



2018-2019

Première approche d'une méthode de dépôt de substance médicale à l'aide d'un plasma à pression atmosphérique

Gloria Bertrand

Master 2

Mémoire de Master préparation au
concours de l'agrégation de sciences
physique option physique

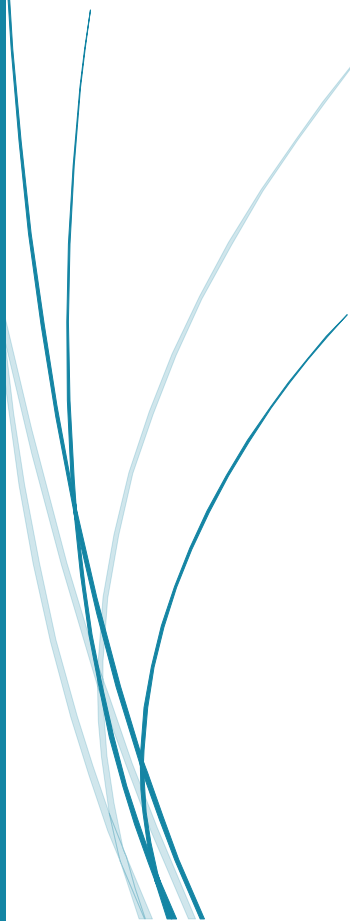


Table des matières

I. CONTEXTE.....	2
1) CONTEXTE MEDICAL	2
2) ÉTUDE PRECEDENTE ET OBJECTIFS.....	2
II. PLASMA : PRINCIPE ET UTILISATION	3
1) DEFINITION DU PLASMA	3
2) DECHARGE A BARRIERE DIELECTRIQUE : GENERALITES.....	3
a) DBD : Configuration plan-plan.....	3
b) DBD : Configuration coplanaire	5
III. REALISATION	5
IV. INFLUENCE DE LA FREQUENCE	6
1) SUR LE REGIME DE DECHARGE.....	6
2) SUR LE DEPOT DE NANOPARTICULES.....	7
CONCLUSION :	9
BIBLIOGRAPHIE :.....	10

Table des illustrations

Figure 1 : Schéma d'un pontage artériel	2
Figure 2 : prothèse vasculaire.....	2
Figure 3 : Schéma d'un montage de décharge à barrière diélectrique.....	3
Figure 4 : Schéma des 4 étapes de la formation de microdécharges	4
Figure 5 : Schéma d'une DBD en configuration coplanaire.....	5
Figure 6-1 : Électrode en configuration coplanaire cylindrique.....	5
Figure 6-2 : Plasma allumé dans une DBD coplanaire cylindrique.....	5
Figure 7 : Photo d'un dépôt sur un échantillon.....	5
Figure 8 : Montage expérimental.....	6
Figure 9 : Schéma du processus d'agrégation	6
Figure 10 : Oscilloscope à 1 kHz	7
Figure 11 : Oscilloscope à 30 kHz.....	7
Figure 12 : Schéma d'une DBD à une fréquence supérieure à 15 kHz	8
Figure 13 : Schéma d'une DBD à une fréquence inférieure à 10 kHz	8
Figure 14 : Modulation en fréquence	8
Figure 15 : Image au MEB d'un dépôt de NP et d'EL en configuration plan-plan [3]	9



I. Contexte

1) Contexte médical

Selon l'organisation mondiale de la santé, 17,7 millions de personnes meurent chaque année à cause d'une maladie cardio-vasculaire (chiffre de 2015) [5]. Cela représente 31% des décès dans le monde et en fait la première cause de décès devant toutes les autres causes possibles. La plupart de ces maladies sont causées par le blocage d'un vaisseau qui empêche alors le sang d'atteindre le cœur ou le cerveau. Si le vaisseau est trop obstrué ou trop abîmé, il faut remplacer le vaisseau par une prothèse vasculaire : réaliser un pontage, figure 1.

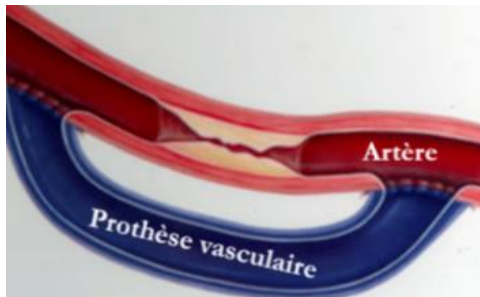


Figure 1 : Schéma d'un pontage artériel [1]



Figure 2 : prothèse vasculaire

Les prothèses synthétiques implantées actuellement et étudiées sont constituées de poly-tétrafluoroéthylène expansé (PTFE), figure 2. Ce matériau est idéal pour l'application prévue. En effet il est biocompatible, non toxique, non cancérogène, non allergène, facile à stériliser, peu coûteux, durable, prévenant des fuites sanguines. [1]

Pour le remplacement de vaisseaux de diamètre inférieur à 6 mm, une obstruction de la prothèse est observée dans 57% des cas après 1 an et 70% des cas après 3 ans. Afin d'éviter d'obstruer localement le vaisseau, il faut introduire localement une grande quantité de médicament. Dans ce contexte, le développement d'un système de libération contrôlée et locale de médicament semble indispensable. [1]

C'est dans ce contexte médical que nous allons nous intéresser à la recherche actuellement réalisée au Laboratoire d'Ingénierie des Surfaces de Québec. Ce laboratoire travaille à la mise en place d'une procédure adéquate pour l'introduction de médicament dans les prothèses vasculaires à l'aide du plasma à pression atmosphérique. Nous allons nous demander comment est-il possible de déposer de manière durable des substances médicales dans une prothèse vasculaire ?

2) Étude précédente et objectifs

Une étude réalisée par M. Laurent [1] visait à introduire directement un agent médicamenteux dispersé dans un monomère sur un substrat à l'aide d'un plasma à pression atmosphérique. Cependant, il s'avère que les médicaments sont décomposés dans le plasma et recombinaison sur le substrat. Cette recombinaison différente ne permet pas de connaître la forme de la



molécule finale, et empêche donc son utilisation en médecine. Afin de pallier ce problème les chercheurs privilégient l'introduction des agents médicamenteux à l'aide de nanoparticules qui auraient pour rôle de protéger les molécules de la décomposition dans le plasma.

A ce jour des nanoparticules solides sont déposées sur le substrat à l'aide de dépôt chimique en phase vapeur assisté par plasma à pression atmosphérique, (Plasma Enhanced Chemical Vapor Deposition : PECVD) afin d'étudier le mode de dépôt. Cependant, pour une future application médicale, il est prévu au préalable de diffuser des molécules de médicament dans des nanoparticules poreuses et de les déposer sur un greffon en PTFE. Le plasma ne s'attaquant qu'à la surface des nanoparticules, les molécules contenues dedans seraient ainsi protégées.

II. Plasma : principe et utilisation

1) Définition du plasma

Dans des conditions standard, les gaz sont neutres et ne conduisent pas le courant. Lorsqu'une température élevée ou un champ électrique assez fort est appliqué, le gaz s'ionise partiellement ou totalement et devient un plasma. Ce gaz conducteur contient différentes espèces : ions, électrons, photons, molécules métastables, radicaux mélangés aux atomes et molécules de gaz neutre.

Le plasma utile à la réalisation du dépôt est généré à l'aide d'une décharge à barrière diélectrique (DBD). Cette technique produit des plasmas à pression atmosphérique ayant une forte réactivité chimique, la rendant idéale pour du traitement de surface continue. [1]

2) Décharge à barrière diélectrique : généralités

a) DBD : Configuration plan-plan

Le principe d'une DBD est d'appliquer une différence de potentiel sur des électrodes recouvertes d'un diélectrique comme présenté par la figure 3.

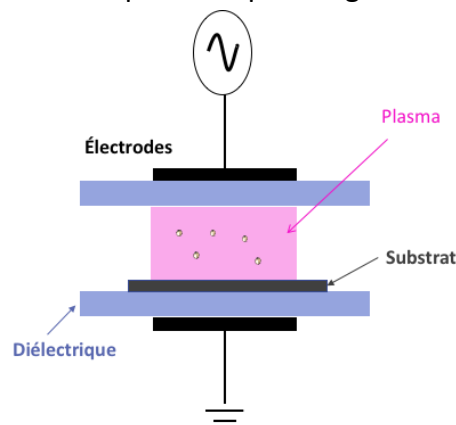


Figure 3 : Schéma d'un montage de décharge à barrière diélectrique



En augmentant suffisamment la tension aux bornes des électrodes, le gaz s'ionise et permet la formation de microdécharges.

Ces microdécharges sont formées en 4 étapes principales schématisées figure 4.

Dans un premier temps, une avalanche électronique initiale se crée : les électrons plus légers avancent vers l'anode alors que les ions, plus lourds, restent quasi-immobiles (étape 1). En avançant l'avalanche grossit et crée un champ de charge d'espace accélérant la propagation de l'avalanche (étape 2). Il y a ainsi la formation de ce qu'on appelle un streamer.

Lorsque l'avalanche arrive au niveau de la cathode, le phénomène de photo-ionisation se produit : les électrons formés seront les germes de nouvelles avalanches (étape 3). Les streamers laissent une trainée d'ions derrière eux qui permet la formation d'un filament continu de gaz très ionisé : les microdécharges. Elles ont une densité électronique de 10^{14} cm^{-3} , un temps de vie de l'ordre de 100 ns et un diamètre de l'ordre de 100 μm . [2]

Le diélectrique va permettre de limiter la transition de ces microdécharges vers l'arc grâce à l'accumulation de charges à sa surface.

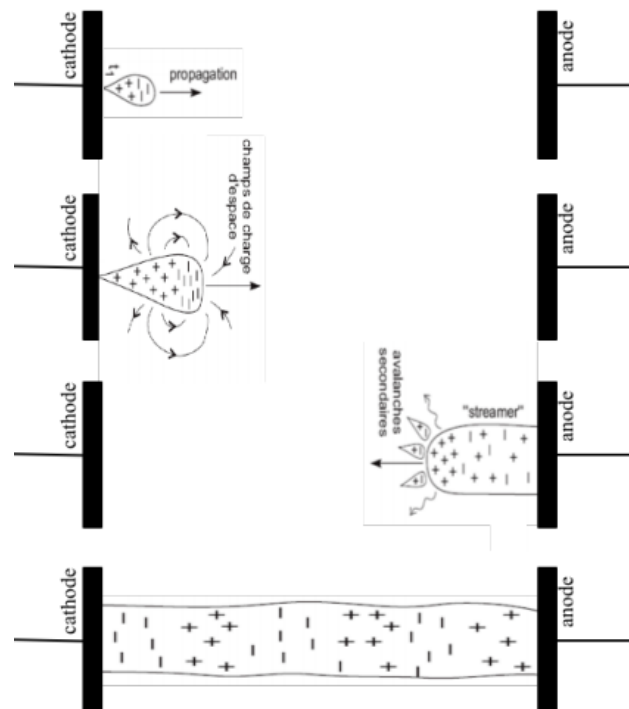


Figure 4 : Schéma des 4 étapes de la formation de microdécharges

Il faudra ensuite inverser la polarité des électrodes afin que les microdécharges se produisent à nouveau. Il est donc nécessaire d'utiliser un régime alternatif. Afin d'éviter de trop brusques changements de tension, le régime sinusoïdal est privilégié.



b) DBD : Configuration coplanaire

Le but de ce projet étant de traiter la surface interne de prothèse vasculaire, la configuration adoptée n'est pas plan-plan mais cylindrique et coplanaire. Autrement dit, les deux électrodes sont enroulées autour du diélectrique en forme de tube comme montré figure 6 où le verre joue le rôle du diélectrique.

Dans cette configuration la décharge s'allume dans la zone légendée « gaz » dans le schéma de la figure 5.

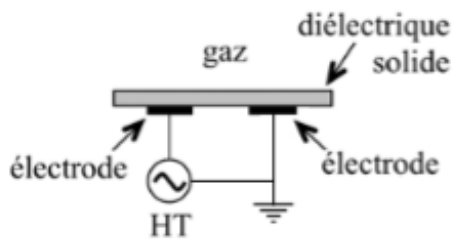


Figure 5 : Schéma d'une DBD en configuration coplanaire

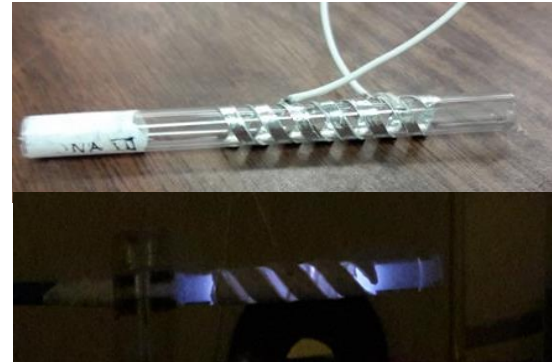


Figure 6-1 : Électrode en configuration coplanaire cylindrique

Figure 6-2 : Plasma allumé dans une DBD coplanaire

Les microdécharges, mentionnées précédemment, vont jouer un rôle essentiel dans le dépôt des couches minces. En effet, elles vont permettre de guider les nanoparticules, plus petites que le diamètre des microdécharges, directement vers le substrat.

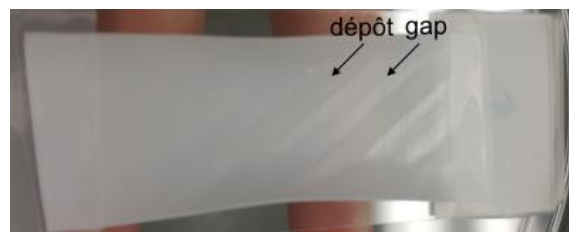


Figure 7 : Photo d'un dépôt sur un échantillon

III. Réalisation

Avant d'être injectées dans la décharge à barrière diélectrique, les nanoparticules de 7 nm doivent être mises en suspension dans un liquide afin de créer une suspension colloïdale sans agrégat : le solvant choisi est le lactate d'éthyle (EL) car il est, entre autres, biodégradable et biocompatible.

Une fois la suspension colloïdale réalisée, la solution est injectée dans la décharge à l'aide d'un nébuliseur. Le dépôt est réalisé à l'aide du montage suivant, figure 8.



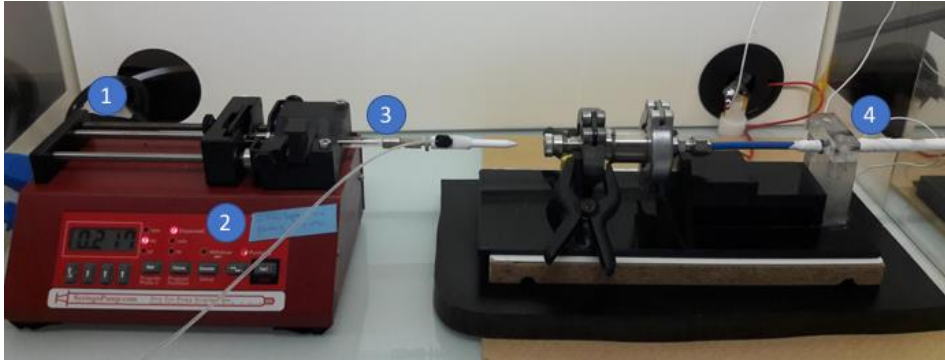


Figure 8 : Montage expérimental

1. Arrivée d'argon à 0,79 slm¹
2. Pousse-seringue fixé à 1,42 $\mu\text{l}/\text{min}$
3. Seringue contenant la suspension colloïdale vaporisée au travers d'un nébuliseur
4. Réacteur contenant

Les gouttelettes issues de l'aérosol sont constituées de nanoparticules et de lactate d'éthyle. Lors de la pulvérisation, l'EL va s'évaporer et les nanoparticules contenues dans les gouttelettes vont s'agréger. La taille finale de l'agrégat dépendra de la taille des gouttelettes issues du nébuliseur et de la concentration de nanoparticules dans la suspension initiale, figure 9. En entrant dans le plasma, le précurseur EL est donc sous forme gazeuse et se retrouve rapidement fragmenté en espèces actives (ions, radicaux, excités ou non) par collision avec les électrons ou des espèces excitées d'argon.

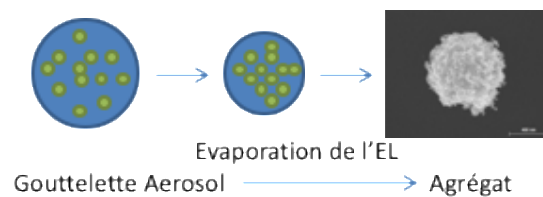


Figure 9 : Schéma du processus d'agrégation

Les différents fragments créés agissent ensuite comme sites actifs en se liant à d'autres molécules, ce qui initie une réticulation. Ces espèces se recombinent ensuite sur la surface du substrat formant une couche mince de polymère plasma : c'est ainsi qu'une matrice d'accueil en lactate d'éthyle est créée pour accueillir les nanoparticules.

IV. Influence de la fréquence

1) Sur le régime de décharge

Deux régimes de fréquence sont à distinguer : le régime filamentaire, qui correspond à une fréquence inférieure à 15 kHz, et le régime homogène avec une fréquence de l'ordre de 50 kHz.

1. litre standard par minute



Des mesures électriques sont effectuées à l'oscilloscope afin de surveiller le bon fonctionnement du procédé. En effet, par l'observation des courbes de courant et de tension il est possible de déduire le type de décharge à un instant précis.

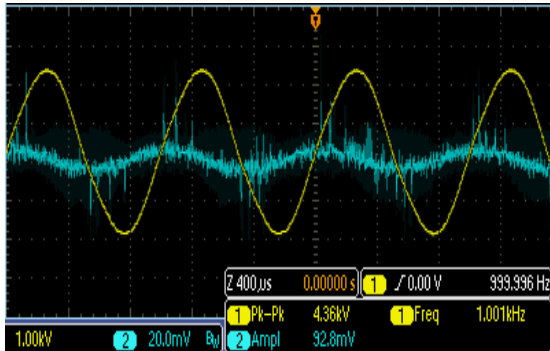


Figure 10 : Oscilloscope à 1 kHz

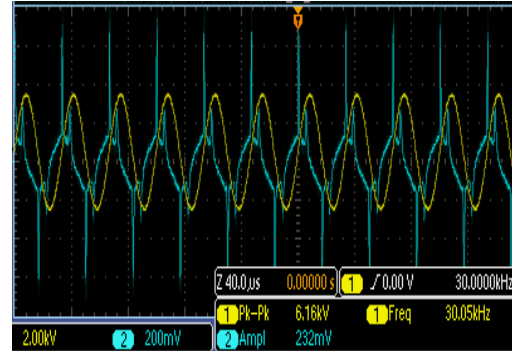


Figure 11 : Oscilloscope à 30 kHz

En dessous de 15 kHz, en présence du régime filamentaire, l'oscillogramme du courant est constitué d'une multitude d'impulsions de quelques dizaines de nanosecondes, représentant les microdécharges, comme le montre la figure 10.

Au-dessus de 15 kHz, les microdécharges deviennent très rapprochées, le plasma commence sa transition vers le régime homogène. Celui-ci est également reconnaissable sur la courbe de courant par des pics intenses, figure 11.

La transition vers le régime homogène commence à apparaître lorsque la fréquence, qui influence la densité électronique n_e , augmente, suite à un nombre d'ionisations plus important. Cette augmentation a pour conséquence de diminuer la longueur de Debye,

$$\lambda_D = \sqrt{\frac{\epsilon_0 \cdot T_e \cdot k_B}{n_e \cdot q_e^2}},$$

échelle de longueur sur laquelle les charges électriques écrasent le champ électrostatique. Ainsi en dépassant une certaine fréquence, les longueurs de Debye des microdécharges vont diminuer fortement ce qui provoquera l'interpénétration de celles-ci et ainsi l'apparition d'un plasma homogène.

Afin d'obtenir un dépôt uniforme de nanoparticules, il est nécessaire de créer des microdécharges distribuées de manière aléatoire pour un temps donné. C'est pourquoi, le régime filamentaire est privilégié.

2) Sur le dépôt de nanoparticules

La fréquence influençant la trajectoire des nanoparticules au sein du plasma, il faut s'assurer que celle du régime filamentaire permet effectivement de réaliser le dépôt.



A 15 kHz, les nanoparticules n'ont pas le temps de réagir face au changement d'alternance trop rapide : elles restent piégées dans l'espace inter-électrodes, figure 12. En revanche, pour des fréquences de l'ordre de 1 kHz, la force électrostatique fait dériver les nanoparticules vers la surface du substrat, figure 13. Cette fréquence est donc privilégiée pour le dépôt de nanoparticules. [3]

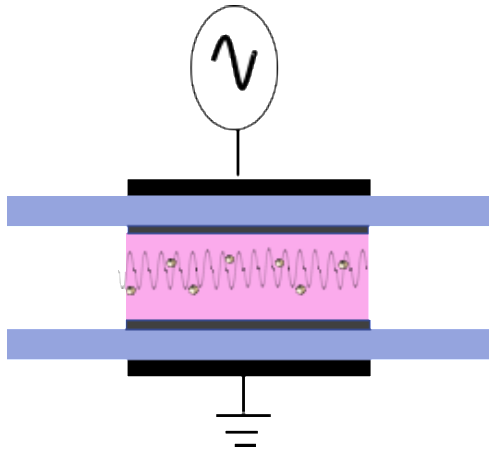


Figure 12 : Schéma d'une DBD à une fréquence supérieure à 15 kHz

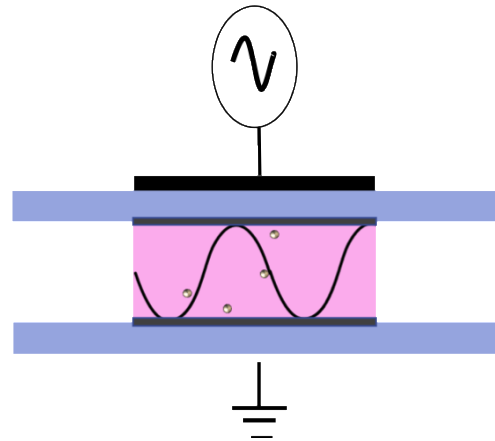


Figure 13 : Schéma d'une DBD à une fréquence inférieure à 10 kHz

La fréquence imposée par le régime filamentaire influence aussi le précurseur EL qui est sous forme gazeuse. Pour initier le processus de réticulation du précurseur, la fréquence doit être supérieure à 10 kHz. De plus, en augmentant la fréquence, la décomposition du précurseur sera plus importante et le revêtement formé sera déposé plus rapidement. [1]

Pour permettre de déposer à la fois les nanoparticules et la matrice, une double modulation en fréquence est utilisée.

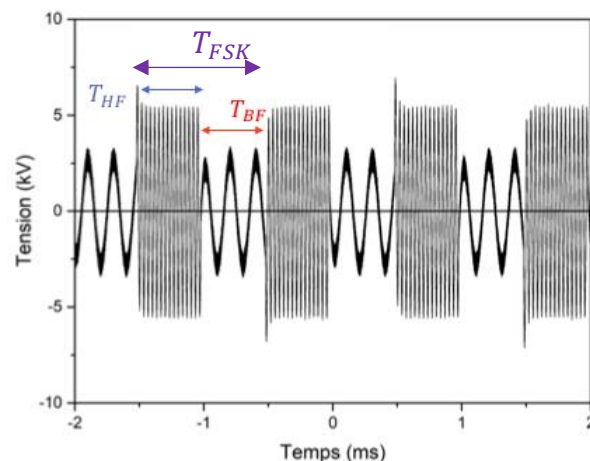


Figure 14 : Modulation en fréquence

Sur la figure 14 il est possible d'observer cette double modulation. La période FSK (T_{FSK}) correspond à la somme d'un cycle de période de haute fréquence (T_{HF}) et de basse fréquence (T_{BF}) : $T_{FSK} = T_{HF} + T_{BF}$. Le temps de résidence du précurseur, T_r , dans le plasma est ainsi



défini : $T_r = \frac{p.A}{F}$ avec p la position dans le réacteur par rapport au début du plasma, F le débit d'argon et A la surface d'entrée de l'argon dans le réacteur cylindrique.

Pour que le précurseur d'éthyle lactate puisse se déposer, il faut que le temps de résidence du précurseur dans le plasma soit plus grand que la période de modulation : $T_r \geq 2.T_{FSK}$.

Si le dépôt est réalisé correctement il est possible d'observer la formation souhaitée de pont de polymères entre les nanoparticules, figure 15.

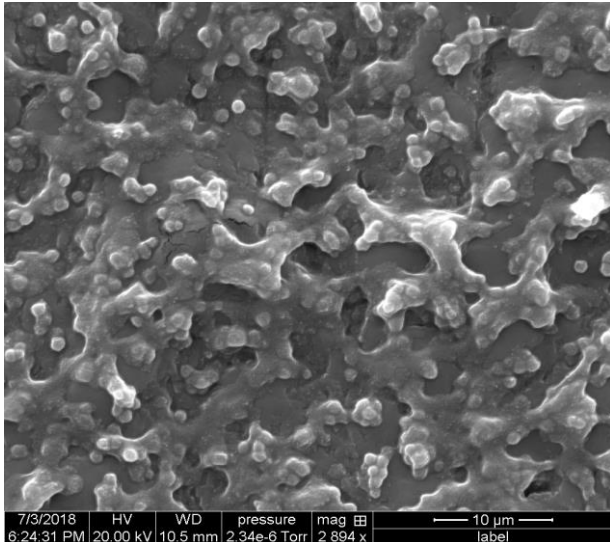


Figure 15 : Image au MEB d'un dépôt de NP et d'EL en configuration plan-plan [3]

Les hautes fréquences permettent de réticuler le précurseur et donc de former la matrice d'accueil alors que les basses fréquences permettent le dépôt des nanoparticules. Cette alternance de fréquence va permettre de former des couches de nanoparticules et de polymères. Ainsi une fois les nanoparticules fonctionnalisées et la greffe introduite dans le corps, la dégradation progressive du polymère avec le temps va permettre un libération locale, contrôlée et étalée dans le temps des agents médicamenteux.

Conclusion :

Au cours de ce mémoire, nous avons étudié la méthode de dépôts de médicament par plasma à pression atmosphérique afin d'obtenir un dépôt homogène de nanoparticules dans une prothèse vasculaire, avec une alternance de couche de polymère et de nanoparticules fonctionnalisées. La dégradation dans le temps de ce polymère va permettre une libération locale et contrôlée des médicaments et ainsi de limiter l'obstruction des prothèses artérielles après seulement quelques années d'utilisation. Il y a différents paramètres permettant de contrôler le dépôt tels que les fréquences de modulation, le temps de dépôt, la concentration de nanoparticules... Il est possible de contrôler la quantité et la zone de dépôt des agrégats de nanoparticules en ajustant les fréquences appliquées au plasma.

Ces dernières années il existe un besoin grandissant de greffes vasculaires qui puissent perdurer dans le temps, en effet avec 500 000 pontages réalisés avec des matériaux synthétiques par an aux Etats-Unis il est nécessaire d'éviter le remplacement de prothèse. La libération locale et contrôlée de nanoparticules fonctionnalisées par des médicaments directement depuis le greffon est une méthode prometteuse.



Bibliographie :

- (1) Laurent Morgane, *Utilisation d'une décharge à barrière diélectrique pour développer une matrice polymère plasma dégradable pour des applications vasculaires*, thèse de doctorat en génie des matériaux et métallurgie, LAROCHE Gaétan, Université Laval, 2017
- (2) Brunet Paul, *Procédé de dépôt de couches minces nanocomposites par décharge à barrière diélectrique : de l'aérosol d'une suspension colloïdale à la morphologie du dépôt*, MASSINES Françoise, Université de Perpignan 2017
- (3) Milaniak Natalia, *Nanocomposite deposition using DBD : Silica nanoparticles in biodegradable polymer thin film*, présentation orale, juillet 2017
- (4) Marlven technical note, *Dynamic light scattering an introduction on 30 minutes*
- (5) Rapport de l'organisation mondiale de la santé, mai 2017, [http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
- (6) Ligot S, Renaux F, Denis L, Cossement D, Nuns N, Dubois P and Snyders R 2013 *Experimental Study of the Plasma Polymerization of Ethyl Lactate*, Plasma Processes and Polymers
- (7) Massines F, Sarra- Bournet C, Fanelli F, Naudé N and Gherardi N 2012, *Atmospheric Pressure Low Temperature Direct Plasma Technology: Status and Challenges for Thin Film Deposition*, Plasma Processes and Polymers
- (8) Dinar Dilshatovich Fazullin, Gennady Vitalevich Mavrin, Michael Pavlovich Sokolov, Ildar Gilmanovich Shaikhiev, *Infrared Spectroscopic Studies of the PTFE and Nylon Membranes Modified Polyaniline*, Canadian Center of Science and Education, 2014
- (9) Piel Alexander, *Plasma physics an introduction to Laboratory, Space, and Fusion Plasmas*, Springer, second edition 2017

