



HAL
open science

Conception, développement et validation de procédés plasma à l'air libre pour le dépôt direct de revêtements pour des applications biomédicales

Gabriel Morand

► **To cite this version:**

Gabriel Morand. Conception, développement et validation de procédés plasma à l'air libre pour le dépôt direct de revêtements pour des applications biomédicales. Sciences de l'ingénieur [physics]. Université Paris sciences et lettres; Université Laval (Québec, Canada). Bibliothèque, 2023. Français. NNT : 2023UPSLC003 . tel-04835758

HAL Id: tel-04835758

<https://pastel.hal.science/tel-04835758v1>

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.



THÈSE DE DOCTORAT
DE L'UNIVERSITÉ PSL

Préparée à l'École Nationale Supérieure de Chimie de Paris
Dans le cadre d'une cotutelle avec l'Université Laval

**Conception, développement et validation de procédés
plasma à l'air libre pour le dépôt direct de revêtements
pour des applications biomédicales**

Design, development and validation of open-air plasma
processes for the direct deposition of coatings for biomedical
applications

Soutenue par
Gabriel MORAND
Le 12 avril 2023

Ecole doctorale n°621
**Ingénierie des Systèmes,
Matériaux, Mécanique,
Énergétique**

Spécialité
**Énergétique et génie des
procédés**

Composition du jury :

Armelle, RINGUÉDÉ Directrice de recherche, Chimie ParisTech – PSL	<i>Présidente</i>
Eloisa, SARDELLA Docteure, University of Bari	<i>Rapporteuse</i>
Ludvik, MARTINU Professeur, Polytechnique Montréal	<i>Rapporteur</i>
Frédéric, CHAUBET Professeur, Université Paris 13	<i>Examineur</i>
Farzaneh, AREFI-KHONSARI Professeure, Sorbonne Université	<i>Examinatrice</i>
Diego, MANTOVANI Professeur, Université Laval	<i>Co-directeur</i>
Michael, TATOULIAN Professeur, Chimie ParisTech – PSL	<i>Directeur de thèse</i>

Table des matières

TABLE DES MATIERES	I
LISTE DES FIGURES.....	V
LISTE DES TABLEAUX	XI
LISTE DES ABREVIATIONS, SIGLES, ACRONYMES	XII
REMERCIEMENTS	XIII
AVANT-PROPOS	XVI
INTRODUCTION	1
CONTEXTE BIOMÉDICAL	1
<i>L'implantation de dispositifs médicaux.....</i>	<i>1</i>
<i>La surface des biomatériaux.....</i>	<i>1</i>
<i>La problématique des infections.....</i>	<i>2</i>
LA MODIFICATION DE LA SURFACE DES BIOMATÉRIAUX	2
<i>Approche de la surface inerte.....</i>	<i>3</i>
<i>Approche de la surface active.....</i>	<i>3</i>
LES STRATÉGIES POUR RENDRE LES SURFACES BIOACTIVES	4
<i>La fonctionnalisation de molécules bioactives.....</i>	<i>4</i>
<i>La libération contrôlée d'agents bioactifs.....</i>	<i>5</i>
LES PROCÉDÉS DE MODIFICATION DE SURFACE UTILISÉS	7
<i>Les procédés conventionnels.....</i>	<i>7</i>
<i>Les procédés plasma, une alternative intéressante</i>	<i>9</i>
OBJECTIFS ET STRUCTURE DU PROJET	10
CHAPITRE 1 LA MODIFICATION DE SURFACE DES BIOMATERIAUX PAR PROCEDES PLASMA A LA PRESSION ATMOSPHERIQUE, ETAT DE L'ART ET CONSTRUCTION DU PROJET	14
1.1 LES PROCEDES PLASMA A LA PRESSION ATMOSPHERIQUE	14
1.1.1 <i>Les plasmas hors-équilibres en ingénierie des matériaux.....</i>	<i>14</i>
1.1.2 <i>Mécanisme de la décharge hors-équilibre à la pression atmosphérique.....</i>	<i>15</i>
1.1.3 <i>Les systèmes de décharge hors-équilibre à la pression atmosphérique.....</i>	<i>17</i>
1.2 MECANISME DE LA FONCTIONNALISATION DE SURFACE ET DU DEPOT DE COUCHE MINCE PAR POLYMERISATION PLASMA	19
1.2.1 <i>Réactivité de la décharge.....</i>	<i>19</i>
1.2.2 <i>La polymérisation plasma.....</i>	<i>19</i>
1.2.3 <i>Le dépôt des polymères</i>	<i>21</i>
1.3 LE DEPOT DE POLYMERES PAR PROCEDES PLASMA POUR DES APPLICATIONS BIOMEDICALES, ETAT DE L'ART	22
1.3.1 <i>La fonctionnalisation de surface par procédés plasma à la pression atmosphérique</i>	<i>22</i>
1.3.2 <i>Le dépôt de revêtement pour la libération contrôlée d'agents bioactifs par procédés plasma à la pression atmosphérique</i>	<i>24</i>
CHAPITRE 2 ÉTUDE DU 3-AMINOPROPYLTRIMETHOXYSILANE POUR LE DEPOT DIRECT DE FILMS MINCES CONTENANT DES GROUPES AMINE PRIMAIRE PAR TORCHE PLASMA A L'AIR LIBRE	30

2.1 RESUME DU CHAPITRE	30
2.2 INTRODUCTION	31
2.3 MATERIELS ET METHODES	32
2.3.1 Préparation des échantillons	32
2.3.2 Dépôt par plasma de l'APTMS	33
2.3.3 Caractérisations chimiques des revêtements.....	34
2.3.4 Caractérisations morphologiques des revêtements.....	35
2.3.5 Quantification des amines primaires	35
2.3.6 PEGylation.....	36
2.4 RESULTATS	36
2.4.1 Impact de la puissance et du gaz	37
2.4.2 Impact du flux de précurseur	44
2.4.3 Impact du temps de traitement	45
2.5 DISCUSSION.....	47
2.5.1 Effets du gaz et de la puissance	47
2.5.2 Effet de l'évaporation du précurseur	48
2.5.3 Optimisation du procédé.....	49
2.6 CONCLUSION DU CHAPITRE.....	50

CHAPITRE 3 CHARGEMENT DIRECT *IN-SITU* EN UNE SEULE ETAPE D'AGENTS DANS UN REVETEMENT D'ACIDE POLYACRYLIQUE DEPOSE PAR PLASMA A L'AIR LIBRE ASSISTE PAR AEROSOL

3.1 RESUME DU CHAPITRE	52
3.2 INTRODUCTION	53
3.3 MATERIELS ET METHODES	55
3.4 RESULTATS ET DISCUSSION	57
3.4.1 Dépôt d'un revêtement d'acide poly(acrylique).....	57
3.4.2 Dépôt d'agents et piégeage dans le revêtement	60
3.4.3 Quantification des agents déposés.....	62
3.4.4 Mécanisme de chargement et de dépôt	63
3.6 CONCLUSION DU CHAPITRE.....	64

CHAPITRE 4 DEPOT PAR PLASMA A L'AIR LIBRE ASSISTE PAR AEROSOL DE REVETEMENTS COMPOSITES A BASE D'ACRYLATE : LIBERATION CONTROLEE DE MOLECULES VIA LE CHOIX DES PRECURSEURS

4.1 RESUME DU CHAPITRE	65
4.2 INTRODUCTION	66
4.3 MATERIELS ET METHODES	69
4.3.1 Traitements DBD.....	69
4.3.2 Caractérisation des revêtements	70
4.3.3 Tests d'immersion et quantifications	70
4.4 RESULTATS	71
4.4.1 Revêtements d'acide acrylique polymérisés par plasma.....	71
4.4.2 Revêtements d'anhydride méthacrylique polymérisés par plasma.....	73
4.4.3 Revêtements de diacrylate de 1,4-butanediol polymérisés par plasma.....	76
4.5 DISCUSSION.....	80

4.5.1 Impact de l'aérosol d'eau.....	80
4.5.2 Impact de l'ajout d'éthanol.....	81
4.6.3 Libération contrôlée.....	81
4.5 CONCLUSION DU CHAPITRE.....	83
CHAPITRE 5 DEPOT DE REVETEMENTS COMPOSITES BIODEGRADABLES POUR LA LIBERATION CONTROLEE D'AGENTS ANTIBACTERIENS.....	84
5.1 INTRODUCTION.....	84
5.2 MATÉRIELS ET MÉTHODES.....	86
5.2.1 Préparation des échantillons.....	86
5.2.2 Dépôt par plasma à la pression atmosphérique assisté par aérosol.....	86
5.2.3 Caractérisation de la composition des revêtements.....	86
5.2.4 Caractérisation de la morphologie des revêtements.....	87
5.2.5 Observation des agents déposés.....	87
5.2.6 Libération et quantification des agents.....	88
5.2.7 Essais de viabilités cellulaires.....	88
5.3 RESULTATS ET DISCUSSION.....	89
5.3.1 Activation des substrats.....	89
5.3.2 Caractérisation des revêtements polymériques.....	89
5.3.3 Caractérisations des revêtements composites.....	93
5.3.4 Essais de viabilité.....	95
5.4 CONCLUSION DU CHAPITRE.....	97
CHAPITRE 6 DISCUSSION GÉNÉRALE.....	98
6.1 CONTRIBUTIONS GÉNÉRALES.....	98
6.1.1 Validation des procédés.....	98
6.1.2 Contributions théoriques.....	99
6.2 LIMITES DES APPROCHES.....	101
6.2.1 Limites des études.....	101
6.2.2 Limites intrinsèques des procédés.....	105
6.2.3 Contraintes des revêtements.....	107
6.3 PERSPECTIVES DES APPROCHES.....	108
6.3.1 Amélioration des procédés et des revêtements.....	108
6.3.2 Perspectives d'application.....	110
CONCLUSION.....	114
ANNEXE A CONCEPTION ET DEVELOPPEMENT DU PROCEDE PLASMA A L'AIR LIBRE POUR LE DEPOT DE REVETEMENTS A LIBERATION CONTROLEE D'AGENTS BIOACTIFS.....	116
1 OPTIMISATION DE LA DECHARGE.....	116
1.1 Gaz de la décharge.....	116
1.2 Distance inter-électrodes.....	117
1.3 Balayage & temps de traitement.....	117
1.4 Tension & fréquence.....	118
2 CONCEPTION ET DÉVELOPPEMENT DU SYSTÈME D'INJECTION DES PRÉCURSEURS.....	118
2.1 Méthode de formation des aérosols.....	118
2.2 Conception des injecteurs.....	119

2.3 Configuration de la nébulisation double	120
3 OPTIMISATION DES PARAMÈTRES D'INJECTION	120
3.1 Retour sur les paramètres plasma	120
3.2 Optimisation du flux de précurseurs	120
3.3 Placement des échantillons.....	120
3.4 Solution de précurseur et mécanisme de piégeage	121
3.5 Paramètres sélectionnés.....	122
ANNEXE B DONNEES SUPPLEMENTAIRES.....	123
1 ÉTAT CHIMIQUE DE L'AZOTE DANS LES REVETEMENTS (CHAPITRE 2).....	123
2 COMPARAISON DE L'OXYDATION DE SURFACE DE POLYETHYLENE PAR L'AIR ET N ₂ (CHAPITRE 2).....	124
3 SURFACE APRES ABSORPTION DE L'ORANGE II (CHAPITRE 2)	124
4 DEPOT D'APTMS AVEC UNE DECHARGE DE AR (CHAPITRE 2).....	125
5 EFFET DE L'EAU ET DE L'ETHANOL SUR LA COMPOSITION DES REVETEMENTS (CHAPITRE 4).....	126
6 INSIDE FRONT COVER ABSTRACT (CHAPITRE 4)	126
7 FLUORESCENCE DES CARBON DOTS (CHAPITRE 5)	128
8 ESSAIS ANTIBACTERIENS DES REVETEMENTS D'ANHYDRIDE METHACRYLIQUE ET DE DIMETHACRYLATE D'ETHYLENE GLYCOL POLYMERISES PAR PLASMA ET CHARGES EN GENTAMICINE SUR <i>ESCHERICHIA COLI</i> (CHAPITRE 5)	128
9 EFFET DU PH DE LA SOLUTION D'IMMERSION (CHAPITRE 5)	129
BIBLIOGRAPHIE	130

Liste des figures

Figure 1 Schéma des étapes de l'immobilisation de molécules bioactives par fonctionnalisation de surface : (1) fonctionnalisation de la surface par recouvrement avec un revêtement fonctionnel, (2) greffage d'un bras d'ancrage sur la fonction réactive et (3) greffage de la molécule bioactive sur le bras d'ancrage.	4
Figure 2 (a) Schéma du fonctionnement des revêtements à libération contrôlée d'agents bioactifs : (1) dépôt du revêtement composite et (2) libération de l'agent bioactif depuis la surface du biomatériau. (b) Courbes typiques de libération cumulative de l'agent bioactif : courbe idéale (Ordre 0) et courbe théorique de libération par diffusion (Puissance 1/2).....	5
Figure 3 Schéma de la structure de la thèse : Exploration de procédés plasma à l'air libre pour : (1) la fonctionnalisation de surface pour l'immobilisation de molécules et (2) le dépôt de revêtement à libération contrôlée d'agents bioactifs. Abréviations : DBD, Décharge à barrière diélectrique ; EDS, Spectroscopie de rayons X à dispersion d'énergie ; FTIR, Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier ; PEG, Polyéthylène glycol ; SEM, Microscope électronique à balayage ; TGA, Analyse thermogravimétrique ; XPS, Spectroscopie photoélectronique X ; UV, Ultraviolet.....	12
Figure 4 Schéma des étapes de la décharge à la pression atmosphérique : (a) accélération des électrons libres, (b) avalanche électronique provoquée par collision des électrons avec les atomes et/ou molécules du gaz, (c) propagation du streamer, (d) apparition de la micro-décharge et (e) extraction excessive d'électrons et étincelle.	16
Figure 5 Schéma des étapes du blocage d'une micro-décharge par une barrière diélectrique : (a) application de la tension du générateur, (b) apparition de la micro-décharge, (c) accumulation des charges et extinction de la micro-décharge.	17
Figure 6 Configurations des systèmes de décharge hors-équilibre à la pression atmosphérique les plus courantes : (a, b et c) décharge à barrière diélectrique planaire, (d) torche à décharge à barrière diélectrique, (e) décharge corona, (f) torche à décharge à arc et (g) décharge à barrière diélectrique coplanaire.	18
Figure 7 Schéma des mécanismes de la polymérisation radicalaire induite par plasma (PRIP) et de la polymérisation par fragmentation et recombinaison atomique (PFRA) et structure des polymères respectifs.	20
Figure 8 Schéma d'exemples courants de polymérisation plasma « douce » pour la fonctionnalisation de surface : (a) condensation de siloxanes par PFRA et (b) polymérisation radicalaire d'allyles par PRIP.	24
Figure 9. Schéma des différentes stratégies d'introduction des précurseurs et des agents pour le dépôt de revêtements composites par procédés plasma à la pression atmosphérique ; (a) pulvérisation simple des agents dissous dans le précurseur, (b) pulvérisation simple d'une suspension de nanoparticules dans le précurseur, (c) pulvérisation simple des agents dissous dans le précurseur sur la surface puis polymérisation du revêtement, (d) introduction des agents secs dans le flux de précurseur gazeux, (e) pulvérisation des agent en solution aqueuse sur la surface puis dépôt du revêtement et (f) pulvérisation des agent en solution aqueuse dans le flux de précurseur gazeux.	26
Figure 10 Résumé graphique de l'article publié.	31
Figure 11 Schéma du système de torche plasma à la pression atmosphérique AcXys® Technologies avec la description des paramètres du procédé : déplacement, débit de gaz, injection du précurseur et alimentation électrique (A). Graphique de la puissance délivrée (W) en fonction de la fréquence appliquée (kHz) pour l'air et le N ₂ utilisés comme gaz (B).	34
Figure 12 Concentrations atomiques (%) de carbone (rouge), d'oxygène (bleu), de silicium (vert) et d'azote (orange) à la surface des revêtements déposés avec de l'air (x, courbes pointillées) et du N ₂ (+,	

courbes pleines), en fonction de la puissance (W), obtenues par des survols de spectroscopie photoélectronique à rayons X (XPS).	38
Figure 13 Spectres infrarouges à transformée de Fourier (FTIR) de revêtements déposés avec de l'air à 450 W et du N_2 à 493 W, sur des gaufres de silicium, avec identification des principaux pics.	39
Figure 14 Évolution de la rugosité moyenne de la surface (A), et exemples d'images (B), des revêtements tels que déposés et après utilisation de la méthode au sel sodique Orange II (OII) obtenues par profilométrie optique en fonction de la puissance et du gaz. Température mesurée dans le gaz à la sortie immédiate de la buse de la torche plasma à la pression atmosphérique (APPJ) en fonction de la puissance et du gaz (C). Évolution de l'épaisseur des revêtements évaluée par profilométrie optique en fonction de la puissance et du gaz (D). Conditions standard ($Q_{APTMS} = 6$ mL/h, $N_S = 2$). .40	
Figure 15 Évolutions de la concentration surfacique d'Orange II (OII) déterminée par la méthode OII (A), de la concentration atomique de NH_2 déterminée par la méthode BSA (b), et de la diminution des angles de contact avec la PEGylation (C) de la surface des revêtements en fonction de la puissance (W) et du gaz utilisé, de l'air ou du N_2 , dans les conditions standard ($Q_{APTMS} = 6$ mL/h, $N_S = 2$). Abréviations : BSA, 5-bromosalicylaldéhyde.	42
Figure 16 Déconvolution des spectres photoélectroniques à rayons X (XPS) à haute résolution de revêtements déposés avec de l'air à 446 W avant (A) et après PEGylation (C), et avec du N_2 à 837 W avant (B) et après PEGylation (D), dans les conditions standard ($Q_{APTMS} = 6$ mL/h, $N_S = 2$).	43
Figure 17 Évolution de la rugosité moyenne de surface (A), et exemples d'images (B) des revêtements tels que déposés et après utilisation de la méthode au sel de sodium Orange II (OII) obtenus par profilométrie optique en fonction du flux APTMS, dans les conditions standard (N_2 , $f = 200$ kHz, puissance de $484 W \pm 8 W$, $N_S = 2$).	44
Figure 18 Évolution de la concentration surfacique d'Orange II (OII) déterminée par la méthode OII (A), de la concentration atomique de NH_2 déterminée par la méthode BSA (B), et de la diminution des angles de contact avec la PEGylation (C) de la surface des revêtements en fonction du débit d'APTMS (mL/h), dans les conditions standard (N_2 , $f = 200$ kHz, puissance de $484 W \pm 8 W$, $N_S = 2$). Abréviations : BSA, 5-bromosalicylaldéhyde.	45
Figure 19 Évolution de la rugosité moyenne de la surface (A), et exemples d'images (B), des revêtements tels que déposés et après utilisation de la méthode au sel sodique Orange II (OII) obtenues par profilométrie optique en fonction du nombre de passages. Température sur le substrat (courbe bleue pleine) et dans les tuyaux d'injection de l'APTMS (courbe rouge pointillée) en fonction du temps (C). Conditions standards (N_2 , $f = 200$ kHz, puissance de $484 W \pm 8 W$, $Q_{APTMS} = 6$ mL/h).	46
Figure 20 Évolution de la concentration surfacique d'Orange II (OII) déterminée par la méthode OII (A), de la concentration atomique de NH_2 déterminée par la méthode BSA (B), et de la diminution des angles de contact avec la PEGylation (C) de la surface des revêtements en fonction du nombre de passages, dans les conditions standard (N_2 , $f = 200$ kHz, puissance de $484 W \pm 8 W$, $Q_{APTMS} = 6$ mL/h). Abréviations : BSA, 5-bromosalicylaldéhyde.	47
Figure 21 Résumé graphique de la communication publiée.	53
Figure 22 Schéma du montage expérimental du dépôt par plasma à la pression atmosphérique assisté par aérosol à l'air libre ; le système de gaz alimente le système d'injection d'aérosols, les aérosols sont nébulisés et mélangés dans le flux d'Ar, les aérosols sont injectés dans la décharge à barrière diélectrique pour être déposés sur des gaufres de silicium. Schéma du chargement en vol des gouttelettes d'eau dans l'aérosol de précurseur, selon la méthode de l'échange de solvants, et mécanisme de dépôt.	55
Figure 23 Images de microscopie électronique à balayage de la morphologie de la surface ($\times 5000$) et de la section transversale ($\times 10\ 000$) des revêtements déposés avec différents débits d'eau : 0 μ L/min (A), 25 μ L/min (B), 50 μ L/min (C), et 100 μ L/min (D) ; et pour différents temps : 2,5 minutes (E), 5 minutes (C), et 10 minutes (F). Influence des paramètres du plasma, du débit d'eau (Distribution 1)	

et du temps de dépôt (Distribution 2), sur la distribution du diamètre des particules, réalisée sur 200 particules. Spectres infrarouges à transformée de Fourier des revêtements déposés sans débit d'eau (FTIR, A, spectre rouge), et avec un débit d'eau de 50 $\mu\text{L}/\text{min}$ (FTIR, C, spectre bleu), et identification du signal des principales liaisons.	58
Figure 24 Caractérisation des différents agents dans les revêtements déposés avec la condition C (débit de l'aérosol d'eau de 50 $\mu\text{L}/\text{min}$ et temps de dépôt de 5 minutes) ; image de microscopie optique en champ clair ($\times 100$) du revêtement déposé avec de l'eau chargée de 1 goutte/mL de colorant rouge (a) ; image de microscopie électronique à balayage de la morphologie de la surface ($\times 5000$) (b) et cartographie correspondante de Cu par spectroscopie de rayons X à dispersion d'énergie (c) du revêtement déposé avec de l'eau chargée de 1 mol/L de CuSO_4 ; image de microscopie confocale ($\times 50$, 428 nm _{ex} /536 nm _{em}) (d) et représentations tridimensionnelles correspondantes (e) du revêtement déposé avec de l'eau chargée de 0,5 mg/mL de Lucifer Yellow et image binarisée des spots fluorescents de l'image de microscopie confocale "d" (f) et distribution du diamètre des spots extraits de 1603 spots (f, graphique, en haut à droite).	61
Figure 25 Quantification du Lucifer Yellow dans les revêtements déposés avec différents débits d'eau (a) : 25 $\mu\text{L}/\text{min}$ (B), 50 $\mu\text{L}/\text{min}$ (C), et 100 $\mu\text{L}/\text{min}$ (D) ; pour différents temps (b) : 2,5 minutes (E), 5 minutes (C), et 10 minutes (F) ; et pour différentes concentrations de Lucifer Yellow dans l'aérosol d'eau (c) : 0,25 mg/mL (G), 0,5 mg/mL (C), et 1 mg/mL (H).	63
Figure 26 Résumé graphique de l'article publié.	66
Figure 27 Images des surfaces et des sections transversales obtenues par analyses SEM des revêtements déposés : avec un aérosol d'AA sans aérosol d'eau (A) et avec un aérosol d'eau (B) ; avec un aérosol d'AA/EtOH avec un aérosol d'eau (c). Abréviations : AA, Acide acrylique ; EtOH, Éthanol ; SEM, Microscopie électronique à balayage.	72
Figure 28 Images des revêtements de pPAA : déposés à l'aide d'un aérosol d'AA et chargés de CuSO_4 par SEM (A) et par cartographie EDS du Cu (B) ainsi que chargés de LY par microscopie confocale (C) ; déposés à l'aide d'un aérosol d'AA/EtOH et chargés de CuSO_4 par SEM (D) et par cartographie EDS du Cu (E) ainsi que chargés de LY par microscopie confocale (F). Abréviations : AA, Acide acrylique ; EDS, Spectroscopie à rayons X à dispersion d'énergie ; EtOH, Éthanol ; LY, Lucifer Yellow ; pPAA, AA polymérisé par plasma ; SEM, Microscopie électronique à balayage.	73
Figure 29 Quantification des agents pour les revêtements déposés avec AA et AA/EtOH, chargés avec LY ou CuSO_4 (A). LY libéré dans l'eau pour différents temps d'immersion des revêtements déposés avec AA/EtOH chargé de LY (B). Abréviations : AA, Acide acrylique ; EtOH, Éthanol ; LY, Lucifer Yellow.	74
Figure 30 Images des surfaces et des sections transversales obtenues par analyses SEM des revêtements déposés : avec un aérosol de MA sans aérosol d'eau (A) et avec un aérosol d'eau (B) ; avec un aérosol de MA/EtOH avec un aérosol d'eau (C). Abréviations : EtOH, Éthanol ; MA, Anhydride méthacrylique ; SEM, Microscopie électronique à balayage.	74
Figure 31 Images des revêtements pPMA : déposés à l'aide d'un aérosol de MA et chargés de CuSO_4 par SEM (A) et par cartographie EDS du Cu (B) ainsi que chargés de LY par microscopie confocale (C) ; déposés à l'aide d'un aérosol de MA/EtOH et chargés de CuSO_4 par SEM (D) et par cartographie EDS du Cu (E) ainsi que chargés de LY par microscopie confocale (F). Abréviations : EDS, Spectroscopie à rayons X à dispersion d'énergie ; EtOH, Éthanol ; LY, Lucifer Yellow ; MA, Anhydride méthacrylique ; pPMA, MA polymérisé par plasma ; SEM, Microscopie électronique à balayage.	75
Figure 32 Quantification des agents pour les revêtements déposés avec MA et MA/EtOH, chargés avec LY ou CuSO_4 (A). LY libéré dans l'eau pour différents temps d'immersion des revêtements déposés avec MA/EtOH chargé de LY (B). Images SEM des sections transversales des revêtements de pPMA après immersion dans l'eau pendant 7 jours (C), 14 jours (D), et 28 jours (E), et image en	

microscopie confocale du revêtement chargé de LY après 1 jour d'immersion (F). Abréviations : EtOH, Éthanol ; LY, Lucifer Yellow ; MA, Anhydride méthacrylique ; pPMA, MA polymérisé par plasma ; SEM, Microscopie électronique à balayage.	77
Figure 33 Images des surfaces et des sections transversales obtenues par analyses SEM des revêtements déposés : avec un aérosol de BDDA sans aérosol d'eau (A) et avec aérosol d'eau (B) ; avec aérosol de BDDA/EtOH avec aérosol d'eau (C) ; poudre déposée à la sortie de la DBD avec aérosol de BDDA avec aérosol d'eau (P). Abréviations : BDDA, Diacrylate de 1,4-butanediol ; DBD, Décharge à barrière diélectrique ; EtOH, Éthanol ; SEM, Microscopie électronique à balayage	78
Figure 34 Images des revêtements de pPBDDA : déposés à l'aide d'un aérosol de BDDA et chargés de CuSO ₄ par SEM (A) et par cartographie EDS du Cu (B) ainsi que chargés de LY par microscopie confocale (C) ; déposés à l'aide d'un aérosol de BDDA/EtOH et chargés de CuSO ₄ par SEM (D) et par cartographie EDS du Cu (E) ainsi que chargés de LY par microscopie confocale (F) ; poudre déposée à la sortie de la DBD avec un aérosol de BDDA et chargée de CuSO ₄ par SEM (P). Abréviations : BDDA, Diacrylate de 1,4-butanediol ; DBD, décharge à barrière diélectrique ; EDS, Spectroscopie à rayons X à dispersion d'énergie ; EtOH, Éthanol ; LY, Lucifer Yellow ; pPBDDA, BDDA polymérisé par plasma ; SEM, Microscopie électronique à balayage.....	79
Figure 35 Fraction de masse restante des revêtements déposés avec BDDA et BDDA/EtOH chargés de CuSO ₄ (A). LY libéré dans l'eau pour différents temps d'immersion des revêtements déposés avec BDDA/EtOH chargé de LY (B). Image SEM de la surface (C) et image par microscopie confocale (D) des revêtements pPBDDA chargés de LY après 28 jours d'immersion. Abréviations : BDDA, Diacrylate de 1,4-butanediol ; EtOH, Éthanol ; LY, Lucifer Yellow ; pPBDDA, BDDA polymérisé par plasma ; SEM, microscopie électronique à balayage.	79
Figure 36 LY libéré dans l'eau pour différents temps d'immersion de revêtements chargés avec LY et déposés avec AA/EtOH, MA/EtOH, et un mélange volumique de 1/1 de AA et MA dans de l'EtOH. Les lignes horizontales représentent la libération maximale avec les revêtements de AA polymérisé par plasma et de MA polymérisé par plasma. Abréviations : AA, Acide acrylique ; EtOH, Éthanol ; LY, Lucifer Yellow ; MA, Anhydride méthacrylique.	83
Figure 37 Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier des précurseurs MA et EDM et des revêtements respectifs issus de leur polymérisation. Abréviations : EDM, Diméthacrylate d'éthylène glycol ; MA, Anhydride méthacrylique ; pPEDM, EDM polymérisé par plasma ; pPMA, MA polymérisé par plasma.	91
Figure 38 Images de la surface et de la tranche des revêtements déposés avec MA (A) et EDM (B) comme précurseur, obtenues par analyse SEM. Graphe de l'épaisseur (C) et de l'angle de contact (D) des revêtements de pPMA et de pPEDM. Abréviations : EDM, Diméthacrylate d'éthylène glycol ; MA, Anhydride méthacrylique ; pPEDM, EDM polymérisé par plasma ; pPMA, MA polymérisé par plasma ; SEM, Microscopie électronique à balayage.	92
Figure 39 Images des revêtements de pPMA déposés avec : l'aérosol aqueux contenant de la GS par SEM (A), contenant des CD par SEM (B) et par microscopie confocale (C), et contenant du AgNO ₃ par SEM (D) et par cartographie EDS de Ag (E). Images des revêtements de pPEDM déposés avec : l'aérosol aqueux contenant de la GS par SEM (F), contenant des CD par SEM (G) et par microscopie confocale (H), et contenant du AgNO ₃ par SEM (J) et par cartographie EDS de Ag (K). Abréviations : EDM, Diméthacrylate d'éthylène glycol ; EDS, Spectroscopie de rayons X à dispersion d'énergie ; MA, Anhydride méthacrylique ; pPEDM, EDM polymérisé par plasma ; pPMA, MA polymérisé par plasma ; SEM, Microscopie électronique à balayage.....	94
Figure 40 Images de la tranche des revêtements déposés avec MA (A) et EDM (B) comme précurseur obtenues par analyse SEM après 7 jours d'immersion dans le TSB. Graphe de la concentration de CD libérée dans le PBS pour différent temps d'immersion de revêtements de pPMA et de pPEDM chargés avec des CD (C). Graphe de l'épaisseur des revêtements de pPMA et de pPEDM après 7	

jours d'immersion dans le TSB (D). Abréviations : EDM, Diméthacrylate d'éthylène glycol ; MA, Anhydride méthacrylique ; pPEDM, EDM polymérisé par plasma ; pPMA, MA polymérisé par plasma ; TSB, Trypto-caséine soja.....	95
Figure 41 Essais de viabilité de gaufres de silicium (Sbt), des revêtements de pPMA et de pPEDM, avec et sans GS, sur des HDFs dans le D-MEM pendant 1, 3 et 7 jours : essai indirect (A) et essai direct (B). Abréviations : Ctrl, Contrôle positif ; D-MEM, Milieu de Eagle modifié de Dulbecco ; EDM, Diméthacrylate d'éthylène glycol ; GS, Sulfate de gentamicine ; HDF, Fibroblaste de derme humain ; MA, Anhydride méthacrylique ; pPEDM, EDM polymérisé par plasma ; pPMA, MA polymérisé par plasma ; Sbt, Substrat de silicium.....	96
Figure 42 Photographie (A) et schéma (B) de la source DBD AlmaPlus : (1) Connexion haute tension, (2) Entrée du gaz, (3) Corps de la source DBD, (4) Table métallique à la masse, (5) Électrode haute-tension et (6) Diffuseur du gaz.....	117
Figure 43 Photographie de la source DBD AlmaPlus (A) et des décharges respectives obtenues avec l'air et l'Ar (B). Diagramme des différents domaines de décharge dans l'Ar en fonction de la tension (kV) et de la fréquence (kHz) (C).	117
Figure 44 Schéma des configurations courantes des nébuliseurs utilisés pour le dépôt par plasma à la pression atmosphérique assisté par aérosol : (A) Génération ultrasonique, (B) Génération par buse ultrasonique, (C) Génération pneumatique, (D) Génération par buse pneumatique et (E) Génération par atomisation électrostatique.....	118
Figure 45 Photographies (A) et schéma (B) du dispositif d'un injecteur.....	119
Figure 46 Images de revêtements d'acide poly acrylique déposés avec différents débits d'acide acrylique (AA) : (A) 20 $\mu\text{L}/\text{min}$, (B) 50 $\mu\text{L}/\text{min}$ et (C) 100 $\mu\text{L}/\text{min}$; et avec un débit de 100 $\mu\text{L}/\text{min}$ d'un mélange acide acrylique/éthanol (EtOH) 50/50 vol% (D), observés par microscopie optique. Échelle = 10 μm	121
Figure 47 Aspect du revêtement d'acide polyacrylique sur la table à la masse par photographie et sur des échantillons de gaufres de silicium placés à différentes positions dans la décharge observé par microscopie optique. Échelle = 10 μm	121
Figure 48 Déconvolution des spectres photoélectroniques X haute résolution N1s du revêtement déposé avec de l'air, à 446 W (A) et 726 W (C), et avec N_2 , à 464 W (B) et 730 W (D), dans les conditions standard ($Q_{\text{APTMS}} = 6 \text{ mL}/\text{h}$, $N_S = 2$).	123
Figure 49 : Spectroscopie photoélectronique X : (A) Concentrations atomique (%) observées par survol et (B) Concentrations relatives des liaisons du carbone (%) observées par haute résolution de C1s d'échantillons de polyéthylène traités par torche plasma, avec de l'air ou du N_2 , avec différentes fréquences : 80, 140 ou 200 kHz.	124
Figure 50 Images de la surface des revêtements déposés avec de l'air et du N_2 à différentes fréquences après greffage de l'Orange II par microscopie optique. Échelle = 200 μm	125
Figure 51 Exemples d'images de revêtements, obtenus avec l'utilisation d'argon à 59 W, par profilométrie optique : (A) tel que déposé et (B) après méthode du sel de sodium Orange II.....	125
Figure 52 Spectres infrarouges à transformée de Fourier des revêtements de pPMA (A) et de pPBDDA (B) déposés sans (spectres bleus) et avec un aérosol d'eau et EtOH (spectres rouges). Abréviations : BDDA, Diacrylate de 1,4-butanediol ; EtOH, Éthanol ; MA, Anhydride méthacrylique ; pPBDDA, BDDA polymérisé par plasma ; pPMA, MA polymérisé par plasma.	126
Figure 53 Couverture intérieure avant de Plasma Processes and Polymers 7/2022 - https://doi.org/10.1002/ppap.202200019	127
Figure 54 Spectres d'absorption d'une solution de <i>carbon dots</i> à 10 mg/mL (coure pleine rouge) et d'émission d'une solution de <i>carbon dots</i> à 1 mg/mL excitée à 345 nm (courbe pointillée verte). ...	128
Figure 55 (A) Essais antibactériens indirects de gaufres de silicium (Sbt), des revêtements de pPMA et de pPEDM, avec et sans GS, sur des bactéries <i>Escherichia Coli</i> dans du TSB pendant 1, 3 et 7 jours.	

(B) Viabilité relative de *Escherichia Coli* après 24 heures d'incubation avec différentes concentrations de sulfate de gentamicine. Abréviations : Ctrl, Contrôle positif ; EDM, Diméthacrylate d'éthylène glycol ; GS, Sulfate de gentamicine ; MA, Anhydride méthacrylique ; pPEDM, EDM polymérisé par plasma ; pPMA, MA polymérisé par plasma ; Sbt, Substrat de silicium. 129

Figure 56 Graphes de la concentration de LY libérée dans du PBS (A) et dans du MES (B) pour différents temps d'immersion de revêtements déposés avec MA (courbes pointillées rouges) et avec EDM (courbes pleines bleues) et chargés avec du LY (500 µg/mL). Abréviations : EDM, Diméthacrylate d'éthylène glycol ; LY, Lucifer Yellow ; MA, Anhydride méthacrylique ; MES, acide 2-N-Morpholino-éthane-sulfonique / acide 4-Morpholine-éthane-sulfonique ; PBS, Tampon phosphate salin. 129

Liste des tableaux

Tableau 1 Avantages et limites des différentes techniques pour rendre la surface de biomatériaux bioactives.	8
Tableau 2 Avantages et limites des procédés plasma pour la fonctionnalisation de surface et le dépôt de couches minces [84–86].	9
Tableau 3 Caractéristiques des configurations de décharge à barrière diélectrique planaire/coplanaire et des configurations jets.	18
Tableau 4 Exemples de fonctionnalisations de surface effectuées par procédés plasma à la pression atmosphérique.	22
Tableau 5 Exemples de dépôts de revêtements fonctionnels effectués par procédés plasma à la pression atmosphérique.	23
Tableau 6 Exemples des différentes stratégies d'introduction des précurseurs et des agents pour le dépôt de revêtements composites effectué par procédés plasma à la pression atmosphérique.	27
Tableau 7 Exemples de revêtements biodégradables déposés par procédés plasma à la pression atmosphérique.	29
Tableau 8 Liste des paramètres étudiés du système de torche plasma à la pression atmosphérique AcXys® Technologies.	33
Tableau 9 Liste et sondes et méthodes utilisées pour évaluer la rétention de NH ₂ dans les revêtements.	36
Tableau 10 Différentes conditions utilisées pendant le dépôt par plasma à la pression atmosphérique assisté par aérosol en faisant varier le débit d'eau injecté dans le nébuliseur, le temps de dépôt et la concentration de Lucifer Yellow dans l'eau pour l'étude de quantification de l'agent déposé.	56
Tableau 11 Solubilité dans l'eau et nombre de groupes acryliques des précurseurs étudiés.	69
Tableau 12 Composition de la surface des gaufres de silicium, avant et après greffage du VTMS, obtenue par XPS.	89
Tableau 13 Composition de la surface des revêtements de pPMA et de pPEDM, obtenue par XPS.	90

Liste des abréviations, sigles, acronymes

AA : Acide acrylique
AA-APPD : APPD assisté par aérosol
APPD : Dépôt par plasma à la pression atmosphérique
APPJ : Jet plasma à pression atmosphérique
APTES : 3-aminopropyltriéthoxysilane
APTMS : 3-aminopropyltriméthoxysilane
BDDA : Diacrylate de 1,4-butanediol
BSA : 5-bromosalicylaldéhyde
CD : NP de carbone
COOH : Acide carboxylique
DBD : Décharge à barrière diélectrique
DI : Déionisée
D-MEM : Milieu de Eagle modifié de Dulbecco
EDM : Diméthacrylate d'éthylène glycol
EDS : Spectroscopie de rayons X à dispersion d'énergie
EtOH : Éthanol
FBS : Sérum bovin fœtal
FTIR : Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier
GS : Sulfate de gentamicine
HDF : Fibroblaste de derme humain
LY : Lucifer Yellow CH, sel de lithium
MA : Anhydride méthacrylique
FTIR : Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier
mPEG-NHS : Methoxypolyethylene glycol 5000 acetic acid N-succinimidyl ester
NH₂ : Amine primaire
NP : Nanoparticules
OAPJ : Jet plasma à l'air libre
OII : Sel sodique Orange II
PBS : Tampon phosphate salin
PEG : Polyéthylène glycol
PFRA : Polymérisation par fragmentation et recombinaison atomique
PP : Précurseur de polymérisation
pPAA : AA polymérisé par plasma
pPBDDA : BDDA polymérisé par plasma
pPEDM : EDM polymérisé par plasma
pPMA : MA polymérisé par plasma
PRIP : Polymérisation radicalaire induite par plasma
SEM : Microscopie électronique à balayage
TGA : Analyse thermogravimétrique
TSB : Trypto-caséine soja
USA : Etats-Unis d'Amérique
VTMS : Vinyltriméthoxysilane
XPS : Spectroscopie photoélectronique à rayons X

Remerciements

Les travaux présentés dans ce manuscrit sont le résultat d'un travail d'équipe impliquant des dizaines de personnes qui m'ont accompagné pendant quatre ans et demi de thèse. Je souhaiterais remercier toutes ces personnes qui ont contribué ensemble, et à leur échelle, à l'aboutissement de ce projet de recherche.

Tout d'abord je remercie mon directeur de thèse Diego Mantovani pour m'avoir ouvert les portes de son laboratoire de biomatériaux et de bioingénierie (LBB) depuis mon stage de master en 2017, pour toute la confiance et le soutien qu'il m'a donné et qui m'ont permis de poursuivre ce travail de thèse librement. C'est également grâce à lui que j'ai pu intégrer l'équipe d'enseignement du département de génie des mines, de la métallurgie et des matériaux de l'Université Laval et réellement entrer dans le monde de l'enseignement académique. Je le remercie enfin pour toutes les discussions et tous ses conseils professionnels et individuels qui ont stimulé ma curiosité et ma créativité et m'ont permis d'évoluer et d'attaquer sereinement les prochaines étapes. Je remercie également mon directeur de thèse Michael Tatoulian de m'avoir accueilli en cotutelle dans son équipe de procédés, plasmas, microsystèmes (2PM) de l'institut de recherche de chimie Paris pendant plus d'un an. Cela m'a permis d'élargir considérablement mon domaine de recherche et d'améliorer grandement la qualité de mon travail. C'est aussi grâce à son aide que j'ai pu réaliser les différents stages qui ont rythmé mon parcours depuis maintenant 8 ans, découvrir plusieurs pays et le LBB, et c'est toujours grâce à son aide que j'ai l'opportunité de pouvoir poursuivre mes recherches à ses côtés dans le domaine de la chimie des plasmas.

Les travaux présentés dans ce manuscrit n'auraient jamais pu être réalisés sans le concours des membres du LBB et du 2PM avec en premier lieu mon encadrante Pascale Chevallier du LBB, qui a donné de son temps et de son énergie tous les jours pour discuter, améliorer et valider chaque plan, dispositif, analyse, et interprétation. A ses côtés j'ai progressé en permanence et acquis une méthode de travail, des expertises et des connaissances qui me resteront toujours utiles. Un grand merci à elle pour son soutien mental au quotidien qui s'est étendu du Québec, à la France en passant par Hawaï. Je remercie mon encadrant Cédric Guyon du 2PM pour tout son soutien expérimental, matériel et individuel qui ont rendu mes séjours à Paris stimulants scientifiquement, professionnellement et personnellement. C'est grâce à lui que j'ai pu étendre le champ de ce travail de recherche, diversifier mes approches et approfondir mes connaissances dans le domaine du plasma. Je remercie grandement tous les scientifiques des deux équipes qui se sont impliqués dans la réalisation de ce projet de recherche. Un grand merci à Linda Bonilla-Gameros, Stéphane Turgeon, Vincent Semetey, Laurent Houssiau, Mathieu Da Silva Pires et Manon Saget dont le travail et la participation nous ont permis ensemble de publier les travaux de recherche présentés ici. Je tiens à remercier tout

particulièrement Francesco Copes qui m'a initié à la recherche en biologie et en bioingénierie et qui a contribué à étendre l'impact des résultats de ce projet.

Je suis reconnaissant envers les membres du jury qui ont consacré de leur temps et de leur énergie à la relecture et à la critique de ce manuscrit, améliorant ainsi grandement la qualité de cette thèse. Mes remerciements vont à Armelle Ringuedé, Eloisa Sardella, Ludvik Martinu, Farzaneh Arefi-Khonsari et Frédéric Chaubet.

Un grand merci également à tout le personnel administratif sans qui la bonne réalisation de cette thèse aurait simplement été impossible. C'est pourquoi je remercie le directeur de programme Gaétan Laroche et Andrée Lord du département de génie des mines, de la métallurgie et des matériaux ainsi que Karine Fortin de la faculté des sciences et génie de l'Université Laval. Merci à Didier Journaux et Nathalie Ouvry de l'école nationale supérieure de chimie de Paris, et à Marie-Hélène Berger et Paméla Vaultot de l'école doctorale d'ingénierie des systèmes, matériaux, mécanique, énergétique. Je remercie par la même occasion toutes les structures d'accueil et leur personnel qui m'ont offert l'espace et les outils pour réaliser mon travail dans les meilleures conditions. Je pense surtout au Centre de recherche du CHU de Québec et l'hôpital Saint-François d'Assise avec Marie-France Côté et Richard Rehel, et à l'Institut Pierre-Gilles de Gennes pour la microfluidique de Paris. Je remercie également toutes les entités qui ont financé ce travail : le conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada, le programme des chaires de recherche du Canada, la fondation canadienne pour l'innovation, le ministère de l'économie de l'innovation et de l'énergie de Québec et l'agence nationale de la recherche de la France. Merci au Québec et au Canada de m'avoir accueilli pendant 4 ans.

Je salue tous les scientifiques qui ont participé à l'amélioration de cette thèse par des discussions stimulantes, des critiques positives, de l'investissement technique et de l'aide pour la préparation des conférences et des articles. Merci beaucoup à Leticia Marin de Andrade, Valentina Mariscotti Cumino, Federica Ponti, Sara Palladino, Xavier Mines, Helton Wiggers, Rafik Naccache, Mengxue Zhang, Pierre-Alexandre Royoux, Olivier Lessage, Bertrand Cinquin, Morgane Laurent, Jacopo Profilli et Ivan Rodriguez Duran. Une pensée particulière à Corinne Villeneuve pour avoir mis nos recherches en image. A tous les membres du LBB qui m'ont accompagné pendant quatre ans, en particulier Sergio D., Dalila, Rafaella, Lorenzo, Alessandro, Nooman, Melys, Gloria, Nele, Carolina, Sergio L., Samira, Souhila, Vinicius, Mailys, Dimitria, Miguel, Carlo, Bernard, Daniele, Caroline et Vanessa. De la même manière, aux membres du 2PM et en particulier à Frédéric, Stéphanie, Julien, Aurélien, Sandra, Maria, Lison, Marion, Elias, Gauthier, Bo,

Bruno et Siméon. Enfin, je remercie mes collègues des autres laboratoires, notamment Simon, Alex G., Denis, Faegheh, Alex D., Williams, Justin, William et Ibrahim.

Je tiens à remercier sincèrement toutes les personnes extérieures qui m'ont soutenu quotidiennement, certaines étant des rencontres marquantes de ces dernières années. Merci à Vincent, Khalil, Guillaume, Justine, Louis, Mary, Clémence, Eva, Gabriel, Guillaume, Maxence, Aymeric, Chloé, Arnaud, Gautier, Bastien, Nicolas, Jeff, Alex, Martin, Salomé, Astrid, Marie-Michèle, Ousmen. A mon frère, à ma sœur, à mes parents, à mes grands-parents et à Benjamin.

Avant-propos

La recherche en bioingénierie et en biotechnologie est essentielle pour aider la médecine à répondre au besoin de diagnostics et de soins cliniques accessibles et efficaces. Le développement de nouvelles technologies pour faire progresser la médecine est au cœur des objectifs du **laboratoire de biomatériaux et de bioingénierie (LBB)** de l'**Université Laval (UL)** à Québec. Son dynamisme et son excellence proviennent d'une approche véritablement pluridisciplinaire des défis scientifiques cliniques en bioingénierie et en biomatériaux. Le laboratoire est pionnier depuis plus de deux décennies dans le développement et l'exploitation des procédés plasma pour les applications biomédicales. Il se concentre sur le traitement de la surface des biomatériaux, en utilisant des techniques de décapage, de modification ou de recouvrement, afin de leur apporter des propriétés adéquates et diriger leur évolution clinique.

Depuis 2002, le **LBB** collabore avec l'équipe **procédés, plasma, microsystèmes (2PM)** de l'**Institut de Recherche de Chimie Paris (IRCP)**. Son expertise unique des procédés plasma froids appliqués aux matériaux ainsi que du génie chimique lui permet la conception et le développement de procédés originaux pour répondre aux problématiques de la bioingénierie. Ensemble, le **LBB** et le **2PM** ont mené à l'aboutissement de quatre thèses de doctorat et à la publication de quatorze articles scientifiques entre 2004 et 2017. Ils poursuivent leur collaboration pour le développement de procédés plasma à la pression atmosphérique permettant d'élaborer des traitements innovants et pertinents pour la production industrielle de la surface des implants médicaux.

Le travail de recherche présenté dans ce manuscrit de thèse correspond à la continuité de la collaboration entre le **LBB** et le **2PM**. Il a été réalisé en cotutelle entre le **LBB** à l'**UL** à Québec et le **2PM** à l'**IRCP** agissant aussi au nom de l'**Université Paris Sciences et Lettres au travers (PSL)** à travers l'école doctorale **Ingénierie des Systèmes, Matériaux, Mécanique, Énergétique (ISMME)**. L'objectif général de cette thèse était d'explorer l'application des procédés plasma à la pression atmosphérique pour des applications biomédicales en tirant parti des expertises complémentaires pluridisciplinaires des deux laboratoires.

Les résultats issus du travail de recherche sont présentés à travers trois publications scientifiques correspondant aux **Chapitres 2, 3 et 4**. Ces études sont précédées par une **Introduction** et le **Chapitre 1** qui décrivent l'état des connaissances actuelles sur l'utilisation des procédés plasma à la pression atmosphérique pour des applications biomédicales et présentent et justifient la construction du projet. Le **Chapitre 5** rapporte les derniers résultats exploratoires obtenus, dont l'essentiel fait l'objet d'un article

actuellement soumis et en cours d'évaluation. Enfin, le **Chapitre 6** présente la discussion générale des résultats, ainsi que les limitations et les perspectives des travaux réalisés et une **Conclusion** clôt la thèse.

Chapitre 2 Investigation of 3-aminopropyltrimethoxysilane for direct deposition of thin films containing primary amine groups by open-air plasma jets

Auteurs : Gabriel Morand, Cédric Guyon, Pascale Chevallier, Manon Saget, Vincent Semetey, Diego Mantovani, Michael Tatoulian

Publié : Mai 2022 dans *Plasma Processes and Polymers* – 2022 (doi : 10.1002/ppap.202200047)

Ce travail explore le dépôt de revêtements contenant des fonctions amines primaires par torche plasma à l'air libre. Cette fonctionnalisation de surface a pour but de servir à l'ancrage de molécules bioactives.

Chapitre 3 In-Situ One-Step Direct Loading of Agents in Poly(acrylic acid) Coating Deposited by Aerosol-Assisted Open-Air Plasma

Auteurs : Gabriel Morand, Pascale Chevallier, Cédric Guyon, Michael Tatoulian, Diego Mantovani

Publié : Juin 2021 dans *Polymers* – 2021, 13, 1931 (doi : 10.3390/polym13121931)

Ce travail explore le dépôt de revêtements composites par décharge à barrière diélectrique à l'air libre assisté par aérosol. Il évalue du potentiel d'une stratégie d'introduction des précurseurs par pulvérisation double. Il s'agit d'une première étape de faisabilité pour le dépôt de revêtements à libération contrôlée d'agents bioactifs.

Chapitre 4 Aerosol-assisted open-air plasma deposition of acrylate-based composite coatings: Molecule release control through precursor selection

Auteurs : Gabriel Morand, Pascale Chevallier, Michael Tatoulian, Diego Mantovani

Publié : Février 2022 dans *Plasma Processes and Polymers* – 2022 (doi : 10.1002/ppap.202100252).

Ce travail explore le dépôt de revêtements composites biodégradables pour la libération contrôlée d'agents. Il étudie et optimise les paramètres du procédé. Il s'agit d'une deuxième étape de développement pour le dépôt de revêtements à libération contrôlée d'agents bioactifs.

Carbon dots release from biodegradable coatings deposited by aerosol-assisted open-air plasma

Auteurs : Gabriel Morand, Pascale Chevallier, Rafik Naccache, Michael Tatoulian, Diego Mantovani

Soumis : Mai 2023 dans *THERMEC 2023 International Conference on Processing & Manufacturing of Advanced Materials Processing, Fabrication, Properties, Applications*

Ce travail rapporte la caractérisation de revêtements déposés optimisés pour des applications biomédicales. Il étudie en profondeur la nature et le comportement de revêtements composites biodégradables chargés avec des nanoparticules de carbone.

Note pour le jury :

Un travail de recherche complémentaire a été effectué durant ce doctorat en parallèle de cette thèse. Il constitue une extension du travail de recherche de Maxime Cloutier, doctorant en cotutelle entre **LBB** et le **2PM** de 2013 à 2017, et de Linda Bonilla-Gameros, doctorante au **LBB** depuis 2017. Ce travail a mené à la réalisation d'un article de recherche.

On the adhesion of diamond-like carbon coatings deposited by low-pressure plasma on 316L stainless steel

Auteurs : Gabriel Morand, Pascale Chevallier, Linda Bonilla-Gameros, Stéphane Turgeon, Maxime Cloutier, Mathieu Da Silva Pires, Andranik Sarkissian, Michael Tatoulian, Laurent Houssiau, Diego Mantovani

Publié : Avril 2021 dans *Surface and Interface Analysis* – 2021, 53, 658 (doi : 10.1002/sia.6953).

Ce travail a exploré l'amélioration de l'adhésion de revêtements de carbone amorphe déposés par procédé plasma à basse pression sur de l'acier inoxydable SS316L.

Introduction

Contexte biomédical

L'implantation de dispositifs médicaux

Chaque année, plusieurs centaines de millions de dispositifs médicaux permanents, temporaires et dégradables sont implantés dans le corps de patients pour le diagnostic et le traitement de pathologies [1]. Rien qu'aux États-Unis d'Amérique (USA), le nombre de prothèses du genou et de la hanche implantées chaque année dépasse un million [2], et celui des endoprothèses vasculaires deux millions. A travers le monde ce sont plus d'un million de dispositifs électroniques cardiovasculaires [3] et dix millions de prothèses dentaires qui sont implantés chaque année [4]. Il est attendu que le nombre de ces dispositifs implantés augmente drastiquement au cours des prochaines décennies dans le but d'améliorer et de prolonger la vie de plusieurs centaines de millions de personnes. Par exemple, le nombre de prothèses du genou et de la hanche devrait avoir quadruplé aux USA de 2005 à 2030 [5]. Cette croissance provient de l'augmentation de l'espérance de vie et d'un meilleur accès aux soins spécialisés à travers le monde. Elle est aussi due aux progrès de la médecine, qui systématise de plus en plus l'utilisation d'implants pour le traitement de nombreuses pathologies. Enfin, cette croissance découle des progrès de la recherche et de la bioingénierie qui améliorent et développent continuellement de nouveaux dispositifs [6].

La surface des biomatériaux

Les dispositifs médicaux sont composés d'assemblages de biomatériaux, des matériaux spécialement développés pour interagir avec des systèmes biologiques et remplir une fonction définie. Lorsqu'un biomatériau est implanté, il se retrouve directement en contact avec les tissus. Le biomatériau et les tissus agissent alors l'un sur l'autre à travers de nombreuses interactions mécaniques, biophysiques, moléculaires et chimiques qui déterminent leur évolution respective dans le temps [7]. Idéalement, ce système doit mener à l'accomplissement de la fonction du biomatériau vers la réponse clinique désirée et à son intégration dans les tissus, c'est-à-dire sans engendrer d'effets néfastes. La surface du biomatériau joue un rôle prédominant dans les interactions du système, car il s'agit de la zone d'échange directe avec les tissus [8]. Ces interactions dépendent des caractéristiques physiques et chimiques de la surface telles que sa morphologie, sa mouillabilité et sa fonctionnalité, c'est-à-dire les fonctions chimiques présentes. Ces propriétés physicochimiques sont complétées par des tests biologiques pour caractériser la toxicité du biomatériau, l'activation de phénotypes cibles et les potentiels phénomènes d'interférences. Lors du développement d'un biomatériau, il s'agit de maximiser les effets positifs sur les cibles tout en minimisant d'autres mécanismes fortuits, afin de ne pas engendrer de réponse inacceptable de la part des tissus, telle qu'une prolifération excessive, la perte, l'inflammation ou la calcification de tissus. Les propriétés de surface des biomatériaux

sont donc fondamentales pour diriger l'évolution de l'implantation de dispositifs médicaux vers une réponse clinique adéquate [8].

La problématique des infections

Une complication récurrente liée à l'implantation d'un dispositif médical concerne le développement d'infections [1, 9]. Ce problème provient principalement de l'agglomération de bactéries qui forment un biofilm sur la surface des biomatériaux, c'est-à-dire un environnement qui est favorable aux bactéries et qui les protège des antibiotiques et de la réponse immunitaire [1]. Une telle infection nécessite une nouvelle prise en charge, pouvant aller de la prise massive d'antibiotiques en intraveineuse à une seconde opération afin de nettoyer manuellement l'implant. Dans les cas extrêmes, l'infection entraîne la nécrose des tissus, ce qui peut mener au retrait de l'implant, à un besoin de comblement, voire à l'amputation ou au décès [10] [11]. Il est ainsi estimé que de 5 à 10% des personnes qui reçoivent un implant orthopédique aux USA développent une infection [9, 12], un chiffre probablement plus élevé dans les pays en voie de développement [13]. Au Québec, les infections liées aux implants orthopédiques entraînent un temps supplémentaire d'hospitalisation moyen de douze jours et un coût supplémentaire moyen de plus de 30 000 CAD [14]. Aux USA, il est estimé que le développement d'une telle infection augmente de 45% le coût moyen de l'hospitalisation [12], entraînant un fardeau supplémentaire de charges hospitalières estimé à 1,6 milliard USD par an [15]. En raison du nombre croissant d'implantations, le nombre d'infections ne diminue pas. Malheureusement, elles correspondent plus à des aléas thérapeutiques qu'à des erreurs de protocoles d'hygiène ou de soins [15]. Les bactéries proviennent souvent de la flore du patient lui-même qui contamine la zone d'implantation suite à la rupture des barrières de défense naturelles de l'organisme lors de l'implantation, comme la peau ou les muqueuses [16]. L'approche la plus prometteuse est préventive. Elle consiste en la conception de biomatériaux dont la surface possède des propriétés antibactériennes [17, 18].

La modification de la surface des biomatériaux

Pour remplir sa fonction clinique un biomatériau doit posséder un ensemble bien défini de propriétés. En pratique, le choix d'un biomatériau est d'abord dicté par ses propriétés mécaniques, sa non-toxicité, ainsi que sa stabilité ou sa capacité à se dégrader dans le temps. Souvent, le biomatériau ne possède alors pas intrinsèquement toutes les propriétés de surface adéquates. Afin d'obtenir les caractéristiques désirées sans altérer les propriétés de cœur du biomatériau, la nature de sa surface est modifiée à l'aide de traitements que l'on regroupe sous le terme de « procédés de modification de surface ». Ces procédés peuvent être de type *top-down* et directement altérer la surface du biomatériau, par exemple pour en

modifier la morphologie par décapage, ou de type *bottom-up* et ajouter de nouveaux matériaux sur la surface. Ce second cas va de l'incorporation de quelques groupes chimiques jusqu'au recouvrement de la surface par un revêtement. On parle respectivement de « fonctionnalisation de surface » ou de « dépôt de couche mince » [8].

Approche de la surface inerte

Historiquement, la première approche pour laquelle les procédés de modification de surface ont été largement explorés consiste à rendre les surfaces inertes et stables chimiquement et mécaniquement. Elle vise à limiter au maximum les interactions avec les tissus afin d'éviter tout effet non-adéquat tel que l'inflammation, la toxicité ou la non-hémocompatibilité. Les exemples les plus courants sont les céramiques [19] et les métaux inoxydables [20]. Cette approche passe également par l'obtention de surfaces lisses, couplées à un contrôle de leur énergie de surface, afin de limiter au maximum l'adsorption de protéines. Elle permet également la diminution de l'adhésion des biofilms et donc des infections [17]. Avec les biomatériaux polymériques, les deux méthodes les plus répandues sont la création de surfaces superhydrophobes, basées sur le Téflon ou le silicone, ou de surfaces superhydrophiles, permettant d'entourer l'implant d'une barrière protectrice d'eau, basées sur l'immobilisation de chaînes zwitterioniques ou de polyéthylène glycol (PEG) [8, 17, 21, 22]. Malheureusement, ces surfaces inertes sont peu efficaces sur le long terme, car les protéines finissent toujours par s'y adsorber, trahissant ainsi la présence du biomatériau. De plus, en limitant les interactions entre le biomatériau et les tissus, cette approche limite son intégration et rend difficile de diriger activement la réponse biologique vers une évolution clinique appropriée.

Approche de la surface active

Pour diriger ces interactions, la deuxième approche consiste à induire des propriétés physicochimiques actives à la surface du biomatériau, qui dépendent de l'application biomédicale ciblée. La topographie, la morphologie, la mouillabilité ou la fonctionnalité de la surface de l'implant permettent, par exemple, de contrôler la prolifération cellulaire sur celle-ci [8]. Cette stratégie stimule la réponse de l'organisme ainsi que l'intégration mécanique et/ou biologique forte de l'implant dans les tissus. Elle introduit également l'utilisation de biomatériaux dégradables. Des exemples courants sont les métaux nanostructurés, les polymères hydrophiles et certaines céramiques comme les bio-verres et l'hydroxyapatite [19]. Cependant, contrôler les propriétés physicochimiques de la surface ne permet pas l'obtention de réponses biologiques complexes comme l'activation spécifique d'un seul phénotype. Ce type de caractéristique est, par exemple, désiré dans le cas des implants cardiovasculaires, où l'on recherche spécifiquement la prolifération des cellules

endothéliales, qui composent la surface intérieure des vaisseaux, et l'inhibition des autres tissus [23]. De plus, ce type de surface est également très favorable au développement de biofilms et engendre une compétition pour la prolifération sur la surface entre les cellules et les bactéries, une problématique récurrente des implants dentaires [24]. Pour provoquer des interactions biologiques complexes la surface du biomatériau doit donc être rendue spécifiquement bioactive. La stimulation et l'inhibition de phénotypes ciblés nécessitent l'utilisation de signaux moléculaires complexes reconnaissables par l'organisme, pouvant aller de groupements chimiques de poids moléculaire faible aux macromolécules telles que les polypeptides et les enzymes [25, 26]. Deux grandes stratégies sont utilisées pour induire la présence de telles molécules bioactives à la surface d'un biomatériau : la fonctionnalisation et la libération contrôlée de molécules bioactives.

Les stratégies pour rendre les surfaces bioactives

La fonctionnalisation de molécules bioactives

La fonctionnalisation consiste à ajouter des groupements chimiques fonctionnels sur la surface de l'implant. Certaines approches utilisent l'absorption physique de molécules sur la surface [27]. Cependant, pour obtenir une stabilité sur le long terme, les molécules sont plutôt immobilisées à l'aide de liaisons ioniques ou covalentes [28–30]. L'approche la plus répandue consiste à utiliser un bras d'ancrage covalent afin d'éloigner la molécule bioactive de la surface pour maximiser sa disponibilité biologique et la stabilité de sa conformation [31–33]. Ces structures sont obtenues en recouvrant la surface de fonctions chimiques réactives, sur lesquelles les différents groupements sont ancrés les uns à la suite des autres, en utilisant des réactions chimiques directes et spécifiques inspirées de la nature, nommées « chimie clic » (Figure 1) [34].

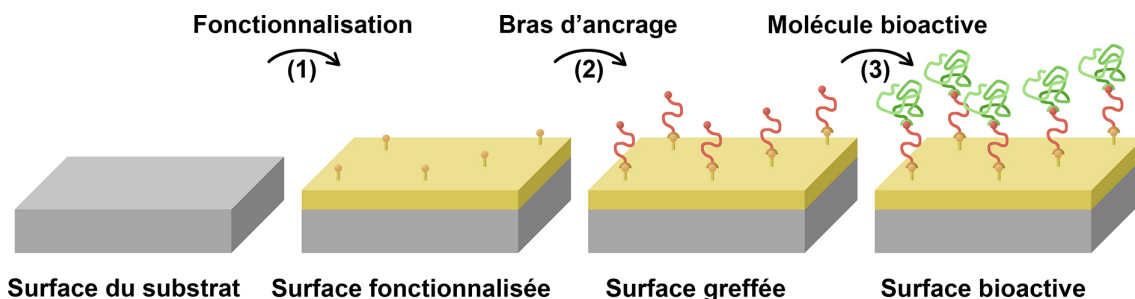


Figure 1 Schéma des étapes de l'immobilisation de molécules bioactives par fonctionnalisation de surface : (1) fonctionnalisation de la surface par recouvrement avec un revêtement fonctionnel, (2) greffage d'un bras d'ancrage sur la fonction réactive et (3) greffage de la molécule bioactive sur le bras d'ancrage.

Malheureusement, les protéines finissent toujours par s'adsorber sur ces surfaces fonctionnalisées, masquant ainsi leurs bioactivités. C'est pourquoi, la fonctionnalisation est privilégiée pour des applications de courte durée, comme pour stimuler la prolifération et l'adhésion rapide des cellules ciblées. Cette stratégie est, par exemple, explorée en ingénierie tissulaire pour stimuler la prolifération au sein d'échafaudages utilisés dans la réparation de tissus mous [35], ainsi que sur la surface d'implants cardiovasculaires [36] et orthopédiques [37].

La libération contrôlée d'agents bioactifs

La libération contrôlée d'agents bioactifs s'inscrit dans les stratégies globales des systèmes à libération contrôlée de médicaments. Il s'agit d'administrer directement des agents bioactifs libres de manière contrôlée sur les tissus environnants du biomatériau. Il est ainsi possible de stimuler une réponse désirée à l'aide d'une concentration locale élevée, tout en limitant les effets secondaires toxiques sur les autres tissus. Cette stratégie concerne la libération de molécules bioactives mais est aussi utilisée avec d'autres composés bioactifs comme des ions ou des nanoparticules [17, 18]. C'est pourquoi on parle plus généralement « d'agents bioactifs ». Il est possible d'adsorber directement les agents bioactifs sur la surface du biomatériau après un prétraitement (oxydation anodique, silanisation, solution acide ou alcaline) [38]. Cependant, le contrôle de la libération progressive est alors difficile [39]. L'utilisation de surfaces poreuses permet d'augmenter le chargement en agents bioactifs à la surface de l'implant. De plus, le dépôt d'une couche mince permet ensuite de moduler la cinétique de libération, dans une approche de type « réservoir ». Cependant, cette stratégie nécessite d'altérer la topographie de l'implant [38]. Dans la même idée, il est possible de déposer directement un revêtement contenant les agents bioactifs sur la surface du biomatériau [40]. Cette stratégie permet alors une libération progressive des agents depuis le revêtement (Figure 2a). Le dépôt de revêtements à libération contrôlée d'agents bioactifs est la stratégie la plus utilisée pour des fonctions à moyens termes, c'est-à-dire de quelques jours à quelques mois.

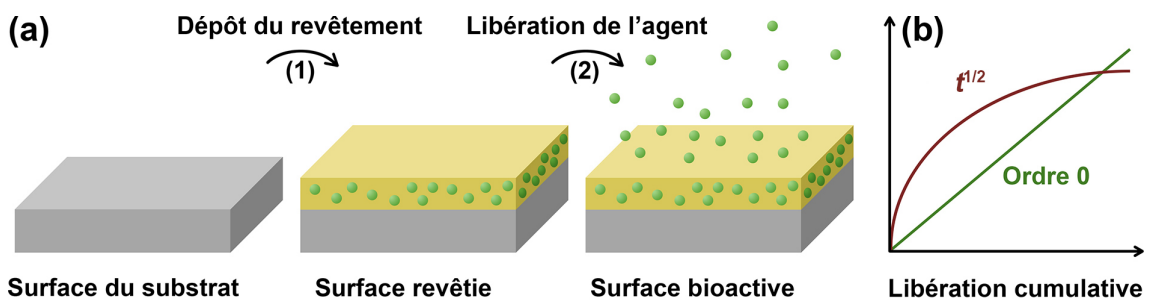


Figure 2 (a) Schéma du fonctionnement des revêtements à libération contrôlée d'agents bioactifs : (1) dépôt du revêtement composite et (2) libération de l'agent bioactif depuis la surface du biomatériau. (b) Courbes typiques de libération cumulative de l'agent bioactif : courbe idéale (Ordre 0) et courbe théorique de libération par diffusion (Puissance 1/2).

Les revêtements à libération contrôlée d'agents bioactifs se composent grossièrement de deux parties ; un revêtement et un ou plusieurs agents bioactifs contenus dans le revêtement. Puisqu'il est en contact direct avec les tissus, le revêtement doit être spécifiquement conçu pour interagir avec eux et ne pas engendrer d'interactions néfastes. Dans ce but, sa surface peut également être fonctionnalisée. D'autre part, le revêtement doit permettre de contrôler la cinétique de libération des agents bioactifs et d'assurer leur protection [41]. La grande majorité des revêtements sont de type polymérique, ou à base d'hydroxyapatite pour les applications dentaires et orthopédiques. La libération des agents bioactifs peut être réalisée par deux mécanismes ; (1) par diffusion des agents bioactifs et (2) par biodégradation du revêtement.

Pour les revêtements non dégradables, la cinétique de libération est liée à la diffusion des agents, laquelle dépend de la diffusion de l'eau dans le revêtement. Cette cinétique dépend de la nature du revêtement, c'est-à-dire de sa structure, de sa chimie et de sa morphologie. Par exemple, les revêtements hydrophiles éluent les agents bioactifs plus rapidement que les hydrophobes, car la diffusion des molécules d'eau y est plus aisée [42]. L'interaction des agents bioactifs avec la matrice est également critique, car leur diffusion est régulée par leur affinité à s'adsorber dans le revêtement [42]. La libération par diffusion suit généralement une loi de puissance 1/2, dite d'Higuchi, avec une libération initiale rapide (Figure 2b) [43, 44]. Le dépôt d'une couche supplémentaire est alors nécessaire pour moduler la libération dans le temps [45–48]. Des polymères couramment utilisés pour former des revêtements non dégradables sont les polyuréthanes, les polyacrylates, les poly-méthacrylates, poly-acétates et les silicones ainsi que leur copolymères [49].

Pour les revêtements biodégradables, la cinétique de libération est liée à l'érosion et/ou à la dissolution du revêtement. Cela permet une libération plus progressive des agents bioactifs et de se rapprocher d'une libération idéale constante d'ordre 0 (Figure 2b), bien qu'une libération initiale reste observée puisque ces revêtements restent soumis à la diffusion. L'avantage principal des revêtements biodégradables est qu'ils évitent l'inflammation chronique à long terme [50, 51], mais, ils engendrent des produits de dégradation qui peuvent être toxiques, modifier le pH localement, impacter les tissus, interférer avec les cellules et qui doivent être métabolisés par l'organisme. La biodégradation peut se faire par hydrolyse. Dans ce cas, la cinétique dépend de la mobilité de l'eau dans les revêtements et de la stabilité des fonctions hydrolysables. Les exemples les plus communs sont les polyesters, tels que la poly (ϵ -caprolactone) (PCL), l'acide polylactique (PLA) et l'acide polylactique-co-glycolique (PLGA) [49, 52]. La biodégradation peut aussi être enzymatique. C'est le cas des polymères naturels qui sont érodés par action de l'organisme, tels que l'acide hyaluronique, le dextrane, l'alginate, la fibrine, la gélatine ou le chitosane [18].

Une application principale des revêtements à libération contrôlée d'agents bioactifs est le traitement de l'athérosclérose, l'une des principales causes de maladies cardiovasculaires, qui sont à l'origine d'un tiers des décès dans le monde [53]. Dans les cas sévères, un implant appelé « stent » est implanté dans un vaisseau. Afin d'éviter des complications liées à la prolifération de tissus à la surface de l'implant, des médicaments sont libérés afin d'inhiber cette prolifération [26, 38, 54, 55]. La seconde grande application concerne la libération de composés antibactériens pour prévenir le développement de biofilms et donc d'infections. Ces revêtements sont appliqués dans le cas des implants orthopédiques et des cathéters pour lesquels le développement d'infections est la principale cause de complications. [9, 12]. L'approche usuelle utilise la libération d'antibiotiques, en particulier la gentamicine, et d'antiseptiques, les ions argent étant les plus prometteurs [11, 56].

Les procédés de modification de surface utilisés

Les procédés conventionnels

Au cours des deux derniers siècles, de nombreux procédés ont été développés pour fonctionnaliser et revêtir des surfaces. Beaucoup de ces procédés ont été progressivement adaptés, optimisés et combinés pour obtenir des surfaces bioactives par fonctionnalisation et dépôt de revêtements à libération contrôlée d'agents bioactifs, en particulier au cours des trois dernières décennies. Pendant longtemps, les procédés d'immersion et de trempage ont été utilisés, en tirant avantage des mécanismes d'autoassemblage ou d'adsorption par des interactions faibles de Van der Waals, hydrogènes ou de charge [22]. Depuis, de nombreuses alternatives de dépôt en phase liquide et gazeuse ont été développées, basées sur les mêmes mécanismes (Tableau 1). Chaque procédé a connu de nombreuses innovations en termes d'optimisation des paramètres, de types d'immobilisations réalisés, de prétraitements, de post-traitements, de choix de polymères et d'agents bioactifs utilisés. Ils sont tous suffisamment souples pour être appliqués, sous certaines conditions, en une seule étape, sur tout type et forme de substrat, et même dans des conditions normales de température et de pression. Néanmoins, ces procédés possèdent globalement des avantages et limitations intrinsèques (Tableau 1).

Tableau 1 Avantages et limites des différentes techniques pour rendre la surface de biomatériaux bioactives.

Technique	Avantages	Limites	Description	Réf.
Immersion/ Trempage (<i>dip-coating</i>)	<ul style="list-style-type: none"> - Simplicité, ne nécessite pas de machine complexe - Rapide - Pour études préliminaires - Etudes cliniques 	<ul style="list-style-type: none"> - Plusieurs étapes - Séchage en condition contrôlée - Elution initiale importante - Faible uniformité - Consommation de solvants 	<ul style="list-style-type: none"> - Submersion du substrat dans solution (solvant, polymère, agent bioactif) - Séchage sous conditions contrôlées 	[58–62]
Electrodéposition (<i>electro-coating</i>)	<ul style="list-style-type: none"> - Adhésion 	<ul style="list-style-type: none"> - Elution initiale importante - Recherche en cours 	<ul style="list-style-type: none"> - Potentiel électrique appliqué sur substrat en phase liquide (électro-polymérisation, électrophorèse) ou en phase gazeuse (poudre électrostatique) 	[54, 58, 63]
Pulvérisation (<i>spray-coating</i>)	<ul style="list-style-type: none"> - Lisse, uniforme, homogène - Adaptabilité (polymère, agent, cinétique) - Etudes cliniques - Industrialisation 	<ul style="list-style-type: none"> - Elution initiale importante - Consommation de solvants - Solvant restant - Cracks et délamination 	<ul style="list-style-type: none"> - Pulvérisation directe sur le substrat (solvant, polymère, agent bioactif) - Nombreuses méthodes (atomisation ultrasonique, aérographie) 	[38, 58, 64–70]
Electro-pulvérisation (<i>electro-spray</i>)	<ul style="list-style-type: none"> - Similaire à la pulvérisation - Adaptabilité (morphologie, structure, composition) 	<ul style="list-style-type: none"> - Similaire à la pulvérisation - Études cliniques préliminaires - Substrat conducteur 	<ul style="list-style-type: none"> - Pulvérisation et filage de solution chargée (solvant, polymère, agent bioactif) sur substrat utilisé comme électrode - <i>Electrospraying</i> ou <i>electrospinning</i> 	[71]

Actuellement, la technique la plus utilisée est de loin la pulvérisation (*spray coating*, en anglais) [57], très populaire pour sa simplicité d'utilisation [38, 58]. Malgré cette popularité, le dépôt de fonctions et de revêtements à libération d'agents bioactifs par pulvérisation montre certaines limitations. D'abord, les interactions entre le revêtement et le substrat restent limitées, ce qui peut entraîner des problèmes de délamination [72]. Pour y remédier, des prétraitements sont appliqués au substrat afin d'activer sa surface [64, 73]. Le procédé de pulvérisation peut également nécessiter plusieurs étapes de dépôt, de séchage et de traitement. Il est ainsi courant de recourir à des dépôts en plusieurs couches [74]. Le contrôle de la libération reste également limité, et il est souvent nécessaire d'ajouter un post-traitement, en particulier l'ajout d'une barrière de diffusion, afin de contrôler la libération des molécules bioactives [26, 65, 75–79].

Les procédés plasma, une alternative intéressante

Les procédés plasma représentent une alternative sérieuse pour la fonctionnalisation de surface et le dépôt de revêtements à libération contrôlée d'agents bioactifs. La description de ces procédés est présentée au **Chapitre 1**. Brièvement, il s'agit de procédés chimiques en phase vapeur dans lesquels la réaction est activée par mise en contact de précurseurs avec un plasma, un gaz rendu réactif grâce à la présence d'ions, de radicaux, d'éléments métastables, d'électrons et de photons. Selon sa nature, le plasma peut être utilisé pour décaper, nettoyer et fonctionnaliser la surface de, grossièrement, n'importe quel matériau. Les procédés plasma sont déjà utilisés comme prétraitement dans le dépôt de revêtements à libération contrôlée d'agents bioactifs pour améliorer leur adhésion [73, 80], et sont prometteurs comme post-traitement pour stabiliser la surface et moduler leur cinétique d'élution [81–83]. Contrairement aux autres dépôts en phase vapeur, ils ne nécessitent pas d'activation lumineuse, chimique ou thermique pouvant altérer les agents bioactifs sensibles tels que les macromolécules bioactives, mais en conservent certains avantages (Tableau 2).

Tableau 2 Avantages et limites des procédés plasma pour la fonctionnalisation de surface et le dépôt de couches minces [84–86].

	Avantages	Limites
Procédé	<ul style="list-style-type: none">- Simplicité, pas de machine complexe- Continuité des paramètres- Automatisable- Adaptable en flux continu- Configurations flexibles- Production de déchets faible- Source d'énergie électrique	<ul style="list-style-type: none">- Impact des conditions atmosphériques- Consommation de gaz- Consommation d'électricité- Génération d'effluents toxiques (ozone, etc.)- Vieillessement des électrodes- Danger électrique
Revêtement	<ul style="list-style-type: none">- Reproductible- Large gamme de précurseurs- Nouveau type de revêtements- Adhésion améliorable- Stabilité	<ul style="list-style-type: none">- Nature différente des dépôts conventionnels- Morphologie des revêtements limités- Possible altération des molécules- Revêtements composites et dégradables à l'état de recherche

Globalement, les procédés plasma impliquent des quantités plus faibles de solvants et de produits chimiques que les procédés conventionnels de dépôt en phase liquide. S'ils sont plus stables et modulables à basse pression, leur génération reste fiable et robuste dans des conditions normales de températures et de pression, et même à l'air libre, à l'aide de simples sources électriques. Dans ce contexte, ces procédés peuvent être directement introduits en continu dans des chaînes de production sans étapes supplémentaires de pompage, de trempage ou de séchage. De plus, ils induisent moins de pertes sous forme de chaleur, de

déchets et de produits chimiques résiduels. Toutes ces caractéristiques sont particulièrement appropriées pour l'industrie. Ainsi, les procédés de dépôt par plasma à la pression atmosphérique (APPD, pour *atmospheric pressure plasma deposition* en anglais) ont le potentiel de rendre la fonctionnalisation de surface et le dépôt de revêtements économiquement efficaces, tout en réduisant leur impact écologique. Les procédés APPD sont donc une alternative prometteuse pour la modification de surface dans des applications biomédicales, en particulier pour réduire le fardeau croissant des dispositifs médicaux sur les systèmes de santé.

Cependant, les revêtements déposés par APPD sont originaux et ne peuvent reproduire facilement la nature des revêtements obtenus par les procédés conventionnels. Ils nécessitent toujours une étude plus approfondie et de nombreuses innovations avant de pouvoir être appliqués. Bien que la fonctionnalisation des surfaces pour le greffage de molécules bioactives par plasma à l'air libre commence à être étudié *in-vitro* [87], le dépôt de revêtements à libération contrôlée d'agents bioactifs, et en particulier l'introduction de molécules bioactives intactes au sein de la matrice lors du dépôt, reste problématique, et les premières études datent seulement de quelques années [88]. En effet, le chargement en une seule étape nécessite la présence de la molécule bioactive au sein du plasma lors du dépôt, ce qui peut altérer sa structure et donc sa bioactivité. La conception de la matrice polymérique pose également un problème car l'obtention de polymères qui permettent une libération contrôlée reste peu explorée. Enfin, la conciliation du piégeage et du contrôle de la cinétique n'est pas encore directement abordée dans la littérature.

Objectifs et structure du projet

En résumé, les procédés plasma à la pression atmosphérique (1) ont le potentiel d'induire des modifications de surfaces uniques inatteignables par d'autres technologies, (2) sont fiables, robustes, modulables, automatisables, permettent la reproductibilité des traitements, ce qui les rend pertinents pour la production à grande échelle, (3) sont plus respectueux de l'environnement et économiquement pertinents comme alternative aux procédés conventionnels en phase liquide [86, 89]. Les procédés plasma à la pression atmosphérique, en particulier à l'air libre, ont le potentiel de remplacer et d'améliorer les procédés traditionnels. Ils sont de plus en plus utilisés dans de nombreux domaines, tels que la bioingénierie [90–92] et la médecine, pour le traitement direct de tissus [86, 93].

Ainsi, l'hypothèse générale de ce projet de doctorat est que **les procédés plasma à l'air libre permettent le dépôt de revêtements bioactifs pour la modification de surface d'implants biomédicaux**, avec comme hypothèses secondaires que :

1. **Les procédés plasma à l'air libre permettent le dépôt direct de revêtements fonctionnels pour l'ancrage covalent de molécules.**
2. **Les procédés plasma à l'air libre permettent le dépôt direct de revêtements composites biodégradables pour la libération contrôlée d'agents bioactifs.**

Le **Chapitre 1** de cette thèse décrit brièvement le fonctionnement de l'APPD et démontre son potentiel pour la modification de surface des biomatériaux afin de moduler les interactions biologiques de la surface. Le chapitre présente également l'état des connaissances de l'APPD dans le domaine biomédical et le raisonnement derrière la conception des procédés à l'air libre qui ont été développés. Ainsi, l'objectif général de cette thèse est **la conception, le développement et la validation de procédés plasma à l'air libre pour le dépôt de revêtements bioactifs pour la modification de surface des biomatériaux**. Les deux grandes stratégies utilisées pour conférer aux surfaces des propriétés bioactives sont abordées dans ce projet : (1) la fonctionnalisation de surface pour l'immobilisation de molécules et (2) le dépôt de revêtement à libération contrôlée d'agents bioactifs (Figure 3). C'est pourquoi la structure de cette thèse est séparée en deux blocs abordant chacun une des stratégies.

Le premier bloc concerne la conception, le développement et la validation d'un procédé par plasma à l'air libre pour le dépôt direct d'un revêtement fonctionnel pour l'immobilisation de molécules. Les groupements NH_2 sont les plus populaires car ils permettent l'immobilisation covalente de bras d'ancrage porteurs de COOH par « chimie clic ». Le 3-aminopropyltriméthoxysilane (APTMS) a été utilisé comme précurseur car il possède un groupement silane polymérisable par condensation et une fonction NH_2 (Figure 3). Le revêtement fonctionnel a été déposé avec une torche plasma à l'air libre, avantageuse pour le traitement de surface de matériaux de géométrie complexe (Figure 3). Une décharge à arc contrôlé est utilisée afin de générer des dépôts denses et stables. L'objectif de ce premier bloc est donc **le dépôt direct de revêtements contenant des NH_2 par torche plasma à l'air libre**. Dans cette étude l'impact des paramètres a été étudié et discuté. La composition, la morphologie et la stabilité par immersion du revêtement ont été caractérisées. La concentration des NH_2 a été évaluée par différentes techniques. Le greffage covalent de chaînes de PEG a été effectué pour démontrer le potentiel des NH_2 comme point d'ancrage pour l'immobilisation de molécules. Ce premier bloc constitue le **Chapitre 2** de ce manuscrit.

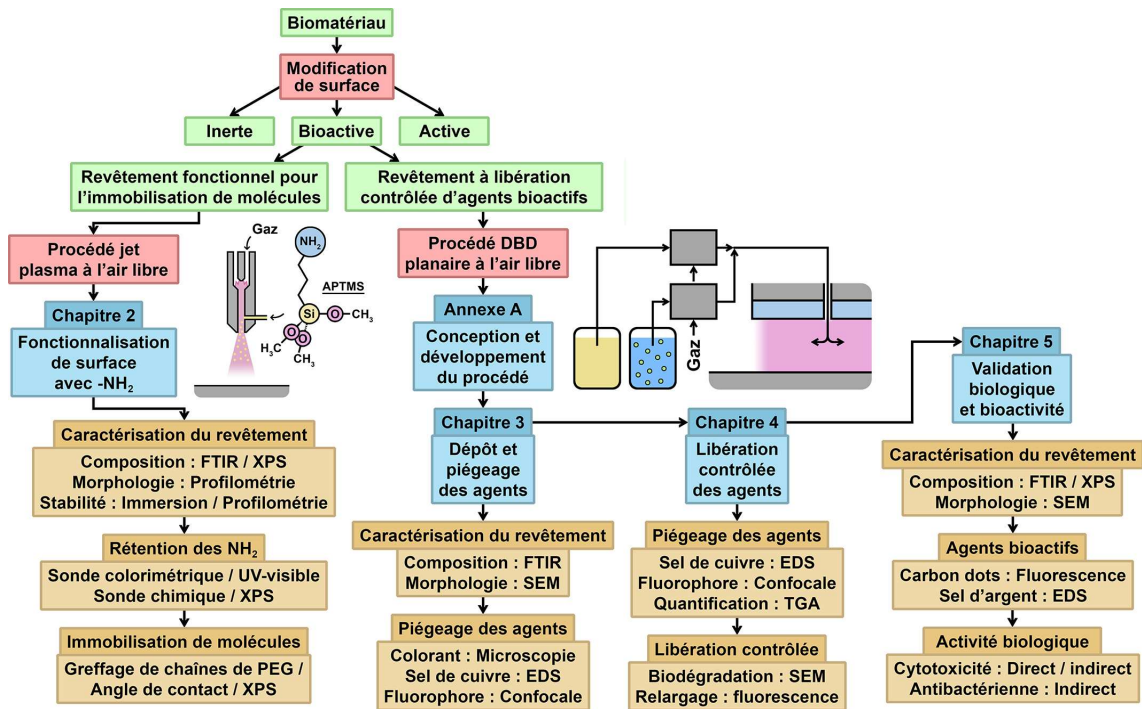


Figure 3 Schéma de la structure de la thèse : Exploration de procédés plasma à l'air libre pour : (1) la fonctionnalisation de surface pour l'immobilisation de molécules et (2) le dépôt de revêtement à libération contrôlée d'agents bioactifs. Abréviations : DBD, Décharge à barrière diélectrique ; EDS, Spectroscopie de rayons X à dispersion d'énergie ; FTIR, Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier ; PEG, Polyéthylène glycol ; SEM, Microscope électronique à balayage ; TGA, Analyse thermogravimétrique ; XPS, Spectroscopie photoélectronique X ; UV, Ultraviolet.

Le second bloc concerne la conception, le développement et la validation d'un procédé par plasma à l'air libre pour le dépôt direct d'un revêtement à libération contrôlée d'agents bioactifs. Dans ce but, une stratégie originale d'introduction des précurseurs dans la décharge a été conçue, développée et validée. Elle consiste en un système de pulvérisation double qui permet l'introduction en parallèle de : (1) un aérosol de précurseur liquide, permettant l'obtention de revêtements biodégradables, et (2) un aérosol aqueux, contenant les agents à déposer et piéger dans le revêtement (Figure 3). Le revêtement composite biodégradable a été déposé avec une décharge à barrière diélectrique (DBD) planaire à l'air libre, avantageuse pour l'obtention de conditions de polymérisation « douces » (Figure 3). L'objectif de ce second bloc est donc le **dépôt direct de revêtements composites et biodégradables à l'air libre permettant la libération contrôlée d'agents bioactifs**. Cet objectif a été divisé en quatre sous-blocs (Figure 3). Le premier concerne la conception et le développement du procédé plasma à l'air libre et du système d'introduction des aérosols, et constitue l'**Annexe A**. Il décrit les différents systèmes utilisés, la source DBD sélectionnée et définit les paramètres plasma qui ont été utilisés tout le long du projet. Le deuxième sous-bloc concerne la validation du procédé pour le dépôt de revêtements composites, et constitue le **Chapitre 3**. Il démontre la faisabilité du dépôt et le piégeage de divers agents hydrosolubles dans des revêtements d'acide polyacrylique. Le troisième sous-bloc concerne l'application du procédé pour la libération contrôlée des agents, et constitue le **Chapitre 4**. Il décrit l'impact du choix des précurseurs sur la biodégradation des

revêtements. Enfin le dernier sous-bloc constitue le **Chapitre 5**, et concerne l'exploration de l'application du procédé pour le dépôt de revêtements antibactériens. Il décrit les propriétés biologiques des revêtements.

Le **Chapitre 6** apporte la discussion finale autour du projet. Il résume les contributions expérimentales et théoriques apportées par ce projet de recherche au domaine de l'APPD pour la modification de surface dans le domaine biomédical. Le chapitre aborde également la question de la validité des approches utilisées et présente les limites observées. Enfin, des propositions d'amélioration des procédés plasma à l'air libre sont décrites, ainsi que des perspectives d'ouverture.

Chapitre 1 La modification de surface des biomatériaux par procédés plasma à la pression atmosphérique, état de l'art et construction du projet

1.1 Les procédés plasma à la pression atmosphérique

1.1.1 Les plasmas hors-équilibres en ingénierie des matériaux

Un plasma est une substance gazeuse partiellement ou totalement ionisée [94]. Il est constitué de charges négatives et positives portées par des électrons libres et des ions, ce qui les rend conducteurs d'électricité [95]. Un plasma est aussi composé d'espèces neutres (atomes et/ou molécules) qui peuvent être dans un état électronique, vibrationnel et/ou rotationnel excité. Enfin, la désexcitation des espèces présentes dans un plasma produit des photons, ce qui lui confère une certaine luminosité [95]. Des exemples naturels couramment cités sont les étoiles, les nébuleuses stellaires, les aurores boréales et les éclairs [90, 95].

En science des matériaux, l'ionisation d'un gaz est obtenue par l'application de champs électromagnétiques. Les électrons libres du gaz, naturellement issus du rayonnement cosmique, sont accélérés et entrent en collision avec les atomes et/ou molécules du gaz. Le gaz est alors excité et si l'énergie des électrons est suffisante (typiquement au moins 1 eV), des électrons lui sont arrachés [89, 95]. Malgré cela, les atomes et/ou molécules du gaz sont maintenus à des énergies plus basses, ce qui permet d'obtenir un milieu gazeux avec une réactivité importante à une température compatible avec l'ingénierie fine des matériaux. Ce type de plasma, avec une température électronique très supérieure à celle du gaz, est dit « hors-équilibre », « non-thermique » ou « froid » [89, 95]. Pour des raisons historiques et technologiques, le plasma froid est surtout utilisé à basse pression [86, 89–91, 95, 96]. Il permet un contrôle fin des espèces présentes et est utilisé pour le décapage, la gravure, l'implantation ionique, la fonctionnalisation et le dépôt de couches minces à la surface de matériaux. Cependant, son utilisation nécessite des installations complexes et coûteuses ainsi que des temps de traitement relativement longs. Par conséquent, son utilisation se limite souvent à des applications de pointe, telles que la micro-fabrication électronique [86, 89].

À la pression atmosphérique, le libre parcours moyen des électrons est fortement réduit ($\lambda = 500$ nm [97]), ce qui entraîne une fréquence élevée des collisions dans le gaz. De ce fait, les plasmas produits à la pression atmosphérique sont moins stables et les paramètres des procédés sont plus contraignants. Toutefois, le développement de plusieurs configurations spécifiques, abordées dans les sections suivantes, a permis de stabiliser le plasma à la pression atmosphérique. L'accumulation progressive de preuves de la

fiabilité, de la robustesse, de la répétabilité et de la performance de ces techniques pour la modification des matériaux fait qu'elles sont de plus en plus utilisées. Ainsi, leur utilisation courante en laboratoire est en pleine croissance et leur application en industrie se démocratise, même si encore restreinte [86, 95, 96]. Ces procédés sont extrêmement intéressants car ils permettent l'obtention d'un état réactif de la matière dans des conditions normales de température et de pression sans l'utilisation de solvants liquides. De plus, les technologies déjà développées ont montré une grande souplesse en terme de configurations et de géométries, les rendant facilement transférables à l'échelle industrielle et prometteuses pour des procédés futurs [95, 96, 98]. Les procédés plasma sont déjà particulièrement développés pour la génération de gaz et la dépollution des gaz, des liquides et des surfaces [99]. Aujourd'hui ils sont intéressants pour le dépôt de couches minces et la synthèse chimique rapide et à faible coût. Petit à petit, le développement dynamique de nouveaux procédés plasma à la pression atmosphérique permet de transférer les traitements originellement utilisés à basse pression vers la pression atmosphérique et ainsi de s'émanciper de l'utilisation coûteuse et longue de systèmes de pompage [100–105].

1.1.2 Mécanisme de la décharge hors-équilibre à la pression atmosphérique

L'approche conventionnelle utilisée pour ioniser un gaz à la pression atmosphérique consiste à appliquer un champ électrique entre deux électrodes. Les quelques électrons libres naturellement présents dans le gaz ($\sim 100 \text{ e}^-/\text{cm}^3$ dans l'air) sont alors accélérés vers l'anode (Figure 4a) et entrent en collision avec les espèces du gaz. Si les espèces sont ionisées, une « avalanche électronique » est obtenue, qui est caractérisée par l'arrivée d'un courant d'électrons sur l'anode (Figure 4b) [97, 106]. Ce type d'ionisation, liée au passage d'un courant, est instable et entraîne une répartition inhomogène des charges entre les électrodes. En pratique, on parle alors plutôt de « décharge » que de plasma. Le passage successif de plusieurs avalanches entraîne l'apparition de charges d'espace qui forment des avalanches secondaires appelées « streamer ». L'onde se dirigeant vers l'anode provient d'avalanches secondaires déclenchées par des électrons de la décharge, tandis que l'onde se dirigeant vers la cathode provient d'avalanches secondaires déclenchées par photo-ionisation d'espèces en amont (Figure 4c). En se propageant, le streamer forme une colonne localisée ambipolaire entre les électrodes appelée « micro-décharge » (Figure 4d). Si le streamer atteint la cathode, la variation de potentiel élevée qui s'y trouve entraîne une extraction de plus en plus importante d'électrons, à l'origine d'un nombre croissant de nouvelles avalanches qui forment une onde d'ionisation, c'est l'étincelle (Figure 4e). Le gaz s'échauffe et s'ionise fortement, il devient extrêmement chaud, conducteur et réactif : c'est l'arc électrique.

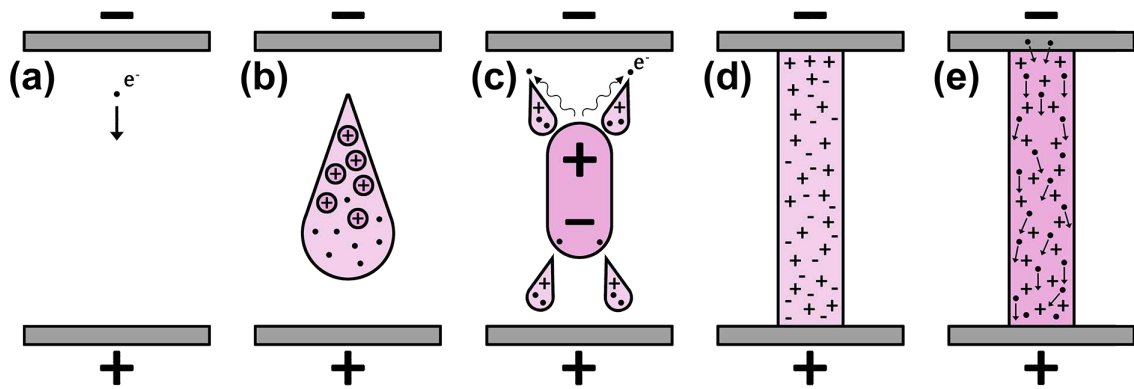


Figure 4 Schéma des étapes de la décharge à la pression atmosphérique : (a) accélération des électrons libres, (b) avalanche électronique provoquée par collision des électrons avec les atomes et/ou molécules du gaz, (c) propagation du streamer, (d) apparition de la micro-décharge et (e) extraction excessive d'électrons et étincelle.

Si de telles conditions sont souhaitables dans certaines applications, telles que la soudure à l'arc, elles sont problématiques pour l'ingénierie fine des matériaux [95]. Diverses stratégies sont utilisées afin d'empêcher le développement de micro-décharges et d'obtenir un plasma dans des conditions plus raisonnables. On parle alors de plasma « basse température » [89, 97, 101]. Une première solution consiste à augmenter la densité d'électrons libres, ce qui permet aux avalanches voisines de se recouvrir et limite la localisation des micro-décharges et donc l'apparition d'une étincelle, c'est le « couplage de streamers ». La façon la plus simple d'en tirer avantage est d'utiliser un champ alternatif car l'anode, qui est riche en électrons, peut servir à former de nombreuses nouvelles avalanches lorsqu'elle devient la cathode. Une deuxième solution consiste à couper le champ avant le passage à l'arc, ce qui prend environ 500 ns, en utilisant des tensions pulsées ou des hautes radiofréquences. Une troisième solution est de diminuer l'amplification de l'ionisation dans le gaz. Cela peut être réalisé en réduisant la distance inter-électrode pour diminuer le nombre de collisions. Il est également possible de réduire l'intensité du champ électrique, mais on ne peut pas passer en dessous de la valeur permettant de maintenir l'ionisation, appelée « tension de claquage ». Cependant, les gaz nobles tels que l'He ou l'Ar permettent une ionisation sous champ faible en tirant parti de l'ionisation à partir de la collision d'espèces métastables neutres, appelée « ionisation de Penning ». Ce phénomène peut être stimulé par des montées en tension lentes, par exemple à l'aide de signaux triangulaires ou sinusoïdaux. La dernière stratégie, et la plus courante, est la DBD (Figure 5). Elle consiste à ajouter un solide diélectrique entre les électrodes. Celui-ci laisse passer le début du signal électrique mais bloque les charges qui s'accumulent à sa surface à la manière d'un condensateur (Figure 5b). L'accumulation des charges (V_C) annule le champ du générateur (V_G) (Figure 5c) et éteint la décharge avant qu'il n'y ait échauffement du gaz. En contrepartie, l'utilisation d'une DBD nécessite l'application d'une tension alternative afin de décharger le solide diélectrique. Lorsqu'il se trouve sur la cathode, celle-ci est alors chargée d'électrons permettant de favoriser le couplage de streamer, ce qui homogénéise la décharge.

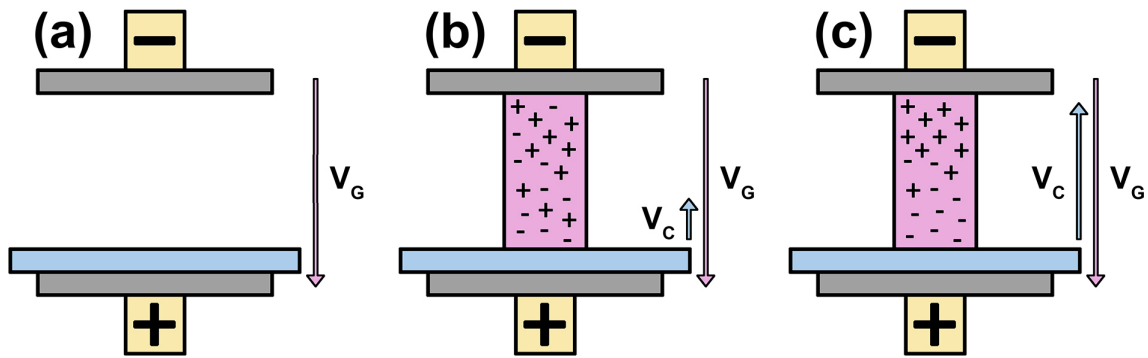


Figure 5 Schéma des étapes du blocage d'une micro-décharge par une barrière diélectrique : (a) application de la tension du générateur, (b) apparition de la micro-décharge, (c) accumulation des charges et extinction de la micro-décharge.

1.1.3 Les systèmes de décharge hors-équilibre à la pression atmosphérique

Les systèmes de décharge à la pression atmosphérique sont variés. Seuls les systèmes pertinents pour ce projet sont décrits ici. Une description plus exhaustive peut être trouvée dans les revues suivantes [85, 95, 98, 107, 108]. Les systèmes DBD sont très souples et peuvent être déclinés en plusieurs configurations, ce qui permet de transmettre les traitements développés sur de petits réacteurs en laboratoires à l'échelle industrielle. La configuration planaire est la plus courante et génère la décharge entre deux électrodes planes parallèles (Figure 6a-c). Sa limitation principale provient de la distance faible nécessaire entre les électrodes (typiquement < 5 mm), ce qui limite la géométrie des matériaux pouvant être introduits dans la décharge à une (fibres, fils) ou deux dimensions (plaques, rubans, films). De plus, la présence du substrat entre les électrodes impacte la décharge et peut jouer le rôle de solide diélectrique [101]. La configuration coplanaire permet de s'affranchir des problématiques de distance inter-électrode en formant la décharge le long de la surface du diélectrique (Figure 6g) [109, 110]. Cette configuration peut être adaptée afin de traiter des substrats plus complexes, en particulier les matériaux tubulaires tels que les endoprothèses cardiovasculaires [111–114]. Les configurations DBD peuvent être utilisées à l'air libre ou dans des systèmes clos afin de contrôler la nature du gaz entre les électrodes. Cependant, l'utilisation d'un flux de gaz peut permettre de facilement chasser l'air et ainsi de contrôler la nature du plasma à l'air libre.

Les systèmes de décharge peuvent être utilisés dans des configurations de type « jet ». Le Tableau 3 rapporte les principales caractéristiques qui différencient les configurations planaire/coplanaire et les configurations jet. Dans les configurations jet, la décharge est encore formée entre deux électrodes, mais un flux du gaz est utilisé pour souffler les espèces réactives directement sur le substrat, à l'extérieur des électrodes. Cette méthode permet de traiter la surface d'objets bien plus complexes. Cependant, le temps de vie court des espèces réactives nécessite l'utilisation de flux importants de gaz afin qu'elles interagissent avec la surface à traiter. Cela permet également à la décharge de se refroidir et aux espèces de se relaxer,

ce qui permet de traiter et de déposer des matériaux sensibles même à partir de décharges agressives basées sur des arcs électriques (Figure 6f) [95, 115, 116]. Pendant leur temps de vol, les espèces peuvent réagir avec l'atmosphère. L'utilisation de systèmes clos est donc nécessaire pour contrôler l'environnement du traitement. Les jets sont très souvent utilisés dans des configurations de type « torche », mais peuvent également être développés sous la forme de « ligne » pour traiter des surfaces plus larges. Il est également possible d'utiliser une DBD dans une configuration de type « jet » (Figure 6d).

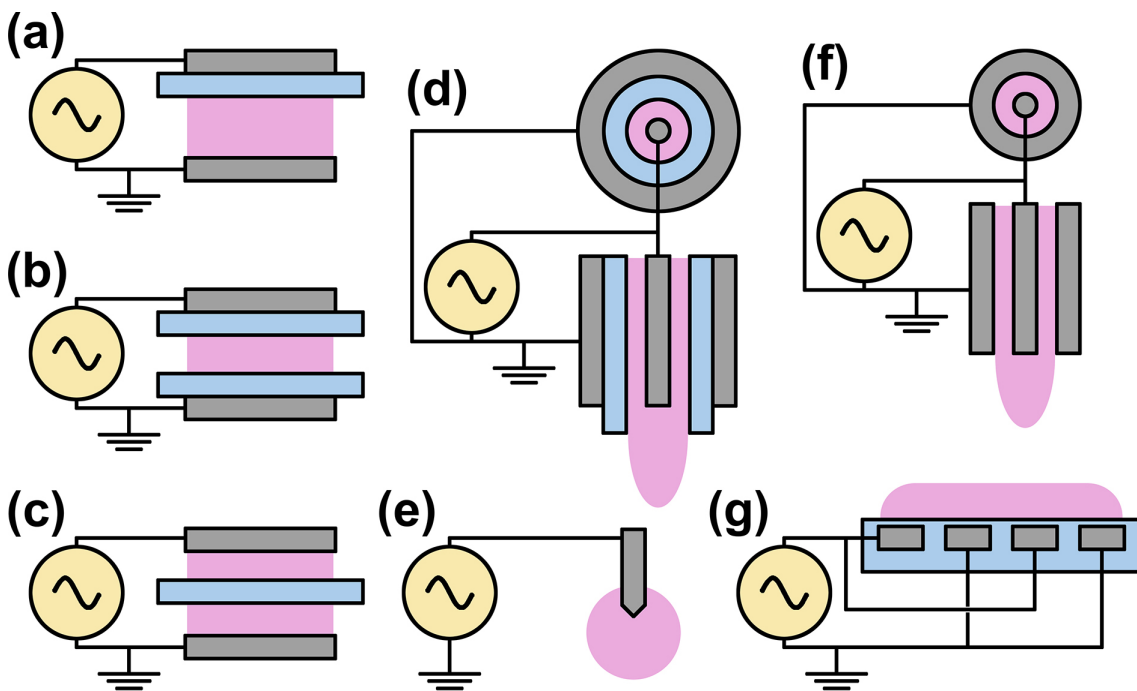


Figure 6 Configurations des systèmes de décharge hors-équilibre à la pression atmosphérique les plus courantes : (a, b et c) décharge à barrière diélectrique planaire, (d) torche à décharge à barrière diélectrique, (e) décharge corona, (f) torche à décharge à arc et (g) décharge à barrière diélectrique coplanaire.

Tableau 3 Caractéristiques des configurations de décharge à barrière diélectrique planaire/coplanaire et des configurations jets.

Planaire/coplanaire	Jet
- Réactivité élevée (fragmentation, taux de dépôt et activation du substrat plus élevés)	- Réactivité plus faible (fragmentation, taux de dépôt et activation du substrat plus doux)
- Traitement de larges surfaces	- Traitement de géométries complexes
- Contrôle de l'atmosphère de la décharge	- Pas de contrôle de l'atmosphère du traitement à l'air libre, ou système clos
- Vieillesse des électrodes	- Pas d'effet du précurseur et du substrat sur la décharge et les électrodes.
- Effet de la présence du substrat sur la décharge	
- Distance inter-électrode limitante	

Parce qu'elles sont de loin les plus utilisées, seules les décharges formées entre deux électrodes ont été abordées. Cependant, il faut mentionner que certaines décharges présentant un intérêt pratique peuvent être générées autrement à la pression atmosphérique, par exemple à l'aide d'induction et de résonance microondes [95]. En particulier, les décharges Corona, obtenues par ionisation de gaz autour d'électrodes hautes tensions pointues, sont pertinentes pour le traitement de surface pour des applications biomédicales (Figure 6e) [117, 118].

1.2 Mécanisme de la fonctionnalisation de surface et du dépôt de couche mince par polymérisation plasma

1.2.1 Réactivité de la décharge

Les procédés en phase gazeuse permettent de s'affranchir des contraintes des procédés en phase liquide, qui découlent de l'utilisation de solvants, qui complexifient les procédés et augmentent leur coût économique et écologique. En phase gazeuse, la réaction doit souvent être activée thermiquement, ce qui peut empêcher l'implication de composés sensibles. Pour pallier cela, l'utilisation d'une décharge plasma sert d'alternative en permettant un apport d'espèces excitées qui activent les réactions. Le gaz utilisé pour former la décharge peut être chargé par diverses molécules, appelées précurseurs, qui sont activées et/ou fragmentées par la décharge et permettent l'apport d'une chimie contrôlée. Le gaz de la décharge participe également aux réactions.

Les réactions se produisent par la collision des espèces dans la décharge. Celles-ci bombardent également les surfaces présentes, les rendant également réactives ou activées, ce qui permet d'obtenir une meilleure adhésion des revêtements. La nature chimique des surfaces peut ainsi être modifiée au contact d'une décharge. En sélectionnant de façon adéquate les conditions de traitement, il est possible d'induire des fonctions chimiques spécifiques sur la surface, permettant ainsi la fonctionnalisation directe des matériaux.

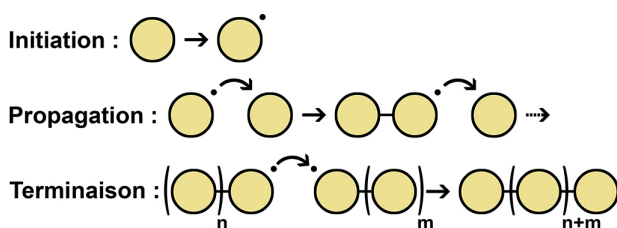
1.2.2 La polymérisation plasma

Lorsque le gaz ou les précurseurs contiennent du carbone ou du silicium, une réaction de polymérisation peut être induite dans la décharge. En raison des énergies élevées impliquées dans l'ionisation des espèces (au moins 10 eV), les espèces sont surtout activées par la dissociation des liaisons organiques (inférieures à 10 eV) [119, 120]. Ainsi, la polymérisation plasma est largement basée sur des réactions radicalaires. L'initiation provient souvent d'une déshydrogénation ou de l'ouverture d'un cycle. On discerne alors deux

principaux mécanismes de polymérisation : la polymérisation radicalaire induite par plasma (PRIP) et la polymérisation par fragmentation et recombinaison atomique (PFRA) [121].

La PRIP est similaire à la polymérisation radicalaire conventionnelle, à l'exception que l'initiateur est une espèce issue de la décharge (Figure 7). La propagation s'effectue alors par addition progressive et se termine par recombinaison/dismutation. La PFRA est typique des plasmas, avec une fragmentation massive des précurseurs suivie d'une recombinaison statistique des fragments (Figure 7). Ainsi, si la PRIP engendre des polymères similaires à ceux obtenus par polymérisation conventionnelle, avec une structure finale largement déterminée par celle des précurseurs, tandis que la PFRA engendre des polymères branchés et réticulés sans unité de répétition clairement définie. Elle peut être appliquée avec de nombreux précurseurs qui ne sont pas polymérisables par les méthodes de polymérisation classiques.

Polymérisation radicalaire induite par plasma (PRIP)



Polymérisation par fragmentation et recombinaison atomique (PFRA)

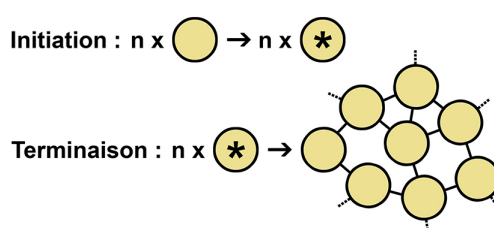


Figure 7 Schéma des mécanismes de la polymérisation radicalaire induite par plasma (PRIP) et de la polymérisation par fragmentation et recombinaison atomique (PFRA) et structure des polymères respectifs.

Le mécanisme prédominant dépend de l'énergie moyenne apportée à chaque molécule de précurseur. A faible énergie, la décharge ne forme que quelques espèces radicalaires, permettant seulement d'initier une PRIP, alors qu'à forte énergie, suffisamment de précurseurs peuvent être fragmentés pour induire une PRFA. En pratique, l'énergie moyenne par molécule de précurseur est estimée par le ratio de la puissance de la décharge (W) par le flux de précurseur (F) et sa masse molaire (M), aussi appelé facteur de Yasuda (Y) (Équation 1) [122, 123]. Cependant, cette vision dépend aussi de la structure du précurseur. En effet, les précurseurs aromatiques, hétéro-aromatiques et porteurs de liaisons triples sont plus sujets à la PRIP et polymérisent à de très basses énergies. Les précurseurs cycliques et porteurs de liaisons doubles sont toujours sujets à la PRIP, mais polymérisent à des énergies plus élevées. Les autres précurseurs polymérisent principalement par fragmentation. Cependant, cette fragmentation peut être bien contrôlée et stimulée à très basse énergie en activant des réactions de condensation, en particulier avec des précurseurs porteurs de l'éléments Si, ou avec des précurseurs contenant une quantité élevée d'hydrogène, stimulant

la dissociation. Il convient de noter que l'énergie ne peut être trivialement moyennée dans la décharge, mais obéit plutôt à une distribution de Maxwell-Boltzmann, ce qui entraîne toujours une légère fragmentation, même à très basse énergie.

$$Y = W/FM \quad (\text{Équation 1})$$

1.2.3 Le dépôt des polymères

Un autre paramètre important est la disponibilité du précurseur, qui n'est pas nécessairement distribué de manière homogène dans la décharge. C'est notamment le cas lorsque qu'il est présent sous forme liquide. Bien que la décharge soit sous forme gazeuse, des précurseurs liquides peuvent y être présents sous la forme d'aérosols. On parle alors d'APPD assisté par aérosol (AA-APPD, pour *aerosol-assited* APPD en anglais). Dans ce cas, les espèces réactives du plasma sont en contact avec le précurseur à la surface des gouttelettes, protégeant les précurseurs au cœur de celles-ci. L'utilisation d'une décharge à basse énergie, d'un flux massique important de précurseurs et d'aérosols permet l'obtention d'une chimie des polymères proche de la polymérisation conventionnelle, avec les avantages des réactions en phase vapeur. On parle de polymérisation plasma « douce ».

Le principal mécanisme de croissance du film polymérique sur un substrat provient de l'absorption du précurseur sur sa surface, sur laquelle il peut se lier à un autre précurseur [124–126]. Les précurseurs peuvent aussi réagir dans la phase gazeuse avant de se déposer, comme c'est le cas pour les aérosols où la polymérisation commence à la surface des gouttelettes avant qu'elles n'atteignent la surface du substrat. Selon la cinétique de la polymérisation, les gouttelettes peuvent totalement polymériser en plein vol, ce qui induit la production de poudre dans la décharge, ou s'étaler sous forme liquide sur la surface avant de polymériser sur celle-ci.

1.3 Le dépôt de polymères par procédés plasma pour des applications biomédicales, état de l'art

1.3.1 La fonctionnalisation de surface par procédés plasma à la pression atmosphérique

Contrairement à d'autres procédés en phase vapeur, un plasma à la pression atmosphérique engendre principalement des modifications par des mécanismes chimiques lorsqu'il est mis en contact avec la surface de matériaux [127]. En réagissant avec la surface, les espèces réactives modifient directement les groupements chimiques présents. Ces modifications sont déterminées par le gaz utilisé pour la décharge, qui est sélectionné afin d'apporter une chimie spécifique qui se greffe sur la surface. Des exemples de fonctionnalisation sont rapportés dans le Tableau 4. Pour seulement fonctionnaliser la surface, le gaz est sélectionné de manière à ne pas polymériser, du moins dans les conditions utilisées. Les modifications apportées engendrent souvent une chimie de surface moins stable et donc plus réactive, qui peut servir à stimuler des réactions chimiques depuis la surface. On parle d'activation de la surface. La plupart des traitements sont utilisés sur des polymères, car ils sont plus susceptibles d'accueillir des fonctions chimiques spécifiques d'intérêt telles que des acides carboxyliques (COOH) ou des amines primaires (NH₂) grâce à leur squelette carboné. En réagissant excessivement, la décharge peut dégrader le polymère en transformant son squelette carboné en espèces volatiles. Cela permet de pouvoir décaper la surface des polymères et de les texturer [128–132]. Étant donné qu'un plasma à la pression atmosphérique peut vaporiser des structures organiques, il peut également être utilisé pour le nettoyage et la décontamination des surfaces [90, 132, 133].

Tableau 4 Exemples de fonctionnalisations de surface effectuées par procédés plasma à la pression atmosphérique.

Fonction	Substrat	Réacteur	Précurseur	État	Réf.
-CF _x	Cellophane	DBD coplanaire	SF ₆	Gaz	[136]
-CF _x	PET	DBD planaire	He/CH ₄	Gaz	[137]
-CF _x	PMMA	DBD planaire	CF ₄	Gaz	[138]
-NH ₂	PTFE	DBD planaire	N ₂ /H ₂ & N ₂ /NH ₃	Gaz	[139, 140]
-CO _x H _y	Polyuréthane	DBD planaire	He/O ₂	Gaz	[102]
-CO _x H _y	Bois	DBD coplanaire	Air	Gaz	[141]

Abréviations : PET, Polytéréphtalate d'éthylène ; PMMA, Polyméthacrylate de méthyle ; PTFE, Polytétrafluoroéthylène.

La fonctionnalisation à partir de gaz non-polymérisables suppose d'obtenir des conditions permettant la formation des groupements désirés. Cependant, en pratique, il est difficile d'obtenir un recouvrement dense et homogène des groupements, car certaines fonctions ne se forment pas spontanément et il n'est pas

possible de former des groupements chimiques complexes. Par exemple, l'oxydation des polymères peut mener à un mélange de fonctions CO_xH_y (hydroxyles, cétones, aldéhydes, acides carboxyliques, esters, éthers, peroxydes, etc.) plutôt qu'à un recouvrement efficace par des $-\text{COOH}$ [134]. C'est pourquoi la principale stratégie pour fonctionnaliser des surfaces est d'introduire un précurseur possédant la fonction chimique d'intérêt dans sa structure ainsi qu'une partie capable de polymériser au contact d'une décharge plasma. La fonctionnalisation de la surface passe ainsi par le dépôt d'un revêtement fonctionnel. Des exemples de revêtements fonctionnels sont rapportés dans le Tableau 5. Une description plus exhaustive de la variété des revêtements fonctionnels déposés par plasma peut être trouvée dans les revues suivantes [90–92, 96, 135].

Tableau 5 Exemples de dépôts de revêtements fonctionnels effectués par procédés plasma à la pression atmosphérique.

Fonction	Réacteur	Précurseur	État	Réf.
SiO_2 & $\text{SiO}_x\text{C}_y\text{H}_z$	DBD planeaire	HMDSO (N_2 & N_2O)	Vapeur	[148]
$-\text{CH}_x$	DBD planeaire	C_2H_2 (Ar)	Gaz	[149]
-Phényles	DBD planeaire & torche	Styrène (He)	Vapeur	[150, 151]
$-\text{CF}_x$	DBD planeaire	C_3F_6 (He)	Vapeur	[152]
$-\text{CF}_x$	Corona	Perfluoro-acrylate (He)	Vapeur	[153]
$-\text{CF}_x$	DBD & RF torches	Fluoro-silane (He/O_2 & Ar)	Vapeur	[154, 155]
$-\text{CF}_x$	DBD torche	Octofluorocyclobutane (Ar)	Vapeur	[156]
$-\text{NH}_2$	DBD planeaire	Allylamine (N_2)	Aérosol	[157]
$-\text{NH}_2$	Torche arc	APTES (Air)	Aérosol	[158]
$-\text{COOH}$	Torche nano-pulsée	Acide acrylique (Ar)	Vapeur	[159]
$-\text{COOH}$	Torche arc	Acide acrylique (He)	Vapeur	[160]
$(-\text{COC}-)_n$	DBD planeaire	TEGDME (He)	Aérosol	[161, 162]
$-\text{NR}_3^+$ & $-\text{SO}_3^-$	DBD planeaire	Eau, IPA, TMA, & SA (He)	Aérosol	[163]
Dopamine	DBD planeaire	DOA & VTMS (N_2)	Aérosol	[164]
Pyrrrole	DBD planeaire	Pyrrrole (He)	Aérosol	[165]
PMMA	DBD planeaire	Méthacrylate de méthyle (He)	Vapeur	[166]

Abréviations : APTES, 3-aminopropyltriéthoxysilane ; DOA, Dopamine acrylamide ; HMDSO, Hexaméthylidisiloxane ; IPA, Isopropanol ; RF, Radiofréquence ; SA, 3-sulfopropyl méthacrylate ; TEGDME, Tétrahéthylène glycol diméthyléther ; TMA [2-(méthacryloyloxy) éthyle] triméthylammonium ; VTMS, Vinyltriméthoxysilane.

En pratique, une majorité des revêtements déposés par APPD sont de type SiO_2 et $\text{SiC}_x\text{O}_y\text{H}_z$. Ils sont utilisés comme des barrières contre la diffusion et la corrosion, ainsi que pour contrôler la mouillabilité de verres et de cellules photovoltaïques [96, 142]. En ce qui concerne les dépôts ayant un intérêt biomédical, on trouve tout d'abord les revêtements fonctionnels de type $-\text{CH}_x$ et $-\text{CF}_x$ [135, 143–145], liés à l'approche

inerte superhydrophobe, ainsi que les revêtements de type PEG et zwitterioniques, liés à l'approche inerte superhydrophile. L'APPD est également utilisé pour déposer des revêtements fonctionnels contenant des $-NH_2$ et $-COOH$ pour contrôler la prolifération cellulaire [146, 147] et servir de point d'ancrage à l'immobilisation de molécules par « chimie clic » [28].

Le Tableau 5 montre que la polymérisation plasma douce est privilégiée pour maximiser la rétention du groupement chimique d'intérêt. En pratique, la réactivité de la décharge est diminuée en utilisant des sources adéquates, comme la DBD planaire, ainsi que des gaz nobles, comme l'He et l'Ar. L'utilisation d'aérosols est également répandue car elle permet un flux élevé de précurseurs non volatils. En contrepartie, la polymérisation plasma « douce » nécessite l'utilisation de précurseurs capables de polymériser à faible puissance. Les deux voies privilégiées sont les précurseurs à base de Si (silanes, siloxanes, etc.), qui polymérisent par condensation, donc par PFRA, et les précurseurs insaturés (allyles, acrylates, etc.), qui polymérisent par polymérisation radicalaire, donc par PRIP (Figure 8).

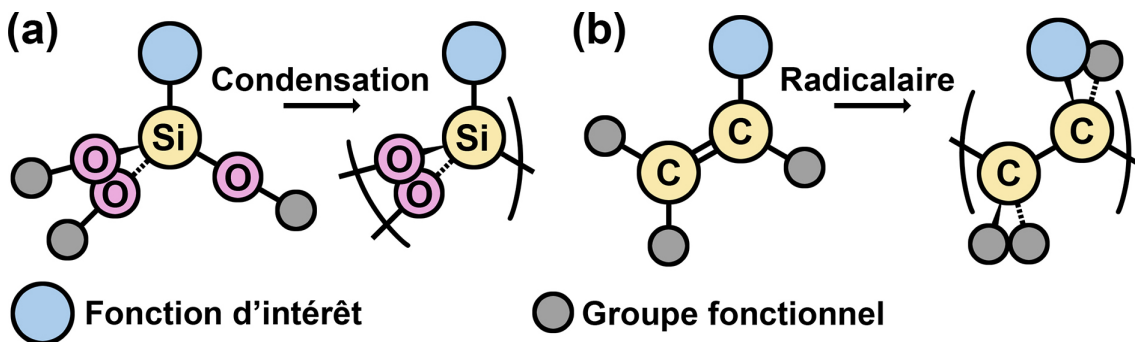


Figure 8 Schéma d'exemples courants de polymérisation plasma « douce » pour la fonctionnalisation de surface : (a) condensation de siloxanes par PFRA et (b) polymérisation radicalaire d'allyles par PRIP.

1.3.2 Le dépôt de revêtement pour la libération contrôlée d'agents bioactifs par procédés plasma à la pression atmosphérique

Ces deux dernières décennies, de plus en plus d'études ont montré la pertinence d'utiliser l'APPD pour déposer des revêtements pour la libération contrôlée d'agents bioactifs. Il a été particulièrement appliqué pour la formation de revêtements antibactériens par libération d'ions argent, de protéines et d'antibiotiques. Ces études peuvent être divisées en deux catégories : 1) celles qui se concentrent sur le dépôt de revêtements composites, pour charger l'agent bioactif dans la matrice polymérique, et 2) celles qui se concentrent sur le dépôt de revêtements biodégradables, pour contrôler la libération du composé bioactif.

1.3.2.1 Les revêtements polymériques composites

Les polymères déposés par procédés plasma à la pression atmosphérique ont déjà été explorés pour produire des revêtements pour la libération contrôlée d'agents bioactifs. Par exemple, il est possible de déposer le polymère puis de le charger en agents bioactifs lors d'une seconde étape d'imbibition ou de déposer le polymère sur un système à libération d'agents bioactifs pour en contrôler la cinétique de libération [83]. Cependant, de tels procédés nécessitent plusieurs étapes. Afin de maximiser l'efficacité des procédés, seuls les revêtements composites déposés directement et en une seule étape sont abordés ici. La diversité des revêtements composites déposés peut être trouvée dans les revues suivantes [88, 167, 168].

Pour déposer directement et en une seule étape un revêtement composite, les deux composants doivent être introduits simultanément dans la décharge. Ces composants sont : (1) le précurseur de polymérisation pour former la matrice du revêtement et (2) l'agent devant être déposé de manière homogène et piégé dans le revêtement. Malheureusement, les agents bioactifs qui présentent un intérêt pour les applications biomédicales sont rarement vaporisables et ne peuvent être simplement évaporés dans le gaz de la décharge. Diverses approches ont été développées pour introduire des agents à l'intérieur de la décharge, dont la grande majorité utilise l'AA-APPD. Ainsi, l'agent est dissous dans un liquide qui est ensuite nébulisé dans le gaz de la décharge. La Figure 9 décrit les différentes stratégies d'introduction des précurseurs et des agents utilisées dans le dépôt direct et en une étape de revêtements composites. Le Tableau 6 présente des exemples des revêtements composites déposés.

La stratégie la plus simple consiste à dissoudre l'agent dans le précurseur liquide, puis à nébuliser la solution dans la décharge (Figure 9a). En polymérisant, le précurseur piège alors l'agent dans le revêtement. Cette méthode a permis de déposer directement de l'élastine [169] et des molécules bioactives [170, 171]. Elle a également permis de déposer des dispersions de sels métalliques [172], de graphène [173] et des nanoparticules (NP) [174–190] en suspension dans le précurseur (Figure 9b). Ces dernières sont particulièrement intéressantes car elles ont le potentiel d'être préchargées avec des agents bioactifs [167, 168]. Une méthode similaire consiste à pulvériser directement le précurseur contenant l'agent sur la surface, puis à traiter la surface pour polymériser le dépôt (Figure 9c). Cette méthode a été appliquée pour piéger des organométalliques [191–193]. Malgré la simplicité de la stratégie, dissoudre ou suspendre l'agent dans le précurseur liquide pose des problèmes de compatibilité et de stabilité du mélange. Elle nécessite l'optimisation du procédé pour chaque couple et concentration de précurseur et d'agent. C'est pourquoi la solution privilégiée consiste à introduire l'agent et le précurseur à partir de deux sources différentes.

- : Agent bioactif ● : Précurseur liquide ● : Solvant évaporable
- : Nanoparticule ● : Précurseur gazeux ● : Plasma

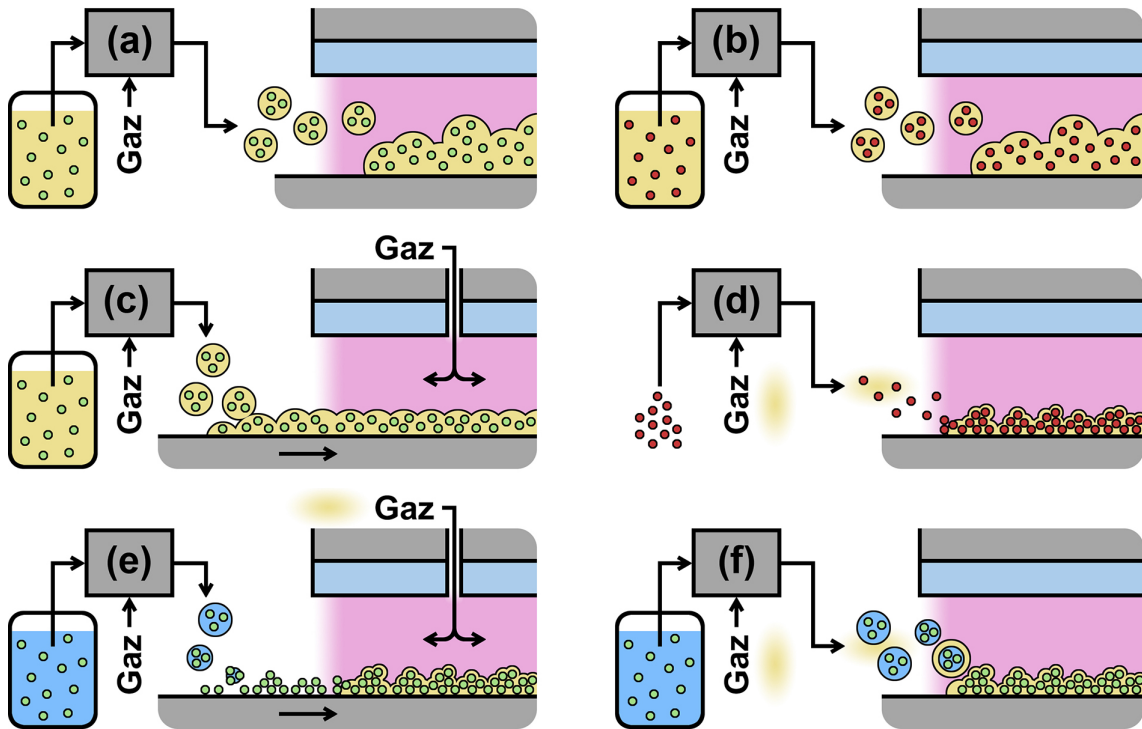


Figure 9. Schéma des différentes stratégies d'introduction des précurseurs et des agents pour le dépôt de revêtements composites par procédés plasma à la pression atmosphérique ; (a) pulvérisation simple des agents dissous dans le précurseur, (b) pulvérisation simple d'une suspension de nanoparticules dans le précurseur, (c) pulvérisation simple des agents dissous dans le précurseur sur la surface puis polymérisation du revêtement, (d) introduction des agents secs dans le flux de précurseur gazeux, (e) pulvérisation des agent en solution aqueuse sur la surface puis dépôt du revêtement et (f) pulvérisation des agent en solution aqueuse dans le flux de précurseur gazeux.

Une seconde stratégie consiste à introduire l'agent directement en suspension à sec dans le gaz de la décharge, tandis que le précurseur est introduit sous forme gazeuse depuis une source parallèle dans la décharge (Figure 9d). Cette méthode a permis de déposer et de piéger des composés organométalliques [209] ainsi que des NP [194, 195, 210–213]. Une méthode similaire consiste à pulvériser des NP en suspension dans un solvant évaporable directement sur la surface, puis à traiter la surface pour recouvrir l'agent par un revêtement (Figure 9e) [214]. Le principal inconvénient de cette stratégie est qu'elle entraîne un contact direct entre l'agent et la décharge. Cette méthode permet le dépôt d'agents robustes avec succès (sels, métaux, nanoparticules), mais elle n'est pas adaptée aux agents bioactifs sensibles (antibiotiques, protéines, peptides, enzymes).

Tableau 6 Exemples des différentes stratégies d'introduction des précurseurs et des agents pour le dépôt de revêtements composites effectué par procédés plasma à la pression atmosphérique.

Réacteur	Introduction du précurseur		Introduction de l'agent	
	Précurseur	État (Gaz)	Agent	État (Stratégie)
DBD planaire	AA/PEGMA/PEGDA	Aérosol (He)	Ammonium quaternaire [170]	Dissous dans préc. (a)
DBD planaire	MAA/EGDMA/ACN	Aérosol (He)	Paracétamol [171]	Dissous dans préc. (a)
DBD planaire	Acide lactique	Aérosol (He)	Élastine [169]	Dissous dans préc. (a)
DBD planaire	n-octane/1,7-octadiène	Aérosol (He)	TiO ₂ [177] ou ZnO [176, 180, 183] NP	Dispersé dans préc. (b)
DBD planaire	HMDSO/EtOH	Aérosol (N ₂)	AlCeO ₃ [174] ou TiO ₂ [185] NP	Dispersé dans préc. (b)
DBD planaire	Lactate d'éthyle	Aérosol (Ar/NH ₃)	SiO ₂ [184] NP	Dispersé dans préc. (b)
Torche arc	TMDSO	Vapeur (N ₂ /O ₂ ou Ar/O ₂)	Ag [194] ou PTFE [195] NP	Suspension dans gaz (d)
DBD torche	AA	Vapeur (Ar)	Ag NP [196]	Aérosol d'EtOH (d/f)
DBD planaire	Acétylène	Gaz (He)	APC [197], GOx ou Lipase [198]	Aérosol aqueux (f)
DBD planaire	Éthylène (gaz)	Gaz (He)	Lysozyme [199–201], Lipase [202], Vancomycine [45, 203] ou Gentamicine [204, 205]	Aérosol aqueux (f)
Torche arc	HMDSO	Vapeur (Air)	AgNO ₃ dans l'eau [206, 207]	Aérosol aqueux (f)
DBD planaire	HMDSO	Vapeur (He)	AgNO ₃ dans l'eau [208]	Aérosol aqueux (f)

Abréviations : AA, Acide acrylique ; ACN, Acétonitrile ; APC, Allophycocyanine ; EGDMA, Éthylène glycol diméthacrylate ; EtOH, Éthanol ; GOx, Glucose oxydase ; HMDSO, Hexaméthylsiloxane ; MAA, Méthacrylate de méthyle ; NP, Nanoparticules ; PEGDA : Polyéthylène glycol diacrylate ; PEGMA, Polyéthylène glycol méthacrylate ; préc., précurseur ; TMDSO, Tétraméthylsiloxane.

La stratégie la plus populaire pour déposer des agents bioactifs consiste à les dissoudre dans une solution aqueuse qui est directement nébulisée dans la décharge. Le précurseur est introduit en parallèle sous forme gazeuse à partir d'un gaz polymérisable ou d'un précurseur liquide volatil vaporisé (Figure 9f). En plus de pouvoir introduire tous les agents hydrosolubles, l'avantage de cette stratégie est qu'elle permet la présence d'une barrière protectrice d'eau entre les agents et la décharge [197, 198]. Après polymérisation des précurseurs et évaporation de l'eau, les agents sont piégés dans le revêtement final. Le mécanisme exact du piégeage des gouttelettes d'eau dans le dépôt a été étudié et permet, dans certaines conditions, de former des nano-capsules [45, 203, 204, 208]. Cette approche a permis de déposer (1) des protéines [197] et des enzymes [198] à partir d'acétylène, (2) des protéines [199–201], des enzymes [202] et des

antibiotiques [45, 203–205, 215] à partir d'éthylène et (3) des sels d'argent [206–208] et des sels de zinc et de cuivre [216] à partir de d'hexaméthylsiloxane. Le maintien de la fonction biologique a été rapporté, rendant ces procédés potentiels pour le dépôt de tout agent bioactif hydrosoluble permettant le dépôt de revêtements composites chargés en agents bioactifs en une seule étape. Cependant, cette stratégie n'a été rapportée qu'avec des précurseurs gazeux et des revêtements non-dégradables.

Il convient également de noter que tous les revêtements composites contenant des agents bioactifs sensibles ont été réalisés dans des conditions de polymérisation plasma « douce », afin de ne pas altérer leur structure et, par conséquent, leur fonction biologique (Tableau 6). En effet, l'utilisation systématique de flux élevés de précurseur et de DBD avec l'He ou l'Ar comme gaz a été observée, alors que des torches pseudos-arcs et Corona ont été étudiées pour obtenir des revêtements contenant des agents plus robustes. Enfin, un article rapporte l'utilisation de l'éthanol (EtOH) comme solvant pour introduire des NP d'argent dans une décharge lors d'un dépôt à partir d'acide acrylique (AA) évaporé [196]. Cette étude ouvre donc l'utilisation d'autres solvants que l'eau. Cependant, si l'EtOH peut permettre l'introduction d'agents non hydrosolubles, il peut ne pas être adapté pour maintenir la conformation de macromolécules. De plus, il est possible qu'il s'évapore trop rapidement, ne permettant pas l'obtention d'une barrière protectrice des agents dans la décharge, ce qui revient à la stratégie présentée dans la Figure 9d.

1.3.2.2 Les revêtements polymériques dégradables

En parallèle des revêtements composites, le dépôt de revêtements biodégradables par APPD s'est développé. Les différentes études portant sur ce sujet sont rapportées dans le Tableau 7. Afin d'être biodégradable, les polymères doivent pouvoir : (1) être décomposés par le métabolisme ou (2) s'hydrolyser [134]. La première approche nécessite l'utilisation de polymères naturels, mais leur poids moléculaire les rend difficiles à introduire dans les décharges, ce qui explique pourquoi ils ont été peu étudiés. La seconde approche concerne surtout l'utilisation de polymères synthétiques, qui nécessitent l'introduction de groupements d'esters, d'amides ou d'éthers dans la structure du polymère. Ce type de polymère est largement étudié en polymérisation conventionnelle. En modifiant leur structure, il est notamment possible d'obtenir une large gamme de vitesse de dégradation.

La difficulté de déposer des revêtements biodégradables par APPD réside dans l'insertion de fonctions hydrolysables dans la structure du polymère. En effet, les réactions dans les décharges ne semblent pas spontanément former des esters, des amides et des éthers, et la polymérisation plasma « douce » permet difficilement la condensation des précurseurs utilisés en polymérisation conventionnelle. Par conséquent, il

est nécessaire de polymériser un précurseur déjà porteur de la fonction hydrolysable dans sa structure. La polymérisation peut être réalisée par PFRA, par recombinaison sur des groupements de part et d'autre de la fonction hydrolysable, ce qui nécessite un contrôle fin des conditions de dépôt pour éviter une fragmentation excessive [134]. La polymérisation peut également être effectuée par PRIP, par polymérisation radicalaire d'un précurseur contenant deux instaurations liées par une fonction hydrolysable. Dans les deux cas, la biodégradation des polymères plasma reste peu explorée. A notre connaissance, seules cinq études ont démontré la biodégradation de revêtements déposés par APPD [171, 217–220], et seulement trois d'entre elles ont étudié les produits de dégradation [218–220].

Tableau 7 Exemples de revêtements biodégradables déposés par procédés plasma à la pression atmosphérique.

Fonction	Substrat	Réacteur	Précurseur	État	Réf.
Ester	Fragmentation	DBD planaire	PCL (He)	Aérosol	[217]
Éther	Fragmentation	DBD planaire	TEGDME (He)	Aérosol	[161, 162]
Ester	Fragmentation	DBD planaire	Acide lactique (He & N ₂)	Aérosol	[162, 169]
Ester	Fragmentation	DBD planaire	Lactate d'éthyle (He)	Vapeur	[184, 218]
Ester	Radicalaire	DBD planaire	EDM/MMA (He)	Aérosol	[171]
Anhydride	Radicalaire	DBD planaire	MA (He)	Aérosol	[219]
Ester	Radicalaire	DBD planaire	PCL-DA (He)	Aérosol	[220]

Abréviations : EDM : Diméthylacrylate d'éthylène glycol ; MA, Anhydride méthacrylique ; MMA, Méthacrylate de méthyl ; PCL, Poly (ϵ -caprolactone) ; PCL-DA, Polycaprolactone diacrylate ; TEGDME, Tétraéthylène glycol diméthyléther.

Finalement, une seule étude a rapporté le dépôt d'un revêtement biodégradable contenant une molécule bioactive [171]. Le dépôt a été effectué en dissolvant directement du paracétamol dans les précurseurs de polymérisation qui sont ensuite nébulisés dans la décharge. A l'exception de la fragmentation du lactate d'éthyle, les revêtements dégradables sont obtenus à partir d'aérosols, ce qui nécessite la dissolution des agents bioactifs directement dans le précurseur avant nébulisation. Cependant, l'approche actuelle tend à introduire les agents bioactifs depuis une source secondaire dans un solvant évaporable, ce qui n'a été rapporté qu'avec l'utilisation de précurseurs gazeux. De plus, la polymérisation PRIP reste favorable car elle est réalisée à plus basse énergie, mais cela nécessite l'utilisation de précurseurs non volatiles.

Chapitre 2 Étude du 3-aminopropyltriméthoxysilane pour le dépôt direct de films minces contenant des groupes amine primaire par torche plasma à l'air libre

Ce chapitre a été publié en anglais dans *Plasma Processes and Polymers* sous la forme d'un article de recherche intitulé « *Investigation of 3-aminopropyltrimethoxysilane for direct deposition of thin films containing primary amine groups by open-air plasma jets* » écrit par Gabriel Morand^{1,2}, Cédric Guyon¹, Pascale Chevallier², Manon Saget¹, Vincent Semetey¹, Diego Mantovani², Michael Tatoulian¹ (*Plasma. Process. Polym.* 2022, e2200047. <https://doi.org/10.1002/ppap.202200047>)

¹Equipe Procédés, Plasmas, Microsystèmes (2PM), Institut de Recherche de Chimie Paris (IRCP-UMR 8247), Chimie ParisTech-PSL, PSL Research University Paris, Paris, France

²Laboratoire de Biomatériaux et de Bioingénierie (CRC-I), Département de génie des Min-Met-Mat et Centre de Recherche du CHU de Québec, Division Médecine Régénérative, Université Laval, Québec, Québec, Canada

2.1 Résumé du chapitre

L'utilisation de torches plasma pour le dépôt de revêtements à l'air libre sur divers substrats devient de plus en plus populaire grâce à leur efficacité et leur faible coût. Cependant le dépôt direct de groupements amine primaire (NH_2), servant de points d'ancrage pour l'immobilisation de molécules, reste problématique. Dans cette étude, le 3-aminopropyltriméthoxysilane (APTMS) a été directement polymérisé sur du verre par torche plasma. La quantification des NH_2 a montré que la polymérisation de l'APTMS et la dégradation des NH_2 étaient corrélées avec le paramètre de Yasuda et qu'un compromis entre la rétention des NH_2 et la stabilité du revêtement était nécessaire. Il a été montré que l'évaporation de l'APTMS stimule le dépôt de revêtements lisses et homogènes, mais qu'elle réduit la concentration en NH_2 déposés de $3,7 \pm 1,3 \text{ NH}_2/\text{nm}^2$ à une concentration trois fois plus faible. Les résultats ont montré que les NH_2 déposés peuvent être utilisés comme point d'ancrage pour des chaînes de polyéthylène glycol.

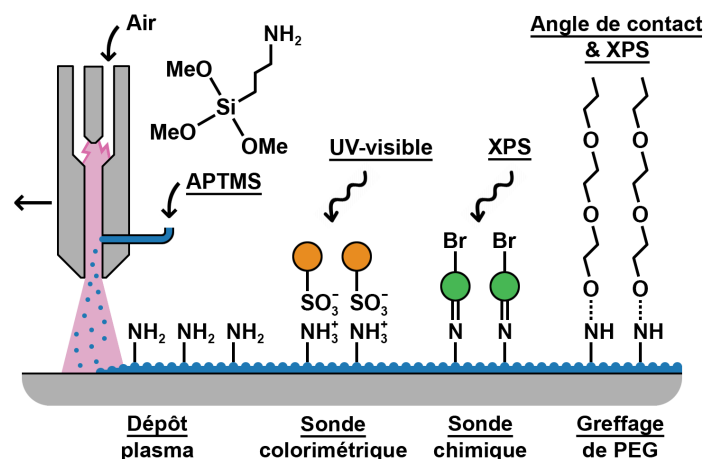


Figure 10 Résumé graphique de l'article publié.

2.2 Introduction

Au cours des deux dernières décennies, les torches plasma à la pression atmosphérique (APPJ, pour *atmospheric pressure plasma jet* en anglais) à l'air libre se sont révélées être une approche efficace et rentable pour le nettoyage et l'activation des surfaces [98, 221, 222]. Les APPJ peuvent traiter des géométries complexes en continu, dans des conditions normales de température et de pression et, contrairement aux systèmes à basse pression ou clos à la pression atmosphérique, aucun système de pompage n'est nécessaire. De plus, les APPJ peuvent être utilisées pour effectuer des dépôts chimiques en phase vapeur assistés par plasma en injectant des précurseurs dans la zone de post-décharge. Par exemple, cette approche a permis de déposer des couches d'oxyde et de carbure métallique [223–225] ou de silicium [226–228], ainsi que des revêtements organiques [156, 229–231]. En outre, en utilisant des conditions peu invasives, il est possible de déposer des groupements fonctionnels organiques présents dans les précurseurs tels que des amines [158] et des acides carboxyliques [146, 196, 232].

Le dépôt de fonctions amine primaire (NH_2) présente un intérêt dans les domaines des biomatériaux et des biotechnologies [8, 30]. En effet, les NH_2 sont des points d'ancrage efficaces pour le greffage covalent de molécules, grâce à leur forte réactivité avec les fonctions carbonyles ($-\text{CO}-$) [233, 234]. Ainsi, des molécules bioactives peuvent être greffées pour réguler les interactions de la surface de biomatériaux avec leur milieu biologique environnant. Par exemple, le greffage de polyéthylène glycol (PEG) octroie des propriétés antisalissures [234], le greffage de phosphorylcholine améliore l'hémocompatibilité [235] et le greffage de peptides peut induire l'adhésion et la prolifération des cellules [29, 36, 236, 237]. Parmi tous les précurseurs étudiés pour déposer des NH_2 , tels que l'allylamine [238, 239] et l'aniline [157, 240], les aminosilanes semblent être les plus prometteurs, car ils peuvent former des revêtements stables sur divers substrats, en

raison de la formation de liaisons Si-O-Si [135, 164, 228]. Dans ce contexte, le 3-aminopropyltriéthoxysilane (APTES) a largement été utilisé comme précurseur [158, 241, 242]. Dans ces études, il a été démontré que la rétention des amines est corrélée avec le paramètre de Yasuda [120] et avec l'homogénéité de l'injection du précurseur dans la décharge [158]. Le 3-aminopropyltriméthoxysilane (APTMS) est également un candidat prometteur, et a déjà été utilisé pour déposer des revêtements par décharge à barrière diélectrique [243]. En outre, il a été démontré que ce précurseur entraîne une rétention d'azotes et d'amines plus élevée que l'APTES déposé avec une APPJ [244]. En effet, on peut s'attendre à ce que l'APTMS polymérise dans des conditions plus douces et s'évapore mieux que l'APTES, en raison de son poids moléculaire et de sa température d'ébullition plus faibles (179 g/mol et 194°C pour l'APTMS contre 221 g/mol et 217°C pour l'APTES, d'après les fiches techniques des fournisseurs) [121, 158]. Cependant, l'impact des paramètres des APPJ sur les revêtements déposés à partir d'APTMS, en particulier sur la rétention des NH₂, c'est-à-dire la proportion de NH₂ qui n'est pas altérée, n'a jamais été rapporté.

Dans cette étude, nous avons rapporté le dépôt direct d'APTMS par une APPJ à l'air libre. L'impact des paramètres du plasma, tels que la puissance de la décharge, le gaz, le débit d'APTMS et le temps de traitement, a été étudié et discuté. La morphologie des revêtements obtenus a été caractérisée par profilométrie optique et leur composition a été caractérisée par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR) et spectroscopie photoélectronique à rayons X (XPS). Une attention particulière a été accordée à la rétention des NH₂ dans les revêtements en fonction des paramètres du procédé plasma. Les concentrations en amines ont été évaluées à l'aide de différentes techniques, telles que des analyses par spectroscopie UV-visible, en utilisant une sonde colorimétrique, et par XPS, en utilisant une technique de dérivation chimique [245, 246]. Enfin, la fixation covalente de chaînes de PEG sur les NH₂ a été réalisée. L'efficacité de cette PEGylation a été évaluée par des analyses XPS et des mesures d'angle de contact dynamique de gouttes d'eau.

2.3 Matériels et méthodes

2.3.1 Préparation des échantillons

Des échantillons de verre et de silicium ont été découpés en carrés de 1 cm², respectivement, dans des lames de microscope de 1,0 mm d'épaisseur (VWR) et des gaufres de silicium orientées <100> de 500 µm d'épaisseur (Prolog Semicor Ltd) à l'aide d'une pointe diamant. Ils ont été nettoyés pour éliminer la poussière et les contaminants organiques dans trois bains ultrasoniques successifs de 10 minutes, contenant de l'acétone (RE ≤ 99,8 %, Carlo Erba Reagents), de l'eau ultrapure (résistivité ≥ 18,2 MΩ, système Purelab

Flex, Elga Veolia) et de l'éthanol (RE anhydre absolu $\leq 99,9\%$, Carlo Erba Reagents), et ont été séchés à l'air comprimé (GA 5 Series, Atlas Copco) après chaque étape.

2.3.2 Dépôt par plasma de l'APTMS

Le dépôt par plasma a été effectué dans des conditions ambiantes à l'aide d'un système APPJ fabriqué par AcXys® Technologies (Saint Martin le Vinoux), qui a déjà été décrite ailleurs [95, 115, 116, 227, 228]. Un flux de gaz fixe de 50 L/min a été introduit entre une buse mise à la terre et une électrode concentrique, sur laquelle une tension alternative est appliquée pour générer une décharge d'arc contrôlée (Figure 11). De l'air et du diazote (N_2) (99,995%, Air liquide) ont été utilisés comme gaz dans l'étude. La puissance est automatiquement stabilisée par le système et dépend de la fréquence et de la nature du gaz comme le montre le graphique B de la Figure 11 [116]. Les espèces à longue durée de vie sont ensuite expulsées de la buse, ce qui génère la post-décharge réactive de l'APPJ. L'APTMS liquide (97%, Sigma-Aldrich) a été injecté dans la post-décharge par des tuyaux situés dans la partie inférieure de la buse, à un débit contrôlé par un pousse-seringue (Figure 11). Le dépôt a été effectué sur des échantillons de verre placés au milieu d'une zone de 150 mm \times 80 mm balayée par la buse à une vitesse constante de 300 mm/s, avec un pas de 5 mm et une distance torche-substrat de 17 mm, optimisés pour obtenir des revêtements homogènes (Figure 11). La décharge était générée et alimentée en APTMS pendant 20 s avant chaque traitement pour purger les tuyaux d'alimentation et obtenir un état stationnaire. Plusieurs balayages consécutifs ont ensuite été effectués sur les substrats pour ajuster le temps de traitement, déposant ainsi le revêtement couche par couche. Immédiatement après le dépôt, les échantillons ont été conservés pendant 24 heures sous vide pour éviter l'oxydation des NH_2 par l'atmosphère. Plusieurs paramètres du plasma, tels que le gaz, la puissance, le débit d'APTMS et le nombre de passages ont été étudiés, comme rapporté dans le Tableau 8. Des fréquences de 80, 140 et 200 kHz ont été appliquées pour contrôler la puissance de la décharge (Figure 11).

Tableau 8 Liste des paramètres étudiés du système de torche plasma à la pression atmosphérique AcXys® Technologies.

Gaz	Flux de précurseur (mL/h)	Fréquence (kHz)	Nombre de passages (Ns)
Air – N_2	3 – 6 – 12	80 – 140 – 200	1 – 2 – 4 – 8

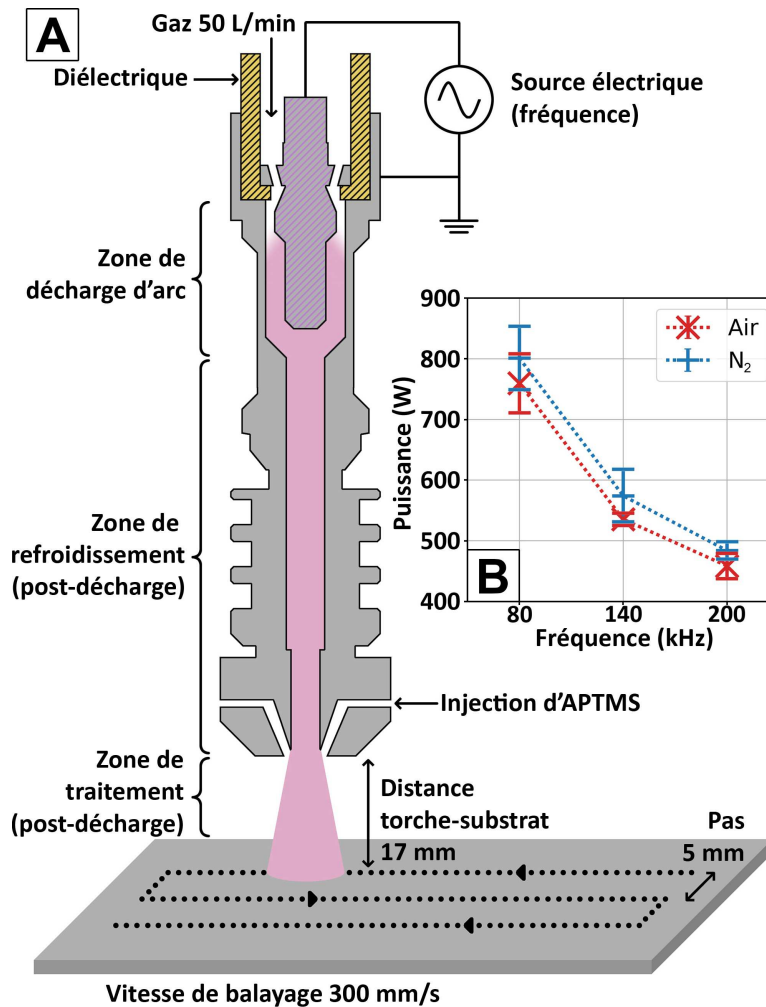


Figure 11 Schéma du système de torche plasma à la pression atmosphérique AcXys® Technologies avec la description des paramètres du procédé : déplacement, débit de gaz, injection du précurseur et alimentation électrique (A). Graphique de la puissance délivrée (W) en fonction de la fréquence appliquée (kHz) pour l'air et le N₂ utilisés comme gaz (B).

2.3.3 Caractérisations chimiques des revêtements

Les revêtements ont été déposés sur des gaufres de silicium et caractérisés par FTIR (série CARY 660, Agilent Technologies) associée à un bloc de réflectance totale atténuée (GladiATR, Pikes Technologies). Les spectres ont été collectés de 400 à 4000 cm⁻¹ avec une résolution de 4 cm⁻¹. Chaque spectre présenté est la moyenne de 32 scans réalisés sur trois points par échantillon et sur trois échantillons différents.

La composition élémentaire de la surface des revêtements a été analysée par XPS (spectromètre Physical Electronics XPS PHI 5600-ci). Les spectres de survol (1200 – 0 eV) ont été acquis à l'aide d'une source standard de rayons X en aluminium (Al K α = 1486,6 eV). Un neutralisateur d'électrons a été utilisé pour compenser les effets de charge et l'énergie de liaison C1s du carbone a été utilisée comme référence (285,0 eV). Les spectres à haute résolution des signaux C1s (280 – 300 eV) et N1s (395 – 415 eV) ont été

collectés avec une anode de magnésium achromatique (Mg K α = 1253,6 eV) sans neutralisateur. Le signal a été déconvolué entre les espèces C=O (288,0 - 288,5 eV), C-O/C-N (286,2 - 286,7 eV) et C-C/C-H/C-Si (285,0 eV) pour C1s, et entre les espèces C-N-R₂ (~399,5 eV) et (C=O)-N-R₂ (~401 eV) pour N1s, avec R = H ou C [158]. Les analyses ont été effectuées sur des surfaces de 0,5 mm² et avec un angle de collecte de 45° par rapport à la normale de la surface.

2.3.4 Caractérisations morphologiques des revêtements

La morphologie et la rugosité des revêtements ont été étudiées par profilométrie optique (Veeco, Wyko NT9100) par interférométrie à balayage vertical, avec une source lumineuse à large bande sur des zones de 434 × 579 μm^2 . L'épaisseur du revêtement a été évaluée en mesurant la hauteur de marches formées en masquant une partie du substrat avec du ruban adhésif pendant le dépôt. Les écarts types ont été calculés à partir de trois mesures par revêtement et sur trois revêtements déposés dans les mêmes conditions. Les analyses ont été effectuées sur les revêtements tels que déposés et sur les revêtements soumis à la méthode de quantification colorimétrique pour évaluer leur stabilité dans les solutions acides et basiques utilisées [246].

2.3.5 Quantification des amines primaires

Trois techniques différentes ont été utilisées pour évaluer les concentrations des NH₂, comme le Tableau 9 le montre. Brièvement, le sel sodique Orange II (OII) (97%, TCI) est une méthode de quantification indirecte utilisée en solution par adsorption puis désorption de sulfonates (SO₃⁻) sur les amines [246]. Les concentrations en OII ont été mesurées par absorption de lumière à 484 nm à l'aide d'un spectromètre Lambda 800 (Perkin Elmer Ltd). La sonde 5-bromosalicylaldehyde (BSA) (98%, Sigma-Aldrich) a été utilisée pour la quantification directe, par greffage en phase vapeur grâce à la forte réactivité des aldéhydes avec les NH₂ [139, 245]. Comme le BSA contient du brome, les concentrations de surface en NH₂ ont été déterminées à partir des concentrations atomiques de brome obtenues avec des survols XPS. Enfin, l'efficacité des groupes fonctionnels NH₂ à agir comme points d'ancrage pour le greffage de molécules a été évaluée par le procédé de PEGylation, consistant à faire réagir les NH₂ avec du methoxypolyethylene glycol 5000 acetic acid N-succinimidyl ester (mPEG-NHS) (5 kDa, Rapp Polymere GmbH) [234].

Pour apprécier les valeurs mesurées, les méthodes OII et BSA ont été appliquées sur des gaufres de silicium greffées d'une monocouche d'APTMS. Ces témoins ont été produits à l'aide d'une méthode sol-gel rapportée par Bilem *et al.* [29]. Une concentration de surface de 4,8 ± 0,8 NH₂/nm² a été mesurée par la

méthode OII, ce qui correspond à la valeur théorique de $4,5 \text{ NH}_2/\text{nm}^2$. Une concentration élémentaire de NH_2 de $4,3 \pm 0,6\%$ a été mesurée par la méthode BSA, pour une concentration atomique d'azote de $8,7 \pm 1,1\%$ avant dérivation.

Tableau 9 Liste et sondes et méthodes utilisées pour évaluer la rétention de NH_2 dans les revêtements.

Nom	Sonde	Méthode	Méthode de caractérisation	NH_2 évaluées	Réf.
OII	Orange II	Immersion	Indirect / UV-visible	Volume du revêtement	[246]
BSA	BSA	Vapeur	Direct / XPS	Surface du revêtement	[139, 245]
PEG	mPEG-NHS	Immersion	Direct / Contact angle and XPS	Surface du revêtement	[234]

2.3.6 PEGylation

La PEGylation des NH_2 a été réalisée en déposant pendant 2 heures une solution aqueuse de 50 mg/mL de mPEG-NHS sur des échantillons revêtus (Tableau 9) [234]. Son efficacité a été évaluée par des mesures dynamiques de l'angle de contact de gouttes d'eau à l'aide d'un analyseur Drop Shape DSA25 (Krüss) avec des mouillages et démouillages cycliques entre 3 et 10 μl . L'effet de la PEGylation sur la surface a été évalué à partir des mesures d'angle de contact avec l'Équation 2 ci-dessous, qui calcule la différence d'angle de contact (ΔCA) entre les revêtements immergés sans (CA_{Coat}) et avec mPEG-NHS (CA_{PEG}) dans les mêmes conditions.

$$\Delta CA = CA_{\text{Coat}} - CA_{\text{PEG}} \quad (\text{Équation 2})$$

2.4 Résultats

Dans les sections suivantes, l'impact de la puissance et du gaz, du débit d'APTMS (Q_{APTMS}), et du temps de traitement (nombre de passages, N_S) sont rapportés séparément. Chaque paramètre a été étudié indépendamment en faisant varier sa valeur à partir de conditions standard fixes (N_2 , $f = 200 \text{ kHz}$, puissance de $484 \pm 8 \text{ W}$, $Q_{\text{APTMS}} = 6 \text{ mL/h}$, $N_S = 2$).

2.4.1 Impact de la puissance et du gaz

2.4.1.1 Caractérisation chimique des revêtements

Comme mentionné précédemment, des dépôts de revêtements ont été effectués avec de l'air ou du N_2 à différentes puissances. Les analyses XPS ont révélé que tous les revêtements obtenus étaient composés de carbone, d'oxygène, de silicium et d'azote, comme prévu, en raison de la composition chimique de l'APTMS (Figure 12). Elles ont montré une diminution des teneurs en carbone et en azote, de 52,6% et 8,6% à 43,6% et 5,3%, respectivement, tandis que les teneurs en oxygène et en silicium ont augmenté avec la puissance, de 24,7% et 13,6% à 36,3% et 17,8%, respectivement. La polymérisation idéale de l'APTMS ($(CH_3O)_3Si-C_3H_6-NH_2$) est obtenue par hydrolyse, suivie de la condensation des $Si-O-CH_3$ en $Si-O-Si$, donnant un polymère silicaté ($O_{3/2}Si-C_3H_6-NH_2$, lorsqu'il est entièrement réticulé). Une telle polymérisation devrait diminuer les teneurs en carbone et en oxygène, passant respectivement de 55% et 27% à 46% et 23%, tandis que les teneurs en silicium et en azote devraient augmenter, passant toutes deux de 9% à 15%. Ainsi, l'évolution des teneurs en carbone et en silicium semble indiquer que la polymérisation est plus efficace à plus forte puissance. Cependant, les quantités d'oxygène et d'azote ne correspondent pas à la réaction de polymérisation attendue. En effet, comme on peut le voir sur la Figure 12, la diminution du pourcentage d'azote est plus importante lorsque la puissance augmente. Les faibles quantités d'azote peuvent être attribuées à la dégradation du précurseur, qui est plus prononcée à une puissance plus élevée [121]. Il est intéressant de noter que dans les spectres XPS haute résolution du $N1s$ (présentés dans l'**Annexe B1**), aucune espèce NO_x n'a été détectée. En fait, les spectres ne montrent que des espèces NH_x , associées aux espèces $C-N-R_2$ et $(C=O)-N-R_2$, avec $R = H$ ou C [158]. L'augmentation de l'oxygène peut être associée à l'oxygène ambiant de l'atmosphère (plasma à l'air libre), qui pourrait interagir avec les espèces présentes dans la décharge plasma [247–249]. En effet, la présence d'oxygène induit une diminution des teneurs en carbone et en azote, tout en augmentant les quantités d'oxygène et de silicium dans le revêtement [250, 251].

Ainsi, sur la base de la littérature et des analyses XPS, il est possible d'affirmer qu'il y a une dégradation progressive de l'APTMS et des revêtements avec la puissance du plasma pour l'air et le N_2 , entre 450 et 837 W. L'évolution des concentrations en carbone, oxygène et silicium peut corroborer la formation de liaisons $Si-O-Si$ et une polymérisation favorisée avec la puissance, mais cette affirmation demande encore à être confirmée. En effet, les teneurs élevées en carbone, inattendues, suggèrent la présence de groupes fonctionnels méthoxy (OCH_3) qui n'ont pas réagi, en particulier pour les puissances les plus faibles. Enfin, les analyses XPS montrent des tendances similaires de l'évolution de la composition du revêtement avec la puissance quel que soit le gaz utilisé : air ou N_2 . Cependant, on peut observer que les revêtements déposés à l'aide de N_2 semblent être légèrement plus oxydés, et avec une quantité moindre de silicium, que ceux obtenus à l'air.

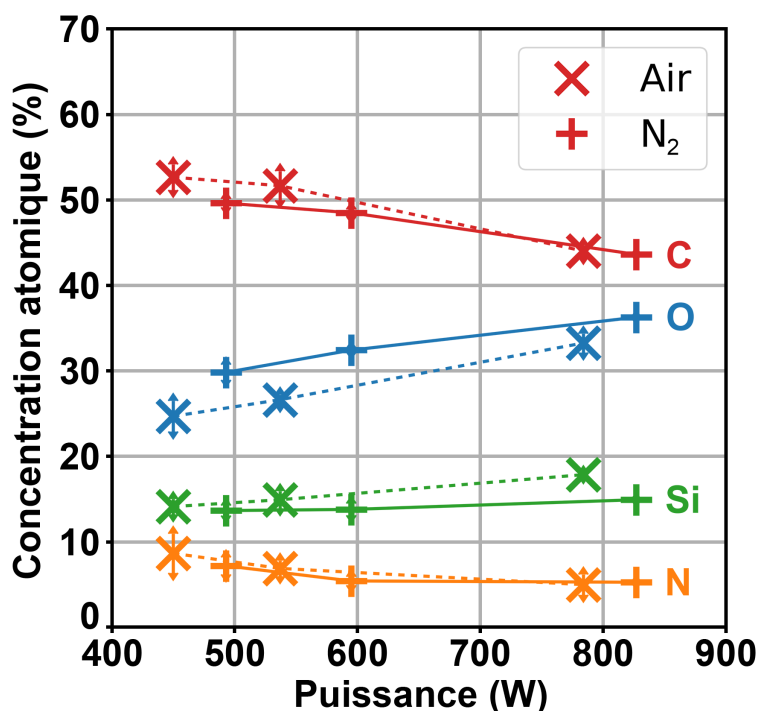


Figure 12 Concentrations atomiques (%) de carbone (rouge), d'oxygène (bleu), de silicium (vert) et d'azote (orange) à la surface des revêtements déposés avec de l'air (x, courbes pointillées) et du N₂ (+, courbes pleines), en fonction de la puissance (W), obtenues par des survols de spectroscopie photoélectronique à rayons X (XPS).

Les analyses FTIR, qui permettent une caractérisation plus profonde que l'XPS (1 μm contre 5 nm), ont été réalisées sur des revêtements déposés avec de l'air à 450 W et du N₂ à 493 W (Figure 13). Les résultats FTIR ne montrent pas de différences significatives de la composition du revêtement pour l'air et le N₂. L'identification des pics a été réalisée à partir d'études FTIR précédentes sur l'APTMS et d'autres précurseurs à base de silane [158, 242, 252–254]. Elle a révélé la présence des liaisons chimiques attendues pour l'APTMS : CH₂ et CH₃ (2840 et 2930 cm⁻¹), C-N (1300 cm⁻¹), Si-C (720-830 cm⁻¹) et N-H (1650 et 2800-3600 cm⁻¹), ce qui confirme le dépôt du précurseur. De plus, la présence de liaisons inattendues : Si-CH₃ (1265 cm⁻¹), Si-OH (850-940 cm⁻¹), et O-H (2800-3600 cm⁻¹), soutient l'hypothèse de la dégradation partielle de la structure du précurseur. Il convient de noter que les contributions associées aux elongations N-H et O-H (2800-3600 cm⁻¹) se chevauchent. Enfin, la présence de liaisons Si-O-Si (1030 et 1180 cm⁻¹) confirme la polymérisation de l'APTMS, par condensation. Cependant, les liaisons Si-O-C (1080 cm⁻¹) des groupes fonctionnels méthoxy qui n'ont pas réagi ne sont pas facilement séparables des liaisons Si-O-Si (1030 et 1180 cm⁻¹). Bien que les spectres obtenus soient plus proches de l'APTMS polymérisé que de l'APTMS pur, un épaulement est observé sur le pic principal Si-O-Si (1030 cm⁻¹), ce qui suggère une polymérisation incomplète du précurseur.

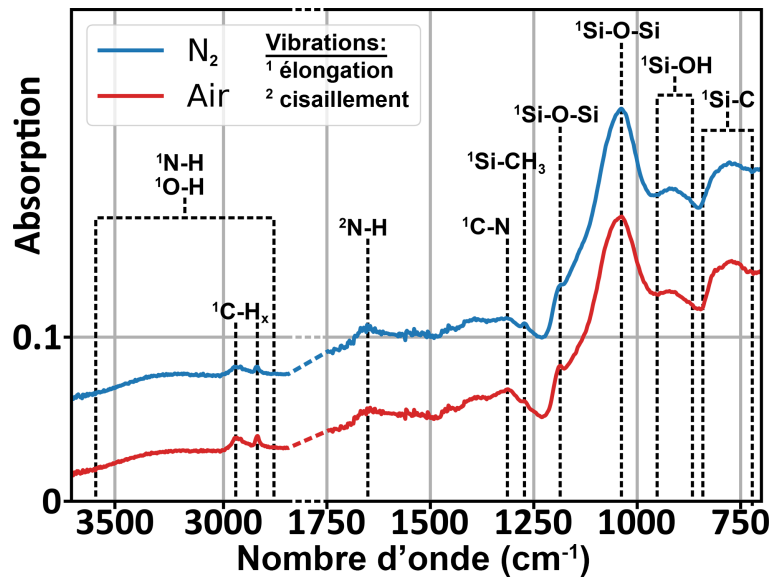


Figure 13 Spectres infrarouges à transformée de Fourier (FTIR) de revêtements déposés avec de l'air à 450 W et du N₂ à 493 W, sur des gaufres de silicium, avec identification des principaux pics.

2.4.1.2 Caractérisation morphologique des revêtements et contrôle de la température

La morphologie des revêtements a été observée par profilométrie optique (Figure 14B), et leur rugosité de surface a été évaluée (Figure 14A). Pour l'air et le N₂, la rugosité de surface des revêtements diminue drastiquement avec la puissance, de 60 à 10 nm, et se stabilise à environ 10 nm, à partir de la deuxième mesure (530 W avec l'air, 590 W avec le N₂). Pour les puissances les plus faibles (446 W avec l'air, 519 W avec le N₂), des aspérités ont pu être observées sur la surface, alors que les revêtements déposés avec des puissances plus élevées étaient lisses et homogènes (Figure 14B). Comme les caractérisations chimiques précédentes ont révélé que les revêtements étaient principalement composés d'APTMS polymérisé, ces aspérités peuvent être associées à de l'APTMS qui s'est déposé sous la forme de gouttelettes sur le substrat. L'observation et la mesure de la rugosité de surface des revêtements ont également été réalisées après l'application de la méthode OII, afin de contrôler la stabilité du revêtement pendant cette étape de quantification, qui inclut des immersions dans des solutions aqueuses acides et basiques [246]. Il apparaît que la morphologie du revêtement (Figure 14B) ainsi que la rugosité de la surface (Figure 14A) ne sont pas impactées par l'utilisation de la méthode OII. Les revêtements déposés sont donc stables en milieu aqueux, qu'il soit acide ou basique, ce qui suggère que les gouttelettes observées sur le substrat sont composées d'APTMS polymérisé.

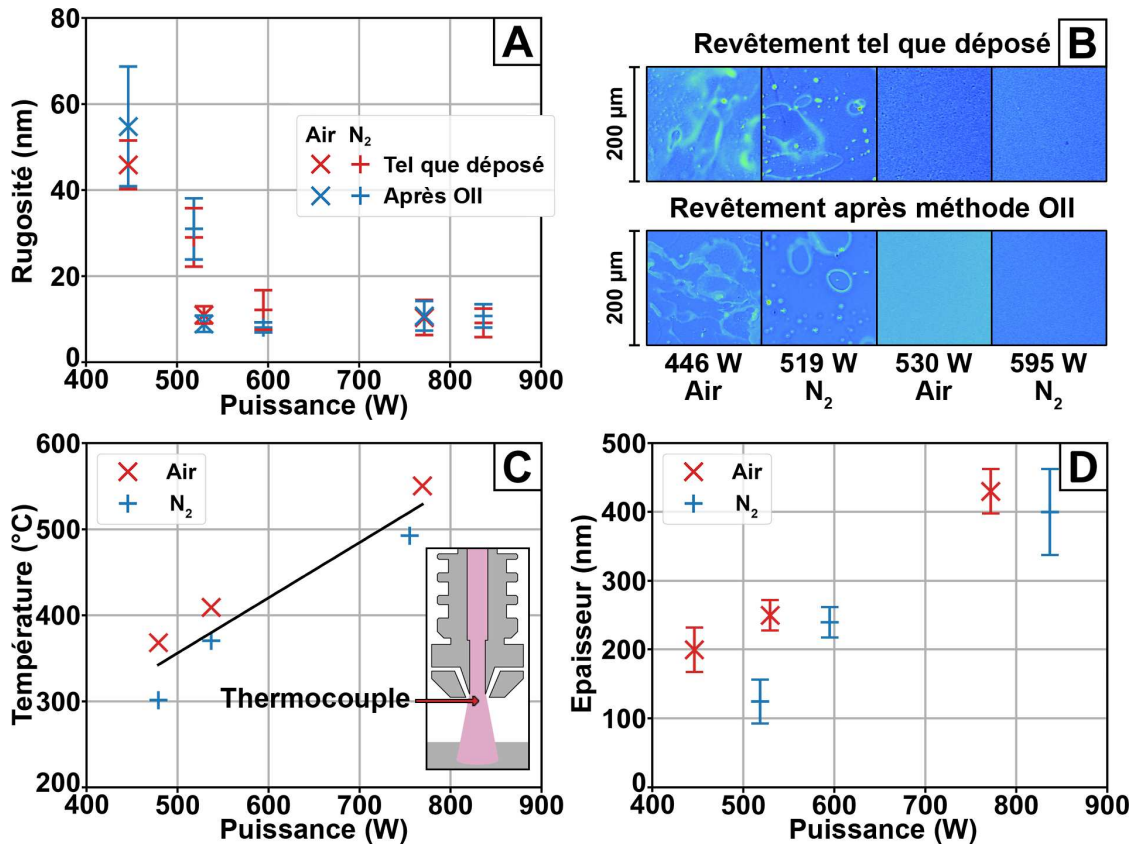


Figure 14 Évolution de la rugosité moyenne de la surface (A), et exemples d'images (B), des revêtements tels que déposés et après utilisation de la méthode au sel sodique Orange II (OII) obtenues par profilométrie optique en fonction de la puissance et du gaz. Température mesurée dans le gaz à la sortie immédiate de la buse de la torche plasma à la pression atmosphérique (APPJ) en fonction de la puissance et du gaz (C). Évolution de l'épaisseur des revêtements évaluée par profilométrie optique en fonction de la puissance et du gaz (D). Conditions standard ($Q_{APTMS} = 6 \text{ mL/h}$, $N_S = 2$).

Pour étudier la présence des gouttelettes polymérisées, la température du gaz a été mesurée à la sortie immédiate de la buse de l'APPJ à l'aide d'un thermocouple de type K (RS Pro) (Figure 14C). Comme la décharge était générée à partir d'une APPJ à arc, la température du gaz a augmenté de plusieurs centaines de degrés par rapport à la température ambiante. Cependant, l'utilisation de la configuration de la post-décharge permet toujours le traitement de substrats sensibles, par conséquent cette APPJ est généralement considérée comme une technologie de plasma froid [95, 115, 116]. Pour les deux gaz, la température a augmenté de manière linéaire avec la puissance, ce qui était attendu car la puissance du plasma est principalement transformée en puissance thermique dans la post-décharge [255]. La température d'ébullition de l'APTMS étant de 194°C (fiche technique du fournisseur), les températures étaient suffisamment élevées pour vaporiser le précurseur. Cependant, des gouttelettes peuvent encore être observées sur le substrat de verre jusqu'à 368°C avec de l'air à 479 W (Figure 14B). Comme le précurseur liquide était directement injecté au-dessus de la surface, il est possible qu'il n'ait pas été complètement évaporé lors du dépôt, malgré une température du gaz supérieure à sa température d'ébullition. Ce comportement peut être observé lorsque les liquides sont directement nébulisés par la post-décharge des APPJ. Il semble dépendre fortement de la nature du précurseur, mais nécessite encore des

recherches pour être compris [158, 256]. Cela dit, l'augmentation de la température du gaz a favorisé la vaporisation, ce qui explique la diminution de la taille des gouttelettes d'APTMS avec la puissance et la formation de revêtements lisses et homogènes. On observe que l'utilisation de N₂ induit des températures plus basses que l'air, aux mêmes puissances. Cela peut s'expliquer par la production exothermique d'espèces de NO dans l'air [127]. Cependant, comme pour les caractérisations chimiques, la morphologie des revêtements semble suivre une tendance en fonction de la puissance qui est indépendante du gaz utilisé, l'air ou le N₂ (Figure 14).

L'épaisseur des revêtements a été évaluée par profilométrie optique (Figure 14D). Pour l'air et le N₂, l'épaisseur du revêtement augmente avec la puissance, passant de 200 et 130 nm à 430 et 400 nm pour l'air et le N₂, respectivement. Cette évolution est corrélée avec la température du gaz et est en accord avec le facteur de Yasuda (W/FM), qui prédit qu'une puissance plus élevée permet de polymériser plus de précurseurs, ce qui augmente la vitesse de dépôt [120].

2.4.1.3 Quantification des amines primaires et efficacité de la PEGylation

Les concentrations de NH₂ à la surface des revêtements déposés à différentes puissances, avec de l'air ou du N₂, ont été évaluées par les méthodes OII et BSA, décrites dans la partie Matériels et Méthodes (Figure 15A,B). Pour l'air et le N₂, les concentrations de NH₂, évaluées par la méthode BSA, diminuent avec l'augmentation de la puissance (Figure 15B). Par exemple, avec l'air, la concentration maximale obtenue est de $3,3 \pm 0,9\%$, à 450 W, tandis qu'elle diminue à $0,1 \pm 0,2\%$, à 827 W. Il est intéressant de noter que les concentrations de NH₂ obtenues avec le N₂ sont systématiquement plus faibles que celles obtenues avec l'air, à puissance similaire. Ces tendances ont également été observées lorsque les concentrations en NH₂ ont été mesurées par la méthode OII (Figure 15A), avec des différences légèrement moins importantes entre l'air et le N₂. Les concentrations mesurées par la méthode OII sont toutes supérieures à 50 NH₂/nm², atteignant un maximum de 150 NH₂/nm², dans l'air à la plus faible puissance. Des concentrations élevées sont obtenues parce que la méthode OII est une mesure en volume, contrairement à la méthode BSA qui évalue les NH₂ de la surface du revêtement (environ 5 nm de profondeur). Cela dit, la diminution de la concentration en NH₂ avec la puissance, quel que soit le gaz utilisé, corrobore les résultats des analyses XPS et FTIR précédentes, à savoir qu'il y a une dégradation progressive du précurseur avec la puissance. De plus, indépendamment de la méthode de quantification des amines utilisée, la rétention des NH₂ semble être légèrement améliorée en utilisant l'air par rapport au N₂, à puissance similaire.

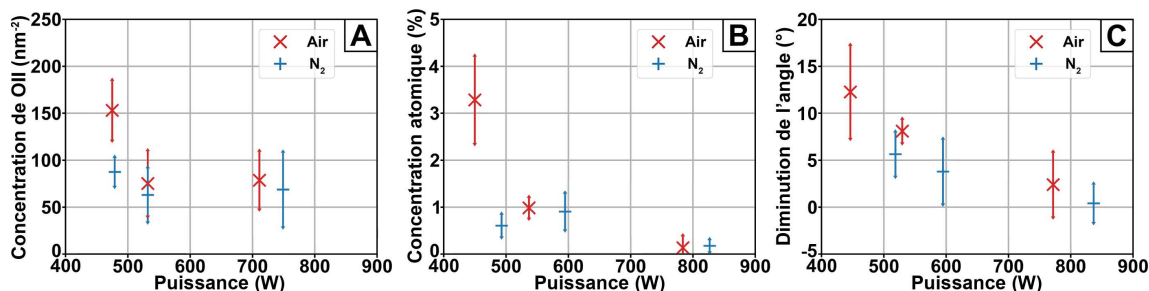


Figure 15 Évolutions de la concentration surfacique d'Orange II (OII) déterminée par la méthode OII (A), de la concentration atomique de NH₂ déterminée par la méthode BSA (b), et de la diminution des angles de contact avec la PEGylation (C) de la surface des revêtements en fonction de la puissance (W) et du gaz utilisé, de l'air ou du N₂, dans les conditions standard (Q_{APTMS} = 6 mL/h, N_S = 2). Abréviation : BSA, 5-bromosalicylaldéhyde.

Le dernier test s'est concentré sur l'évaluation de la capacité des revêtements à ancrer des molécules, ici le PEG, grâce aux NH₂ présents sur la surface du revêtement. Une fois la PEGylation effectuée, l'efficacité du greffage a été évaluée par des mesures d'angle de contact. Les chaînes de PEG étant connues pour augmenter la mouillabilité des surfaces, la PEGylation devrait entraîner une diminution de l'angle de contact (ΔCA) par rapport à la surface initiale. Le ΔCA diminue avec la puissance pour l'air et le N₂ : de $12 \pm 5^\circ$ à $2,4 \pm 3,4^\circ$ pour l'air et de $5,7 \pm 2,3^\circ$ à $0,4 \pm 2,0^\circ$ pour le N₂ (Figure 15C). Ainsi, pour les deux gaz, la PEGylation semble être plus efficace pour les puissances les plus faibles (446 W et 519 W pour l'air et le N₂, respectivement) et inefficace pour les puissances les plus élevées (772 W pour l'air et 837 W pour le N₂). Une fois de plus, l'efficacité de la PEGylation a suivi les mêmes tendances que les précédentes, ce qui signifie que les revêtements déposés à l'air et au N₂ présentent des courbes similaires avec la puissance, toujours avec une efficacité légèrement améliorée à l'air.

Même si une augmentation de l'hydrophilie de la surface après la PEGylation a été observée, la présence des chaînes de PEG a été confirmée par des analyses XPS haute résolution du C1s (Figure 16). Il convient de noter que seuls les revêtements PEGylés déposés dans les conditions de puissance les plus extrêmes, air à 446 W et N₂ à 837 W, ont été analysés. Ces conditions ont donné les plus fortes ($3,3 \pm 0,9\%$) et les plus faibles concentrations de NH₂ ($0,1 \pm 0,1\%$), selon la méthode BSA. Le spectre du C1s du revêtement tel que déposé (Figure 16A) avec de l'air à 446 W montre différents pics avec des proportions proches de celles de l'APTMS polymérisé idéalement (67% C-C/C-H/C-Si et 33% C-N). Cependant, un pic à 288,1 eV, attribué aux espèces C=O, est détecté, avec une contribution qui atteint 5,5%. Ce pic peut être associé à la légère dégradation de la structure de l'APTMS pendant le procédé de dépôt. De plus, sa quantité augmente jusqu'à 8,7% pour la puissance la plus élevée de 837 W (Figure 16B), tandis que les autres bandes caractéristiques de l'APTMS polymérisé diminuent. Ces observations sont en accord avec les résultats précédents et fournissent également des preuves de la dégradation de l'APTMS.

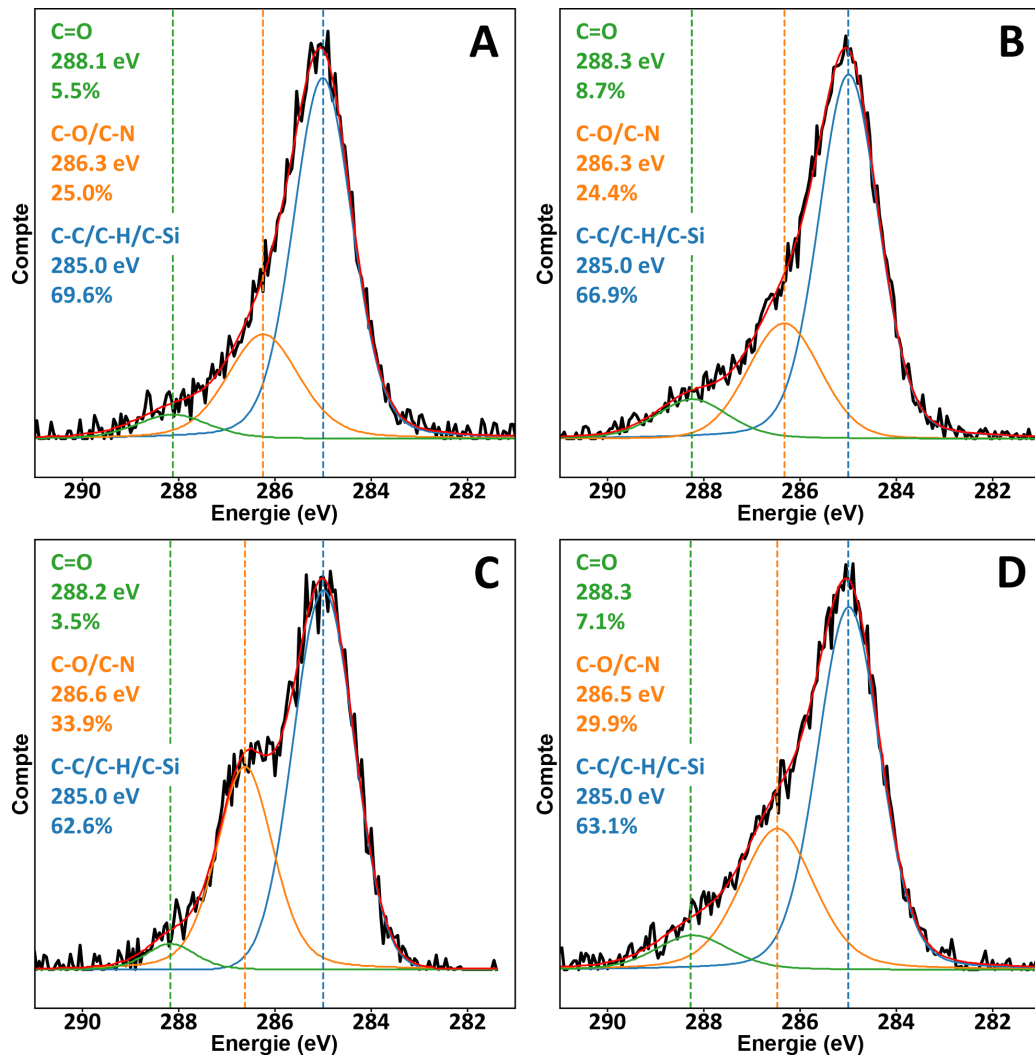


Figure 16 Déconvolution des spectres photoélectroniques à rayons X (XPS) à haute résolution de revêtements déposés avec de l'air à 446 W avant (A) et après PEGylation (C), et avec du N₂ à 837 W avant (B) et après PEGylation (D), dans les conditions standard ($Q_{\text{APTMS}} = 6 \text{ mL/h}$, $N_S = 2$).

Après PEGylation, dans les deux conditions, une augmentation de la contribution du pic C-O/C-N est remarquée (Figure 16C,D), ce qui est associé au greffage du PEG sur la surface (C-O de la structure chimique du PEG). Il est également intéressant de noter que ce pic est décalé vers une énergie de liaison plus élevée, de 286 à 286,5 eV, en raison d'une augmentation de la proportion de C-O parmi les espèces C-O/C-N. Cet épaulement et ce déplacement du PEG sont, comme attendu, plus prononcés sur l'échantillon déposé avec de l'air à 446 W (Figure 16B) qu'avec du N₂ à 837 W (Figure 16D). En effet, il a été montré que davantage de groupements NH₂ sont disponibles sur les échantillons déposés à plus faible puissance (Figure 15A,B). De plus, l'efficacité de la PEGylation, qui a été évaluée à partir des spectres C1s, est en accord avec les changements de mouillabilité de la surface (Figure 15C). Ainsi, une augmentation du nombre de chaînes de PEG greffées conduit bien à une plus grande diminution de l'angle de contact.

2.4.2 Impact du flux de précurseur

L'impact du flux d'APTMS sur la morphologie et la rugosité des revêtements a été étudié à 3, 6 et 12 mL/h dans les conditions standard (N_2 , $f = 200$ kHz, puissance de $484 \text{ W} \pm 8 \text{ W}$, $N_s = 2$), et est illustré dans la Figure 17. La rugosité de la surface du revêtement tel que déposé augmente avec le débit d'APTMS (Figure 17A). Cette augmentation de la rugosité peut être corrélée avec l'émergence de gouttelettes sur les images de profilométrie optique (Figure 17B). Comme le débit d'APTMS ne devrait pas impacter de manière significative les températures du procédé, contrairement à la puissance, la formation de gouttelettes peut être associée à une plus grande quantité d'APTMS par volume de gaz. L'APTMS s'évapore moins efficacement pour des débits plus élevés, ce qui conduit à des revêtements moins homogènes.

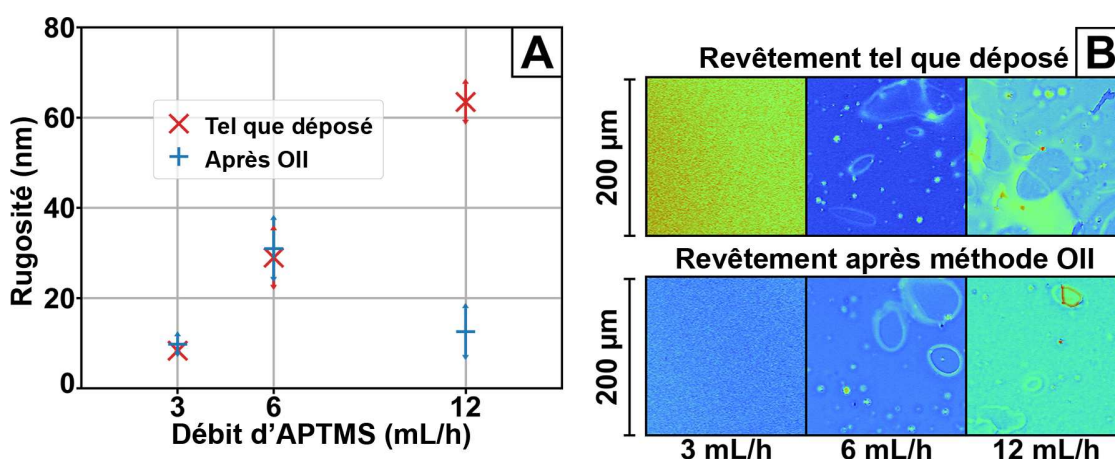


Figure 17 Évolution de la rugosité moyenne de surface (A), et exemples d'images (B) des revêtements tels que déposés et après utilisation de la méthode au sel de sodium Orange II (OII) obtenus par profilométrie optique en fonction du flux APTMS, dans les conditions standard (N_2 , $f = 200$ kHz, puissance de $484 \text{ W} \pm 8 \text{ W}$, $N_s = 2$).

La rugosité des revêtements déposés avec un débit de 12 mL/h d'APTMS diminue après l'utilisation de la méthode OII, tandis qu'elle reste constante pour les autres débits (Figure 17A). Cette diminution peut être corrélée avec l'élimination des gouttelettes d'APTMS de la surface, comme on peut le voir sur la Figure 17B. Ce résultat suggère que les revêtements déposés avec $Q_{\text{APTMS}} = 12 \text{ mL/h}$ sont instables dans les solutions aqueuses utilisées avec la méthode OII.

L'évolution de la concentration des NH_2 en fonction du débit d'APTMS semble dépendre de la méthode de quantification utilisée, OII ou BSA (Figure 18A,B). En effet, la concentration de surface des NH_2 estimée par la méthode BSA augmente avec le débit du précurseur, tandis que celle estimée par la méthode OII augmente puis diminue. Selon la méthode BSA, la concentration de surface des NH_2 augmente de

$0,1 \pm 0,2\%$, pour 3 mL/h, à $1,1 \pm 0,6\%$, pour 12 mL/h, ce qui est en accord avec le facteur de Yasuda (W/FM). En effet, il prédit une rétention plus importante des NH_2 , et une dégradation entravée, pour un débit plus élevé d'APTMS, en raison d'une diminution de la quantité d'énergie disponible par molécule de précurseur. Dans le cas de la méthode OII, l'augmentation du débit d'APTMS, de 3 à 6 mL/h, conduit à une concentration plus élevée de NH_2 , de $34 \pm 20 \text{ NH}_2/\text{nm}^2$ à $88 \pm 15 \text{ NH}_2/\text{nm}^2$ (Figure 18A), ce qui est en accord avec la méthode BSA. Cependant, au débit le plus élevé étudié, 12 mL/h, la concentration en amines estimée par la méthode OII diminue (Figure 18A), tandis qu'elle augmentait pour la méthode BSA (Figure 18B). Ceci est corrélé à l'élimination de l'APTMS de la surface, en raison de l'instabilité des revêtements déposés avec $Q_{\text{APTMS}} = 12 \text{ mL/h}$, ce qui conduit ainsi à une concentration en OII plus faible que prévu (Figure 18B). La PEGylation n'a pas été réalisée sur cet échantillon car elle nécessite une immersion dans des solutions aqueuses.

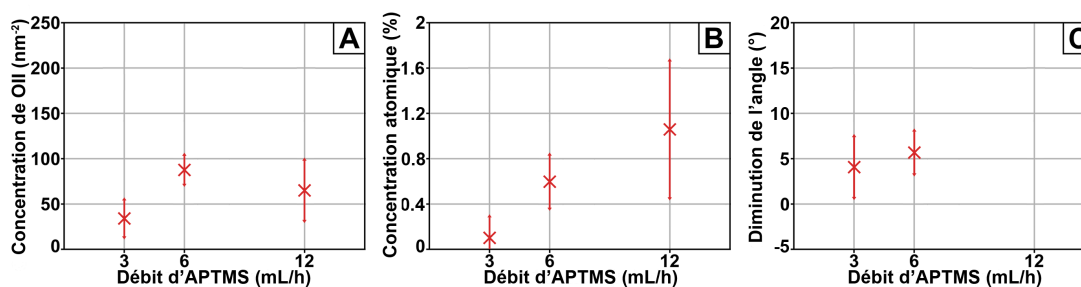


Figure 18 Évolution de la concentration surfacique d'Orange II (OII) déterminée par la méthode OII (A), de la concentration atomique de NH_2 déterminée par la méthode BSA (B), et de la diminution des angles de contact avec la PEGylation (C) de la surface des revêtements en fonction du débit d'APTMS (mL/h), dans les conditions standard (N_2 , $f = 200 \text{ kHz}$, puissance de $484 \text{ W} \pm 8 \text{ W}$, $N_s = 2$). Abréviation : BSA, 5-bromosalicylaldéhyde.

L'efficacité de la PEGylation, évaluée à l'aide du paramètre ΔCA , ne montre aucune différence significative entre les revêtements déposés avec un débit d'APTMS de 3 et 6 mL/h : $4,1 \pm 3,3^\circ$ et $5,7 \pm 2,3^\circ$, respectivement (Figure 18B). Ces valeurs proches n'étaient pas attendues car des concentrations de NH_2 plus élevées ont été mesurées avec un débit d'APTMS plus important en utilisant les deux méthodes de quantification.

2.4.3 Impact du temps de traitement

L'effet du temps de traitement a été étudié en effectuant 1, 2, 4 ou 8 passages sur le substrat dans les conditions standard (N_2 , $f = 200 \text{ kHz}$, puissance de $484 \text{ W} \pm 8 \text{ W}$, $Q_{\text{APTMS}} = 6 \text{ mL/h}$). Le revêtement a ainsi été déposé couche par couche, et la rugosité et la morphologie des revêtements ont été évaluées par profilométrie optique (Figure 19). La rugosité de surface des revêtements augmente avec le nombre de

passages (Figure 19A). Selon les images de profilométrie optique, l'augmentation de la rugosité de surface est due à la présence d'un nombre accru de gouttelettes d'APTMS sur la surface (Figure 19B). Cependant, la rugosité de la surface et le nombre de gouttelettes sur la surface ont tendance à se stabiliser progressivement après 4 et 8 passages (Figure 19A,B).

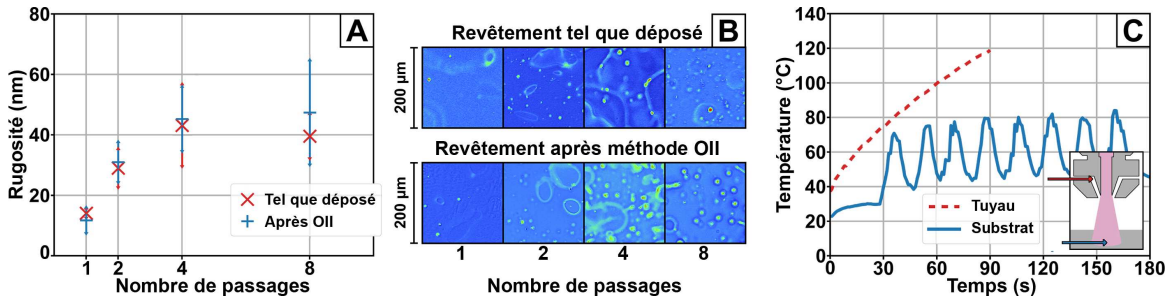


Figure 19 Évolution de la rugosité moyenne de la surface (A), et exemples d'images (B), des revêtements tels que déposés et après utilisation de la méthode au sel sodique Orange II (OII) obtenues par profilométrie optique en fonction du nombre de passages. Température sur le substrat (courbe bleue pleine) et dans les tuyaux d'injection de l'APTMS (courbe rouge pointillée) en fonction du temps (C). Conditions standards (N_2 , $f = 200$ kHz, puissance de 484 W \pm 8 W, $Q_{APTMS} = 6$ mL/h).

En plus de l'impact de la puissance sur les revêtements, le temps de traitement peut impacter la température de l'échantillon et des tuyaux d'injection, et donc la morphologie et la composition du revêtement. Ces températures ont donc été mesurées, et les données sont présentées dans la Figure 19C. La température du gaz sortant de l'APPJ était constante pendant le traitement ($T = 301 \pm 3^\circ\text{C}$, Figure 14C). Le suivi de la température à la surface du substrat révèle des oscillations périodiques, qui correspondent aux différents passages de l'APPJ au-dessus du substrat (Figure 19C). La température de la surface du substrat, et donc du revêtement, n'évolue pas particulièrement au cours des différents passages, avec un pic de température passant de $70,8^\circ\text{C}$, pour le premier passage, à $84,0^\circ\text{C}$, pour le huitième. En revanche, la température dans les tuyaux d'injection a considérablement augmenté avec le temps. En effet, les tuyaux font partie du corps de l'APPJ, qui est directement en contact avec la décharge à arc. Par conséquent, avec des temps de traitement plus longs, les tuyaux sont progressivement chauffés, ce qui augmente la température de l'APTMS injecté dans l'APPJ. Ceci devrait favoriser son évaporation une fois injecté dans la décharge, engendrant un dépôt de revêtements plus homogènes, comme observé précédemment avec l'augmentation de la puissance (Figure 14), et expliquant la stabilisation de la rugosité de surface dans les derniers passages.

L'augmentation du nombre de passages augmente la concentration en NH_2 mesurée par la méthode OII (Figure 20A), ce qui s'explique par une augmentation de la quantité totale d'APTMS déposée, donc de NH_2

dans le volume du revêtement avec les couches supplémentaires déposées. D'autre part, la concentration atomique de NH_2 en surface, estimée par la méthode BSA, diminue avec le nombre de passages (Figure 20B). Puisque cette méthode n'évalue que les NH_2 dans les premiers 5 nm, c'est-à-dire dans les dernières couches déposées, cette diminution pourrait être associée à la dégradation des précurseurs due au temps de dépôt plus long.

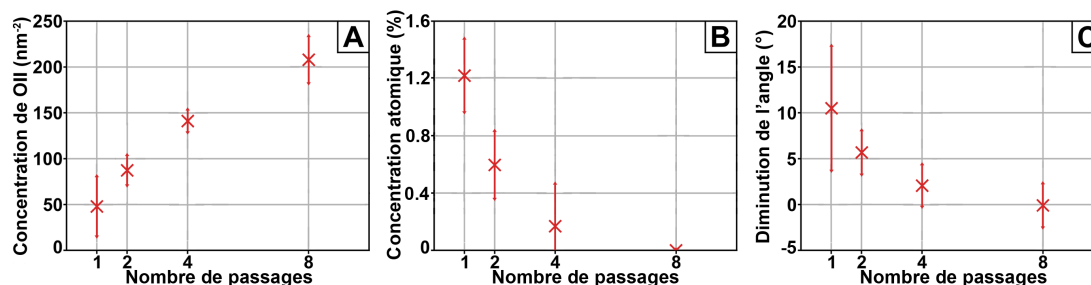


Figure 20 Évolution de la concentration surfacique d'Orange II (OII) déterminée par la méthode OII (A), de la concentration atomique de NH_2 déterminée par la méthode BSA (B), et de la diminution des angles de contact avec la PEGylation (C) de la surface des revêtements en fonction du nombre de passages, dans les conditions standard (N_2 , $f = 200$ kHz, puissance de $484 \text{ W} \pm 8 \text{ W}$, $Q_{\text{APTMS}} = 6 \text{ mL/h}$). Abréviations : BSA, 5-bromosalicylaldéhyde.

Concernant l'impact sur la PEGylation, le ΔCA diminue avec le nombre de passages, passant de $10,5 \pm 6,7^\circ$, pour le premier passage, à $-0,1 \pm 2,3^\circ$, pour le huitième (Figure 20C). Par conséquent, la PEGylation est plus efficace pour des traitements plus courts, car la concentration de surface des NH_2 est alors plus élevée (Figure 20B). De plus, la tendance montrée par ΔCA suit la même que celle de la concentration de surface des NH_2 mesurée par la méthode BSA (Figure 20B,C), ce qui confirme que le PEG réagit uniquement avec les NH_2 sur la surface.

2.5 Discussion

2.5.1 Effets du gaz et de la puissance

Pour des puissances comparables, les revêtements déposés avec de l'air et du N_2 présentaient une composition (Figure 13), une morphologie (Figure 14A) et une rugosité (Figure 14B) similaires. De plus, leur composition atomique de surface (Figure 12), leur rétention de NH_2 (Figure 15A,B) et l'efficacité de leur PEGylation (Figure 15C) ont montré les mêmes tendances d'évolution avec la puissance. Il est possible que la nature du gaz utilisé ait peu d'impact en raison de la présence de l'atmosphère lors du dépôt à l'air libre, ce qui engendre des revêtements similaires pour des puissances similaires. Cependant, il a été observé que les revêtements déposés avec du N_2 sont légèrement plus oxydés (Figure 12), ont une plus faible

rétenion de NH_2 (Figure 15A,B) et une PEGylation moins efficace (Figure 15C), par rapport à ceux déposés avec de l'air. Globalement, les analyses ont systématiquement montré une meilleure préservation des fonctions de l'APTMS, et donc une meilleure rétenion des NH_2 , avec l'air. Ceci est particulièrement évident avec la méthode BSA qui a estimé une concentration de surface des NH_2 de $3,3 \pm 0,9$ % pour l'air, à 450 W, contre seulement $0,6 \pm 0,2$ % pour le N_2 , à 493 W.

Cela dit, une dégradation et une polymérisation progressives de l'APTMS ont été observées pour les deux gaz avec l'augmentation de la puissance, comme le montrent (i) la diminution des proportions de carbone et d'azote et l'augmentation des proportions d'oxygène et de silicium (Figure 12), (ii) la diminution de la rétenion de NH_2 (Figure 15A,B), et (iii) la diminution des chaînes de PEG greffées (Figure 15C). Ainsi, la meilleure rétenion de NH_2 a été obtenue pour la puissance la plus faible étudiée (450 W) avec une concentration atomique de $3,3 \pm 0,9\%$. Par comparaison avec la méthode sol-gel, une concentration approximative de $3,7 \pm 1,3 \text{ NH}_2/\text{nm}^2$ peut être estimée, ce qui suggère la rétenion de la majorité des NH_2 sur la surface. Par conséquent, la puissance pourrait être réduite pour limiter la dégradation de l'APTMS et augmenter la concentration des NH_2 . Cependant, la diminution de la puissance peut également conduire à des revêtements mal polymérisés. En effet, il a été observé qu'ils ne polymérisaient pas parfaitement à la puissance la plus faible (Figure 12 et Figure 13). Si une attention particulière a été portée à la puissance, la dégradation et la polymérisation sont, en pratique, plutôt liées au paramètre de Yasuda (W/FM), qui considère le rapport de la puissance sur le débit d'APTMS. Dans ce contexte, une augmentation du flux d'APTMS induirait également une plus grande rétenion de NH_2 . Cependant, malgré des quantités de NH_2 plus élevées avec un débit de $Q_{\text{APTMS}} = 12\text{mL/h}$, évaluées par la méthode BSA, le revêtement était instable, (Figure 17), ce qui signifie que la polymérisation n'était pas assez efficace. Ceci est corroboré par l'augmentation de l'épaisseur du revêtement avec la puissance, ce qui est caractéristique d'une polymérisation déficiente en puissance, c'est-à-dire qui ne polymérise pas tous les précurseurs [120]. Par conséquent, un compromis doit être fait pour obtenir des revêtements stables avec une forte rétenion de NH_2 .

2.5.2 Effet de l'évaporation du précurseur

L'évaporation de l'APTMS a été renforcée par la puissance en raison de la température plus élevée de la décharge sortant de l'APPJ (Figure 14), ce qui impacte fortement la morphologie du revêtement. En effet, les revêtements sont principalement composés de gouttelettes à faible puissance, tandis qu'à forte puissance ils apparaissent lisses et homogènes. L'impact de l'évaporation des précurseurs a également été mis en évidence à partir du débit d'APTMS. En effet, en diminuant le débit d'APTMS, des revêtements lisses et homogènes ont été obtenus, alors que la présence de gouttelettes a été observée à un débit plus élevé

(Figure 17), ce qui signifie que l'évaporation de l'APTMS est meilleure à faible débit. En ce qui concerne l'effet du temps de traitement, l'échauffement progressif de l'APTMS dans les tuyaux a progressivement augmenté son évaporation avec le temps (Figure 19). Pour tous ces paramètres, une plus grande rétention de NH_2 est corrélée au dépôt d'APTMS sous la forme de gouttelettes sur le substrat, alors que les revêtements lisses et homogènes ont montré des rétentions plus faibles. En effet, il a été démontré que dans les procédés plasma assistés par aérosol impliquant l'injection du précurseur sous la forme de gouttelettes dans la décharge, la dégradation du précurseur est limitée [229]. Ceci est d'abord, dû à la grande quantité locale de précurseur, ce qui diminue le facteur de Yasuda (W/FM), mais également à la protection des groupes fonctionnels à l'intérieur des gouttelettes contre les espèces réactives. Cela suggère que la rétention la plus élevée a été obtenue en protégeant les NH_2 à l'intérieur des gouttelettes de précurseur, ce qui pourrait être stimulé en réduisant l'évaporation du précurseur dans la décharge.

Par conséquent, la rétention de NH_2 la plus élevée est associée aux revêtements rugueux créés principalement par les gouttelettes d'APTMS. Outre l'aspect morphologique du revêtement et sa forte rugosité, la présence de gouttelettes dispersées peut également induire des inhomogénéités en termes de composition chimique et de rétention des NH_2 . En effet, la structure de l'APTMS serait mieux préservée sur les gouttelettes qu'entre celles-ci, où le revêtement a été déposé à partir de l'absorption du précurseur évaporé. Ce phénomène expliquerait pourquoi le revêtement est encore visible sur les analyses XPS après PEGylation (Figure 16C), malgré la forte rétention de NH_2 et l'efficacité du greffage. La meilleure concentration de NH_2 avec des revêtements lisses a été obtenue avec l'air à 532 W, et a été estimée à $1,0 \pm 0,2\%$, avec la méthode BSA, et $75 \pm 34 \text{ NH}_2/\text{nm}^2$, avec la méthode OII. Il convient de noter que cette concentration reste intéressante pour la plupart des applications, comme cela a été démontré avec la PEGylation. En résumé, un compromis doit être trouvé entre la morphologie du revêtement et la concentration en NH_2 souhaitée, en fonction de l'application visée.

2.5.3 Optimisation du procédé

Comme mentionné précédemment, la diminution du facteur de Yasuda (W/FM) pourrait aider à réduire la dégradation. En réduisant à la fois la puissance et le débit de précurseur, il devrait donc être possible d'augmenter la rétention des NH_2 tout en améliorant l'évaporation de l'APTMS, conduisant à des revêtements lisses, homogènes et stables. Pour diminuer la puissance, des gaz à faible tension de claquage, comme l'argon ou l'hélium, ainsi qu'un mode pulsé peuvent être utilisés. Différentes méthodes d'injection de l'APTMS dans la post-décharge pourraient également impacter la rétention de NH_2 , par exemple, en utilisant une pré-évaporation ou une pulvérisation plasma. Par ailleurs, il a été démontré que des traitements plus courts empêchent l'évaporation de l'APTMS et augmentent ainsi la rétention de NH_2 .

(Figure 17 et Figure 18). Dans ce contexte, il n'est pas nécessaire d'effectuer plus d'un passage pour induire des NH_2 sur la surface. Un temps de traitement court permet également d'éviter le l'échauffement du précurseur dans les tuyaux d'injection. Le contrôle de la température des tuyaux, par exemple avec l'ajout d'un système de refroidissement, limiterait grandement ce problème et permettrait un meilleur contrôle de l'évaporation de l'APTMS. Enfin, la vitesse de balayage a été fixée au cours de cette étude. Cependant, changer cette vitesse représenterait également une méthode pour moduler la rugosité de surface et maintenir la même rétention de NH_2 . En conclusion, une APPJ refroidie et qui effectue un balayage à haute vitesse pourrait augmenter la rétention de NH_2 . De plus, il serait bénéfique de diminuer le débit de précurseur et, encore plus, la puissance pour réduire le facteur de Yasuda tout en augmentant l'évaporation pour promouvoir des revêtements plus homogènes.

2.6 Conclusion du chapitre

Dans cette étude, l'APPJ à arc à l'air libre a été utilisé pour déposer directement de l'APTMS sur du verre afin d'en fonctionnaliser la surface avec des NH_2 . Les concentrations surfaciques de NH_2 ont été évaluées à l'aide d'une sonde colorimétrique avec des analyses UV-visible et d'une sonde chimique avec des analyses XPS. Les revêtements ont été testés pour une application potentielle d'immobilisation de molécules par PEGylation, suivie par des mesures d'angle de contact, qui étaient corrélées avec les estimations des NH_2 . Il a été montré que la dégradation et la polymérisation de l'APTMS étaient corrélées avec le paramètre de Yasuda (W/FM) et qu'un compromis entre la rétention des NH_2 et la stabilité du revêtement est nécessaire. Les meilleures concentrations de surface de NH_2 ont ainsi été obtenues pour les W/FM les plus faibles, correspondant également aux conditions les plus froides, induisant le dépôt d'APTMS sous la forme de gouttelettes polymérisées sur le substrat. Une concentration de surface de NH_2 de $3,3 \pm 0,9\%$ (estimée à $3,7 \pm 1,3 \text{ NH}_2/\text{nm}^2$) a été déposée sous la forme de revêtements inhomogènes et rugueux, en raison de l'utilisation de conditions entravant l'évaporation de l'APTMS. Des concentrations trois fois plus faibles ont été déposées sous la forme de revêtements lisses et homogènes. Il a été démontré que les deux conditions permettent de greffer efficacement des chaînes de PEG sur la surface. Par conséquent, un compromis doit être trouvé, en fonction de la concentration de surface de NH_2 et de la morphologie de la surface visées.

La rétention de NH_2 était légèrement meilleure en utilisant de l'air que du N_2 comme gaz. En plus de la puissance et du débit d'APTMS, il a été montré que le temps de traitement module la morphologie et la rétention des NH_2 en impactant le dépôt d'APTMS sous la forme de gouttelettes. Il a été proposé que la rétention de NH_2 puisse encore être améliorée en utilisant une puissance inférieure à 450 W, mais que de telles conditions nécessiteraient un débit d'APTMS plus faible pour maintenir la polymérisation du

revêtement, et donc sa stabilité. Il a également été suggéré que le contrôle de la température de l'APPJ, comme avec un système de refroidissement, permettrait un meilleur contrôle et une optimisation de la concentration des NH_2 et de la morphologie du revêtement. Enfin, différentes stratégies d'introduction de l'APTMS, sous la forme de pulvérisation ou d'évaporation complète, et dans ou hors de la décharge, pourraient être étudiées.

Chapitre 3 Chargement direct *in-situ* en une seule étape d'agents dans un revêtement d'acide polyacrylique déposé par plasma à l'air libre assisté par aérosol

Ce chapitre a été publié en anglais dans *Polymers* sous la forme d'une communication intitulée « *In-Situ* One-Step Direct Loading of Agents in Poly(acrylic acid) Coating Deposited by Aerosol-Assisted Open-Air Plasma » écrite par Gabriel Morand^{1,2}, Pascale Chevallier¹, Cédric Guyon², Michael Tatoulian² et Diego Mantovani¹ (*Polymers* 2021, 13, 1931. <https://doi.org/10.3390/polym13121931>)

¹Laboratoire de Biomatériaux et de Bioingénierie (CRC-I), Département de génie des Min-Met-Mat et Centre de Recherche du CHU de Québec, Division Médecine Régénérative, Université Laval, Québec, Québec, Canada

²Equipe Procédés, Plasmas, Microsystèmes (2PM), Institut de Recherche de Chimie Paris (IRCP-UMR 8247), Chimie ParisTech-PSL, PSL Research University Paris, Paris, France

3.1 Résumé du chapitre

Dans le domaine des biomatériaux et biotechnologies, les revêtements chargés avec des agents bioactifs servent à diriger les réponses biologiques, en modulant les propriétés de surface et en agissant comme des plateformes de libération de médicaments. Dans ce travail, le dépôt direct de revêtements d'acide polyacrylique contenant divers agents, tels que des colorants et des molécules fluorescentes, a été réalisé par plasma assisté par aérosol à l'air libre. En utilisant une stratégie d'injection des précurseurs originale, un aérosol d'acide acrylique a été chargé avec un aérosol aqueux et déposé sur des gaufres de silicium. Les résultats ont montré que les agents dissous dans l'aérosol aqueux ont été piégés avec succès dans le revêtement final. L'impact de la concentration des aérosols, du débit et du temps de traitement sur la morphologie du revêtement et la quantité d'agent piégé a été examiné. Il a été démontré que ce procédé a le potentiel pour piéger une quantité modulable de tout agent hydrosoluble sans altérer leur activité. A notre connaissance, il s'agit de la première fois que le chargement d'un aérosol aqueux dans des revêtements déposés par plasma depuis un aérosol de précurseur liquide est rapporté. Cette approche innovante ouvre l'utilisation de précurseurs liquide non-volatils dans le dépôt par plasma de revêtements chargés avec des agents bioactifs depuis un aérosol aqueux.

Agents piégés dans revêtement d'acide acrylique polymérisé par plasma

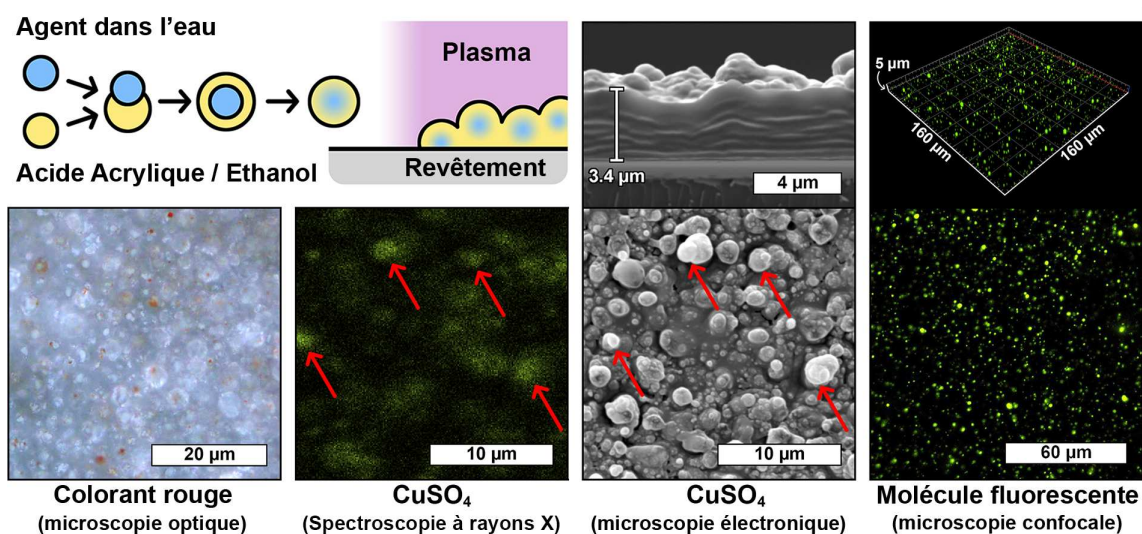


Figure 21 Résumé graphique de la communication publiée.

3.2 Introduction

Le dépôt de revêtements contenant des agents bioactifs constitue l'une des stratégies les plus efficaces pour provoquer et favoriser des interactions spécifiques entre un biomatériau et son environnement biologique tout en préservant ses propriétés générales. En fait, ces revêtements peuvent moduler les propriétés de surface des biomatériaux, tout en agissant comme des systèmes de libération de médicaments [52, 257], par exemple, pour conférer des propriétés antibactériennes ou contrôler la croissance cellulaire [18, 58, 258]. En général, les revêtements chargés d'agents bioactifs sont obtenus par des méthodes chimiques "humides" (pour *wet chemistry* en anglais), telles que l'enduction par immersion ou par pulvérisation [8, 58]. Cependant, ces procédés nécessitent des étapes longues et de grandes quantités de solvant, ce qui augmente leur coût et entrave leur production à grande échelle. Enfin, ils présentent généralement de mauvaises propriétés d'adhésion, ce qui constitue un inconvénient majeur pour les dispositifs médicaux et les implants [259].

Dans ce contexte, l'APPD est apparu comme une approche intéressante pour la fabrication de revêtements contenant des agents bioactifs, car il permet de déposer efficacement une grande variété de revêtements à partir d'une quantité limitée de produits chimiques, avec une adhérence souvent améliorée et sur un grand nombre de substrats. De plus, ce procédé peut être facilement intégré dans une chaîne de production industrielle à l'air libre, ce qui le rend rapide et rentable par rapport aux procédés plasma à basse pression [96, 222]. Cependant, le chargement des agents bioactifs dans le revêtement lors du procédé de dépôt pose des problèmes non négligeables. En effet, les agents bioactifs sensibles (comme les molécules organiques)

doivent pouvoir être piégés et distribués de manière homogène ainsi qu'être inaltérés par l'environnement réactif du plasma.

Afin d'éviter de dénaturer les agents bioactifs, l'étape de dépôt du revêtement est effectuée dans des conditions de polymérisation plasma douce, obtenue en utilisant des sources de décharge à barrière diélectrique (DBD) [219, 220]. Dans une telle approche, la réactivité globale du plasma est réduite à un point tel qu'elle n'altère pas raisonnablement la structure des molécules. Cependant, la polymérisation plasma douce est limitée à l'utilisation de précurseurs polymérisables (PP) spécifiques, essentiellement des alcènes ou des siloxanes [121][12]. Ces PP sont injectés dans la décharge sous la forme de gaz, de vapeurs issues de l'évaporation de composants volatils, ou de liquides issus de la nébulisation de composants non volatils par AA-APPD. Les agents bioactifs les plus intéressants, tels que les protéines, les antibiotiques ou les nanoparticules étant pour la plupart non volatils, ils doivent être dispersés dans une solution et nébulisés dans la décharge.

Deux stratégies sont généralement utilisées pour disperser les agents bioactifs dans les solutions et les injecter dans la décharge. Tout d'abord, les agents bioactifs peuvent être dissous dans une solution de PP, puis celle-ci est nébulisée dans la décharge [169, 170]. Cependant, cette approche est restrictive car elle exige que les agents bioactifs soient solubles et stables dans la solution de PP [88]. Pour surmonter ce problème, une seconde stratégie consiste à dissoudre les agents bioactifs dans de l'eau, qui est ensuite nébulisée et injectée dans la décharge, tandis que le PP est introduit séparément sous la forme de gaz [45, 197–201, 203–205] ou de vapeur [208]. Le mécanisme associé à cette approche a déjà été rapporté [205], et présente le principal avantage d'être approprié pour les agents hydrosolubles [88]. Ainsi, cette approche permet de piéger divers agents, y compris des enzymes [198], des protéines [197, 199–201], et des antibiotiques [45, 204]. De plus, Lo Porto *et al.* ont démontré que la libération de l'agent bioactif pouvait être contrôlée en modifiant les paramètres du procédé [45]. Cependant, uniquement des précurseurs gazeux ont été étudiés, tels que l'acétylène et l'éthylène ou l'hexaméthylidisiloxane évaporé [88], ce qui limite fortement le choix du PP. En effet, les PP à l'état liquide, tels que l'acide acrylique (AA) [87], l'acide lactique [162, 169], les molécules à base de caprolactone [220], l'anhydride méthacrylate [219], les molécules à base d'éthylène glycol [161, 162], constituent des candidats prometteurs pour le dépôt par plasma de vecteurs polymériques de médicaments, mais ils n'ont jamais été étudiés à notre connaissance [88].

Par conséquent, dans ce travail, un dépôt en une étape de revêtements contenant des agents à partir d'un précurseur liquide non volatil, l'AA, par AA-APPD à l'air libre, a été étudié. Pour ce faire, le PP liquide est

nébulisé simultanément avec un aérosol d'eau contenant des agents. Cette stratégie innovante est basée sur le chargement en plein vol des gouttelettes d'eau à l'intérieur de gouttelettes d'AA hydrophiles, comme décrit sur la Figure 22. Ce mécanisme est notamment utilisé dans le domaine des aérosols sous le nom de méthode de l'échange de solvants [260, 261]. Dans ce chapitre, l'impact de différents paramètres, tels que le débit et la concentration des aérosols, ainsi que le temps de traitement, sur la morphologie du revêtement et la quantité d'agents piégés a été évalué et discuté à la lumière du mécanisme de chargement.

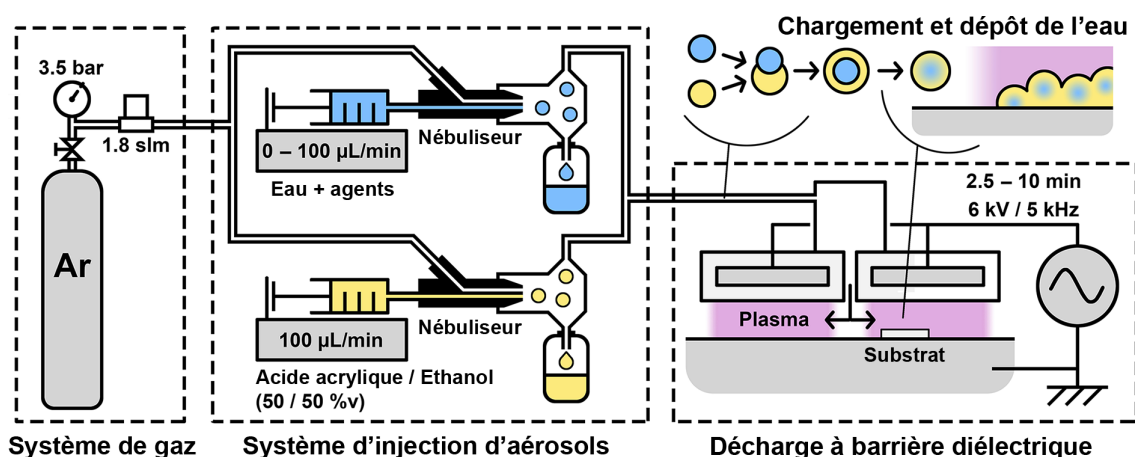


Figure 22 Schéma du montage expérimental du dépôt par plasma à la pression atmosphérique assisté par aérosol à l'air libre ; le système de gaz alimente le système d'injection d'aérosols, les aérosols sont nébulisés et mélangés dans le flux d'Ar, les aérosols sont injectés dans la décharge à barrière diélectrique pour être déposés sur des gaufres de silicium. Schéma du chargement en vol des gouttelettes d'eau dans l'aérosol de précurseur, selon la méthode de l'échange de solvants, et mécanisme de dépôt.

3.3 Matériels et méthodes

L'AA-APPD a été réalisé avec un réacteur AlmaPLUS (AlmaPlasma, Bologne, Italie). Il est constitué d'un système de gaz, d'un système d'injection d'aérosols fait maison et d'une source DBD planaire à l'air libre sous hotte (Figure 22). Le système de gaz a été utilisé pour alimenter le système d'injection d'aérosols avec un débit de 1,8 litre standard par minute d'Ar 99,999% (Messer Canada Inc., Mississauga, ON, Canada) en réglant la pression d'entrée à 3,5 bars. Le système d'injection d'aérosols est constitué de deux nébuliseurs parallèles PEEK Mira Mist (Burgener, Mississauga, ON, Canada) permettant de charger le flux d'Ar avec un aérosol de précurseur et un aérosol d'eau simultanément. Les nébuliseurs sont alimentés par des poussoirs, ce qui permet de contrôler le débit des aérosols. Les deux aérosols ont été mélangés à travers un tuyau de gaz de 20 cm de long et une chambre de mélange, puis injectés dans la DBD. La source DBD est constituée de deux électrodes haute tension placées au-dessus d'une table métallique mise à la terre, qui est utilisée comme porte-échantillon. L'écart entre les électrodes a été fixé à 2 mm. Les électrodes haute tension sont entourées de 4,5 mm de polyéthylène haute densité qui sert de diélectrique. Une tension de 6 kV avec une fréquence de 5 kHz a été appliquée sur les électrodes haute tension pour produire la

décharge. Un écart de 1 mm entre ces deux électrodes a été utilisé pour remplir la DBD avec le flux d'Ar chargé avec les aérosols. L'AA-APPD a été réalisé sur des substrats propres de 1 × 1 cm² découpés dans des gaufres de silicium orientées <100> avec une épaisseur de 280 µm. L'effet du temps de dépôt a été étudié entre 2,5 minutes et 10 minutes (Tableau 10). Un mélange 50/50% en volume d'AA 99% (Sigma-Aldrich, Hamilton, ON, Canada) et d'éthanol (EtOH) anhydre (Commercial Alcohols, Brampton, ON, Canada) a été utilisé comme solution de précurseur. L'ajout d'EtOH devrait augmenter le chargement de l'aérosol d'eau dans l'aérosol de précurseur [262–264]. De l'eau ultrapure provenant d'un Purelab Flex (Elga Veolia, Woodridge, IL, USA) a été utilisée pour la solution aqueuse. Le débit de précurseur a été fixé à 100 µL/min, tandis que l'effet du débit de l'eau a été étudié entre 0 µL/min et 100 µL/min (Tableau 10).

Tableau 10 Différentes conditions utilisées pendant le dépôt par plasma à la pression atmosphérique assisté par aérosol en faisant varier le débit d'eau injecté dans le nébuliseur, le temps de dépôt et la concentration de Lucifer Yellow dans l'eau pour l'étude de quantification de l'agent déposé.

Condition	Débit d'eau (µL/min)	Temps de dépôt (minute)	Concentration de LY (µg/mL)
A	0	5	/
B	25	5	500
C	50	5	500
D	100	5	500
E	50	2,5	500
F	50	10	500
G	50	5	250
H	50	5	1000

Abréviation : LY, Lucifer Yellow

La morphologie des revêtements a été caractérisée à l'aide d'un microscope électronique à balayage (SEM, pour *scanning electron microscope* en anglais) FEI Quanta 250 (FEI Company Inc., Thermo-Fisher Scientific, OR, USA) en mode électron secondaire, avec une tension d'accélération de 7,5 kV et une distance d'observation de 10 mm. Avant analyse, les échantillons ont été recouverts d'un film mince d'or-palladium pour obtenir des images de meilleure qualité. Les échantillons revêtus ont été fracturés afin d'observer la section transversale des revêtements et mesurer leur épaisseur. La composition des revêtements a été étudiée par spectrométrie infrarouge à transformée de Fourier à réflexion totale atténuée (ATR-FTIR) à l'aide d'un spectromètre Cary 660 (Agilent Technologies, Santa-Clara, CA, USA). Pour caractériser le dépôt de l'aérosol d'eau et son piégeage dans le revêtement, la solution d'eau a été chargée avec différents traceurs. Les revêtements ont ensuite été déposés dans la condition C (Tableau 10) et caractérisés à l'aide de trois méthodes de caractérisation différentes en fonction du traceur. Tout d'abord, la solution aqueuse a été chargée avec un colorant alimentaire rouge commercial (1 goutte/mL, Club House,

London, ON, Canada) et le revêtement obtenu a été observé avec un microscope optique Olympus BX41M (Olympus America Corp., Center Valley, PA, USA) en mode champ clair. Ensuite, la solution aqueuse a été chargée avec du CuSO_4 (1 mmol/mL, Sigma-Aldrich, Hamilton, ON, Canada) et le revêtement obtenu a été observé avec un spectromètre de rayons X à dispersion d'énergie (EDS) EDAX (Ametek Material Analysis, Mahwah, NJ, USA) couplé au SEM. Enfin, la solution aqueuse a été chargée avec du Lucifer Yellow CH fluorescent, sel de lithium (LY, $428 \text{ nm}_{\text{ex}}/536 \text{ nm}_{\text{em}}$, 0,5 mg/mL, Thermo-Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) et le revêtement obtenu a été observé avec un microscope confocal LSM800 Axio Observer 7 (Carl Zeiss, Jena, Allemagne) en utilisant le mode z-stack. Un total de 28 tranches a été enregistré sur une épaisseur de $7,29 \mu\text{m}$ en utilisant une source laser de 488 nm et une plage de détection de 450-700 nm. Finalement, la quantification de LY déposé a été réalisée. Après un vieillissement d'une nuit dans des conditions ambiantes, les revêtements ont été immergés dans 500 μL d'eau ultrapure pendant 60 minutes, jusqu'à dispersion et dissolution complètes. Les solutions d'immersion ont été collectées et placées dans des plaques de culture de 96 puits et leur fluorescence a été enregistrée à l'aide d'un lecteur de plaque multimode SpectraMax i3x (Molecular Devices, San Jose, CA, USA). Les barres d'erreur ont été calculées à partir de l'écart-type de cinq échantillons et des incertitudes de la courbe d'étalonnage, tracée avec 20 mesures de différentes concentrations de LY entre 0 et 0,6 $\mu\text{g/mL}$ dans de l'eau ultrapure. Les différentes conditions utilisées pour effectuer l'AA-APPD sont présentées dans le Tableau 10. L'impact du débit d'eau (Tableau 10, conditions A, B, C, et D), du temps de dépôt (Tableau 10, conditions E, C, et F) et de la concentration de LY (Tableau 10, conditions G, C, et H) ont été étudiés.

3.4 Résultats et discussion

3.4.1 Dépôt d'un revêtement d'acide poly(acrylique)

Des revêtements ont été déposés dans les conditions de A à F, énumérées dans le Tableau 10. Des images de la surface et de la section transversale des revêtements ont été obtenues par SEM et sont présentées dans la Figure 23. Les revêtements déposés sont composés de particules agglomérées, dont la distribution du diamètre varie en fonction des conditions de dépôt (Figure 23).

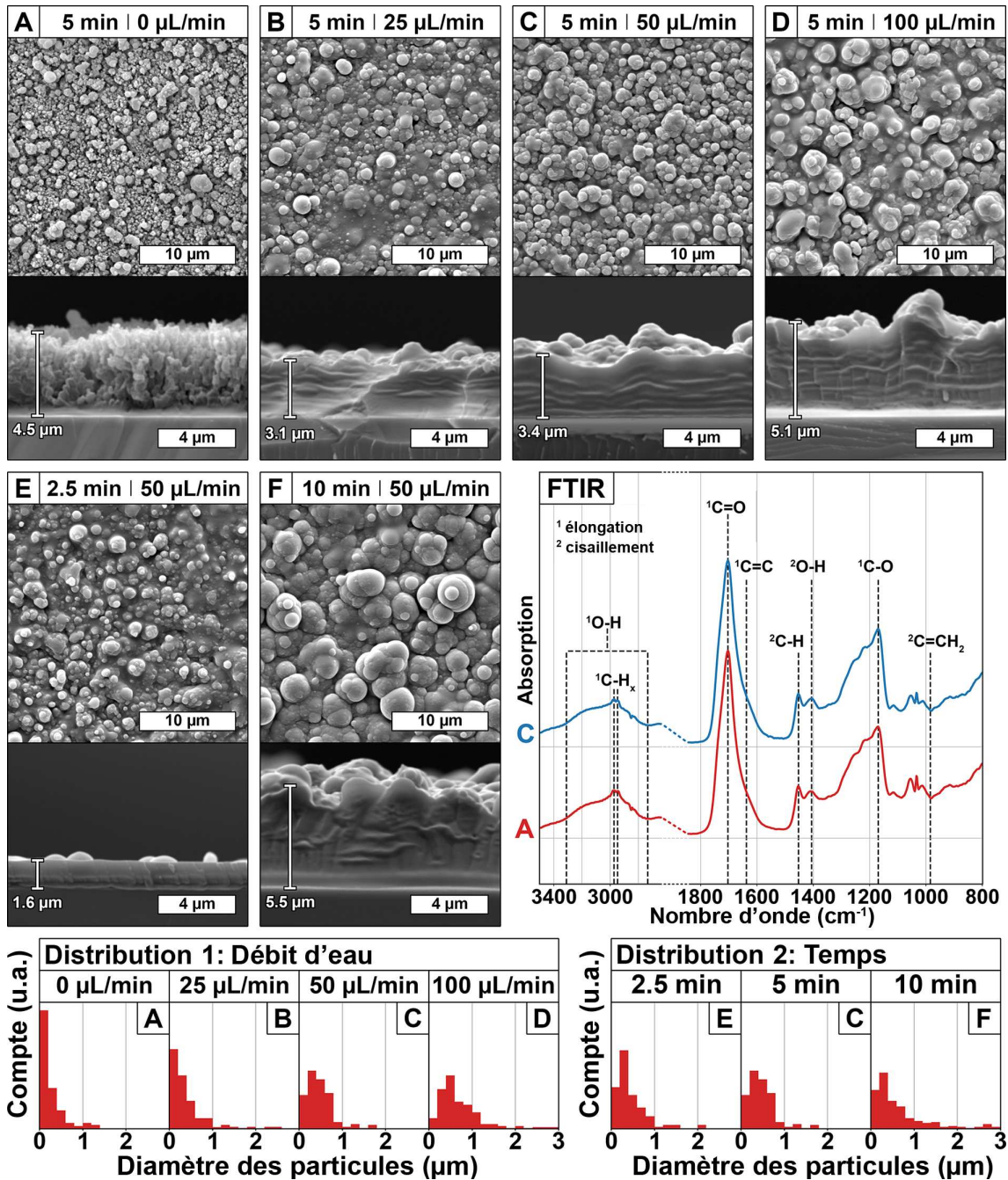


Figure 23 Images de microscopie électronique à balayage de la morphologie de la surface ($\times 5000$) et de la section transversale ($\times 10\,000$) des revêtements déposés avec différents débits d'eau : 0 $\mu\text{L}/\text{min}$ (A), 25 $\mu\text{L}/\text{min}$ (B), 50 $\mu\text{L}/\text{min}$ (C), et 100 $\mu\text{L}/\text{min}$ (D) ; et pour différents temps : 2,5 minutes (E), 5 minutes (C), et 10 minutes (F). Influence des paramètres du plasma, du débit d'eau (Distribution 1) et du temps de dépôt (Distribution 2), sur la distribution du diamètre des particules, réalisée sur 200 particules. Spectres infrarouges à transformée de Fourier des revêtements déposés sans débit d'eau (FTIR, A, spectre rouge), et avec un débit d'eau de 50 $\mu\text{L}/\text{min}$ (FTIR, C, spectre bleu), et identification du signal des principales liaisons.

Tout d'abord, un dépôt a été réalisé à partir d'un aérosol d'AA sans aérosol d'eau (condition A). Le revêtement semble poreux, avec une épaisseur de $\sim 4.5\ \mu\text{m}$, et composé de particules dont le diamètre est majoritairement inférieur à 200 nm (Figure 23A). L'ajout d'un débit de 25 $\mu\text{L}/\text{min}$ d'eau pendant le procédé de dépôt par plasma (condition B) engendre une morphologie et une épaisseur du revêtement différentes

(Figure 23B). En effet, le revêtement est plus fin, $\sim 3,1 \mu\text{m}$ d'épaisseur contre $\sim 4,5 \mu\text{m}$ sans eau, et semble continu, tandis qu'il était poreux dans la condition A. Le revêtement est également composé de particules de diamètre plus élevé que celles déposées sans eau, comme en témoigne l'apparition de particules de $2 \mu\text{m}$ de diamètre (Figure 23B), la diminution du nombre de particules de diamètre inférieur à 200 nm et l'élargissement de la distribution jusqu'à $1 \mu\text{m}$ (Figure 23B-Distribution 1). Cette augmentation de la dimension des particules peut être attribuée à l'élargissement de la taille des gouttelettes des aérosols. En effet, l'injection de l'aérosol d'eau devrait augmenter la probabilité de collision entre gouttelettes en plein vol, donc stimuler la coalescence des gouttelettes, et par conséquent augmenter leur taille. De plus, en présence d'eau, la forme des particules semble mieux définie et plus sphérique, ce qui s'explique par l'augmentation de la tension superficielle des gouttelettes due à leur coalescence. En effet, la tension superficielle de l'eau est plus élevée que celle de l'AA et de l'EtOH (71 mN/m , contre 28 mN/m et 21 mN/m , respectivement, à 30°C , selon les fournisseurs). En ce qui concerne la différence de morphologie et d'épaisseur entre les deux revêtements (Figure 23A, Figure 23B), elle peut être attribuée à la pression de vapeur saturante plus élevée de l'eau par rapport à l'EtOH ($5,8 \text{ kPa}$ contre $2,3 \text{ kPa}$, à 20°C , selon les fournisseurs), ce qui peut permettre à une partie de l'eau de rester liquide à l'intérieur des particules et du revêtement lors du dépôt. Cette eau résiduelle pourrait alors induire la solvataion des chaînes de poly (AA), leur réorganisation et la perte de la structure poreuse, ce qui conduit à un revêtement continu et plus fin. Toutes ces observations corroborent le mécanisme de chargement de l'eau en plein vol dans les gouttelettes de précurseur puis leur dépôt, comme décrit dans la Figure 22.

Ensuite, l'impact du débit d'eau et du temps de dépôt sur la morphologie et l'épaisseur des revêtements d'acide poly(acrylique) a été étudié. Le débit d'eau a été augmenté progressivement de $25 \mu\text{L/min}$ (Figure 23B) à $50 \mu\text{L/min}$ (Figure 23C) et $100 \mu\text{L/min}$ (Figure 23D), tout en maintenant le temps de dépôt constant (5 minutes). Quel que soit le débit d'eau, les revêtements sont restés continus et constitués des particules. Néanmoins, les analyses par SEM montrent que l'augmentation du débit d'eau de $25 \mu\text{L/min}$ à $100 \mu\text{L/min}$ augmente l'épaisseur du revêtement de $\sim 3,1 \mu\text{m}$ à $\sim 5,1 \mu\text{m}$. De la même manière, la taille des particules augmente, comme en témoigne l'apparition de particules de diamètre supérieur à $3 \mu\text{m}$ (Figure 23D) et la diminution progressive du nombre de particules de diamètre inférieur à 200 nm (Figure 23-Distribution 1). Ces deux effets peuvent être attribués à un nombre plus élevé de gouttelettes d'eau dans le flux gazeux, en raison du débit d'eau plus important, ce qui augmente la probabilité de collision en plein vol des gouttelettes et favorise ainsi leur coalescence. Par conséquent, le diamètre des gouttelettes augmente, de même que le dépôt d'AA. Ainsi, l'augmentation du débit d'eau augmente le taux de dépôt.

L'impact du temps de traitement sur l'épaisseur des revêtements a ensuite été étudié, en maintenant un débit d'eau constant (50 $\mu\text{L}/\text{min}$). Les images SEM montrent que l'augmentation du temps de dépôt augmente l'épaisseur des revêtements : de $\sim 1,6 \mu\text{m}$ pour 2,5 minutes (Figure 23E) à $\sim 3,1 \mu\text{m}$ pour 5 minutes (Figure 23C) et jusqu'à $\sim 5,5 \mu\text{m}$ pour 10 minutes (Figure 23F). Il semble que l'épaisseur du revêtement augmente linéairement avec le temps de dépôt ($R^2 = 0,995$), ce qui permet d'estimer une valeur de la vitesse de dépôt de $\sim 0,6 \mu\text{m}/\text{min}$ (de 2,5 minutes à 10 minutes). De plus, l'augmentation du temps de dépôt conduit à une augmentation du diamètre des particules, comme en témoigne l'apparition de particules de diamètre supérieur à $4 \mu\text{m}$ (Figure 23F) et la diminution du nombre de particules de diamètre inférieur à 400 nm (Figure 23-Distribution 2). Selon les résultats précédents, cela peut être attribué à une coalescence accrue des gouttelettes, ce qui signifie que cette dernière augmente avec le temps de dépôt.

Après avoir discuté de l'impact du débit d'eau et du temps de dépôt sur la morphologie et l'épaisseur des revêtements, la composition des revêtements a été évaluée par des analyses FTIR (Figure 23, FTIR). Les spectres des revêtements déposés sans et avec eau, conditions A et C respectivement, sont similaires, ce qui signifie que la présence d'eau n'influence pas la polymérisation de l'AA induite par le plasma. De plus, ces spectres présentent les bandes caractéristiques du poly (AA) obtenu par polymérisation conventionnelle (*wet chemistry*), sans différence notable [265]. Les principales bandes caractéristiques sont les suivantes : élongation O-H de l'acide carboxylique ($2800\text{-}3300 \text{ cm}^{-1}$), élongation C-H ($2970\text{-}2950 \text{ cm}^{-1}$), élongation C=O (1703 cm^{-1}), cisaillement H-C-H (1452 cm^{-1}), déformation O-H de l'acide carboxylique (1406 cm^{-1}) et déformation C-O de l'acide carboxylique (1169 cm^{-1}) [265]. De plus, il faut souligner qu'aucune trace résiduelle des bandes provenant de la double liaison carbone de l'AA, élongation C=C (1637 cm^{-1}) et déformation C=CH₂ hors du plan (984 cm^{-1}), n'est mise en évidence [265]. Cette observation permet de conclure que la polymérisation plasma se produit via le groupe vinyle et qu'il s'agit bien d'un procédé de polymérisation plasma douce, tel que prévu avec l'AA-APPD [121].

3.4.2 Dépôt d'agents et piégeage dans le revêtement

La faisabilité de déposer des revêtements de poly (AA) à partir d'une stratégie originale de double nébulisation simultanée d'un PP liquide et d'un aérosol d'eau a été démontrée. Afin de déterminer si la stratégie originale proposée a le potentiel de piéger des agents dans le revêtement, tout en conservant leur intégrité moléculaire, différents traceurs ont été dissous dans la solution aqueuse et déposés avec la condition C (Tableau 10). Du plus simple au plus complexe, les agents testés sont : un colorant alimentaire rouge, du sulfate de cuivre et du Lucifer Yellow (molécule fluorescente). Les revêtements obtenus sont présentés dans la Figure 24.

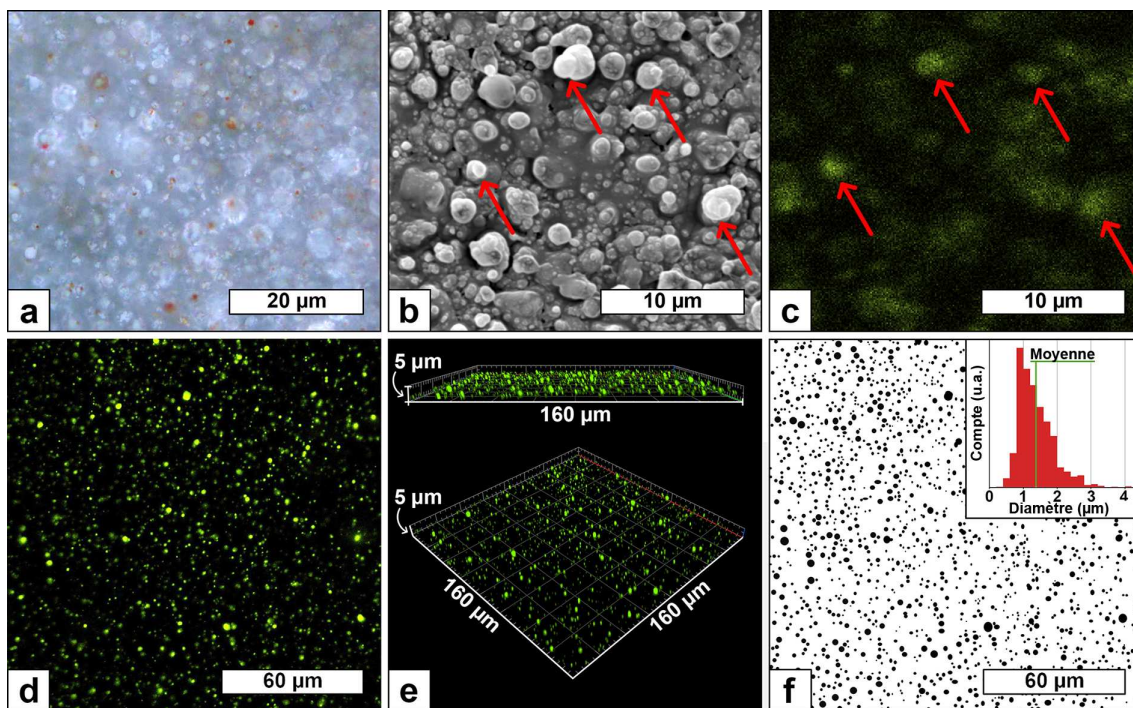


Figure 24 Caractérisation des différents agents dans les revêtements déposés avec la condition C (débit de l'aérosol d'eau de 50 $\mu\text{L}/\text{min}$ et temps de dépôt de 5 minutes) ; image de microscopie optique en champ clair ($\times 100$) du revêtement déposé avec de l'eau chargée de 1 goutte/mL de colorant rouge (a) ; image de microscopie électronique à balayage de la morphologie de la surface ($\times 5000$) (b) et cartographie correspondante de Cu par spectroscopie de rayons X à dispersion d'énergie (c) du revêtement déposé avec de l'eau chargée de 1 mol/L de CuSO_4 ; image de microscopie confocale ($\times 50$, 428 nm_{ex}/536 nm_{em}) (d) et représentations tridimensionnelles correspondantes (e) du revêtement déposé avec de l'eau chargée de 0,5 mg/mL de Lucifer Yellow et image binarisée des spots fluorescents de l'image de microscopie confocale "d" (f) et distribution du diamètre des spots extraits de 1603 spots (f, graphique, en haut à droite).

Lorsque le revêtement est chargé avec le colorant alimentaire rouge, des taches rouges peuvent être observées dans l'image obtenue par microscopie optique (Figure 24a). Leur présence valide que le traceur, initialement dissous dans la solution aqueuse, est effectivement déposé. Cependant, ce résultat ne permet pas de déterminer si le colorant rouge est en fait piégé dans le revêtement ou simplement pulvérisé sur la surface. Pour évaluer la morphologie du revêtement tout en visualisant l'agent chargé, du CuSO_4 a été utilisé, car la morphologie du revêtement et la distribution de Cu dans le revêtement peuvent être analysées simultanément par SEM et par cartographie EDS (Figure 24b,c, respectivement). En premier lieu, la présence d'un agent dans la solution aqueuse ne semble pas impacter la morphologie du revêtement ni avoir d'effet sur le diamètre des particules (Figure 24b), par rapport au revêtement sans agent dissous dans la solution aqueuse et déposé dans les mêmes conditions (Figure 23C). Grâce à la cartographie EDS, la présence de Cu dans le revêtement est mise en évidence. La distribution de Cu semble homogène sur l'ensemble du revêtement, avec quelques zones plus riches, signalées par des flèches rouges sur la Figure 24c. En comparant avec l'image SEM correspondante (Figure 24b), ces zones riches en Cu peuvent être associées à des particules spécifiques (Figure 24b, flèches rouges), ce qui suggère que le Cu est principalement localisé dans ces particules. Ce résultat corrobore la présence de Cu dans les gouttelettes

d'AA pendant leur polymérisation et leur dépôt, ce qui signifie que les gouttelettes de Cu sont effectivement chargées dans l'aérosol de précurseur. Par conséquent, le chargement direct *in-situ* en une seule étape des agents dans le revêtement de poly (AA) déposé par plasma à l'air libre assisté par aérosol est réussi. Cependant, ce résultat démontre seulement que le Cu est chargé dans le dernier micromètre du revêtement (profondeur d'analyse par SEM), mais pas dans toute l'épaisseur du revêtement. De plus, l'affirmation selon laquelle l'agent chargé conservera son intégrité moléculaire n'a pas encore été prouvée.

Pour ce faire, une molécule fluorescente sensible, le LY, a été utilisée, et le revêtement obtenu a été caractérisé par microscopie confocale. Cette technique permet une imagerie tridimensionnelle, ce qui permet d'observer l'agent dans toute l'épaisseur du revêtement (Figure 24d,e). Une distribution homogène de spots verts, associés à la présence du LY fluorescent, est observée dans l'image 2D (Figure 24d), ce qui signifie que le procédé plasma n'a pas altéré cette molécule sensible. De plus, les images de microscopie confocale 3D (Figure 24e) montrent que ces spots fluorescents sont bien répartis dans toute l'épaisseur du revêtement. La forme sphérique des spots, dont le diamètre varie entre 800 nm et 2 μm (Figure 24f : taille moyenne des spots de 1,37 μm), corrobore le piégeage du LY dans les gouttelettes d'AA. Ces valeurs suggèrent que le LY est présent dans les plus grosses particules, ce qui est cohérent avec le chargement par coalescence.

3.4.3 Quantification des agents déposés

Le procédé présenté a été développé dans le but de charger efficacement des agents dans un revêtement de poly (AA), par AA-APPD, et de contrôler leur concentration pour des applications de libération de médicaments. La première étape consiste à quantifier la quantité de LY déposée et piégée dans les revêtements en fonction des conditions de dépôt (Tableau 10). L'influence du débit d'eau (Figure 25a), du temps de dépôt (Figure 25b) et de la concentration initiale de LY (Figure 25c) sur la concentration finale de LY chargée à l'intérieur du revêtement a été évaluée.

En augmentant le débit d'eau, la quantité de LY déposée passe de $7 \pm 1 \text{ ng/cm}^2$, pour 25 $\mu\text{L/min}$ (Figure 25a, B), à $81 \pm 17 \text{ ng/cm}^2$, pour 50 $\mu\text{L/min}$ (Figure 25a, C), jusqu'à $155 \pm 78 \text{ ng/cm}^2$, pour 100 $\mu\text{L/min}$ (Figure 25a, D). Ce résultat peut être corrélé aux images SEM qui ont montré que l'augmentation du débit d'eau conduit à des particules de diamètre plus élevé en raison de l'accroissement de la taille des gouttelettes formées dans l'aérosol. Cependant, il n'y a pas de corrélation linéaire entre le débit d'eau et la concentration en LY déposée (Figure 25a). En effet, à 25 $\mu\text{L/min}$ (Figure 25a, B), la concentration de LY est assez faible comparée à celles de 50 $\mu\text{L/min}$ et 100 $\mu\text{L/min}$, comme si un débit

d'eau minimal était nécessaire pour induire un chargement efficace de l'agent pendant la coalescence des gouttelettes.

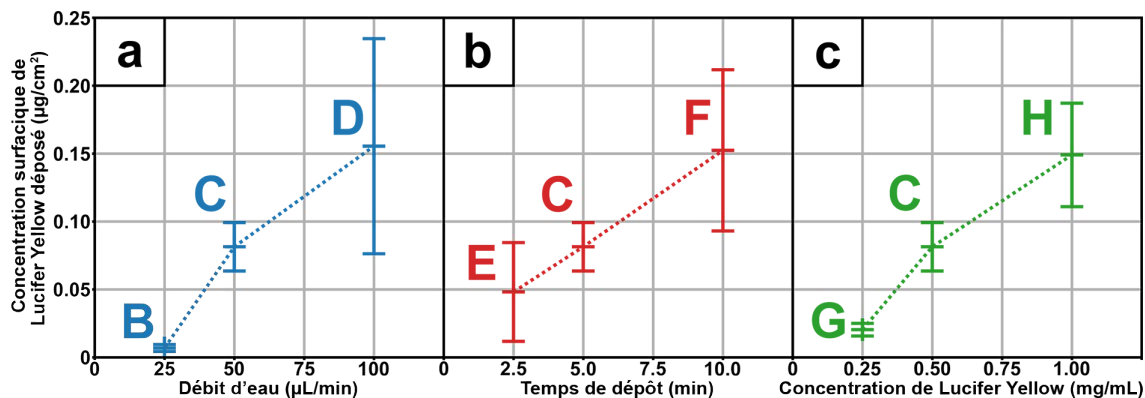


Figure 25 Quantification du Lucifer Yellow dans les revêtements déposés avec différents débits d'eau (a) : 25 µL/min (B), 50 µL/min (C), et 100 µL/min (D) ; pour différents temps (b) : 2,5 minutes (E), 5 minutes (C), et 10 minutes (F) ; et pour différentes concentrations de Lucifer Yellow dans l'aérosol d'eau (c) : 0,25 mg/mL (G), 0,5 mg/mL (C), et 1 mg/mL (H).

De son côté, l'augmentation du temps de dépôt augmente la quantité de LY déposée de 43 ± 35 ng/cm², pour 2,5 minutes (Figure 25b, E), à 81 ± 17 ng/cm², pour 5 minutes (Figure 25b, C), et à 152 ± 58 ng/cm², pour 10 minutes (Figure 25b, F). Cette augmentation peut être expliquée par l'augmentation de l'épaisseur du revêtement observée par SEM. De plus, la concentration de LY déposée est linéaire avec le temps de dépôt du revêtement ($R^2 = 0,998$), ce qui est en accord avec la vitesse de dépôt constante mentionnée précédemment (basé sur l'évaluation de l'épaisseur à partir des images SEM — Figure 23C,E,F).

Enfin, on peut observer que la quantité de LY déposée augmente avec la concentration initiale de LY dans l'eau de 20 ± 4 ng/cm², pour 0,25 mg/mL (Figure 25c, G), à 81 ± 17 ng/cm², pour 0,50 mg/mL (Figure 25c, C), et à 149 ± 37 ng/cm², pour 1,00 mg/mL (Figure 25c, H). Par conséquent, la modification de la concentration initiale de LY est une façon de contrôler la quantité d'agents chargés sans impacter les autres paramètres du procédé. Cette approche facile et prometteuse permettra d'ajuster les concentrations d'agents libérés en fonction des applications de libération de médicaments ciblées.

3.4.4 Mécanisme de chargement et de dépôt

Les paramètres étudiés ont montré qu'il est possible de modifier la morphologie et l'épaisseur du revêtement ainsi que la concentration de l'agent déposé. Les résultats ont démontré que le dépôt de l'agent est corrélé

à la quantité d'eau chargée dans l'aérosol de précurseur. En effet, une augmentation du débit d'eau, a conduit à des particules de poly (AA) plus grosses (images SEM—Figure 23) et à une concentration d'agents chargés plus élevée (Figure 25a). Ces observations suggèrent que l'eau est chargée dans les gouttelettes de précurseur avant la polymérisation du PP, comme la Figure 22 le montre. De plus, ce processus de coalescence permet de maintenir l'intégrité d'agents sensibles, comme le montre l'utilisation d'une molécule fluorescente sensible (Figure 24d–f). La taille des spots des différents traceurs étudiés, le colorant rouge (Figure 24a), le CuSO_4 (Figure 24c) et le LY (Figure 24d), présente des diamètres similaires, 2 μm et moins. La présence de l'agent ne semble donc pas modifier la morphologie des revêtements (Figure 23C et Figure 24b). Cela suggère que la présence de l'agent a peu d'impact sur le mécanisme de chargement et de dépôt, ce qui signifie que ce procédé d'AA-APPD permettrait de piéger divers agents hydrosolubles dans les revêtements de poly (AA).

Enfin, cette étude démontre que la coalescence des gouttelettes d'eau et de précurseur est une étape critique pour le succès du chargement et du dépôt de l'agent. Un tel chargement résulte de la diminution de la tension superficielle des gouttelettes lorsque l'eau est chargée dans les gouttelettes de précurseur [260, 261]. Cependant, ce mécanisme induit que le piégeage ne serait possible qu'avec des solutions de précurseurs hydrophiles, ce qui limiterait le choix des PP. Néanmoins, l'ajout d'éthanol dans la solution de précurseur représente une méthode prometteuse afin d'améliorer l'hydrophilie de la solution de précurseur, et ainsi de stimuler la coalescence des gouttelettes d'eau même avec des aérosols de précurseurs hydrophobes [262–264].

3.6 Conclusion du chapitre

Le procédé d'AA-APPD développé a permis de déposer divers agents hydrosolubles dans un revêtement de poly (acide acrylique) en une étape, à partir d'un précurseur liquide non volatil. Le dépôt d'agents fluorescents a montré que ce procédé maintenait l'intégrité des agents chargés dans le revêtement. Les paramètres du procédé, notamment le temps de dépôt, le débit d'eau et la concentration en agents hydrosolubles, ont permis de modifier à la fois la teneur en agents chargés ainsi que la morphologie et l'épaisseur du revêtement. Un mécanisme basé sur la coalescence des gouttelettes d'eau et de précurseurs a été proposé pour expliquer la nature des revêtements obtenus. Grâce à sa polyvalence, la procédure AA-APPD innovante développée pourrait être utilisée avec d'autres précurseurs liquides d'intérêt. En contrôlant la nature du revêtement et la concentration de l'agent chargé, il devrait être possible de contrôler la libération de l'agent. Ainsi, cette approche est prometteuse pour la conception de revêtements pour la libération de médicaments.

Chapitre 4 Dépôt par plasma à l'air libre assisté par aérosol de revêtements composites à base d'acrylate : Libération contrôlée de molécules via le choix des précurseurs

Ce chapitre a été publié en anglais dans *Plasma, Processes and Polymers* sous la forme d'un article de recherche intitulé « *Aerosol-assisted open-air plasma deposition of acrylate-based composite coatings: Molecule release control through precursor selection* » écrit par Gabriel Morand^{1,2}, Pascale Chevallier¹, Michael Tatoulian² et Diego Mantovani¹ (*Plasma. Process. Polym.* 2022, e2100252. <https://doi.org/10.1002/ppap.202100252>)

¹Equipe Procédés, Plasmas, Microsystèmes (2PM), Institut de Recherche de Chimie Paris (IRCP-UMR 8247), Chimie ParisTech-PSL, PSL Research University Paris, Paris, France

²Laboratoire de Biomatériaux et de Bioingénierie (CRC-I), Département de génie des Min-Met-Mat et Centre de Recherche du CHU de Québec, Division Médecine Régénérative, Université Laval, Québec, Québec, Canada

4.1 Résumé du chapitre

Le dépôt par plasma à l'air libre assisté par aérosol permet de déposer directement des revêtements composites chargés avec des agents bioactifs. Cependant, le dépôt de revêtements biodégradables pour des applications de libération contrôlée de médicaments reste problématique. Dans cette étude, une stratégie innovante d'injection de précurseur est utilisée pour piéger des traceurs dans des revêtements déposés à partir de divers précurseurs de type acrylate : l'acide acrylique (AA), l'anhydride méthacrylique (MA) et le diacrylate de 1,4-butanediol (BDDA). Des tests d'immersion dans l'eau ont montré une différence importante de cinétique de libération, allant de quelques minutes à plusieurs semaines et mois pour AA, MA et BDDA respectivement. Ces différents comportements sont corrélés avec le degré de réticulation et le taux d'hydrolyse des groupes de réticulation. Cette approche originale permet de contrôler la libération des traceurs piégés dans les revêtements biodégradables déposés à partir d'acrylates et offre de nouvelles perspectives pour les applications de libération contrôlée de médicaments.

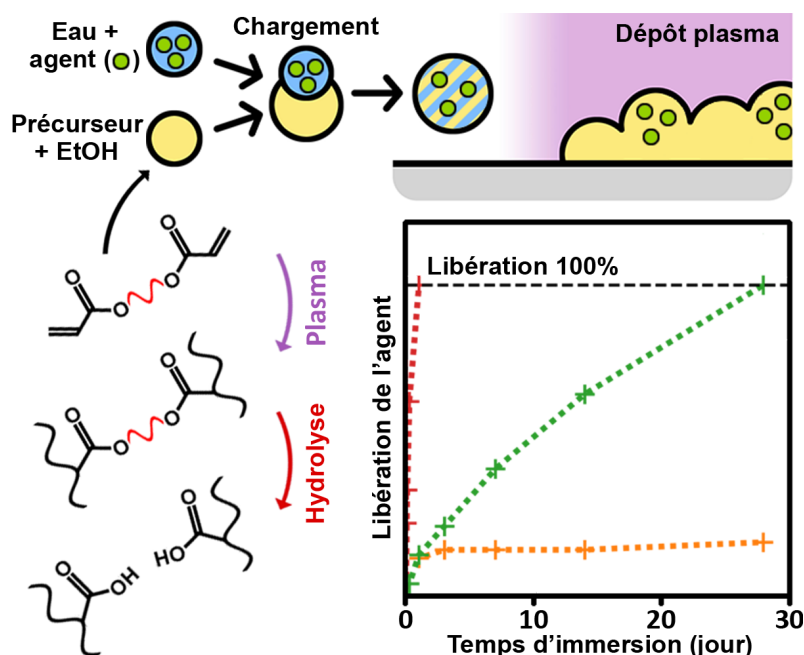


Figure 26 Résumé graphique de l'article publié.

4.2 Introduction

Au cours des deux dernières décennies, l'APPD à basse température a été largement utilisé pour déposer divers revêtements fonctionnels [101, 108, 135]. Cette approche constitue un moyen efficace et attractif de moduler les propriétés de surface des biomatériaux afin de contrôler leur interface avec le milieu biologique environnant [87, 91, 266, 267]. En outre, s'ils sont chargés avec des agents bioactifs, ces revêtements peuvent agir comme des systèmes à libération contrôlée de médicaments pour déclencher une réponse biologique spécifique, telle que des effets antibactériens ou la prolifération cellulaire [83, 268]. Cependant, leur dépôt en une seule étape reste un défi, car les molécules bioactives doivent rester inaltérées par le procédé et être déposées de manière homogène et être piégées dans un revêtement biodégradable.

Parmi les procédés plasma, l'AA-APPD s'est révélé être la stratégie la plus prometteuse pour déposer directement, *in-situ* et en une seule étape des revêtements composites contenant des molécules bioactives inaltérées [88, 168]. Les meilleurs résultats, jusqu'à présent, ont été obtenus en injectant un aérosol d'eau contenant les agents bioactifs directement sur le site de dépôt dans une DBD. Cette approche s'est avérée appropriée pour déposer divers agents bioactifs, tels que des enzymes [198], des protéines [197, 199–201], des antibiotiques [45, 204], et de l'argent ionique [208]. Cependant, ces dépôts ont été réalisés exclusivement à l'aide de précurseurs gazeux ou évaporés, tels que l'acétylène, l'éthylène et l'hexaméthylsiloxane [88]. Même s'il a été montré que la cinétique de libération pouvait être régulée par

des paramètres du procédé, tels que le débit de précurseurs, la puissance de décharge ou le cycle de travail, les résultats ont souvent montré la présence d'une libération importante et incontrôlée à court terme [45, 204, 208].

Les revêtements composites basés sur des polymères biodégradables ont le potentiel de permettre de contrôler le taux de libération des médicaments sur le long terme. Des revêtements biodégradables ont déjà été déposés par AA-APPD avec de l'acide lactique [162, 169], du poly (ϵ -caprolactone) diacrylate [220] et de l'anhydride méthacrylique (MA) [219]. Le mécanisme à l'origine de leur dégradation provient du clivage par hydrolyse de liaisons au sein du réseau réticulé, ce qui conduit progressivement à la production de chaînes polymériques solubles [219, 220]. Cependant, à notre connaissance, le dépôt direct de revêtements composites biodégradables avec un agent bioactif piégé n'a jamais été rapporté [88, 168]. En effet, les précurseurs utilisés pour déposer des revêtements biodégradables sont le plus souvent nébulisés sous la forme d'aérosols dans la DBD, et non vaporisés, ce qui empêche leur utilisation pour déposer des revêtements chargés avec des médicaments piégés.

Récemment, la faisabilité de déposer divers agents piégés dans un revêtement par procédé d'AA-APPD à partir d'un précurseur liquide, l'acide acrylique (AA), a été rapportée (**Chapitre 3**) [269]. Les résultats ont montré que le procédé permettait de moduler la morphologie du revêtement et de contrôler la masse d'agents piégés. En outre, la présence d'eau n'a pas impacté la composition du revêtement et l'intégrité des molécules au sein du revêtement a été préservée. Il s'agissait d'une preuve de concept que les gouttelettes de l'aérosol de précurseur pouvaient être chargées en plein vol avec divers agents dissous dans un aérosol d'eau, par coalescence des gouttelettes. Les gouttelettes ont ensuite été déposées sous la forme d'un revêtement d'AA polymérisé par plasma (pPAA), initiée par une DBD. Malgré des résultats prometteurs, le revêtement obtenu était instable dans l'eau en raison de son caractère hydrophile élevé et de son faible degré de réticulation [160, 270], conduisant à une libération rapide incontrôlée. Il a été rapporté que le fait d'avoir deux groupes insaturés dans la structure chimique du précurseur augmentait le degré de réticulation du revêtement polymérique, et donc sa stabilité [160, 270]. De plus, l'utilisation de précurseurs diacrylates avec différents squelettes hydrolysables permet de réguler la dégradation des revêtements déposés par AA-APPD, ce qui pourrait permettre de contrôler le taux de libération [220].

C'est pourquoi, dans cette étude, d'autres précurseurs liquides à base d'acrylate, moins miscibles à l'eau et présentant dans leur structure deux fonctions insaturées, ont été déposés par le procédé d'AA-APPD et étudiés dans le but d'explorer des revêtements éluant les médicaments (**Chapitre 3**) [269]. Deux acrylates

ont été sélectionnés, le MA et le diacrylate de 1,4-butanediol (BDDA), tous deux présentant deux fonctions acrylates terminales dans leur structure. Le précurseur MA présente une fonction anhydride, dont l'hydrolyse progressive devrait induire la biodégradation du revêtement [219]. Le second précurseur étudié, le BDDA, présente deux fonctions ester dans son squelette, ce qui devrait induire un taux de biodégradation plus lent que le MA [220].

Les précurseurs sélectionnés ont des comportements de solubilité dans l'eau différents, de complètement soluble pour l'AA (**Chapitre 3** [269]) à presque non soluble pour le BDDA. Cela peut influencer le chargement en plein vol de l'aérosol d'eau, qui porte les agents, à l'intérieur des gouttelettes de précurseurs, et donc le piégeage et la concentration du médicament dans le revêtement final, ainsi que sa morphologie et sa composition. Il a été démontré que l'ajout d'EtOH, dans les procédés de séchage par pulvérisation, améliore les interactions entre l'eau et les gouttelettes des précurseurs hydrophobes, ce qui conduit à une meilleure encapsulation du médicament [271]. En outre, l'EtOH ne semble pas impacter la composition du revêtement par rapport au polymère conventionnel (**Chapitre 3**) [269]. Par conséquent, pour améliorer la miscibilité du précurseur hydrophobe et des gouttelettes d'eau, et donc l'encapsulation en plein vol de l'aérosol aqueux dans celui de précurseur, de l'EtOH, miscible à la fois avec l'eau et les précurseurs, a été ajouté à la solution de précurseur. Son influence sur la morphologie, l'épaisseur et l'efficacité de chargement du revêtement a été étudiée.

La morphologie des revêtements a été étudiée par microscopie électronique à balayage (SEM) et leur mouillabilité par angle de contact. Du CuSO_4 et du LY fluorescent ont été choisis comme agents de test, et leur impact sur le dépôt a été étudié. De la SEM et de l'EDS en mode cartographie ont été réalisées pour évaluer la distribution résultante de Cu piégé dans les revêtements, tandis que le LY piégé a été visualisé par microscopie confocale. Les concentrations finales de LY ou de CuSO_4 dans les revêtements ont été quantifiées par des mesures de fluorescence et par analyses thermogravimétriques (TGA), respectivement. Ensuite, l'impact de la morphologie et de la mouillabilité du revêtement sur le comportement de la libération a été évalué avec des tests d'immersion effectués jusqu'à 28 jours, avec des revêtements chargés de LY, par des mesures de fluorescence.

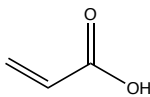
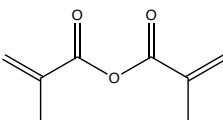
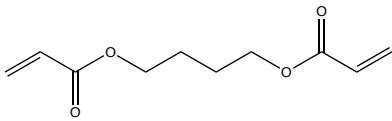
4.3 Matériels et méthodes

4.3.1 Traitements DBD

Le dépôt des revêtements a été effectué à l'aide d'une DBD à l'air libre, dont la configuration est décrite en détail dans **Chapitre 3** et l'**Annexe 1** [269]. En bref, il s'agit d'un système original d'injection d'aérosols fait maison et connecté à la source DBD planaire d'un réacteur AlmaPLUS (AlmaPlasma). Le système d'injection d'aérosols est composé de deux nébuliseurs parallèles PEEK Mira Mist (Burgener) alimentés par une solution de précurseur (100 µl/min) et de l'eau déionisée (DI) (50 µl/min), en utilisant des pousse-seringues. L'aérosol résultant a été mélangé avec un flux d'Ar (1,8 litre standard par minute ; 99,999% ; Messer Canada Inc.) et injecté dans la DBD produite par l'application d'une tension de 6 kV à une fréquence de 5 kHz sur une électrode placée 2 mm au-dessus d'un porte-échantillon mis à la terre. Le dépôt de revêtement a été effectué pendant 5 minutes sur des gaufres de silicium orientées <100> de 1 cm² nettoyées (University Wafer ; épaisseur de 280 µm).

Trois précurseurs différents à base d'acrylate ont été étudiés et sont répertoriés dans le Tableau 11, AA (Sigma-Aldrich), MA (Sigma-Aldrich), et BDDA (Sigma Millipore). Ils ont été sélectionnés pour évaluer l'impact (i) de la solubilité dans l'eau du précurseur et (ii) du nombre de groupes acrylate sur l'efficacité du piégeage de l'agent ainsi que sur sa concentration et sur la cinétique de libération. Les dépôts ont été effectués avec des solutions pures des précurseurs et à 50 % dans l'éthanol.

Tableau 11 Solubilité dans l'eau et nombre de groupes acryliques des précurseurs étudiés.

Précurseur	Structure	Nombre d'insaturations	Solubilité dans l'eau (vol%)	Travaux précédents
Acide acrylique (AA)		1	100 ^{a)}	[170, 269]
Anhydride méthacrylique (MA)		2	10 ^{a)}	[219, 220]
Diacrylate de 1,4-butanediol (BDDA)		2	2 ^{a)}	/

^{a)}(Dans des conditions ambiantes, selon la fiche technique du fournisseur).

4.3.2 Caractérisation des revêtements

La morphologie des revêtements a été observée avec un microscope SEM FEI Quanta 250 (FEI Company Inc.) en mode électron secondaire avec une tension d'accélération de 7,5 kV. Les échantillons ont été également fracturés pour observer la section transversale des revêtements. De plus, des mesures d'angle de contact ont été effectuées en utilisant la technique de la goutte sessile, en déposant des gouttes d'eau DI (1 µl) avec un VCA Optima XE (AST Products). Pour chaque revêtement, l'angle rapporté représente la moyenne de trois gouttes par échantillon sur trois échantillons différents.

La preuve de concept de cette approche pour le dépôt et le piégeage d'agents avec les différents précurseurs a été faite en dissolvant deux traceurs de diagnostic dans l'aérosol d'eau. Le premier était du CuSO₄ (Sigma-Aldrich), dans une solution aqueuse à une concentration de 1 mol/L. La distribution du Cu au sein des revêtements a été évaluée par cartographie réalisée par SEM et EDS (EDAX-Ametek Material Analysis) à une tension d'accélération de 30 kV. Le second traceur était une molécule fluorescente, le sel de lithium LY CH (Thermo-Fischer Scientific), dans une solution aqueuse (500 µg/ml). La distribution du LY dans les revêtements a été observée avec un microscope confocal LSM800 Axio Observer 7 (Carl Zeiss) en mode z-stack. L'utilisation d'une molécule fluorescente sensible a permis de corroborer que l'intégrité et l'activité de la molécule ont été préservées pendant le procédé de dépôt par plasma.

4.3.3 Tests d'immersion et quantifications

Afin d'évaluer le comportement cinétique de libération en fonction du précurseur utilisé, des tests d'immersion des revêtements chargés en LY ont été réalisés pendant 28 jours. Le côté revêtu des échantillons (1 × 1 cm) a été placé en contact avec 500 µl d'eau DI, dans des conditions ambiantes, dans des plaques de 24 puits. La solution a été recueillie à différents temps et la quantité de LY a été évaluée par des mesures de fluorescence à l'aide d'un lecteur de plaque multimode SpectraMax i3x (Molecular Devices). En parallèle, des courbes d'étalonnage ont été réalisées pour des concentrations de LY allant de 0 à 0,5 µg/ml. Les incertitudes de quantification ont été calculées à partir des erreurs de la courbe d'étalonnage et de l'écart-type de trois échantillons différents.

La quantité initiale de LY piégée dans les revêtements a été estimée sur la base de la quantité totale de LY libérée après dissolution complète des revêtements (corroborée par les images SEM), tandis que la quantité de CuSO₄ piégée a été évaluée par des mesures de TGA (TGA 2, Mettler Toledo). Pour ce faire, quelques mg de revêtements avec du CuSO₄ piégé ont été placés dans un creuset en alumine et chauffés à 800°C

à une vitesse de 10°C/min sous un flux de N₂ (99,998% ; Linde Canada Limited). Le poids restant, associé au CuO, a permis de déterminer la quantité de CuSO₄ initialement piégée [272]. Les erreurs ont été calculées à partir de l'écart-type de trois mesures.

4.4 Résultats

La morphologie des revêtements, la distribution et la quantité de traceur chargée dans les revêtements, ainsi que leur cinétique de libération, ont été évaluées pour chaque précurseur. Ceux-ci étaient des dérivés d'acrylate choisis en fonction de leur solubilité dans l'eau et de leur nombre de groupes vinyliques (Tableau 11) : AA, soluble dans l'eau, MA, légèrement soluble, et BDDA non soluble, contenant respectivement 1, 2 et 2 groupes acrylate.

4.4.1 Revêtements d'acide acrylique polymérisés par plasma

Dans cette section, les résultats concernant les revêtements déposés avec AA comme précurseur sont rapportés. Des images de la surface et de la section transversale des revêtements, obtenues par SEM, sont présentées dans la Figure 27. Les revêtements ont d'abord été déposés avec de l'AA pur et sans aérosol d'eau (Figure 27A). Ils apparaissent poreux, avec une épaisseur de ~7 µm, et composés de particules agglomérées dont le diamètre est compris entre 200 nm et 1 µm. L'ajout de l'aérosol d'eau conduit à une morphologie et une épaisseur différentes du revêtement, comme observé sur la Figure 27B. En effet, avec l'eau, le revêtement semble être continu et plus fin, avec une épaisseur de ~4.5 µm. Ce revêtement est également composé de particules avec des diamètres plus élevés, de 1 à 3 µm, que celles qui résultent du dépôt de AA sans aérosol d'eau. L'utilisation de AA/EtOH comme aérosol de précurseur, au lieu de AA pur, conduit à un revêtement légèrement plus fin, avec une épaisseur de ~3.5 µm (Figure 27C). De plus, ce revêtement est composé de particules avec des diamètres plus petits, de 200 nm à 2 µm. Il faut mentionner que, comme pour l'AA, les revêtements obtenus avec AA/EtOH sans aérosol d'eau sont poreux et plus épais que ceux obtenus avec l'aérosol d'eau, avec une épaisseur de ~4.5 µm (**Chapitre 3**) [269].

Ensuite, deux agents traçables, CuSO₄ et LY, ont été ajoutés à l'aérosol d'eau, et leur effet sur les revêtements obtenus a été évalué (Figure 28). On peut observer que la présence de CuSO₄ dans l'aérosol d'eau ne semble pas impacter la morphologie du revêtement ni le diamètre des particules (Figure 28A,D), par rapport au revêtement déposé sans l'agent (Figure 27B,C). Grâce à la cartographie EDS, la présence de Cu dans le revêtement est mise en évidence (Figure 28B,E). De plus, lorsque l'on compare les images SEM (Figure 28A,D), il apparaît clairement que les zones riches en Cu correspondent aux particules

déposées, ce qui suggère que le Cu est principalement localisé dans celles-ci. Les images de microscopie confocale des revêtements déposés avec LY montrent que la molécule fluorescente n'a pas été altérée par la décharge, puisqu'une distribution homogène de spots fluorescents sur les substrats est observée (Figure 28C,F). De plus, ces points fluorescents présentent un diamètre du même ordre de grandeur que les particules de pPAA déposées (Figure 28A,D) et les zones riches en Cu (Figure 28B,E), tant pour l'AA (de 1 à 4 μm) que pour l'AA/EtOH (500 nm à 3 μm) comme aérosol de précurseur.

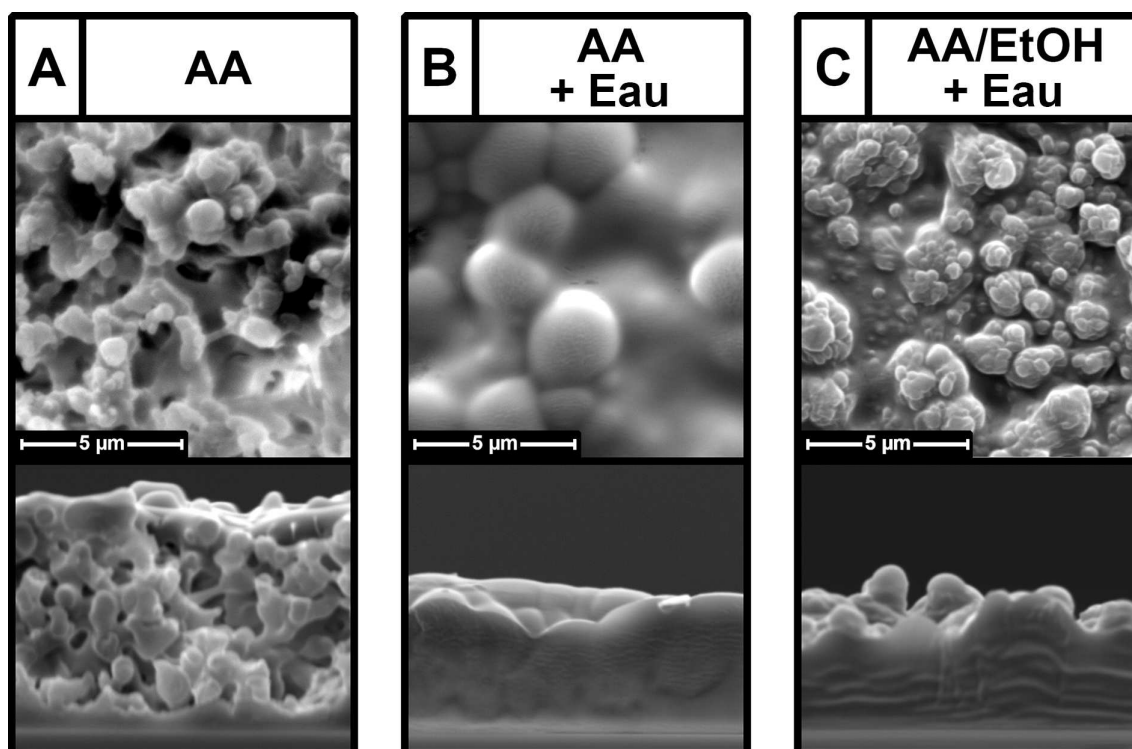


Figure 27 Images des surfaces et des sections transversales obtenues par analyses SEM des revêtements déposés : avec un aérosol d'AA sans aérosol d'eau (A) et avec un aérosol d'eau (B) ; avec un aérosol d'AA/EtOH avec un aérosol d'eau (c). Abréviations : AA, Acide acrylique ; EtOH, Éthanol ; SEM, Microscopie électronique à balayage.

Les quantifications des deux agents, LY et CuSO_4 , déposés avec AA et AA/EtOH ont été réalisées et rapportées dans la Figure 29A. Il apparaît clairement que l'utilisation de AA/EtOH favorise la concentration des deux traceurs. En effet, plus de LY est déposé avec AA/EtOH qu'avec AA, avec $71 \pm 17 \text{ ng/cm}^2$ et $41 \pm 9 \text{ ng/cm}^2$, respectivement, ainsi que pour CuSO_4 avec $10,9 \pm 1,4\%$ et $6,2 \pm 1,6\%$ en masse, respectivement. Le test de libération effectué avec les revêtements AA/EtOH montre une libération complète de LY après 10 minutes d'immersion (Figure 29B), ce qui peut être expliqué par le fait que le revêtement a été totalement retiré du substrat (observé au SEM, image non montrée). Pour expliquer ce comportement, il faut noter que les revêtements de pPAA présentaient une mouillabilité élevée avec un angle de contact de $19 \pm 4^\circ$.

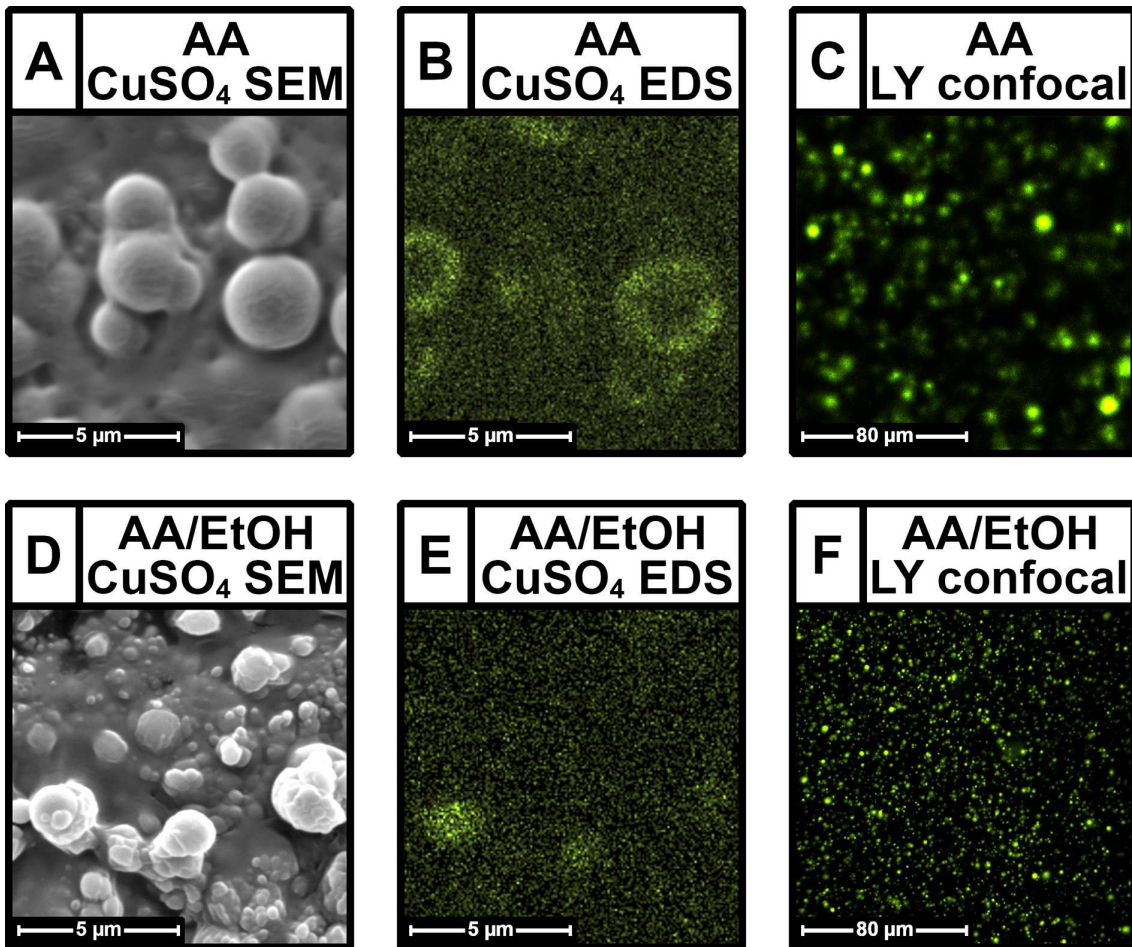


Figure 28 Images des revêtements de pPAA : déposés à l'aide d'un aérosol d'AA et chargés de CuSO_4 par SEM (A) et par cartographie EDS du Cu (B) ainsi que chargés de LY par microscopie confocale (C) ; déposés à l'aide d'un aérosol d'AA/EtOH et chargés de CuSO_4 par SEM (D) et par cartographie EDS du Cu (E) ainsi que chargés de LY par microscopie confocale (F).
 Abréviations : AA, Acide acrylique ; EDS, Spectroscopie à rayons X à dispersion d'énergie ; EtOH, Éthanol ; LY, Lucifer Yellow ; pPAA, AA polymérisé par plasma ; SEM, Microscopie électronique à balayage.

4.4.2 Revêtements d'anhydride méthacrylique polymérisés par plasma

La morphologie des revêtements déposés avec MA et avec MA/EtOH comme aérosol de précurseur a été étudiée par SEM. Les images résultantes de la surface et de la section transversale des revêtements sont présentées dans la Figure 30. Quelles que soient les conditions de dépôt, les revêtements apparaissent lisses et homogènes, mais leur épaisseur est différente. En fait, l'épaisseur du revêtement passe de $\sim 1 \mu\text{m}$, sans aérosol, à $\sim 2 \mu\text{m}$, avec aérosol d'eau pour le MA pur (Figure 30A,B, respectivement), et jusqu'à $\sim 2.5 \mu\text{m}$, pour MA/EtOH avec aérosol d'eau (Figure 30C).

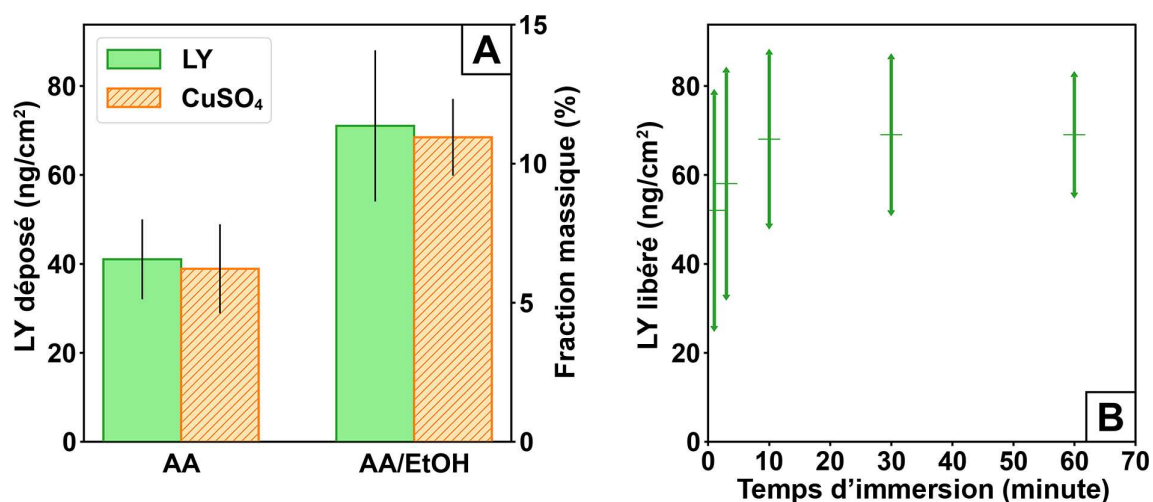


Figure 29 Quantification des agents pour les revêtements déposés avec AA et AA/EtOH, chargés avec LY ou CuSO₄ (A). LY libéré dans l'eau pour différents temps d'immersion des revêtements déposés avec AA/EtOH chargé de LY (B). Abréviations : AA, Acide acrylique ; EtOH, Éthanol ; LY, Lucifer Yellow.

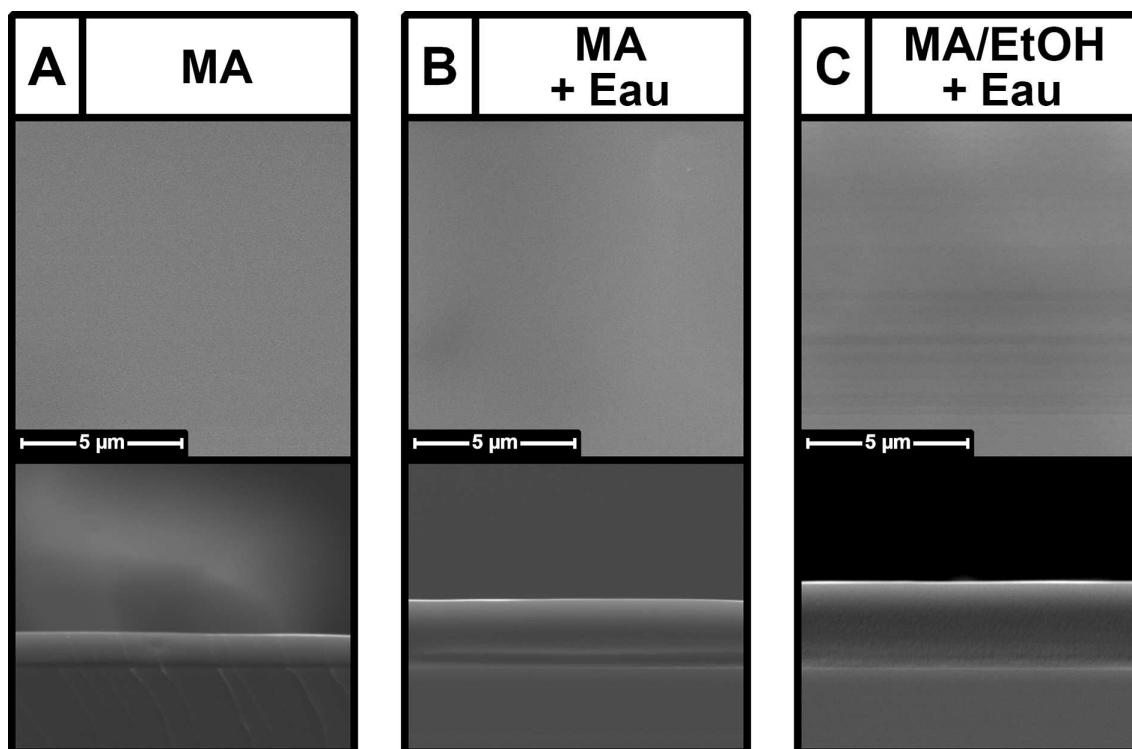


Figure 30 Images des surfaces et des sections transversales obtenues par analyses SEM des revêtements déposés : avec un aérosol de MA sans aérosol d'eau (A) et avec un aérosol d'eau (B) ; avec un aérosol de MA/EtOH avec un aérosol d'eau (C). Abréviations : EtOH, Éthanol ; MA, Anhydride méthacrylique ; SEM, Microscopie électronique à balayage.

Pour évaluer la faisabilité de piéger des médicaments dans les revêtements de MA polymérisés par plasma (pPMA), les traceurs, CuSO₄ et LY, ont été dissous dans l'aérosol d'eau et visualisés par cartographie EDS et microscopie confocale, respectivement (Figure 31). L'ajout de CuSO₄ a clairement impacté la morphologie des revêtements de pPMA avec MA (Figure 31A) et MA/EtOH (Figure 31D) par rapport aux

revêtements sans agent (Figure 30B,C, respectivement). Les zones plus blanches observées sont associées à l'augmentation locale de la rugosité de surface (SEM en mode électron secondaire, Figure 31A,D), ce qui est dû à la présence de l'agent dans les revêtements de pPMA comme le montre la cartographie EDS du Cu (Figure 31B et Figure 30E, respectivement). On peut observer que l'utilisation de MA/EtOH induit plus de zones riches en Cu (Figure 31D,E) en comparaison avec MA (Figure 31A,B). Même si davantage de points fluorescents sont observés lorsque le dépôt est effectué en présence d'EtOH, les images de microscopie confocale des revêtements déposés avec LY mettent en évidence une distribution homogène des points fluorescents sur les substrats tant pour MA (Figure 31C) que pour MA/EtOH (Figure 31F). Il est à noter que la présence d'un fond fluorescent flou dans le cas du MA montre que LY n'a pas seulement été déposé dans les points fluorescents, mais qu'il a également été pulvérisé sur tout le substrat. Enfin, pour le MA (Figure 31C) et le MA/EtOH (Figure 31F), les spots fluorescents ont un diamètre allant de 500 nm à 2 µm, en accord avec le diamètre des zones riches en Cu (Figure 31A–D).

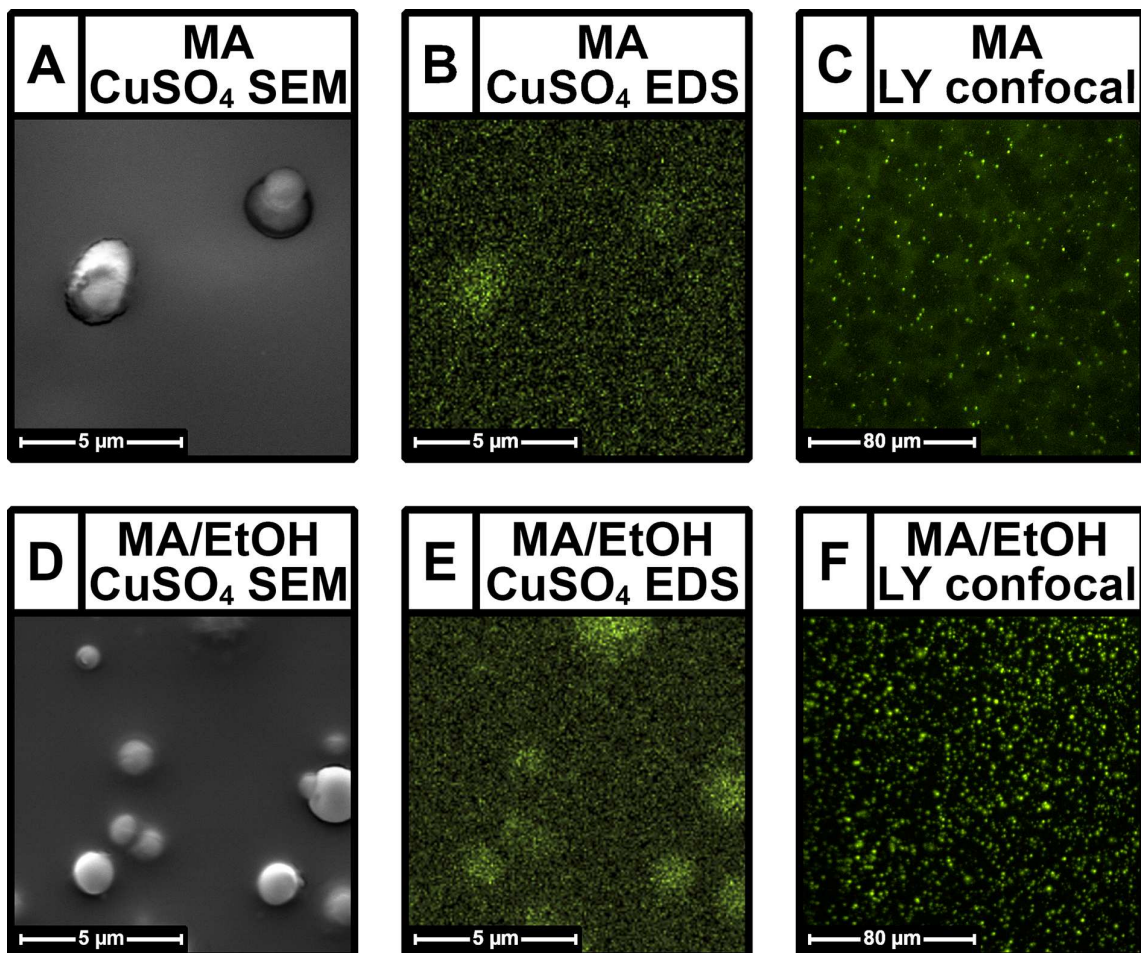


Figure 31 Images des revêtements pPMA : déposés à l'aide d'un aérosol de MA et chargés de CuSO_4 par SEM (A) et par cartographie EDS du Cu (B) ainsi que chargés de LY par microscopie confocale (C) ; déposés à l'aide d'un aérosol de MA/EtOH et chargés de CuSO_4 par SEM (D) et par cartographie EDS du Cu (E) ainsi que chargés de LY par microscopie confocale (F). Abréviations : EDS, Spectroscopie à rayons X à dispersion d'énergie ; EtOH, Éthanol ; LY, Lucifer Yellow ; MA, Anhydride méthacrylique ; pPMA, MA polymérisé par plasma ; SEM, Microscopie électronique à balayage.

La quantification des deux agents déposés avec MA et MA/EtOH a été réalisée et a été rapportée dans la Figure 32A. Elle montre que l'utilisation de MA/EtOH favorise le dépôt des deux traceurs. En effet, les concentrations déposées passent de $28 \pm 7 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, avec MA, à $55 \pm 13 \text{ ng}/\text{cm}^2$, avec MA/EtOH, en utilisant LY et de $6,0 \pm 0,9\%$ à $9,1 \pm 0,7\%$ en masse, respectivement, en utilisant CuSO_4 . Le test de libération a été effectué avec des revêtements déposés avec MA/EtOH, qui présentent une meilleure concentration d'agents piégés. Après une libération initiale de $7 \text{ ng}/\text{cm}^2$ le premier jour, soit 10-15% de la concentration totale, le LY est ensuite progressivement libéré jusqu'à sa libération complète entre 14 et 28 jours. A noter que les images SEM des revêtements en coupe montrent l'apparition de pores après 7 jours d'immersion, ce qui suggère une dégradation au cœur du revêtement (Figure 32C). Après 14 jours d'immersion, la dégradation devient plus avancée (Figure 32D), et après 28 jours, le revêtement est complètement dégradé (aucun revêtement visible, Figure 32E). Par microscopie confocale, après 1 jour d'immersion, la forme des spots fluorescents a changé, ils apparaissent alors comme des anneaux (Figure 32F). Cette forme pourrait être associée à des gouttelettes de LY séchées résultant de la diffusion de LY depuis le cœur du revêtement. Il convient de noter que les revêtements en pPMA ont une mouillabilité plus faible, $58 \pm 4^\circ$, que les revêtements en pPAA, $19 \pm 4^\circ$.

4.4.3 Revêtements de diacrylate de 1,4-butanediol polymérisés par plasma

La morphologie des revêtements de BDDA polymérisé par plasma (pPBDDA) déposés avec du BDDA et avec du BDDA/EtOH comme aérosol de précurseur a été étudiée par SEM. Les images résultantes de la surface et de la section transversale des revêtements sont présentées dans la Figure 33. Le revêtement déposé avec de la BDDA sans aérosol d'eau (Figure 33A) semble être continu, avec une épaisseur de $\sim 3 \mu\text{m}$ et composé de particules dont le diamètre est principalement inférieur à 200 nm, et quelques-unes avec un diamètre de $\sim 1 \mu\text{m}$. L'ajout de l'aérosol d'eau conduit à une morphologie différente, avec un revêtement composé d'agrégats isolés de particules irrégulières (Figure 33B). De manière surprenante, et contrairement aux autres conditions testées, une grande quantité de poudre a été déposée à la sortie de la DBD (P sur la Figure 33), ce qui signifie que le flux gazeux sortant de la décharge était rempli de particules déjà polymérisées, qui ne se sont pas déposées sous la forme de revêtement. De plus, ces particules sont petites, avec un diamètre le plus souvent inférieur à 500 nm, ce qui signifie que la plupart des gouttelettes ont mal coalescé en vol. Enfin, un revêtement continu, d'une épaisseur de $\sim 2,5 \mu\text{m}$ (Figure 33C), est obtenu lorsque de l'EtOH est ajouté. Ce revêtement est composé de particules présentant des diamètres plus faibles que le revêtement obtenu sans EtOH, inférieurs à $1,5 \mu\text{m}$ contre inférieurs à $3 \mu\text{m}$.

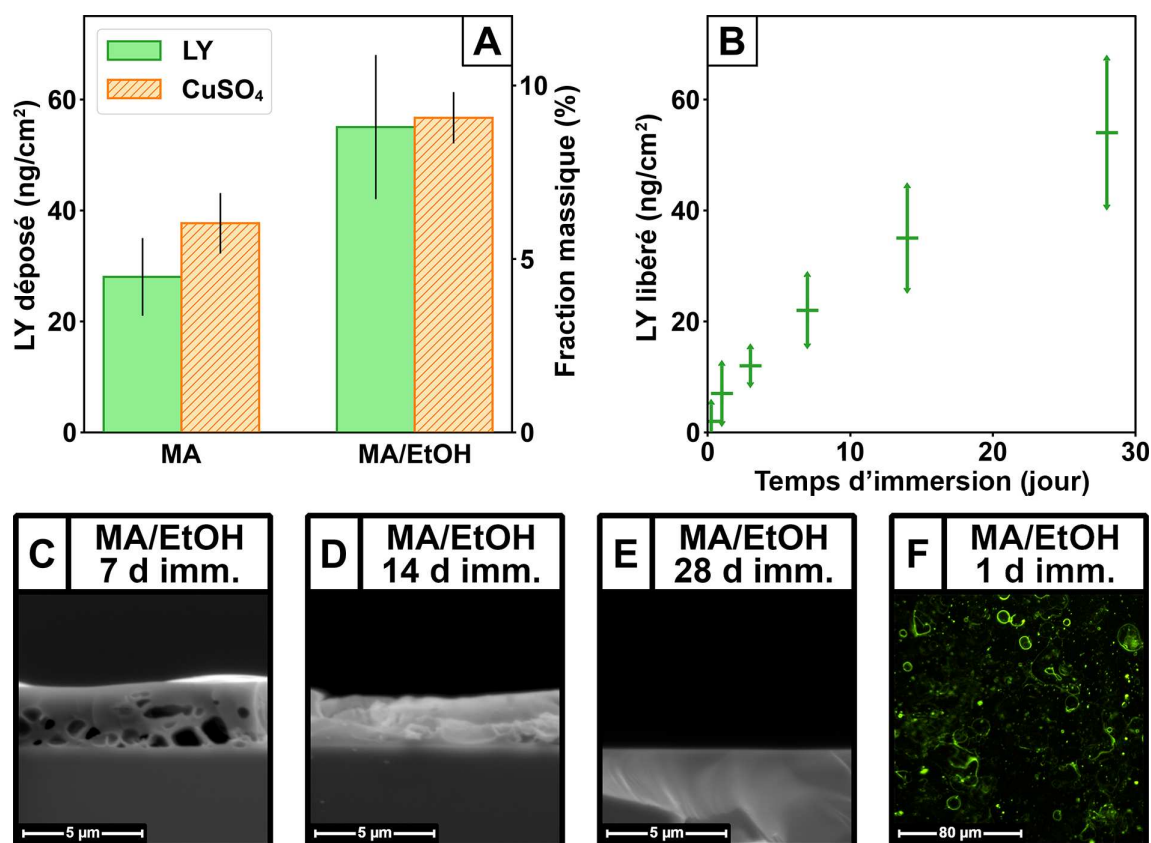


Figure 32 Quantification des agents pour les revêtements déposés avec MA et MA/EtOH, chargés avec LY ou CuSO_4 (A). LY libéré dans l'eau pour différents temps d'immersion des revêtements déposés avec MA/EtOH chargé de LY (B). Images SEM des sections transversales des revêtements de pMA après immersion dans l'eau pendant 7 jours (C), 14 jours (D), et 28 jours (E), et image en microscopie confocale du revêtement chargé de LY après 1 jour d'immersion (F). Abréviations : EtOH, Éthanol ; LY, Lucifer Yellow ; MA, Anhydride méthacrylique ; pMA, MA polymérisé par plasma ; SEM, Microscopie électronique à balayage.

Après le chargement avec les traceurs, CuSO_4 et LY, la morphologie des revêtements ainsi que la présence et la distribution des traceurs ont été évaluées par SEM, EDS et microscopie confocale (Figure 34). Pour le BDDA et le BDDA/EtOH, la présence de CuSO_4 dans l'aérosol d'eau ne semble pas impacter la morphologie du revêtement ni le diamètre des particules (Figure 34A,D), par rapport au revêtement déposé sans agent (Figure 33B,C). La présence de zones riches en Cu, correspondant aux particules déposées, est clairement visible dans le revêtement déposé avec BDDA/EtOH (Figure 34E), tandis qu'aucune n'est détectée avec BDDA (Figure 34B). Il convient de noter que les petits points brillants de diamètre inférieur à 100 nm observés sur les revêtements de BDDA pourraient être associés à du CuSO_4 non chargé dans les gouttelettes de BDDA et déposé après évaporation de l'eau. La microscopie confocale des revêtements déposés avec LY montre une distribution homogène de points fluorescents sur les substrats pour BDDA/EtOH (Figure 34F), tandis que l'utilisation de BDDA conduit à un fond fluorescent flou, qui peut être associé à LY pulvérisé sur tout le substrat (Figure 34C).

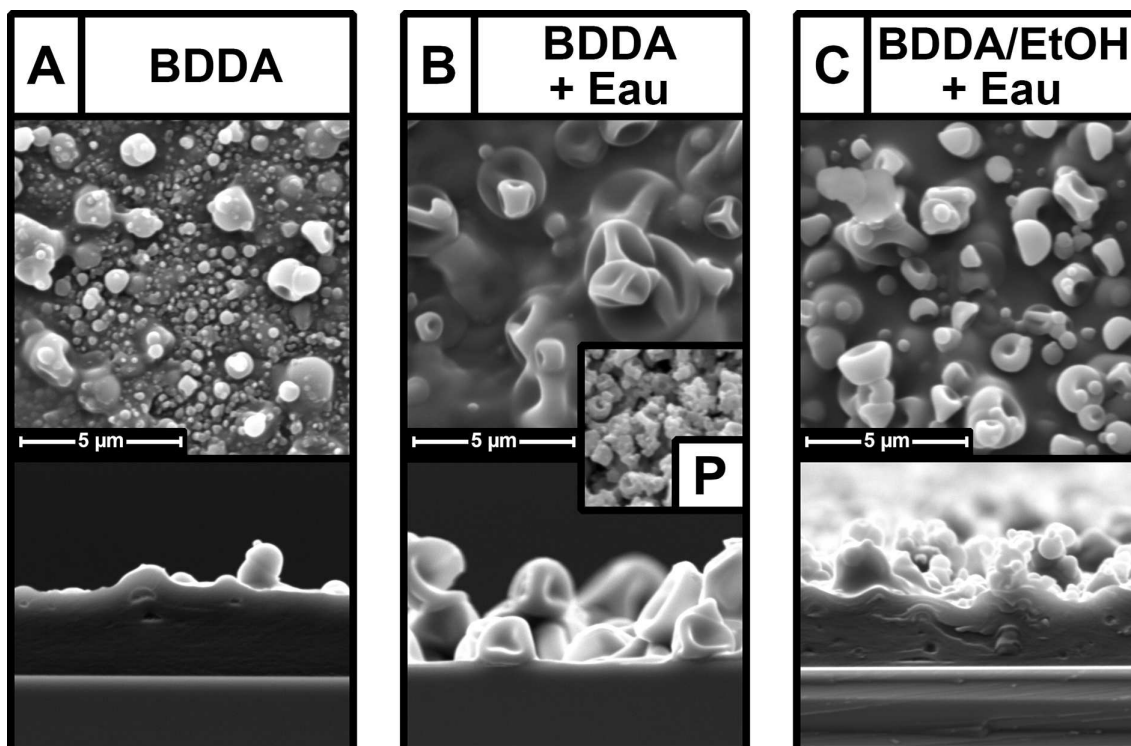


Figure 33 Images des surfaces et des sections transversales obtenues par analyses SEM des revêtements déposés : avec un aérosol de BDDA sans aérosol d'eau (A) et avec aérosol d'eau (B) ; avec aérosol de BDDA/EtOH avec aérosol d'eau (C) ; poudre déposée à la sortie de la DBD avec aérosol de BDDA avec aérosol d'eau (P). Abréviations : BDDA, Diacrylate de 1,4-butanediol ; DBD, Décharge à barrière diélectrique ; EtOH, Éthanol ; SEM, Microscopie électronique à balayage

La quantification des agents, ainsi que des tests de libération, ont été ensuite réalisés, dont les résultats sont présentés sur la Figure 35. De manière surprenante, et contrairement aux autres précurseurs utilisés, la fraction massique de CuSO_4 dans les revêtements est similaire pour BDDA et BDDA/EtOH, avec $6,3 \pm 2,0\%$ et $6,4 \pm 1,4\%$ en masse, respectivement (Figure 35A). Cependant, comme plus de pPBDDA a été déposé avec BDDA/EtOH, selon les images SEM (Figure 33B,C), ce résultat suggère que plus d'agent a également été déposé avec BDDA/EtOH, proportionnellement au volume de polymère. Il convient de noter que la quantification de LY n'a pas été obtenue en raison de la rétention de LY dans le revêtement. En effet, seulement $5\text{-}6 \text{ ng/cm}^2$ sont libérés après 28 jours, ce qui était déjà atteint après seulement 1 jour (Figure 35B). Cela peut s'expliquer par une grande stabilité du revêtement de pPBDDA, car il affiche la même morphologie avant et après 28 jours d'immersion (Figure 35C). De plus, la microscopie confocale, réalisée après les 28 jours d'immersion, montre toujours des points fluorescents, ce qui signifie que LY est toujours piégé dans le revêtement (Figure 35D). Le comportement de libération du revêtement de pPBDDA est complètement différent de celui obtenu pour pPMA, alors qu'il présente une mouillabilité légèrement supérieure à celle du pPMA, $49 \pm 3^\circ$ et $58 \pm 4^\circ$, respectivement. Par conséquent, la différence en termes de taux de dégradation entre le pPMA et le pPBDDA n'est pas corrélée à l'affinité des chaînes polymériques avec l'eau. Il convient de mentionner que la mouillabilité plus faible du pPMA pourrait s'expliquer par la présence du groupement méthyle sur les fonctions acryliques.

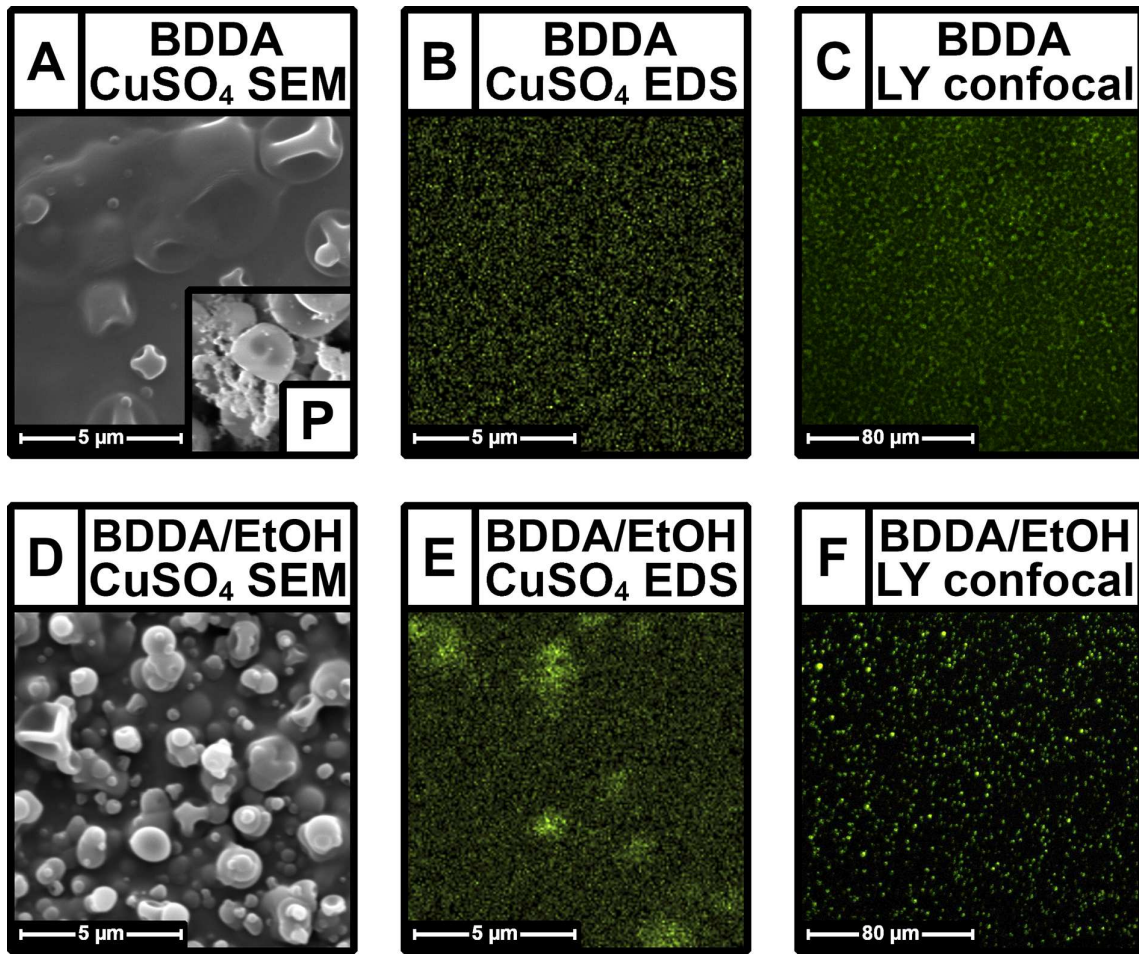


Figure 34 Images des revêtements de pBDDA : déposés à l'aide d'un aérosol de BDDA et chargés de CuSO_4 par SEM (A) et par cartographie EDS du Cu (B) ainsi que chargés de LY par microscopie confocale (C) ; déposés à l'aide d'un aérosol de BDDA/EtOH et chargés de CuSO_4 par SEM (D) et par cartographie EDS du Cu (E) ainsi que chargés de LY par microscopie confocale (F) ; poudre déposée à la sortie de la DBD avec un aérosol de BDDA et chargée de CuSO_4 par SEM (P). Abréviations : BDDA, Diacrylate de 1,4-butane diol ; DBD, décharge à barrière diélectrique ; EDS, Spectroscopie à rayons X à dispersion d'énergie ; EtOH, Éthanol ; LY, Lucifer Yellow ; pBDDA, BDDA polymérisé par plasma ; SEM, Microscopie électronique à balayage.

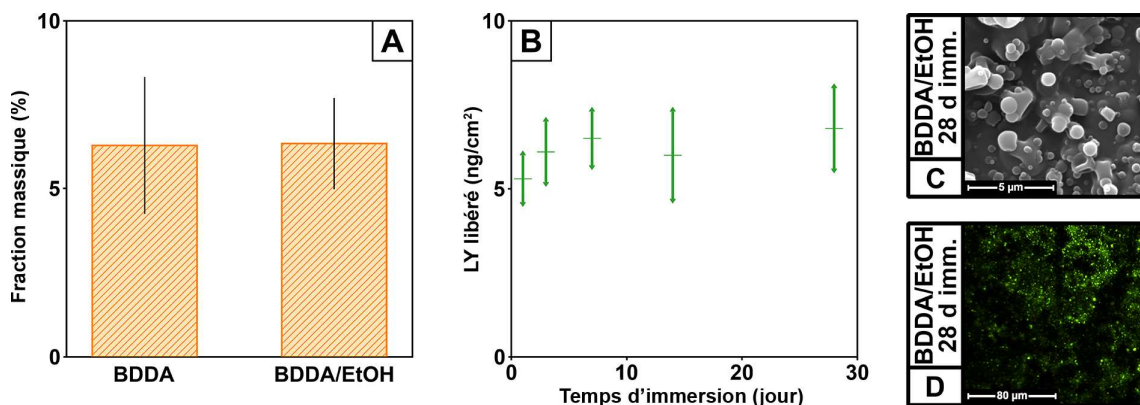


Figure 35 Fraction de masse restante des revêtements déposés avec BDDA et BDDA/EtOH chargés de CuSO_4 (A). LY libéré dans l'eau pour différents temps d'immersion des revêtements déposés avec BDDA/EtOH chargé de LY (B). Image SEM de la surface (C) et image par microscopie confocale (D) des revêtements pBDDA chargés de LY après 28 jours d'immersion. Abréviations : BDDA, Diacrylate de 1,4-butane diol ; EtOH, Éthanol ; LY, Lucifer Yellow ; pBDDA, BDDA polymérisé par plasma ; SEM, microscopie électronique à balayage.

4.5 Discussion

4.5.1 Impact de l'aérosol d'eau

Pour AA et AA/EtOH, l'ajout de l'aérosol d'eau conduit à une diminution de l'épaisseur du revêtement, à une disparition des porosités et à une augmentation du diamètre des particules (Figure 27 et **Chapitre 3**) [269]. En effet, la présence de gouttelettes d'eau conduit à une augmentation de la probabilité de collision en plein vol des gouttelettes. L'eau étant miscible avec l'AA, elle devrait également stimuler la coalescence des gouttelettes, augmentant ainsi leur taille. La différence des revêtements en termes de morphologie et d'épaisseur pourrait s'expliquer par la présence d'eau résiduelle dans les revêtements, permettant la solvataion et la réorganisation des chaînes de pPAA et conduisant au dépôt de revêtements continus et plus fins, par rapport au dépôt d'AA sans eau. De plus, la distribution des traceurs dans les revêtements suggère qu'ils ont été chargés et piégés à l'intérieur des particules déposées (Figure 28). Ceci corrobore la coalescence en vol des gouttelettes d'eau et d'AA, en accord avec l'étude précédente (**Chapitre 3**) [269].

Il a été observé que tous les revêtements de pPMA sont lisses et homogènes (Figure 30). Une telle morphologie est inhabituelle pour le dépôt par aérosol, qui induit généralement des revêtements rugueux, en raison de la polymérisation des gouttelettes [88]. Elle suggère que les gouttelettes se sont complètement étalées sur la surface avant de se polymériser, ce qui pourrait être dû à une vitesse de polymérisation lente. Cela dit, l'ajout d'un aérosol d'eau améliore le dépôt des précurseurs, car l'épaisseur des revêtements a augmenté de $\sim 1 \mu\text{m}$, sans eau, à $\sim 2 \mu\text{m}$, avec l'aérosol d'eau. Cela pourrait être associé à la coalescence des gouttelettes, en raison d'une probabilité de collision en vol accrue. En fait, comme le MA est légèrement soluble avec l'eau, leurs gouttelettes d'aérosol pourraient avoir été mélangées.

Le revêtement de BDDA présente une morphologie intermédiaire entre celle du MA et de l'AA, puisqu'il apparaît continu et composé de particules agglomérées (Figure 33). Ceci pourrait être associé à un taux de polymérisation entre celui de l'AA et du MA. L'ajout d'un aérosol d'eau, sans ou avec traceurs, conduit à des agrégats irréguliers et isolés et à une accumulation de poudre fine à la sortie du DBD (Figure 33 et Figure 34). Ce changement peut être associé à la répulsion entre le BDDA et les gouttelettes d'eau. En effet, le BDDA est moins soluble dans l'eau que le MA : 2% contre 10% en volume, respectivement. Ainsi, les gouttelettes d'eau pourraient agir comme une barrière évitant la coalescence des gouttelettes de BDDA, gênant le dépôt de revêtements continus, et induisant la rétention de la plupart des gouttelettes de précurseurs dans le flux gazeux, provoquant leur dépôt sous forme de poudre à la sortie de la DBD.

4.5.2 Impact de l'ajout d'éthanol

L'épaisseur des revêtements est plus élevée avec AA que AA/EtOH comme solution de précurseur, avec et sans eau (Figure 27 et **Chapitre 3**) [269]. Ceci provient probablement d'une quantité plus faible de précurseur injecté lorsque l'AA est dilué à 50% en volume avec de l'EtOH. Malgré la dilution du précurseur, il semble qu'une plus grande proportion du précurseur injecté a été déposée avec AA/EtOH car le revêtement résultant n'est pas moitié moins épais que celui de AA. Ceci pourrait être lié à la diminution du diamètre des particules, comme observé dans la Figure 27, due à l'évaporation de l'EtOH des gouttelettes pendant le procédé. En fait, ces gouttelettes plus petites pourraient conduire à une meilleure stabilité de l'aérosol, induisant une augmentation du débit massique injecté dans la DBD, donc une plus grande proportion de précurseurs déposés. Cette hypothèse est corroborée par le fait que davantage d'agents ont été détectés dans les revêtements déposés par AA/EtOH par rapport à ceux déposés par AA (Figure 29), ce qui signifie que davantage de gouttelettes d'eau ont été chargées et incorporées dans le revêtement final.

L'ajout d'EtOH au MA conduit à des revêtements plus épais, $\sim 2.5 \mu\text{m}$ contre $\sim 2 \mu\text{m}$ pour le MA pur (Figure 30). Comme pour le précurseur précédent, plus d'agents ont été déposés avec MA/EtOH par rapport à MA (Figure 32). Cela signifie que l'EtOH a amélioré la coalescence des gouttelettes, augmentant la concentration de l'agent chargé dans le précurseur et améliorant son dépôt. Dans le cas du BDDA, l'ajout d'EtOH conduit à la disparition des agrégats isolés et de la poudre au profit de la production d'un revêtement continu (Figure 33 et Figure 34). Ceci suggère une diminution de la répulsion entre l'eau et les gouttelettes de précurseur. De plus, le nombre de zones riches en Cu et de points fluorescents dans les revêtements, observés par EDS et par microscopie confocale, augmente avec l'EtOH, tant pour le MA que pour le BDDA (Figure 31 et Figure 34). Cela confirme un meilleur chargement en vol des traceurs dans l'aérosol de précurseurs qui pourrait être associée à une meilleure coalescence des gouttelettes d'eau et de précurseurs grâce à l'ajout d'EtOH. En revanche, une coalescence limitée des gouttelettes d'eau avec des précurseurs purs conduit à un piégeage moins efficace, comme observé avec la présence de LY pulvérisé par microscopie confocale pour MA et BDDA (Figure 31C et Figure 34C).

4.6.3 Libération contrôlée

Comme la perspective principale des revêtements est l'application pour la libération de médicaments, la libération de LY dans l'eau a été évaluée. Les tests d'immersion ont été réalisés en utilisant des revêtements déposés avec de l'EtOH, car ils ont montré un piégeage et une concentration des traceurs supérieurs pour les trois précurseurs étudiés. La libération était complète après 10 minutes d'immersion pour les

revêtements de pPAA (Figure 29B). De plus, les images SEM (non montrées) ont révélé l'absence du revêtement sur le substrat, ce qui signifie que le revêtement de pPAA est complètement éliminé après un court temps d'immersion. Il a été démontré que la polymérisation plasma douce est initiée par la décharge et se propage par réaction en chaîne sur les groupes vinyliques (**Chapitre 3**) [269]. Comme l'AA possède un groupe polymérisable, son dépôt conduit à des revêtements de pPAA linéaires avec un très faible degré de réticulation. Cette structure, combinée à leur caractère hydrophile élevé, confère aux revêtements de pPAA une faible stabilité dans l'eau, donc une libération rapide de LY.

Au contraire, les revêtements déposés avec MA/EtOH et BDDA/EtOH sont plus stables dans l'eau, avec une dissolution progressive sur plusieurs semaines (Figure 32), et presque aucun changement après 28 jours, respectivement (Figure 35). Cette meilleure stabilité peut être associée au dépôt d'un polymère réticulé car le MA et le BDDA portent deux fonctions acrylate polymérisables (Tableau 11). Les images SEM et confocales des revêtements de pPMA immergés suggèrent que la libération de LY provient d'une dégradation de cœur (pores dans la Figure 32), due à la diffusion d'eau dans le revêtement. Cette dégradation peut être liée à l'hydrolyse du groupe anhydride, induisant le clivage des liaisons de réticulation qui conduit finalement à la formation de chaînes linéaires solubles, comme l'ont rapporté Mertz *et al.* [219]. Malgré une mouillabilité comparable, le taux de dégradation du revêtement de pPBDDA est différent de celui du revêtement de pPMA. Ce changement peut être lié à un comportement d'hydrolyse différent des fonctions ester par rapport aux fonctions anhydride [220].

En perspective, des revêtements avec différents degrés de réticulation pourraient être déposés en mélangeant des précurseurs avec différents nombres de fonctions polymérisables. A titre d'exemple, des dépôts ont été réalisés avec un mélange de 50% d'AA et 50% de MA en volume dans de l'EtOH et avec l'aérosol d'eau chargé de LY. Le test d'immersion a montré la libération progressive de LY sur 24 heures (Figure 36), ce qui se situe entre les temps de libération obtenus pour le pPAA et le pPMA.

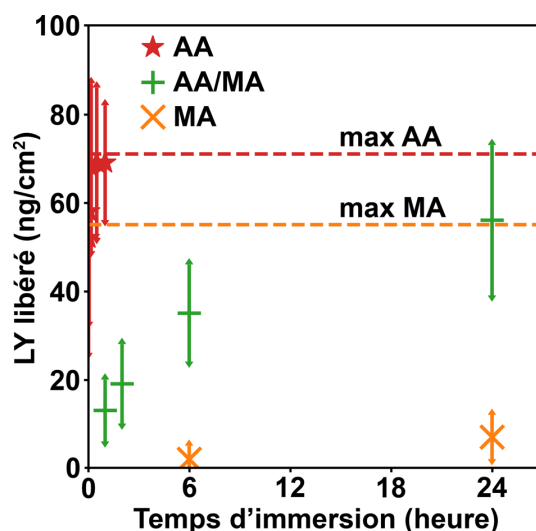


Figure 36 LY libéré dans l'eau pour différents temps d'immersion de revêtements chargés avec LY et déposés avec AA/EtOH, MA/EtOH, et un mélange volumique de 1/1 de AA et MA dans de l'EtOH. Les lignes horizontales représentent la libération maximale avec les revêtements de AA polymérisé par plasma et de MA polymérisé par plasma. Abréviations : AA, Acide acrylique ; EtOH, Éthanol ; LY, Lucifer Yellow ; MA, Anhydride méthacrylique.

4.5 Conclusion du chapitre

Le dépôt et le piégeage de LY et de CuSO_4 , dissous dans des aérosols d'eau, ont été réalisés dans des revêtements de pPAA, de pPMA et de pPBDDA déposés par AA-APPD à l'air libre. L'utilisation de précurseurs solubles dans l'eau a favorisé la quantité d'agents piégés. Cependant, l'ajout d'EtOH aux solutions de précurseurs hydrophobes a considérablement amélioré l'efficacité du piégeage des agents, ce qui s'explique par un meilleur chargement en vol par coalescence des gouttelettes. La présence d'EtOH a également impacté la morphologie des revêtements, en favorisant particulièrement le dépôt de pPBDDA sous la forme d'un revêtement. Des libérations de quelques minutes à quelques semaines ont été obtenues pour l'AA et le MA, respectivement, tandis qu'aucune libération n'a été observée après 1 mois pour le BDDA. Ces différences de cinétique de libération ont été associées à des taux de dégradation variés en fonction du degré de réticulation et de l'hydrolyse des fonctions réticulant le polymère. De plus, il a été démontré que le comportement de libération pouvait être régulé en mélangeant les précurseurs dans différentes proportions. Par conséquent, en sélectionnant des solutions de précurseurs spécifiques, il est possible de moduler le degré et la durabilité des liens de réticulation, et par conséquent de contrôler la cinétique de libération de l'agent piégé. Enfin, la préservation de l'activité fluorescente de LY suggère que le procédé a le potentiel de déposer diverses molécules hydrosolubles sans impacter leur bioactivité. Pour conclure, ce dépôt direct *in-situ* en une seule étape de revêtements à base d'acrylate chargés d'agents par plasma à l'air libre semble prometteur pour la production rapide et rentable de revêtements biodégradables à libération de médicaments.

Chapitre 5 Dépôt de revêtements composites biodégradables pour la libération contrôlée d'agents antibactériens

L'essentiel de ce chapitre a été soumis en mai 2023 en anglais dans *THERMEC 2023 International Conference on Processing & Manufacturing of Advanced Materials Processing, Fabrication, Properties, Applications* sous la forme d'un article de recherche intitulé « *Carbon dots release from biodegradable coatings deposited by aerosol-assisted open-air plasma* » écrit par Gabriel Morand^{1,2}, Pascale Chevallier¹, Rafik Naccache³, Michael Tatoulian² et Diego Mantovani¹

¹Equipe Procédés, Plasmas, Microsystèmes (2PM), Institut de Recherche de Chimie Paris (IRCP-UMR 8247), Chimie ParisTech-PSL, PSL Research University Paris, Paris, France

²Laboratoire de Biomatériaux et de Bioingénierie (CRC-I), Département de génie des Min-Met-Mat et Centre de Recherche du CHU de Québec, Division Médecine Régénérative, Université Laval, Québec, Québec, Canada

³Département de Chimie et de Biochimie, Centre de Recherche en NanoScience, Université Concordia, Montréal, Canada

5.1 Introduction

Les infections nosocomiales, c'est-à-dire les infections contractées lors de soins, font parties des principales causes de mortalité et constituent un fardeau important sur les systèmes de santé dans le monde [13, 18, 273]. Un quart de ces infections peuvent être attribuées au développement de biofilms sur la surface de dispositifs médicaux implantés [1, 274]. De telles complications sont couramment traitées via l'administration en intraveineuse d'antibiotiques. Cependant, en raison du manque de sensibilité des biofilms et de la menace du développement de résistances bactériennes, il est nécessaire de rechercher des solutions alternatives [275]. La conception de revêtements antibactériens est devenue la principale stratégie pour améliorer la prévention de la formation de biofilms sur les dispositifs médicaux implantés, sans altérer leurs propriétés de cœur [17, 18, 276, 277]. L'élimination par contact (*contact-killing*) et la répulsion/anti-adhésion des bactéries (*bacteria repelling/anti-adhesion*) sont parmi les approches les plus étudiées. Cependant, l'approche la plus prometteuse consiste en le dépôt d'un revêtement polymérique biodégradable imprégné d'agents antibactériens permettant leur libération contrôlée et prolongée depuis la surface de l'implant [9, 18, 276]. La gentamicine est l'agent le plus exploré pour cette application car elle a montré une grande efficacité contre un large spectre de bactéries [12, 278]. Cependant, face à la menace

du développement de bactéries résistantes aux antibiotiques, de nouveaux agents antibactériens sont constamment recherchés. Les ions Ag^+ sont par exemples très prometteurs en raison de leur efficacité sur un grand nombre de bactéries et leur capacité à induire moins de résistances bactériennes, mais ils peuvent présenter des effets secondaires toxiques dans certaines conditions [279]. De nouveaux agents antibactériens sont continuellement découverts, comme récemment les NP de carbone dit *carbon dots* (CD) [280].

La synthèse de revêtements antibactériens est un défi technologique complexe qui implique des expertises multidisciplinaires. Les caractéristiques cruciales attendues sont (i) le dépôt homogène et concentré de l'agent antibactérien, (ii) au sein d'un revêtement biodégradable et biocompatible capable de contrôler la libération de l'agent et (iii) sans impacter la fonction biomédicale de l'implant. De plus, les méthodes de production se doivent d'être efficaces, économiques et écologiques. Les méthodes les plus communément utilisées sont la pulvérisation (*spray-coating*) et le trempage (*dip-coating*) [57]. Malheureusement, elles présentent plusieurs limitations en raison de l'utilisation de solvants et de réactifs nocifs lors de plusieurs étapes, ce qui augmente l'impact économique et écologique des procédés. Les procédés de dépôt plasma sont attractifs pour produire des revêtements antibactériens personnalisables en une seule étape à partir de faibles quantités de solvants. Cependant, le compromis entre le dépôt d'un revêtement composite, qui piège l'agent antibactérien, et le contrôle de sa biodégradation, qui libère l'agent, reste difficile à élucider. Dans ce contexte, le procédé AA-APPD développé précédemment a le potentiel pour piéger des agents antibactériens dans un revêtement biodégradable pour une libération contrôlée.

Dans ce chapitre, la faisabilité de déposer des revêtements biodégradables pour la libération contrôlée d'agents antibactériens en une seule étape à l'aide du procédé AA-APPD développé a été explorée. Les revêtements ont été déposés à partir d'anhydride méthacrylique (MA) et de diméthylacrylate d'éthylène glycol (EDM). Le MA a montré être un excellent candidat pour le dépôt de revêtements biodégradables et pour la libération contrôlée d'agents bioactifs, comme décrit dans le chapitre précédent. Quant à l'EDM, il a déjà été exploré pour le dépôt de revêtements contenant des fonctions esters hydrolysables, et il est attendu qu'il se dégrade plus efficacement que le BDDA en raison de la présence de d'éthyle entre les fonctions esters au lieu de butyle [171, 281]. En effet, la présence de longues chaînes carbonées diminue le taux d'hydrolyse des esters [52]. La composition, la morphologie et la dégradation des revêtements ont été caractérisées. La possibilité de charger divers agents antibactériens : des Ag^+ , de la gentamicine et des CD a été observée et leur libération a été évaluée.

5.2 Matériels et méthodes

5.2.1 Préparation des échantillons

Les dépôts ont été réalisés sur des gaufres de silicium de 1 cm² orientée <100>, ayant une épaisseur de 280 µm (University Wafer). Les gaufres ont été nettoyées par trois bains ultrasons successifs de 10 minutes chacun, contenant de l'acétone, de l'eau déionisée (DI) et du méthanol, puis ont été séchées à l'aide d'air comprimé. Afin, d'assurer la stabilité des revêtements pendant toutes les caractérisations, la surface des gaufres de silicium a été recouverte par une monocouche de vinyltriméthoxysilane (VTMS). Le greffage a été effectué en adaptant le protocole développé par Bilem *et al.* [29], qui avait déjà été utilisé pour l'APTMS au **Chapitre 2**. Les échantillons ont été activés par 15 minutes d'immersion dans de l'acide Piranha (75%vol H₂SO₄ concentré + 25%vol H₂O₂ à 30%) au bain ultrason, puis ont été rincés par trois bain ultrasons d'eau DI de 10 minutes chacun et pendant 2 minutes dans de l'acétone, avant d'être séchés à l'air comprimé. Ensuite, ils ont été immergés dans une solution de VTMS à 2%vol dans du toluène anhydride sous agitation et atmosphère inerte pendant 3 heures. Enfin, ils ont été rincés par trois bains ultrasons de 10 minutes, chacun contenant du toluène, et incubés sous vide pendant 30 minutes à 120°C.

5.2.2 Dépôt par plasma à la pression atmosphérique assisté par aérosol

Le procédé AA-APPD a été exactement le même que celui utilisé dans le **Chapitre 4**, à l'exception d'un temps de dépôt doublé, passant de 5 à 10 minutes. Pour rappel, le système de double nébulisation permet de charger un flux d'argon avec un aérosol de précurseur et un aérosol aqueux contenant les agents antibactériens. Deux précurseurs ont été étudiés : MA et EDM, tous deux dilués dans 50%vol d'EtOH pour stimuler le dépôt et le piégeage des agents dans le revêtement, en accord avec les résultats du **Chapitre 4**. Trois solutions aqueuses ont été étudiées, chacune contenant un agent antibactérien différent dilué dans de l'eau DI : du sulfate de gentamicine (GS) à 25 mg/mL, de l'AgNO₃ à 1 mol/L, et des CD à 10 mg/mL. Les CD ont été fournis par le département de chimie et de biochimie de l'Université Concordia [282]. Ils ont été synthétisés à partir d'un mélange aqueux de L-cystéine et d'acide nitrique dans un réacteur micro-ondes. Des analyses de microscopie électronique en transmission ont révélé que les CD synthétisés possèdent un diamètre distribué autour de 10 nm. Après dépôt, les échantillons ont été rangés sous vide pour la nuit.

5.2.3 Caractérisation de la composition des revêtements

La composition des substrats et des revêtements a été explorée par spectroscopie photoélectronique X (XPS) (Physical Electronics XPS PHI 5600-ci spectrometer) en mode survol (1 200-0 eV) avec une anode d'aluminium standard (Al K α = 1 486,6 eV) et un neutraliseur d'effets de charge. Les analyses ont également

été effectuées en mode haute résolution avec une anode achromatique de magnésium ($Mg K\alpha = 1\,253,6\text{ eV}$) sans neutraliseur. Le signal de C1s a été déconvolué en C=O (288,0-288,5 eV), C-O (286,2-286,7 eV) et C-C/C-H (285,0 eV) et le signal Si2p en Si-Si (98,6-99,1 eV) et Si-O/Si-C (102,8-103,1 eV). Une surface d'analyse de 0,5 mm² et un angle de collecte de 45° par rapport à sa normale ont été utilisés. Pour évaluer la proportion de groupements vinyliques résiduels non-polymérisés, ils ont été dérivés avec du Br₂. La dérivation a été réalisée à l'aide d'un protocole optimisé par Chevallier *et al.* [245]. Brièvement, les échantillons ont été immergés dans un gaz de Br₂ pendant 10 minutes à température ambiante puis placés sous vide à 50°C pour évaporer le réactif en excès. La concentration atomique de brome a été mesurée par survol XPS, ce qui a permis d'estimer la proportion de groupements vinyliques présents dans les revêtements.

La composition des revêtements a également été explorée par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR) (Cary 660 series, Agilent Technologies, Santa-Clara, CA, USA) couplée avec un bloc de réflectance totale atténuée (GladiATR, Pike Technologies). Les spectres ont été collectés de 400 à 4000 cm⁻¹ avec une résolution de 4 cm⁻¹, et ils correspondent à la moyenne de 64 acquisitions effectuées sur 3 points par échantillon.

5.2.4 Caractérisation de la morphologie des revêtements

La morphologie des revêtements a été caractérisée par microscopie électronique à balayage (SEM) (FEI Quanta 250, FEI Company Inc., Thermo-Fisher Scientific, OR, USA) avec une tension d'accélération de 7,5 kV en mode électron secondaire et une distance d'observation de 10 mm. Les échantillons analysés ont été revêtus par un film mince d'or-palladium pour améliorer la qualité de l'observation des revêtements polymériques. Les échantillons ont été brisés afin d'observer la tranche des revêtements et estimer leur épaisseur. La mouillabilité des revêtements a été évaluée par la mesure de l'angle de contact de gouttes d'eau DI de 1 µL déposées sur la surface. Les valeurs rapportées correspondent à la moyenne de 5 points de mesure.

5.2.5 Observation des agents déposés

Les dépôts réalisés avec la solution aqueuse de CD ont été observés avec un microscope confocal LSM800 Axio Observer 7 (Carl Zeiss, Jena, Germany), grâce à leur fluorescence intrinsèque (345 nm_{ex}/420 nm_{em}, **Annexe B7**). Pour cartographier la distribution de l'argent, les revêtements déposés avec la solution aqueuse d'AgNO₃ ont été observés par spectroscopie de rayons X à dispersion d'énergie (EDS).

5.2.6 Libération et quantification des agents

La libération des agents a été évaluée pour les revêtements déposés avec la solution de CD. Les échantillons ont été immergés dans 500 μL de tampon phosphate salin (PBS, pour *phosphate buffer saline* en anglais, $\text{pH} = 7,2$), puis incubés à 37°C et 5% de CO_2 pendant 1, 3 et 7 jours. Les solutions d'immersion ont ensuite été prélevées et la concentration en CD libérées a été estimée par lecture de fluorescence ($345 \text{ nm}_{\text{ex}}/420 \text{ nm}_{\text{em}}$, **Annexe B7**). Chaque mesure correspond à la moyenne de 3 prélèvements pour 3 échantillons par condition.

5.2.7 Essais de viabilités cellulaires

Des essais de cytotoxicité indirects et directs ont été effectués pour évaluer les éventuels effets toxiques des produits libérés par les revêtements de MA polymérisé par plasma (pPMA) et de EDM polymérisé par plasma (pPEDM). Les échantillons ont été stérilisés par deux cycles d'irradiation ultraviolette (254 nm) de 15 minutes par côté. Les essais ont été réalisés avec des fibroblastes de derme humain (HDF, pour *human dermal fibroblasts* en anglais). Ils ont été cultivés dans un milieu de Eagle modifié de Dulbecco (D-MEM, pour *Dulbecco's modified Eagle's medium* en anglais) contenant 10% de sérum bovin fœtal (FBS, pour *fetal bovin serum* en anglais), de la pénicilline (100 U/mL) et de la streptomycine (100 U/mL), et maintenus à 37°C et 5% de CO_2 . Le milieu de culture a été renouvelé tous les deux jours jusqu'à atteindre une confluence de 90 à 95%. A ce moment, les cellules ont été détachées de la plaque en utilisant de la trypsine et réensemencées avec un ratio de 1 pour 5 dans de nouvelles plaques.

Pour les essais indirects, les échantillons stériles ont été incubés dans 600 μL de milieu de culture D-MEM complété avec 1% de pénicilline-streptomycine pendant 1, 3 et 7 jours. Le milieu a ensuite été collecté et complété avec 10% de FBS. En parallèle, les HDF ont été semées dans des plaques de 96 puits (20 000 cellules/ cm^2) et incubées à 37°C et 5% de CO_2 pendant 24 heures dans 100 μL de milieu M199. Le jour suivant, le milieu a été retiré et remplacé par 100 μL de solution d'immersion. Les plaques ont ensuite été incubées pendant 24 heures. Le jour suivant, le milieu a été retiré et remplacé par 100 μL de D-MEM à 1X de sodium de résazurine. Les plaques ont ensuite été incubées 4 heures à 37°C et 5% de CO_2 . Après incubation, les HDF ont produit de la résorufine réduite, dont la concentration a été évaluée par fluorescence ($545 \text{ nm}_{\text{ex}}/590 \text{ nm}_{\text{em}}$) en utilisant un lecteur de plaque (SpectraMax i3x Multi-Mode). L'intensité de la fluorescence, qui est proportionnelle à la viabilité, a été normalisée en utilisant le contrôle positif. Pour les essais directs, les HDF ont été semées sur les échantillons stériles (20 000 cellules/ cm^2) et incubées à 37°C et 5% de CO_2 pendant 1, 3 et 7 jours. Le milieu a ensuite été retiré et remplacé par 100 μL de D-MEM à 1X de sodium de résazurine. Les plaques ont ensuite été incubées 4 heures à 37°C et 5% de CO_2 . Après

incubation, la concentration de résorufine a été évaluée par fluorescence, et l'intensité de la fluorescence a été normalisée en utilisant le contrôle positif.

5.3 Résultats et discussion

5.3.1 Activation des substrats

Le Tableau 12 présente la composition de la surface des gaufres de silicium avant et après greffage du VTMS, évaluée par analyse XPS en mode survol et en haute résolution du carbone et du silicium. La surface des gaufres de silicium nettoyées est principalement composée de silicium (43 ± 1 at%) et d'oxygène (40 ± 1 at%). L'analyse révèle également 16 ± 1 at% de carbone inattendu, qui peut être associé à du carbone adventice, couramment observé en XPS en raison de la pollution des surfaces par l'environnement avant la mise sous vide dans l'appareil XPS. D'après la haute résolution, la majorité du silicium est uniquement liée à d'autres atomes de silicium. En revanche, 29 ± 2 at% sont liés à de l'oxygène, ce qui peut être associé aux oxydes de silicium présents sur la surface des gaufres de silicium. Après greffage du VTMS, la concentration en silicium et oxygène diminue au profit du carbone, ce qui est cohérent avec le greffage du VTMS (idéalement greffés : $C_3SiO_{3/2}$). D'après la haute résolution, une partie du silicium et de l'oxygène de la gaufre reste visible, avec 37 ± 2 at% de Si-Si. La haute résolution du carbone révèle une augmentation de la composante C-C/C-H, ce qui tend à confirmer le greffage du VTMS. Ainsi, l'analyse XPS semble valider le greffage du VTMS sur les gaufres de silicium.

Tableau 12 Composition de la surface des gaufres de silicium, avant et après greffage du VTMS, obtenue par XPS.

Échantillon	Si (at%)	O (at%)	C (at%)	C-C/H (%)	C-O (%)	Si-Si (%)	Si-O
Si	43 ± 1	40 ± 1	16 ± 2	72 ± 6	28 ± 6	71 ± 2	29 ± 2
VTMS	26 ± 1	34 ± 1	40 ± 1	83 ± 5	17 ± 5	37 ± 2	63 ± 2

5.3.2 Caractérisation des revêtements polymériques

5.3.2.1 Composition des revêtements

La composition des revêtements de pPMA et de pPEDM a été évaluée par analyse XPS et a été rapportée dans le Tableau 13. Ils sont composés de carbone et d'oxygène. Théoriquement, le pPMA et le pPEDM devraient respectivement être composés de 73 at% et de 71 at% de carbone. Les concentrations mesurées sont légèrement supérieures, avec 75 at% et 76 at% de carbone. L'état chimique des atomes de carbone obtenu par haute résolution montre des concentrations atomiques proches de celles attendues pour le

pPMA et le pPEDM. Des proportions respectives de 15 at% et de 14% de C=O ont été détectées et peuvent être associées aux carbones des fonctions acrylates, bien qu'une proportion théorique de 20 at% était attendue. Des proportions respectives de 20 at% et de 22 at% de C-O ont été détectées pour le pPMA et le pPEDM. Ces liaisons étaient inattendues pour le pPMA, mais il semble que l'énergie des seconds carbones liés aux fonctions anhydrides acryliques est décalée et peut être confondue avec celle de liaison C-O. En effet, leur signal est détecté à 286.3 ± 0.1 eV au lieu de 286.6 ± 0.2 eV pour le pPEDM. Pour ce dernier, la proportion de C-O détectée correspond bien à celle des carbones des éthylènes glycols. Comme attendu, le reste du carbone correspond à des liaisons C-C/C-H pour les deux revêtements.

Tableau 13 Composition de la surface des revêtements de pPMA et de pPEDM, obtenue par XPS.

Revêtement	O (at%)	C (at%)	C-C/H (%)	C-O (%)	C=O (%)
pPMA	25 ± 2	75 ± 2	65 ± 3	20 ± 3	15 ± 2
pPEDM	24 ± 1	76 ± 1	64 ± 3	22 ± 2	14 ± 1

L'analyse XPS suggère que la structure des précurseurs est intacte après dépôt, mais elle ne donne pas d'information sur leur polymérisation. Pour évaluer le taux de groupements vinyles non-polymérisés, ceux-ci ont été spécifiquement dérivés avec du Br₂. Après greffage, les analyse XPS en survol ont révélé des concentrations en brome respectives de $2,3 \pm 0,1$ at% et de $3,2 \pm 1,3$ at% pour le pPMA et le pPEDM. Ces valeurs permettent d'estimer des proportions en groupements vinyles non-polymérisés respectives de $8,5 \pm 0,4\%$ et de $15 \pm 6\%$ par rapport aux précurseurs. Cela tend à valider la formation d'un réseau polymérique réticulé, mais suggère aussi une polymérisation plus avancée pour le pPMA que pour le pPEDM.

Les spectres des revêtements obtenus par FTIR sont tracés dans la Figure 37. Comme attendu, l'élongation des C=O ($a = 1720$ cm⁻¹) est observée dans tous les spectres. Elle est aussi observée avec un second pic ($b = 1780$ cm⁻¹) dans le cas du MA pur, ce qui est caractéristique des anhydrides conjugués. Ce second pic est absent pour le pPMA, ce qui est cohérent avec une perte de conjugaison des anhydrides due à la disparition des C=C avec leur polymérisation. Un signal associé à l'élongation de C=O cyclique ($c = 1800$ cm⁻¹) apparaît pour le pPMA et le pPEDM, ce qui pourrait être dû à la formation du réseau réticulé. Comme attendu, l'élongation des C-O esters ($m = 1155$ cm⁻¹) est observée dans les spectres de EDM et de pPEDM et celle des C-O anhydrides ($n = 1040$ cm⁻¹) dans les spectres de MA et de pPMA. Les spectres montrent une diminution de l'intensité des pics associés aux liaisons C=C (déformation : $e = 1635$ cm⁻¹, déformation : $h = 1000$ cm⁻¹, $f = 945$ cm⁻¹, $g = 815$ cm⁻¹, $i = 650$ cm⁻¹) pour pPMA et pPEDM par rapport aux

précurseurs purs. A l'inverse, ils montrent une augmentation de l'intensité des pics associés à la déformation des liaisons C-H ($j = 1450 \text{ cm}^{-1}$, $k = 750 \text{ cm}^{-1}$).

Les deux méthodes de caractérisation, XPS et FTIR, ont confirmé la polymérisation du MA et du EDM par les fonctions vinyloxy et le maintien du reste de la structure des précurseurs, en particulier celui de leur fonction hydrolysable respective, anhydride et ester. Les analyses ont également confirmé la formation d'un réseau réticulé, mais avec des proportions estimées de fonctions vinyloxy non-polymérisées de $8,5 \pm 0,4\%$ et de $15 \pm 6\%$ dans les premiers nanomètres des revêtements. Ces résultats suggèrent une polymérisation radicalaire initiée par plasma, ce qui est prometteur pour maintenir la structure des molécules bioactives et donc de leur activité antibactérienne.

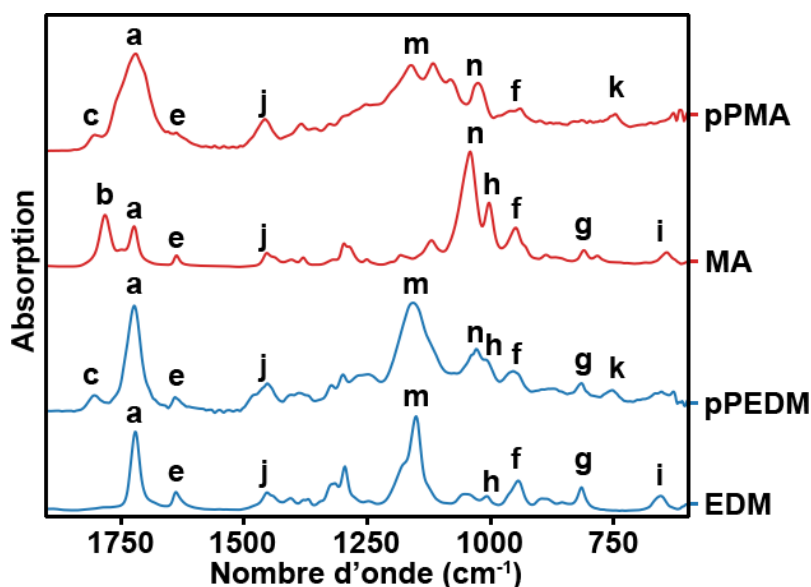


Figure 37 Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier des précurseurs MA et EDM et des revêtements respectifs issus de leur polymérisation. Abréviations : EDM, Diméthacrylate d'éthylène glycol ; MA, Anhydride méthacrylique ; pPEDM, EDM polymérisé par plasma ; pPMA, MA polymérisé par plasma.

Les deux méthodes de caractérisation, XPS et FTIR, ont confirmé la polymérisation du MA et du EDM par les fonctions vinyloxy et le maintien du reste de la structure des précurseurs, en particulier celui de leur fonction hydrolysable respective, anhydride et ester. Les analyses ont également confirmé la formation d'un réseau réticulé, mais avec des proportions estimées de fonctions vinyloxy non-polymérisées de $8,5 \pm 0,4\%$ et de $15 \pm 6\%$ dans les premiers nanomètres des revêtements. Ces résultats suggèrent une polymérisation radicalaire initiée par plasma, ce qui est prometteur pour maintenir la structure des molécules bioactives et donc de leur activité antibactérienne.

5.3.2.2 Morphologie des revêtements

La morphologie de la surface et l'épaisseur des revêtements de pPMA et de pPEDM ont été observées par SEM (Figure 38A,B). Les deux revêtements semblent avoir une surface lisse et homogène. Cette morphologie est cohérente les observations faites dans le **Chapitre 4** pour le pPMA. Malgré qu'il soit imprudent de comparer des revêtements issus de deux réacteurs différents, la morphologie des revêtements de pPEDM est similaire à celle rapportée par Amorossi *et al.* qui ont été déposés dans des conditions similaires et observés par microscopie à force atomique [171]. Cette observation tend à valider l'hypothèse énoncée au **Chapitre 4** selon laquelle les fonctions méthacrylates ont une cinétique de polymérisation plus lente que les acrylates, ce qui permet l'étalement des gouttelettes de précurseur sur la surface. Cependant, un tel effet n'a jamais été rapporté dans la littérature scientifique à notre connaissance.

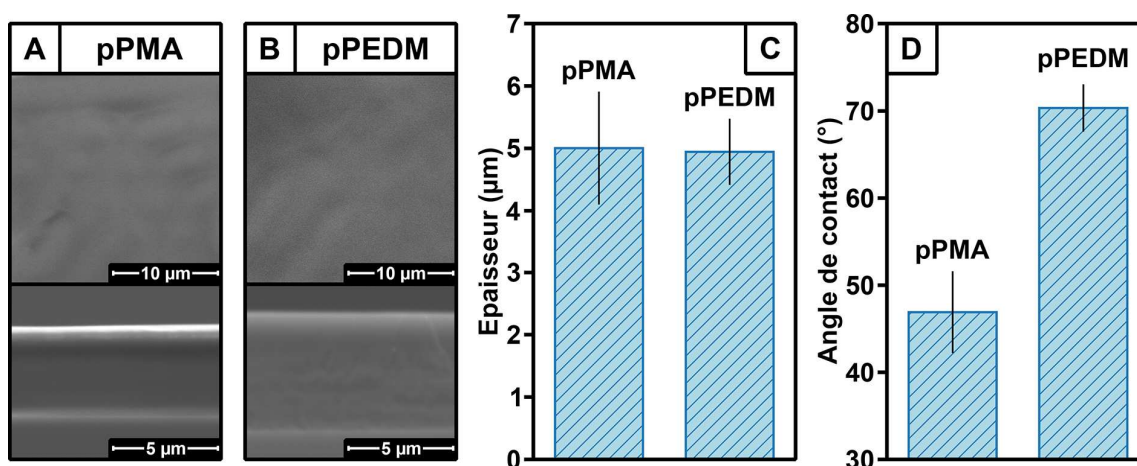


Figure 38 Images de la surface et de la tranche des revêtements déposés avec MA (A) et EDM (B) comme précurseur, obtenues par analyse SEM. Graphe de l'épaisseur (C) et de l'angle de contact (D) des revêtements de pPMA et de pPEDM. Abréviations : EDM, Diméthacrylate d'éthylène glycol ; MA, Anhydride méthacrylique ; pPEDM, EDM polymérisé par plasma ; pPMA, MA polymérisé par plasma ; SEM, Microscopie électronique à balayage.

L'épaisseur des revêtements a été mesurée en cinq points différents et est rapportée dans Figure 38C. L'épaisseur des revêtements de pPMA est de $5,0 \pm 0,9 \mu\text{m}$, soit deux fois plus élevée que celle mesurée dans le **Chapitre 4**. Cette augmentation est due au doublement du temps de dépôt du procédé, qui est passé de 5 à 10 minutes. Cette mesure semble révéler une dépendance linéaire de l'épaisseur du revêtement avec le temps de dépôt, ce qui est cohérent avec le taux de dépôt constant des agents dans le pPAA, observé dans le **Chapitre 3** (Figure 25b). L'épaisseur mesurée pour le pPEDM est similaire à celle du pPMA (Figure 38C). Les deux précurseurs semblent donc avoir des taux de dépôt similaires. Cependant, cette observation ne permet pas de conclure quant à l'impact du précurseur sur le taux de dépôt des revêtements.

L'angle de contact a été mesuré sur les deux revêtements et est rapporté dans la Figure 38D. La mouillabilité du pPMA est plus élevée que celle du pPEDM, avec respectivement $47 \pm 5^\circ$ contre $70 \pm 3^\circ$. Les deux revêtements sont donc hydrophiles. La surface des revêtements étant lisse, la différence de mouillabilité peut être associée à des différences dans la composition de la surface. L'angle de contact plus bas du pPMA peut être associé à la présence des fonctions anhydrides plus hydrophiles que les fonctions esters.

5.3.3 Caractérisations des revêtements composites

5.3.3.1 Piégeage des agents

Dans cette section, l'aérosol d'eau a été chargé avec les trois agents antibactériens différents, qui doivent être déposés et piégés dans les revêtements composites : GS (25 mg/mL), CD (10 mg/mL) et AgNO_3 (1 mol/L). Les revêtements résultants ont été observés par SEM pour évaluer les changements de morphologie dus à l'ajout des agents. De plus, l'observation des revêtements déposés avec les CD et le AgNO_3 a été couplée avec des analyses respectives de microscopie confocale et d'EDS afin de cartographier la distribution des agents par une seconde technique. Les images obtenues sont rapportées dans la Figure 39. Elles montrent que l'ajout des agents dans l'aérosol aqueux entraîne l'apparition de rugosités à la surface de tous les revêtements en comparaison de ceux sans agents (Figure 38A,B). Les analyses EDS de l'argent (Figure 39E,K) montrent que ces rugosités correspondent à la présence de l'agent dans le cas de AgNO_3 . La microscopie confocale (Figure 39C,H) montre une distribution homogène de points fluorescents correspondant aux CD. La taille de ces points ($\sim 2 \mu\text{m}$) semble correspondre à celle des rugosités observées par SEM (Figure 39B,G). Ces observations sont similaires à celles faites pour pPMA avec LY et CuSO_4 . Elles sont analogues pour le pPMA et le pPEDM déposés avec la GS et les CD, ce qui suggère un dépôt et un piégeage dans les matrices polymériques similaires. Si la morphologie observée avec AgNO_3 semble toujours similaire pour le pPMA (Figure 39D), elle est différente pour le pPEDM (Figure 39J). En effet, l'argent semble juste pulvérisé sur toute la surface sous la forme de particules sub-micrométriques, ce qui est confirmé par la cartographie de l'argent à l'EDS (Figure 39K). Cela suggère une non-coalescence des gouttelettes dans le seul cas de EDM/EtOH et de $\text{AgNO}_{3(\text{aq})}$. En fait, la solution aqueuse pourrait être suffisamment concentrée (1 mol/L, contre 10 et 25 mg/mL pour GS et CD) pour que l'agent précipite à la surface des gouttelettes aqueuses par évaporation. Le non-piégeage du sel pourrait alors être dû à une faible affinité du EDM avec ce AgNO_3 , puisque la GS et les CD semblent bien piégés dans les revêtements.

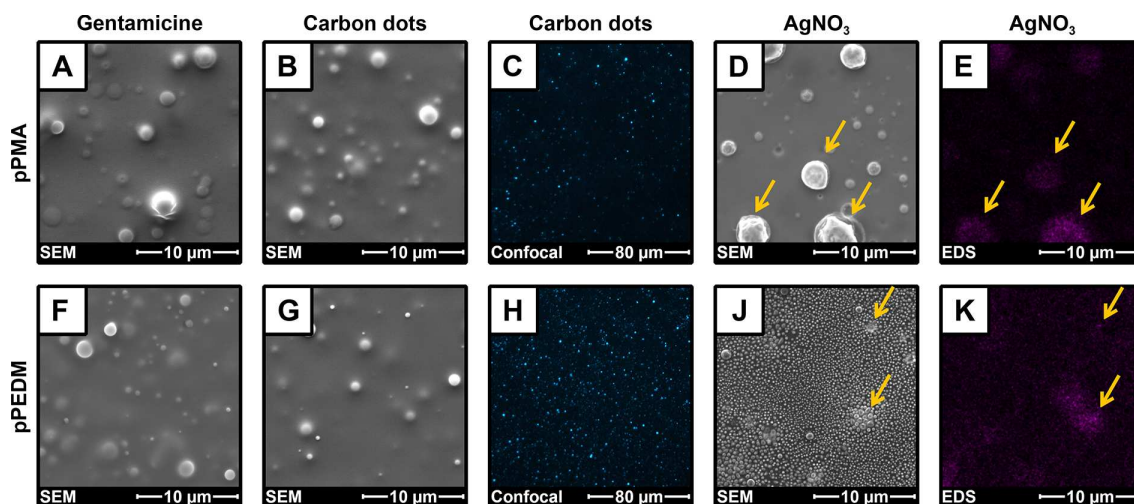


Figure 39 Images des revêtements de pPMA déposés avec : l'aérosol aqueux contenant de la GS par SEM (A), contenant des CD par SEM (B) et par microscopie confocale (C), et contenant du AgNO_3 par SEM (D) et par cartographie EDS de Ag (E). Images des revêtements de pPEDM déposés avec : l'aérosol aqueux contenant de la GS par SEM (F), contenant des CD par SEM (G) et par microscopie confocale (H), et contenant du AgNO_3 par SEM (J) et par cartographie EDS de Ag (K). Abréviations : EDM, Diméthacrylate d'éthylène glycol ; EDS, Spectroscopie de rayons X à dispersion d'énergie ; MA, Anhydride méthacrylique ; pPEDM, EDM polymérisé par plasma ; pPMA, MA polymérisé par plasma ; SEM, Microscopie électronique à balayage.

5.3.3.2 Dégradation des revêtements

Des essais de dégradation des revêtements ont été effectués par immersion dans du trypto-caséine soja (TSB, pour *Tryptic Soy Broth* en anglais, pH = 7,3) à 37°C et 5% de CO_2 . La tranche des revêtements sans agent a été observée par SEM après 7 jours d'immersion (Figure 40A,B). Une diminution de l'épaisseur à $2,6 \pm 1,2 \mu\text{m}$ est observée pour le pPMA (Figure 40D), ce qui indique une dégradation du revêtement après 7 jours d'immersion. Contrairement aux observations faites avec le pPMA chargé avec LY et immergé dans l'eau (Figure 32), aucune apparition de pores n'est observée dans le revêtement. En effet, une dégradation par érosion de la surface est plus typique du comportement d'hydrolyse des anhydrides [283, 284]. Cependant, des différences de microstructure peuvent entraîner des dégradations au cœur du matériau, entraînant la formation de pores [285]. Cette différence pourrait être due à la présence du LY dans le revêtement, qui aiderait à activer la dégradation dans le revêtement. Elle pourrait également être due à un mécanisme de dégradation différent dans le TSB par rapport à l'eau. En effet, l'eau DI possède un pH autour de 5 sous 5% de CO_2 . Pour le pPEDM, une épaisseur de $4,4 \pm 1,0 \mu\text{m}$ a été observée après 7 jours d'immersion, ce qui indique qu'il n'y a pas eu de diminution significative de l'épaisseur et donc aucune observation de dégradation du revêtement par rapport à avant l'immersion. Le pPEDM semble donc beaucoup moins sensible à la dégradation que le pPMA dans le TSB. Cette différence peut être attribuée à la grande stabilité des fonctions esters à pH neutre par rapport aux anhydrides [281].

5.3.3.3 Libération des carbon dots

La Figure 40C présente la courbe de libération des CD depuis les revêtements de pPMA et de pPEDM immergés dans du PBS, obtenue par fluorescence. Pour les deux revêtements, une libération initiale importante est observée. Une libération progressive est ensuite observée pour le pPMA, qui atteint $1,0 \pm 0,3 \mu\text{g/mL}$ après 7 jours. Le même phénomène a été observé pour LY, mais avec une concentration de $44 \pm 12 \text{ ng/mL}$ après 7 jours, pour un aérosol 20 fois moins concentré en agent. Cette différence de concentration semble donc proportionnelle au chargement initial de la solution aqueuse. Cela tend à suggérer que le chargement de l'aérosol aqueux a peu d'impact sur le dépôt des agents pour le précurseur MA. En revanche, la concentration en CD semble statique entre 3 et 7 jours pour le pPEDM. Ces observations sont cohérentes avec les observations par SEM qui ne montrent pas de dégradation significative (Figure 40B). La libération initiale des CD pourrait être due à une diffusion des CD pauvrement piégés de type Higuchi (Figure 2b). Cette stabilité du pPEDM peut être associée à la stabilité des fonctions esters face à l'hydrolyse à pH 7, comparée aux fonctions anhydrides contenues dans le pPMA [281, 283, 284, 286, 287].

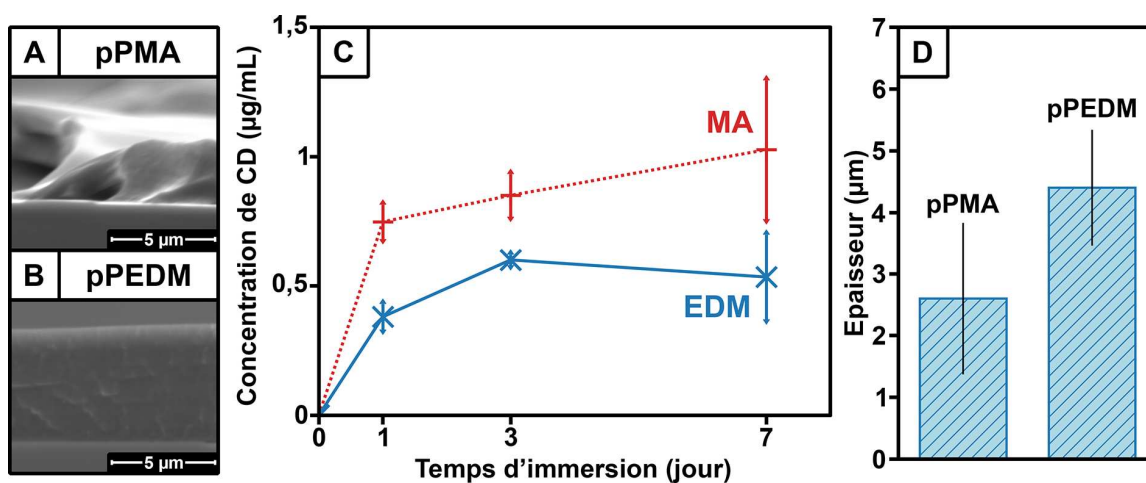


Figure 40 Images de la tranche des revêtements déposés avec MA (A) et EDM (B) comme précurseur obtenues par analyse SEM après 7 jours d'immersion dans le TSB. Graphe de la concentration de CD libérée dans le PBS pour différent temps d'immersion de revêtements de pPMA et de pPEDM chargés avec des CD (C). Graphe de l'épaisseur des revêtements de pPMA et de pPEDM après 7 jours d'immersion dans le TSB (D). Abréviations : EDM, Diméthacrylate d'éthylène glycol ; MA, Anhydride méthacrylique ; pPEDM, EDM polymérisé par plasma ; pPMA, MA polymérisé par plasma ; TSB, Trypto-caséine soja.

5.3.4 Essais de viabilité

La cytotoxicité des revêtements de pPMA et de pEDM, avec en sans GS, a été évaluée par des essais de viabilité direct et indirect sur des HDF pour 1, 3 et 7 jours. L'essai indirect a montré une viabilité similaire à celle du contrôle positif pour toutes les conditions, pPMA ou pPEDM, avec ou sans GS, pendant 1, 3 ou

7 jours d'immersion (Figure 41A). Les produits potentiellement libérés par les revêtements dans les solutions d'immersion de D-MEM après 1, 3 et 7 jours n'ont donc montré aucun effet cytotoxique sur les HDF. Mertz *et al.* ont analysé par spectrométrie de masse les produits de dégradation d'un revêtement de pPMA déposé par AA-APPD et immergé dans l'eau pendant 25 jours [219]. Le produit majoritaire était l'acide méthacrylique, issu de l'hydrolyse des fonctions anhydrides du MA avec une fonction vinyle non-polymérisée. Ce résultat est cohérent avec l'observation de fonctions vinyloxy résiduelles observées par XPS dans les revêtements. De même, les principaux produits de dégradations libérés par le pPEDM devraient être de l'acide méthacrylique et de l'hydroxyéthylméthacrylate.

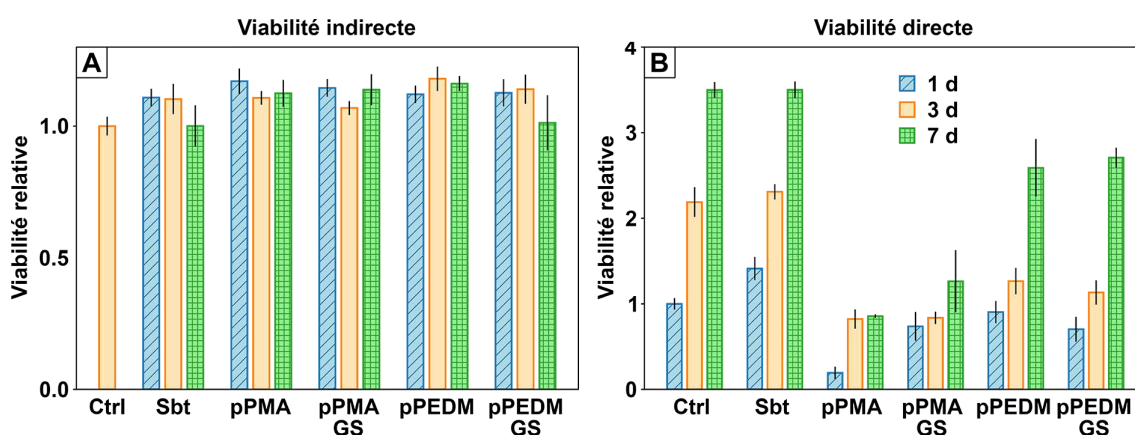


Figure 41 Essais de viabilité de gaufres de silicium (Sbt), des revêtements de pPMA et de pPEDM, avec et sans GS, sur des HDFs dans le D-MEM pendant 1, 3 et 7 jours : essai indirect (A) et essai direct (B). Abréviations : Ctrl, Contrôle positif ; D-MEM, Milieu de Eagle modifié de Dulbecco ; EDM, Diméthacrylate d'éthylène glycol ; GS, Sulfate de gentamicine ; HDF, Fibroblaste de derme humain ; MA, Anhydride méthacrylique ; pPEDM, EDM polymérisé par plasma ; pPMA, MA polymérisé par plasma ; Sbt, Substrat de silicium

L'essai direct montre une viabilité plus faible que celle du contrôle positif pour toutes les conditions, pPMA ou pPEDM, avec ou sans GS, pendant 1, 3 ou 7 jours d'immersion (Figure 41B). Néanmoins, la viabilité des HDF tend à augmenter avec le temps. Elle augmente rapidement pour le pPEDM, jusqu'à presque rattraper celle du contrôle positif, alors que celle du pPMA reste faible et tend à se stabiliser. Étant donné que l'essai indirect n'a pas montré de cytotoxicité due à d'éventuels produits libérés par les revêtements, cet effet pourrait provenir du contact des cellules avec la surface des revêtements. En effet, le pPMA a montré une dégradation dans le TSB, qui possède un pH proche du D-MEM. Cette dégradation pourrait empêcher l'adhésion et donc la prolifération des HDF sur la surface des revêtements, engendrant une diminution de la viabilité directe des revêtements par rapport au contrôle positif. En revanche, le pPEDM n'a pas montré de dégradation significative, ce qui pourrait permettre une colonisation plus efficace de la surface des revêtements par rapport au pPMA. La diminution de viabilité directe par rapport au contrôle positif pourrait provenir d'une légère dégradation de la surface du revêtement ou d'une prolifération retardée des HDF à cause des propriétés de surface intrinsèques du pPEDM, comme sa faible mouillabilité (Figure 38). Enfin,

la présence de la GS dans l'aérosol aqueux lors du dépôt ne semble pas impacter la viabilité des HDF pour le pPMA et le pPEDM, pour les essais indirect et direct, quel que soit le temps d'immersion.

5.4 Conclusion du chapitre

Des revêtements de pPMA et de pPEDM chargés avec trois agents antibactériens (GS, CD et AgNO₃) ont été déposés par AA-APPD. Les précurseurs ont été polymérisés par leurs fonctions vinyliques, engendrant des réseaux réticulés qui ont conservé les fonctions hydrolysables anhydrides et esters des précurseurs. Les revêtements sans agents étaient lisses et homogènes, ce qui a été associé à une cinétique de polymérisation lente. L'ajout des aérosols aqueux qui portent les agents a entraîné l'apparition de rugosités en raison de la présence de ces agents dans les revêtements. Le pPMA s'est dégradé plus rapidement que le pPEDM dans le TSB en raison d'une stabilité plus faible des fonctions anhydrides à pH neutre, ce qui a permis d'obtenir une libération plus rapide de CD. Des essais de viabilité n'ont pas montré d'effets cytotoxiques des revêtements sur des HDF, mais ils ont montré une diminution de leur prolifération directe, en particulier pour le pPMA, qui a été associée à un manque d'adhésion sur la surface en raison de la dégradation des revêtements.

Chapitre 6 Discussion générale

6.1 Contributions générales

Ce travail de recherche a été mené dans le but de concevoir, développer et valider deux procédés plasma à l'air libre pour le dépôt direct de revêtements bioactifs pour la modification de surface d'implants biomédicaux. Chaque procédé a permis d'explorer une des principales approches permettant l'obtention de surfaces bioactives : (1) la fonctionnalisation de surface pour l'immobilisation de molécules et (2) le dépôt de revêtement à libération contrôlée d'agents bioactifs. Le cœur de ce travail se trouve dans l'exploration théorique et technique des procédés d'APPD, principalement autour de la compréhension et de la mise en place de stratégies d'introduction des précurseurs dans des décharges à l'air libre. Ce chapitre rapporte d'abord un résumé des résultats et des discussions des deux approches abordées tout en discutant de leur pertinence, originalité et impact pour la modification de surface dans le domaine biomédical. Il traite ensuite des limites de ces approches respectives ainsi que de leurs perspectives.

6.1.1 Validation des procédés

Les résultats et discussions ont validé l'efficacité des deux procédés APPD à l'air libre développés. Le procédé de torche plasma à l'air libre décrit dans le **Chapitre 2** a clairement montré pouvoir déposer des revêtements stables en solution aqueuse et contenant des NH_2 . Il a été démontré que ces fonctions pouvaient servir à l'ancrage de chaînes de PEG, qui peuvent être utilisées comme bras d'ancrage de molécules bioactives [33, 288]. De plus, le procédé permet un dépôt rapide du revêtement ($\sim 15 \text{ cm}^2/\text{s}$) sur des substrats de diverses géométries grâce à l'utilisation de la configuration torche. Le procédé semble être adapté pour le recouvrement d'implants médicaux par des HH_2 . Il représente une méthode alternative rapide, efficace et moins coûteuse que les procédés de type sol-gel usuellement utilisés.

L'utilisation de la DBD planaire à l'air libre, couplée au système de nébulisation double (décrit en **Annexe A**), a clairement montré son potentiel pour déposer des revêtements à libération contrôlée d'agents bioactifs. Tout d'abord, le procédé semble capable de piéger une grande variété d'agents hydrosolubles (sels métalliques, molécules, NP) dans les revêtements. De plus, la fluorescence persistante des molécules après dépôt laisse supposer que la structure, et donc la bioactivité, des agents est intacte, ce qui est en accord avec les observations menées par d'autres équipes [45, 198, 199, 202, 204]. Ensuite, la nature du revêtement peut être modulée via la nature du précurseur, ce qui permet de moduler les propriétés du revêtement, telles que sa morphologie, sa mouillabilité ou sa cinétique de biodégradation, et donc la libération des agents. Enfin, les paramètres du procédé permettent de sélectionner le chargement en agent

et la morphologie des revêtements. Le procédé développé a donc le potentiel d'être une alternative plus simple, rapide et moins coûteuse économiquement et écologiquement aux procédés actuels pour le dépôt direct et en une seule étape de revêtements à libération d'agents bioactifs.

Le dépôt de revêtements contenant des NH_2 capables d'immobiliser des chaînes de PEG et de revêtements de biodégradation modulable contenant des agents permet de valider les hypothèses avancées au début de ce manuscrit, à savoir que : (1) les procédés plasma à l'air libre permettent le dépôt direct de revêtements fonctionnels pour l'ancrage covalent de molécules et (2) les procédés plasma à l'air libre permettent le dépôt direct de revêtements composites biodégradables pour la libération contrôlée d'agents bioactifs. Il est ainsi possible de valider le potentiel des procédés plasma à l'air libre pour le dépôt de revêtements bioactifs pour la modification de surface d'implants biomédicaux.

6.1.2 Contributions théoriques

6.1.2.1 Contributions pour la torche plasma

Le développement et l'exploration des procédés plasma à l'air libre ont mis en évidence plusieurs phénomènes et corrélations entre les paramètres utilisés et la nature des revêtements obtenus. Tout d'abord, la corrélation entre des paramètres de la torche plasma à l'air libre et la concentration des revêtements en NH_2 a été clairement établie pour la première fois. La nature du revêtement était directement corrélée avec le facteur de Yasuda ($Y = W/FM$). Cette corrélation a été observée avec l'augmentation du degré de polymérisation, la perte de la structure du précurseur et l'épaisseur du revêtement avec l'augmentation de la puissance de la décharge (W) et la diminution du flux de précurseur (F). L'impact de la nature du gaz (air ou N_2) sur la composition atomique et la morphologie des revêtements était faible, ce qui peut être expliqué par l'intervention de l'atmosphère ambiante quel que soit le gaz. Étonnamment, la différence majeure était une oxydation du revêtement et une dégradation des NH_2 plus importantes avec N_2 . C'est pourquoi il est aussi surprenant qu'aucune espèce NO_x n'a été détectée, ce qui semble aller contre une dégradation par oxydation des NH_2 . Des études complémentaires ont montré que les surfaces de polyéthylène sont également plus oxydées par des traitements au N_2 qu'à l'air (**Annexe B2**). Une hypothèse pourrait être que la décharge de N_2 forme des espèces plus réactives que la décharge d'air. Il semble donc que des phénomènes chimiques permettent d'éviter l'altération des fonctions d'intérêts, ce qui pourrait représenter un intérêt important pour l'APPD.

6.1.2.2 Contributions pour la DBD planaire

Le procédé DBD planaire utilisé a montré qu'il était stable, robuste et continu, c'est-à-dire que les paramètres pouvaient être modulés sans impacter de manière significative la nature de la décharge. De plus, cette dernière était reproductible d'une expérience à l'autre et pouvait être maintenue allumée sur de longues périodes sans évolution remarquable. Il a donc été possible de modifier le temps de traitement, le débit de l'aérosol aqueux et sa concentration afin de moduler la quantité d'agents déposés. Selon ces paramètres et les précurseurs utilisés, il est possible de changer la morphologie du revêtement. Le procédé semble également prometteur pour polymériser tous les précurseurs vinyliques conjugués. Enfin, contrairement à la grande majorité des études qui rapportent l'utilisation d'hélium, de l'argon a été utilisé comme gaz dans cette étude. L'utilisation d'argon a permis l'obtention de décharges et de dépôts homogènes, ainsi qu'une polymérisation plasma « douce », sans impacter la composition des revêtements. L'utilisation d'argon est donc prometteuse comme alternative plus économique que l'hélium, en particulier pour la production industrielle puisque le gaz est le principal produit consommé par l'APPD.

6.1.2.3 Contributions pour le comportement des aérosols

Il a été démontré que l'état du précurseur dans la décharge avait un impact fondamental sur la nature finale des revêtements. La principale observation a été que l'utilisation d'aérosols permet de protéger les composés qui se trouvent à l'intérieur des gouttelettes de l'effet des espèces réactives du plasma. Dans le cas de la torche plasma, cela a permis la rétention des fonctions NH_2 . En effet, à haute température, le précurseur évaporé induit un recouvrement partiel de surface (pouvant atteindre $1,0 \pm 0,2 \text{ NH}_2/\text{nm}^2$), tandis qu'à une température plus basse, son état d'aérosol induit une meilleure rétention de la structure du précurseur ($3,7 \pm 1,3 \text{ NH}_2/\text{nm}^2$). En outre, la présence des gouttelettes permet de moduler la morphologie des revêtements en induisant des rugosités, tandis que l'évaporation du précurseur conduit à des revêtements lisses et homogènes.

L'originalité du procédé DBD planaire utilisé provient surtout de l'utilisation d'un système de nébulisation double. Celui-ci permet, pour la première fois, l'introduction simultanée d'agents dissous en phase aqueuse et de précurseurs sous forme liquide. Cela autorise un grand éventail de revêtements composites, en termes d'agents piégés et de matrices polymériques. Les résultats suggèrent que le piégeage des agents passe par le chargement des gouttelettes aqueuses dans celles de précurseur par coalescence des aérosols. Cela expliquerait que le chargement a été plus important pour les précurseurs les plus hydrophiles, dont les gouttelettes se mélangent plus aisément avec l'eau. L'ajout d'EtOH à la solution de précurseur améliore la nébulisation et le chargement des agents en augmentant la compatibilité du précurseur avec les gouttelettes

aqueuses. Cela ouvre le procédé aux précurseurs non miscibles avec l'eau et assure l'adaptabilité du procédé. Cette méthode d'introduction des précurseurs constitue une stratégie originale pour charger les agents dans le précurseur juste avant leur introduction dans la décharge, ce qui permet d'assurer la stabilité des agents ainsi que leur piégeage de manière homogène dans le revêtement.

6.1.2.4 Contributions pour le choix des précurseurs

Le dépôt d'APTMS par torche plasma a été rapporté pour la première fois, alors que la majorité des études rapportent l'utilisation d'APTES. Théoriquement, l'APTMS semble un meilleur candidat car il pourrait polymériser dans des conditions plus douces et conduire à une meilleure rétention des NH_2 , mais aucune étude ne compare directement le dépôt des deux précurseurs. Dans le cas de la DBD planaire, la flexibilité dans le choix des précurseurs a permis d'utiliser divers vinyliques conjugués. Le fait de pouvoir sélectionner différents précurseurs permet de moduler la cinétique de dégradation du revêtement mais également ses propriétés de surface, par exemple sa mouillabilité. Ensuite, il a été montré que le MA et l'EDM engendrent des revêtements lisses, tandis que l'AA et le BDDA engendrent des revêtements rugueux composés de particules agglomérées. Une hypothèse avancée est que la fonction acrylate polymériserait rapidement, engendrant la formation de particules, tandis que la fonction méthacrylate polymériserait plus lentement, engendrant l'étalement des gouttelettes sur la surface et donc des revêtements lisses. La cinétique de polymérisation des précurseurs pourrait donc impacter le mécanisme de dépôt et donc la morphologie des revêtements. A notre connaissance, ce point n'est pas abordé dans la littérature, mais il pourrait permettre de moduler la nature des revêtements en jouant sur la cinétique de polymérisation via la structure des précurseurs, mais également via l'ajout de catalyseurs ou d'inhibiteurs de polymérisation radicalaire.

6.2 Limites des approches

6.2.1 Limites des études

6.2.1.1 Essais biologiques

Malheureusement, tous les paramètres des procédés et toutes les caractéristiques des revêtements n'ont pas pu être explorés. Les points décrits ici correspondent donc aux perspectives les plus pertinentes à explorer pour la suite de l'étude et du développement des deux procédés plasma à l'air libre. Par exemple, il aurait été intéressant d'évaluer la cytotoxicité des revêtements déposés à partir d'APTMS et d'évaluer la bioactivité de molécules greffées sur la surface à partir des NH_2 . Toutefois, il est possible de prévoir des résultats prometteurs à partir de la littérature scientifique. En effet, les dépôts d'APTMS effectués par DBD ont été rapportés comme stimulant l'adhésion et la prolifération cellulaire sans effet négatif notable [243]. De plus, les dépôts d'APTES, qui induisent théoriquement des revêtements similaires à l'APTMS, ont

également montré une bonne adhésion et viabilité de divers types de cellules [121]. Les revêtements déposés par torche plasma restent donc prometteurs pour la modification de surface d'implants biomédicaux.

Les résultats ont suggéré l'intégrité des agents piégés dans les revêtements à libération contrôlée d'agents bioactifs. Cependant, le maintien de la bioactivité des agents libérés n'a pas été démontré. L'activité antibactérienne des revêtements de pPMA et de pPEDM chargés avec la GS a été évaluée de façon indirecte sur des cultures de *Escherichia coli* (*E. Coli*) à 10^6 CFU/mL dans du TSB. Cependant, ces essais antibactériens n'ont pas révélé d'activité antibactérienne des solutions après 7 jours d'immersion (**Annexe B8**). Les mesures de fluorescence des solutions d'immersion avec les CD ont montré une concentration de $1,0 \pm 0,3$ $\mu\text{g/mL}$ pour le pPMA après 7 jours d'immersion et suggéraient une tendance linéaire des agents libérés avec la concentration initiale de la solution aqueuse. Dans ce sens, une concentration autour de $1,25$ $\mu\text{g/mL}$ de GS aurait pu être attendue pour le pPMA après 7 jours d'immersion, ce qui est trop faible pour observer une inhibition de la croissance des bactéries, car en dessous de la concentration minimum d'inhibition des bactéries *E. Coli*, qui est estimée autour de 2 $\mu\text{g/mL}$ (**Annexe B8**). Cependant, d'autres hypothèses pourraient expliquer cette observation. Tout d'abord, le chargement en GS pourrait être moins efficace que celui de LY et des CD. La GS pourrait se libérer moins efficacement par diffusion, notamment à cause d'une affinité entre les fonctions amines de la GS et les COOH de la matrice polymérique hydrolysée. Autrement, le taux de dégradation des revêtements pourrait être plus faible lors des tests antibactériens à cause de l'utilisation du TSB au lieu du PBS comme milieu, malgré un pH proche, ou à cause d'un effet de la présence de la GS. L'estimation faite avec les CD pourraient aussi être surestimée, ceux-ci pouvant ne pas être totalement libérées dans la solution, mais pouvant être toujours piégées en suspension dans des morceaux de polymère, ce qui pourrait ne pas impacter la lecture de la fluorescence mais impacter l'activité antibactérienne. Enfin la GS pourrait avoir été dégradée, notamment en réagissant avec la matrice polymérique, par exemple avec les COOH ou les vinyloxygènes lors de la polymérisation radicalaire. Des expériences complémentaires avec des solutions plus concentrées en GS et des caractérisations quantitatives de la GS dans les solutions seraient nécessaires pour valider la bioactivité des revêtements.

6.2.1.2 Caractérisation des aérosols

Un autre point qu'il aurait été intéressant d'explorer plus en profondeur concerne la caractérisation des aérosols. En effet, les deux procédés ont révélé un impact important de l'état du précurseur sur la nature finale des revêtements. Malheureusement, aucune observation directe des aérosols n'a été effectuée. Pour les deux procédés, les caractéristiques des aérosols sont postulées à partir de la morphologie du dépôt.

Par exemple, l'évaporation de l'APTMS est déduite à l'évolution d'un revêtement rugueux, associé à la polymérisation de gouttelettes, vers un revêtement lisse et homogène. De même, le dépôt d'AA induit la présence de particules de diamètre inférieur à 200 nm (Figure 23A), ce qui suggère des gouttelettes de taille égale ou inférieure, puisque la coalescence tend à l'augmenter. Cet ordre de grandeur est cohérent avec les diamètres rapportés par d'autres études qui utilisent les mêmes nébuliseurs [185, 214]. Malheureusement, de telles observations ne peuvent être faites avec l'eau ou MA, qui ne forment pas de particules dans les revêtements.

Dans la même idée, le mécanisme de la coalescence des aérosols n'a pas été directement étudié. Le mécanisme a été hypothétisé à partir de la cartographie des agents dans le revêtement couplée à l'observation de la morphologie. L'impact des paramètres du procédé et des différentes solutions sur les revêtements est cohérent avec le mécanisme, mais celui n'est pas démontré. En particulier, un paramètre peu discuté est l'impact de la nature de l'agent sur le dépôt. Il semble que celui-ci a peu d'impact puisque les cartographies des différents agents montrent des tailles et des distributions similaires pour les dépôts réalisés avec un même précurseur, dans les mêmes conditions. C'est par exemple le cas des dépôts de pPAA, de pPMA, de pPBDDA et de pEDM chargés avec le colorant rouge, la molécule fluorescente, le CuSO_4 , la GS et les CD. La seule exception concerne l' AgNO_3 qui a montré un comportement différent, mais cette différence a été attribuée à une concentration plus élevée de l'agent, 170 mg/mL par rapport à 25 mg/mL pour la GS, qui est le deuxième agent le plus concentré. Il semble donc que la nature de l'agent n'impacte pas le mécanisme de dépôt pour des concentrations suffisamment faibles, au moins en dessous de 25 mg/mL. Cependant, des études complémentaires sont nécessaires pour valider cette hypothèse.

Un autre point qu'il aurait été intéressant d'explorer est la polymérisation de particules à partir des aérosols dans la DBD, au lieu de revêtements. En effet, si les aérosols sont introduits dans la décharge sans qu'il n'y ait de surface pour les recevoir, ils devraient être capables de polymériser intégralement en plein vol et donc de former des poudres, comme il a été observé avec le dépôt de pPBDDA sans EtOH (Figure 33). En adaptant le procédé, il semble possible de produire des NP chargées avec des agents bioactifs, ce qui trouve des applications dans la libération contrôlée de médicaments.

6.2.1.3 Caractérisation des paramètres des décharges

Une autre limite de l'étude concerne le manque de caractérisation des décharges plasma. En effet, la nature des espèces dans les plasmas pourrait avoir un impact sur la nature des revêtements, comme cela a été observé par l'utilisation d'air ou de N_2 avec la torche plasma. La caractérisation des espèces présentes, par

exemple par spectroscopie d'émission optique et spectrométrie de masse, semble nécessaire pour comprendre l'impact du choix du gaz de la décharge sur la nature finale des revêtements. De même, la DBD planaire a été optimisée pour initier la polymérisation et n'a pas été étudiée par la suite. Un paramètre important manquant pour définir la réactivité de la décharge et le facteur de Yasuda est la puissance de la décharge. Malheureusement, celle-ci ne peut être facilement obtenue avec le générateur AlmaPlus utilisé dans cette étude.

Il doit aussi être noté que les puissances discutées concernent la puissance dissipée par la décharge. Cependant, il a pu être observé qu'une majeure partie l'énergie était transformée sous forme thermique avec la torche plasma. Cela signifie que la puissance abordée ne représente pas la puissance réellement utilisée pour la polymérisation. Toutefois, il semble raisonnable de supposer que l'énergie impliquée dans la réactivité chimique suit la même tendance que l'énergie totale dissipée par la décharge. Il convient également de rappeler que ces puissances et énergies sont moyennées sur le volume de la décharge et ne prennent pas en compte les inhomogénéités. En effet, la validité du facteur de Yasuda mériterait d'être discutée dans le cas des aérosols, puisque surtout la puissance présente à la surface des gouttelettes semble pertinente dans ce cas.

Enfin, la fréquence de la décharge a été maintenue à 5 kHz dans le cas de la DBD planaire. Il convient de noter que les tests préliminaires ont montré que la fréquence impactait la distribution du dépôt des particules. Celles-ci étaient très proches de l'entrée du gaz à 1 kHz, mais ne s'accumulaient qu'à la sortie de la décharge à 20 kHz. Ce phénomène n'a pas été étudié, mais il est similaire à ce qui est observé lors du dépôt de NP par AA-APPD. Cela est principalement dû à l'attraction électrostatique des NP sur les électrodes. Plus la fréquence est faible, plus les NP ont le temps de se déposer, tandis que plus la fréquence est élevée, plus les NP oscillent librement dans le gaz et se déposent loin de l'entrée [185, 289].

6.2.1.4 Effet du substrat

Les dépôts ont été effectués sur des lames de verre avec la torche plasma et sur des gaufres de silicium avec la DBD planaire. Ces substrats sont pratiques et couramment utilisés pour l'étude de l'APPD, ce qui permet de les comparer avec la littérature, mais ils ne sont pas représentatifs de la surface des biomatériaux utilisés pour les implants biomédicaux. Bien que des comportements similaires puissent être attendus sur les substrats polymériques, il est possible que la nature des revêtements puisse être affectée par la nature des substrats, en particulier sur les substrats métalliques qui ne se comportent pas comme des solides diélectriques. Il serait donc intéressant d'effectuer des essais de dépôt sur d'autres substrats utilisés comme

biomatériaux. Par conséquent, aucun test de stabilité mécanique des revêtements n'a été effectué car les interfaces des substrats avec les revêtements ne sont pas représentatives des cas rencontrés avec les biomatériaux. Cependant, les tests d'immersion ont démontré la stabilité des revêtements par immersion sur des lames de verres et des gaufres de silicium, ce qui semble prometteur.

6.2.1.5 Vieillessement des revêtements

Un autre point négligé concerne le vieillissement des revêtements. En effet, les revêtements effectués par APPD restent actifs et continuent de réagir même après le dépôt. Par exemple, les revêtements peuvent s'oxyder progressivement s'ils sont laissés à l'air ambiant [290]. Ce phénomène n'a pas été caractérisé, mais s'il se produit, il pourrait exiger une étape supplémentaire de repos. Il est notamment possible que l'humidité et la température ambiante influencent la nature finale des revêtements. Toutefois, une fois le revêtement stabilisé, on peut s'attendre à une longue stabilité, y compris des amines, comme il a été rapporté pour des revêtements à base d'allylamine [291]. Afin d'éviter tout effet qui pourrait être dû à une évolution de la nature du revêtement par vieillissement, un temps de repos systématique de 24 heures a été effectué entre le dépôt et les caractérisations. Ce repos a été réalisé sous vide pour les dépôts d'APTMS afin d'empêcher la détérioration des NH_2 .

6.2.2 Limites intrinsèques des procédés

6.2.2.1 La configuration des systèmes de décharge

Au cours du développement et de l'exploration des procédés, plusieurs limites intrinsèques ont pu être relevées. Tout d'abord, les procédés possèdent les contraintes liées à leur configuration. Par exemple, l'échauffement progressif de la torche plasma à l'air libre impacte la nature du revêtement, ce qui est dû au régime d'arc de la décharge à l'intérieur de la torche. En ce qui concerne la DBD planaire, le dépôt s'effectue autant sur la table porte-échantillon que sur les électrodes hautes tensions, ce qui nécessite leur nettoyage entre chaque traitement. De plus, la présence de l'échantillon (~ 0.2 mm d'épaisseur) entre les électrodes (~ 2 mm de distance) impacte l'écoulement du gaz. De légères variations dans le placement de l'échantillon peuvent induire des variations de la nature du revêtement sur le premier millimètre du bord des échantillons. Ces effets de bord engendrent un problème d'homogénéité sur le bord des échantillons et donc des variations entre eux. Cela n'impacte pas les caractéristiques du revêtement au centre de l'échantillon, mais entraîne un problème de reproductibilité lorsque l'on effectue une mesure globale sur un échantillon. C'est par exemple le cas lors de la quantification des agents déposés. Cet effet pourrait permettre d'expliquer la variabilité élevée obtenue par les mesures de quantification des agents déposés et libérés. En effet, certaines barres d'erreur atteignent jusqu'à 30%. Ce problème peut être résolu en diminuant les effets de

bord inhérent au flux de gaz entre les électrodes de la DBD planaire, par exemple en utilisant des substrats plus larges et plus fins ou en adaptant la géométrie des électrodes pour accueillir le substrat et assurer un écoulement plus laminaire du gaz.

6.2.2.2 Les systèmes d'introduction des précurseurs

Les systèmes d'introduction des précurseurs ont également montré des limites. Le système utilisé avec la torche plasma ne permet pas de contrôler la température du précurseur avant injection, et celle-ci est influencée par sa proximité avec la zone de décharge par arc. Il ne permet pas de jouer sur la distribution en taille des gouttelettes ni sur la position d'introduction dans la zone de post-décharge. Le système de nébulisation double est lui très peu optimisé. Dans les conditions standard de dépôt, les meilleures concentrations de LY déposées étaient de $\sim 0,1 \mu\text{g}/\text{cm}^2$. Sachant que le dépôt s'effectue autant sur les électrodes supérieures que sur les électrodes inférieures, la surface où le revêtement se dépose peut être estimée à $\sim 100 \text{ cm}^2$, donnant un total de LY déposé de $\sim 10 \mu\text{g}$. Or, durant un traitement de 5 minutes, $125 \mu\text{g}$ sont injectés dans le système. Même en retirant le condensat récupéré dans les fioles d'extraction des injecteurs, une partie importante de l'agent est perdue dans le système d'injection et n'est pas récupérée lors du nettoyage. Cet effet n'est pas problématique pour la faisabilité du procédé, puisqu'il semble possible d'atteindre des concentrations de plusieurs dizaines de $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ en utilisant une solution aqueuse concentrée, un débit plus élevé ou un temps de dépôt plus long, mais cela augmente inutilement son coût. Il a également été observé que la concentration d'agent déposé dans les revêtements d'AA augmente avec l'ajout d'EtOH. Pourtant, le mécanisme de dépôt semble identique avec et sans EtOH. La taille des particules composant le revêtement (Figure 27) suggère la production de gouttelettes plus petites avec EtOH, ce qui entrainerait moins de perte par condensation. Il convient de noter que cet effet n'est pas observé pour MA, BDDA et EDM, car l'augmentation de la quantité d'agent déposé avec EtOH est alors attribuée à une meilleure coalescence des gouttelettes. Enfin, il a été observé que la concentration d'agent déposé diminue avec l'hydrophobicité du précurseur, malgré la présence d'EtOH. Il n'est pas exclu que l'ajout d'EtOH ne fonctionne pas de la même manière avec tous les précurseurs. Par exemple, la coalescence semble être limitée entre les aérosols de EDM/EtOH et de AgNO_3 à 1 mol/L (Figure 39J). Toutefois, différentes concentrations d'EtOH ou d'autres solvants pourrait permettre d'améliorer le système de nébulisation des précurseurs, la rétention des fonctions et le chargement en agent.

6.2.3 Contraintes des revêtements

6.2.3.1 L'utilisation d'aérosols

Les principales contraintes observées au sujet des revêtements proviennent de l'utilisation d'aérosols. Bien qu'ils permettent de protéger les fonctions d'intérêts des précurseurs de la réactivité du plasma, ils inhibent également leur polymérisation. C'est pourquoi une meilleure polymérisation a été obtenue avec les puissances les plus élevées et l'évaporation du précurseur pour l'APTMS. Ainsi, il y a une dépendance entre la polymérisation du précurseur, qui détermine la stabilité du revêtement, et sa dégradation, qui détermine l'altération des fonctions d'intérêt comme les NH_2 . L'évaporation du précurseur permet d'obtenir un revêtement stable, lisse et homogène, mais avec une concentration maximale de $\sim 1,0 \pm 0,2 \text{ NH}_2/\text{nm}^2$. Cette concentration pourrait être suffisante pour certaines applications, mais elle reste 5 fois inférieure à celle obtenue par la voie sol-gel. Sous la forme de gouttelettes, le précurseur engendre des concentrations plus élevées, mais les revêtements obtenus sont rugueux, inhomogène et peuvent être instables en solution aqueuse. La coloration des revêtements avec la méthode Oil permet visualiser directement une présence plus importante d'amines au niveau des gouttelettes polymérisées (**Annexe B3**, Figure 50). Ce recouvrement inhomogène pourrait expliquer pourquoi le revêtement est toujours observable par analyse XPS malgré le greffage des chaînes de PEG, puisque des zones entre les gouttelettes polymérisées resteraient non-greffées (Figure 16).

La polymérisation était plus « douce » avec la DBD planaire qu'avec la torche plasma. Des précurseurs acrylates ou méthacrylates ont donc été systématiquement utilisés pour induire une PRIP capable de se propager au sein des gouttelettes. Il y a donc une initiation par plasma à la surface des gouttelettes, puis une propagation radicalaire en chaîne vers leur intérieur. Avec cette approche, seuls des polymères avec un squelette carboné peuvent être obtenus, ce qui est problématique pour l'obtention de revêtements biodégradables. Il faut alors utiliser des précurseurs diacrylates ou diméthacrylates avec un groupement hydrolysable liant les deux fonctions polymérisables. L'utilisation d'aérosols limite donc la structure et la composition des revêtements composites déposables. Cela induit également que les produits de dégradation sont composés de chaînes carbonées de type polyacrylate ou polyméthacrylate. Si une partie des chaînes peuvent rester sur la surface, entraînant un recouvrement par des COOH reconnues pour stimuler la prolifération cellulaire, celles qui quittent la surface doivent pouvoir être métabolisées par l'organisme. Toutefois, ce type de polymère est déjà utilisé pour la libération contrôlée de médicaments et ne semblent pas impacter négativement les tissus [17, 40].

6.2.3.2 Les fonctions biodégradables

La cinétique de dégradation des revêtements dépend du pH des solutions. Les fonctions anhydrides s'hydrolysent par catalyse basique [283, 284, 286, 287], ce qui entraîne une dégradation 15 fois plus rapide du poly (MA) à pH 10 qu'à pH 1 [292]. La libération sur quelques semaines observée pour le pPMA n'est donc valable que pour des pH de 5 à 7. Cette dépendance peut être exploitée pour activer la libération par une augmentation du pH. Malheureusement, les infections bactériennes tendent à diminuer le pH de leur environnement, ce qui stabiliserait les anhydrides et arrêterait la libération des agents par le pPMA [293, 294]. L'utilisation de fonctions esters est donc plus indiquée pour cette application car s'ils sont stables à pH neutre, leur hydrolyse est catalysée par la diminution et l'augmentation du pH [281]. Pour confirmer cette hypothèse, des revêtements de pPMA et de pPEDM chargés avec LY ont été immergés pendant 7 et 28 jours à 37°C et 5% de CO₂ dans deux solutions de pH 7,2 et 5. Ces essais ont révélé que la diminution du pH diminue la cinétique de libération du LY pour le pPMA et l'augmente pour le pPEDM (**Annexe B9**). L'utilisation d'esters comme fonctions hydrolysables semblent donc plus adaptée à la libération contrôlée d'agents antibactériens.

6.2.3.3 Problématiques de l'épaisseur

L'épaisseur des revêtements déposés avec la DBD se situe entre 2 et 5 µm. Cette épaisseur est élevée pour des applications biomédicales où l'utilisation de couches minces sub-micrométriques est souvent privilégiée afin d'augmenter la stabilité des revêtements et de limiter les effets fortuits qui pourraient être dus aux produits de dégradations. Enfin, pour certaines applications, telles que les implants endovasculaires, il est crucial de réduire l'épaisseur utilisée. Cependant, l'épaisseur du revêtement est modulable en fonction du temps de traitement. Il est aussi attendu que l'épaisseur puisse être modulée en ajustant le débit de précurseurs, mais cette approche n'a pas été étudiée.

6.3 Perspectives des approches

6.3.1 Amélioration des procédés et des revêtements

6.3.1.1 Les paramètres des décharges

Malgré leurs limitations, les procédés rapportés possèdent un grand potentiel d'amélioration. Tout d'abord pour la torche plasma, la corrélation avec le facteur de Yasuda ($Y = W/FM$) permet de maintenir le précurseur dans un même état de réactivité en diminuant à la fois la puissance et le débit de précurseur. Cela permettrait d'obtenir des conditions similaires à celle des hautes puissances, mais avec une température plus faible, et donc le précurseur sous la forme de gouttelettes. Il est aisé de contrôler le flux

de précurseur, mais plus complexe de moduler la puissance de la décharge. Cela peut être obtenu en utilisant un mode pulsé ou en utilisant un gaz avec une tension de claquage basse, comme l'Ar. Des tests préliminaires de décharge à l'Ar ont été réalisés et sont présentés en **Annexe B4** (Figure 51). Une puissance de 59 W a été obtenue, ce qui a permis de diminuer la température à 65°C et l'évaporation du précurseur, augmentant la rugosité de la surface du revêtement. Une concentration de $5,8 \pm 0,9 \text{ NH}_2/\text{nm}^2$, qui dépasse celle obtenue par voie sol-gel, a été obtenue. Cependant, le revêtement était instable à l'immersion, ce qui est cohérent avec la réduction du facteur de Yasuda puisque le débit de précurseur a été maintenu à 6 mL/h.

6.3.1.2 Changement de gaz

Il a été démontré que la composition du gaz (air ou N_2) impacte la dégradation de la structure du précurseur. Ainsi, l'utilisation d'autres gaz pourrait permettre d'améliorer la rétention en NH_2 . Par exemple, l'utilisation de NH_3 ou de mélanges N_2/H_2 qui pourraient permettre de greffer directement des fonctions NH_2 . Ils ont déjà permis la fonctionnalisation directe de surfaces par APPD [236, 245]. Cependant, les concentrations auxquelles ils peuvent être utilisés à l'air libre sont limitées. Par exemple, un mélange N_2/H_2 ne peut excéder 95/5 en raison des dangers d'explosion au contact de l'air.

6.3.1.3 Meilleur contrôle des aérosols

Il a été montré qu'un des points majeurs pour l'amélioration du procédé est l'état du précurseur dans la décharge. Dans le procédé torche plasma, l'APTMS a été directement introduit dans le flux de post-décharge à l'aide d'un capillaire sans réel contrôle de la taille des gouttelettes. Un contrôle de l'introduction du liquide dans la décharge pourrait permettre de moduler les caractéristiques des revêtements, telles que leur morphologie, en particulier via la distribution en taille des gouttelettes. Le flux d'aérosol peut également être introduit à différentes positions dans la post-décharge. Cela pourrait permettre de moduler la température et la réactivité au moment du contact avec le précurseur, ce qui pourrait impacter la rétention des NH_2 . En effet, la température était induite par le contact direct du capillaire d'injection avec la torche, qui chauffait le précurseur, en particulier pour les traitements longs. En pratique, des systèmes de refroidissement peuvent également être adaptés sur les procédés de torche plasma à l'air libre pour contrôler la température de la décharge et du précurseur.

Des perspectives d'amélioration sont également possibles au niveau du système d'injection des précurseurs du procédé DBD planaire. Les paramètres tels que la distribution en taille des gouttelettes, le mélange des aérosols, le débit du gaz, le temps de rétention, le diamètre des tuyaux, la proportion de précurseur évaporé

ou la concentration des gouttelettes dans le gaz n'ont pas été abordés. Pourtant, le procédé a clairement démontré l'impact que pouvait avoir la stratégie d'injection des précurseurs sur la nature des revêtements déposés. L'étude de ces paramètres nécessite l'apport de connaissances provenant du domaine des aérosols. Il pourrait ainsi être possible d'introduire des précurseurs bien plus complexes, tels que des macromolécules, voire des polymères naturels, dans la structure du revêtement.

6.3.1.4 Utilisation d'autres solvants

L'eau a été utilisée comme solvant pour introduire les agents dans la DBD. Cependant, rien n'empêche d'utiliser un autre solvant. A priori les seules caractéristiques nécessaires sont l'évaporation du solvant, sa capacité à coalescer avec la solution du précurseur et la stabilité de l'agent dans le solvant. Il peut être relevé que la présence de l'EtOH et de l'eau lors du dépôt n'a pas eu d'impact sur la composition des revêtements d'acide polyacrylique (Figure 23, FTIR). Ils ne participent pas à la polymérisation et sont totalement évaporés après le dépôt. Les mêmes observations peuvent être faites sur les revêtements de pPMA et de BDDA polymérisé par plasma (pPBDDA) (**Annexe B5**).

6.3.1.5 Utilisation d'autres précurseurs

Il a été démontré que la structure du précurseur permet de contrôler la biodégradation, la morphologie et la mouillabilité des revêtements déposés par le procédé DBD planaire. La souplesse du procédé peut permettre d'utiliser d'autres précurseurs que ceux abordés lors de ce travail et ainsi obtenir de nouveaux groupements hydrolysables, morphologies et compositions. En particulier, l'acide méthacrylique et le diacrylate de poly caprolactone sont prometteurs pour déposer des revêtements biodégradables avec des sources DBD [171, 220]. De plus, divers mélanges de précurseurs pourraient également être utilisés pour obtenir des copolymères et optimiser finement la nature des revêtements.

6.3.2 Perspectives d'application

6.3.2.1 La modification de surface d'implants biomédicaux

Le procédé torche plasma est efficace pour le recouvrement de surface par un revêtement de type silicone contenant des fonctions NH_2 . Il est prometteur pour l'ancrage covalent de diverses molécules, en particulier celui de polypeptides pour conférer à la surface une bioactivité spécifique. La première application envisagée concerne le dépôt de revêtements pour la prolifération rapide et spécifique de tissus sur la surface d'implants, par exemple pour l'intégration rapide d'implants orthopédiques ou pour l'endothélialisation des prothèses endovasculaires. Le procédé DBD à nébulisation double développé est

efficace pour déposer des revêtements biodégradables contenant divers agents hydrosolubles à l'air libre. Il est donc prometteur pour le dépôt de revêtements à libération contrôlée d'agent bioactifs. Les paramètres du procédé sont modulables, ce qui permet une latitude de la matrice polymérique et du chargement de l'agent. Le procédé pourrait permettre la production rapide de revêtements personnalisés sur divers implants. La première application envisagée est le dépôt de revêtements antibactériens pour prévenir la formation de biofilms sur la surface des implants, tels que les prothèses orthopédiques ou les cathéters. Grâce à la souplesse du procédé, plusieurs types d'agents bioactifs sont envisageables, des molécules bioactives aux protéines, voire des NP telles que les CD. Cependant, les agents antibactériens les plus prometteurs actuellement sont les sels d'argents, qui permettent de répondre aux problématiques de résistance bactérienne.

Les deux procédés sont rapides, automatisables, économiques et plus écologiques que les procédés usuels. Ils pourraient permettre la production directement sur place de revêtements adaptables et personnalisables, voire le traitement *in-situ* de dispositifs implantés. Leur utilisation pratique est prometteuse mais lointaine, comme entrevu par les nombreuses perspectives d'optimisation rapportées. Les revêtements devront subir de nouveaux essais biologiques *in-vitro* à court terme, puis *in-vivo* à moyen terme pour valider leur potentiel pour la modification de surface d'implants biomédicaux.

6.3.2.2 Des aérosols pour les procédés plasma

Les deux procédés plasma utilisés ont été conçus et développés dans le but de maintenir la structure des précurseurs d'origine. Les objectifs étaient d'obtenir la rétention de l'intégrité de fonctions NH_2 , de fonctions hydrolysables et d'agents bioactifs. Les conditions utilisées ont permis l'obtention d'une chimie organique riche des revêtements. Cela a été atteint en employant deux astuces différentes, l'une basée sur l'introduction des précurseurs en post-décharge et l'autre basée sur l'utilisation d'une DBD. Dans les deux cas, l'utilisation d'aérosols a été cruciale pour l'obtention des revêtements désirés et la stratégie d'introduction des précurseurs a été l'un des paramètres qui influençait le plus la nature finale des revêtements. A la suite des discussions dans les différents blocs, il est clair que l'étude de l'introduction des précurseurs dans les décharges à l'air libre, en particulier l'étude des aérosols, représente une grande source d'innovation pour les procédés APPD.

L'état des précurseurs dans la décharge reste peu directement discuté dans les revues de synthèse alors que leur vaporisation ou l'utilisation d'aérosols impactent grandement les revêtements [118]. La manière d'introduire les flux de gouttelettes dans les décharges [213, 223, 256, 300] ou sur les surfaces hors de la

décharge [230] mériteraient d'être plus largement analysée par des approches pluridisciplinaires comme c'est le cas des dépôts par pulvérisation. En effet, l'étude et le développement de nouveaux systèmes d'injection des précurseurs en post-décharge des torches plasma ont le potentiel d'améliorer ce procédé à l'air libre. Bien qu'ils en constituent la majorité, il convient de rappeler que les plasmas à l'air libre ne s'arrêtent pas aux torches et à la DBD planaire, et que le développement de systèmes d'injection peut également être appliqué à d'autres procédés comme la Corona à l'air libre.

6.3.2.3 Perspectives pour les procédés plasma à l'air libre

L'avantage pratique du plasma à l'air libre est sa simplicité d'utilisation et le faible coût de la machinerie. La configuration privilégiée est celle de la torche pour le traitement *in-situ* de géométries complexes. L'utilisation des torches plasma à l'air libre est ainsi de plus en plus populaire pour le traitement des surfaces. Leur utilisation industrielle pour déposer des revêtements est toujours préliminaire mais montre un grand potentiel, en particulier en termes de diversité des revêtements et du type de substrat. La haute réactivité des torches à base d'arc assure le dépôt de revêtements stables, tout en maintenant la rétention de fonctions chimiques d'intérêts, même sensibles comme les NH_2 . La grande variété des torches plasma laisse entrevoir une grande gamme de conditions atteignables de décharges et donc de type de revêtements [108, 222]. On note par exemple le développement de nombreuses torches microplasmas [295], capacitives [150, 194, 296, 297], nano-pulsée [159, 196, 298], Corona [82, 118] et DBD [103, 299] qui permettent l'obtention de conditions « douces » pour le dépôt de revêtements d'intérêt biomédical. Les torches plasma ne sont pas adaptées au traitement de grandes surfaces, mais cela peut être résolu par la mise en parallèle de plusieurs torches pour former des procédés de type « jet-ligne ». De son côté, la DBD planaire utilisée pour le dépôt de revêtements composites est indiquée pour le traitement de grandes surfaces de substrats fins, mais n'est pas adaptée au traitement d'objets complexes. Cependant, la DBD peut être déclinée en différentes configurations. En particulier, la configuration DBD coplanaire permet de traiter la surface d'objets épais ou cylindriques et la configuration DBD jet permet de traiter géométries complexes. Ce changement de configuration pourrait impacter le mécanisme de dépôt des aérosols et ne pas être adapté au dépôt de revêtements composites biodégradables. Cependant, il semble que la simple présence de la décharge permet l'apport suffisant de radicaux pour polymériser les précurseurs. En effet, la DBD planaire utilisée a été peu étudiée et optimisée et semble principalement servir de source douce de radicaux pour l'initiation d'une PRIP. Aucune limite technologique semble donc limiter l'utilisation d'aérosols pour le dépôt de revêtements à libération contrôlée d'agents bioactifs avec d'autres configurations DBD, ce qui permettrait de traiter d'autres géométries de substrat.

Là où la majorité des dépôts à la pression atmosphérique sont effectués dans des conditions contrôlées, ce projet s'est exclusivement focalisé sur l'utilisation de procédés plasma à l'air libre. Pour contrôler la décharge, l'air a été chassé du volume inter-électrode à l'aide d'un flux de gaz dans les deux procédés, de torche plasma et de DBD planaire. Dépendamment du revêtement désiré, il est même possible d'utiliser de l'air comme gaz de décharge, comme cela a été le cas avec la torche plasma, rendant le procédé d'autant plus économique. Le développement de procédés plasma à l'air libre permet le transfert des traitements plasma à des applications *in-situ* pour le traitement direct d'implants et de tissus sur des patients. Dans ce sens, la stratégie d'introduction des précurseurs développée pour la DBD planaire pourrait permettre l'apport de principes actif directement au niveau de la zone de traitement. De tels procédés pourraient dépasser le domaine biomédical. Par exemple, les revêtements produits ont des potentiels d'application dans d'autres domaines, comme en agroalimentaire pour contrôler la prolifération des microorganismes, pour les biocapteurs, pour le traitement de l'eau ou encore de plantes. Les différents problèmes liés à l'utilisation des procédés plasma à l'air libre sont progressivement résolus. L'avenir des dépôts à l'air libre semble donc assuré et de nombreux experts se tournent de plus en plus vers cette technologie pour répondre à une grande diversité de problématiques dans divers domaines qui dépassent la modification de surface des biomatériaux.

Conclusion

Deux procédés plasma à l'air libre ont été conçus, développés et validés pour déposer des revêtements bioactifs. Deux approches ont été explorées : (1) la fonctionnalisation de surface pour l'immobilisation de molécules et (2) le dépôt de revêtement à libération contrôlée d'agents bioactifs. Pour la première approche, une torche plasma a été utilisée pour déposer des couches minces contenant des fonctions NH_2 en introduisant un flux de 3-aminopropylméthoxysilane liquide dans la post-décharge. La quantification des NH_2 et la caractérisation de la morphologie ont démontré que la nature des revêtements, en particulier son degré de polymérisation et l'intégrité des NH_2 , était corrélée avec le facteur de Yasuda (W/FM) et l'état du précurseur. Il a été démontré que les fonctions NH_2 déposées permettent le greffage covalent de chaînes de PEG et ont le potentiel d'être utilisées pour l'immobilisation de molécules bioactives. Pour la seconde approche, une décharge à barrière diélectrique à l'air libre a été utilisée pour déposer directement des revêtements à libération contrôlée d'agents bioactifs. Dans ce but, une stratégie originale de double nébulisation d'un aérosol de précurseur et d'un aérosol aqueux contenant l'agent a été conçue et développée. Cela a permis de charger *in-situ* divers agents hydrosolubles, tels que des colorants, des molécules fluorescentes, des sels métalliques, des antibiotiques et des nanoparticules de carbone, de manière homogène dans des revêtements polymériques. L'utilisation d'une variété de précurseurs, tels que l'acide acrylique, l'anhydride méthacrylique, le diacrylate de 1,4-butanediol et le diméthacrylate d'éthylène glycol, a permis de moduler la morphologie, la composition et la structure du revêtement. En particulier, l'introduction de différents groupements hydrolysables a permis de réguler la biodégradation des revêtements en solution aqueuse et donc la cinétique de libération des agents. De plus, les revêtements n'ont montré aucun effet cytotoxique direct ou indirect sur des fibroblastes de derme humain. Ce procédé a donc le potentiel d'être utilisé pour le dépôt direct de revêtements à libération contrôlée d'agents bioactifs.

L'étude et la discussion des paramètres des procédés a permis la compréhension et l'optimisation des mécanismes de dépôt. Une attention importante a été apportée à l'exploration des stratégies d'introduction des précurseurs dans les décharges à l'air libre. Il a été montré que l'introduction des précurseurs sous la forme d'aérosols permettait de préserver la structure chimique des précurseurs et des molécules dans le dépôt tout en assurant la polymérisation. L'évaporation de l'APTMS par torche plasma a ainsi induit un recouvrement de $\sim 1,0 \pm 0,2 \text{ NH}_2/\text{nm}^2$, tandis que sous forme d'aérosol, des concentrations de $3,7 \pm 1,3 \text{ NH}_2/\text{nm}^2$ ont été obtenues. L'utilisation d'aérosols dans la DBD a de son côté permis la rétention des fonctions hydrolysables et de la structure des agents, observée via le maintien de la fluorescence de molécules. Dans les deux cas, la méthode d'introduction des précurseurs dans la décharge avait un impact crucial sur la nature finale du revêtement.

Les deux procédés développés ont une grande flexibilité qui permet d'adapter facilement les paramètres, et donc de moduler les propriétés des revêtements obtenus, telles que la morphologie et la composition. Ils sont polyvalents et permettent de déposer des revêtements originaux, en particulier le procédé DBD qui a permis d'explorer plusieurs revêtements composites. Le travail de recherche a montré que les procédés plasma à l'air libre permettent le dépôt de revêtements bioactifs pouvant être utilisés pour des applications biomédicales. Des propositions de changement de configuration ont été discutées afin de pouvoir étendre ces procédés à l'échelle industrielle. Des perspectives d'amélioration ont été discutées, qui concernent principalement l'exploration des caractéristiques des aérosols, telles que leur concentration ainsi que la distribution et la taille des gouttelettes, notamment via leur méthode d'injection. La structure des précurseurs et l'utilisation de solvants ont également été discutées pour contrôler les caractéristiques des aérosols et la morphologie des revêtements. De plus, plusieurs propositions d'optimisation des paramètres et de la configuration des décharges ont été présentées pour améliorer le dépôt de revêtements bioactifs.

Les procédés développés ouvrent de nouvelles perspectives qui permettent des modifications de surface originales, rapides et efficaces. Ils ont le potentiel de remplacer des procédés déjà existants tels que les procédés sol-gel conventionnels et des procédés plasma à basse pression. De plus, ils peuvent permettre le développement de nouveaux revêtements et des solutions uniques. Les technologies plasma à l'air libre sont donc efficaces pour la modification de surface des implants biomédicaux, mais leur utilisation est également pertinente et prometteuse pour d'autres applications. La simplicité, l'automatisation et le faible coût des procédés plasma à l'air libre ont le potentiel de permettre le traitement *in-situ* et personnalisé des implants, voire le traitement direct de tissus ou de cavités. L'utilisation croissante des procédés plasma à l'air libre apporte continuellement de nouvelles innovations et ouvre de nouvelles perspectives pour de nombreuses applications.

Annexe A Conception et développement du procédé plasma à l'air libre pour le dépôt de revêtements à libération contrôlée d'agents bioactifs

1 Optimisation de la décharge

L'objectif de ce projet est de développer un procédé plasma à l'air libre pour le dépôt direct de revêtements à libération contrôlée d'agents bioactifs. Parmi les différents systèmes de décharge disponibles (Figure 6), la DBD est de loin la plus prometteuse. En effet, elle permet l'obtention de conditions « douces » compatibles avec la chimie complexe nécessaire à l'obtention de revêtements biodégradables (Tableau 7) et au maintien de la structure des molécules bioactives (Tableau 6). De plus, la configuration DBD peut être adaptée pour le traitement de substrats de géométrie variée (Figure 6). La configuration DBD planaire a été utilisée dans ce projet, car elle est la plus simple et la plus souple. Elle permet de varier facilement les paramètres du procédé et donc d'observer leur impact. De plus, elle permet de traiter de nombreux substrats plats à la fois. La DBD utilisée dans ce projet est une source semi-industrielle AlmaPlus (AlmaPlasma, Bologne, Italie) [121]. Elle consiste en deux électrodes haute-tension suspendues au-dessus d'une table en acier reliée à la terre, qui sert de porte-échantillon (Figure 42). Les électrodes haute-tension consistent en une solution à 98 g/L de $\text{NaCl}_{(aq)}$ contenue dans des réservoirs en polyéthylène haute densité de 4,5 mm d'épaisseur servant de barrière diélectrique. Un espace de 1 mm entre les deux électrodes haute-tension permet d'introduire un flux de gaz entre la source et la table et de chasser l'air de la zone de décharge. La liste des paramètres modulables est la suivante :

- Nature du gaz de la décharge
- Flux de gaz introduit dans la décharge (0 – 10 L/min)
- Distance inter-électrodes (0 – 200 mm)
- Déplacement de la source ou traitement statique
- Vitesse de déplacement (1 – 500 mm/min) ou temps de traitement
- Tension appliquée sur la source (1 – 20 kV)
- Fréquence du signal haute tension (1 – 20 kHz)
- Cycle du signal (0 – 100%)

1.1 Gaz de la décharge

Le gaz de la décharge permet d'initier la polymérisation [218], d'introduire des fonctions chimiques dans le dépôt [301], voire participe lui-même à la polymérisation [88]. Pour contrôler la chimie du dépôt uniquement via les précurseurs introduits et ne pas ajouter de fonctions oxygénées, carbonées ou azotées, un gaz inerte est utilisé pour former la décharge. Les gaz inertes les plus utilisés pour former des décharges plasmas sont l'hélium (He) et l'argon (Ar). De plus, ces gaz favorisent l'obtention de décharges lumineuses homogènes et donc de la polymérisation plasma « douce ». Au contraire, des gaz comme l'air ou le diazote (N_2) favorisent des décharges filamenteuses moins homogènes et plus énergétiques (Figure 43A,B). He est le plus populaire car il engendre des décharges plus douces et homogènes que Ar (Tableau 6 et Tableau 7). Cependant, le coût de Ar est plus faible que He. Le gaz étant souvent le principal produit consommé en AA-APPD, Ar a été sélectionné conformément à l'objectif de développer un procédé adapté à la production industrielle.

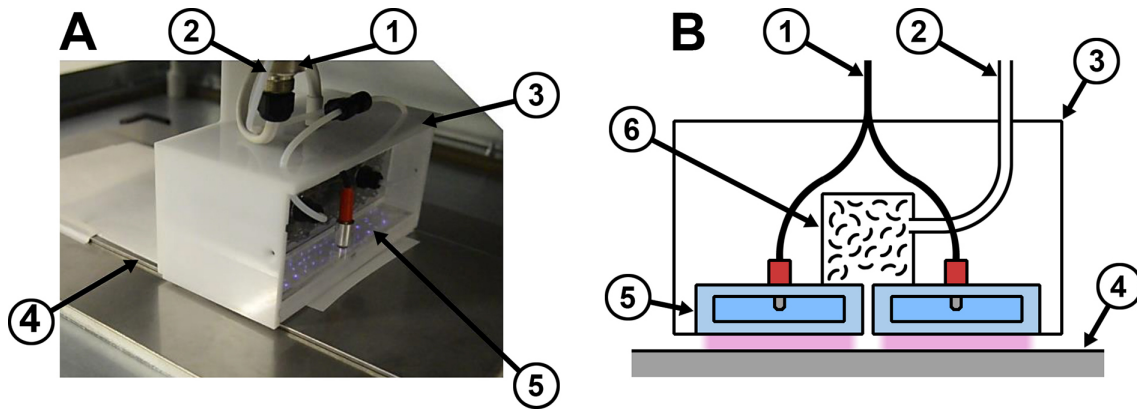


Figure 42 Photographie (A) et schéma (B) de la source DBD AlmaPlus : (1) Connexion haute tension, (2) Entrée du gaz, (3) Corps de la source DBD, (4) Table métallique à la masse, (5) Électrode haute-tension et (6) Diffuseur du gaz.

1.2 Distance inter-électrodes

Réduire la distance inter-électrodes rend la décharge plus stable et homogène. De plus, à flux de gaz égal, cette réduction permet de chasser plus efficacement l'air de la décharge. Cependant, la présence de l'échantillon limite cette réduction, car son épaisseur est généralement autour de 200 μm , en fonction du substrat. Afin de limiter l'impact de l'échantillon sur l'écoulement du gaz, et donc sur le dépôt, la distance inter-électrode doit être grande devant l'épaisseur de l'échantillon. Pour cette étude, une distance de 2 mm a été sélectionnée.

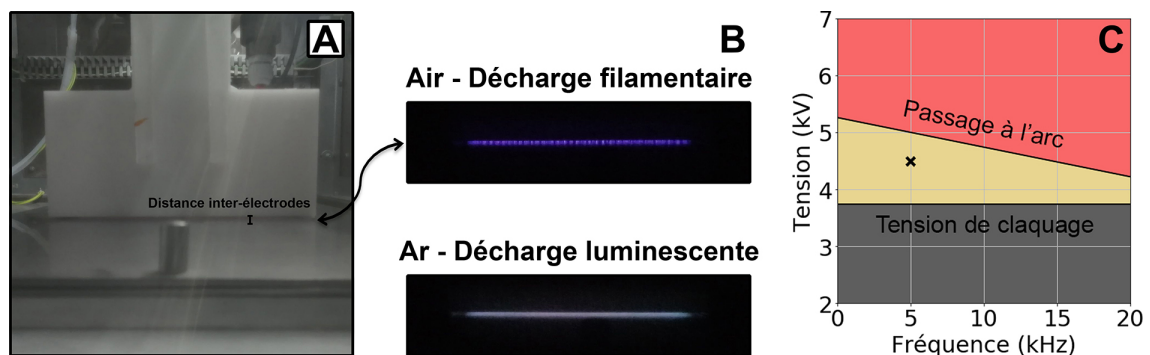


Figure 43 Photographie de la source DBD AlmaPlus (A) et des décharges respectives obtenues avec l'air et l'Ar (B). Diagramme des différents domaines de décharge dans l'Ar en fonction de la tension (kV) et de la fréquence (kHz) (C).

1.3 Balayage & temps de traitement

La configuration DBD planaire permet de traiter de grandes surfaces en déplaçant les électrodes haute-tension au-dessus de la table porte-échantillon. Cependant, dans le but d'étudier l'effet de l'emplacement des échantillons sous les électrodes, les dépôts ont été effectués en mode statique. L'impact du temps de traitement sur les revêtements est étudié au **Chapitre 4**.

1.4 Tension & fréquence

Le régime de décharge a été évalué en fonction de la tension et la fréquence du signal électrique appliqué sur les électrodes. La Figure 43C rapporte le domaine observé de régime de décharge luminescence. D'après ces résultats, le choix s'est porté sur l'utilisation d'une fréquence de 5 kHz et d'une tension de 4,5 kV.

2 Conception et développement du système d'injection des précurseurs

2.1 Méthode de formation des aérosols

Le système qui a été développé consiste en la nébulisation double de : (1) un aérosol de précurseur et (2) un aérosol aqueux chargé avec les agents. Trois approches existent pour produire des aérosols en AA-APPD [161]. La première est la génération d'aérosols par ultrasons qui utilise un piézoélectrique lié à un réservoir de liquide placé sous un flux de gaz qui se charge en gouttelettes (Figure 44A). Cette approche est aussi dérivée dans une configuration de buse (Figure 44B). La deuxième est la génération d'aérosol par jet pneumatique qui utilise la friction d'un flux de gaz sous pression et l'effet Venturi sur un liquide pour le briser en gouttelettes (Figure 44C). Cette approche est aussi dérivée dans une configuration de buse (Figure 44D). La troisième approche est la génération d'aérosols par atomisation électrostatique qui consiste en l'application d'une tension à la sortie d'une buse sur un flux de liquide pour le briser en gouttelettes (Figure 44E).

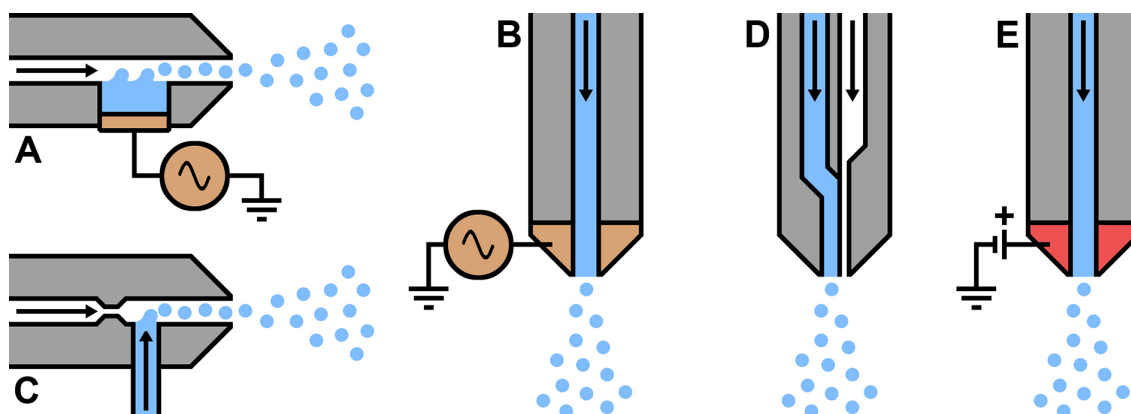


Figure 44 Schéma des configurations courantes des nébuliseurs utilisés pour le dépôt par plasma à la pression atmosphérique assisté par aérosol : (A) Génération ultrasonique, (B) Génération par buse ultrasonique, (C) Génération pneumatique, (D) Génération par buse pneumatique et (E) Génération par atomisation électrostatique.

L'approche la plus utilisée en AA-APPD est la génération d'aérosols par jet pneumatique car un flux de gaz est déjà présent dans le procédé. De plus, elle est la plus simple, produit des gouttelettes sub-micrométriques et a le moins de risque de dénaturer les macromolécules complexes [161, 162, 165, 174, 177, 179, 180, 183, 184, 187, 188, 197, 198, 200–202, 220, 242, 301–303]. La configuration la plus populaire est l'atomiseur TSI 3076 (Figure 44C). Un petit trou permet d'accélérer le gaz par effet Venturi, ce qui aspire le liquide depuis un capillaire lié à un réservoir de précurseur. Cette technique permet de traiter en flux continu, mais ne permet pas de modifier aisément le flux de liquide indépendamment du flux de gaz.

Dans ce projet la configuration de buse est utilisée, car elle permet de moduler le flux liquide indépendamment du flux de gaz à l'aide d'un pousse-seringue (Figure 44D). Des nébuliseurs PEEK Mira Mist de Burgener sont utilisés [82, 117, 160, 185, 186, 214, 218, 229], car ils sont chimiquement et mécaniquement robustes, de petite taille pour être aisément insérable dans le système d'injection et déjà largement explorés pour l'AA-APPD [82, 117, 160, 185, 186, 214, 218, 229].

2.2 Conception des injecteurs

Les aérosols sont directement nébulisés dans les tuyaux de gaz qui mènent à la décharge. Cependant, une partie du liquide est pauvrement nébulisé et se condense sur les parois des tuyaux, ce qui engendre des écoulements de liquide dans le système d'injection et dans la décharge. Pour éliminer cet excédent, les nébuliseurs sont placés dans des injecteurs inspirés de l'atomiseur TSI 3076. Le liquide est directement nébulisé sur la paroi d'une connexion en T (Figure 45). Ainsi, le liquide pauvrement nébulisé se condense sur la paroi et est récupéré par gravité dans une fiole, tandis que l'aérosol part vers le haut dans le flux de gaz. Le volume de liquide récupéré représente environ 25% du volume de liquide injecté.

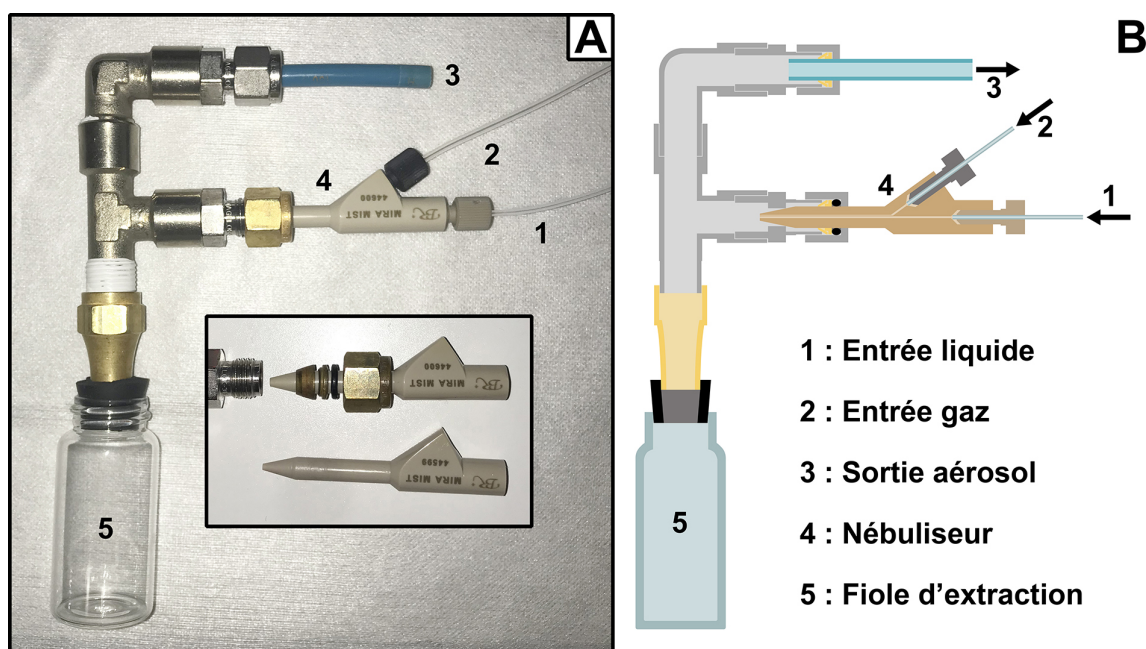


Figure 45 Photographies (A) et schéma (B) du dispositif d'un injecteur.

Le débit de liquide en entrée de l'injecteur est contrôlé par un pousse-seringue. Le flux de gaz en entrée de l'injecteur est contrôlé par un régulateur de débit massique. Cependant, afin de stimuler l'effet Venturi, le diamètre du capillaire du nébuliseur est très fin, ce qui engendre une grande résistance hydrodynamique. Aussi, le flux maximal d'Ar qu'il est possible d'obtenir dans un nébuliseur est de 0,9 L/min, ce qui correspond à la pression maximale de 3,5 bars en entrée de l'injecteur avec le système d'injection des gaz du réacteur plasma. Ce flux maximal sera utilisé afin de mieux distribuer le précurseur dans flux de gaz et de chasser l'air de la zone de la décharge. Avec le système de nébulisation double, le flux total d'Ar en entrée de la décharge est alors de 1,8 L/min.

2.3 Configuration de la nébulisation double

La source DBD planaire utilisée est équipée d'un système d'introduction des précurseurs consistant en un diffuseur, espace confiné rempli de morceaux de plastique pour homogénéiser le gaz, qui alimente la fente de 1 mm de large entre les deux électrodes haute tension (Figure 42). La source peut être déplacée afin de traiter de larges surfaces. Les deux nébuliseurs sont fixés au corps de la source, cette configuration « embarquée » permet de déplacer le système d'injection avec la source. Les deux injecteurs sont connectés ensemble à leur sortie pour pré-mélanger les aérosols dans une ligne de gaz de 2 mm de largeur et de 200 mm de longueur. Le mélange est ensuite injecté dans le diffuseur et sort dans la zone de décharge.

3 Optimisation des paramètres d'injection

3.1 Retour sur les paramètres plasma

Les paramètres du système d'injection ont été optimisés en utilisant l'AA comme précurseur. Il s'agit d'un alcène vinylique souvent étudié en APPD car il polymérise par PRIP à très faible énergie grâce à son acide carboxylique conjugué. L'ajout du flux d'AA dans la décharge augmente sa tension de claquage. La tension appliquée sur les électrodes a été augmentée de 4,5 kV à 6 kV pour retrouver une décharge homogène.

3.2 Optimisation du flux de précurseurs

Les revêtements ont été déposés sur des gaufres de silicium de 1 x 1 cm² avec un débit d'eau déionisée fixé à 50 µL/min et un temps de traitement à 5 minutes. La solution aqueuse a été chargée avec un colorant alimentaire rouge (1 goutte/mL, Club House, London, ON, Canada) pour en tracer le dépôt. L'impact du débit d'AA sur le dépôt a été étudié pour 20 µL/min, 50 µL/min et 100 µL/min. La surface du revêtement a été observée par microscopie optique (Figure 46A-C). Avec un débit de 20 µL/min le revêtement est lisse (Figure 46A) alors qu'avec 50 µL/min (Figure 46B) et 100 µL/min (Figure 46C) le revêtement est composé d'une agglomération de particules sub-micrométriques. En fait, AA possède une pression de vapeur saturante de 413 Pa à 20°C, c'est-à-dire qu'un maximum de 21 µL/min peut s'évaporer dans le débit de 1,8 L/min d'Ar. Ainsi, avec un débit de 20 µL/min le précurseur peut être à l'état gazeux et donc se déposer par absorption engendrant un revêtement lisse. En revanche avec des débits de 50 µL/min et supérieurs, une partie du précurseur reste sous forme d'aérosol. La polymérisation en plein vol des gouttelettes engendre alors la formation de particules d'acide polyacrylique qui s'agglomèrent sur le substrat.

3.3 Placement des échantillons

La Figure 47 montre l'aspect global et à différentes positions dans la décharge du revêtement déposé avec un débit d'AA de 100 µL/min. La majorité de l'acide polyacrylique semble s'être déposée sous la forme de particules agglomérées au niveau de la fente d'introduction du gaz. En revanche le revêtement est lisse dans le reste de la décharge et devient peu épais et dispersé au niveau de la sortie. Cet aspect peut être associé à la polymérisation et au dépôt rapide des gouttelettes d'AA entraînant l'accumulation de particules d'acide polyacrylique surtout sur les premiers centimètres dans la décharge. Le revêtement lisse peut être associé au dépôt de la portion de l'AA sous forme gazeuse.

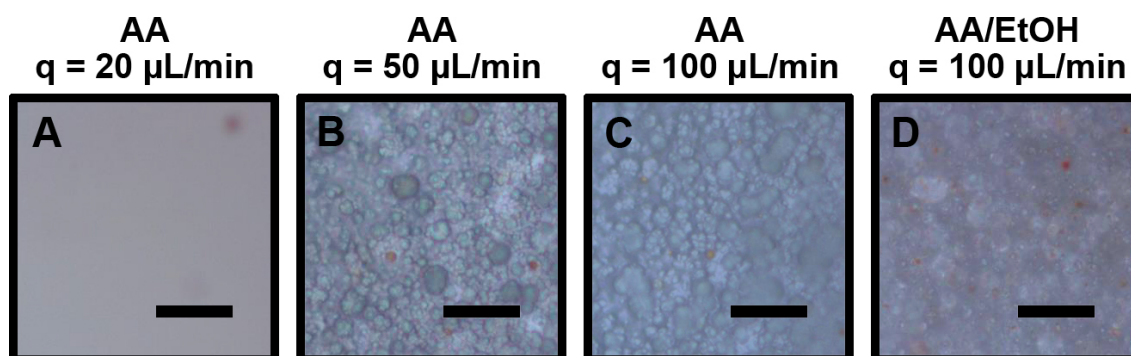


Figure 46 Images de revêtements d'acide poly acrylique déposés avec différents débits d'acide acrylique (AA) : (A) 20 $\mu\text{L}/\text{min}$, (B) 50 $\mu\text{L}/\text{min}$ et (C) 100 $\mu\text{L}/\text{min}$; et avec un débit de 100 $\mu\text{L}/\text{min}$ d'un mélange acide acrylique/éthanol (EtOH) 50/50 vol% (D), observés par microscopie optique. Échelle = 10 μm .

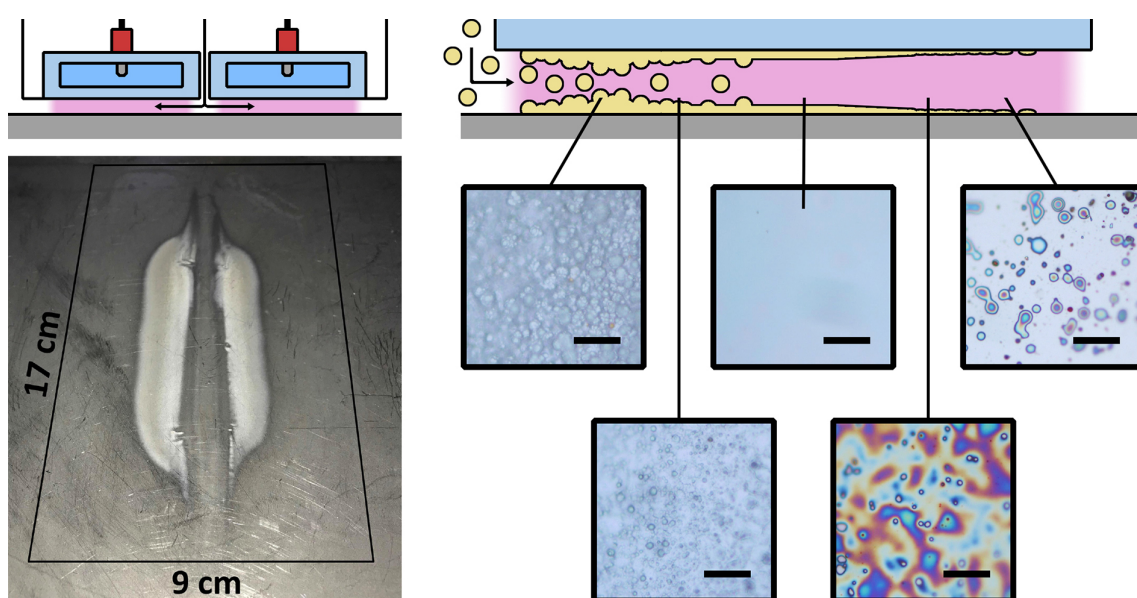


Figure 47 Aspect du revêtement d'acide polyacrylique sur la table à la masse par photographie et sur des échantillons de gaufres de silicium placés à différentes positions dans la décharge observé par microscopie optique. Échelle = 10 μm .

3.4 Solution de précurseur et mécanisme de piégeage

Des points rouges peuvent être observés dans le revêtement par microscopie optique (Figure 46A-C et Figure 47). Le colorant rouge initialement dissous dans la solution aqueuse est donc bien déposé avec le revêtement. Le colorant semble localisé dans des particules spécifiques, ce qui suggère que le colorant est chargé dans des gouttelettes d'AA avant leur polymérisation. En fait, les gouttelettes peuvent entrer en collision. L'AA et l'eau étant miscible, le colorant rouge est alors mélangé avec le précurseur par coalescence. Cependant, la quantité de colorant rouge semble faible en comparaison du nombre de particules d'acide polyacrylique déposées. D'après la littérature du séchage de spray, l'ajout d'un solvant comme EtOH dans la solution de précurseur peut permettre de stimuler la coalescence de gouttelettes de nature différentes. Cette méthode peut même permettre le chargement de gouttelettes aqueuses dans des précurseurs hydrophobes et la formation des nano-capsules. Ainsi, 50 %vol d'EtOH a été ajouté au AA. La Figure 46D montre l'aspect du revêtement déposé avec un débit de précurseur de 100 $\mu\text{L}/\text{min}$ observé par microscopie optique. Une concentration plus importante de points rouges peut être observée dans le revêtement. L'EtOH permet donc de stimuler le dépôt du composé dissous dans la solution aqueuse.

3.5 Paramètres sélectionnés

Dans ce projet, les revêtements ont été déposés sur des gaufres de silicium de $1 \times 1 \text{ cm}^2$ placées au niveau de l'entrée du gaz dans la décharge pour maximiser le dépôt du revêtement. Un débit de précurseur de $100 \mu\text{L}/\text{min}$ a été utilisé. Le débit de solution aqueuse et le temps de traitement ont été étudiés dans le **Chapitre 3**. La nature de la solution de précurseur, en particulier l'impact de l'ajout d'EtOH, a été étudiée dans le **Chapitre 4**.

Annexe B Données supplémentaires

1 État chimique de l'azote dans les revêtements (Chapitre 2)

La Figure 48 présente des exemples de spectres obtenus par spectroscopie photoélectronique X (XPS) haute-résolution de N1s des revêtements déposés avec l'air et N₂ pour les énergies les plus basses et les plus élevées. Ces spectres font partie des données supplémentaires (*Supporting information*) publiées avec l'article correspondant au **Chapitre 2**. Les spectres montrent que l'azote a des liaisons chimiques de type C–N–R₂ et (C=O)–N–R₂, avec R = H ou C, dans les revêtements. Ils ne révèlent pas de liaison de type NO_x. Cela suggère que l'azote présent à la surface du revêtement n'est pas oxydé.

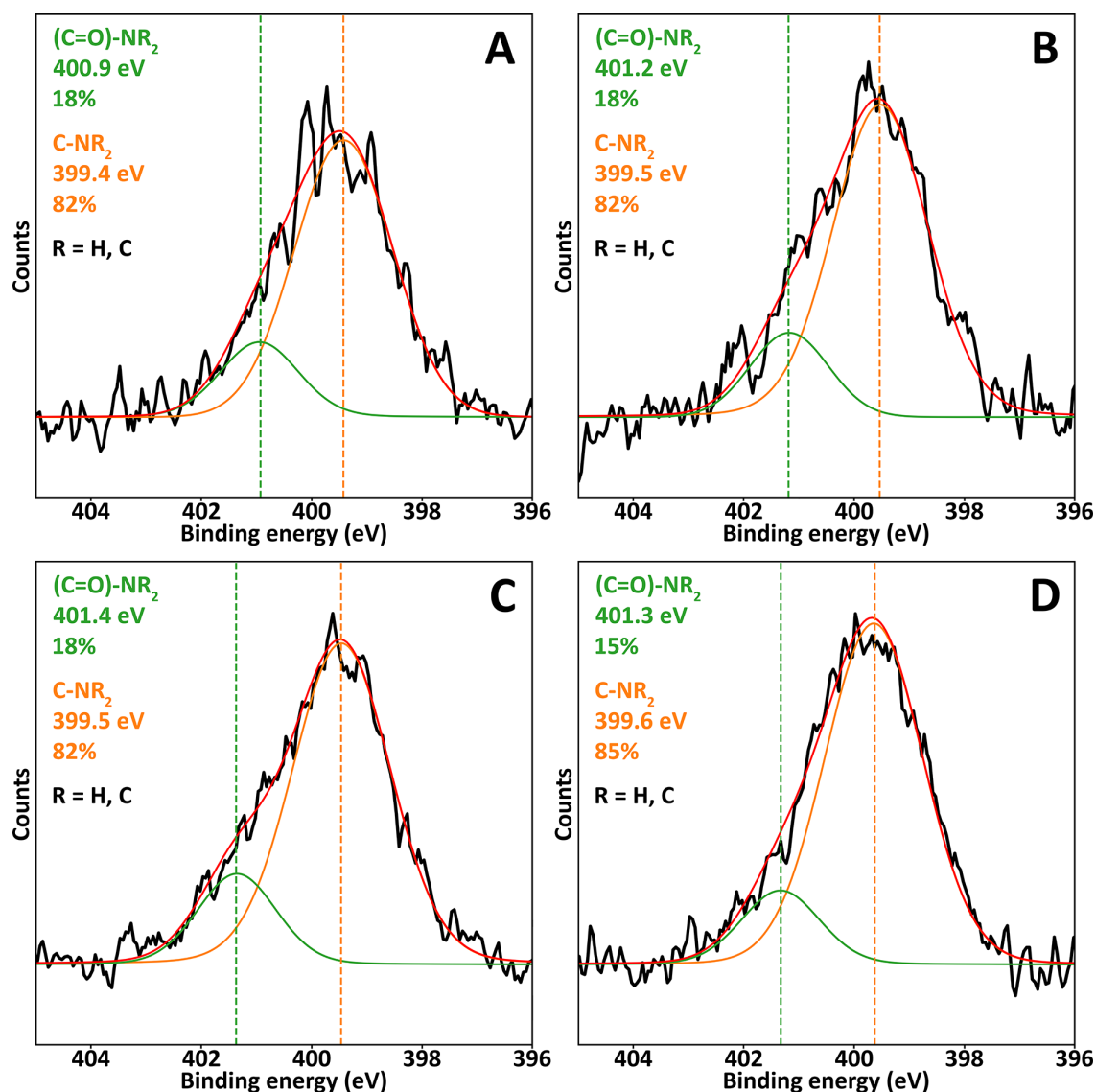


Figure 48 Déconvolution des spectres photoélectroniques X haute résolution N1s du revêtement déposé avec de l'air, à 446 W (A) et 726 W (C), et avec N₂, à 464 W (B) et 730 W (D), dans les conditions standard (Q_{APTMS} = 6 mL/h, N_S = 2).

2 Comparaison de l'oxydation de surface de polyéthylène par l'air et N₂ (Chapitre 2)

La Figure 49 présente le résultat d'analyses XPS de la surface d'échantillons de polyéthylène traités par la torche plasma ($Q_{APTMS} = \emptyset$, $N_S = 2$), avec de l'air et du N₂, aux différentes fréquences ($f = 80, 140$ ou 200 kHz). Le survol des échantillons révèle que leur surface est composée de carbone et d'oxygène. La Figure 49A en présente la concentration atomique après les différents traitements. Pour l'air et N₂, la concentration en oxygène augmente avec la diminution de la fréquence, donc avec l'augmentation de la puissance. Augmenter la puissance de la décharge favorise donc l'oxydation de la surface. Les concentrations atomiques montrent que, à puissance similaire, l'oxydation est systématiquement plus importante avec N₂ qu'avec l'air. La Figure 49B présente la proportion des différents types de liaisons carbone issues des spectres haute-résolution de C1s après les différents traitements. L'analyse montre une plus large proportion de C-C/H pour tous les échantillons traités avec l'air que ceux traités avec N₂. Elle confirme donc le traitement par N₂ oxyde plus la surface que celui avec l'air. La proportion de C-O et de C=O augmente avec la puissance de la décharge avec l'air, ce qui est cohérent avec une augmentation de l'oxydation de la surface. Les surfaces traitées avec N₂ ont une proportion similaire de liaisons C-C/H, indépendamment de la puissance utilisée. En revanche, la proportion de C-O diminue et celle de C=O augmente avec la puissance. Augmenter la puissance de la décharge augmente donc le degré d'oxydation de la surface.

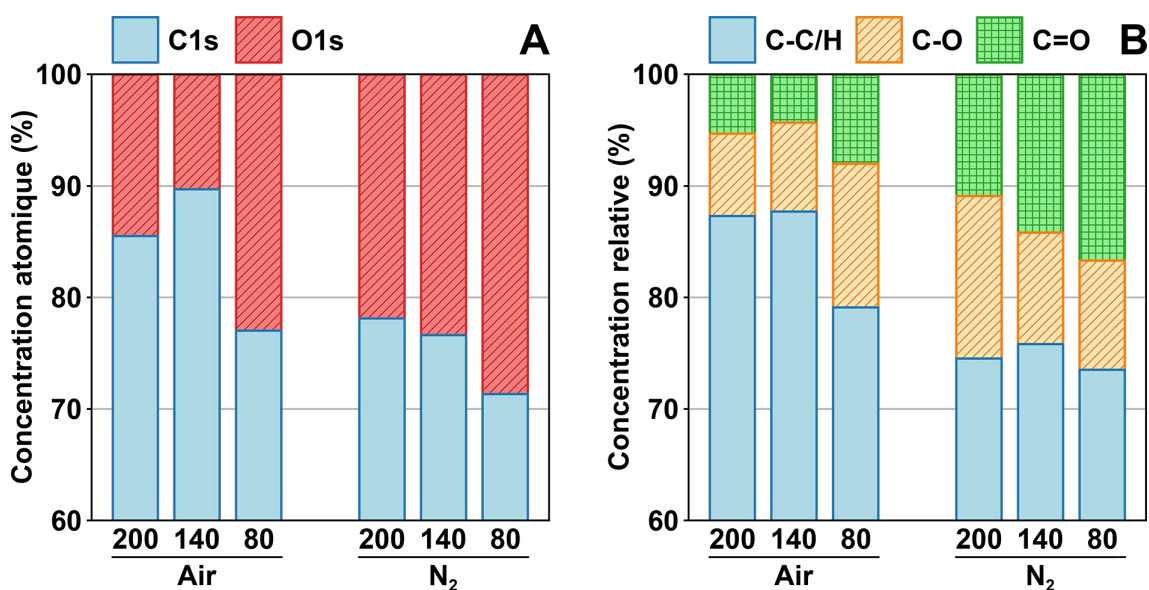


Figure 49 : Spectroscopie photoélectronique X : (A) Concentrations atomique (%) observées par survol et (B) Concentrations relatives des liaisons du carbone (%) observées par haute résolution de C1s d'échantillons de polyéthylène traités par torche plasma, avec de l'air ou du N₂, avec différentes fréquences : 80, 140 ou 200 kHz.

3 Surface après absorption de l'Orange II (Chapitre 2)

La Figure 50 montre l'aspect des échantillons après greffage de l'OII dans les revêtements. L'intensité de la teinte orange permet d'évaluer la concentration et la distribution en OII greffé, ce qui peut être relié à la concentration et la distribution des amines dans les revêtements.

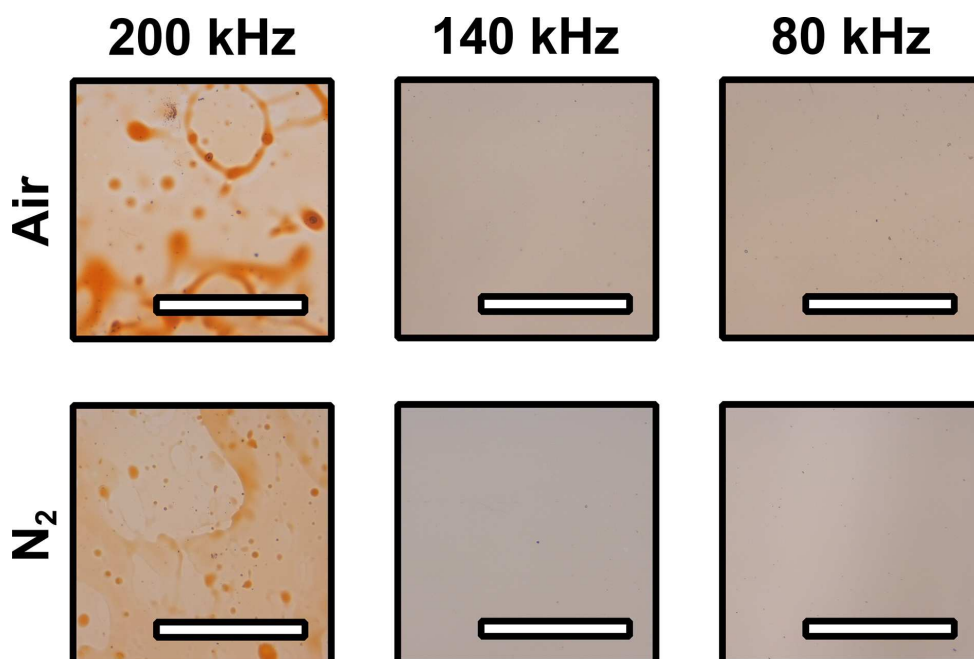


Figure 50 Images de la surface des revêtements déposés avec de l'air et du N₂ à différentes fréquences après greffage de l'Orange II par microscopie optique. Échelle = 200 μ m.

4 Dépôt d'APTMS avec une décharge de Ar (Chapitre 2)

Cette section rapporte les résultats préliminaires obtenus pour le dépôt d'APTMS avec Ar comme gaz de la décharge. Comme pour l'air et N₂, la puissance de la décharge décroît avec la fréquence, de 110 W à 80 kHz à 59 W à 200 kHz. La puissance de la décharge est donc beaucoup plus faible avec Ar qu'avec l'air et N₂ dont la valeur la plus faible était 450 W (Figure 11). A 59 W, la température mesurée en sortie de la torche plasma est de 65°C, alors que la température dépassait 300°C avec l'air et N₂. La morphologie du revêtement ($Q_{\text{APTMS}} = 6 \text{ mL/h}$, $N_S = 2$) a été observée par profilométrie optique (Figure 51A), et une rugosité de $155 \pm 29 \text{ nm}$ a été mesurée. Cette rugosité plus élevée que celle des revêtements déposés par l'air et N₂ provient de la présence de grosses gouttelettes d'APTMS polymérisées sur le substrat, ce qui peut être associé à une évaporation très faible du précurseur due à une température de décharge faible.

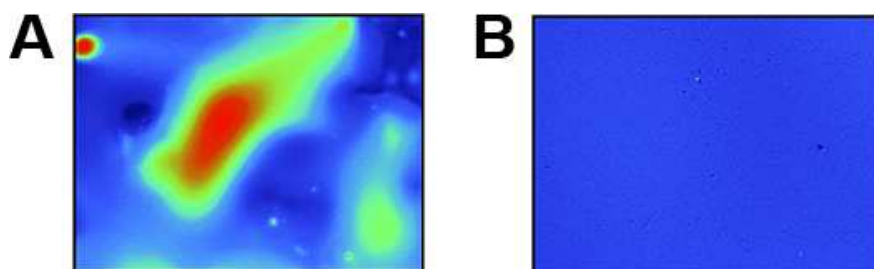


Figure 51 Exemples d'images de revêtements, obtenus avec l'utilisation d'argon à 59 W, par profilométrie optique : (A) tel que déposé et (B) après méthode du sel de sodium Orange II.

La concentration en NH₂ a été évaluée avec les méthodes de BSA et d'OII. Une concentration atomique de $5,2 \pm 0,8\%$ a été évaluée avec la méthode au BSA, ce qui est bien plus élevée que celle de $3,3 \pm 0,9\%$ obtenue dans les meilleures conditions avec l'air. Cette valeur dépasse même la concentration théorique

pour une monocouche idéale, ce qui peut être dû à l'observation de plusieurs NH_2 superposées et à une surface d'analyse plus grande à cause de la rugosité. La diminution de la puissance permet donc d'atteindre des concentrations élevées de NH_2 . Cependant, une concentration $64 \pm 14 \text{ NH}_2/\text{nm}^2$ est évaluée avec la méthode à l'OII, ce qui est bien plus faible que ce qui est attendu et en dessous des valeurs obtenues avec l'air et N_2 . L'observation des revêtements par profilométrie optique après la méthode révèle la disparition des gouttelettes et une chute de la rugosité à $17 \pm 6 \text{ nm}$. Tout comme pour les échantillons déposés avec 12 mL/h d'APTMS, le revêtement est instable dans les solutions aqueuses. Une nouvelle fois, cela peut être associé à une faible polymérisation du précurseur due à une diminution du facteur de Yasuda, puisque le flux de précurseur a été maintenu à 6 mL/h .

5 Effet de l'eau et de l'éthanol sur la composition des revêtements (Chapitre 4)

La Figure 52 présente les spectres FTIR des revêtements de poly (MA) et de poly (BDDA). Ces spectres font partie des données supplémentaires (*Supporting information*) publiées avec l'article correspondant au **Chapitre 4**. Les spectres montrent que la composition des revêtements est similaire sans et avec l'eau et EtOH. Cela suggère qu'ils ne participent pas à la polymérisation.

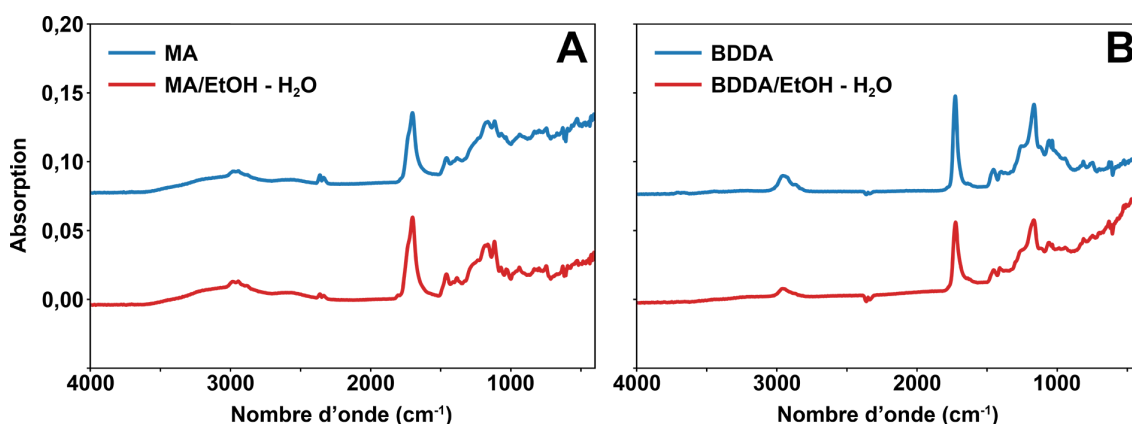
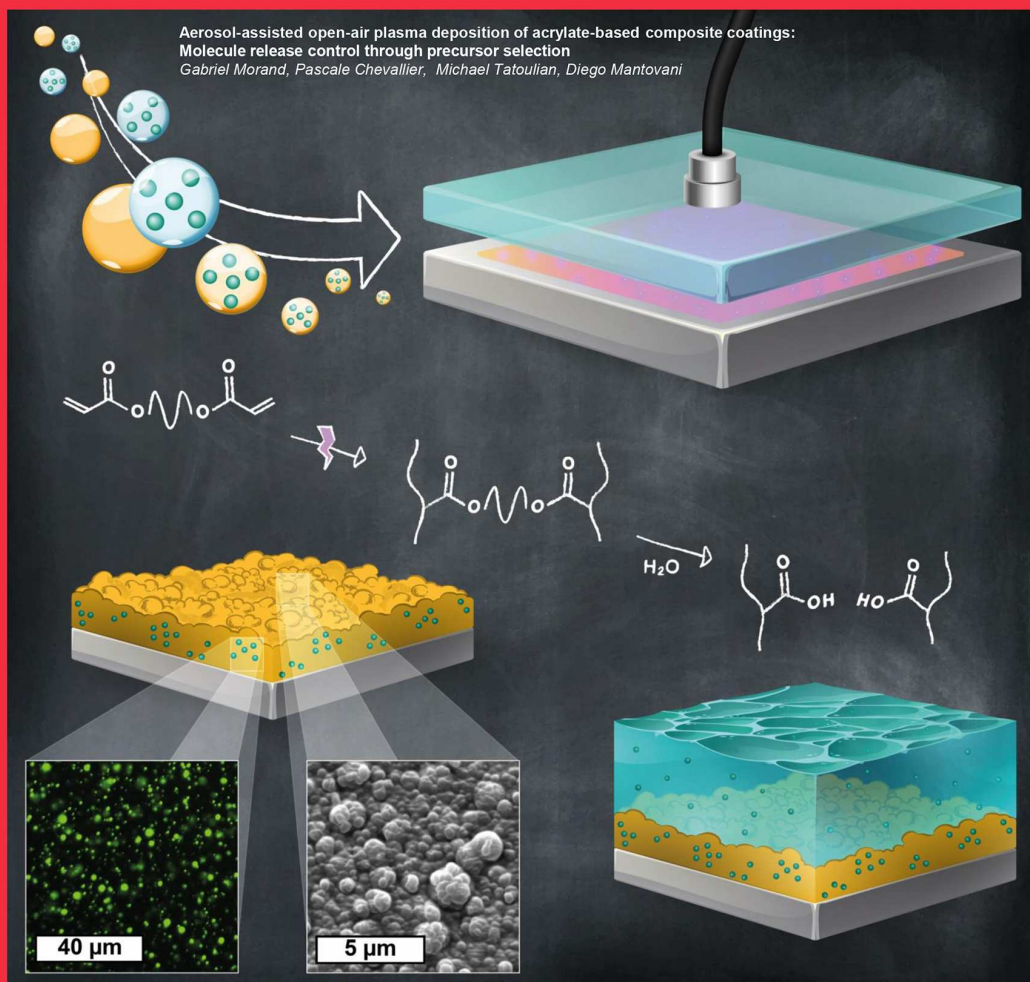


Figure 52 Spectres infrarouges à transformée de Fourier des revêtements de pPMA (A) et de pPBDDA (B) déposés sans (spectres bleus) et avec un aérosol d'eau et EtOH (spectres rouges). Abréviations : BDDA, Diacrylate de 1,4-butanediol ; EtOH, Éthanol ; MA, Anhydride méthacrylique ; pPBDDA, BDDA polymérisé par plasma ; pPMA, MA polymérisé par plasma.

6 Inside front cover abstract (Chapitre 4)

Open-air plasma is becoming an effective alternative to deposit coatings while entrapping bioactive macromolecules for biomedical applications. Thanks to the use of an innovative aerosol introduction strategy, composite agent delivery biodegradable coatings were directly deposited. This process allowed to control the kinetic of agents release in water as a function of the structure of the precursors. The proposed approach provides new insight to the efficient deposition of controlled kinetics drug-eluting coatings.

PLASMA PROCESSES AND POLYMERS



Special Issue: Plasmas for Biointerfaces
Guest Editors: Hans J. Griesser, Kasimir Vasilev

WILEY-VCH

Figure 53 Couverture intérieure avant de Plasma Processes and Polymers 7/2022 - <https://doi.org/10.1002/ppap.202200019>.

7 Fluorescence des *carbon dots* (Chapitre 5)

Des suspensions de CD ont été réalisées par agitation au vortex des NP sèches. Le maximum d'absorption a été mesuré à 345 nm par spectroscopie UV-visible d'une solution à 10 mg/mL. Le maximum d'émission a été mesuré à 420 nm par lecture de fluorescence d'une solution à 1 mg/mL excitée à 345 nm (Figure 54).

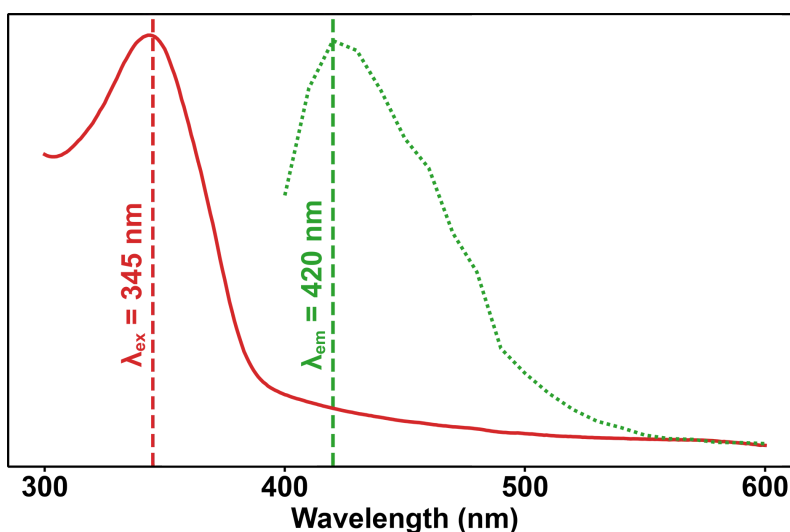


Figure 54 Spectres d'absorption d'une solution de *carbon dots* à 10 mg/mL (coure pleine rouge) et d'émission d'une solution de *carbon dots* à 1 mg/mL excitée à 345 nm (courbe pointillée verte).

8 Essais antibactériens des revêtements d'anhydride méthacrylique et de diméthacrylate d'éthylène glycol polymérisés par plasma et chargés en gentamicine sur *Escherichia Coli* (Chapitre 5)

L'activité antibactérienne des revêtements de pPMA et de pPEDM chargés avec la GS a été évaluée de façon indirecte. Les échantillons ont été stérilisés puis incubés dans 500 μ L de TSB à 37°C et 5% de CO₂ pendant 1, 3 et 7 jours. Un volume de 50 μ L de solution a ensuite été prélevé et ajouté à 50 μ L d'une culture de *Escherichia coli* (*E. Coli*) à 10⁶ CFU/mL dans du TSB. Le mélange a été incubé 24 heures dans des boîtes de 96 puits. L'activité antibactérienne de la GS libérée a ensuite été quantifiée par lecture de la densité optique ($\lambda = 600$ nm) des solutions, normalisée par rapport au contrôle positif. La barre d'erreur a été calculée à partir de 3 solutions prélevées par échantillons pour 3 échantillons par conditions. La concentration minimum d'inhibition de la GS sur des bactéries *E. Coli* incubées 24 heures dans du TSB a été évaluée en mesurant l'effet antibactérien de plusieurs dilutions d'une solution mère à 1 mg/mL de GS.

L'essai montre une viabilité bactérienne similaire à celle du contrôle positif pour toutes les conditions ; pPMA ou pPEDM, avec ou sans GS, pendant 1, 3 ou 7 jours d'immersion (Figure 55A). Ces résultats suggèrent que la concentration en GS est insuffisante pour inhiber significativement la croissance des *E. Coli*. Les cultures effectuées avec les diverses concentrations de GS ont montré qu'une concentration minimum de 2 μ g/mL est nécessaire pour inhiber significativement la croissance des bactéries dans du TSB (Figure 55B).

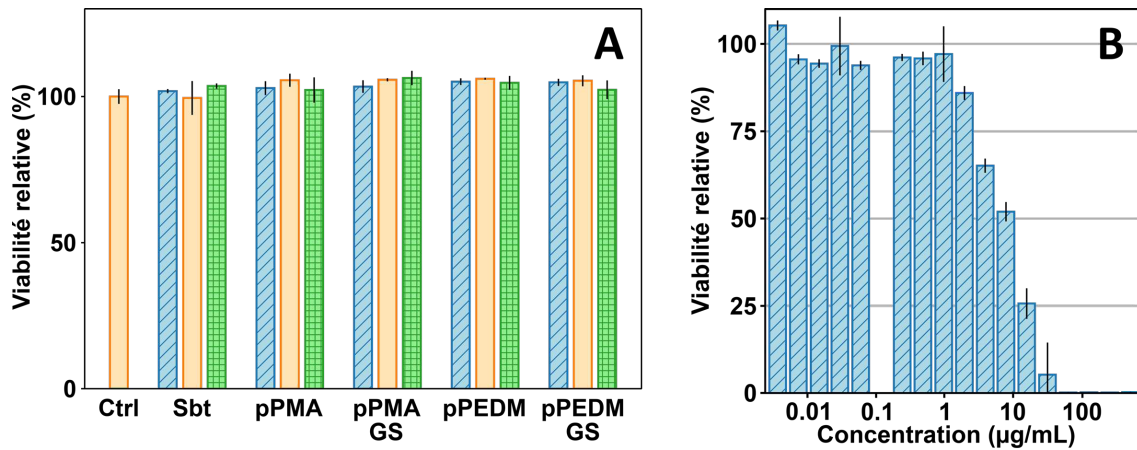


Figure 55 (A) Essais antibactériens indirects de gaufres de silicium (Sbt), des revêtements de pPMA et de pPEDM, avec et sans GS, sur des bactéries *Escherichia Coli* dans du TSB pendant 1, 3 et 7 jours. (B) Viabilité relative de *Escherichia Coli* après 24 heures d'incubation avec différentes concentrations de sulfate de gentamicine. Abréviations : Ctrl, Contrôle positif ; EDM, Diméthacrylate d'éthylène glycol ; GS, Sulfate de gentamicine ; MA, Anhydride méthacrylique ; pPEDM, EDM polymérisé par plasma ; pPMA, MA polymérisé par plasma ; Sbt, Substrat de silicium.

9 Effet du pH de la solution d'immersion (Chapitre 5)

La Figure 56 présente les courbes de libération de LY depuis des revêtements de pPMA et de pPEDM pour 7 et 28 jours d'immersion dans deux solutions de pH 7,2 (Figure 56A) et de pH 5 (Figure 56B) à 37°C et 5% de CO₂.

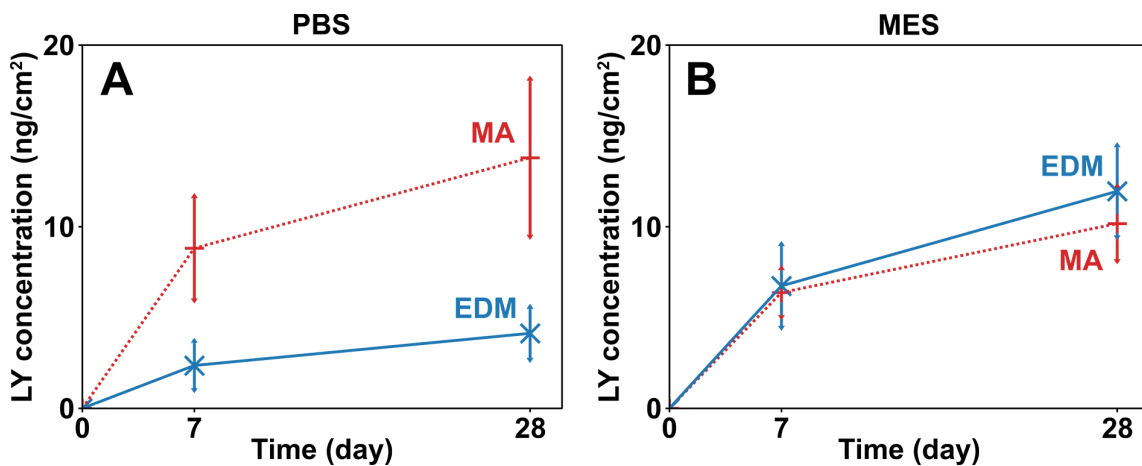


Figure 56 Graphes de la concentration de LY libérée dans du PBS (A) et dans du MES (B) pour différents temps d'immersion de revêtements déposés avec MA (courbes pointillées rouges) et avec EDM (courbes pleines bleues) et chargés avec du LY (500 µg/mL). Abréviations : EDM, Diméthacrylate d'éthylène glycol ; LY, Lucifer Yellow ; MA, Anhydride méthacrylique ; MES, acide 2-N-Morpholino-éthane-sulfonique / acide 4-Morpholine-éthane-sulfonique ; PBS, Tampon phosphate salin.

Bibliographie

1. Arciola CR, Campoccia D, Montanaro L (2018) Implant infections: Adhesion, biofilm formation and immune evasion. *Nat Rev Microbiol* 16:397–409. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0019-y>
2. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, et al (2013) Diagnosis and management of prosthetic joint infection: Clinical practice guidelines by the infectious diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 56:1–25. <https://doi.org/10.1093/cid/cis803>
3. Mond HG, Proclemer A (2011) The 11th world survey of cardiac pacing and implantable cardioverter-defibrillators: Calendar year 2009 - A world society of Arrhythmia's project. *Pacing Clin Electrophysiol* 34:1013–1027. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2011.03150.x>
4. Andersen OZ, Offermanns V, Sillassen M, et al (2013) Accelerated bone ingrowth by local delivery of strontium from surface functionalized titanium implants. *Biomaterials* 34:5883–5890. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.04.031>
5. Kurtz S, Ong K, Lau E, et al (2007) Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Jt Surg - Ser A* 89:780–785. <https://doi.org/10.2106/JBJS.F.00222>
6. U.S. Food & Drug Administration (2021) Medical Devices Cleared or Approved by FDA in 2021. <https://www.fda.gov/medical-devices/recently-approved-devices/2021-device-approvals>
7. Williams DF (2014) There is no such thing as a biocompatible material. *Biomaterials* 35:10009–10014. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2014.08.035>
8. John AA, Subramanian AP, Vellayappan M V., et al (2015) Review: Physico-chemical modification as a versatile strategy for the biocompatibility enhancement of biomaterials. *RSC Adv* 5:39232–39244. <https://doi.org/10.1039/c5ra03018h>
9. Pan C, Zhou Z, Yu X (2018) Coatings as the useful drug delivery system for the prevention of implant-related infections. *J Orthop Surg Res* 13:1–11. <https://doi.org/10.1186/s13018-018-0930-y>
10. Cook GE, Markel DC, Ren W, et al (2015) Infection in orthopaedics. *J Orthop Trauma* 29:S19–S23. <https://doi.org/10.1016/j.mpfou.2008.09.004>
11. Harges J, Von Eiff C, Streitbuenger A, et al (2010) Reduction of periprosthetic infection with silver-coated megaprotheses in patients with bone sarcoma. *J Surg Oncol* 101:389–395. <https://doi.org/10.1002/jso.21498>
12. Eltorai AEM, Haglin J, Perera S, et al (2016) Antimicrobial technology in orthopedic and spinal implants. *World J Orthop* 7:361–369. <https://doi.org/10.5312/wjo.v7.i6.361>
13. Allegranzi B, Nejad SB, Combescure C, et al (2011) Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: Systematic review and meta-analysis. *Lancet* 377:228–241. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61458-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61458-4)
14. Ministère de la Santé et des Services sociaux (2015) Plan d'action ministériel 2015-2020 sur la prévention et le contrôle des infections nosocomiales au Québec
15. Edmiston CE, Spencer M, Lewis BD, et al (2011) Reducing the risk of surgical site infections: Did we really think SCIP was going to lead us to the promised land? *Surg Infect (Larchmt)* 12:169–177. <https://doi.org/10.1089/sur.2011.036>
16. Poultsides LA, Liaropoulos LL, Malizos KN (2010) The socioeconomic impact of musculoskeletal infections. *J Bone Jt Surg - Ser A* 92:1–12. <https://doi.org/10.2106/JBJS.I.01131>
17. Campoccia D, Montanaro L, Arciola CR (2013) A review of the biomaterials technologies for infection-resistant surfaces. *Biomaterials* 34:8533–8554. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.07.089>
18. Cloutier M, Mantovani D, Rosei F (2015) Antibacterial Coatings: Challenges, Perspectives, and Opportunities. *Trends Biotechnol* 33:637–652. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2015.09.002>
19. Mandal S (2019) Ceramics for biomedical applications. *Biomed Eng its Appl Healthc* 229–247. https://doi.org/10.1007/978-981-13-3705-5_10
20. Goharian A, Abdullah MR (2017) Bioinert Metals (Stainless Steel, Titanium, Cobalt Chromium). Elsevier Inc.
21. Chen S, Li L, Zhao C, Zheng J (2010) Surface hydration: Principles and applications toward low-fouling/nonfouling biomaterials. *Polymer (Guildf)* 51:5283–5293. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2010.08.022>
22. Li J, Taylor M, Zhang Z (2017) Anti-fouling Medical Coatings. In: *Antimicrobial Modifications on*

Critical Care Implants

23. Simard T, Hibbert B, Ramirez FD, et al (2014) The Evolution of Coronary Stents: A Brief Review. *Can J Cardiol* 30:35–45. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2013.09.012>
24. Subbiahdoss G, Kuijer R, Grijpma DW, et al (2009) Microbial biofilm growth vs. tissue integration: “The race for the surface” experimentally studied. *Acta Biomater* 5:1399–1404. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2008.12.011>
25. Qi P, Maitz MF, Huang N (2013) Surface modification of cardiovascular materials and implants. *Surf Coatings Technol* 233:80–90. <https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2013.02.008>
26. Acharya G, Park K (2006) Mechanisms of controlled drug release from drug-eluting stents. *Adv Drug Deliv Rev* 58:387–401. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2006.01.016>
27. Ivanova K, Fernandes MM, Mendoza E, Tzanov T (2015) Enzyme multilayer coatings inhibit *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation on urinary catheters. *Appl Microbiol Biotechnol* 99:4373–4385. <https://doi.org/10.1007/s00253-015-6378-7>
28. Coad BR, Jasieniak M, Griesser SS, Griesser HJ (2013) Controlled covalent surface immobilisation of proteins and peptides using plasma methods. *Surf Coatings Technol* 233:169–177. <https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2013.05.019>
29. Bilem I, Chevallier P, Plawinski L, et al (2016) Acta Biomaterialia RGD and BMP-2 mimetic peptide crosstalk enhances osteogenic commitment of human bone marrow stem cells. *Acta Biomater* 36:132–142. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2016.03.032>
30. Zhou T, Zhu Y, Li X, et al (2016) Progress in Materials Science Surface functionalization of biomaterials by radical polymerization. *Prog Mater Sci* 83:191–235. <https://doi.org/10.1016/j.pmatsci.2016.04.005>
31. Lee JM, Choe WS, Kim BK, et al (2012) Comparison of endothelialization and neointimal formation with stents coated with antibodies against CD34 and vascular endothelial-cadherin. *Biomaterials* 33:8917–8927. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.08.066>
32. Lu Q, Danner E, Waite JH, et al (2013) Adhesion of mussel foot proteins to different substrate surfaces. *J R Soc Interface* 10:. <https://doi.org/10.1098/rsif.2012.0759>
33. Diaz-Rodriguez S, Loy C, Chevallier P, et al (2019) Comparison of the linking arm effect on the biological performance of a CD31 agonist directly grafted on L605 CoCr alloy by a plasma-based multistep strategy. *Biointerphases* 14:051009. <https://doi.org/10.1116/1.5120902>
34. Barbosa M, Martins MCL, Gomes P (2015) Grafting techniques towards production of peptide-tethered hydrogels, a novel class of materials with biomedical interest. *Gels* 1:194–218. <https://doi.org/10.3390/gels1020194>
35. Hosoyama K, Lazurko C, Muñoz M, et al (2019) Peptide-based functional biomaterials for soft-tissue repair. *Front Bioeng Biotechnol* 7:. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2019.00205>
36. Diaz-Rodriguez S, Rasser C, Mesnier J, et al (2021) Coronary stent CD31-mimetic coating favours endothelialization and reduces local inflammation and neointimal development in vivo . *Eur Heart J* 42:1760–1769. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab027>
37. Bullock G, Atkinson J, Gentile P, et al (2021) Osteogenic peptides and attachment methods determine tissue regeneration in modified bone graft substitutes. *J Funct Biomater* 12:. <https://doi.org/10.3390/jfb12020022>
38. Hu T, Yang J, Cui K, et al (2015) Controlled Slow-Release Drug-Eluting Stents for the Prevention of Coronary Restenosis: Recent Progress and Future Prospects. *ACS Appl Mater Interfaces* 7:11695–11712. <https://doi.org/10.1021/acsami.5b01993>
39. Mani G, Macias CE, Feldman MD, et al (2010) Delivery of paclitaxel from cobalt-chromium alloy surfaces without polymeric carriers. *Biomaterials* 31:5372–5384. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.03.043>
40. Quarterman JC, Geary SM, Salem AK (2021) Evolution of drug-eluting biomedical implants for sustained drug delivery. *Eur J Pharm Biopharm* 159:21–35. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2020.12.005>
41. Lee DH, Hernandez JM d. la T (2018) The newest generation of drug-eluting stents and beyond. *Eur Cardiol Rev* 13:54–59. <https://doi.org/10.15420/ecr.2018:8:2>
42. Enomoto K, Hasebe T, Asakawa R, et al (2010) Controlling the drug release rate from biocompatible polymers with micro-patterned diamond-like carbon (DLC) coating. *Diam Relat Mater* 19:806–813. <https://doi.org/10.1016/j.diamond.2010.01.053>

43. Higuchi T (1961) Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension. *J Pharm Sci* 50:874–875
44. Costa P, Sousa Lobo JM (2001) Modeling and comparison of dissolution profiles. *Eur J Pharm Sci* 13:123–133
45. Lo Porto C, Palumbo F, Buxadera-Palomero J, et al (2018) On the plasma deposition of vancomycin-containing nano-capsules for drug-delivery applications. *Plasma Process Polym* 15:1–11. <https://doi.org/10.1002/ppap.201700232>
46. Yuan Y, Liu C, Zhang Y, et al (2007) Radio frequency plasma polymers of n-butyl methacrylate and their controlled drug release characteristics. I. Effect of the oxygen gas. *Surf Coatings Technol* 201:6861–6864. <https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2006.09.020>
47. Osaki S, Chen M, Zamora PO (2012) Controlled drug release through a plasma polymerized tetramethylcyclo- tetrasiloxane coating barrier. *J Biomater Sci Polym Ed* 23:483–496. <https://doi.org/10.1163/092050610X552753>
48. Kuzuya M, Ito K, Kondo S, Makita Y (2001) A new drug delivery system using plasma-irradiated pharmaceutical aids. X controlled-release of theophylline from plasma-irradiated double-compressed tablet composed of poly(styrene-maleic anhydride) or poly(styrene-maleic acid) as a single wall material. *Chem Pharm Bull* 49:1586–1592. <https://doi.org/10.2745/dds.17.127>
49. Kumar A, Pillai J (2018) Implantable drug delivery systems: An overview. In: *Nanostructures for the Engineering of Cells, Tissues and Organs: From Design to Applications*. Elsevier Inc., pp 473–511
50. Van der Giessen WJ, Lincoff AM, Schwartz RS, et al (1996) Marked inflammatory sequelae to implantation of biodegradable and nonbiodegradable polymers in porcine coronary arteries. *Circulation* 94:1690–1697. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.94.7.1690>
51. Tsai ML, Hsieh MJ, Chen CC, et al (2020) Comparison of 9-month angiographic follow-up and long-term clinical outcomes of biodegradable polymer drug-eluting stents and second-generation durable polymer drug-eluting stents in patients undergoing single coronary artery stenting. *Acta Cardiol Sin* 36:97–104. [https://doi.org/10.6515/ACS.202003_36\(2\).20190729A](https://doi.org/10.6515/ACS.202003_36(2).20190729A)
52. Visan AI, Popescu-pelin G, Socol G (2021) Degradation Behavior of Polymers Used as Coating Materials for Drug Delivery — A Basic Review. *Polymers (Basel)* 13:. <https://doi.org/10.3390/polym13081272>
53. World Health Organization (2021) Cardiovascular diseases. https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1
54. Liu Y, Wang W, Acharya G, et al (2013) Advanced stent coating for drug delivery and in vivo biocompatibility. *J Nanoparticle Res* 15:1–16. <https://doi.org/10.1007/s11051-013-1962-1>
55. Udriș AS, Niculescu A-G, Grumezescu AM, Bădilă E (2021) Cardiovascular Stents: A Review of Past, Current, and Emerging Devices. *Materials (Basel)* 14:2498
56. Glehr M, Leithner A, Friesenbichler J, et al (2013) Argyria following the use of silver-coated megaprotheses: No association between the development of local argyria and elevated silver levels. *Bone Jt J* 95 B:988–992. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.95B7.31124>
57. Liu SJ, Hsiao CY, Chen JK, et al (2011) In-vitro release of anti-proliferative paclitaxel from novel balloon-expandable polycaprolactone stents. *Mater Sci Eng C* 31:1129–1135. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2011.04.011>
58. Livingston M, Tan A (2016) Coating techniques and release kinetics of drug-eluting stents. *J Med Devices, Trans ASME* 10:1–8. <https://doi.org/10.1115/1.4031718>
59. Jang HS, Nam HY, Kim JM, et al (2009) Effects of curcumin for preventing restenosis in a hypercholesterolemic rabbit iliac artery stent model. *Catheter Cardiovasc Interv* 74:881–888. <https://doi.org/10.1002/ccd.22047>
60. Park S, Bhang SH, La WG, et al (2012) Dual roles of hyaluronic acids in multilayer films capturing nanocarriers for drug-eluting coatings. *Biomaterials* 33:5468–5477. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.04.005>
61. Li QL, Huang N, Chen J, et al (2009) Anticoagulant surface modification of titanium via layer-by-layer assembly of collagen and sulfated chitosan multilayers. *J Biomed Mater Res - Part A* 89:575–584. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.31999>
62. Levy Y, Mandler D, Weinberger J, Domb AJ (2009) Evaluation of drug-eluting stents' coating durability - Clinical and regulatory implications. *J Biomed Mater Res - Part B Appl Biomater*

- 91:441–451. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.31420>
63. Nukala RK, Boyapally H, Slipper IJ, et al (2010) The application of electrostatic dry powder deposition technology to coat drug-eluting stents. *Pharm Res* 27:72–81. <https://doi.org/10.1007/s11095-009-0008-y>
 64. Gallo A, Mani G (2013) A stent for co-delivering paclitaxel and nitric oxide from abluminal and luminal surfaces: Preparation, surface characterization, and in vitro drug release studies. *Appl Surf Sci* 279:216–232. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2013.04.072>
 65. Thakkar A, Raval A, Mandal R, et al (2013) Development and Evaluation of Drug Eluting Stent Having Biphasic Release From a Single Layer of Biodegradable Polymer. *J Med Devices, Trans ASME* 7:1–5. <https://doi.org/10.1115/1.4023414>
 66. Petersen S, Hussner J, Reske T, et al (2013) In vitro study of dual drug-eluting stents with locally focused sirolimus and atorvastatin release. *J Mater Sci Mater Med* 24:2589–2600. <https://doi.org/10.1007/s10856-013-5001-7>
 67. Engineer C, Parikh J, Raval A (2011) Effect of copolymer ratio on hydrolytic degradation of poly(lactide-co-glycolide) from drug eluting coronary stents. *Chem Eng Res Des* 89:328–334. <https://doi.org/10.1016/j.cherd.2010.06.013>
 68. Shanshan C, Lili T, Yingxue T, et al (2013) Study of drug-eluting coating on metal coronary stent. *Mater Sci Eng C* 33:1476–1480. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2012.12.049>
 69. Kim SJ, Park JG, Kim JH, et al (2011) Development of a biodegradable sirolimus-eluting stent coated by ultrasonic atomizing spray. *J Nanosci Nanotechnol* 11:5689–5697. <https://doi.org/10.1166/jnn.2011.4496>
 70. Kumbar SG, Bhattacharyya S, Sethuraman S, Laurencin CT (2007) A preliminary report on a novel electrospray technique for nanoparticle based biomedical implants coating: Precision electrospraying. *J Biomed Mater Res - Part B Appl Biomater* 81:91–103. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.30641>
 71. Yu DG, Williams GR, Wang X, et al (2013) Dual drug release nanocomposites prepared using a combination of electrospraying and electrospinning. *RSC Adv* 3:4652–4658. <https://doi.org/10.1039/c3ra40334c>
 72. Kim JM, Bae IH, Lim KS, et al (2015) A method for coating fucoidan onto bare metal stent and in vivo evaluation. *Prog Org Coatings* 78:348–356. <https://doi.org/10.1016/j.porgcoat.2014.07.013>
 73. Choi J, Cho SB, Lee BS, et al (2011) Improvement of interfacial adhesion of biodegradable polymers coated on metal surface by nanocoupling. *Langmuir* 27:14232–14239. <https://doi.org/10.1021/la2030318>
 74. Su LC, Chen YH, Chen MC (2013) Dual drug-eluting stents coated with multilayers of hydrophobic heparin and sirolimus. *ACS Appl Mater Interfaces* 5:12944–12953. <https://doi.org/10.1021/am403615q>
 75. Huang Y, Venkatraman Subbu S. SS, Boey FYC, et al (2010) In vitro and in vivo performance of a dual drug-eluting stent (DDES). *Biomaterials* 31:4382–4391. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.01.147>
 76. Raval A, Parikh J, Engineer C (2010) Dexamethasone eluting biodegradable polymeric matrix coated stent for intravascular drug delivery. *Chem Eng Res Des* 88:1479–1484. <https://doi.org/10.1016/j.cherd.2010.03.007>
 77. Raval A, Parikh J, Engineer C (2011) Mechanism and in vitro release kinetic study of sirolimus from a biodegradable polymeric matrix coated cardiovascular stent. *Ind Eng Chem Res* 50:9539–9549. <https://doi.org/10.1021/ie102163z>
 78. Krishna OD, Jeon OC, Kim K, et al (2010) Drug release from a chemically-anchored PEG/phospholipid monolayer onto polymer-coated metallic stents. *J Biomater Sci Polym Ed* 21:789–802. <https://doi.org/10.1163/156856209X445294>
 79. Bian H, Zhou S, Liang X, et al (2012) In vitro study of poly(ethylene carbonate) as a drug-eluting stent coating. *Prog Nat Sci Mater Int* 22:295–302. <https://doi.org/10.1016/j.pnsc.2012.06.002>
 80. Song SJ, Park YJ, Park J, et al (2010) Preparation of a drug-eluting stent using a TiO₂ film deposited by plasma enhanced chemical vapour deposition as a drug-combining matrix. *J Mater Chem* 20:4792–4801. <https://doi.org/10.1039/b925409a>
 81. Hagiwara K, Hasebe T, Hotta A (2013) Effects of plasma treatments on the controlled drug release from poly(ethylene-co-vinyl acetate). *Surf Coatings Technol* 216:318–323.

- <https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2012.11.064>
82. Dowling DP, Maher S, Law VJ, et al (2016) Modified drug release using atmospheric pressure plasma deposited siloxane coatings. *J Phys D Appl Phys* 49:1–10. <https://doi.org/10.1088/0022-3727/49/36/364005>
 83. Petlin DG, Tverdokhlebov SI, Anissimov YG (2017) Plasma treatment as an efficient tool for controlled drug release from polymeric materials : A review. *J Control Release* 266:57–74. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.09.023>
 84. Fernández-Blázquez JP, Setzer S, Del Campo A (2013) Nanostructured polymer fibers with enhanced adhesion to epoxy matrices. *Plasma Process Polym* 10:207–212. <https://doi.org/10.1002/ppap.201200105>
 85. Kakiuchi H, Ohmi H, Yasutake K (2014) Atmospheric-pressure low-temperature plasma processes for thin film deposition. *J Vac Sci Technol A Vacuum, Surfaces, Film* 32:030801. <https://doi.org/10.1116/1.4828369>
 86. Weltmann KD, Kolb JF, Holub M, et al (2019) The future for plasma science and technology. *Plasma Process Polym* 16:1–29. <https://doi.org/10.1002/ppap.201800118>
 87. Bitar R, Cools P, De Geyter N, Morent R (2018) Acrylic acid plasma polymerization for biomedical use. *Appl Surf Sci* 448:168–185. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2018.04.129>
 88. Palumbo F, Porto C Lo, Fracassi F, Favia P (2020) Recent advancements in the use of aerosol-assisted atmospheric pressure plasma deposition. *Coatings* 10:1–25. <https://doi.org/10.3390/COATINGS10050440>
 89. D'Agostino R, Favia P, Oehr C, Wertheimer MR (2005) Low-temperature plasma processing of materials: Past, present, and future. *Plasma Process Polym* 2:7–15. <https://doi.org/10.1002/ppap.200400074>
 90. Trizio I, Trulli MG, Lo Porto C, et al (2018) Plasma Processes for Life Sciences. Elsevier Inc.
 91. Bhatt S, Pulpytel J, Arefi-Khonsari F (2015) Low and atmospheric plasma polymerisation of nanocoatings for bio-applications. *Surf Innov* 3:63–83. <https://doi.org/10.1680/sufi.14.00008>
 92. Ibrahim J, Al-Bataineh SA, Michelmore A, Whittle JD (2021) Atmospheric Pressure Dielectric Barrier Discharges for the Deposition of Organic Plasma Polymer Coatings for Biomedical Application
 93. Machala Z, Graves DB (2018) Frugal Biotech Applications of Low-Temperature Plasma. *Trends Biotechnol* 36:579–581. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2017.07.013>
 94. Langmuir I (1928) Oscillations in ionized gases. *Proc Natl Acad Sci* 14:627–637
 95. Tendero C, Tixier C, Tristant P, et al (2006) Atmospheric pressure plasmas: A review. *Spectrochim Acta - Part B At Spectrosc* 61:2–30. <https://doi.org/10.1016/j.sab.2005.10.003>
 96. Merche D, Vandencastele N, Reniers F (2012) Atmospheric plasmas for thin film deposition: A critical review. *Thin Solid Films* 520:4219–4236. <https://doi.org/10.1016/j.tsf.2012.01.026>
 97. Hassouni K, Massines F, Pouvesle J-M (2014) Plasmas hors-équilibre à des pressions atmosphériques, ADUNAT Com
 98. Winter J, Brandenburg R, Weltmann KD (2015) Atmospheric pressure plasma jets: An overview of devices and new directions. *Plasma Sources Sci Technol* 24:. <https://doi.org/10.1088/0963-0252/24/6/064001>
 99. Kogelschatz U (2003) Dielectric-barrier discharges: Their History, Discharge Physics, and Industrial Applications. *Plasma Chem Plasma Process* 23:1–46. <https://doi.org/10.1023/A:1022470901385>
 100. Penkov O V., Lee DH, Kim H, Kim DE (2013) Frictional behavior of atmospheric plasma jet deposited carbon-ZnO composite coatings. *Compos Sci Technol* 77:60–66. <https://doi.org/10.1016/j.compscitech.2013.01.005>
 101. Massines F, Sarra-Bournet C, Fanelli F, et al (2012) Atmospheric pressure low temperature direct plasma technology: Status and challenges for thin film deposition. *Plasma Process Polym* 9:1041–1073. <https://doi.org/10.1002/ppap.201200029>
 102. Armenise V, Fanelli F, Milella A, et al (2020) Atmospheric pressure plasma treatment of polyurethane foams with He–O₂ fed dielectric barrier discharges. *Surfaces and Interfaces* 20:100600. <https://doi.org/10.1016/j.surfin.2020.100600>
 103. Bosso P, Fanelli F, Fracassi F (2016) Deposition of Water-Stable Coatings Containing Carboxylic Acid Groups by Atmospheric Pressure Cold Plasma Jet. *Plasma Process Polym* 13:217–226.

- <https://doi.org/10.1002/ppap.201500005>
104. Bazinette R, Lelièvre JF, Gaudy L, Massines F (2016) Influence of the Discharge Mode on the Optical and Passivation Properties of SiNx:H Deposited by PECVD at Atmospheric Pressure. *Energy Procedia* 92:309–316. <https://doi.org/10.1016/j.egypro.2016.07.087>
 105. Reuter R, Gherardi N, Benedikt J (2012) Effect of N₂ dielectric barrier discharge treatment on the composition of very thin SiO₂-like films deposited from hexamethyldisiloxane at atmospheric pressure. *Appl Phys Lett* 101:10–13. <https://doi.org/10.1063/1.4764938>
 106. Fridman A, Chirokov A, Gutsol A (2005) Non-thermal atmospheric pressure discharges. *J Phys D Appl Phys* 38:. <https://doi.org/10.1088/0022-3727/38/2/R01>
 107. Fanelli F, Fracassi F (2017) Atmospheric pressure non-equilibrium plasma jet technology: general features, specificities and applications in surface processing of materials. *Surf Coatings Technol* 322:174–201. <https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2017.05.027>
 108. Jang HJ, Jung EY, Parsons T, et al (2021) A review of plasma synthesis methods for polymer films and nanoparticles under atmospheric pressure conditions. *Polymers (Basel)* 13:. <https://doi.org/10.3390/polym13142267>
 109. Štefečka M, Kando M, Černák M, et al (2003) Spatial distribution of surface treatment efficiency in coplanar barrier discharge operated with oxygen-nitrogen gas mixtures. *Surf Coatings Technol* 174–175:553–558. [https://doi.org/10.1016/S0257-8972\(03\)00332-3](https://doi.org/10.1016/S0257-8972(03)00332-3)
 110. Kormunda M, Homola T, Matousek J, et al (2012) Surface analysis of poly(ethylene naphthalate) (PEN) films treated at atmospheric pressure using diffuse coplanar surface barrier discharge in air and in nitrogen. *Polym Degrad Stab* 97:547–553. <https://doi.org/10.1016/j.polymdegradstab.2012.01.014>
 111. Laurent M (2017) Utilisation d' une décharge à barrière diélectrique pour développer une matrice polymère plasma dégradable pour des applications vasculaires. (Doctoral Diss Univ Toulouse, Univ Toulouse III-Paul Sabatier) 4p
 112. Njatawidjaja E, Kodama M, Matsuzaki K, et al (2006) Hydrophilic modification of expanded polytetrafluoroethylene (ePTFE) by atmospheric pressure glow discharge (APG) treatment. *Surf Coatings Technol* 201:699–706. <https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2005.12.017>
 113. Babukutty Y, Prat R, Endo K, et al (1999) Poly(vinyl chloride) surface modification using tetrafluoroethylene in atmospheric pressure glow discharge. *Langmuir* 15:7055–7062. <https://doi.org/10.1021/la990039l>
 114. Prat R, Koh YJ, Babukutty Y, et al (2000) Polymer deposition using atmospheric pressure plasma glow (APG) discharge. *Polymer (Guildf)* 41:7355–7360. [https://doi.org/10.1016/S0032-3861\(00\)00103-8](https://doi.org/10.1016/S0032-3861(00)00103-8)
 115. Brès L, Sanchot A, Rives B, et al (2019) Fine-tuning of chemical and physical polymer surface modifications by atmospheric pressure post-discharge plasma and its correlation with adhesion improvement. *Surf Coatings Technol* 362:388–396. <https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2019.01.102>
 116. Brès L, Gherardi N, Naudé N, Rives B (2021) Experimental investigations of a remote atmospheric pressure plasma by electrical diagnostics and related effects on polymer composite surfaces. *EPJ Appl Phys* 95:1–11. <https://doi.org/10.1051/epjap/2021210110>
 117. O'Neill L, Herbert PAF, Stallard C, Dowling DP (2010) Investigation of the effects of gas versus liquid deposition in an aerosol-assisted corona deposition process. *Plasma Process Polym* 7:43–50. <https://doi.org/10.1002/ppap.200900055>
 118. Herbert PAF, O'Neill L, Jaroszyńska-Wolińska J, et al (2011) A comparison between gas and atomized liquid precursor states in the deposition of functional coatings by pin corona plasma. *Plasma Process Polym* 8:230–238. <https://doi.org/10.1002/ppap.201000119>
 119. Shen M, Bell AT (1979) A Review of Recent Advances in Plasma Polymerization
 120. Yasuda H (1985) Plasma Polymerization
 121. Friedrich J (2011) Mechanisms of plasma polymerization - Reviewed from a chemical point of view. *Plasma Process Polym* 8:783–802. <https://doi.org/10.1002/ppap.201100038>
 122. Yasuda H, Hsu TS (1978) Some Aspects of Plasma Polymerization of Fluorine-Containing Organic Compounds. II. Comparison of Ethylene and Tetrafluoroethylene. *J Polym Sci Polym Chem Ed* 15:415–425. <https://doi.org/10.1002/pol.1977.170151011>
 123. Yasuda H, Hirotsu T (1978) Distribution of polymer deposition in plasma polymerization. II. Effect of reactor design. *J Polym Sci Polym Chem Ed* 16:313–326.

- <https://doi.org/10.1002/pol.1978.170160201>
124. Poll HU, Arzt M, Wickleder KH (1976) Reaction kinetics in the polymerization of thin films on the electrodes of a glow-discharge gap. *Eur Polym J* 12:505–512. [https://doi.org/10.1016/0014-3057\(76\)90006-9](https://doi.org/10.1016/0014-3057(76)90006-9)
 125. Yasuda H, Yasuda T (2000) Competitive ablation and polymerization (CAP) principle and the plasma sensitivity of elements in plasma polymerization and treatment. *J Polym Sci Part A Polym Chem* 38:943–953. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0518\(20000315\)38:6<943::AID-POLA3>3.0.CO;2-3](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-0518(20000315)38:6<943::AID-POLA3>3.0.CO;2-3)
 126. Michelmore A, Whittle JD, Bradley JW, Short RD (2016) Where physics meets chemistry: Thin film deposition from reactive plasmas. *Front Chem Sci Eng* 10:441–458. <https://doi.org/10.1007/s11705-016-1598-7>
 127. Fridman A (2008) *PLASMA CHEMISTRY*, Cambridge
 128. Dufour T, Hubert J, Viville P, et al (2012) PTFE surface etching in the post-discharge of a scanning RF plasma torch: Evidence of ejected fluorinated species. *Plasma Process Polym* 9:820–829. <https://doi.org/10.1002/ppap.201100209>
 129. Kuzminova A, Kretková T, Kylián O, et al (2017) Etching of polymers, proteins and bacterial spores by atmospheric pressure DBD plasma in air. *J Phys D Appl Phys* 50:. <https://doi.org/10.1088/1361-6463/aa5c21>
 130. Fricke K, Steffen H, Von Woedtker T, et al (2011) High rate etching of polymers by means of an atmospheric pressure plasma jet. *Plasma Process Polym* 8:51–58. <https://doi.org/10.1002/ppap.201000093>
 131. Park JB, Choi JY, Lee SH, et al (2012) Polymer surface texturing for direct inkjet patterning by atmospheric pressure plasma treatment. *Soft Matter* 8:5020. <https://doi.org/10.1039/c2sm07305f>
 132. Dimitrakellis P, Gogolides E (2018) Atmospheric plasma etching of polymers: A palette of applications in cleaning/ashing, pattern formation, nanotexturing and superhydrophobic surface fabrication. *Microelectron Eng* 194:109–115. <https://doi.org/10.1016/j.mee.2018.03.017>
 133. Fricke K, Tresp H, Bussiahn R, et al (2012) On the use of atmospheric pressure plasma for the bio-decontamination of polymers and its impact on their chemical and morphological surface properties. *Plasma Chem Plasma Process* 32:801–816. <https://doi.org/10.1007/s11090-012-9378-8>
 134. Vandenbossche M, Hegemann D (2018) Recent approaches to reduce aging phenomena in oxygen- and nitrogen-containing plasma polymer films: An overview. *Curr Opin Solid State Mater Sci* 22:26–38. <https://doi.org/10.1016/j.cossms.2018.01.001>
 135. Dimitrakellis P, Gogolides E (2018) Hydrophobic and superhydrophobic surfaces fabricated using atmospheric pressure cold plasma technology: A review. *Adv Colloid Interface Sci* 254:1–21. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2018.03.009>
 136. Cruz-Barba LE, Manolache S, Denes F (2003) Generation of Teflon-like layers on cellophane surfaces under atmospheric pressure non-equilibrium SF₆-plasma environments. *Polym Bull* 50:381–387. <https://doi.org/10.1007/s00289-003-0185-5>
 137. Jacobs T, Morent R, De Geyter N, Leys C (2009) Effect of He/CF₄ DBD operating parameters on PET surface modification. *Plasma Process Polym* 6:412–418. <https://doi.org/10.1002/ppap.200930902>
 138. Zhang C, Zhou Y, Shao T, et al (2014) Hydrophobic treatment on polymethylmethacrylate surface by nanosecond-pulse DBDs in CF₄ at atmospheric pressure. *Appl Surf Sci* 311:468–477. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2014.05.091>
 139. Turgeon S, Mantovani D, Laroche G (2006) A study of atmospheric pressure plasma discharges for surface functionalization of PTFE used in biomedical applications. *J Phys D Appl Phys* 39:3461–3469. <https://doi.org/10.1088/0022-3727/39/16/S03>
 140. Sarra-bournet C, Turgeon S, Mantovani D, Laroche G (2006) Comparison of Atmospheric-Pressure Plasma versus Low-Pressure RF Plasma for Surface Functionalization of PTFE for Biomedical Applications. 3:506–515. <https://doi.org/10.1002/ppap.200600012>
 141. Talviste R, Galmiz O, Stupavská M, et al (2019) Effect of DCSBD plasma treatment on surface properties of thermally modified wood. *Surfaces and Interfaces* 16:8–14. <https://doi.org/10.1016/j.surfin.2019.04.005>
 142. Pulpytel J, Kumar V, Peng P, et al (2011) Deposition of organosilicon coatings by a non-

- equilibrium atmospheric pressure plasma jet: Design, analysis and macroscopic scaling law of the process. *Plasma Process Polym* 8:664–675. <https://doi.org/10.1002/ppap.201000121>
143. Förch R, Chifen AN, Bousquet A, et al (2007) Recent and expected roles of plasma-polymerized films for biomedical applications. *Chem Vap Depos* 13:280–294. <https://doi.org/10.1002/cvde.200604035>
 144. Nwankire CE, Favaro G, Duong QH, Dowling DP (2011) Enhancing the mechanical properties of superhydrophobic atmospheric pressure plasma deposited siloxane coatings. *Plasma Process Polym* 8:305–315. <https://doi.org/10.1002/ppap.201000069>
 145. Kumar V, Pulpytel J, Rauscher H, et al (2010) Fluorocarbon coatings via plasma enhanced chemical vapor deposition of 1H,1H,2H,2H-perfluorodecyl acrylate - 2, morphology, wettability and antifouling characterization. *Plasma Process Polym* 7:926–938. <https://doi.org/10.1002/ppap.201000038>
 146. Carton O, Ben Salem D, Bhatt S, et al (2012) Plasma polymerization of acrylic acid by atmospheric pressure nitrogen plasma jet for biomedical applications. *Plasma Process Polym* 9:984–993. <https://doi.org/10.1002/ppap.201200044>
 147. Sardella E, Favia P, Dilonardo E, et al (2007) PE-CVD of acid/base coatings from acrylic acid and allylamine vapours. *Plasma Process Polym* 4:781–783. <https://doi.org/10.1002/ppap.200731904>
 148. Massines F, Gherardi N, Fornelli A, Martin S (2005) Atmospheric pressure plasma deposition of thin films by Townsend dielectric barrier discharge. *Surf Coatings Technol* 200:1855–1861. <https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2005.08.010>
 149. Jiang N, Qian SF, Wang L, Zhang HX (2001) Localized material growth by a dielectric barrier discharge. *Thin Solid Films* 390:119–122. [https://doi.org/10.1016/S0040-6090\(01\)00932-4](https://doi.org/10.1016/S0040-6090(01)00932-4)
 150. Merche D, Poleunis C, Bertrand P, et al (2009) Synthesis of polystyrene thin films by means of an atmospheric-pressure plasma torch and a dielectric barrier discharge. *IEEE Trans Plasma Sci* 37:951–960. <https://doi.org/10.1109/TPS.2009.2014165>
 151. Topala I, Asandulesa M, Spridon D, Dumitrascu N (2009) Hydrophobic coatings obtained in atmospheric pressure plasma. *IEEE Trans Plasma Sci* 37:946–950. <https://doi.org/10.1109/TPS.2009.2016424>
 152. Fanelli F, d'Agostino R, Fracassi F (2007) Atmospheric pressure PE-CVD of fluorocarbon thin films by means of glow dielectric barrier discharges. *Plasma Process Polym* 4:797–805. <https://doi.org/10.1002/ppap.200700059>
 153. Herbert PAF, O'Neill L, Jaroszyńska-Wolińska J (2009) Soft Plasma polymerization of gas state precursors from an atmospheric pressure corona plasma discharge. *Chem Mater* 21:4401–4407. <https://doi.org/10.1021/cm900816e>
 154. Barankin MD, Williams TS, Gonzalez E, Hicks RF (2010) Properties of fluorinated silica glass deposited at low temperature by atmospheric plasma-enhanced chemical vapor deposition. *Thin Solid Films* 519:1307–1313. <https://doi.org/10.1016/j.tsf.2010.09.030>
 155. Ma W, Lin C, Huang C (2015) Deposition of Fluorine-Containing Thin Film by Atmospheric Pressure Plasma Jet and Film Surface Structural Transition. *Plasma Process Polym* 12:362–371. <https://doi.org/10.1002/ppap.201400109>
 156. Vogelsang A, Ohl A, Foest R, et al (2010) Hydrophobic coatings deposited with an atmospheric pressure microplasma jet. *J Phys D Appl Phys* 43:. <https://doi.org/10.1088/0022-3727/43/48/485201>
 157. Petersen J, Fouquet T, Michel M, et al (2012) Enhanced adhesion over aluminum solid substrates by controlled atmospheric plasma deposition of amine-rich primers. *ACS Appl Mater Interfaces* 4:1072–1079. <https://doi.org/10.1021/am201699a>
 158. Ben Said S, Arefi-Khonsari F, Pulpytel J (2016) Plasma Polymerization of 3-Aminopropyltriethoxysilane (APTES) by Open-Air Atmospheric Arc Plasma Jet for In-Line Treatments. *Plasma Process Polym* 13:1025–1035. <https://doi.org/10.1002/ppap.201600079>
 159. Liguori A, Pollicino A, Stancampiano A, et al (2016) Deposition of Plasma-Polymerized Polyacrylic Acid Coatings by a Non-Equilibrium Atmospheric Pressure Nanopulsed Plasma Jet. *Plasma Process Polym* 13:375–386. <https://doi.org/10.1002/ppap.201500080>
 160. Donegan M, Dowling DP (2013) Protein adhesion on water stable atmospheric plasma deposited acrylic acid coatings. *Surf Coatings Technol* 234:53–59. <https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2013.03.002>

161. Da Ponte G, Sardella E, Fanelli F, et al (2012) Plasma deposition of PEO-like coatings with aerosol-assisted dielectric barrier discharges. *Plasma Process Polym* 9:1176–1183. <https://doi.org/10.1002/ppap.201100201>
162. Da Ponte G, Sardella E, Fanelli F, et al (2011) Atmospheric pressure plasma deposition of organic films of biomedical interest. *Surf Coatings Technol* 205:S525–S528. <https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2011.03.112>
163. Venault A, Wei TC, Shih HL, et al (2016) Antifouling pseudo-zwitterionic poly(vinylidene fluoride) membranes with efficient mixed-charge surface grafting via glow dielectric barrier discharge plasma-induced copolymerization. *J Memb Sci* 516:13–25. <https://doi.org/10.1016/j.memsci.2016.05.044>
164. Moreno-Couranjou M, Mauchauffé R, Bonot S, et al (2018) Anti-biofouling and antibacterial surfaces: Via a multicomponent coating deposited from an up-scalable atmospheric-pressure plasma-assisted CVD process. *J Mater Chem B* 6:614–623. <https://doi.org/10.1039/c7tb02473h>
165. Heyse P, Dams R, Paulussen S, et al (2007) Dielectric Barrier Discharge at Atmospheric Pressure as a Tool to Deposit Versatile Organic Coatings at Moderate Power Input a. 145–157. <https://doi.org/10.1002/ppap.200600087>
166. De Geyter N, Morent R, Van Vlierberghe S, et al (2009) Deposition of polymethyl methacrylate on polypropylene substrates using an atmospheric pressure dielectric barrier discharge. *Prog Org Coatings* 64:230–237. <https://doi.org/10.1016/j.porgcoat.2008.07.029>
167. Fanelli F, Fracassi F (2014) Aerosol-assisted atmospheric pressure cold plasma deposition of organic-inorganic nanocomposite coatings. *Plasma Chem Plasma Process* 34:473–487. <https://doi.org/10.1007/s11090-013-9518-9>
168. Uricchio A, Fanelli F (2021) Low-Temperature Atmospheric Pressure Plasma Processes for the Deposition of Nanocomposite Coatings
169. Da Ponte G, Sardella E, Fanelli F, et al (2014) Atmospheric Pressure Plasma Deposition of Poly Lactic Acid-Like Coatings with Embedded Elastin. *Plasma Process Polym* 11:345–352. <https://doi.org/10.1002/ppap.201300130>
170. O'Hare L-A, O'Neill L, Goodwin AJ (2006) Anti-microbial coatings by agent entrapment in coatings deposited via atmospheric pressure plasma liquid deposition. *Surf Interface Anal* 38:1519–1524. <https://doi.org/10.1002/sia.2464>
171. Amorosi C, Ball V, Bour J, et al (2012) One step preparation of plasma based polymer films for drug release. *Mater Sci Eng C* 32:2103–2108. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2012.05.045>
172. Nadal E, Milaniak N, Glenat H, et al (2021) A new approach for synthesizing plasmonic polymer nanocomposite thin films by combining a gold salt aerosol and an atmospheric pressure low-temperature plasma. *Nanotechnology* 32:. <https://doi.org/10.1088/1361-6528/abdd60>
173. Anagri A, Baitukha A, Debiemme-Chouvy C, et al (2019) Nanocomposite coatings based on graphene and siloxane polymers deposited by atmospheric pressure plasma. Application to corrosion protection of steel. *Surf Coatings Technol* 377:. <https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2019.124928>
174. Bardon J, Bour J, Frari D Del, et al (2009) Dispersion of cerium-based nanoparticles in an organosilicon plasma polymerized coating: Effect on corrosion protection. *Plasma Process Polym* 6:655–659. <https://doi.org/10.1002/ppap.200931710>
175. Denis DP, Barry T, Gerry B (2010) Effect of titanium oxide nanoparticle incorporation into nm thick coatings deposited using an atmospheric pressure plasma. *J Nanosci Nanotechnol* 10:2746–2752. <https://doi.org/10.1166/jnn.2010.1432>
176. Fanelli F, Mastrangelo AM, Caputo G, Fracassi F (2019) Tuning the structure and wetting properties of organic-inorganic nanocomposite coatings prepared by aerosol-assisted atmospheric pressure cold plasma deposition. *Surf Coatings Technol* 358:67–75. <https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2018.11.020>
177. Uricchio A, Nadal E, Plujat B, et al (2021) Low-temperature atmospheric pressure plasma deposition of TiO₂-based nanocomposite coatings on open-cell polymer foams for photocatalytic water treatment. *Appl Surf Sci* 561:150014. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2021.150014>
178. Matouk Z, Torriss B, Rincón R, et al (2021) Atmospheric plasma dielectric barrier discharge: A simple route to produce superhydrophilic TiO₂@carbon nanostructure. *Plasma Process Polym* 18:1–11. <https://doi.org/10.1002/ppap.202000173>

179. Chen X, Porto C Lo, Chen Z, et al (2018) Single step synthesis of Janus nano-composite membranes by atmospheric aerosol plasma polymerization for solvents separation. *Sci Total Environ* 645:22–33. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.06.343>
180. Fanelli F, Mastrangelo AM, De Vietro N, Fracassi F (2015) Preparation of multifunctional superhydrophobic nanocomposite coatings by aerosol-assisted atmospheric cold plasma deposition. *Nanosci Nanotechnol Lett* 7:84–88. <https://doi.org/10.1166/nnl.2015.1943>
181. Brunet P, Rincón R, Margot J, et al (2017) Deposition of homogeneous carbon-TiO₂ composites by atmospheric pressure DBD. *Plasma Process Polym* 14:1–8. <https://doi.org/10.1002/ppap.201600075>
182. Brunet P, Rincón R, Matouk Z, et al (2018) Tailored Waveform of Dielectric Barrier Discharge to Control Composite Thin Film Morphology. *Langmuir* 34:1865–1872. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.7b03563>
183. Fanelli F, Mastrangelo AM, Fracassi F (2014) Aerosol-assisted atmospheric cold plasma deposition and characterization of superhydrophobic organic-inorganic nanocomposite thin films. *Langmuir* 30:857–865. <https://doi.org/10.1021/la404755n>
184. Milaniak N, Laroche G, Massines F (2021) Atmospheric-pressure plasma-enhanced chemical vapor deposition of nanocomposite thin films from ethyl lactate and silica nanoparticles. *Plasma Process Polym* 18:. <https://doi.org/10.1002/ppap.202000153>
185. Profili J, Levasseur O, Naudé N, et al (2016) Influence of the voltage waveform during nanocomposite layer deposition by aerosol-assisted atmospheric pressure Townsend discharge. *J Appl Phys* 120:. <https://doi.org/10.1063/1.4959994>
186. Profili J, Levasseur O, Koronai A, et al (2017) Deposition of nanocomposite coatings on wood using cold discharges at atmospheric pressure. *Surf Coatings Technol* 309:729–737. <https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2016.10.095>
187. Brunet P, Rincón R, Martinez JM, et al (2017) Control of composite thin film made in an Ar/isopropanol/TiO₂ nanoparticles dielectric barrier discharge by the excitation frequency. *Plasma Process Polym* 14:. <https://doi.org/10.1002/ppap.201700049>
188. Michel M, Bour J, Petersen J, et al (2011) Atmospheric Plasma Deposition : A new pathway in the design of Conducting Polymer-based Anodes for To cite this version : r Fo Pe er Re vi
189. Dembele A, Rahman M, Reid I, et al (2011) Deposition of hybrid organic-inorganic composite coatings using an atmospheric plasma jet system. *J Nanosci Nanotechnol* 11:8730–8737. <https://doi.org/10.1166/jnn.2011.3459>
190. Uygun A, Oksuz L, Yavuz AG, et al (2011) Characteristics of nanocomposite films deposited by atmospheric pressure uniform RF glow plasma. *Curr Appl Phys* 11:250–254. <https://doi.org/10.1016/j.cap.2010.07.017>
191. Boscher ND, Choquet P, Duday D, et al (2011) Luminescent lanthanide-based hybrid coatings deposited by atmospheric pressure plasma assisted chemical vapour deposition. *J Mater Chem* 21:18959–18961. <https://doi.org/10.1039/c1jm14659a>
192. Boscher ND, Duday D, Heier P, et al (2013) Plasma polymer membranes for immobilising metalloporphyrins. *Plasma Process Polym* 10:336–344. <https://doi.org/10.1002/ppap.201200132>
193. Boscher ND, Obaton AF, Choquet P, Duday D (2016) Liquid- Assisted plasma-enhanced chemical vapor deposition of acyclodextrin/pdms composite thin film for the preparation of interferometric sensors- Application to the detection of benzene in water. *J Nanosci Nanotechnol* 16:10097–10103. <https://doi.org/10.1166/jnn.2016.12846>
194. Deng X, Leys C, Vujosevic D, et al (2014) Engineering of Composite Organosilicon Thin Films with Embedded Silver Nanoparticles via Atmospheric Pressure Plasma Process for Antibacterial Activity. *Plasma Process Polym* 11:921–930. <https://doi.org/10.1002/ppap.201400042>
195. Zuber K, Murphy P, Evans D (2015) One-step fabrication of nanocomposite thin films of PTFE in SiO_x for repelling water. *Adv Eng Mater* 17:474–482. <https://doi.org/10.1002/adem.201400171>
196. Liguori A, Traldi E, Toccaceli E, et al (2016) Co-Deposition of Plasma-Polymerized Polyacrylic Acid and Silver Nanoparticles for the Production of Nanocomposite Coatings Using a Non-Equilibrium Atmospheric Pressure Plasma Jet. *Plasma Process Polym* 13:623–632. <https://doi.org/10.1002/ppap.201500143>
197. Heyse P, Roeffaers MJB, Paulussen S, et al (2008) Protein Immobilization Using Discharges : A Route to a Straightforward Manufacture of Bioactive Films. *Plasma Process Polym* 5:186–191.

- <https://doi.org/10.1002/ppap.200700061>
198. Heyse P, Hoeck A Van, Roeffaers MJB, et al (2011) Exploration of Atmospheric Pressure Plasma Nanofilm Technology for Straightforward Bio-Active Coating Deposition : Enzymes, Plasmas and Polymers, an Elegant Synergy a. *Plasma Process Polym* 8:965–974.
<https://doi.org/10.1002/ppap.201000170>
 199. Hsiao C, Wu C, Liu Y, et al (2016) Aerosol-Assisted Plasma Deposition of Biocomposite Coatings : Investigation of Processing Conditions on Coating Properties. *IEEE Trans Plasma Sci* 44:3091–3098
 200. Palumbo F, Camporeale G, Yang Y, et al (2015) Direct Plasma Deposition of Lysozyme-Embedded Bio-Composite Thin Films. *Plasma Process Polym* 12:1302–1310.
<https://doi.org/10.1002/ppap.201500039>
 201. Liu YH, Yang CH, Lin TR, Cheng YC (2018) Using aerosol-assisted atmospheric-pressure plasma to embed proteins onto a substrate in one step for biosensor fabrication. *Plasma Process Polym* 15:1–10. <https://doi.org/10.1002/ppap.201800001>
 202. Cheng YC, Hsiao CP, Liu YH, et al (2018) Enhancing adhesion and polymerization of lipase-plasma-polymerized-ethylene coatings deposited with planar dielectric-barrier-discharge-type aerosol-assisted atmospheric-pressure plasma system. *Plasma Process Polym* 15:1–10.
<https://doi.org/10.1002/ppap.201700173>
 203. Lo Porto C, Palumbo F, Palazzo G, Favia P (2017) Direct plasma synthesis of nano-capsules loaded with antibiotics. *Polym Chem* 8:1746–1749. <https://doi.org/10.1039/c7py00103g>
 204. Palumbo F, Treglia A, Lo Porto C, et al (2018) Plasma-Deposited Nanocapsules Containing Coatings for Drug Delivery Applications. *ACS Appl Mater Interfaces* 10:35516–35525.
<https://doi.org/10.1021/acsami.8b11504>
 205. Lo Porto C, Palumbo F, Fracassi F, et al (2019) On the formation of nanocapsules in aerosol-assisted atmospheric-pressure plasma. *Plasma Process Polym* 16:1–7.
<https://doi.org/10.1002/ppap.201900116>
 206. Beier O, Pfuch A, Horn K, et al (2013) Low temperature deposition of antibacterially active silicon oxide layers containing silver nanoparticles, prepared by atmospheric pressure plasma chemical vapor deposition. *Plasma Process Polym* 10:77–87. <https://doi.org/10.1002/ppap.201200059>
 207. Spange S, Pfuch A, Wiegand C, et al (2015) Atmospheric pressure plasma CVD as a tool to functionalise wound dressings. *J Mater Sci Mater Med* 26:1–9. <https://doi.org/10.1007/s10856-015-5417-3>
 208. Wang L, Porto C Lo, Palumbo F, et al (2021) Synthesis of antibacterial composite coating containing nanocapsules in an atmospheric pressure plasma. *Mater Sci Eng C* 119:.
<https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111496>
 209. Chemin JB, Bulou S, Baba K, et al (2018) Transparent anti-fogging and self-cleaning TiO₂/SiO₂ thin films on polymer substrates using atmospheric plasma. *Sci Rep* 8:1–8.
<https://doi.org/10.1038/s41598-018-27526-7>
 210. Alexandrov SE, Tyurikov KS, Kirilenko DA, et al (2017) Low-Temperature Atmospheric Pressure Plasma-Enhanced CVD of Nanocomposite Coatings “Molybdenum Disulfide (Filler)–Silicon Oxide (Matrix).” *Adv Mater Interfaces* 4:1–7. <https://doi.org/10.1002/admi.201700241>
 211. Wallenhorst LM, Dahle S, Vovk M, et al (2015) Characterisation of PMMA/ATH layers realised by means of atmospheric pressure plasma powder deposition. *Adv Condens Matter Phys* 2015:.
<https://doi.org/10.1155/2015/980482>
 212. Tyurikov K, Alexandrov S, Iankevich G (2019) Corona discharge plasma application for the deposition of nanocomposite coatings. *Mater Today Proc* 30:404–407.
<https://doi.org/10.1016/j.matpr.2019.12.385>
 213. Jnido G, Ohms G, Viöl W (2020) One-step deposition of polyester/TiO₂ coatings by atmospheric pressure plasma jet on wood surfaces for UV and moisture protection. *Coatings* 10:.
<https://doi.org/10.3390/coatings10020184>
 214. Profili J, Levasseur O, Blaisot JB, et al (2016) Nebulization of Nanocolloidal Suspensions for the Growth of Nanocomposite Coatings in Dielectric Barrier Discharges. *Plasma Process Polym* 13:981–989. <https://doi.org/10.1002/ppap.201500223>
 215. Lo Porto C, Palumbo F, Treglia A, et al (2020) Aerosol assisted atmospheric pressure PE-CVD of drug containing nano-capsules. *Jpn J Appl Phys* 59:0–8. <https://doi.org/10.7567/1347->

- 4065/ab4e59
216. Jäger E, Schmidt J, Pfuch A, et al (2019) Antibacterial silicon oxide thin films doped with zinc and copper grown by atmospheric pressure plasma chemical vapor deposition. *Nanomaterials* 9:. <https://doi.org/10.3390/nano9020255>
 217. Tynan J, Ward P, Byrne G, Dowling DP (2009) Deposition of biodegradable polycaprolactone coatings using an in-line atmospheric pressure plasma system. *Plasma Process Polym* 6:S51–S56. <https://doi.org/10.1002/ppap.200930310>
 218. Laurent M, Koehler J, Sabbatier G, et al (2016) Atmospheric Pressure Plasma Polymer of Ethyl Lactate: In Vitro Degradation and Cell Viability Studies. *Plasma Process Polym* 13:711–721. <https://doi.org/10.1002/ppap.201500211>
 219. Mertz G, Fouquet T, Becker C, et al (2014) A methacrylic anhydride difunctional precursor to produce a hydrolysis-sensitive coating by aerosol-assisted atmospheric plasma process. *Plasma Process Polym* 11:728–733. <https://doi.org/10.1002/ppap.201400050>
 220. Mertz G, Fouquet T, Ahrach HI EI, et al (2015) Water Sensitive Coatings Deposited by Aerosol Assisted Atmospheric Plasma Process: Tailoring the Hydrolysis Rate by the Precursor Chemistry. *Plasma Process Polym* 12:1293–1301. <https://doi.org/10.1002/ppap.201500032>
 221. Dowling DP, O'Neill FT, Langlais SJ, Law VJ (2011) Influence of dc pulsed atmospheric pressure plasma jet processing conditions on polymer activation. *Plasma Process Polym* 8:718–727. <https://doi.org/10.1002/ppap.201000145>
 222. Penkov O V., Khadem M, Lim W-S, Kim D-E (2015) A review of recent applications of atmospheric pressure plasma jets for materials processing. *J Coatings Technol Res* 12:225–235. <https://doi.org/10.1007/s11998-014-9638-z>
 223. Soukup L, Hubička Z, Churpita A, et al (2003) Investigation of the atmospheric RF torch-barrier plasma jet for deposition of CeOx thin films. *Surf Coatings Technol* 169–170:571–574. [https://doi.org/10.1016/S0257-8972\(03\)00097-5](https://doi.org/10.1016/S0257-8972(03)00097-5)
 224. Hsu CM, Lien ST, Yang YJ, et al (2014) Deposition of transparent and conductive ZnO films by an atmospheric pressure plasma-jet-assisted process. *Thin Solid Films* 570:423–428. <https://doi.org/10.1016/j.tsf.2014.02.102>
 225. Lin Y Sen, Chuang PY, Shie PS (2014) Electrochromic Ni-Fe oxide thin films synthesized by an atmospheric pressure plasma jet for flexible electrochromic application. *Thin Solid Films* 570:394–403. <https://doi.org/10.1016/j.tsf.2014.05.064>
 226. Yang SH, Liu CH, Su CH, Chen H (2009) Atmospheric-pressure plasma deposition of SiOx films for super-hydrophobic application. *Thin Solid Films* 517:5284–5287. <https://doi.org/10.1016/j.tsf.2009.03.083>
 227. Hamze H, Jimenez M, Deresmes D, et al (2014) Influence of processing gases on the properties of cold atmospheric plasma SiO x C y coatings. *Appl Surf Sci* 315:531–537. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2013.12.108>
 228. Bourg S, Griveau S, d'Orlyé F, et al (2019) Surface functionalization of cyclic olefin copolymer by plasma-enhanced chemical vapor deposition using atmospheric pressure plasma jet for microfluidic applications. *Plasma Process Polym* 16:1–10. <https://doi.org/10.1002/ppap.201800195>
 229. O'Neill L, O'Sullivan C (2009) Polymeric coatings deposited from an aerosol-assisted non-thermal plasma jet. *Chem Vap Depos* 15:21–26. <https://doi.org/10.1002/cvde.200806699>
 230. Patelli A, Mussano F, Brun P, et al (2018) Nanoroughness, Surface Chemistry, and Drug Delivery Control by Atmospheric Plasma Jet on Implantable Devices. *ACS Appl Mater Interfaces* 10:39512–39523. <https://doi.org/10.1021/acsami.8b15886>
 231. O'Neill L, Dobbyn P, Kulkarni M, Pandit A (2018) Wound healing using plasma modified collagen. *Clin Plasma Med* 12:23–32. <https://doi.org/10.1016/j.cpme.2018.10.002>
 232. Ward LJ, Schofield WCE, Badyal JPS, et al (2003) Atmospheric pressure plasma deposition of structurally well-defined polyacrylic acid films. *Chem Mater* 15:1466–1469. <https://doi.org/10.1021/cm020289e>
 233. Puleo DA, Kissling RA, Sheu MS (2002) A technique to immobilize bioactive proteins, including bone morphogenetic protein-4 (BMP-4), on titanium alloy. *Biomaterials* 23:2079–2087. [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(01\)00339-8](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(01)00339-8)
 234. Thalla PK, Contreras-García A, Fadlallah H, et al (2013) A versatile star PEG grafting method for the generation of nonfouling and nonthrombogenic surfaces. *Biomed Res Int* 2013:.

- <https://doi.org/10.1155/2013/962376>
235. Chevallier P, Janvier R, Mantovani D, Laroche G (2005) In vitro biological performances of phosphorylcholine-grafted ePTFE prostheses through RFGD plasma techniques. *Macromol Biosci* 5:829–839. <https://doi.org/10.1002/mabi.200500088>
 236. Gauvreau V, Chevallier P, Vallières K, et al (2004) Engineering surfaces for bioconjugation: Developing strategies and quantifying the extent of the reactions. *Bioconjug Chem* 15:1146–1156. <https://doi.org/10.1021/bc049858u>
 237. Charbonneau C, Ruiz JC, Lequoy P, et al (2012) Chondroitin Sulfate and Epidermal Growth Factor Immobilization after Plasma Polymerization: A Versatile Anti-Apoptotic Coating to Promote Healing Around Stent Grafts. *Macromol Biosci* 12:812–821. <https://doi.org/10.1002/mabi.201100447>
 238. Choukourou A, Biederman H, Slavinska D, et al (2005) Mechanistic studies of plasma polymerization of allylamine. *J Phys Chem B* 109:23086–23095. <https://doi.org/10.1021/jp0535691>
 239. Mangindaan D, Kuo WH, Chang CC, et al (2011) Plasma polymerization of amine-containing thin films and the studies on the deposition kinetics. *Surf Coatings Technol* 206:1299–1306. <https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2011.08.046>
 240. Tamirisa PA, Liddell KnC, Pedrow PD, Osman MA (2004) Pulsed-plasma-polymerized aniline thin films. *J Appl Polym Sci* 93:1317–1325. <https://doi.org/10.1002/app.20498>
 241. Alba-Elías F, Sainz-García E, González-Marcos A, Ordieres-Meré J (2013) Tribological behavior of plasma-polymerized aminopropyltriethoxysilane films deposited on thermoplastic elastomers substrates. *Thin Solid Films* 540:125–134. <https://doi.org/10.1016/j.tsf.2013.06.028>
 242. Múgica-Vidal R, Alba-Elías F, Sainz-García E, Ordieres-Meré J (2014) Atmospheric plasma-polymerization of hydrophobic and wear-resistant coatings on glass substrates. *Surf Coatings Technol* 259:374–385. <https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2014.10.067>
 243. Lachmann K, Dohse A, Thomas M, et al (2011) Surface modification of closed plastic bags for adherent cell cultivation. *EPJ Appl Phys* 55:1–7. <https://doi.org/10.1051/epjap/2011100467>
 244. Borris J, Thomas M, Klages CP, et al (2007) Investigations into composition and structure of DBD-deposited amino group containing polymer layers. *Plasma Process Polym* 4:S482-486. <https://doi.org/10.1002/ppap.200731211>
 245. Chevallier P, Castonguay M, Turgeon S, et al (2001) Ammonia RF - Plasma on PTFE surfaces: Chemical characterization of the species created on the surface by vapor - Phase chemical derivatization. *J Phys Chem B* 105:12490–12497. <https://doi.org/10.1021/jp011607k>
 246. Noel S, Liberelle B, Robitaille L, De Crescenzo G (2011) Quantification of primary amine groups available for subsequent biofunctionalization of polymer surfaces. *Bioconjug Chem* 22:1690–1699. <https://doi.org/10.1021/bc200259c>
 247. Friedrich J, Applications T (2012) Plasma Chemistry and Catalysis in Gases and Liquids Plasma Technology for Hyperfunctional Surfaces Synthesis of Polymers Low Temperature Plasmas Plasma Nanoscience Introduction to Plasma Technology High Energy Crosslinking Polymerization Block Copolymers
 248. Wavhal DS, Zhang J, Steen ML, Fisher ER (2006) Investigation of gas phase species and deposition of SiO₂ films from HMDSO/O₂ plasmas. *Plasma Process Polym* 3:276–287. <https://doi.org/10.1002/ppap.200500140>
 249. Zhu X, Arefi-Khonsari F, Petit-Etienne C, Tatoulian M (2005) Open air deposition of SiO₂ films by an atmospheric pressure line-shaped plasma. *Plasma Process Polym* 2:407–413. <https://doi.org/10.1002/ppap.200400049>
 250. Gengenbach TR, Griesser HJ (1998) Deposition conditions influence the postdeposition oxidation of methyl methacrylate plasma polymer films. *J Polym Sci Part A Polym Chem* 36:985–1000. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0518\(19980430\)36:6<985::AID-POLA14>3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-0518(19980430)36:6<985::AID-POLA14>3.0.CO;2-H)
 251. Luan P, Knoll AJ, Bruggeman PJ, Oehrlein GS (2017) Plasma–surface interaction at atmospheric pressure: A case study of polystyrene etching and surface modification by Ar/O₂ plasma jet. *J Vac Sci Technol A Vacuum, Surfaces, Film* 35:05C315. <https://doi.org/10.1116/1.5000691>
 252. Shafqat SS, Khan AA, Zafar MN, et al (2019) Development of amino-functionalized silica nanoparticles for efficient and rapid removal of COD from pre-treated palm oil effluent. *J Mater Res Technol* 8:385–395. <https://doi.org/10.1016/j.jmrt.2018.03.002>
 253. Moon KH, Chae B, Kim KS, et al (2019) Preparation and characterization of transparent polyimide-

- silica composite films using polyimide with carboxylic acid groups. *Polymers (Basel)* 11:.
<https://doi.org/10.3390/polym11030489>
254. Taghavi F, Gholizadeh M, Saljooghi AS (2016) Deferasirox loaded on fumed silica nanoparticles used in cancer treatment. *New J Chem* 40:2696–2703. <https://doi.org/10.1039/c5nj02790j>
 255. Dowling DP, Donegan M, Cullen PJ, et al (2014) Importance of plasma thermal energy transfer for plasma jet systems. *IEEE Trans Plasma Sci* 42:2426–2427.
<https://doi.org/10.1109/TPS.2014.2326962>
 256. Soysal D, Ansar A (2013) A new approach to understand liquid injection into atmospheric plasma jets. *Surf Coatings Technol* 220:187–190. <https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2012.12.009>
 257. Zelikin AN (2010) Drug releasing polymer thin films: New era of surface-mediated drug delivery. *ACS Nano* 4:2494–2509. <https://doi.org/10.1021/nn100634r>
 258. Wang Z, Wang Z, Lu WW, et al (2017) Novel biomaterial strategies for controlled growth factor delivery for biomedical applications. *NPG Asia Mater* 9:e435-17.
<https://doi.org/10.1038/am.2017.171>
 259. Wiemer M, Butz T, Schmidt W, et al (2010) Scanning electron microscopic analysis of different drug eluting stents after failed implantation: From nearly undamaged to major damaged polymers. *Catheter Cardiovasc Interv* 75:905–911. <https://doi.org/10.1002/ccd.22347>
 260. Yeo Y, Basaran OA, Park K (2003) A new process for making reservoir-type microcapsules using ink-jet technology and interfacial phase separation. *J Control Release* 93:161–173.
<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2003.08.021>
 261. Yeo Y, Park K (2004) A new microencapsulation method using an ultrasonic atomizer based on interfacial solvent exchange. *J Control Release* 100:379–388.
<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2004.09.012>
 262. Pabari RM, Sunderland T, Ramtoola Z (2012) Investigation of a novel 3-fluid nozzle spray drying technology for the engineering of multifunctional layered microparticles
 263. Kondo K, Niwa T, Danjo K (2014) Preparation of sustained-release coated particles by novel microencapsulation method using three-fluid nozzle spray drying technique. *Eur J Pharm Sci* 51:11–19. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2013.09.001>
 264. Wan F, Maltesen MJ, Andersen SK, et al (2014) One-Step Production of Protein-Loaded PLGA Microparticles via Spray Drying Using 3-Fluid Nozzle. *Pharm Res* 31:1967–1977.
<https://doi.org/10.1007/s11095-014-1299-1>
 265. Petisco-Ferrero S, Sánchez-Ilárduya MB, Díez A, et al (2016) Surface functionalization of an osteoconductive filler by plasma polymerization of poly(ϵ -caprolactone) and poly(acrylic acid) films. *Appl Surf Sci* 386:327–336. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2016.06.040>
 266. Favia P (2012) Plasma deposited coatings for biomedical materials and devices: Fluorocarbon and PEO-like coatings. *Surf Coatings Technol* 211:50–56.
<https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2012.01.032>
 267. Desmet T, Morent R, De Geyter N, et al (2009) Nonthermal plasma technology as a versatile strategy for polymeric biomaterials surface modification: A review. *Biomacromolecules* 10:2351–2378. <https://doi.org/10.1021/bm900186s>
 268. Vasilev K (2014) Nanoengineered plasma polymer films for biomaterial applications. *Plasma Chem Plasma Process* 34:545–558. <https://doi.org/10.1007/s11090-013-9506-0>
 269. Morand G, Chevallier P, Guyon C, et al (2021) In-situ one-step direct loading of agents in poly(Acrylic acid) coating deposited by aerosol-assisted open-air plasma. *Polymers (Basel)* 13:.
<https://doi.org/10.3390/polym13121931>
 270. Carton O, Salem D Ben, Pulpytel J, Arefi-Khonsari F (2015) Improvement of the water stability of plasma polymerized acrylic acid/MBA coatings deposited by atmospheric pressure air plasma jet. *Plasma Chem Plasma Process* 35:819–829. <https://doi.org/10.1007/s11090-015-9634-9>
 271. Sunderland T, Kelly JG, Ramtoola Z (2015) Application of a novel 3-fluid nozzle spray drying process for the microencapsulation of therapeutic agents using incompatible drug-polymer solutions. *Arch Pharm Res* 38:566–573. <https://doi.org/10.1007/s12272-013-0261-9>
 272. Shah ID, Khalafalla SE (1970) Chemical Reactions in the Roasting of Copper Sulfides
 273. Zhang Z, Wagner VE (2017) Antimicrobial and Anti-Biofilm Medical Devices: Public Health and Regulatory Science Challenges. In: *Antimicrobial Coatings and Modifications on Medical Devices*. pp 37–65

274. Arciola CR, Campoccia D, Speziale P, et al (2012) Biofilm formation in Staphylococcus implant infections. A review of molecular mechanisms and implications for biofilm-resistant materials. *Biomaterials* 33:5967–5982. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.05.031>
275. Davies D (2003) Understanding biofilm resistance to antibacterial agents. *Nat Rev Drug Discov* 2:114–122. <https://doi.org/10.1038/nrd1008>
276. Zhang Z, Wagner VE (2017) Antimicrobial Modifications on Critical Care Implants. In: *Antimicrobial Coatings and Modifications on Medical Devices*. pp 1–36
277. Lu Y, Yue Z, Wang W, Cao Z (2015) Strategies on designing multifunctional surfaces to prevent biofilm formation. *Front Chem Sci Eng* 9:324–335. <https://doi.org/10.1007/s11705-015-1529-z>
278. Singh B, Sharma S, Dhiman A (2013) Design of antibiotic containing hydrogel wound dressings: Biomedical properties and histological study of wound healing. *Int J Pharm* 457:82–91. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.09.028>
279. Bonilla-Gameros L, Chevallier P, Sarkissian A, Mantovani D (2020) Silver-based antibacterial strategies for healthcare-associated infections: Processes, challenges, and regulations. An integrated review. *Nanomedicine Nanotechnology, Biol Med* 24:102142. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2019.102142>
280. Shahshahanipour M, Rezaei B, Ensafi AA, Etemadifar Z (2019) An ancient plant for the synthesis of a novel carbon dot and its applications as an antibacterial agent and probe for sensing of an anti-cancer drug. *Mater Sci Eng C* 98:826–833. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.01.041>
281. Woodard LN, Grunlan MA (2018) Hydrolytic Degradation and Erosion of Polyester Biomaterials. *ACS Macro Lett* 7:976–982. <https://doi.org/10.1021/acsmacrolett.8b00424>
282. Chahal S, Macairan JR, Yousefi N, et al (2021) Green synthesis of carbon dots and their applications. *RSC Adv* 11:25354–25363. <https://doi.org/10.1039/d1ra04718c>
283. Asikainen S, Seppälä J (2020) Photo-crosslinked anhydride-modified polyester and –ethers for pH-sensitive drug release. *Eur J Pharm Biopharm* 150:33–42. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2020.02.015>
284. Lopac SK, Torres MP, Wilson-Welder JH, et al (2009) Effect of polymer chemistry and fabrication method on protein release and stability from polyanhydride microspheres. *J Biomed Mater Res - Part B Appl Biomater* 91:938–947. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.31478>
285. Göpferich A, Tessmar J (2002) Polyanhydride degradation and erosion. *Adv Drug Deliv Rev* 54:911–931. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(02\)00051-0](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(02)00051-0)
286. Gulrajani S, Snyder S, Hackenberg JD, Uhrich K (2022) Effect of pH on salicylic acid-based poly(anhydride-ester): Implications for polymer degradation and controlled salicylic acid release. *J Bioact Compat Polym*. <https://doi.org/10.1177/08839115221121844>
287. Erdmann L, Uhrich KE (2000) Synthesis and degradation characteristics of salicylic acid-derived poly(anhydride-esters). *Biomaterials* 21:1941–1946. [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(00\)00073-9](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(00)00073-9)
288. Lopez LC, Gristina R, Ceccone G, et al (2005) Immobilization of RGD peptides on stable plasma-deposited acrylic acid coatings for biomedical devices. *Surf Coatings Technol* 200:1000–1004. <https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2005.02.003>
289. Profili J, Dap S, Levasseur O, et al (2017) Interaction of atomized colloid with an ac electric field in a dielectric barrier discharge reactor used for deposition of nanocomposite coatings. *J Phys D Appl Phys* 50:. <https://doi.org/10.1088/1361-6463/aa515f>
290. Hollander A, Thome J (2004) Degradation and stability of plasma polymers. In: *Plasma Polymer Films*. pp 247–277
291. Finke B, Rebl H, Hempel F, et al (2014) Aging of plasma-polymerized allylamine nanofilms and the maintenance of their cell adhesion capacity. *Langmuir* 30:13914–13924. <https://doi.org/10.1021/la5019778>
292. Shi X, Ye Y, Wang H, et al (2018) Designing pH-Responsive Biodegradable Polymer Coatings for Controlled Drug Release via Vapor-Based Route. *ACS Appl Mater Interfaces* 10:38449–38458. <https://doi.org/10.1021/acsmi.8b14016>
293. Zhuk I, Jariwala F, Attygalle AB, et al (2014) Self-defensive layer-by-layer films with bacteria-triggered antibiotic release. *ACS Nano* 8:7733–7745. <https://doi.org/10.1021/nn500674g>
294. Traba C, Liang JF (2015) Bacteria responsive antibacterial surfaces for indwelling device infections. *J Control Release* 198:18–25. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.11.025>

295. Iza F, Kim GJ, Lee SM, et al (2008) Microplasmas: Sources, particle kinetics, and biomedical applications. *Plasma Process Polym* 5:322–344. <https://doi.org/10.1002/ppap.200700162>
296. Moravej M, Hicks RF (2005) Atmospheric plasma deposition of coatings using a capacitive discharge source. *Chem Vap Depos* 11:469–476. <https://doi.org/10.1002/cvde.200400022>
297. Nisol B, Poleunis C, Bertrand P, Reniers F (2010) Poly(ethylene glycol) films deposited by atmospheric pressure plasma liquid deposition and atmospheric pressure plasma-enhanced chemical vapour deposition: Process, chemical composition analysis and biocompatibility. *Plasma Process Polym* 7:715–725. <https://doi.org/10.1002/ppap.201000023>
298. Liguori A, Galligani T, Padmanaban DB, et al (2018) Synthesis of Copper-Based Nanostructures in Liquid Environments by Means of a Non-equilibrium Atmospheric Pressure Nanopulsed Plasma Jet. *Plasma Chem Plasma Process* 38:1209–1222. <https://doi.org/10.1007/s11090-018-9924-0>
299. Humud HR, Abass AK, Wheeb Z (2014) Barrier Discharge Plasma Jet Polymerization. *Asian J Appl Sci Eng* 3:25–35. <https://doi.org/10.15590/ajase>
300. Tatoulian M, Arefi-Khonsari F, Borra JP (2007) Deposition of organic coatings at atmospheric pressure from liquid precursors. *Plasma Process Polym* 4:360–369. <https://doi.org/10.1002/ppap.200600187>
301. Yang Y, Camporeale G, Sardella E, et al (2014) Deposition of Hydroxyl Functionalized Films by Means of ethylene Aerosol-Assisted Atmospheric Pressure Plasma. *Plasma Process Polym* 11:1102–1111. <https://doi.org/10.1002/ppap.201400066>
302. Fouquet T, Mertz G, Becker C, et al (2014) In Situ Generation of Plasma-Polymer Standards by Plasma Assisted Free Radical Polymerization. *Plasma Process Polym* 11:931–942. <https://doi.org/10.1002/ppap.201400077>
303. Fouquet T, Mertz G, Delmée M, et al (2016) The Definitive Evidence of a Plasma Copolymerization of Alkyl and Perfluorinated Acrylates Using High Resolution Mass Spectrometry and Mass Defect Analysis. *Plasma Process Polym* 13:862–868. <https://doi.org/10.1002/ppap.201600053>

RÉSUMÉ

Le contrôle des propriétés de surface des dispositifs médicaux implantés est essentiel pour leur succès clinique. Les procédés plasma à l'air libre sont de plus en plus populaires pour traiter efficacement ces surfaces. Ils offrent une alternative innovante, économique et écologique à certains procédés conventionnels de modification de surface tout en étant facilement automatisables à grande échelle. Dans cette thèse, deux procédés plasma à l'air libre ont été conçus, développés et validés pour contrôler les propriétés biologiques de surface de biomatériaux. Ils ont permis d'explorer les deux stratégies majoritaires utilisées pour produire des surfaces bioactives spécifiques : l'immobilisation covalente de molécules et la libération contrôlée d'agents bioactifs. Dans la première approche, des couches minces contenant des fonctions amines primaires (NH_2) qui servent à l'ancrage covalent de molécules ont été déposées avec une torche plasma à arc. Dans la seconde approche, des revêtements composites biodégradables libérant progressivement divers agents ont été déposés avec une décharge à barrière diélectrique en une seule étape. Dans les deux cas, l'impact des paramètres des procédés a été exploré et la nature des revêtements a été caractérisée et optimisée pour des applications biomédicales. Plusieurs phénomènes ouvrant de nouvelles perspectives pour l'innovation des procédés plasma à la pression atmosphérique ont été mis en évidence et explorés. Les plus importants concernent l'utilisation d'aérosols qui permet de préserver la structure chimique des précurseurs et des molécules dans le dépôt, habituellement plus dégradées dans les procédés plasma en phase vapeur. Cela a notamment permis le dépôt effectif de NH_2 , d'anhydrides et d'esters, ainsi que de contrôler finement la nature des revêtements via la structure des précurseurs de polymérisation. Des perspectives sérieuses pour une meilleure compréhension mécanistique et une amélioration des procédés plasma ont été discutées, telles que l'exploitation de l'évaporation de solvants et des précurseurs, le contrôle de la température, l'impact de la cinétique de polymérisation sur la morphologie ou l'utilisation de systèmes de pulvérisation double. Les procédés à l'air libre développés ont montré une grande versatilité et flexibilité qui permettent d'adapter et de personnaliser les revêtements déposés. Ils ont principalement été explorés pour créer des surfaces antibactériennes mais ont le potentiel d'être utilisés pour d'autres applications biomédicales et en biotechnologie.

MOTS CLÉS

Plasma à l'air libre, dépôt par plasma assisté par aérosol, immobilisation de molécules, revêtement composite biodégradable, modification de surface de biomatériau

ABSTRACT

Controlling the surface properties of implanted biomedical devices is essential for their clinical success. Open-air plasma processes have gained popularity for effectively treating these surfaces. They offer an innovative, economical, and environmentally friendly alternative to certain conventional surface modification processes while being easily automated and scaled-up. In this thesis, two open-air plasma processes were designed, developed, and validated to tune the biological surface properties of biomaterials. These processes allowed to explore two major strategies for producing specific bioactive surfaces: covalent molecule grafting and controlled drug delivery. In the first approach, thin films containing primary amine (NH_2) groups for covalent molecules immobilization were deposited with an arc-plasma jet. In the second approach, composite biodegradable coatings capable of controlled release of various agents were deposited with a dielectric barrier discharge in a single step. In both processes, process parameters were explored, and the nature of the coatings was fully characterized and optimized for biomedical applications. Several phenomena opening new perspectives for the innovation of atmospheric pressure plasma processes were highlighted and investigated. The most important ones concern the use of aerosols, which allows the preservation of the chemical structure of the precursors and molecules in the coating, which are usually more degraded in vapor phase plasma processes. This has allowed the effective deposition of NH_2 , anhydrides and esters as well as the fine control of the nature of the coatings via the structure of the polymerization precursors. Serious perspectives for a better mechanistic understanding and enhancement of plasma processes were discussed, including the benefit of solvent and precursor evaporation, temperature control, impact of polymerization kinetics on morphology and the use of dual spray systems. The developed open-air processes have shown great versatility and flexibility to adapt and customize the deposited coatings. They were mainly explored to create antibacterial surfaces but have the potential to be used for other biomedical and biotechnology applications.

KEYWORDS

Open-air plasma, aerosol-assisted plasma deposition, molecule immobilization, composite biodegradable coating, biomaterial surface modification