophobes ont également été utilisés pour la fonctionnalisation de surfaces. Peng *et al.* ont étudié l'adsorption de micelles de copolymères dibloc PEG-*b*-PS sur du PS, ayant observé que les copolymères avec un bloc hydrophobe plus long étaient moins susceptibles à se désorber de la surface et leur traitement a permis de diviser par 2 l'adsorption d'albumine.²⁷⁹ Rypáček et collaborateurs ont, à leur tour, déposé des copolymères à blocs de PEG avec du poly(acide lactique) (PLA) sur des surfaces de PLA et les surfaces traitées étaient capables de résister à l'adsorption non-spécifique de protéines comme l'albumine et l'avidine.^{280,281}

Les copolymères à blocs ne sont pas la seule architecture de copolymère amphiphile qui peut modifier les surfaces par adsorption. Certains auteurs utilisent des copolymères statistiques dont un des comonomères porte un groupe latéral hydrophobe. Keum *et al.* ont préparé des copolymères statistiques avec un méthacrylate de PEG, du dodécyl méthacrylate et de l'acide acrylique et les ont adsorbés sur du PDMS (Figure 1.30).²⁸² Les surfaces traitées se sont avérées capables de réduire d'adhésion d'*E. coli* et de *S. aureus in vitro* dans des conditions statiques et dynamiques. *In vivo*, le traitement de surface a significativement réduit la colonisation de la surface par *S. aureus*.²⁸² Asif *et al.* ont utilisé une approche similaire, avec un copolymère statistique de méthacrylate de phosphorylcholine et de méthacrylate de *n*-butyle.¹⁸³ Le copolymère a été adsorbé à la surface de cathéters en polyuréthane à partir d'une solution dans l'éthanol et l'hémocompatibilité des surfaces a été vérifiée. Il a été vérifié que l'adsorption des copolymères a significativement réduit la coagulation sanguine causée par la surface du cathéter *in vitro* et *in vivo*.¹⁸³

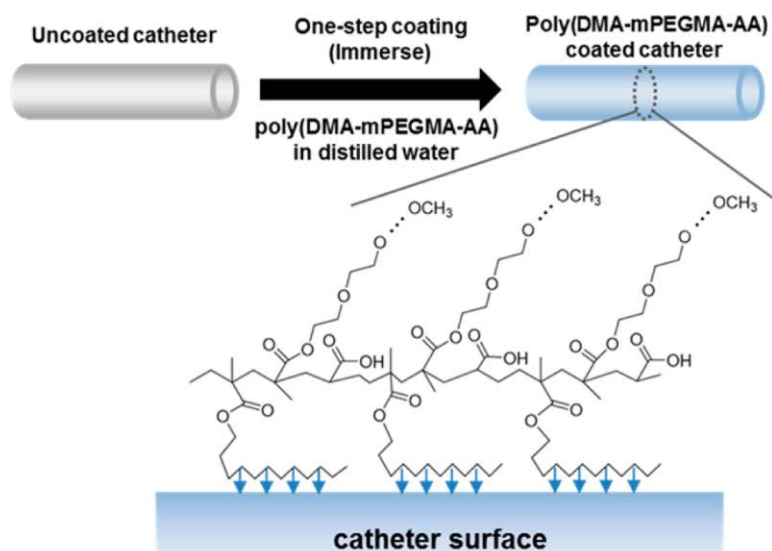


Figure 1.30 Adsorption d'un copolymère statistique portant des fonctions antiadhésives (PEG) et hydrophobes (chaînes alkyle) utilisé par Keum *et al.* pour rendre des surfaces antiadhésives. Les chaînes alkyle assurent l'adsorption du copolymère à des substrats hydrophobes, tandis que le PEG reste exposé à la solution aqueuse pour empêcher l'adsorption de protéines ou l'adhésion de cellules (adapté de ²⁸²).

Une alternative à l'adsorption *via* un bloc hydrophobe qui commence à être plus explorée récemment est l'utilisation de fonctionnalités présentes dans des adhésifs naturels pour assurer l'immobilisation des polymères antiadhésifs, particulièrement la dopamine et ses dérivés.²⁸³

La dopamine est une petite molécule inspirée par des acides aminés présents dans des protéines adhésives des moules, dont les propriétés adhésives sont fortement liées à la présence du groupement catéchol (Figure 1.31). Messersmith et collaborateurs ont montré que la dopamine peut être polymérisée en solution aqueuse par oxydation avec l'oxygène dans l'air pour former la polydopamine, et que ce polymère se dépose très efficacement sur une grande variété de substrat, inclus des polymères normalement peu adhésifs comme le Teflon.²⁸⁴ Une fois la couche de dopamine déposée, elle peut facilement être fonctionnalisée avec des polymères antiadhésifs pour passiver la surface, dans une stratégie hybride entre adsorption et greffage.^{284–286} Il est également possible d'utiliser la couche de polydopamine pour favoriser l'adsorption de copolymères.²⁸⁷

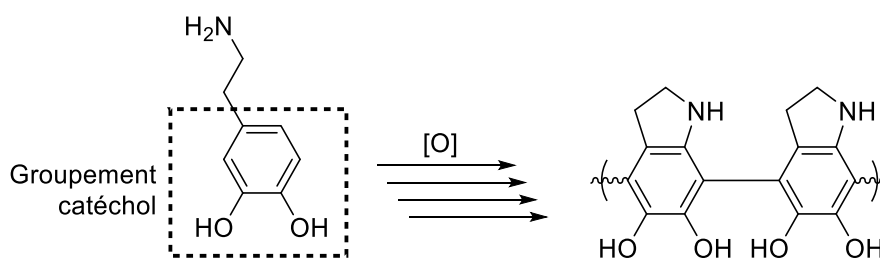


Figure 1.31 Structure chimique de la dopamine (à gauche) et sa polymérisation. La structure de la polydopamine présentée (à droite) est une simplification. En réalité, plusieurs motifs sont pré

D'autres auteurs ont évité le besoin d'un traitement en deux étapes par la création de polymères antiadhésifs portant des groupements catéchol. Sundaram *et al.* ont préparé des polymères de PCBMA terminés par un groupement catéchol (Figure 1.32) et ont étudié leur adsorption sur plusieurs matériaux (or, PP, PDMS, PS, PMMA, Teflon, PVC).²⁸⁸ A cause du caractère hydrophile très élevé du PCBMA, le groupement catéchol en extrémité de chaîne n'était pas suffisant pour l'accrocher aux surfaces, mais il peut être polymérisé avec de la dopamine. Les dépôts de polydopamine avec le PCBMA fonctionnalisé ont permis de réduire l'adhésion de protéines par 90% ou plus pour tous les substrats polymères testés.²⁸⁸ Gong *et al.* ont évité le besoin d'utiliser la dopamine en créant un copolymère statistique de PMPC et d'un monomère contenant des groupements catéchols dans sa chaîne latérale (Figure 1.32). Leur copolymère a permis de réduire l'adsorption d'albumine et de fibrinogène et l'adhésion de plaquettes sur du PP et du Teflon.²⁸⁹ Patil *et al.* ont préparé des copolymères dibloc avec des méthacrylates de PEG et des méthacrylamides fonctionnalisées avec des groupes catéchol. Ces copolymères s'autoassemblent dans l'eau pour former des micelles, lesquelles ont été adsorbées à la surface en or et en acier, augmentant leur résistance à l'adsorption d'albumine.²⁹⁰

En résumé, la modification de surface par adsorption de copolymères contenant un bloc antiadhésif a comme principal avantage la simplicité de traitement de la surface, normalement réalisé en une seule étape et permettant, en théorie, de fonctionnaliser même la surface intérieure des cathéters. Comme le dépôt change uniquement l'extrême surface du matériau, ses propriétés mécaniques de ce dernier ne sont affectées. D'ailleurs, la majorité des dépôts peuvent être faits dans l'eau ou dans des solvants peu toxiques, comme l'éthanol.

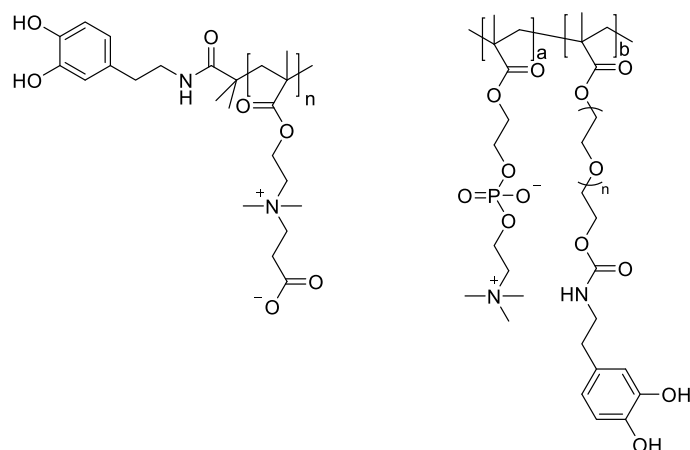


Figure 1.32 PCBMA portant un groupement catéchol en extrémité utilisé par Sundaram *et al.* (à gauche) et copolymère statistique de PMPC portant des groupements catéchols comme groupes latéraux utilisé par Gong *et al.*

En revanche, le plus grand inconvénient de ces méthodes est la faible stabilité des dépôts, puisque leur immobilisation à la surface vient uniquement d'interactions intermoléculaires. Si exposés à des milieux capables de perturber ces interactions (e.g. présence de substances tensioactives) ou à des forces élevées (e.g. cisaillement causé par un flux de liquide à la surface), les revêtements peuvent se désorber. Si le segment en interaction avec la surface n'est pas correctement choisi, la désorption peut avoir lieu simplement au travers de l'équilibre avec le milieu physiologique.

1.4.4 Une nouvelle méthode pour la modification de surface

Les stratégies de modification de surface présentées ci-dessous ont chacune leurs propres points forts et faibles. Nous nous sommes particulièrement intéressés par les méthodes de *blending* et d'adsorption à cause de leur simplicité – cela les rend compatibles pour une application industrielle, car elles ne demandent pas des changements importants sur les processus actuellement utilisés dans la fabrication de cathéters. D'un côté, l'adsorption permet de modifier seulement l'extrême surface et n'impacte pas les propriétés mécaniques, mais la stabilité des couches adsorbées est souvent insuffisante pour une stabilisation à long terme. De l'autre côté, la formulation de polymères avec des additifs migrant à la surface est un traitement plus stable, à cause des enchevêtrements entre le bloc avec affinité par le substrat, mais la présence de l'additif dans toute la masse peut impacter négativement les propriétés mécaniques du matériau. D'ailleurs, les polymères hydrophiles sont souvent peu stables thermiquement, ce qui interdit leur utilisation en plasturgie.

Les deux stratégies citées sont complémentaires en termes d'avantages et d'inconvénients. Nous proposons donc une méthode de traitement de surface combinant potentiellement les qualités des deux stratégies. Cette méthode, représentée dans la Figure 1.33, consiste à préparer des micelles dispersées dans de l'eau à partir de copolymères à blocs amphiphiles et les adsorber sur la surface polymère à traiter. L'aspect innovant de cette méthode est la dernière étape : après adsorption, les segments hydrophobes du copolymère, sélectionnés pour leur affinité avec le matériau à traiter, pénètrent la surface du substrat, tandis que les blocs hydrophiles restent exposés à l'interface. Ainsi, les copolymères seront immobilisés à la surface, mais le bloc hydrophile reste toujours capable d'empêcher l'adsorption non-spécifique de protéines et l'adhésion de cellules.

L'organisation des copolymères à la surface du matériau serait obtenue à cause des propriétés physico-chimiques de ces blocs composants, particulièrement leur compatibilité avec le substrat. Le bloc hydrophobe, miscible avec le substrat, migrerait vers l'intérieur de la matrice à cause d'un gradient de

concentration. Cette diffusion peut être accélérée ou favorisée avec le réchauffement du système – en effet, il est nécessaire une température supérieure à la Tg des composants du système pour assurer que les chaînes polymères auront assez de mobilité pour se diffuser. Le bloc hydrophile, à son tour, serait immiscible avec la matrice et ne serait pas capable de migrer à l'intérieur de cette dernière puisque cela serait énergétiquement défavorable.

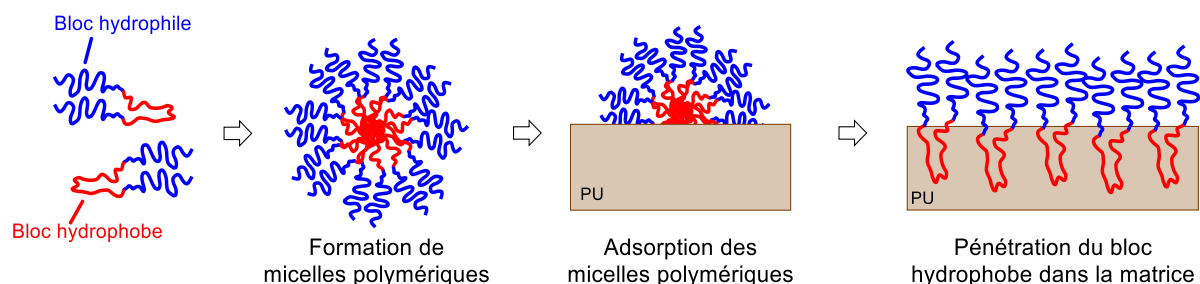


Figure 1.33 Principe de la nouvelle méthode de traitement de surface par adsorption de copolymères amphiphiles et ancrage par interpénétration avec le bloc hydrophobe.

La méthode que nous proposons a le potentiel de surmonter plusieurs difficultés typiquement associées aux différentes stratégies de modification de surface :

- Aucun solvant organique ou espèce réactive entrerait en contact avec la surface. Le traitement serait réalisé en milieu aqueux et les copolymères seraient « programmés » au préalable pour s'adsorber et s'organiser à la surface.
- Le traitement de surface a la simplicité d'une méthode typique par adsorption, mais la modification devrait être plus stable, car la pénétration du bloc hydrophobe dans le substrat ajoute une barrière physique à la désorption des copolymères.
- Le résultat final du traitement ressemble à la surface d'un substrat formulé avec un additif copolymère, mais la modification a lieu seulement à l'extrême surface, donc les propriétés mécaniques du substrat ne seraient pas impactées.

A priori, cette méthode serait applicable à tout substrat polymère hydrophobe en choisissant les blocs appropriés, car la différence de leur compatibilité avec le substrat serait la raison de leur organisation à la surface – le bloc hydrophile doit être bien immiscible avec le substrat pour assurer qu'il reste en surface, mais le bloc hydrophobe doit avoir un comportement contraire. Compte tenu du contexte du cathétérisme présenté dans ce chapitre et qui motive cette thèse, nous avons étudié et appliqué cette stratégie aux polyuréthanes.

Le concept d'avoir un bloc hydrophobe très compatible et, en principe, capable de fusionner avec une matrice a déjà été évoquée par quelques auteurs. Cao *et al.*, Peng *et al.* et Rypáček et collaborateurs évoquent l'utilisation de copolymères dont le bloc hydrophobe est identique au substrat pour assurer que le cœur hydrophobe des auto-assemblages déposés soit capable de « fusionner » à la surface.^{279–281,291} De cette manière, l'interface entre les micelles et le substrat disparaîtrait et les blocs hydrophiles antiadhésifs seraient immobilisés comme s'ils y étaient greffés.

Ces travaux présentent quelques différences fondamentales par rapport à notre proposition. Premièrement, aucun de ces articles ne propose explicitement l'interpénétration du bloc hydrophobe dans la matrice ou les conditions nécessaires pour y parvenir. D'ailleurs, à l'exception de Peng *et al.*, tous les travaux utilisent des solvants organiques capables de solvater les surfaces à un certain degré, tandis que nous voulons être capables de le faire uniquement dans l'eau. Finalement, tous les travaux utilisent des substrats avec des structures simples et bien connues (PS pour Cao *et al.* et Peng *et al.* et PLA pour Rypáček et collaborateurs), lesquelles peuvent être facilement reproduites pour créer un

bloc hydrophobe compatible. Nous, en revanche, voulons appliquer la modification sur un polyuréthane effectivement utilisé pour la fabrication de cathéters.

1.5 Conclusions

Les cathéters veineux sont une classe de dispositifs médicaux fondamentale pour les pratiques de soins actuelles, permettant un accès rapide au système circulatoire. Malgré des avancées sur les propriétés mécaniques des matériaux utilisés dans leur fabrication, notamment des polyuréthanes et silicones, l'interaction de leurs surfaces avec des fluides biologiques mène à une série de complications, dont les plus importantes sont la thrombose et les infections. On peut attribuer l'origine de ces deux phénomènes à l'adsorption non-spécifique de protéines et à l'adhésion de cellules sur la surface des cathéters.

Des nombreuses solutions ont été proposés par des chercheurs académiques et industriels pour minimiser ces problèmes, comme la libération de molécules antibactériennes ou antithrombotiques ou leur immobilisation à la surface du cathéter, mais elles ne permettent de traiter qu'une seule classe de complication à la fois. Il est donc logique de s'attaquer leur origine commune au travers de modifications de surface capables de la rendre antiadhésive.

Plusieurs polymères sont actuellement connus pour leurs propriétés antiadhésives, particulièrement certains polymères hydrophiles et des polymères perfluorés, et des nombreuses méthodes ont été proposés pour les immobiliser en surface. On peut les grouper en trois classes : le greffage, les *blending* et l'adsorption. Les stratégies basées en greffage sont souvent bien performantes et stables, mais l'utilisation de solvants organiques et la complexité des protocoles sont un grand obstacle à leur application à l'échelle industrielle. Les stratégies par *blending* sont normalement plus simples à mettre en œuvre, mais l'utilisation d'additifs, souvent, dégrade la performance mécanique des matériaux. Finalement, l'adsorption est également simple et normalement n'impacte pas les propriétés mécaniques, mais les traitements sont souvent peu stables.

Ainsi, il y a un intérêt pour le développement d'une méthode simple pour modifier une surface de façon stable sans impacter la performance mécanique des matériaux. Nous proposons une stratégie de modification innovante où des micelles d'un copolymère à blocs amphiphile s'adsorbent à la surface du matériau à partir de la solution aqueuse – donc aucun solvant organique ou espèce réactive ne serait mis en contact avec la surface. Après l'adsorption, on veut forcer le bloc hydrophobe à migrer vers l'intérieur du substrat, tandis que le bloc hydrophile reste en surface. Cette dernière étape distingue notre proposition des autres stratégies par adsorption déjà présentes dans la littérature, permettant une meilleure stabilisation de la modification de surface par ancrage. Enfin, comme le traitement n'impacte que l'extrême surface du matériau, ses propriétés mécaniques doivent rester intactes.

1.6 Références

1. Cardiac Catheterization. Available at: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/treatment-tests-and-therapies/cardiac-catheterization>. (Accessed: 17th January 2022)
2. Catheter Ablation. Available at: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/treatment-tests-and-therapies/catheter-ablation>. (Accessed: 17th January 2022)
3. Means, K. Urinary Catheters. in *A Medication Guide to Internal Medicine Tests and Procedures* 265–268 (Elsevier, 2022). doi:10.1016/B978-0-323-79007-9.00059-3
4. Stickler, D. & Feneley, R. The Indwelling Bladder Catheter: Attempts to Prevent Infection and the Development of Bacterial Biofilms. in *Biomaterials Associated Infection* 455–483 (Springer New York, 2013). doi:10.1007/978-1-4614-1031-7_18
5. Urinary catheter. Available at: <https://www.nhs.uk/conditions/urinary-catheters/types/>. (Accessed: 17th January 2022)
6. Greene, M. T. *et al.* Regional Variation in Urinary Catheter Use and Catheter-Associated Urinary Tract Infection: Results from a National Collaborative. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **35**, S99–S106 (2014).
7. *Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, France, mai-juin 2017.* (2018).
8. Ponsoye, M. *et al.* Utilisation des cathéters veineux : lesquels choisir, comment prévenir leurs complications ? *La Rev. Médecine Interne* **42**, 411–420 (2021).
9. SF2H. Prévention des infections liées aux cathéters périphériques vasculaires et sous-cutanés. *Hygiènes XXVII*, (2019).
10. Simin, D., Milutinović, D., Turkulov, V. & Brkić, S. Incidence, severity and risk factors of peripheral intravenous cannula-induced complications: An observational prospective study. *J. Clin. Nurs.* **28**, 1585–1599 (2019).
11. Adams, D. Z., Little, A., Vinsant, C. & Khandelwal, S. The Midline Catheter: A Clinical Review. *J. Emerg. Med.* **51**, 252–258 (2016).
12. Chopra, V. *et al.* The Michigan Appropriateness Guide for Intravenous Catheters (MAGIC): Results From a Multispecialty Panel Using the RAND/UCLA Appropriateness Method. *Ann. Intern. Med.* **163**, S1–S40 (2015).
13. Marino, P. L. *Marino's The ICU Book*. (Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2013).
14. Stevenson, K. B. *et al.* Epidemiology of hemodialysis vascular access infections from longitudinal infection surveillance data: Predicting the impact of NKF-DOQI clinical practice guidelines for vascular access. *Am. J. Kidney Dis.* **39**, 549–555 (2002).
15. Weijmer, M. C., Vervloet, M. G. & ter Wee, P. M. Compared to tunnelled cuffed haemodialysis catheters, temporary untunnelled catheters are associated with more complications already within 2 weeks of use. *Nephrol. Dial. Transplant.* **19**, 670–677 (2004).
16. Gallieni, M., Pittiruti, M. & Biffi, R. Vascular Access in Oncology Patients. *CA. Cancer J. Clin.* **58**, 323–346 (2008).
17. Chopra, V., Flanders, S. A. & Saint, S. The Problem With Peripherally Inserted Central Catheters. *JAMA* **308**, 1527 (2012).

18. Renner, C. Polyurethane vs. Silicone PICC Catheters. *J. Vasc. Access Devices* **3**, 16–21 (1998).
19. Cohen, A. B. *et al.* Silicone and Polyurethane Tunneled Infusion Catheters: A Comparison of Durability and Breakage Rates. *J. Vasc. Interv. Radiol.* **22**, 638–641 (2011).
20. Plumb, A. A. O. & Murphy, G. The use of central venous catheters for intravenous contrast injection for CT examinations. *Br. J. Radiol.* **84**, 197–203 (2011).
21. Stenqvist, O., Curelaru, I., Linder, L.-E. & Gustavsson, B. Stiffness of Central Venous Catheters. *Acta Anaesthesiol. Scand.* **27**, 153–157 (1983).
22. Gaukroger, P. B., Roberts, J. G. & Manners, T. A. Infusion Thrombophlebitis: A Prospective Comparison of 645 Vialon® and Teflon® Cannulae in Anaesthetic and Postoperative Use. *Anaesth. Intensive Care* **16**, 265–271 (1988).
23. Onuki, Y., Bhardwaj, U., Papadimitrakopoulos, F. & Burgess, D. J. A Review of the Biocompatibility of Implantable Devices: Current Challenges to Overcome Foreign Body Response. *J. Diabetes Sci. Technol.* **2**, 1003–1015 (2008).
24. Zhang, D. *et al.* Dealing with the Foreign-Body Response to Implanted Biomaterials: Strategies and Applications of New Materials. *Adv. Funct. Mater.* **31**, 2007226 (2021).
25. Veisheh, O. & Vegas, A. J. Domesticating the foreign body response: Recent advances and applications. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **144**, 148–161 (2019).
26. Anderson, J. M., Rodriguez, A. & Chang, D. T. Foreign body reaction to biomaterials. *Semin. Immunol.* **20**, 86–100 (2008).
27. Carnicer-Lombarte, A., Chen, S.-T., Malliaras, G. G. & Barone, D. G. Foreign Body Reaction to Implanted Biomaterials and Its Impact in Nerve Neuroprosthetics. *Front. Bioeng. Biotechnol.* **9**, (2021).
28. Anderson, J. M. Biological Responses to Materials. *Annu. Rev. Mater. Res.* **31**, 81–110 (2001).
29. Tang, L., Ugarova, T. P., Plow, E. F. & Eaton, J. W. Molecular determinants of acute inflammatory responses to biomaterials. *J. Clin. Invest.* **97**, 1329–1334 (1996).
30. Mangin, P. H. *et al.* Immobilized fibrinogen activates human platelets through glycoprotein VI. *Haematologica* **103**, 898–907 (2018).
31. Arman, M., Payne, H., Ponomaryov, T. & Brill, A. Role of Platelets in Inflammation. in *The Non-Thrombotic Role of Platelets in Health and Disease* (InTech, 2015). doi:10.5772/60536
32. Geelhoed, W. J., Moroni, L. & Rotmans, J. I. Utilizing the Foreign Body Response to Grow Tissue Engineered Blood Vessels in Vivo. *J. Cardiovasc. Transl. Res.* **10**, 167–179 (2017).
33. Kao, W. J., Zhao, Q. H., Hiltner, A. & Anderson, J. M. Theoretical analysis of in vivo macrophage adhesion and foreign body giant cell formation on polydimethylsiloxane, low density polyethylene, and polyetherurethanes. *J. Biomed. Mater. Res.* **28**, 73–79 (1994).
34. Christenson, E. M., Anderson, J. M. & Hiltner, A. Oxidative mechanisms of poly(carbonate urethane) and poly(ether urethane) biodegradation: In vivo and in vitro correlations. *J. Biomed. Mater. Res.* **70A**, 245–255 (2004).
35. Wiggins, M. J., Wilkoff, B., Anderson, J. M. & Hiltner, A. Biodegradation of polyether polyurethane inner insulation in bipolar pacemaker leads. *J. Biomed. Mater. Res.* **58**, 302–307 (2001).
36. Labow, R. ., Meek, E. & Santerre, J. . Hydrolytic degradation of poly(carbonate)-urethanes by

- monocyte-derived macrophages. *Biomaterials* **22**, 3025–3033 (2001).
37. Labow, R. S., Meek, E., Matheson, L. A. & Santerre, J. P. Human macrophage-mediated biodegradation of polyurethanes: assessment of candidate enzyme activities. *Biomaterials* **23**, 3969–3975 (2002).
 38. Labow, R. S., Tang, Y., McCloskey, C. B. & Santerre, J. P. The effect of oxidation on the enzyme-catalyzed hydrolytic biodegradation of poly(urethane)s. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* **13**, 651–665 (2002).
 39. Matheson, L. A., Labow, R. S. & Santerre, J. P. Biodegradation of polycarbonate-based polyurethanes by the human monocyte-derived macrophage and U937 cell systems. *J. Biomed. Mater. Res.* **61**, 505–513 (2002).
 40. Labow, R. S., Sa, D., Matheson, L. A., Dinnes, D. L. M. & Paul Santerre, J. The human macrophage response during differentiation and biodegradation on polycarbonate-based polyurethanes: Dependence on hard segment chemistry. *Biomaterials* **26**, 7357–7366 (2005).
 41. Santerre, J. P., Woodhouse, K., Laroche, G. & Labow, R. S. Understanding the biodegradation of polyurethanes: From classical implants to tissue engineering materials. *Biomaterials* **26**, 7457–7470 (2005).
 42. Citla Sridhar, D., Abou-Ismaïl, M. Y. & Ahuja, S. P. Central venous catheter-related thrombosis in children and adults. *Thromb. Res.* **187**, 103–112 (2020).
 43. Smith, S. A., Travers, R. J. & Morrissey, J. H. How it all starts: Initiation of the clotting cascade. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* **50**, 326–336 (2015).
 44. Wu, Y. Contact pathway of coagulation and inflammation. *Thromb. J.* **13**, 17 (2015).
 45. Coagulation. *Wikipedia, the free encyclopedia* Available at: <https://en.wikipedia.org/wiki/Coagulation>. (Accessed: 21st January 2022)
 46. Wilson, C. J., Clegg, R. E., Leavesley, D. I. & Percy, M. J. Mediation of Biomaterial–Cell Interactions by Adsorbed Proteins: A Review. *Tissue Eng.* **11**, 1–18 (2005).
 47. Branchford, B. R. & Carpenter, S. L. The Role of Inflammation in Venous Thromboembolism. *Front. Pediatr.* **6**, (2018).
 48. Jaffer, I. H., Fredenburgh, J. C., Hirsh, J. & Weitz, J. I. Medical device-induced thrombosis: what causes it and how can we prevent it? *J. Thromb. Haemost.* **13**, S72–S81 (2015).
 49. Heemskerk, J., Bevers, E. & Lindhout, T. Platelet Activation and Blood Coagulation. *Thromb. Haemost.* **88**, 186–193 (2002).
 50. Bonizzoli, M. *et al.* Peripherally inserted central venous catheters and central venous catheters related thrombosis in post-critical patients. *Intensive Care Med.* **37**, 284–289 (2011).
 51. Cortelezzi, A. *et al.* Central Venous Catheter-related Complications in Patients with Hematological Malignancies: A Retrospective Analysis of Risk Factors and Prophylactic Measures. *Leuk. Lymphoma* **44**, 1495–1501 (2003).
 52. Balsorano, P. *et al.* Peripherally inserted central catheter–related thrombosis rate in modern vascular access era—when insertion technique matters: A systematic review and meta-analysis. *J. Vasc. Access* **21**, 45–54 (2020).
 53. Baskin, J. L. *et al.* Management of occlusion and thrombosis associated with long-term indwelling central venous catheters. *Lancet* **374**, 159–169 (2009).

54. Evans, N. S. & Ratchford, E. V. Catheter-related venous thrombosis. *Vasc. Med.* **23**, 411–413 (2018).
55. Safdar, N. & Maki, D. G. The pathogenesis of catheter-related bloodstream infection with noncuffed short-term central venous catheters. *Intensive Care Med.* **30**, 62–67 (2004).
56. Shah, H., Bosch, W., Thompson, K. M. & Hellinger, W. C. Intravascular Catheter-Related Bloodstream Infection. *The Neurohospitalist* **3**, 144–151 (2013).
57. Raad, I. Intravascular-catheter-related infections. *Lancet* **351**, 893–898 (1998).
58. Boucly, A. *et al.* Infections liées aux cathéters veineux centraux tunnés chez les patients ayant une hypertension artérielle pulmonaire traitée par prostacycline intraveineuse. *Presse Med.* **45**, 20–28 (2016).
59. Pascual, A. Pathogenesis of catheter-related infections: lessons for new designs. *Clin. Microbiol. Infect.* **8**, 256–264 (2002).
60. Dickinson, R. B., Nagel, J. A., Proctor, R. A. & Cooper, S. L. Quantitative comparison of shear-dependent *Staphylococcus aureus* adhesion to three polyurethane ionomer analogs with distinct surface properties. *J. Biomed. Mater. Res.* **36**, 152–162 (1997).
61. Herrmann, M. *et al.* Fibronectin, Fibrinogen, and Laminin Act as Mediators of Adherence of Clinical *Staphylococcal* Isolates to Foreign Material. *J. Infect. Dis.* **158**, 693–701 (1988).
62. Lebeaux, D. *et al.* Management of infections related to totally implantable venous-access ports: Challenges and perspectives. *Lancet Infect. Dis.* **14**, 146–159 (2014).
63. Casey, A. L., Mermel, L. A., Nightingale, P. & Elliott, T. S. Antimicrobial central venous catheters in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.* **8**, 763–776 (2008).
64. AUMERAN, C., BALESTRINO, D. & FORESTIER, C. Biofilms bactériens et santé. *Encyclopédie de l'Environnement* (2022). Available at: <https://www.encyclopedie-environnement.org/sante/biofilms-bacteriens/>. (Accessed: 26th January 2022)
65. Raad, I. *et al.* Ultrastructural Analysis of Indwelling Vascular Catheters: A Quantitative Relationship between Luminal Colonization and Duration of Placement. *J. Infect. Dis.* **168**, 400–407 (1993).
66. Fletcher, S. Catheter-related bloodstream infection. *Contin. Educ. Anaesth. Crit. Care Pain* **5**, 49–51 (2005).
67. Brunelli, S. M., Turenne, W., Sibbel, S., Hunt, A. & Pfaffle, A. Clinical and economic burden of bloodstream infections in critical care patients with central venous catheters. *J. Crit. Care* **35**, 69–74 (2016).
68. Broudic, M. *et al.* A 1-year survey of catheter-related infections in a pediatric university hospital: A prospective study. *Arch. Pédiatrie* **27**, 79–86 (2020).
69. Maki, D. G., Kluger, D. M. & Crnich, C. J. The Risk of Bloodstream Infection in Adults With Different Intravascular Devices: A Systematic Review of 200 Published Prospective Studies. *Mayo Clin. Proc.* **81**, 1159–1171 (2006).
70. Eggimann, P. *et al.* Sustained reduction of catheter-associated bloodstream infections with enhancement of catheter bundle by chlorhexidine dressings over 11 years. *Intensive Care Med.* **45**, 823–833 (2019).
71. Wisplinghoff, H. *et al.* Nosocomial Bloodstream Infections in US Hospitals: Analysis of 24,179 Cases from a Prospective Nationwide Surveillance Study. *Clin. Infect. Dis.* **39**, 309–317 (2004).

72. Tiller, J. C. Antimicrobial Surfaces. in *Bioactive Surfaces* (eds. Börner, H. G. & Lutz, J.-F.) 193–217 (Springer Berlin Heidelberg, 2011). doi:10.1007/12_2010_101
73. Cloutier, M., Mantovani, D. & Rosei, F. Antibacterial Coatings: Challenges, Perspectives, and Opportunities. *Trends Biotechnol.* **33**, 637–652 (2015).
74. Fu, Y. & Kao, W. J. Drug release kinetics and transport mechanisms of non-degradable and degradable polymeric delivery systems. *Expert Opin. Drug Deliv.* **7**, 429–444 (2010).
75. Francolini, I. & Piozzi, A. Antimicrobial polyurethanes for intravascular medical devices. in *Advances in Polyurethane Biomaterials* 349–385 (Elsevier, 2016). doi:10.1016/B978-0-08-100614-6.00012-3
76. Colletta, A. *et al.* S -Nitroso- N -acetylpenicillamine (SNAP) Impregnated Silicone Foley Catheters: A Potential Biomaterial/Device To Prevent Catheter-Associated Urinary Tract Infections. *ACS Biomater. Sci. Eng.* **1**, 416–424 (2015).
77. Liu, H. *et al.* Auranofin Releasing Antibacterial and Antibiofilm Polyurethane Intravascular Catheter Coatings. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* **9**, (2019).
78. Ng, V. W. L. *et al.* Antimicrobial hydrogels: A new weapon in the arsenal against multidrug-resistant infections. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **78**, 46–62 (2014).
79. Raman, N. *et al.* Intraluminal Release of an Antifungal β -Peptide Enhances the Antifungal and Anti-Biofilm Activities of Multilayer-Coated Catheters in a Rat Model of Venous Catheter Infection. *ACS Biomater. Sci. Eng.* **2**, 112–121 (2016).
80. Campoccia, D., Montanaro, L. & Arciola, C. R. A review of the biomaterials technologies for infection-resistant surfaces. *Biomaterials* **34**, 8533–8554 (2013).
81. Schierholz, J., Jansen, B., Jaenicke, L. & Pulverer, G. In-vitro efficacy of an antibiotic releasing silicone ventricle catheter to prevent shunt infection. *Biomaterials* **15**, 996–1000 (1994).
82. Schierholz, J. M., Steinhauser, H., Rump, A. F. E., Berkels, R. & Pulverer, G. Controlled release of antibiotics from biomedical polyurethanes: morphological and structural features. *Biomaterials* **18**, 839–844 (1997).
83. Raad, I., Darouiche, R., Hachem, R., Mansouri, M. & Bodey, G. P. The Broad-Spectrum Activity and Efficacy of Catheters Coated with Minocycline and Rifampin. *J. Infect. Dis.* **173**, 418–424 (1996).
84. Cho, Y. W. *et al.* Gentamicin-releasing urethral catheter for short-term catheterization. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* **14**, 963–972 (2003).
85. Maki, D. G. Prevention of Central Venous Catheter-Related Bloodstream Infection by Use of an Antiseptic-Impregnated Catheter. *Ann. Intern. Med.* **127**, 257 (1997).
86. Prevention of bacterial colonization of intravenous catheters by antiseptic impregnation of polyurethane polymers. *J. Antimicrob. Chemother.* **33**, 969–978 (1994).
87. Bach, A. *et al.* Retention of antibacterial activity and bacterial colonization of antiseptic-bonded central venous catheters. *J. Antimicrob. Chemother.* **37**, 315–322 (1996).
88. Jamal, M. A. *et al.* In Vivo Biocompatibility and In Vitro Efficacy of Antimicrobial Gendine-Coated Central Catheters. *Antimicrob. Agents Chemother.* **59**, 5611–5618 (2015).
89. Raad, I. Methods for coating surfaces with antimicrobial agents. (2006).
90. Chaiban, G., Hanna, H., Dvorak, T. & Raad, I. A rapid method of impregnating endotracheal

- tubes and urinary catheters with gendine: a novel antiseptic agent. *J. Antimicrob. Chemother.* **55**, 51–56 (2005).
91. Politano, A. D., Campbell, K. T., Rosenberger, L. H. & Sawyer, R. G. Use of Silver in the Prevention and Treatment of Infections: Silver Review. *Surg. Infect. (Larchmt)*. **14**, 8–20 (2013).
 92. Heyneman, A., Hoeksema, H., Vandekerckhove, D., Pirayesh, A. & Monstrey, S. The role of silver sulphadiazine in the conservative treatment of partial thickness burn wounds: A systematic review. *Burns* **42**, 1377–1386 (2016).
 93. Damm, C. & Münstedt, H. Kinetic aspects of the silver ion release from antimicrobial polyamide/silver nanocomposites. *Appl. Phys. A* **91**, 479–486 (2008).
 94. Furno, F. *et al.* Silver nanoparticles and polymeric medical devices: A new approach to prevention of infection? *J. Antimicrob. Chemother.* **54**, 1019–1024 (2004).
 95. Guggenbichler, J.-P., Böswald, M., Lugauer, S. & Krall, T. A new technology of microdispersed silver in polyurethane induces antimicrobial activity in central venous catheters. *Infection* **27**, S16–S23 (1999).
 96. Lajcak, M., Heidecke, V., Haude, K. H. & Rainov, N. G. Infection rates of external ventricular drains are reduced by the use of silver-impregnated catheters. *Acta Neurochir. (Wien)*. **155**, 875–881 (2013).
 97. Alissawi, N. *et al.* Tuning of the ion release properties of silver nanoparticles buried under a hydrophobic polymer barrier. *J. Nanoparticle Res.* **14**, 928 (2012).
 98. Triebel, C. *et al.* Polyurethane/silver-nanocomposites with enhanced silver ion release using multifunctional invertible polyesters. *J. Mater. Chem.* **21**, 4377 (2011).
 99. Chatterjee, U., Jewrajka, S. K. & Guha, S. Dispersion of functionalized silver nanoparticles in polymer matrices: Stability, characterization, and physical properties. *Polym. Compos.* **30**, 827–834 (2009).
 100. Darouiche, R. O., Mansouri, M. D., Gawande, P. V. & Madhyastha, S. Antimicrobial and antibiofilm efficacy of triclosan and DispersinB(R) combination. *J. Antimicrob. Chemother.* **64**, 88–93 (2009).
 101. Kalia, V. C. Quorum sensing inhibitors: An overview. *Biotechnol. Adv.* **31**, 224–245 (2013).
 102. Cobrado, L., Silva-Dias, A., Azevedo, M. M., Pina-Vaz, C. & Rodrigues, A. G. In vivo antibiofilm effect of cerium, chitosan and hamamelitannin against usual agents of catheter-related bloodstream infections. *J. Antimicrob. Chemother.* **68**, 126–130 (2013).
 103. Vasudevan, S. *et al.* A polymer-based anti-quorum catheter coating to challenge MDR *Staphylococcus aureus*: in vivo and in vitro approaches. *J. Antimicrob. Chemother.* **74**, 1618–1626 (2019).
 104. Punjabi, K. *et al.* Efficiency of Biosynthesized Silver and Zinc Nanoparticles Against Multi-Drug Resistant Pathogens. *Front. Microbiol.* **9**, 2207 (2018).
 105. Elizabeth, E., Baranwal, G., Krishnan, A. G., Menon, D. & Nair, M. ZnO nanoparticle incorporated nanostructured metallic titanium for increased mesenchymal stem cell response and antibacterial activity. *Nanotechnology* **25**, (2014).
 106. Polymer-Based Antimicrobial Delivery Carriers. in *Biofilm Eradication and Prevention* 359–417 (John Wiley & Sons, Inc., 2010). doi:10.1002/9780470640463.ch11
 107. Viola, G. M., Rosenblatt, J. & Raad, I. I. Drug eluting antimicrobial vascular catheters: Progress

- and promise. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **112**, 35–47 (2017).
108. Loertzer, H. *et al.* Use of Catheters With the AgION Antimicrobial System in Kidney Transplant Recipients to Reduce Infection Risk. *Transplant. Proc.* **38**, 707–710 (2006).
 109. Chen, Y.-M. *et al.* Effectiveness of silver-impregnated central venous catheters for preventing catheter-related blood stream infections: a meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* **29**, 279–286 (2014).
 110. Lai, N. M. *et al.* Catheter impregnation, coating or bonding for reducing central venous catheter-related infections in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2016**, (2016).
 111. Wang, H. *et al.* Effectiveness of antimicrobial-coated central venous catheters for preventing catheter-related blood-stream infections with the implementation of bundles: a systematic review and network meta-analysis. *Ann. Intensive Care* **8**, 71 (2018).
 112. Krautheim, A. B., Jermann, T. H. M. & Bircher, A. J. Chlorhexidine anaphylaxis: case report and review of the literature. *Contact Dermatitis* **50**, 113–116 (2004).
 113. Riga, E. K., Vöhringer, M., Widyaya, V. T. & Lienkamp, K. Polymer-Based Surfaces Designed to Reduce Biofilm Formation: From Antimicrobial Polymers to Strategies for Long-Term Applications. *Macromol. Rapid Commun.* **38**, 1–18 (2017).
 114. Kébir, N., Kriegel, I., Estève, M. & Semetey, V. Preparation of bactericidal cationic PDMS surfaces using a facile and efficient approach. *Appl. Surf. Sci.* **360**, 866–874 (2016).
 115. Lin, J., Tiller, J. C., Lee, S. B., Lewis, K. & Klibanov, A. M. Insights into bactericidal action of surface-attached poly(vinyl-N-hexylpyridinium) chains. *Biotechnol. Lett.* **24**, 801–805 (2002).
 116. Flemming, R. G., Capelli, C. C., Cooper, S. L. & Proctor, R. A. Bacterial colonization of functionalized polyurethanes. *Biomaterials* **21**, 273–281 (2000).
 117. Jain, A. *et al.* Antimicrobial Polymers. *Adv. Healthc. Mater.* **3**, 1969–1985 (2014).
 118. Martinez, L. R. *et al.* Demonstration of Antibiofilm and Antifungal Efficacy of Chitosan against Candidal Biofilms, Using an In Vivo Central Venous Catheter Model. *J. Infect. Dis.* **201**, 1436–1440 (2010).
 119. Silva-Dias, A. *et al.* Anti-biofilm activity of low-molecular weight chitosan hydrogel against *Candida* species. *Med. Microbiol. Immunol.* **203**, 25–33 (2014).
 120. Bruenke, J., Roschke, I., Agarwal, S., Riemann, T. & Greiner, A. Quantitative Comparison of the Antimicrobial Efficiency of Leaching versus Nonleaching Polymer Materials. *Macromol. Biosci.* **16**, 647–654 (2016).
 121. Krikava, I. *et al.* The efficacy of a non-leaching antibacterial central venous catheter - a prospective, randomized, double-blind study. *Biomed. Pap.* **164**, 154–160 (2020).
 122. Zhang, X.-Y. *et al.* Antimicrobial Peptide-Conjugated Hierarchical Antifouling Polymer Brushes for Functionalized Catheter Surfaces. *Biomacromolecules* **20**, 4171–4179 (2019).
 123. Prijck, K. De *et al.* *Candida albicans* biofilm formation on peptide functionalized polydimethylsiloxane. *Biofouling* **26**, 269–275 (2010).
 124. Gott, V. L., Whiffen, J. D. & Dutton, R. C. Heparin Bonding on Colloidal Graphite Surfaces. *Science (80-.)*. **142**, 1297–1298 (1963).
 125. Shriver, Z., Capila, I., Venkataraman, G. & Sasisekharan, R. Heparin and Heparan Sulfate: Analyzing Structure and Microheterogeneity. in *Handbook of Experimental Pharmacology* 159–176 (2012). doi:10.1007/978-3-642-23056-1_8

126. Thunberg, L., Bäckström, G. & Lindahl, U. Further characterization of the antithrombin-binding sequence in heparin. *Carbohydr. Res.* **100**, 393–410 (1982).
127. Gray, E., Hogwood, J. & Mulloy, B. The Anticoagulant and Antithrombotic Mechanisms of Heparin. in *Heparin - A Century of Progress* (eds. Lever, R., Mulloy, B. & Page, C. P.) 43–61 (Springer Berlin Heidelberg, 2012). doi:10.1007/978-3-642-23056-1_3
128. Biran, R. & Pond, D. Heparin coatings for improving blood compatibility of medical devices. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **112**, 12–23 (2017).
129. Heyman, P. W., Cho, C. S., McRea, J. C., Olsen, D. B. & Kim, S. W. Heparinized polyurethanes: In vitro and in vivo studies. *J. Biomed. Mater. Res.* **19**, 419–436 (1985).
130. Gutowska, A. *et al.* Heparin release from thermosensitive polymer coatings: in vivo studies. *J. Biomed. Mater. Res.* **29**, 811–821 (1995).
131. Lin, J. Y., Nojiri, C., Okano, T. & Kim, S. W. Minimum Heparin Release Rate for Nonthrombogenicity. *ASAIO Trans.* **33**, 602–605 (1987).
132. Weitz, D. S. & Weitz, J. I. Update on heparin: what do we need to know? *J. Thromb. Thrombolysis* **29**, 199–207 (2010).
133. Liu, X. *et al.* Blood compatible materials: state of the art. *J. Mater. Chem. B* **2**, 5718–5738 (2014).
134. Manson, L., Weitz, J. I., Podor, T. J., Hirsh, J. & Young, E. The variable anticoagulant response to unfractionated heparin in vivo reflects binding to plasma proteins rather than clearance. *J. Lab. Clin. Med.* **130**, 649–655 (1997).
135. No Title. Available at: <https://www.teleflex.com/la/en/product-areas/vascular-access/central-venous-catheters/index.html>. (Accessed: 10th February 2022)
136. Krishnan, S., Weinman, C. J. & Ober, C. K. Advances in polymers for anti-biofouling surfaces. *J. Mater. Chem.* **18**, 3405 (2008).
137. Andrade, J. D., Hlady, V. & Wei, A. P. Adsorption of complex proteins at interfaces. *Pure Appl. Chem.* **64**, 1777–1781 (1992).
138. Hadesfandiari, N., Yu, K., Mei, Y. & Kizhakkedathu, J. N. Polymer brush-based approaches for the development of infection-resistant surfaces. *J. Mater. Chem. B* **2**, 4968 (2014).
139. Faustino, C. M. C., Lemos, S. M. C., Monge, N. & Ribeiro, I. A. C. A scope at antifouling strategies to prevent catheter-associated infections. *Adv. Colloid Interface Sci.* **284**, 102230 (2020).
140. Tang, Y. W., Santerre, J. P., Labow, R. S. & Taylor, D. G. Synthesis of surface-modifying macromolecules for use in segmented polyurethanes. *J. Appl. Polym. Sci.* **62**, 1133–1145 (1996).
141. Massa, T. M., Yang, M. L., Ho, J. Y. C., Brash, J. L. & Santerre, J. P. Fibrinogen surface distribution correlates to platelet adhesion pattern on fluorinated surface-modified polyetherurethane. *Biomaterials* **26**, 7367–7376 (2005).
142. Chapman, R. G. *et al.* Surveying for Surfaces that Resist the Adsorption of Proteins. *J. Am. Chem. Soc.* **122**, 8303–8304 (2000).
143. Ostuni, E., Chapman, R. G., Holmlin, R. E., Takayama, S. & Whitesides, G. M. A survey of structure-property relationships of surfaces that resist the adsorption of protein. *Langmuir* **17**, 5605–5620 (2001).
144. Leckband, D., Sheth, S. & Halperin, A. Grafted poly(ethylene oxide) brushes as nonfouling surface coatings. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* **10**, 1125–1147 (1999).

145. Halperin, A. Polymer Brushes that Resist Adsorption of Model Proteins: Design Parameters. *Langmuir* **15**, 2525–2533 (1999).
146. Jeon, S. I., Lee, J. H., Andrade, J. D. & De Gennes, P. G. Protein-surface interactions in the presence of polyethylene oxide. I. Simplified theory. *J. Colloid Interface Sci.* **142**, 149–158 (1991).
147. Jeon, S. . & Andrade, J. . Protein—surface interactions in the presence of polyethylene oxide. *J. Colloid Interface Sci.* **142**, 159–166 (1991).
148. Prime, K. L. & Whitesides, G. M. Adsorption of proteins onto surfaces containing end-attached oligo(ethylene oxide): a model system using self-assembled monolayers. *J. Am. Chem. Soc.* **115**, 10714–10721 (1993).
149. Park, K. D. *et al.* Bacterial adhesion on PEG modified polyurethane surfaces. *Biomaterials* **19**, 851–859 (1998).
150. Kawai, F. Microbial degradation of polyethers. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **58**, 30–38 (2002).
151. Branch, D. W., Wheeler, B. C., Brewer, G. J. & Leckband, D. E. Long-term stability of grafted polyethylene glycol surfaces for use with microstamped substrates in neuronal cell culture. *Biomaterials* **22**, 1035–1047 (2001).
152. Hamad, I., Hunter, A. C., Szebeni, J. & Moghimi, S. M. Poly(ethylene glycol)s generate complement activation products in human serum through increased alternative pathway turnover and a MASP-2-dependent process. *Mol. Immunol.* **46**, 225–232 (2008).
153. Wenande, E. & Garvey, L. H. Immediate-type hypersensitivity to polyethylene glycols: a review. *Clin. Exp. Allergy* **46**, 907–922 (2016).
154. Stone, C. A. *et al.* Immediate Hypersensitivity to Polyethylene Glycols and Polysorbates: More Common Than We Have Recognized. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* **7**, 1533–1540.e8 (2019).
155. Padfield, T., Winsløw, J., Pedersen, W. B. & Glastrup, J. Decomposition of Polyethylene Glycol (Peg) on Heating. *ICOM-CC (International Counc. Museums - Conserv. Committee) Conf.* 243–245 (1990).
156. Han, S., Kim, C. & Kwon, D. Thermal degradation of poly(ethyleneglycol). *Polym. Degrad. Stab.* **47**, 203–208 (1995).
157. Han, S., Kim, C. & Kwon, D. Thermal/oxidative degradation and stabilization of polyethylene glycol. *Polymer (Guildf)*. **38**, 317–323 (1997).
158. Barz, M., Luxenhofer, R., Zentel, R. & Vicent, M. J. Overcoming the PEG-addiction: well-defined alternatives to PEG, from structure–property relationships to better defined therapeutics. *Polym. Chem.* **2**, 1900 (2011).
159. Teodorescu, M. & Bercea, M. Poly(vinylpyrrolidone) – A Versatile Polymer for Biomedical and Beyond Medical Applications. *Polym. - Plast. Technol. Eng.* **54**, 923–943 (2015).
160. Franco, P. & De Marco, I. The Use of Poly(N-vinyl pyrrolidone) in the Delivery of Drugs: A Review. *Polymers (Basel)*. **12**, 1114 (2020).
161. Wu, Z. *et al.* Poly(N-vinylpyrrolidone)-modified poly(dimethylsiloxane) elastomers as anti-biofouling materials. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* **96**, 37–43 (2012).
162. Bridgett, M. J., Davies, M. C., Denyer, S. P. & Eldridge, P. R. In vitro assessment of bacterial adhesion to Hydromer®-coated cerebrospinal fluid shunts. *Biomaterials* **14**, 184–188 (1993).

163. Wetzels, G. M. . & Koole, L. H. Photoimmobilisation of poly(N-vinylpyrrolidinone) as a means to improve haemocompatibility of polyurethane biomaterials. *Biomaterials* **20**, 1879–1887 (1999).
164. Fundeanu, I., van der Mei, H. C., Schouten, A. J. & Busscher, H. J. Polyacrylamide brush coatings preventing microbial adhesion to silicone rubber. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* **64**, 297–301 (2008).
165. Fundeanu, I., Klee, D., Schouten, A. J., Busscher, H. J. & van der Mei, H. C. Solvent-free functionalization of silicone rubber and efficacy of PAAm brushes grafted from an amino-PPX layer against bacterial adhesion. *Acta Biomater.* **6**, 4271–4276 (2010).
166. Zhang, D., Lahasky, S. H., Guo, L., Lee, C.-U. & Lavan, M. Polypeptoid Materials: Current Status and Future Perspectives. *Macromolecules* **45**, 5833–5841 (2012).
167. Glassner, M., Vergaelen, M. & Hoogenboom, R. Poly(2-oxazoline)s: A comprehensive overview of polymer structures and their physical properties. *Polym. Int.* **67**, 32–45 (2018).
168. Lau, K. H. A. *et al.* Surface-Grafted Polysarcosine as a Peptoid Antifouling Polymer Brush. *Langmuir* **28**, 16099–16107 (2012).
169. Lehmann, T. & R  he, J. Polyethyloxazoline monolayers for polymer supported biomembrane models. *Macromol. Symp.* **142**, 1–12 (1999).
170. Zhang, N. *et al.* Tailored Poly(2-oxazoline) Polymer Brushes to Control Protein Adsorption and Cell Adhesion. *Macromol. Biosci.* **12**, 926–936 (2012).
171. Konradi, R., Pidhatika, B., M  hlebach, A. & Textor, M. Poly-2-methyl-2-oxazoline: A Peptide-like Polymer for Protein-Repellent Surfaces. *Langmuir* **24**, 613–616 (2008).
172. Ulbricht, J., Jordan, R. & Luxenhofer, R. On the biodegradability of polyethylene glycol, polypeptoids and poly(2-oxazoline)s. *Biomaterials* **35**, 4848–4861 (2014).
173. Ishihara, K. *et al.* Why do phospholipid polymers reduce protein adsorption? *J. Biomed. Mater. Res.* **39**, 323–330 (1998).
174. Wu, J., Lin, W., Wang, Z., Chen, S. & Chang, Y. Investigation of the Hydration of Nonfouling Material Poly(sulfobetaine methacrylate) by Low-Field Nuclear Magnetic Resonance. *Langmuir* **28**, 7436–7441 (2012).
175. Ishihara, K., Ueda, T. & Nakabayashi, N. Preparation of Phospholipid Polylners and Their Properties as Polymer Hydrogel Membranes. *Polym. J.* **22**, 355–360 (1990).
176. Feng, W. *et al.* Methacrylate polymer layers bearing poly(ethylene oxide) and phosphorylcholine side chains as non-fouling surfaces: In vitro interactions with plasma proteins and platelets. *Acta Biomater.* **7**, 3692–3699 (2011).
177. Ishihara, K. *et al.* Hemocompatibility of human whole blood on polymers with a phospholipid polar group and its mechanism. *J. Biomed. Mater. Res.* **26**, 1543–1552 (1992).
178. Lewis, A. L. *et al.* Crosslinkable coatings from phosphorylcholine-based polymers. *Biomaterials* **22**, 99–111 (2001).
179. Gao, B. *et al.* Grafting of phosphorylcholine functional groups on polycarbonate urethane surface for resisting platelet adhesion. *Mater. Sci. Eng. C* **33**, 2871–2878 (2013).
180. Korematsu, A., Takemoto, Y., Nakaya, T. & Inoue, H. Synthesis, characterization and platelet adhesion of segmented polyurethanes grafted phospholipid analogous vinyl monomer on surface. *Biomaterials* **23**, 263–271 (2002).

181. Hirota, K., Murakami, K., Nemoto, K. & Miyake, Y. Coating of a surface with 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC) co-polymer significantly reduces retention of human pathogenic microorganisms. *FEMS Microbiol. Lett.* **248**, 37–45 (2005).
182. Fujii, K. *et al.* Prevention of Biofilm Formation with a Coating of 2-Methacryloyloxyethyl Phosphorylcholine Polymer. *J. Vet. Med. Sci.* **70**, 167–173 (2008).
183. Asif, S. *et al.* Validation of an MPC Polymer Coating to Attenuate Surface-Induced Crosstalk between the Complement and Coagulation Systems in Whole Blood in In Vitro and In Vivo Models. *Macromol. Biosci.* **19**, 1800485 (2019).
184. Cheng, G., Zhang, Z., Chen, S., Bryers, J. D. & Jiang, S. Inhibition of bacterial adhesion and biofilm formation on zwitterionic surfaces. *Biomaterials* **28**, 4192–4199 (2007).
185. Li, G. *et al.* Ultralow Fouling Zwitterionic Polymers Grafted from Surfaces Covered with an Initiator via an Adhesive Mussel Mimetic Linkage. *J. Phys. Chem. B* **112**, 15269–15274 (2008).
186. Liu, P.-S. *et al.* Grafting of Zwitterion from Cellulose Membranes via ATRP for Improving Blood Compatibility. *Biomacromolecules* **10**, 2809–2816 (2009).
187. Zhang, Z., Chao, T., Chen, S. & Jiang, S. Superlow Fouling Sulfobetaine and Carboxybetaine Polymers on Glass Slides. *Langmuir* **22**, 10072–10077 (2006).
188. Shan, B., Yan, H., Shen, J. & Lin, S. Ozone-induced grafting of a sulfoammonium zwitterionic polymer onto low-density polyethylene film for improving hemocompatibility. *J. Appl. Polym. Sci.* **101**, 3697–3703 (2006).
189. Li, G. *et al.* Ultra low fouling zwitterionic polymers with a biomimetic adhesive group. *Biomaterials* **29**, 4592–4597 (2008).
190. Smith, R. S. *et al.* Vascular catheters with a nonleaching poly-sulfobetaine surface modification reduce thrombus formation and microbial attachment. *Sci. Transl. Med.* **4**, (2012).
191. Zhang, Z., Chen, S. & Jiang, S. Dual-Functional Biomimetic Materials: Nonfouling Poly(carboxybetaine) with Active Functional Groups for Protein Immobilization. *Biomacromolecules* **7**, 3311–3315 (2006).
192. Zhang, Z. *et al.* Nonfouling Behavior of Polycarboxybetaine-Grafted Surfaces: Structural and Environmental Effects. *Biomacromolecules* **9**, 2686–2692 (2008).
193. Vaisocherová, H. *et al.* Ultralow Fouling and Functionalizable Surface Chemistry Based on a Zwitterionic Polymer Enabling Sensitive and Specific Protein Detection in Undiluted Blood Plasma. *Anal. Chem.* **80**, 7894–7901 (2008).
194. Zhang, L. *et al.* Zwitterionic hydrogels implanted in mice resist the foreign-body reaction. *Nat. Biotechnol.* **31**, 553–556 (2013).
195. Robinson, K. J. *et al.* Comparison between polyethylene glycol and zwitterionic polymers as antifouling coatings on wearable devices for selective antigen capture from biological tissue. *Biointerphases* **10**, 04A305 (2015).
196. Ladd, J., Zhang, Z., Chen, S., Hower, J. C. & Jiang, S. Zwitterionic Polymers Exhibiting High Resistance to Nonspecific Protein Adsorption from Human Serum and Plasma. *Biomacromolecules* **9**, 1357–1361 (2008).
197. Wu, L., Jasinski, J. & Krishnan, S. Carboxybetaine, sulfobetaine, and cationic block copolymer coatings: A comparison of the surface properties and antibiofouling behavior. *J. Appl. Polym. Sci.* **124**, 2154–2170 (2012).

198. Junter, G.-A., Thébault, P. & Lebrun, L. Polysaccharide-based antibiofilm surfaces. *Acta Biomater.* **30**, 13–25 (2016).
199. Zia, F., Zia, K. M., Zuber, M., Tabasum, S. & Rehman, S. Heparin based polyurethanes: A state-of-the-art review. *Int. J. Biol. Macromol.* **84**, 101–111 (2016).
200. Baldwin, A. D. & Kiick, K. L. Polysaccharide-modified synthetic polymeric biomaterials. *Biopolymers* **94**, 128–140 (2010).
201. Reitsma, S., Slaaf, D. W., Vink, H., van Zandvoort, M. A. M. J. & oude Egbrink, M. G. A. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. *Pflügers Arch. - Eur. J. Physiol.* **454**, 345–359 (2007).
202. Österberg, E. *et al.* Comparison of polysaccharide and poly(ethylene glycol) coatings for reduction of protein adsorption on polystyrene surfaces. *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.* **77**, 159–169 (1993).
203. Mussard, W., Kebir, N., Kriegel, I., Estève, M. & Semetey, V. Facile and efficient control of Bioadhesion on poly(dimethylsiloxane) by using a biomimetic approach. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **50**, 10871–10874 (2011).
204. Chauhan, A. *et al.* Preventing biofilm formation and associated occlusion by biomimetic glycocalyxlike polymer in central venous catheters. *J. Infect. Dis.* **210**, 1347–1356 (2014).
205. Heinze, T., Liebert, T., Heublein, B. & Hornig, S. Functional Polymers Based on Dextran. in *Polysaccharides II* 199–291 (Springer Berlin Heidelberg). doi:10.1007/12_100
206. Ombelli, M. *et al.* Competitive protein adsorption on polysaccharide and hyaluronate modified surfaces. *Biofouling* **27**, 505–518 (2011).
207. Marchant, R. E., Yuan, S. & Szakalas-Gratzl, G. Interactions of plasma proteins with a novel polysaccharide surfactant physisorbed to polyethylene. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* **6**, 549–564 (1995).
208. Coll Ferrer, M. C., Yang, S., Eckmann, D. M. & Composto, R. J. Creating Biomimetic Polymeric Surfaces by Photochemical Attachment and Patterning of Dextran. *Langmuir* **26**, 14126–14134 (2010).
209. Liu, Y., Chang, C.-P. & Sun, T. Dopamine-Assisted Deposition of Dextran for Nonfouling Applications. *Langmuir* **30**, 3118–3126 (2014).
210. Massia, S. P., Stark, J. & Letbetter, D. S. Surface-immobilized dextran limits cell adhesion and spreading. *Biomaterials* **21**, 2253–2261 (2000).
211. Monchaux, E. & Vermette, P. Development of Dextran-Derivative Arrays To Identify Physicochemical Properties Involved in Biofouling from Serum. *Langmuir* **23**, 3290–3297 (2007).
212. Shi, Z., Neoh, K. G., Kang, E.-T., Poh, C. & Wang, W. Titanium with Surface-Grafted Dextran and Immobilized Bone Morphogenetic Protein-2 for Inhibition of Bacterial Adhesion and Enhancement of Osteoblast Functions. *Tissue Eng. Part A* **15**, 417–426 (2009).
213. Perfusion Tubing. Available at: <https://www.livanova.com/en-us/home/cardiopulmonary/perfusion-tubing/tubings>. (Accessed: 1st June 2022)
214. Hoel, T. N. *et al.* In vitro evaluation of PHISIO-coated sets for pediatric cardiac surgery. *Scand. Cardiovasc. J.* **43**, 129–135 (2009).
215. Reser, D. *et al.* Retrospective analysis of outcome data with regards to the use of Phisio[®]-, Bioline[®]- or Softline[®]-coated cardiopulmonary bypass circuits in cardiac surgery. *Perfusion* **27**,

- 530–534 (2012).
216. Boardman, A. K., Allison, S., Sharon, A. & Sauer-Budge, A. F. Comparison of anti-fouling surface coatings for applications in bacteremia diagnostics. *Anal. Methods* **5**, 273–280 (2013).
 217. Ullman, A. J., Bulmer, A. W. C., Dargaville, T. R., Rickard, C. M. & Chopra, V. Antithrombogenic peripherally inserted central catheters: overview of efficacy and safety. *Expert Rev. Med. Devices* **16**, 25–33 (2019).
 218. Mannarino, M. M., Donahue, D., Bassett, M. & Biggins, J. A Novel Thromboresistant Hydrogel Material for Vascular Access. 7 Available at: <https://www.accessvascularinc.com/s/ML-0004RevBANovelThromboresistantHydrogelMaterialEvaluationforVAWhitePaper.pdf>. (Accessed: 1st June 2022)
 219. HYDAK® is Biocoat's proprietary hydrophilic coating technology used in interventional medical devices. Available at: <https://biocoat.com/hydak-coating-technology/>. (Accessed: 1st June 2022)
 220. Kocakulak, M. *et al.* Investigation of Blood Compatibility of PMEA Coated Extracorporeal Circuits. *J. Bioact. Compat. Polym.* **17**, 343–356 (2002).
 221. Tanabe, H. *et al.* Vascular endothelium damage from catheter-induced mechanical stimulation causes catheter sleeve formation in a rabbit model. *J. Vasc. Access* **21**, 379–386 (2020).
 222. Stallard, C. P., McDonnell, K. A., Onayemi, O. D., O'Gara, J. P. & Dowling, D. P. Evaluation of Protein Adsorption on Atmospheric Plasma Deposited Coatings Exhibiting Superhydrophilic to Superhydrophobic Properties. *Biointerphases* **7**, 31 (2012).
 223. Dong Keun Han, Seo Young Jeong, Young Ha Kim & Byoung Goo Min. Surface characteristics and blood compatibility of polyurethanes grafted by perfluoroalkyl chains. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* **3**, 229–241 (1992).
 224. Tang, Y. W., Santerre, J. P., Labow, R. S. & Taylor, D. G. Application of macromolecular additives to reduce the hydrolytic degradation of polyurethanes by lysosomal enzymes. *Biomaterials* **18**, 37–45 (1997).
 225. Tang, Y. W., Santerre, J. P., Labow, R. S. & Taylor, D. G. Use of surface-modifying macromolecules to enhance the biostability of segmented polyurethanes. *J. Biomed. Mater. Res.* **35**, 371–381 (1997).
 226. Jahangir, A. R. *et al.* Fluorinated surface-modifying macromolecules: Modulating adhesive protein and platelet interactions on a polyether-urethane. *J. Biomed. Mater. Res.* **60**, 135–147 (2002).
 227. Lareau, R., Bell, B. & Santerre, J. P. CATHETERS WITH FLUOROPOLYMER ADDITIVES. (2013).
 228. BioFlo PICC Promotional Brochure. Available at: https://www.angiodynamics.com/wp-content/uploads/2020/10/BioFlo_PICC_Promotional_Literature-194759.pdf. (Accessed: 1st June 2022)
 229. Byrom, M. J., Ng, M. K. C. & Bannon, P. G. Biomechanics and biocompatibility of the perfect conduit-can we build one? *Ann. Cardiothorac. Surg.* **2**, 435–43 (2013).
 230. Toes, G. . *et al.* Superhydrophobic modification fails to improve the performance of small diameter expanded polytetrafluoroethylene vascular grafts. *Biomaterials* **23**, 255–262 (2002).
 231. Hu, R. *et al.* Silver–Zwitterion Organic–Inorganic Nanocomposite with Antimicrobial and Antiadhesive Capabilities. *Langmuir* **29**, 3773–3779 (2013).

232. Hydrocath Assure™ Central Venous Catheter - Brochure. Available at: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwjwq4jAjo34AhUtR_EDHQbfDFYQFnoECAUQAQ&url=https%3A%2F%2Fekatalog.lkpp.go.id%2Fcommon.blob.filedownloader%2Fdownload%3Fid%3D9a21c6ba3f9d508ae1c17b3643ea9ff5cffe3512f7258e5f6e907faee. (Accessed: 1st June 2022)
233. Moss, H. A. *et al.* A central venous catheter coated with benzalkonium chloride for the prevention of catheter-related microbial colonization. *Eur. J. Anaesthesiol.* **17**, 680–687 (2000).
234. Carpenter, A. W. & Schoenfisch, M. H. Nitric oxide release: Part II. Therapeutic applications. *Chem. Soc. Rev.* **41**, 3742 (2012).
235. Loscalzo, J. Nitric Oxide Insufficiency, Platelet Activation, and Arterial Thrombosis. *Circ. Res.* **88**, 756–762 (2001).
236. Ghaffari, A., Miller, C. C., McMullin, B. & Ghahary, A. Potential application of gaseous nitric oxide as a topical antimicrobial agent. *Nitric Oxide* **14**, 21–29 (2006).
237. Plate, L. & Marletta, M. A. Nitric Oxide Modulates Bacterial Biofilm Formation through a Multicomponent Cyclic-di-GMP Signaling Network. *Mol. Cell* **46**, 449–460 (2012).
238. Barraud, N., Kelso, M., Rice, S. & Kjelleberg, S. Nitric Oxide: A Key Mediator of Biofilm Dispersal with Applications in Infectious Diseases. *Curr. Pharm. Des.* **21**, 31–42 (2014).
239. Wo, Y. *et al.* Reduction of Thrombosis and Bacterial Infection via Controlled Nitric Oxide (NO) Release from S -Nitroso- N -acetylpenicillamine (SNAP) Impregnated CarboSil Intravascular Catheters. *ACS Biomater. Sci. Eng.* **3**, 349–359 (2017).
240. Hoque, J., Ghosh, S., Paramanandham, K. & Haldar, J. Charge-Switchable Polymeric Coating Kills Bacteria and Prevents Biofilm Formation in Vivo. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **11**, 39150–39162 (2019).
241. Zhang, Y. *et al.* Self-adaptive antibacterial surfaces with bacterium-triggered antifouling-bactericidal switching properties. *Biomater. Sci.* **8**, 997–1006 (2020).
242. Rhoné, B. Etude de la réactivité des uréthanes et polyuréthanes : application aux dispositifs médicaux. (Université Pierre et Marie Curie, 2016).
243. Denes, F. S. & Manolache, S. Macromolecular plasma-chemistry: an emerging field of polymer science. *Prog. Polym. Sci.* **29**, 815–885 (2004).
244. Cho, D. L. & Yasuda, H. Influence of geometric factors of the substrate on hydrophilic surface modification of polyurethane sponges by plasma treatment. *J. Vac. Sci. Technol. A Vacuum, Surfaces, Film.* **4**, 2307–2316 (1986).
245. Lam, M., Moris, V., Humblot, V., Migonney, V. & Falentin-Daudre, C. A simple way to graft a bioactive polymer – Polystyrene sodium sulfonate on silicone surfaces. *Eur. Polym. J.* **128**, 109608 (2020).
246. Inoue, H., Fujimoto, K., Uyama, Y. & Ikada, Y. Ex vivo and in vivo evaluation of the blood compatibility of surface-modified polyurethane catheters. *J. Biomed. Mater. Res.* **35**, 255–264 (1997).
247. Archambault, J. G. & Brash, J. L. Protein repellent polyurethane-urea surfaces by chemical grafting of hydroxyl-terminated poly(ethylene oxide): effects of protein size and charge. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* **33**, 111–120 (2004).
248. Archambault, J. G. & Brash, J. L. Protein resistant polyurethane surfaces by chemical grafting of

- PEO: amino-terminated PEO as grafting reagent. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* **39**, 9–16 (2004).
249. Lopez-Donaire, M. L. & Santerre, J. P. Surface modifying oligomers used to functionalize polymeric surfaces: Consideration of blood contact applications. *J. Appl. Polym. Sci.* **131**, n/a–n/a (2014).
 250. Desai, N. P. & Hubbell, J. A. Solution technique to incorporate polyethylene oxide and other water-soluble polymers into surfaces of polymeric biomaterials. *Biomaterials* **12**, 144–153 (1991).
 251. Meng, Z. X. *et al.* Immobilizing natural macromolecule on PLGA electrospun nanofiber with surface entrapment and entrapment-graft techniques. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* **94**, 44–50 (2012).
 252. Khandwekar, A. P. *et al.* TecoflexTM functionalization by curdlan and its effect on protein adsorption and bacterial and tissue cell adhesion. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* **20**, 1115–1129 (2009).
 253. Meng, B., Wang, X. H., Cui, F. Z., Dong, H. Y. & Yu, F. A New Method of Heparinizing PLLA Film by Surface Entrapment. *J. Bioact. Compat. Polym.* **19**, 131–143 (2004).
 254. Khandwekar, A. P., Patil, D. P., Shouche, Y. & Doble, M. Surface Engineering of Polycaprolactone by Biomacromolecules and their Blood Compatibility. *J. Biomater. Appl.* **26**, 227–252 (2011).
 255. Jiao, Y., Liu, Z., Shao, X. & Zhou, C. Protein adsorption and cytocompatibility of poly(L-lactic acid) surfaces modified with biomacromolecules. *J. Appl. Polym. Sci.* **125**, E501–E510 (2012).
 256. Nojiri, C. *et al.* Blood compatibility of PEO grafted polyurethane and HEMA/styrene block copolymer surfaces. *J. Biomed. Mater. Res.* **24**, 1151–1171 (1990).
 257. Li, Z. . & Ruckenstein, E. Two liquid adsorptive entrapment of a pluronic polymer into the surface of polyaniline films. *J. Colloid Interface Sci.* **264**, 370–377 (2003).
 258. Reddy, T. T., Kano, A., Maruyama, A., Hadano, M. & Takahara, A. Thermosensitive Transparent Semi-Interpenetrating Polymer Networks for Wound Dressing and Cell Adhesion Control. *Biomacromolecules* **9**, 1313–1321 (2008).
 259. Thimma Reddy, T., Kano, A., Maruyama, A., Hadano, M. & Takahara, A. Synthesis and characterization of semi-interpenetrating polymer networks based on polyurethane and N - isopropylacrylamide for wound dressing. *J. Biomed. Mater. Res. Part B Appl. Biomater.* **88B**, 32–40 (2009).
 260. Iwasaki, Y., Aiba, Y., Morimoto, N., Nakabayashi, N. & Ishihara, K. Semi-interpenetrating polymer networks composed of biocompatible phospholipid polymer and segmented polyurethane. *J. Biomed. Mater. Res.* **52**, 701–708 (2000).
 261. Morimoto, N., Iwasaki, Y., Nakabayashi, N. & Ishihara, K. Physical properties and blood compatibility of surface-modified segmented polyurethane by semi-interpenetrating polymer networks with a phospholipid polymer. *Biomaterials* **23**, 4881–4887 (2002).
 262. Chang, Y. *et al.* Development of Biocompatible Interpenetrating Polymer Networks Containing a Sulfobetaine-Based Polymer and a Segmented Polyurethane for Protein Resistance. *Biomacromolecules* **8**, 122–127 (2007).
 263. Lee, J. H., Ju, Y. M., Lee, W. K., Park, K. D. & Kim, Y. H. Platelet adhesion onto segmented polyurethane surfaces modified by PEO- and sulfonated PEO-containing block copolymer additives. *J. Biomed. Mater. Res.* **40**, 314–323 (1998).

264. Lee, J. H., Ju, Y. M. & Kim, D. M. Platelet adhesion onto segmented polyurethane film surfaces modified by addition and crosslinking of PEO-containing block copolymers. *Biomaterials* **21**, 683–691 (2000).
265. Freij-Larsson, C., Jannasch, P. & Wesslén, B. Polyurethane surfaces modified by amphiphilic polymers: effects on protein adsorption. *Biomaterials* **21**, 307–315 (2000).
266. Tan, J. & L. Brash, J. Nonfouling biomaterials based on polyethylene oxide-containing amphiphilic triblock copolymers as surface modifying additives: Synthesis and characterization of copolymers and surface properties of copolymer–polyurethane blends. *J. Appl. Polym. Sci.* **108**, 1617–1628 (2008).
267. Tan, J., McClung, W. G. & Brash, J. L. Nonfouling biomaterials based on polyethylene oxide-containing amphiphilic triblock copolymers as surface modifying additives: Protein adsorption on PEO-copolymer/polyurethane blends. *J. Biomed. Mater. Res. Part A* **85A**, 873–880 (2008).
268. Tan, J. & Brash, J. L. Nonfouling biomaterials based on polyethylene oxide-containing amphiphilic triblock copolymers as surface modifying additives: Adsorption of proteins from human plasma to copolymer/polyurethane blends. *J. Biomed. Mater. Res. Part A* **90A**, 196–204 (2009).
269. Gökaltun, A., Kang, Y. B., Yarmush, M. L., Usta, O. B. & Asatekin, A. Simple Surface Modification of Poly(dimethylsiloxane) via Surface Segregating Smart Polymers for Biomicrofluidics. *Sci. Rep.* **9**, 7377 (2019).
270. Xu, M., Shi, X., Chen, H. & Xiao, T. Synthesis and enrichment of a macromolecular surface modifier PP-b-PVP for polypropylene. *Appl. Surf. Sci.* **256**, 3240–3244 (2010).
271. Xu, M. *et al.* Surface biocompatible modification of polypropylene by entrapment of polypropylene-block-poly(vinylpyrrolidone). *Colloids Surfaces B Biointerfaces* **80**, 200–205 (2010).
272. Hasegawa, T., Iwasaki, Y. & Ishihara, K. Preparation and performance of protein-adsorption-resistant asymmetric porous membrane composed of polysulfone/phospholipid polymer blend. *Biomaterials* **22**, 243–251 (2001).
273. Asanuma, Y., Inoue, Y., Yusa, S. & Ishihara, K. Hybridization of poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine-block-2-ethylhexyl methacrylate) with segmented polyurethane for reducing thrombogenicity. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* **108**, 239–245 (2013).
274. Iwasaki, Y., Sawada, S., Ishihara, K., Khang, G. & Lee, H. B. Reduction of surface-induced inflammatory reaction on PLGA/MPC polymer blend. *Biomaterials* **23**, 3897–3903 (2002).
275. AMIJI, M. & PARK, K. Prevention of protein adsorption and platelet adhesion on surfaces by PEO/PPO/PEO triblock copolymers. *Biomaterials* **13**, 682–692 (1992).
276. Bohner, M., Ring, T. A., Rapoport, N. & Caldwell, K. D. Fibrinogen adsorption by PS latex particles coated with various amounts of a PEO/PPO/PEO triblock copolymer. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* **13**, 732–745 (2002).
277. Nejadnik, M. R., van der Mei, H. C., Norde, W. & Busscher, H. J. Bacterial adhesion and growth on a polymer brush-coating. *Biomaterials* **29**, 4117–4121 (2008).
278. Nejadnik, M. R. *et al.* Bacterial colonization of polymer brush-coated and pristine silicone rubber implanted in infected pockets in mice. *J. Antimicrob. Chemother.* **62**, 1323–1325 (2008).
279. Peng, B. *et al.* Adsorption kinetics and stability of poly(ethylene oxide)-block-polystyrene micelles on polystyrene surface. *Polymer (Guildf)*. **54**, 5779–5789 (2013).

280. Popelka, Š., Machová, L. & Rypáček, F. Adsorption of poly(ethylene oxide)–block–polylactide copolymers on polylactide as studied by ATR-FTIR spectroscopy. *J. Colloid Interface Sci.* **308**, 291–299 (2007).
281. Třesohlavá, E., Popelka, Š., Machová, L. & Rypáček, F. Modification of Polylactide Surfaces with Lactide-Ethylene Oxide Functional Block Copolymers: Accessibility of Functional Groups. *Biomacromolecules* **11**, 68–75 (2010).
282. Keum, H. *et al.* Prevention of Bacterial Colonization on Catheters by a One-Step Coating Process Involving an Antibiofouling Polymer in Water. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **9**, 19736–19745 (2017).
283. Faure, E. *et al.* Catechols as versatile platforms in polymer chemistry. *Prog. Polym. Sci.* **38**, 236–270 (2013).
284. Lee, H., Dellatore, S. M., Miller, W. M. & Messersmith, P. B. Mussel-Inspired Surface Chemistry for Multifunctional Coatings. *Science* (80-.). **318**, 426–430 (2007).
285. Dreyer, D. R., Miller, D. J., Freeman, B. D., Paul, D. R. & Bielawski, C. W. Perspectives on poly(dopamine). *Chem. Sci.* **4**, 3796 (2013).
286. Pop-Georgievski, O. *et al.* Biomimetic non-fouling surfaces: extending the concepts. *J. Mater. Chem. B* **1**, 2859 (2013).
287. Hecker, M., Ting, M. & Malmström, J. Simple Coatings to Render Polystyrene Protein Resistant. *Coatings* **8**, 55 (2018).
288. Sundaram, H. S. *et al.* Achieving One-Step Surface Coating of Highly Hydrophilic Poly(Carboxybetaine Methacrylate) Polymers on Hydrophobic and Hydrophilic Surfaces. *Adv. Mater. Interfaces* **1**, 1400071 (2014).
289. Gong, Y.-K., Liu, L.-P. & Messersmith, P. B. Doubly Biomimetic Catecholic Phosphorylcholine Copolymer: A Platform Strategy for Fabricating Antifouling Surfaces. *Macromol. Biosci.* **12**, 979–985 (2012).
290. Patil, N., Falentin-Daudré, C., Jérôme, C. & Detrembleur, C. Mussel-inspired protein-repelling ambivalent block copolymers: controlled synthesis and characterization. *Polym. Chem.* **6**, 2919–2933 (2015).
291. Cao, T., Yin, W., Armstrong, J. L. & Webber, S. E. Adsorption of Photoactive Amphiphilic Polymers onto Hydrophobic Polymer Films: Polystyrene-block-poly(2-vinylnaphthalene)-block-poly(methacrylic acid). *Langmuir* **10**, 1841–1847 (1994).

Chapitre 2 Généralités sur les polyuréthanes et caractérisation de la matrice

2.1 Généralités sur les polyuréthanes

2.1.1 Définition, historique et types de PUs

Les polyuréthanes (PU) sont une famille de polymères très diverse caractérisée par la présence de multiples groupes uréthane – aussi appelés carbamates – dans leur chaîne (Figure 2.1). Contrairement à d'autres polymères classiques comme le polystyrène ou le polyéthylène, les PU ne sont pas synthétisés à partir d'un seul monomère, mais plutôt par la réaction entre des molécules comportant plusieurs groupes isocyanates ($R-N=C=O$) et des polyols – c'est-à-dire une polyaddition. Ces deux monomères peuvent eux-mêmes comporter plusieurs autres groupes fonctionnels, comme des éthers, esters, carbonates et segments aromatiques.^{1,2} La grande variété de monomères disponibles et leurs combinaisons permet d'obtenir une grande famille de PUs utilisés pour une vaste gamme de domaines.

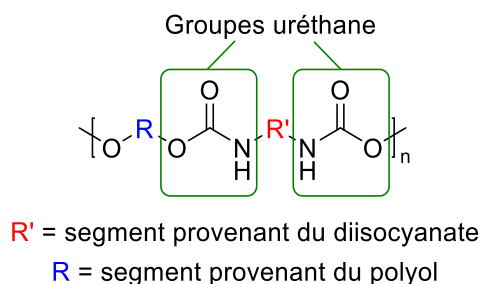


Figure 2.1 Structure générale d'un polyuréthane.

La première synthèse de polyuréthanes a été publiée par Otto Bayer en 1937,³ suite à ses efforts de recherche afin de développer des fibres pour concurrencer le Nylon. Initialement utilisé comme revêtements et comme remplacement de la gomme pendant la Seconde Guerre mondiale, aujourd'hui les polyuréthanes sont presque omniprésents dans nos vies. On peut en trouver sous forme de mousses flexibles dans nos matelas, chaises et éponges, ou de mousses rigides comme des panneaux d'isolation. Sans compter les mousses, les polyuréthanes sont utilisés sous forme de résines thermoplastiques qui trouvent des applications très variées, comme la fabrication de roues et roulettes, de produits textiles (Lycra®) ou de films plastiques. Ils sont aussi présents dans des colles et peintures. Des PUs sous forme d'élastomères sont également appliqués dans les biomatériaux.^{1,2} La Figure 2.2 présente les applications les plus courantes des polyuréthanes en France selon une étude de l'Agence de la transition écologique (ADEME) en 2014.⁴

Comme la polymérisation des polyuréthanes est un processus de polyaddition entre deux types de monomères différents, il est nécessaire que ces monomères comportent au moins deux unités du groupe fonctionnel réactif. Si un monomère comporte trois ou plus groupes alcool ou isocyanate, le PU résultant sera réticulé. Normalement, ce sont les alcools les groupes multifonctionnels (d'où la désignation générique polyols). Les propriétés des monomères vont définir les caractéristiques du polymère résultant – les polyols avec trois groupes alcool et masses molaires élevées donnent des mousses souples, tandis que les mousses plus rigides sont obtenues si des polyols de faible masse molaire avec un grand nombre de groupes alcool sont utilisés.

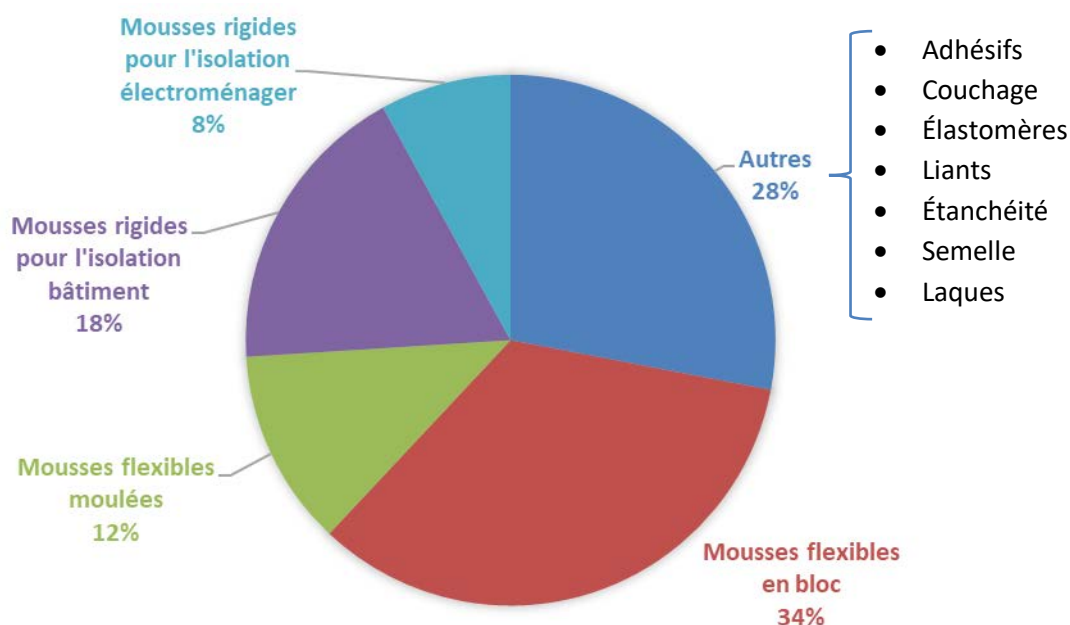


Figure 2.2 Applications le plus courants des polyuréthanes en France selon l'ADEME. ⁴

Une deuxième classe de PU très importante sont les polyuréthanes thermoplastiques (TPU). Contrairement aux mousses, qui ont des chaînes réticulées, les TPU sont majoritairement composés par des chaînes linéaires – obtenues à partir de diols et diisocyanates – et, comme le nom le suggère, peuvent être fondus et mis en forme par des techniques de plasturgie. Il est ce type de polyuréthane qui est utilisé dans la fabrication des cathéters et qui sera discuté plus en détails dans la section suivante.

2.1.2 Structure, synthèse et formulation des TPUs

2.1.2.1 Structure et morphologie des TPUs

Les TPUs employés dans la fabrication de cathéters sont fabriqués utilisant des macrodiols à faible masse molaire (entre 400 et 6000 g/mol)⁵ et des diisocyanates de faible masse molaire. Les macrodiols employés normalement ont des températures de transition vitreuse (T_g) en dessous de la température ambiante et donnent de la flexibilité au polyuréthane, étant donc appelés de segments mous ou de segments souples. Les diisocyanates, à leur tour, forment des domaines vitreux ou cristallins, étant appelés de segments rigides. Des diols ou diamines à faible masse molaire, comme le 1,4-butanediol, sont aussi ajoutés à la formulation comme extenseurs de chaîne pour allonger les segments rigides (Figure 2.3). Les polyuréthanes avec ces caractéristiques sont aussi connus comme polyuréthanes segmentés.

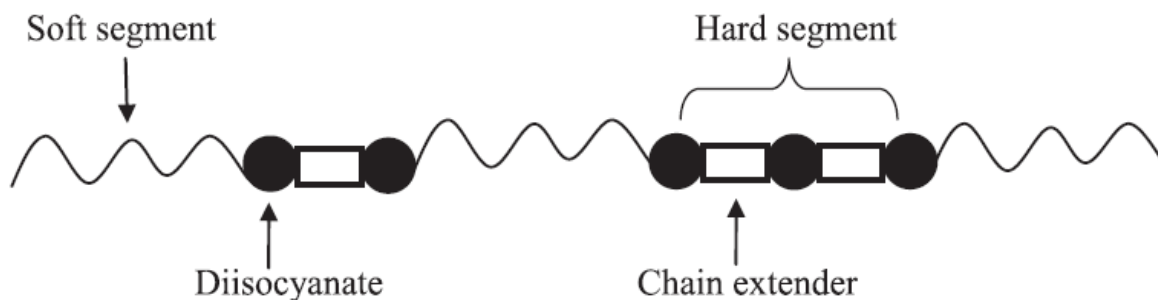


Figure 2.3 Schéma de la structure d'un polyuréthane segmenté (adapté de ⁶).

Habituellement, les segments souples et rigides sont thermodynamiquement incompatibles et forment des phases séparées dans la structure du PU (Figure 2.4). Pour des quantités de segments rigides faibles, des domaines rigides ordonnés et discrets sont formés dans une phase continue et amorphe de segments souples. Ces domaines rigides agissent comme points de réticulation physique, permettant l'obtention d'élastomères thermoplastiques. Avec l'augmentation de la contribution des segments rigides sur la chaîne, les domaines rigides peuvent devenir la phase continue.⁷ Les phases formées sont dynamiques et peuvent se réorganiser en d'autres configurations quand le polymère est soumis à des contraintes ou à la chaleur.^{8,9}

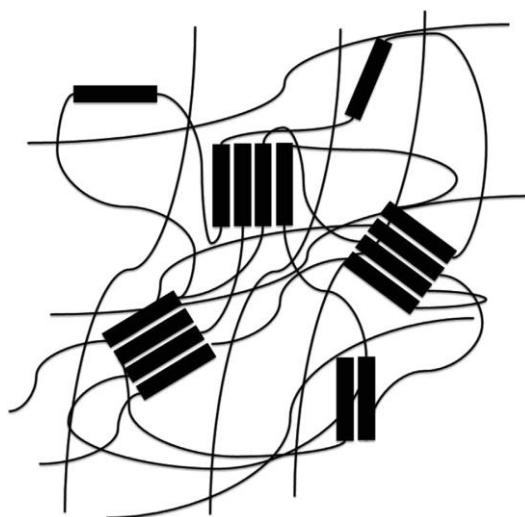


Figure 2.4 Représentation schématique des microphases formées par les segments mous (traits fins) et les segments rigides (traits épais) au sein d'un polyuréthane segmenté (adapté de ⁵).

La nature chimique des segments et leur compatibilité sont des paramètres très importants pour déterminer le degré de ségrégation de phases. Par exemple, Lee *et al* ont fait varier la nature du macrodiol en gardant sa masse molaire et ont observé que les segments rigides utilisés étaient plus miscibles – c'est-à-dire une moindre séparation de phases – avec des polycarbonates et polyester qu'avec des polyéthers.¹⁰ Hwang *et al* ont étudié un segment rigide avec la même composition, mais ont testé différents types de polyéthers. Ils ont observé un degré de séparation de phases décroissant dans l'ordre poly(oxyde de tétraméthylène) (PTMO) > poly(oxyde de propylène) (PPO) > poly(oxyde d'éthylène) (PEO).¹¹

D'autres facteurs sont aussi importants pour le degré de ségrégation au sein des TPUs, comme la taille des segments, leur distribution au long de la chaîne et l'histoire thermique du polymère. Une

discussion approfondie sur l'impact de chacun de ces paramètres sur la formation des microphases peut être trouvée dans Yilgör *et al.*⁶

2.1.2.2 Synthèse et formulation des polyuréthanes

Aujourd'hui, les réglementations sont de plus en plus restrictives concernant l'utilisation de réactifs toxiques comme les isocyanates et plusieurs voies de synthèses alternatives pour l'obtention de polyuréthanes ont été développées.^{12,13} Cependant, la polyaddition entre diisocyanates et polyols reste largement utilisée, étant la voie historiquement utilisée pour la synthèse de PUs.

Si la réaction entre des groupes alcool et isocyanates est majoritaire pendant la préparation des polyuréthanes, elle n'est pas la seule qui peut y avoir lieu (Figure 2.5). D'autres espèces hydrogénées peuvent aussi réagir avec les isocyanates. Si des amines primaires ou secondaires sont présentes dans le milieu réactionnel (comme extenseurs de chaîne), on obtient des urées asymétriques.

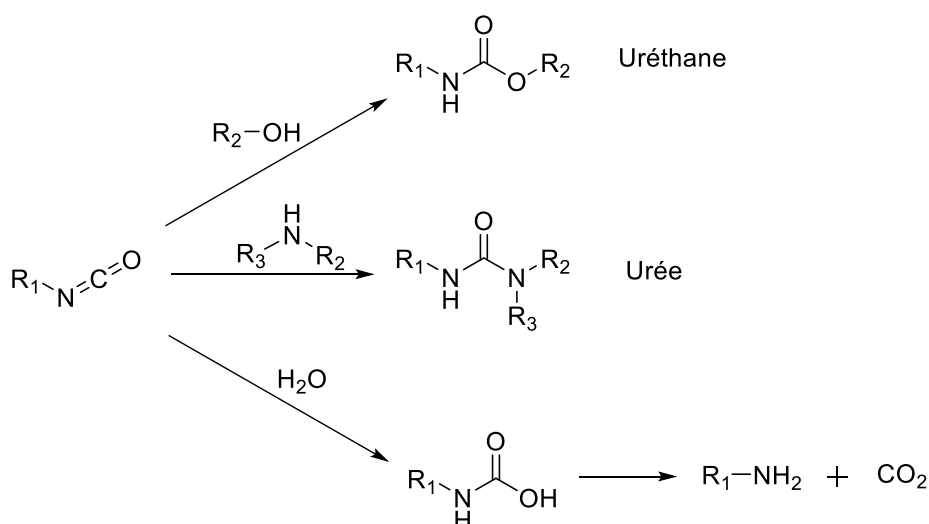


Figure 2.5 Réactions courantes dans la synthèse de polyuréthanes.

Les isocyanates peuvent aussi réagir rapidement avec de l'eau présent dans la réaction (Tableau 2.1). Dans ce cas, des acides carbamiques sont formés, mais ils se décomposent rapidement pour donner une amine primaire et du CO₂. Cette amine primaire peut réagir avec d'autres groupes isocyanates pour former des urées symétriques. Le fait de produire un gaz rend cette réaction intéressante pour la préparation de mousses en PU sans besoin d'ajouter des agents gonflants supplémentaires.

La vitesse de chacune de ces réactions, évidemment, varie en fonction des conditions réactionnelles, mais chaque groupe porte une certaine réactivité intrinsèque, exprimée par les vitesses de réaction relatives affichées dans le Tableau 2.1. En effet, cet ordre de réactivité générique est intimement lié à la nucléophilie de l'espèce hydrogénée. Cela est raisonnable, puisque la réaction commence par une attaque nucléophile de l'espèce hydrogénée sur le carbone de l'isocyanate.

Tableau 2.1 Vitesses de réaction relatives entre plusieurs espèces hydrogénées et des isocyanates (adapté de ¹⁴).

Espèce hydrogénée	Formule	Vitesse de réaction relative (25 °C, non catalysée)
Amine aliphatique primaire	$R-NH_2$	1000
Amine aliphatique secondaire	$RR'NH$	200-500
Amine aromatique primaire	$Ar-NH_2$	2-3
Alcool primaire	$R-OH$	1
Eau	H_2O	1
Alcool secondaire	R_2HC-OH	0,3
Alcool tertiaire	R_3C-OH	0,005
Phénol	$Ar-OH$	0,001-0,005

Plusieurs conditions sont possibles dans la synthèse des polyuréthanes. Selon les espèces utilisées, la température et les viscosités atteintes, les réactions peuvent être réalisées en absence de solvant ou des catalyseurs. Quand la viscosité est trop élevée, la polymérisation peut être réalisée en présence de solvants organiques.⁶ Pendant la polymérisation des TPU, la présence d'un catalyseur n'est pas obligatoire, mais peut être bénéfique pour améliorer non seulement la cinétique de la réaction, mais aussi la sélectivité vers certaines espèces et permettre la réaction à des températures moins élevées.^{6,14}

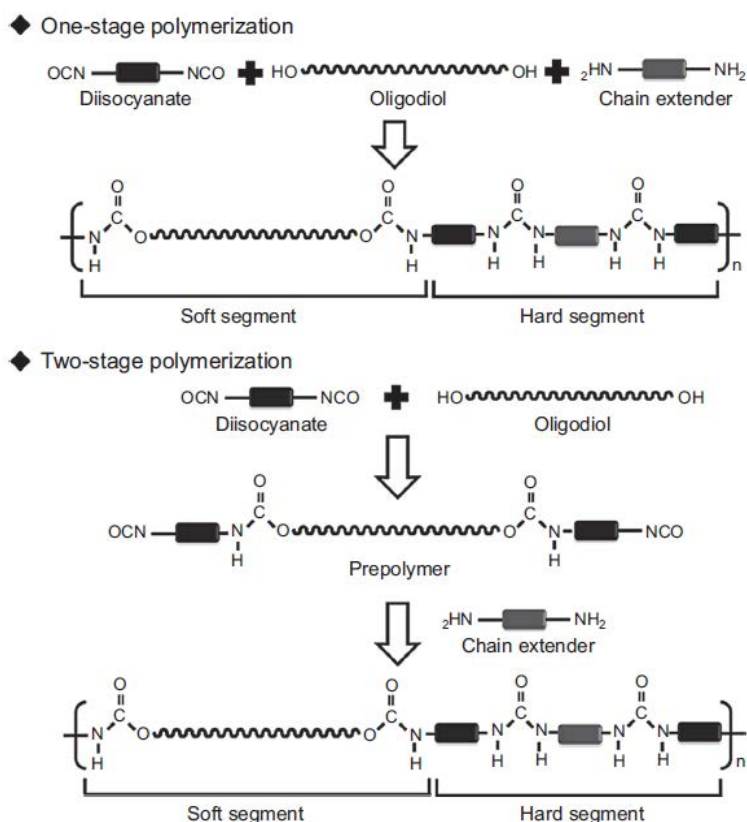


Figure 2.6 Schéma de la polymérisation d'un TPU selon la méthode en une seule étape (en haut) ou au travers de la formation d'un prépolymère (en bas) (issu de ¹⁶).

Pour les TPUs, la réaction entre les macrodiols, les diisocyanates et les extenseurs de chaîne est normalement réalisée selon deux méthodes différentes (Figure 2.6).¹⁵ La première est la réaction en une seule étape (aussi appelée *one-shot*), où tous les réactifs sont ajoutés simultanément au réacteur.

La deuxième consiste en d'abord faire réagir le macrodiol avec un excès de diisocyanate pour former un prépolymère. Ce dernier est ensuite réagi avec un extenseur de chaîne pour augmenter la masse molaire du polymère obtenu et former des segments rigides alternés avec les segments souples. Même si la polymérisation en une seule étape est plus simple, la méthode passant par le prépolymère est souvent préférée, car elle donne un meilleur contrôle sur l'architecture du produit final.^{2,6}

Si les conditions réactionnelles jouent un rôle important pour les propriétés des TPUs, elles sont fondamentalement dépendantes des caractéristiques des polyols, isocyanates et extenseurs de chaîne. En effet, ce sont ces derniers le facteur principal permettant de jouer sur les propriétés des polyuréthanes.

Les diisocyanates

Les diisocyanates sont le principal composant des segments rigides au sein des TPUs. Dans le secteur biomédical, les isocyanates les plus utilisés sont aromatiques, spécialement le diisocyanate de diphenylméthylène (MDI) et le diisocyanate de toluène (TDI). Ces isocyanates sont les moins chers et les TPUs qui les utilisent ont des excellentes performances mécaniques.^{5,17} La présence des anneaux aromatiques augmente leur réactivité en comparaison à leurs équivalents aliphatiques, mais les rends aussi sensibles à la lumière. Des diamines aromatiques formées pendant la dégradation de ces diisocyanates (Figure 2.7) provoquent encore certains débats sur leur sécurité, notamment si la quantité libérée *in vivo* est suffisante pour causer des complications.^{5,18,19}

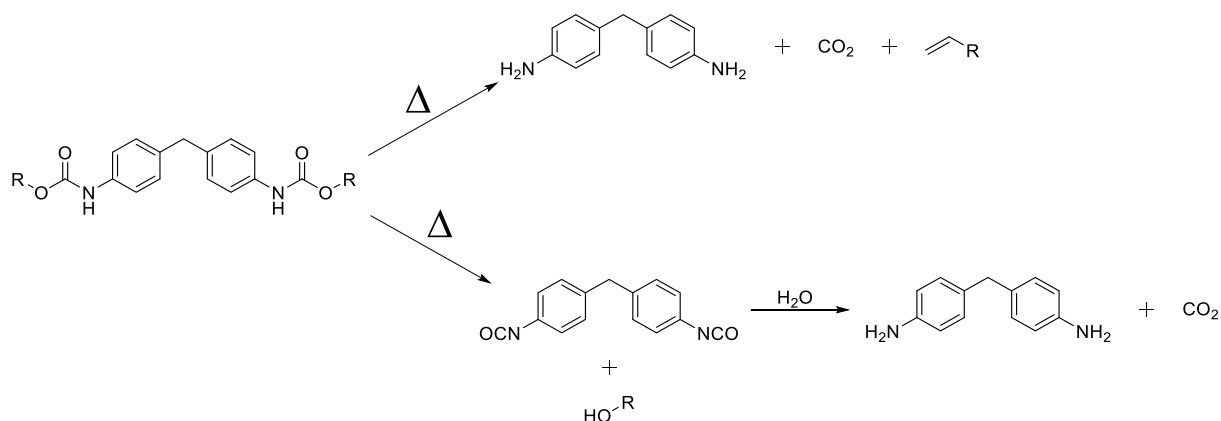
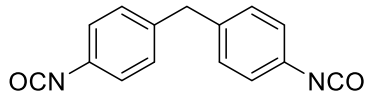
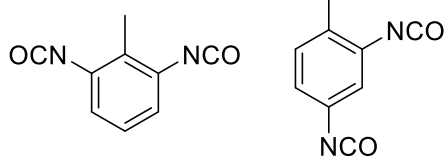
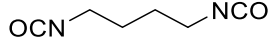
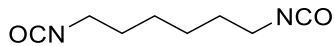
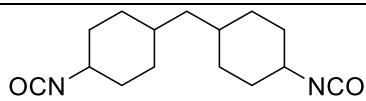
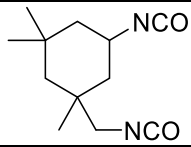
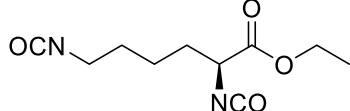


Figure 2.7 Voies de dégradation thermique (en haut) et thermo-hydrolytique (en bas) d'un uréthane à base de MDI qui forment une diamine aromatique (selon ¹⁹). La dégradation peut être également catalysée par des enzymes pour des applications *in vivo*.

Les diisocyanates aliphatiques, à leur tour, ont des produits de décomposition moins toxiques que leurs équivalents aromatiques, donc ils sont plus fréquents dans la fabrication de polyuréthanes dégradables. Ils sont aussi moins sensibles à la lumière. Le 1,4-diisocyanatobutane (BDI), le 1,6-diisocyanatohexane (HDI) et le 4,4'-methylene bis(cyclohexyl isocyanate) (HMDI) sont parmi les molécules les plus populaires de cette classe, mais leur utilisation est encore beaucoup moins répandue que celle des isocyanates aromatiques. Les principaux inconvénients des diisocyanates aliphatiques sont leur coût et le fait que les PUs qui les utilisent n'ont pas les mêmes performances que leurs homologues aromatiques.⁵ De plus, dû à leur réactivité réduite, les polymérisations ont souvent besoin de températures plus élevées ou de la présence de catalyseurs.^{6,14}

Tableau 2.2 Noms et structures des diisocyanates aromatiques et aliphatiques le plus utilisés pour la fabrication de polyuréthanes.

Type	Nom	Structure chimique
Aromatiques	Diisocyanate de diphénylméthylène (MDI)	
	Diisocyanate de toluène (TDI)	
Aliphatiques	1,4-Diisocyanatobutane (BDI)	
	1,6-Diisocyanatohexane (HDI)	
	4,4'-methylene bis(cyclohexyl isocyanate) (HMDI)	
	Isophorone diisocyanate (IPDI)	
	L-lysine ethyl ester diisocyanate (LDI)	

Les polyols

Les polyols employés dans la fabrication des TPUs sont généralement des oligomères linéaires dont les extrémités de chaîne sont fonctionnalisées avec des groupes alcool, donc il s'agit de macrodiols. Normalement, les macrodiols utilisés ont des valeurs de T_g bien en dessous de la température ambiante, donnant de la flexibilité au PU même à des températures basses. Le choix du polyol est aussi très important pour contrôler la résistance et la flexibilité d'un TPU. Le Tableau 2.3 présente la structure de quelques polyols souvent employés dans la fabrication de TPUs.

Les macrodiols peuvent porter plusieurs fonctions chimiques dans leur chaîne. Les premiers PUs dans le secteur médical utilisaient des polyols polyesters.²⁰ Ce genre de TPU normalement présente d'excellentes propriétés mécaniques, mais les groupes ester sont susceptibles à l'hydrolyse, surtout catalysée par des enzymes. Cette caractéristique fait des poly(ester uréthanes) incompatibles avec des applications *in vivo* à long terme, mais les rend très utiles en tant que matériaux biodégradables.

Les polyéthers sont le type de polyol le plus utilisé aujourd'hui. Ils permettent d'obtenir TPUs non seulement plus flexibles que les polyesters, mais aussi résistants à l'hydrolyse. Malgré leur succès, les poly(éther uréthanes) sont susceptibles à la dégradation par oxydation, surtout *in vivo*.²⁰⁻²³ Les polyols de type polycarbonate sont aussi utilisés, et leurs PUs sont plus stables dans les milieux biologiques que ceux basés en polyéthers ou polyesters.^{20,24}

Tableau 2.3 Noms et structures de quelques macrodiols couramment utilisés dans la préparation de polyuréthanes.

Type	Nom	Structure chimique
Polyéther	Poly(éthylène glycol) (PEG)	$\text{HO} \left[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O} \right]_n \text{H}$
	Poly(oxyde de propylène) (PPO)	$\text{HO} \left[\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O} \right]_n \text{H}$
	Poly(oxyde de tétraméthylène) (PTMO)	$\text{HO} \left[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O} \right]_n \text{H}$
	Poloxamère	$\text{HO} \left[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O} \right]_n \left[\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O} \right]_m \left[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O} \right]_n \text{H}$
Polyester	Polycaprolactone (PCL) diol	$\text{H} \left[\text{O} \left(\text{CH}_2 \right)_6 \text{C}(=\text{O}) \right]_n \text{O} \text{R} \text{O} \left[\text{O} \left(\text{CH}_2 \right)_6 \text{C}(=\text{O}) \right]_n \text{H}$
	Poly(acide lactique) (PLA) diol	$\text{H} \left[\text{O} \left(\text{CH}(\text{CH}_3) \text{C}(=\text{O}) \right) \right]_n \text{O} \text{R} \text{O} \left[\text{O} \left(\text{CH}(\text{CH}_3) \text{C}(=\text{O}) \right) \right]_n \text{H}$
	Poly(acide glycolique) (PGA) diol	$\text{H} \left[\text{O} \left(\text{CH}_2 \text{C}(=\text{O}) \right) \right]_n \text{O} \text{R} \text{O} \left[\text{O} \left(\text{CH}_2 \text{C}(=\text{O}) \right) \right]_n \text{H}$
	Poly(adipate d'éthylène) (PEA) diol	$\text{H} \left[\text{O} \left(\text{CH}_2 \right)_2 \text{O} \left(\text{C}(=\text{O}) \left(\text{CH}_2 \right)_4 \text{C}(=\text{O}) \right) \right]_n \text{O} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
Autres	Polycarbonate (PC)	$\text{HO} \text{R} \text{O} \left[\text{O} \text{C}(=\text{O}) \text{O} \text{R} \text{O} \right]_n \text{H}$
	Polybutadiène (PBD) diol	$\text{HO} \left[\text{CH}_2 \text{CH}=\text{CH} \right]_m \left[\text{CH}_2 \text{CH}(\text{CH}_3) \right]_n \left[\text{CH}_2 \text{CH}=\text{CH} \right]_o \text{OH}$
	Poly(diméthylsiloxane) (PDMS)	$\text{HO} \left[\text{Si}(\text{CH}_3)_2 \text{O} \right]_n \text{H}$

La nature chimique du polyol impacte drastiquement plusieurs caractéristiques d'un PU (hydrophilie, propriétés mécaniques, stabilité chimique et thermique...), mais ce n'est pas le seul paramètre qui doit être pris en compte. Sa masse molaire joue aussi un rôle important. Les petits diols donnent des PUs plus rigides. Augmenter leur taille généralement résulte en des PUs plus flexibles, mais aussi augmente la séparation de phases avec les domaines rigides.⁵ Cependant, si le polyol est trop large les domaines souples peuvent cristalliser et rendre le PU trop rigide. Ainsi, afin d'assurer l'élasticité du produit, normalement les polyols utilisés dans la fabrication des TPUs ont des chaînes relativement courtes (masses molaires moyennes en dessous de 3000 g/mol).⁶

Les extenseurs de chaîne

Les extenseurs de chaîne sont des petits diols ou diamines qui sont ajoutés dans la formulation des TPU pour moduler leurs propriétés mécaniques. Leur ajout pendant la synthèse permet non seulement l'augmentation de la masse molaire du polyuréthane (au travers de la jonction de plusieurs oligomères), mais aussi d'allonger les segments rigides dans la structure. Avec un extenseur de chaînes, une large gamme de propriétés mécaniques peut être obtenue avec les mêmes ingrédients, en variant seulement leurs ratios dans la formulation. Le type d'extenseur utilisé va aussi influencer sur les propriétés finales du PU. Par exemple, les diamines forment des polymères plus rigides que les diols équivalents, probablement dû à la formation de liens urée.⁵

Tableau 2.4 Noms et structures de quelques extenseurs de chaînes souvent utilisés.

Type	Nom	Structure chimique
Diols	Éthylène glycol (EG)	<chem>HO-CH2-CH2-OH</chem>
	Diéthylène glycol	<chem>HO-CH2-CH2-O-CH2-CH2-OH</chem>
	1,4-butanediol (BDO)	<chem>HO-CH2-CH2-CH2-CH2-OH</chem>
	1,6-hexanediol (HDO)	<chem>HO-CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-OH</chem>
Diamines	Éthylènediamine (ED)	<chem>H2N-CH2-CH2-NH2</chem>
	1,3-propanediamine	<chem>H2N-CH2-CH2-CH2-NH2</chem>
	1,4-butanediamine	<chem>H2N-CH2-CH2-CH2-CH2-NH2</chem>

Utilisation de catalyseurs

Les réactions entre isocyanates et alcools peuvent souvent être effectuées en absence de catalyseur. Néanmoins, dans certains cas, les espèces choisies sont moins réactives, comme les diisocyanates aliphatiques, et demandent des conditions réactionnelles plus dures, comme des températures élevées, qui peuvent favoriser des réactions parallèles. Dans ces cas, l'utilisation d'un catalyseur non seulement accélère la réaction, mais peut aussi permettre des conditions plus douces et favoriser sélectivement la réaction de certaines espèces.^{6,14}

On peut diviser les catalyseurs pour la polymérisation des polyuréthanes en trois types : bases organiques, acides organiques et catalyseurs « organométalliques ».²⁵ Industriellement, ce sont les bases organiques et les composés basés sur des éléments métalliques qui sont plus souvent employés.

Les bases organiques employées comme catalyseurs des polyuréthanes sont majoritairement des amines tertiaires, des amidines ou des guanidines cycliques.²⁶ Une grande variété de molécules de ce type est disponible commercialement, telles que 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octane (DABCO), bis(2-diméthylaminoéthyl)éther (BDMAEE) et 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undéc-7-ène (DBU) (Figure 2.8). Certaines bases commerciales ont des groupements réactifs (alcools ou amines secondaires) permettant d'incorporer le catalyseur dans le réseau du polymère afin d'éviter la présence de composés organiques volatiles toxiques dans le produit final.

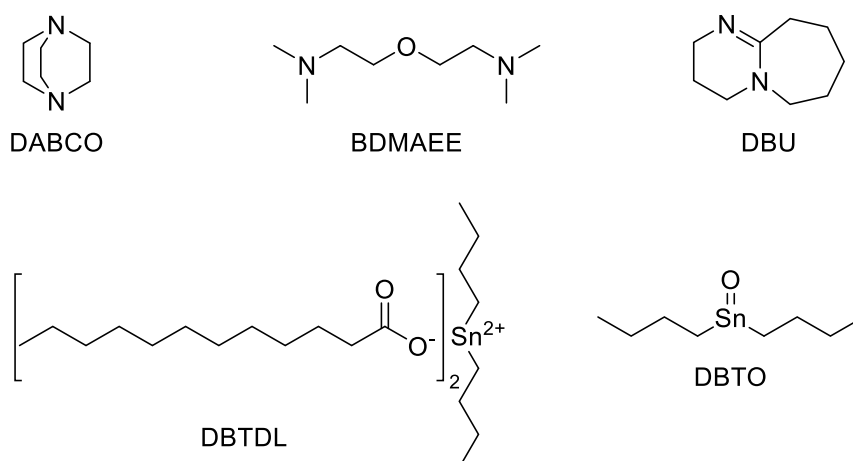


Figure 2.8 Structure de quelques catalyseurs pour la polymérisation des polyuréthanes.

Concernant les catalyseurs « organométalliques », divers éléments ont déjà été utilisés comme centres actifs, comme le fer,²⁷ le bismuth²⁸ et le zirconium.²⁹ Toutefois, ce sont les composés basés en étain – tels que le dilaurate de dibutylétain (DBTDL) et l'oxyde de dibutylétain (DBTO) (Figure 2.8) – les « organométalliques » les plus répandues et efficaces.^{30,31} L'effet catalytique des composés d'étain est dû à leur acidité de Lewis, le rendant capable d'activer les fonctions isocyanate (Figure 2.9). Malgré leur excellente performance, la toxicité des catalyseurs à base d'étain limite ses applications pour les biomatériaux et motive leur remplacement progressif par des alternatives moins dangereuses, comme les amines et les amidines.

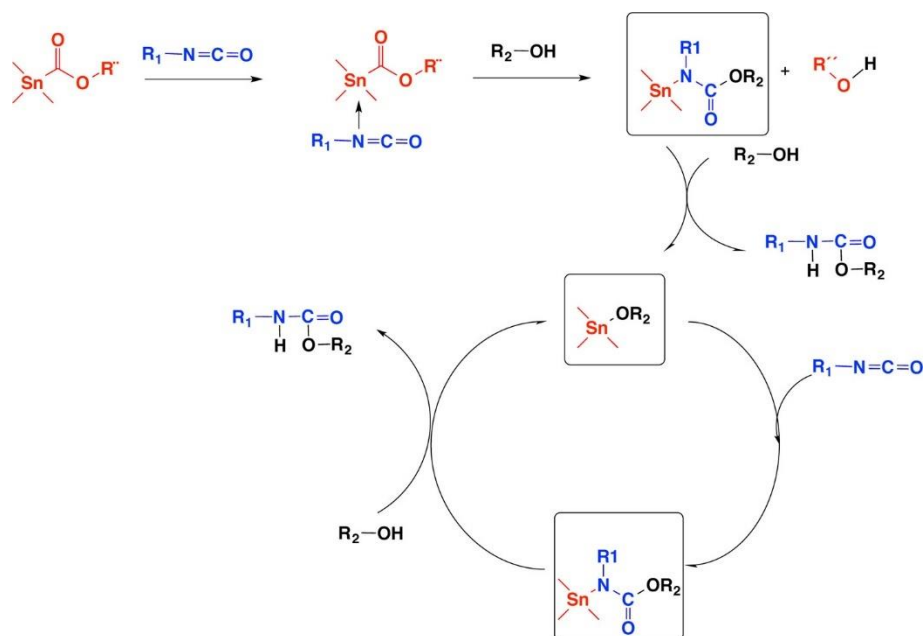


Figure 2.9 Mécanisme catalytique des composés organoétains (issu de ²⁵).

Additifs

Plusieurs additifs peuvent être mélangés dans un TPU commercial pour diverses raisons. Dans le domaine des matériaux pour le secteur médical les additifs plus utilisés sont des stabilisateurs antioxydants et des lubrifiants – aussi connus comme agents de démoulage, ce sont normalement des dérivés d'acides gras à longues chaînes ajoutés au PU pour faciliter l'extrusion et la mise en forme.

Certains TPU commerciaux peuvent être mélangés avec du sulfate de baryum pour les rendre radio-opaques. Des colorants sont aussi parfois utilisés.

2.1.3 Les polyuréthanes en tant que biomatériaux

2.1.3.1 Utilisations/spécificités des polyuréthanes biomédicaux

Actuellement, les polyuréthanes sont utilisés comme biomatériaux dans une vaste gamme d'applications à cause de leurs propriétés mécaniques intéressantes, leur haute flexibilité, et leur biocompatibilité relativement bonne. L'énorme variabilité d'ingrédients et propriétés qui peuvent être obtenues est aussi un facteur d'intérêt. La Figure 2.10 présente une liste de dispositifs médicaux où les polyuréthanes sont utilisés.

Applications cardiovasculaires	Organes artificiels	Remplacement de tissus
<ul style="list-style-type: none"> • Cathéters • Veineux • Angiographie, angioplastie • Urologie • <i>Pacemakers</i> • Prothèses vasculaires • Valves cardiaques • Dispositifs d'assistance cardiaque 	<ul style="list-style-type: none"> • Coeur artificiel • Reins artificiels - hémodialyse • Poumons artificiels - oxygénateurs de sang • Pancreas artificiel 	<ul style="list-style-type: none"> • Implants mammaires • Pansements • Reconstruction faciale • Adhésifs chirurgicaux

Figure 2.10 Applications des polyuréthanes en tant que biomatériaux (inspiré de ³² et ³³).

La première utilisation des polyuréthanes comme biomatériaux date des années 50, quand il a été utilisé pour fabriquer des implants mammaires.³⁴ D'autres applications ont été découvertes dans les années suivantes^{33,35} et les PUs ont progressivement évolué pour s'adapter aux contraintes du domaine médical. Les premiers polyuréthanes utilisés en tant que biomatériaux étaient majoritairement basés sur des polyols de type polyesters.²⁰ Malgré leurs excellentes propriétés mécaniques, ces PUs étaient susceptibles à hydrolyse, surtout dans des applications à long terme. Cela a poussé les fabricants à chercher des alternatives et a mené à l'usage répandu des poly(éther uréthanes). Cette nouvelle classe de PUs non seulement était résistante à l'hydrolyse, mais présentait aussi une excellente élasticité quand comparée aux polyesters.¹⁶

Virtuellement tous les PUs biomédicaux jusqu'aux années 80 étaient préparés avec des diisocyanates aromatiques. Cependant, le jaunissement de ces composés dû à l'interaction entre les segments aromatiques avec la lumière ultraviolette (UV) et la formation d'amines aromatiques cancérigènes après dégradation ont motivé le développement de PUs basés en diisocyanates aliphatiques.^{33,36} Le développement de nouveaux polyuréthanes a été encore une fois incité à partir de la fin des années 80s après la découverte que les poly(éther uréthanes) étaient susceptibles à la dégradation par

oxydation à long terme.¹⁶ Le résultat a été une troisième génération de PUs, utilisant des polyols siliconés ou à base de polycarbonates, avec des matériaux plus résistants à l'hydrolyse et à l'oxydation qui ont lieu à long terme *in vivo*.

L'évolution des PUs au long de dizaines d'années a résulté dans une énorme liste de produits commerciaux, avec plusieurs chimies différents.^{37,38} Le Tableau 2.5 présente une liste avec les noms et compositions de quelques polyuréthanes biomédicaux commerciaux publiée par Zdrahala et Zdrahala,³³ avec leurs respectifs fabricants actuels.

Tableau 2.5 Liste de quelques polyuréthanes biomédicaux commerciaux adapté de Zdrahala et Zdrahala³³, avec leurs respectifs fabricants actuels.

Matériau	Composition	Fabricant
Pellethane série 2363	MDI/BDO/PTMO	Lubrizol
Vialon	MDI/BDO/PTMO	Becton Dickinson
Tecoflex	HMDI/BDO/PTMO	Lubrizol
Bionate	MDI/BDO ou EG/polycarbonate	DSM
Biospan	MDI/BDO ou EG/PTMO/modificateurs en bout de chaîne	DSM
Chronoflex AL	HMDI/BDO/polycarbonate	AdvanSource Biomaterials

Il est difficile d'évaluer la biocompatibilité d'un polyuréthane simplement par ses composants. Non seulement les formulations possibles sont variées, mais aussi leurs propriétés de surface sont dynamiques et s'adaptent à l'environnement. Ce dynamisme a pour origine le même phénomène qui conduit à la formation de microphases au sein des TPUs : la différence des propriétés physico-chimiques entre les segments. Puisque les segments mous ont des Tg très faibles (souvent en dessous de -20 °C), les chaînes ont une certaine mobilité à des températures ambiantes et peuvent migrer et se réorganiser de façon à organiser les domaines rigides, et cette mobilité est valable aussi pour la surface. Ainsi, la composition surfacique d'un PU à l'équilibre sera celle qui minimise l'énergie interfaciale. Ces changements structuraux peuvent être analysés par des techniques comme angle de contact, spectroscopie de photoélectrons induits par rayons X (XPS)³⁹ ou spectroscopie infrarouge⁴⁰ et ont été l'objet d'étude de plusieurs groupes.

Si les polyuréthanes sont déjà considérés comme des biomatériaux adaptés pour plusieurs applications, dans le domaine du cathétérisme leur succès est incontestable. Comme déjà présenté dans le Chapitre 1 de cette thèse, les TPUs sont aujourd'hui le matériau de préférence pour la fabrication de cathéters veineux car, non seulement ils sont aussi biocompatibles que les silicones, mais ils donnent accès à une plus vaste gamme de propriétés mécaniques, thermiques et physico-chimiques, étant en même temps plus résistants à la rupture.

2.1.3.2 Dégradation

Malgré leur résistance chimique et leur biocompatibilité, les polyuréthanes sont aussi susceptibles à la dégradation, principalement *in vivo*. Pour la plupart de leurs applications dans le biomédical, cette dégradation n'est pas souhaitable, non seulement car elle va modifier les propriétés mécaniques du matériau et peut conduire à la défaillance du dispositif, mais aussi car elle peut libérer des composés chimiques potentiellement toxiques. La dégradation modifie aussi les propriétés de surface du PU, ce qui peut changer son interaction avec le milieu biologique de façon à activer les mécanismes de défense du corps ou favoriser l'adhésion de cellules et microorganismes qui induisent des complications.

On peut grouper les mécanismes de dégradation des PUs *in vivo* en cinq classes^{20,32}, décrites ci-dessous.

- i. *Hydrolyse* : cette voie de dégradation est plus importante pour les PUs portant des groupes polyesters. Les polyéthers, polycarbonates et uréthanes sont bien plus résistants à l'hydrolyse.
- ii. *Fissuration sous contraintes dues à l'environnement (environmental stress cracking)* : il s'agit de l'apparition et propagation de fissures à la surface du PU, possiblement à cause de contraintes résiduelles à la surface du polymère induites pendant la fabrication.
- iii. *Oxydation* : les réactions d'oxydation sont connues pour la dégradation surtout des segments mous, mais les liens uréthanes peuvent être affectés à long terme. Les segments polyéthers sont particulièrement connus pour leur sensibilité à l'oxydation. Les espèces oxydantes sont d'origines et natures diverses, mais les DRO produits par les cellules du système immunitaire et les ions métalliques provenant de contacts entre le PU et un métal dans un dispositif sont les principaux.
- iv. *Dégradation enzymatique* : certaines enzymes sont capables de catalyser la dégradation de plusieurs groupes présents dans les PUs, même les liens uréthanes, surtout par des réactions d'hydrolyse.
- v. *Minéralisation/calcifcation* : le dépôt de minéraux contenant du calcium sur le PU peut induire la perte d'élasticité et limiter la fonctionnalité du dispositif.

Si toutes les voies sont possibles, elles n'ont pas la même importance pour tous les matériaux. Certains mécanismes sont favorisés selon la nature chimique des monomères, la composition de la surface, le degré de séparation entre les domaines souples et rigides, la présence d'additifs, etc.

La dégradation peut avoir lieu même avant l'implantation. Cela est particulièrement vrai pour les PUs qui utilisent des diisocyanates aromatiques, tels que le MDI. Les groupes aromatiques les rendent sensibles à la lumière et à l'oxydation, et ces PUs ont tendance à jaunir avec le temps. Les réactions impliquées dans la photo dégradation des PUs aromatiques sont complexes et plusieurs voies sont possibles,⁴¹ mais l'apparition de couleur peut être attribuée à la formation de structures chromophores, comme celles de type quinoïde (Figure 2.11). L'utilisation de diisocyanates aliphatiques permet d'éviter ces voies de dégradation, mais leurs propriétés mécaniques sont rarement comparables à celles des PUs aromatiques.

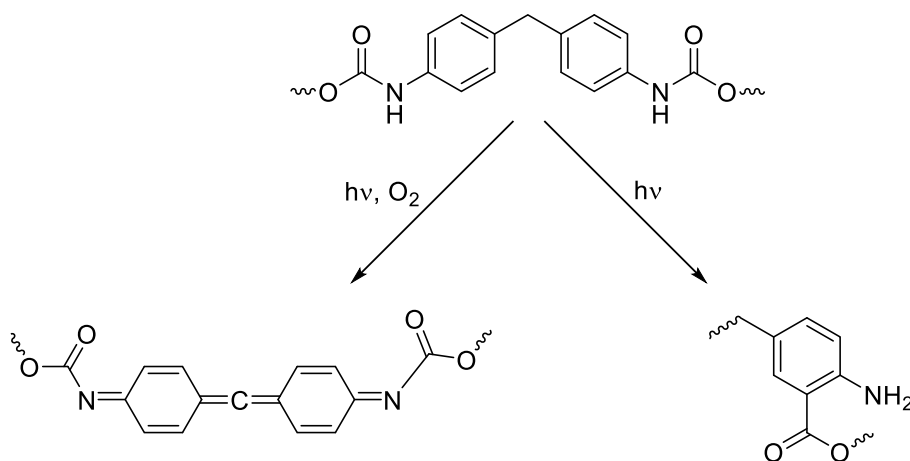


Figure 2.11 Les deux principales voies de photo dégradation des groupes MDI dans un polyuréthane. ⁴¹

2.2 Le substrat modèle : Pellethane® 2363-80AE

Prise en compte l'importance des polyuréthanes dans le domaine du cathétérisme, il est raisonnable que le substrat modèle dans ce projet appartienne à cette famille. Nous disposons de deux types de TPU de qualité médicale : Pellethane® 2363-80AE et Carbothane™ PC-3595A tous les deux fabriqués par Lubrizol.

Les structures exactes des PUs commerciaux, normalement, ne sont pas communiquées pour des raisons de secrets industriels. Il est même parfois difficile de trouver quels sont les monomères utilisés dans la préparation. C'est le cas du Carbothane™ PC-3595A : on sait qu'il s'agit d'un PU préparé à partir d'un polycarbonate diol et un diisocyanate aliphatique, mais leurs identités exactes ne sont pas connues.

Pour le Pellethane® 2363-80AE plus d'informations sont disponibles. Les PUs de la série Pellethane® 2363 sont préparés à partir de MDI, PTMO et 1,4-butanediol (Figure 2.12) – Ce sont donc des poly(éther uréthane)s aromatiques. Cette série englobe plusieurs polymères de rigidités variées, connus par leur haute résistance à la traction et à la déchirure. Si le code 2363 indique quelle est la composition du polymère, les chiffres qui le suivent indiquent sa dureté Shore, étant 80A le polymère le plus souple de la série. La lettre E indique que ce polymère est conçu pour la mise en forme par extrusion (le Pellethane® 2363-80A, mieux adapté pour moulage par injection, est aussi disponible commercialement).

Entre ces deux candidats, le Pellethane® 2363-80AE (désormais désigné seulement comme Pellethane pour simplicité) a été choisi comme substrat modèle à cause de la connaissance plus approfondie de sa composition.

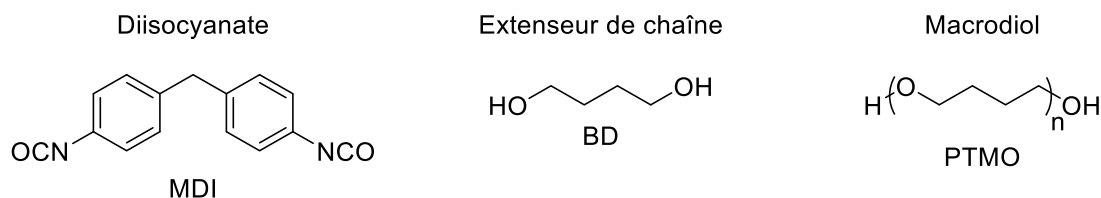


Figure 2.12 Monomères utilisés dans la fabrication du Pellethane® 2363-80AE.

2.2.1 Composition du Pellethane

La nature des monomères présents dans les chaînes de Pellethane peut être confirmée par son spectre infrarouge obtenu par réflectance totale atténuée (ATR-FTIR) (Figure 2.13). Le pic à 1597 cm^{-1} confirme que l'isocyanate est effectivement aromatique (il est absent dans le spectre du Carbothane, par exemple), tandis que le pic à 1104 cm^{-1} confirme que le macrodiol est effectivement un polyéther.

Le double pic des carbonyles (1730 et 1701 cm^{-1}) est une conséquence directe du comportement segmenté du Pellethane, puisque la structure ne comporte aucun autre groupe carbonyle. Il est bien connu que la formation de liaisons hydrogène déplace les bandes dans l'IR vers des fréquences plus basses, étant la valeur du déplacement une fonction de la force d'interaction.⁴² Lorsque un lien uréthane fait partie d'un domaine rigide, il interagit avec d'autres groupes uréthane au travers de liaisons hydrogène entre le groupe NH et les carbonyles, donc on peut conclure que les carbonyles non liés sont celles des segments rigides « dissous » dans les domaines mous. Le fait que le pic des carbonyles liés soit plus intense que celui des carbonyles libres indique que les groupes uréthane

interagissent préférentiellement entre eux, mais ne permet pas de tirer des conclusions sur la taille et le niveau d'organisation des domaines rigides.

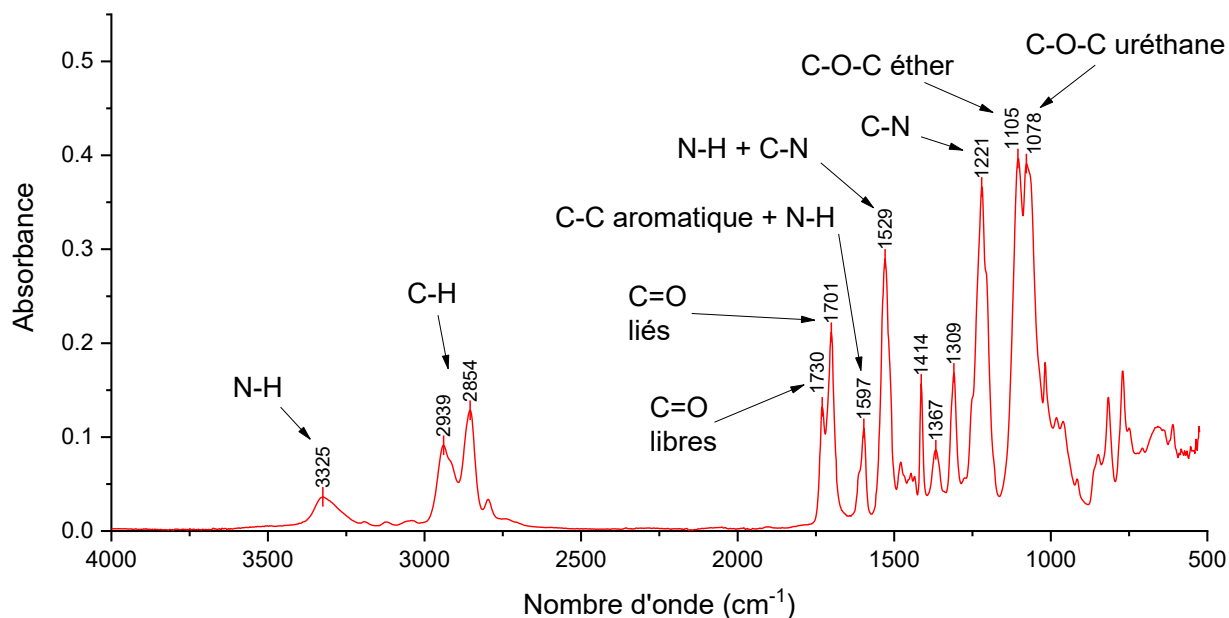


Figure 2.13 Spectre ATR-FTIR du Pellethane, avec l'attribution des principaux pics selon McCarthy et al.⁴³

La comparaison entre différents spectres des bandes d'élongation pour les liaisons C-O-C éther (1105 cm^{-1}) et uréthane (1078 cm^{-1}) peut aussi apporter des informations sur la composition de la surface – étant collecté avec un banc ATR, ce spectre est représentatif de la composition moyenne jusqu'à quelques microns à l'intérieur du Pellethane. Si le PU n'est soumis à aucun traitement capable de le modifier chimiquement et le ratio entre les pics change, c'est-à-dire que la surface s'est enrichie en domaines mous (si le pic de l'éther devient prédominant) ou en domaines rigides (si le pic de l'uréthane augmente).

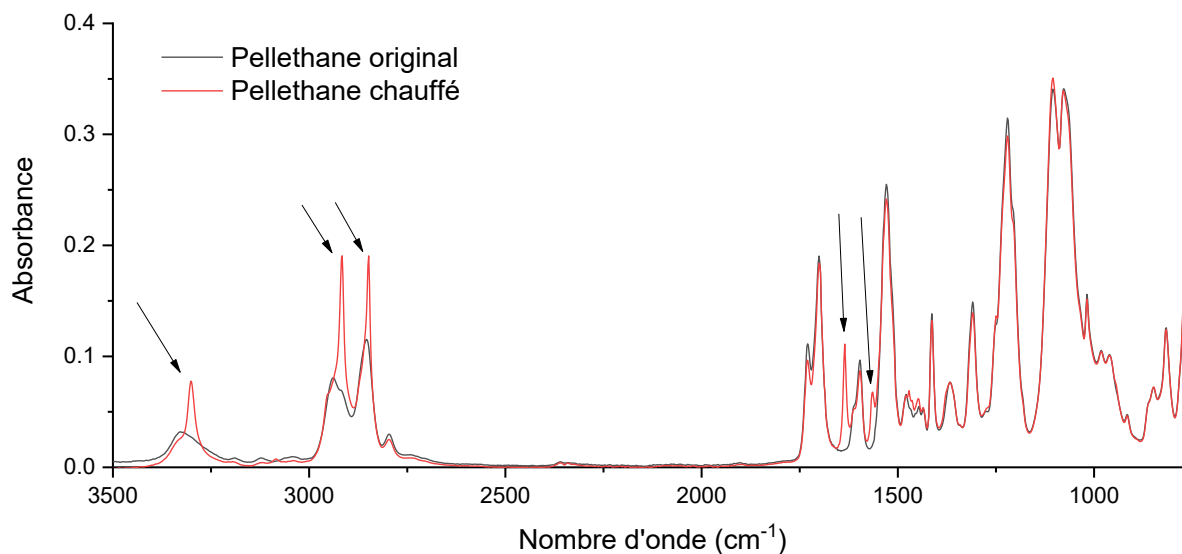


Figure 2.14 Modifications dans le spectre IR du Pellethane après réchauffement à $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ pendant trois jours.

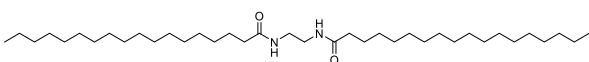
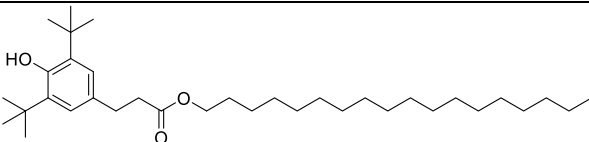
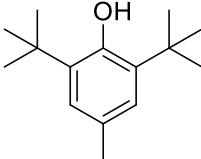
Lorsque le Pellethane commercial est réchauffé dans l'air, certaines modifications sont visibles dans le spectre IR (Figure 2.14). Non seulement la forme des pics correspondants aux étirements N-H et C-H ont été modifiées, mais aussi deux nouveaux pics apparaissent à 1635 cm^{-1} et à 1564 cm^{-1} . Les

nouveaux pics sont compatibles avec un amide secondaire et disparaissent lorsque la surface est essuyée avec un papier imbibé d'éthanol.

En effet, les modifications sont dues au *N,N'*-éthylènebis(stéaramide) (EBS), un agent démoulant qui est ajouté en concentration relativement élevée à la formulation du Pellethane pendant sa fabrication. Même si l'EBS est soluble dans le polymère quand celui-ci est fondu, à des températures plus faibles, le Pellethane devient sursaturé avec l'additif et ce dernier est progressivement ségrégué vers la surface. Il a déjà été démontré dans la littérature que l'EBS non seulement se concentre à la surface du Pellethane, mais aussi y cristallise.^{44–46} La migration vers la surface et concentration de l'EBS varie selon les conditions de stockage et a lieu même à température ambiante, mais nos résultats montrent que le réchauffement du polymère à une température peu élevée accélère largement ce processus.

L'EBS n'est pas le seul additif utilisé dans la formulation du Pellethane, même s'il y est le plus concentré. Mrad *et al.* ont identifié et quantifié deux autres additifs dans le polymère (Tableau 2.6).⁴⁵ Il s'agit de l'Irganox® 1076 et de l'hydroxytoluène butylé (BHT), deux antioxydants phénoliques. Etant présents en faibles quantités, ces deux additifs ne se concentrent pas à la surface comme l'EBS, donc ne provoquent pas de modifications remarquables sur le spectre IR du Pellethane.

Tableau 2.6 Additifs présents dans le Pellethane avec leurs respectives structures, fonctions et concentrations selon Mrad *et al.*⁴⁵

Nom de l'additif	Structure	Fonction	Concentration (ppm)
<i>N,N'</i> -éthylène bis(stéaramide) (EBS)		Agent de démoulage	25 000 ± 7 000
Irganox® 1076		Antioxydant	2 100 ± 100
Hydroxytoluène butylé (BHT)		Antioxydant	60 ± 5

Au total, les additifs correspondent à environ 3% de la masse totale du Pellethane commercial, une concentration non-négligeable. D'ailleurs, leur migration non seulement change progressivement les propriétés de surface du matériau, comme aussi ajoutent un degré de complexité sur les analyses. On a donc décidé de les enlever du Pellethane afin d'avoir des surfaces modèles propres et reproductibles.

S'il est très courant de purifier les polymères par précipitation dans un non-solvant sélectif, l'EBS est connu par sa faible solubilité dans la majorité des solvants organiques à température ambiante, donc le risque d'en laisser des traces dans le Pellethane précipité n'est pas négligeable. Cependant, la solubilité de l'EBS augmente considérablement avec la température, donc l'extraction Soxhlet a été considérée comme plus adaptée.

L'extraction a été menée pendant au moins 48h utilisant l'éthanol comme solvant – choisi à partir des informations de solubilité du Pellethane fournies par Lubrizol.⁴⁷ Le Pellethane a été découpé en petits morceaux pour faciliter l'extraction. Après la fin de l'extraction, le Pellethane a été séché sous vide à 70 °C.

Le solvant à ébullition dans le ballon est resté limpide pendant toute l'extraction, mais dès que la solution a commencé à refroidir, un précipité blanc est apparu. L'analyse par IR de ce précipité a indiqué qu'il était composé majoritairement par de l'EBS et des oligomères de Pellethane. Les deux composants étaient aussi présents dans la fraction qui est restée solubilisée en moindre concentration, ainsi que l'Irganox® 1076 (identifié par RMN). Au total, environ 4% de la masse du Pellethane a été extraite. Les résultats obtenus sont plutôt en accord avec l'identité et la concentration des additifs données par la littérature, donc une analyse plus profonde de ces résidus n'a pas été faite.

Si l'analyse IR du Pellethane et l'extraction des additifs ont permis de confirmer sa composition, il y reste encore deux questions par rapport à sa structure : *i)* quelle est la taille du PTMO utilisée ; et *ii)* combien de 1,4-butanediol (BD) il y a dans la chaîne. Afin de répondre à ces deux questions, le Pellethane purifié a été analysé par RMN (Figure 2.15). Le spectre a été obtenu dans un mélange 1:1 en volume de chloroforme deutéré (CDCl_3) et diméthylsulfoxyde deutéré ($\text{DMSO}-d_6$) pour éviter l'interférence des pics résiduels de solvant sur les signaux du polymère.

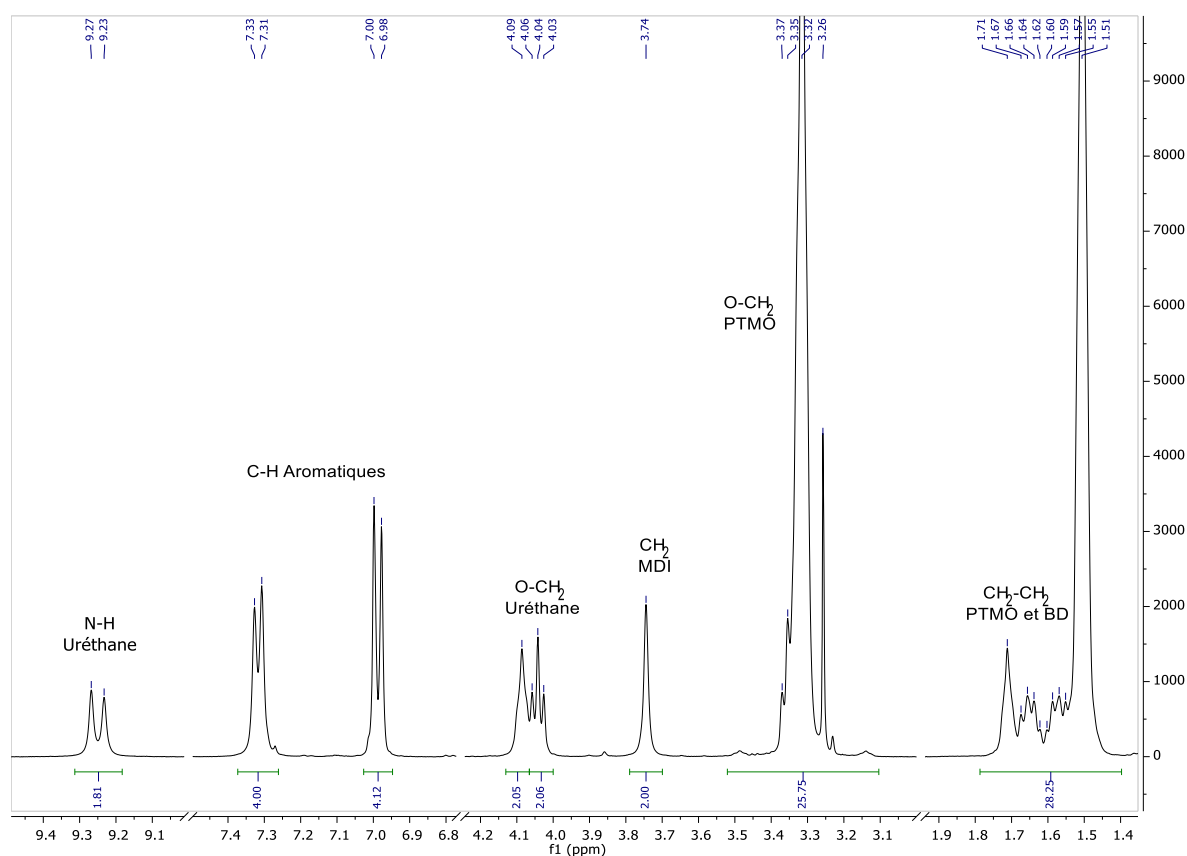


Figure 2.15 Spectre ^1H RMN du Pellethane purifié. Les pics des solvants CDCl_3 (8,03 ppm) et $\text{DMSO}-d_6$ (2,50 ppm) ont été omis pour aider à la visualisation.

La quantité de BD peut être facilement calculée à partir du signal des groupes méthylène adjacents aux liens uréthane (entre 4,0 et 4,2 ppm). Deux signaux distincts partiellement superposés sont visibles dans cette région : le triplet centré à 4,04 ppm correspondant au PTMO et le « singulet » à 4,09 ppm correspondant au BD (attributions basées sur l'effet inductif des liens uréthanes). L'intégration de ces deux signaux est presque identique, donc le PTMO et le BD sont présents dans la chaîne en quantités équimolaires.

Pour calculer la taille des chaînes de PTMO, il est préférable d'utiliser l'intégration des pics entre 1,4 et 1,8 ppm, zone libre de pics interférents. Prenant en compte la contribution du BD pour l'intégration, la masse molaire approximée des chaînes de PTMO est de 1000 g/mol.

Les informations obtenues ci-dessus nous permettent de calculer la teneur de segments rigides – normalement exprimée par la fraction massique du diisocyanate + extenseur de chaîne dans la composition – du Pellethane. En considérant une chaîne de taille infinie, le ratio molaire MDI:BD:PTMO est 2:1:1. Avec les masses molaires de chacun des composants, on obtient une teneur en segments rigides d'environ 37% en masse. Cette valeur relativement faible est logique considérant que le Pellethane utilisé est le plus flexible de sa famille.

2.2.2 Les caractéristiques de la chaîne

La RMN et le spectre IR nous ont permis de bien comprendre la composition du Pellethane, mais ne permettent pas d'obtenir directement des informations sur la taille de ces chaînes. Pour y parvenir, le PU purifié a été analysé par chromatographie par perméation de gel (GPC) utilisant du diméthylformamide (DMF) comme éluant. Les masses molaires moyennes en nombre (M_n) et en masse (M_w) et la dispersité (\mathfrak{D}) ont été calculés à partir d'un étalonnage avec du poly(méthacrylate de méthyle) (PMMA). Les valeurs obtenues sont présentées dans le Tableau 2.7.

Tableau 2.7 Caractérisation du Pellethane par GPC (éluant DMF, calibration en PMMA).

M_n (g/mol)	73214
M_w (g/mol)	136404
\mathfrak{D}	1,9

Ce même lot de Pellethane avait été analysé précédemment par GPC dans notre laboratoire.⁴⁸ Les masses molaires obtenues dans les deux situations ne peuvent pas être comparées directement car les conditions de séparation et les étalons utilisés étaient différents. On a pourtant eu une valeur de dispersité plus petite que la précédente ($\mathfrak{D} = 1,9$ ici contre 2,1 antérieurement). Cette différence est probablement due à l'extraction des oligomères pendant l'extraction Soxhlet, puisque le Pellethane analysé auparavant n'avait pas subi de purification.

La compatibilité chimique et le caractère hydrophobe ne sont pas les seuls facteurs capables de stabiliser les copolymères au sein du Pellethane. Si le bloc hydrophobe est assez long, il est possible qu'il soit physiquement enchevêtré avec les chaînes du Pellethane, réduisant largement sa mobilité et la possibilité de relargage. L'enchevêtrement est un phénomène observé chez les polymères amorphes et n'est observable que pour les chaînes au-dessus d'une certaine masse molaire – appelée masse molaire critique d'enchevêtrement (M_c).^{49,50} La M_c varie selon le polymère, étant une fonction de la composition et de la flexibilité des chaînes.⁵⁰

Typiquement, la M_c est mesurée en observant comment certaines propriétés rhéologiques se comportent avec la variation de la masse molaire du polymère.⁴⁹ Etant un polymère commercial dont le processus de fabrication n'est pas connu en détails, il serait difficile de préparer des échantillons représentatifs avec des masses contrôlées. Cependant, pour un polymère au-dessus de la M_c , l'enchevêtrement est possible non seulement dans la masse à l'état solide ou fondu, mais aussi en solution.

En effet, une solution polymère peut se comporter selon trois régimes différents selon sa concentration.⁵¹ Dans le régime dilué, les chaînes sont séparées les unes des autres et n'interagissent pas entre elles, pouvant être traitées comme des sphères isolées. Si la concentration augmente au-delà d'une valeur critique (c^*), ces sphères commencent à se toucher et à se superposer partiellement, et on rentre dans un régime semi-dilué. A de très fortes concentrations, les chaînes deviennent fortement superposées et, si elles sont assez longues, commencent à s'enchevêtrer. Il s'agit du régime enchevêtré (ou plus généralement régime concentré).

La transition entre les régimes peut être observée par des changements de comportement sur un graphique logarithmique de viscosité (η) vs. concentration (C). Plus spécifiquement, à la transition entre le régime semi-dilué et le régime enchevêtré, le changement de pente dans un graphique $\log \eta$ vs. $\log C$ peut être considéré comme équivalent à celui dans un graphique $\log \eta$ vs. $\log M$ lorsque la masse molaire dépasse M_c .

On a donc préparé une série de solutions de Pellethane dans de la *N*-méthyl-2-pyrrolidone (NMP) avec des concentrations entre 0,25% et 20% en masse. La viscosité à cisaillement nul (η_0) a été mesurée pour toutes ces solutions et les résultats sont présentés dans la Figure 2.16. La transition entre le régime dilué et le régime semi-dilué n'est pas très évidente, donc sa position ne peut pas être définie avec certitude.

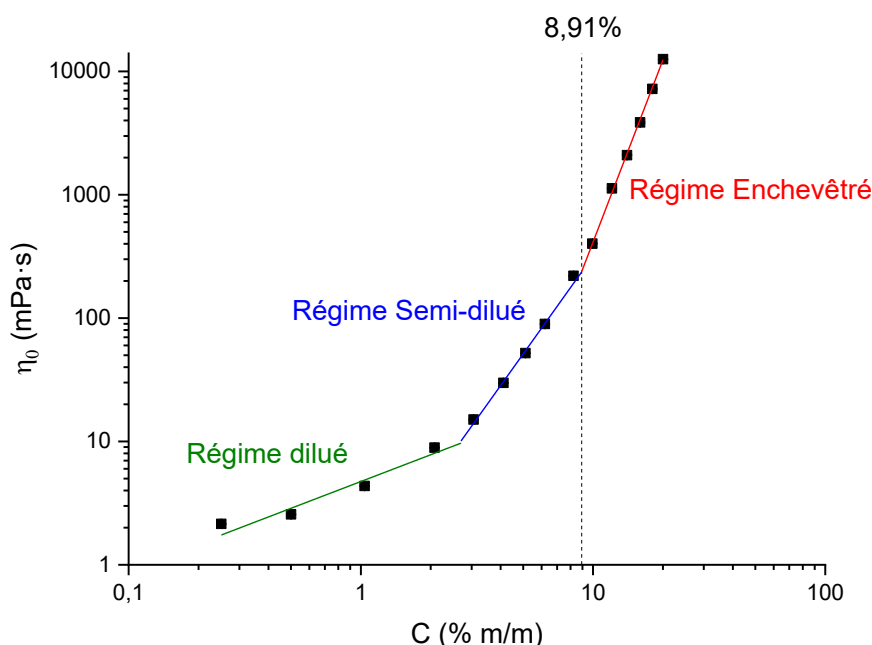


Figure 2.16 Viscosité à cisaillement nul (η_0) en fonction de la concentration des solutions de Pellethane dans NMP. Les barres d'erreur sont cachées par les symboles.

La transition entre le régime semi-dilué et le régime enchevêtré est mieux définie. Dans le régime semi-dilué $\eta_0 \propto C^{2,6}$, tandis que dans le régime enchevêtré $\eta_0 \propto C^{4,9}$. La proportionnalité dans ce dernier est bien en accord avec les valeurs de la littérature pour ce régime.⁴⁹ L'intersection entre les deux lignes droites dans le graphique est considérée comme le point de transition entre les deux comportements, appelée concentration critique d'enchevêtrement (C_c). Selon nos données, elle est de 8,91% m/m pour le Pellethane.

L'équivalence entre la composition critique d'enchevêtrement (C_c) et M_c permet d'estimer ce dernier selon l'équation 2.1 :⁵²

$$M_c = C_c M_w \quad (2.1)$$

Avec la valeur de M_w donnée dans le Tableau 2.7, on obtient $M_c = 12200 \text{ g/mol}$. Cette valeur doit être considérée avec attention, car elle correspond à une masse équivalente en PMMA. Pourtant, elle pourrait être comparée avec d'autres masses molaires mesurées dans les mêmes conditions pour les copolymères.

2.2.3 Propriétés thermiques du Pellethane

On souhaite étudier la pénétration d'un bloc hydrophobe à l'intérieur d'une matrice polymère, processus probablement gouverné par diffusion. La diffusion au sein des polymères est un processus fortement impacté par la température et les propriétés thermiques du matériau, donc il est nécessaire de bien connaître comment le Pellethane se comporte avec la température.

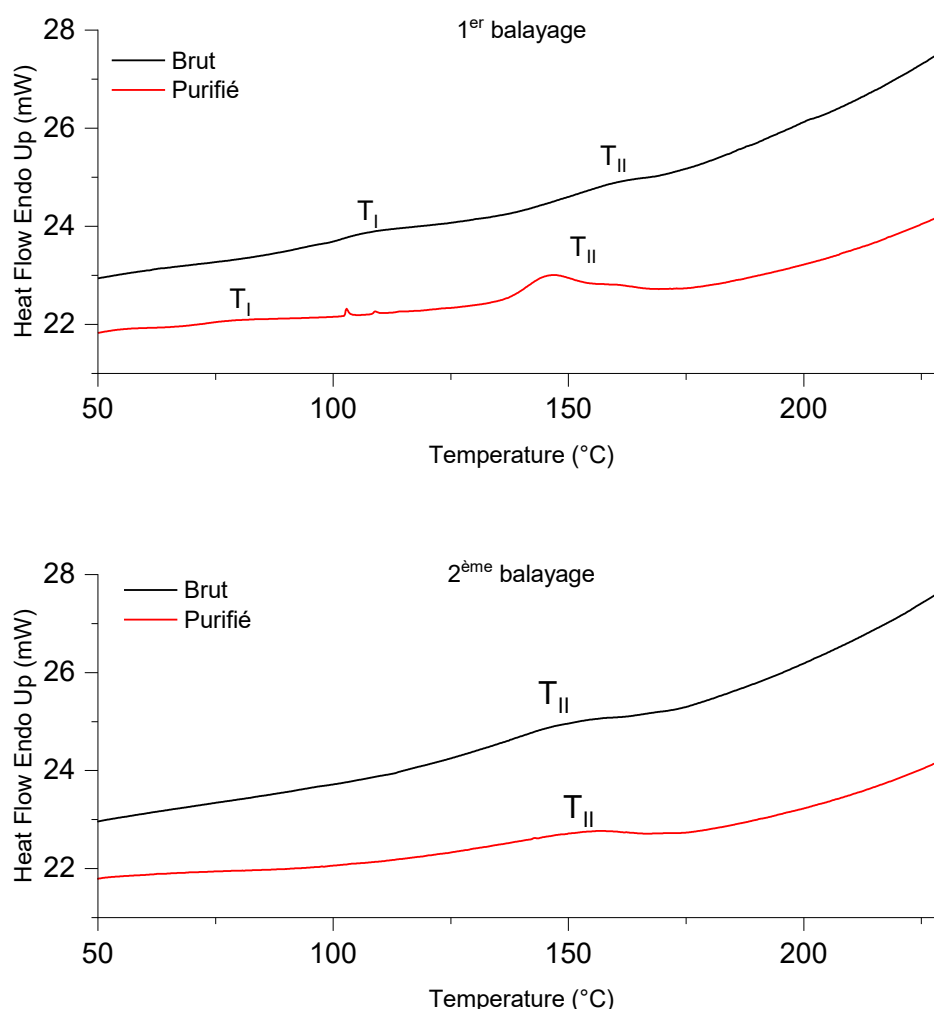


Figure 2.17 Thermogrammes obtenus pour le Pellethane avant (Brut) et après (Purifié) l'extraction Soxhlet (flux endothermique vers le haut). Les deux graphiques présentent les résultats collectés pendant le chauffage des échantillons à 10 °C/min. Le deuxième balayage (en bas) présente le comportement des Pellethanes après effacement de leur histoire thermique.

Le Pellethane a été analysé par calorimétrie différentielle à balayage (DSC) avant et après la purification (Figure 2.17). Pour le Pellethane brut, deux pics endothermiques sont observables, même si peu intenses. Le premier pic endothermique (T_I), à une température plus faible, est lié à la perturbation des domaines rigides ordonnés à courte distance.⁵³ Le deuxième pic endothermique (T_{II}) est lié à la fusion des domaines ordonnés à moyenne/longue distance et est aussi associé au début du

mélange entre les domaines rigides et souples (normalement séparés à température ambiante).⁵³⁻⁵⁵ Pour certains polyuréthanes, il est possible d'avoir un troisième pic endothermique, associé à la fusion de domaines cristallins, mais ce n'est pas le cas pour le Pellethane.

L'effet de l'extraction et du séchage est visible sur le premier balayage de l'échantillon purifié. Le pic T_I est à peine visible, alors que T_{II} est plus intense et bimodal. On peut attribuer ces changements à un effet de la température au lieu d'une dégradation causée par le processus de purification. Seymour et Cooper ont déjà rapporté que, lors du recuit d'un polyuréthane segmenté à une température relativement élevée, l'endotherme T_I se déplace vers des températures plus élevées, jusqu'à fusionner avec T_{II} , selon le temps et la température de recuit.⁵³ Ce comportement est une conséquence de l'organisation progressive des domaines rigides, fortement impactée par l'augmentation de mobilité associée à une température élevée.

Le pic T_{II} bimodal de l'échantillon purifié peut être attribué au déplacement du pic T_I original après une longue période de recuit (au moins 48 heures à 70-80 °C pendant l'extraction). Le pic T_I observé dans la même courbe est très peu intense et à une faible température probablement car une petite quantité de domaines rigides s'est organisé à courte distance pendant la période de quelques jours à température ambiante entre la purification de l'échantillon et l'analyse par DSC. Le deuxième balayage en température confirme que les modifications sur le thermogramme étaient dues à l'histoire thermique des échantillons. Dans tous les cas, la transition T_{II} est finie à environ 180 °C, température à laquelle le Pellethane doit être fondu.

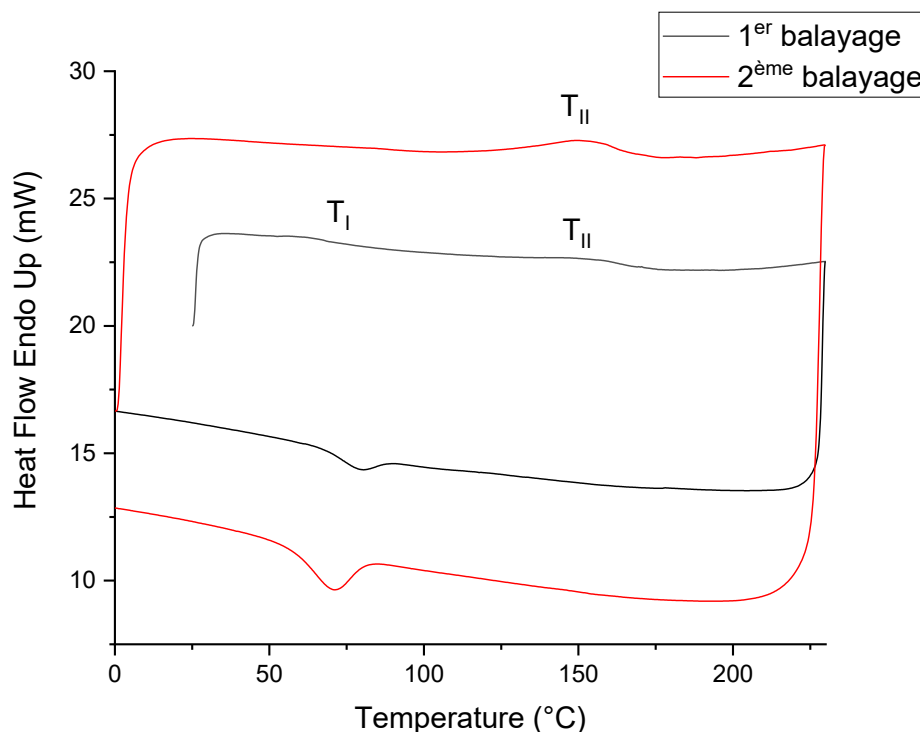


Figure 2.18 Thermogramme DSC d'un échantillon de Pellethane purifié (flux endothermique vers le haut). Le premier balayage a été obtenu à 10 °C/min, tandis que le deuxième a été fait à 20 °C/min.

Le même échantillon purifié a été réanalysé quelques jours plus tard (Figure 2.18). Encore une fois, on voit l'apparition de la transition T_I sur le premier balayage avec une faible intensité et à une température relativement faible (pic à environ 60 °C), ainsi que le pic T_{II} , toujours fini avant 180 °C. Le deuxième balayage ne présente que le pic T_{II} . Sur la courbe de refroidissement du premier balayage, on voit un pic exothermique centré à 80 °C. La surface de ce pic est presque la même que celle de la transition T_{II} dans le deuxième balayage, donc on peut l'attribuer à la séparation de phases et

organisation des domaines rigides à partir du Pellethane fondu. L'augmentation de la vitesse de balayage de 10 °C/min à 20 °C/min déplace le pic exothermique d'environ 10 °C à une température plus basse.

On n'a pas été capable de mesurer la T_g du Pellethane avec notre équipement. La température minimale qu'on pouvait atteindre était de -50 °C, tandis que la transition vitreuse du Pellethane a lieu entre -40 °C et -30 °C selon le fabricant. Ainsi, la transition était toujours superposée au plateau endothermique typique dans le début des balayages. Sous des conditions idéales, elle était perceptible dans ce plateau, mais on ne pouvait pas la mesurer avec certitude.

En résumé, la faible T_g donne au Pellethane assez de mobilité pour qu'il s'organise et forme progressivement des domaines ordonnés à courte distance même à température ambiante et ce processus est accéléré à des températures plus élevées. Le polymère commence à « fondre » vers 120 °C (début de la transition T_{II}), donc un traitement thermique ne doit pas dépasser cette limite. Une fois le Pellethane fondu, les segments souples et rigides ne se séparent qu'après un refroidissement considérable (en dessous de 100 °C).

2.2.4 Critères de compatibilité - Paramètres de solubilité de Hansen (HSP)

La liste de candidats à bloc hydrophile pour nos copolymères ne comporte que quelques options (voir Chapitre 1), mais ce n'est pas le cas du bloc hydrophobe, avec une diversité énorme de polymères avec potentiel pour cette fonction. Il nous faut donc un critère pour trier les candidats hydrophobes potentiellement compatibles avec le Pellethane. On a décidé d'évaluer la compatibilité des polymères au travers des paramètres de solubilité de Hansen (HSP).

2.2.4.1 Les paramètres de solubilité de Hansen (HSP)

Thermodynamiquement, le mélange entre deux composants n'est spontané que si la variation d'énergie libre du processus, donnée par l'équation 2.2, est négatif :

$$\Delta G^M = \Delta H^M - T\Delta S^M \quad (2.2)$$

où ΔG^M est la variation d'énergie libre de mélange, ΔH^M est la variation d'enthalpie de mélange, T est la température absolue et ΔS^M est la variation d'entropie de mélange.

Normalement, le mélange entre deux substances représente une augmentation significative de l'entropie du système. Cependant, pour les polymères, cette augmentation est beaucoup moins importante, à cause des restrictions imposées par les liaisons entre les monomères. Il est donc nécessaire que la variation d'enthalpie soit le plus favorable (ou le moins défavorable) possible pour avoir un mélange spontané. C'est-à-dire que les composants doivent interagir de la façon la plus similaire possible, ce qui peut être résumé par le proverbe « qui se ressemble s'assemble ».

Les paramètres de solubilité, terme utilisé la première fois par Hildebrand et Scott,^{56,57} sont une façon de quantifier la similarité des interactions de polymères et d'autres composés. Les paramètres de solubilité de Hildebrand (δ) sont définis selon l'équation 2.3 :

$$\delta = \sqrt{\frac{E}{V}} \quad (2.3)$$

où E est l'énergie de vaporisation et V est le volume molaire du composant. Dans le système international, les unités des paramètres de solubilité sont $\text{MPa}^{1/2}$. Hildebrand et Scott ont proposé que l'enthalpie de mélange peut être calculée selon l'équation 2.4 :

$$\Delta H^M = \varphi_1 \varphi_2 V_M (\delta_1 - \delta_2)^2 \quad (2.4)$$

où φ_1 et φ_2 sont les fractions volumiques des composants et V_M est le volume du mélange. Cette équation démontre que la variation d'enthalpie de mélange sera plus petite – donc le mélange plus favorable – si les paramètres de solubilité des deux composants sont proches – le terme $\delta_1 - \delta_2$ est la distance entre les paramètres de solubilité des composés 1 et 2.

Les paramètres de Hildebrand ne prennent pas en compte la nature des interactions entre les molécules et ne s'appliquent correctement qu'à des composants non-polaires. Hansen a suivi une approche similaire, mais a divisé l'énergie cohésive en trois composants (équation 2.5).

$$E = E_D + E_P + E_H \quad (2.5)$$

Les composants sont liés à la nature des interactions intermoléculaires et leur contribution pour l'énergie cohésive. E_D prend en compte les interactions non polaires, aussi connues comme interactions dispersives ou forces de London. Le terme E_P représente les interactions entre les dipôles permanents, dites interactions polaires. Finalement, E_H représente les interactions de type liaisons hydrogène.

Si on divise l'équation 2.5 par le volume molaire, partant de la définition donnée par l'équation 2.3, on a la décomposition du paramètre de solubilité totale (ou de Hildebrand) dans ces composants selon l'équation 2.6 :

$$\delta^2 = \delta_D^2 + \delta_P^2 + \delta_H^2 \quad (2.6)$$

Les termes δ_D , δ_P et δ_H sont connus comme les paramètres de solubilité de Hansen (HSP).

Avec ces trois composants, les HSP d'une molécule peuvent être représentés comme un point dans un espace tridimensionnel et le calcul de la distance (Ra) entre deux points ne peut plus être faite par une simple soustraction entre les paramètres. En effet, elle est calculée selon l'expression semi-empirique donnée par l'équation 2.7 :

$$Ra^2 = 4(\delta_{D2} - \delta_{D1})^2 + (\delta_{P2} - \delta_{P1})^2 + (\delta_{H2} - \delta_{H1})^2 \quad (2.7)$$

Encore une fois, la compatibilité entre deux substances sera favorisée si leurs paramètres de solubilité sont proches (Ra faible).

Pour les polymères, il est courant de représenter un quatrième paramètre avec les HSP définis ci-dessus : le rayon de solubilité (R_o). Ce paramètre est obtenu à partir des données de solubilité du polymère. Si on trace dans l'espace tridimensionnel les HSP de plusieurs solvants et du polymère, il est possible de tracer une sphère qui englobe les bons solvants autour des HSP du polymère, tandis que les mauvais solvants restent en dehors de la sphère. Le rayon de cette sphère est le rayon de solubilité, c'est-à-dire la plus grande distance pour qu'un solvant puisse être considéré comme bon (le critère de « bon » ou « mauvais » solvant est souvent lié à la capacité de dissolution du polymère, mais il est au dernier cas subjectif et spécifique à une application). Cette valeur est plus variable que les HSP. Par exemple, un polymère donné avec une faible masse molaire sera plus soluble et aura un rayon de solubilité plus élevé qu'un polymère équivalent de masse molaire élevée.

Avec le rayon de solubilité (R_o), on peut définir une dernière grandeur, le numéro RED (de l'anglais *Relative Energy Difference*) :

$$RED = \frac{Ra}{R_o} \quad (2.8)$$

où R_a est la distance entre les HSP d'une substance et centre de la sphère de solubilité. Ce ratio représente une forme facile de juger l'affinité entre un polymère et une autre substance. Si $RED < 1$, la substance tombe dans la sphère de solubilité du polymère et la paire a probablement une affinité élevée. Proche à 1 on est dans une condition limite, et l'augmentation de cette valeur indique progressivement une réduction de l'affinité.

2.2.4.2 Calcul des HSP du Pellethane

La façon la plus simple de calculer les HSP d'un polymère est la vérification de sa solubilité (ou compatibilité) dans une série de solvants couvrant le maximum possible de l'espace tridimensionnel formé par les paramètres. Les solvants sont ensuite jugés comme bons ou mauvais et les coordonnées d'une sphère (position du centre et rayon) peuvent être calculées de façon à englober le maximum de bons solvants possible, sans inclure les mauvais solvants. Les coordonnées de telle sphère seront les paramètres de solubilité et le rayon correspondants au polymère.

Pour le Pellethane, on a trouvé deux sources de données sur la solubilité. La première était les informations disponibles par Lubrizol, avec des données quantitatives sur la quantité de solvant absorbée selon la norme ASTM-D 570. Le deuxième ensemble de données sur la solubilité du Pellethane a été obtenu par Theron, qui a classifié les solvants en quatre groupes selon leur capacité de dissoudre ou gonfler le PU.³⁷

Les données disponibles dans les deux séries sont consistantes pour les solvants communs, la seule exception étant le 1,4-dioxane. Tandis que les données de Lubrizol disent que ce solvant ne dissout que partiellement le Pellethane, Theron affirme que le PU a été complètement solubilisé. On a donc mis du Pellethane dans 1,4-dioxane à 5% m/v afin de vérifier l'information. Après une nuit à température ambiante, le Pellethane était partiellement dissout, mais le système ne semblait pas avoir atteint l'équilibre. A la fin de la deuxième journée, une solution homogène a été obtenue. L'apparente contradiction entre les séries de données était juste à cause de la cinétique de dissolution du Pellethane dans le dioxane, variable selon le solvant. Par exemple, on a observé que le tétrahydrofurane (THF) dissout le Pellethane bien plus rapidement que le DMF ou la NMP.

A la fin, l'ensemble de données de Theron a été choisi pour le calcul des HSP du Pellethane, car les solvants qu'y sont utilisés couvrent une région plus large dans l'espace tridimensionnel formé par les paramètres. Le calcul de la sphère de solubilité a été réalisé avec le logiciel HSPiP. Le logiciel accepte l'attribution d'une valeur entière pour chaque solvant entre 1 et 6, où une valeur plus petite représente un meilleur solvant. Il est ensuite possible de définir quelles valeurs doivent être incluses dans la sphère.

Après traduction des critères utilisés par Theron en valeurs acceptés par HSPiP, la sphère a été calculée utilisant uniquement les solvants avec indice 1 (c'est-à-dire les solvants capables de dissoudre le Pellethane) comme appartenant à l'intérieur de la sphère. La sphère obtenue est présentée dans la Figure 2.21. Les valeurs des HSP et du rayon de solubilité obtenus, ainsi qu'une évaluation de la « qualité » de la sphère, sont présentées dans le Tableau 2.8.

Solubility of selected polyurethanes

Solvent	δ_d	δ_p	δ_h	δ_t	ElastEon® 2A	ElastEon® 2D	Pellethane® 2363-80AE	PurSil® 35-80A
Acetic acid	14.5	8.0	13.5	21.4	3	4	2	2
Acetic anhydride	16.0	11.7	10.2	22.3	4	4	4	4
Acetone	15.5	10.4	7.0	20.0	3	3	3	2
Acetonitrile	15.3	18.0	6.1	24.4	4	4	4	4
Acrylonitrile	16.0	17.4	6.8	24.8	4	4	3	3
n-Amyl alcohol	16.0	4.5	13.9	21.7	4	4	4	3
Aniline	19.4	5.1	10.2	22.5	3	3	2	2
Benzene	18.4	1.0	2.1	18.5	3	4	3	3
Benzaldehyde	19.4	7.4	5.3	21.4	2	3	2	2
Benzyl alcohol	18.4	6.3	13.7	23.8	2	3	2	2
n-Butanol	16.0	5.7	15.8	23.1	3	4	4	3
Butyl acetate	15.8	3.7	6.3	17.4	3	4	3	3
sec Butyl alcohol	15.8	5.7	14.5	22.2	4	4	3	3
Chlorobenzene	18.6	4.3	4.1	19.5	2	3	3	3
Chloroform	17.8	3.1	5.7	18.9	2	3	2	2
m-Cresol	18.0	5.1	12.9	22.7	1	1	1	1
Cyclohexane	16.7	0.0	0.0	16.7	4	4	4	4
Cyclohexanone	17.8	6.3	5.1	19.6	1	2	1	1
Dichloroethane	19.0	7.4	4.1	20.9	3	3	3	3
Diethyl ether	14.5	2.5	5.1	15.8	3	3	4	3
Diethylene glycol	16.2	14.7	20.5	30.0	2	3	3	2
N,N dimethyl acetamide	16.8	11.5	10.2	22.7	1	1	1	1
N,N dimethyl formamide	17.4	13.7	11.3	24.8	1	1	1	1
Dimethyl sulfoxide	18.4	16.4	10.2	26.7	2	1	2	2
1,4-Dioxane	19.0	1.8	7.4	20.4	1	2	1	1
Ethanol	15.8	8.8	19.4	26.5	4	4	4	4
Ethyl acetate	15.8	5.3	7.2	18.1	3	4	3	3
Hexane	14.9	0.0	0.0	14.9	4	4	4	4
Methyl chloride	18.2	6.3	6.1	20.2	3	3	2	2
Methyl ethyl ketone	16.0	9.0	5.1	19.0	2	3	2	2
N-methyl-2-pyrrolidone	18.0	22.2	7.1	22.9	1	1	1	1
Nitrobenzene	20.0	8.6	4.1	22.2	4	4	3	2
Nitroethane	15.8	18.8	5.1	25.1	4	4	4	4
n-Propanol	16.0	6.8	17.4	24.5	4	4	4	4
Propylene glycol	16.8	9.4	23.3	30.2	4	4	4	4
Pyridine	19.0	8.8	5.9	21.8	1	1	1	1
Tetrahydrofuran	16.8	5.7	8.0	19.4	1	2	1	1
Toluene	18.0	1.4	2.0	18.2	4	4	3	3
Triethanolamine	17.2	15.6	21.3	31.5	4	4	4	4
Trimethyl phosphate	16.8	16.0	10.2	25.3	4	4	4	4
1 = Good solvent	2 = Good swelling agent				3 = Poor swelling agent		4 = Non-solvent	

Figure 2.19 Solubilité de quelques polyuréthanes commerciaux dans plusieurs solvants organiques. Les PUs ont passé sept jours à température ambiante dans les solvants avant d'être classifiés visuellement (issu de ³⁷). Les valeurs des HSP ici présentées diffèrent de ceux utilisés dans le logiciel HSPiP. Ce sont les valeurs du logiciel qui ont été utilisés pour le calcul des HSP du Pellethane.

Solvent, TPU	2363-80AE	2363-90AE	2363-55DE
	% wt Increase		
Acetonitrile	13	10	7
Acetone	70	50	35
Caster Oil	0	0	0
Chloroform	625	375	250
Cyclohexane	4	2	1
Cyclohexanone	PD	125	95
Cyclopentanone	PD	PD	PD
Diethylether	25	16	9
Dimethylacetamide	D	D	PD
Dimethylformamide	D	D	D
Dimethylsulfoxide	PD	PD	PD
Dioxane	PD	250	125
Ethanol	12	7	5
Ethylacetate	65	35	25
Hexane	3	1	0
Isopropyl alcohol	7	4	3
Methanol	16	12	9
Methylene Chloride	450	250	175
Methyl Ethyl Ketone	70	90	60
Tetrahydrofuran	D	D	D
Toluene	55	30	16
Trichloroethane	375	200	125
Normal Saline (0.9% Sodium Chloride)	1	1	1
1N HCl (Hydrochloric Acid)	1	1	0
1N NaOH (Sodium Hydroxide)	1	0	0
PEG 300	1	1	1
PolyPropylene Glycol	0	0	0
Polysorbate - 80	1	0	0

PD = Partially Dissolved D = Completely Dissolved

Figure 2.20 Résultats d'absorption de solvants pour quelques TPU de la famille Pellethane® 2363. Les valeurs de gain massique ont été obtenues après 24 heures à 23°C selon la norme ASTM-D 570.

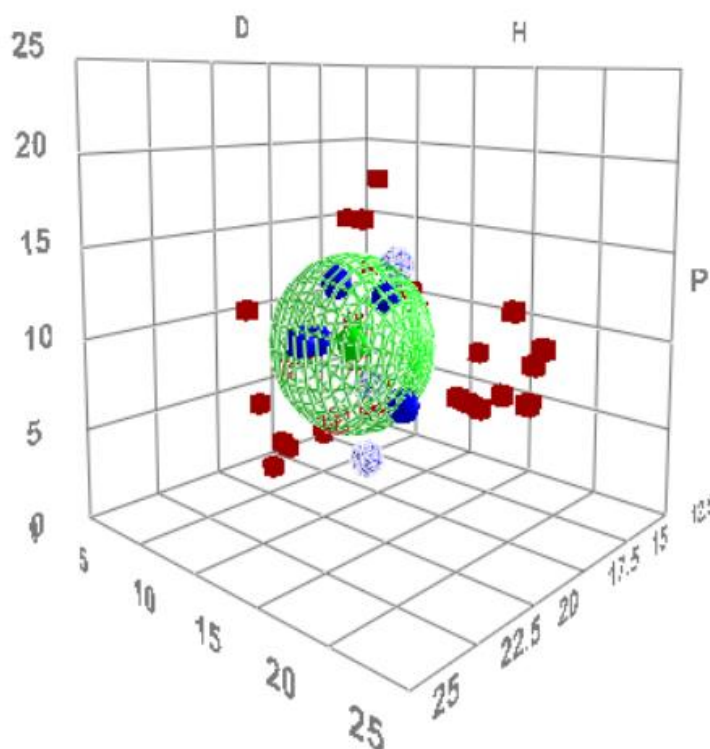


Figure 2.21 Sphère de solubilité unique obtenue pour le Pellethane (en vert). Les points bleus et rouges représentent respectivement les bons et mauvais solvants. Les points bleus pointillés sont des bons solvants qui sont tombés en dehors de la sphère de solubilité.

Les HSP obtenus indiquent un polymère avec une forte contribution des interactions polaires et des liaisons hydrogène, résultat cohérent avec la structure du Pellethane. La qualité de la régression indique que, si le résultat n'est pas mauvais, il est perfectible. Ce paramètre varie entre 0 et 1 – étant 1 une régression parfaite – et est une fonction de la quantité de bons solvants en dehors et de mauvais solvant à l'intérieur de la sphère. Dans notre cas, trois bons solvants ne sont pas inclus dans la sphère : le DMF, le dioxane et le THF. Trois mauvais solvants ont aussi fini à l'intérieur de la sphère : l'aniline, le benzaldéhyde et le dichlorométhane. Ces trois derniers ne sont pas capables de dissoudre le Pellethane, mais le gonflent considérablement et sont positionnées bien à la limite de la sphère de solubilité ($RED \approx 1$), constituant un cas limite.

Tableau 2.8 Paramètres de solubilité obtenus pour la régression avec une sphère unique des données de solubilité du Pellethane issus de Theron,³⁷ ainsi que le paramètre de « qualité » de la régression (Fit).

δ_D (MPa ^{1/2})	δ_P (MPa ^{1/2})	δ_H (MPa ^{1/2})	Rayon (MPa ^{1/2})	Fit
$18,46 \pm 0,20$	$9,24 \pm 0,25$	$9,50 \pm 0,35$	5,1	0,839

Même si la sphère unique ne décrit pas parfaitement le Pellethane, elle permet un traitement simplifié et raisonnablement fiable pour la compatibilité du Pellethane. Par exemple, avec cette sphère, on a été capable de prédire qu'un mélange 1:1 en volume de chloroforme et DMSO serait capable de solubiliser le Pellethane, prévision qu'on a confirmé expérimentalement. D'ailleurs, les valeurs obtenues sont cohérentes et varient très peu si la régression est refaite.

D'un point de vue des HSP, le comportement segmenté du Pellethane est équivalent à celui d'un copolymère en bloc, où on a des segments relativement longs avec des compositions et propriétés différents. Une régression à double sphère serait plus adaptée au Pellethane, similaire à ce qui a été fait par Gallu *et al.*⁵⁸ Encore une fois, la régression a considéré uniquement les solvants avec indice 1

comme appartenant à l'intérieur de la sphère. La double sphère obtenue est présentée dans la Figure 2.22 et les paramètres calculés sont affichés dans le Tableau 2.9.

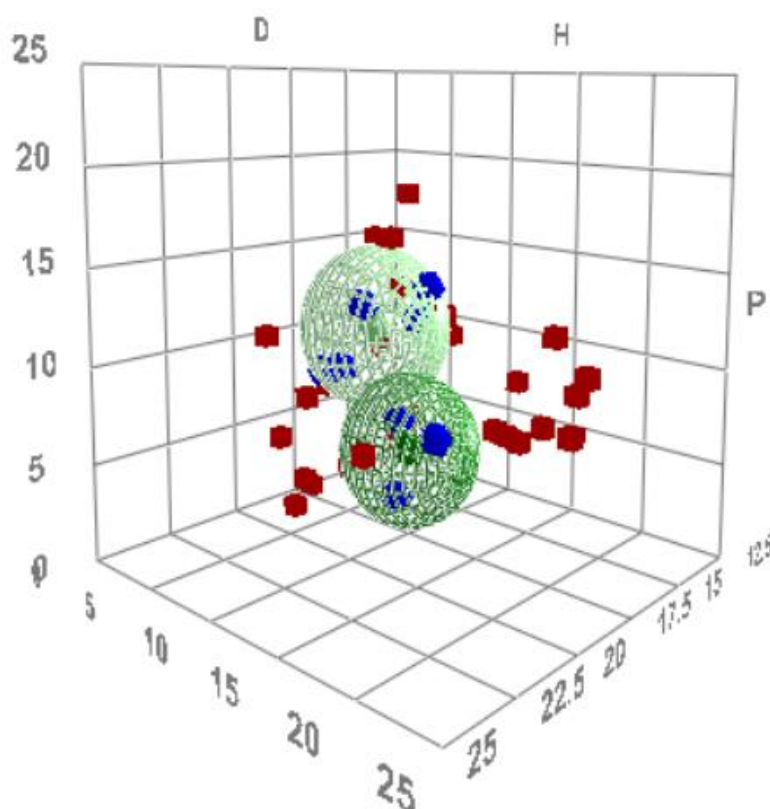


Figure 2.22 Double sphère de solubilité obtenue pour le Pellethane. Les sphères en vert clair et en vert foncé ont été attribuées respectivement aux domaines souples et rigides. Les points bleus et rouges représentent respectivement les bons et mauvais solvants.

La qualité de la régression augmente significativement avec la double sphère, avec un seul solvant mal placé. On peut attribuer chacune des sphères obtenues aux domaines présentés par le Pellethane, comme présenté dans le Tableau 2.9. Les critères pour l'attribution ont été les paramètres polaires et des liaisons hydrogène. Les domaines mous sont constitués majoritairement par le PTMO, donc on peut supposer que les interactions polaires jouent un rôle important pour leur cohésion (δ_P élevé). Les nombreux oxygènes agissent aussi comme accepteurs de liaisons hydrogène, donc le paramètre δ_H n'est pas négligeable non plus.

Tableau 2.9 Paramètres de solubilité obtenus pour la régression avec double sphère des données de solubilité du Pellethane issus de Theron,³⁷ ainsi que leurs attributions aux domaines du PU et le paramètre de qualité de la régression (Fit).

Domaines	δ_D (MPa ^{1/2})	δ_P (MPa ^{1/2})	δ_H (MPa ^{1/2})	Rayon (MPa ^{1/2})	Fit
Mou	18,0	11,3	8,2	4,4	0,976
Rigide	17,7	4,9	10,4	4,1	

Les domaines rigides, à leur tour, sont composés majoritairement par le MDI et le BD. Les seuls groupes polaires dans ces zones sont les uréthanes, lesquels interagissent fortement par liaisons hydrogène – comme donneur et accepteur. On peut donc supposer qu'il aura le plus grand δ_H des deux sphères.

Effectivement, la régression avec une double sphère décrit plus précisément la structure du Pellethane, mais elle comporte un problème. Avec nos données, si l'algorithme est appliqué à plusieurs

reprises, les résultats pour les deux sphères ont une variation considérable. Les coordonnées de centres des sphères ne changent pas énormément et gardent toujours les mêmes proportions que celles présentées dans le Tableau 2.9. Pourtant, les rayons de solubilité des deux sphères varient énormément, sans que la qualité de la régression change. Cela est dû au manque de solvants testés dans une zone de l'espace, notamment avec δ_D et δ_H élevés, permettant la variation des sphères sans affecter la qualité de la régression.

Les résultats pour la double sphère pourraient être raffinés si d'autres solvants placés dans la zone vide ou proches des bords des sphères étaient testés, mais nous ne l'avons pas fait. Pour les compatibilités, on a décidé d'utiliser la sphère unique par sa simplicité et cohérence, malgré l'imprécision qu'y est associée.

2.3 Références

1. Akindoyo, J. O. *et al.* Polyurethane types, synthesis and applications – a review. *RSC Adv.* **6**, 114453–114482 (2016).
2. *Szycher's Handbook of Polyurethanes*. (CRC Press, 2012). doi:10.1201/b12343
3. Bayer, O. Das Di-Isocyanat-Polyadditionsverfahren (Polyurethane). *Angew. Chemie* **59**, 257–272 (1947).
4. *Panorama du marché du polyuréthane et état de l'art de ses techniques de recyclage*. (2014).
5. Touchet, T. J. & Cosgriff-Hernandez, E. M. Hierarchal structure–property relationships of segmented polyurethanes. in *Advances in Polyurethane Biomaterials* 3–22 (Elsevier, 2016). doi:10.1016/B978-0-08-100614-6.00001-9
6. Yilgör, I., Yilgör, E. & Wilkes, G. L. Critical parameters in designing segmented polyurethanes and their effect on morphology and properties: A comprehensive review. *Polymer (Guildf)*. **58**, A1–A36 (2015).
7. Saiani, A. *et al.* Origin of multiple melting endotherms in a high hard block content polyurethane. 2. Structural Investigation. *Macromolecules* **37**, 1411–1421 (2004).
8. Hu, W. & Koberstein, J. T. The effect of thermal annealing on the thermal properties and molecular weight of a segmented polyurethane copolymer. *J. Polym. Sci. Part B Polym. Phys.* **32**, 437–446 (1994).
9. Saiani, A. *et al.* Origin of Multiple Melting Endotherms in a High Hard Block Content Polyurethane: Effect of Annealing Temperature. *Macromolecules* **40**, 7252–7262 (2007).
10. Lee, D.-K., Tsai, H.-B., Tsai, R.-S. & Chen, P. H. Preparation and properties of transparent thermoplastic segmented polyurethanes derived from different polyols. *Polym. Eng. Sci.* **47**, 695–701 (2007).
11. Hwang, K. K. S., Lin, S. B., Tsay, S. Y. & Cooper, S. L. Properties of polyurethane oligomeric blends versus high molecular weight block copolymers. *Polymer (Guildf)*. **25**, 947–955 (1984).
12. Kreye, O., Mutlu, H. & Meier, M. A. R. Sustainable routes to polyurethane precursors. *Green Chem.* **15**, 1431 (2013).
13. Cornille, A., Auvergne, R., Figovsky, O., Boutevin, B. & Caillol, S. A perspective approach to sustainable routes for non-isocyanate polyurethanes. *Eur. Polym. J.* **87**, 535–552 (2017).
14. Delebecq, E., Pascault, J.-P., Boutevin, B. & Ganachaud, F. On the Versatility of Urethane/Urea Bonds: Reversibility, Blocked Isocyanate, and Non-isocyanate Polyurethane. *Chem. Rev.* **113**, 80–118 (2013).
15. KROL, P. Synthesis methods, chemical structures and phase structures of linear polyurethanes. Properties and applications of linear polyurethanes in polyurethane elastomers, copolymers and ionomers. *Prog. Mater. Sci.* **52**, 915–1015 (2007).
16. Hung, K.-C., Tseng, C.-S. & Hsu, S.-H. 3D printing of polyurethane biomaterials. in *Advances in Polyurethane Biomaterials* 149–170 (Elsevier, 2016). doi:10.1016/B978-0-08-100614-6.00005-6
17. Akindoyo, J. O. *et al.* Polyurethane types, synthesis and applications-a review. *RSC Adv.* **6**, 114453–114482 (2016).

18. Mazzu, A. L. & Smith, C. P. Determination of extractable methylene dianiline in thermoplastic polyurethanes by HPLC. *J. Biomed. Mater. Res.* **18**, 961–968 (1984).
19. Szycher, M. & Siciliano, A. A. An Assessment of 2,4 TDA Formation from Surgitek Polyurethane Foam under Simulated Physiological Conditions. *J. Biomater. Appl.* **5**, 323–336 (1991).
20. Stokes, K., McVenes, R. & Anderson, J. M. Polyurethane Elastomer Biostability. *J. Biomater. Appl.* **9**, 321–354 (1995).
21. Kao, W. J., Zhao, Q. H., Hiltner, A. & Anderson, J. M. Theoretical analysis of in vivo macrophage adhesion and foreign body giant cell formation on polydimethylsiloxane, low density polyethylene, and polyetherurethanes. *J. Biomed. Mater. Res.* **28**, 73–79 (1994).
22. Christenson, E. M., Anderson, J. M. & Hiltner, A. Oxidative mechanisms of poly(carbonate urethane) and poly(ether urethane) biodegradation: In vivo and in vitro correlations. *J. Biomed. Mater. Res.* **70A**, 245–255 (2004).
23. Wiggins, M. J., Wilkoff, B., Anderson, J. M. & Hiltner, A. Biodegradation of polyether polyurethane inner insulation in bipolar pacemaker leads. *J. Biomed. Mater. Res.* **58**, 302–307 (2001).
24. Tanzi, M. C., Mantovani, D., Petrini, P., Guidoin, R. & Laroche, G. Chemical stability of polyether urethanes versus polycarbonate urethanes. *J. Biomed. Mater. Res.* **36**, 550–559 (1997).
25. Sardon, H. *et al.* Synthesis of Polyurethanes Using Organocatalysis: A Perspective. *Macromolecules* **48**, 3153–3165 (2015).
26. Alsarraf, J. *et al.* Cyclic Guanidines as Efficient Organocatalysts for the Synthesis of Polyurethanes. *Macromolecules* **45**, 2249–2256 (2012).
27. Ligabue, R. A., Monteiro, A. L., de Souza, R. F. & de Souza, M. O. Catalytic properties of Fe(acac)₃ and Cu(acac)₂ in the formation of urethane from a diisocyanate derivative and EtOH. *J. Mol. Catal. A Chem.* **130**, 101–105 (1998).
28. Britain, J. W. & Gemeinhardt, P. G. Catalysis of the isocyanate-hydroxyl reaction. *J. Appl. Polym. Sci.* **4**, 207–211 (1960).
29. Blank, W. J., He, Z. A. & Hessel, E. T. Catalysis of the isocyanate-hydroxyl reaction by non-tin catalysts. *Prog. Org. Coatings* **35**, 19–29 (1999).
30. Arnould, P. *et al.* Identifying competitive tin- or metal-free catalyst combinations to tailor polyurethane prepolymer and network properties. *Polym. Chem.* **11**, 5725–5734 (2020).
31. Silva, A. L. & Bordado, J. C. Recent Developments in Polyurethane Catalysis: Catalytic Mechanisms Review. *Catal. Rev.* **46**, 31–51 (2004).
32. Chen, Q., Liang, S. & Thouas, G. A. Elastomeric biomaterials for tissue engineering. *Prog. Polym. Sci.* **38**, 584–671 (2013).
33. Zdrahala, R. J. & Zdrahala, I. J. Biomedical Applications of Polyurethanes: A Review of Past Promises, Present Realities, and a Vibrant Future. *J. Biomater. Appl.* **14**, 67–90 (1999).
34. Pangman, W. J. Compound prosthesis device. (1958).
35. Boretos, J. W. & Pierce, W. S. Segmented Polyurethane: A New Elastomer for Biomedical Applications. *Science (80-.)*. **158**, 1481–1482 (1967).
36. Szycher, M., Poirier, V. L. & Dempsey, D. J. Development of an Aliphatic Biomedical-Grade Polyurethane Elastomer. *J. Elastomers Plast.* **15**, 81–95 (1983).

37. Theron, J. P. Development of crosslinkable, thermoplastic polyurethanes for cardiovascular prostheses. (University of Stellenbosch, 2006).
38. Pinchuk, L. A review of the biostability and carcinogenicity of polyurethanes in medicine and the new generation of 'biostable' polyurethanes. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* **6**, 225–267 (1995).
39. Lewis, K. B. & Ratner, B. D. Observation of Surface Rearrangement of Polymers Using ESCA. *J. Colloid Interface Sci.* **159**, 77–85 (1993).
40. Zhang, D., Ward, R. S., Shen, Y. R. & Somorjai, G. A. Environment-Induced Surface Structural Changes of a Polymer: An in Situ IR + Visible Sum-Frequency Spectroscopic Study. *J. Phys. Chem. B* **101**, 9060–9064 (1997).
41. Wilhelm, C., Rivaton, A. & Gardette, J.-L. Infrared analysis of the photochemical behaviour of segmented polyurethanes. *Polymer (Guildf)*. **39**, 1223–1232 (1998).
42. Silverstein, R. M., Webster, F. X. & Kiemle, D. J. *Spectrometric identification of organic compounds*. (John Wiley & Sons, Inc., 2005).
43. McCarthy, S. J. *et al.* In-vivo degradation of polyurethanes: transmission-FTIR microscopic characterization of polyurethanes sectioned by cryomicrotomy. *Biomaterials* **18**, 1387–1409 (1997).
44. Dazzi, A., Saunier, J., Kjoller, K. & Yagoubi, N. Resonance enhanced AFM-IR: A new powerful way to characterize blooming on polymers used in medical devices. *Int. J. Pharm.* **484**, 109–114 (2015).
45. Mrad, O., Saunier, J., Chodur, C. A., Agnely, F. & Yagoubi, N. Influence of electron beam sterilization on polymers when incubated in different media. *J. Appl. Polym. Sci.* **111**, 3113–3120 (2009).
46. Mrad, O. *et al.* A comparison of plasma and electron beam-sterilization of PU catheters. *Radiat. Phys. Chem.* **79**, 93–103 (2010).
47. MEDICAL TPU SOLVENT EFFECTS & CHEMICAL RESISTANCE OVERVIEW. Available at: <https://www.lubrizol.com/-/media/Lubrizol/Health/Literature/Medical-TPU-Solvent-Effects-and-Chemical-Resistance-Overview.pdf>. (Accessed: 23rd February 2022)
48. Rhoné, B. Etude de la réactivité des uréthanes et polyuréthanes : application aux dispositifs médicaux. (Université Pierre et Marie Curie, 2016).
49. Porter, R. S. & Johnson, J. F. The Entanglement Concept in Polymer Systems. *Chem. Rev.* **66**, 1–27 (1966).
50. Abbot, S. Polymer Entanglement. Available at: <https://www.stevenabbott.co.uk/practical-solubility/polymer-entanglement.php>. (Accessed: 25th February 2022)
51. Teraoka, I. *Polymer Solutions*. *Polymer Solutions* (John Wiley & Sons, Inc., 2002). doi:10.1002/0471224510
52. Florez, S., Muñoz, M. E. & Santamaría, A. Basic rheological features of block polyurethane solutions: Entanglements, crystallization, and gelation. *J. Rheol. (N. Y. N. Y)*. **49**, 313–325 (2005).
53. Seymour, R. W. & Cooper, S. L. Thermal Analysis of Polyurethane Block Polymers. *Macromolecules* **6**, 48–53 (1973).
54. Leung, L. M. & Koberstein, J. T. DSC annealing study of microphase separation and multiple endothermic behavior in polyether-based polyurethane block copolymers. *Macromolecules* **19**, 706–713 (1986).

55. Koberstein, J. T. & Russell, T. P. Simultaneous SAXS-DSC study of multiple endothermic behavior in polyether-based polyurethane block copolymers. *Macromolecules* **19**, 714–720 (1986).
56. Hildebrand, J. H. & Scott, R. L. *The solubility of nonelectrolytes*. (Reinhold, 1950).
57. Hansen, C. M. *Hansen Solubility Parameters*. (CRC Press, 2007). doi:10.1201/9781420006834
58. Gallu, R. *et al.* On the use of solubility parameters to investigate phase separation-morphology-mechanical behavior relationships of TPU. *Polymer (Guildf)*. **207**, 122882 (2020).

Chapitre 3 Compatibilité et migration des blocs

Dans ce projet, on veut préparer des copolymères à blocs amphiphiles, dont les blocs présentent des comportements différents par rapport à la matrice – le Pellethane caractérisé dans le Chapitre 2. D'un côté, on veut que le bloc hydrophobe non seulement s'adsorbe à la surface du Pellethane, mais qu'il soit aussi capable de migrer à l'intérieur de la matrice – ce qui implique une bonne compatibilité/miscibilité entre les deux polymères. De l'autre côté, le bloc hydrophile doit rester à la surface pour créer la brosse antiadhésive, donc il doit être incompatible avec le Pellethane.

Compte tenu de la différence des exigences pour chaque bloc, on a décidé de les étudier séparément avant de partir sur la synthèse des copolymères.

3.1 Choix du bloc hydrophobe

Si, dans un premier temps, on ne prend pas en compte des critères de toxicité et biocompatibilité, la liste de possibles blocs hydrophobes est virtuellement infinie, surtout si on prend en compte les copolymères et ses différentes architectures. On a défini quelques critères pour aider à restreindre les possibles candidats :

- Le polymère ou ses monomères doivent être disponibles commercialement.
- Il faut qu'on soit capable d'avoir un bon contrôle sur la taille du bloc hydrophobe.
- La T_g du bloc hydrophobe ne peut pas être très élevée.

Le critère du contrôle sur la taille du bloc ne favorise pas les polymères obtenus par polyaddition ou polycondensation, car ces méthodes, normalement, donnent des polymères avec dispersité élevée. D'ailleurs, dans un premier moment, on cibait des copolymères dibloc, difficiles à obtenir d'une façon contrôlée avec les deux types de polymérisation mentionnés.

La valeur de la T_g est un critère important aussi car elle dicte la mobilité des chaînes avec la température. En dessous de la T_g , un polymère amorphe se trouve dans un état vitreux et sa mobilité est extrêmement restreinte. La situation change lorsqu'il est chauffé au-delà de cette valeur. Comme on veut que le bloc hydrophobe rentre dans le Pellethane, il est intéressant d'avoir le système à une température supérieure à la T_g du copolymère, mais cette température doit être encore dans une limite compatible avec le PU. En revanche, une T_g au-dessus de la température corporelle (37 °C) pourrait être intéressante, puisque la mobilité restreinte pourrait contribuer pour stabiliser les copolymères à la surface du Pellethane.

Même si un polymère avec une valeur de T_g très faible est choisi, il est intéressant de réchauffer le système pendant l'étape d'organisation des copolymères à la surface du substrat. Cela est dû à l'augmentation de la mobilité des chaînes polymères avec l'augmentation de la température. Ainsi, il serait possible d'accélérer la migration du bloc hydrophobe à l'intérieur de la matrice et de réduire le temps nécessaire pour l'organisation de la surface.

Les critères ci-dessus permettent de restreindre la liste de possibles candidats à bloc hydrophobe, mais ne donnent pas d'informations sur la potentielle compatibilité avec le Pellethane. Pour cela, on a utilisé les paramètres de solubilité de Hansen obtenus avec une seule sphère de solubilité (voir Chapitre 2). Le logiciel HSPiP (<https://www.hansen-solubility.com/HSPiP/>), développé par Charles Hansen, Steven Abbott et Hiroshi Yamamoto, permet non seulement de calculer les HSP d'un polymère, comme nous

avons fait pour le Pellethane dans le Chapitre 2, il comporte plusieurs bases de données et outils de calcul et de prédiction basés sur les HSP. Il est également accompagné d'une base de données avec les HSP de plus de 500 polymères commerciaux. Nous avons donc pris seulement les polymères avec la meilleure qualité des données (selon la classification du logiciel) et les avons classifiés selon leur distance pour les HSP du Pellethane. Les polymères désignés uniquement par leurs noms commerciaux et les polymères hydrophiles ont été enlevés. Le Tableau 3.1 affiche les polymères qui tombent dans la sphère de solubilité du Pellethane ($RED < 1$) et correspondent aux critères mentionnés.

Tableau 3.1 Liste de possibles candidats pour un bloc hydrophobe classifiés par proximité aux HSP du Pellethane, avec leurs respectifs HSP, numéros RED et Tg typiques. Deux candidats à bloc hydrophile y sont affichés pour comparaison (PEG et PVP, lignes marquées en rouge).

Polymère	δ_D	δ_P	δ_H	RED	Tg (°C)
Styrène/acrylonitrile, copolymère (30% AN)	18,5	7,8	7,8	0,44	> 100 °C
Poly(chlorure de vinylidène) (PVDC)	17,6	9,1	7,8	0,47	0
Polyoxyméthylène (POM)	17,2	9,2	9,8	0,50	-30
Polyéther sulfone	19	11	8	0,50	220
Acide polylactique (PLA)	18,5	8	7	0,55	60
Poly(chlorure de vinyle) (PVC)	18,8	9,2	6,3	0,64	80
Poly(téréphtalate d'éthylène) (PET)	18,2	6,4	6,6	0,80	60-80
Poly(fluorure de vinylidène) (PVDF)	17	12,1	10,2	0,81	-35
Poly(naphtalate d'éthylène) (PEN)	17,3	6,5	11,7	0,83	120
Polycarbonate (PC)	18,2	5,9	6,9	0,84	145
Poly(méthacrylate de méthyle) (PMMA)	18,6	10,5	5,1	0,90	105
Polycaprolactone (PCL)	17,7	5	8,4	0,91	-60
Poly(oxyde de propylène) (PPO, PPG)	16,5	9	7	0,91	-70
Poly(oxyde d'éthylène) (PEO, PEG)	17	10	5	1,06	-60 – -50
Polyvinylpyrrolidone (PVP)	18,1	10	18	1,68	100 – 180

Parmi les candidats, les plus intéressants sont le copolymère de styrène et acrylonitrile, mais surtout le PLA et le PVC. Ces deux polymères sont déjà utilisés dans le domaine médical, leur synthèse peut être contrôlée à un certain degré pour préparer des copolymères et leurs T_g sont dans une zone de température raisonnable. Les autres candidats ont été considérés comme moins adaptés à cause des facteurs comme la synthèse par polycondensation (polyéther sulfone, PET et PEN), la T_g élevée (polyéthersulfone, PEN, PC, PMMA), la difficulté à dissoudre (PVDC, POM, PVDF) ou la proximité avec les bords de la sphère de solubilité (PCL, PMMA, PPO).

La proximité entre les paramètres de solubilité est un bon guide pour la compatibilité entre deux polymères, mais elle n'assure pas leur miscibilité. Pour l'expliquer, il faut reprendre la thermodynamique des mélanges. L'équation 3.1 présente la variation d'énergie libre partielle ($\Delta\bar{G}_M$) pour le mélange entre deux polymères selon la distance entre ses valeurs de HSP¹ :

$$\Delta\bar{G}_M = RT \left(\frac{\varphi_1}{DP_1} \ln \varphi_1 + \frac{\varphi_2}{DP_2} \ln \varphi_2 \right) + 100\varphi_1\varphi_2Ra^2 \quad (3.1)$$

où R est la constante universelle des gaz parfaits, T est la température en Kelvin, φ_1 et φ_2 sont les fractions volumiques de polymères, DP_1 et DP_2 sont les degrés de polymérisation des polymères et Ra est la distance entre les paramètres de solubilité. Les deux premiers termes de l'équation sont

d'origine entropique et favorisent le mélange. Le dernier terme est d'origine enthalpique, correspondant à la compatibilité entre les polymères.

Avec la définition basique des HSP et de la distance (voir Chapitre 2), il n'est pas possible d'avoir un terme enthalpique négatif (au maximum, il peut être égal à zéro). Ainsi, il est nécessaire d'avoir des distances très faibles (souvent $< 1 \text{ MPa}^{1/2}$) pour que $\Delta\bar{G}_M$ reste négatif, surtout si les chaînes sont longues. Cependant, certaines paires de polymères sont miscibles même si leurs distances sont relativement larges. La miscibilité de ces polymères peut être expliquée par des interactions spécifiques entre paires de polymères donneurs/accepteurs, surtout au travers des liaisons hydrogène.¹⁻³ Les interactions entre groupes donneurs et accepteurs permet l'obtention d'enthalpies de mélange négatives, donc favorise la miscibilité. Avec les HSP, le paramètre des liaisons hydrogène peut être divisé en deux composants, un donneur et un accepteur, mais, à ce jour, cette approche en 4 dimensions n'a toujours pas abouti à un système cohérent malgré les efforts menés.¹

Même si on ne peut pas utiliser une théorie quantitative avec les HSP, on peut estimer que le Pellethane a un comportement majoritairement accepteur de liaisons hydrogène : les seuls groupes vraiment donneurs de ces liaisons présents dans la chaîne sont les fonctions uréthane, et elles sont aussi des accepteurs. D'ailleurs, les groupes éthers sont beaucoup plus nombreux dans sa structure, et ils se comportent comme accepteurs de liaisons hydrogène. Concernant les deux candidats les plus intéressants à bloc hydrophobe jusqu'ici, le PLA sera plutôt un accepteur de liaisons hydrogène au travers des fonctions ester. Le PVC, à son tour, a un caractère majoritairement donneur de liaisons hydrogène,¹ à cause des hydrogènes en position alpha du chlore. On a donc choisi le PVC comme un premier candidat à bloc hydrophobe.

Deux autres polymères ont été proposés comme possibles blocs hydrophobes indépendamment de l'évaluation par HSP : le PTMO et un bloc polyuréthane analogue au Pellethane. Les raisons pour le choix de telles structures seront discutées en détails dans les sections 3.1.2 et 3.1.3.

3.1.1 PVC

Si on applique l'équation 3.1 pour la paire Pellethane/PVC, on obtiendra que le mélange entre les deux n'est pas spontané pour essentiellement toutes les températures et compositions. En revanche, si on prend en compte le caractère donneur/accepteur de chacun, les polymères deviennent au moins partiellement miscibles.

Le logiciel HSPiP permet d'obtenir des diagrammes de phase entre deux polymères selon leurs valeurs de HSP, leur caractère donneur/accepteur et les caractéristiques des chaînes. La Figure 3.1 présente le diagramme de phases obtenu pour la paire Pellethane/PVC en considérant les caractères donneur/accepteur de liaisons hydrogène des deux polymères. Dans ce cas, le paramètre correspondant aux liaisons hydrogène est divisé par le logiciel selon l'expression :

$$\delta_H^2 = \delta_{H \text{ Donn}}^2 + \delta_{H \text{ Acc}}^2 \quad (3.2)$$

où $\delta_{H \text{ Donn}}$ est le composant donneur et $\delta_{H \text{ Acc}}$ est le composant accepteur des liaisons hydrogène. La distance entre les paramètres est donc calculée par :¹

$$Ra^2 = 4(\delta_{D1} - \delta_{D2})^2 + (\delta_{P1} - \delta_{P2})^2 + 2(\delta_{H1}^{\text{Donn}} - \delta_{H2}^{\text{Donn}})(\delta_{H1}^{\text{Acc}} - \delta_{H2}^{\text{Acc}}) \quad (3.3)$$

Il faut préciser que ce diagramme n'est qu'une estimation, car les HSP ne prennent pas bien en compte les effets de paires donneurs/accepteurs.² D'ailleurs, il n'existe pas en ce moment une méthode

consolidée pour la division du paramètre δ_H de façon quantitative, donc les valeurs présentées dans la Figure 3.1 sont, au maximum, une « estimation éclairée ». Le PVC est principalement un donneur de liaisons hydrogène, donc il est raisonnable qu'il présente $\delta_{H\text{ Donn}} > \delta_{H\text{ Acc}}$, même si on n'a mis qu'une différence modeste entre les paramètres. Le Pellethane, à son tour, doit avoir un caractère accepteur significativement supérieur au donneur, mais ce dernier n'est pas nul à cause des liaisons N-H des uréthanes. Pour le PVC, la masse molaire de la chaîne utilisée est la valeur de Mn du produit dont nous disposons. Pour le Pellethane, la masse molaire est la valeur de Mn obtenue par GPC (Chapitre 2), et la masse du monomère est la valeur maximale autorisée par le logiciel – si on considère le motif de répétition du Pellethane juste le PTMO et le MDI, la masse molaire d'une unité serait de 1250 Da, mais le logiciel ne prend pas en compte une valeur aussi élevée, donc nous avons utilisé la valeur maximale possible (999 Da).

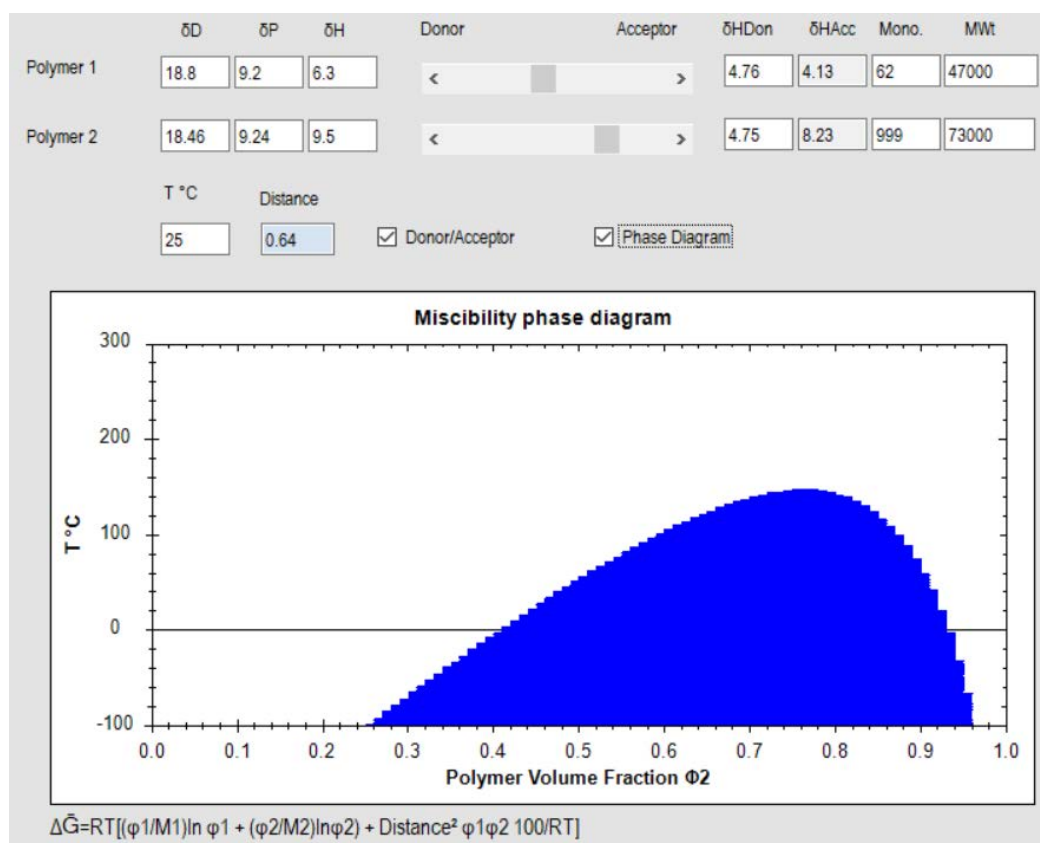


Figure 3.1 Diagramme de phase calculé avec le logiciel HSPiP pour le mélange Pellethane/PVC prenant en compte les caractéristiques donneur/accepteur de liaisons hydrogène des polymères. Le polymère 1 correspond au PVC, tandis que le polymère 2 correspond au Pellethane. La région en bleu représente la zone d'immiscibilité entre les polymères.

Compte tenu des caractères donneur/accepteur des deux polymères, il en résulte que la paire Pellethane PVC doit être au moins partiellement miscible, avec une zone où des phases séparées se forment pour des fractions volumiques identiques. De légers changements dans la proportion entre $\delta_{H\text{ Donn}}$ et $\delta_{H\text{ Acc}}$ peuvent rendre le mélange complètement miscible. Ces calculs sont encourageants pour la compatibilité entre le Pellethane et le PVC, même s'il s'agit uniquement d'une estimation.

Classiquement, la miscibilité entre deux polymères était déterminée par des méthodes turbidimétriques, basées sur la formation de domaines avec indices de réfraction différents. Si ces méthodes sont normalement simples, elles ne peuvent détecter que la formation de domaines dans l'échelle micrométrique (1-100 μm). Cependant, une grande partie des mélanges polymères présentent des hétérogénéités structurales en dessous de ce seuil, ce qui limite l'applicabilité de ces

techniques optiques.⁴ Des hétérogénéités avec dimensions à l'échelle de nanomètres peuvent être détectées avec des techniques comme diffusion des rayons X aux petits angles (SAXS) et diffusion de neutrons à petit angle (SANS).⁴ Dans le cas du Pellethane, SAXS et SANS ne sont pas bien adaptées pour vérifier la miscibilité avec d'autres polymères, parce que les possibles hétérogénéités pourraient être confondues avec les domaines rigides, souvent caractérisés par ces techniques.⁵⁻⁷

La méthode la plus utilisée pour vérifier la miscibilité entre deux polymères est la mesure de la transition vitreuse des mélanges solides – pour simplifier, on va désormais appeler les mélanges entre polymères de *blends*, nom utilisé dans la littérature anglophone. Si les polymères sont miscibles, une seule transition vitreuse est détectée pour toutes les compositions des *blends* à une température entre les T_g des polymères purs. Dans le cas où les polymères seraient partiellement miscibles, les transitions des deux composants seraient observables, mais leurs positions seraient déplacées l'une vers l'autre, leur position et intensité étant fonction de la composition du *blend*. Si les deux polymères sont effectivement immiscibles, les deux transitions sont aussi observables, mais leur position est pratiquement indépendante de la composition du *blend*.⁴ Ces comportements sont représentés dans la Figure 3.2.

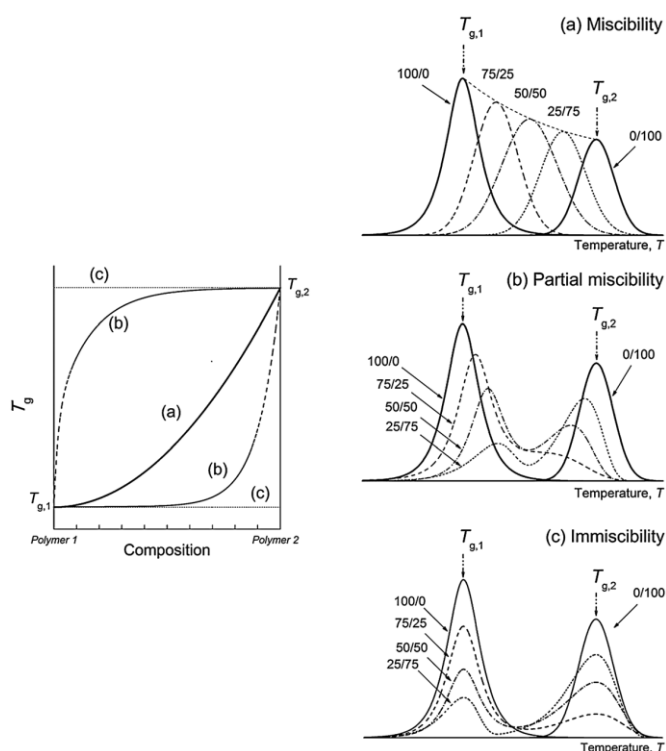


Figure 3.2 Variations attendues pour la T_g des blends binaires pour les cas où les polymères sont (a) miscibles, (b) partiellement miscibles, ou (c) immiscibles (issu de ⁴).

La méthode de préparation des *blends* peut aussi influencer les résultats. Normalement, les polymères peuvent être mélangés à l'état fondu ou en solution. Dans le premier cas, la vraie miscibilité à température ambiante peut être faussée par des effets de température, puisque certains *blends* présentent une température de solution critique inférieure (LCST, de l'anglais *lower critical solution temperature*)⁸⁻¹¹ – c'est-à-dire que les polymères forment des phases séparées au-dessus d'une certaine température critique. D'ailleurs, nous ne disposons pas des équipements nécessaires pour réaliser convenablement le mélange à l'état fondu.

Il nous reste la voie de mélange par solution. La façon la plus simple est de mettre les deux polymères dans un bon solvant (commun au deux polymères) et laisser ce solvant s'évaporer. Néanmoins, la

présence du solvant peut induire la séparation de phases des polymères pendant l'évaporation même s'ils sont miscibles.^{10,11} Ce phénomène a été expliqué par la présence d'une région biphasique dans le diagramme de phases ternaire. Si la solution passe par cette région pendant l'évaporation, deux phases avec compositions différentes seront formées et deux transitions vitreuses seront observées. Cet effet peut être contourné en précipitant le *blend* dans un mauvais solvant commun. Dans ce cas, le choix du non-solvant peut aussi influencer la séparation de phases. Paul et collaborateurs ont utilisé cette méthode et ont observé que la paire PC/PMMA était complètement miscible, tandis que les *blends* préparés par évaporation du solvant ou par mélange à l'état fondu présentaient une séparation de phases.¹⁰ Ils ont observé un comportement similaire pour des *blends* de PVC avec plusieurs copolymères de styrène/acrylonitrile.¹¹

Nous avons donc décidé d'utiliser l'approche par précipitation pour vérifier la miscibilité de la paire Pellethane/PVC, avec du Pellethane purifié et un PVC commercial ($M_n \sim 47\,000\text{ g/mol}$; $M_w \sim 80\,000\text{ g/mol}$). Les polymères ont été dissous dans THF et précipités dans un excès de n-hexane. Les *blends* obtenus ont été analysés par DSC, prenant en compte le deuxième balayage en température (le premier balayage a été utilisé pour effacer l'histoire thermique des échantillons).

On a d'abord préparé un *blend* à 50% en masse de PVC, ainsi que des échantillons des deux polymères purs, par la méthode de précipitation. Les thermogrammes obtenus pour le deuxième balayage de ces échantillons sont affichés dans la Figure 3.3. Il est évident que le *blend* présente deux transitions vitreuses, qui sont décalées par rapport aux polymères purs. Pour le Pellethane pur, on n'est pas capable de mesurer sa T_g , cachée dans le plateau endothermique typique dans le début des balayages. Dans le *blend*, la transition vitreuse du Pellethane a assez remonté pour être mesurable. Pour le PVC, la T_g mesurée dans le *blend* est presque 20 °C plus basse que celle du polymère pur. La zone de transition est aussi élargie. Ces comportements indiquent que le Pellethane et le PVC sont au moins partiellement miscibles.

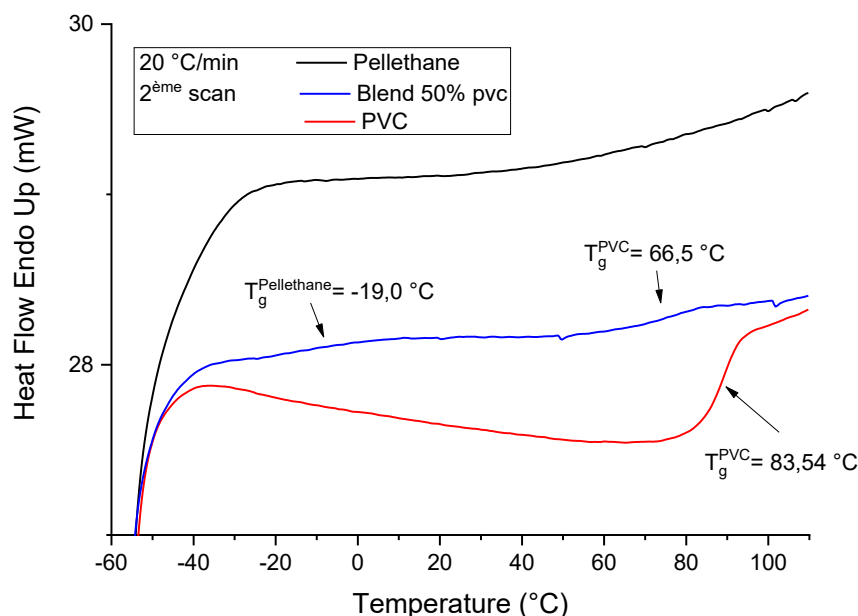


Figure 3.3 Thermogrammes DSC du Pellethane et du PVC purs, ainsi que d'un *blend* à 50% en masse de PVC. Les T_g montrés sont les valeurs obtenues avec le début des transitions. Il n'est pas possible de calculer la T_g du Pellethane pur.

Afin de vérifier la « solubilité » de chacun de ces polymères dans l'autre, des *blends* avec concentrations variées de PVC ont été préparés et analysés par DSC (Figure 3.4). En partant du Pellethane pur (0% de PVC), même si on n'est pas capable de préciser la position de sa transition vitreuse, on peut voir qu'elle se déplace à des températures supérieures avec l'augmentation de la teneur en PVC. La transition vitreuse de ce dernier n'est visible qu'à partir de 50% en masse. Au-delà de cette concentration, la Tg du Pellethane est encore visible jusqu'à 60% de PVC. Si on continue à augmenter la concentration de ce dernier, on voit sa Tg se déplacer progressivement vers des températures plus élevées jusqu'à retourner à sa valeur originale. Il est aussi perceptible que la zone de transition pour le PVC devient plus étroite avec la réduction de la teneur en Pellethane.

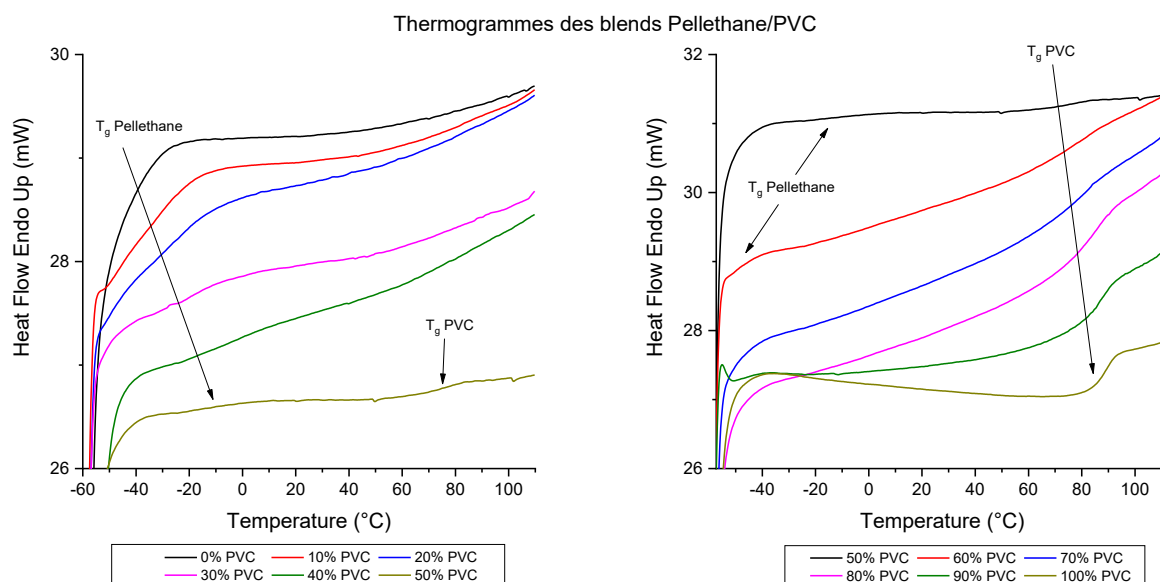


Figure 3.4 Thermogrammes DSC des blends Pellethane/PVC avec plusieurs pourcentages en masse de PVC. A gauche, sont affichés les blends entre 0% et 50% de PVC. A droite, sont affichés les blends entre 50% et 100% de PVC. Les graphiques sont tous à la même échelle, mais ont été déplacés verticalement pour faciliter la visualisation.

On peut tirer de ces résultats que le Pellethane et le PVC sont partiellement miscibles dans une vaste gamme de concentrations, présentant une zone biphasique pour des teneurs massiques de PVC entre 40% et 60%. Les valeurs limites pour la miscibilité de la paire doivent être considérées avec prudence, puisqu'il est possible que les phases soient séparées, mais en dessous de la capacité de détection de notre équipement. Malgré tout, ce résultat est en accord avec le comportement prévu utilisant les paramètres de solubilité, et le PVC reste un candidat potentiel à bloc hydrophobe.

Sachant que le Pellethane et le PVC sont partiellement miscibles, il faut savoir si le PVC est capable de migrer à l'intérieur du Pellethane lorsqu'ils sont mis en contact. L'outil que nous avons mis en place pour la vérification de la migration proche à la surface des polymères était un spectromètre FTIR équipé avec un banc ATR, qui typiquement nous permet d'analyser la composition à des profondeurs entre 0,5 et 5 μm de l'échantillon. Malheureusement, le PVC ne donne pas un signal significativement distinct de celui du Pellethane, même si concentré à 15% en masse dans un *blend*. Il nous faut alors une façon de lui conférer un signal représentatif en IR.

On a décidé de fonctionnaliser le PVC avec des groupes azoture ($-\text{N}_3$), car cette fonction est connue par une intense absorption vers 2100 cm^{-1} , zone où le Pellethane est transparent, et elle peut être insérée sur la chaîne par des réactions de substitution nucléophile^{12,13} (Figure 3.5).

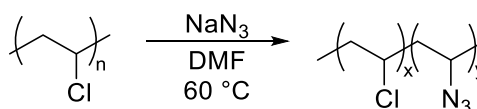


Figure 3.5 Réaction de fonctionnalisation partielle du PVC avec des fonctions azoture.

La fonctionnalisation avec l'azoture devrait être suffisante pour rendre le PVC visible en IR, mais à un taux relativement faible, afin de minimiser l'impact sur sa compatibilité avec le Pellethane. L'analyse par RMN du PVC-N₃ obtenu nous a permis de calculer que le polymère fonctionnalisé avait environ 9% des chlores changés par un azoture.

Le PVC-N₃ sous forme de film a été mis en contact avec un film de Pellethane initialement à 100 °C (au-delà de la T_g du PVC). Après deux heures à cette température, les films de PVC-N₃ sont passés d'une couleur marron pâle vers marron foncé. Au bout de 6 h, le PVC-N₃ était déjà noir. Le recuit a été poursuivi jusqu'à compléter 24 h. A la fin de cette période, les films de Pellethane et de PVC ont été séparés et analysés par ATR-FTIR.

Le recuit a non seulement changé la couleur du PVC, mais a également causé une légère réduction sur l'intensité du pic azoture et apparition d'une bande peu intense vers 1600 cm⁻¹. Le polymère a aussi réticulé, mis en évidence par son insolubilité en DMSO après le recuit. Ces deux phénomènes suggèrent que la réticulation a lieu au travers de réactions avec les groupes azoture, mais nous ne l'avons pas investigué en profondeur. Du côté du Pellethane, les spectres IR des surfaces en contact avec le PVC-N₃ ne montraient pas de traces d'azoture. Cependant, les films présentaient une meilleure adhésion qu'au départ.

L'expérience a été répétée à une température moins élevée (70 °C) pour une période plus longue (6 jours). A la fin, le PVC-N₃ avait toujours réticulé, mais sa couleur était moins foncée que pour le recuit à 100 °C. Encore une fois, aucun signe d'azoture n'était visible sur le spectre du Pellethane, mais l'adhésion entre les films était supérieure à celle du départ – même si moins que pour les films recuits à 100 °C.

Plusieurs hypothèses pourraient expliquer ce comportement. D'abord, malgré leur miscibilité partielle, il est possible que le PVC ne pénètre que très peu dans le Pellethane, au point de ne pas être détectable avec notre équipement. Une autre possibilité est que la cinétique de réticulation est beaucoup plus rapide que la diffusion des polymères. Les chaînes de PVC seraient donc figées avant de pouvoir se diffuser loin dans le Pellethane. Dans les deux cas, une interpénétration des chaînes, même si légère, peut améliorer l'adhésion entre les polymères.¹⁴ Une troisième possibilité est que les polymères ne s'interpénètrent pas, mais le PVC-N₃ est capable de réagir avec la surface du Pellethane. Si cette réaction n'a lieu qu'à l'extrême surface et la densité de liaisons formées est faible, les modifications peuvent ne pas être visibles avec notre ATR-FTIR.

En résumé, le PVC est partiellement miscible avec le Pellethane et est un potentiel bloc hydrophobe pour notre stratégie. Néanmoins, nous n'avons pas été capables de confirmer si l'interdiffusion a lieu lorsque les deux polymères sont mis en contact. Des analyses de surface plus sophistiquées, comme XPS ou spectrométrie de masse à ions secondaires à temps de vol (ToF-SIMS), pourraient clarifier la question, mais nous avons décidé d'abandonner le PVC en faveur d'autres candidats à bloc hydrophobe.

3.1.2 PTMO

Notre deuxième candidat à bloc hydrophobe n'a pas été choisi à partir des paramètres de solubilité, mais à partir de la structure du Pellethane. Il s'agit du PTMO, le polyéther utilisé comme macrodiol dans la composition du Pellethane.

Si on considère uniquement les paramètres de solubilité, le PTMO doit en principe être immiscible avec le Pellethane. Dans la littérature, on trouve des valeurs pour le paramètre de solubilité de Hildebrand (paramètre total avec les HSP) entre 16,6 et 18 MPa^{1/2}.^{7,15-20} Pour le Pellethane, avec les HSP calculés avec une sphère unique, on obtient que le paramètre de solubilité totale est 22,7 MPa^{1/2}, à une distance d'au moins 4 MPa^{1/2} du PTMO. Le résultat est similaire si on considère uniquement la sphère de solubilité des domaines souples.

En effet, cette différence n'est pas inattendue. Le Pellethane est un PU segmenté à cause de l'incompatibilité entre les segments mous et les segments rigides, et ces domaines ont des paramètres de solubilité distincts. Si ce polymère est traité avec une seule sphère de solubilité, les HSP obtenus seront une moyenne des interactions des deux domaines. La situation n'est pas très différente même si une double sphère est utilisée, car la ségrégation entre les domaines dans le Pellethane est relativement faible, donc on peut estimer qu'une fraction importante des segments rigides est dissoute dans les domaines mous. Dans les deux cas, la contribution des segments rigides doit dévier la valeur des paramètres de solubilité dans le Pellethane par rapport à ceux du PTMO.

On n'est pas capable de vérifier si les prévisions de l'immiscibilité obtenues avec HSP sont correctes de la même façon qu'on a fait pour le PVC, car la Tg du PTMO (environ -80 °C¹⁵) est dans une température trop basse pour notre équipement. Nous avons toutefois décidé de vérifier si le PTMO pouvait être considéré comme un candidat à bloc hydrophobe partant de l'hypothèse qu'il serait capable de rentrer dans le Pellethane et interagir avec les segments mous dans la structure.

Faisant partie de la structure du Pellethane, les principaux pics du spectre IR du PTMO y sont déjà présents. Cela réduit la sensibilité de l'analyse et demande des concentrations plus élevées de PTMO pour le rendre visible quand mélangé au Pellethane. Pour améliorer la sensibilité de notre analyse, nous avons décidé de fonctionnaliser les bouts de chaîne du PTMO avec des groupes azoture pour les mêmes raisons discutées dans le cas du PVC. Cette modification a été réalisée en deux étapes, comme montré dans la Figure 3.6.

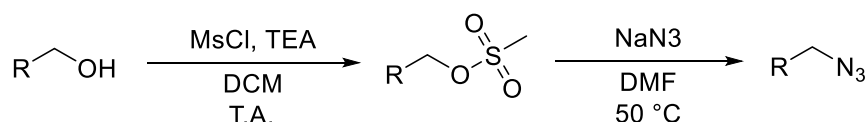


Figure 3.6 Route synthétique pour la modification du PTMO avec des fonctions azoture.

La première étape de la modification est l'activation de l'alcool primaire en bout de chaîne au travers de la réaction avec du chlorure de méthanesulfonyle. L'ester de mésylate formé est beaucoup plus réactif face à une substitution nucléophile, puisqu'il s'agit d'un excellent groupe partant. Il est donc remplacé au travers d'un substitution nucléophile par l'ion azoture. Les analyses par IR et RMN ont confirmé la substitution complète des esters de mesylate par des azotures dans les produits finaux (désormais désignés PTMO-N₃). Trois tailles différentes de PTMO commerciaux ont été fonctionnalisées de cette manière : 1000, 2000 et 2900 g/mol. Comme attendu, l'intensité du pic azoture était plus intense pour les chaînes plus courtes.

Le PTMO-N₃ 1000 a été choisi comme traceur pour un premier test de migration au travers du Pellethane. Une goutte du traceur a été mise sur une plaquette de Pellethane non purifié avec 2 mm d'épaisseur et l'ensemble a été mis à 60 °C. Le spectre IR immédiatement opposé à la goutte de traceur (position 1 dans la Figure 3.7) a été collecté périodiquement. Après 10 jours à l'étuve, la goutte de traceur a été essuyée et le spectre IR a été enregistré sur d'autres positions. Cette expérience a été réalisée en triplicate. Un contrôle sans traceur a été effectué en parallèle aux échantillons.

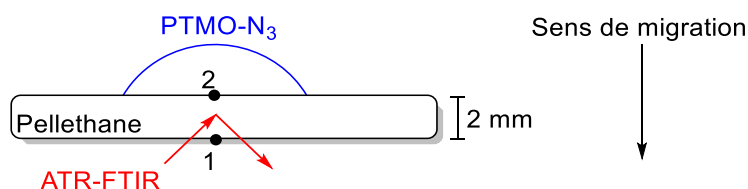


Figure 3.7 Représentation de l'expérience pour vérification de la migration de PTMO au travers du Pellethane. Les numéros indiquent les positions relatives où les spectres IR ont été enregistrés.

La Figure 3.8 montre comment les spectres IR évoluent en position 1 dans la zone où sort le signal de l'azoture. On observe clairement qu'après trois jours à 60 °C le pic du PTMO-N₃ apparaît, centré à 2095 cm⁻¹, et continue à augmenter avec le temps. On peut donc conclure que le PTMO est capable de rentrer dans le Pellethane et de migrer dans la matrice à cette température.

Evolution des pics en IR du PTMO-N₃ et de l'EBS

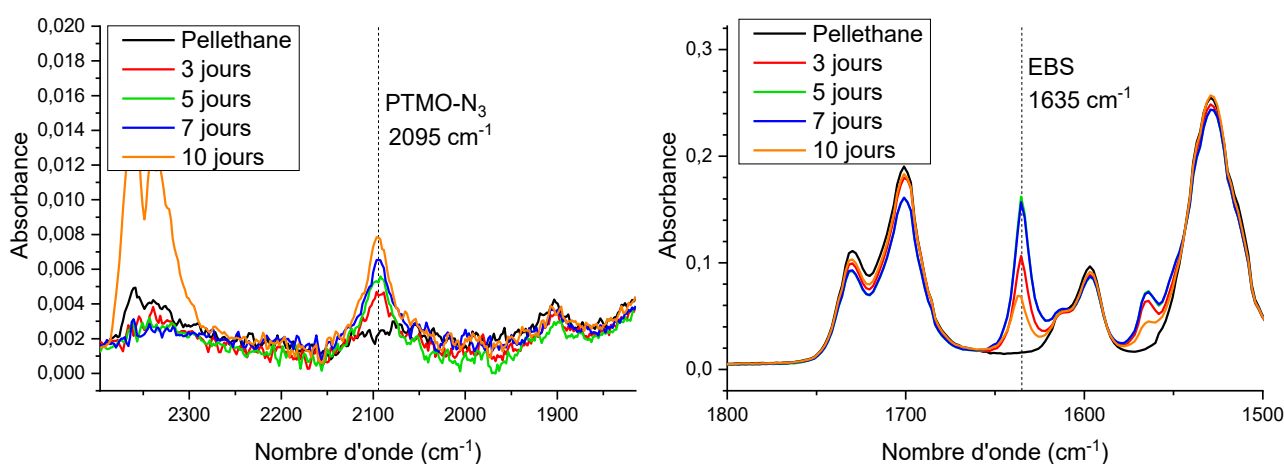


Figure 3.8 Evolution des pics correspondants au PTMO-N₃ (à gauche) et à l'EBS (à droite) au long du temps pour le test de migration. Les deux graphiques montrent des zones différentes des mêmes spectres, obtenus sur la surface opposée à la goutte de traceur.

Si on prend pour hypothèse que la diffusion du PTMO dans le Pellethane a un comportement obéissant les lois de Fick, la distance parcourue par le traceur dans le PU (l) serait donnée par l'équation :

$$l = 2\sqrt{Dt} \quad (3.4)$$

où D est le coefficient de diffusion (aussi appelé diffusivité) et t est le temps. Afin d'estimer un coefficient de diffusion apparent (D_{App}), on estime que 3 jours ont été le temps minimal pour que le traceur arrive à la surface opposée de la plaquette en Pellethane, donc $l = 2 \text{ mm}$ et $t = 3 \text{ jours}$. On obtient donc $D_{App} = 3,85 \times 10^{-12} \text{ m}^2/\text{s}$, valeur avec un ordre de grandeur comparable à la diffusion de petites molécules au sein des polymères.²¹⁻²³ Pour l'interdiffusion de polymères, les coefficients de

diffusion typiques sont quelques ordres de grandeur plus réduits. Van Alsten *et al*, par exemple, ont obtenu des valeurs de diffusivité pour le polystyrène dans l'ordre de $10^{-15} \text{ m}^2/\text{s}$, même pour un traceur oligomère et à une température de 170 °C.²⁴

La diffusivité estimée pour le PTMO dans le Pellethane peut être expliquée par une série de facteurs qui la favorisent. Un premier point important est la faible Tg du Pellethane (entre -40 °C et -30 °C). Non seulement la mobilité d'un polymère amorphe augmente énormément au-dessus de la Tg, mais aussi celle d'une molécule qui se diffuse à son intérieur. Cette mobilité accrue conférée par la matrice est accompagnée par une mobilité élevée des chaînes du PTMO, qui se trouvent à l'état liquide à 60 °C.

Un troisième paramètre qui doit être mentionné est la distribution de taille des chaînes du PTMO commercial. La diffusion dans polymères est fortement dépendante de la taille du traceur (normalement exprimée avec le volume moléculaire pour les petites molécules ou avec le degré de polymérisation pour les polymères). Molécules ou chaînes plus grandes présenteront des coefficients de diffusion réduits par rapport à des substances similaires mais plus petites.^{25,26}

La Figure 3.9 montre le spectre de masses obtenu par MALDI-ToF (de l'anglais *Matrix Assisted Laser Desorption Ionization - Time of Flight*) pour le PTMO 1000 commercial. Les petits oligomères sont possiblement surreprésentés dans le spectre, puisqu'ils se désorbent plus facilement de la matrice que les chaînes plus lourdes. Cependant, cela ne change pas le fait que la majorité des chaînes sont des oligomères de faible masse molaire, avec une population réduite de chaînes plus longues (assez pour que la masse moléculaire moyenne calculée par RMN soit d'environ 1000 g/mol). Ces petits oligomères doivent se diffuser bien plus rapidement que les chaînes plus longues.

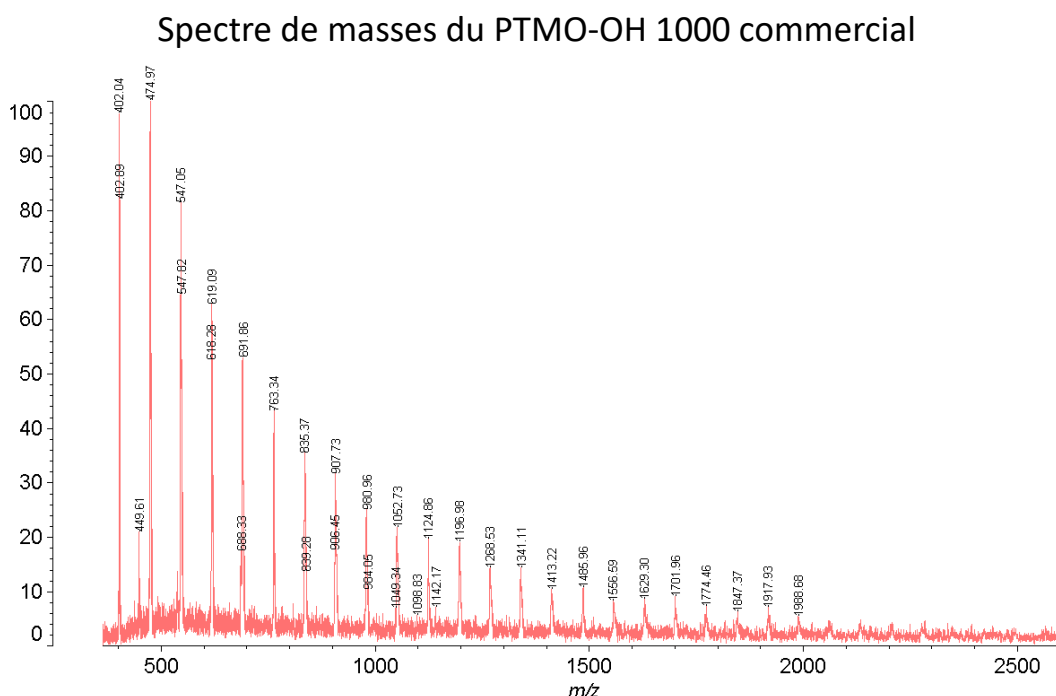


Figure 3.9 Spectre de masses pour le PTMO-OH 1000 commercial obtenu par MALDI-TOF.

Le coefficient de diffusion obtenu et toutefois à nuancer, car la diffusion observée ne suit probablement pas un comportement selon les lois de Fick. On peut citer deux grandes raisons pour cela. Déjà, la dispersité élevée du traceur fait que plusieurs espèces se diffusent à des vitesses largement différentes. Le comportement observé serait donc la superposition de plusieurs profils partant de coefficients de diffusion distincts et ne pourrait pas être représenté par une seule valeur.

La deuxième raison est la modification des propriétés de la matrice par la présence du PTMO – les spectres IR suggèrent une variation significative de composition entre la zone qui était en contact avec la goutte de traceur et le reste de la plaquette. Pour ces raisons, on a décidé de rester sur un traitement plus qualitatif de nos données.

En reprenant la Figure 3.8, on observe un comportement intéressant sur le pic correspondant à l'additif EBS. On sait déjà qu'il est poussé à la surface du Pellethane à cause de leur faible miscibilité à température ambiante et que ce processus est accéléré quand le Pellethane est chauffé. Il n'est donc pas surprenant de voir le pic à 1635 cm^{-1} augmenter avec le temps. Cependant, après 10 jours, le pic était significativement réduit si comparé au spectre d'avant (7 jours). Ce comportement a été observé sur les trois échantillons, mais pas sur le contrôle. En effet, pour ce dernier, le pic de l'EBS a continué à augmenter entre 7 et 10 jours, indiquant que ce phénomène est une conséquence de la présence du traceur.

La corrélation entre la présence du traceur et la réduction de la concentration de l'additif en surface est mieux mise en évidence si on trace les absorbances normalisées des pics respectifs en fonction du temps, comme affiché dans la Figure 3.10. Initialement, les deux composés migrent et commencent à s'accumuler à la surface. Après 5 jours, le signal de l'EBS atteint son maximum et reste plutôt inchangé jusqu'à 7 jours. Pendant la même période, le signal du PTMO- N_3 varie bien plus lentement qu'avant. Après 10 jours, comme mentionné auparavant, l'absorbance de l'EBS est largement réduite et celle du PTMO augmente plus rapidement que dans la période antérieure.

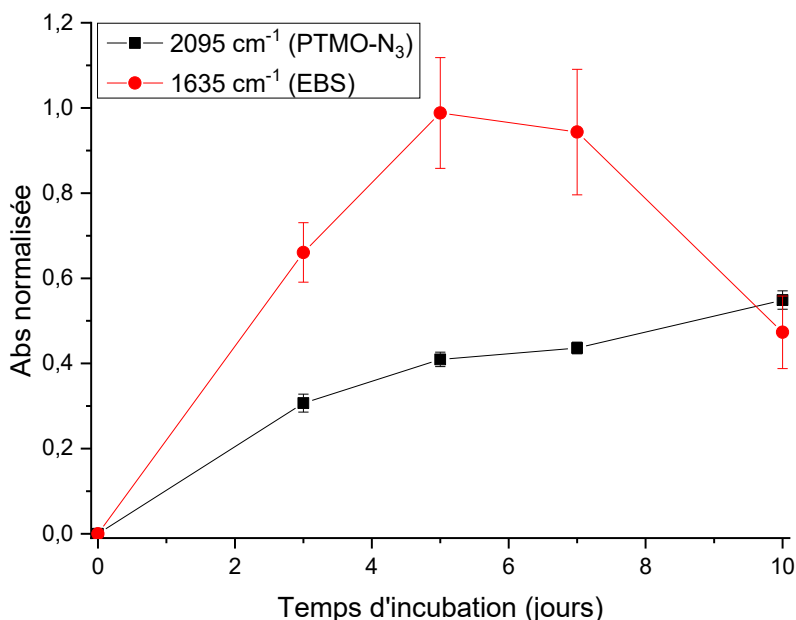


Figure 3.10 Absorbances normalisées en fonction du temps pour les pics correspondants au PTMO- N_3 (2095 cm^{-1} , en noir) et à l'EBS (1635 cm^{-1} , en rouge). Les absorbances du PTMO- N_3 ont été normalisées par rapport à la surface qui était en contact direct avec la goutte de traceur. Les absorbances de l'EBS ont été normalisées par rapport au signal au 5^{ème} jour au four. Les barres d'erreur représentent l'écart type.

L'évolution des signaux suggère que le PTMO- N_3 et l'EBS sont en compétition pour les mêmes sites entre les chaînes de Pellethane proche à la surface, mais le PTMO est capable de déplacer l'additif, probablement à cause d'une meilleure affinité avec le Pellethane. Cette compétition, représentée dans la Figure 3.11, pourrait expliquer pourquoi à la concentration maximale de l'additif à la surface (entre

5 et 7 jours) le signal du PTMO varie plus lentement. La capacité du PTMO de déplacer l'EBS de la surface est supportée par les spectres collectés sur les zones des plaquettes en contact direct avec le Pellethane, où aucun signal relatif à l'EBS n'a été détecté.

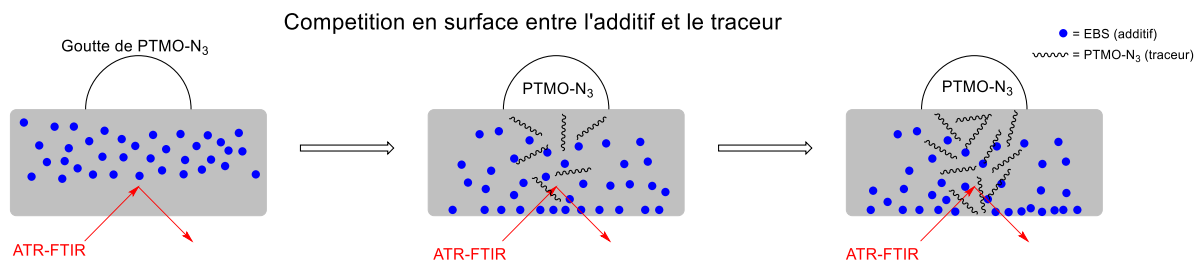


Figure 3.11 Evolution de la composition de la surface du Pellethane au long de l'expérience de migration de PTMO-N₃. Initialement, dans la zone d'échantillonnage par ATR (flèches rouges), la surface était composée uniquement par le Pellethane. Avec le temps, l'EBS commence à s'y accumuler et les premières chaînes du traceur arrivent à la surface. Puis, plus de traceur arrive à la surface et commence à déplacer l'EBS qui s'y trouvait.

L'expérience discutée ci-dessus nous a permis d'observer que le PTMO est capable de rentrer dans le Pellethane, spécialement si le système est chauffé, et qu'il est aussi capable de déplacer l'additif de la surface. Il faut maintenant vérifier s'il reste stable à l'intérieur du Pellethane quand la surface est mise dans l'eau. Cette question ne peut pas être négligée car, même si le PTMO est insoluble dans l'eau, il a quand même un caractère relativement hydrophile.

Dans un premier moment, les plaquettes utilisées pour le test de migration du PTMO ont été mises dans l'eau à 37 °C et leurs masses ont été mesurées au long du temps. Ce premier test suggérait une perte massique des plaquettes au long du temps, donc il a été refait de façon contrôlée. Pour cela, des *blends* de Pellethane contenant 25% en masse de PTMO commercial ont été préparés sous forme de films. On a utilisé une concentration élevée de PTMO afin de pouvoir détecter son possible relargage, même en petite quantité. Les films ont été découpés en morceaux de tailles équivalentes, pesés et plongés dans l'eau à 37 °C.

La Figure 3.12 montre comment la masse des *blends* avec trois tailles différentes de PTMO commercial varie après incubation dans l'eau. Il est évident que, pour les trois tailles, les *blends* perdent de la masse, tandis que le contrôle en Pellethane gagne en masse à cause de l'absorption d'eau. La perte massique est plus rapide et significative pour le PTMO plus court, et se ralentit avec l'augmentation de la taille moyenne des chaînes.

Ces résultats sont cohérents avec les distributions des tailles de chaînes pour les produits commerciaux. Les chaînes plus petites doivent être plus solubles dans l'eau et migrent plus rapidement dans le Pellethane, donc doivent être relarguées plus rapidement. Ça explique aussi pourquoi la perte massique est plus importante pour le PTMO 1000 que pour les deux autres tailles. Le ralentissement du relargage après 15 jours ne veut pas forcément dire que la perte massique est finie. On est probablement arrivé à un point où le relargage du PTMO est restreint par sa diffusion à l'intérieur du Pellethane. Il faut aussi nuancer que les vraies pertes massiques sont plus élevées que celles montrées dans la Figure 3.12, car l'absorption d'eau par les *blends* n'a pas été compensée.

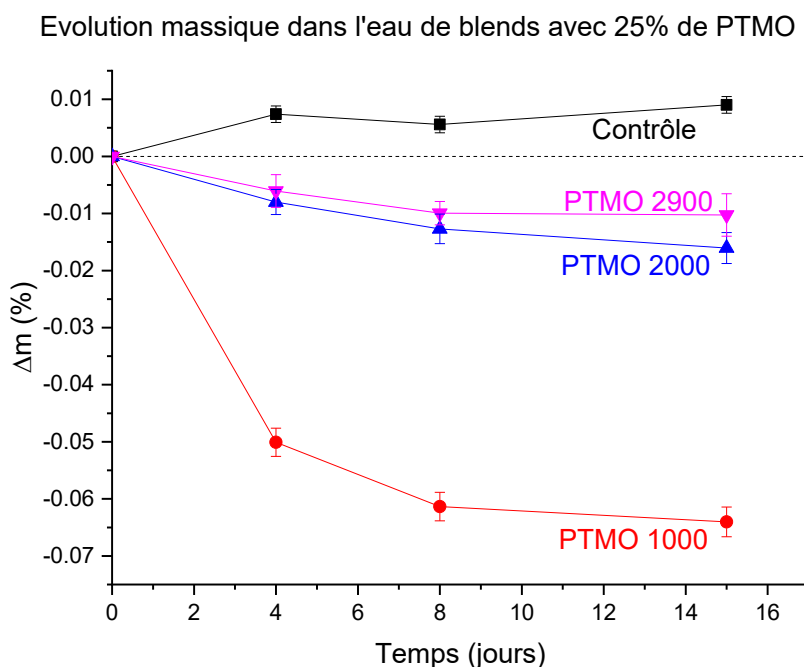


Figure 3.12 Variation massique relative des blends Pellethane/PTMO après incubation dans l'eau à 37 °C. Le contrôle était un film de Pellethane pur.

Ce dernier résultat nous permet de conclure que le PTMO n'est pas un bon candidat à bloc hydrophobe, malgré la rapidité avec laquelle il diffuse à l'intérieur du Pellethane. Si le bloc hydrophobe, tout seul, peut être relargué dans l'eau, sa combinaison avec un bloc hydrophile dans le copolymère intensifierait cet effet, éliminant rapidement la couche antiadhésive de la surface. L'utilisation d'un bloc PTMO long pourrait minimiser ce problème, mais la migration à l'intérieur du Pellethane serait ralentie et la compatibilité avec la matrice serait réduite.

3.1.3 Bloc polyuréthane analogue au Pellethane

La logique derrière le choix de ce candidat est simple : si on veut un bloc hydrophobe miscible avec un polymère donné, la miscibilité est assurée si le bloc et la matrice sont identiques. Dans ce projet, cette option n'était pas prioritaire dans un premier temps, car un tel analogue du Pellethane ne pourrait être préparé que par polyaddition. Ce genre de réaction ne permet pas un contrôle précis de la taille des polymères obtenus – soit en termes de la masse molaire, soit en termes de la dispersité. D'ailleurs, une polymérisation par polyaddition rend l'obtention d'un copolymère dibloc, notre objectif initial, virtuellement impossible.

On a initialement ciblé des copolymères dibloc car, intuitivement, ils auraient plus de liberté pour migrer à l'intérieur de la matrice, n'étant ancré que par une extrémité. Cela donnerait une surface organisée plus rapidement et le bloc hydrophobe pourrait pénétrer plus profondément dans la matrice. Une recherche bibliographique plus approfondie sur l'organisation de copolymères à l'interface de polymères incompatibles a démontré que cette supposition n'est pas forcément vraie.

Le travail de Russel *et al* est remarquable dans ce sens.²⁷ Les auteurs ont vérifié la distribution de copolymères dibloc et tribloc de PS et PMMA à l'interface entre du poly(oxide de 2,6-diméthylphénylène) (PXE) et du PVC. Le PXE est miscible avec le PS, mais pas avec le PMMA ou le PVC. Le PVC, à son tour, n'est miscible qu'avec le PMMA. Utilisant un bloc PS deutéré comme marqueur, les auteurs ont étudié la distribution du copolymère à l'interface par Tof-SIMS. Ils ont observé que le PS

deuté de copolymère tribloc pénètre aussi profondément – voire plus – dans le PXE que le copolymère dibloc à la même échelle de temps. Ils ont aussi observé que les copolymères tribloc s’organisent à la surface comme des épingles à cheveux (Figure 3.13).

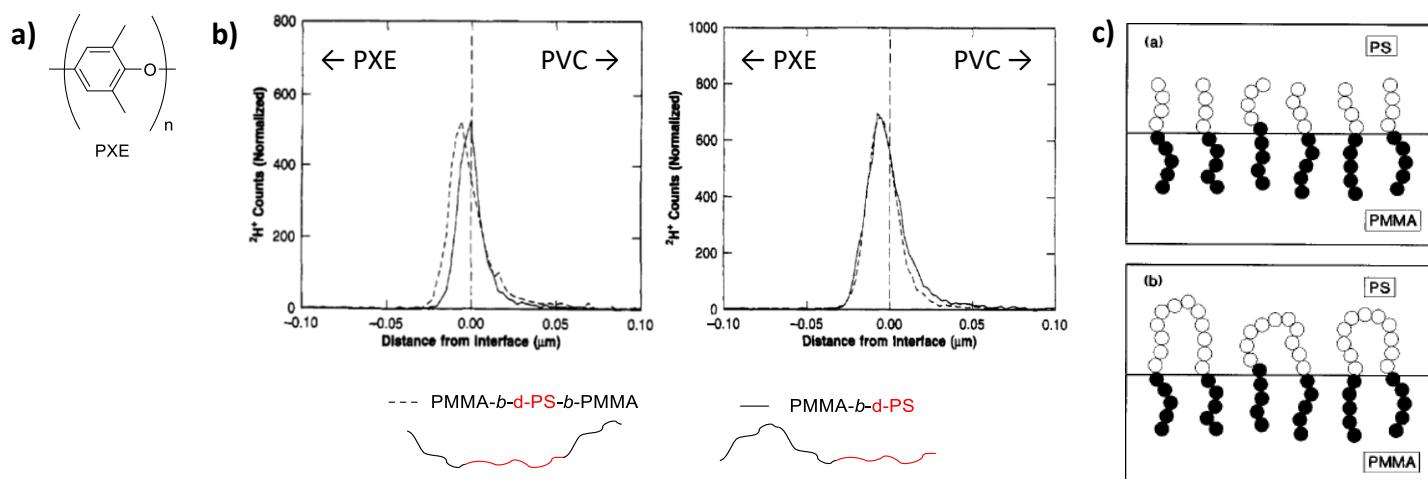


Figure 3.13 a) Structure chimique du PXE ; (b) distribution du bloc PS deutéré à l'interface entre PVC et PXE pour un copolymère tribloc (lignes pointillées) ou dibloc (lignes continues). La différence entre les deux graphiques est l'épaisseur de la couche de copolymères mise entre le PVC et le PXE (plus épaisse pour le graphique à droite) (adapté de ²⁷) ; (c) configurations adoptées par un copolymère dibloc (en haut) ou tribloc (en bas) quand organisés à l'interface de deux polymères immiscibles. Dans la figure, le bloc blanc est miscible uniquement avec le PS, tandis que le bloc noir est miscible uniquement avec le PMMA (adapté de ²⁸).

Sachant qu'un copolymère tribloc s'organise bien à l'interface, il est acceptable d'avoir moins de contrôle sur les dimensions de chaîne pour avoir un bloc hydrophobe bien compatible avec la matrice. D'ailleurs, à cause de la similarité entre le bloc hydrophobe et le Pellethane, on peut estimer que ce bloc pourrait être mieux stabilisé dans la matrice au travers d'une participation dans les domaines ordonnés et, si la longueur de chaîne est suffisante, par enchevêtrement avec les chaînes de la matrice.

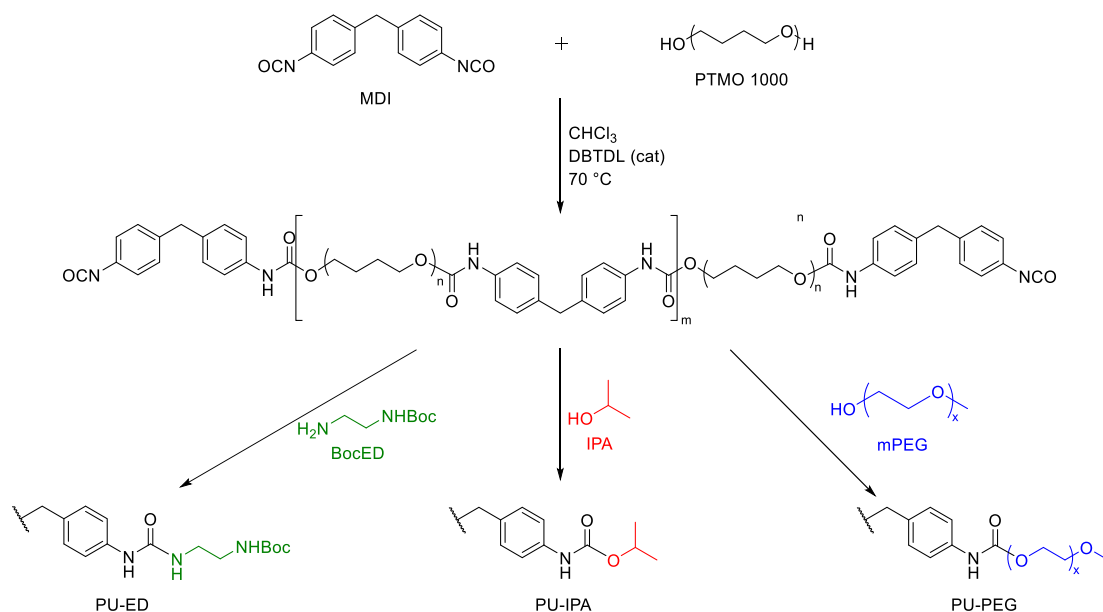


Figure 3.14 Procédure de synthèse du bloc PU terminé par différentes fonctions. Le prépolymère terminé par des fonctions isocyanate peut être réagi avec une amine (e.g. N-Boc-éthylènediamine) ou alcool (e.g. isopropanol). Si la terminaison est faite avec un polymère monofonctionnel, comme le méthoxy poly(éthylène glycol) (mPEG) on obtiendra un copolymère tribloc.

Même si on connaît la composition du Pellethane, on ne connaît pas en détails son processus de fabrication (e.g. si la réaction est faite en une étape ou si la synthèse passe par la préparation d'un prépolymère). On a donc décidé de rester avec une version simplifiée du Pellethane, préparée uniquement avec le macrodiol et le diisocyanate.

La Figure 3.14 présente le protocole général pour la préparation du bloc PU étudié ici, inspiré par la synthèse de polyuréthanes passant par un prépolymère. Initialement, le PU est formé par la réaction entre le MDI et le PTMO 1000 en solution. Le MDI est utilisé en excès pour assurer que le prépolymère soit terminé par des fonctions isocyanate. La réaction est ensuite terminée par l'ajout d'une amine ou d'un alcool monofonctionnel. Si cette terminaison est faite avec un polymère comme le méthoxy poly(éthylène glycol) (mPEG) on obtiendra un copolymère tribloc.

Deux terminaisons ont été choisies pour l'étude du bloc PU : un alcool et une amine (Figure 3.14). L'alcool choisi était l'isopropanol (IPA), tandis que l'amine était la *N*-Boc-éthylènediamine (Boc-ED). Pour toutes les terminaisons, nous avons ciblé deux tailles différentes pour le bloc PU : 4000 g/mol et 10000 g/mol. Les raisons derrière ces choix et le protocole détaillé de synthèse ne sont pas nécessaires pour cette section et seront abordés en détails dans le Chapitre 4, avec la caractérisation chimique des produits. Les blocs PU préparés seront désormais nommés selon leur terminaison et la taille ciblée. Par exemple, PU-ED 10k fait référence à un bloc PU terminé avec de la Boc-ED, dont la taille ciblée était de 10000 g/mol.

Tableau 3.2 Masses molaires et dispersités des blocs PU utilisés pour les tests de migration au travers du Pellethane.

Bloc PU	Mn ^a (kDa)	Đ ^b
PU-ED 4k	5,6	1,8
PU-ED 10k	9,9	1,9
PU-IPA 4k	5,5	1,7
PU-IPA 10k	10,7	1,9

a Calculé par RMN; b Calculé par GPC

Au total, quatre combinaisons entre les terminaisons et tailles ciblées ont été obtenues et leurs masses molaires sont affichées dans le Tableau 3.2. Il est important de vérifier les combinaisons, car les fonctions chimiques présentes aux extrémités de chaîne peuvent impacter les propriétés du bloc PU, surtout s'il est court. L'impact de la terminaison sur le bloc PU est évident par une simple comparaison entre l'état physique des produits. Tandis que les deux tailles de PU-IPA sont des semi-solides transparents, le PU-ED 4k était un solide blanc et le PU-ED 10k un solide transparent. On peut attribuer cette différence d'état à la présence des groupes urée, connus pour faire des liaisons hydrogène plus fortes que les uréthanes.

L'influence des terminaisons est aussi évidente sur les spectres IR des PUs (Figure 3.15). Comme on pouvait s'y attendre, tous les spectres sont similaires à celui du Pellethane, puisqu'ils partagent d'une même structure basique. Pourtant, deux zones montrent des différences remarquables : la région des carbonyles et la région d'élongation C-O-C. Pour les liaisons C-O-C on observe que le pic correspondant aux groupes éther reste toujours intense, mais celui des groupes uréthane est largement réduit dans les blocs PU. Il s'agit d'une conséquence de l'absence d'un extenseur de chaîne, responsable de l'augmentation de la contribution des fonctions uréthane dans la chaîne, chez les blocs PU. Pour la même raison, on observe que les carbonyles chez les blocs PU sont majoritairement libres (dans le Pellethane, la plupart des carbonyles sont impliqués dans des liaisons hydrogène). Le bloc PU dont la zone des carbonyles est plus différente du Pellethane est le PU-ED 4k. La présence des terminaisons urée est évidente par l'apparition d'un troisième pic à 1686 cm⁻¹. Ces urées vont se lier aussi aux carbonyles des uréthanes par des liaisons hydrogène, raison pour laquelle on a une intensité presque identique entre les pics des carbonyles liées et non liées (différemment des autres blocs PU). Pour le

PU-ED 10k, la longueur de chaîne dilue l'effet des urées, et leur pic de carbonyle devient minime à côté des uréthanes.

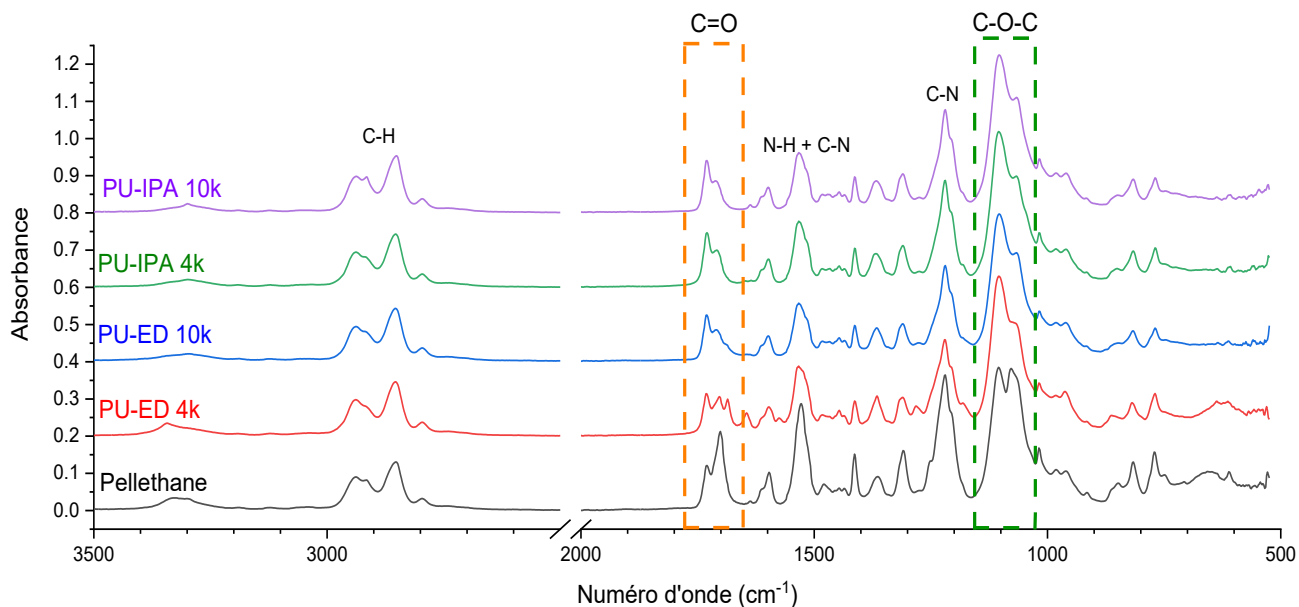


Figure 3.15 Spectres IR de quatre versions du bloc PU comparés à celui du Pellethane. La région entre 2500 et 2000 cm^{-1} a été omise pour faciliter la visualisation. Les spectres sont tous à la même échelle, mais décalés verticalement. Les régions correspondantes aux étirements des carbonyles et des liaisons C-O-C sont mises en évidence. Seulement les pics les plus importants ont été attribués.

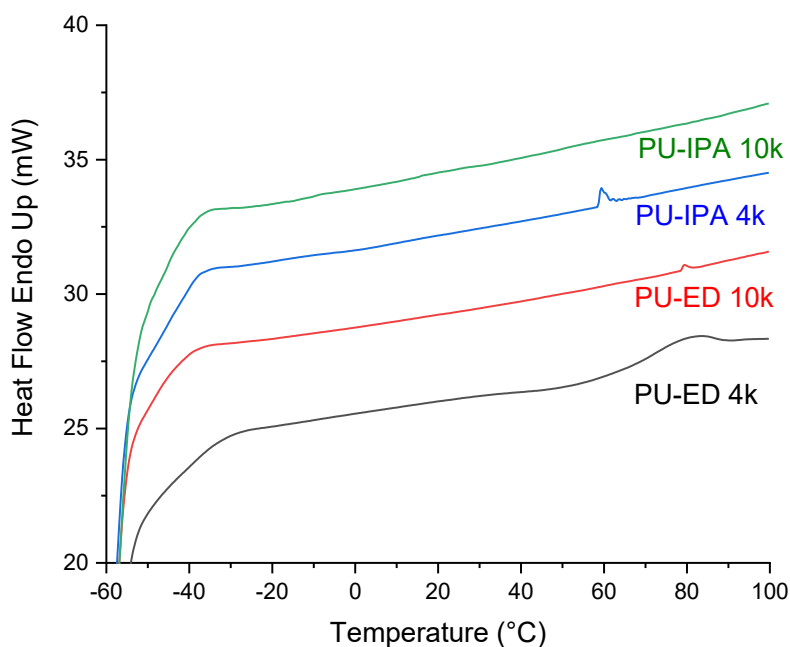


Figure 3.16 Thermogrammes DSC des blocs PU modèles (flux endothermique vers le haut). Les graphiques sont tous à la même échelle, mais décalés pour faciliter la visualisation. Les petits pics endothermiques apparaissant sur les courbes du PU-IPA 4k et du PU-ED 10k sont des artéfacts.

Les blocs PU modèles ont également été analysés par DSC (Figure 3.16). Les thermogrammes montrent que tous les quatre modèles ont leur T_g aux alentours de $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, mises en évidence par les déformations sur les plateaux endothermiques typiques au début des balayages. Cette plage de température non seulement n'est pas accessible avec confiance par notre équipement, comme aussi

est trop proche de la T_g du Pellethane. Une vérification de miscibilité par DSC n'est donc pas envisageable. Le seul des quatre polymères qui présente une transition perceptible dans la gamme de température étudiée est le PU-ED 4k, qui a un pic endothermique proche à 80 °C. Cette transition est probablement la fusion des domaines ordonnés formés à cause des groupes urée. Dans le PU-ED 10k, les urées sont considérablement plus diluées, donc on n'observe pas la formation d'une telle phase, au moins dans la plage de température étudiée.

On a donc vérifié si les quatre blocs PU modèles sont capables de rentrer dans le Pellethane. Malgré la similarité de leurs spectres IR, une migration significative des blocs PU peut produire des changements perceptibles sur le spectre du Pellethane, notamment sur les pics des carbonyles ou des liaisons C-O-C. Pour cela, les blocs PU modèles ont été posés sur des plaquettes commerciales de Pellethane puis mises en température. Nous avons d'abord testé la migration à 100 °C pendant environ 14h. Après avoir enlevé l'excès de PU en essuyant avec un papier imbibé d'acétone, les zones qui y en étaient en contact ont été analysées (les plaquettes étaient trop épaisses pour avoir un signal significatif à la surface opposée). L'expérience a été répétée de la même façon, mais avec un recuit à une température plus basse et une durée plus élevée.

La Figure 3.17 montre une représentation simplifiée du protocole utilisé pour cette expérience. On y trouve aussi les spectres IR obtenus pour les surfaces en contact avec le PU-IPA 4k. Le changement le plus évident des spectres est l'intensification du pic C-O-C éther par rapport au pic C-O-C uréthane. Ce changement est plus intense que la variation typiquement observée pour la réorganisation de la surface du Pellethane, donc elle peut être attribuée au contact avec le bloc PU et, potentiellement, à sa migration. Cette conclusion est supportée par des légers changements sur la forme des pics des carbonyle non visibles sur l'image.

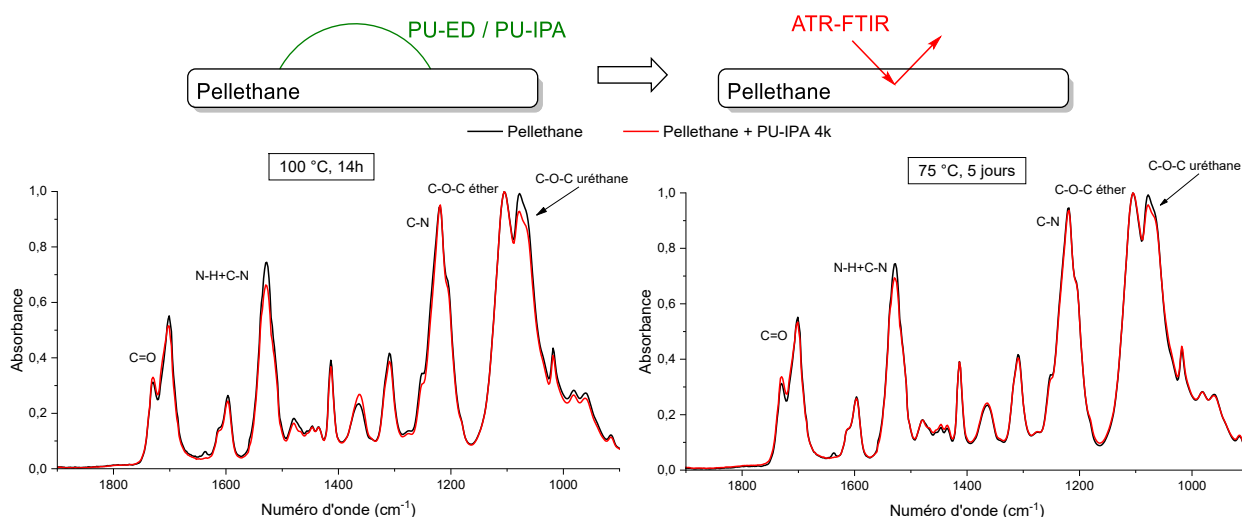


Figure 3.17 Représentation simplifiée de l'expérience pour vérifier si les blocs PU migrent à l'intérieur du Pellethane (en haut). Portion des spectres IR comparant le spectre du Pellethane seul et celui où le bloc PU-IPA 4k a été mis en contact à 100 °C pendant 14 heures (à gauche) ou à 70 °C pendant 5 jours (à droite). Seulement les pics les plus importants ont été attribués.

Les modifications du spectre IR sont bien plus évidentes sur l'échantillon recuit à 100 °C qu'à 70 °C, démontrant la forte influence de la température sur la mobilité des chaînes. Si on compare les tailles et les fonctions à l'extrémité des chaînes pour le recuit à 100 °C, utilisant uniquement le ratio entre les pics C-O-C comme critère, on aurait une mobilité dans l'ordre PU-IPA 4k > PU-ED 10k ≈ PU-IPA 10k > PU-ED 4k. Curieusement, pour PU-ED 4k la différence dans cette zone par rapport au Pellethane était minimale. A 70 °C PU-IPA 4k était le seul des blocs PU ayant une différence considérée significative pour le Pellethane.

Un point à ne pas négliger pour les résultats ci-dessus est le fait que la surface a été essuyée avec un papier imbibé d'acétone pour enlever l'excès de bloc PU avant l'analyse par infrarouge. Une partie du bloc PU incorporé par le Pellethane et présente proche à la surface pourrait aussi avoir été extraite par la présence du solvant organique. Cependant, si le bloc PU a été considérablement absorbé par la surface, son enlèvement doit laisser des traces, notamment par l'apparition de turbidité à la surface avec laquelle il était en contact et par la perte de son apparence brillante. C'est effectivement ce qu'on voit pour tous les blocs PU testés.

Cette extraction partielle pourrait aussi expliquer le résultat observé pour le PU-ED 4k. Avec le montage expérimental utilisé, on ne peut pas dire si son faible signal est dû à une extraction par l'acétone ou si les groupes urée à la fin des chaînes le rendent moins miscible avec le Pellethane. Pour vérification, l'éprouvette utilisée pour le test de migration à 100 °C a été remise à 70 °C avec le deuxième essai après l'acquisition des spectres – donc il ne restait plus de PU-ED 4k à sa surface.

La Figure 3.18 Présente une comparaison entre les spectres IR de la zone qui était en contact avec le PU-ED 4k collectés juste après l'essuyage de la surface et après le recuit à 70 °C. Pour ce dernier, non seulement le pic C-O-C éther devient plus intense que le pic C-O-C uréthane, comme aussi un petit épaulement apparaît à 1686 cm⁻¹, correspondant au carbonyle de la terminaison urée. Des pics correspondants à l'additif EBS sont aussi bien visibles, car on a utilisé une éprouvette de Pellethane commercial non purifié. On peut ainsi conclure que le PU-ED 4k est effectivement rentré dans le Pellethane, mais qu'il a été partiellement enlevé par l'essuyage.

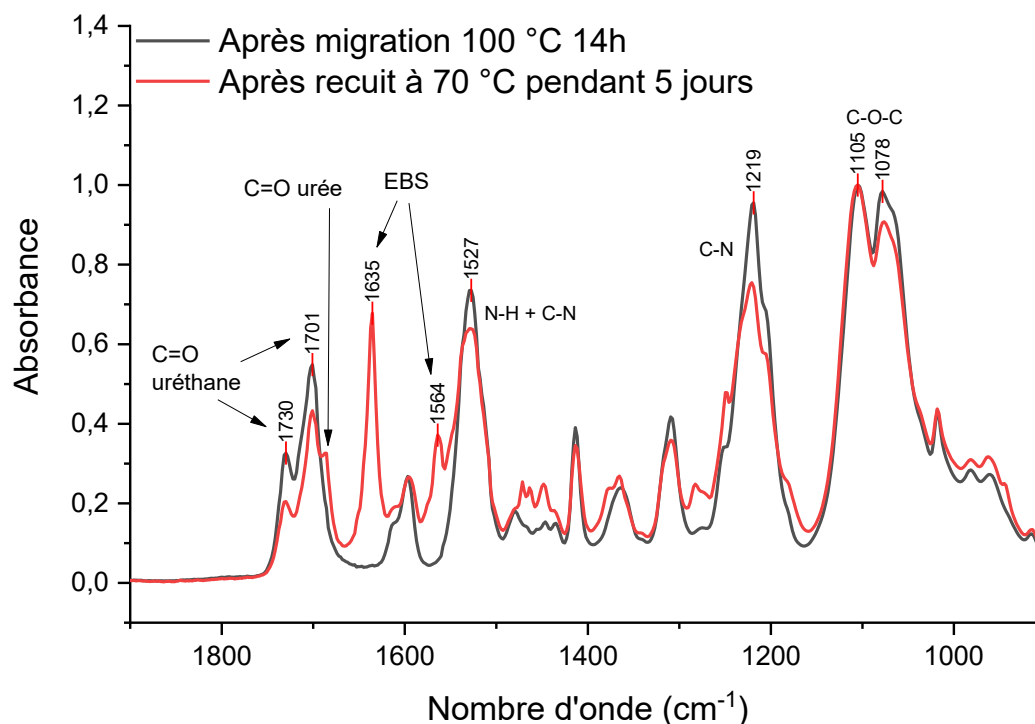


Figure 3.18 Comparaison entre le spectre IR de la zone en contact avec le PU-ED 4k collecté pour l'essai de migration à 100 °C et celui collecté après un recuit à 70 °C pendant 5 jours. Les pics intenses à 1635 cm⁻¹ et à 1564 cm⁻¹ sont correspondants à l'additif EBS. Seulement les pics les plus importants ont été attribués.

Nous avons réalisé un dernier test de migration pour le bloc PU afin d'éviter certaines ambiguïtés. Au lieu de fonctionnaliser uniquement l'extrémité des chaînes, nous avons décidé d'utiliser un traceur deutéré. L'utilisation du deutérium est intéressante car les liaisons C-D produisent des bandes d'absorption entre 2000 et 2300 cm⁻¹,²⁹ zone où le Pellethane est transparent. Non seulement l'attribution du signal devient plus simple, on peut aussi améliorer la sensibilité même pour des

longues chaînes si les atomes de deutérium sont distribués tout au long de la chaîne du bloc PU. Un bloc PU deutéré peut également être utilisé comme traceur pour d'autres analyses de surface, comme le ToF-SIMS.

Il est possible d'avoir les deux composants des blocs PU en versions deutérées. Tandis que le MDI deutéré (MDI- d_{10}) est disponible commercialement, le PTMO deutéré (d-PTMO) peut être préparé par polymérisation du THF- d_8 . Nous avons finalement choisi d'avoir des blocs PU avec uniquement le PTMO deutéré pour deux raisons : *i)* le d-PTMO permettrait d'avoir plus de liaisons C-D par chaîne que le MDI- d_{10} ; *ii)* le MDI- d_{10} commercial a un coût trop élevé par rapport aux quantités dont on aurait besoin pour nos synthèses.

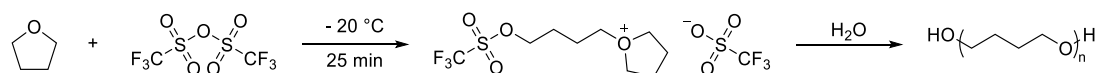


Figure 3.19 Polymérisation par ouverture de cycle cationique du THF pour produire du PTMO. Les extrémités hydroxyles sont obtenues par terminaison de la polymérisation avec de l'eau. Le d-PTMO a été obtenu à partir du THF- d_8

Le d-PTMO a été obtenu par polymérisation par ouverture de cycle cationique du THF- d_8 amorcée par l'anhydride triflique (Figure 3.19). Les conditions réactionnelles et la caractérisation du d-PTMO seront discutées en détails dans le Chapitre 4. La Figure 3.20 montre que les bandes des groupes CD_2 du d-PTMO sont visibles quand il diffuse au travers du Pellethane.

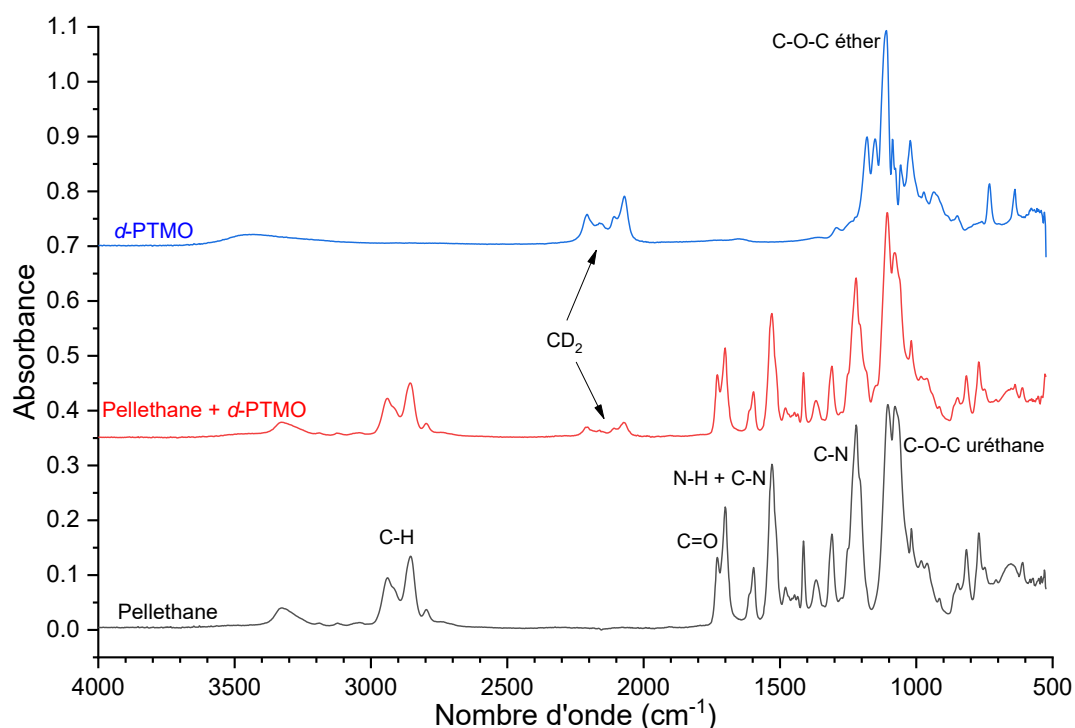


Figure 3.20 Comparaison entre les spectres IR du d-PTMO, du Pellethane et d'un film de Pellethane au travers duquel le d-PTMO a migré. Les spectres sont à la même échelle, mais décalés verticalement. Seulement les pics les plus importants ont été attribués.

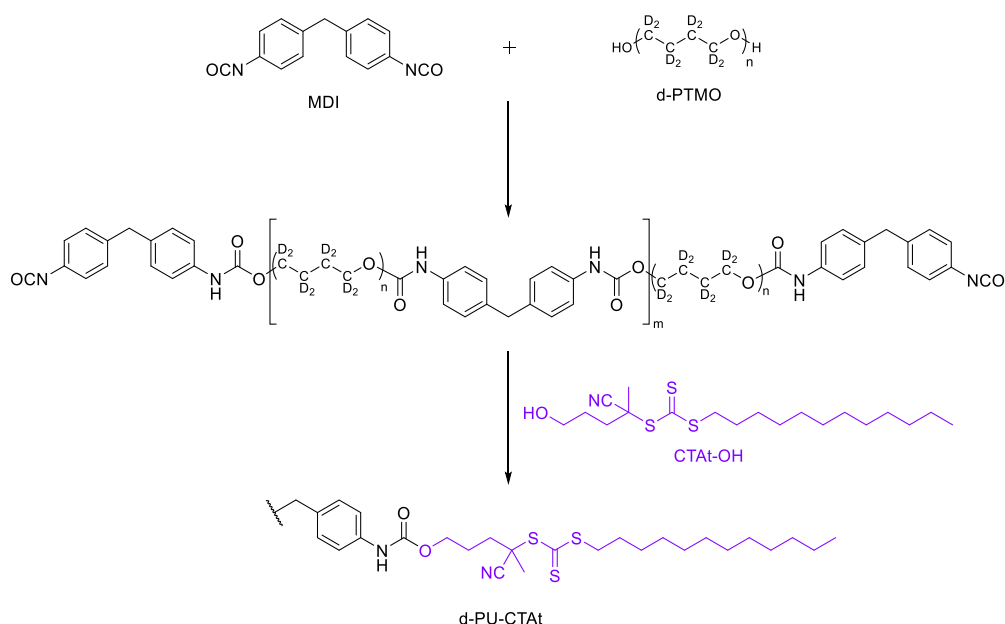


Figure 3.21 Préparation d'un bloc PU deutéré terminé par un alcool primaire portant une fonction trithiocarbonate et une chaîne grasse (CTAt-OH).

Le bloc PU préparé pour le dernier test de migration n'était terminé ni par de la Boc-ED, ni par de l'IPA. Il était terminé par un alcool primaire portant une fonction trithiocarbonate et une extrémité grasse (Figure 3.21). Ce groupe terminal, désormais appelé CTAt (CTA vient de l'acronyme en anglais pour agent de transfert de chaîne, tandis que le t fait référence à la fonction trithiocarbonate), permet la polymérisation contrôlée du SBMA à l'extrémité du bloc PU. Dans le contexte actuel, cette terminaison est intéressante par deux raisons : *i*) le CTAt présente une forte couleur jaune, donc même si le bloc d-PU-CTAt est enlevé de la surface par un essuyage, s'il est rentré dans le Pellethane une couleur jaune doit être observée sur le film ; *ii*) la chaîne grasse à l'extrémité du d-PU-CTAt doit le rendre moins compatible avec le Pellethane (voir le cas de l'EBS), donc observer sa migration est rassurant pour la capacité du bloc PU de rentrer dans la matrice.

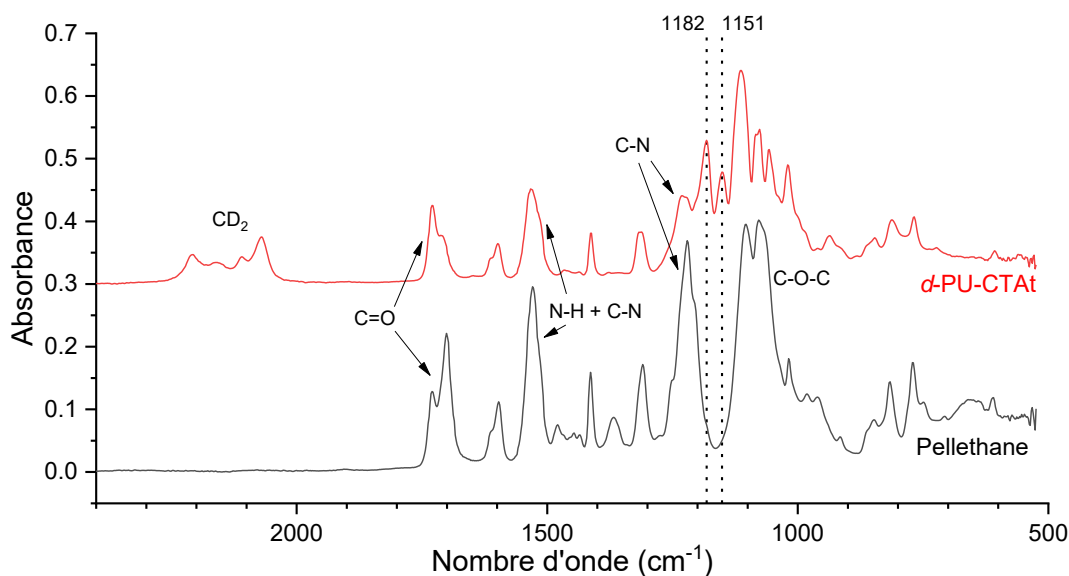


Figure 3.22 Comparaison entre les spectres IR du Pellethane et du bloc d-PU-CTAt. Les lignes pointillées marquent des pics correspondants au d-PTMO qui peuvent aider à identifier la présence du d-PU-CTAt, et correspondent à la combinaison de plusieurs modes de vibration.³⁰ Les spectres sont à la même échelle, mais décalés verticalement. Seulement les pics les plus importants ont été attribués.

La Figure 3.22 montre une comparaison entre les spectres IR du Pellethane et du d-PU-CTAt. Dans ce dernier, non seulement les pics entre 2300 et 2000 cm^{-1} correspondants à l'élongation des liaisons C-D sont visibles, mais aussi deux autres pics – à 1182 et à 1151 cm^{-1} , correspondant à la combinaison de plusieurs modes de vibration du d-PTMO – sont dans des positions relativement isolées des pics du Pellethane. Des modifications dans la zone entre 1190 et 1130 cm^{-1} , selon nos expériences très peu affectée par les possibles réorganisations de la surface du Pellethane, peuvent être utilisées pour confirmer la présence du d-PU-CTA si le bruit des spectres empêche une attribution sans ambiguïté pour la zone entre 2300 et 2000 cm^{-1} .

Le d-PU-CTAt a été placé sur des films de Pellethane faisant 200 μm d'épaisseur et l'ensemble a été recuit à 70 °C ou à 100 °C. A la fin du recuit, les spectres infrarouge ont été collectés sur le deux côtés des films – pour les surfaces en contact avec le d-PU-CTAt, l'excès de ce dernier a été enlevé et la surface a été essuyée avec un papier imbibé d'acétone avant l'acquisition des spectres. La Figure 3.23 présente les zones d'intérêt de l'essai de migration comparées à un Pellethane contrôle.

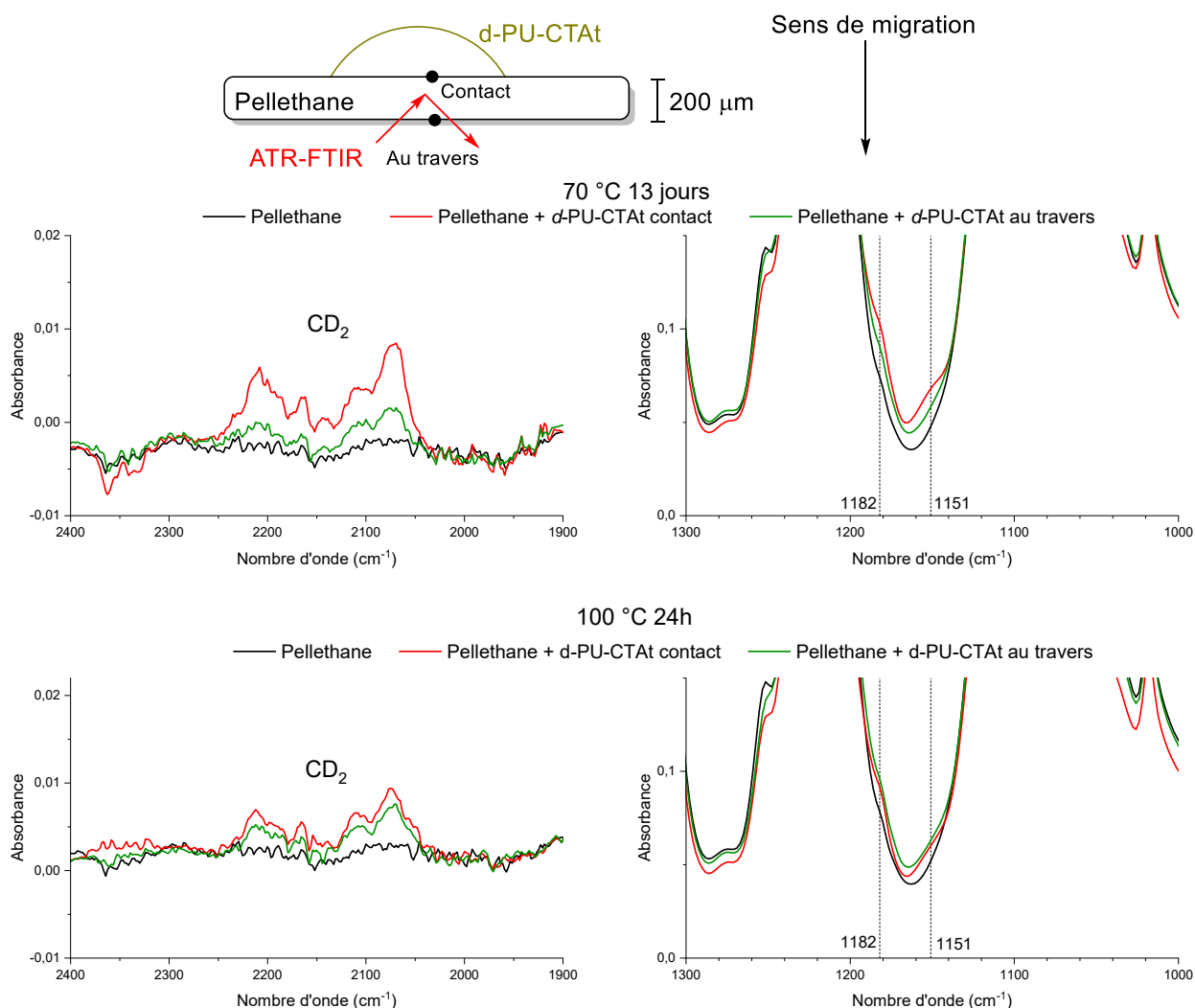


Figure 3.23 Schéma de la vérification de la migration du d-PU-CTAt au travers du Pellethane (en haut) ainsi que les spectres IR collectés pour les deux températures testées : 70 °C (au centre) et 100 °C (en bas). Les graphiques à gauche et à droite représentent des zones différentes des mêmes spectres. Les lignes pointillées indiquent les nombres d'onde des pics caractéristiques du d-PTMO (1182 cm^{-1} et 1151 cm^{-1}).

Pour l'essai à 70 °C, après 13 jours, on voit des signes du d-PU-CTAt au fond du film de Pellethane. Les pics des elongations des groupes CD₂ sont peu intenses, mais perceptibles malgré le bruit. Ce changement est accompagné par l'apparition de deux épaulements entre 1190 et 1130 cm⁻¹, confirmant la présence des groupes deutérés au travers du film. En effet, des signes du d-PU-CTAt étaient présents au fond du film de Pellethane après 6 jours de recuit, mais le signal était trop faible pour une attribution incontestable. Sur la partie haute du film on voit que le d-PU-CTAt est toujours présent en plus grande quantité qu'au fond, même après avoir essuyé le film.

A 100 °C, les signaux des groupes deutérés du d-PU-CTAt sont déjà visibles au travers du film au bout de 24 heures. Le haut du film semble avoir la même concentration du traceur que le fond, probablement car l'essuyage a été plus effectif que pour la version à 70 °C. Pour les deux températures, non seulement les surfaces en contact avec le traceur étaient turbides après l'essuyage, comme aussi les films ont gardé une légère couleur jaune aux mêmes formes des « gouttes » de d-PU-CTA déposées.

Ces résultats sont cohérents avec nos observations utilisant les blocs PU terminés avec de la Boc-ED et de l'IPA : la migration à 100 °C est considérablement plus rapide qu'à 70 °C. Ils confirment aussi que le bloc PU est capable de rentrer à l'intérieur du Pellethane, donc il a été retenu comme candidat à bloc hydrophobe.

3.1.4 Perspectives d'évolution

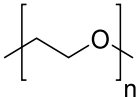
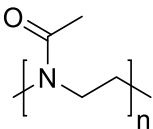
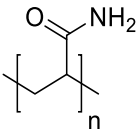
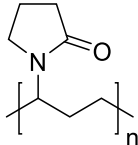
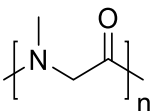
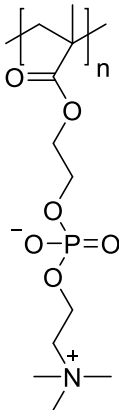
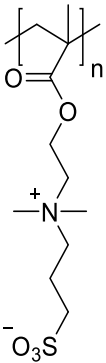
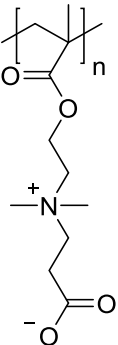
Le bloc PU que nous avons choisi comme bloc hydrophobe serait, a priori, adapté non seulement pour le TPU spécifique que nous utilisons comme matrice, mais pour tous les PUs utilisant du PTMO comme macrodiol et le MDI comme diisocyanate, comme les autres polymères de la famille Pellethane® 2363. Cependant, pour d'autres formulations de polyuréthanes, il n'est pas toujours possible de préparer un bloc hydrophobe analogue à la matrice, puisque souvent leur composition n'est pas connue en détails.

Pour ces cas, il serait plus intéressant de trouver un bloc hydrophobe compatible, mais avec une structure chimique différente. Nous l'avons essayé avec les paramètres de solubilité de Hansen, mais ils ne sont pas bien adaptés pour prédire la miscibilité entre polymères. Une meilleure option qui pourrait guider des futures recherches sur le sujet est le travail de Michael M. Coleman et Paul C. Painter, lesquels utilisent une approche basée sur les interactions spécifiques entre des paires donneur/accepteur pour prédire la miscibilité entre polymères.^{1,3} Cette approche pourrait non seulement être applicable à plusieurs substrats dont les structures exactes ne sont pas connues, mais aussi permettrait de trouver des possibles structures du bloc hydrophobe dont la préparation est plus facilement contrôlable qu'une polyaddition (par exemple, un bloc hydrophobe préparé par polymérisation radicalaire) et permettant l'accès à des architectures variées pour les copolymères.

3.2 Choix du bloc hydrophile

Sachant qu'on cible une activité antiadhésive, les options possibles pour le bloc hydrophile sont beaucoup moins nombreuses que pour le bloc hydrophobe. Le Tableau 3.3 présente les noms et les structures de quelques polymères hydrophiles synthétiques connus pour leur activité antiadhésive. Les polysaccharides n'ont pas été considérés ici à cause de leurs structures multifonctionnelles – si on les ajoute au prépolymère PU terminé par des isocyanates on obtiendra des structures réticulées. Avec les polymères synthétiques, on peut avoir un meilleur contrôle de leur taille et une plus grande variété de fonctions aux extrémités de chaîne.

Tableau 3.3 Noms et structures de quelques polymères hydrophiles synthétiques qui présentent des propriétés antiadhésives.

	Poly(éthylène glycol) (PEG/PEO)	Poly(2-méthyl-2-oxazoline) (PMOXA)	Poly(acrylamide) (PAAm)	Poly(vinyl pyrrolidone) (PVP)	Polysarcosine
Neutre					
	Poly(méthacrylate de phosphorylcholine) (PMPC)	Poly(méthacrylate de sulfobetaine) (PSBMA)	Poly(méthacrylate de carboxybétaine) (PCBMA)		
Zwitterionique					

Le PEG est de loin le polymère le plus étudié pour des stratégies antiadhésives, étant considéré comme la référence dans le domaine. Il a donc été le premier candidat choisi pour les tests et sera utile pour la validation de notre système, mais une application optimisée demanderait des blocs hydrophiles alternatifs, plus stables thermiquement et biologiquement. Nous avons décidé de vérifier deux autres candidats, un neutre et un zwitterionique. Les critères derrière leur choix étaient la facilité de synthèse contrôlée, la disponibilité commerciale du monomère ou du polymère monofonctionnel et la facilité de les greffer à un prépolymère PU.

Pour les polymères zwitterioniques, les trois structures possibles sont des dérivés de l'acide méthacrylique, donc en termes de réactivité ou méthodes de polymérisation, il n'y a pas une grande différence et leurs performances antiadhésives sont comparables. Le poly(méthacrylate de sulfobetaine) (PSBMA) a été retenu à la fin, car son monomère est disponible commercialement et coûte moins cher que les autres.

Parmi les polymères neutres présentés, le poly(2-méthyl-2-oxazoline) (PMOXA) et la polysarcosine sont les seuls qui ne peuvent pas être préparés par polymérisation radicalaire. Le PMOXA est normalement polymérisé par ouverture de cycle cationique de la 2-méthyl-2-oxazoline. Cette voie de polymérisation n'est pas compatible avec le bloc PU car elle pourrait entraîner la coupure des groupes uréthane.³¹ Un PMOXA monofonctionnel pourrait être préparé séparément de façon contrôlée³² et utilisé pour la terminaison du bloc PU, mais la quantité nécessaire pour cette voie de synthèse demanderait une polymérisation à relativement large échelle. D'ailleurs, plusieurs réactions parallèles peuvent avoir lieu pendant la polymérisation, induisant une perte de contrôle pour des masses molaires plus importantes.^{32,33} La polysarcosine peut être préparée par ouverture de cycle nucléophile, une stratégie *à priori* compatible avec le bloc PU. Cependant, la polymérisation est très sensible à la présence d'impuretés et plusieurs réactions parallèles ont été décrites.³⁴

Nous avons donc décidé de rester avec les candidats obtenus par polymérisation radicalaire. Non seulement leur préparation serait plus compatible avec le bloc PU, mais ils pourraient aussi partager la même stratégie de préparation qu'un copolymère PU-PSBMA. D'ailleurs, il serait aussi plus simple d'éventuellement les copolymériser avec le PVC pour obtenir des copolymères à bloc. Entre la polyacrylamide (PAAm) et la poly(vinyl pyrrolidone) (PVP), c'était la PVP qui a été choisie car elle est déjà largement employée dans le secteur médical, y compris en tant que *coating* antiadhésif commercial pour cathéters (Hydromer®).

Les trois candidats à bloc hydrophile (PEG, PVP et PSBMA) ont été testés pour leur (in)compatibilité avec la matrice Pellethane, d'abord à leur état pur, puis quand mis en solution aqueuse.

3.2.1 Poly(éthylène glycol) (PEG)

Si on reprend les valeurs de paramètres de solubilité affichés dans le Tableau 3.1, on voit que le PEG tombe juste en dehors de la sphère de solubilité du Pellethane (RED = 1,06). En plus, il s'agit d'un polymère avec un fort caractère accepteur de liaisons hydrogène, tel que le PTMO. Ces informations suggèrent le PEG doit être immiscible avec le Pellethane, au moins à température ambiante.

Malheureusement, la T_g du PEG (entre -60 °C et -50 °C³⁵) est trop basse et proche de celle du Pellethane pour qu'on puisse vérifier la miscibilité de la paire de la même façon que pour le PVC. On a donc dû le faire indirectement. Pour y parvenir, des *blends* de Pellethane contenant jusqu'à 10% m/m en PEG ont été préparés par coulage en solution avec du THF. Malgré ses inconvénients (voir Section 3.1.1 de ce chapitre), cette voie a été préférée par rapport à la précipitation, car elle permet des observations sur la turbidité des *blends* – tous les échantillons obtenus par précipitation du Pellethane sont opaques.

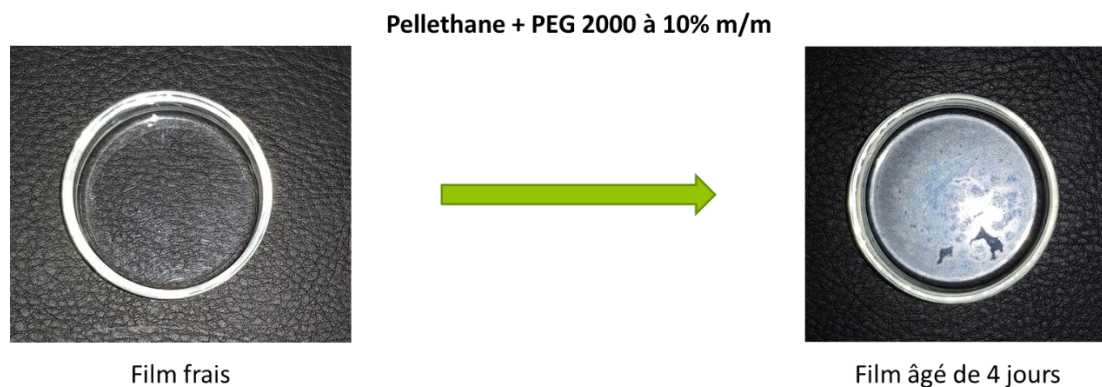


Figure 3.24 Evolution de la surface d'un blend de Pellethane contenant 10% m/m de PEG 2000. Le film montré est toujours sur la boîte de Petri utilisée comme moule. Après 4 jours à température ambiante, le PEG cristallise à la surface du film, mise en évidence par le rétrécissement de la transparence du film.

Sur la Figure 3.24, on voit comment évolue la surface d'un *blend* de Pellethane contenant 10% en masse de PEG 2000. Initialement, le film était bien transparent, sans signes évidents de séparation de phases à l'intérieur du film. Après seulement quatre jours à température ambiante, on voit que la surface est devenue mate. Les portions mates sont des cristaux de PEG formés à la surface et qui ont recouvert sa quasi-totalité. Cette cristallisation à la surface ne peut pas être attribuée à la présence du solvant car elle a lieu après le séchage complet du film. Des contraintes mécaniques sont aussi à exclure, car le film montré dans la Figure 3.24 n'a pas été démoulé.

La cristallisation à la surface, déjà discutée pour l'additif EBS dans le Chapitre 2, indique que le *blend* est sursaturé en PEG, donc il doit être bien immiscible avec le Pellethane. Le même phénomène est observable pour des *blends* avec 5% en masse de PEG. Sachant que la miscibilité entre polymères est réduite avec l'augmentation des masses moléculaires et que le PEG 2000 a une masse relativement faible, on peut extrapoler ces résultats et conclure que le PEG et le Pellethane sont effectivement immiscibles à température ambiante. Pour un PEG de masse moléculaire plus élevée (10 000 g/mol), le *blend* frais avec 5% de PEG en masse était encore transparent, mais à 10% le film était visiblement turbide.

Les *blends* frais ont aussi été analysés par DSC pour vérifier si le PEG forme une phase cristalline à l'intérieur des films trop petite pour leur donner de la turbidité. La Figure 3.25 présente le thermogramme obtenu pour un *blend* à 10% en masse de PEG 10 000. On voit clairement l'apparition d'un pic endothermique sur le premier balayage. Ce pic est trop intense pour être attribué aux domaines ordonnés à courte distance dans le Pellethane, donc on peut l'attribuer à la fusion d'une phase cristalline de PEG à l'intérieur du *blend*. Cette fusion a été déplacée à des températures inférieures par rapport au PEG pur (la température au pic pour le PEG 10 000 pur était de 63,7 °C, tandis que pour le *blend* elle était de 52,2 °C). Ce n'est pas clair si cet abaissement est du simplement à une mauvaise organisation des chaînes de PEG dans la phase cristalline ou à une miscibilité partielle avec des segments du Pellethane. Un pic de fusion moins intense peut être observé aussi pour un *blend* à 5% en masse de PEG, mais il n'est pas observable à 1% – si une phase cristalline est formée à cette concentration, elle est probablement trop diluée pour être détectée par notre appareil.

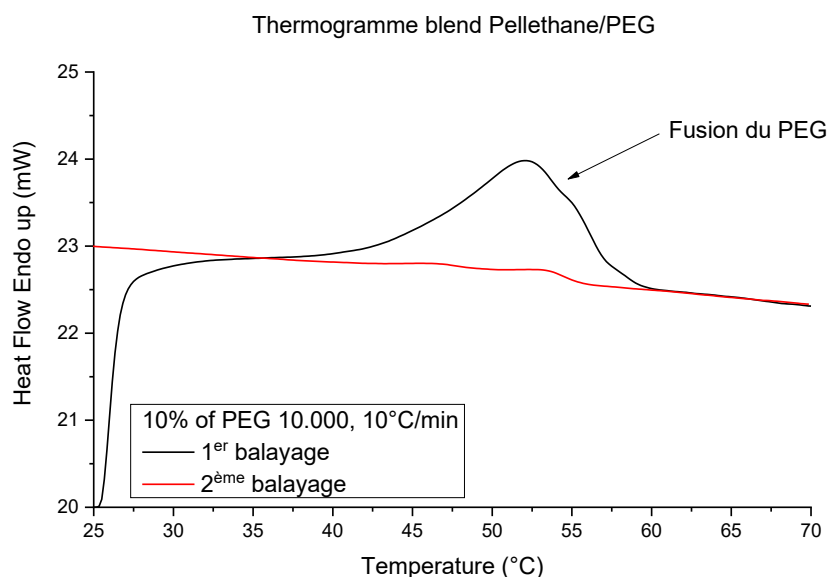


Figure 3.25 Thermogrammes DSC des blends de Pellethane contenant 10% en masse de PEG 10 000. Le pic endothermique observable au premier balayage en température a été attribué à la fusion d'une phase cristalline de PEG formée à l'intérieur du blend. Lors d'un deuxième balayage en température, ce pic de fusion a presque disparu.

La présence d'une phase cristalline de PEG dans les *blends* étudiés pointe vers son immiscibilité avec le Pellethane. Si les deux polymères étaient miscibles à l'échelle moléculaire, le PEG devrait être dispersé de façon homogène au sein de la matrice Pellethane, surtout aux faibles concentrations étudiées, au lieu de former une phase cristalline. Sachant que les *blends* décrits ci-dessus ont été préparés par évaporation de solvant, et non par précipitation, il faudrait considérer que la séparation de phases pourrait être induite par le processus d'évaporation. Cependant, si c'était le cas, il n'y aurait pas de raison pour que la séparation de phases continue à avoir lieu après le séchage du film, comme observé pour la cristallisation du PEG en surface (Figure 3.24). On peut donc conclure que le PEG et le Pellethane sont effectivement immiscibles à température ambiante, comme prévu par les paramètres de solubilité.

Un deuxième phénomène présenté dans la Figure 3.25 a attiré notre attention. Le pic de fusion du PEG, bien évident pendant le premier balayage, a presque disparu pour le deuxième balayage. C'est-à-dire que le PEG n'est pas capable de rapidement reformer la phase cristalline après sa fusion. Nous avons déjà observé avec le PTMO qu'un oligomère fondu peut diffuser très rapidement au travers du Pellethane. Si c'est le cas pour le PEG, ça peut limiter son utilité comme bloc hydrophile, surtout considérant que sa fusion a lieu à une température relativement faible (normalement en dessous de 70 °C même pour des masses moléculaires très élevées ³⁶) – ça peut imposer des restrictions cinétiques à la migration du bloc hydrophobe dû au besoin d'utiliser des températures faibles. On a donc décidé de vérifier si le PEG fondu est capable de traverser le Pellethane.

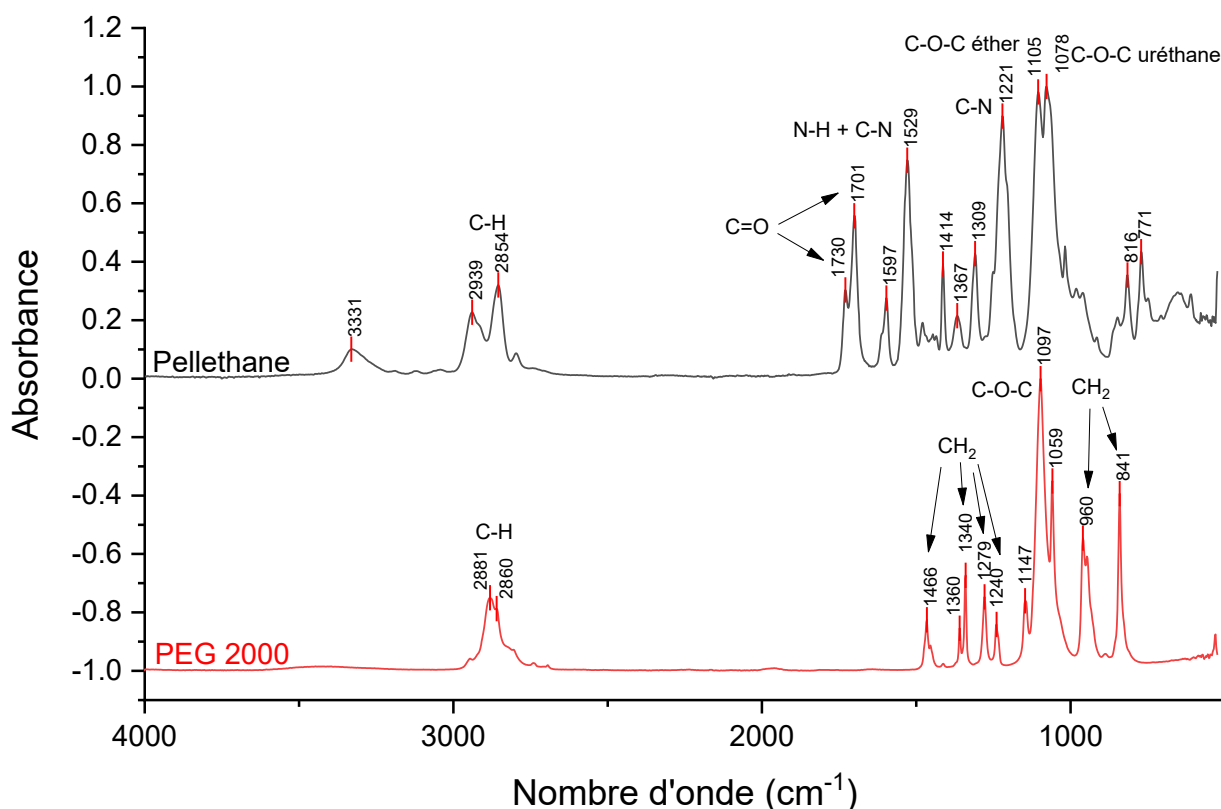


Figure 3.26 Comparaison entre les spectres IR du Pellethane et du PEG 2000. Les spectres sont à la même échelle, mais verticalement décalés pour faciliter la visualisation. Seulement les pics les plus importants ont été attribués.

La Figure 3.26 montre que le pic C-O-C éther du PEG est pratiquement superposé au pic des liaisons C-O-C éther dans le Pellethane. Comme pour le PTMO, la superposition réduit la sensibilité de l'analyse (en effet, pour le PEG 2000, le spectre d'un *blend* n'aura une différence significative par rapport au Pellethane pur qu'à partir de 5% en masse). On a donc intérêt à modifier le PEG avec un groupe chimique bien visible en infrarouge. Encore une fois, le groupe choisi a été l'azoture et le PEG 2000 a été modifié de la même façon que le PTMO (Figure 3.6). La modification n'a pas été réalisée avec des PEG de plus grande taille car le signal de l'azoture dans le produit pur était trop faible.

Pour vérifier la capacité du PEG de migrer au travers du Pellethane des films minces (environ 100 μm d'épaisseur) ont été utilisés. Des échantillons de PEG ont été posés sur les films, mis au four à une température suffisante juste pour faire fondre le PEG (60 °C pour le PEG-N3 2000 et 65 °C pour le PEG 10 000) et le spectre infrarouge a été observé à la face opposée (Figure 3.27).

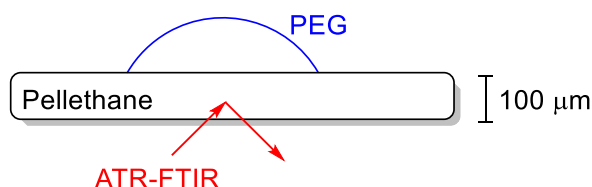


Figure 3.27 Représentation de l'expérience pour vérification de la migration de PEG au travers du Pellethane

La Figure 3.28 montre comment le spectre IR collecté évolue avec l'incubation à chaud pour l'essai de migration du PEG 10 000. Après 24 heures, on observe l'augmentation du pic correspondant aux liaisons C-O-C à la surface opposée à la goutte. L'apparition d'un épaulement à 1146 cm^{-1} confirme que ce changement est dû à la migration du PEG. On observe également la réduction d'autres pics importants associés au Pellethane, notamment sur les groupes carbonyles. Pour ceux-ci, l'intensité des

carbonyles libres est peu impactée, alors que le pic des carbonyles liés par liaisons hydrogène est réduit considérablement. Cette modification suggère que le PEG aurait plus d'affinité pour les domaines mous du Pellethane, et possiblement contribuerait pour la dissolution d'une partie des segments rigides proche à la surface – Hwang *et al* ont déjà observé que des PUs utilisant MDI et BDO présentent moins de séparation de phases quand le PEG est utilisé comme macrodiol que pour un macrodiol PTMO.¹⁸

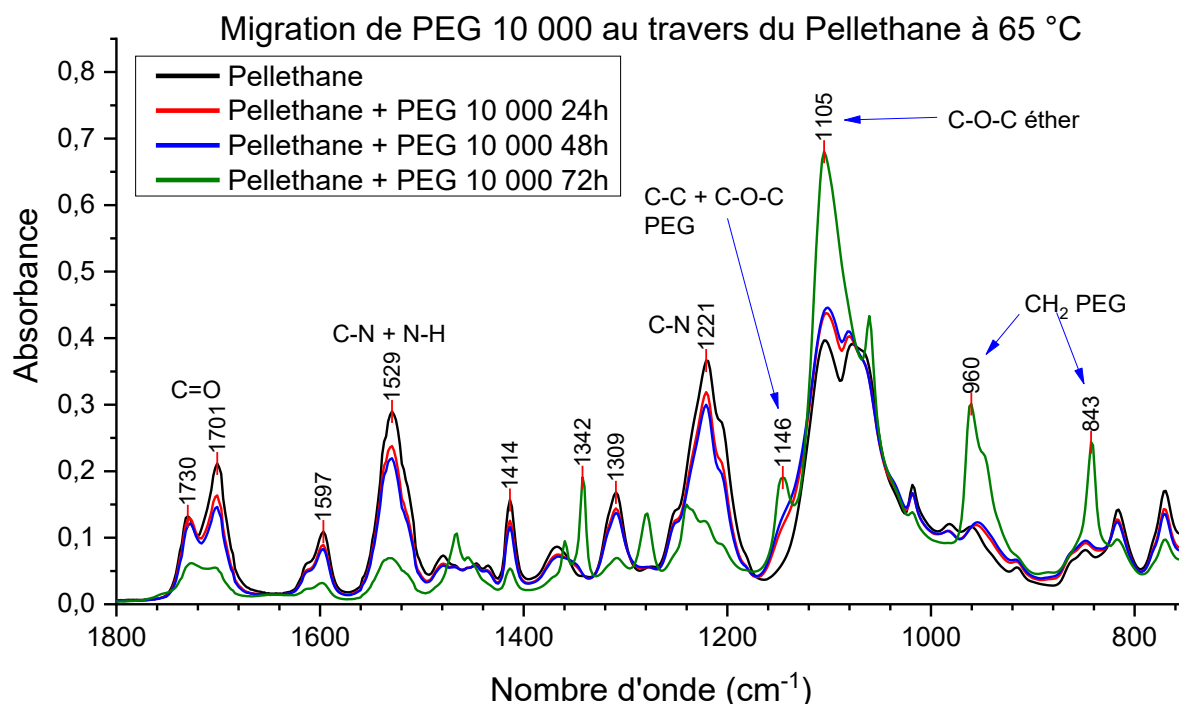


Figure 3.28 Evolution du spectre IR en dessous de 2000 cm^{-1} au long du temps de la surface opposée à la goutte de PEG. Les spectres affichés correspondent à l'essai de migration du PEG 10 000. Les pics plus importants pour identification de l'enrichissement en PEG à la surface sont pointés par des flèches.

Entre 24 et 48 heures à 65 °C , les changements sur le spectre sont minimes, mais indiquent une légère augmentation de la concentration de PEG proche à la surface. Le changement le plus remarquable a lieu entre 48 et 72 heures de recuit : le spectre devient plus proche de celui du PEG que de celui du Pellethane. Ce comportement était reproductible et indique qu'une grande quantité de PEG avait migré au travers du Pellethane. Un phénomène similaire a été observé pour le PEG- N_3 2000, mais la surface opposée était dominée par le PEG après seulement 24h. Ce résultat n'est pas inattendu, puisque des chaînes plus courtes diffusent plus rapidement à l'intérieur des polymères.

Le fait d'avoir les différents PEGs à l'état fondu dans les expériences de migration décrites ci-dessus est évidemment important pour expliquer leur mobilité élevée à l'intérieur du Pellethane, mais n'est pas suffisant pour justifier leurs concentrations élevées aux surfaces à la fin des périodes de recuit. C'est-à-dire que la fusion impacte non seulement la cinétique de la diffusion, mais aussi la compatibilité thermodynamique entre les PEGs et le Pellethane.

Ce n'est pas surprenant que le changement de température change aussi la compatibilité entre deux polymères – voir le comportement LCST présenté par certains *blends*.^{8–11} Nous avons observé un changement de compatibilité lors de la purification du Pellethane par extraction Soxhlet. L'éthanol est normalement un mauvais solvant pour le Pellethane et ne produit pas de gonflement perceptible à température ambiante. En revanche, pendant l'extraction, le volume du Pellethane a presque doublé à cause de l'absorption de l'éthanol chaud. Considérant les paramètres de solubilité de Hansen, une

augmentation de la température, généralement, résulte en une augmentation du rayon de la sphère de solubilité, mais aussi résulte en changement des coordonnées du centre. La variation des HSP est attribuée à la variation de volume molaire due à l'expansion thermique³⁷ et généralement impacte plus la valeur de δ_H . C'est-à-dire que non seulement les valeurs des HSP du Pellethane vont changer, mais surtout ceux du PEG, à cause de sa fusion, les rendant au moins partiellement compatibles.

Pour montrer que la température change à la fois la cinétique et la thermodynamique des *blends* PEG/Pellethane, nous avons mis des granulés de Pellethane dans du PEG 400, qui est liquide à température ambiante, et la variation de la masse des granulés a été enregistrée (Figure 3.29). On observe que la courbe de gain massique à 60 °C non seulement augmente plus rapidement (indication d'une cinétique favorisée), mais aussi que le « plateau » atteint est plus élevé – une indication qu'à 60 °C le PEG 400 est un meilleur solvant pour le Pellethane qu'à température ambiante.

La migration du PEG au travers du Pellethane à chaud est potentiellement une méthode pour l'incorporer à la surface des PUs. A première vue, cette migration pourrait être considérée comme comparable à la méthode de modification de surface proposée par Desai et Hubbell.³⁸ Leur méthode consiste en faire gonfler la surface d'un polymère hydrophobe avec un bon solvant miscible avec l'eau, permettant qu'un autre polymère présent en solution (notamment le PEG, mais d'autres polymères hydrophiles comme la PVP peuvent être également utilisés) diffuse à l'intérieur de la surface. Ensuite, la surface gonflée est exposée à l'eau et collapse, capturant le polymère hydrophile entre les chaînes de la matrice hydrophobe. Ils ont observé que les surfaces traitées étaient stables pour quelques semaines pour un PEG de taille 18 500 g/mol.

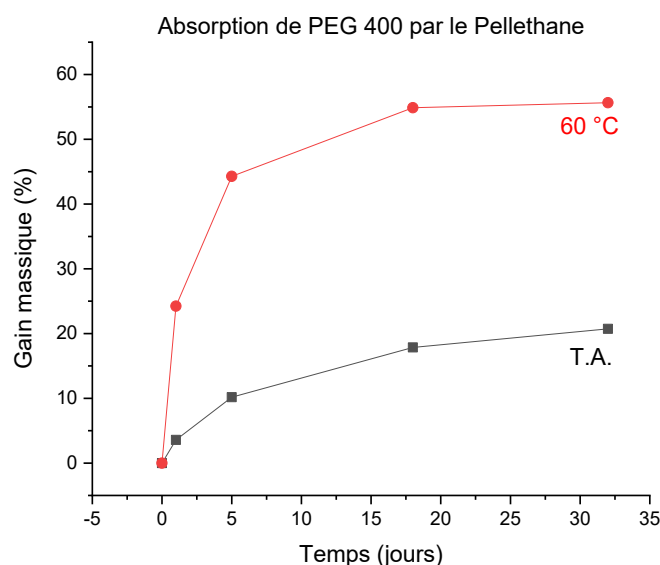


Figure 3.29 Gains massiques (en pourcentage) du Pellethane quand immergé dans du PEG 400 à température ambiante (T.A.) ou à 60 °C

Dans notre cas, nous avons été capables de faire le PEG s'insérer entre les chaînes de la matrice sans besoin de solvant. Il faut, pourtant, vérifier si le PEG incorporé d'une telle façon reste stable quand la surface est exposée à l'eau. Ainsi, des films de Pellethane dans lesquels du PEG a migré ont été placés dans l'eau et analysés par IR. Après seulement 5 minutes dans l'eau, les signaux du PEG 10k n'étaient plus visibles sur les surfaces et les spectres étaient essentiellement ceux du Pellethane. La Figure 3.30 montre la situation pour la surface qui était en contact avec le PEG 10k, mais le même résultat a été observé pour le PEG-N₃ 2000.

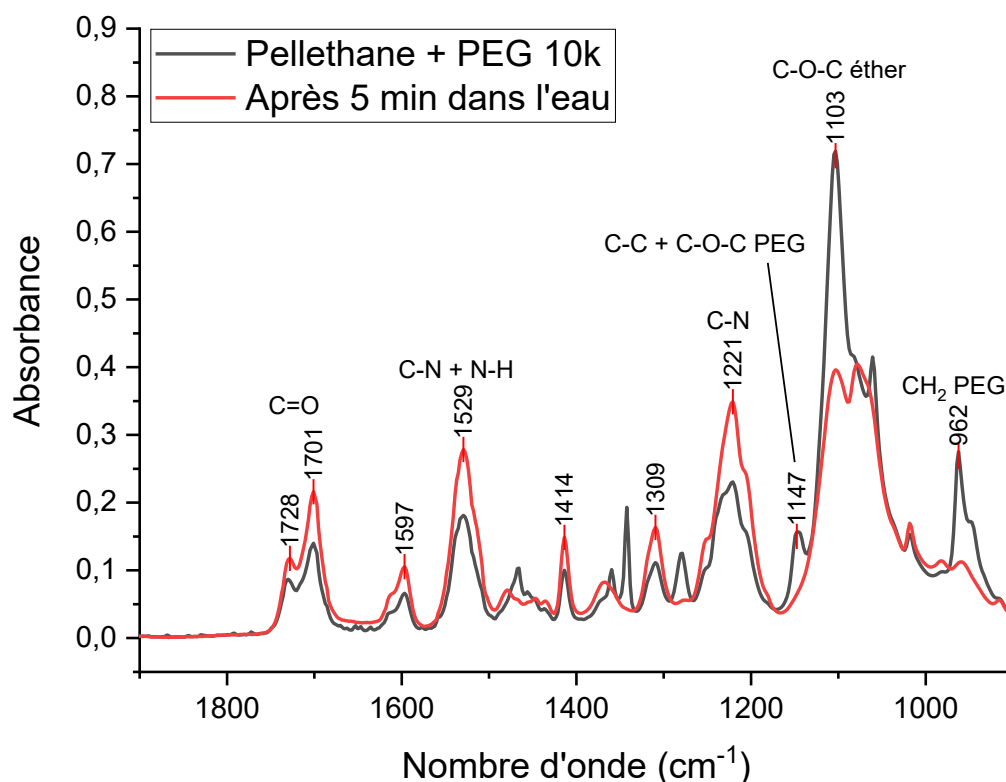


Figure 3.30 Comparaison d'une surface de Pellethane après être mise en contact avec du PEG 10k à 70 °C pendant 24h et cette même surface après passer 5 minutes en contact avec de l'eau pure.

Quand la surface a été mise en contact avec l'eau pendant 24 heures, les signaux correspondants aux domaines rigides du Pellethane (carbonyles faisant des liaisons hydrogène et C-O-C uréthanes) sont devenus prédominants par rapport aux segments mous. Ce résultat supporte notre hypothèse que le PEG se mélange prioritairement avec les segments mous, leur diluant proche à la surface. Avec le départ du PEG, les segments rigides, moins dilués, deviennent la phase prédominante. Il est aussi possible que la présence de l'eau induise rapidement une ségrégation accrue.

Le départ du PEG de la surface est également perceptible à l'œil nu. Pour la zone qui était en contact avec le PEG, la surface typiquement brillante du Pellethane devient mate et turbide, indiquant la présence d'une phase différente à son intérieur (de l'eau ou possiblement de l'air).

Le relargage rapide du PEG à partir de la surface du Pellethane met en évidence la différence entre notre système et celui de Desai et Hubbell. Avec leur stratégie, le PEG est en quantité minoritaire proche de la surface et ses chaînes sont piégées entre celles de la matrice. Dans notre cas, le PEG rentre dans le Pellethane, mais sa présence en forme liquide directement en contact avec le TPU fait que sa concentration proche de la surface est très élevée. On a ainsi des domaines très enrichis avec un polymère soluble dans l'eau dont les chaînes ne sont pas stabilisées par la matrice hydrophobe. Par conséquent, une fois la surface exposée à l'eau, les chaînes de PEG sont rapidement dissoutes et partent de la surface. Leur départ peut potentiellement laisser des micropores à la surface qui faciliteraient la rentrée de l'eau, ainsi que la dissolution et le départ du PEG plus profondément dans le Pellethane. Cependant, si on trouve une façon d'immobiliser le PEG à l'intérieur du Pellethane, notre système peut se montrer une méthode simple de modifier la surface des polyuréthanes en faisant simplement migrer du PEG.

Concernant l'utilisation du PEG pour la préparation de nos copolymères, son aptitude à constituer un bloc hydrophile est soumise à des conditions qui l'empêchent de rentrer à l'intérieur du Pellethane à

des températures supérieures ou égales à son point de fusion. Sa faible stabilité thermique est aussi un point faible qui peut éventuellement limiter son utilisation, malgré son statut de polymère de référence pour préparer des surfaces antiadhésives.

3.2.2 Poly(vinyl pyrrolidone) (PVP)

Reprenant les valeurs des HSP présentées dans le Tableau 3.1, on voit que la PVP est plus éloignée du centre de la sphère de solubilité du Pellethane que le PEG (RED = 1,68 pour le PVP et RED = 1,06 pour le PEG). Si le PEG est déjà immiscible avec le Pellethane à température ambiante, il est logique de conclure que la PVP le serait également.

Afin de le tester, nous avons utilisé deux échantillons de PVP. Le premier était un échantillon commercial de taille 10 000 (désormais appelé PVP 10k). Le deuxième était un échantillon préparé par polymérisation radicalaire utilisant le monomère *N*-vinylpyrrolidone (NVP) comme solvant et de l'azobisisobutyronitrile (AIBN) comme amorceur radicalaire. Ce dernier, désormais nommé PVP M, a été caractérisé par RMN et GPC. La RMN a montré l'absence de monomère sur le produit final, mais ne permettait pas d'obtenir sa masse molaire. La GPC du PVP M a montré qu'il avait une distribution bimodale avec une large dispersité ($\bar{M}_w = 3,7$).

Les deux tailles de PVP ont été analysées par DSC afin de vérifier leurs températures de transition vitreuse. La PVP est connue pour avoir une variation assez importante de la T_g selon la taille des polymères, allant de moins de 100 °C pour les petites tailles ($M_w = 2500$) jusqu'à 175 °C pour des très longues chaînes.^{39,40} On a obtenu des valeurs de T_g de 68 °C pour la PVP 10k et de 167 °C pour la PVP M. Si on compare ces valeurs à la littérature,^{39,41} on voit que la PVP M doit présenter une masse molaire au-dessus de 40 000, mais en dessous de 100 000. Nous avons à posteriori comparé le chromatogramme du PVP M avec celui d'un échantillon commercial de PVP 40 000 et les résultats sont cohérents.

C'est la PVP 10k (donc la PVP commerciale) qui présente une valeur de T_g étrange. On s'attendait normalement à une T_g au-dessus de 100 °C pour cette taille, mais nous observons une vers 70 °C. On a pour hypothèse que deux phénomènes différents contribuent avec un effet plastifiant sur cet échantillon. Le premier est la présence d'eau absorbée par la PVP, laquelle ne se désorbe qu'à des températures élevées.⁴² Pour la PVP 10k, nous avons observé que quand l'échantillon a été chauffé au-dessus de 130 °C dans la DSC, l'échantillon jauni et réticule, un signe évident de dégradation du polymère. La PVP 10k a été donc analysée par RMN et des pics correspondants à des oléfines et à la 2-pyrrolidone y ont été identifiés, même si en très petites quantités. La présence de ces deux groupes est compatible avec la dégradation de la PVP par perte de ses groupes latéraux.⁴³ Cette faible quantité de 2-pyrrolidone doit agir comme un plastifiant, comme reporté dans la littérature pour des quantités résiduelles de monomère,⁴² et intensifier l'effet de l'eau. Puisque le niveau de dégradation est faible et que la réticulation n'a lieu qu'au-dessus des températures assez élevées, on a poursuivi les études avec le même batch de PVP 10k.

Les transitions vitreuses des deux échantillons de PVP sont assez éloignées de celle du Pellethane pour permettre la vérification de leur miscibilité par DSC. La préparation des échantillons a été faite de manière similaire à celle pour les *blends* Pellethane/PVC, mais les solvants utilisés ont dû être adaptés. D'abord, nous avons essayé d'utiliser le THF pour préparer les solutions des polymères pour permettre la précipitation dans hexane (impossible si on utilise un autre solvant comme le DMF, DMA ou NMP, puisqu'ils ne sont pas miscibles avec l'hexane). Normalement, la PVP est considérée comme insoluble dans des éthers polaires comme le THF et le 1,4-dioxane. Cependant, cette (in)solubilité dépend

fortement du degré d'hydratation du polymère.³⁹ Nous avons observé ce comportement avec nos polymères, puisque nous avons pu dissoudre la PVP M à 5% en masse dans du THF, mais pas la PVP 10k (la présence d'humidité dans cette dernière a été attribuée comme une des raisons de sa T_g en dessous de la valeur attendue).

Un phénomène intéressant s'est produit pour la PVP M pendant la préparation des échantillons : tandis que le polymère tout seul était complètement soluble dans le THF à la concentration essayée, quand le Pellethane y était présent un système biphasique se formait, même avec seulement 5% en masse de PVP (pourcentage par rapport à la masse totale du *blend* sans solvant). Il est bien possible qu'on soit par coïncidence dans une zone biphasique dans le diagramme de phases ternaire, mais le fait d'avoir observé ce phénomène pour tous les échantillons (de 5% à 50% en masse de PVP M dans le *blend*), à notre avis, pointe vers l'immiscibilité de la paire Pellethane/PVP. Pour rendre les solutions homogènes, il a été nécessaire d'y ajouter du DMF jusqu'à en avoir à 10% en masse par rapport à la quantité totale de solvant. Pour la PVP 10k, le THF seul n'était pas capable de dissoudre même pas la PVP pur et des mélanges 1:1 en masse de THF et DMF ont été nécessaires. Le THF a continué à être utilisé comme solvant pour minimiser la quantité de DMF à utiliser, puisque ce dernier est un solvant très peu volatile et peut être difficile à enlever complètement de l'échantillon à la fin.

La présence du DMF demande le changement du non-solvant utilisé pendant la précipitation, puisqu'il est immiscible avec l'hexane. Le nouveau non-solvant choisi a été l'éther diéthylique. Après précipitation, les *blends* obtenus ont été séchés sous vide à 60 °C pendant 24h puis analysés par DSC. Tous les *blends* obtenus étaient notablement plus rigides et cassants que le Pellethane. Malheureusement, nous n'avons pas été capables de collecter de bons thermogrammes pour la majorité des échantillons, puisque leur rigidité, associée à l'interférence d'électricité statique, résultait en un mauvais contact avec les parois du creuset, réduisant la sensibilité de l'analyse.

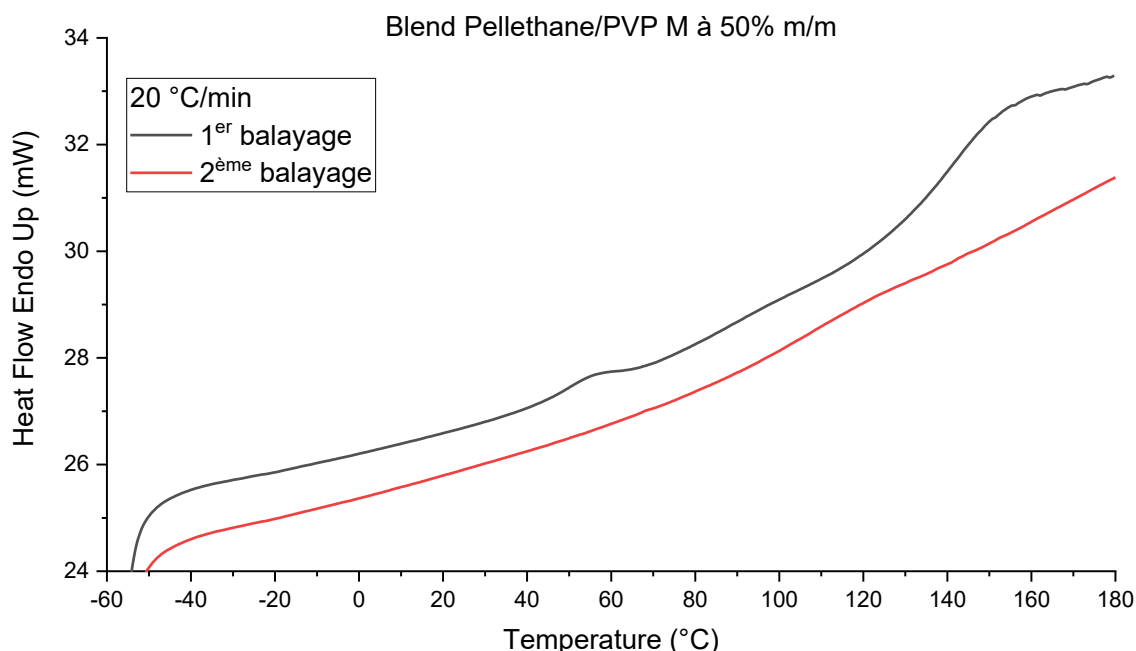


Figure 3.31 Thermogrammes DSC d'un *blend* de Pellethane avec de la PVP M contenant 50% en masse de PVP. Les courbes représentent deux balayages consécutifs faits sur le même échantillon. Les courbes sont à la même échelle, mais décalées verticalement pour faciliter la visualisation.

La Figure 3.31 présente un des rares thermogrammes avec bonne qualité obtenus pour les *blends* Pellethane/PVP. Le *blend* en question contient 50% en masse de PVP M. On observe sur le premier balayage un petit pic endothermique vers 50 °C typique du Pellethane. Avec l'augmentation de

température, on observe clairement la présence d'une transition vitreuse commençant vers 130 °C et qui semble être finie vers 170 °C. La transition observée est déplacée à une température inférieure à celle de la PVP M pure. Si l'on compare aux résultats obtenus pour le PVC, cela indique que la paire Pellethane/PVP serait partiellement miscible.

Cependant, on ne peut pas affirmer avec certitude que la baisse sur la Tg de la PVP est due exclusivement à un certain degré de miscibilité avec le Pellethane. Au moins deux autres facteurs pourraient contribuer pour cette baisse et on ne peut pas les décorrélérer avec un seul thermogramme. Premièrement, la fusion des domaines ordonnés du Pellethane a lieu à la même zone de température, pouvant fausser le début de la transition, mais aussi induire une certaine miscibilité entre la PVP solide et le Pellethane fondu. On ne peut pas non plus exclure un possible effet plastifiant par des traces de DMF qui n'aient pas été enlevés pendant l'étape de séchage à cause de sa faible volatilité. D'ailleurs, toutes ces observations ont été réalisées sur le premier balayage en température, dont les résultats sont fortement dépendants de l'histoire thermique de l'échantillon.

Pour la PVP M, l'analyse par le deuxième balayage ne donnerait pas de résultats fiables. La Tg de la PVP a lieu dans la même zone que la fusion du Pellethane, donc effectivement, on passerait par une phase sur laquelle on ne sait pas prédire leur miscibilité. L'absence de transitions remarquables sur le deuxième balayage présenté dans la Figure 3.31 est une indication que le Pellethane fondu est capable de dissoudre la PVP M et que, si la séparation de phases a lieu après le refroidissement, elle est trop lente pour être perceptible à l'échelle de temps de notre analyse. Pour les *blends* utilisant de la PVP 10k, on n'a pas besoin de chauffer à une température si élevée, mais nous n'avons pas réussi à détecter de transitions sur aucun des échantillons analysés.

Les résultats et phénomènes décrits ci-dessus pointent vers l'immiscibilité entre le Pellethane et la PVP, mais ne nous permettent pas d'en être sûrs. Notre conclusion est pourtant supportée par les paramètres de solubilité. L'essai de miscibilité pourrait possiblement être amélioré par l'optimisation du processus de préparation des *blends* (conditions de précipitation, conditions de séchage, etc.) et maximisation de leur contact avec les creusets (en broyant les *blends* pour les avoir sous forme de poudres, par exemple). Néanmoins, nous avons décidé de diriger nos efforts vers d'autres expériences, notamment la vérification si la PVP est capable de migrer dans le Pellethane à chaud.

Les expériences avec le PEG nous ont montré l'importance de vérifier si le bloc hydrophile est immiscible avec le Pellethane non seulement à température ambiante ou à la température corporelle, mais aussi à une température plus élevée qui faciliterait la migration du bloc hydrophobe à l'intérieur de la matrice. La Figure 3.32 montre la comparaison entre les spectres IR du Pellethane et de la PVP M. Le pic le plus intense dans le spectre de la PVP est celui des carbonyles, centré à 1655 cm⁻¹. Ce pic est assez isolé des signaux des carbonyles du Pellethane, donc il peut être reconnu plus facilement que le PEG quand mélangé au Pellethane. On peut donc utiliser l'ATR-FTIR pour vérifier la migration des PVP sans avoir besoin de les modifier pour les rendre plus visibles.

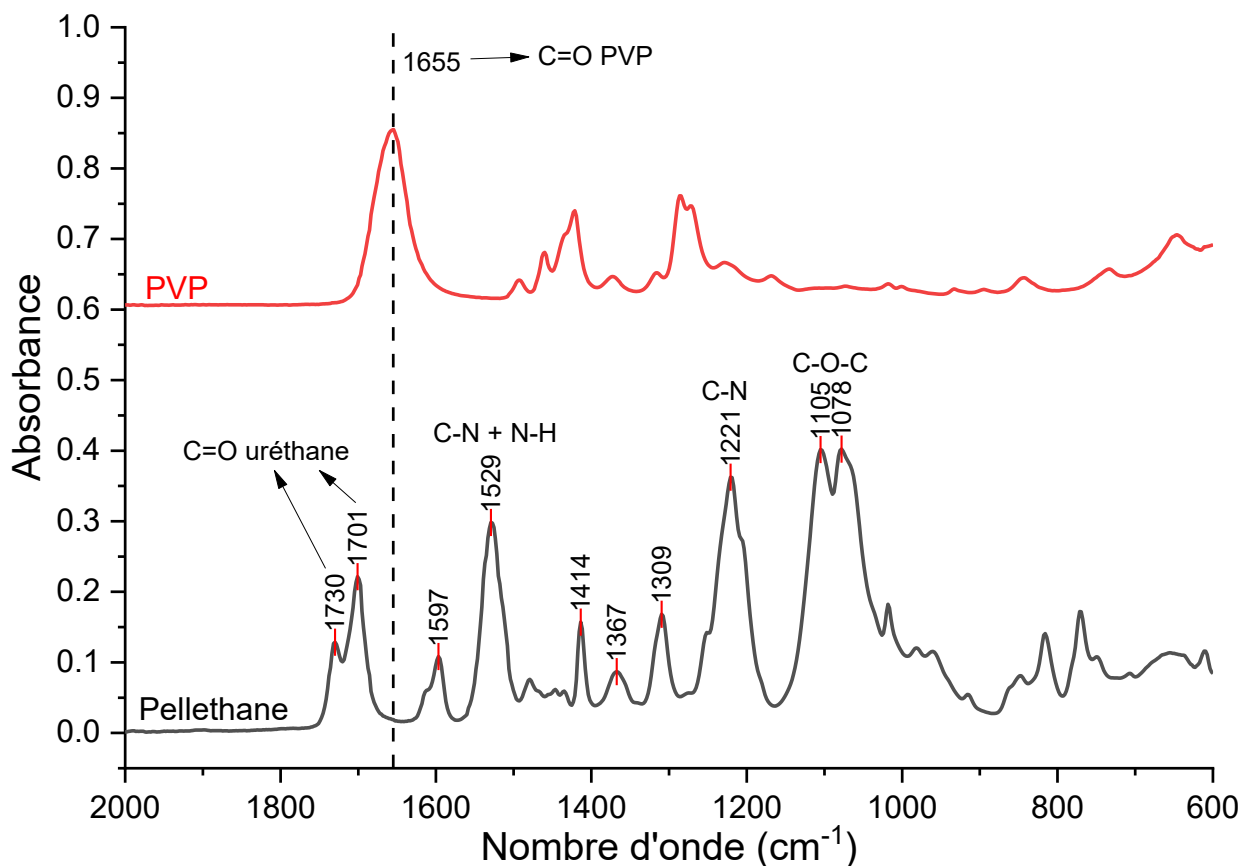


Figure 3.32 Comparaison entre les spectres IR du Pellethane et de la PVP M. Les spectres sont à la même échelle, mais verticalement décalés pour faciliter la visualisation. La ligne verticale marque la position du pic des carbonyles de la PVP. Seulement les pics les plus importants ont été attribués.

L'étude de la (non) migration du PVP travers du Pellethane a été faite de manière similaire à celle utilisée pour le PEG (Figure 3.27). La différence est que la fusion de la PVP n'a lieu qu'à des températures très élevées, normalement assez proches de sa température de décomposition et au-delà de la fusion du Pellethane. Nous pouvons, toutefois, vérifier si la migration a lieu au-dessus de la transition vitreuse de la PVP 10k – cela n'est pas possible pour la PVP M car sa T_g a lieu dans la même zone de température que la fusion du Pellethane.

La migration a été vérifiée en plaçant une portion de PVP en poudre sur un film de Pellethane et en plaçant l'ensemble au four à 80 °C. Puisque la PVP est tout le temps à l'état solide, il est raisonnable d'estimer qu'une possible migration serait beaucoup plus lente que celle du PEG. Le recuit en température a donc été réalisé pendant des temps plus longs (7 jours) et la surface en contact avec la PVP a aussi été étudiée.

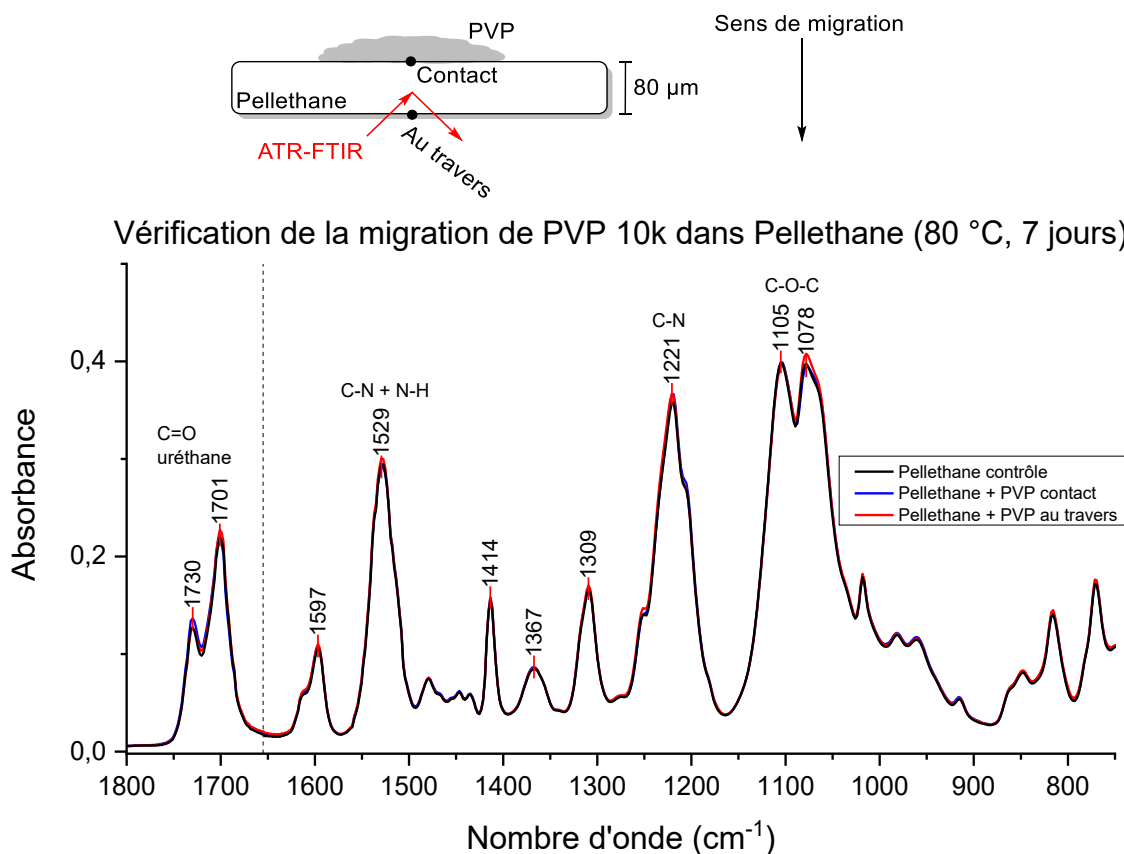


Figure 3.33 Schéma de la vérification de la migration de PVP au travers du Pellethane (en haut) ainsi que les spectres IR collectés pour l'essai de migration de la PVP 10k réalisé à 80 °C pendant 7 jours comparés à un film de Pellethane contrôle (en bas). La ligne pointillée représente la position du pic carbonyle de la PVP (1655 cm⁻¹). Seulement les pics les plus importants ont été attribués.

La Figure 3.33 présente les spectres IR obtenus pour l'essai de migration fait avec la PVP 10k à 80 °C. Il est bien évident que le spectre sur la face opposée du film sur lequel a été la PVP est identique à celui du Pellethane contrôle, une indication que la PVP n'a pas significativement migré au travers du film PU.

La surface qui était en contact avec la PVP a été analysée après avoir été essuyée avec un papier mouillé pour enlever les dernières traces de la poudre. Sur son spectre IR, il n'y a pas de différence significative sur la zone des carbonyles, donc on n'a pas de PVP au sein du Pellethane. La seule différence significative par rapport au contrôle est l'intensification du pic correspondant aux groupes C-O-C uréthane. La différence est toutefois petite, pouvant être attribuée à la réorganisation de la surface du Pellethane au lieu de dépôt de la PVP ayant ensuite migré à l'intérieur de la matrice. Des résultats similaires ont été obtenus avec la PVP M. Pour tous les échantillons, les surfaces ont gardé leur apparence transparente et brillante, supportant l'hypothèse de la réorganisation du Pellethane. Nos conclusions indiquent que la PVP ne rentre pas dans le Pellethane, et si elle le fait, la quantité totale ayant migré est faible et sa cinétique est lente.

Un autre test a été effectué à 100 °C pendant une semaine, où les deux tailles de PVP ont été déposées à la surface de films de Pellethane partir des solutions aqueuses, afin d'assurer un meilleur contact entre les polymères. A la fin, même si les films de PVP étaient fortement collés à la surface du Pellethane, après un essuyage rigoureux avec un papier mouillé, aucun signe de PVP n'était visible sur le spectre du Pellethane. De plus, les surfaces de tous les échantillons testés ont gardé leur apparence

brillante même après immersion dans l'eau. Ces résultats conduisent à la même conclusion que l'essai à 80 °C : la PVP ne rentre pas dans le Pellethane.

Il est important de remarquer qu'à la fin du recuit à 100 °C tous les deux films de PVP étaient considérablement jaunâtres, indiquant un certain degré de dégradation. Effectivement, le temps de l'essai était considérablement long, surtout considérant la température utilisée, donc l'oxydation ou la dégradation thermique peut avoir eu lieu au sein des films pendant le recuit. Cependant, cela démontre que, même si la PVP est plus stable thermiquement que le PEG, il faudrait éviter de recuire les surfaces à des températures élevées pendant des longues périodes.

En résumé, nos résultats montrent que la polyvinylpyrrolidone n'est pas miscible au Pellethane et qu'elle n'y pénètre pas significativement aux températures et aux échelles de temps vérifiées. De plus grâce à sa stabilité thermique supérieure par rapport au PEG, on peut conclure que la PVP pourrait être un candidat adéquat à bloc hydrophile.

3.2.3 Poly(méthacrylate de sulfobetaine) (PSBMA)

Le poly(méthacrylate de sulfobetaine) a un comportement de solubilité assez différent des polymères abordés jusqu'ici. Le PEG et la PVP, même étant des polymères polaires et solubles dans l'eau, étaient encore solubles dans une série de solvants organiques moins polaires, comme le chloroforme et le tétrahydrofurane. Cependant, le PSBMA, à cause de son caractère zwitterionique, présente un comportement particulier. Lee et Tsai ont étudié sa solubilité dans une série de solvants organiques et ont vérifié que, parmi les solvants testés, seulement l'eau et le méthanol étaient capables de dissoudre le PSBMA et sa solubilité était faible.⁴⁴ Monroy Soto et Galin mentionnent que, parmi les solvants organiques, seulement les solvants polaires protiques et fortement donneurs de liaisons hydrogène sont capables de dissoudre les polymères zwitterioniques.⁴⁵ C'est le cas du 2,2,2-trifluoroéthanol (TFE) et du 1,1,1,3,3,3-héxafluoroisopropanol (HFIP).

Le comportement du PSBMA dans l'eau est particulièrement intéressant. Même si le polymère est hautement hydrophile et hygroscopique, dans l'eau pure et à température ambiante il forme des systèmes biphasiques. Avec l'augmentation de la température, on obtient des solutions homogènes – comportement de type UCST.⁴⁶⁻⁵² Ce comportement est dû aux fortes interactions électrostatiques intra- et intermoléculaires entre les groupes chargés, lesquelles peuvent être surmontées quand de l'énergie thermique est donnée au système. La température exacte où la transition UCST a lieu varie avec la taille du polymère et sa concentration.^{47,49,51} Une autre façon de perturber les interactions électrostatiques est au travers de l'ajout de sels à la solution, rendant le PSBMA complètement soluble même à température ambiante.⁵¹

Le comportement du PSBMA en solution aqueuse met en évidence l'importance des forces ioniques pour les interactions entre ses chaînes et avec des solvants. Dans ce cas, on ne peut pas appliquer les paramètres de solubilité de Hansen, puisqu'ils ne prennent pas en compte les forces ioniques. On peut pourtant inférer l'immiscibilité entre le PSBMA et le Pellethane par extrapolation. Nous avons observé que le PEG et la PVP sont essentiellement immiscibles avec le Pellethane. Or, le PSBMA est bien plus polaire que les deux autres candidats, donc il n'y a pas de raison pour qu'il soit miscible avec le Pellethane, un polymère hydrophobe relativement peu polaire. D'ailleurs, la solubilité du PSBMA dans des solvants organiques suit dans la même direction – seulement des solvants fortement donneurs de liaisons hydrogène sont capables de dissoudre le PSBMA, mais le Pellethane est majoritairement un accepteur de ces interactions.

Pour bien vérifier les compatibilités, on a préparé un échantillon de PSBMA par polymérisation radicalaire utilisant un mélange de méthanol et eau comme solvant et de l'AIBN comme amorceur radicalaire. Après 18 h de réaction à 70 °C, le système présentait deux phases distinctes : une phase liquide moins dense qui est devenue turbide avec le refroidissement de la réaction et une phase visqueuse et plus dense. Les deux phases ont été séparées et purifiées par dialyse, d'abord faite dans une solution saline afin d'assurer la solubilité des polymères et enlever le monomère, puis dans de l'eau pure, pour dessaliniser le produit, et les solutions ont été lyophilisées. La masse récupérée après la purification de la phase liquide (26 mg) était minimale par rapport à celle récupérée de la phase visqueuse (1,04 g), donc seulement cette dernière a été retenue. Le PSBMA obtenu a été analysé par RMN et le spectre ne démontrait pas de traces du monomère. Malheureusement, on ne peut pas estimer la masse molaire du produit avec la RMN à cause de l'absence d'un groupe terminal spécifique. Nous ne disposons non plus d'une GPC avec un système de solvant adapté.

Le comportement thermique du polymère obtenu a été analysé par DSC. La déshydratation du polymère pendant le premier balayage a été le seul phénomène observable, indiquée par un intense pic endothermique au-dessus de 120 °C. Pour les balayages suivants, aucune transition n'a été détectée dans la plage de température entre -40 °C et 150 °C. Ce comportement est effectivement normal pour le PSBMA et est en accord avec les informations disponibles dans la littérature.^{49,53} Cependant, l'absence d'une transition vitreuse nous empêche de vérifier son immiscibilité avec le Pellethane au travers d'une analyse thermique. Un test par turbidité n'a pas été réalisé pour les raisons déjà abordées dans la Section 3.1.1.

Le PSBMA est insoluble dans les solvants typiquement capables de dissoudre le Pellethane. Il est pourtant important d'avoir un bon solvant en commun avec le bloc PU, afin de permettre des études d'auto-assemblage. Le bloc PU est complètement insoluble dans l'eau et précipite, même si partiellement, dans le méthanol. Il reste comme option les alcools fluorés trifluoroéthanol (TFE) et hexafluoroisopropanol (HFIP), mentionnés préalablement. Nous avons vérifié que le bloc PU est soluble dans les deux solvants, n'important pas la taille (4k ou 10k) ou la terminaison (Boc-ED ou IPA).

Le test de solubilité a également été réalisé avec le Pellethane et nous avons obtenu un résultat intéressant : le Pellethane a été complètement dissous dans l'HFIP et a gonflé énormément dans le TFE. Si on compare les HSP des deux solvants avec ceux de l'éthanol et de l'isopropanol, tous les deux des non-solvants, on voit que les alcools fluorés sont légèrement moins polaires que leurs analogues non-fluorés et plus proches des HSP du Pellethane (Tableau 3.4), mais toujours en dehors de la sphère de solubilité de ce dernier ($RED > 1$). La différence de qualité de ces solvants pour le Pellethane peut être expliquée par le fait que les alcools fluorés forment des liaisons hydrogène. A cause des atomes de fluor (très électronégatifs), ces alcools sont de très bons donneurs de liaisons hydrogène, mais de mauvais accepteurs, tandis que leurs analogues non-fluorés sont à la fois des donneurs et accepteurs. Ainsi, les alcools fluorés auraient des interactions favorables avec le Pellethane, considéré comme un accepteur par sa structure, qui ne sont pas prises en compte par les trois HSP typiques. Ce résultat confirme que le Pellethane est principalement un accepteur de liaisons hydrogène, supportant l'hypothèse qu'il est effectivement immiscible avec le PSBMA.

Tableau 3.4 HSP des alcools fluorés et leurs analogues non-fluorés, ainsi que les numéros RED par rapport aux paramètres du Pellethane en sphère unique.

Solvant	δ_D	δ_P	δ_H	RED
Éthanol	15,8	8,8	19,4	2,2
Trifluoroéthanol (TFE)	15,4	8,3	16,4	1,8
Isopropanol	15,8	6,1	16,4	1,8
hexafluoroisopropanol (HFIP)	17,2	4,5	14,7	1,5

Nous nous sommes également assurés que le PSBMA ne migre pas à l'intérieur de la matrice à une température plus élevée. La Figure 3.34 montre une comparaison entre les spectres IR du PSBMA et du Pellethane. Trois pics sont particulièrement intenses pour le PSBMA. D'abord, on a deux pics très proches, à 1167 cm^{-1} et à 1148 cm^{-1} , correspondants aux liaisons S=O et C-O-C (ester) respectivement. Les liaisons S=O produisent le troisième pic intense, à 1034 cm^{-1} . Ces trois pics sont relativement isolés de ceux du Pellethane et peuvent être utilisés pour identifier le PSBMA dans un *blend*. On peut donc utiliser l'ATR-FTIR pour vérifier la migration du PSBMA sans avoir besoin de le modifier pour le rendre plus visible.

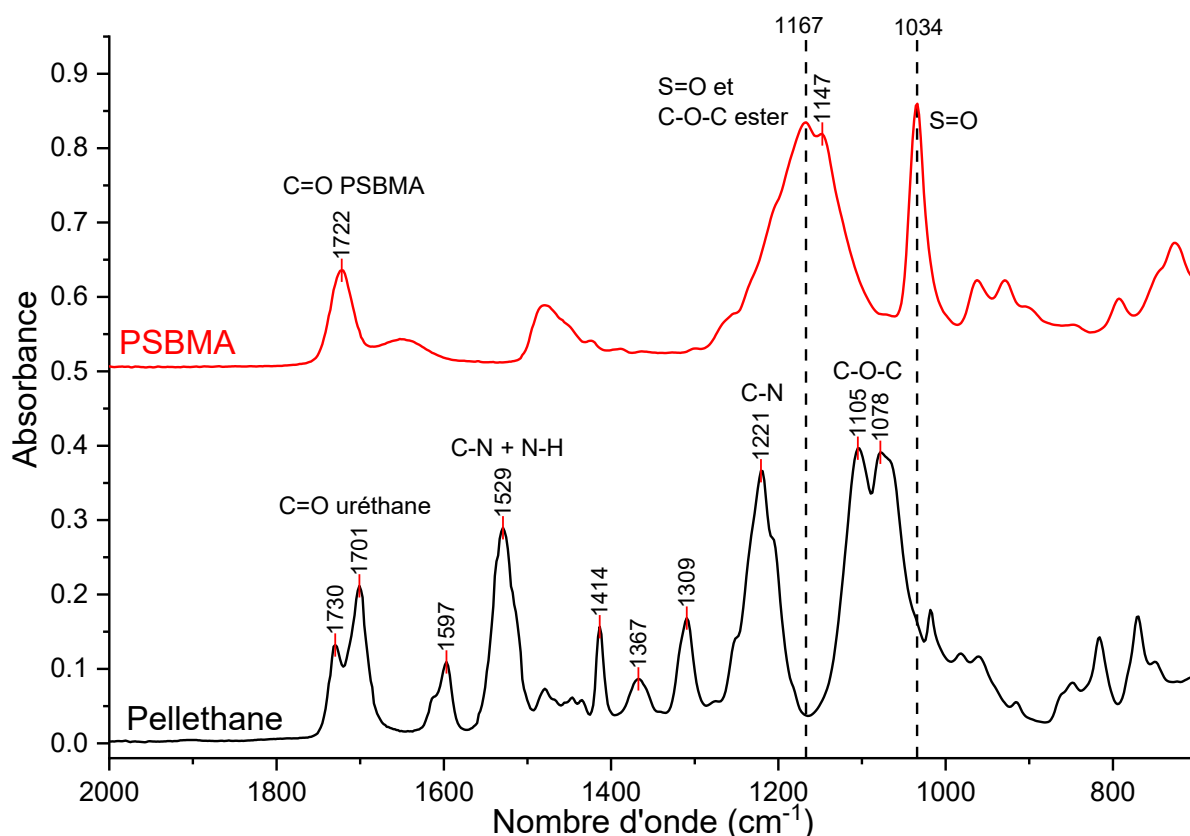


Figure 3.34 Comparaison entre les spectres IR du Pellethane et du PSBMA. Les spectres sont à la même échelle, mais verticalement décalés pour faciliter la visualisation. Seulement les pics les plus importants ont été attribués.

Afin de confirmer l'utilité du PSBMA comme bloc hydrophile, nous l'avons déposé à partir d'une solution aqueuse à la surface de films de Pellethane. Après recuit à 100 °C pendant une semaine, l'état de la migration du PSBMA a été vérifié avec les spectres IR des surfaces. Nous avons observé que sous ces conditions aucun changement significatif n'a lieu aux spectres des surfaces après avoir enlevé le film de PSBMA (Figure 3.35). Nous n'avons pas observé de changements sur l'apparence des surfaces

de Pellethane après les avoir essuyées ou plongées dans l'eau. Tous ces résultats indiquent que le PSBMA ne pénètre pas dans le Pellethane sous les conditions testées.

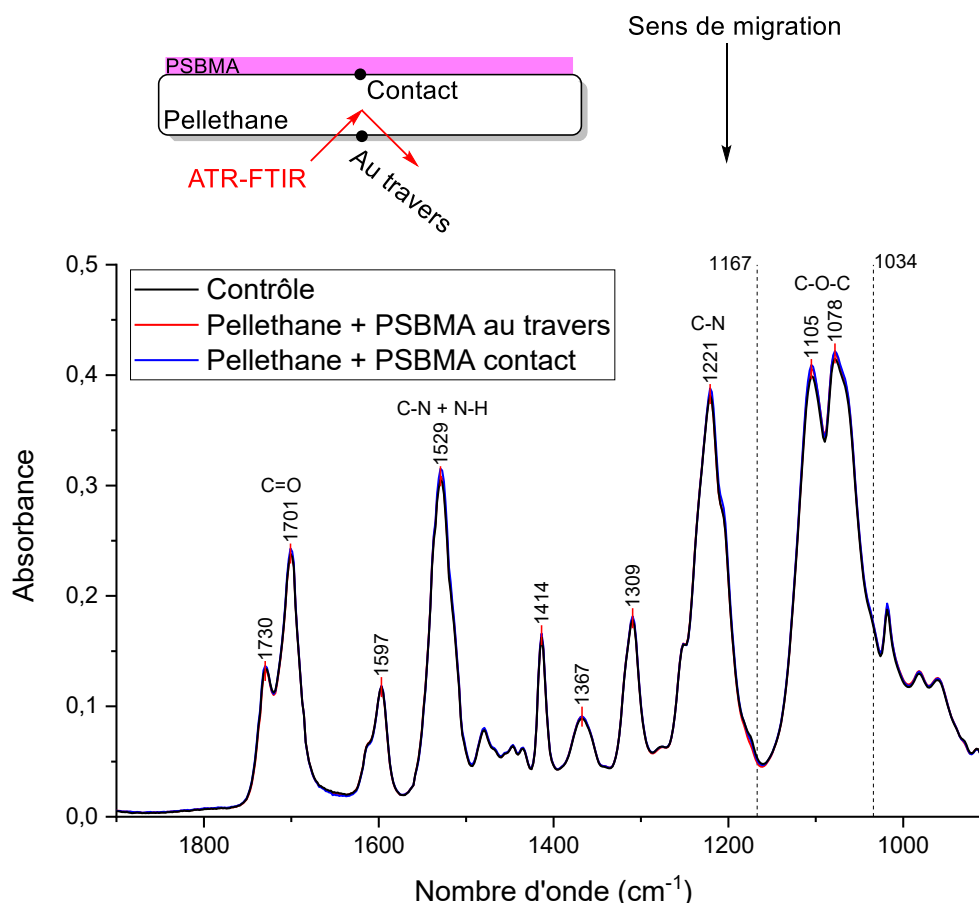


Figure 3.35 Schéma de la vérification de la migration de PSBMA au travers du Pellethane (en haut), ainsi que les spectres IR collectés pour l'essai de migration du PSBMA réalisé à 100 °C pendant 7 jours comparés à un film de Pellethane contrôle (en bas). Les lignes pointillées représentent les positions des pics du PSBMA qui ne se superposent pas avec le spectre du Pellethane. Seulement les pics les plus importants ont été attribués.

Dans cet essai, les films de PSBMA n'ont pas démontré des signes de jaunissement même à la fin du recuit. On peut donc conclure qu'il est plus stable thermiquement que la PVP et permettrait des traitements thermiques sous des conditions plus agressives pour le traitement de surface. Associé à l'absence de migration à l'intérieur du Pellethane, cela nous amène à la conclusion que le PSBMA est un bon candidat à bloc hydrophile.

3.2.4 Absorption des blocs hydrophiles à partir de solution aqueuse

Dans les sections précédentes, on a vérifié comment les blocs hydrophiles purs se comportent quand mis directement en contact avec la surface du Pellethane. Il est également intéressant de vérifier si ces polymères peuvent être absorbés par le Pellethane à partir d'une solution aqueuse. Ces résultats peuvent nous permettre de mieux définir les conditions d'un traitement thermique (e.g. le faire à sec après adsorption ou le faire en solution) pour assurer que le bloc hydrophobe rentre dans le Pellethane, mais que le bloc hydrophile reste en surface.

Pour ces tests, nous avons décidé d'exposer seulement une des surfaces du Pellethane aux solutions aqueuses. De cette façon, si l'absorption du polymère hydrophile est significative et il migre au travers

du Pellethane, on pourrait le voir de l'autre côté du film. Comme cette surface ne serait pas en contact avec la solution, une éventuelle modification de son spectre serait une conséquence de la migration des polymères hydrophiles au travers du film.

Des solutions aqueuses de PEG, de PVP et de PSBMA très concentrées (20% en masse de polymère) ont été préparées pour maximiser une possible absorption et faciliter la détection des polymères hydrophiles. Deux tailles de PEG (2k et 10k), deux tailles de PVP (10k et la PVP M) ainsi que le PSBMA ont été utilisés. Les PEG et les PVP ont été dissous dans l'eau, tandis que le PSBMA a été dissous dans $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$ 0,5 M. Un contrôle avec chacun des solvants purs a été réalisé.

Le contact avec une seule face des films de Pellethane a été obtenu en les plaçant en dessous du bouchon SNAP de piluliers en verre. Comme les films étaient légèrement plus grands que l'ouverture des piluliers, seulement une face pourrait avoir du contact avec la solution quand le pilulier était inversé et la fermeture était étanche (pas de fuite). La Figure 3.36 présente une photo de ce montage expérimental.

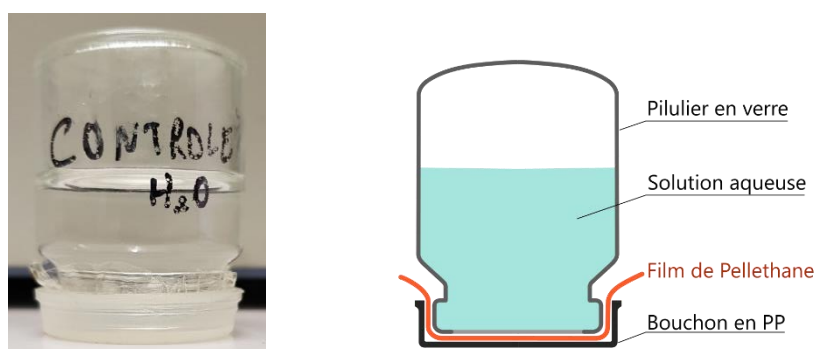


Figure 3.36 Photographie et schéma du montage expérimental pour la vérification de l'absorption des blocs hydrophiles par le Pellethane à partir de solution aqueuse. Le film de Pellethane se trouve entre le pilulier et le bouchon, et seulement une de ses faces entre en contact avec la solution une fois le pilulier inversé.

Deux conditions de température ont été essayées, pendant des temps différents. L'essai à température plus élevée a été réalisé pour un temps moins court, car dans ce cas, la cinétique de migration devrait être plus rapide et car, à priori, ces conditions ne seraient utilisées que pour des périodes relativement courtes (juste le temps nécessaire pour la pénétration du bloc hydrophobe). L'essai à température moins élevée (37 °C) a été poursuivi pendant plus longtemps pour des raisons de cinétique et puisque c'est la température autour d'un cathéter après implantation, donc on doit être sûr que le bloc hydrophile ne rentrerait pas dans le Pellethane à long terme.

Tableau 3.5 Résumé des résultats des tests d'absorption des blocs hydrophiles à partir de solution aqueuse. La pénétration du bloc hydrophile a été inférée en comparant les spectres IR des deux surfaces des films de Pellethane avec ceux des échantillons contrôle et vérifiant si des modifications significatives étaient présentes.

Polymère	Pénétration	
	70 °C; 3 jours	37 °C; 5 semaines
PEG 2k	Non (?)	Non
PEG 10k	Oui	Non
PVP 10k	Non	Non
PVP M	Non	Non
PSBMA	Non	Non

Le Tableau 3.5 présente les résultats de nos expériences. Si les films de Pellethane qui étaient en contact avec les solutions des polymères hydrophiles présentaient des différences significatives sur les spectres IR par rapport aux contrôles. A 37 °C, on n'a pas eu de différence pour aucun des polymères,

donc on peut conclure que dans ces conditions aucun des blocs hydrophiles n'a migré significativement au travers du Pellethane. A 70 °C, aucune différence significative n'a été observée pour les deux tailles de PVP ni pour le PSBMA. Pour le PEG 10k, on a observé non seulement une légère augmentation du pic des liaisons C-O-C éther (Figure 3.37), mais aussi l'apparition d'un petit épaulement à 1147 cm^{-1} (combinaison des liaisons C-C et C-O-C du PEG) ainsi que deux petits pics à 1278 cm^{-1} et 1342 cm^{-1} (groupes CH_2 du PEG). Ces modifications indiquent une concentration de PEG dans le Pellethane entre 1 et 5% en masse. Pour le PEG 2k, la seule modification significative était une augmentation du signe correspondant aux groupes OH au travers du film. Sachant qu'on a moins de sensibilité pour détecter le PEG 2k à l'intérieur du Pellethane que le PEG 10k, il est possible qu'une petite quantité ait migré au travers du film.

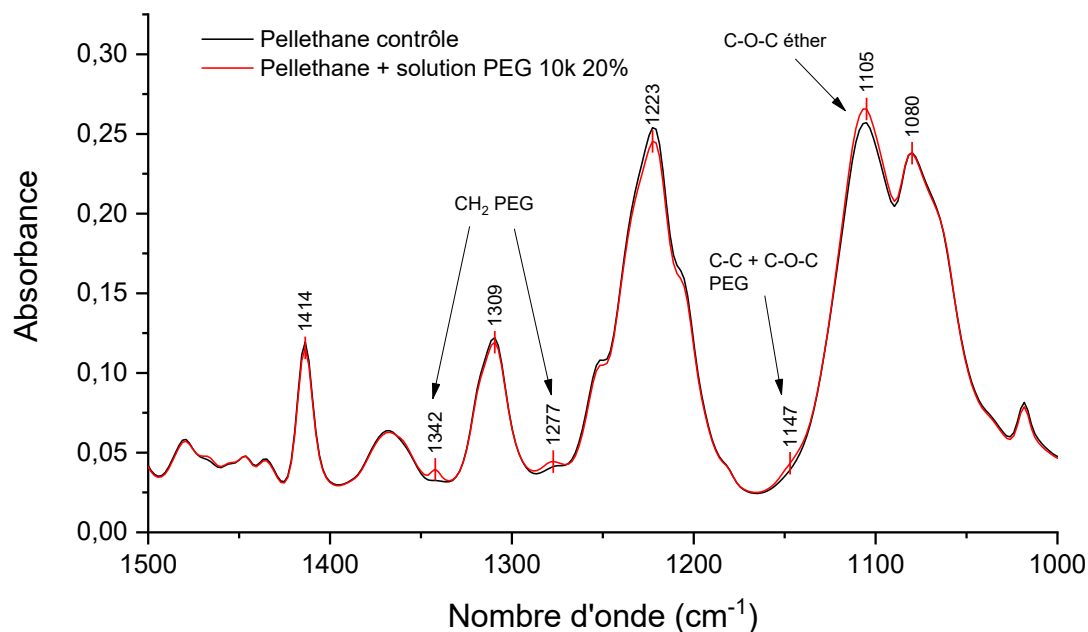


Figure 3.37 Spectre IR collecté au fond du film de Pellethane en contact avec la solution de PEG 10k comparé à celui de l'échantillon contrôle. Les flèches pointent vers les pics qu'indiquent une présence de PEG mélangé au Pellethane.

L'essai d'absorption à chaud a été répété pour le PEG, mais avec d'autres tailles et utilisant des versions terminées par des groupements azotures pour les chaînes plus courtes (PEG- N_3 1000, 2000 et 4600 et PEG-OH 10 000). Cette fois, l'expérience a été réalisée à 70 °C pendant 4 jours au lieu de 3. Sur les spectres IR, le seul où on a observé des indices de migration du PEG a été pour le PEG- N_3 1000, où un très faible signe d'azoture a été détecté au travers du film (Figure 3.38), mais aucune modification par rapport aux contrôles n'a été détectée pour les autres tailles de PEG. Il est possible que ce signal soit dû à la migration d'impuretés dans le PEG- N_3 1000, puisque sa solution était légèrement turbide. Un dernier essai de confirmation a été réalisé utilisant les mêmes tailles de PEG, mais terminés par des hydroxyles. Dans ce cas, des films de Pellethane ont été pesés puis complètement immergés dans les solutions pendant 5 jours. Après les avoir rincés et séchés, leurs masses ont été mesurées de nouveau et comparées aux masses initiales. Aucune des tailles de PEG n'a donné un gain massique significatif des éprouvettes de Pellethane par rapport au contrôle fait dans l'eau pure. On peut donc conclure définitivement que l'absorption de PEG par le Pellethane à partir de la solution aqueuse n'est pas significative.

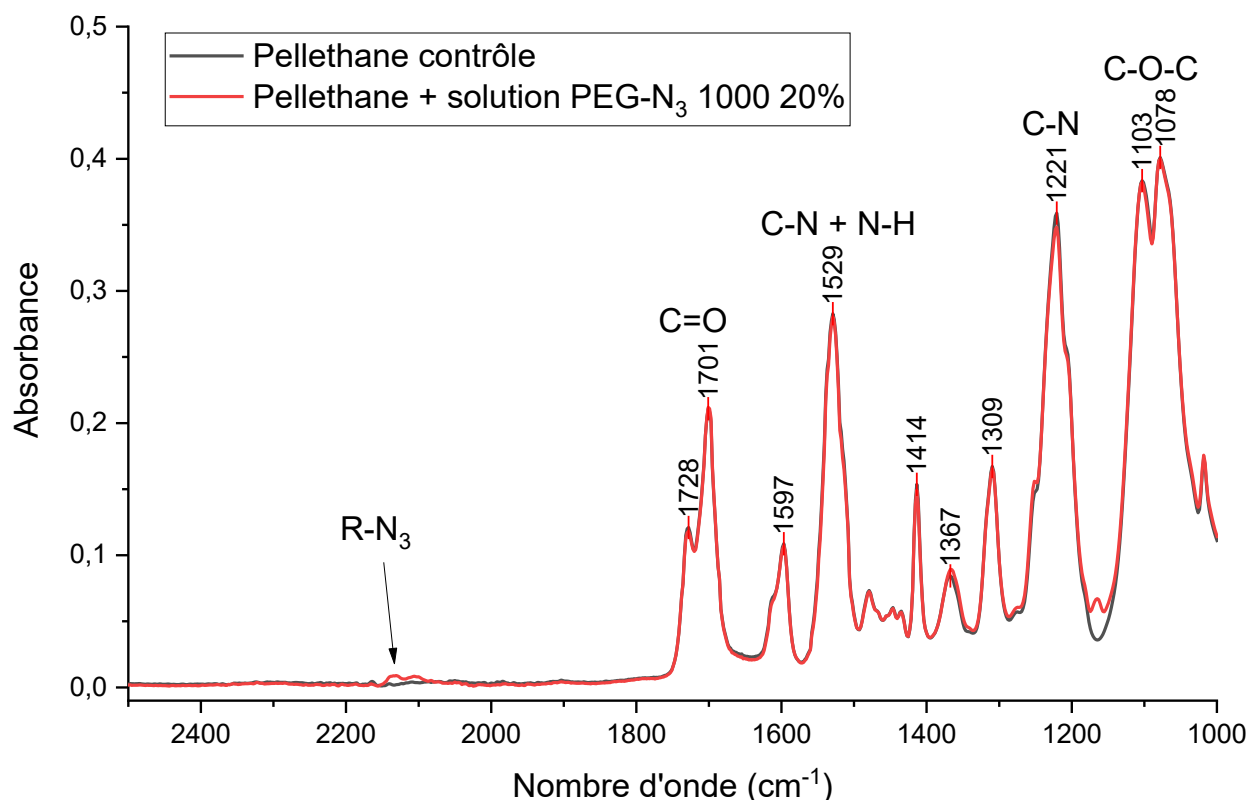


Figure 3.38 Spectre IR collecté au fond du film de Pellethane en contact avec la solution de PEG-N₃ 1000 comparé à celui de l'échantillon contrôle. La flèche pointe le petit pic d'azoture présent après l'incubation. Seulement les pics les plus importants ont été attribués.

Il n'est pas clair pour nous d'expliquer pourquoi on a observé la migration du PEG 10k pendant le premier essai. On pense que le film utilisé pour le premier essai présentait encore des traces de solvant pendant l'expérience et que cela pourrait avoir induit la rentrée du PEG et de l'eau à l'intérieur du Pellethane, produisant les modifications sur le spectre IR. Pour les essais suivants, les films ont été séchés plus soigneusement, donc cet effet doit avoir été supprimé.

Les résultats présentés dans cette section nous amènent à la conclusion que le Pellethane n'absorbe aucun de nos candidats à bloc hydrophile à partir de leurs solutions aqueuses.

Pour les futurs traitements de surface avec des copolymères, l'étape d'interpénétration du bloc hydrophobe dans la matrice demandera des conditions différentes. Si les copolymères utilisent le PEG, l'interpénétration devra être faite sous eau afin d'éviter que les blocs hydrophiles rentrent dans le substrat. Si le copolymère utilise la PVP ou le PSBMA, le traitement thermique pourrait être fait avec la surface à l'air – puisque ces deux polymères ne rentrent pas dans le Pellethane sous ces conditions. Un éventuel traitement à sec aurait pour avantage de permettre l'utilisation de températures autour de 100 °C, accélérant la migration du bloc PU à l'intérieur du Pellethane.

3.3 Valorisation de la migration du PEG : préparation de réseaux de polymères semi-interpénétrants (SIPNs)

Nous avons observé que le PEG fondu est capable de migrer à l'intérieur du Pellethane, et qu'il est rapidement extrait quand la surface est exposée à l'eau. De plus, nos analyses infrarouge indiquent que la concentration de PEG à la surface après la migration est très élevée. Ainsi, si on arrive à

immobiliser le PEG en surface et empêcher son extraction, on peut créer des surfaces très antiadhésives.

Nous nous sommes inspiré des hydrogels de PEG pour proposer la stratégie suivante : faire migrer un PEG dont les deux extrémités sont fonctionnalisées avec des groupes polymérisables (particulièrement des acrylates ou méthacrylates) et ensuite utiliser une irradiation UV pour le réticuler dans la surface (Figure 3.39). Le PEG réticulé serait donc immobilisé en surface par les chaînes de polyuréthanes enchevêtrées dans le réseau – c’est-à-dire qu’on forme un réseau de polymère semi-interpénétrant (SIPN).

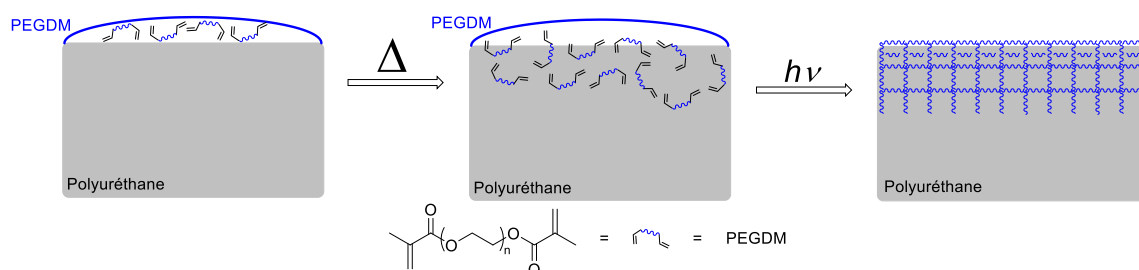


Figure 3.39 Préparation d’un réseau polymère semi-interpénétrant (SIPN) de PEG à la surface d’un polyuréthane sans besoin de solvant. Un PEG diméthacrylate (PEGDM) est fait migrer à l’intérieur de la surface du polyuréthane à chaud, étant ensuite réticulé sous irradiation UV.

La préparation de SIPNs pour modifier les propriétés de surface des polyuréthanes a déjà été explorée dans la littérature, comme nous avons discuté dans le Chapitre 1 (section 1.4.2.2). Cependant, la majorité de ces travaux utilisent des solvants organiques pour insérer les monomères polymérisables entre les chaînes de polyuréthane.^{54–58} Iwasaki *et al.*, à leur tour, ont réussi à imprégner des surfaces sans besoin de solvant en utilisant des monomères liquides.^{59,60} Toutes ces stratégies ont en commun l’utilisation de formulations contenant un monomère, un réticulant et un amorceur radicalaire pendant l’étape d’imprégnation.

A notre connaissance, des SIPNs sur des polyuréthanes utilisant des macromonomères comme le PEG diméthacrylate (PEGDM) non jamais été préparés, particulièrement avec une méthode sans solvant. De plus, dans la stratégie que nous proposons, nous n’avons pas besoin de formulations complexes : les seuls composants nécessaires sont un photoamorceur et le PEG bifonctionnel (il est à la fois le monomère et le réticulant).

Ces travaux sont en cours de finalisation et ne seront pas abordés en détails ici. Pour résumer nos travaux, nous avons observé que le PEGDM seul ne s’autopolymérise pas à 70 °C ni sous irradiation UV (ni à 254 nm, ni à 365 nm). Quand il est formulé avec un photoamorceur (Irgacure 2959), nous n’observons pas de polymérisation thermique, mais le PEGDM réticule quand il est irradié à 365 nm même au travers du Pellethane.

Nous avons réussi à réticuler les PEGDM à l’intérieur du Pellethane et n’avons pas observé des signes d’extraction quand les surfaces sont exposées à l’eau. Actuellement, nous vérifions comment la taille du PEGDM impacte les SIPNs, particulièrement concernant leurs propriétés antiadhésives. Nos résultats préliminaires indiquent que nos SIPN peuvent réduire l’adhésion bactérienne par deux ou trois ordres de grandeur. Nous planifions une publication avec ces travaux une fois finalisés.

3.4 Conclusions

Nous avons utilisé les paramètres de solubilité de Hansen pour trouver des candidats à bloc hydrophobe miscibles avec notre TPU modèle et capables d'y pénétrer quand ils sont mis en contact avec la surface de PU. Avec cette méthode, le PVC a été identifié comme un candidat intéressant à partir des HSP et il a été démontré qu'il est partiellement miscible avec la matrice Pellethane, mais l'interpénétration n'a pas pu être observée.

Deux autres candidats ont été considérés partant de la structure de notre TPU modèle. Le PTMO, macrodiol utilisé dans la fabrication du Pellethane, s'est montré capable de diffuser au travers du substrat très rapidement, mais il est facilement extrait une fois la surface exposée à l'eau. Un bloc PU de structure analogue au substrat a également été testé. Ce bloc PU s'est montré capable de migrer à l'intérieur du Pellethane, étant retenu comme notre choix pour le bloc hydrophobe.

Concernant le choix du bloc hydrophile, nous avons utilisé comme critères la facilité de synthèse contrôlée, la disponibilité commerciale du monomère ou du polymère monofonctionnel et la facilité de les greffer au bloc PU pour choisir trois structures parmi les polymères hydrophiles reconnus dans la littérature comme antiadhésifs : le PEG, la PVP et le PSBMA. La miscibilité et la capacité à migrer au travers du Pellethane ont été vérifiées pour les trois polymères.

Nous avons observé que le PEG n'est pas miscible avec le Pellethane à température ambiante, mais que le PEG fondu est capable de pénétrer le TPU en grandes quantités. Après la migration dans le substrat, le PEG est rapidement extrait quand la surface est exposée à l'eau. Nous avons pourtant montré que la migration n'a pas lieu quand le PEG est en solution aqueuse. Ainsi, l'étape d'interpénétration dans la surface pour un traitement utilisant des copolymères PU-PEG doit obligatoirement être faite sous eau.

Pour la PVP et le PSBMA, nous n'avons pas observé de signes de migration ni à sec, ni à partir de solution aqueuse. Le PSBMA est particulièrement intéressant pour un éventuel traitement de surface avec des copolymères, car il s'est démontré plus stable face à des températures élevées.

3.5 Références

1. Abbott, S., Hansen, C. M. & Yamamoto, H. *Hansen solubility parameters in practice complete with eBook , software and data*. (2013).
2. Abbott, S. Solubility Science : Principles and Practice. *Electron. B.* 109–110 (2017).
3. Coleman, M. M. & Painter, P. C. Hydrogen bonded polymer blends. *Prog. Polym. Sci.* **20**, 1–59 (1995).
4. Kalogeras, I. M. Glass-Transition Phenomena in Polymer Blends. in *Encyclopedia of Polymer Blends* 1–134 (Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2016). doi:10.1002/9783527653966.ch1
5. Koberstein, J. T. & Russell, T. P. Simultaneous SAXS-DSC study of multiple endothermic behavior in polyether-based polyurethane block copolymers. *Macromolecules* **19**, 714–720 (1986).
6. Theron, J. P. Development of crosslinkable, thermoplastic polyurethanes for cardiovascular prostheses. (University of Stellenbosch, 2006).
7. Yilgör, I., Yilgör, E. & Wilkes, G. L. Critical parameters in designing segmented polyurethanes and their effect on morphology and properties: A comprehensive review. *Polymer (Guildf)*. **58**, A1–A36 (2015).
8. Bernstein, R. E., Cruz, C. A., Paul, D. R. & Barlow, J. W. LCST Behavior in Polymer Blends. *Macromolecules* **10**, 681–686 (1977).
9. Chiu, S. -C & Smith, T. G. Compatibility of poly(ϵ -caprolactone) (PCL) and poly(styrene-co-acrylonitrile) (SAN) blends. II. The influence of the AN content in SAN copolymer upon blend compatibility. *J. Appl. Polym. Sci.* **29**, 1797–1814 (1984).
10. Chiou, J. S., Barlow, J. W. & Paul, D. R. Miscibility of bisphenol-A polycarbonate with poly(methyl methacrylate). *J. Polym. Sci. Part B Polym. Phys.* **25**, 1459–1471 (1987).
11. Kim, J. H., Barlow, J. W. & Paul, D. R. Miscibility of poly(vinyl chloride) with styrene/acrylonitrile copolymers. *J. Polym. Sci. Part B Polym. Phys.* **27**, 2211–2227 (1989).
12. Akat, H. & Ozkan, M. Synthesis and characterization of poly(vinylchloride) type macrophotoinitiator comprising side-chain thioxanthone via click chemistry. *Express Polym. Lett.* **5**, 318–326 (2011).
13. Kameda, T., Ono, M., Grause, G., Mizoguchi, T. & Yoshioka, T. Chemical modification of poly(vinyl chloride) by nucleophilic substitution. *Polym. Degrad. Stab.* **94**, 107–112 (2009).
14. Abbott, S. *Adhesion Science: Principles and Practice*. (DEStech Publications, 2015).
15. Dreyfuss, P. & Dreyfuss, M. P. Polytetrahydrofuran. in *Fortschritte der Hochpolymeren-Forschung* 528–590 (Springer Berlin Heidelberg, 1967).
16. Camberlin, Y. & Pascault, J. P. Phase Segregation Kinetics in Segmented Linear Polyurethanes: Relations Between Equilibrium Time and Chain Mobility and Between Equilibrium Degree of Segregation and Interaction Parameter. *J. Polym. Sci. Part A-2, Polym. Phys.* **22**, 1835–1844 (1984).
17. Gallu, R. *et al.* On the use of solubility parameters to investigate phase separation-morphology-mechanical behavior relationships of TPU. *Polymer (Guildf)*. **207**, 122882 (2020).
18. Hwang, K. K. S., Lin, S. B., Tsay, S. Y. & Cooper, S. L. Properties of polyurethane oligomeric blends versus high molecular weight block copolymers. *Polymer (Guildf)*. **25**, 947–955 (1984).

19. Sonnenschein, M. F., Ginzburg, V. V., Grzesiak, A. L., Schiller, K. & Wendt, B. L. Design, polymerization, and properties of polyurethane elastomers from miscible, immiscible, and hybridized seed-oil derived soft segment blends. *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* **53**, 93–102 (2015).
20. Vilensky, V. A. & Lipatov, Y. S. A criterion for microphase separation in segmented polyurethane and polyurethane ureas. *Polymer (Guildf)*. **35**, 3069–3074 (1994).
21. Karlsson, O. ., Stubbs, J. ., Karlsson, L. . & Sundberg, D. . Estimating diffusion coefficients for small molecules in polymers and polymer solutions. *Polymer (Guildf)*. **42**, 4915–4923 (2001).
22. Yang, C., Xing, X., Li, Z. & Zhang, S. A Comprehensive Review on Water Diffusion in Polymers Focusing on the Polymer–Metal Interface Combination. *Polymers (Basel)*. **12**, 138 (2020).
23. Flaconnèche, B., Martin, J. & Klopffer, M. H. Permeability, Diffusion and Solubility of Gases in Polyethylene, Polyamide 11 and Poly (Vinylidene Fluoride). *Oil Gas Sci. Technol.* **56**, 261–278 (2001).
24. Van Alsten, J. G., Lustig, S. R. & Hsiao, B. Polymer Diffusion in Semicrystalline Polymers. 2. Atactic Polystyrene-d Transport into Atactic and Isotactic Polystyrene. *Macromolecules* **28**, 3672–3680 (1995).
25. Welle, F. Diffusion Coefficients and Activation Energies of Diffusion of Organic Molecules in Polystyrene below and above Glass Transition Temperature. *Polymers (Basel)*. **13**, 1317 (2021).
26. Yokoyama, H. Diffusion of block copolymers. *Mater. Sci. Eng. R Reports* **53**, 199–248 (2006).
27. Russell, T. P., Mayes, A. M., Deline, V. R. & Chung, T. C. Hairpin Configurations of Triblock Copolymers at Homopolymer Interfaces. *Macromolecules* **25**, 5783–5789 (1992).
28. Kulasekere, R. *et al.* Homopolymer interfaces reinforced with random copolymers. *Macromolecules* **29**, 5493–5496 (1996).
29. Silverstein, R. M., Webster, F. X. & Kiemle, D. J. *Spectrometric identification of organic compounds*. (John Wiley & Sons, Inc., 2005).
30. Imada, K., Tadokoro, H., Umehara, A. & Murahashi, S. Normal Vibrations of the Polymer Molecules of Helical Conformation. VI. Polytetrahydrofuran and Deuterated Polytetrahydrofurans. *J. Chem. Phys.* **42**, 2807–2816 (1965).
31. Kušan, J., Keul, H. & Höcker, H. Cationic Ring-Opening Polymerization of Tetramethylene Urethane. *Macromolecules* **34**, 389–395 (2001).
32. Glassner, M., Vergaelen, M. & Hoogenboom, R. Poly(2-oxazoline)s: A comprehensive overview of polymer structures and their physical properties. *Polym. Int.* **67**, 32–45 (2018).
33. Sedlacek, O., Monnery, B. D. & Hoogenboom, R. Synthesis of defined high molar mass poly(2-methyl-2-oxazoline). *Polym. Chem.* **10**, 1286–1290 (2019).
34. Birke, A., Ling, J. & Barz, M. Polysarcosine-containing copolymers: Synthesis, characterization, self-assembly, and applications. *Prog. Polym. Sci.* **81**, 163–208 (2018).
35. Vrandečić, N. S., Erceg, M., Jakić, M. & Klarić, I. Kinetic analysis of thermal degradation of poly(ethylene glycol) and poly(ethylene oxide)s of different molecular weight. *Thermochim. Acta* **498**, 71–80 (2010).
36. Warfield, R. W. & Hartmann, B. Melting and freezing behavior of polyethylene oxide. *J. Appl. Phys.* **44**, 708–714 (1973).

37. Hansen, C. M. *Hansen Solubility Parameters*. (CRC Press, 2007). doi:10.1201/9781420006834
38. Desai, N. P. & Hubbell, J. A. Solution technique to incorporate polyethylene oxide and other water-soluble polymers into surfaces of polymeric biomaterials. *Biomaterials* **12**, 144–153 (1991).
39. Haaf, F., Sanner, A. & Straub, F. Polymers of N-Vinylpyrrolidone: Synthesis, Characterization and Uses. *Polym. J.* **17**, 143–152 (1985).
40. Teodorescu, M. & Bercea, M. Poly(vinylpyrrolidone) – A Versatile Polymer for Biomedical and Beyond Medical Applications. *Polym. - Plast. Technol. Eng.* **54**, 923–943 (2015).
41. Ashland. Commercial Types of PVP polymers. *Ashl. inc.* 15 (2013).
42. Turner, D. T. & Schwartz, A. The glass transition temperature of poly(N-vinyl pyrrolidone) by differential scanning calorimetry. *Polymer (Guildf)*. **26**, 757–762 (1985).
43. Peniche, C. *et al.* Study of the thermal degradation of poly (N-vinyl-2-pyrrolidone) by thermogravimetry-FTIR. *J. Appl. Polym. Sci.* **50**, 485–493 (1993).
44. Lee, W. F. & Tsai, C. C. Synthesis and solubility of the poly(sulfobetaine)s and the corresponding cationic polymers: 1. Synthesis and characterization of sulfobetaines and the corresponding cationic monomers by nuclear magnetic resonance spectra. *Polymer (Guildf)*. **35**, 2210–2217 (1994).
45. Monroy Soto, V. M. & Galin, J. C. Poly(sulphopropylbetaines): 1. Synthesis and characterization. *Polymer (Guildf)*. **25**, 121–128 (1984).
46. Schulz, D. N. *et al.* Phase behaviour and solution properties of sulphobetaine polymers. *Polymer (Guildf)*. **27**, 1734–1742 (1986).
47. Wang, N. *et al.* Zwitterionic poly(sulfobetaine methacrylate)s in water: from upper critical solution temperature (UCST) to lower critical solution temperature (LCST) with increasing length of one alkyl substituent on the nitrogen atom. *Polym. Chem.* **9**, 5257–5261 (2018).
48. Doncom, K. E. B., Willcock, H. & O'Reilly, R. K. The direct synthesis of sulfobetaine-containing amphiphilic block copolymers and their self-assembly behavior. *Eur. Polym. J.* **87**, 497–507 (2017).
49. Hildebrand, V., Laschewsky, A., Päch, M., Müller-Buschbaum, P. & Papadakis, C. M. Effect of the zwitterion structure on the thermo-responsive behaviour of poly(sulfobetaine methacrylates). *Polym. Chem.* **8**, 310–322 (2017).
50. Willcock, H. *et al.* One-pot synthesis of responsive sulfobetaine nanoparticles by RAFT polymerisation: The effect of branching on the UCST cloud point. *Polym. Chem.* **5**, 1023–1030 (2014).
51. Niskanen, J. & Tenhu, H. How to manipulate the upper critical solution temperature (UCST)? *Polym. Chem.* **8**, 220–232 (2017).
52. Seuring, J. & Agarwal, S. Polymers with Upper Critical Solution Temperature in Aqueous Solution. *Macromol. Rapid Commun.* **33**, 1898–1920 (2012).
53. Lalani, R. & Liu, L. Synthesis, characterization, and electrospinning of zwitterionic poly(sulfobetaine methacrylate). *Polymer (Guildf)*. **52**, 5344–5354 (2011).
54. Reddy, T. T., Kano, A., Maruyama, A., Hadano, M. & Takahara, A. Thermosensitive Transparent Semi-Interpenetrating Polymer Networks for Wound Dressing and Cell Adhesion Control. *Biomacromolecules* **9**, 1313–1321 (2008).

55. Thimma Reddy, T., Kano, A., Maruyama, A., Hadano, M. & Takahara, A. Synthesis and characterization of semi-interpenetrating polymer networks based on polyurethane and N - isopropylacrylamide for wound dressing. *J. Biomed. Mater. Res. Part B Appl. Biomater.* **88B**, 32–40 (2009).
56. Chang, Y. *et al.* Development of Biocompatible Interpenetrating Polymer Networks Containing a Sulfobetaine-Based Polymer and a Segmented Polyurethane for Protein Resistance. *Biomacromolecules* **8**, 122–127 (2007).
57. Iwasaki, Y., Aiba, Y., Morimoto, N., Nakabayashi, N. & Ishihara, K. Semi-interpenetrating polymer networks composed of biocompatible phospholipid polymer and segmented polyurethane. *J. Biomed. Mater. Res.* **52**, 701–708 (2000).
58. Morimoto, N., Iwasaki, Y., Nakabayashi, N. & Ishihara, K. Physical properties and blood compatibility of surface-modified segmented polyurethane by semi-interpenetrating polymer networks with a phospholipid polymer. *Biomaterials* **23**, 4881–4887 (2002).
59. Iwasaki, Y., Shimakata, K., Morimoto, N. & Kurita, K. Hydrogel-like elastic membrane consisting of semi-interpenetrating polymer networks based on a phosphorylcholine polymer and a segmented polyurethane. *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* **41**, 68–75 (2003).
60. Morimoto, N., Watanabe, A., Iwasaki, Y., Akiyoshi, K. & Ishihara, K. Nano-scale surface modification of a segmented polyurethane with a phospholipid polymer. *Biomaterials* **25**, 5353–5361 (2004).

Chapitre 4 Synthèses et polymérisations

4.1 Etudes sur la polymérisation du bloc PU

4.1.1 Premiers essais

Ayant choisi un polyuréthane analogue au Pellethane comme bloc hydrophobe, nous avons décidé de premièrement préparer des copolymères utilisant le PEG comme bloc hydrophile pour deux raisons : *i)* le PEG est la référence pour les surfaces antiadhésives et peut servir comme preuve de concept, *ii)* la synthèse de copolymères tribloc PEG-PU-PEG est la plus simple parmi les trois blocs hydrophiles étudiés. En effet, Tan et Brash¹ ont déjà publié la synthèse de copolymères tribloc similaires. Ils ont fait réagir du PTMO 2000 avec du MDI dans DMF sans catalyseur ciblant un bloc PU de taille 4750 g/mol (ratio PTMO:MDI de 2:3). Le prépolymère a été terminé avec différentes tailles de méthoxypoly(éthylène glycol) (mPEG) terminés par des amines primaires (Figure 4.1). Nous avons donc décidé de suivre leur protocole avec quelques modifications : au lieu du PTMO 2000, on utilise le PTMO 1000, taille employée dans la formulation du Pellethane ; on cible d'autres tailles pour le bloc PU plus adaptées à notre système ; et on utilise du mPEG terminé par un alcool au lieu d'une amine (pour des raisons de coût et de disponibilité).

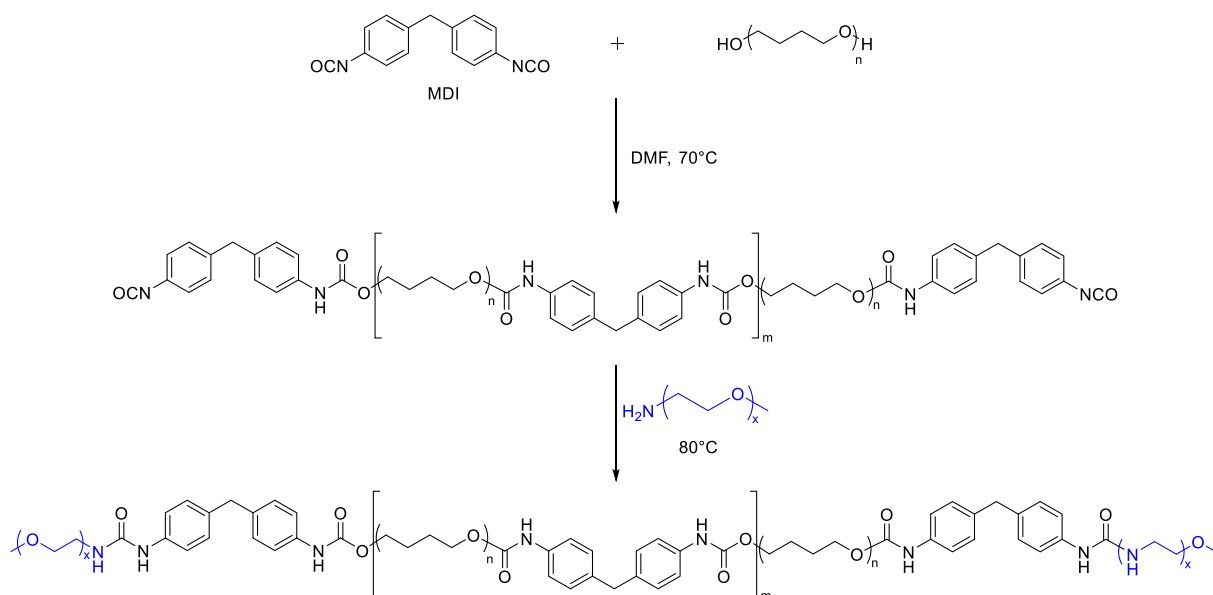


Figure 4.1 Schéma de la voie de synthèse utilisée par Tan et Brash pour préparer des copolymères tribloc PEG-PU-PEG.

Même si nous ciblons le même type de copolymère que Tan et Brash, nous avons des objectifs légèrement différents. Alors qu'ils ont étudié la performance des copolymères amphiphiles en tant qu'additifs, nous voulons être capables de former des micelles dans l'eau avec nos copolymères – un système moins complexe et qui pourrait donner une monochouche plus compacte en comparaison à d'autres types d'auto-assemblages. Cependant, d'autres morphologies sont aussi possibles (Figure 4.2), comme des vésicules ou des micelles cylindriques.² Le type d'auto-assemblage obtenu peut être corrélé avec le paramètre d'empilement (p), défini par l'expression :

$$p = \frac{v}{a_0 l_c} \quad (4.1)$$

où v et l_c sont, respectivement, le volume et la longueur du segment hydrophobe et a_0 est l'aire de contact du segment hydrophile.^{2,3} En résumé, dans l'eau, quand le bloc hydrophile occupe un volume bien supérieur à celui du bloc hydrophobe (faible valeur de p), les auto-assemblages formés favorisent des morphologies avec une grande courbure de surface, comme les micelles sphériques. Si cette différence se réduit, d'autres morphologies deviennent possibles, comme des micelles cylindriques et des vésicules. Si les blocs occupent des volumes équivalents ($p=1$) on obtient des bicouches ou des structures lamellaires. Si le bloc hydrophobe est plus volumineux que le bloc hydrophile, plusieurs structures complexes sont possibles.

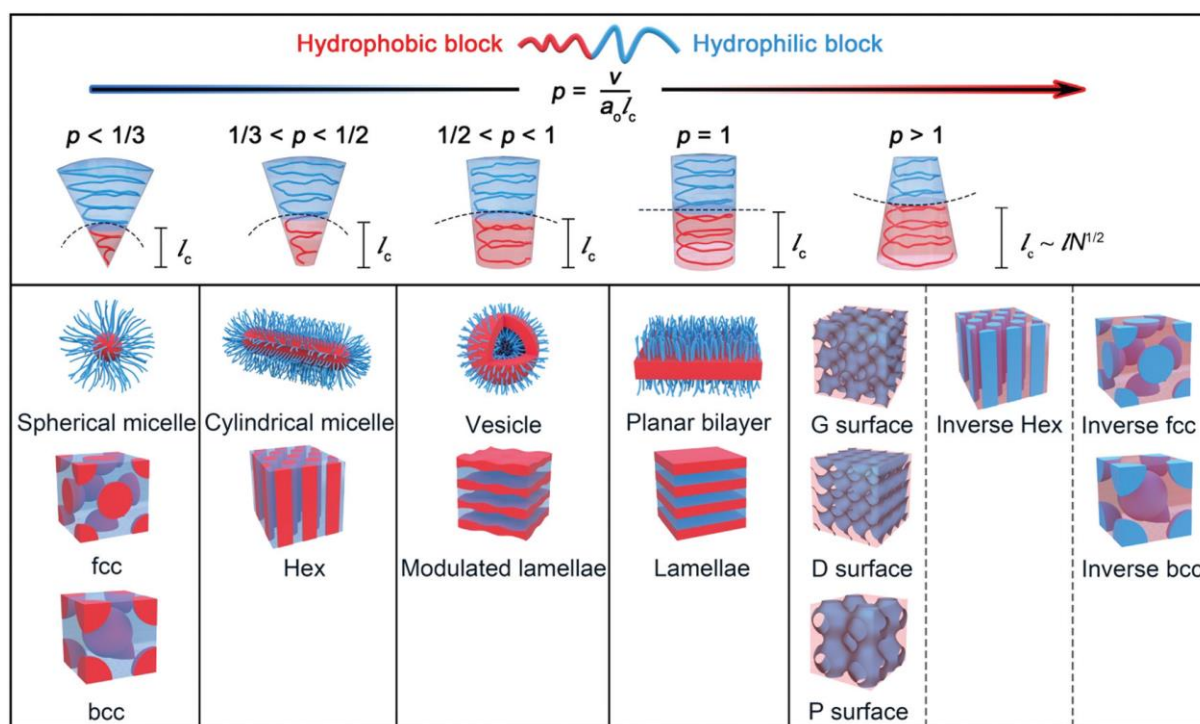


Figure 4.2 Principales morphologies possibles pour l'auto-assemblage de copolymères en bloc en solution en fonction de leur paramètre d'empilement (p). Les représentations utilisent des copolymères dibloc, mais les mêmes principes s'appliquent aux copolymères tribloc. (issu de ³)

Dans le cas des copolymères en bloc, plusieurs paramètres jouent un rôle sur l'auto-assemblage, comme la masse molaire totale, la nature des blocs et la composition de la chaîne. La méthode de préparation est aussi très importante pour définir quel type d'auto-assemblage sera obtenu, avec plusieurs morphologies accessibles pour un copolymère spécifique.² Il est difficile de prédire quel type d'auto-assemblage on pourrait obtenir avec nos copolymères PEG-PU-PEG, mais sachant qu'on cible des micelles sphériques, on doit cibler une teneur élevée en PEG dans la composition de nos copolymères. Nous avons choisi des formulations avec 50% en masse en PEG comme point de départ.

Nous disposons de deux tailles de mPEG dans notre laboratoire : 2000 et 5000 g/mol. Considérant que nos copolymères seront tous de triblocs de type ABA, on doit préparer les copolymères avec des blocs PU de masses 4000 g/mol et 10 000 g/mol. Comme le bloc PU est obtenu par une réaction de polyaddition, c'est le ratio entre les deux monomères qui détermine la taille moyenne de la chaîne admettant 100% de conversion. Pendant l'étape de synthèse du bloc PU, il doit être terminé par des fonctions isocyanate, donc obligatoirement le ratio molaire PTMO:MDI doit être sous forme $n:n+1$ pour n'importe quelle taille ciblée. Prenant en compte les masses molaires respectives (1000 g/mol pour le PTMO et 250 g/mol pour le MDI), un bloc PU de taille 4000 peut être obtenu en utilisant un ratio PTMO:MDI 3:4, tandis qu'un bloc de taille 10 000 g/mol demande un ratio 8:9.

Non seulement nous avons choisi des compositions différentes pour préparer le bloc PU par rapport à Tan et Brash, mais nous avons aussi choisi d'utiliser du mPEG avec des terminaisons alcool au lieu d'amines. Or, une amine primaire est largement plus réactive, car plus nucléophile face à un isocyanate qu'un alcool primaire.⁴ Nous avons donc décidé de compenser la différence de réactivité en ajoutant un large excès de mPEG, comptant sur la possibilité de pouvoir séparer l'excès de mPEG du copolymère à blocs cible à la fin de la synthèse.

Sachant que nos copolymères sont obligatoirement des triblocs et que le PU est le bloc central, on va désormais les désigner par PU-PEG, suivi par les tailles ciblées pour les blocs en kDa. Dans cette section, les désignations des copolymères seront suivies par « DMF » pour les distinguer des versions définitives qui seront abordées plus tard dans ce chapitre. Ainsi, le copolymère PU-PEG 4-2-DMF est la première version du copolymère préparé dans le DMF avec le mPEG 2000 et dont la taille ciblée du bloc PU était de 4000 g/mol.

Dans un premier temps, trois copolymères ont été préparés : PU-PEG 4-2-DMF, PU-PEG 4-5-DMF et PU-PEG 10-5-DMF. Après la réaction, le milieu réactionnel a été versé dans de l'eau et les éventuels précipités ont été filtrés. Les fractions en solution ont ensuite été dialysées contre de l'eau utilisant une membrane avec seuil de rétention de 14 kDa. Des aliquotes des dispersions aqueuses ont été prélevées pour analyse par diffusion dynamique de la lumière (DLS) et le reste a été lyophilisé. Les analyses par GPC discutées ci-dessous ont été obtenues à partir des produits lyophilisés.

La Figure 4.3 présente le chromatogramme obtenu pour l'analyse par GPC du copolymère PU-PEG 4-5-DMF. Avec le détecteur à indice de réfraction, on voit clairement la présence de l'excès de PEG sur le produit final, retenu par la membrane de dialyse utilisée (seuil de rétention 14 kDa). Cependant, le PEG étant plutôt transparent dans l'UV, seulement les chaînes contenant le segment aromatique MDI donnent un signal significatif avec ce détecteur. La GPC indique effectivement que le copolymère obtenu a une distribution monomodale, mais ce résultat seul ne suffit pas pour dire qu'on a réussi la synthèse. En effet, l'analyse par RMN a indiqué que la quantité de PEG liée au bloc PU était inférieure à celle attendue.

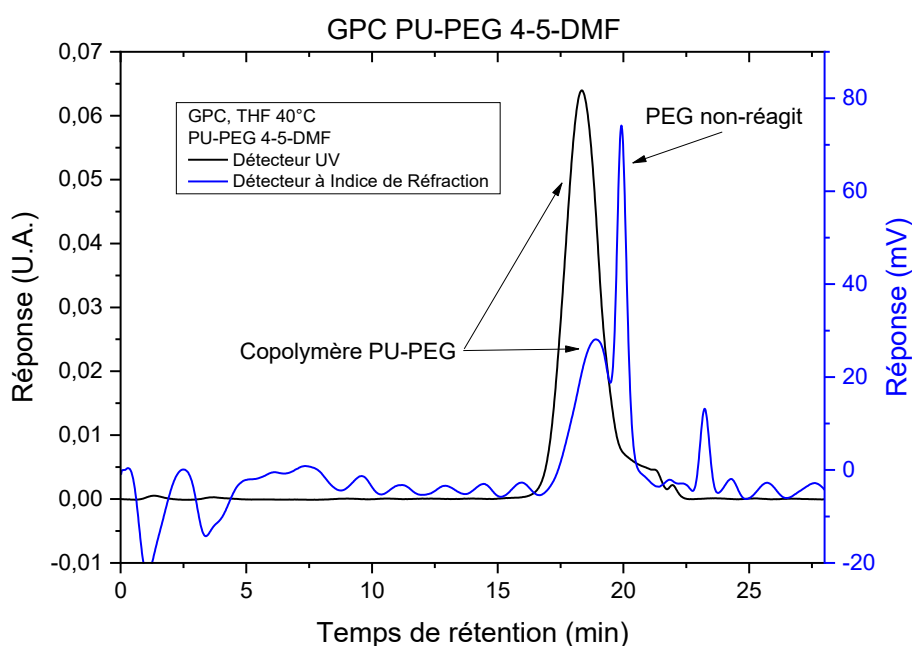


Figure 4.3 Chromatogramme obtenu pour l'analyse par GPC du copolymère PU-PEG 4-5-DMF. Les deux courbes représentent la réponse du détecteur UV (axe à gauche) et du détecteur à indice de réfraction (axe à droite) pour la même injection. L'analyse a été faite utilisant THF comme éluant.

La situation devient plus claire quand on compare les chromatogrammes des trois copolymères test préparés (Figure 4.4). Pour PU-PEG 4-2-DMF, on a une distribution bimodale qui donne réponse dans l'UV, indiquant qu'on a effectivement un mélange entre les copolymères dibloc et tribloc. Le PU-PEG 4-5-DMF est monomodal, mais il est superposé au pic correspondant au tribloc PU-PEG 4-2-DMF. Le tribloc de composition 4-2 aurait une masse moléculaire moyenne de 8 kDa. Pour la composition 4-5, le dibloc aurait une masse moléculaire moyenne de 9 kDa. Il est donc probable que le copolymère PU-PEG 4-5-DMF soit majoritairement la version dibloc au lieu du tribloc.

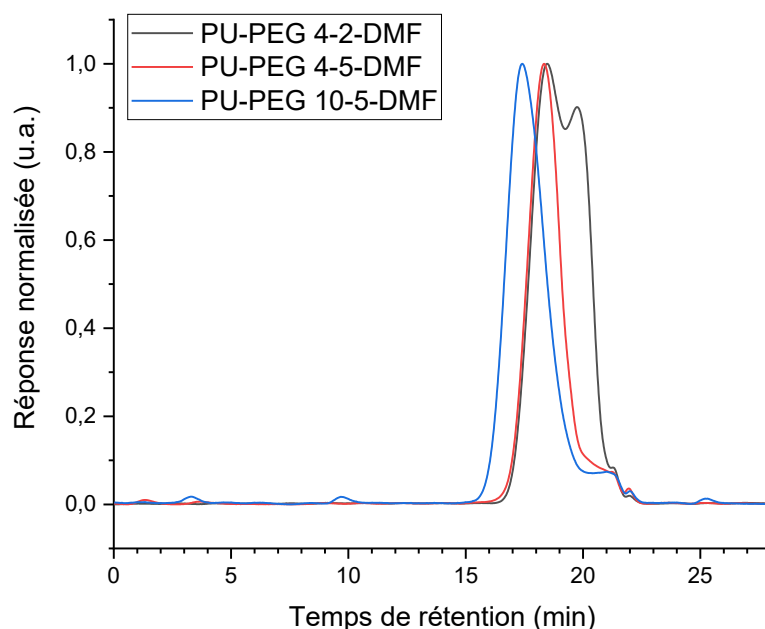


Figure 4.4 Chromatogrammes obtenus avec le détecteur UV pour les analyses par GPC des copolymères PU-PEG préparés dans le DMF.

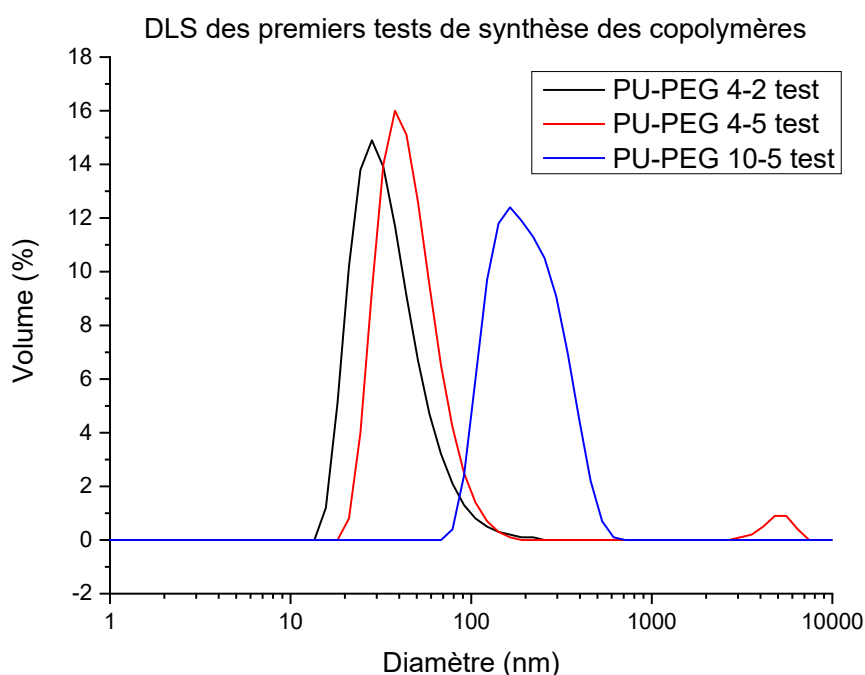


Figure 4.5 Distributions de taille obtenues par DLS pour les copolymères PU-PEG préparés dans le DMF après dialyse.

Pour PU-PEG 10-5-DMF, on a un polymère effectivement plus massif que les deux autres (temps de rétention plus faible). Cependant, quand le mélange réactionnel a été versé dans l'eau, une quantité

considérable de précipité s'est formé. L'analyse par RMN a démontré que ce précipité était composé par le bloc PU qui n'avait pas réagi avec le PEG. Par conséquent, le copolymère obtenu doit être majoritairement la version dibloc.

Ces résultats montrent que la réaction entre le mPEG et le prépolymère PU n'est pas complète dans les conditions testées. La situation est pire si la taille du mPEG ou du bloc PU est augmentée. D'ailleurs, n'ayant pas de certitude sur la composition des extrémités de chaîne des copolymères, on ne peut pas calculer les tailles des blocs PU obtenues pour vérifier si elles étaient en accord avec nos objectifs. Il est donc évident qu'on doit mieux étudier la préparation de nos blocs PU et optimiser la réaction afin d'obtenir les copolymères que nous souhaitons.

Malgré le manque de contrôle sur la composition des copolymères, la fraction dans l'eau a été capable de former des auto-assemblages relativement stables – puisqu'on n'a pas eu de précipitation pendant la période de dialyse (Figure 4.5). Même si on n'a pas d'information sur la morphologie de telles entités, le fait que même les copolymères majoritairement dibloc sont capables de s'auto-assembler est encourageant.

4.1.2 Vérification de la polymérisation du bloc PU

Notre premier essai de synthèse des copolymères PU-PEG a montré que nous devons d'abord bien établir les conditions réactionnelles qui nous permettront un contrôle satisfaisant de la taille du bloc PU et une fonctionnalisation quantitative des extrémités de chaîne. Nous avons donc décidé de répéter les conditions réactionnelles des premiers essais, mais en monitorant la cinétique pour nous assurer que la polymérisation soit complète et en terminant la réaction avec une petite molécule monofonctionnelle permettant de calculer la taille des chaînes par RMN.

Nos deux premiers tests de polymérisation du bloc PU ont été réalisés dans DMF à 70 °C sans catalyseur, visant les deux tailles, 4 000 et 10 000 g/mol. Le troisième test a été fait avec les mêmes conditions réactionnelles, mais en ajoutant du dilaurate de dibutylétain (DBTDL) comme catalyseur à 1% en mol par rapport au MDI. Le DBTDL a été choisi comme catalyseur à cause de son activité catalytique élevée, associée à la sélectivité favorisant la formation des uréthanes par rapport à l'hydrolyse.^{4,5}

L'avancement des trois réactions a été suivi par infrarouge, utilisant le pic à 2272 cm⁻¹ correspondant aux isocyanates. On estime que dans le milieu réactionnel l'absorbance de ce pic est linéaire par rapport à la concentration de groupes isocyanate en solution. Ainsi, le taux de conversion des isocyanates à un temps t ($Conv(t)$) peut être calculée par :

$$Conv(t) = 1 - \frac{Abs_t}{Abs_0} \quad (4.2)$$

où Abs_t est l'absorbance à 2272 cm⁻¹ au temps t et Abs_0 est l'absorbance à la même longueur d'onde pour $t = 0$.

La Figure 4.6 présente la conversion des groupes isocyanate pour la préparation des blocs PU avant la terminaison. Pour le PU visant 4 000 g/mol sans catalyseur, on semble avoir atteint un plateau pour la conversion après 30 min de réaction, avec la majorité des isocyanates consommés pendant les premières 15 minutes de réaction. La conversion augmente légèrement après 30 min, mais cette petite variation peut être causée par l'introduction d'eau dans le système pendant les prélèvements pour l'analyse IR.

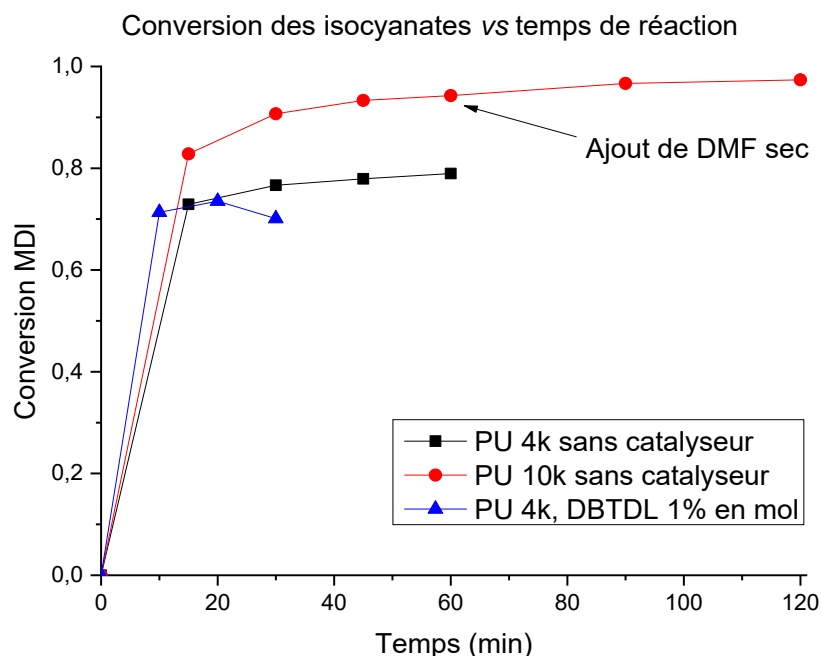


Figure 4.6 Conversion du groupe isocyanate en fonction du temps pour la réaction entre le PTMO 1000 et le MDI avant la terminaison de la polymérisation. Les trois conditions ont été réalisées dans DMF à 70°C sous atmosphère inerte.

Pour la préparation d'un PU à 10 000 g/mol sans catalyseur, la majorité des isocyanates est également consommée dans les premières 15 minutes. L'obtention du plateau nécessite un peu plus de temps (environ 45 minutes) que pour la version plus courte. Après 60 minutes, la viscosité du milieu était trop élevée pour l'agitateur magnétique, donc une petite quantité de DMF sec a été ajoutée et la conversion a été suivie pendant une heure en plus. Sauf l'effet de la dilution initiale, la conversion ne semblait pas varier significativement, donc la réaction peut être considérée comme complète au bout de 60 min.

Quand le catalyseur DBTDL a été ajouté à la réaction, la conversion des isocyanates atteint un plateau après seulement 10 min. Cela indique que la réaction a effectivement été accélérée par la présence du DBTDL. Il est possible que le plateau soit atteint même à des temps plus courts, mais on n'a pas collecté des points intermédiaires.

Considérant les valeurs de conversion aux plateaux, théoriquement, quand tout le PTMO est consommé, la conversion des isocyanates serait de 0,75 ; quand la taille ciblée est 4 000 g/mol, et 0,89 quand la taille ciblée est 10 000 g/mol. Dans la Figure 4.6, les plateaux sont atteints pour les deux polymérisations ciblant 4 000 g/mol pour des conversions entre 0,7 et 0,8. Pour la polymérisation visant 10 000 g/mol à 60 min, la conversion était d'environ 0,95. Les valeurs expérimentales pour une taille ciblée de 4 000 g/mol sont proches des valeurs théoriques. Pour une taille ciblée de 10 000 g/mol, la conversion finale était au-dessus de la valeur théorique, probablement à cause de l'hydrolyse d'une partie des isocyanates.

Les résultats de la Figure 4.6 montrent que le DBTDL, effectivement, accélère la réaction entre le MDI et le PTMO, mais dans le DMF à 70 °C la réaction avance assez rapidement même en absence de catalyseur. Cela est dû à la combinaison de deux facteurs. Le premier est la réactivité accrue des diisocyanates aromatiques, comme le MDI, par rapport à ses équivalents aliphatiques. Le deuxième facteur est un effet catalytique intrinsèque à le DMF. D'autres solvants polaires aprotiques comme le DMSO et la NMP sont aussi connus pour accélérer les réactions entre isocyanates et alcools.^{4,6} Chang et Chen ont expliqué cet effet à partir d'un mécanisme à paire d'ions (Figure 4.7).⁶ Selon leur mécanisme, la réaction commence par la formation d'un complexe entre un alcool libre en solution et

un isocyanate (équilibre a). Ensuite, une espèce S – normalement, le solvant ou un alcool, mais peut être n'importe quelle espèce dans le milieu réactionnel – solvate l'hydrogène actif du complexe, formant une paire d'ions plus susceptible à l'attaque formant l'uréthane (équilibre b). Les molécules comme le DMF et le DMSO solvatent très bien cette paire ionique, déplaçant l'équilibre vers sa formation pour donner l'effet catalytique. La dernière étape (Figure 4.7, c) est la dissociation de la liaison O-H, mais ce n'est pas l'étape qui contrôle la cinétique. L'effet catalytique du DMF n'est pourtant pas suffisant pour compléter la fonctionnalisation des extrémités de chaîne avec le mPEG, comme discuté dans la section 4.1.1.

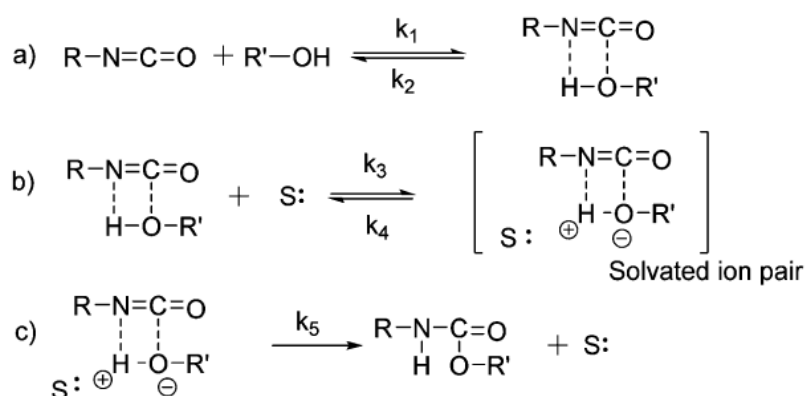


Figure 4.7 Mécanisme de formation d'uréthanes proposé par Chang et Chen.⁶ L'espèce S peut être n'importe quelle molécule présente dans le milieu réactionnel (par ex. solvant, alcool). (issu de ⁴)

Les résultats présentés jusqu'ici montrent que la polymérisation du bloc PU dans DMF avance assez rapidement même en absence d'un catalyseur, mais on n'a pas encore d'informations sur la taille des chaînes obtenues. Pour cela, les réactions ont été terminées avec des petites molécules monofonctionnelles (*N*-Boc-éthylènediamine et isopropanol) permettant de calculer la masse molaire des blocs PU obtenus par RMN.

Idéalement, le groupe terminal doit être fortement réactif pour assurer que toutes les chaînes seront terminées même en absence de catalyseur. Une amine aliphatique primaire est un excellent choix dans ce cas, étant la fonctionnalité la plus réactive face à un isocyanate.⁴ Le groupe terminal doit aussi porter un nombre élevé de protons par molécule, afin de permettre son identification en RMN et une analyse des intégrations même pour les chaînes de masse molaire élevée. Nous avons ainsi choisi la *N*-Boc-éthylènediamine (Boc-ED) comme groupe terminal pour confirmer la taille du bloc PU par RMN. D'un côté, elle présente une amine aliphatique primaire hautement réactive, tandis que le groupe protecteur Boc (acronyme de *tert*-butoxycarbonyl) présente neuf protons méthyle par molécule, lesquels ne se superposent pas aux pics du bloc PU en RMN.

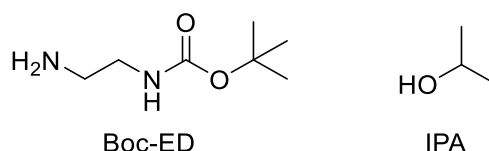


Figure 4.8 Structures chimiques des groupes terminaux choisis pour vérifier les conditions de polymérisation du bloc PU

Si la Boc-ED fait un bon point de départ pour confirmer la taille du bloc PU, elle n'est pas un bon analogue pour la terminaison avec le mPEG, puisque celui que nous utilisons est terminé par un alcool primaire. En effet, la réactivité de l'extrémité alcool du mPEG doit être réduite par rapport à un alcool primaire typique à cause de l'encombrement stérique causé par la chaîne. D'ailleurs, il est plus intéressant pour nous d'utiliser un alcool moins réactif dans nos tests, car ainsi la fonctionnalisation

avec le mPEG serait assurée. A la fin, nous avons choisi d'utiliser l'isopropanol (IPA) comme groupe terminal au lieu d'un alcool tertiaire – ces derniers sont normalement trop peu réactifs et les carbamates obtenus sont moins stables thermiquement.^{4,7}

A cause de sa réactivité, la Boc-ED a été choisie comme groupe terminal pour les tests cinétiques n'utilisant pas de catalyseur, tandis que l'isopropanol a été utilisé comme groupe terminal pour le test cinétique utilisant le DBTDL. Dans tous les cas, les pics des groupes isocyanate en IR ont complètement disparu après une heure de réaction à 70 °C, indiquant que la fonctionnalisation était complète.

Les blocs PU préparés seront désormais désignés avec la même nomenclature utilisée dans le Chapitre 3, suivie par le solvant utilisé. Si un catalyseur a été utilisé pendant la polymérisation, le nom sera terminé par « cat ». Par exemple, le polymère PU-ED 4k-DMF est le bloc PU terminé avec de la Boc-ED, dont la taille ciblée était de 4 000 g/mol et qui a été préparé dans DMF sans catalyseur.

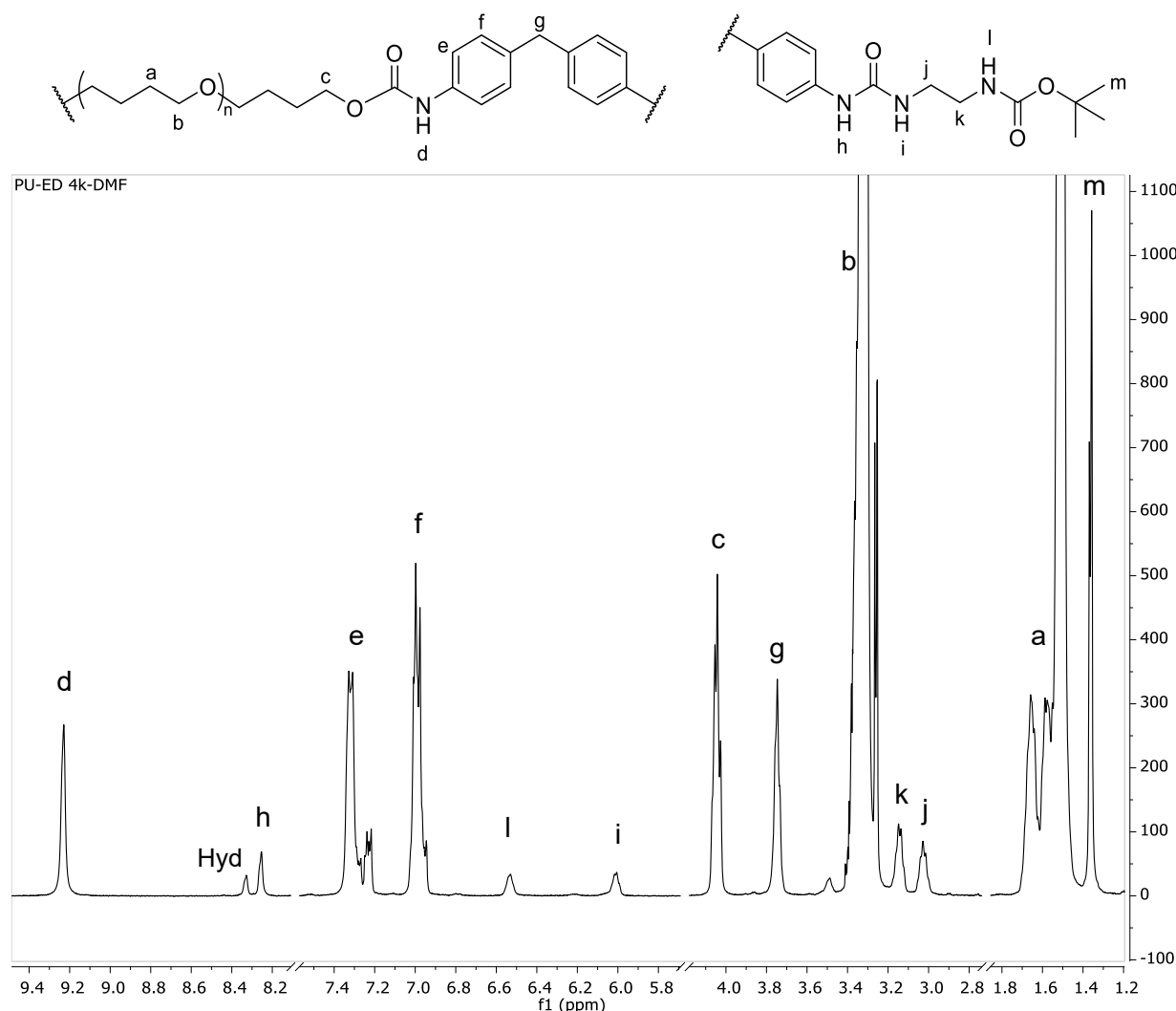


Figure 4.9 Spectre ^1H RMN du PU-ED 4k-DMF avec l'attribution des pics. Le pic Hyd représente l'urée formée après l'hydrolyse du MDI. Le spectre a été obtenu dans un mélange 1:1 en volume de CDCl_3 et $\text{DMSO}-d_6$. Les pics des solvants (8,03 ppm pour CDCl_3 et 2,50 ppm pour $\text{DMSO}-d_6$) ont été omis pour aider à la visualisation.

Les analyses RMN des blocs PU ont été faites dans un mélange 1:1 en volume de CDCl_3 et $\text{DMSO}-d_6$, donc les multiplets peuvent apparaître doublés si l'acquisition est faite juste après la dissolution, avec un déplacement entre les pics d'environ 4 Hz. La duplication des multiplets disparaît si assez longtemps est attendu pour que la solution devienne complètement homogène – normalement entre 24 et 48

heures – mais ce phénomène n’impacte pas significativement les intégrations. Tous les déplacements chimiques et multiplicités décrits ci-dessous sont ceux observés après l’homogénéisation complète des solutions.

La Figure 4.9 présente le spectre ^1H RMN du PU-ED 4k-DMF. L’attribution des pics de la partie polyuréthane a été faite en comparaison avec le spectre du Pellethane et le travail de Tan et Brash.¹ Les pics les plus intenses du spectre sont ceux correspondants aux monomères du PTMO (*a* et *b*) – un résultat attendu, considérant qu’on doit avoir en moyenne 36 répétitions de ce résidu par molécule. Les méthylènes voisins aux liaisons uréthane (*c*) apparaissent comme un triplet à 4,04 ppm. Le méthylène du MDI (*g*), à son tour, apparaît comme un singulet à 3,75 ppm, comme pour le Pellethane. Les protons aromatiques (*e* et *f*) sont aussi similaires à ceux du Pellethane, avec l’apparition un petit multiplet vers 7,23 ppm correspondant aux groupes MDI formant l’urée aux extrémités des chaînes. Les pics N-H des uréthanes (*d*) sont également à la même position que pour le Pellethane (9,23 ppm).

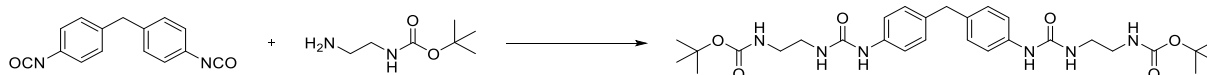


Figure 4.10 Synthèse d’une urée modèle pour l’attribution des pics en RMN des blocs PU terminés avec de la Boc-ED.

Les extrémités Boc-ED introduisent six nouveaux pics sur le spectre, dont les attributions ont été faites en comparant avec les spectres de la Boc-ED et de l’urée formée par sa réaction avec le MDI (Figure 4.10), ainsi qu’avec des informations de la littérature.^{8,9} Les trois pics correspondants aux liaisons N-H apparaissant à 8,25, 6,52 et 6,00 ppm correspondent respectivement aux protons du côté aromatique de l’urée (*h*), du groupe Boc (*l*) et côté aliphatique de l’urée (*i*). Cet ordre est en accord avec des déplacements chimiques rapportés dans la littérature pour des urées et uréthanes liés à des groupes alkyl ou aryl.⁸ Les méthyles du groupe Boc (*m*) sont bien visibles comme un singulet intense à 1,36 ppm – le pic apparaît doublé dans la Figure 4.9 à cause du mélange de solvants. Les méthylènes *j* et *k* sont aussi visibles, comme des multiplets entre 3,0 et 3,2 ppm. Il y a aussi un quatrième pic correspondant à un proton N-H (*Hyd*) à 8,33 ppm. Ce signal est dû à la formation d’une urée aromatique après l’hydrolyse des isocyanates.

Tan et Brash ont utilisé les intégrations des protons N-H pour estimer que leurs copolymères étaient effectivement des triblocs et ont estimé leurs masses molaires uniquement par GPC.¹ Nous avons préféré utiliser une autre approche pour calculer la taille des blocs PU, ainsi que celle des copolymères pour quelques raisons. Premièrement, les masses molaires obtenues avec une analyse par GPC sont en équivalence du polymère étalon de calibration et ne représentent pas la vraie masse molaire du polymère analysé (sauf s’il est identique aux étalons ou si une calibration universelle est utilisée, ce qui n’est pas notre cas). L’analyse par RMN nous donnerait une masse molaire moyenne en nombre plus représentative de nos blocs PU, mais nous n’avons pas utilisé les pics N-H pour deux raisons : *i*) ils sont souvent soumis à des échanges avec le solvant ou des contaminants protiques présents dans la solution, élargissant les pics et possiblement faussant leurs intégrations (elles sont souvent significativement en dessous des valeurs attendues quand comparées aux intégrations d’autres protons) ; *ii*) la quantité de protons N-H par polymère est relativement faible, surtout pour les extrémités de chaîne, donc leurs signes peuvent être trop faibles pour donner des intégrations fiables, surtout pour des longues chaînes.

Pour calculer M_n à partir du spectre RMN, on a pris des pics représentatifs et isolés correspondants à chacun des ingrédients ajoutés : le méthylène *c* pour le PTMO, le méthylène *g* pour le MDI et les groupes méthyl *m* pour la Boc-ED. La masse molaire est donc calculée par l’équation :

$$M_n = 2 \times M_{Boc-ED} + \frac{9 \times I_{3,75 \text{ ppm}}}{I_{1,36 \text{ ppm}}} M_{MDI} + \frac{9 \times I_{4,04 \text{ ppm}}}{2 \times I_{1,36 \text{ ppm}}} M_{PTMO} \quad (4.3)$$

où I est l'intégration du pic centré à la position indiquée en indice et M est la masse molaire de l'ingrédient indiqué en indice.

La terminaison du bloc PU avec de l'isopropanol produit des spectres plus simples qu'avec la Boc-ED (Figure 4.11). Les pics correspondants à la chaîne polyuréthane sont identiques à ceux du Pellethane et du PU-ED 4k-DMF. La terminaison IPA ajoute seulement trois pics au spectre RMN. Le proton N-H du groupe uréthane avec l'isopropanol (n) produit un pic à 9,17 ppm, très proche de celui de la chaîne polyuréthane. Le proton du groupe méthine (o) produit un heptuplet centré à 4,88 ppm, tandis que les méthyles (p) produisent un doublet centré à 1,23 ppm. Le pic dû à l'hydrolyse du MDI (Hyd) est toujours visible.

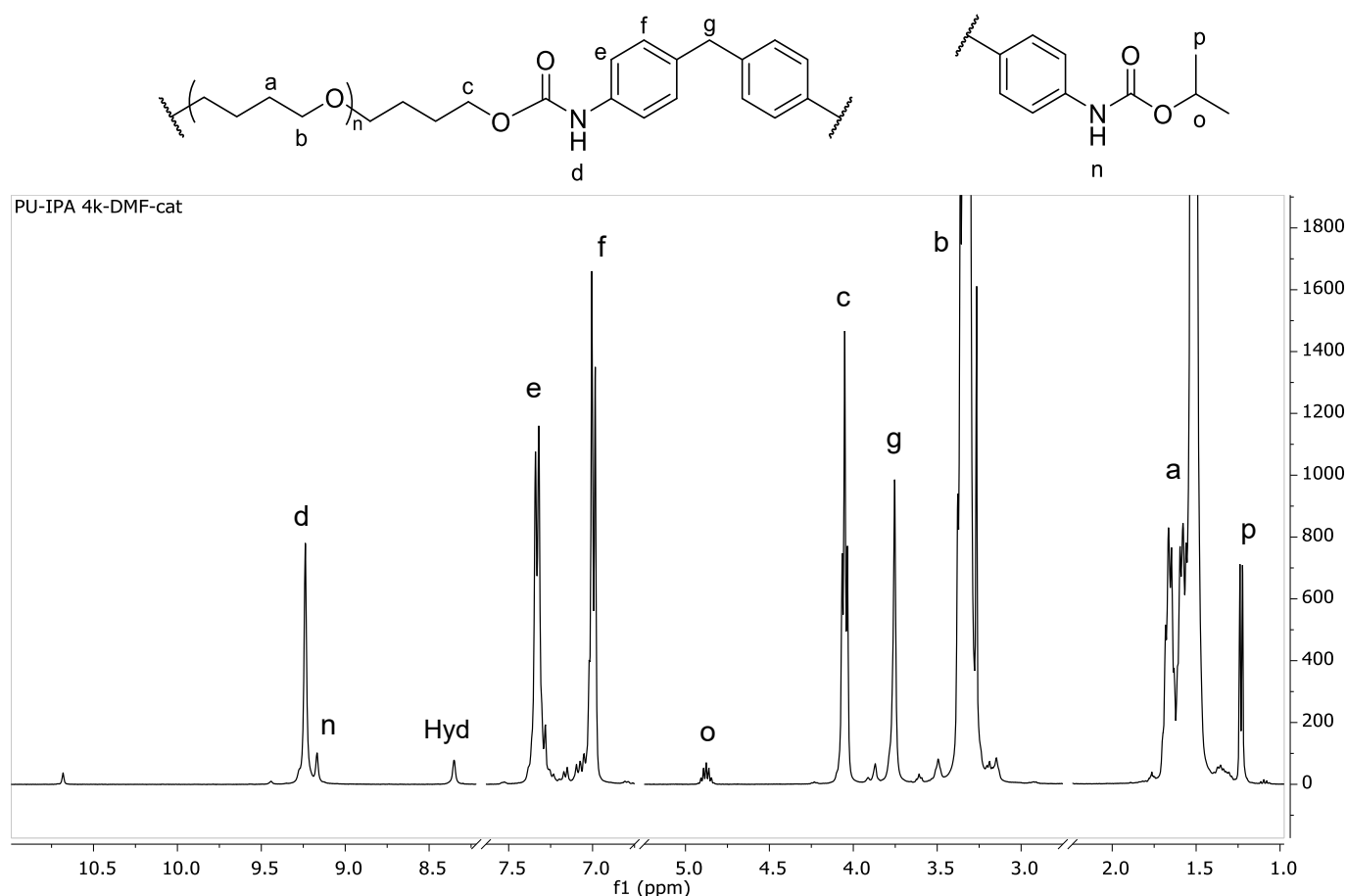


Figure 4.11 Spectre ^1H RMN du PU-IPA 4k-DMF-cat avec l'attribution des pics. Le pic Hyd représente l'urée formée après l'hydrolyse du MDI. Le spectre a été obtenu dans un mélange 1:1 en volume de CDCl_3 et DMSO-d_6 . Les pics des solvants (8,03 ppm pour CDCl_3 et 2,50 ppm pour DMSO-d_6) ont été omis pour aider à la visualisation.

Le calcul de M_n avec les terminaisons isopropanol est similaire à celui fait pour les terminaisons Boc-ED. Pour l'IPA, les protons o et p peuvent tous les deux être utilisés pour les terminaisons. Nous avons choisi d'utiliser les protons p car ils sont plus nombreux, permettant des intégrations plus fiables même pour des longues chaînes. Ainsi, l'expression pour le calcul de la masse molaire avec une terminaison isopropanol devient :

$$M_n = 2 \times M_{IPA} + \frac{6 \times I_{3,75 \text{ ppm}}}{I_{1,23 \text{ ppm}}} M_{MDI} + \frac{3 \times I_{4,04 \text{ ppm}}}{I_{1,23 \text{ ppm}}} M_{PTMO} \quad (4.4)$$

où I est l'intégration du pic centré à la position indiquée en indice et M est la masse molaire de l'ingrédient indiqué en indice. Pour les équations 4.3 et 4.4, on estime que les polyuréthanes sont linéaires et que toutes les chaînes sont terminées par le groupe choisi.

Tableau 4.1 Masses molaires moyennes calculées pour les blocs PU préparés dans le DMF pendant les tests cinétiques.

Bloc PU	M_n RMN (kDa)	M_n GPC (kDa) ^a	\bar{D}^b
PU-ED 4k-DMF	6,0	11,8	1,7
PU-ED 10k-DMF	47,8	56,8	1,8
PU-IPA 4k-DMF-cat	10,9	111,2	1,3

^a Masses molaires obtenues par rapport à un étalonnage avec PS utilisant THF comme éluant ; ^b calculé par GPC.

Le Tableau 4.1 présente les masses molaires moyennes calculées par RMN et obtenues par GPC pour les trois blocs PU dont les cinétiques ont été suivies. Pour le PU-ED 4k-DMF, la masse calculée par RMN était au-dessus de la valeur ciblée à cause de l'hydrolyse d'une partie des groupes isocyanate (Figure 4.12 a) – l'amine résultante va réagir avec d'autres groupes isocyanate et coupler des oligomères déjà formés, augmentant la taille des chaînes. L'hydrolyse est mise en évidence en RMN par le pic correspondant à l'urée aromatique formée. Prenant en compte la masse molaire et dispersité du PTMO, le contrôle limité offert par une polymérisation par polyaddition et des possibles imprécisions pendant le pesage et transfert des réactifs, la différence observée est acceptable. La masse molaire obtenue par GPC est surestimée à cause de la différence entre les structures du bloc PU et du PS utilisé comme étalon.

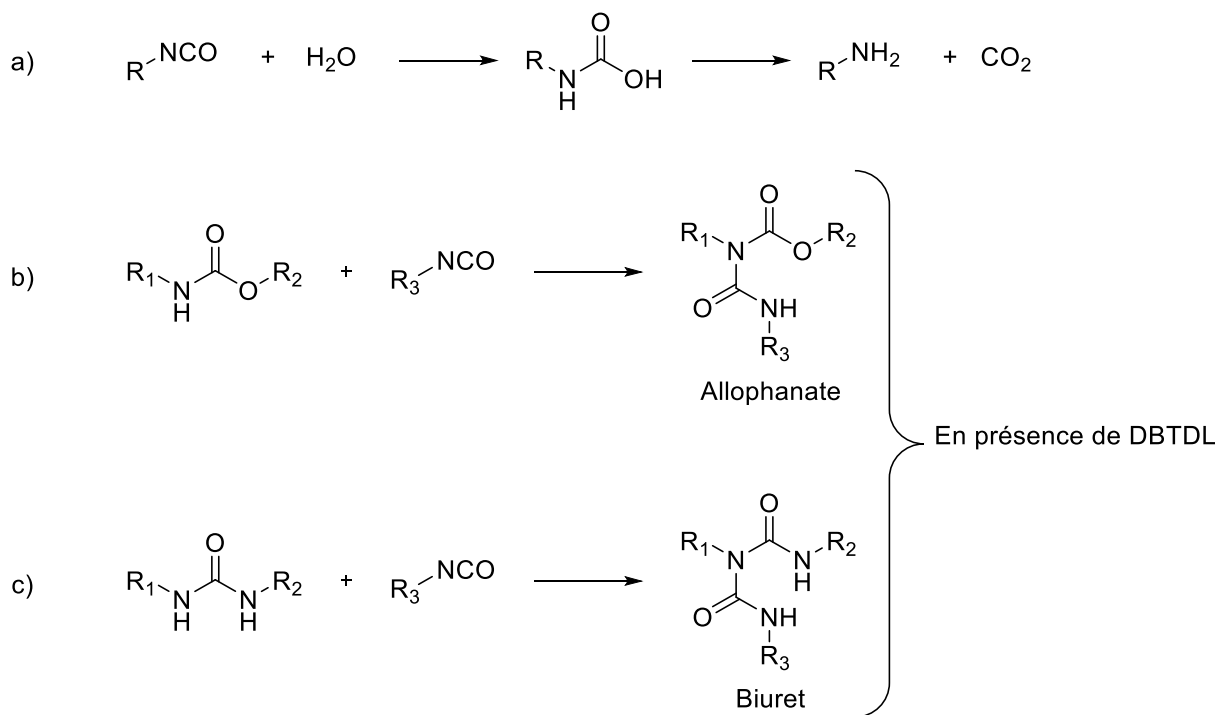


Figure 4.12 Réactions secondaires observées lors de la synthèse des blocs PU dans DMF : a) hydrolyse de l'isocyanate, b) formation d'un allophanate, c) formation d'un biuret. Les réactions b et c ont été observées en présence de catalyseur.

Pour le PU-ED 10k-DMF la valeur de M_n obtenue par RMN est considérablement supérieure à la masse molaire ciblée. Cette différence peut également être attribuée à l'hydrolyse de l'isocyanate, notamment pendant la dilution de la réaction – à ce moment, les chaînes seront plus longues qu'au début de la réaction, donc leur couplage augmente plus significativement la masse moyenne. Encore une fois, la masse obtenue par GPC est légèrement surestimée par rapport à la RMN. Dans les deux cas sans catalyseur, les dispersités sont acceptables, surtout considérant qu'un de nos monomères est

lui-même un oligomère avec une grande variabilité de tailles de chaîne (voir Figure 3.9) – pour des monomères monodisperses en proportion stœchiométrique, la dispersité attendue à conversion totale est 2.¹⁰

Pour le PU-IPA 4k-DMF-cat, la valeur de M_n obtenue par RMN était significativement supérieure à celle calculée pour le PU-ED 4k-DMF, même si la même taille a été ciblée. D'ailleurs, la masse moyenne calculée par GPC pour le polymère préparé avec catalyseur est même supérieure à celle du PU-ED 10k-DMF. L'ensemble de ces résultats indiquent que le PU-IPA 4k-DMF-cat présente une structure branchée au lieu de linéaire. La ramification des chaînes est causée par la réaction des groupes uréthanes et urées avec l'excès d'isocyanate pour former, respectivement, des allophanates et des biurets (Figure 4.12 b et c). L'existence de ces deux fonctions dans le polymère final est mise en évidence par deux petits pics qui apparaissent sur le spectre RMN du PU-IPA 4k-DMF-cat (Figure 4.11) à 10,68 ppm (allophanate) et à 9,44 ppm (biuret).^{8,9} Les pics sont trop petits pour donner des intégrations fiables, mais on peut noter que les allophanates sont majoritaires, probablement à cause du plus grand nombre d'uréthanes par rapport aux urées et à cause d'une sélectivité du catalyseur DBTDL.

Pour les réactions dans DMF sans catalyseur, on n'observe pas la formation d'allophanates, mais si la concentration d'urées est élevée, il est possible de former des biurets. En effet, dans un essai test où le DMF n'était pas suffisamment sec, à la fin de la polymérisation le milieu réactionnel n'était pas une solution visqueuse, mais un gel à cause de la réticulation avec l'abondance de groupes urées et isocyanates. Ces observations sont cohérentes avec la réactivité des uréthanes et urées avec l'isocyanate.⁴

Afin de minimiser la ramification des chaînes, un test a été réalisé où, dans un premier temps, le PU a été polymérisé dans DMF sans catalyseur. Le DBTDL a ensuite été ajouté avec l'isopropanol (0,25% en mol de catalyseur par rapport à la quantité initiale de MDI) et la réaction a été poursuivie jusqu'à la fonctionnalisation complète. Malgré la quantité réduite de catalyseur et d'isocyanate, le pic d'allophanate était toujours visible par RMN.

Nos résultats indiquent que la formation d'allophanates est une conséquence de la combinaison de l'effet catalytique simultané du DMF et du DBTDL avec l'excès d'isocyanate. Ce dernier est nécessaire pour atteindre les architectures tribloc que nous envisageons et pour contrôler la taille du bloc PU, donc on ne peut pas l'éviter. La présence du DBTDL n'est pas obligatoire, mais nos tests préliminaires ont montré que l'utilisation d'un catalyseur serait bénéfique pour la fonctionnalisation des extrémités de chaîne avec le mPEG, ainsi que pour d'autres alcools.

Il est possible de trouver des alternatives pour faire la réaction en absence de catalyseur. La première serait de finir la réaction uniquement avec des chaînes portant des amines primaires, comme fait par Tan et Brash.¹ Malgré sa simplicité, cette option pourrait limiter l'utilisation de groupes sensibles aux amines pour la préparation des copolymères. Une autre option serait d'utiliser un excès d'alcool (par ex. mPEG ou isopropanol) et de les laisser réagir pendant longtemps. Le plus grand problème de cette alternative est la grande variété de réactions parallèles qui peuvent avoir lieu avec les groupes isocyanate dans le DMF.

Joel *et al.* ont identifié cinq réactions secondaires possibles pour le phénylisocyanate dans le DMF.¹¹ En parallèle de l'hydrolyse (et par conséquent la formation d'urées) et de la formation de biuret (Figure 4.12), il y a également la trimérisation du isocyanate pour former un isocyanurate, la réaction avec le DMF pour former une formamidine et la réaction avec de la diméthylamine résultante de la décomposition du DMF (Figure 4.13). Les auteurs ont vérifié que des quantités non-négligeables de tous les produits étaient présentes dans le milieu réactionnel après seulement 2 heures à 80 °C, restant seulement 63% de l'isocyanate à la fin de cette période. Nous n'avons pas identifié les produits de ces

réactions dans nos essais, car la majorité de l'isocyanate est rapidement consommée par la réaction avec le PTMO. Cependant, si la réaction était prolongée, même les faibles quantités restantes d'isocyanate pourraient subir ces réactions au lieu d'être fonctionnalisées avec le mPEG. Il est donc plus intéressant d'assurer que la terminaison des chaînes soit complétée rapidement.

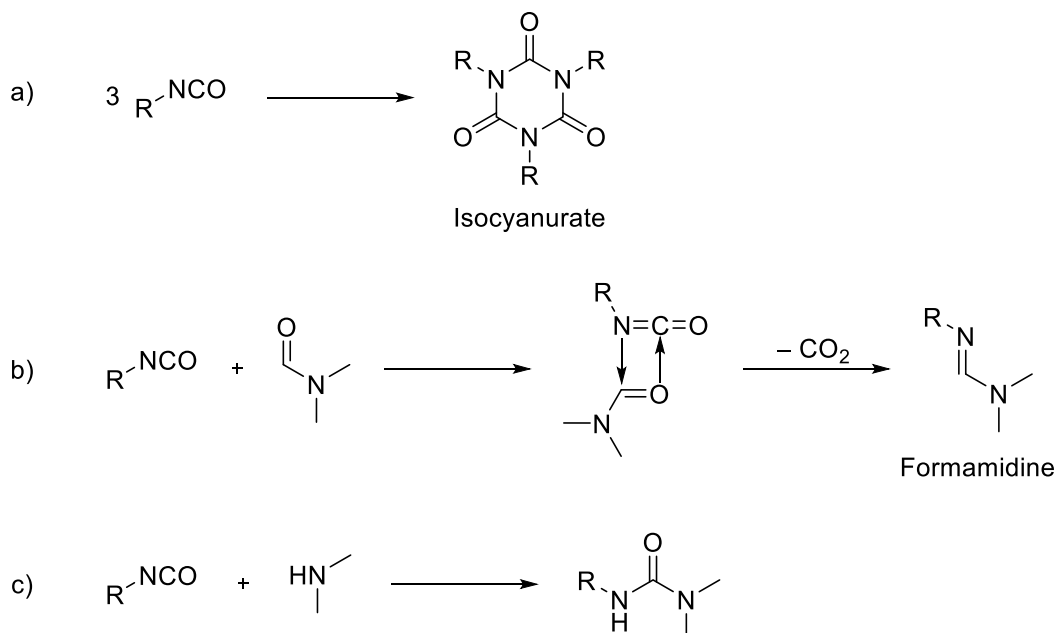


Figure 4.13 Réactions secondaires d'un isocyanate dans du DMF hormis l'hydrolyse et la formation de biurets selon Joel et al.¹¹ a) formation d'un isocyanurate, b) réaction avec du DMF pour former une formamidine, c) réaction avec de la diméthylamine formée par la décomposition du DMF.

Compte tenu des réactions parallèles qui peuvent avoir lieu dans le DMF pendant la polymérisation et son interaction avec le DBTDL pour ramifier la chaîne, nous avons décidé de changer le solvant de polymérisation. Nous avons choisi un solvant plus hydrophobe, afin de minimiser l'hydrolyse du MDI. Avec ce dernier critère, tous les solvants capables de dissoudre le Pellethane sont exclus, puisqu'ils sont tous hygroscopiques (d'ailleurs, la DMAc et la NMP auraient un comportement similaire au DMF pour la réactivité des isocyanates).

On s'est donc tourné vers les solvants aprotiques qui ne sont pas capables de dissoudre le Pellethane, mais qui sont assez bons pour le faire gonfler considérablement. Nous sommes partis de l'hypothèse que l'insolubilité du Pellethane dans ces solvants était causée par une mauvaise solvation des domaines rigides – situation suggérée par le comportement de solubilité en comparaison à d'autres polymères plus rigides de la même famille (Figure 2.20), lesquels doivent comporter plus d'extenseur de chaîne dans leur formulation. Comme nous n'utilisons pas d'extenseur de chaîne dans la préparation de nos blocs PU, on devrait être capable de les dissoudre dans ces solvants. Nous avons confirmé cette hypothèse en vérifiant que les blocs PU préparés étaient solubles dans le chloroforme et le DMSO. Entre ces deux candidats, seulement le chloroforme a été retenu, car le DMSO pourrait présenter des problèmes similaires au DMF.

Un suivi cinétique a été réalisé utilisant le chloroforme comme solvant et en présence de catalyseur. Un bloc PU de taille 4 000 g/mol a été choisi pour ce test, car c'est la condition qui présente le plus grand excès d'isocyanate. La Figure 4.14 présente une comparaison de la conversion des isocyanates en fonction du temps utilisant le chloroforme et le DMF comme solvants. Il est évident qu'après 20 minutes de réaction la polymérisation est complète dans les deux solvants. On n'a pas collecté des points à des temps plus courts pour le chloroforme, mais la réaction était probablement complète bien

avant la première mesure de conversion. Ainsi, en présence de DBTDL, on peut conclure que la vitesse de polymérisation dans les deux solvants est comparable.

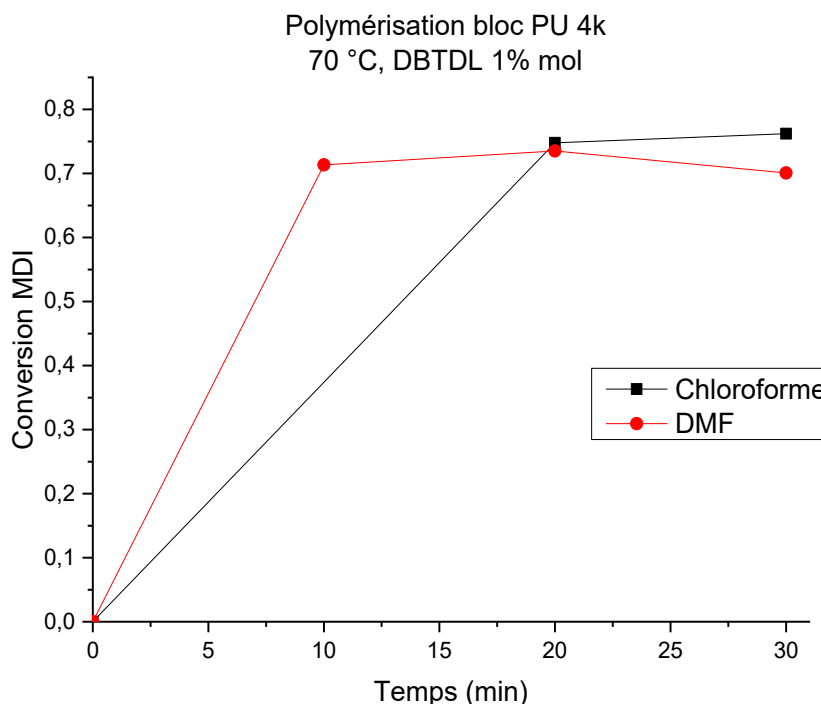


Figure 4.14 Conversion du groupe isocyanate en fonction du temps pour la réaction entre le PTMO 1000 g/mol et le MDI avant terminaison de la polymérisation. Les deux conditions ont été réalisées à 70 °C sous atmosphère inerte et utilisant du DBTDL comme catalyseur.

Pendant nos essais, nous avons observé qu'il est possible d'estimer à l'œil nu le moment où la polymérisation est proche de la conversion totale. Dans un bain thermostaté à 70 °C normalement une réaction utilisant du chloroforme serait en reflux. Cependant, on a observé que, pour les quantités employées, une fois la polymérisation complète le solvant ne présente plus de bouillonnement. Quand la polymérisation a été faite dans le chloroforme sans catalyseur, ce point n'a été atteint qu'après avoir passé toute la nuit sous agitation à 70 °C.

Le bloc PU préparé pendant le suivi cinétique a été fonctionnalisé avec de l'isopropanol et la terminaison s'est avérée quantitative après une heure. Le polymère obtenu a été analysé par RMN pour vérifier la présence d'allophanates ou biurets. La Figure 4.15 présente une comparaison entre les spectres du PU-IPA 4k préparé avec catalyseur dans le chloroforme et dans le DMF. Il est évident que les pics correspondants à l'allophanate et au biuret sont absents dans le bloc PU préparé dans le chloroforme. On peut donc conclure que ces deux réactions parasites ont été supprimées avec le changement de solvant et que le polymère obtenu est linéaire. Le pic dû à l'hydrolyse du MDI est toujours présent pour la polymérisation dans le chloroforme, mais son intégration par rapport au pic de l'uréthane MDI+PTMO est plus petite que celle dans le DMF, indiquant que la quantité totale d'eau dans le système était réduite.

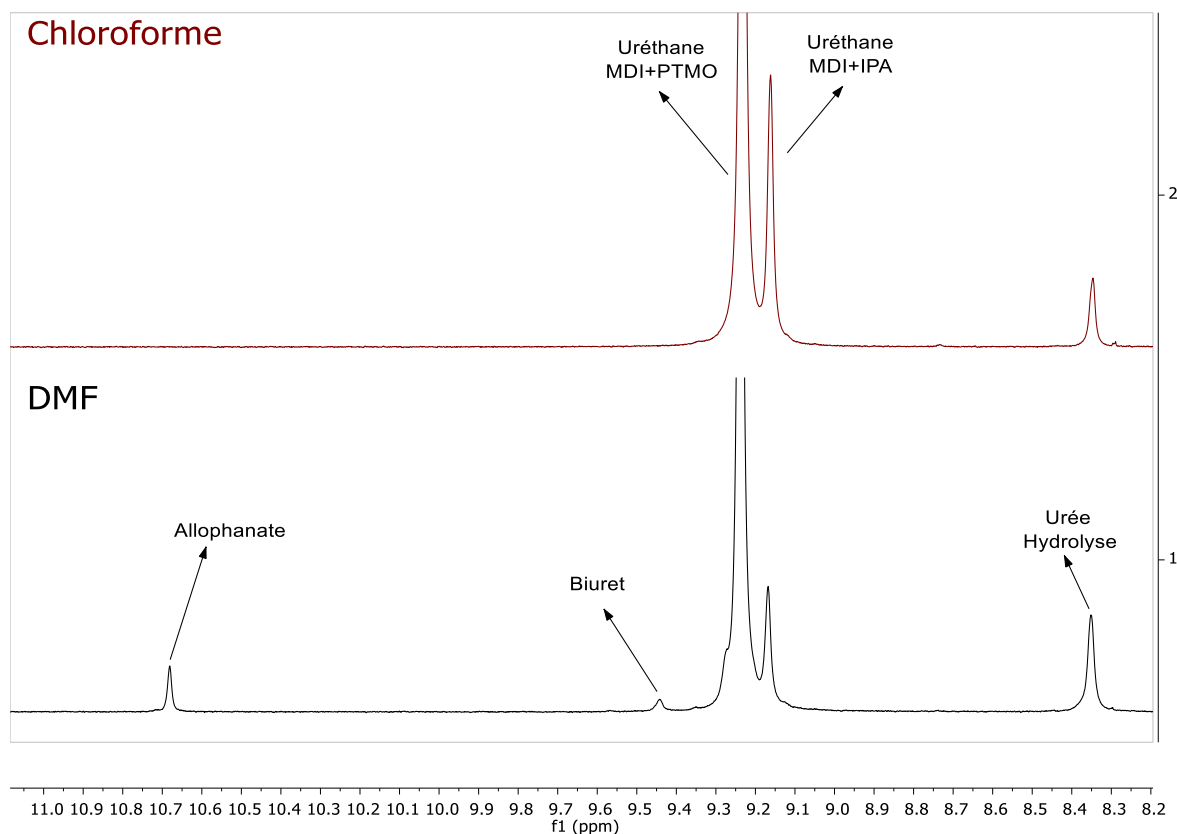


Figure 4.15 Comparaison des pics N-H dans les spectres de ^1H RMN pour les blocs PU-IPA 4k préparés utilisant 1% en mol de DBTDL comme catalyseur dans chloroforme (en haut) et dans DMF (en bas).

Le changement du solvant vers le chloroforme a, non seulement, permis de faire la polymérisation en présence de catalyseur sans ramifier la chaîne, mais aussi fourni un milieu moins hydrophile. L'utilisation du chloroforme nous a également permis, à la fois, de simplifier la purification des produits et d'augmenter le rendement des polymérisations. Quand le DMF était utilisé comme solvant, nous n'avons pas été capables de précipiter directement le bloc PU dans l'éther diéthylique. La précipitation pourrait être faite dans de l'eau, mais cela n'enlèverait pas le catalyseur – non seulement le DBTDL est toxique, sa présence dans les copolymères pourrait faciliter la dégradation du PU ou d'autres réactions parallèles pendant le stockage ou le traitement de la surface. La solution que nous avons trouvée était de diluer la réaction avec un large excès de chloroforme, laver la phase organique avec de l'eau pour enlever le DMF et puis précipiter le bloc PU dans l'éther diéthylique. Avec ce protocole, les blocs PU obtenus étaient purs, mais les rendements des réactions étaient faibles (environ 45-50% pour la taille 4 000 g/mol et 60% pour la taille 10 000 g/mol).

Utilisant le chloroforme comme solvant, nous sommes capables de précipiter la réaction directement dans de l'hexane. Nos tests ont montré que non seulement l'hexane est mieux adapté que l'éther diéthylique pour la précipitation des blocs PU, il assure aussi la séparation entre le catalyseur et les blocs PU. Avec ce protocole plus simple, le rendement de la réaction était d'au moins 75% pour toutes les tailles.

Les conditions réactionnelles définies ci-dessus (réaction à 70 °C dans le chloroforme, avec 1% en mol de DBTDL) ont été utilisées pour préparer des blocs PU aux deux tailles étudiées jusqu'ici (4 000 et 10 000 g/mol) et terminés soit par la Boc-ED, soit par l'isopropanol. Le temps de polymérisation pour le bloc PU a été fixé à 1 h 30 min pour assurer la conversion complète, même si les essais cinétiques ont suggéré que des temps plus courts pourraient être utilisés. Le temps de réaction pour la

terminaison des chaînes a été fixé à 1 h, étant la fonctionnalisation complète vérifiée par infrarouge. A partir de ce point, tous les polyuréthanes ont été synthétisés utilisant les mêmes conditions. Ils seront donc nommés uniquement en fonction de la terminaison et la taille ciblée. D'autres tailles du bloc PU pourraient, en principe, être préparés avec le même protocole, mais le contrôle de la masse molaire serait plus délicat – pour des masses molaires plus grandes que 10 000 g/mol, des petites variations sur les masses des ingrédients ou l'hydrolyse de l'isocyanate auraient un impact beaucoup plus significatif sur leur ratio molaire que pour les chaînes plus petites.

Tableau 4.2 Masses molaires et dispersités des blocs PU préparés en chloroforme utilisant du DBTDL comme catalyseur.

Bloc PU	Mn ^a (kDa)	Đ ^b
PU-ED 4k	5,6	1,8
PU-ED 10k	9,9	1,9
PU-IPA 4k	5,5	1,7
PU-IPA 10k	10,7	1,9

^a Calculé par RMN; ^b Calculé par GPC

Le Tableau 4.2 présente les masses molaires moyennes calculées par RMN pour les blocs PU synthétisés dans le chloroforme, ainsi que leurs dispersités. Pour les blocs visant 4 000 g/mol, la masse moyenne calculée est supérieure à la valeur visée, probablement à cause des réactions d'hydrolyse. Il est aussi probable que des oligomères contenant des chaînes courtes de PTMO n'aient pas précipité, augmentant la masse molaire moyenne du produit. Les dispersités de ces blocs sont similaires à celles obtenues pour le bloc préparé dans le DMF (Tableau 4.1). Pour les blocs visant 10 000 g/mol, les valeurs de M_n calculés par RMN sont plus proches de la valeur visée. Leurs dispersités sont légèrement plus élevées que celles des blocs plus courts, mais ces valeurs sont encore acceptables. Les valeurs obtenues indiquent que notre protocole nous permet d'obtenir les blocs PU aux deux tailles de façon reproductible.

Considérant la masse critique d'enchevêtrement (M_c) du Pellethane (12,2 kDa en équivalent PMMA, obtenue par GPC), les blocs PU 4k ne seraient pas capables de s'enchevêtrer avec la matrice, car les valeurs de M_n et M_w obtenues par GPC sont soit très proches, soit en dessous de la M_c. Les blocs PU 10k, en revanche, ont en moyenne M_n > 20 kDa (obtenue par GPC), donc, en principe, ils doivent être capables de s'enchevêtrer avec la matrice.

En conclusion, nous avons optimisé notre méthode de synthèse du bloc PU de façon à assurer la fonctionnalisation complète des extrémités de chaîne, même en utilisant un alcool. Notre protocole nous donne des blocs PU linéaires, avec extrémités complètement fonctionnalisés et tailles moyennes relativement contrôlées de façon reproductible, tout en évitant des réactions parallèles qui peuvent mener à des polymères branchés.

4.2 Synthèse et caractérisation de copolymères PU-PEG

Quatre variations de copolymères PU-PEG ont été synthétisées dans le chloroforme utilisant le protocole défini à la fin de la section 4.1.2. Les variations ont été obtenues en combinant les deux tailles cible du bloc PU que nous avons étudiées (4 000 et 10 000 g/mol) et les deux tailles de mPEG dont nous disposons (2 000 et 5 000 g/mol). La préparation du prépolymère polyuréthane a été faite de manière identique à celle des blocs PU présentés dans le Tableau 4.2. Pour la terminaison, nous avons utilisé des quantités stœchiométriques de mPEG, donc afin d'assurer la fonctionnalisation complète des extrémités de chaîne, la réaction a été poursuivie pendant deux heures au lieu d'une. Les copolymères obtenus seront désormais nommés de la même façon que présentée dans la section

4.1.1, mais sans la mention du solvant utilisé. Pour exemple, le copolymère PU-PEG 10-5 a été préparé avec le mPEG 5000 g/mol et la taille visée pour le bloc PU était 10 000 g/mol.

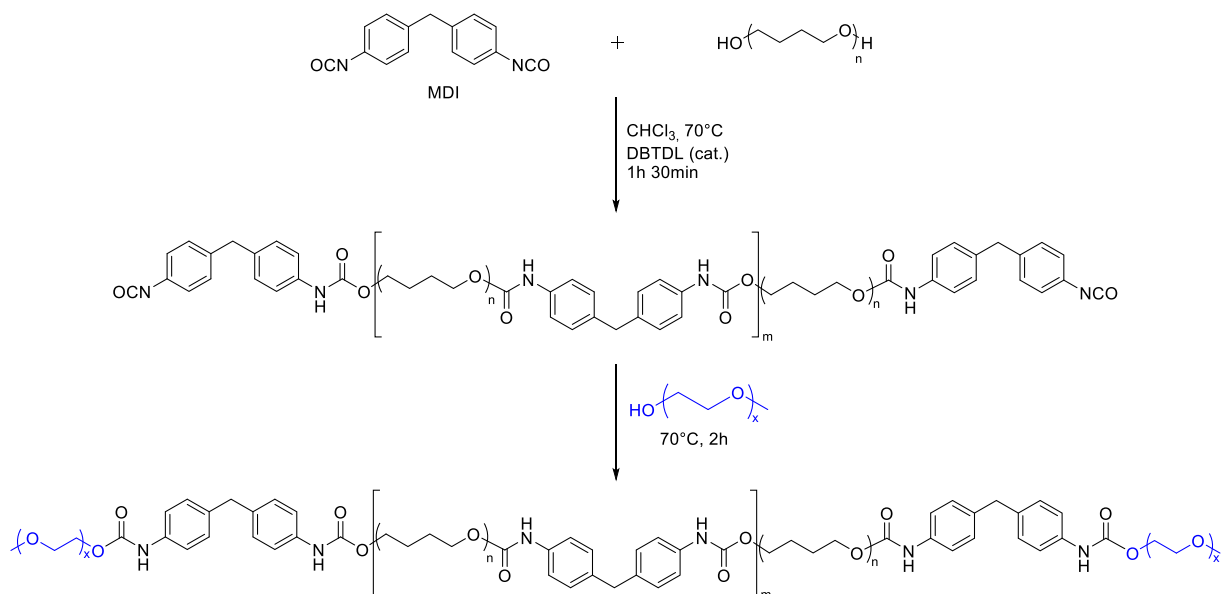


Figure 4.16 Voie de synthèse et conditions réactionnelles que nous avons utilisé pour préparer des copolymères tribloc PU-PEG.

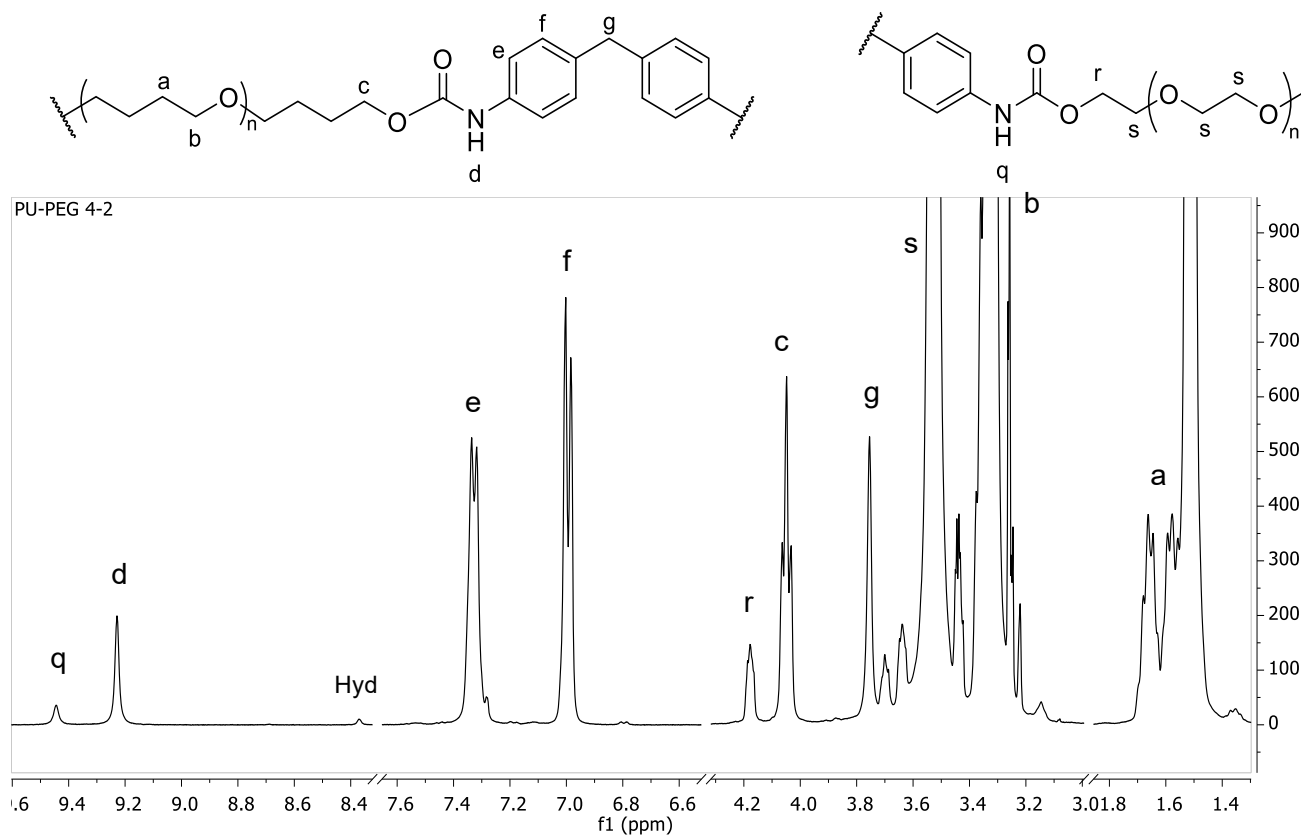


Figure 4.17 Spectre ^1H RMN du PU-PEG 4-2 avec l'attribution des pics. Le pic Hyd représente l'urée formée après l'hydrolyse du MDI. Le spectre a été obtenu dans un mélange 1:1 en volume de CDCl_3 et DMSO-d_6 . Les pics des solvants (8,03 ppm pour CDCl_3 et 2,50 ppm pour DMSO-d_6) ont été omis pour aider à la visualisation.

La Figure 4.17 présente le spectre ^1H RMN du PU-PEG 4-2. La présence de PEG dans le produit est évidente par le grand pic vers 3,50 ppm, correspondant aux groupes méthylène (hydrogènes *s*) de sa chaîne. Cependant, les évidences que les chaînes de PEG sont liées au bloc polyuréthane sont le singulet à 9,44 ppm (correspondant au N-H de l'uréthane avec le PEG, hydrogène *q*) et le triplet centré à 4,18 ppm, correspondant au groupe méthylène voisin au lien uréthane (hydrogènes *r*). Le signal du groupe méthyl à l'extrémité du mPEG n'a pas été attribué car il est superposé avec le signal de l'eau et du PTMO.

Pour le calcul des masses molaires des copolymères obtenus, il est préférable de ne pas utiliser le grand pic à 3,50 ppm. Même s'il permettrait une meilleure sensibilité dans le cas où le bloc PU serait très grand, le calcul peut être faussé par la présence d'un excès de PEG non réagi. Cependant, si on utilise un signal résultant de la réaction entre le bloc PU et le PEG, le résultat sera plus précis même si un excès de ce dernier est présent. Ainsi, le pic des hydrogènes *r* a été utilisé pour calculer la masse molaire des copolymères avec l'expression :

$$M_n = 2 \times M_{mPEG} + \frac{2 \times I_{3,75 \text{ ppm}}}{I_{4,18 \text{ ppm}}} M_{MDI} + \frac{I_{4,04 \text{ ppm}}}{I_{4,18 \text{ ppm}}} M_{PTMO} \quad (4.5)$$

où *I* est l'intégration du pic centré à la position indiquée en indice et *M* est la masse molaire de l'ingrédient indiqué en indice. Ainsi comme les équations 4.3 et 4.4, on estime dans cette expression que les chaînes sont linéaires et complètement fonctionnalisées avec le PEG.

Tableau 4.3 Masses molaires, dispersités et teneurs en masse de PEG calculés pour les copolymères PU-PEG

Copolymère	Mn ^a (kDa)	Đ ^b	%m/m PEG ^a
PU-PEG 4-2	9,3	1,3	43%
PU-PEG 4-5	15,8	1,2	63%
PU-PEG 10-2	16,4	1,8	24%
PU-PEG 10-5	22,8	1,4	44%

^a Calculé par RMN; ^b Calculé par GPC

Les masses molaires obtenues sont proches des valeurs attendues, étant légèrement supérieures à cause des réactions d'hydrolyse. Les dispersités, calculées par GPC, sont plus petites que les valeurs obtenues pour les blocs PU. Cette réduction est en accord avec des calculs théoriques sur le couplage de polymères,¹² dans notre cas, étant corrélées à la teneur en PEG dans les chaînes. Les mPEG que nous avons utilisé ont eux-mêmes une dispersité faible ($\text{Đ} \leq 1,2$), donc on peut, dans un traitement simplifié, estimer qu'ils sont monodisperses. Leur incorporation au bloc PU va donc augmenter les valeurs de M_n et de M_w en $2 \times M_{mPEG}$. Sachant que la dispersité est calculée par :

$$\text{Đ} = \frac{M_w}{M_n} \quad (4.6)$$

la valeur de Đ sera réduite avec l'augmentation de M_{mPEG} . Une tendance similaire peut être observé sur le travail de Tan et Brash.¹

L'apparence des copolymères après la précipitation est cohérente avec leurs compositions respectives. Tandis que le PU-PEG 10-2 précipite et s'agglomère tout de suite, similaire au comportement des blocs PU, pour former un solide souple. Les trois autres copolymères précipitent formant des flocons, plus similaires au PEG, lequel forme une suspension fine à la précipitation.

L'analyse par GPC des copolymères a montré que tous les quatre contiennent un excès de mPEG non réagi (Figure 4.18). Les chromatogrammes tel quels ne permettent pas la quantification de cet excès (une calibration avec du mPEG serait nécessaire), mais ils montrent que le mPEG est le composant

minoritaire dans tous les produits. On voit également que l'excès de PEG est plus élevé pour les copolymères avec le bloc PU plus court. Comme mentionné préalablement, le mPEG a été ajouté en quantité stœchiométrique dans la synthèse des copolymères, mais sa présence dans le produit ne peut pas être considérée comme une évidence que la réaction était incomplète, car la conversion totale des groupes isocyanates a été vérifiée par infrarouge. Nous attribuons un tel excès plutôt à une combinaison des imprécisions pendant le pesage des réactifs et possibles pertes pendant les transferts, à l'hydrolyse des isocyanates (moins d'extrémités seront disponibles pour réagir avec le PEG, donc il sera en excès) et à des différences entre les masses molaires moyennes réelles des mPEG et celles que nous avons estimées (les calculs stœchiométriques ont été faits, considérant des masses molaires moyennes précisément à 2000 et à 5 000 g/mol). Malgré la présence de l'excès de PEG dans le produit, les valeurs de M_n calculées par RMN ne sont pas impactées, car seulement le signal du PEG lié au bloc uréthane a été considéré pour le calcul.

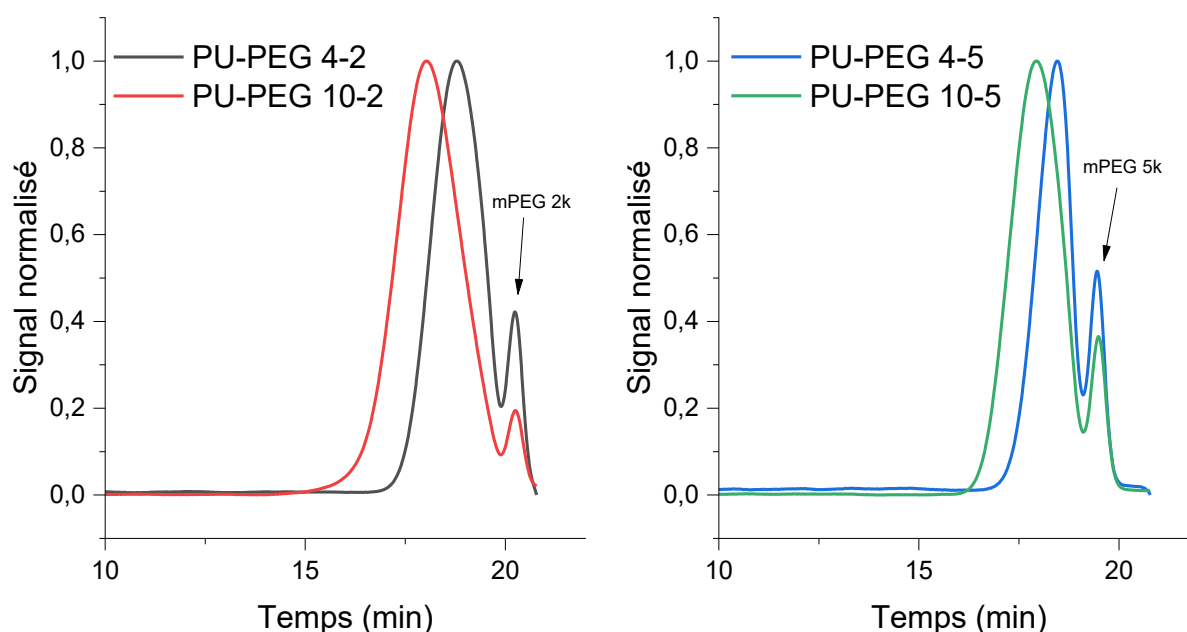


Figure 4.18 Chromatogrammes obtenus avec l'analyse par GPC (éluant DMF) des copolymères PEG-PU synthétisés. Les courbes ont été normalisées et groupées selon la taille de mPEG utilisée pour aider à la visualisation.

Séparer l'excès de PEG des copolymères par précipitation n'est pas possible. Les solvants capables de précipiter le PEG précipitent également les copolymères, et les solvants capables de précipiter sélectivement le bloc PU conduiraient à l'auto-assemblage, même partielle, au lieu de la précipitation des copolymères. Nous avons néanmoins réussi à les séparer au travers de dialyse dans l'eau. Pour cela, une membrane avec un seuil de rétention (MWCO, de l'anglais *Molecular weight cut-off*) élevé est nécessaire. Dans notre cas, nous l'avons réussi en utilisant une membrane avec MWCO à 100 kDa.

La Figure 4.19 présente les chromatogrammes obtenus après la dialyse en comparaison avec le copolymère brut pour un exemple de chaque taille de mPEG. La séparation du PEG est évidente par la disparition de son pic après la dialyse. Pour le PU-PEG 4-2, le copolymère dialysé produit un pic plus étroit que le copolymère brut, avec la différence sur les fractions de masse molaire moins élevée. Probablement, la dialyse a également enlevé les copolymères à bloc avec un segment PU plus court, probablement plus solubles dans l'eau que le reste à cause de la forte teneur en PEG, associée à leur petite taille, et possiblement capables de traverser les pores de la membrane. Cette séparation n'est pourtant pas suffisante pour changer significativement la dispersité du copolymère. Pour le PU-PEG 10-5, dont les chaînes sont en moyenne plus longues pour les deux blocs, la différence est minimale.

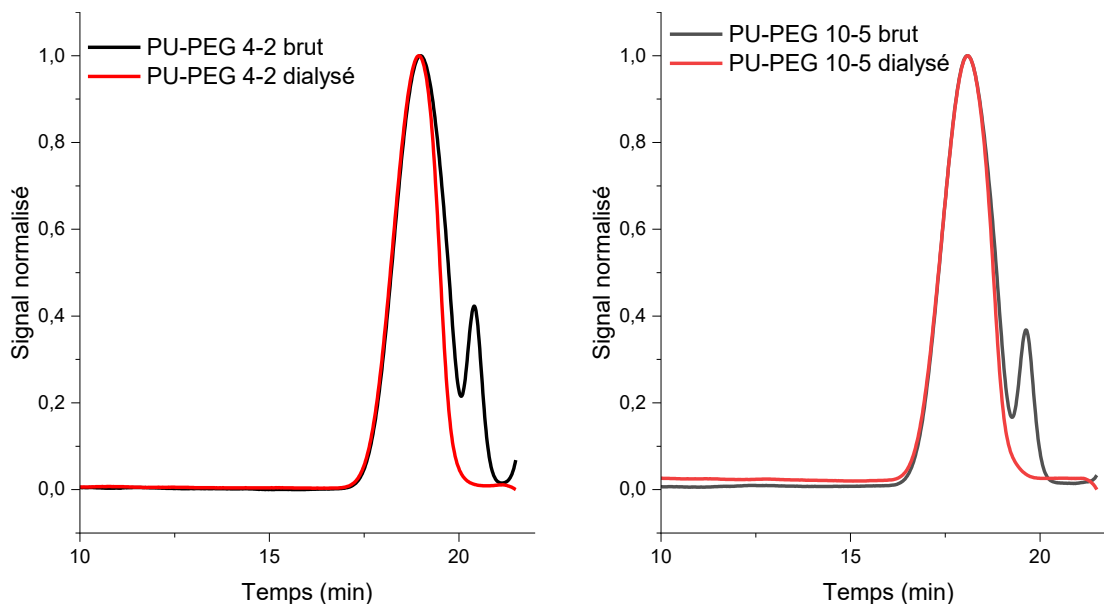


Figure 4.19 Chromatogrammes normalisés obtenus avec l'analyse par GPC (éluant DMF) des copolymères PU-PEG 4-2 et PU-PEG 10-5 avant et après dialyse avec une membrane avec MWCO à 100 kDa.

Avec cette purification, la masse de copolymère récupérée était en moyenne 70 % de la masse initiale mise en dialyse, de même pour le PU-PEG 10-5. Cette différence massique ne peut pas être attribuée uniquement au départ du PEG en excès ou à la perte des fractions à faible masse moléculaire, avec des probables pertes pendant les transferts, surtout pour la récupération après la dialyse. La purification par dialyse n'a pas été réalisée pour la totalité des copolymères, étant plutôt réalisée sur des aliquotes quand il était nécessaire d'enlever l'excès de PEG.

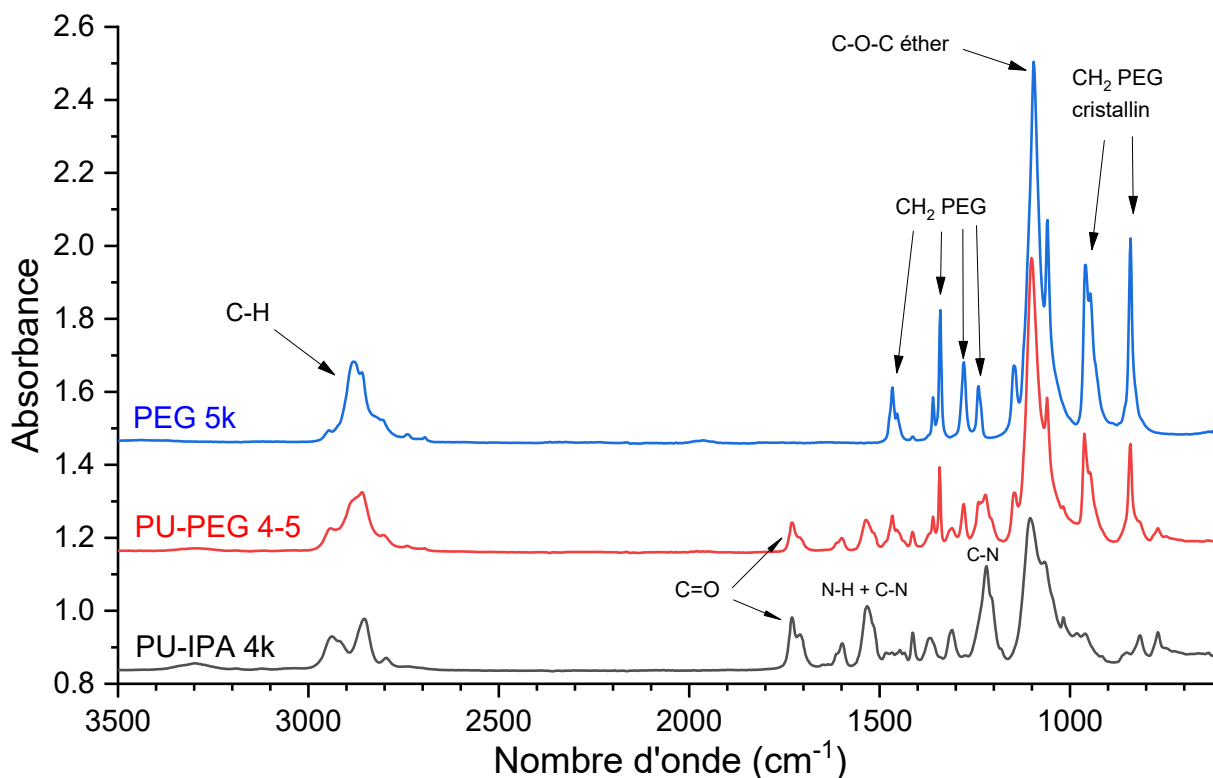


Figure 4.20 Comparaison entre les spectres IR du PU-IPA 4k, du copolymère PU-PEG 4-5 et du PEG 5k. Les spectres sont à la même échelle, mais décalés verticalement.

La Figure 4.20 présente le Spectre infrarouge du copolymère PU-PEG 4-5 après la dialyse en comparaison avec le PEG 5k et le PU-IPA 4k. Le spectre du copolymère est une combinaison des deux autres, les pics caractéristiques du bloc PU et des phases cristallines de PEG étant observables en même temps, ainsi qu'un pic C-O-C éther très intense. Cela suggère la présence d'une grande quantité de PEG dans le copolymère même après la dialyse. Les spectres des autres copolymères sont similaires, confirmant encore une fois que nous avons réussi à incorporer le PEG au bloc PU.

Les copolymères dialysés ont été également analysés par DSC afin de vérifier leur comportement thermique. La Figure 4.21 présente le thermogramme du deuxième balayage en température pour le PU-PEG 10-5 (le premier balayage a été utilisé pour effacer l'histoire thermique de l'échantillon). Sur la courbe de chauffage, on observe la transition vitreuse du copolymère partiellement superposée au plateau endothermique typique du début de l'analyse. Un pic de fusion intense est présent juste en dessous de 60 °C lors du chauffage, et sa forme asymétrique est caractéristique des matériaux semicristallins.¹³ Ce pic de fusion est dû à la présence de PEG dans la composition, puisque le bloc PU en soit ne présente pas de transitions dans cette plage de température. La fusion du PEG dans le copolymère a lieu à une température inférieure à celle du PEG pur, probablement à cause de l'interférence du bloc PU. Nous avons observé que la position de ce pic ne change pas significativement avec la vitesse de balayage. Un pic de cristallisation est également observable sur la courbe de refroidissement. La température à laquelle la cristallisation a lieu dépend fortement de la vitesse de balayage. Nous avons observé qu'augmenter la vitesse de refroidissement de 10 °C/min à 20 °C/min déplace le pic vers des températures plus basses. Le PU-PEG 10-5 est le copolymère où cet effet est le plus intense, avec une différence de presque 20 °C entre les deux pics, probablement à cause de l'impact de la taille plus élevée du bloc PU sur la mobilité des chaînes.

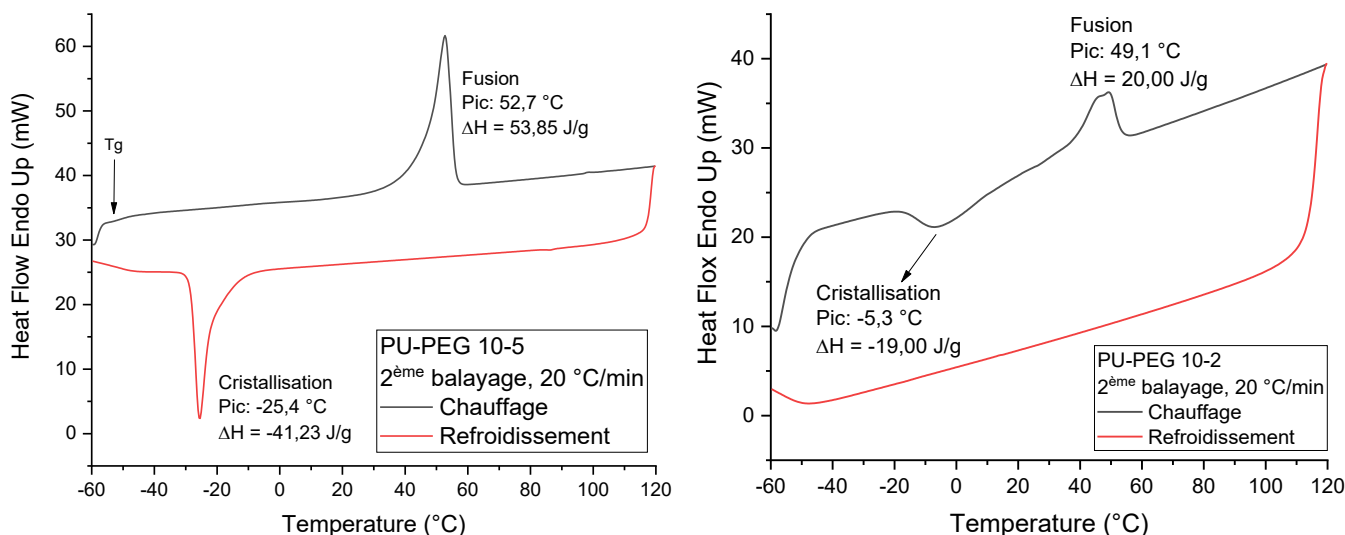


Figure 4.21 Thermogramme DSC pour le deuxième balayage en température du PU-PEG 10-5 (à gauche) et du PU-PEG 10-2 (à droite). Pour le PU-PEG 10-5, la transition vitreuse est partiellement superposée au plateau endothermique au début de la courbe de chauffage, donc sa position ne peut pas être mesurée proprement. Les thermogrammes des autres copolymères sont similaires à celui du PU-PEG 10-5.

Le comportement en température est similaire pour PU-PEG 4-5 et PU-PEG 10-5, mais le copolymère PU-PEG 10-2 se comporte différemment. Pour ce dernier, le PEG est toujours capable de cristalliser, mais la cristallisation n'a pas lieu pendant la rampe de refroidissement, n'étant observable que sur la courbe de chauffage (Figure 4.21). Ce phénomène, appelé cristallisation froide, indique que le polymère fondu a été refroidi trop rapidement, donc la cristallisation du PU-PEG 10-2 doit être plus lente que celle des trois autres copolymères, probablement à cause de la combinaison entre le bloc PU plus long et le bloc PEG plus court.

La température du pic de la fusion du PEG et la variation d'enthalpie (exprimée en fonction de la masse de PEG dans la structure du copolymère) pour le deuxième balayage des quatre copolymères sont affichées dans le Tableau 4.4. Toutes les températures de fusion sont plus faibles que celles attendues pour les blocs PEG purs (environ 60 °C), indiquant que les blocs PU perturbent la cristallisation du PEG. Les enthalpies de fusion suggèrent qu'un bloc PEG plus long produit un copolymère plus cristallin et qu'augmenter la taille du bloc PU a un effet plus significatif sur la cristallisation du PEG si la teneur de ce dernier est faible.

Tableau 4.4 Températures au pic et variations d'enthalpie associées à la fusion du PEG pour les copolymères PU-PEG.
Toutes les valeurs ont été obtenues au deuxième balayage avec une rampe de chauffage de 20 °C/min.

Copolymère	T fusion PEG (°C)	ΔH (J/g _{PEG})
PU-PEG 4-2	44,4	96
PU-PEG 4-5	55,4	125
PU-PEG 10-2	49,1	83
PU-PEG 10-5	52,7	122

La cristallisation des copolymères a été confirmée pour PU-PEG 4-2, PU-PEG 4-5 et PU-PEG 10-5 à partir de films formés par évaporation de dispersions aqueuses contenant les copolymères purs sous forme de micelles. Quand l'eau a été évaporée toute la nuit à 37 °C, les surfaces obtenues avaient une apparence turbide. Leur observation avec un microscope optique en lumière polarisée (Figure 4.22) a montré la présence de sphérulites (présence de motifs sous forme de croix de Malte quand observé avec lumière polarisée, lesquels ne varient pas avec la rotation de l'échantillon).¹⁴ Pour les trois copolymères, les sphérulites étaient plus petites et plus nombreuses aux bords des films. Vers les centres, les sphérulites plus grandes étaient celles du PU-PEG 4-5, visibles même à l'œil nu. Le PU-PEG 4-2 était celui qui présentait les sphérulites les plus petites parmi les trois. Cette tendance est observable sur les images de la Figure 4.22. Il est aussi perceptible que le motif de la croix de Malte est beaucoup plus net au centre des sphérulites que vers leurs bords, notamment pour PU-PEG 4-5 et PU-PEG 10-5, mais nous ne connaissons pas la raison derrière ce phénomène. PU-PEG 10-2, a également été étudié, mais le film a été formé par évaporation d'une solution en chloroforme à température ambiante. En accord avec l'analyse par DSC, la croissance des cristallites de ce dernier copolymère était beaucoup plus lente que celle des trois autres copolymères.

Pour PU-PEG 4-2, PU-PEG 4-5 et PU-PEG 10-5, quand l'évaporation a été faite à 70 °C, aucune sphérulite n'a été détectée immédiatement avec le refroidissement des films. Cependant, elles ont commencé à se former et progressivement ont augmenté quand le film était en repos à température ambiante, évident par la formation de structures circulaires turbides à la surface, en accord avec les analyses par DSC. Nous n'avons pas réalisé des études plus approfondies sur la structure des domaines cristallins ou la cinétique de leur formation car ce n'était pas notre objectif.

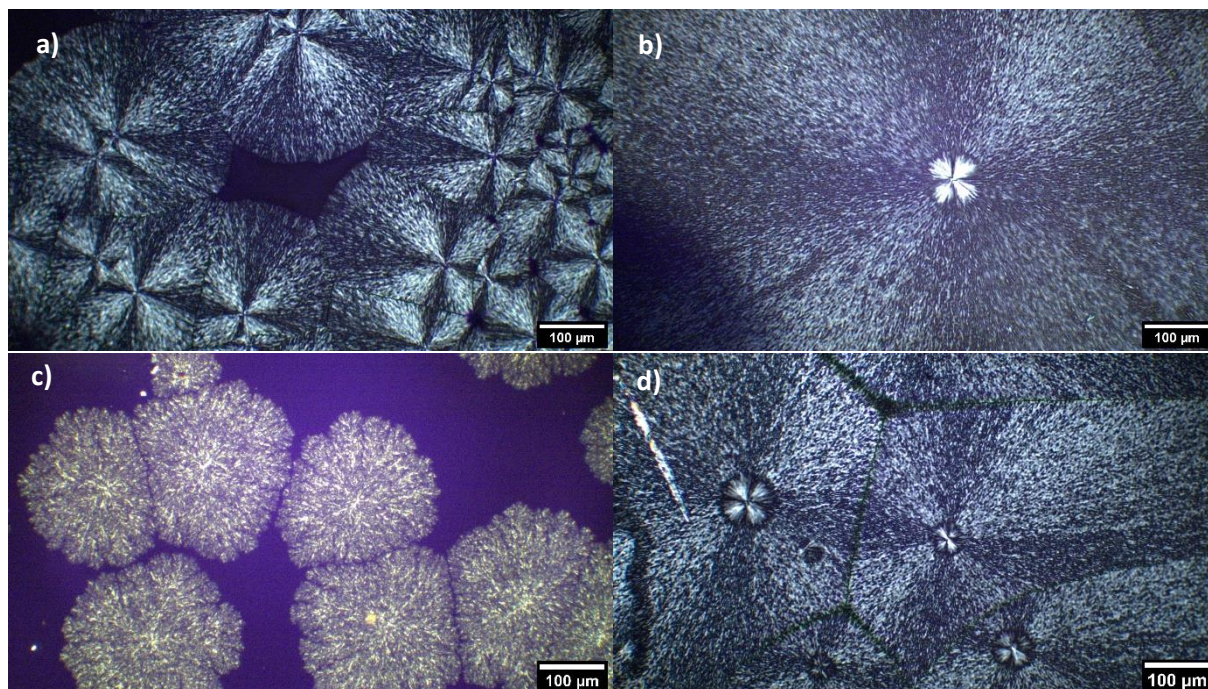


Figure 4.22 Sphérulites des copolymères PU-PEG observées en microscopie optique en lumière polarisée. a) PU-PEG 4-2, b) PU-PEG 4-5, c) PU-PEG 10-2, d) PU-PEG 10-5. La région noire au centre de l'image a et les zones violettes dans l'image c sont des zones amorphes.

4.3 Copolymères portant d'autres blocs hydrophiles

Nous avons choisi deux candidats à bloc hydrophile autres que le PEG : la polyvinylpyrrolidone (PVP) et le poly(méthacrylate de sulfobetaine) (PSBMA). Nous avons déjà démontré que ces deux polymères sont adaptés à notre stratégie, car ils sont immiscibles avec le Pellethane et n'y pénètrent pas même à des températures relativement élevées, au contraire du PEG (voir Chapitre 3). Néanmoins, la variété de tailles et fonctionnalités de la PVP et du PSBMA disponibles commercialement est largement inférieure à celle du PEG, donc il est nécessaire de synthétiser les deux polymères pour la préparation de nos copolymères.

Les copolymères à bloc de polyuréthane avec de la PVP ou des polymères zwitterioniques (ou même d'autres polymères hydrophiles préparés par polymérisation radicalaire) sont beaucoup moins présents dans la littérature que ceux avec du PEG. Dans la majorité des cas, les blocs hydrophiles sont présents à plusieurs reprises dans la chaîne, car ils ont été utilisés comme le macrodiol dans la préparation du polyuréthane.¹⁵⁻²² Le macrodiol est normalement polymérisé au préalable, purifié puis réagit avec un diisocyanate pour former le polyuréthane, mais certains auteurs les ont polymérisés directement dans la chaîne du polyuréthane utilisant des diols de type iniferter – c'est-à-dire une molécule capable d'agir comme amorceur, agent de transfert et terminateur d'une polymérisation radicalaire.¹⁷⁻²⁰

Pour l'architecture spécifique de copolymère que nous voulons préparer (triblocs de type ABA où le polyuréthane est le bloc central) on pourrait également polymériser le bloc hydrophile au préalable, assurant que seulement une des extrémités soit terminée par une amine ou un alcool. Le polymère hydrophile est ensuite utilisé pour fonctionnaliser les extrémités de chaîne du bloc PU de manière

analogue à celle faite pour le PEG. C'est l'approche utilisée par Zhang *et al.* pour la préparation de copolymères tribloc PU-PVP. Dans leur cas, une PVP terminée par un alcool a été préparée par polymérisation radicalaire utilisant du peroxyde d'hydrogène comme amorceur, et ensuite elle a été utilisée pour terminer la polymérisation d'un bloc polyuréthane.²³ Vishwakarma *et al.* ont aussi préparé une PVP au préalable, mais dans leur cas elle était terminée par une fonction azoture. La PVP-N₃ a ensuite été couplée utilisant de la chimie « click » à un polyuréthane terminé par des alcines.²⁴

Nous avons jugé cette stratégie peu adaptée à nos besoins pour plusieurs raisons. D'abord, la préparation des blocs hydrophiles séparément demanderait des réactions à l'échelle de quelques grammes, la masse nécessaire pour un ratio stœchiométrique avec le bloc PU directement étant proportionnelle à la taille du bloc hydrophile. Par exemple, pour préparer le copolymère PU-PEG 4-5, il a été nécessaire d'utiliser environ 3 g de mPEG 5k pour seulement 300 mg de MDI. Contrôler la polymérisation radicalaire à une telle échelle est possible, mais le contrôle de paramètres comme température de réaction devient plus difficile à cause des volumes plus élevés, sans compter le besoin d'une grande quantité de réactifs. Réduire l'échelle de la préparation du bloc PU baisserait les masses du bloc hydrophile nécessaires, mais des erreurs de pesage et pertes pendant les transferts auraient un impact plus important sur la composition des blocs PU. D'ailleurs, il est parfaitement possible que le bloc hydrophile soit accidentellement ajouté en excès (voir le PEG), résultant non seulement en gâchis d'un produit précieux, mais aussi en des difficultés pour la purification.

En effet, la préparation au préalable des blocs hydrophiles serait une stratégie valable uniquement pour la PVP, car elle est soluble dans plusieurs solvants organiques aprotiques, comme le chloroforme. Le PSBMA n'est, quant à lui, pas soluble dans les solvants qui peuvent être utilisés dans la polymérisation du bloc PU – et, par conséquent, il est difficile d'assurer une fonctionnalisation quantitative. Les seuls solvants capables de dissoudre le PSBMA sont protiques et peuvent réagir avec les fonctions isocyanate. Finalement, même si on pouvait utiliser un solvant non-protique, l'obtention d'un bloc anhydre ne serait pas simple – le PSBMA se lie à plus de molécules d'eau et plus fortement que le PEG²⁵ – et la formation d'urées à la dernière étape de la réaction serait significative, résultant en perte du contrôle de la taille du bloc PU. Une stratégie similaire à celle utilisée par Vishwakarma *et al.*²⁴ n'a pas été considérée, car le couplage entre polymères n'est souvent pas quantitatif et les rendements sont souvent faibles (l'article mentionné rapporte des rendements de moins de 50% pour les couplages entre PU et PVP).

Il nous reste donc l'option de polymériser le bloc hydrophile directement à l'extrémité du bloc PU. Cela est possible car les blocs hydrophiles que nous voulons tester sont obtenus par polymérisation radicalaire, posant moins de risque de réactions parallèles avec le bloc PU que d'autres types de polymérisation (par ex. l'ouverture de cycle cationique pour la préparation du poly(2-méthyl-2-oxazoline)).

Nous avons trouvé quelques travaux où la polymérisation radicalaire est faite directement à l'extrémité des polyuréthanes pour préparer des copolymères tribloc.^{26–33} Dans leur majorité, le polymère obtenu à l'étape radicalaire est hydrophobe, comme du PS ou du PMMA, mais certains exemples l'ont utilisé également pour quelques monomères hydrophiles. Néanmoins, tous ces travaux utilisent la même technique de polymérisation radicalaire contrôlée (PRC) par transfert d'atome (ATRP) – cette technique sera décrite avec plus de détails dans la section 4.3.2.

En effet, notre choix de polymériser le bloc hydrophile aux extrémités des blocs PU fait appel à l'utilisation des méthodes de PRC, car on doit être capable d'amorcer la réaction uniquement aux bouts de chaîne. D'ailleurs, une PRC nous permettra en même temps de bien contrôler de la masse molaire

des nouveaux blocs –particulièrement important à cette étape, car nous avons déjà fait un compromis sur le contrôle de la taille des chaînes pour le bloc hydrophobe

4.3.1 Polymérisation radicalaire typique vs. contrôlée

Une polymérisation radicalaire typique englobe quatre étapes fondamentales : amorçage, propagation, transfert et terminaison (Figure 4.23).^{34,35} La réaction commence par l'amorçage, compris par la production d'une espèce radicalaire (réaction *i*) et sa réaction avec un monomère (réaction *ii*). Le mécanisme de formation de radicaux à partir de l'amorceur varie en fonction de la molécule utilisée. Souvent, les radicaux sont produits par dissociation homolytique de liaisons covalentes induite par la température ou par la lumière, mais la production de radicaux par des processus redox est également courante.³⁴ Certains monomères, comme le styrène, des acrylates et des méthacrylates sont capables de produire thermiquement des radicaux et amorcer la polymérisation sans besoin d'une source externe de radicaux.

Le radical produit par la réaction entre un radical de l'amorceur et un monomère commence à réagir avec d'autres molécules de monomère, résultant en croissance de la chaîne (étape de propagation, réaction *iii*). Pour une polymérisation radicalaire typique, le temps de vie d'une chaîne en croissance est très court (~ 1 s),^{36,37} avec l'inactivation irréversible du radical par des réactions de transfert ou de terminaison.

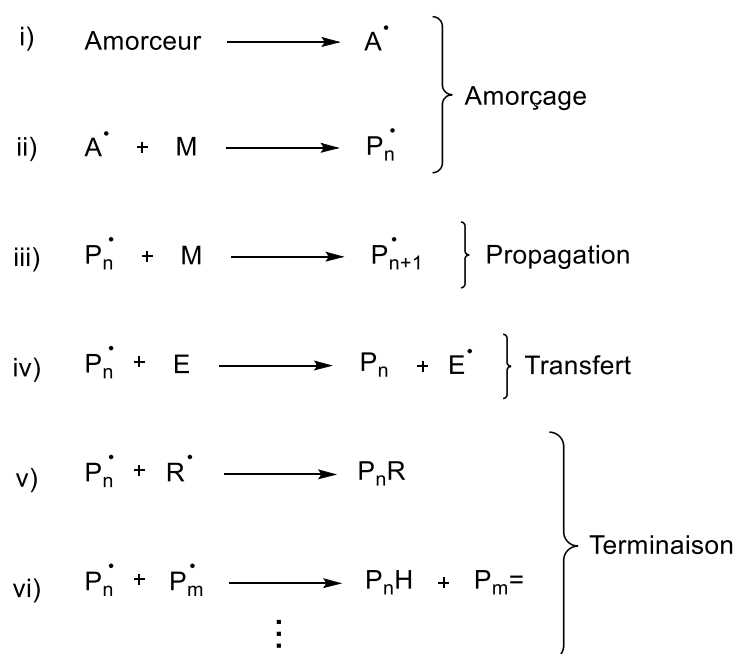


Figure 4.23 Etapes fondamentales d'une polymérisation radicalaire. L'espèce E dans l'étape de transfert peut être un monomère, une chaîne polymère, l'amorceur, le solvant, etc.

L'étape de terminaison est inévitable à cause de la réactivité élevée des radicaux, avec plusieurs mécanismes possibles. Tous ces mécanismes ont en commun la désactivation irréversible des radicaux, terminant la croissance des chaînes qu'y sont impliquées. Une fois qu'un macroradical est terminé, il est nécessaire recommencer dès l'amorçage pour que la polymérisation continue à avancer. La réaction v donne l'exemple d'une combinaison binaire entre une chaîne se propageant et une autre espèce radicalaire R quelconque dans le milieu. Il est aussi possible d'avoir la dismutation entre deux radicaux polymères se propageant (réaction vi). D'autres voies de terminaison sont également

possibles, comme la réaction avec des espèces inhibitrices ou impuretés dans le milieu. Les réactions de terminaison ont une cinétique de second ordre par rapport à la concentration de radicaux, tandis que la propagation est de premier ordre. Il est donc possible de favoriser la croissance des chaînes par rapport à la terminaison utilisant des concentrations de radicaux très faibles.³⁶

Pendant une réaction de transfert (réaction *iv*) le macroradical se propageant capture un groupe d'une autre espèce présente dans le milieu (souvent un atome d'hydrogène). Cette réaction inactive la chaîne qui se propageait, mais produit une nouvelle espèce radicalaire qui, dans certains cas, peut elle-même commencer la polymérisation d'une nouvelle chaîne. Cependant, le macroradical impliqué dans la réaction devient irréversiblement inactif et très souvent le nouveau radical formé n'est pas capable d'amorcer la polymérisation. Quand la réaction de transfert implique une chaîne déjà polymérisée, le résultat est la croissance de chaînes latérales, pouvant arriver jusqu'à la réticulation du polymère. Néanmoins, les réactions de transfert ont des énergies d'activation plus élevées que la propagation, étant plus importantes à des températures élevées.³⁶

Dans une polymérisation radicalaire typique, les réactions de transfert et de terminaison produisent des chaînes irréversiblement inactivées tout au long de la réaction à des différentes étapes de la polymérisation. La conséquence est l'obtention de polymères généralement avec une dispersité élevée ($\bar{M}_w/\bar{M}_n \geq 1,5$). La masse molaire moyenne peut être contrôlée à un certain degré au travers de la stoechiométrie entre l'amorceur et le monomère, mais tous les polymères obtenus à la fin sont irréversiblement inactivés, ne pouvant plus être polymérisés – c'est-à-dire qu'il n'est normalement pas possible de préparer des copolymères en bloc avec une polymérisation radicalaire typique.

Pour une polymérisation radicalaire contrôlée (PRC), il est nécessaire d'assurer que la vaste majorité des chaînes restent actives pendant toute la période de la polymérisation, ayant des possibilités presque identiques de croître. Le résultat serait un polymère avec une faible dispersité et dont la taille moyenne est proportionnelle à la conversion des monomères.^{36,37} Cet effet est achevé par des processus d'activation/désactivation réversible des radicaux (Figure 4.24), caractérisés par l'équilibre entre une espèce dormante, incapable de se propager ou de se terminer, et une espèce active. Pour que la polymérisation soit contrôlée, seulement une petite quantité des chaînes doit être active à un moment donné et l'échange doit être rapide (afin d'assurer que toutes les chaînes passent un temps équivalent sous la forme active).³⁶⁻³⁸ En effet, c'est le temps très court qu'une chaîne passe sous sa forme active à chaque cycle d'activation/désactivation qui rend possible le contrôle de la polymérisation. A cause de la réactivité des radicaux, il n'est pas possible de supprimer complètement la terminaison des chaînes, mais la proportion de chaînes terminées à la fin d'une PRC est faible par rapport au total ($\sim 1-10\%$, tandis que 100% des chaînes sont terminées dans une polymérisation radicalaire typique).³⁸

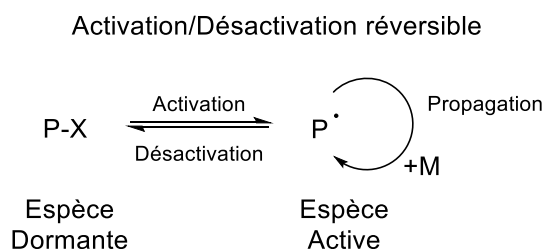


Figure 4.24 Schéma général de l'équilibre d'activation/désactivation réversible dans une polymérisation radicalaire contrôlée. Seulement l'espèce active est capable de réaliser l'étape de propagation (adapté de ³⁷).

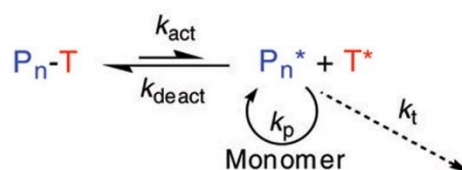
4.3.2 Les principales méthodes de polymérisation radicalaire contrôlée

L'équilibre d'activation/désactivation réversible nécessaire pour une polymérisation radicalaire contrôlée peut être obtenu avec plusieurs méthodes, chacun utilisant un agent spécifique pour la désactivation des radicaux (groupe X dans la Figure 4.24), parmi lesquels trois sont plus couramment utilisées (Figure 4.25).

La première méthode affichée dans la Figure 4.25 est la polymérisation radicalaire contrôlée par les nitroxydes (normalement abrégée comme NMP, de l'anglais *nitroxide-mediated radical polymerization*, néanmoins, pour éviter des confusions avec la *N*-méthyl-2-pyrrolidone, la polymérisation sera abrégée comme NMPo). Cette méthode utilise un mécanisme de dissociation/combinaison entre le radical propageant et un radical nitroxyde stable. L'espèce dormante formée est une alkoxyamine avec une forte liaison covalente, étant l'espèce dominante dans l'équilibre.³⁶ L'espèce active est formée par la dissociation thermique d'une petite quantité de l'alkoxyamine.

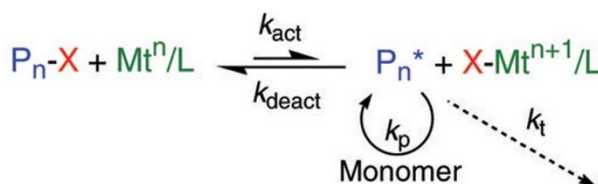
1) SFRP or NMP

Thermal dissociation of dormant species (k_{act}) provides a low concentration of radicals



2) ATRP

Transition metal activation (k_{act}) of a dormant species with a radically transferable atom



3) Degenerative Transfer or RAFT

Majority of chains are dormant species that participate in transfer reactions (k_{exch}) with a low concentration of active radicals

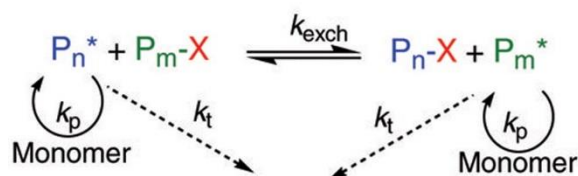


Figure 4.25 Les trois méthodes principales de PRC avec leurs respectifs équilibres entre les espèces dormantes et actives (issu de ³⁸).

La Figure 4.26 présente la structure de quelques nitroxydes utilisés pour la NMPo. Idéalement, la seule réaction possible pour eux est la combinaison avec le radical actif. Les nitroxydes sont les radicaux libres stables le plus souvent employés pour les PRC, mais d'autres classes de composés peuvent présenter le même comportement. Par conséquent, cette méthode peut être désignée d'une manière plus générique par polymérisation à radical libre stable (SFRP, de l'anglais *stable free radical polymerization*).³⁶⁻³⁸

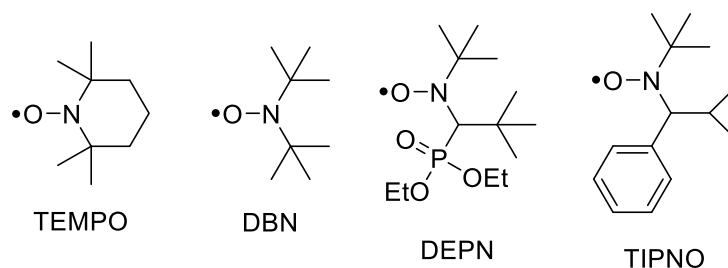


Figure 4.26 Structures de quelques nitroxydes utilisés pour la NMPo.

Ensuite, nous avons la polymérisation radicalaire par transfert d'atome (ATRP, de l'anglais *Atom Transfer Radical Polymerization*). Comme suggéré par le nom, l'équilibre d'activation/désactivation est une réaction de transfert d'atome. Cette réaction est un processus redox réversible catalysé par un complexe d'un métal de transition. Pendant l'activation, le centre métallique est soumis à une oxydation à un électron, simultanément capturant un groupe X, normalement un élément halogène, de l'espèce dormante (P_n-X). Le résultat est un radical actif capable de se propager, mais qui peut être reconverti à la forme dormante par le complexe oxydé.³⁹ Le métal le plus souvent utilisé comme catalyseur des polymérisations ATRP est le Cu (I), complexé avec des ligands azotés, étant nécessaire de bien considérer quels composants utiliser pour bien contrôler la dispersité du polymère et/ou la cinétique de polymérisation.³⁹ La Figure 4.27 présente un exemple de protocole de polymérisation du méthacrylate de méthyle par ATRP. L'espèce bromée est l'amorceur de la polymérisation – il est situé à l'extrémité des chaînes de PMMA permettant la propagation, les radicaux étant produits par la réaction de transfert avec le complexe métallique.

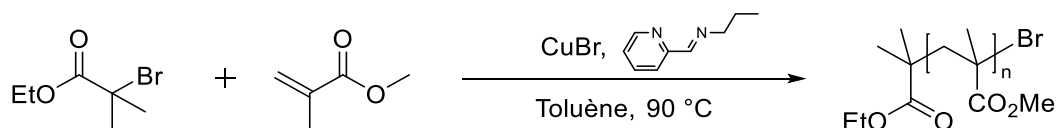


Figure 4.27 Exemple de protocole de polymérisation du méthacrylate de méthyle par ATRP.

Finalement, nous avons la polymérisation par transfert de chaîne réversible par addition-fragmentation (RAFT, de l'anglais *Reversible Addition-Fragmentation Chain Transfer*). La réaction impliquée dans l'équilibre entre espèces actives et dormantes dans cette méthode est un transfert de chaîne dégénéré – c'est-à-dire que la réaction produit une espèce radicalaire et un agent de transfert de chaîne avec les mêmes réactivités que les espèces originales.⁴⁰ Dans une polymérisation RAFT, les chaînes dormantes sont terminées par un agent de transfert de chaîne (CTA), auquel il est possible d'avoir l'addition d'un radical actif. L'intermédiaire formé se fragmente ensuite, libérant la chaîne jusqu'alors dormante comme un radical actif, et reconstituant l'agent de transfert à l'extrémité de la chaîne jusqu'alors active. Les groupes fonctionnels responsables pour le transfert de chaîne plus souvent employés pour les polymérisations RAFT sont des groupes thiocarbonylthio (Figure 4.28). Les groupes R et Z déterminent la capacité de contrôler la polymérisation selon la nature du monomère choisi.⁴¹

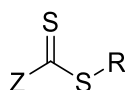


Figure 4.28 Structure générale d'un agent de transfert de chaîne pour une polymérisation RAFT.

Les équilibres entre les chaînes actives et dormantes pour les polymérisations par ATRP et par NMPo peuvent être classés comme des réactions de désactivation réversibles s'appuyant sur l'effet radical persistant.⁴² Lors de la formation d'une chaîne active, un radical persistant X – c'est-à-dire un radical

stable, dont la seule réaction serait la combinaison avec la chaîne active – est également formé (le nitroxyde pour la NMPo et le complexe oxydé pour l'ATRP). La chaîne active peut se propager, mais elle peut également se terminer par réaction avec une autre chaîne active. Puisque les radicaux persistants ne peuvent pas terminer entre eux, tout événement de terminaison entre deux chaînes actives fait la concentration de X augmenter irréversiblement. Ainsi, avec l'avancement de la polymérisation la désactivation des chaînes actives devient de plus en plus prédominante par rapport à la terminaison.^{36,42}

La polymérisation RAFT, à son tour, utilise une réaction de transfert dégénéré, donc le nombre total de radicaux ne change pas pendant le processus d'activation/désactivation. Ainsi, les événements de terminaison peuvent avoir lieu pendant toute la durée de la polymérisation et une source de radicaux est nécessaire pour la compenser, au contraire des deux autres méthodes. Le nombre de chaînes terminées peut toutefois être contrôlé par la quantité de radicaux introduite dans le système et ainsi minimisée pour assurer l'obtention d'un polymère avec une faible dispersité.

Tableau 4.5 Principaux avantages et inconvénients des trois méthodes le plus courantes de polymérisation radicalaire contrôlée (adaptée de ⁴³).

	ATRP	NMPo	RAFT
Avantages	Polyvalente	Pas d'utilisation de métaux de transition	Polyvalente
	Possibilité d'adapter le catalyseur pour atteindre à des objectifs spécifiques	Faible probabilité de coloration ou odeur dans le produit final	Pas d'utilisation de métaux de transition
	Grande variété d'amorceurs disponibles commercialement	Protocole de polymérisation simple	Protocole de polymérisation simple
Inconvénients	Utilisation de métaux de transition	Moins polyvalente des trois méthodes	Probabilité élevée de coloration ou odeur dans le produit final (notamment pour les faibles masses molaires)
	Nombreuses variables peuvent impacter les caractéristiques du produit	Variété limitée de nitroxides disponibles commercialement	Variété limitée d'agents de transfert de chaîne disponibles commercialement

Le Tableau 4.5 présente les principaux avantages et inconvénients pour les trois méthodes de PRC. L'ATRP a comme principal avantage sa polyvalence, tant en termes de monomères qui peuvent être utilisés, comme de tolérance à des groupes fonctionnels divers. Il est également possible de trouver une grande variété d'amorceurs disponibles commercialement. Cependant, plusieurs paramètres doivent être contrôlés et optimisés, car ils peuvent impacter le produit (par ex. température et solvant de polymérisation, nature du centre métallique, structure du ligand, ...). D'ailleurs, une quantité significative du catalyseur métallique doit être souvent présente dans le milieu, rendant sa séparation du produit souvent complexe et coûteuse.

La NMPo, à son tour, a pour avantages la simplicité du protocole de polymérisation par rapport à l'ATRP, ne demandant pas de catalyseur métallique, ainsi que la simplicité de purification du produit.

Cependant, les monomères qui peuvent être polymérisés avec cette méthode sont moins nombreux que pour les deux autres et la variété des nitroxides disponibles commercialement est faible.

La polymérisation RAFT partage avec la NMPo l'avantage de ne pas utiliser des métaux de transition et la simplicité du protocole de polymérisation, à la différence qu'une plus grande variété de monomères peuvent être polymérisés par RAFT et plusieurs fonctionnalités sont également tolérées. Le plus grand inconvénient des polymérisations RAFT est la probabilité élevée d'odeurs et de colorations dans le produit final, normalement à cause de l'agent de transfert de chaîne. Cela peut demander des étapes supplémentaires de purification après la polymérisation selon l'application. D'ailleurs, la variété d'agents de transfert de chaîne disponibles commercialement est limitée, rendant souvent nécessaire leur synthèse pour des applications spécifiques.

Parmi les trois méthodes, nous avons considéré que la polymérisation RAFT est la plus adaptée à nos besoins. Nous voulons polymériser deux monomères assez différents à l'extrémité du bloc PU (*N*-vinylpyrrolidone et méthacrylate de sulfobetaine), donc idéalement une technique très polyvalente doit être utilisée. D'ailleurs, nous voulons aussi pouvoir profiter au maximum des produits disponibles commercialement pour simplifier le travail. Ces deux conditions font de la NMPo un mauvais choix pour notre système. L'ATRP, à son tour, est une méthode très polyvalente pour laquelle un grand nombre de produits sont disponibles commercialement (amorceurs, centres métalliques et ligands). Néanmoins, son utilisation demanderait probablement un travail d'optimisation du catalyseur pour chacun des monomères. De plus, le bloc PU pourrait complexer l'ion métallique du catalyseur, compliquant la purification et rendant le copolymère potentiellement toxique. La polymérisation RAFT fait un bon compromis entre simplicité et versatilité. Concernant la disponibilité des agents de transfert de chaîne, les versions commerciales disponibles portent une variété considérable de fonctionnalités différentes, permettant le couplage à l'extrémité des chaînes du bloc PU. Le cas échéant, l'agent de transfert peut être synthétisé de plusieurs manières.⁴⁴

Notre choix de la polymérisation RAFT est en soi une approche innovante pour la préparation de copolymères tribloc ABA avec les polyuréthanes car, comme susmentionné, à notre connaissance, tous les travaux qui font une polymérisation radicalaire contrôlée à l'extrémité des PU utilisent de l'ATRP.

4.3.3 La polymérisation RAFT

Dans la section précédente, le mécanisme d'activation/désactivation des polymérisations RAFT a été décrit sans grands détails. Comme nous avons choisi cette méthode pour préparer des copolymères portant la PVP et le PSBMA comme blocs hydrophiles, il faut bien comprendre comment ce type de polymérisation fonctionne pour choisir les structures chimiques mieux adaptées à la polymérisation de chacun des blocs hydrophiles à l'extrémité des blocs PU.

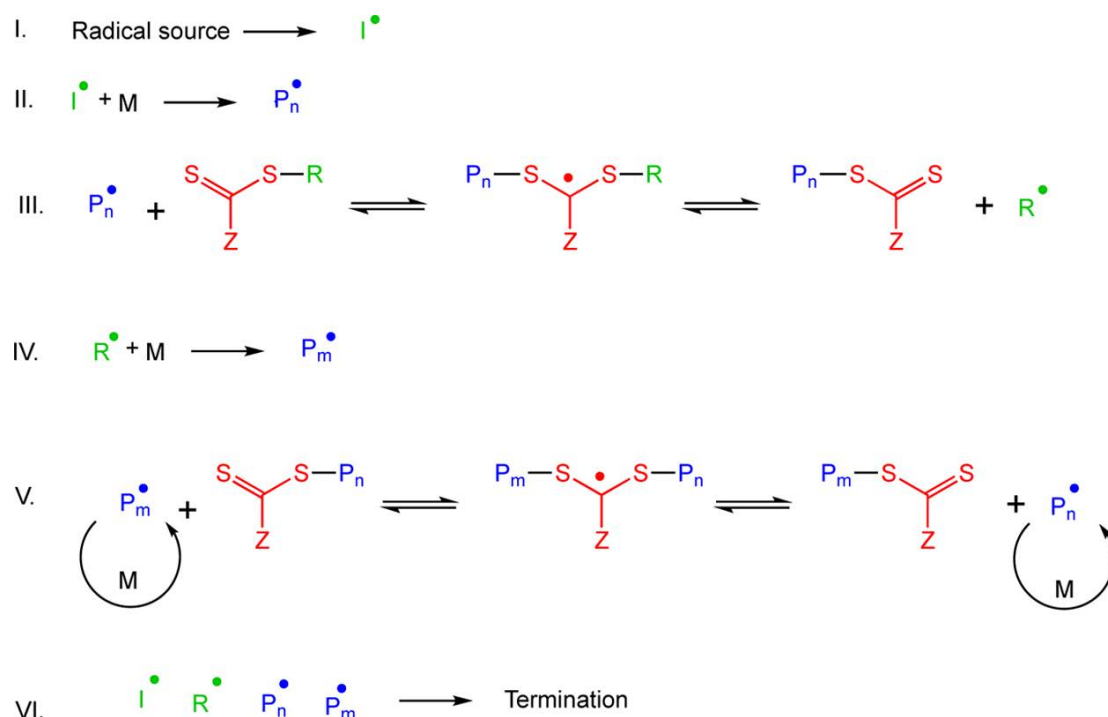


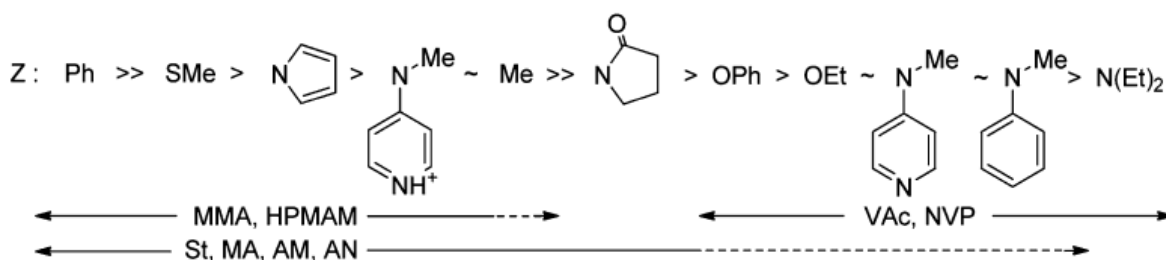
Figure 4.29 Mécanisme d'une polymérisation RAFT (issu de ⁴¹).

La Figure 4.29 présente plus en détails le mécanisme d'une polymérisation RAFT. Comme dans une polymérisation radicalaire typique, elle commence par la formation de radicaux à partir d'un amorceur (réaction I) et ces radicaux réagissent avec le monomère présent dans le milieu (réaction II). Les radicaux présents à ce moment commencent à réagir avec l'agent de transfert de chaîne au travers d'un équilibre d'addition-élimination (réactions III et V). La fragmentation peut soit régénérer le radical original, soit libérer le groupe à son autre extrémité. Au début de la réaction, le groupe R de l'agent de transfert peut être libéré et réagir avec le monomère pour produire un radical actif, amorçant une nouvelle chaîne (réaction IV). Ces chaînes seront en équilibre entre leurs formes active et dormante tout au long de la polymérisation (réaction V), sauf en cas de terminaison (réaction VI).

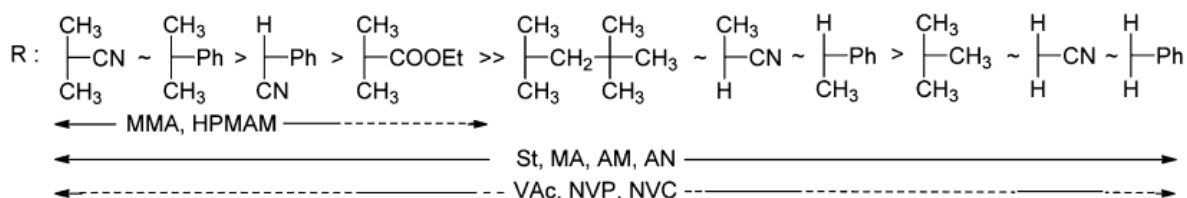
Même si une partie des chaînes est amorcée par le radical de l'amorceur ou terminée par des groupes différents de l'agent de transfert (chaînes « mortes »), dans une polymérisation RAFT efficace, leur proportion par rapport au total est faible. On peut donc considérer que le processus global d'une polymérisation RAFT est l'insertion d'unités de monomère entre le groupe R et le groupe thiocarbonylthio (Z-C(=S)S-), lesquels constitueront les fonctionnalités aux extrémités de la vaste majorité des chaînes polymères synthétisés.^{41,45} Quand le groupe R est lui-même un polymère – c'est-à-dire qu'on a un macroCTA, obtenu soit par polymérisation RAFT, soit par fonctionnalisation d'un polymère avec un agent de transfert de chaîne – le résultat de la polymérisation est l'obtention d'un copolymère avec architecture et composition bien définies.

Pour qu'une polymérisation RAFT soit efficace, les réactions d'addition et fragmentation dans l'équilibre entre les espèces dormantes et actives doivent être plus rapides que la propagation afin d'assurer un degré de polymérisation similaire pour toutes les chaînes tout au long de la réaction.⁴¹ Pour atteindre un tel effet, la liaison C=S du CTA doit être plus réactive envers l'addition d'un radical que la liaison C=C du monomère. Avec ce critère, les monomères peuvent être classés en deux groupes. Ceux dont la double liaison est conjuguée avec un cycle aromatique (par ex. styrène), à un carbonyle (par ex. acrylates et méthacrylates) ou à un nitrile (par ex. acrylonitrile) sont des monomères « plus activés » (MAMs, de l'anglais "*more activated*" monomers) et produisent des radicaux relativement stables, donc moins réactifs envers l'addition radicalaire. Les monomères « moins activés » (LAMs, de

Comme il a été souligné précédemment, ce sont les groupes Z et R de l'agent de transfert qui permettent le contrôle de la polymérisation. Le groupe Z est le principal responsable pour contrôler la réactivité de la liaison C=S. Pour les MAMs, il est nécessaire de favoriser l'addition du radical actif au CTA, au travers de la stabilisation de l'adduit radicalaire intermédiaire, effet obtenu avec des groupes Z phényle ou thioalkyle. Les LAMs, à leur tour, sont plus réactifs pour l'addition, mais moins bons groupes partants homolytiques. Il est donc nécessaire de favoriser la fragmentation du radical l'intermédiaire en le rendant moins stable, au travers de groupes Z comme des *O*-alkyle ou *N,N*-dialkyle. La Figure 4.30 présente les consignes pour les types de groupe Z capables de contrôler la polymérisation de plusieurs monomères.



Le groupe R a lui aussi un impact sur la compatibilité entre un monomère et un CTA. Au début de la polymérisation, le groupe R impacte la réactivité du CTA d'une manière similaire à celle du groupe Z. Cependant, le groupe R doit être un bon groupe de départ homolytique afin d'être préférablement libéré pendant le premier équilibre d'addition-fragmentation (réaction III dans la Figure 4.29) et rapidement redémarrer la polymérisation. Ainsi, le radical provenant du groupe R doit trouver un équilibre entre réactivité et stabilité – il doit être assez stable pour être formé, mais assez réactif pour réagir avec un monomère.^{41,44} Pour cette raison, des groupes R typiques ressemblent des monomères ou des amorceurs thermiques. La Figure 4.31 présente les consignes pour les types de groupe R capables de contrôler la polymérisation de plusieurs monomères.



A la fin d'une polymérisation RAFT, le polymère retient l'agent de transfert de chaîne à son extrémité. Cette propriété est très intéressante pour la préparation de copolymères en bloc ou la fonctionnalisation d'une telle extrémité. Cependant, selon sa composition chimique, la présence du

CTA pourrait changer la façon dont le polymère interagit avec un milieu biologique, surtout à l'extrémité de broches polymères denses, le type de structure que nous voulons obtenir. D'ailleurs, les CTA peuvent aussi s'hydrolyser ou avoir des réactions inattendues avec des systèmes biologiques et les études vérifiant leur biocompatibilité sont encore peu nombreuses.⁴⁶ Il est donc bénéfique pour nous de soit enlever complètement le CTA, soit le convertir en un groupe non-toxique et qui ne changerait pas l'interaction entre le polymère et le milieu biologique.

La Figure 4.32 présente les principales voies de modification des groupes terminaux thiocarbonylthio. Trois de ces voies semblent intéressantes pour nos besoins : la réaction avec des nucléophiles, la thermolyse et la réduction induite par radicaux. La conversion du CTA en un thiol au travers de la réaction avec un nucléophile est intéressante, car elle pourrait permettre la fonctionnalisation ultérieure des micelles ou de la surface traitée au travers de réactions « click », comme thiol-ène.⁴⁷ Cependant, les groupes thiols peuvent être oxydés pour former des ponts disulfures, pouvant entraîner l'agglomération de micelles ou encore produire des effets inattendus sur une surface traitée. Comme nous ne voulons pas faire des fonctionnalisations supplémentaires, cette stratégie d'élimination du CTA n'a pas été retenue.

La thermolyse est une alternative très simple pour l'élimination complète du CTA.⁴⁷ Le mécanisme impliqué dans la réaction varie en fonction du monomère et du type de groupe thiocarbonylthio utilisés, mais en général des températures au-dessus de 150 °C sont nécessaires.^{41,47} Ces conditions pourraient induire des réactions parallèles avec le bloc PU ou même la dégradation du copolymère, surtout si des temps longs sont employés, donc cette voie n'a pas été retenue non plus.

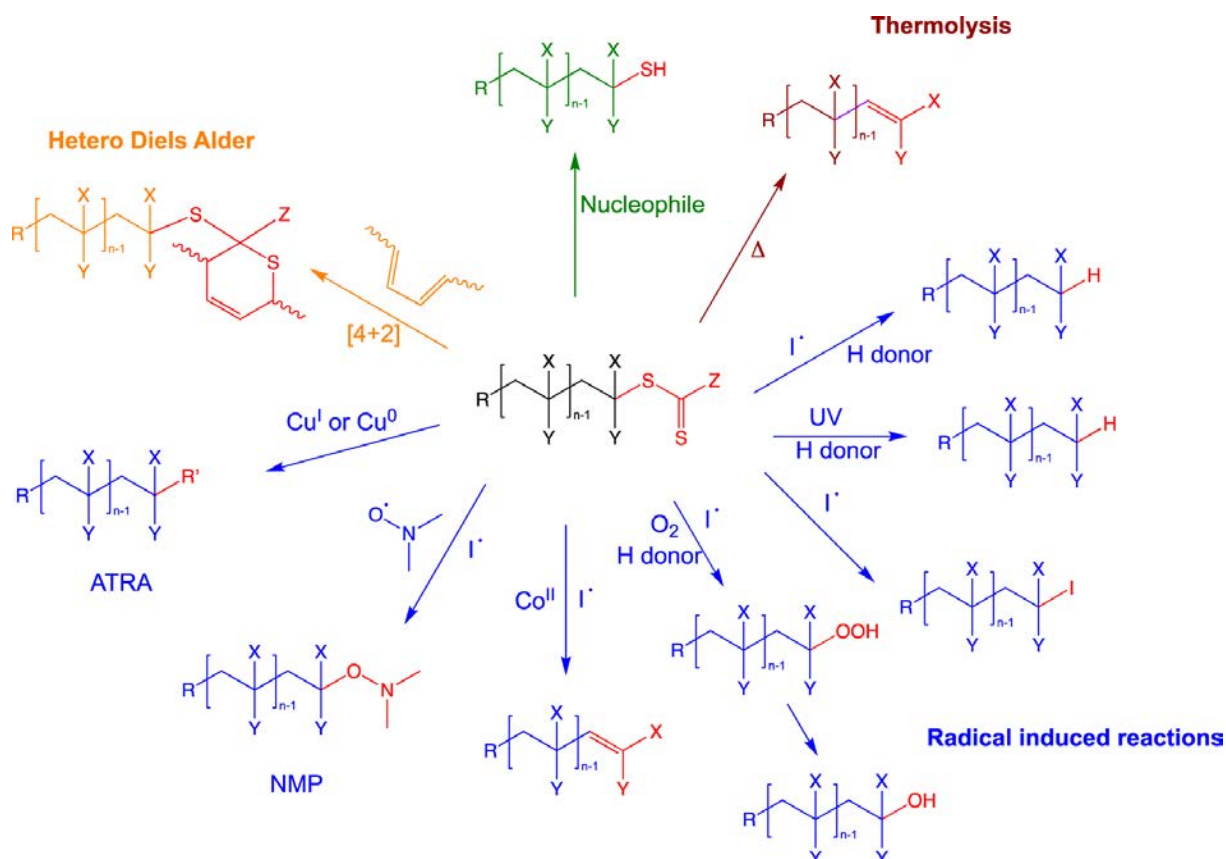


Figure 4.32 Principales routes de modification d'un groupe terminal thiocarbonylthio, groupées par type de réaction (issu de ⁴¹).

Finalement, nous avons la réduction induite par radicaux. Cette méthode est, en principe, la plus adaptée à nos besoins, car aucun groupe fonctionnel ne serait ajouté à l'extrémité de chaîne, étant le groupe thiocarbonylthio remplacé par un hydrogène. La réduction de la chaîne est obtenue en explorant l'équilibre entre les formes active et dormante des chaînes (réactions III et V de la Figure 4.29). Comme dans une polymérisation RAFT, un amorceur est utilisé pour produire des radicaux dans le milieu, lesquels réagissent avec le groupe thiocarbonylthio, avec libération de la chaîne polymère sous forme d'un radical (Figure 4.33). Normalement, ce radical commence à se propager pour faire croître la chaîne, mais aucun monomère n'est présent dans le milieu. Au lieu, on ajoute une molécule capable de transférer un atome d'hydrogène à ce radical, le désactivant irréversiblement.⁴⁷ La terminaison bimoléculaire des chaînes avec d'autres radicaux présents dans le milieu est toujours possible, surtout si la concentration d'espèces radicalaires est élevée. Ainsi, pour favoriser la route de terminaison souhaitée, il est préférable que l'espèce donneur d'hydrogène présente soit la plus active possible. Chong *et al.* ont étudié plusieurs espèces donneurs d'hydrogène pour la réduction des agents de transfert et ont obtenu l'ordre de réactivités suivant : toluène << 2-propanol < triéthylsilane < triphénylsilane << tris(triméthylsilyl)silane ~ hypophosphite de *N*-éthylpipéridine < hydrure de tributylétain.⁴⁸ Ils ont également observé que les (méth)acrylates se réduisent plus facilement que le polystyrène.

Même si les hydrures d'étain donnent la meilleure activité, leur purification n'est souvent pas simple et des traces du métal peuvent être présentes dans le polymère. Dans le cas de nos copolymères, le risque d'avoir des résidus d'étain dans le produit est beaucoup plus important que celui de l'utilisation du DBTDL comme catalyseur, car l'espèce donneur d'hydrogène doit être utilisée en quantité au moins stœchiométrique. Pour notre système, l'hypophosphite de *N*-éthylpipéridine (EHP) nous semble mieux adapté. Même si un peu moins actif que l'hydrure de tributylétain, l'EHP a l'avantage de donner des produits solubles dans l'eau, lesquels pourraient facilement être enlevés par dialyse.

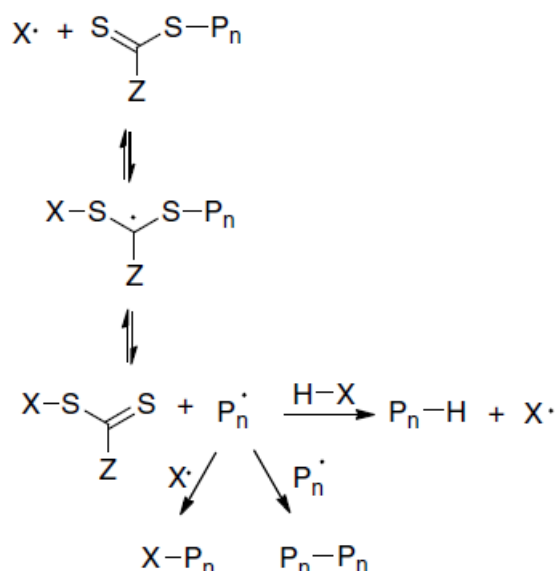


Figure 4.33 Mécanisme général de la réduction induite par radicaux des groupes thiocarbonylthio (issu de ⁴⁷).

4.3.4 Préparation d'un polyuréthane portant un agent de transfert de chaîne pour la polymérisation de la PVP

Comme présenté dans la section précédente, la *N*-vinylpyrrolidone appartient à la classe des monomères « moins activés », donc il est nécessaire d'utiliser un CTA dont le groupe Z est lié par un atome d'oxygène (fonction xanthate) ou d'azote (fonction dithiocarbamate). En même temps, le groupe R doit porter une fonctionnalité protique capable de réagir avec un isocyanate pour fonctionnaliser les extrémités de chaîne du bloc PU. Nous n'avons pas trouvé de produit commercial répondant à ces critères, donc le CTA a dû être synthétisé.

La structure choisie pour le CTA a été basée sur le travail d'Aroua *et al.*, où la PVP portant un groupe amine primaire en extrémité de chaîne a été préparée par polymérisation RAFT et utilisée pour fonctionnaliser des fullerènes C₆₀.⁴⁹ La Figure 4.34 présente la structure du CTA utilisé. La fonction *O*-éthylxanthate a été choisie car elle s'est déjà démontrée capable de contrôler la polymérisation de la PVP.^{50–52} Pour le groupe R, la fonction amine ne peut pas être exposée avant l'élimination du groupe thiocarbonylthio car, autrement, on aurait l'aminolyse du xanthate et, par conséquent, l'inutilisation du CTA. On pourrait, effectivement, suivre la même stratégie que les auteurs pour obtenir de la PVP-NH₂, mais ça reviendrait à la discussion sur l'échelle des réactions.

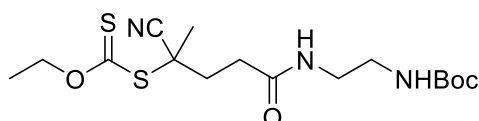


Figure 4.34 Structure du CTA utilisé par Aroua et al. pour préparer de la PVP terminée par des groupes amine.

Ainsi, pour préparer le PU fonctionnalisé avec ce CTA, nous avons dû adapter la méthode de synthèse. Dans le travail d'Aroua *et al.*, la dernière étape de la préparation de l'agent de transfert est le couplage avec le groupe amine de la Boc-ED. Dans notre cas, nous sommes capables de préparer des blocs PU terminés par la Boc-ED (Section 4.1), et si on déprotège l'amine fonctionnalisée avec le Boc, on peut la coupler avec l'agent de transfert pour avoir un bloc polyuréthane macroCTA.

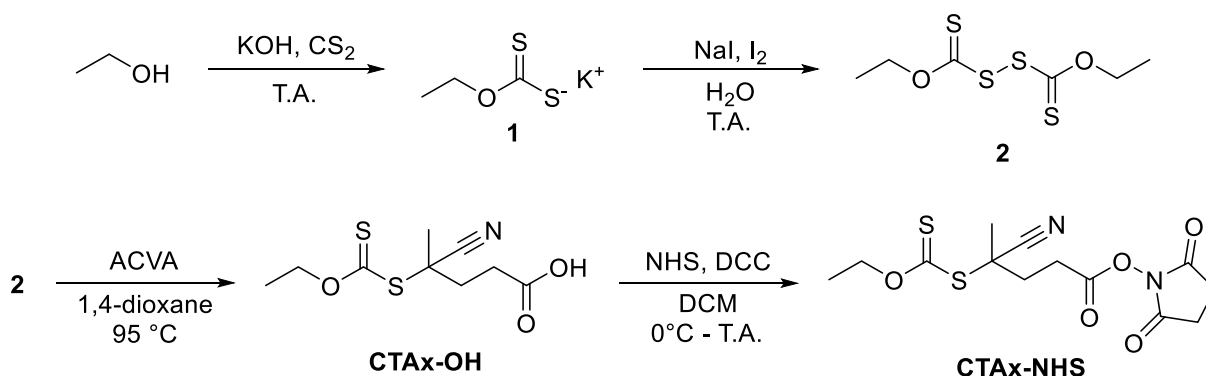


Figure 4.35 Synthèse de l'agent de transfert xanthate CTax-NHS pour la fonctionnalisation de l'extrémité de chaîne du bloc PU.

La synthèse commence par la préparation de l'éthylxanthate de potassium **1** à partir de l'éthanol, au travers de la réaction de l'éthanolate (produit *in situ* avec du KOH) avec le disulfure de carbone. Ensuite, **1** est oxydé avec du diiode pour produire le dixanthogène **2**. Cette espèce peut subir l'équilibre d'addition-fragmentation typique des polymérisations RAFT, libérant un radical éthylxanthate. Cette propriété est utilisée pour préparer l'agent de transfert **CTax-OH** (le x fait référence à la fonction xanthate) au travers de la réaction avec un excès d'un amorceur radicalaire diazo – dans notre cas, le

4,4-Azobis(acide 4-cyanovalérique) (ACVA) – comme montré dans la Figure 4.36.⁵³ D'autres amorceurs radicalaires peuvent être utilisés pour cette même réaction, mais l'ACVA a été choisi car le groupe R introduit possède une fonction acide carboxylique qui permet le couplage avec l'amine.

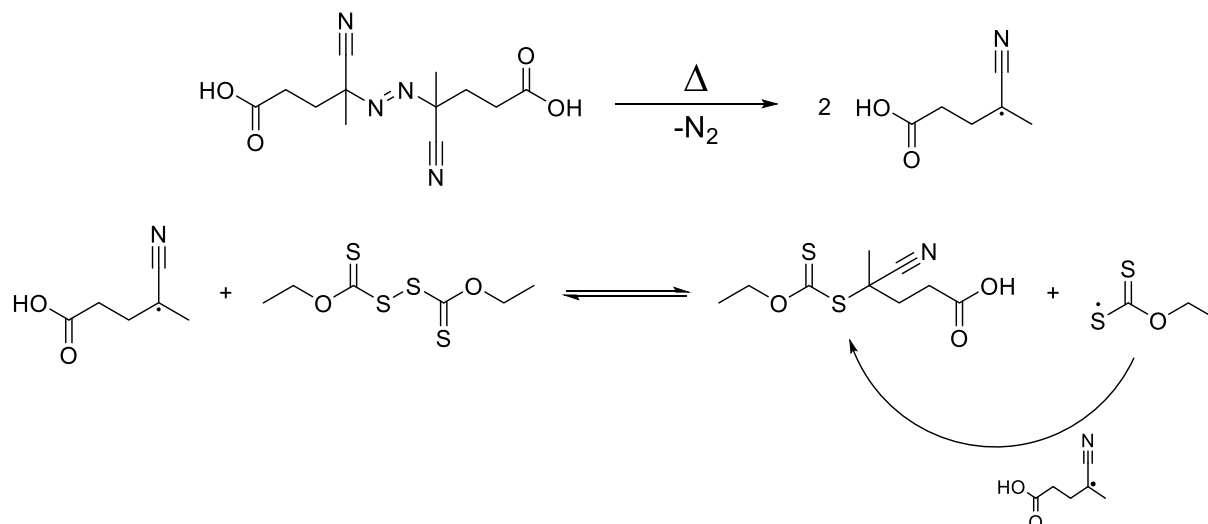


Figure 4.36 Synthèse du CTax-OH à partir de la réaction entre le dioxanthogène et l'amorceur radicalaire ACVA.

Finalement, l'acide carboxylique a été activé au travers de la formation d'un ester de *N*-hydroxysuccinimide (NHS) pour obtenir le **CTax-NHS**. Cette étape est nécessaire car, même si des agents de couplage comme le *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) sont utilisés, la réaction principale du CTax-OH avec une amine primaire serait l'aminolyse du groupe xanthate. Avec l'ester de succinimide, la réaction principale devient la formation de l'amide. L'étape suivante et donc la réaction entre le CTax-NHS et un bloc PU terminé par des groupes amines.

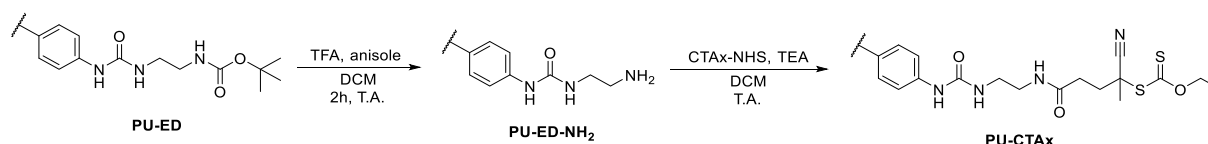


Figure 4.37 Préparation d'un bloc PU-CTax à partir d'un bloc PU-ED.

Le bloc PU aminé peut être facilement obtenu en éliminant le groupe Boc de l'extrémité des blocs PU-ED. Cette déprotection est faite en ajoutant de l'acide trifluoroacétique (TFA) à une solution du PU-ED en dichlorométhane (DCM). Une concentration de 20% en volume de TFA s'est avéré suffisante pour la déprotection complète après 2 h à température ambiante. De l'anisole est également ajouté à la réaction pour piéger les carbocations *tert*-butyl produits pendant la déprotection.

La purification du bloc PU après la déprotection demande plusieurs étapes. D'abord, le solvant est évaporé et le résidu est redissous dans DCM. Le processus est répété encore deux fois pour assurer que tout l'excès de TFA a été enlevé. Ensuite, le PU est précipité par l'ajout d'hexane. Cette étape permet d'enlever le reste d'anisole et des possibles résidus oligomériques dérivés des carbocations *tert*-butyl. A ce moment, l'amine formée reste protonée, formant une paire ionique avec le trifluoroacétate. A priori ces derniers résidus de TFA ne devraient pas être un problème pour la formation de l'amide avec l'ester de NHS, sauf pour le besoin d'une quantité plus élevée de base pour déprotoner l'amine. Néanmoins, nous avons observé que sa présence changeait la position des pics N-H uréthane et urée sur les spectres RMN, suggérant que la quantité résiduelle de TFA dans le polymère était plus élevée qu'attendu, pouvant empêcher la fonctionnalisation complète des terminaisons amine si une quantité insuffisante de base est utilisée pour la dernière étape.

Le premier test pour enlever complètement les derniers résidus de TFA était le lavage d'une solution du bloc PU déprotégé en DCM avec une solution aqueuse basique. Cependant, une grande quantité d'émulsion s'est formée et la précipitation du polymère a été observée à l'interface. L'élimination des dernières traces de TFA a été réalisée par reprécipitation du bloc PU déprotégé (après l'étape de précipitation en hexane) dans une solution aqueuse de NaOH à 0,1 M pour donner le bloc PU avec les terminaisons amines libres (PU-ED-NH₂).

Le PU-ED-NH₂ peut, finalement, être réagi avec le CTax-NHS pour coupler l'agent de transfert de chaîne à ses extrémités. Un excès de CTax-NHS doit être utilisé dans cette étape pour assurer que les extrémités de chaîne seront complètement fonctionnalisées. D'ailleurs, un excès de l'amine peut causer l'aminolyse du groupe xanthate. La purification du produit final ne peut pas être faite par précipitation, car le CTax-NHS et la *N*-hydroxysuccinimide (sous-produit de la réaction) précipitent dans les mêmes solvants que le bloc PU. A la fin, la purification du produit a été réalisée par chromatographie sur silice avec une colonne courte. D'abord, l'excès de CTax-NHS est rapidement élué de la colonne avec de l'acétate d'éthyle, lequel est incapable de faire migrer significativement le PU sur la colonne. Ensuite, le solvant doit être changé vers le THF, capable de bien faire éluer le bloc PU, tandis que la *N*-hydroxysuccinimide reste retenue par la silice.

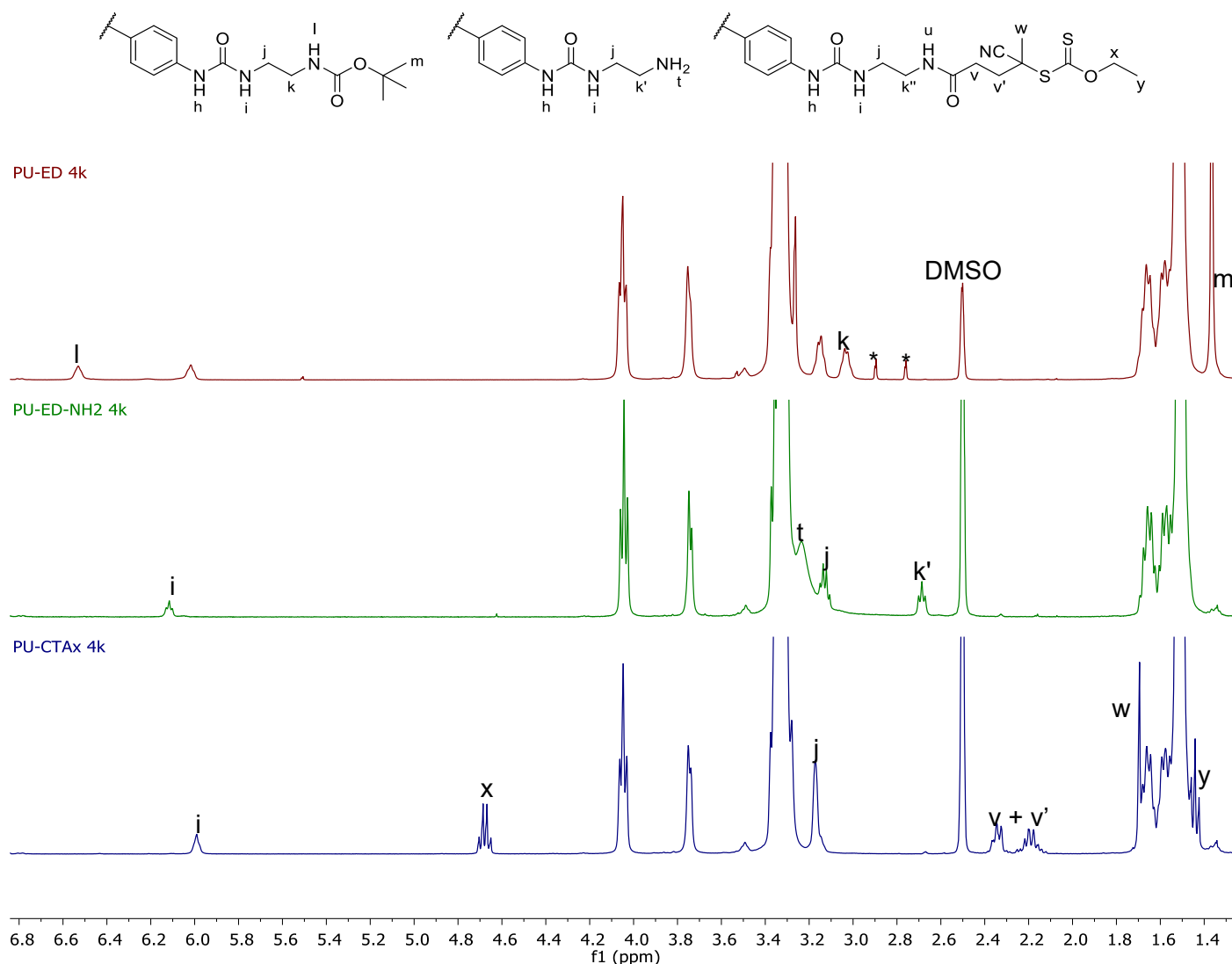


Figure 4.38 Comparaison des spectres ¹H RMN d'un PU-ED 4k avec un PU-ED-NH₂ 4k et un PU-CTAx 4k, ainsi que l'attribution des pics modifiés ou introduits pendant les réactions de déprotection et couplage. Les spectres ont été obtenus dans un mélange 1:1 en volume de CDCl₃ et DMSO-d₆. Seulement la zone où des changements importants ont

lieu est affichée pour aider à la visualisation. Les pics marqués avec un astérisque correspondent à des traces de DMF. Les protons rotulés sur les structures, mais qui ne sont pas attribués dans les spectres ont leur signal soit en dehors de l'échelle, soit superposé avec d'autres signaux plus intenses.

La Figure 4.38 présente une comparaison entre le spectre ^1H RMN d'un PU-ED 4k avec le bloc PU après déprotection de l'amine terminale et après fonctionnalisation avec le CTax-NHS pour obtenir un bloc PU-CTAx 4k. Pour l'étape de déprotection, il est évident que la disparition du pic correspondant au groupe *t*-Bu (hydrogènes *m*), ainsi que le signal du N-H du groupe Boc (hydrogène *l*), indique la déprotection complète des extrémités de la chaîne. Le signal du groupe méthylène voisin de l'amine (hydrogènes *k'*), à son tour, a son déplacement chimique réduit par rapport à l'amine protégée (hydrogènes *k*). Il y a également l'apparition d'un pic large vers 3,23 ppm que nous avons attribué à l'amine (hydrogènes *t*).

Pour le couplage du CTax à l'extrémité des blocs PU, on voit apparaître les pics correspondants à l'agent de transfert. La disparition des pics *t* et *k'* indique que la fonctionnalisation est complète, tandis que les intégrations des pics correspondants à l'agent de transfert indiquent que seulement la formation de l'amide a eu lieu, et non l'aminolyse du xanthate. Les hydrogènes *x* sont particulièrement intéressants. Ce quadruplet, centré à 4,68 ppm, est bien isolé d'autres signaux et permet d'estimer la masse molaire moyenne du PU-CTAx avec l'expression :

$$M_n = 2 \times (M_{\text{CTAx-OH}} - M_{\text{H}_2\text{O}}) + \frac{2 \times I_{3,75 \text{ ppm}}}{I_{4,68 \text{ ppm}}} M_{\text{MDI}} + \frac{I_{4,04 \text{ ppm}}}{I_{4,68 \text{ ppm}}} M_{\text{PTMO}} \quad (4.7)$$

où *I* est l'intégration du pic centré à la position indiquée en indice et *M* est la masse molaire de l'ingrédient indiqué en indice. Comme dans les équations précédentes, dans cette expression on estime que les chaînes sont linéaires et complètement fonctionnalisées avec le CTAx.

Tableau 4.6 Masses molaires et dispersités des blocs PU-CTAx synthétisés comparés aux mêmes paramètres des respectifs blocs PU-ED précurseurs.

Taille nominale du bloc PU	PU-ED		PU-CTAx	
	Mn ^a (kDa)	Đ ^b	Mn ^a (kDa)	Đ ^b
4k	4,5	1,9	5,8	2,3
10k	10,0	1,9	12,7	2,1

^a Calculé par RMN; ^b Calculé par GPC

Le Tableau 4.6 présente les masses molaires moyennes calculées par RMN et les dispersités mesurées par GPC pour les PU-CTAx en comparaison aux blocs PU-ED utilisés comme précurseurs. Dans les deux cas, tous les deux paramètres augmentent sensiblement.

Concernant l'augmentation des masses moyennes, les groupes CTax ont une masse moléculaire plus élevée que celle des groupes Boc, mais cette différence est trop faible pour expliquer les hausses observées (le changement des groupes terminaux résulterait en une augmentation d'environ 200 Da) et plusieurs autres raisons peuvent contribuer. D'abord, on a changé les pics de référence pour le calcul de la masse en RMN. Le nouveau pic de référence représente une quantité totale d'hydrogènes inférieure à celle d'avant (4H par chaîne pour les PU-CTAx et 18H par chaîne pour les PU-ED). Ainsi, le calcul des masses devient plus sensible à des petits changements sur l'intégration des pics plus grands. Il est également possible qu'une petite portion des chaînes n'ait pas été déprotégée ou a eu l'extrémité amine alkylée par des carbocations *tert*-butyle, résultant en une masse moyenne surestimée. En tout cas, même si les différences par rapport aux précurseurs sont significatives, elles ne représentent qu'une variation d'une ou deux répétitions des deux monomères (chaque paire ajoute 1,25 kDa à la chaîne), donc cette variation est encore acceptable.

La hausse de la dispersité pourrait être la conséquence de la dégradation de la chaîne pendant le processus de déprotection des groupes Boc. L'étape plus probable d'induire une dégradation serait la précipitation du PU dans la solution aqueuse de NaOH 0,1 M, où on pourrait avoir de l'hydrolyse. Notre polyuréthane utilise un macrodiol de type polyéther, donc les sites préférentiels pour l'hydrolyse seraient les groupes uréthanes.⁵⁴⁻⁵⁶ Si c'était le cas, on devrait avoir une réduction au lieu d'une hausse de la masse moyenne des chaînes calculée par RMN, puisque les hydrogènes du groupe méthylène voisin à l'uréthane (hydrogènes c) sont utilisés dans le calcul.

Boffito *et al.* décrivent une légère augmentation de la dispersité de leur polyuréthane après déprotection des groupes Boc dans des conditions similaires aux nôtres.⁵⁷ Ils ont attribué la hausse de dispersité à l'hydrolyse acide du PEG présent dans la structure de leur polyuréthane, possiblement à cause de la présence d'eau dans le TFA. L'hydrolyse des groupes éther pourrait expliquer notre situation, mais elle est peu probable. Non seulement les groupes uréthanes sont plus sensibles à l'hydrolyse que les éthers, mais la quantité d'eau dans la réaction doit être très faible, les conditions de la déprotection sont douces et notre polyéther est beaucoup moins hydrophile que le PEG (il a été observé que le PEG s'hydrolyse préférentiellement en comparaison au PPO, plus hydrophobe, pour des copolymères tribloc PEG-PPO-PEG).^{58,59}

Nous avons réalisé le protocole de déprotection et purification avec le bloc PU-ED 10k DMF, sans le fonctionnaliser avec l'agent de transfert xanthate. L'analyse par RMN n'a pas montré des différences significatives sur le ratio entre PTMO et MDI sur la chaîne, indiquant que les uréthanes restent essentiellement intacts pendant tout le processus. L'analyse par GPC n'a pas montré des différences significatives sur la dispersité non plus.

Ainsi, l'augmentation de la dispersité est probablement due à la présence des groupes xanthate à l'extrémité des chaînes. Probablement, leur présence change l'indice de réfraction du bloc PU, avec un impact plus significatif sur les chaînes plus courtes. Ces dernières donneraient ainsi un signal proportionnellement plus intense qu'avant, et la distribution des tailles de chaîne calculée à partir du chromatogramme aurait plus de chaînes courtes que le précurseur. La conséquence serait une réduction plus importante de la valeur de M_n que de M_w , donnant une dispersité plus élevée que pour le polymère précurseur.

Malheureusement, nous n'avons pas eu le temps de réaliser la polymérisation RAFT de la PVP, car nous avons décidé de prioriser l'étude des copolymères PU-PEG, puisque le PEG est le polymère de référence pour la création de surfaces antiadhésives. Cependant, des travaux dans la littérature sur la polymérisation RAFT de la PVP peuvent nous guider sur les conditions à utiliser.

Pound *et al.* ont étudié en détails la polymérisation RAFT de la NVP avec des agents de transfert de chaîne *O*-éthylxanthate.^{50,52} Afin d'éviter des réactions parallèles (par ex. dimérisation ou hydratation de la NVP, élimination ou hydrolyse du xanthate...) la réaction doit être réalisée à des températures relativement faibles (≤ 60 °C), dans un milieu relativement anhydre et avec des agents ne portant pas de groupes OH. La polymérisation est mieux contrôlée (dispersité plus faible) quand faite en utilisant le monomère comme solvant, mais la conversion doit être maintenue en dessous de 60%.⁵⁰ Dans notre cas, il est plus intéressant d'avoir des conversions plus élevées pour le contrôle de la masse moyenne des chaînes obtenues, donc il est nécessaire de diluer le milieu avec un solvant. Le THF semble être un bon candidat, étant capable de solubiliser le bloc PU et même le PVP si ce dernier est court et anhydre.

L'élimination des groupes xanthate peut être réalisée de plusieurs façons. Comme discuté précédemment, l'alternative plus sûre en termes de possibles réactions parallèles serait la réduction radicalaire, comme fait par Aroua *et al.* Spécifiquement pour la PVP, une alternative intéressante serait l'hydrolyse à 40 °C et en pH neutre. Sous ces conditions, Pound *et al.* ont observé l'élimination

quantitative des groupes xanthates, remplacés par des hydroxyles au lieu des thiols.⁵¹ Cette alternative serait plus simple que la réduction radicalaire, mais il faudrait s'assurer que les extrémités hydroxyles ne soient pas converties en aldéhydes pendant un éventuel traitement thermique.

4.3.5 Préparation d'un polyuréthane portant un agent de transfert de chaîne pour la polymérisation du PSBMA

Etant un méthacrylate, le SBMA appartient à la classe des monomères « plus actifs », rendant nécessaire un groupe capable de stabiliser le radical intermédiaire pour avoir un bon contrôle de la polymérisation. Ainsi, les CTA utilisés pour la polymérisation RAFT des MAMs sont normalement des trithiocarbonates (Z = thioalkyle) ou des dithioesters aromatiques (Z = aryle). Une variété raisonnable d'agents de transfert portant ces groupes est disponible commercialement, y inclus une version portant une fonction alcool primaire (Figure 4.39).

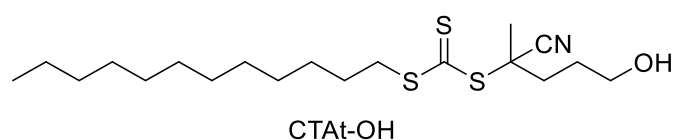


Figure 4.39 Structure de l'agent de transfert de chaîne commercial trithiocarbonate portant une fonction alcool (CTAt-OH).

Cet agent de transfert, désormais dénommé CTAt-OH (le t faisant référence à la fonction trithiocarbonate), est bien adapté à nos besoins. Le groupe alcool primaire permet le couplage à l'extrémité du bloc PU pendant sa synthèse, comme décrit précédemment pour la préparation des blocs PU-ED et PU-IPA et pour la synthèse des copolymères PU-PEG. D'ailleurs, la fonction trithiocarbonate, même si moins active qu'un dithioester aromatique,^{60,61} a l'avantage d'être moins sensible à l'hydrolyse et à la décomposition causée par des acides de Lewis,^{62,63} étant toujours capable de contrôler la polymérisation du PSBMA.⁶⁴⁻⁶⁶

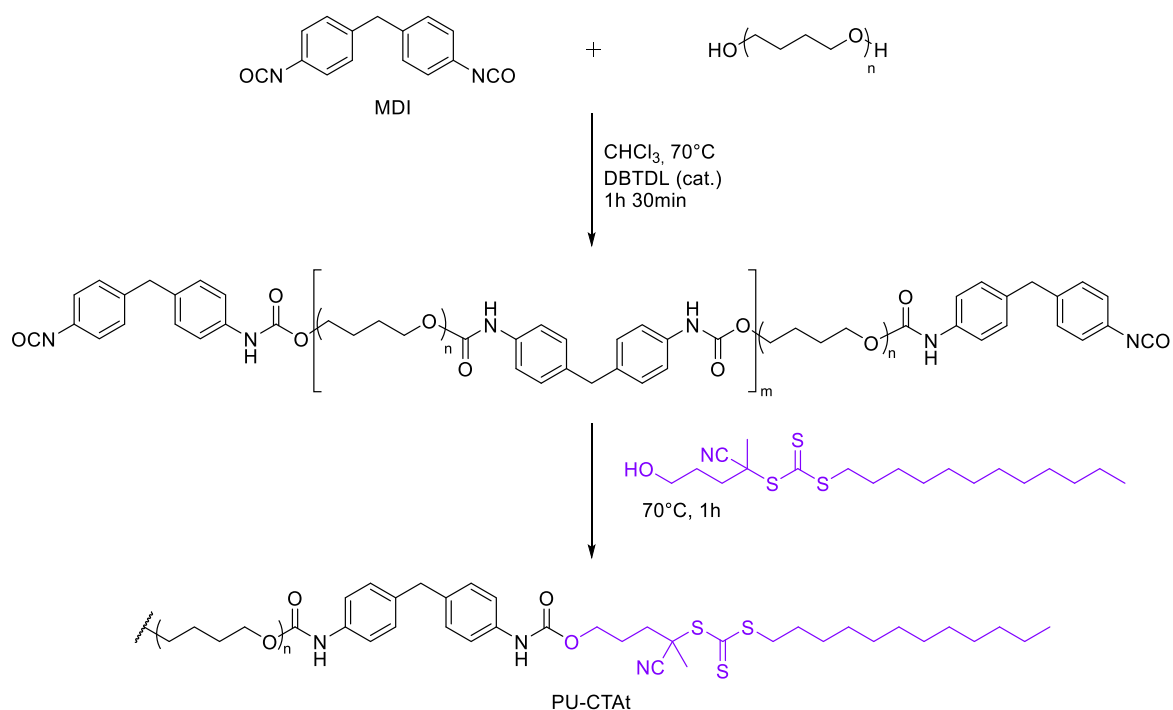


Figure 4.40 Voie de synthèse et conditions réactionnelles utilisées pour préparer les blocs PU-CTAt.

La synthèse des blocs PU portant l'agent de transfert trithiocarbonate est beaucoup plus simple que celle des blocs PU-CTAx. Le CTAt a été utilisé comme le groupe terminal dans la préparation des blocs PU selon le protocole établi dans la section 4.1.2 (Figure 4.40) et les polymères obtenus ont été analysés par RMN et GPC.

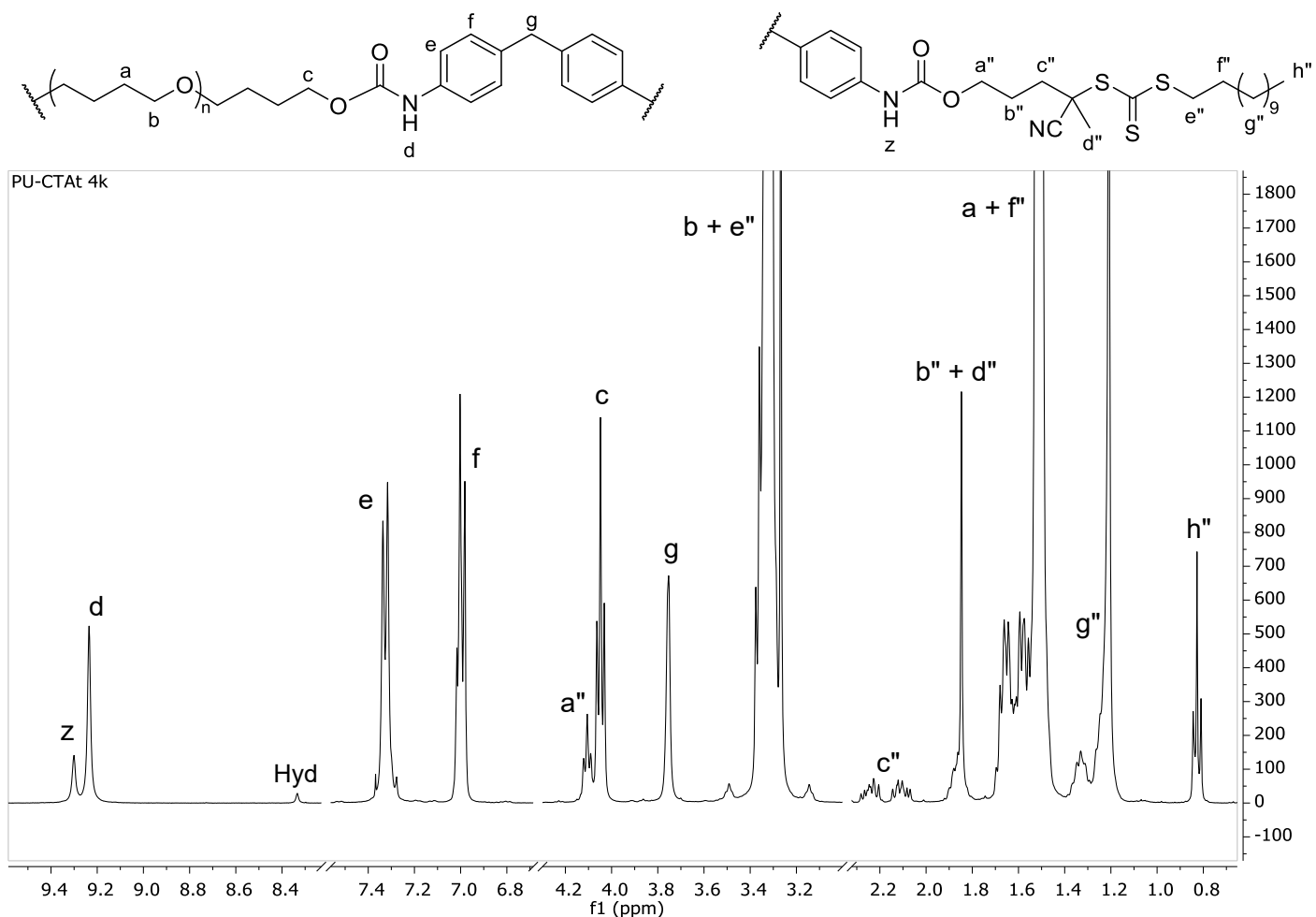


Figure 4.41 Spectre ^1H RMN du PU-CTAt 4k avec l'attribution des pics. Le pic Hyd représente l'urée formée après l'hydrolyse du MDI. Le spectre a été obtenu dans un mélange 1:1 en volume de CDCl_3 et $\text{DMSO}-d_6$. Les pics des solvants (8,03 ppm pour CDCl_3 et 2,50 ppm pour $\text{DMSO}-d_6$) ont été omis pour aider à la visualisation.

La Figure 4.41 présente le spectre ^1H RMN obtenu pour le PU-CTAt 4k. L'incorporation de l'agent de transfert de chaîne est évidente par le pic du groupe uréthane formé (hydrogène z), ainsi que par le triplet centré à 4,11 ppm, correspondant au méthylène voisin à l'uréthane (hydrogènes a''). Normalement, ce serait ce dernier signal qu'on utiliserait pour calculer M_n du polymère, puisque la masse ne serait pas impactée par un éventuel excès de CTAt-OH. Toutefois, pour les blocs PU-CTAt le signal des protons a'' est trop proche du pic des protons c, augmentant l'incertitude sur les intégrations. Comme les spectres ne montrent pas de signes qu'un excès de CTAt-OH est présent dans les produits, le pic des protons h'' peut être utilisé comme référence.

Ainsi, M_n peut être calculé par l'expression suivante :

$$M_n = 2 \times M_{\text{CTA-OH}} + \frac{3 \times I_{3,75 \text{ ppm}}}{I_{0,83 \text{ ppm}}} M_{\text{MDI}} + \left(\frac{3 \times I_{4,00-4,15 \text{ ppm}}}{2 \times I_{0,83 \text{ ppm}}} - 1 \right) M_{\text{PTMO}} \quad (4.8)$$

où I est l'intégration du pic centré à la position indiquée en indice (ou de l'intervalle, dans le cas de $I_{4,00-4,15 \text{ ppm}}$) et M est la masse molaire de l'ingrédient indiqué en indice. Comme les équations précédentes, dans cette expression on estime que les chaînes sont linéaires et complètement fonctionnalisées avec le CTAt. Le Tableau 4.7 présente les masses moyennes et les dispersités calculés pour les blocs PU-CTAt. Toutes les valeurs sont comparables à celles obtenues pour les blocs PU avec d'autres terminaisons.

Tableau 4.7 Masses molaires et dispersités des blocs PU portant un agent de transfert de chaîne trithiocarbonate aux extrémités.

Bloc PU	Mn ^a (kDa)	Đ ^b
PU-CTAt 4k	5,2	1,7
PU-CTAt 10k	12,2	1,8

^a Calculé par RMN; ^b Calculé par GPC

Comme pour la PVP, nous avons priorisé l'étude des copolymères PU-PEG, donc nous n'avons pas eu le temps de réaliser les polymérisations RAFT pour préparer les copolymères PU-PSBMA. Nous avons pourtant réalisé quelques tests préliminaires pour mieux cibler les conditions de polymérisation.

Même si les polymérisations RAFT peuvent être réalisées en milieux hétérogènes (par ex. polymérisation en surface ou en émulsion), dans notre cas, il est préférable de la réaliser en solution pour assurer une composition homogène des chaînes. La polymérisation devra donc être réalisée dans un alcool fluoré. Nos tests préliminaires ont montré que l'héxafluoroisopropanol (HFIP) est un solvant mieux adapté pour la polymérisation que le trifluoroéthanol (TFE), probablement car l'HFIP, moins polaire, est un meilleur solvant pour la chaîne grasse à l'extrémité du CTAt (par exemple, le CTAt-OH est complètement soluble dans l'HFIP à température ambiante, mais peu soluble dans le TFE).

La chaîne grasse à l'extrémité du polymère devra obligatoirement être éliminée après la polymérisation, afin d'éviter qu'elle empêche l'auto-assemblage ou qu'elle masque les propriétés antiadhésives du PSBMA en surface. Cela implique l'élimination de l'agent de transfert. Comme discuté dans la section 4.3.3, la méthode idéale pour enlever le CTA serait la réduction radicalaire, mais l'aminolyse pourrait être utilisé dans un premier moment pour des tests rapides.

4.4 Synthèse de traceurs deutérés

Comme mentionné dans le Chapitre 3, nous avons décidé de préparer des blocs PU deutérés pour servir comme des traceurs pour des tests de migration en IR, ainsi que pour des analyses de surface commeToF-SIMS.

Les deux composants des blocs PU (MDI et PTMO) peuvent être obtenus en versions deutérées. Le MDI deutéré (MDI- d_{10}) a l'avantage d'être disponible commercialement, mais son coût est trop élevé par rapport aux quantités dont on aurait besoin pour nos synthèses. Le PTMO deutéré (d -PTMO), à son tour, peut être préparé par polymérisation du THF- d_8 . Même si l'utilisation du d -PTMO demande une étape de synthèse supplémentaire par rapport au MDI- d_{10} , son utilisation est avantageuse, car elle permet d'avoir une plus grande quantité de deutérium par chaîne de polyuréthane.

Nous avons donc étudié des conditions nous permettant de polymériser le THF de façon contrôlée pour avoir un PTMO de taille comparable à celle de la version commerciale utilisée jusqu'ici – c'est-à-dire avec M_n autour de 1000 Da. Ces conditions ont ensuite été appliquées sur le THF- d_8 pour préparer le d -PTMO.

4.4.1 Synthèse du PTMO : La polymérisation du THF

Comme mentionné précédemment, le PTMO est préparé à partir de l'ouverture de cycle du THF. Cependant, au contraire d'autres polyéthers comme le PEG et le PPO, normalement préparés par ouverture de cycle anionique des respectifs époxydes,⁶⁷ le THF polymérise uniquement au travers d'un mécanisme cationique.⁶⁸

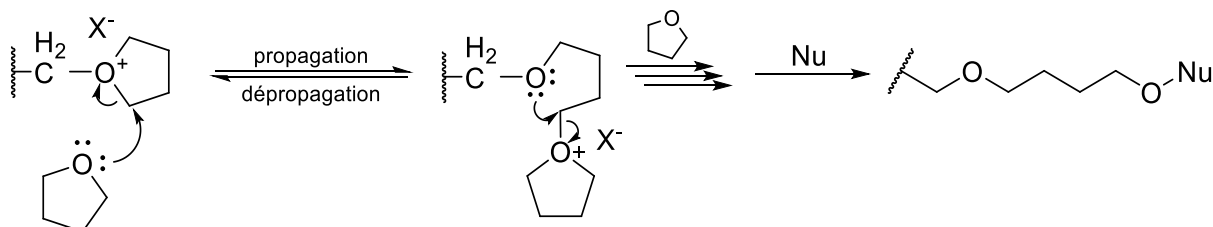


Figure 4.42 Mécanisme de la polymérisation cationique du THF avec la terminaison par une espèce nucléophile.

L'espèce qui se propage dans la polymérisation du THF est un ion oxonium tertiaire du monomère. La propagation est le résultat de l'attaque nucléophile par l'oxygène du monomère sur un carbone en position alpha de l'oxygène positif (Figure 4.42).⁶⁸ À tout moment, un contre-ion (X^-) est présent pour assurer la neutralité de charges, mais il ne peut pas être un bon nucléophile. Si le contre-ion est nucléophile (par ex. un chlorure) il attaque de façon irréversible l'oxonium tertiaire, terminant la propagation de la chaîne. Les anions dont la paire ionique est stable sont normalement des ions complexes tels que SbF_6^- , AsF_6^- , PF_6^- , $SbCl_6^-$ et BF_4^- , ou des anions dont l'attaque nucléophile sur l'oxonium est réversible, tels que $CF_3SO_3^-$, FSO_3^- et ClO_4^- .⁶⁹ En revanche, une espèce nucléophile peut être utilisée pour terminer la réaction (Figure 4.42), résultant en des chaînes de PTMO portant des groupes terminaux variés⁷⁰⁻⁷⁵ ou même en des copolymères.⁷⁶⁻⁷⁹

L'oxygène du THF n'est pas le seul capable d'attaquer l'ion oxonium. Les atomes d'oxygène dans la chaîne peuvent également réagir avec le centre actif, libérant le monomère ou des oligomères cycliques selon la position relative de l'atome qui fait l'attaque nucléophile. Les oxygènes dans la chaîne sont moins nucléophiles que celui du THF monomérique, donc la propagation de la chaîne est normalement favorisée.⁶⁹ Cependant, la réaction de dépropagation fait que la polymérisation du THF soit, en effet, réversible, ayant une certaine concentration de monomère où l'équilibre est atteint. La concentration de monomère à l'équilibre est contrôlée principalement par la température, rendant possible l'obtention de conversions plus élevées à des températures plus faibles.⁶⁸ Ainsi, pour minimiser la formation d'oligomères cycliques et la dépropagation, il est préférable de faire la réaction avec des températures et conversions faibles.

La polymérisation du THF est amorcée au travers de la formation d'un premier ion oxonium du monomère, normalement utilisant des acides de Lewis (par ex. BF_3 , PF_5 , $SbCl_5$) ou des acides protoniques forts (par ex. H_2SO_4 , HSO_3F ou $HClO_4$).⁶⁷ Il est également possible d'amorcer la réaction au travers de l'alkylation ou acylation du THF avec des agents comme des esters et anhydrides de superacides (par ex. acide trifluorométhanesulfonique).⁶⁹ Normalement, le groupe qui est ajouté à l'oxygène du THF pour former l'ion oxonium va constituer la terminaison dans l'extrémité α de la chaîne, étant la fonction de la terminaison ω déterminée par la terminaison de la polymérisation.

Dans notre cas, nous voulons obtenir du PTMO diol, permettant de former les alcools par terminaison de la réaction avec de l'eau. L'amorceur qui nous a semblé mieux adapté pour nos besoins était l'anhydride trifluorométhanesulfonique (Tf_2O , aussi connu comme anhydride triflique). Utilisé par la

première fois par Smith et Hubin,⁸⁰ les chaînes produites utilisant le Tf_2O ont les deux extrémités actives vis-à-vis la polymérisation, donnant des PTMOs avec deux groupes terminaux identiques. Comme mentionné dessus, les anions triflate sont capables d'attaquer l'ion oxonium pour former un ester triflique, mais cette réaction est réversible (Figure 4.43). L'ester triflique est lui-même capable de propager la chaîne, mais beaucoup plus lentement que l'ion oxonium,⁸¹ pouvant mener à un PTMO avec une distribution bimodale. Cependant, D'Haese et Goethals ont reporté qu'avec une concentration élevée de THF les distributions obtenues sont monomodales. Les mêmes auteurs ont également reporté que des PTMO avec des masses moléculaires prévisibles et faibles dispersités peuvent être préparés utilisant le Tf_2O .⁷⁰ D'autres avantages de cet amorceur sont la simplicité de la polymérisation et le fait qu'elle peut être réalisée sans besoin d'un solvant diluent – on peut donc pousser la réaction jusqu'à des conversions plus élevées et la purification est plus simple, avec possibilité de récupérer le THF en excès.

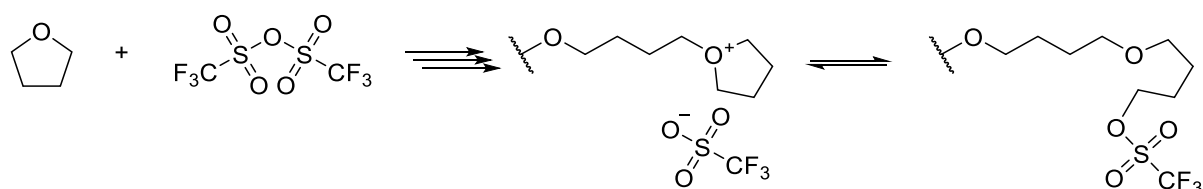


Figure 4.43 Polymérisation du THF utilisant de l'anhydride triflique comme amorceur. Les extrémités de chaînes en croissance sont en équilibre entre la forme d'une paire ionique et d'un ester triflique.

En principe, les acides protoniques seraient aussi adaptés à notre objectif, car dans leur cas la polymérisation commence au travers de la protonation du THF, produisant une extrémité alcool. Cependant, l'alcool produit est lui aussi réactif envers l'ion oxonium, résultant en oligomères cycliques ou en réactions de couplage entre les chaînes, formant rapidement des chaînes avec masses moléculaires élevées.^{69,82,83}

4.4.2 Etude sur les conditions de polymérisation du THF

Nous avons décidé d'utiliser l'anhydride triflique comme amorceur pour la polymérisation du THF. Ce n'est pas notre objectif que de faire une caractérisation détaillée de la cinétique ou des mécanismes de la polymérisation – ces aspects ont déjà été étudiés par d'autres auteurs.^{70,80} Nous voulons définir des conditions réactionnelles nous permettant d'obtenir un PTMO diol de taille moyenne 1000 g/mol de façon contrôlée et reproductible, pour ensuite les appliquer au THF- d_8 et ainsi préparer un PTMO deutéré donnant accès à des blocs polyuréthanes deutérés analogues aux versions hydrogénées étudiées jusqu'ici dans ce chapitre.

Pendant les études sur les conditions de polymérisation, les masses molaires moyennes en nombre ont été calculées par RMN. La Figure 4.44 présente le spectre ^1H RMN du PTMO 2000 g/mol commercial, un diol comme celui que l'on veut préparer. On y observe que le groupe méthylène voisin à l'alcool (hydrogènes j'') a un signal assez déplacé des méthylènes voisins aux groupes éther (hydrogènes l''), pouvant être utilisés pour signaler les extrémités de chaîne. Les hydrogènes des hydroxyles sont également visibles sur le spectre. Eventuellement, il est possible d'observer le couplage entre les hydrogènes OH et ceux du méthylène voisin, comme on peut le voir dans le spectre. Dans ce cas, le pic des hydrogènes j'' apparaît comme un quadruplet. Cependant, normalement l'échange des protons sur l'alcool résulte en découplage des signaux et les hydrogènes j'' apparaissent comme un triplet.

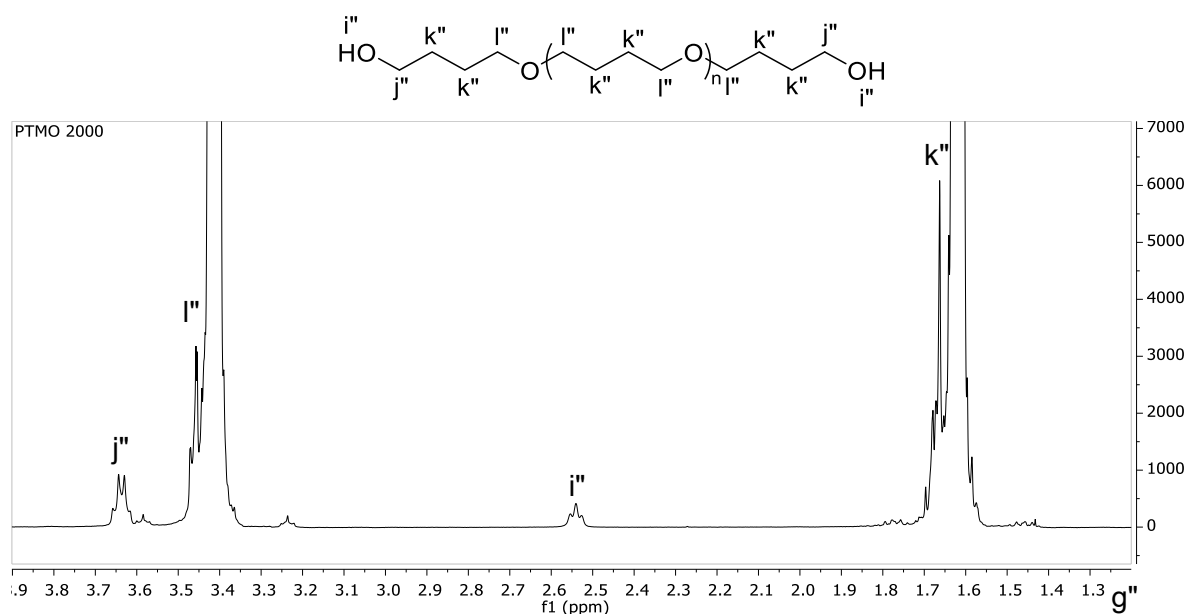


Figure 4.44 Spectre ^1H RMN du PTMO 2000 commercial avec l'attribution des pics. Le spectre a été obtenu dans CDCl_3 .

Avec les pics décrits, on peut calculer la taille du PTMO utilisant l'expression :

$$M_n = 18 + \left(\frac{I_{3,3-3,5 \text{ ppm}}}{I_{3,64 \text{ ppm}}} + 1 \right) M_{\text{THF}} \quad (4.9)$$

où I est l'intégration du pic centré à la position indiquée en indice (ou de l'intervalle, dans le cas de $I_{3,3-3,5 \text{ ppm}}$) et M_{THF} est la masse molaire du THF. Comme dans les équations précédentes, on assume que les chaînes sont linéaires et complètement terminées par des alcools. Il est préférable d'utiliser les hydrogènes l'' dans le calcul car l'eau résiduelle dans le solvant peut fausser l'intégration des hydrogènes k'' .

Le travail de D'Haese et Goethals a été notre point de départ pour définir les conditions de polymérisation.⁷⁰ Les auteurs ont observé une relation linéaire entre la masse moléculaire et la conversion pour la polymérisation à 25 °C avec plusieurs concentrations d'anhydride triflique. Parmi leurs conditions, celle qui donnerait le PTMO 1000 g/mol en plus grand rendement (i.e. la condition où cette masse est atteinte avec la conversion la plus élevée) est l'utilisation de l'amorceur à 0,12 mol/L ($[\text{THF}]/[\text{Tf}_2\text{O}] \approx 100$).

Afin d'avoir un rendement plus élevé, nous avons essayé la polymérisation à 20 °C utilisant des quantités plus élevées d'anhydride ($[\text{THF}]/[\text{Tf}_2\text{O}] = 50$ et $[\text{THF}]/[\text{Tf}_2\text{O}] = 25$). Dans les deux cas, la conversion a augmenté très rapidement et des masses moléculaires trop élevées ont été obtenues même pour des temps de réaction faibles. Par exemple, avec $[\text{THF}]/[\text{Tf}_2\text{O}] = 25$ un PTMO avec $M_n = 1960$ Da a été obtenu après seulement une minute de réaction. Non seulement un temps de réaction aussi court pose des risques de variations importantes de la masse moléculaire avec des petites variations du temps de réaction, les conversions élevées rapidement atteintes peuvent mener à des réactions de transfert en quantités non-négligeables et à une perte de contrôle sur la taille des chaînes. Il est donc utile de refroidir la réaction non seulement pour la ralentir et permettre un meilleur contrôle de la taille au travers du temps de polymérisation, mais aussi pour éviter les réactions de transfert et dépolymérisation.

Pomel *et al.* ont également utilisé des températures plus faibles pour améliorer le contrôle de la polymérisation.⁷⁸ Les auteurs ont rapporté avoir obtenu du PTMO 1000 g/mol avec faible dispersité

après 15 minutes de réaction à -15 °C utilisant l'anhydride triflique à 0,37 mol L⁻¹ ([THF]/[Tf₂O] ≈ 32). Nous avons décidé de reproduire ces conditions, avec un léger changement de la température vers -13 °C (température de fusion de l'éthylène glycol, utilisé pour le bain froid).

Ces conditions ont initialement été utilisées partant de moins de 2 g de THF, et du PTMO autour de 1000 Da a été obtenu après environ 12 minutes. Considérant la quantité d'amorceur ajoutée, la taille ciblée correspond à environ 40% de conversion du monomère. Ainsi, pour obtenir une quantité suffisante pour la préparation des blocs polyuréthanes il est nécessaire de réaliser la polymérisation partant d'une masse plus élevée de THF. Cependant, quand les mêmes conditions (température, temps de réaction et quantité d'amorceur) ont été utilisées à une échelle plus grande (autour de 10 g de THF), des PTMOs plus grands ont été obtenus, avec une grande variation des valeurs de M_n entre les deux essais réalisés (1270 Da pour le premier essai et 1780 Da pour le deuxième). Nous pensons que cette perte de contrôle à plus grande échelle est due à une perte de contrôle momentanée sur la température lors de l'ajout de l'amorceur. Avant la réaction, seulement le THF a été refroidi à la température de polymérisation, étant l'anhydride triflique maintenu à température ambiante pour éviter la condensation d'eau pendant son transfert. Au moment de l'ajout, non seulement l'amorceur est à une température plus élevée, la polymérisation libère aussi de la chaleur. Notre hypothèse est qu'à -13 °C cette chaleur n'est pas dispersée assez rapidement quand une quantité plus élevée de THF est utilisée, résultant en des profils de température non-reproductibles pendant les premiers moments de la polymérisation, mais qui durent assez longtemps pour impacter significativement la masse moléculaire du produit obtenu.

La polymérisation a été refaite avec la même quantité d'amorceur, mais à une température plus basse (-20 °C), pour vérifier si on récupère le contrôle sur la réaction même pour une quantité plus élevée de THF. Des aliquots ont été collectés au long de la réaction et le PTMO résultant a été analysé par RMN pour vérifier comment la masse moléculaire du polymère varie en fonction du temps de polymérisation (Figure 4.45).

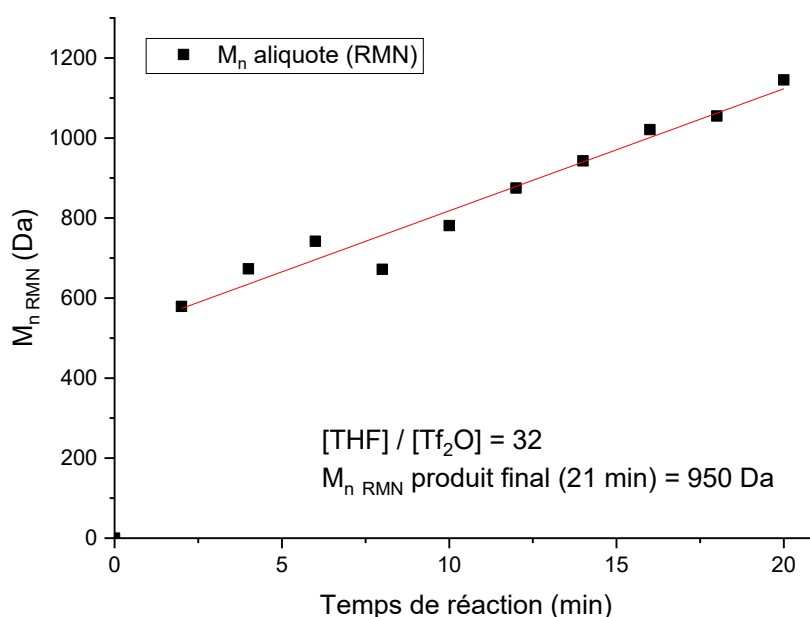


Figure 4.45 Masses moléculaires calculées par ¹H RMN pour la polymérisation du THF avec de l'anhydride triflique à -20 °C partant d'environ 10 g de monomère.

Initialement, il semble que les chaînes se propagent très rapidement pendant les 2 premières minutes, avec une réduction de la vitesse de croissance après. Le protocole employé ne permet pas de distinguer si cette augmentation rapide est effectivement un effet cinétique (par ex. variation

thermique à cause de la température de l'amorceur, amorçage rapide suivi par ralentissement à cause de la consommation du monomère, etc.) ou si la taille moyenne des chaînes à des temps courts a été faussée par le traitement des aliquotes – la polymérisation a été arrêtée dans l'eau, puis le PTMO a été extrait une fois avec du dichlorométhane, donc il est possible que les chaînes plus longues soient sur-représentées dans les échantillons. De toute façon, on observe qu'après 10 min la masse moléculaire varie linéairement avec le temps. Cette variation linéaire suggère que la réaction avance de façon contrôlée, au moins après un certain temps. Rigoureusement, le contrôle sur la polymérisation devrait être vérifié au travers d'un graphique de M_n vs. Conversion, mais le protocole que nous avons utilisé ne permet pas une vérification précise de la conversion. Comme mentionné antérieurement, ce n'est pas notre objectif de caractériser la cinétique de polymérisation, donc si les données collectées permettent d'établir le temps de réaction nécessaire pour obtenir de PTMO à la taille ciblée de manière reproductible, ils sont suffisants.

La réaction a été terminée avec de l'eau après 21 minutes, le PTMO a été extrait avec dichlorométhane et analysé par RMN (échantillon S1 du Tableau 4.8). La masse moyenne calculée pour le produit final était de 950 Da, significativement en dessous de la valeur obtenue pour l'aliquote collectée seulement 1 minute avant. L'écart est probablement causé par la différence entre les étapes d'extraction – les aliquotes ont été extraites une seule fois, tandis que le produit final a été extrait 3 fois, donc les chaînes à plus faible masse moléculaire seront plus présentes dans ce dernier. Si on considère que la masse moléculaire du produit final varie avec la même tendance que celle observée pour les aliquotes, on obtient qu'un PTMO de taille 1000 Da doit être obtenu après environ 23 minutes de réaction.

Tableau 4.8 Temps de polymérisation, méthodes de purification, masses moléculaire et dispersités pour les trois essais de polymérisation du THF à -20 °C avec $[\text{THF}]/[\text{Tf}_2\text{O}] = 32$

Echantillon	Temps de polymérisation	Méthode de purification	M_n^{RMN} (Da)	$M_n^{\text{MALDI-ToF}}$ (Da)	\mathcal{D}_M
S1	21 min	Extraction	950	820	1,09
S2	23 min	Précipitation dans eau	1050	930	1,07
S3	25 min	Précipitation dans eau	1080	990	1,07

La polymérisation a été répétée avec les mêmes conditions, étant arrêtée après 23 et 25 min (respectivement échantillons S2 et S3 dans le Tableau 4.8). Dans les deux cas, la masse moyenne calculée par RMN était inférieure à 1100 Da, une démonstration que la polymérisation est reproductible sous ces conditions et que la masse moléculaire du produit est prévisible. Un protocole de purification différent de l'extraction a été essayé pour ces deux échantillons. Après l'arrêt des polymérisations, l'excès de THF non polymérisé a été distillé, étant récupéré sous forme d'un azéotrope avec l'eau – ce dernier peut être séché avec des tamis moléculaires puis réutilisé pour la polymérisation, permettant de maximiser le rendement du solvant deutéré. Après enlever l'excès de THF, le milieu peut être dilué avec de l'eau et refroidi pour précipiter le PTMO.

Les trois PTMO du Tableau 4.8 ont été analysés par spectrométrie de masses MALDI-ToF (de l'anglais *Matrix Assisted Laser Desorption Ionization - Time of Flight*) pour vérifier la distribution des tailles des chaînes, étant les spectres de masses des échantillons S1 et S3 présentés dans la Figure 4.46. Dans les deux cas, on observe des distributions monomodales, avec faibles dispersités ($\mathcal{D}_M < 1,1$ pour tous les polymères analysés). Il est aussi perceptible que pour S3 les chaînes plus courtes donnent un signal proportionnellement moins intense que pour S1. On peut attribuer cette différence à la méthode de purification, puisque les chaînes plus longues précipitent plus facilement. Le fractionnement partiel

des chaînes explique aussi pourquoi la dispersité de S2 et S3 est plus petite que pour S1. Une deuxième conséquence de la différence des distributions est que les masses présentées dans le Tableau 4.8 ne peuvent pas être comparées directement si les méthodes de purification sont différentes. En effet, on peut considérer que les masses calculées pour S2 et S3 sont légèrement surestimées. Pour les trois cas, la masse moyenne calculée par RMN est supérieure à celle calculée par MALDI-ToF, indiquant que la première est surestimée.

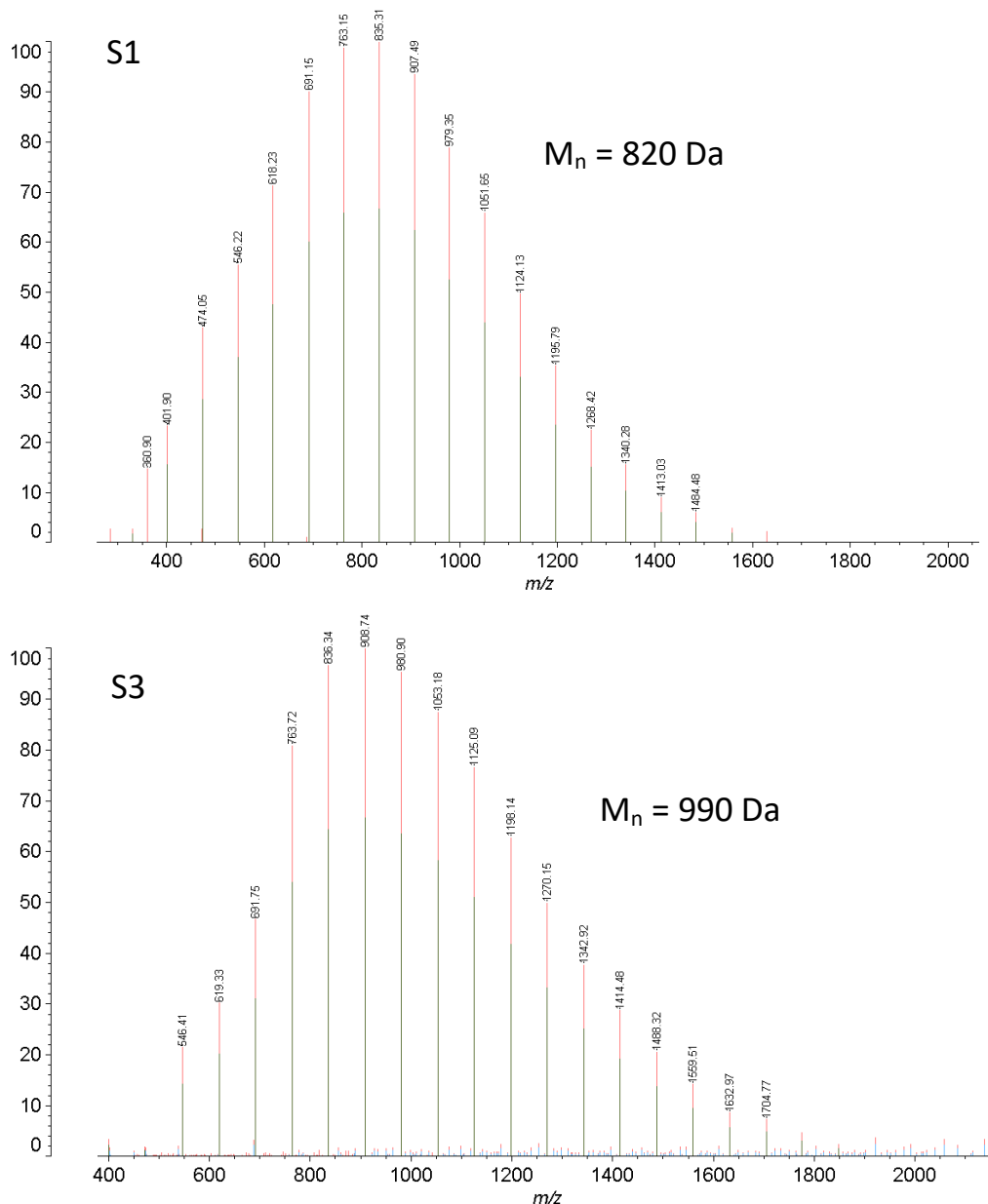


Figure 4.46 Spectres de masse obtenus par MALDI-ToF des PTMO polymérisés à -20 °C, $[THF]/[Tf_2O] = 32$ (voir Tableau 4.8 pour les temps de réaction et méthodes de purification). Les masses présentées dans les spectres sont celles des adduits avec Na^+ .

Le fractionnement du PTMO par précipitation était aussi perceptible sur le rendement des polymérisations. Pour les produits précipités, le rendement était en moyenne de 20%, tandis que pour l'extrait il était d'environ 25%. Ces deux valeurs sont inférieures à la conversion théorique attendue pour la quantité d'amorceur ajoutée, indiquant une efficacité entre 50 et 60% de l'amorçage avec l'anhydride triflique, valeur bien en accord avec celui décrit par Smith et Hubin.⁸⁰

Avec nos résultats, on peut définir que la polymérisation du THF faite à -20 °C et utilisant $[\text{THF}]/[\text{TiF}_2\text{O}] = 32$ donne des oligomères avec masses moyennes contrôlées et faibles dispersités de façon reproductible. Afin d'avoir du PTMO avec environ 1000 Da, un temps de polymérisation entre 25 et 30 min doit être utilisé. L'excès de THF peut être distillé et réutilisé sans que le produit soit impacté, mais il est préférable de purifier le produit par extraction pour maximiser le rendement.

4.4.3 Préparation du PTMO deutéré et synthèse d'un bloc PU deutéré

Nous avons utilisé les conditions de polymérisation définies dans la section 4.4.2 pour polymériser le THF- d_8 et obtenir du PTMO deutéré (d -PTMO). Le d -PTMO a été préparé utilisant un temps de polymérisation de 30 minutes et a été purifié par extraction. Une petite quantité de 4-méthoxyphénol (< 500 ppm) a été ajoutée au produit comme stabilisateur pour éviter sa thermo-oxydation quand il est chauffé en présence d'oxygène.⁸⁴ En effet, nous avons observé que le d -PTMO non stabilisé, normalement un solide blanc ou un liquide incolore, devient fortement jaunâtre quand chauffé à 70 °C à l'air pendant quelques heures. Nous sommes en attente des analyses par MALDI-Tof pour confirmer la taille des chaînes.

Le d -PTMO a été utilisé pour préparer un bloc PU deutéré terminé avec l'agent de transfert de chaîne trithiocarbonate (dPU-CTAt) avec le protocole décrit dans la section 4.3.5. Le spectre ^1H RMN du dPU-CTAt est présenté dans la Figure 4.47, étant comparé à celui du PU-CTAt 4k. Tous les pics correspondants aux groupes méthylènes du PTMO (hydrogènes a , b et c) ont disparu dans le spectre du bloc deutéré, tandis que ceux correspondants au MDI ou au CTAt sont toujours présents. La présence du pic correspondant aux hydrogènes d confirme que le produit deutéré est un polyuréthane, tandis que les signaux des hydrogènes z et a'' confirment que le CTAt est lié aux extrémités de la chaîne. L'absence du signal des hydrogènes c dans le produit deutéré ne permet pas le calcul de la taille du dPU-CTAt 4k avec l'Equation 4.8, mais les intégrations des hydrogènes a'' et g sont très proches à celles du PU-CTAt 4k, donc le bloc polyuréthane deutéré doit avoir une masse moyenne d'environ 5 kDa.

Nous avons donc été capables de synthétiser un PTMO diol deutéré, lequel peut être utilisé pour préparer un bloc PU deutéré, utile comme traceur. Par exemple, le dPU-CTAt 4k décrit ci-dessous a été utilisé pour confirmer par infrarouge la migration de nos blocs PU à l'intérieur de notre substrat polyuréthane (voir Chapitre 3). Un bloc PU deutéré est également utile pour des analyses de surface avec spectrométrie de masses (par ex. ToF-SIMS), permettant de différencier le bloc hydrophobe du copolymère de la matrice et ainsi vérifier comment le copolymère s'organise à la surface de la matrice.

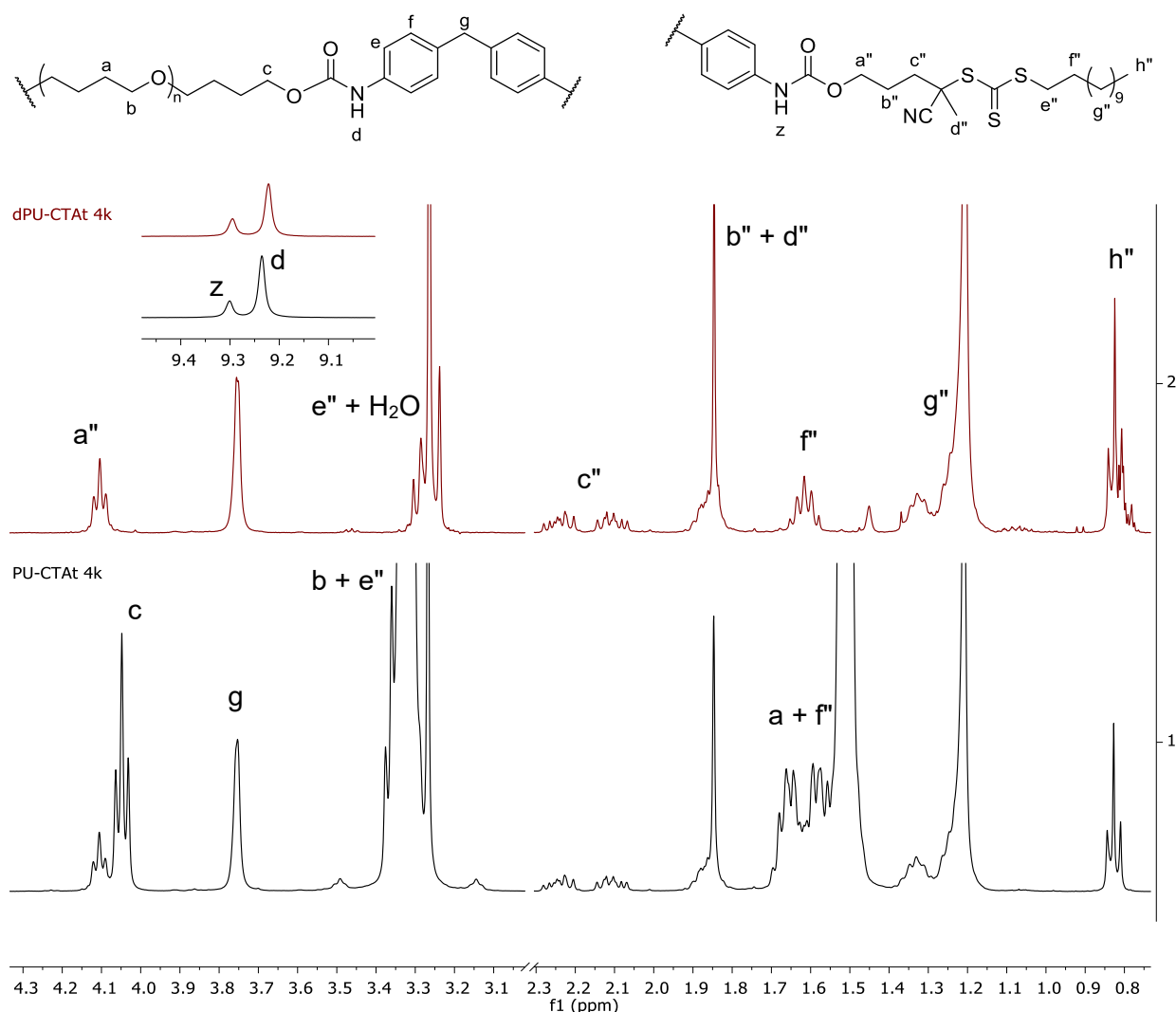


Figure 4.47 Comparaison des spectres ^1H RMN du PU-CTAt 4k préparé avec du PTMO commercial (en bas) et du dPU-CTAt 4k préparé avec le PTMO deutéré (en haut), ainsi que l'attribution des pics. Les spectres ont été obtenus dans un mélange 1:1 en volume de CDCl_3 et DMSO-d_6 . Le pic du solvant (DMSO-d_6 , 2,50 ppm) a été omis et seulement la zone où des changements importants ont lieu est affichée pour aider à la visualisation. Les petits spectres en haut à gauche montrent les pics N-H des mêmes produits. Les protons rotulés sur les structures, mais qui ne sont pas attribués dans les spectres, ont leur signal en dehors de l'échelle.

4.5 Conclusions

Les conditions nécessaires pour la synthèse du polyuréthane choisi comme bloc hydrophobe ont été étudiées. Nous avons réussi à trouver des conditions permettant la synthèse de blocs PU complètement fonctionnalisés aux deux extrémités avec deux tailles différentes (4 kDa et 10 kDa) de façon reproductible. En comparaison à des méthodes décrites dans la littérature, le protocole que nous avons établi présente comme avantages de minimiser l'interférence de l'eau sur la polymérisation et permettre la fonctionnalisation complète des extrémités par réaction avec différents groupes fonctionnels (par ex. amines et alcools), en même temps évitant des réactions parasites. Avec ce protocole, nous avons réussi la synthèse de copolymères tribloc de type ABA portant le polyuréthane comme bloc central et des chaînes de PEG aux extrémités. Quatre variations de copolymère PU-PEG

ont été préparées par combinaison de deux tailles du bloc PU (4 kDa et 10 kDa) et deux tailles de PEG (2 kDa et 5 kDa).

Nous avons également été capables de préparer des blocs PU terminés par des agents de transfert de chaîne permettant la synthèse de copolymères triblocs par polymérisation radicalaire. Deux types de PU-CTA ont été préparés. Le premier présente une fonction *O*-éthylxanthate à l'extrémité pour contrôler la polymérisation de la PVP. Le deuxième PU-CTA porte une fonction trithiocarbonate pour permettre la polymérisation du PSBMA. Malheureusement, nous n'avons pas eu de temps pour réaliser les polymérisations radicalaires.

La préparation de blocs polyuréthanes deutérés, utiles comme traceurs en infrarouge et en spectrométrie de masses, a également été effectuée. La polymérisation du THF a été étudiée et les conditions capables de produire un PTMO avec une masse moyenne d'environ 1000 Da ont été déterminées. Ces conditions ont été utilisées pour polymériser de THF- d_8 , donnant un PTMO deutéré qui a été ensuite utilisé pour préparer un bloc PU deutéré.

4.6 Références

1. Tan, J. & L. Brash, J. Nonfouling biomaterials based on polyethylene oxide-containing amphiphilic triblock copolymers as surface modifying additives: Synthesis and characterization of copolymers and surface properties of copolymer–polyurethane blends. *J. Appl. Polym. Sci.* **108**, 1617–1628 (2008).
2. Mai, Y. & Eisenberg, A. Self-assembly of block copolymers. *Chem. Soc. Rev.* **41**, 5969–5985 (2012).
3. Li, C. *et al.* Self-assembly of block copolymers towards mesoporous materials for energy storage and conversion systems. *Chem. Soc. Rev.* **49**, 4681–4736 (2020).
4. Delebecq, E., Pascault, J.-P., Boutevin, B. & Ganachaud, F. On the Versatility of Urethane/Urea Bonds: Reversibility, Blocked Isocyanate, and Non-isocyanate Polyurethane. *Chem. Rev.* **113**, 80–118 (2013).
5. Barrère, M. & Landfester, K. High Molecular Weight Polyurethane and Polymer Hybrid Particles in Aqueous Miniemulsion. *Macromolecules* **36**, 5119–5125 (2003).
6. Chang, M.-C. & Chen, S.-A. Kinetics and mechanism of urethane reactions: Phenyl isocyanate–alcohol systems. *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* **25**, 2543–2559 (1987).
7. Francis, T. & Thorne, M. P. Carbamates and 2-oxazolidinones from tertiary alcohols and isocyanates. *Can. J. Chem.* **54**, 24–30 (1976).
8. Lapprand, A., Boisson, F., Delolme, F., Méchin, F. & Pascault, J.-P. Reactivity of isocyanates with urethanes: Conditions for allophanate formation. *Polym. Degrad. Stab.* **90**, 363–373 (2005).
9. Sumi, M., Chokki, Y., Nakai, Y., Nakabayashi, M. & Kanzawa, T. Studies on the structure of polyurethane elastomers. I. NMR spectra of the model compounds and some linear polyurethanes. *Die Makromol. Chemie* **78**, 146–156 (1964).
10. MARÉCHAL, E. Polycondensation, polyaddition et modification des polymères. *Opérations unitaires. Génie la réaction Chim.* **J 5 831**, 1–22 (2000).
11. Joel, D., Müller, P. & Ahl, R. Isocyanate reactions in and with N,N-dimethylformamide. *Die Angew. Makromol. Chemie* **197**, 131–139 (1992).
12. Barner-Kowollik, C. On the Quantitative Click Conjugation of Molecular Weight Distributions: What Can Theoretically Be Expected? *Macromol. Rapid Commun.* **30**, 1625–1631 (2009).
13. Shawe, J., Riesen, R., Widmann, J. & Schubnell, M. UserCom. *Mettler Toledo* 1–28 (2000).
14. Crist, B. & Schultz, J. M. Polymer spherulites: A critical review. *Prog. Polym. Sci.* **56**, 1–63 (2016).
15. Anthony Yesudass, S., Mohanty, S., Nayak, S. K. & Rath, C. C. Zwitterionic–polyurethane coatings for non-specific marine bacterial inhibition: A nontoxic approach for marine application. *Eur. Polym. J.* **96**, 304–315 (2017).
16. Bodkhe, R. B. *et al.* Zwitterionic siloxane-polyurethane fouling-release coatings. *Prog. Org. Coatings* **78**, 369–380 (2015).
17. Sundar, S., Tharanikkarasu, K., Dhathathreyan, A. & Radhakrishnan, G. Aqueous dispersions of poly(urethane-co-vinylpyridine) synthesised from polyurethane macroiniferter. *Colloid Polym. Sci.* **280**, 915–921 (2002).
18. Patel, A. & Mequanint, K. Novel Physically Crosslinked Polyurethane-block-Poly(vinyl

- pyrrolidone) Hydrogel Biomaterials. *Macromol. Biosci.* **7**, 727–737 (2007).
19. Mahesh, G. N., Tharanikkarasu, K., Ramesh, S. & Radhakrishnan, G. Novel Polyurethane Multiblock Copolymers and Their Zwitterionomers Using a Polyurethane Macroiniferter. *J. Macromol. Sci. Part A* **34**, 819–829 (1997).
 20. Zhou, G., Ma, C. & Zhang, G. Synthesis of polyurethane-g-poly(ethylene glycol) copolymers by macroiniferter and their protein resistance. *Polym. Chem.* **2**, 1409 (2011).
 21. Zheng, X., Cai, Z., Lyu, Z., Chen, Y. & Ji, Y. Synthesis of Si-containing macro-RAFT agent for the water-borne polyacrylate polyurethane with anti-graffiti coating applications. *Mater. Today Commun.* **25**, 101590 (2020).
 22. Tazawa, S., Maeda, T., Nakayama, M. & Hotta, A. Synthesis of Thermoplastic Poly(2-methoxyethyl acrylate)-Based Polyurethane by RAFT and Condensation Polymerization. *Macromol. Rapid Commun.* **41**, 2000346 (2020).
 23. Zhang, Q. *et al.* Surface biocompatible modification of polyurethane by entrapment of a macromolecular modifier. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* **102**, 354–360 (2013).
 24. Vishwakarma, N. K. *et al.* Synthesis of ABA-type double hydrophilic amphiphilic PU-based block copolymers of poly(N -Vinylpyrrolidone) and poly(N -isopropylacrylamide) via click chemistry. *J. Macromol. Sci. Part A* **58**, 192–205 (2021).
 25. Wu, J., Lin, W., Wang, Z., Chen, S. & Chang, Y. Investigation of the Hydration of Nonfouling Material Poly(sulfobetaine methacrylate) by Low-Field Nuclear Magnetic Resonance. *Langmuir* **28**, 7436–7441 (2012).
 26. Kumar, S. *et al.* Experimental and theoretical studies on inhibition of mild steel corrosion by some synthesized polyurethane tri-block co-polymers. *Sci. Rep.* **6**, 30937 (2016).
 27. Nayak, S., Verma, H. & Kannan, T. Synthesis and characterization of amphiphilic and hydrophobic ABA-type tri-block copolymers using telechelic polyurethane as atom transfer radical polymerization macroinitiator. *Colloid Polym. Sci.* **288**, 181–188 (2010).
 28. Chmielarz, P. & Sobkowiak, A. Synthesis of urethane—acrylic multi-block copolymers via electrochemically mediated ATRP. *Chem. Pap.* **70**, (2016).
 29. Vishwakarma, N. K. *et al.* Synthesis, characterization, and application of novel amphiphilic poly(D-gluconamidoethyl methacrylate)-b-polyurethane-b- poly(D-gluconamidoethyl methacrylate) triblock copolymers. *J. Appl. Polym. Sci.* n/a-n/a (2012). doi:10.1002/app.38279
 30. Kumar, S. *et al.* Polyurethane Based Triblock Copolymers as Corrosion Inhibitors for Mild Steel in 0.5 M H₂SO₄. *Ind. Eng. Chem. Res.* **56**, 441–456 (2017).
 31. Verma, H. & Kannan, T. Synthesis of tri-block copolymers through reverse atom transfer radical polymerization of methyl methacrylate using polyurethane macroiniferter. *Express Polym. Lett.* **2**, 579–588 (2008).
 32. Verma, H. & Tharanikkarasu, K. Synthesis and characterization of novel polystyrene-block-polyurethane-block-polystyrene tri-block copolymers through atom transfer radical polymerization. *Polym. Int.* **57**, 226–232 (2008).
 33. Verma, H. & Kannan, T. Novel Telechelic 2-Methyl-2-Bromopropionate Terminated Polyurethane Macroinitiator for the Synthesis of ABA type Tri-block Copolymers through Atom Transfer Radical Polymerization of Methyl Methacrylate. *Polym. J.* **40**, 867–874 (2008).
 34. Yamada, B. & Zetterlund, P. B. *General Chemistry of Radical Polymerization. Handbook of*

35. Barner-Kowollik, C., Vana, P. & Davis, T. P. *The Kinetics of Free-Radical Polymerization. Handbook of Radical Polymerization* (2003). doi:10.1002/0471220450.ch4
36. Braunecker, W. A. & Matyjaszewski, K. Controlled/living radical polymerization: Features, developments, and perspectives. *Prog. Polym. Sci.* **32**, 93–146 (2007).
37. Goto, A. & Fukuda, T. Kinetics of living radical polymerization. *Prog. Polym. Sci.* **29**, 329–385 (2004).
38. Matyjaszewski, K. & Spanswick, J. Controlled/living radical polymerization. *Mater. Today* **8**, 26–33 (2005).
39. Matyjaszewski, K. & Xia, J. Fundamentals of Atom Transfer Radical Polymerization. in *Handbook of Radical Polymerization* 523–628 (John Wiley & Sons, Inc., 2003). doi:10.1002/0471220450.ch11
40. Jenkins, A. D., Jones, R. G. & Moad, G. Terminology for reversible-deactivation radical polymerization previously called ‘controlled’ radical or ‘living’ radical polymerization (IUPAC Recommendations 2010). *Pure Appl. Chem.* **82**, 483–491 (2009).
41. Perrier, S. 50th Anniversary Perspective : RAFT Polymerization—A User Guide. *Macromolecules* **50**, 7433–7447 (2017).
42. Fischer, H. The persistent radical effect: A principle for selective radical reactions and living radical polymerizations. *Chem. Rev.* **101**, 3581–3610 (2001).
43. Controlled radical polymerization Guide. (2019).
44. Keddie, D. J., Moad, G., Rizzardo, E. & Thang, S. H. RAFT Agent Design and Synthesis. *Macromolecules* **45**, 5321–5342 (2012).
45. Moad, G., Rizzardo, E. & Thang, S. H. Toward Living Radical Polymerization. *Acc. Chem. Res.* **41**, 1133–1142 (2008).
46. Fairbanks, B. D., Gunatillake, P. A. & Meagher, L. Biomedical applications of polymers derived by reversible addition – fragmentation chain-transfer (RAFT). *Adv. Drug Deliv. Rev.* **91**, 141–152 (2015).
47. Moad, G., Rizzardo, E. & Thang, S. H. End-functional polymers, thiocarbonylthio group removal/transformation and reversible addition-fragmentation-chain transfer (RAFT) polymerization. *Polym. Int.* **60**, 9–25 (2011).
48. Chong, Y. K., Moad, G., Rizzardo, E. & Thang, S. H. Thiocarbonylthio End Group Removal from RAFT-Synthesized Polymers by Radical-Induced Reduction. *Macromolecules* **40**, 4446–4455 (2007).
49. Aroua, S., Tiu, E. G. V., Ayer, M., Ishikawa, T. & Yamakoshi, Y. RAFT synthesis of poly(vinylpyrrolidone) amine and preparation of a water-soluble C60-PVP conjugate. *Polym. Chem.* **6**, 2616–2619 (2015).
50. Pound, G. Reversible Addition Fragmentation Chain Transfer (RAFT) Mediated Polymerization of N-vinylpyrrolidone. (Stellenbosch University, 2008).
51. Pound, G., McKenzie, J. M., Lange, R. F. M. & Klumperman, B. Polymer-protein conjugates from ω -aldehyde endfunctional poly(N-vinylpyrrolidone) synthesised via xanthate-mediated living radical polymerisation. *Chem. Commun.* 3193–3195 (2008). doi:10.1039/b803952f

52. Pound, G. *et al.* Unexpected reactions associated with the xanthate-mediated polymerization of N-vinylpyrrolidone. *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* **46**, 6575–6593 (2008).
53. Thang, S. H., Chong, (Bill)Y.K., Mayadunne, R. T. A., Moad, G. & Rizzardo, E. A novel synthesis of functional dithioesters, dithiocarbamates, xanthates and trithiocarbonates. *Tetrahedron Lett.* **40**, 2435–2438 (1999).
54. Schollenberger, C. S. & Stewart, F. D. Thermoplastic Polyurethane Hydrolysis Stability. *J. Elastoplast.* **3**, 28–56 (1971).
55. Chapman, T. M. Models for polyurethane hydrolysis under moderately acidic conditions: A comparative study of hydrolysis rates of urethanes, ureas, and amides. *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* **27**, 1993–2005 (1989).
56. Chaffin, K. A., Chen, X., McNamara, L., Bates, F. S. & Hillmyer, M. A. Polyether Urethane Hydrolytic Stability after Exposure to Deoxygenated Water. *Macromolecules* **47**, 5220–5226 (2014).
57. Boffito, M. *et al.* Hybrid Injectable Sol-Gel Systems Based on Thermo-Sensitive Polyurethane Hydrogels Carrying pH-Sensitive Mesoporous Silica Nanoparticles for the Controlled and Triggered Release of Therapeutic Agents. *Front. Bioeng. Biotechnol.* **8**, (2020).
58. Mesa, M., Sierra, L., Patarin, J. & Guth, J.-L. Morphology and porosity characteristics control of SBA-16 mesoporous silica. Effect of the triblock surfactant Pluronic F127 degradation during the synthesis. *Solid State Sci.* **7**, 990–997 (2005).
59. Yang, B. *et al.* Effect of Acid on the Aggregation of Poly(ethylene oxide)–Poly(propylene oxide)–Poly(ethylene oxide) Block Copolymers. *J. Phys. Chem. B* **110**, 23068–23074 (2006).
60. Moad, G., Rizzardo, E. & Thang, S. H. Living Radical Polymerization by the RAFT Process. *Aust. J. Chem.* **58**, 379 (2005).
61. Moad, G., Rizzardo, E. & Thang, S. H. Living Radical Polymerization by the RAFT Process—A First Update. *Aust. J. Chem.* **59**, 669 (2006).
62. Rizzardo, E. *et al.* RAFT Polymerization: Adding to the Picture. *Macromol. Symp.* **248**, 104–116 (2007).
63. Chong, Y. K., Moad, G., Rizzardo, E., Skidmore, M. A. & Thang, S. H. Reversible Addition Fragmentation Chain Transfer Polymerization of Methyl Methacrylate in the Presence of Lewis Acids: An Approach to Stereocontrolled Living Radical Polymerization. *Macromolecules* **40**, 9262–9271 (2007).
64. Sharma, N., Rajan, R., Makhaik, S. & Matsumura, K. Comparative Study of Protein Aggregation Arrest by Zwitterionic Polysulfobetaines: Using Contrasting Raft Agents. *ACS Omega* **4**, 12186–12193 (2019).
65. Li, Z. *et al.* Effect of end-groups on sulfobetaine homopolymers with the tunable upper critical solution temperature (UCST). *Eur. Polym. J.* **132**, 109704 (2020).
66. Hildebrand, V., Laschewsky, A., Päch, M., Müller-Buschbaum, P. & Papadakis, C. M. Effect of the zwitterion structure on the thermo-responsive behaviour of poly(sulfobetaine methacrylates). *Polym. Chem.* **8**, 310–322 (2017).
67. Klein, R. & Wurm, F. R. Aliphatic Polyethers: Classical Polymers for the 21st Century. *Macromol. Rapid Commun.* **36**, 1147–1165 (2015).
68. Dreyfuss, P. & Dreyfuss, M. P. Polytetrahydrofuran. in *Fortschritte der Hochpolymeren-*

Forschung 528–590 (Springer Berlin Heidelberg, 1967).

69. Pruckmayr, G., Dreyfuss, P. & Dreyfuss, M. P. Polyethers, Tetrahydrofuran and Oxetane Polymers. in *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology* (John Wiley & Sons, Inc., 2000). doi:10.1002/0471238961.2005201816182103.a01
70. D’Haese, F. & Goethals, E. J. Synthesis and reactions of polytetrahydrofuran with thiolanium end groups. *Br. Polym. J.* **20**, 103–108 (1988).
71. Cunliffe, A. V., Hartley, D. B., Kingston, S. B., Richards, D. H. & Thompson, D. Reactions of living polytetrahydrofuran with amines: 1. Pyridine. *Polymer (Guildf)*. **22**, 101–107 (1981).
72. Cunliffe, A. V., Richards, D. H. & Robertson, F. Reactions of living polytetrahydrofuran with amines: 2. Other tertiary amines. *Polymer (Guildf)*. **22**, 108–116 (1981).
73. Hartley, D. B., Hayes, M. S. & Richards, D. H. Reactions of living polytetrahydrofuran with amines: 3. Secondary amines. *Polymer (Guildf)*. **22**, 1081–1087 (1981).
74. Cohen, P., Abadie, M. J. M., Schué, F. & Richards, D. H. Reaction of living polyTHF with amines: 4. Primary amines. *Polymer (Guildf)*. **23**, 1350–1354 (1982).
75. Tezuka, Y. & Goethals, E. J. Synthesis and reactions of poly-tetrahydrofuran with azetidinium salt end-groups. *Eur. Polym. J.* **18**, 991–998 (1982).
76. Richards, D. ., Kingston, S. . & Souel, T. Block copolymer synthesis by reaction of living polystyrene with living polytetrahydrofuran. *Polymer (Guildf)*. **19**, 68–72 (1978).
77. Asami, R., Takaki, M., Harima, Y. & Tsuzuki, S. Preparation of Well-Defined Polymer by Polymer-Coupling Reaction. IX. Grafting Reaction of a Living Polytetrahydrofuran with a Polymer Having Alkali Metal Phenolate as Pendants. *Polym. J.* **13**, 141–147 (1981).
78. Pomel, C. *et al.* Synthesis and Evaluation of Amphiphilic Poly(tetrahydrofuran-*b*-ethylene oxide) Copolymers for DNA Delivery into Skeletal Muscle. *Pharm. Res.* **25**, 2963–2971 (2008).
79. Witte, I. C. De & Goethals, E. J. Synthesis and block-specific complexation of poly(ethylene oxide)-poly(tetrahydrofuran)-poly(ethylene oxide) triblock copolymers. *Polym. Adv. Technol.* **10**, 287–292 (1999).
80. Smith, S. & Hubin, A. J. The Preparation And Chemistry of Dicationically Active Polymers of Tetrahydrofuran. *J. Macromol. Sci. Part A - Chem.* **7**, 1399–1413 (1973).
81. Penczek, S., Kubisa, P. & Matyjaszewski, K. Termination and transfer processes. in 77–126 (1980). doi:10.1007/BFb0023048
82. Pruckmayr, G. & Wu, T. K. Polymerization of Tetrahydrofuran by Proton Acids. *Macromolecules* **11**, 662–668 (1978).
83. Pruckmayr, G. & Wu, T. K. Macrocyclic Tetrahydrofuran Oligomers. 2.1 Formation of Macrocycles in the Polymerization of Tetrahydrofuran with Triflic Acid. *Macromolecules* **11**, 265–270 (1978).
84. Costa, L., Luda, M. P., Cameron, G. G. & Qureshi, M. Y. The thermal and thermo-oxidative degradation of poly(tetrahydrofuran) and its complexes with LiBr and LiI. *Polym. Degrad. Stab.* **67**, 527–533 (2000).

Chapitre 5 Auto-assemblages et traitements de surface

Dans les chapitres précédents, nous avons présenté nos études sur la compatibilité de plusieurs blocs hydrophiles et hydrophobes avec notre substrat polyuréthane modèle (Pellethane 2363-80AE), ce qui nous a amené à choisir un polyuréthane analogue au substrat modèle comme bloc hydrophobe. Le PEG, tout d'abord, a été choisi comme bloc hydrophile pour préparer des copolymères à bloc, car il est considéré comme référence pour la préparation de surfaces antiadhésives. Après optimisation des conditions réactionnelles, nous avons réussi à préparer des copolymères tribloc PEG-PU-PEG portant des segments de différentes tailles.

Dans ce chapitre, nous allons aborder l'auto-assemblage de nos copolymères PU-PEG et la caractérisation des structures obtenues. Ensuite, on va aborder deux méthodes de rendre la surface du Pellethane hydrophile : l'adsorption des auto-assemblages pour modifier la surface des PU et la formulation des copolymères dans la masse des PU (le *blending* a été utilisé comme contrôle pour démontrer les propriétés antiadhésives des copolymères).

5.1 L'auto-assemblage des copolymères PU-PEG

Dans la littérature, il existe plusieurs travaux qui décrivent la préparation des micelles à partir des copolymères dont le bloc hydrophobe est une espèce de polyuréthane et le bloc hydrophile est le PEG.¹⁻¹⁰ Cependant, la vaste majorité de ces articles, les utilisent pour l'administration de médicaments, notamment en utilisant des blocs polyuréthanes biodégradables.⁶ A notre connaissance, aucun de ces travaux n'a utilisé un bloc polyuréthane composé par du PTMO et du MDI. Le travail qui se rapproche le plus de cette composition est celui de Hevus *et al.*, où des chaînes de PEG et de PTMO ont été liées par du diisocyanate de toluène, produisant des polymères multibloc.³

Différentes méthodes permettent de préparer des auto-assemblages dans l'eau de copolymères en bloc comme les nôtres.¹¹⁻¹³ Concernant les micelles, on peut classer les méthodes les plus populaires en deux groupes. Le premier groupe est celui des méthodes basées sur la dissolution directe des copolymères dans l'eau, avec des différences sur la préparation des copolymères au préalable – ils peuvent par exemple être lyophilisés pour favoriser leur dispersion ou être déposés sous forme de films minces sur un substrat avant l'hydratation. Le deuxième groupe de stratégies consiste à dissoudre les copolymères dans un bon solvant des deux blocs (co-solvant), suivi par le mélange avec un solvant sélectif (c'est-à-dire qu'il est un mauvais solvant pour un des blocs, dans notre cas ce solvant est l'eau) pour induire l'auto-assemblage. Ensuite, le co-solvant est enlevé par évaporation ou dialyse pour donner les auto-assemblages dispersés dans l'eau. Les méthodes utilisant des co-solvants sont très populaires dans la préparation d'auto-assemblages, car elles permettent d'étudier l'influence des paramètres de nature cinétique sur les auto-assemblages (e.g. comment la vitesse d'ajout d'eau impacte la morphologie), particulièrement utiles pour la préparation de structures complexes. Les nombreux paramètres qui impactent les morphologies et tailles des auto-assemblages obtenues ont fait l'objet d'une excellente revue par Mai et Eisenberg.¹³

Afin de préparer nos micelles de façon reproductible, nous avons choisi une méthode par nanoprécipitation.

5.1.1 Nanoprécipitation

La nanoprécipitation est une méthode de préparation de nanoparticules et auto-assemblages polymères basée sur l'ajout contrôlé d'un non-solvant (ou un solvant sélectif) à une solution du (co)polymère. La présence du non-solvant cause la précipitation d'un homopolymère (formant des nanoparticules) ou l'auto-assemblage d'un copolymère.^{13,14} Dans le cas des copolymères amphiphiles comme les nôtres, le co-solvant est normalement un composé organique, tandis que le non-solvant est l'eau. A la fin, le bon solvant peut être éliminé par évaporation ou dialyse. Cette méthode par déplacement de solvant, a été choisie car c'est une technique simple et qui nous permet de contrôler l'étape d'auto-assemblage, notamment la vitesse d'ajout d'eau, pour avoir des morphologies reproductibles.

Pour l'auto-assemblage, les copolymères PU-PEG ont été dissous dans le DMF à 2% m/v et de l'eau y a été ajoutée sous agitation à un débit de 12 mL/h jusqu'à avoir $V_{\text{eau}} = V_{\text{DMF}}$. Ces conditions ont été définies arbitrairement et n'ont pas été variées significativement. La concentration des copolymères dans le DMF est le seul paramètre qui a été varié dans cette étape (entre 2% et 20% m/v). L'excès de DMF a ensuite été éliminé par dialyse (MWCO 6-8 kDa) et les auto-assemblages formés ont été analysés par diffusion dynamique de la lumière (DLS).

5.1.1.1 Analyses par diffusion dynamique de la lumière (DLS)

La diffusion dynamique de la lumière (DLS) est une technique largement utilisée pour analyser la taille de particules nanométriques. La technique repose sur la détection de la lumière diffusée par les particules lorsqu'elles interagissent avec un laser monochromatique. A cause de l'agitation thermique, les particules sont soumises au mouvement brownien et l'intensité de lumière diffusée varie au cours du temps. Les particules plus grandes se déplacent lentement dans la solution et font l'intensité diffusée varier moins vite que pour les petites particules (Figure 5.1).^{15,16}

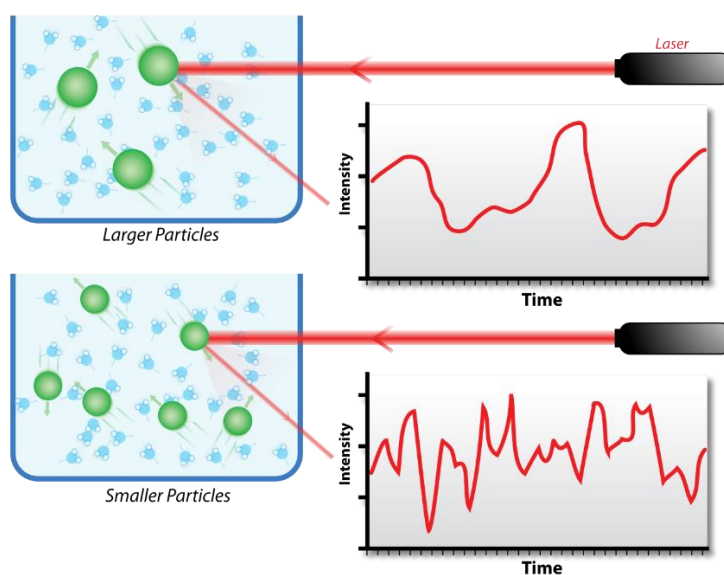


Figure 5.1 Variation de l'intensité de lumière diffusée au cours du temps pour des particules de tailles différentes (issu de ¹⁷).

Au travers d'opérations mathématiques, on est capable de transformer ces données d'intensité en fonction du temps en une distribution de coefficients de diffusion, lesquels peuvent être associés à un diamètre hydrodynamique (d_h) au travers de l'équation de Stokes-Einstein :

$$d_h = \frac{k_B T}{3\pi\eta D} \quad (5.1)$$

où k_B est la constante de Boltzmann, T est la température, η est la viscosité du milieu et D est le coefficient de diffusion de la particule.^{15,16} Les distributions de tailles typiquement obtenues par DLS prennent pour hypothèse que les particules sont sphériques – donc la variation de lumière diffusée vient uniquement du déplacement (et non de la rotation) – et ne donnent pas d'informations directes sur la morphologie des particules.

DLS des auto-assemblages

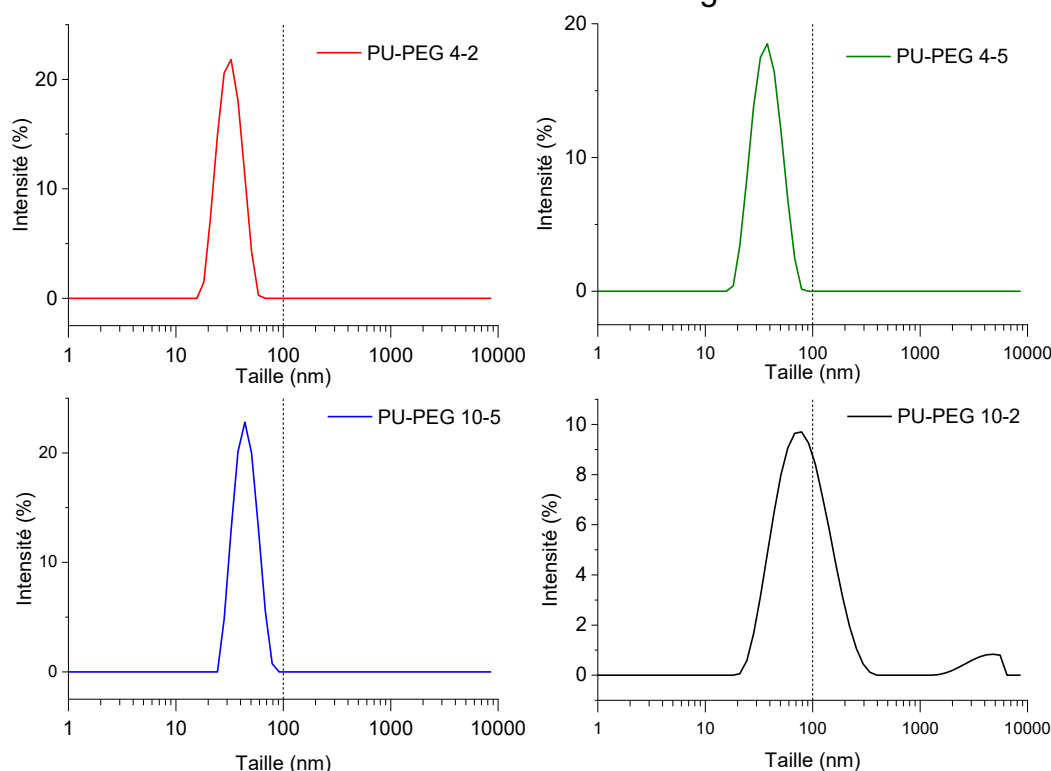


Figure 5.2 Distributions de taille pour les auto-assemblages des copolymères PU-PEG obtenues par nanopréciipitation à partir de solution à 2% m/v dans le DMF. Les distributions de tailles présentées sont celles obtenues en fonction de l'intensité de lumière diffusée.

La Figure 5.2 présente les distributions de taille obtenues par DLS après la nanopréciipitation des copolymères. Les copolymères présentant des teneurs en PEG supérieures à 40% en masse dans la chaîne ont formé des particules en dessous de 100 nm.

Le copolymère PU-PEG 10-2, à son tour, présente deux populations de particules : une distribution qui s'étend de 20 à 300 nm dont le pic est à 80 nm et une population de particules au-dessus de 1 μ m. En effet, on a observé que ce copolymère précipite pendant l'étape d'ajout d'eau, même si la concentration initiale est réduite à 1% m/v. Le précipité n'a pas d'influence sur les résultats de DLS car il a été filtré avant cette analyse. Probablement les chaînes portant des blocs PU plus long sont celles qui ont précipité à cause de l'ajout rapide d'eau, car la proportion de PEG dans leur composition était trop faible. D'ailleurs, la présence de deux populations de tailles différentes suggère que plusieurs morphologies peuvent être présentes en même temps. La précipitation partielle et l'analyse par DLS

ont indiqué que le copolymère PU-PEG 10-2 n'est pas capable de former proprement des micelles, donc on a décidé de ne plus l'utiliser pour les autres études.

L'analyse par DLS ne fournit pas directement des informations concernant la morphologie des auto-assemblages. En effet, si les particules ne sont pas sphériques, comme les micelles cylindriques, les tailles mesurées avec cette technique n'ont pas de signification physique et varient considérablement pour des mesures répétées d'un même échantillon. Pour les copolymères avec plus de 40% de PEG dans leur composition, les distributions obtenues sont monomodales et reproductibles, une indication que nous avons effectivement des auto-assemblages sphériques, ce qui nous laisse deux possibilités pour la morphologie : micelles sphériques et vésicules.

Typiquement, la taille des micelles sphériques varie entre 10 et 100 nm.¹⁸ A leur tour, les vésicules polymères peuvent varier entre environ 100 nm et plusieurs microns.^{19,20} Les distributions monomodales de tailles que nous avons obtenues pour les copolymères PU-PEG 4-2, PU-PEG 4-5 et PU-PEG 10-5 sont toutes en dessous de 100 nm, une indication que les auto-assemblages obtenus sont effectivement des micelles.

Le Tableau 5.1 présente les diamètres moyen (Z_{average}) et l'indice de polydispersité (PDI) des auto-assemblages dont les distributions de tailles sont affichées dans la Figure 5.2.

Tableau 5.1 Diamètres moyens (Z_{average}) et indices de polydispersité (PDI) obtenus pour les auto-assemblages préparées par nanoprécipitation à partir de solution dans le DMF à 2% m/v. Les valeurs présentées sont les moyennes et écarts type de 4 mesures de chaque échantillon.

Copolymère	Z_{average} (nm)	PDI
PU-PEG 4-2	30,8 ± 0,2	0,029 ± 0,003
PU-PEG 4-5	35,8 ± 0,3	0,07 ± 0,02
PU-PEG 10-5	43,5 ± 0,2	0,03 ± 0,01

Le PDI permet de quantifier combien la taille de la population des auto-assemblages varie autour de la moyenne. En général un échantillon peut être considéré comme monodisperse si $\text{PDI} < 0,1$.²¹ C'est le cas pour les trois copolymères qui semblent donner des micelles (le PU-PEG 4-5 étant le « moins monodisperse »).

Les valeurs de Z_{average} indiquent qu'augmenter la taille du bloc hydrophobe augmente la taille des auto-assemblages. Pour une même taille du bloc PU, augmenter la longueur du bloc hydrophile a donné des micelles plus grandes. Normalement, l'augmentation du bloc hydrophile mène à la réduction du diamètre du cœur hydrophobe des micelles,¹³ donc la taille supérieure des auto-assemblages est une conséquence d'une couronne hydrophile plus épaisse. En effet, les dispersions aqueuses du copolymère PU-PEG 4-5 étaient bien moins turbides que celles des copolymères PU-PEG 4-2 et PU-PEG 10-5, probablement à cause des dimensions minimales de son cœur hydrophobe.

La turbidité mentionnée était observable dès la fin de l'ajout d'eau, indiquant que les auto-assemblages étaient déjà formés avant l'étape de dialyse. Leur présence dans les mélanges DMF/eau a été confirmée par DLS, présentant des distributions similaires à celles obtenues après dialyse. Ce résultat indique que la cinétique de diffusion du DMF au travers de la membrane de dialyse (influencée par son seuil de rétention) n'est pas un paramètre critique pour la préparation des auto-assemblages, tant que ces derniers ne soient pas capables de traverser les pores de la membrane.

La méthode de préparation des auto-assemblages s'est avérée robuste et reproductible. Même après variation de la concentration des copolymères (de 2% m/v à 20% m/v) ou du volume total de solution organique (de 1 mL à 10 mL), les valeurs de Z_{average} ont toujours été dans une plage de 2 ou 3

nanomètres pour chacun des copolymères (30-32 nm pour PU-PEG 4-2, 35-37 nm pour PU-PEG 4-5 et 41-44 nm pour PU-PEG 10-5). Le plus impressionnant était que ces distributions ont été obtenues même en partant des solutions à 20% m/v de copolymères dans le DMF – cela nous permet de préparer des dispersions micellaires avec concentrations élevées.

Les auto-assemblages se sont également avérés indifférents à la présence de l'excès de PEG dans les copolymères après la réaction. Il est donc possible de préparer les auto-assemblages sans purification supplémentaire des copolymères – la séparation de l'excès de PEG par dialyse peut être réalisée simultanément à l'élimination du solvant, économisant ainsi du temps et des ressources.

5.1.1.2 Confirmation de la morphologie des auto-assemblages

Les tailles des auto-assemblages obtenues par DLS indiquent que nous avons obtenu des micelles, mais ne permettent pas de déterminer leur morphologie. Nous avons donc sélectionné un des échantillons pour analyse par microscopie électronique à transmission (TEM).

L'auto-assemblage du copolymère PU-PEG 10-5 a été choisi pour deux raisons. D'abord, il a un pourcentage de PEG dans sa composition inférieure à celle du PU-PEG 4-5, donc si le PU-PEG 10-5 forme des micelles, celui avec une teneur supérieure de PEG le fera aussi. Finalement, il s'agit de l'auto-assemblage avec la plus grande taille des trois possibles micelles, donc il est celui qui doit avoir les cœurs le plus grands et plus facilement observables des trois.

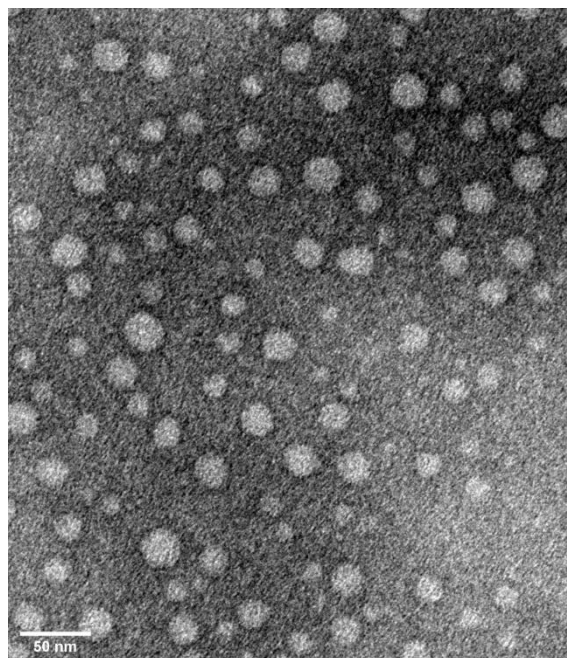


Figure 5.3 Image TEM des micelles de PU-PEG 10-5 obtenues avec un contraste négatif (acide phosphotungstenique).

La Figure 5.3 présente une image obtenue pour les auto-assemblages de PU-PEG 10-5 utilisant un contraste négatif. Cette image montre que les auto-assemblages sont des micelles sphériques, étant les tâches claires dans la Figure les cœurs hydrophobes. Une analyse rapide de l'image indique que pour PU-PEG 10-5 ces cœurs font entre 6 et 20 nm de diamètre.

Ainsi, l'analyse par TEM nous démontre que nous avons réussi à préparer des micelles à partir du copolymère PU-PEG 10-5, donc les auto-assemblages obtenus avec PU-PEG 4-2 et PU-PEG 4-5 doivent être également des micelles.

5.1.1.3 Auto-assemblage à partir d'autres solvants organiques

Nous avons utilisé le copolymère PU-PEG 10-5 pour vérifier si l'utilisation d'autres solvants organiques change significativement les auto-assemblages formés. Cinq solvants polaires aprotiques ont été choisis pour ce test : THF, 1,4-dioxane, DMAc, NMP et DMSO. Les auto-assemblages ont été préparés avec le protocole décrit pour le DMF (ajout d'eau à 12 mL/h jusqu'à obtenir $V_{\text{eau}} = V_{\text{solvant}}$) à partir de solutions à 2% m/v du copolymère dans les solvants. Les auto-assemblages obtenus ont été analysés par DLS après dialyse.

Tableau 5.2 Diamètres moyens (Z_{average}) et indices de polydispersité (PDI) obtenus pour les auto-assemblages préparées par nanopréciipitation de PU-PEG 10-5 à partir de solutions dans des solvants organiques à 2% m/v. Les valeurs présentées sont les moyennes et écarts type de 4 mesures de chaque échantillon.

Solvant organique	Z_{average} (nm)	PDI
DMF	$43,5 \pm 0,2$	$0,03 \pm 0,01$
THF	$39,8 \pm 0,1$	$0,068 \pm 0,004$
1,4-dioxane	$39,8 \pm 0,3$	$0,07 \pm 0,01$
DMAc	$44,8 \pm 0,5$	$0,03 \pm 0,01$
NMP	$44,03 \pm 0,3$	$0,05 \pm 0,02$
DMSO	308 ± 8	$0,52 \pm 0,02$

Tous les solvants ont donné des distributions monomodales et monodisperses ($\text{PDI} < 0,1$, Tableau 5.2) à l'exception du DMSO. En effet, les auto-assemblages formés à partir de DMSO ont présenté des distributions multimodales très disperses avec des grandes particules (diamètres $> 1 \mu\text{m}$) et leur morphologie, clairement, n'était pas des micelles. En effet, le DMSO est le seul de ces solvants qui n'est pas capable de dissoudre complètement le Pellethane 2363-80AE, même si le bloc PU y est soluble. Cela suggère qu'il est moins compatible avec le bloc PU que les autres solvants testés. Ainsi, une petite quantité d'eau est suffisante pour induire l'auto-assemblage du copolymère, mais comme le débit utilisé était élevé, les copolymères n'ont pas eu le temps de s'organiser correctement.

Pour les autres quatre solvants, les distributions sont très similaires à celle obtenue à partir du DMF. Considérant les diamètres des micelles, on peut séparer ces solvants en deux groupes. D'un côté le THF et le 1,4-dioxane donnent des valeurs de Z_{average} en dessous de 40 nm, de l'autre, le DMF, la DMAc et la NMP donnent des micelles avec Z_{average} entre 43 et 45 nm.

On peut expliquer cette différence à partir des paramètres de solubilité de Hansen (HSP). Normalement, les solvants avec paramètres plus proches de ceux du bloc hydrophobe donnent des micelles plus grandes car les chaînes qu'y sont présentes ont plus de mobilité, ce qui favorise leur croissance.¹³ On peut considérer que les HSP de notre bloc PU sont approximativement les mêmes valeurs que nous avons estimées pour le segment mou du Pellethane (Chapitre 2) : $[\delta_D; \delta_P; \delta_H; R_o] = [18; 11,3; 8,2; 4,4]$. Ainsi, si on vérifie la distance entre les HSP des solvants et les segments mous normalisée par le rayon de solubilité (numéro RED, de l'anglais *Relative Energy Difference*, Tableau 5.3), la séparation entre les solvants est évidente : le THF et le 1,4-dioxane sont juste en dehors de la sphère de solubilité ($\text{RED} > 1$), donc sont moins compatibles avec le bloc hydrophobe et donnent des micelles plus petites que les trois autres solvants.

Tableau 5.3 Paramètres de solubilité de Hansen des solvants dans lesquels le copolymère PU-PEG 10-5 forme des micelles par nanopréciipitation avec leurs respectives distances normalisées (RED) par rapport à la sphère de solubilité des segments mous du Pellethane.

Solvant	δ_D (MPa ^{1/2})	δ_P (MPa ^{1/2})	δ_H (MPa ^{1/2})	RED vs segment mou (MPa ^{1/2})
THF	16,8	5,7	8	1,4
1,4-dioxane	17,1	6,8	7,8	1,1
DMF	17,4	13,7	11,3	0,9
DMAc	16,8	11,5	9,4	0,6
NMP	18	12,3	7,2	0,3

5.1.1.4 Vérification de la dissolution directe des copolymères dans l'eau

Comme montré dans les sections précédentes, nous avons établi un protocole de nanopréciipitation capable de fournir des micelles polymères à partir de nos copolymères PU-PEG de façon reproductible. Cependant, ce protocole comprend plusieurs étapes et demande un temps considérable, surtout à l'étape de dialyse.

Nous avons donc vérifié si les copolymères obtenus après précipitation de la réaction peuvent être dissous directement dans l'eau. A température ambiante, aucun des copolymères n'était complètement soluble dans l'eau, avec présence de précipités même à 1% m/v. A 60 °C, la solubilité semblait augmenter légèrement, mais des précipités étaient toujours visibles.

Nous avons également essayé de reconstituer les micelles dans l'eau après lyophilisation. Encore une fois, aucun des copolymères n'était complètement soluble à température ambiante. Réchauffer les échantillons à 50 °C pendant 3 h a permis de dissoudre complètement le copolymère PU-PEG 4-5. Les deux autres copolymères testés (PU-PEG 4-2 et PU-PEG 10-5) n'ont solubilisé que partiellement, même après plusieurs jours à 60 °C.

Dans tous les cas, l'analyse par DLS des auto-assemblages formés a accusé la présence de particules considérablement plus grandes et plus polydisperses que les micelles obtenues par nanopréciipitation, n'étant pas possible d'inférer leur morphologie. D'ailleurs, souvent ces distributions n'étaient pas reproductibles même entre deux analyses du même échantillon. La dissolution directe des copolymères PU-PEG n'est donc pas une méthode appropriée pour préparer des micelles, et ces dernières ne peuvent pas être facilement reconstituées.

5.1.2 Caractérisations complémentaires des micelles

5.1.2.1 Concentration Micellaire Critique (CMC)

La concentration micellaire critique des copolymères PU-PEG a été mesurée avec la méthode par fluorescence utilisant du pyrène décrite par Wilhelm *et al.*²² Le pyrène est utilisé comme sonde car ses spectres d'excitation et de fluorescence sont sensibles à la polarité de son environnement. Le plus apolaire l'environnement, le plus les deux spectres sont décalés vers le rouge.²² La polarité de l'environnement change également la structure fine du spectre d'émission, surtout le ratio entre les pics dénommés I₁ (367,5 nm pour les micelles) et I₃ (378,5 nm pour les micelles) (Figure 5.4).²³⁻²⁵

Dans le cas de micelles polymères dispersées dans l'eau, en dessous de la CMC, les copolymères ne sont pas associés et le pyrène est majoritairement exposé à l'environnement aqueux. A partir de la concentration où les copolymères commencent à s'associer, le pyrène est progressivement extrait de

la solution pour se trouver préférentiellement dans les cœurs hydrophobes des micelles. On observe ainsi des modifications progressives sur son spectre de fluorescence et d'excitation vers un milieu moins polaire. Deux paramètres peuvent être utilisés pour accompagner ces changements. Le premier est le ratio I_3/I_1 , très souvent utilisé pour mesurer la CMC des tensioactifs non-polymères. Le deuxième est le ratio entre les longueurs d'onde au pic d'excitation pour le pyrène dans un milieu aqueux (332 nm) et à l'intérieur des micelles (336 nm), comme proposé par Wilhelm *et al.*²²

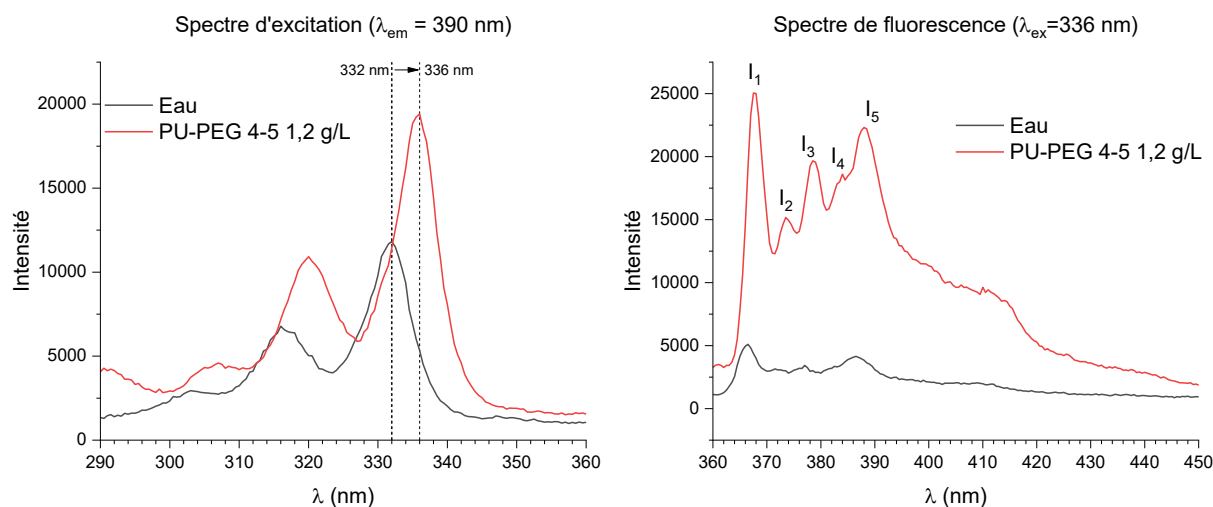


Figure 5.4 Spectre d'excitation et d'émission du pyrène (6×10^{-7} M) dans l'eau et en présence du copolymère PU-PEG 4-5.

La Figure 5.4 présente les spectres d'excitation et de fluorescence du pyrène dans l'eau et dans une solution micellaire de PU-PEG 4-5. Pour l'excitation, le pic principal est déplacé de 332 nm dans l'eau à 336 nm à l'intérieur des micelles. Le spectre de fluorescence est déplacé de 2 nm pour le pic I_1 , et la différence d'intensité de fluorescence causée par le déplacement du pic d'excitation est évidente. Les mêmes changements sont observés pour PU-PEG 4-2 et PU-PEG 10-5.

Nous avons choisi d'utiliser la méthode proposée par Wilhelm *et al.* pour calculer la CMC car elle a donné une transition plus facilement perceptible que le ratio I_3/I_1 quand tracé en fonction de la concentration. Dans le cas de nos copolymères, nous devons utiliser le ratio entre les intensités d'excitation à 336 nm et à 332 nm (I_{336}/I_{332}). Ce ratio est mesuré pour plusieurs concentrations de la solution micellaire et un graphique de I_{336}/I_{332} en fonction du logarithme de la concentration est tracé pour donner une courbe sigmoïde. Quand le copolymère est très dilué, la valeur de I_{336}/I_{332} est essentiellement celle de l'eau. Avec l'augmentation de la concentration de copolymère ($\log C$), les micelles se forment et extraient une portion du pyrène dans leur cœur hydrophobe. A une concentration élevée de copolymère, pratiquement tout le pyrène a déjà été extrait par les micelles et I_{336}/I_{332} atteint un nouveau plateau élevé (Figure 5.5).

Après l'ajustement du graphique I_{336}/I_{332} vs $\log C$ à une fonction sigmoïde, la CMC est calculée par l'intersection entre la courbe tangente au point d'inflexion et la courbe tangente au plateau à faible concentration (Figure 5.5). Wilhelm *et al.* considèrent cette valeur comme une limite haute de la CMC (donc une CMC apparente), car elle ne prend pas en compte le coefficient de partition du pyrène entre la phase aqueuse et les micelles ni des possibles associations entre les molécules de pyrène avec les unimères (chaînes de copolymères non associées dans des auto-assemblages),²² mais nous l'avons considéré comme suffisant pour notre caractérisation.

Excitation du Pyrène vs concentration de PU-PEG 4-5

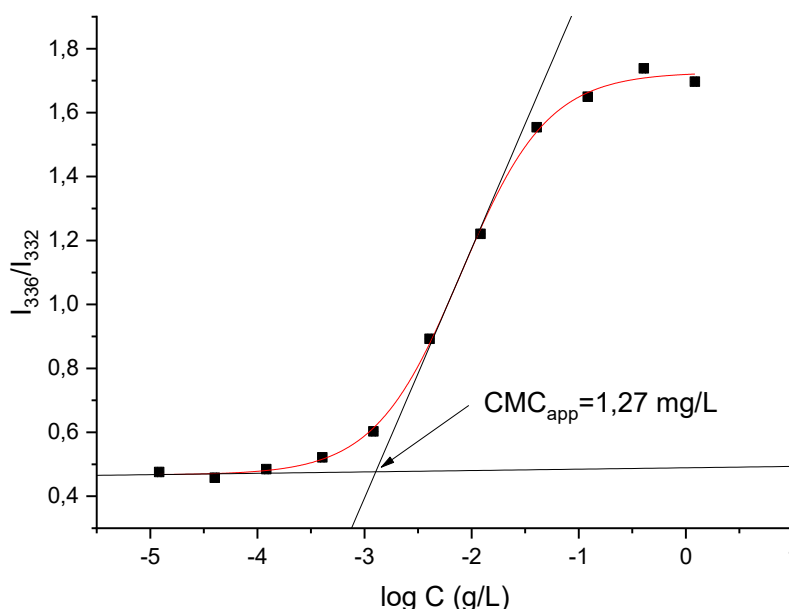


Figure 5.5 Courbe de I_{336}/I_{332} en fonction de $\log C$ pour le copolymère PU-PEG 4-5, avec la courbe sigmoïde ajustée. La CMC apparente est déterminée par l'intersection entre les tangentes au point d'inflexion et au plateau à faible concentration.

Le Tableau 5.4 présente la CMC apparente obtenue pour nos trois copolymères en concentration massique et en concentration molaire. La conversion de l'une à l'autre a été faite avec les valeurs de M_n calculées par RMN pour chacun des copolymères (voir Chapitre 4). A cause des différences sur les tailles des copolymères, c'est la concentration molaire qui doit être utilisée pour les comparer.

Tableau 5.4 CMC apparentes en masse et en mol pour les trois copolymères PU-PEG qui forment des micelles.

Copolymère	CMC _{app} (g/L)	[CMC] _{app} (mol/L)
PU-PEG 4-2	$4,2 \times 10^{-4}$	$4,5 \times 10^{-8}$
PU-PEG 4-5	$1,3 \times 10^{-3}$	$8,2 \times 10^{-8}$
PU-PEG 10-5	$1,2 \times 10^{-3}$	$5,2 \times 10^{-8}$

Les CMC molaires des trois copolymères sont proches (voire légèrement en dessous) de celles normalement observées pour les copolymères à bloc amphiphiles (10^{-6} – 10^{-7} M).²⁶ Pour une même taille du bloc hydrophobe, comme attendu, un bloc hydrophile plus grand fait augmenter la CMC. De manière similaire, pour une même taille de PEG, la CMC diminue avec l'augmentation du bloc PU.

5.1.2.2 Concentration minimale inhibitrice (MIC)

Le traitement de surface que nous proposons a pour objectif de rendre une surface biologiquement inerte, sans tuer les bactéries et cellules qu'y rentrent en contact. Cependant, dans la synthèse de nos copolymères PU-PEG, nous avons utilisé des espèces toxiques, comme des isocyanates ou le catalyseur à base d'étain, potentiellement présents dans les micelles. Cela non seulement n'est pas d'accord avec nos objectifs, mais peut également fausser la performance de notre traitement vis-à-vis l'adhésion de bactéries et cellules.

Afin de vérifier si nos copolymères sont nocifs vis-à-vis des bactéries, nous avons réalisé un essai pour déterminer leurs concentrations minimales inhibitrices (MIC) respectives – c'est-à-dire la

concentration minimale capable d'inhiber la croissance des bactéries. Les solutions micellaires ont été diluées en série avec du bouillon lysogène (LB) et inoculées avec les bactéries. Après incubation à 37 °C pendant au moins 16 h, la croissance des bactéries a été vérifiée par l'apparition de turbidité dans le milieu de culture.

Deux bactéries différentes ont été utilisées pour ce test, une Gram négative (*Escherichia coli*) et une Gram positive (*Staphylococcus aureus*). On a observé la croissance des deux espèces bactériennes même à la concentration plus élevée utilisée (5 g/L) pour tous les trois copolymères. Ces résultats indiquent que les micelles ne sont pas toxiques pour les bactéries, donc une éventuelle réduction de l'adhésion bactérienne doit être associée aux propriétés antiadhésives des copolymères.

5.1.3 Stabilité des copolymères en solution micellaire

L'interpénétration des polymères étant un processus fortement dépendant de la température, la pénétration du bloc hydrophobe dans le substrat doit être faite à chaud. Nous avons vérifié précédemment que le PEG pur fondu est capable de rentrer dans notre substrat Pellethane. Ainsi, si on fait un traitement thermique des copolymères à sec sur le substrat, ils ne s'organiseront pas à la surface, mais rentreront complètement dans la masse du substrat. Cependant, nous avons observé que le PEG n'est pas capable de pénétrer le Pellethane à partir de sa solution aqueuse, donc on peut en principe avoir l'organisation en surface si le traitement thermique est fait à une température élevée.

Cependant, le PEG n'a pas une bonne stabilité thermique, se décomposant considérablement au-dessus de son point de fusion,²⁷⁻²⁹ et il est connu pour être oxydé *in vivo*.³⁰ A des températures relativement faibles (< 100 °C) la dégradation thermique est fortement liée à la présence d'oxygène,^{28,29} étant considérablement ralentie une fois le PEG en solution. D'ailleurs, le PEG est connu pour présenter un comportement de type LCST en solution aqueuse,³¹⁻³⁴ ce qui peut induire des changements de morphologie ou la précipitation de nos micelles lors d'un traitement thermique. Il est donc nécessaire de vérifier sous quelles situations nos copolymères et ses respectives micelles sont stables afin d'établir les bonnes conditions pour le traitement de surface.

A température ambiante, nos micelles se sont avérées très stables. Nous n'avons pas observé de précipitation ou de sédimentation des copolymères, même pour des solutions micellaires concentrées (30 g/L) stockées pendant plusieurs mois dans des flacons en verre. La seule situation où de la précipitation a été observée était pour des échantillons concentrés (20 g/L) stockés dans des tubes en polypropylène, possiblement à cause de la surface très hydrophobe, mais le précipité n'est apparu qu'après environ une semaine.

La stabilité thermique des copolymères a été vérifiée en mettant les solutions micellaires dans une étuve à la température souhaitée (70 °C ou 100 °C). A 70 °C, au bout de 3 jours les solutions micellaires étaient toujours incolores et les micelles n'ont pas montré des différences significatives en DLS, mais l'analyse par GPC a démontré l'apparition de pics à faible masse molaire (Figure 5.6), démontrant que les copolymères commençaient à se dégrader.

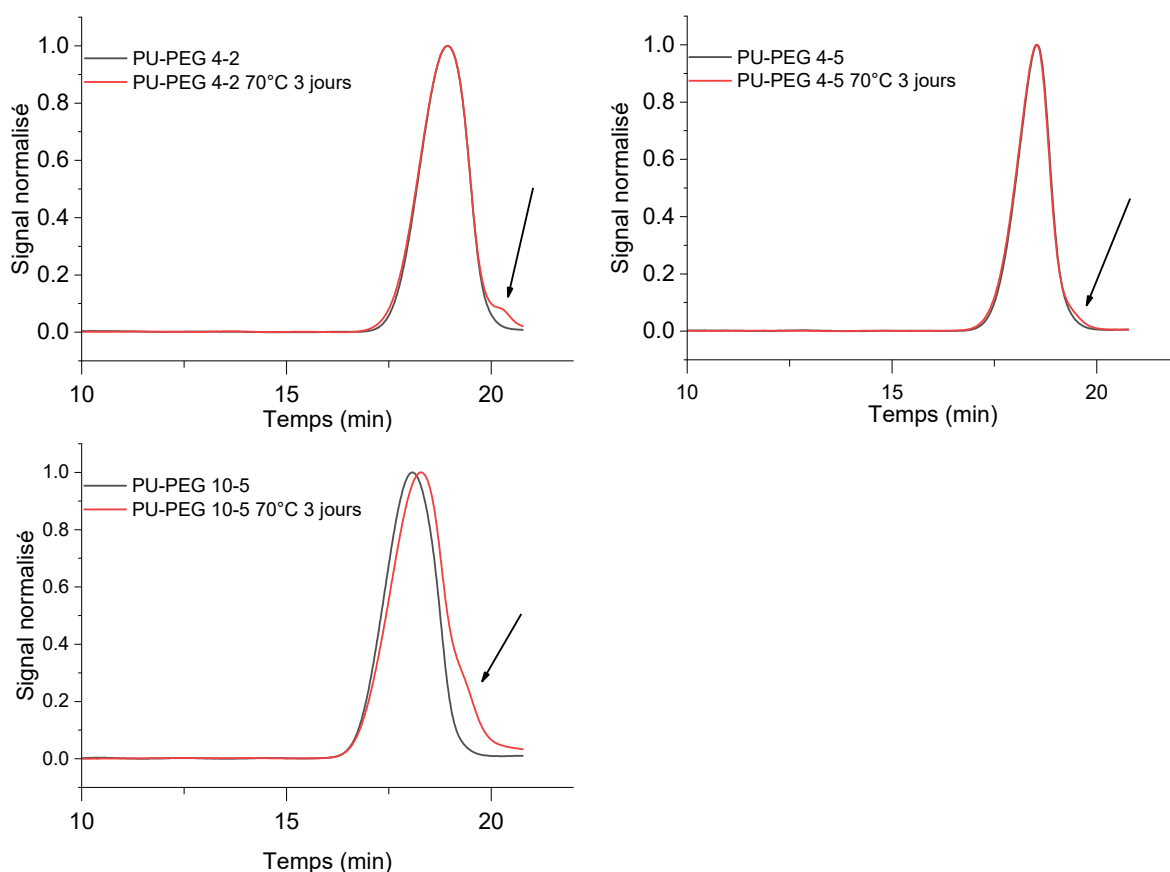


Figure 5.6 Chromatogrammes normalisés obtenus avec l'analyse par GPC (éluant DMF) des copolymères PU-PEG 4-2, PU-PEG 4-5 et PU-PEG 10-5 avant et après passage des solutions micellaires à 70 °C pendant 3 jours.

Si les copolymères sont maintenus à 70 °C pour des périodes plus longues (e.g. 11 jours), éventuellement les solutions jaunissent, traduisant une dégradation des copolymères. L'analyse par DLS d'une solution micellaire jaunie a démontré que les micelles restent stables, même si une légère (mais statistiquement significative) réduction de leur taille est observable (Tableau 5.5).

Tableau 5.5 Taille des micelles après dégradation à 70 °C du copolymère.

Copolymère	Z_{average} (nm)	
	<i>Original</i>	<i>Dégradé</i>
PU-PEG 4-2	$31,8 \pm 0,1$	$29,2 \pm 0,2$
PU-PEG 4-5	$36,4 \pm 0,1$	$33,9 \pm 0,2$
PU-PEG 10-5	$42,5 \pm 0,1$	$39,6 \pm 0,1$

A 100 °C, la dégradation des copolymères est beaucoup plus rapide, le jaunissement des solutions micellaires étant observable après seulement une nuit au four. De plus, la distribution de tailles des micelles commence à être impactée de façons différentes (Figure 5.7). Les micelles de PU-PEG 4-5 ne sont presque pas impactées, tandis que celles de PU-PEG 10-5 présentent une légère augmentation sur la polydispersité et des auto-assemblages plus grands commencent à être formés. Les auto-assemblages de PU-PEG 4-2 sont les plus impactés par la température. On observe que la distribution de tailles originale est très élargie et que des particules micrométriques sont également formées, indiquant que la morphologie des auto-assemblages a changé.

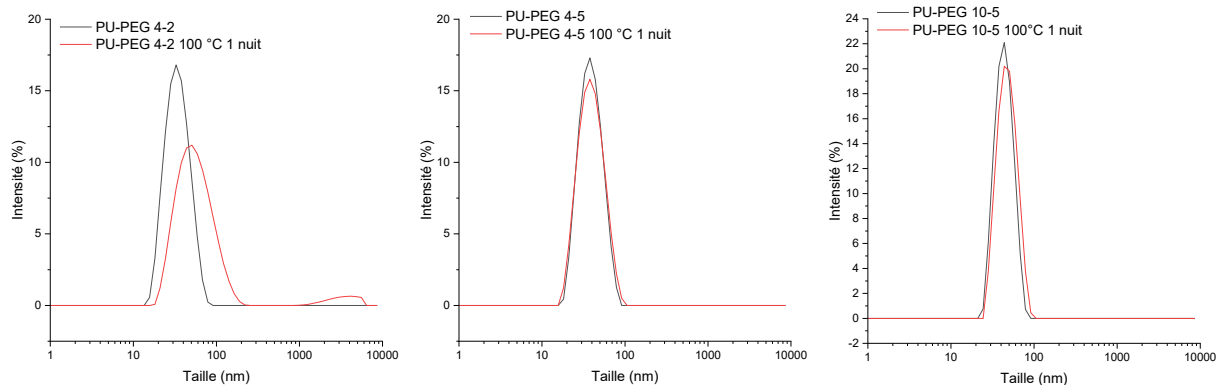


Figure 5.7 Distributions de taille en fonction de l'intensité de lumière diffusée pour les auto-assemblages des copolymères PU-PEG avant et après la mise à 100 °C pendant une nuit des solutions micellaires.

On peut expliquer la différence de comportement des auto-assemblages des trois copolymères en fonction des tailles de leurs blocs et de l'interaction du PEG avec l'eau. Lorsque la température est augmentée, les liaisons hydrogène entre le PEG et l'eau deviennent plus faibles (jusqu'au point où la séparation de phases a lieu, produisant le comportement de type LCST),³⁴ donc on peut considérer que le PEG devient moins hydrophile à une température élevée. A cause de sa teneur élevée de PEG, les micelles restent la morphologie préférable pour PU-PEG 4-5 même à une température élevée. PU-PEG 4-2 et PU-PEG 10-5, portant une teneur en PEG plus faible, sont probablement plus proches de la limite de l'équilibre hydrophile/hydrophobe où les micelles sont la morphologie la plus stable. Cependant, à cause de leur taille réduite, les chaînes de PU-PEG 4-2 sont plus mobiles et les micelles se réorganisent dans d'autres morphologies plus rapidement que celles du copolymère PU-PEG 10-5.

En résumé, les micelles préparées avec les copolymères PU-PEG sont stables à 70 °C, mais les copolymères se dégradent après une période dans l'ordre de 1 ou 2 jours. A 100 °C, ni les morphologies, ni les copolymères sont stables, avec des dégradations significatives au bout de quelques heures. Ainsi, un traitement de surface à chaud avec les copolymères PU-PEG doit se limiter à 70 °C et ne pas dépasser 1 jour afin d'éviter des dégradations.

5.2 Surfaces antiadhésives modèle : *Blends*

Tan et Brash ont préparé des copolymères tribloc PEG-PU-PEG avec une composition similaire à nos copolymères (les seules différences sont qu'ils ont utilisé du PTMO 2000 et du PEG terminé par un groupement amine).³⁵ Ils ont montré que des *blends* contenant ces copolymères dans un polyétheruréthane de structure similaire (préparé avec MDI, PTMO et éthylènediamine) étaient capables de réduire l'adsorption de plusieurs protéines du sang et l'adhésion de plaquette par plus de 90%.³⁶⁻³⁸ Inspiré par ces résultats, nous avons décidé de préparer des *blends* comme des références de surfaces antiadhésives utilisant nos copolymères sur le Pellethane. Ainsi, ces *blends* peuvent permettre d'anticiper les performances que nous pouvons atteindre avec la stratégie par adsorption que nous proposons.

Nous avons préparé les *blends* de Pellethane avec les copolymères PU-PEG sous forme de films par coulage en solution utilisant du DMF comme solvant. Les copolymères utilisés (PU-PEG 4-2, PU-PEG 4-5 et PU-PEG 10-5) ont été purifiés par dialyse dans l'eau (membrane avec MWCO à 100 kDa) pour enlever le PEG non lié, récupérés par lyophilisation, puis formulés avec le Pellethane à trois

concentrations différentes (1%, 5% et 10% m/m). Les *blends* seront désormais nommés par les tailles des blocs du copolymère utilisé suivi par sa concentration massique. Ainsi, 4-2 10% indique le *blend* de Pellethane contenant du PU-PEG 4-2 à 10% en masse, 10-5 1% est le *blend* contenant du PU-PEG 10-5 à 1% en masse, etc.

5.2.1 Evolution des surfaces

A cause de l'incompatibilité entre la matrice Pellethane et le PEG, ce dernier doit migrer et se concentrer à la surface d'un *blend*, la rendant plus hydrophile. Nous avons accompagné l'évolution des surfaces avec deux techniques : ATR-FTIR et angle de contact.

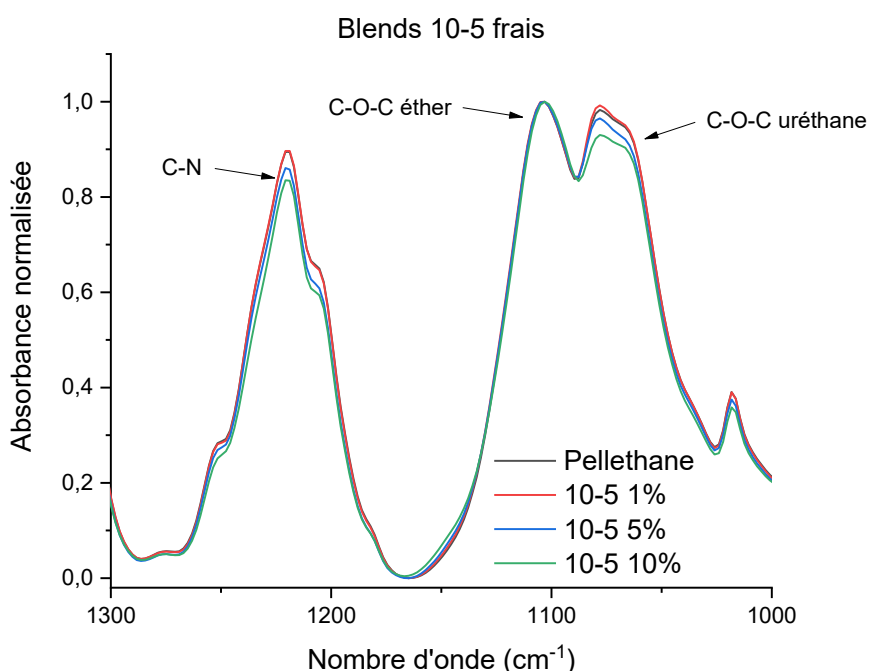


Figure 5.8 Spectres ATR-FTIR normalisés des blends préparés avec du PU-PEG 10-5 à différentes concentrations en comparaison au Pellethane pur. Les spectres ont été acquis juste après l'étape de séchage sous vide des films (blends frais).

La Figure 5.8 présente les spectres infrarouge des *blends* préparés avec le PU-PEG 10-5 juste après l'étape de séchage sous vide des films. Les spectres sont normalisés par rapport au pic à 1104 cm^{-1} , correspondant aux liaisons C-O-C éther, donc il est identique pour tous les spectres. Cette normalisation a été faite pour aider à la visualisation. Le spectre du *blend* à 1% de copolymère est pratiquement identique à celui du Pellethane, du fait de la faible concentration de PEG. On observe pourtant que les pics correspondants aux groupes uréthanes (C-O-C uréthane à 1078 cm^{-1} et C-N à 1220 cm^{-1}) deviennent moins intenses avec l'augmentation de la concentration de copolymère, car la quantité de PEG augmente également. Le même comportement a été observé pour les *blends* formulés avec les deux autres copolymères PU-PEG.

Les *blends* ont été stockés à l'air et leurs spectres infrarouge ont été collectés périodiquement pour vérifier si la migration du PEG en surface était détectable. La Figure 5.9 présente les spectres obtenus pour le *blend* 10-5 10%. Une légère variation sur le pic C-O-C uréthane (1078 cm^{-1}) a été observée entre les échantillons, mais elle n'est pas accompagnée par d'autres modifications qui confirmeraient un enrichissement en PEG à la surface, comme une réduction sur le pic des liaisons C-N (1220 cm^{-1}). En effet, cette échelle de variation est observable même pour des échantillons de Pellethane pur, car elle

est influencée par la réorganisation locale de la surface du polymère. Des tendances similaires ont été observées pour toutes les compositions des *blends* testés.

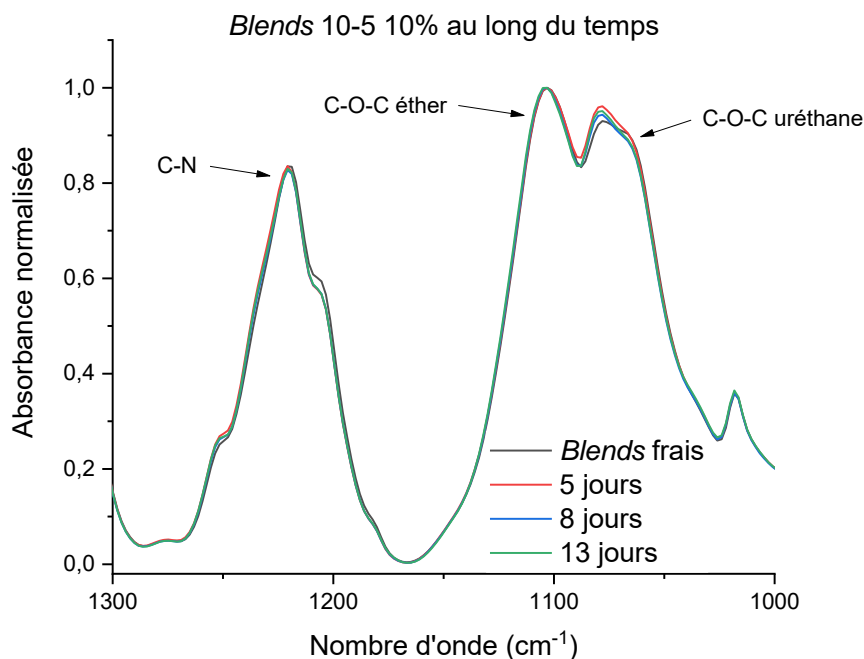


Figure 5.9 Spectres ATR-FTIR normalisés des blends 10-5 10% après stockage à l'air pendant différentes périodes.

Nos analyses par infrarouge n'ont pas montré un enrichissement des surfaces des *blends* avec le PEG. Cela ne veut pourtant pas dire que la migration n'a pas lieu. En effet, nos analyses ont été réalisées avec un élément ATR en diamant avec un angle d'incidence de 45° . Dans la région étudiée, ces paramètres donnent une profondeur d'analyse dans l'ordre de $1\text{-}2\text{ }\mu\text{m}$. De plus, comme discuté préalablement, la sensibilité pour la détection du PEG sur le Pellethane est réduite à cause de la superposition des spectres. Ainsi, il est probable que l'enrichissement de la surface soit dans l'ordre des nanomètres, n'impactant pas significativement la composition moyenne à la profondeur échantillonnée par l'ATR.

L'évolution de la surface des *blends* à 10% a été également vérifiée par des analyses d'angle de contact statique et dynamique (Figure 5.10). Le Pellethane pur présente un certain degré de réorganisation de sa surface après la préparation des films, observé par une légère réduction de ces angles de contact pour les premiers jours. L'angle de contact statique et celui à l'avancé stabilisent à environ 80° , tandis que l'angle au retrait est significativement plus petit (environ 50°). La différence entre l'avancé et le retrait, aussi connue comme hystérèse d'angle de contact, est une conséquence de la réorganisation de la surface après l'exposition à l'eau afin de minimiser l'énergie d'interface.

Pour les *blends*, la présence des copolymères cause une légère réduction des angles statiques et à l'avancé, ce dernier étant plus impacté que le premier. L'angle de contact statique est le seul qui semble évoluer significativement au long du temps, devenant relativement stable après 5 jours pour 4-2 10% et 4-5 10%. Malheureusement, la surface du *blend* 10-5 10% a été contaminée et la mesure après 16 jours n'a pas été faite, mais les angles de contact mesurés pour sa surface ont très peu varié. Les valeurs obtenues pour les *blends* des copolymères avec un bloc PU de taille 4000 sont très proches, ces deux surfaces étant légèrement plus hydrophiles que celle du *blend* 10-5 10%. Ces résultats suggèrent qu'un bloc hydrophobe plus long résulte en une surface moins concentrée en PEG, possiblement par une meilleure stabilisation du copolymère dans la matrice ou par des effets

cinétiques. Finalement, tous les trois copolymères induisent une réduction drastique de l'angle de contact au retrait, augmentant l'hystérèse de 30° pour le Pellethane à environ 60° pour les *blends*.

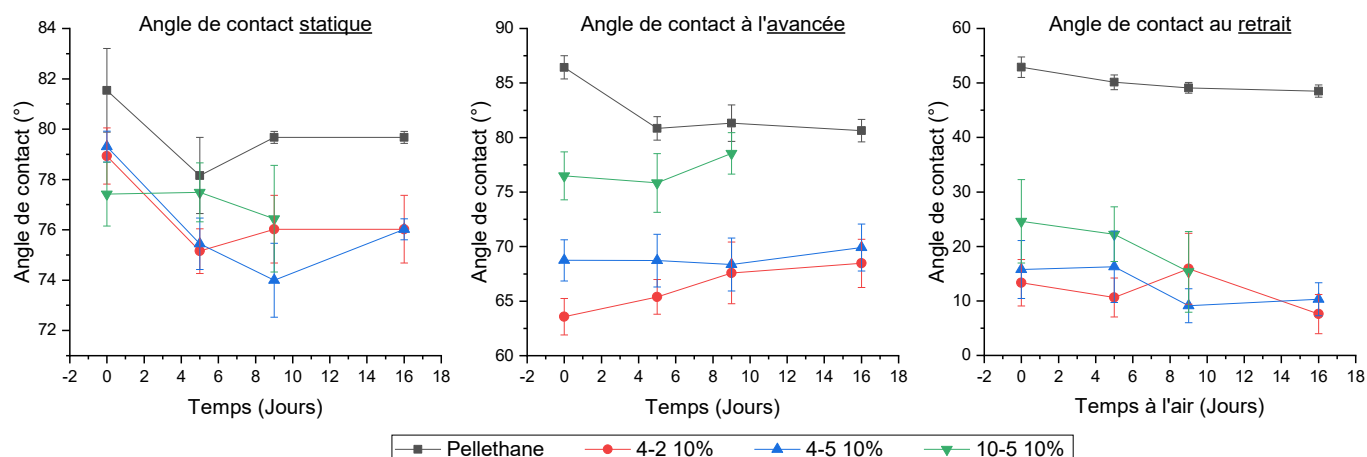


Figure 5.10 Angles de contact statique (à gauche), à l'avancé (centre) et au retrait (droite) pour le Pellethane pur et pour les blends contenant 10% de copolymère selon le temps de stockage à l'air. Le blend 10-5 10% a été contaminé et n'a pas été mesuré au 16^{ème} jour. Les barres d'erreur sont l'écart type d'au moins 3 gouttes.

La variation des angles de contact suggère que les surfaces de *blends* sont effectivement enrichies en PEG, mais celui-ci n'est pas complètement exposé à l'air, un milieu très hydrophobe. Si les chaînes de PEG étaient complètement exposées, la surface deviendrait très hydrophile. On a observé que pour des *blends* contenant du PEG en excès, ce dernier cristallise à la surface et réduit les angles de contact statique et à l'avancé à environ 20°, étant immédiatement dissous et extrait de la surface. Une fois la surface mise en contact avec l'eau, elle se réorganise pour exposer les chaînes de PEG et la surface devient significativement plus hydrophile qu'au moment où elle était exposée à l'air.

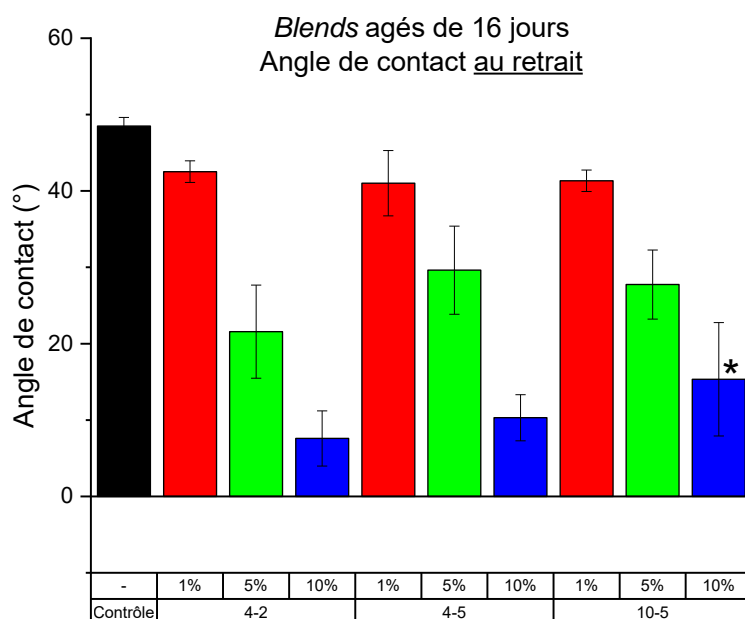


Figure 5.11 Angle de contact au retrait pour des blends âgés de 16 jours. La valeur de 10-5 10% (marquée avec un astérisque) est celle mesurée à 9 jours car la surface de l'échantillon a été contaminée après cette date. Les barres d'erreur sont l'écart type d'au moins 3 gouttes.

La comparaison des angles de contact au retrait pour les *blends* montre clairement l'influence de la concentration des copolymères PU-PEG sur l'hydrophilie de surface. Les *blends* à 1% n'ont qu'une réduction très légère de l'angle de contact pour quel que soit le copolymère utilisé. Augmenter la concentration du copolymère augmente la quantité de chaînes de PEG qui se concentrent à la proximité de la surface et la rend de plus en plus hydrophile.

L'analyse par angle de contact indique que les surfaces des *blends* avec 10% de copolymère sont proches à l'équilibre après environ 16 jours, car les valeurs mesurées ont très peu varié entre 9 et 16 jours. Pour en être sûr, nous avons considéré que les surfaces étaient complètement âgées – c'est-à-dire que la migration du PEG à la surface était complète – après au moins un mois de la préparation des films.

5.2.2 Adhésion bactérienne sur les blends complètement âgés

Un test d'adhésion bactérienne a été utilisé pour évaluer la performance antiadhésive des *blends* complètement âgés utilisant la souche bactérienne *Escherichia coli* MG1655. Cette bactérie Gram négative a une contribution mineure aux cas d'infection sur les cathéters, mais elle a été choisie car nous disposons d'une souche génétiquement modifiée pour être fluorescente (expression de la GFP, *Green Fluorescent Protein*), ne demandant pas une étape de coloration pour observation et décompte au microscope.

Le protocole que nous avons suivi est schématisé dans la Figure 5.12. Après incubation dans une suspension de bactéries dans le milieu de culture LB, les échantillons sont transférés vers une boîte de Petri large contenant du tampon phosphate salin (PBS) sous agitation orbitale pour enlever les bactéries non adhérentes à la surface. Les échantillons sont ensuite transférés vers du PBS frais et des images en fluorescence de la surface sont enregistrées.

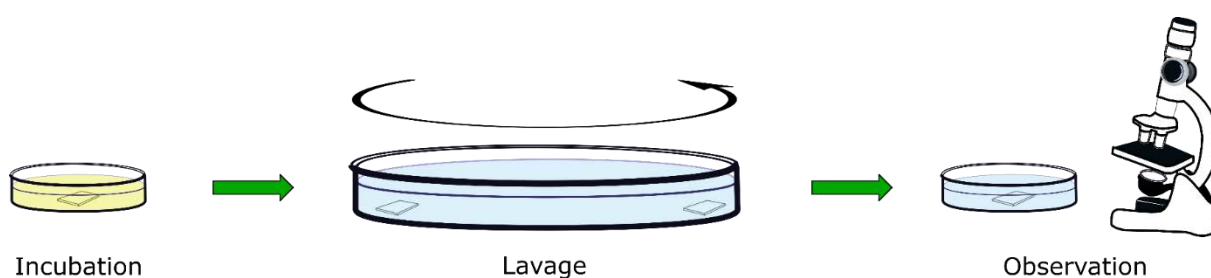


Figure 5.12 Protocole d'adhésion bactérienne. Après incubation dans une suspension de bactéries en LB, les échantillons sont mis dans PBS sous agitation orbitale pour laver les bactéries non adhérentes et les surfaces sont ensuite observées au microscope de fluorescence.

Ce protocole est simple, mais il faut s'assurer que les surfaces restent hydratées à tout moment entre l'incubation et l'observation au microscope et ne démouillent pas. Cela est nécessaire car, si la surface se démouille même que brièvement, les bactéries qu'y étaient adhérentes sont complètement enlevées de la surface. Pour permettre le transfert entre les différents milieux, nous avons dû coller les films de Pellethane et des *blends* sur des morceaux de lames de microscope utilisant du polydiméthylsiloxane vulcanisable à chaud (PDMS) comme colle. Dans les cas des *blends*, ils ont été considérés comme des surfaces fraîches après l'étape de réticulation thermique du PDMS.

La capacité antiadhésive des surfaces a été quantifiée au travers du taux de réduction de l'adhésion bactérienne, défini par l'expression :

$$\text{Taux de réduction} = \frac{\text{Densité de bactéries sur la surface contrôle}}{\text{Densité de bactéries sur la surface traitée}} \quad (5.2)$$

L'imprécision du taux de réduction augmente pour les surfaces traitées très antiadhésives – la densité de bactéries sur ces surfaces est faible, donc de légères variations résultent en grandes différences sur le taux de réduction. Dans ces cas, on doit les considérer plutôt en termes d'ordres de grandeur. En revanche, si le taux de réduction est faible (en général ≤ 10), on peut comparer les valeurs directement.

Tableau 5.6 Taux de réduction de l'adhésion bactérienne sur la surface des blends complètement âgés.

Blend	Taux de réduction
4-2 1%	1,4
4-2 5%	458
4-2 10%	636
4-5 1%	1,1
4-5 5%	694
4-5 10%	1526
10-5 1%	1,1
10-5 5%	2,6
10-5 10%	30

Le Tableau 5.6 présente les taux de réduction de l'adhésion bactérienne pour les *blends* complètement âgés. La présence des copolymères à 1% en masse n'a presque pas d'impact sur l'adhésion d'*E. coli* à la surface. Ce résultat est cohérent avec les mesures d'angle de contact, confirmant qu'à cette concentration on n'a pas une densité significative de blocs PEG à la surface. Pour les trois copolymères, augmenter leur concentration dans le *blend* rend les surfaces moins adhésives.

Dans le cas des *blends* avec PU-PEG 4-2 et PU-PEG 4-5, une concentration de 5% en masse était suffisante pour réduire l'adhésion d'*E. coli* par deux ou trois ordres de grandeur. Ces résultats sont comparables aux performances antiadhésives observées pour des surfaces en polyuréthane où le PEG a été immobilisé par greffage.³⁹ A 10% en masse de copolymères, les performances sont similaires. Comme susmentionné, on ne peut pas comparer les chiffres bruts présentés pour ces surfaces, car ils sont très sensibles à des petites variations. En effet, les différences des densités bactériennes entre ces surfaces sont plus faibles que les respectifs écarts types (Figure 5.13).

Les *blends* préparés avec le PU-PEG 10-5 deviennent moins adhésifs avec l'augmentation de la concentration de copolymère aussi. Cependant, à 5% de copolymère l'adhésion bactérienne n'est réduite même pas par un ordre de grandeur. Cette échelle de réduction n'est atteinte qu'à 10% en masse du copolymère. Partant des valeurs d'angle de contact au retrait (Figure 5.11), on pourrait attendre des performances antiadhésives similaires à celles des *blends* avec PU-PEG 4-2 et PU-PEG 4-5.

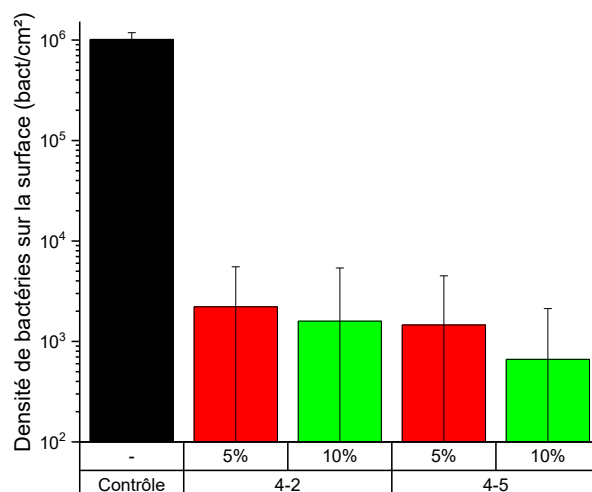


Figure 5.13 Comparaison entre la densité de bactéries sur la surface du Pellethane et celles des blends avec 5% ou 10% en masse des copolymères PU-PEG 4-2 ou PU-PEG 4-5.

Une possible explication pour cette apparente contradiction est la conformation des blocs PEG. Avoir seulement les PEG en surface n'est pas suffisant pour la rendre antiadhésive. Il est nécessaire que la couche de PEG soit assez épaisse et dense pour effectivement empêcher que les protéines et cellules puissent interagir avec le substrat hydrophobe en dessous. Il est possible que la taille plus élevée du bloc PU impose des restrictions pour la concentration du PEG en surface en termes de la densité maximale de chaînes à la surface et la longueur moyenne qui est exposée. Ainsi, la couche de PEG hydratée des *blends* avec le PU-PEG 10-5 serait suffisante pour donner une bonne interaction avec l'eau à sa surface (faible angle de contact au retrait), mais sa densité et épaisseur ne seraient pas suffisantes pour atteindre le même niveau de protection antiadhésive que les *blends* avec les copolymères portant un bloc PU plus court.

Une concentration plus élevée de PU-PEG 10-5 dans la formulation (e.g. 20% m/m) pourrait donner une brosse de PEG plus compacte et ainsi améliorer les propriétés antiadhésives du *blend*, mais cela aurait sûrement un impact négatif sur la performance mécanique du polyuréthane.

5.3 Le traitement des surfaces par adsorption des micelles

Nous avons montré que nos copolymères PU-PEG sont capables de former des micelles dans l'eau et qu'ils peuvent réduire l'adhésion d'*E. coli* à la surface de notre substrat modèle. Ainsi, l'étape suivante est l'adsorption des micelles à la surface suivie par l'interpénétration du bloc hydrophobe dans la matrice.

Nous avons décidé de vérifier en temps réel l'adsorption des micelles sur le Pellethane et également l'adhésion de protéines sur des surfaces traitées utilisant une microbalance à cristal de quartz avec mesure de dissipation (QCM-D). Cette technique a été choisie car elle permet simultanément le suivi de la variation massique à la surface et les propriétés mécaniques des dépôts sur le capteur.

5.3.1 Les principes de la QCM-D

La QCM utilise les propriétés piézoélectriques du quartz pour monitorer des très faibles variations massiques à sa surface. Les capteurs de QCM sont des cristaux de quartz dont les surfaces sont

partiellement recouvertes avec une électrode métallique (Figure 5.14, a), typiquement de l'or. Lorsqu'une tension alternée est appliquée sur les électrodes, le cristal commence à osciller avec une fréquence de résonance caractéristique.⁴⁰ Cette fréquence varie proportionnellement avec la masse du capteur. Si cette masse augmente, par exemple par l'adsorption d'un copolymère sur la surface du capteur, la fréquence de résonance sera réduite.

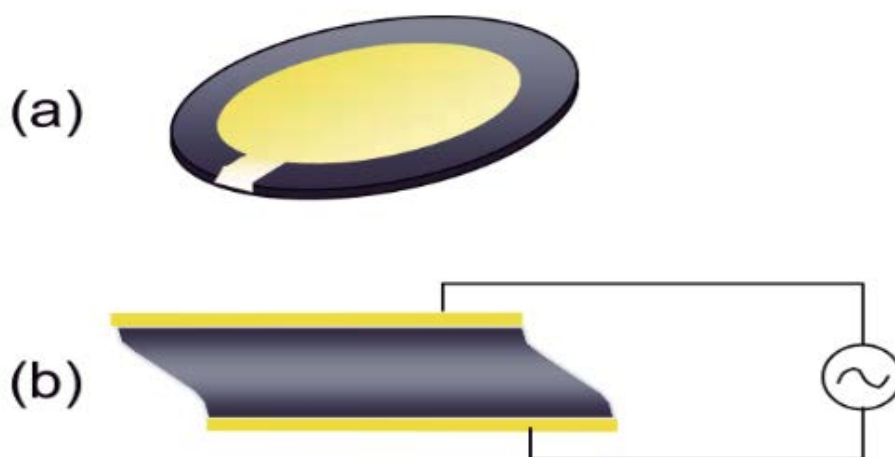


Figure 5.14 (a) Surface supérieure du capteur de QCM avec des électrodes en or ; (b) déformation du cristal de quartz avec application d'une différence de potentiel sur les électrodes (adaptée de ⁴⁰).

Sauerbrey a démontré la relation entre la variation de fréquence et la masse adsorbée sur le cristal avec l'équation ⁴¹ :

$$\Delta m = -C \frac{\Delta f}{n} \quad (5.3)$$

où Δm est la variation massique de la couche adsorbée, Δf est la variation de fréquence, n est le numéro de l'harmonique et C est une constante qui dépend des propriétés du cristal. L'application de cette équation est soumise à trois conditions : i) la masse adsorbée est petite par rapport à la masse du cristal ; ii) la masse adsorbée est rigide ; iii) la couche adsorbée est homogène.

Les matériaux avec un comportement viscoélastique ne peuvent pas être décrits par l'équation de Sauerbrey car ils ne sont pas rigides. Un deuxième paramètre est donc nécessaire pour décrire les pertes d'énergie associées à leur caractéristique viscoélastique : le facteur de dissipation (D), défini par l'équation :

$$D = \frac{E_{Dissipée}}{2\pi E_{Stockée}} \quad (5.4)$$

où $E_{Dissipée}$ est l'énergie dissipée pendant un cycle d'oscillation et $E_{Stockée}$ est l'énergie stockée par le système oscillatoire.⁴⁰ Etant défini par un ratio entre des énergies, D est un paramètre adimensionnel.

Pour mesurer le facteur de dissipation, la tension alternée est éteinte et l'amplitude de l'oscillation est suivie en fonction du temps. Pour les masses rigides, la décroissance de l'amplitude est lente. Cependant, si la couche adsorbée est viscoélastique, l'énergie sera dissipée plus rapidement et l'amplitude est drastiquement réduite dans un temps court (Figure 5.15), résultant en une valeur de D supérieure.^{40,42,43}

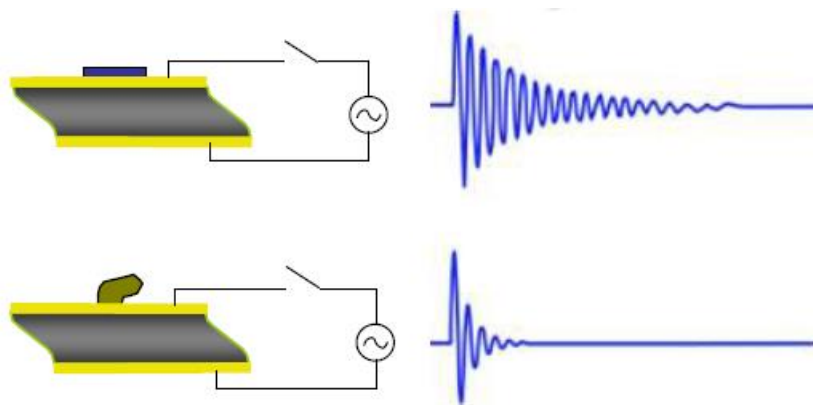


Figure 5.15 Variation de l'amplitude d'oscillation du capteur après éteindre la tension alternée pour une couche rigide (en haut) et pour une couche viscoélastique (en bas) déposées sur un capteur de QCM (adaptée de ⁴⁴).

On peut distinguer si une masse adsorbée à la surface d'un capteur de QCM est rigide ou non par la variation du facteur de dissipation. Si la couche est rigide, on observe des variations très faibles pour la dissipation ($\Delta D \approx 0$). Cependant, si la couche est viscoélastique, la dissipation varie perceptiblement ($\Delta D > 0$). Dans ce dernier cas, la dépendance entre la variation de fréquence et la masse déposée demande des modèles plus complexes que l'équation de Sauerbrey,⁴⁵ mais elles restent proportionnelles. C'est-à-dire que des dépôts plus massifs causent des réductions plus importantes sur la fréquence, tandis que la perte de masse la fait augmenter.

Typiquement, les variations de fréquence et de dissipation sont mesurées pour la fréquence fondamentale du cristal (premier harmonique, $n=1$) et pour les harmoniques d'indice impaire ($n=3, 5, 7, 9, 11$ et 13).⁴⁶ Si la masse adsorbée est rigide, la variation de fréquence normalisée ($\Delta f/n$) varie très peu et n'importe quel harmonique peut être utilisée dans l'équation de Sauerbrey. En revanche, pour les dépôts viscoélastiques, les valeurs de $\Delta f/n$ changent selon l'harmonique, ainsi que la dissipation (Figure 5.16). Il est donc nécessaire d'utiliser plusieurs harmoniques en même temps pour ajuster un modèle capable de convertir les variations de fréquence en masses.⁴⁵

Les variations massiques mesurées par QCM ne concernent pas uniquement la surface immédiate du capteur, mais toute la masse couplée à l'oscillation, inclus celle des molécules de solvant. Si une couche mince d'un matériau X est posée sur le capteur, ce sont les interactions à sa surface de X qui donneront une réponse sur la fréquence et la dissipation du capteur, ce qui motive notre intérêt pour la technique. Cette couche ne peut pas être trop épaisse pour minimiser l'amortissement de l'oscillation du capteur – d'autant plus importante pour les polymères, lesquels présentent souvent des comportements viscoélastiques, particulièrement au-dessus de leurs respectives températures de transition vitreuse.⁴⁵

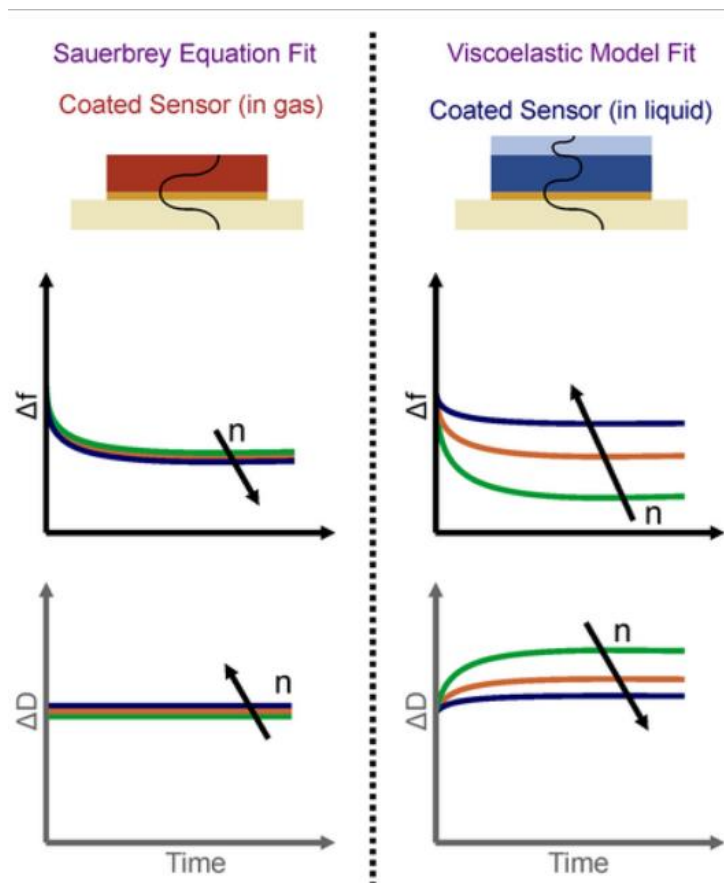


Figure 5.16 Comportement des différents harmoniques pendant la prise en masse dans un régime obéissant les conditions pour utiliser l'équation de Sauerbrey (à gauche) et dans un régime viscoélastique (à droite) (issu de ⁴⁵).

5.3.2 L'adsorption des copolymères

Afin d'étudier l'adsorption des micelles sur le substrat polyuréthane modèle, un film de Pellethane a été déposé sur des capteurs de QCM par *spin coating* à partir d'une solution dans 1,4-dioxane. Les conditions que nous avons utilisées pour le dépôt nous donnaient des films avec épaisseur entre 50 et 60 nm (vérifié à l'aide d'un profilomètre mécanique pour des films posés sur des lamelles en verre avec les mêmes dimensions de capteurs).

Toutes les analyses par QCM ont été réalisées à 37 °C. A cause de sa faible Tg (entre -40 °C et -30 °C), la couche de Pellethane a un comportement viscoélastique à cette température et un traitement quantitatif demanderait de la modélisation. Pour des questions de temps et de maîtrise du domaine, cette modélisation n'a pas été faite et les discussions des résultats de QCM présentés ici sont au mieux semi-quantitatives. Finalement, toutes les courbes présentées dans ce chapitre correspondent au 5^{ème} harmonique, utilisant les variations de fréquence non normalisées (c'est-à-dire qu'on présente des valeurs de Δf , et non pas $\Delta f/n$).

L'adsorption de nos copolymères (PU-PEG 4-2, PU-PEG 4-5 et PU-PEG 10-5) sur le Pellethane a été étudiée par QCM. Nous avons également utilisé le Pluronic F-127, un copolymère tribloc amphiphile de type ABA dont le bloc central hydrophobe (B) est le PPO et les blocs hydrophiles (A) sont le PEG. Ce polymère a été choisi à cause de la similarité entre les tailles de ces blocs et celles du copolymère PU-PEG 4-5 (le Pluronic F-127 présente un poids moléculaire d'environ 12,6 kDa et 70% de cette masse est correspondante aux blocs PEG). Avec ces trois copolymères, on peut comparer si le bloc PU est plus

effectif pour l'adsorption à la surface du Pellethane que le PPO, et en même temps, on peut vérifier comment la taille du bloc PU impacte l'adsorption et les propriétés antiadhésives.

Normalement, les travaux publiés dans la littérature étudiant l'adsorption de copolymères en bloc sur une surface hydrophobe par QCM utilisent des solutions diluées (≤ 1 g/L).⁴⁷⁻⁴⁹ Des tests préliminaires que nous avons réalisés avec des bactéries avaient suggéré que des concentrations plus élevées pourraient produire des surfaces plus antiadhésives, donc on a voulu tester cette hypothèse avec la QCM. Nous avons choisi une concentration de 20 g/L pour la majorité de nos essais. Cette valeur a été choisie car c'est la concentration à partir de laquelle un film subsiste sur l'intégralité des coupons de Pellethane après trempage dans la solution micellaire ainsi que durant le séchage du film (pas de démouillage). Quand des solutions moins concentrées (par ex. 10 g/L) sont utilisées, le film de solution micellaire à la surface se rétracte des bords des éprouvettes après seulement quelques minutes.

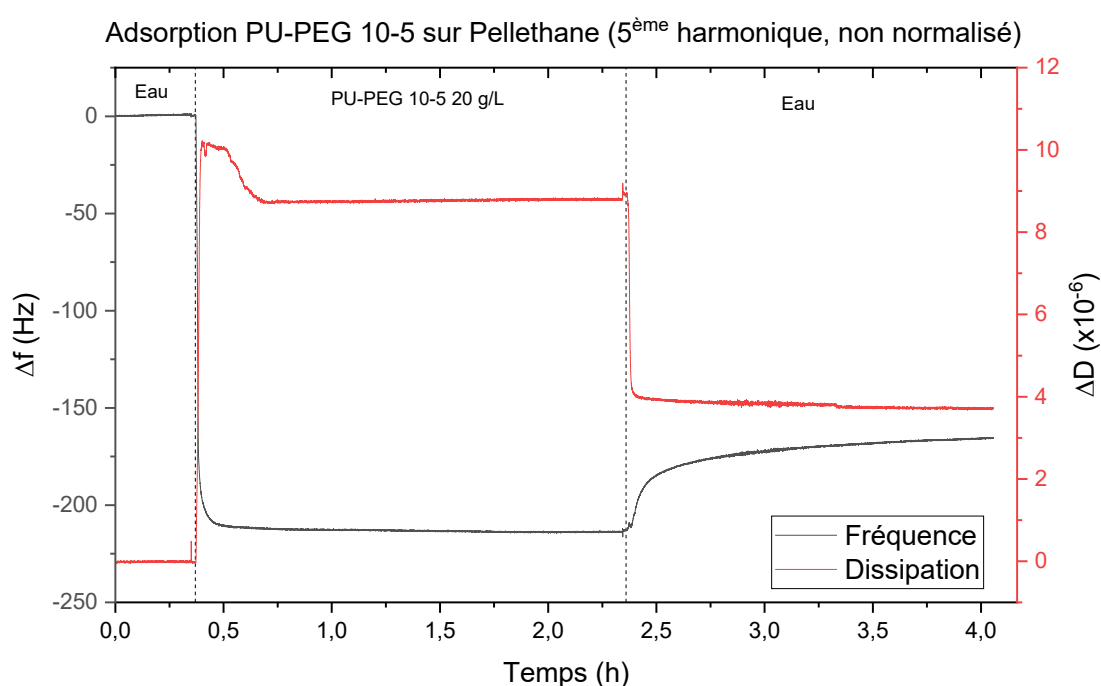


Figure 5.17 Variations de fréquence et de dissipation pour le 5^{ème} harmonique pendant l'adsorption du copolymère PU-PEG 10-5 à 20 g/L et pendant le rinçage avec de l'eau.

La Figure 5.17 présente les variations de fréquence et de dissipation que nous avons obtenues pendant les étapes d'adsorption et de rinçage à partir de la solution micellaire de PU-PEG 10-5 à 20 g/L. A partir du moment où la solution micellaire est injectée, on observe une chute brusque de fréquence, indiquant que les micelles s'adsorbent rapidement sur le Pellethane. La dissipation augmente très rapidement aussi, montrant que les micelles adsorbées forment une couche souple.

On observe une réduction significative de ΔD pendant la phase initiale de l'adsorption, mais qui n'est pas accompagnée par des changements similaires sur Δf . Cela indique que les micelles adsorbées initialement se réorganisent à la surface pour donner un film plus rigide, mais la masse totale sur la surface ne change pas. Il est probable que, dans un premier moment, à cause de sa forte concentration le copolymère s'adsorbe trop rapidement à la surface d'une façon désordonnée. Progressivement, la couche adsorbée se réorganise dans une nouvelle conformation légèrement plus compacte, laquelle dissiperait moins d'énergie avec une très faible variation de la masse adsorbée, donc on aurait une réduction de ΔD sans que Δf ne soit significativement impacté.

Après l'adsorption initiale, Δf et ΔD deviennent stables sur un plateau, indiquant que l'équilibre a été atteint. Une fois rincée à l'eau, la surface perd de la masse (montée en fréquence) et la couche adsorbée devient moins souple. Ces variations indiquent une perte massique à la surface du capteur et une altération significative de ses propriétés viscoélastiques. Probablement, à une concentration aussi élevée de copolymère, on a l'adsorption de multiples couches de copolymère, lesquelles sont enlevées pendant le rinçage. Nejadnik *et al.* ont observé un phénomène similaire pour l'adsorption de Pluronic F-127 sur l'or à une concentration de 0,5 g/L.⁴⁸ Si on compare nos résultats aux leurs, probablement les multicouches sont responsables de la grande variation de fréquence au début du rinçage, mais la variation plus lente doit être due à une désorption partielle du copolymère. On observe pourtant une adsorption irréversible de PU-PEG 10-5 à la surface, et la couche formée est clairement viscoélastique ($\Delta D \approx 4 \times 10^{-6}$).

Les adsorptions de PU-PEG 4-2, PU-PEG 4-5 et de Pluronic F-127 présentent un comportement très similaire à celui du PU-PEG 10-5 (Figure 5.18). Avec l'injection des solutions micellaires, une baisse de la fréquence et une augmentation de la dissipation brusques sont observables et des plateaux sont atteints rapidement. On observe également un pic de dissipation au début de l'adsorption pour PU-PEG 4-5, mais beaucoup moins intense et de durée plus courte que pour PU-PEG 10-5 – probablement car les chaînes plus courtes du PU-PEG 4-5 ont plus de mobilité et la couche adsorbée se réorganise en surface plus rapidement. Dans tous les cas, le rinçage a probablement enlevé des multicouches des polymères, avec une contribution d'une désorption partielle. Pour cette étape de désorption, le PU-PEG 4-5 et le Pluronic F-127 arrivent à un plateau plus rapidement que le PU-PEG 10-5. Le PU-PEG 4-2, à son tour, présente un profil très similaire à celui du PU-PEG 10-5. Ces résultats suggèrent que le ratio de PEG dans la composition du copolymère a un effet sur la cinétique de désorption. De toute façon, tous les quatre copolymères présentent une adsorption irréversible.

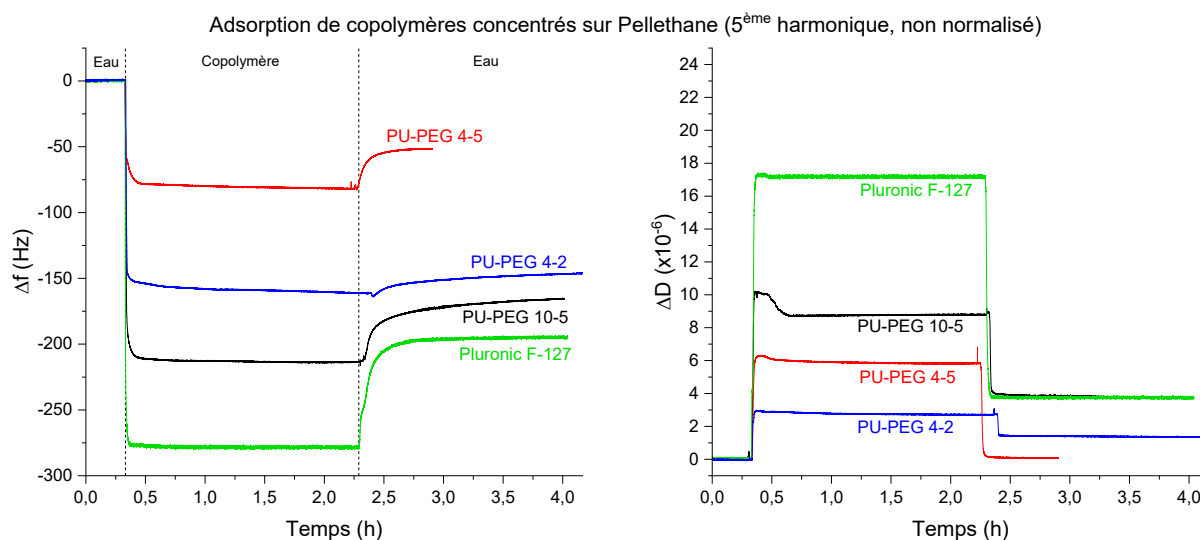


Figure 5.18 Variations de fréquence et de dissipation pour le 5^{ème} harmonique pendant l'adsorption des copolymères PU-PEG 4-5, PU-PEG 10-5 et Pluronic F-127 concentrés et pendant les respectifs rinçages avec de l'eau.

Le profil des courbes est similaire, mais les variations observées ont des échelles assez différentes, notamment pour les fréquences. A cause de la nature viscoélastique du substrat et surtout des couches adsorbées, la relation entre la masse adsorbée et la variation de fréquence est différente pour chacun des copolymères, donc on ne peut pas comparer les masses adsorbées directement au travers des fréquences. On peut pourtant faire des comparaisons entre leurs dissipations avec le rinçage des surfaces.

Comme déjà mentionné, le copolymère PU-PEG 10-5 produit une couche clairement viscoélastique après le rinçage de la surface. Le PU-PEG 4-5, à son tour, présente une couche beaucoup plus rigide ($\Delta D < 1 \times 10^{-6}$), tandis que la couche adsorbée de PU-PEG 4-2 présente une variation de dissipation intermédiaire entre les deux. Le Pluronic F-127, à son tour, a une dissipation finale comparable à celle du PU-PEG 10-5. Ces résultats indiquent une claire différence entre les conformations de ces copolymères à la surface.

Une possible explication pour la différence entre le PU-PEG 4-5, le PU-PEG 4-2 et le PU-PEG 10-5 peut être trouvée dans le travail de Peng *et al.*⁴⁹ Ces auteurs ont étudié l'adsorption de micelles de copolymères PEG-*b*-PS sur du PS par QCM. Ils ont observé avec un microscope à force atomique (AFM) que les copolymères adsorbés sur les surfaces étaient majoritairement sur la forme de micelles en surface. Cependant, quand le bloc PS était trop petit, les micelles se sont spontanément étalées et la dissipation du film était significativement plus faible que pour les copolymères où les micelles ont gardé des formes semi-sphériques. On a possiblement une situation similaire pour nos copolymères, où les micelles de PU-PEG 4-5 et de PU-PEG 4-2 s'étalent à des différents degrés, car le bloc hydrophobe est court, tandis que PU-PEG 10-5 garde majoritairement des formes auto-assemblées (par exemple, des micelles semi-sphériques) en surface. La confirmation de cette hypothèse demande des analyses supplémentaires. L'AFM en solution serait particulièrement utile, permettant l'observation *in situ* de la morphologie des couches adsorbées.

Le Pluronic F-127 présente une situation légèrement différente. Ces blocs font les mêmes tailles que ceux du PU-PEG 4-5, mais le PPO doit interagir de manière légèrement différente avec le Pellethane par rapport au bloc PU (en principe, le bloc PU doit avoir plus d'affinité pour le Pellethane que le PPO). On ne peut donc pas affirmer à partir de nos données si la dissipation de la couche adsorbée est due à une interaction plus faible avec le substrat (donc capable de dissiper plus d'énergie) ou si le Pluronic F-127 retient la forme des micelles en surface.

Tous les essais d'adsorption montrés jusqu'ici ont été réalisés à 37 °C pour une période d'environ 4 h. Basé sur nos tests de migration avec des blocs PU (Chapitre 3), cette température est trop faible pour que le bloc hydrophobe pénètre dans le Pellethane dans aussi peu de temps. Ainsi, après le rinçage de la surface avec de l'eau, la solution micellaire a été mise en recirculation dans le système à 37 °C pendant toute la nuit (Figure 5.19).

Δf et ΔD (5^{ème} harmonique, non normalisés) pour l'adsorption de PU-PEG 10-5 sur Pellethane

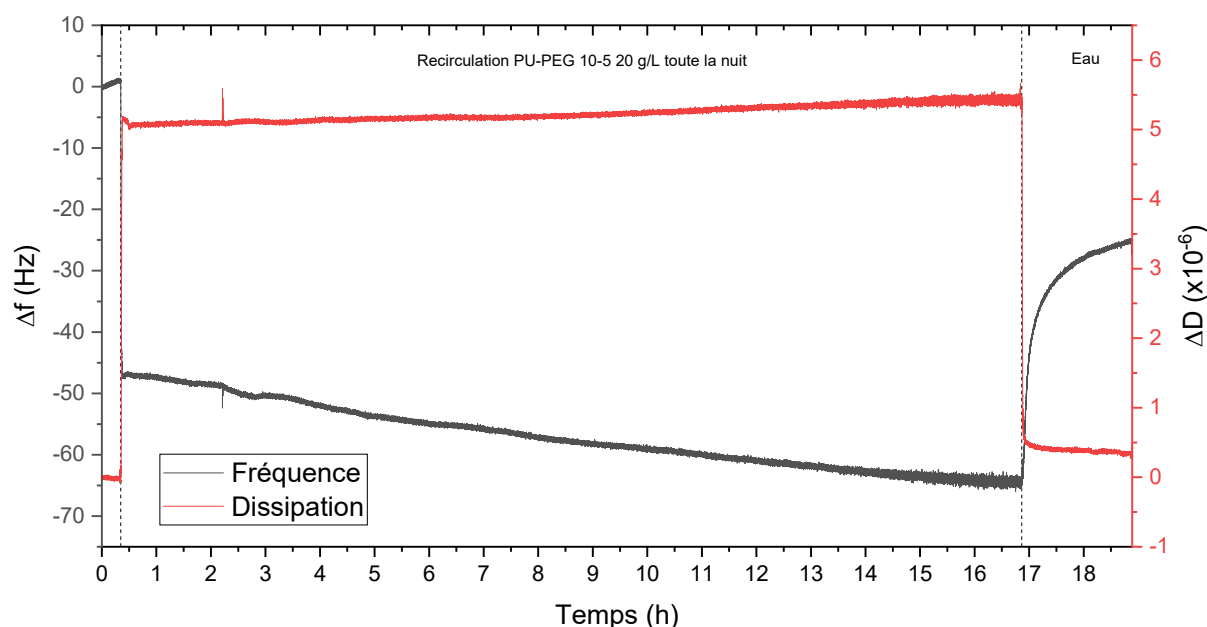


Figure 5.19 Variations de fréquence et de dissipation du 5^{ème} harmonique pour la recirculation de PU-PEG 10-5 à 20 g/L toute la nuit sur la surface préalablement traitée avec la même solution pendant 2 h.

Avec la réinjection de la solution micellaire sur la surface, la fréquence est réduite et la dissipation augmente brusquement. Les dimensions de ces variations sont compatibles avec celles observées lors du rinçage avec de l'eau après adsorption des micelles, donc il s'agit de la reconstitution des multicouches de copolymère à la surface. Dans l'hypothèse d'une interpénétration du bloc PU dans le Pellethane durant cette période, on s'attendrait à une réduction de la dissipation. On n'observe pas de changements significatifs sur ΔD , donc on n'a probablement pas d'interpénétration dans ces conditions.

En revanche, la fréquence diminue progressivement au fil de temps, tandis que la dissipation augmente. Ces variations semblent importantes sur le graphique, mais si on considère l'échelle du temps, elles sont correspondantes à la dérive du signal du capteur ($|\Delta f/n| < 1,5 \text{ Hz/h}$). Il est possible que la couche adsorbée se réorganise et devient plus compacte pendant la nuit, mais on n'est pas capable de la séparer de la dérive du signal pour la réduction de fréquence après rinçage par rapport à l'état initial. On observe les mêmes phénomènes pour le PU-PEG 4-2, pour le PU-PEG 4-5 et pour Pluronic F-127.

On a également essayé des concentrations plus faibles pour le PU-PEG 10-5 (1,5 g/L et 0,1 g/L) et le Pluronic F-127 (2 g/L). La Figure 5.20 présente une comparaison entre l'adsorption faite à 20 g/L et celles faites à 1,5 g/L et à 0,1 g/L. Pendant l'étape d'adsorption, on observe que la fréquence prend plus de temps pour arriver au plateau pour la solution micellaire à 1,5 g/L. La dissipation dans la solution à 1,5 g/L est moins importante que pour la solution à 20 g/L, et on n'observe pas le pic au début. Avec le rinçage, on observe un comportement similaire entre les deux concentrations, indiquant que des multicouches de copolymères ont été enlevées et qu'une désorption partielle a eu lieu. Le traitement à 0,1 g/L a donné un profil similaire aux deux autres concentrations, mais la cinétique d'adsorption est visiblement plus lente.

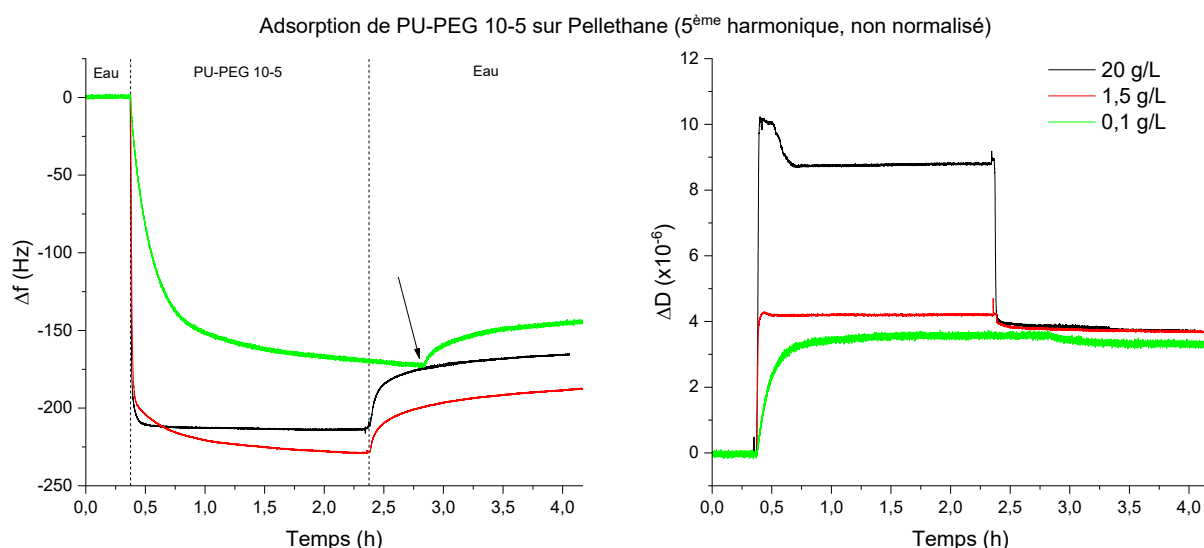


Figure 5.20 Variations de fréquence et de dissipation pour le 5^{ème} harmonique pendant l'adsorption du copolymère PU-PEG 10-5 à 20 g/L, à 1,5 g/L et à 0,1 g/L. La flèche pointe le début du rinçage avec de l'eau pour la concentration à 0,1 g/L.

A cause de la différence dans les propriétés viscoélastiques entre les multicouches, on ne peut pas comparer directement les fréquences pendant le dépôt du copolymère. En effet, si pour le 5^{ème} harmonique on observe une variation de fréquence avant le rinçage plus importante pour la solution micellaire à 1,5 g/L, cette comparaison n'est pas vraie pour tous les harmoniques. On peut pourtant comparer les deux situations après rinçage, car les dissipations se superposent – c'est-à-dire que les couches adsorbées dans les trois cas sont similaires. A ce moment, la surface traitée avec la solution micellaire à 1,5 g/L présente une variation de fréquence plus négative pour tous les harmoniques, indiquant qu'elle est effectivement plus massive, tandis que celle à 0,1 g/L est la moins massive.

La différence massique des couches déposées avec les trois concentrations est faible mais significative. Dans les articles qui monitorent l'adsorption de copolymères par QCM, normalement l'augmentation de la concentration des copolymères au-delà d'un certain seuil (typiquement entre 0,1 et 1 g/L) accélère l'adsorption, mais ne change pas significativement la masse totale déposée.⁴⁷⁻⁴⁹ Dans notre cas, on observe l'effet cinétique mentionné, mais la solution micellaire à 1,5 g/L donne une couche plus massive. Probablement, l'adsorption à 20 g/L est trop rapide, et les micelles n'ont pas le temps de s'organiser proprement à la surface. A 1,5 g/L, comme l'adsorption est un peu plus lente, les micelles doivent avoir le temps de s'organiser de façon plus compacte, assurant une meilleure couverture de la surface. A 0,1 g/L l'adsorption du copolymère n'est probablement pas finie après la période d'environ 2 h. Les résultats obtenus lors de la recirculation de la solution micellaire durant la nuit supportent cette hypothèse, car la variation de fréquence continue à se réduire à un taux supérieur à celui typique pour la dérive du capteur pendant quelques heures, indiquant une prise massique par la surface.

Les discussions et conclusions des derniers paragraphes ont été faites à partir des résultats d'adsorption du PU-PEG 10-5, mais elles sont également applicables au Pluronic F-127, qui présente le même comportement entre l'adsorption à 20 g/L et celle à 2 g/L. Pour les deux copolymères, la recirculation des solutions micellaires plus diluées pendant toute la nuit a donné des comportements très similaires à celui présenté dans la Figure 5.19, à l'exception de la solution micellaire de PU-PEG 10-5 à 0,1 g/L mentionnée dans le dernier paragraphe.

5.3.3 L'adsorption de protéines

Dans la section précédente, nous avons montré que nos copolymères sont capables de s'adsorber irréversiblement sur la surface du Pellethane. Nous avons donc utilisé la QCM pour vérifier si les couches adsorbées étaient capables de réduire l'adsorption d'albumine sérique bovine (BSA) à la surface.

Les surfaces sur lesquelles les copolymères ont été adsorbés à 37 °C dans la QCM ont été utilisées pour les essais d'adsorption de BSA tout de suite, sans jamais être déshydratées. Les résultats obtenus pendant les traitements indiquent qu'à 37 °C on n'a pas d'interpénétration du bloc PU dans le Pellethane à l'échelle de temps de l'expérience. Il est donc nécessaire d'assurer un traitement thermique. Comme discuté dans le Chapitre 3, ce traitement thermique ne peut pas être réalisé sur des surfaces à sec pour les copolymères PU-PEG car le bloc PEG pourrait également migrer à l'intérieur de la surface, il est donc nécessaire de le faire en solution aqueuse.

Nous avons donc décidé de réaliser l'adsorption et le traitement thermique en une seule étape à 70 °C sur la nuit. Pour des raisons pratiques, nous ne pouvons pas réaliser un traitement sous de telles conditions directement dans la QCM, il a donc été réalisé *ex situ*. Les capteurs portant une couche de Pellethane ont été incubés toute la nuit à 70 °C dans des solutions micellaires à 20 g/L. Ensuite, ils ont été rincés avec de l'eau et placés dans la QCM pour mesurer l'adsorption de BSA.

5.3.3.1 Surfaces traitées à 37 °C

La Figure 5.21 présente les variations de fréquence pendant l'essai d'adsorption de BSA pour les surfaces traitées à 37 °C dans la QCM. Pour le Pellethane où aucun copolymère n'a été adsorbé, la surface est rapidement recouverte par la BSA (réduction brusque de la fréquence avec l'injection de la protéine). Après quelques minutes, l'adsorption de la protéine est ralentie, mais la surface continue à gagner en masse irréversiblement, puisque la fréquence ne change pas pendant le rinçage avec PBS.

Dans le cas des surfaces traitées avec les copolymères à 37 °C, la fréquence se comporte différemment avec l'injection de la protéine : au lieu d'être réduite, elle augmente légèrement, indiquant que les surfaces ont perdu de la masse initialement (Figure 5.21). Un phénomène similaire a été observé par Jin *et al.* pour l'adsorption de BSA sur une surface hydrophobe traitée avec du Pluronic P-123.⁴⁷ Cette augmentation de fréquence a été attribuée au bilan entre l'approche des molécules de BSA de la surface et l'expulsion de molécules d'eau causée par la compression de la couche hydratée de PEG. Avec le rinçage des protéines non-adsorbées, les copolymères doivent se réhydrater et les fréquences se réduisent. Il est également possible que cette faible variation de fréquence soit juste un effet du changement de milieu.

La Figure 5.21 présente uniquement les courbes pour les surfaces traitées avec des solutions micellaires à environ 20 g/L, mais un comportement similaire a été observé pour toutes les autres concentrations étudiées pour les copolymères PU-PEG 10-5 et Pluronic F-127. Pour toutes les surfaces traitées, les variations de fréquence entre le début et la fin de l'essai sont très faibles, indiquant que toutes les conditions utilisées réduisent significativement l'adsorption de BSA. Globalement, les variations de fréquence des surfaces traitées correspondent à moins de 10% de celle pour la surface non-traitée. On ne peut pourtant pas classer les différents traitements en termes de leurs performances, car l'écart entre leurs courbes est trop faible (dans l'ordre de grandeur de la dérive du capteur).

Δf (5^{ème} harmonique, non normalisé) pour l'adsorption de BSA sur Pellethane traité ou non

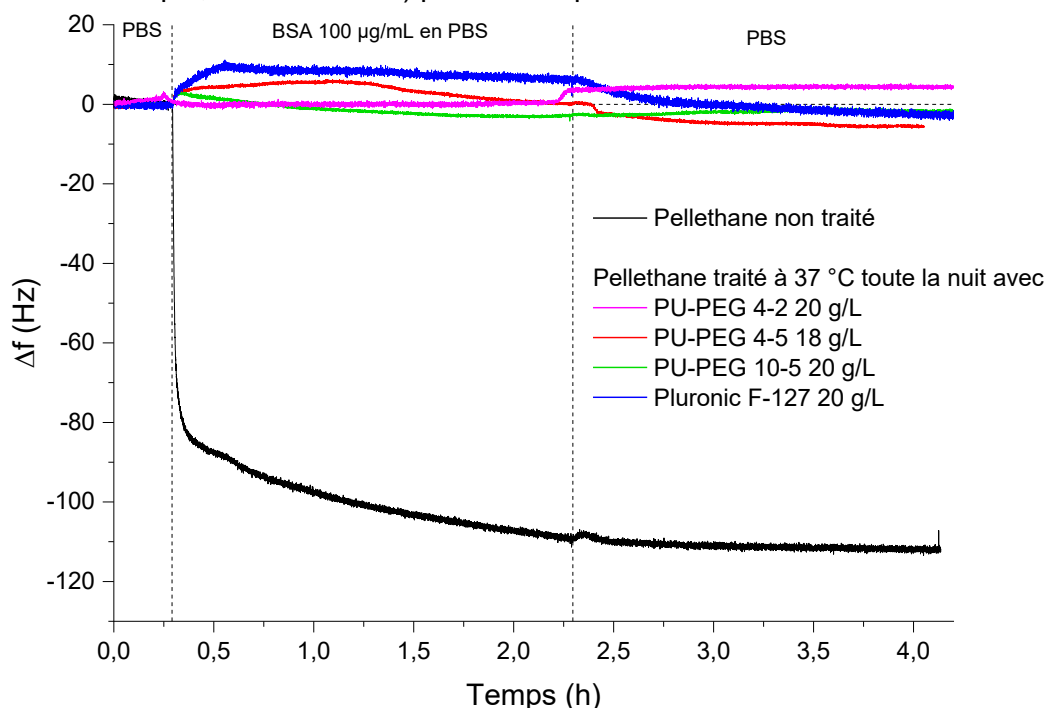


Figure 5.21 Variations de fréquence non normalisées pour le 5^{ème} harmonique pendant l'adsorption de BSA (100 µg/mL en PBS) sur les surfaces traitées à 37 °C dans la QCM en comparaison avec une surface non traitée.

Ces résultats mènent à la conclusion que, tant que nos copolymères recouvrent significativement la surface du Pellethane, elle est capable de résister à l'adsorption de la BSA.

5.3.3.2 Surfaces traitées à 70 °C

Comme susmentionné, l'adsorption des copolymères à 70 °C a été faite *ex situ* de la QCM pour des raisons pratiques. Après l'adsorption, les capteurs ont été rincés à l'eau puis mis dans la QCM pour vérifier l'adsorption de BSA. Avec ce protocole, les surfaces sont mises à l'air pendant quelques minutes entre le rinçage et le début des mesures par QCM.

La Figure 5.22 présente les variations de fréquence pendant l'essai d'adsorption de BSA pour les surfaces traitées à 70 °C. Comme avant, le Pellethane non-traité adsorbe rapidement une quantité considérable de BSA et la surface continue à prendre de la masse progressivement. On observe une légère désorption de la protéine sur cette surface pendant le rinçage avec PBS, mais la fréquence finale atteinte est la même que celle obtenue pour le test réalisé à 37 °C – c'est-à-dire que l'adsorption de BSA sur le Pellethane ne varie pas s'il a été équilibré dans de l'eau à 37 °C ou à 70 °C.

Le comportement pour les surfaces traitées à 70 °C *ex situ* avec des copolymères, à leur tour, est bien différente de celui des surfaces traitées à 37 °C dans la QCM. Cette fois-ci, on observe clairement une réduction brusque de la fréquence à cause de l'adsorption de BSA, indiquant que la couverture de la surface par les copolymères est inférieure.

Le Pluronic F-127 est le copolymère qui présente la plus grande différence entre les deux conditions. Tandis que pour les surfaces traitées à 37 °C dans la QCM on avait une grande réduction de la quantité de BSA adsorbée, pour la surface traitée à 70 °C, l'adsorption de la protéine est équivalente à celle de la surface non-traitée, une indication que tout le copolymère a été enlevé de la surface. Il est peu

probable que la température utilisée dans le traitement *ex situ* empêche l'adsorption du Pluronic à la surface – en effet, augmenter la température favorise la formation de micelles et rend le bloc PPO plus hydrophobe.^{50–52}

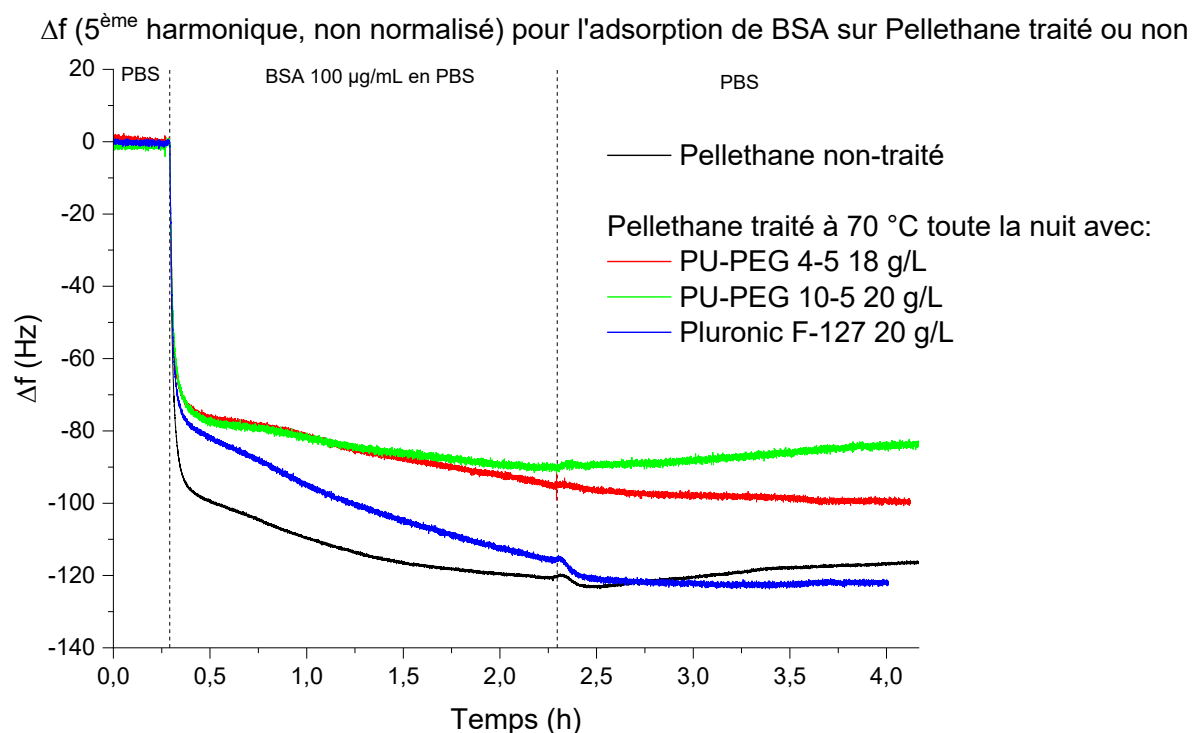


Figure 5.22 Variations de fréquence non normalisées pour le 5^{ème} harmonique pendant l'adsorption de BSA (100 µg/mL en PBS) sur les surfaces traitées à 70 °C *ex situ* en comparaison avec une surface non traitée.

Pour les copolymères PU-PEG, la température ne doit pas être un facteur négatif pour l'adsorption non plus. Néanmoins, à la différence du Pluronic F-127, dans leurs cas, les surfaces ont retenu un certain niveau de propriétés antiadhésives, présentant des variations de fréquences plus faibles que la surface non traitée. La surface traitée avec PU-PEG 10-5 était moins adhésive que celle traitée avec PU-PEG 4-5. Cet ordre de performances est probablement causé par la plus grande taille des blocs PU dans le PU-PEG 10-5 – une chaîne hydrophobe plus longue doit interagir plus fortement avec la surface, rendant la désorption du copolymère plus difficile. Un effet similaire a déjà été observé pour des surfaces en polyéthylène traitées par adsorption de différents types de Pluronics.⁵³

La comparaison entre les copolymères PU-PEG (notamment PU-PEG 4-5) et le Pluronic F-127 met en évidence l'importance de la nature du bloc hydrophobe par rapport au substrat pour l'adsorption. Si la surface est très apolaire comme le PDMS, le PE ou certaines SAMs, le caractère hydrophobe du bloc PPO est suffisant pour stabiliser les Pluronics en surface.^{53–56} Notre substrat polyuréthane est hydrophobe, mais plus polaire que les exemples mentionnés, donc le caractère hydrophobe du PPO n'est plus suffisant pour donner une bonne adhésion. Nos blocs PU, à leur tour, ont une structure similaire à celle du Pellethane et doivent être capables d'interagir plus fortement avec la surface.

A notre avis, c'est l'étape de rinçage qui cause la perte des propriétés antiadhésives pour les surfaces traitées à 70 °C. Deux facteurs pourraient expliquer pourquoi les copolymères se désorberaient pour les surfaces traitées *ex situ*, mais pas pour celles traitées dans la QCM. Le premier est une possible désorption induite par des forces de cisaillement. Le rinçage des surfaces traitées à 37 °C dans la QCM a été fait avec un très faible flux d'eau à la surface, tandis que le rinçage des surfaces traitées à 70 °C

a été fait à l'aide d'une pissette. Dans ce dernier cas, un flux plus élevé est obtenu à la surface, résultant en forces de cisaillement plus élevées.

Le deuxième facteur est le démouillage de la surface. Pendant nos essais d'adhésion bactérienne, laisser une surface se démouiller enlevait complètement les bactéries adhérentes. Un effet similaire pourrait arriver pour les micelles adsorbées en surface - pour les traitements à 70 °C, les surfaces ont été rincées à l'air et elles n'avaient pas de film d'eau dessus après le rinçage, tandis que les surfaces traitées dans la QCM ont resté complètement hydratées à tout moment.

De toute manière, n'importe quel mécanisme cause la désorption des copolymères de la surface, ça ne change pas le fait qu'on a une perte considérable des propriétés antiadhésives même avec le traitement des surfaces à une température élevée. Cette perte suggère qu'on n'a pas une interpénétration effective du bloc PU dans le substrat polyuréthane dans ces conditions.

5.3.3.3 L'effet du démouillage de la surface

Nous avons décidé de vérifier quel était le phénomène responsable pour la perte des propriétés antiadhésives des surfaces traitées à 70 °C. Avec le protocole suivi pour ces dernières expériences, on ne peut pas distinguer quel est le facteur responsable. Nous avons donc décidé de traiter une surface dans la QCM, mais l'exposer à l'air entre le rinçage des micelles et l'équilibrage dans PBS. Si on observe une perte des propriétés antiadhésives avec ces conditions, c'est-à-dire que le démouillage de la surface est le facteur responsable pour la désorption des copolymères.

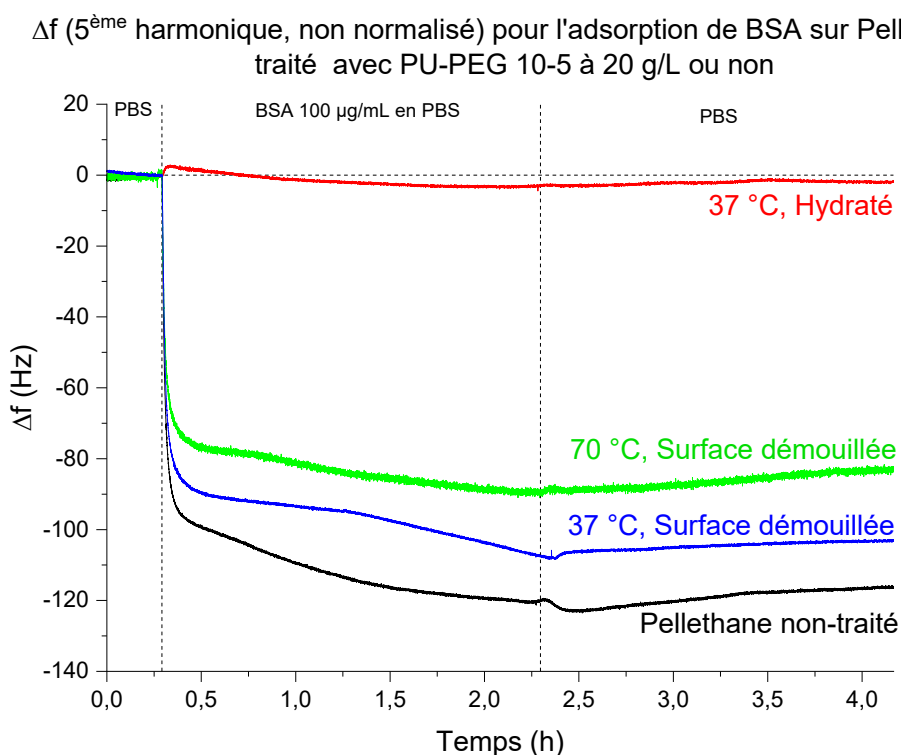


Figure 5.23 Variations de fréquence non normalisées pour le 5^{ème} harmonique pendant l'adsorption de BSA (100 µg/mL en PBS) sur les surfaces traitées avec PU-PEG 10-5 à 20 g/L sous différentes conditions en comparaison avec une surface non traitée.

La Figure 5.23 présente les variations de fréquence pendant l'essai d'adsorption de BSA pour les surfaces traitées avec le copolymère PU-PEG 10-5 à 20 g/L sous les différentes conditions de traitement essayées. Pour la surface traitée à 37 °C dans la QCM et mise à l'air (Figure 5.23, courbe bleue), on

observe une adsorption de BSA intermédiaire entre la surface traitée à 70 °C *ex situ* et la surface non traitée. Cela signifie que le démouillage de la surface est le phénomène derrière la désorption des copolymères adsorbés.

La quantité supérieure de BSA adsorbée sur la surface traitée à 37 °C et démouillée par rapport à la surface traitée à 70 °C indique que la quantité restante de copolymère en surface est supérieure pour cette dernière. Cela suggère que le traitement à 70 °C doit avoir induit un certain degré d'interpénétration entre le bloc PU et le substrat Pellethane, mais il n'est pas suffisant pour empêcher la désorption de la majorité des chaînes de copolymère.

Un degré plus élevé d'interpénétration pourrait être atteint en utilisant des temps de traitement plus longs ou des températures plus élevées. Cela n'est pourtant pas envisageable pour les copolymères PU-PEG, car les blocs PEG seraient dégradés. L'utilisation de blocs hydrophiles plus stables face à la température, comme le PSBMA, nous permettraient d'utiliser des conditions plus sévères pour forcer une interpénétration totale du bloc PU dans le substrat et ainsi mieux stabiliser les copolymères en surface.

5.3.4 Adhésion bactérienne sur les surfaces traitées par adsorption

Nos analyses par QCM ont montré que l'adsorption de nos copolymères PU-PEG sur le Pellethane a le potentiel de réduire la quantité de BSA adsorbée à la surface. Nous avons donc vérifié si elle est également capable de réduire l'adhésion de bactéries avec le protocole d'adhésion bactérienne qui a été utilisé pour les *blends*.

Afin de pouvoir comparer les résultats d'adhésion bactérienne avec l'adsorption de BSA pour les surfaces traitées dans la QCM, nous avons simulé ces conditions avec nos surfaces de test. Pour y arriver, l'étape de rinçage a été faite doucement sur l'agitateur orbital et les échantillons ont été maintenus complètement hydratés à tout moment. Le traitement a été fait avec des solutions micellaires à 10 g/L à 37 °C sur la nuit. Elles seront désormais appelées de surfaces « hydratées ».

Les surfaces « hydratées » ont démontré une bonne performance antiadhésive vis-à-vis *E. coli*, étant capables de réduire l'adhésion par deux ordres de grandeur en moyenne (Tableau 5.7). Les taux de réduction présentés par ces surfaces sont en dessous des valeurs obtenues pour les *blends* plus performants. Avec notre protocole, il est difficile de dire si cette différence est significative, car dans les deux cas (celui des *blends* les plus performants et celui des surfaces « hydratées »), les densités bactériennes à la surface des échantillons traités étaient très faibles et plusieurs des images collectées n'avaient même pas des bactéries adhérentes. Il est possible que, dans le cas des *blends*, les zones avec plus de bactéries n'ont pas été trouvées pendant la collecte des images.

L'utilisation d'un autre protocole plus précis ou la répétition à plusieurs reprises de l'expérience pourrait bien confirmer si la différence de performance entre les *blends* et les surfaces « hydratées » est significative. Si on assume que la différence est réelle (et non pas due à une limitation de la méthode), une possible explication de ce phénomène est que la présence des copolymères en surface sous des formes auto-assemblées limite la densité maximale de PEG qui peut être obtenue – même si les structures sont organisées avec un arrangement compact, il y aura des espaces vides entre elles.

Tableau 5.7 Taux de réduction de l'adhésion d'E. coli sur des surfaces « hydratées » avec des solutions micellaires à 10 g/L.

Copolymère	Taux de réduction
PU-PEG 4-2	128
PU-PEG 4-5	94
PU-PEG 10-5	150
Pluronic F-127	45

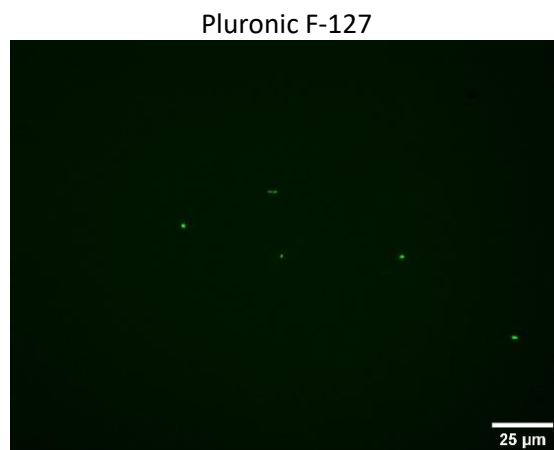
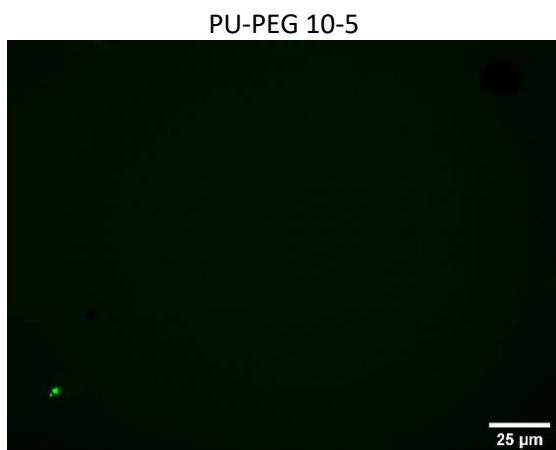
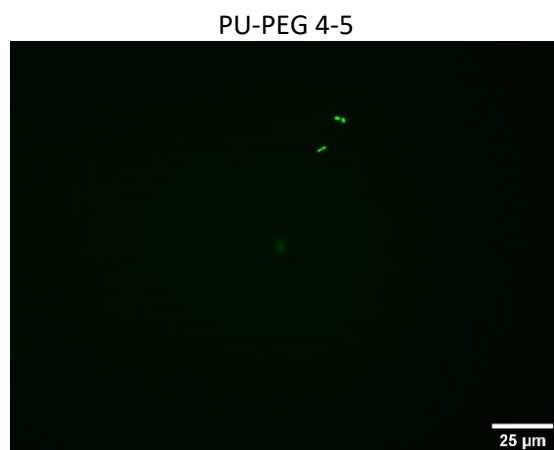
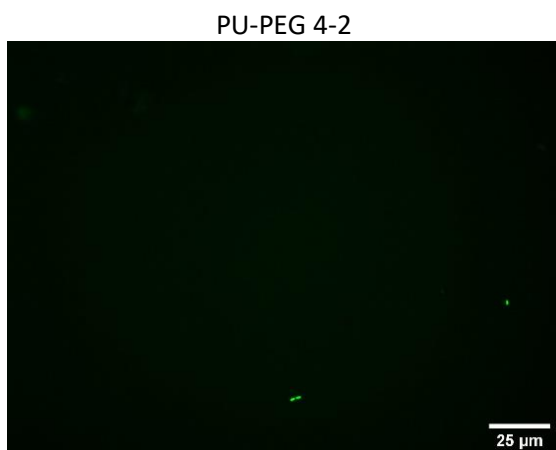
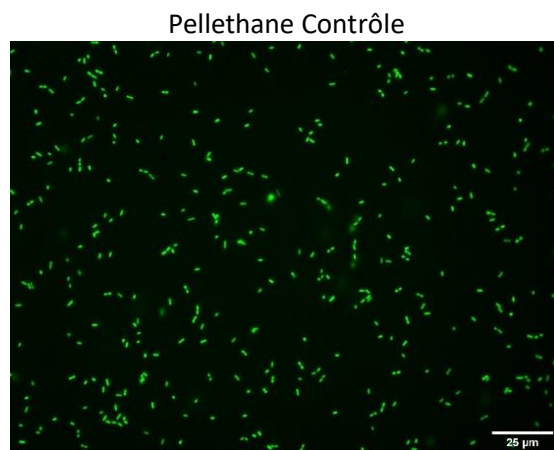
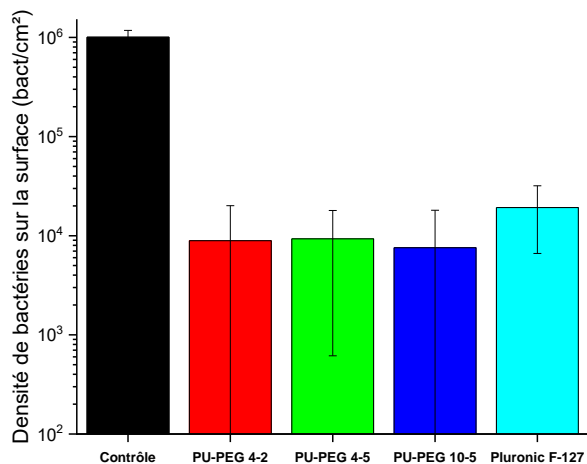


Figure 5.24 Comparaison entre les densités de bactéries en surface et exemples de bactéries adhérentes sur des surfaces traitées « in situ » avec des solutions micellaires à 10 g/L.

La bonne performance antiadhésive des surfaces « hydratées » est cohérente avec les fortes réductions de l'adsorption de BSA observées par QCM. Les taux de réduction donnent l'impression que les copolymères PU-PEG produisent des surfaces bien plus antiadhésives que le Pluronic F-127, dans une situation similaire à celle des *blends* les plus performants (voir section 5.2.2). En réalité, si on compare les densités de bactéries en surface de ces échantillons, on ne voit pas de différences statistiquement significatives (Figure 5.24).

Les taux de réduction de l'adhésion bactérienne que nous avons trouvés sont similaires à des valeurs rapportées dans la littérature pour des traitements de surface analogues. Notamment, Nejadnik *et al.* ont observé que l'adhésion de *S. aureus* et de *S. epidermidis* sur du PDMS était réduit par un ou deux ordres de grandeur après l'adsorption de Pluronic F-127.⁵⁴

Nous avons également vérifié l'adhésion de bactéries sur des surfaces soumises à un traitement analogue à l'adsorption de micelles faite à 70 °C pour les analyses de QCM. Les surfaces utilisées dans ce test ont été traitées sur la nuit dans des solutions micellaires des copolymères PU-PEG avec deux concentrations différentes (1 g/L et 10 g/L). Deux niveaux de température (37 °C et 70 °C) ont été utilisés pour chacune des concentrations. Ces surfaces seront désormais appelées désignées comme « démoillées ».

Tableau 5.8 Taux de réduction de l'adhésion d'E. coli sur des surfaces « démoillées » après traitement avec des solutions micellaires des copolymères PU-PEG à différentes combinaisons de concentration et température.

Copolymère	Taux de réduction de l'adhésion bactérienne			
	1 g/L		10 g/L	
	37 °C	70 °C	37 °C	70 °C
PU-PEG 4-2	1,6	1,7	1,7	1,9
PU-PEG 4-5	1,7	2,5	2,1	1,6
PU-PEG 10-5	3,0	3,0	3,0	3,4

De manière analogue à ce que nous avons observé avec les analyses de QCM, les surfaces « démoillées » sont considérablement moins antiadhésives que les surfaces « hydratées ». Pour un même copolymère, on observe de faibles variations sur le taux de réduction de l'adhésion bactérienne entre les différentes conditions de traitement. On ne peut pourtant pas les attribuer au traitement en soi. L'échelle des variations présentées dans le Tableau 5.8 a déjà été observé entre différents essais utilisant les mêmes conditions, probablement un effet des incertitudes élevées de notre méthode de mesure de la densité bactérienne en surface et des effets non-reproductibles pendant le rinçage des surfaces.

Le manque d'une différence significative entre les traitements à 37 °C et à 70 °C indique, encore une fois, que nous n'avons pas une pénétration significative du bloc PU dans le substrat. Il serait nécessaire d'utiliser soit des temps à chaud plus longs, soit une température plus élevée. Il est également possible que l'interpénétration ne soit pas efficace en milieu aqueux, étant nécessaire de la réaliser avec la surface exposée à l'air. Pour les trois possibilités, il n'est pas possible d'atteindre ces conditions avec les copolymères PU-PEG à cause du bloc PEG (soit il rentre dans le Pellethane, soit il se dégrade). Il faudrait donc utiliser d'autres blocs hydrophiles plus stables et plus incompatibles avec le substrat pour tester d'autres conditions de traitement.

Si la différence entre les conditions de traitement n'est pas consistante, l'effet de la taille du bloc PU l'est. Les surfaces traitées avec PU-PEG 4-2 et PU-PEG 4-5 présentent des performances similaires. Le PU-PEG 10-5, à son tour, donne des taux de réduction plus élevés de façon reproductible (Tableau 5.8). Cette tendance est en accord avec les résultats obtenus en QCM pour les surfaces traitées à 70 °C,

étant probablement la conséquence d'une adhésion plus forte à la surface par le bloc hydrophobe plus long.

Nous avons également vérifié si une surface « démouillée » traitée avec du Pluronic F-127 aurait un effet sur l'adhésion bactérienne. Les surfaces ont été traitées à 70 °C toute la nuit avec une solution micellaire à 20 g/L. Un traitement avec le PU-PEG 10-5 a été fait en parallèle sous les mêmes conditions. Tandis que les surfaces traitées avec le PU-PEG 10-5 ont divisé la quantité de bactéries en surface par 4, les surfaces traitées avec le Pluronic F-127 n'ont présenté aucune réduction par rapport aux contrôles. A nouveau, ce résultat est cohérent avec les mesures par QCM.

5.3.5 Spectroscopie de photoélectrons induits par rayons X (XPS)

Nous avons réalisé des analyses par XPS de surfaces pour confirmer les phénomènes que nous avons observé lors des essais d'adsorption de BSA et adhésion bactérienne, particulièrement que le démouillage enlève le copolymère de la surface.

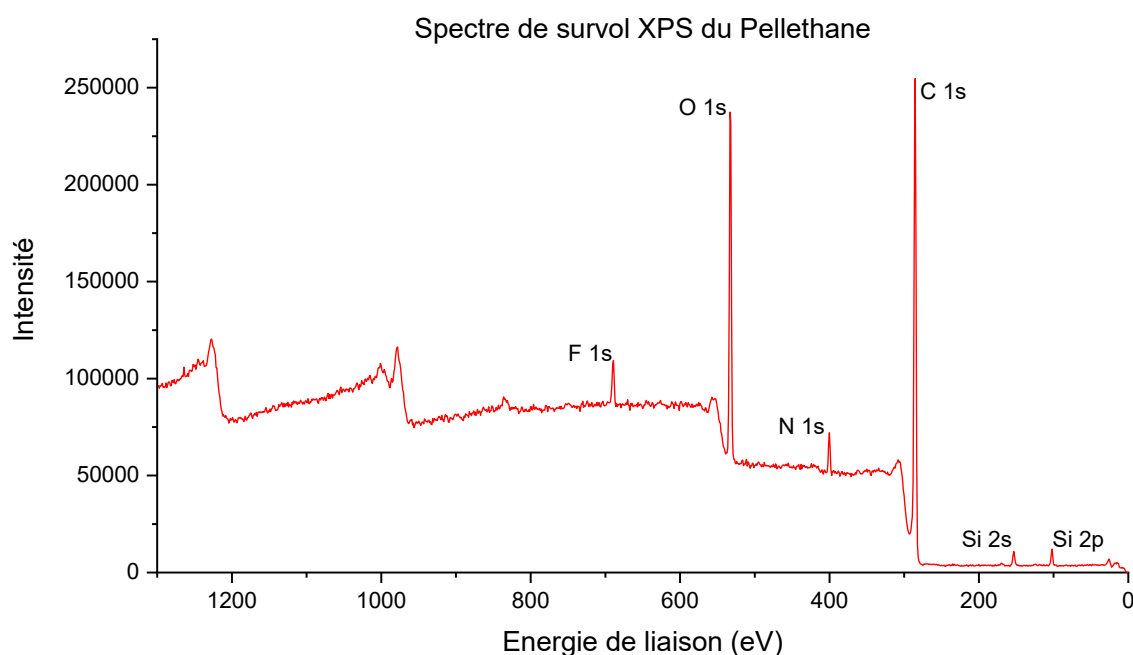


Figure 5.25 Spectre de survol XPS du Pellethane avec attribution des pics correspondants aux éléments identifiés.

La Figure 5.25 présente le spectre de survol obtenu pour le Pellethane pur. Comme attendu, on observe la présence de carbone et d'oxygène en grande quantité, ainsi que de l'azote en plus petite quantité. On observe également deux éléments inattendus : le fluor et le silicium. L'apparition de ces deux éléments est due, en effet, à la contamination de la surface pendant la préparation de l'échantillon, lequel a été mis à sécher dans un four où, préalablement, des solutions avec des alcools fluorés et des échantillons de PDMS avaient été mis, résultant en adsorption de ces composés à la surface. Les éléments des contaminations sont minoritaires, mais leurs structures sont relativement riches en oxygène, résultant en une surestimation du pourcentage de cet élément de façon non-reproductible. Nous avons donc décidé de ne pas réaliser une quantification de composition atomique globale des échantillons.

Nous avons donc décidé d'utiliser le spectre à haute résolution du carbone (C 1s) pour nos analyses. La Figure 5.26 présente les spectres XPS à haute résolution des pics C 1s pour le Pellethane, pour le copolymère PU-PEG 10-5 et pour une surface de Pellethane traitée avec ce dernier par adsorption à

37 °C, mais dont la surface a été rincée puis démouillée. Etant tous correspondants à des structures similaires, les trois spectres peuvent être décomposés en trois pics, chacun correspondant à un type d'atome de carbone : liaisons C-C (carbones aliphatiques et aromatiques) à 285,0 eV, C-O à 286,4 eV et les carbonyles des fonctions uréthane à 289,5 eV.

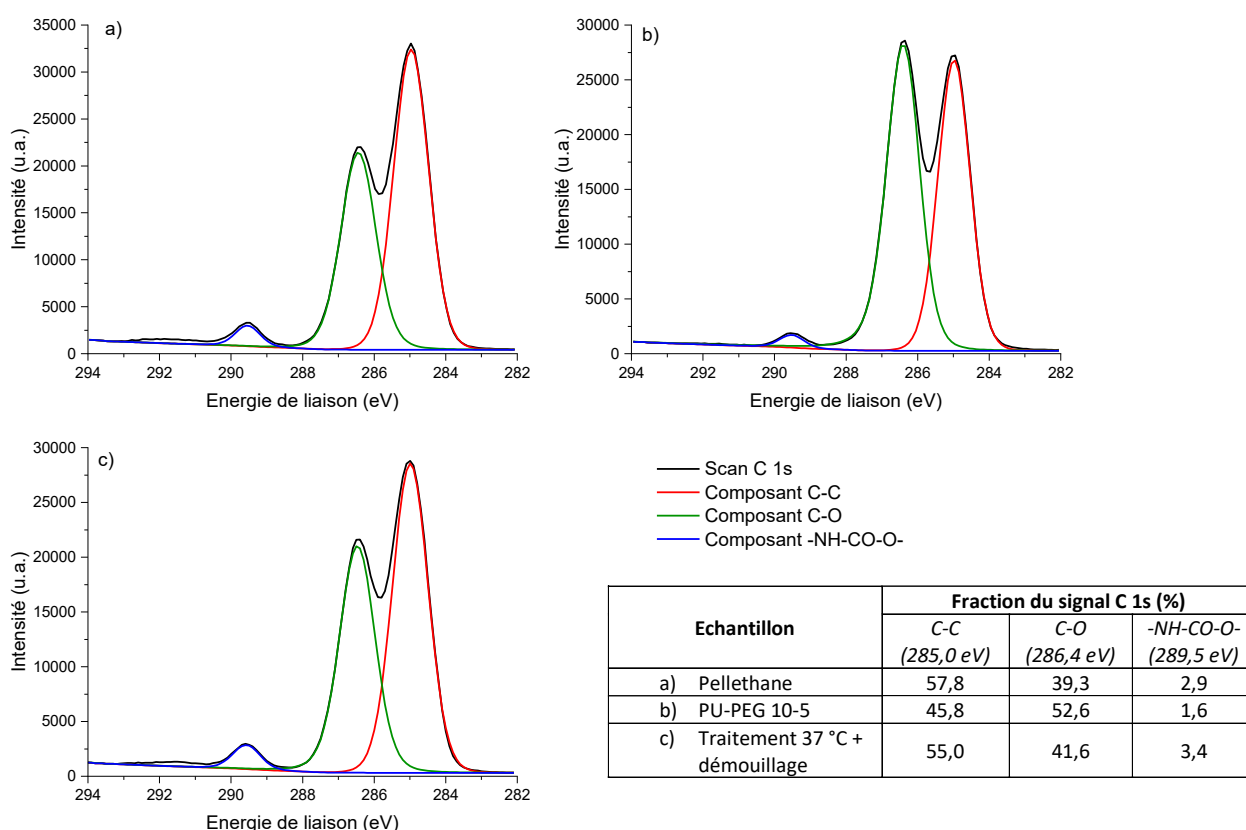


Figure 5.26 Spectres XPS à haute résolution des pics C1s avec les respectives décompositions. La légende s'applique à tous les spectres. a) Pellethane ; b) PU-PEG 10-5 ; c) Pellethane traité avec PU-PEG 10-5 à 10 g/L à 37 °C après lavage et démouillage de la surface. Le tableau présente la contribution de chaque composante pour le signal du C 1s.

Les composants des trois spectres sont les mêmes, mais leurs contributions pour le signal total varient. Le copolymère PU-PEG 10-5 présente une proportion beaucoup plus élevée de carbones engagés dans des liaisons C-O à cause de la présence des segments PEG dans sa structure. Ainsi, si le copolymère recouvre complètement la surface du Pellethane, même comme une monocouche, on s'attend à voir une augmentation significative du signal C-O. On observe une légère augmentation de la teneur de C-O sur la surface traitée avec le copolymère par rapport au Pellethane, mais la variation est beaucoup moins importante que celle observée quand le PEG a été greffé en surface.³⁹ Ce résultat suggère que la densité de PEG (et par conséquent de copolymère) en surface après le démouillage d'une surface traitée est minimal, et supporte notre hypothèse que le copolymère a effectivement été désorbé de la surface, sauf par une petite fraction.

Nous avons également analysé par XPS des surfaces après l'essai d'adsorption de BSA. La Figure 5.27 présente les spectres XPS à haute résolution des pics C 1s pour une surface de Pellethane non-traitée, pour une surface traitée avec du PU-PEG 10-5 à 37 °C dans la QCM et pour une surface traitée avec du PU-PEG 10-5 à 70 °C. Les spectres présentent les trois composantes caractéristiques du Pellethane,

avec un quatrième composant supplémentaire : les carbonyles des liaisons peptidiques autour de 288,2 eV.

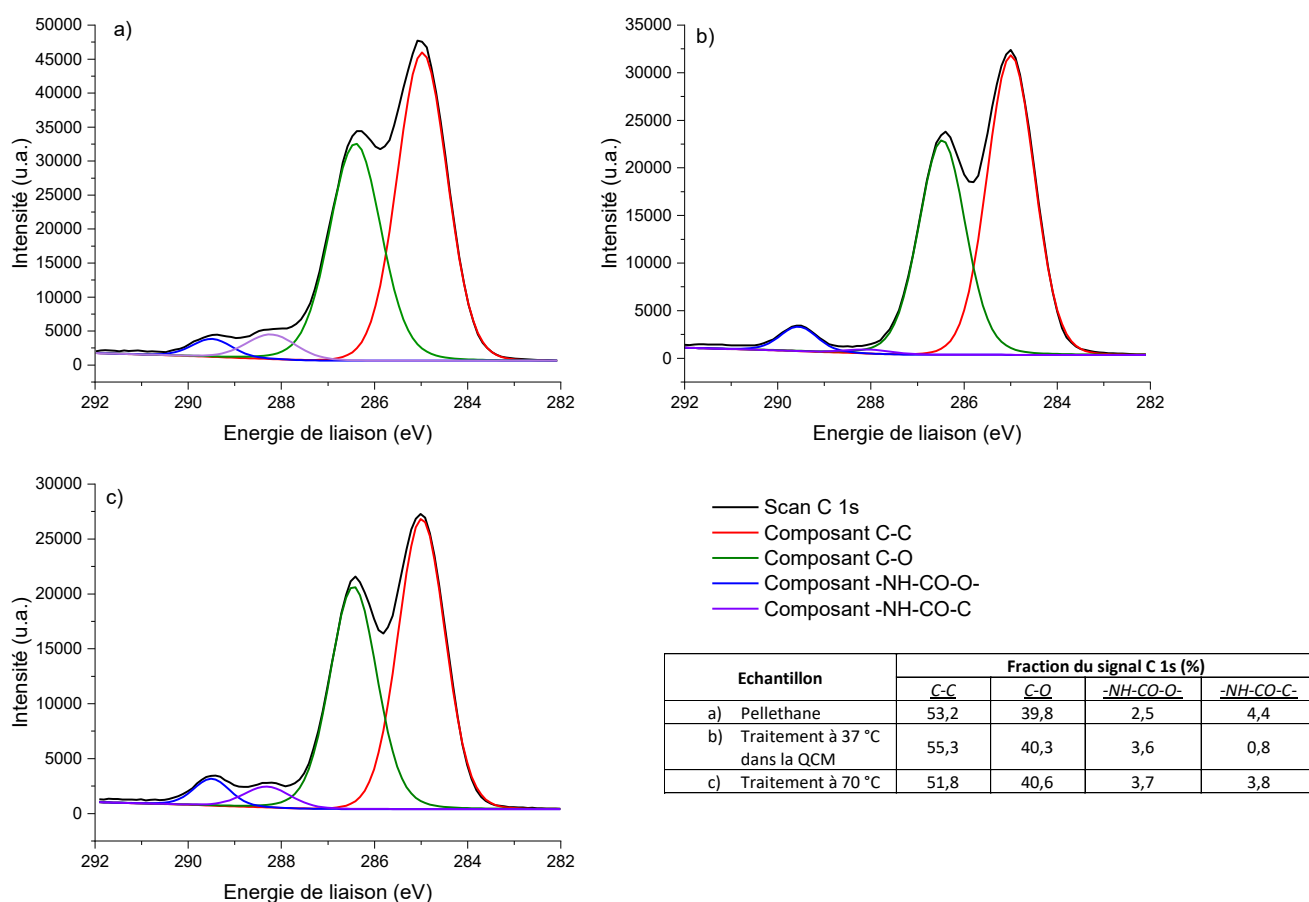


Figure 5.27 Spectres XPS à haute résolution des pics C1s, avec les respectives décompositions, des surfaces après l'essai d'adsorption de BSA. La légende s'applique à tous les spectres. a) Pellethane ; b) Surface traitée avec PU-PEG 10-5 20 g/L à 37 °C dans la QCM ; c) Pellethane traité avec PU-PEG 10-5 à 20 g/L à 70 °C. Le tableau présente la contribution de chaque composante pour le signal du C 1s.

En accord avec les mesures par QCM, la surface de Pellethane non-traitée est celle qui présente la plus grande contribution des carbonyles peptidiques pour le signal du C 1s, indiquant que cette surface a la concentration plus élevée de BSA adsorbée. La surface qui a été traitée avec du PU-PEG 10-5 dans la QCM – c'est-à-dire une surface qui a resté hydratée en permanence – présente une contribution minimale des carbonyles peptidiques. Ce résultat confirme que les surfaces traitées dans la QCM ont effectivement inhibé l'adsorption de la BSA sur la surface.

Finalement, la surface qui a été traitée à 70 °C – et par conséquent a été démouillée avant l'essai d'adsorption de BSA – présente une contribution non-négligeable des carbonyles peptidiques, mais inférieure à celle du Pellethane non-traité. Cela est en accord avec les résultats de QCM, où la surface traitée à 70 °C a perdu beaucoup de sa performance antiadhésive, mais la quantité de BSA adsorbée était encore inférieure à celle de la surface non-traitée.

5.4 Conclusions

Nous avons vérifié l'auto-assemblage de nos copolymères tribloc PU-PEG par nanopréciipitation. Parmi les quatre versions du copolymère utilisées, seulement PU-PEG 10-2 n'a pas produit de micelles, probablement car la teneur de bloc hydrophobe dans sa composition est trop forte. Pour les trois autres copolymères, les micelles ont pu être préparées de façon reproductible. Ces micelles ont été caractérisées systématiquement par DLS et leurs concentrations micellaires critiques, mesurées utilisant du pyrène, étaient en dessous des CMCs typiques pour les copolymères amphiphiles à bloc. D'ailleurs, les solutions micellaires n'ont pas démontré de toxicité vers des bactéries.

Nous avons également vérifié la stabilité thermique des micelles et des copolymères. A 70 °C, la morphologie des auto-assemblages était stable, mais la dégradation des copolymères a été observée après 3 jours. A 100 °C, les copolymères se dégradent significativement au bout de quelques heures et la morphologie des auto-assemblages a commencé à changer. Ces résultats ont indiqué qu'un traitement de surface à chaud utilisant les copolymères PU-PEG doit se limiter à une température de 70 °C et ne pas dépasser une journée.

Les copolymères PU-PEG 4-2, PU-PEG 4-5 et PU-PEG 10-5 ont été formulés avec le Pellethane afin d'anticiper les performances que nous pouvons atteindre avec la stratégie par adsorption que nous proposons. L'analyse par angle de contact de ces *blends* indique que le PEG se concentre à la surface au long du temps. Nous avons considéré que les surfaces étaient complètement âgées après une période d'un mois. La performance antiadhésive des *blends* complètement âgés a été vérifiée avec au travers de l'adhésion bactérienne d'une souche fluorescente d'*Escherichia coli*. Les *blends* préparés avec 5% en masse ou plus des copolymères avec un bloc PU plus court ont présenté les meilleures performances antiadhésives, étant capables de réduire l'adhésion bactérienne par deux ou trois ordres de grandeur. Les *blends* avec PU-PEG 10-5 étaient moins antiadhésifs, même à 10% en masse de copolymère, probablement car le bloc PU plus long complique la formation d'une brosse compacte à la surface. Ces résultats démontrent que nos copolymères PU-PEG peuvent rendre une surface fortement antiadhésive lorsqu'ils sont présents en surface à une concentration suffisante.

L'adsorption des micelles en surface a été étudiée par QCM. Nous avons observé que nos copolymères s'adsorbent irréversiblement à la surface de notre substrat polyuréthane à 37 °C, et que les couches adsorbées sont capables de résister à l'adsorption de la BSA et à l'adhésion d'*E. coli*. Dans le cas de l'adhésion bactérienne, la performance des surfaces traitées par adsorption était presque au même niveau des *blends* le plus antiadhésifs. La concentration des copolymères dans la solution micellaire a eu un impact mineur sur la masse adsorbée, étant plus importante pour la cinétique d'adsorption. Le traitement avec des solutions micellaires à 37 °C toute la nuit n'a pas montré de signes d'interpénétration du bloc PU dans le substrat.

Le traitement des surfaces à 70 °C a été fait *ex situ*, ce qui résultait en démouillage de la surface avant les essais d'adhésion et d'adsorption. Nous avons observé une perte significative des propriétés antiadhésives, soit pour l'adsorption de BSA, soit pour l'adhésion d'*E. coli*, par rapport aux surfaces qui ont été gardées hydratées en permanence. Dans les deux cas, le copolymère PU-PEG 10-5 est celui qui a produit les surfaces les moins adhésives, probablement car son bloc hydrophobe plus long assure une adsorption plus forte à la surface.

Nous avons réussi à déterminer que la réduction des performances antiadhésives des surfaces traitées par adsorption à 70 °C est une conséquence du démouillage de la surface pendant l'étape de rinçage, avec les mêmes résultats pour un traitement à 37 °C. Des analyses de surface par XPS ont suggéré que le démouillage induit la désorption des copolymères de la surface.

Cela indique que les conditions de traitement que nous avons utilisées ne sont pas suffisantes pour assurer une interpénétration significative du bloc PU dans le substrat. Des conditions plus dures seraient nécessaires (Traitement thermique plus long, températures plus élevées, traitement thermique à sec...), mais on ne peut pas les appliquer avec nos copolymères actuels, car le PEG serait dégradé ou il rentrerait dans le Pellethane.

La poursuite de ce projet demandera la synthèse de copolymères portant des blocs hydrophiles plus stables et moins compatibles avec le substrat Pellethane. Nous avons vérifié que la poly(vinylpyrrolidone) et le poly(méthacrylate de sulfobetaine) sont des bons candidats. Nous avons déjà préparé les outils nécessaires pour effectuer la synthèse des copolymères PU-PVP et PU-PSBMA. La prochaine étape sera de réaliser ces synthèses pour ensuite évaluer d'autres conditions de traitement de surface avec ces copolymères.

5.5 Références

1. Zaltariov, M.-F. *et al.* Self-assembly and rheological behavior of chloramphenicol-based poly(ester ether)urethanes. *J. Polym. Res.* **28**, 190 (2021).
2. Filip, D., Macocinschi, D. & Vlad, S. Micellar behavior of some amphiphilic block polyurethanes in aqueous/nonaqueous media. *Eur. Polym. J.* **48**, 464–471 (2012).
3. Hevus, I., Kohut, A. & Voronov, A. Amphiphilic Invertible Polyurethanes: Synthesis and Properties. *Macromolecules* **43**, 7488–7494 (2010).
4. Wang, Z. *et al.* Synthesis and micellization of new biodegradable phosphorylcholine-capped polyurethane. *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* **49**, 2033–2042 (2011).
5. Wang, Y. *et al.* Synthesis, characterization and controlled drug release from temperature-responsive poly(ether-urethane) particles based on PEG-diisocyanates and aliphatic diols. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* **24**, 1676–1691 (2013).
6. Ding, M., Li, J., Tan, H. & Fu, Q. Self-assembly of biodegradable polyurethanes for controlled delivery applications. *Soft Matter* **8**, 5414 (2012).
7. Song, N. *et al.* Inspired by nonenveloped viruses escaping from endo-lysosomes: a pH-sensitive polyurethane micelle for effective intracellular trafficking. *Nanoscale* **8**, 7711–7722 (2016).
8. Tong, R., Xia, H. & Lu, X. Fast release behavior of block copolymer micelles under high intensity focused ultrasound/redox combined stimulus. *J. Mater. Chem. B* **1**, 886–894 (2013).
9. Caba, B. L. *et al.* Nanostructure of PEO–polyurethane–PEO triblock copolymer micelles in water. *J. Colloid Interface Sci.* **344**, 81–89 (2010).
10. Wei, X. *et al.* Biodegradable poly(ϵ -caprolactone)–poly(ethylene glycol) copolymers as drug delivery system. *Int. J. Pharm.* **381**, 1–18 (2009).
11. Mandal, A., Bisht, R., Rupenthal, I. D. & Mitra, A. K. Polymeric micelles for ocular drug delivery: From structural frameworks to recent preclinical studies. *J. Control. Release* **248**, 96–116 (2017).
12. Gaucher, G. *et al.* Block copolymer micelles: preparation, characterization and application in drug delivery. *J. Control. Release* **109**, 169–188 (2005).
13. Mai, Y. & Eisenberg, A. Self-assembly of block copolymers. *Chem. Soc. Rev.* **41**, 5969–5985 (2012).
14. Salatin, S. *et al.* Development of a nanoprecipitation method for the entrapment of a very water soluble drug into Eudragit RL nanoparticles. *Res. Pharm. Sci.* **12**, 1 (2017).
15. The principles of dynamic light scattering. Available at: <https://wiki.anton-paar.com/fr-fr/les-principes-de-la-diffusion-dynamique-de-la-lumiere/>. (Accessed: 12th June 2022)
16. Stetefeld, J., McKenna, S. A. & Patel, T. R. Dynamic light scattering: a practical guide and applications in biomedical sciences. *Biophys. Rev.* **8**, 409–427 (2016).
17. Diffusion dynamique de la lumière. Available at: https://fr.wikipedia.org/wiki/Diffusion_dynamique_de_la_lumiere. (Accessed: 12th June 2022)
18. Nishiyama, N. & Takemoto, H. Polymeric Micelles. in *Encyclopedia of Polymeric Nanomaterials* 1958–1963 (Springer Berlin Heidelberg, 2015). doi:10.1007/978-3-642-29648-2_226

19. Kita-Tokarczyk, K., Grumelard, J., Haeefe, T. & Meier, W. Block copolymer vesicles—using concepts from polymer chemistry to mimic biomembranes. *Polymer (Guildf)*. **46**, 3540–3563 (2005).
20. Lim Soo, P. & Eisenberg, A. Preparation of block copolymer vesicles in solution. *J. Polym. Sci. Part B Polym. Phys.* **42**, 923–938 (2004).
21. Nobbmann, U. Polydispersity – what does it mean for DLS and chromatography? (2017). Available at: <https://www.materials-talks.com/polydispersity-what-does-it-mean-for-dls-and-chromatography/>. (Accessed: 12th June 2022)
22. Wilhelm, M. *et al.* Poly(styrene-ethylene oxide) block copolymer micelle formation in water: a fluorescence probe study. *Macromolecules* **24**, 1033–1040 (1991).
23. Barry, N. P. E. & Therrien, B. Pyrene: The Guest of Honor. in *Organic Nanoreactors* 421–461 (Elsevier, 2016). doi:10.1016/B978-0-12-801713-5.00013-6
24. Dong, D. C. & Winnik, M. A. THE Py SCALE OF SOLVENT POLARITIES. SOLVENT EFFECTS ON THE VIBRONIC FINE STRUCTURE OF PYRENE FLUORESCENCE and EMPIRICAL CORRELATIONS WITH E T and Y VALUES. *Photochem. Photobiol.* **35**, 17–21 (1982).
25. Dong, D. C. & Winnik, M. A. The Py scale of solvent polarities. *Can. J. Chem.* **62**, 2560–2565 (1984).
26. Adams, M. L., Lavasanifar, A. & Kwon, G. S. Amphiphilic block copolymers for drug delivery. *J. Pharm. Sci.* **92**, 1343–1355 (2003).
27. Padfield, T., Winsløw, J., Pedersen, W. B. & Glastrup, J. Decomposition of Polyethylene Glycol (Peg) on Heating. *ICOM-CC (International Counc. Museums - Conserv. Committee) Conf.* 243–245 (1990).
28. Han, S., Kim, C. & Kwon, D. Thermal degradation of poly(ethyleneglycol). *Polym. Degrad. Stab.* **47**, 203–208 (1995).
29. Han, S., Kim, C. & Kwon, D. Thermal/oxidative degradation and stabilization of polyethylene glycol. *Polymer (Guildf)*. **38**, 317–323 (1997).
30. Sharma, S., Johnson, R. W. & Desai, T. A. Evaluation of the Stability of Nonfouling Ultrathin Poly(ethylene glycol) Films for Silicon-Based Microdevices. *Langmuir* **20**, 348–356 (2004).
31. Kjellander, R. & Florin, E. Water structure and changes in thermal stability of the system poly(ethylene oxide)–water. *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1 Phys. Chem. Condens. Phases* **77**, 2053 (1981).
32. Devanand, K. & Selser, J. C. Asymptotic behavior and long-range interactions in aqueous solutions of poly(ethylene oxide). *Macromolecules* **24**, 5943–5947 (1991).
33. Kinugasa, S., Nakahara, H., Fudagawa, N. & Koga, Y. Aggregative Behavior of Poly(ethylene oxide) in Water and Methanol. *Macromolecules* **27**, 6889–6892 (1994).
34. Smith, G. D. & Bedrov, D. Roles of Enthalpy, Entropy, and Hydrogen Bonding in the Lower Critical Solution Temperature Behavior of Poly(ethylene oxide)/Water Solutions. *J. Phys. Chem. B* **107**, 3095–3097 (2003).
35. Tan, J. & L. Brash, J. Nonfouling biomaterials based on polyethylene oxide-containing amphiphilic triblock copolymers as surface modifying additives: Synthesis and characterization of copolymers and surface properties of copolymer–polyurethane blends. *J. Appl. Polym. Sci.* **108**, 1617–1628 (2008).

36. Tan, J., McClung, W. G. & Brash, J. L. Nonfouling biomaterials based on polyethylene oxide-containing amphiphilic triblock copolymers as surface modifying additives: Protein adsorption on PEO-copolymer/polyurethane blends. *J. Biomed. Mater. Res. Part A* **85A**, 873–880 (2008).
37. Tan, J. & Brash, J. L. Nonfouling biomaterials based on polyethylene oxide-containing amphiphilic triblock copolymers as surface modifying additives: Adsorption of proteins from human plasma to copolymer/polyurethane blends. *J. Biomed. Mater. Res. Part A* **90A**, 196–204 (2009).
38. Tan, J., McClung, W. G. & Brash, J. L. Non-fouling biomaterials based on blends of polyethylene oxide copolymers and polyurethane: simultaneous measurement of platelet adhesion and fibrinogen adsorption from flowing whole blood. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* **24**, 497–506 (2013).
39. Rhoné, B. Etude de la réactivité des uréthanes et polyuréthanes : application aux dispositifs médicaux. (Université Pierre et Marie Curie, 2016).
40. Dixon, M. C. Quartz crystal microbalance with dissipation monitoring: enabling real-time characterization of biological materials and their interactions. *J. Biomol. Tech.* **19**, 151–8 (2008).
41. Sauerbrey, G. Verwendung von Schwingquarzen zur Wägung dünner Schichten und zur Mikrowägung. *Zeitschrift für Phys.* **155**, 206–222 (1959).
42. Rodahl, M., Höök, F., Krozer, A., Brzezinski, P. & Kasemo, B. Quartz crystal microbalance setup for frequency and Q -factor measurements in gaseous and liquid environments. *Rev. Sci. Instrum.* **66**, 3924–3930 (1995).
43. Rodahl, M. & Kasemo, B. A simple setup to simultaneously measure the resonant frequency and the absolute dissipation factor of a quartz crystal microbalance. *Rev. Sci. Instrum.* **67**, 3238–3241 (1996).
44. Edvardsson, M. Basic QCM-D and Q-Sense Product range. Available at: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwi1g5HYu7T4AhUI1xoKHbCeBxEQFnoECAUQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.atascientific.com.au%2Fwp-content%2Fuploads%2F2017%2F01%2FSession-1-Basic-QCM-D-and-Q-Sense-Products.pdf&usg=AOvVaw3AubhRW>. (Accessed: 17th June 2022)
45. Easley, A. D. *et al.* A practical guide to quartz crystal microbalance with dissipation monitoring of thin polymer films. *J. Polym. Sci.* **60**, 1090–1107 (2022).
46. Rodahl, M. *et al.* Simultaneous frequency and dissipation factor QCM measurements of biomolecular adsorption and cell adhesion. *Faraday Discuss.* **107**, 229–246 (1997).
47. Jin, J. *et al.* Immobilizing PEO–PPO–PEO triblock copolymers on hydrophobic surfaces and its effect on protein and platelet: A combined study using QCM-D and DPI. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* **123**, 892–899 (2014).
48. Nejadnik, M. R. *et al.* Adsorption of Pluronic F-127 on Surfaces with Different Hydrophobicities Probed by Quartz Crystal Microbalance with Dissipation. *Langmuir* **25**, 6245–6249 (2009).
49. Peng, B. *et al.* Adsorption kinetics and stability of poly(ethylene oxide)-block-polystyrene micelles on polystyrene surface. *Polymer (Guildf)*. **54**, 5779–5789 (2013).
50. Lin, Y. & Alexandridis, P. Temperature-Dependent Adsorption of Pluronic F127 Block Copolymers onto Carbon Black Particles Dispersed in Aqueous Media. *J. Phys. Chem. B* **106**, 10834–10844 (2002).
51. Bohorquez, M., Koch, C., Trygstad, T. & Pandit, N. A Study of the Temperature-Dependent

- Micellization of Pluronic F127. *J. Colloid Interface Sci.* **216**, 34–40 (1999).
52. Su, Y., Wang, J. & Liu, H. Melt, Hydration, and Micellization of the PEO–PPO–PEO Block Copolymer Studied by FTIR Spectroscopy. *J. Colloid Interface Sci.* **251**, 417–423 (2002).
 53. AMIJI, M. & PARK, K. Prevention of protein adsorption and platelet adhesion on surfaces by PEO/PPO/PEO triblock copolymers. *Biomaterials* **13**, 682–692 (1992).
 54. Nejadnik, M. R., van der Mei, H. C., Busscher, H. J. & Norde, W. Determination of the Shear Force at the Balance between Bacterial Attachment and Detachment in Weak-Adherence Systems, Using a Flow Displacement Chamber. *Appl. Environ. Microbiol.* **74**, 916–919 (2008).
 55. Nejadnik, M. R. *et al.* Bacterial colonization of polymer brush-coated and pristine silicone rubber implanted in infected pockets in mice. *J. Antimicrob. Chemother.* **62**, 1323–1325 (2008).
 56. Nejadnik, M. R., van der Mei, H. C., Norde, W. & Busscher, H. J. Bacterial adhesion and growth on a polymer brush-coating. *Biomaterials* **29**, 4117–4121 (2008).

Chapitre 6 Conclusions et perspectives

Les cathéters veineux sont des dispositifs médicaux invasifs très utilisés dans le milieu hospitalier et en ambulatoire, car ils permettent un accès rapide la collecte de sang et l'injection de fluides directement dans la circulation sanguine. Ces dispositifs sont majoritairement fabriqués avec des polyuréthanes ou des silicones dont les propriétés mécaniques ont évolué énormément les dernières années, mais l'interaction entre la surface de ces matériaux et les fluides biologiques est encore à l'origine des principales complications du cathétérisme : les infections et la thrombose. Cela est dû à l'adsorption non-spécifique de protéines à la surface des cathéters, produisant une couche basale pour l'adhésion de microorganismes et activant les réponses de corps étrangers aux surfaces exogènes, comme la coagulation sanguine ou encore l'inflammation.

Plusieurs stratégies de fonctionnalisation des cathéters ont été proposées pour réduire l'incidence des complications. Dans un premier temps, plusieurs stratégies basées sur le relargage de substances antimicrobiennes imprégnées dans les cathéters ont été proposées, comme des antibiotiques, des antiseptiques et l'argent. Ces stratégies ont eu des efficacités variables, mais elles sont souvent confrontées à quelques problèmes, notamment la perte d'efficacité à long terme, le risque d'induire des effets secondaires chez le patient et la résistance bactérienne. Une approche similaire a été utilisée contre la thrombose, avec le relargage de substances antithrombotiques, et des problèmes similaires sont observés. Ces limitations ont augmenté l'intérêt pour le développement de modifications immobilisées à la surface du cathéter. Il est particulièrement intéressant l'utilisation de surfaces antiadhésives, capables de résister à l'adsorption de protéines et l'adhésion de cellules et microorganismes, car elles permettent de minimiser les deux complications en même temps en adressant leur origine commune.

Les surfaces antiadhésives sont normalement obtenues en créant une brosse de polymère hydrophile à sa surface et plusieurs méthodes permettent de l'obtenir. La brosse polymère peut être immobilisée à la surface du polyuréthane par des liaisons covalentes (greffage), ou par adsorption à la surface. Une troisième stratégie pour créer des brosses est la formulation du polyuréthane avec des copolymères à bloc portant le polymère hydrophile (*blending*) – avec le temps, le bloc hydrophile migre et s'accumule à la surface pour la rendre antiadhésive.

Cependant, les cathéters doivent répondre à un cahier de charges qui limite l'application de ces stratégies en échelle industrielle. Les brosses greffées sont bien performantes et stables, mais leur fabrication demande souvent plusieurs étapes et utilise des solvants ou réactifs potentiellement toxiques. Les surfaces modifiées par *blending*, à leur tour, peuvent être préparées par des techniques de plasturgie quand l'additif est suffisamment stable, mais la présence de ce dernier dans la masse change les propriétés mécaniques du cathéter. Finalement, la modification des surfaces par adsorption est simple et n'impacte pas les propriétés mécaniques du matériau, mais les brosses sont peu stables, car elles peuvent être désorbées.

Ainsi, il y a un intérêt pour le développement d'une méthode simple pour modifier une surface de façon stable sans impacter la performance mécanique des matériaux. Nous proposons une stratégie de modification innovante où des micelles d'un copolymère à blocs amphiphile s'adsorbent à la surface du matériau à partir de la solution aqueuse – donc aucun solvant organique ou espèce réactive ne serait mis en contact avec la surface. Après l'adsorption, on veut forcer le bloc hydrophobe à migrer vers l'intérieur du substrat, tandis que le bloc hydrophile reste en surface. Cette dernière étape distingue notre proposition des autres stratégies par adsorption déjà présentes dans la littérature, permettant une meilleure stabilisation de la modification de surface par ancrage. Enfin, comme le

traitement n'impacterait que l'extrême surface du matériau, ses propriétés mécaniques doivent rester intactes.

La stratégie que nous proposons repose sur la compatibilité entre le bloc hydrophobe et le substrat, ainsi que sur l'incompatibilité de ce dernier avec le bloc hydrophile. Il est donc d'importance d'avoir un substrat bien caractérisé. Nous avons choisi un polyétheruréthane médical (Pellethane 2363-80AE) comme substrat modèle. Nous avons confirmé la structure et la composition de ce polyuréthane, ainsi que ces propriétés thermiques. Nous avons également calculé ses paramètres de solubilité de Hansen (HSP) pour l'utiliser comme critère de compatibilité avec les copolymères.

Pour réaliser la stratégie proposée, nous nous sommes intéressés à 1) la définition de la structure des copolymères à bloc ; 2) les polymérisations de ces structures et la synthèse des copolymères ; 3) l'auto-assemblage et la stabilité thermique des copolymères synthétisés ; et 4) les modifications de surface et évaluation des propriétés antiadhésives.

Définition de la structure des copolymères à bloc

Le bloc hydrophobe et le bloc hydrophile de nos copolymères doivent répondre à des cahiers de charge différents, donc nous avons décidé d'étudier leur compatibilité séparément.

Pour le bloc hydrophobe, plusieurs structures seraient possibles et nous avons utilisé la proximité des HSP du Pellethane pour restreindre la liste de candidats. Parmi les polymères que nous avons trouvés utilisant ces critères, le PVC était celui avec le plus grand potentiel d'être compatible avec le substrat. Le PVC s'est avéré partiellement miscible avec le Pellethane, mais nous n'avons pas été capables de vérifier leur interpénétration.

Deux autres polymères ont été testés comme possibles candidats pour constituer un bloc hydrophobe inspirés par la structure du Pellethane. Le premier était le poly(oxyde de tétraméthylène) (PTMO), qui s'est révélé capable de migrer au travers du polyuréthane modèle très rapidement. Nous avons toutefois observé que le PTMO peut être considérablement extrait par de l'eau, donc il n'a pas été retenu. Finalement, un bloc polyuréthane de structure analogue à celle du Pellethane a été testé. La migration de ce bloc au travers du Pellethane a été confirmée par infrarouge en utilisant une version deutérée. Nous avons également observé que sa migration était plus rapide à 100 °C qu'à 70 °C. Ainsi, ce polyuréthane est la structure que nous avons choisie comme bloc hydrophobe pour la synthèse des copolymères.

Pour le bloc hydrophile, nous avons choisi trois candidats – poly(éthylèneglycol) (PEG), polyvinylpyrrolidone (PVP) et poly (méthacrylate de sulfobetaine) (PSBMA) – parmi une liste de structures de polymères hydrophiles synthétiques connus pour les propriétés antiadhésives, utilisant comme critère la compatibilité entre les méthodes de polymérisation du bloc polyuréthane et des polymères hydrophiles.

Pour le PEG, nous avons vérifié qu'à température ambiante il est immiscible avec le polyuréthane modèle, mais une fois fondu, le PEG s'est avéré capable de migrer à l'intérieur du Pellethane. Cette migration ne donne pas de surfaces stables, le PEG migré dans le polyuréthane étant rapidement extrait par de l'eau. A leur tour, la PVP et le PSBMA sont encore moins compatibles avec le polyuréthane modèle, ne présentant pas de signes de migration même pour des températures de 100 °C. Nous avons également observé qu'aucun des trois polymères hydrophiles ne pénètre dans le Pellethane quand mis en solution aqueuse à 70 °C.

Polymérisations et synthèse des copolymères

Ayant choisi le polyuréthane analogue au substrat modèle comme bloc hydrophobe, nous avons étudié sa synthèse par polymérisation (polyaddition de PTMO avec diisocyanate de diphénylméthylène) afin de trouver des conditions capables de produire des copolymères tribloc avec différentes tailles de polyuréthane. Nous avons trouvé que la réaction à 70 °C, dans le chloroforme et utilisant du dilaurate de dibutylétain (DBTDL) comme catalyseur est rapide et permet la terminaison quantitative des chaînes avec des amines primaires ou des alcools primaires ou secondaires. Deux tailles du bloc polyuréthane (4 kDa et 10 kDa) avec différentes terminaisons ont pu être préparées de façon reproductible avec ces conditions. La polymérisation optimisée nous a permis également de préparer quatre copolymères tribloc PU-PEG (dont le bloc central est le polyuréthane) par combinaison entre deux tailles du bloc PU (4 kDa et 10 kDa) et deux tailles de PEG (2 kDa et 5 kDa).

Pour la préparation de copolymères de polyuréthane avec la PVP ou le PSBMA, nous avons décidé de réaliser la polymérisation radicalaire directement aux extrémités du bloc PU utilisant de la polymérisation par transfert de chaîne réversible par addition-fragmentation (RAFT). Ainsi, nous avons utilisé nos conditions de polymérisation optimisées pour préparer des polyuréthanes terminés par les agents de transfert de chaîne nécessaires pour la polymérisation RAFT de la PVP et du PSBMA. Nous n'avons pourtant pas eu le temps de réaliser les polymérisations radicalaires, car nous avons donné priorité aux traitements de surface avec les copolymères PU-PEG.

Un troisième type de polymérisation a également été étudié : l'ouverture de cycle cationique du THF. Nous l'avons fait avec l'objectif d'avoir des versions deutérées de PTMO et ainsi préparer des blocs polyuréthanes deutérés pour utiliser comme traceurs. Nous avons réussi à préparer des PTMO diols avec des masses d'environ 1 kDa par polymérisation du THF à -20 °C utilisant l'anhydride triflique comme catalyseur. Ces conditions ont été utilisées pour polymériser de THF-*d*₈, donnant un PTMO deutéré qui a été ensuite utilisé pour préparer un bloc PU deutéré.

Auto-assemblage et stabilité thermique des copolymères PU-PEG

L'auto-assemblage des quatre copolymères PU-PEG a été réalisé par nanoprécipitation et les auto-assemblages formés ont été caractérisés par diffusion dynamique de la lumière (DLS). Le copolymère avec la plus faible quantité de PEG (PU-PEG 10-2) a partiellement décanté pendant la nanoprécipitation, et les auto-assemblages formés étaient très polydisperses. Nous l'avons donc abandonné pour les études suivantes.

Les trois autres copolymères (PU-PEG 4-2, PU-PEG 4-5 et PU-PEG 10-5) ont donné des auto-assemblages monomodaux et monodisperses de façon reproductible, même en partant de concentrations très élevées des solutions organiques. L'analyse par microscopie électronique à transmission a montré que les auto-assemblages obtenus avec ces copolymères sont effectivement des micelles. Les solutions micellaires n'ont pas démontré de toxicité vis à vis des bactéries, indiquant qu'une éventuelle réduction de l'adhésion bactérienne sur une surface traitée serait due aux propriétés antiadhésives des copolymères.

Les concentrations micellaires critiques (CMC) mesurées pour les trois copolymères étaient légèrement en dessous des CMCs typiques pour les copolymères amphiphiles à bloc. Nous avons également vérifié la stabilité thermique des micelles et des copolymères. A 70 °C, la morphologie des auto-assemblages était stable, mais la dégradation des copolymères a été observée après 3 jours. A 100 °C, les copolymères se dégradent significativement au bout de quelques heures et la morphologie des auto-assemblages a commencé à changer. Ces résultats ont indiqué qu'un traitement de surface à

chaud utilisant les copolymères PU-PEG doit se limiter à une température de 70 °C et ne pas dépasser une journée.

Modifications de surface et évaluation des propriétés antiadhésives

Nous avons utilisé les copolymères PU-PEG 4-2, PU-PEG 4-5 et PU-PEG 10-5 pour modifier la surface du Pellethane par deux voies différentes : le *blending* et l'adsorption de micelles.

Les surfaces modifiées par *blending* ont été préparées afin d'anticiper les performances que nous pouvons atteindre avec la stratégie par adsorption que nous proposons. L'analyse par angle de contact de ces *blends* indique que le PEG se concentre à la surface au long du temps. Les surfaces équilibrées des *blends* avec 5% en masse ou plus de PU-PEG 4-2 et de PU-PEG 4-5 ont montré des performances antiadhésives excellentes, avec une réduction d'au moins deux ordres de grandeur de l'adhésion d'*Escherichia coli*. Les *blends* avec le PU-PEG 10-5 étaient moins antiadhésifs, probablement car le bloc PU plus long complique la formation d'une brosse compacte à la surface. Cependant, à une concentration de 10% en masse, il a réduit l'adhésion bactérienne par un ordre de grandeur. Ces résultats démontrent que nos copolymères PU-PEG peuvent rendre une surface fortement antiadhésive lorsqu'ils sont présents en surface à une concentration suffisante.

La modification de surface du Pellethane par adsorption des micelles a été suivie en direct avec une microbalance à cristal de quartz (QCM). Nous avons vérifié que nos copolymères s'adsorbent irréversiblement à la surface du Pellethane et la rendent résistante à l'adsorption d'albumine et à l'adhésion d'*E. coli*. Dans le cas de la bactérie, son adhésion a été réduite par deux ordres de grandeur. La concentration des micelles pendant l'adsorption n'a pas changé significativement la masse totale adsorbée ni la performance antiadhésive, mais les solutions plus concentrées saturent la surface avec les micelles plus rapidement. A 37 °C aucun signe d'interpénétration du bloc hydrophobe dans le Pellethane n'a été observé.

Des traitements à 70 °C ont été réalisés *ex situ* et ensuite les surfaces ont été étudiées par QCM pour estimer l'adsorption d'albumine. Ces surfaces étaient moins antiadhésives que celles traitées dans la QCM. Un effet similaire a été observé pour l'adhésion d'*E. coli* quand un protocole similaire de traitement de surface a été utilisé. Nous avons observé que cette perte des propriétés antiadhésives était la conséquence du démouillage des surfaces, lequel probablement enlève les copolymères de la surface – hypothèse supportée par les analyses par XPS. Les pertes de performance sont plus importantes pour les copolymères avec un bloc hydrophobe plus court. Ces résultats indiquent que nous n'avons pas eu d'interpénétration du bloc PU dans le Pellethane, même pour le traitement à 70 °C.

Perspectives

Nous n'avons pas été capables de démontrer la pénétration du bloc hydrophobe dans la matrice avec nos copolymères PU-PEG, mais cela n'invalide pas notre stratégie. Les analyses par QCM-D ont démontré que l'adsorption des micelles à la surface du Pellethane donne des bonnes performances antiadhésives, donc si on arrive à éviter leur désorption causée par le démouillage de la surface (par ex. au travers de l'interpénétration du bloc hydrophobe dans la matrice), on aurait une stratégie de modification de surface bien performante.

Nos études ont montré que le bloc PU est capable de pénétrer dans le substrat modèle, mais que sa cinétique est fortement dépendante de la température. Probablement, les conditions que nous avons essayées n'utilisent pas des temps assez longs ou des températures assez élevées pour avoir une

interpénétration significative du bloc PU dans le Pellethane. Dans nos expériences d'adsorption, nous étions restreints par la faible stabilité thermique du PEG, donc l'utilisation de conditions plus dures exige d'autres blocs hydrophiles plus stables, comme le PSBMA.

Nous avons déjà préparé les outils nécessaires pour la polymérisation du SBMA et de la NVP aux extrémités de chaîne du bloc polyuréthane, donc la prochaine étape de ce projet est réaliser ces polymérisations et préparer des micelles avec les copolymères. Avec une nouvelle génération de copolymères, on sera capable d'explorer d'autres conditions de traitement, comme des températures vers 100 °C ou des temps de traitement à chaud longs. Les copolymères avec le PEG imposaient encore l'exigence de réaliser le traitement thermique en solution aqueuse pour éviter la pénétration du bloc hydrophile dans le substrat. Pour le PSBMA et la PVP, le traitement thermique pourrait être réalisé à l'air et des méthodes de dépôt des copolymères comme *spin coating* peuvent être explorés. Avec les nouvelles conditions possibles, on pourrait éventuellement démontrer l'organisation des copolymères à la surface utilisant un bloc PU deutéré.

Dans le cas où une deuxième génération de copolymères serait capable de s'organiser à la surface avec interpénétration du bloc hydrophobe dans la matrice et si leurs propriétés antiadhésives *in vitro* sont prometteuses, des tests de stabilité à long terme et des essais *in vivo* doivent être envisagés. On pourrait également appliquer le traitement à d'autres polyuréthanes de la même famille du Pellethane.

Avec une preuve de concept pour le Pellethane, l'application de notre stratégie à d'autres polymères pourrait également être envisagée. Cela demanderait une démarche de vérification de compatibilité et migration des blocs dans le substrat similaire à celle que nous avons suivi dans cette thèse. Concernant le bloc hydrophobe, l'utilisation des paramètres de solubilité de Coleman-Painter serait plus adaptée, car ils considèrent les interactions spécifiques de type donneur/accepteur, fondamentales pour la compatibilité de polymères. On pourrait ainsi identifier un polymère compatible même pour des substrats dont la structure n'est pas bien connue.

Chapitre 7 Matériaux et méthodes

7.1 Matériaux

Tous les réactifs ont été achetés chez Sigma-Aldrich. Tous les solvants organiques ont été achetés chez VWR. Les solvants deutérés ont été achetés chez Eurisotop. Sauf si explicité, tous les produits ont été utilisés sans purification supplémentaire. L'eau ultrapure a été obtenue avec un système de purification Purelab Option Q DV-25.

Le polyuréthane commercial Pellethane 2363-80AE a été gentiment fourni par Vygon sous la forme de pièces rectangulaires de dimensions 68 x 10 x 2 mm et sous forme de pellets.

7.1.1 Purification et séchage de solvants et réactifs

Dichlorométhane (DCM)

Le dichlorométhane a été lavé avec de l'eau, séché sur du Na_2SO_4 , puis agité toute la nuit sur du CaH_2 et distillé. Le solvant sec a été stocké sur des tamis moléculaires 3Å activés.

Chloroforme

Le chloroforme a été lavé avec de l'eau, séché sur du Na_2SO_4 , agité toute la nuit sur du CaH_2 et filtré. Ensuite, il a été refluxé sur du P_2O_5 , distillé et stocké sur des tamis moléculaires 3Å activés.

Diméthylformamide (DMF) / Tétrahydrofuranne (THF)

Les autres solvants ont été séchés pendant au moins 48 h sur des tamis moléculaires 3Å activés.

N-vinylpyrrolidone (NVP)

La NVP a été séchée sur du sulfate de magnésium anhydre toute la nuit puis distillée sous vide. Le monomère purifié a été stocké à -26 °C.

7.2 Techniques Analytiques

7.2.1 Spectroscopie infrarouge à transformé de Fourier avec acquisition par Réflectance Totale atténuée (ATR-FTIR)

Les spectres infrarouge ont été obtenus avec un spectromètre Nicolet MAGNA-IR 550 équipé avec un banc ATR DuraScope™ avec une fenêtre en diamant. Les spectres ont été acquis entre 500 et 4000 cm^{-1} avec 32 balayages en utilisant le cristal de diamant propre comme blanc.

7.2.2 Chromatographie par perméation de gel (GPC)

La chromatographie par perméation de gel des polymères synthétisés a été réalisée avec un système comprenant une pompe Water Breeze 1515 pour chromatographie liquide de haute performance isocratique, deux colonnes Styragel HR 5E et des détecteurs d'indice de réfraction et UV. L'éluant était soit du THF à 40 °C, soit du DMF avec 0,01 mol/L de LiBr à 60 °C. Dans les deux cas, le débit utilisé était de 1 mL/min. Les échantillons ont été dissous dans l'éluant (3 mg/mL), filtrés et injectés. Les masses

molaires ont été calculées par rapport à des étalons en polystyrène (pour THF) ou en PMMA (pour DMF).

7.2.3 Résonance magnétique Nucléaire (RMN)

Les spectres RMN de ^1H et de ^{13}C ont été enregistrés en solutions dans des solvants deutérés avec un spectromètre Bruker Avance III HD 400 MHz. Les déplacements chimiques ont été calculés en utilisant les pics résiduels des solvants comme références.

7.2.4 Diffusion dynamique de la lumière (DLS)

Les diamètres hydrodynamiques des auto-assemblages ont été mesurés avec un appareil Malvern Zetasizer Nano ZS90 avec angle de diffusion de 90° et équipé avec un laser de 633 nm. Les mesures ont été réalisées à 25°C , avec temps d'équilibration d'au moins 2 min.

7.2.5 Calorimétrie différentielle à balayage (DSC)

Les mesures de calorimétrie différentielle à balayage ont été réalisées avec un appareil Perkin Elmer DSC-7 en utilisant des creusets fermés en aluminium.

7.2.6 Spectroscopie UV-Visible

Les spectres UV-Vis et mesures de densité optique (OD_{600}) ont été effectués avec un spectrophotomètre Perkin-Elmer Lambda 800, utilisant des cuvettes en verre ou en quartz avec 10 mm de chemin optique.

7.2.7 Fluorescence

Des analyses de fluorescence ont été réalisées avec un spectrofluoromètre Spex FluoroMax (JOBIN-YVON), en utilisant des cuvettes en quartz.

7.2.8 Angle de contact

Les angles de contact ont été mesurés avec un appareil Krüss DSA25E équipé avec des seringues de 1 mL remplies avec de l'eau ultrapure. Les images obtenues ont été analysées avec le logiciel ADVANCE. Les angles de contact statiques ont été obtenus en créant une goutte de $2\ \mu\text{L}$ à la pointe de l'aiguille, ensuite l'échantillon a été monté jusqu'à toucher la goutte puis abaissé jusqu'à ce que la goutte se détache de l'aiguille. L'angle de contact a été mesuré tout de suite. Pour les mesures dynamiques, l'aiguille a été rapprochée de la surface de façon à être immergée dans la goutte utilisée et $8\ \mu\text{L}$ y ont été ajoutés à un débit de $0,1\ \mu\text{L/s}$, donnant l'angle de contact à l'avancée. Pour l'angle de contact au recul, un volume supplémentaire d'eau a été ajouté à la goutte obtenue après la mesure à l'avancée, ensuite l'eau a été aspirée à $0,1\ \mu\text{L/s}$. L'enregistrement de l'angle de contact au recul commence quand les points de contact de la goutte avec la surface commencent à se rétracter.

7.2.9 Profilométrie

L'épaisseur et la topographie des films préparés par *spin coating* ont été vérifiés avec un profilomètre mécanique Veeco Dektak 150. Des lignes de 500-1000 μm ont été acquises à 10 $\mu\text{m/s}$. Une portion du film a été enlevée à l'aide d'une lame chirurgicale et la hauteur de la marche formée a été vérifiée pour mesurer l'épaisseur. Cela a été fait sur au moins deux points distincts de chaque film.

7.2.10 MALDI-ToF

Les analyses par MALDI-ToF ont été réalisées avec un spectromètre Shimadzu Axima Confidence. Les échantillons ont été préparés par combinaison de solutions dans THF du polymère (20 μL , 1 mg/mL) et de dithranol (20 μL , 10 mg/mL) avec une solution en méthanol d'iodure de sodium (2 μL , 5 mg/mL). 2 μL de ce mélange ont été déposés sur la cible, et le solvant a été évaporé à l'air.

7.2.11 Microscopie optique

Les images de microscopie en lumière polarisée ont été obtenues avec un microscope Leitz Ortholux II POL-BK équipé avec une caméra Leica Flexacam C1.

Toutes les autres images de microscopie optique ont été enregistrées avec un microscope à épifluorescence vertical Leica DMRX, équipé avec une caméra CCD Retiga EXi (QImaging). Les images en fluorescence ont été obtenues avec une source d'excitation LED à 470 nm et des ensembles de filtres appropriés.

7.2.12 Spectroscopie de photoélectrons induits par rayons X (XPS)

Les spectres XPS ont été enregistrés utilisant un spectromètre Thermo Scientific™ ESCALAB™ Xi⁺ avec une source monochromatique Al K α (1486,7 eV). Tous les spectres ont été collectés avec un « take off angle » de 90°. Des spectres de survol (0 – 1000 eV) ont été collectés pour analyser la composition atomique des surfaces. Des spectres C 1s à haute résolution ont été collectés pour analyser la contribution des différents groupes fonctionnels contenant du carbone pour la composition de la surface.

L'analyse des spectres a été faite avec le logiciel CasaXPS®. La contribution aliphatique (C-C) des pics C 1s a été fixée à 285,0 eV pour calibration des spectres.

7.3 Etudes du substrat modèle

7.3.1 Purification du Pellethane 2363-80AE

Le Pellethane a été purifié par extraction avec éthanol dans un appareil de Soxhlet pendant au moins 48 h. Les pièces rectangulaires ont été découpées en petits morceaux pour augmenter leur surface pendant l'extraction. Les pellets ont été extraits en l'état. Après l'extraction, le Pellethane a été mis à sécher sous vide à 70 °C.

7.3.2 Vérification de la solubilité du Pellethane

La solubilité du Pellethane a été testée dans trois solvants : 1,4-dioxane ; 2,2,2-trifluoroéthanol (TFE) et 1,1,1,3,3,3-héxafluoroisopropanol (HFIP). Pour cela, le polymère a été mis à 5% m/v dans chacun des solvants sous agitation à température ambiante pendant 3 jours.

7.3.3 Calcul des paramètres de solubilité de Hansen (HSP) du Pellethane

Les paramètres de solubilité de Hansen du Pellethane ont été calculés à l'aide du logiciel HSPiP. Une liste de bons et mauvais solvants pour le Pellethane a été obtenue à partir des données publiées par Lubrizol et par Theron. Lubrizol fournit des valeurs d'absorption massique de solvant par le Pellethane, tandis que Theron les classifie en bon solvant, bon agent gonflant, mauvais agent gonflant et non-solvant. Le logiciel, à son tour, permet de classifier les solvants avec une valeur entière entre 1 et 6, où 1 est un bon solvant et 6 est un mauvais solvant. La traduction des valeurs des références vers le logiciel a été faite avec les critères suivants :

Valeur HSPiP	Valeur Lubrizol	Classification Theron
1	Dissolution complète	Bon solvant
2	Dissolution partielle	Bon agent gonflant
3	Absorption ≥ 100	N.A.
4	$100 > \text{Absorption} \geq 50$	Mauvais agent gonflant
5	$50 > \text{Absorption} \geq 10$	N.A.
6	$10 > \text{Absorption}$	Non-solvant

N.A. – Valeur non appliquée aux données

Les ensembles de données ont ensuite été utilisés pour calculer la sphère de solubilité du Pellethane en considérant uniquement les solvants avec indice 1 à l'intérieur de la sphère. L'algorithme pour une double sphère a été aussi utilisé pour les données issues de Theron avec le même critère d'indice à l'intérieur de la sphère.

7.3.4 Mesure de la masse critique d'enchevêtrement (MC) du Pellethane

Préparation des solutions

La N-méthylpyrrolidone (NMP) utilisée pour les solutions a été purifiée par passage par une colonne d'oxyde d'aluminium pour chromatographie. Le Pellethane utilisé a été purifié préalablement. Les quantités nécessaires de Pellethane et de solvant pour avoir une solution mère de concentration nominale 20% m/m ont été ajoutées à un flacon avec col à vis et agitées toute la nuit à 60 °C. Un agitateur mécanique à tige a été utilisé.

Les solutions analysées ont été préparées par dilution de la solution mère dans des piluliers. Les quantités nécessaires de solvant et de solution mère ont été pesés dans des piluliers et homogénéisés avec un agitateur vortex.

Vérification de la concentration de la solution mère

La concentration massique de Pellethane dans la solution mère a été vérifiée en plaçant une aliquote dans une boîte de Petri et la séchant à 80 °C jusqu'à masse constante. Cette mesure a été réalisée en triplicate.

Mesure de la viscosité des solutions

La viscosité des solutions de Pellethane a été mesurée avec un rhéomètre Anton Paar MC 302 en géométrie cône-plan. Les mesures ont été effectuées à 23 °C en mode écoulement et le taux de cisaillement ($\dot{\gamma}$) a été varié de 100 s⁻¹ à 0,01 s⁻¹. Pour les calculs de la M_c , les valeurs de viscosité considérées étaient seulement celles où les solutions se comportaient comme des fluides Newtoniens.

7.3.5 Préparation de films polymères

Le protocole de coulage en solution décrit ci-dessous s'applique à la préparation de films non seulement de Pellethane pur, mais aussi à des films où le Pellethane est mélangé à un autre composant (e.g. PEG, PVP, des copolymères ...) ou à des films d'autres polymères (e.g. PVC). Les films contenant du Pellethane ont été préparés avec le polymère purifié par extraction Soxhlet.

D'abord, les composants du film ont été pesés pour avoir la composition souhaitée. Ensuite, un solvant organique (THF ou DMF) y a été ajouté (concentration finale de polymère entre 5 et 10% m/v) et le mélange a été agité jusqu'à avoir la dissolution complète de tous les composants. Les solutions ont été transférées vers des plaques de Petri en verre et le solvant a été laissé évaporer toute la nuit. Les films secs ont ensuite été mis sous vide pour évaporer les derniers traces de solvant, puis ont été démoulés à l'aide des pinces.

Quand le solvant était le THF, l'évaporation du solvant a été faite sous une sorbonne à température ambiante et les boîtes de Petri étaient recouvertes avec des entonnoirs inversés pour ralentir le départ du solvant. Les films secs ont été mis sous vide (< 10 mbar) à température ambiante pendant au moins 4 h.

Quand le solvant utilisé était le DMF, l'évaporation a été faite dans une étuve à 60 °C. La mise sous vide des films était aussi faite à chaud (60-70 °C) pendant au moins 12 h.

L'épaisseur des films obtenus après démoulage a été vérifiée à l'aide d'un micromètre avec graduations de 10 µm. Cette épaisseur était contrôlée principalement par la masse totale de polymère transférée vers la boîte de Petri.

7.4 Etudes de migration et miscibilité avec le substrat

7.4.1 PVC

Le PVC en poudre, avec $M_n \sim 47$ kDa et $M_w \sim 80$ kDa, a été acheté chez Sigma-Aldrich.

7.4.1.1 Vérification de la miscibilité entre PVC et Pellethane

Pellethane et PVC ont été pesés de façon à obtenir des mélanges allant de 0% à 100% en masse de PVC en marches de 10%. Du THF a été ajouté à chaque composition de façon à avoir des solutions à 5% en masse. Après la dissolution complète des polymères, ils ont été précipités dans un excès de 10x de n-hexane et séchés sous vide (< 10 mbar) à 60 °C pendant 2 jours. Les solides obtenus ont été analysés en DSC. Le programme ci-dessous a été utilisé :

- 1) 25 °C → 110 °C ; 20 °C/min
- 2) 110 °C ; 3 min

- 3) 110 °C → -60 °C ; 20 °C/min
- 4) -60 °C ; 3 min
- 5) -60 °C → 110 °C ; 20 °C/min
- 6) 110 °C → -60 °C ; 20 °C/min
- 7) -60 °C ; 3 min
- 8) -60 °C → 110 °C ; 30 °C/min
- 9) 110 °C → 25 °C ; 30 °C/min

La deuxième rampe de chauffage a été utilisée pour l'analyse des données.

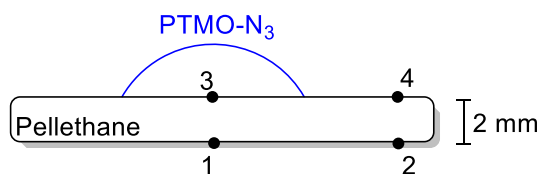
7.4.1.2 Vérification de la migration de PVC-N3 au travers du Pellethane

Des pièces rectangulaires ont été découpées de films de PVC-N₃ et de Pellethane – préparés à partir de solutions en THF – mises en contact et placées entre des lames à microscope. Les ensembles ont été mis dans une étuve, soit à 100 °C pendant 24 h, soit à 70 °C pendant 6 jours. Après la période au four, les films ont été séparés et toutes les surfaces ont été analysées par ATR-FTIR.

7.4.2 PTMO

7.4.2.1 Migration de PTMO-N3 1000 au travers du Pellethane

Des pièces rectangulaires de Pellethane non purifié avec 2 mm d'épaisseur ont été utilisées. Les surfaces ont été essuyées avec un torchon imbibé d'éthanol et séchées à l'air. Les masses des pièces ont été mesurées et les respectifs spectres infrarouge enregistrés. Une goutte de PTMO-N₃ 1000 a été posée sur la surface de trois échantillons. Un quatrième échantillon a été traité de la même façon, sauf le dépôt de PTMO-N₃, et a été utilisé comme contrôle. Les échantillons ont été ensuite mis à 60 °C dans une étuve. Après 3, 5 et 7 jours à chaud, les échantillons ont été sortis de l'étuve, laissés refroidir jusqu'à température ambiante, le spectre infrarouge des surfaces directement en dessous des gouttes de PTMO-N₃, mais à la face opposée, ont été enregistrés et les échantillons ont été ensuite remis dans l'étuve. À la fin de la 10^{ème} journée, les gouttes de PTMO-N₃ ont été essuyées de la surface et les masses des échantillons ont été enregistrées. Les spectres infrarouge ont été enregistrés sur quatre positions différentes : 1) Directement en dessous de la goutte, mais à la face opposée ; 2) éloigné de la goutte et à la face opposée ; 3) surface en contact direct avec la goutte ; 4) sur la même face de la goutte, mais éloignée.



7.4.2.2 Relargage de PTMO de l'intérieur du Pellethane

Mélanges de Pellethane avec 25% m/m de PTMO ont été préparés par coulage en solution avec trois tailles de PTMO diol commercial (1000, 2000 et 2900). Les films ont été découpés en trois morceaux, qui ont été pesés et plongés dans de l'eau pure à 37 °C. Un film de Pellethane pur a été utilisé comme contrôle. Périodiquement, les films ont été sortis de l'eau, doucement séchés à l'aide d'un papier et pesés. A ces occasions, l'eau a été changée et les films y ont été plongés à nouveau et remis à 37 °C.

7.4.3 PU analogue au Pellethane

Vérification de la migration des blocs PU au travers du Pellethane

Des plaquettes de Pellethane commercial ont été essuyées avec un papier imbibé d'éthanol et séchées. Une petite quantité de bloc PU modèle (PU-ED 4k, PU-ED 10k, PU-IPA 4k ou PU-IPA 10k) a été posée dessus et l'ensemble a été mis dans un four à 100 °C pendant 14 h ou à 70 °C pendant 5 jours. Après le recuit, les blocs PU modèles ont été enlevés, les surfaces ont été essuyées avec un papier imbibé d'acétone et les spectres IR des régions préalablement en contact avec les blocs PU ont été enregistrés.

Pour le *d*-PU-CTAt, une petite quantité du bloc PU deutéré a été placé sur des films de Pellethane faisant 200 µm d'épaisseur et l'ensemble a été mis dans un four à 100 °C pendant 24 h ou à 70 °C pendant 13 jours. Après le recuit, l'excès de *d*-PU-CTAt a été enlevé avec un papier imbibé d'acétone et les spectres IR des régions préalablement en contact avec le bloc PU et au travers du film ont été enregistrés.

7.4.4 PEG

Migration de PEG au travers du Pellethane

Du PEG-N₃ 2000 a été mis sur des films de Pellethane préparés par coulage en solution. Les échantillons ont été mis dans une étuve à 60 °C. Après 24 h et 48 h les échantillons ont été sortis de l'étuve, laissés revenir à température ambiante et les spectres infrarouges ont été enregistrés pour les surfaces en dessous du PEG à la face opposée. Cette expérience a été répétée avec du PEG 10.000, mais à 65 °C et pour un temps total de 72 h.

Relargage de PEG après migration

Du PEG a été fait migrer à 70 °C au travers de films de Pellethane pendant 24 h. Après cette période, les films ont été essuyés avec un papier mouillé et les spectres infrarouge des deux côtes des films ont été enregistrés pour les zones en contact avec le PEG. Les films ont ensuite été immergés dans de l'eau pure à température ambiante. Après des périodes déterminées, les films ont été sortis de l'eau, séchés et les spectres infrarouge ont été collectés aux mêmes endroits qu'auparavant.

Absorption de PEG liquide par le Pellethane

Des Pellets de Pellethane ont été pesées et ensuite immergées dans du PEG 400. Un échantillon a été maintenu à température ambiante, tandis que l'autre a été mis dans un four à 60 °C. Périodiquement, les Pellets ont été sorties des PEGs, essuyées soigneusement et pesées.

7.4.5 PVP

Migration de PVP au travers du Pellethane

Deux tailles de PVP en poudre ont été testées – PVP 10 0000 commercial et la PVP préparée par polymérisation radicalaire (masse moléculaire au-dessus de 40 000 g/mol). Les poudres ont été posées sur des films de Pellethane et les échantillons ont été mis dans une étuve à 80 °C pendant 7 jours. Après refroidissement à température ambiante, l'excès de PVP a été enlevé et les surfaces ont été essuyées avec un papier mouillé. Une fois que les surfaces étaient sèches, des spectres infrarouge ont

été collectés pour les zones directement en contact avec la PVP et pour les zones en dessous des poudres à la face opposée. Le test a été également réalisé avec un recuit à 100 °C pendant 7 jours, mais les PVP ont été déposées sur le Pellethane à partir des respectives solutions aqueuses, formant des films à la surface du TPU après évaporation de l'eau.

7.4.6 PSBMA

Migration de PSBMA au travers du Pellethane

Le PSBMA a été dissous dans de l'eau à 10% m/v. Des aliquotes de la solution ont été mises sur des films de Pellethane faisant 70 µm d'épaisseur et l'eau a été évaporée dans un four à 100 °C. Les échantillons ont été recuits à cette température pendant une semaine. Après le recuit, les films de PSBMA à la surface du Pellethane ont été enlevés par essuyage avec un papier imbibé d'eau. Une fois que les surfaces étaient sèches, des spectres infrarouge ont été collectés pour les zones directement en contact avec le PSBMA et pour les mêmes positions à la face opposée.

7.4.7 Migration des bloc hydrophiles au travers du Pellethane à partir de solution aqueuse

Les polymères hydrophiles ont été dissous à 20% en masse avec de l'eau dans des piluliers en verre avec bouchons SNAP en polyéthylène. Pour le PSBMA une solution de NaCl_(aq) 0,5 M a été utilisée comme solvant et comme contrôle. Des films de Pellethane préparés par coulage en solution avec épaisseurs entre 60 et 80 µm ont été placés en dessous des bouchons, les piluliers ont été fermés et mis dans l'étuve. Après 30 min, les bouchons ont été ouverts rapidement pour évacuer la pression à l'intérieur des flacons, étant refermés tout de suite. Finalement, les flacons ont été inversés pour mettre les solutions en contact avec les films de Pellethane et laissés dans l'étuve pendant une durée déterminée (3 jours pour 70 °C ; 5 semaines pour 37 °C). A la fin de cette période, les piluliers ont été refroidis à température ambiante et ouverts. Les films de Pellethane ont été rincés avec de l'eau, séchés à l'aide d'un papier et les spectres infrarouge des deux côtés ont été enregistrés.

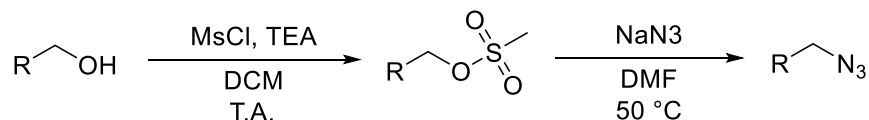
7.4.8 Absorption de PEG à partir de solution accompagnée par la variation massique

Quatre tailles de PEG diol ont été dissoutes dans l'eau à 20% en masse (1000, 2000, 4 600 et 10 000). Un film de Pellethane pur a été découpé, les morceaux ont été pesés et immergés dans les solutions de PEG. L'eau pure a été utilisée comme contrôle et chaque condition a été réalisée en triplicate. Les solutions avec les morceaux de Pellethane ont été recuites à 70 °C pendant 5 jours. Ensuite, les morceaux de Pellethane ont été sortis des solutions, rincées à l'eau et mis à sécher à 70 °C toute la nuit. Après les refroidir à température ambiante, leurs masses ont été enregistrées.

7.5 Synthèses et polymérisations

7.5.1 Polymères fonctionnalisés avec des azotures

7.5.1.1 PTMO-N₃



Le protocole utilisé a été le même pour les trois tailles de PTMO utilisées (1000, 2000 et 2900). Celui utilisé pour le PTMO 2900 est décrit ci-dessous.

Le PTMO 2900 (1,05 g, 0,35 mmol) a été séché sous vide à 40 °C pendant 3 heures. Il a été ensuite dissout dans DCM sec (10 mL) et de la triéthylamine (0,2 g, 1,9 mmol) y a été ajoutée. Le milieu a été refroidi à 0 °C dans un bain de glace et du chlorure de méthanesulfonyle (0,18 g, 1,6 mmol) dissous dans DCM sec (3 mL) y a été ajouté goutte à goutte. La réaction a été agitée toute la nuit à température ambiante, ensuite elle a été filtrée, diluée avec DCM (15 mL) et lavée une fois avec KHSO₄ (aq) 1M, une fois avec NaHCO₃(aq) saturé et une fois avec saumure. La phase organique a été séchée sur du sulfate de sodium anhydre et le solvant évaporé. Le produit, PTMO-OMs 2900 (0,69 g, 63%) a été entièrement utilisé à l'étape suivante sans purification supplémentaire. Il a été dissout dans du DMF (10 mL), du NaN₃ (0,1 g, 1,6 mmol) y a été ajouté et la réaction a été agitée à 50 °C toute la nuit. Après revenir à T.A., la réaction a été diluée avec DCM (40 mL) et lavée trois fois avec de l'eau et deux fois avec de la saumure. La phase organique a été ensuite séchée sur du sulfate de sodium anhydre et le solvant évaporé sous vide pour donner une huile incolore (0,44 g, 62%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.50 – 3.34 (m, 182H), 3.30 (t, J = 6.5 Hz, 4H), 1.71 – 1.54 (m, 175H).

PTMO-N₃ 1000 : Huile jaune. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.69 – 3.34 (m, 89H), 3.30 (t, J = 6.6 Hz, 4H), 1.74 – 1.55 (m, 113H).

PTMO-N₃ 2000 : Huile incolore. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.51 – 3.36 (m, 113H), 3.30 (t, J = 6.5 Hz, 4H), 1.71 – 1.56 (m, 71H).

7.5.1.2 PEG-N₃

PEG 2000 (1,05 g, 0,52 mmol) a été séché sous vide à 60 °C pendant 3 h. Après refroidir jusqu'à température ambiante, le polymère a été dissout dans le DCM sec (10 mL), de la triéthylamine (0,32 g, 3,2 mmol) y a été ajoutée et la solution a été refroidi à 0 °C. Du chlorure de méthanesulfonyle (0,34 g, 2,99 mmol) dissout dans le DCM sec (5 mL) y a été ajouté goutte à goutte. Ensuite, la réaction a été agitée toute la nuit à température ambiante. A la fin, du DCM (10 mL) y a été ajouté et la solution a été lavée une fois avec KHSO₄ (aq) 1M, une fois avec NaHCO₃ (aq) saturé et une fois avec saumure. La phase organique a été séchée sur du sulfate de sodium anhydre, concentrée au rotavapor et le PEG-OMs a été précipité dans l'éther diéthylique. Tout le produit obtenu a été utilisé pour l'étape suivante sans purification supplémentaire. Le PEG-OMs a été dissout dans le DMF (10 mL), du NaN₃ (0,19g, 2,9 mmol) y a été ajouté et la réaction a été agitée toute la nuit à 50 °C. Après refroidir à température ambiante, la réaction a été diluée avec du DCM (40 mL) et lavée 3 fois avec de l'eau. Les phases aqueuses ont été rassemblées et réextraites une fois avec le DCM. Ensuite, les phases organiques ont été rassemblées, lavées deux fois avec saumure, séchées sur du sulfate de sodium anhydre, concentrées au rotavapor et précipités dans l'éther diéthylique. Le produit a été filtré, lavé avec de

l'éther diéthylique et séché sous vide pour donner le PEG-N₃ 2000 (0,35 g, 35%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.72 – 3.60 (m, 191H), 3.39 (t, J = 5.1 Hz, 4H).

7.5.1.3 PVC-N₃

PVC (1 g, 16,3 mmol de Cl) a été dissous dans le DMF (25 mL). La solution a été chauffée à 60 °C sous argon et du NaN₃ (107 mg, 1,64 mmol) y a été ajouté. La réaction a été agitée à 60 °C sous argon toute la nuit. Après refroidir jusqu'à température ambiante, la réaction a été versée dans un mélange d'éthanol et eau en proportion 2:1 (40 mL). Le précipité a été filtré, lavé avec le mélange éthanol/eau 2:1, puis avec de l'eau et de l'éthanol purs et finalement séché sous vide pour donner un solide de couleur marron pâle (0,88 g, 85%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 4.62 – 4.22 (m, 12H), 4.10 – 3.76 (m, 1H), 2.46 – 1.79 (m, 30H). %N₃ ≈ 9%.

7.5.2 Polymérisations radicalaires

7.5.2.1 PVP

L'AIBN (50 mg, 0,31 mmol) a été dissous dans la NVP (10,2 g, 92 mmol). La solution a été dégazée sous vide et l'atmosphère a été changée vers de l'argon. La réaction a été agitée à 70 °C pendant 4 h. Après refroidir jusqu'à température ambiante, la réaction a été diluée dans le DCM et précipitée dans l'éther diéthylique. La précipitation a été répétée une deuxième fois pour donner la PVP (6,07 g, 59%). T_g = 167 °C.

M_n (GPC, DMF 60°C vs PMMA) = 27 239 g/mol ; Đ_M (GPC, DMF 60°C vs PMMA) = 3,7.

7.5.2.2 PSBMA

Le SBMA (3,1 g, 11 mmol) et l'AIBN (59 mg, 0,36 mmol) ont été dissous dans un mélange méthanol/eau (15 mL) en proportion 3:1. La solution a été dégazée par barbotage avec argon pendant 30 min puis mise à 70 °C pendant 18 h. A la fin, la réaction présentait deux phases. La phase plus dense et visqueuse a été diluée avec du NaCl_(aq) 1 M (10 mL) et dialysée (MWCO 3,5 kDa) contre du NaCl 0,5 M pendant 24 h, puis contre de l'eau pure pendant 24 h. Le PSBMA a été récupéré par lyophilisation et analysé par RMN dans une solution de NaCl à 0,5 M dans du D₂O (1,04 g, 33%).

7.5.3 Polymérisation du bloc PU

7.5.3.1 Tests cinétiques

Tous les tests pour vérifier la cinétique de polymérisation du bloc PU ont été faits utilisant des protocoles similaires, avec légères différences sur la purification du produit selon le solvant utilisé. Deux exemples de protocoles sont donnés ci-dessous. Le premier décrit une polymérisation dans le DMF sans catalyseur avec une taille ciblée pour le PU de 4000 g/mol avec terminaison des chaînes par une amine. Le deuxième décrit la polymérisation ciblant la même taille de PU, mais dans le chloroforme, avec catalyseur et terminaison par de l'isopropanol.

PU-ED 4k, dans le DMF sans catalyseur

PTMO 1000 (1,29 g, 1,29 mmol) a été séché sous vide à 100 °C pendant 3 heures puis dissous dans le DMF sec (4 mL). Cette solution a été ajoutée d'un seul coup à un tricol contenant une solution de MDI (0,43 g, 1,73 mmol) dans le DMF (1 mL) à 70 °C sous atmosphère inerte. La réaction a été agitée à 70 °C et périodiquement des aliquotes ont été collectées avec une seringue et analysées par ATR-FTIR. Après une heure, une solution de Boc-ED (136 mg, 0,85 mmol) dans le DMF sec (1 mL) a été ajoutée à la réaction et celle-ci a été agitée pendant une heure de plus à 70 °C. Puis, la réaction a été diluée avec chloroforme (50 mL) et lavée trois fois avec de l'eau et deux fois avec saumure. La phase organique a été séchée sur du sulfate de sodium anhydre, concentrée et le PU a été précipité dans l'éther diéthylique. Le produit obtenu était un solide blanc (0,87 g, 47%) et a été analysé par GPC et par RMN.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- CDCl_3 1:1) δ 9.23 (s, 9H), 8.33 (s, 1H), 8.26 (s, 2H), 7.36 – 7.19 (m, 23H), 7.03 – 6.94 (m, 23H), 6.53 (s, 2H), 6.01 (s, 2H), 4.09 – 4.00 (m, 17H), 3.75 (s, 11H), 3.53 – 3.21 (m, 225H), 3.20 – 3.09 (m, 6H), 3.07 – 2.98 (m, 4H), 1.73 – 1.42 (m, 227H), 1.36 (d, J = 4.3 Hz, 18H).

M_n (RMN) = 6000 g/mol ; \bar{M}_w (GPC, THF 40°C vs PS) = 1,7.

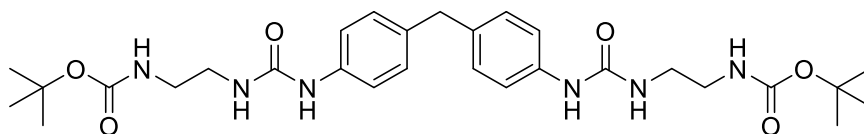
PU-IPA 4k, dans le chloroforme avec catalyseur

PTMO 1000 (1,21 g, 1,21 mmol) a été séché sous vide à 100 °C pendant 3 heures puis dissous dans le chloroforme sec (4 mL). Cette solution a été ajoutée d'un seul coup à un tricol équipé avec un réfrigérant à boules, immergé dans un bain d'huile à 70 °C et contenant une solution de MDI (0,41 g, 1,65 mmol) et DBTDL (10 μL , 17 μmol) dans le chloroforme (1 mL) sous atmosphère inerte. La réaction a été agitée à 70 °C et périodiquement des aliquotes ont été collectées avec une seringue et analysées par ATR-FTIR. Après une heure, de l'isopropanol sec (100 μL) a été ajoutée à la réaction et celle-ci a été agitée pendant une heure de plus à 70 °C. Puis, la réaction a été diluée avec le chloroforme (5 mL) et le PU a été précipité dans hexane. Le produit obtenu était un semi-solide transparent (1,26 g, 77%) et a été analysé par GPC et par RMN.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- CDCl_3 1:1) δ 9.23 (s, 6H), 9.16 (s, 2H), 7.33 (d, J = 8.3 Hz, 16H), 6.99 (d, J = 8.5 Hz, 16H), 4.88 (hept, J = 6.1 Hz, 2H), 4.05 (t, J = 6.5 Hz, 12H), 3.75 (s, 7H), 3.45 – 3.22 (m, 157H), 1.72 – 1.42 (m, 164H), 1.23 (d, J = 6.3 Hz, 12H).

M_n (RMN) = 5500 g/mol ; \bar{M}_w (GPC, DMF 60°C vs PMMA) = 1,7.

7.5.3.2 Synthèse d'une urée modèle



Le MDI (202 mg, 0,81 mg) a été dissous dans le DMF sec (2,5 mL) sous atmosphère d'argon. Du Boc-ED (426 mg, 2,7 mmol) y a été ajouté et la réaction a été agitée à 70 °C pendant 30 minutes. Après refroidir jusqu'à température ambiante, la réaction a été diluée avec chloroforme (20 mL) et stockée à -20°C pendant 3 jours. Après, le précipité formé a été filtré, lavé avec chloroforme et séché sous vide. L'urée modèle a été obtenue comme une poudre blanche (337mg, 73%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- CDCl_3 1:1) δ 8.26 (s, 2H), 7.27 – 7.19 (m, 4H), 7.00 – 6.93 (m, 4H), 6.54 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 6.02 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.15 (q, J = 6.0 Hz, 4H), 3.03 (q, J = 6.0 Hz, 4H), 1.36 (s, 18H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- CDCl_3 1:1) δ 155.60, 155.33, 138.03, 133.94, 128.43, 117.70, 77.53, 40.50, 28.06.

7.5.4 Synthèse des copolymères PU-PEG

Tous les copolymères PU-PEG ont été préparés avec le même protocole, en changeant le ratio molaire entre MDI, PTMO et PEG pour contrôler la taille du bloc PU. Pour les copolymères avec un bloc PU de taille nominale 4000, le ratio molaire MDI:PTMO:mPEG était 4:3:2. Pour un bloc PU de taille nominale 10.000, le ratio molaire MDI:PTMO:mPEG était 9:8:2.

Deux tailles de mPEG ont été utilisées : 2000 et 5000. Les copolymères ont été nommés basé sur les tailles ciblées pour les blocs. Par exemple, PU-PEG 4-2 est le copolymère avec un bloc PU de taille nominale 4000 g/mol et des blocs PEG de taille 2000 g/mol.

Avant la polymérisation, les deux tailles de mPEG ont été séchées à température ambiante par stockage sous vide dans un dessiccateur sur du P_2O_5 pendant au moins 48 heures.

Ci-dessous, il est décrit un premier exemple de polymérisation avec un bloc PU 4000 et un deuxième exemple avec un bloc PU 10000. La présence de mPEG non-réagi a été vérifiée par GPC pour les quatre copolymères préparés.

PU-PEG 4-5

Le PTMO 1000 (0,92 g, 0,92 mmol) a été séché sous vide à 100 °C pendant 3 heures puis dissous dans le chloroforme sec (4 mL). Cette solution a été ajoutée d'un seul coup à un tricol équipé avec un réfrigérant à boules, immergé dans un bain d'huile à 70 °C et contenant une solution de MDI (0,31 g, 1,25 mmol) et DBTDL (7,5 μ L, 13 μ mol) dans le chloroforme (1 mL) sous atmosphère inerte. La réaction a été agitée à 70 °C pendant 1 heure et demie. Ensuite, une solution de mPEG 5000 (3,03 g, 0,61 mmol) dans le chloroforme sec (8 mL) a été ajoutée d'un seul coup à la réaction et celle-ci a été agitée pendant 2 heures de plus à 70 °C. Puis, la réaction a été diluée avec chloroforme (5 mL) et le copolymère a été précipité dans l'hexane et séché sous vide. Le produit obtenu était une poudre blanche (4 g, 94%) et a été analysé par GPC et par RMN.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- CDCl_3 1:1) δ 9.44 (s, 0H), 9.23 (s, 2H), 7.42 – 7.23 (m, 22H), 7.06 – 6.93 (m, 22H), 4.21 – 4.14 (m, 4H), 4.05 (t, J = 6.4 Hz, 17H), 3.75 (s, 12H), 3.72 – 3.40 (m, 1248H), 3.40 – 3.27 (m, 218H), 1.73 – 1.40 (m, 228H).

Mn (RMN) = 15800 g/mol ; \bar{M}_n (GPC, DMF 60°C vs PMMA) = 1,2.

PU-PEG 4-2

Poudre blanche (3,2 g, 89%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- CDCl_3 1:1) δ 9.44 (s, 1H), 9.23 (s, 4H), 7.40 – 7.24 (m, 21H), 7.05 – 6.95 (m, 21H), 4.21 – 4.14 (m, 4H), 4.05 (t, J = 6.5 Hz, 16H), 3.75 (s, 11H), 3.72 – 3.40 (m, 535H), 3.40 – 3.27 (m, 204H), 1.72 – 1.41 (m, 221H).

Mn (RMN) = 9300 g/mol ; \bar{M}_n (GPC, DMF 60°C vs PMMA) = 1,3.

PU-PEG 10-2

Le PTMO 1000 (1,45 g, 1,45 mmol) a été séché sous vide à 100 °C pendant 3 heures puis dissous dans le chloroforme sec (4 mL). Cette solution a été ajoutée d'un seul coup à un tricol équipé avec un réfrigérant à boules, immergé dans un bain d'huile à 70 °C et contenant une solution de MDI (0,41 g, 1,65 mmol) et DBTDL (10 µL, 17 µmol) dans le chloroforme (1 mL) sous atmosphère inerte. La réaction a été agitée à 70 °C pendant 1 heure. Du chloroforme sec (4 mL) y a été ajouté pour permettre l'agitation magnétique et la réaction a été poursuivie à 70 °C pendant 30 minutes. Ensuite, une solution de mPEG 2000 (0,73 g, 0,36 mmol) dans le chloroforme sec (4 mL) a été ajoutée d'un seul coup à la réaction et celle-ci a été agitée à 70 °C pendant 2 heures de plus. Puis, la réaction a été diluée avec chloroforme (5 mL) et le copolymère a été précipité dans l'hexane et séché sous vide. Le produit obtenu était une poudre blanche (2,43 g, 94%) et a été analysé par GPC et par RMN.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- CDCl_3 1:1) δ 9.44 (s, 2H), 9.23 (s, 18H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 41H), 6.99 (d, J = 8.1 Hz, 42H), 4.18 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 4.05 (t, J = 6.4 Hz, 38H), 3.75 (s, 20H), 3.72 – 3.41 (m, 423H), 3.41 – 3.27 (m, 454H), 1.76 – 1.31 (m, 506H).

M_n (RMN) = 16000 g/mol ; \bar{M}_w (GPC, DMF 60°C vs PMMA) = 1,8.

PU-PEG 10-5

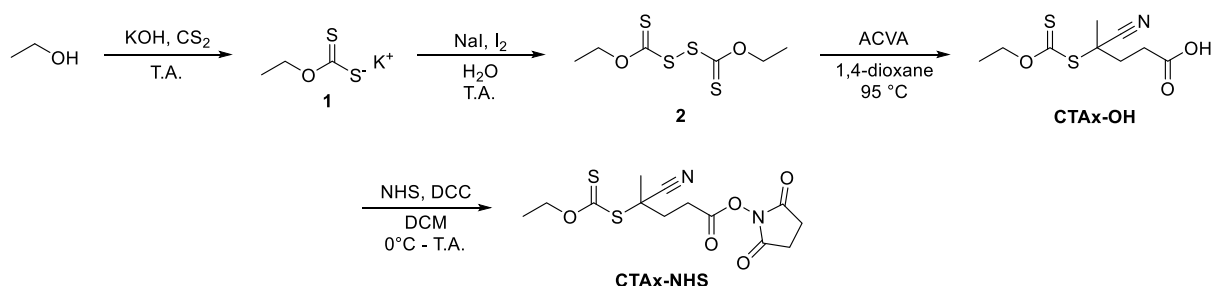
Poudre blanche (3,41 g, 95%)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- CDCl_3 1:1) δ 9.44 (s, 1H), 9.22 (s, 8H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 43H), 6.99 (d, J = 8.6 Hz, 44H), 4.21 – 4.14 (m, 4H), 4.04 (t, J = 6.5 Hz, 39H), 3.75 (s, 22H), 3.53 (d, J = 2.7 Hz, 1094H), 3.32 (d, J = 5.8 Hz, 481H), 1.81 – 1.30 (m, 528H).

M_n (RMN) = 22600 g/mol ; \bar{M}_w (GPC, DMF 60°C vs PMMA) = 1,4.

7.5.5 Synthèse de PUs agents de transfert de chaîne (PU-CTA) pour polymérisation radicalaire

7.5.5.1 Synthèse d'un agent de transfert de chaîne xanthate (CTAx)



Éthylxanthate de potassium (1)

Des pellets d'hydroxyde de potassium (4,05 g, 72 mmol) ont été triturées dans un mortier et ajoutées à de l'éthanol (50 mL). Le milieu a été agité jusqu'à la dissolution complète du KOH. Ensuite, disulfure de carbone (4,8 mL, 79 mmol) y a été ajouté et la réaction a été agitée toute la nuit à température ambiante. Le solide formé a été filtré, recristallisé dans l'éthanol, filtré à nouveau, lavé avec éther diéthylique et séché sous vide pour donner un solide jaune (4,8 g, 42%). ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 4.47 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, D_2O) δ 74.01 (s), 17.31 (s).

Dixanthogène (2)

L'éthylxanthate de potassium (4,08 g, 25,4 mmol) a été dissous dans de l'eau (25 mL). Une solution de diiode (3,17 g, 12,25 mmol) et iodure de sodium (1,81 g, 12,1 mmol) dans de l'eau (50 mL) y a été ajoutée goutte à goutte et la réaction a été agitée à température ambiante toute la nuit. Ensuite, la réaction a été extraite 3 fois avec de l'éther diéthylique. Les phases organiques ont été combinées, lavées avec de l'eau et de la saumure, séchées sur le sulfate de sodium anhydre et le solvant a été évaporé pour donner une huile jaune (2,88 g, 95%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.69 (q, J = 7.1 Hz, 4H), 1.43 (t, J = 7.1 Hz, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 207.58, 71.77, 13.74.

CTAx-OH

Le dixanthogène (2,06 g, 8,50 mmol) et de l'ACVA (3,87 g, 9,93 mmol) ont été dissous dans le 1,4-dioxane (20 mL) et la solution a été dégazée par barbotage d'argon pendant 30 minutes. Ensuite, la réaction a été agitée à 95 °C pendant 5 heures. Après cette période, plus d'ACVA (2,55 g, 6,65 mmol) a été ajouté à la réaction et elle a été agitée à 95 °C toute la nuit. Le solvant a été évaporé, le résidu a été dissous dans DCM (25 mL) et le précipité formé a été filtré. Le produit brut a ensuite été purifié par chromatographie sur colonne (phase stationnaire : gel de silice ; phase mobile : 20% EtOAc et 0,5% acide acétique dans l'hexane). Le produit a été collecté comme une huile jaune qui cristallise après stockage au réfrigérateur (3,16 g, 75%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.75 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.67 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.42 – 2.21 (m, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.53 (t, J = 7.1 Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 206.83, 177.62, 119.68, 71.03, 44.78, 33.72, 29.78, 25.21, 13.55.

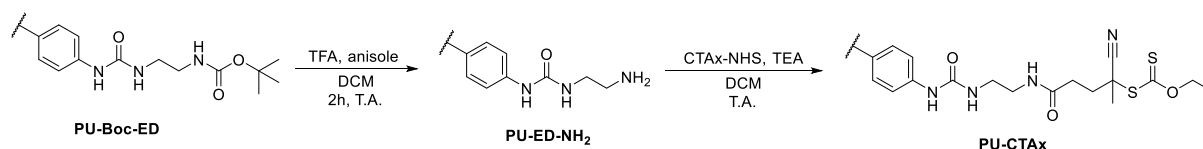
CTAx-NHS

Dans une atmosphère inerte, le CTax-OH (1 g, 4,06 mmol) et le NHS (0,56 g, 4,87 mmol) ont été dissous dans le DCM sec et la solution a été refroidie à 0 °C. Du DCC (1 g, 4,87 mmol) y a été ajouté et la réaction a été agitée à 0 °C pendant 30 minutes puis laissée revenir à température ambiante et agitée toute la nuit. Le précipité formé a été filtré, le solvant évaporé et le résidu a été dissous dans l'acétate d'éthyle. Le précipité formé a été filtré à nouveau et le produit brut a été purifié par chromatographie sur colonne (phase stationnaire : gel de silice ; phase mobile : 1%→10% EtOAc dans DCM). Le produit a été collecté comme un solide jaune pâle (1,06 g, 76%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.76 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.85 (s, 4H), 2.54 – 2.33 (m, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.52 (t, J = 7.1 Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 206.36 (s), 168.91 (s), 167.11 (s), 119.44 (s), 71.10 (s), 44.59 (s), 33.57 (s), 27.07 (s), 25.69 (s), 24.95 (s), 13.55 (s).

CTAx-Boc-ED

Sous atmosphère inerte, une solution de CTax-NHS (608 mg, 1,77 mmol) dans le DCM sec (12 mL) a été refroidie à 0 °C et une solution de Boc-ED (255 mg, 1,59 mmol) et TEA (182 mg, 1,80 mmol) dans le DCM sec (8 mL) y a été ajoutée goutte à goutte. La réaction a été agitée à 0 °C pendant 15 minutes puis à température ambiante pendant 2 heures. Ensuite, la réaction a été lavée une fois avec $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ 5%, une fois avec $\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$ saturée et une fois avec saumure. La phase organique a été séchée sur le sulfate de sodium anhydre et le produit a été purifié par chromatographie sur colonne (phase stationnaire : gel de silice ; phase mobile : 70% d'EtOAc dans hexane). Un solide jaune a été obtenu (447 mg, 72%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.40 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.75 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.40 – 3.32 (m, 2H), 3.32 – 3.23 (m, 2H), 2.45 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 2.39 – 2.24 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.53 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.44 (s, 9H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 207.34, 170.84, 157.22, 119.99, 80.06, 70.96, 45.28, 41.35, 40.19, 34.42, 31.84, 28.50, 25.64, 13.58.

7.5.5.2 PU-CTAx



Ci-dessous sont présentés les protocoles utilisés pour la déprotection et le fonctionnalisation d'un PU-Boc-ED 10k. Les protocoles de réaction et purification sont identiques pour d'autres tailles.

Déprotection du PU-Boc-ED

Le PU-Boc-ED 10k (860 mg, 0,085 mmol) a été complètement dissous dans le DCM sec (18 mL). A cette solution, initialement turbide, du TFA (4,4 mL) et de l'anisole (440 μ L) ont été ajoutés sous agitation. La solution est devenue limpide et a été agitée à température ambiante pendant 2 heures. Ensuite, le solvant a été évaporé dans un rotavapor. Le résidu a été redissous dans le DCM (20 mL) et le solvant a été évaporé, ce processus étant répété 3 fois. A la dernière évaporation, le résidu concentré a été précipité par l'ajout d'hexane (70 mL). Le précipité décanté a été redissous dans THF (10 mL) et reprécipité dans une solution d'hydroxyde de sodium 0,1 M (100 mL). Le solide a été décanté, lavé avec de l'eau pure et séché sous vide pour obtenir le PU-ED-NH₂ (848 mg, 99%). Une aliquote a été prélevée pour analyse par RMN, tandis que le reste a été utilisé à l'étape suivante sans purification supplémentaire.

¹H NMR (400 MHz, DMSO:CDCl₃ 1:1) δ 9.22 (s, 19H), 8.54 (s, 2H), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 40H), 7.26 (d, J = 8.1 Hz, 4H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz, 41H), 6.43 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 4.05 (t, J = 6.4 Hz, 37H), 3.75 (s, 19H), 3.61 (s, 4H), 3.33 (d, J = 5.9 Hz, 536H), 2.84 (t, J = 5.8 Hz, 4H), 1.81 – 1.40 (m, 515H).

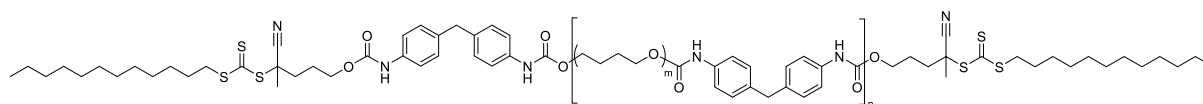
Couplage avec CTax-NHS

Le PU-ED-NH₂ (environ 0,085 mmol) et la TEA (200 μ L, 1,44 mmol) ont été dissous dans le DCM sec (20 mL) sous argon. Une solution de CTax-NHS (75 mg, 0,22 mmol) dans le DCM sec (2 mL) y a été ajoutée goutte à goutte. La réaction a été agitée sous argon toute la nuit, puis elle a été diluée avec DCM (40 mL) et lavée deux fois avec HCl_(aq) 0,1 M et une fois avec saumure. La phase organique a été séchée avec sulfate de sodium anhydre et le solvant a été évaporé. Le résidu a été redissous dans l'acétate d'éthyle et purifié par passage sur une colonne courte de gel de silice (EtOAc \rightarrow THF). La fraction en THF contenant le produit a été concentrée et précipitée dans l'hexane pour donner le PU-CTAx (562 mg, 64%). Le produit a été analysé par RMN et GPC.

¹H NMR (400 MHz, DMSO:CDCl₃ 1:1) δ 9.22 (s, 19H), 8.28 (s, 2H), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 38H), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 4H), 6.99 (d, J = 8.3 Hz, 43H), 6.00 (s, 2H), 4.68 (q, J = 7.0 Hz, 4H), 4.05 (t, J = 6.5 Hz, 38H), 3.75 (s, 20H), 3.31 (d, J = 5.4 Hz, 519H), 2.39 – 2.28 (m, 4H), 2.28 – 2.09 (m, 4H), 1.74 – 1.31 (m, 548H).

Mn (RMN) = 12 700 g/mol ; \bar{M}_n (GPC, DMF 60°C vs PMMA) = 2,1.

7.5.5.3 PU-CTAt



Ci-dessous, il est décrit le protocole pour la synthèse d'un bloc PU de taille 10000 terminé par des CTA trithiocarbonates. Les protocoles de synthèse et purification sont identiques pour d'autres tailles.

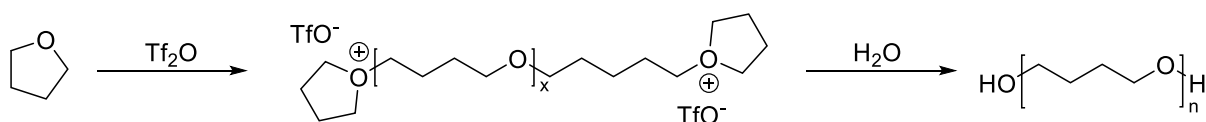
PU-CTAt 10k

Le PTMO 1000 (1,07 g, 1,07 mmol) a été séché sous vide à 100 °C pendant 3 heures puis dissous dans le chloroforme sec (5 mL). Cette solution a été ajoutée d'un seul coup à un tricol équipé avec un réfrigérant à boules, immergé dans un bain d'huile à 70 °C et contenant une solution de MDI (0,30 g, 1,20 mmol) et DBTDL (7,5 µL, 13 µmol) dans le chloroforme sec (1 mL) sous atmosphère inerte. La réaction a été agitée à 70 °C pendant une heure. Puis, une solution de CTA-OH (0,15 g, 0,39 µmol) dans le chloroforme sec (2 mL) a été ajoutée à la réaction et celle-ci a été agitée pendant une heure de plus à 70 °C. Puis, la réaction a été diluée avec chloroforme (15 mL) et le PU-CTAt a été précipité dans l'hexane. Le produit obtenu était un semi-solide jaune (1,30 g, 88%) et a été analysé par GPC et par RMN.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- CDCl_3 1:1) δ 9.29 (s, 2H), 9.23 (s, 18H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 41H), 7.00 (d, J = 8.1 Hz, 41H), 4.11 (t, J = 6.2 Hz, 4H), 4.05 (t, J = 6.4 Hz, 36H), 3.75 (s, 20H), 3.55 – 3.08 (m, 474H), 2.30 – 2.00 (m, 4H), 1.93 – 1.79 (m, 8H), 1.73 – 1.29 (m, 504H), 1.29 – 1.13 (m, 30H), 0.83 (t, J = 6.7 Hz, 6H).

M_n (RMN) = 12,2 g/mol ; \bar{M}_n (GPC, DMF 60°C vs PMMA) = 1,8.

7.5.6 Polymérisation de THF



Ci-dessous, il est décrit le protocole utilisé pour polymériser le THF deutéré. La purification du solvant et la mise en place de la réaction sont identiques pour toutes les conditions essayées.

7.5.6.1 Polymérisation de THF- d_8

Le THF deutéré a été séché sur des tamis moléculaire 3 Å pendant 2 jours. Du CaH_2 a été ajouté au solvant sec et celui-ci a été distillé sous argon vers un ballon de Schlenk taré et le solvant collecté (7,31 g, 91,2 mmol) a été refroidi à -20 °C. Du Tf_2O (0,48 mL, 2,85 mmol ; $[\text{THF-}d_8]/[\text{Tf}_2\text{O}] = 32$) a été ajouté au ballon d'un seul coup avec une seringue et la réaction a été agitée à -20 °C pendant 30 minutes. A la fin de cette période, de l'eau ultrapure (5 mL) a été ajoutée à la réaction et le ballon a été immédiatement sorti du bain. Une portion du THF- D^8 non réagi a été récupérée par distillation fractionnée. La fraction liquide restante a été diluée avec de l'eau (10 mL) et extraite 3 fois avec du DCM. Les phases organiques ont été rassemblées, lavées avec saumure et séchées sur du sulfate de sodium anhydre. Une petite quantité de 4-méthoxyphénol a été ajoutée à la solution comme stabilisateur pour le produit (< 500 ppm) et le solvant a été évaporé. Le d-PTMO a été obtenu sous forme d'un solide blanc (1,92 g, 26%).

7.5.6.2 Synthèse d'un bloc PU deutéré

Le d-PTMO (0,36 g) a été séché sous vide à 70 °C pendant 3 heures puis dissous dans le chloroforme sec (2 mL). Cette solution a été ajoutée d'un seul coup à un tricol équipé avec un réfrigérant à boules, immergé dans un bain d'huile à 70 °C et contenant le MDI (0,10 g, 0,4 mmol) et le DBTDL (2,5 µL, 4 µmol) sous atmosphère inerte. La réaction a été agitée à 70 °C pendant deux heures. Puis, une solution de CTA-OH (0,12 g, 0,31 mmol) dans le chloroforme sec (0,5 mL) a été ajoutée à la réaction et celle-ci a été agitée pendant deux heures de plus à 70 °C. Ensuite, la réaction a été diluée avec chloroforme (5 mL) et le d-PU-CTAt a été précipité dans l'hexane. Le produit a été repurifié par chromatographie sur

couche mince préparative (silice, éluant DCM:EtOAc 9:1, désorption du produit faite avec le THF) pour donner un semi-solide jaune (0,39 g, 75%) lequel a été analysé par GPC et par RMN.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- CDCl_3 1:1) δ 9.30 (s, 2H), 9.22 (s, 5H), 7.32 (d, $J = 8.1$ Hz, 15H), 7.11 – 6.90 (m, 16H), 4.10 (t, $J = 6.2$ Hz, 4H), 3.75 (s, 8H), 3.34 – 3.19 (m, 29H), 2.30 – 2.04 (m, 4H), 1.93 – 1.77 (m, 10H), 1.62 (p, $J = 7.5$ Hz, 5H), 1.50 – 1.03 (m, 41H), 0.85 – 0.80 (m, 7H).

\bar{M}_n (GPC, DMF 60°C vs PMMA) = 2,3.

7.5.6.3 Vérification de la cinétique de polymérisation du THF

La cinétique de la polymérisation du THF a été vérifiée avec le solvant hydrogéné. Le THF sec (9,95 g, 138 mmol) collecté dans un ballon de Schlenk sous argon a été refroidi à -20 °C. Du Tf_2O (0,72 mL, 4,28 mmol ; $[\text{THF}]/[\text{Tf}_2\text{O}] = 32$) a été ajouté au ballon d'un seul coup avec une seringue et la réaction a été agitée à -20 °C. Des aliquotes ont été prélevées de la réaction toutes les 2 minutes et ont été versées dans des fioles contenant de l'eau. Chaque aliquote a été extraite une fois avec le DCM, les phases organiques ont été lavées avec saumure et le solvant a été évaporé. Les résidus ont été analysés par RMN.

La réaction a été arrêtée par l'ajout d'eau (10 mL) après 21 minutes et le ballon a été immédiatement sorti du bain. La solution a été diluée avec de l'eau (40 mL) et extraite 3 fois avec du DCM. Les phases organiques ont été rassemblées, lavées avec saumure, séchées sur du sulfate de sodium anhydre et le solvant a été évaporé. Le PTMO a été obtenu sous forme d'un solide blanc (1,86 g, 19%) et a été analysé par RMN et MALDI-ToF.

M_n (RMN) = 950 g/mol ; M_n (MALDI-ToF) = 820 g/mol ; \bar{M}_n (MALDI-ToF) = 1,09.

7.6 Auto-assemblage des copolymères PU-PEG

Ci-dessous, il est décrit le protocole général utilisé pour la préparation d'auto-assemblages des copolymères PU-PEG par nanoprécipitation. D'autres conditions de départ (nature du solvant organique, concentration et pureté du copolymère) et de purification (MWCO de la membrane de dialyse) ont été essayées, mais le débit d'ajout d'eau et la proportion finale entre l'eau et le solvant organique étaient toujours constantes.

Le copolymères PU-PEG avec du mPEG non-réagi ont été dissous dans DMF à 2% m/v. A ces solutions, de l'eau ultrapure a été ajoutée à un débit de 12 mL/h sous agitation. L'ajout d'eau a été poursuivi jusqu'à avoir une proportion 1:1 en volume avec le solvant organique. Le solvant a été éliminé par dialyse dans l'eau avec des membranes de MWCO 6-8 kDa. La dialyse a été poursuivie pendant au moins 2 jours, avec un minimum de 3 changements de l'eau. Les auto-assemblages obtenus ont été analysés systématiquement par DLS. Les concentrations des solutions micellaires obtenues ont été vérifiées en lyophilisant des volumes connus de solution et mesurant la masse du résidu obtenu.

7.6.1 Détermination de la Concentration Micellaire Critique (CMC)

Pyrène a été dissous dans l'acétone à une concentration connue, des aliquotes de cette solution ont été ajoutées à des fioles jaugées et le solvant a été laissé s'évaporer. La quantité de pyrène ajouté à chaque fiole était suffisante pour avoir une concentration finale de 6×10^{-7} M. Puis, des quantités connues d'une solution micellaire stock ont été ajoutées à chaque fiole et les volumes ont été

complétés avec de l'eau ultrapure. Les flacons ont été fermés et mis dans un sonicateur pendant 15 minutes. Puis, les solutions ont été homogénéisées et laissées en repos à l'abri de la lumière toute la nuit. La concentration des copolymères dans les solutions variait entre 2×10^{-6} et 2 g/L.

Les solutions contenant les copolymères et le pyrène ont été analysées par fluorescence. Tous les spectres ont été obtenus par pas de 0,5 nm avec temps d'intégration de 1 s. Les spectres d'émission ont été obtenus avec deux longueurs d'onde d'excitation différents : 332 et 336 nm. Les spectres d'excitation ont été acquis avec $\lambda_{em} = 390$ nm.

7.6.2 Microscopie électronique en transmission (TEM) des auto-assemblages

Les auto-assemblages des copolymères dans l'eau ont été dilués à 0,1 mg/mL. 2 μ L de la dispersion aqueuse ont été posés sur une grille en cuivre (400 mesh) couverte avec un film de carbone (Agar Scientific). L'excès de liquide a été enlevé avec un papier. Ensuite, 2 μ L d'une solution aqueuse de contraste (Acide phosphotungsténique, 10 g/L) ont été déposés sur la grille. L'excès a été à nouveau enlevé avec un papier et l'échantillon a été lyophilisé. Les images ont été obtenues avec un microscope électronique JEM-2100Plus à voltage d'accélération de 200 kV.

7.6.3 Vérification de la stabilité thermique des micelles

Des solutions micellaires ont été mises dans une étuve à la température étudiée pendant une période déterminée. Après refroidir jusqu'à la température ambiante, une aliquote de chaque échantillon a été collectée et analysée par DLS. Le reste des solutions micellaires a été lyophilisé et le copolymère a été analysé par GPC.

7.7 Analyses d'adsorption avec microbalance à quartz (QCM)

Les analyses de microbalance à quartz ont été réalisées à 37 °C avec un appareil QCM-D QSense Explorer (Biolin), utilisant des senseurs avec électrodes en or (Novaetech). Toutes les solutions utilisées ont été filtrées et dégazées (sonication sous vide pendant 15 min) immédiatement avant les analyses, étant conservées dans un bain thermostaté à 38 °C pendant toute la durée de l'analyse. Les solutions ont été injectées dans le système avec un débit d'environ 200 μ L/min à l'aide d'une pompe péristaltique. Les lignes de base ont été considérées comme stables quand la dérive normalisée ($|\Delta f/n|$) du troisième harmonique était inférieure à 1,5 Hz/h.

7.7.1 Préparation des senseurs

Les senseurs en or ont été nettoyés avec UV/ozone pendant 10 min, rincés avec de l'eau, séchés avec de l'air et ensuite mis dans le piranha basique (eau : NH_3 30% : H_2O_2 30% 5:1:1 en volume) à 75 °C pendant 5 minutes. Après rinçage et séchage, les senseurs ont été recouverts avec une couche nanométrique de Pellethane 2363-80AE.

Le dépôt de la couche nanométrique de Pellethane a été fait à l'aide d'un *spin coater* (Ossila). Les films ont été obtenus à partir d'une solution du polymère à 1% m/v dans le 1,4-dioxane, sous une atmosphère saturée en solvant, utilisant une vitesse de rotation de 2000 rpm pendant 5 min. Après le *spin coating*, les senseurs recouverts ont été placés dans une étuve à 70 °C pendant au moins une heure pour enlever les dernières traces de solvant.

7.7.2 Vérification de l'adsorption des micelles à 37 °C

Le senseur a été rincé avec de l'eau jusqu'à la stabilisation de la ligne de base. La solution micellaire du copolymère a donc été circulée dans le système pendant 2 h, suivie par un rinçage avec de l'eau pendant 2 h. Ensuite, la solution micellaire originale a été recirculée dans le système toute la nuit, suivie par un dernier rinçage à l'eau pendant 2 h.

7.7.3 Vérification de l'adsorption de protéine

Après l'adsorption de micelles pendant toute la nuit et le rinçage à l'eau, le système a été rincé avec du PBS pendant au moins 2 h pour établir une nouvelle ligne de base. Ensuite, une solution d'albumine de sérum bovin (BSA) à 100 µg/mL dans PBS a été circulée dans le système pendant 2 h, suivie par rinçage avec PBS pendant 2 h.

7.7.4 Traitement de surfaces à 70 °C (*ex situ*)

Le senseur a été plongé dans une solution micellaire de copolymère et mis à 70 °C dans une étuve pendant toute la nuit. Après refroidir à température ambiante, le senseur a été sorti de la solution et rincée avec environ 20 mL d'eau avec une pissette. L'arrière a été séché à l'aide d'un essuyeur de précision et le senseur a été mis dans le module de mesure pour vérifier l'adsorption de BSA (faite avec la même procédure que pour les échantillons traités *in situ*).

7.8 Tests in vitro

Les souches bactériennes utilisées pour les tests in vitro sont listées dans le Tableau ci-dessous, ainsi que le milieu de culture utilisé et les propriétés de la souche.

Souche bactérienne	Gram	Milieu de culture	Propriétés de la souche
<i>E. coli</i> MG1655 GFP	-	LB + ampicilline (100 µg/mL)	Fluorescente
<i>E. coli</i> MG1655 lux	-	LB + kanamycine (30 µg/mL)	Luminescente
<i>S. aureus</i> Xen 36	+	LB + kanamycine (30 µg/mL)	Luminescente

Le bouillon lysogène (LB) de type Miller (Carl Roth) a été acheté en poudre. Il a été préparé avec de l'eau ultrapure et stérilisé par autoclave (121 °C, 15 min). Les antibiotiques ont été ajoutés au milieu de culture à la concentration nécessaire avant l'inoculation des bactéries.

Pour des cultures fraîches, l'inoculation des bactéries a été réalisée au soir. Les cultures ont été incubées à 37 °C pendant au moins 12 heures. La concentration des bactéries était estimée par mesure de densité optique à 600 nm.

7.8.1 Concentration Minimale Inhibitrice (MIC) des auto-assemblages

La concentration minimale inhibitrice a été vérifiée pour une souche bactérienne Gram négative (*E. coli* MG1655 lux) et pour une souche Gram positive (*S. aureus* Xen 36) par une méthode de dilution en série. Des stocks contenant les copolymères auto-assemblés dans LB ont été préparés par dilution des solutions micellaire aqueuses avec du LB concentré. Des séries de dilutions de 2 en 2 de ces stocks ont été préparées avec LB et inoculées avec des dispersions de bactéries à 1x10⁵ CFU/mL. Les solutions ont été incubées à 37 °C pendant 16-20 heures. La croissance bactérienne a été déterminée par l'apparition de turbidité dans l'inoculum. La MIC a été considérée comme la concentration la plus diluée où la croissance bactérienne n'a pas été observée.

7.8.2 Préparation d'échantillons pour adhésion bactérienne

Des films de Pellethane pur ou de *blends* ont été collés avec du PDMS (Sylgard 184) sur des lames en verre découpées (dimensions moyennes 13 x 13 x 1 mm). Dans le cas des *blends*, les surfaces ont été stockées à température ambiante pendant au moins un mois avant d'être utilisées pour l'essai d'adhésion.

7.8.2.1 Traitement des surfaces « hydratées »

Les surfaces de Pellethane ont été plongées dans les solutions micellaires (10 g/L) à 37 °C toute la nuit. Le lendemain, elles ont été transférées vers des boîtes de Petri ($\varnothing \geq 90$ mm) remplies avec de l'eau et agitées pendant 2 heures à 20 rpm sur un agitateur orbital. Ensuite, les surfaces ont été transférées vers les dispersions de bactéries en milieu de culture pour démarrer le test d'adhésion. Tous les transferts ont été réalisés de façon à ne pas démoiller les surfaces.

7.8.2.2 Traitement des surfaces « démoillées »

Les surfaces de Pellethane ont été plongées dans les solutions micellaires toute la nuit à 37 °C ou à 70 °C. Après refroidir jusqu'à température ambiante, les échantillons ont été sortis des solutions micellaires et rincés avec de l'eau en abondance à l'aide d'une pissette. Les échantillons ont été utilisés pour l'essai d'adhésion bactérienne immédiatement après le rinçage.

7.8.3 Essai d'adhésion bactérienne

Un milieu de culture LB contenant *E. coli* MG1655 GFP à concentration de 10^8 CFU/mL a été préparé par dilution d'une culture fraîche avec du LB contenant de l'AMP (100 µg/mL). Les surfaces testées ont été plongées dans cette suspension et mises en incubation à 37 °C pendant 2 heures. Après l'incubation, les surfaces ont été transférées vers des boîtes de Petri ($\varnothing \geq 90$ mm) remplies avec du PBS frais pour laver les bactéries non adhérentes. Le transfert doit être fait rapidement de façon à ne pas laisser les surfaces se démoiller. Les boîtes de Petri contenant les échantillons dans PBS ont été agitées à 70 rpm pendant 15 minutes à l'aide d'un agitateur orbital. Le lavage a été répété encore deux fois. Après le troisième lavage, les échantillons ont été transférés vers des récipients contenant du PBS frais et observés au microscope optique. Une objective à immersion d'augmentation x40 a été utilisée pour enregistrer des images de fluorescence (au moins 6 par échantillon) et les bactéries ont été quantifiées avec ImageJ.¹

Certaines surfaces étaient trop ondulées pour avoir toute l'image en focus en même temps. Dans ces cas, des séquences d'images ont été obtenues en variant leur hauteur à l'aide d'un élément piézoélectrique Prior NanoScanZ. Une seule image a été reconstituée sur ImageJ avec le plugin *Extended Depth of Field* ² puis traitée comme d'habitude.

¹ Schneider, C. A., Rasband, W. S., & Eliceiri, K. W. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. *Nature Methods*, **9**, 671–675 (2012).

² Forster, B., Van De Ville, D., Berent, J., Sage, D., & Unser, M. Complex wavelets for extended depth-of-field: A new method for the fusion of multichannel microscopy images, *Microsc. Res. Tech.*, **65**, 33-42 (2004).

Pour les *blends*, des surfaces de Pellethane pur ont été utilisées comme contrôle. Pour les surfaces traitées par adsorption, les contrôles ont subi les mêmes conditions de traitement, mais immergés dans de l'eau.

Le taux de réduction de l'adhésion bactérienne pour les surfaces traitées a été calculé selon l'expression suivante :

$$\text{Taux de réduction} = \frac{\text{Densité de bactéries sur la surface contrôle}}{\text{Densité de bactéries sur la surface traitée}}$$

Annexes

Publications

- 1) A. Piñeiro-García, S. M. Vega-Díaz, G. Mutton, F. Tristán, D. Meneses-Rodríguez, V. Semetey, Insights in The Chemical Composition of Graphene Oxide *via* A Simple and Versatile Fluorescent Labelling Method. *ChemNanoMat* **2021**, 7, 842.
DOI : [10.1002/cnma.202100121](https://doi.org/10.1002/cnma.202100121)

- 2) Akshit Malhotra, Giovanni Mutton, Suchitra Rajput Chauhan, Vincent Semetey, Ashwini Chauhan (2022). Medical Device Associated-Biofilm Eradication Strategies: Use of Multi-Functional Nanomaterials. In: Sabu Thomas, Nandakumar Kalarikkal, Dr. Ann Rose Abraham (eds) Applications of Multifunctional Nanomaterials. Elsevier. (In Production)
Lien : https://univpsl-my.sharepoint.com/:b:/g/personal/giuvanni_mutton_chimieparistech_psl_eu/EfQ4mUI8FRVAr81ZMrPDIM0B6ajB62ig3gmJEEHb2eejg?e=uuGWRi

RÉSUMÉ

Les cathéters veineux en polyuréthane sont largement utilisés dans le milieu médical à cause de leur bonne biocompatibilité et excellentes propriétés mécaniques. Cependant, l'interaction de leur surface avec les fluides biologiques induit l'adsorption non spécifique de protéines et l'adhésion de cellules, phénomènes à l'origine de complications infectieuses et thrombotiques. La création de brosses de polymères hydrophiles antiadhésives à la surface du matériau est une stratégie très prometteuse pour minimiser l'incidence de complications car cela empêche l'adsorption et l'adhésion non-spécifique de protéines et cellules. Toutefois, les méthodes typiquement utilisées pour préparer les brosses de polymères sont confrontées à des problèmes comme l'utilisation de réactifs toxiques, la dégradation des propriétés mécaniques ou la faible stabilité des brosses.

Dans cette thèse, nous proposons une stratégie innovante de modification de surface où des micelles de copolymères à bloc amphiphiles s'adsorbent à la surface d'un polyuréthane et ensuite le bloc hydrophobe migre à l'intérieur du substrat pour stabiliser les brosses de polymère. Nous avons caractérisé un substrat polyuréthane modèle et sa compatibilité avec plusieurs polymères hydrophiles et hydrophobes a été évaluée. Un polyuréthane analogue au substrat a été choisi comme bloc hydrophobe et le poly(éthylène glycol) a été choisi comme bloc hydrophile. Ils ont été utilisés pour préparer des copolymères tribloc amphiphiles qui s'autoassemblent dans l'eau pour former des micelles. L'adsorption de ces micelles au substrat a ensuite été étudiée et les performances antiadhésives des surfaces traitées ont été vérifiées au travers d'essais d'adsorption de protéine et d'adhésion bactérienne.

MOTS CLÉS

Modification de surface, Surfaces antiadhésives, Polyuréthane, Copolymères amphiphiles

ABSTRACT

Venous catheters made from polyurethane are widely used in the medical field due to their good biocompatibility and outstanding mechanical properties. Nevertheless, the interactions between their surfaces and biological fluids induce the non-specific adsorption of proteins and cell adhesion onto the catheter, resulting in infectious and thrombotic complications. The formation of antiadhesive hydrophilic polymer brushes at the surface is a promising strategy to minimize the incidence of such complications because it prevents the non-specific adsorption and adhesion of cells and proteins. However, the typical methods for preparing the polymer brushes face several problems, such as the use of toxic reagents, the loss of mechanical properties or the low stability of the brushes.

In this thesis, we propose a novel strategy of surface modification where micelles of amphiphilic block copolymers are adsorbed to the surface of a polyurethane and then the hydrophobic bloc migrates into the substrate to stabilize the polymer brush. We have characterized a model polyurethane substrate and its compatibility with multiple hydrophilic and hydrophobic polymers was evaluated. A polyurethane analogous to the substrate was chosen as the hydrophobic block and poly(ethylene glycol) was chosen for the hydrophilic block. They were used to prepare amphiphilic triblock copolymers that self-assemble into micelles in water. Then, the adsorption of the micelles to the substrate was studied and the antifouling performances of the treated surfaces were verified by protein adsorption and bacterial adhesion assays.

KEYWORDS

Surface Modification, Antifouling surfaces, Polyurethanes, Amphiphilic copolymers