



HAL
open science

Utilisation d'une décharge à barrière diélectrique pour développer une matrice polymère plasma dégradable pour des applications vasculaires

Morgane Laurent

► To cite this version:

Morgane Laurent. Utilisation d'une décharge à barrière diélectrique pour développer une matrice polymère plasma dégradable pour des applications vasculaires. Plasmas. Université Paul Sabatier - Toulouse III, 2017. Français. NNT : 2017TOU30189 . tel-01989956

HAL Id: tel-01989956

<https://theses.hal.science/tel-01989956v1>

Submitted on 22 Jan 2019

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

En vue de l'obtention du

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par :

Université Toulouse 3 Paul Sabatier (UT3 Paul Sabatier)

Cotutelle internationale avec l'Université Laval
Québec, QC, Canada

Présentée et soutenue par :

Morgane LAURENT

le vendredi 3 novembre 2017

Titre :

Utilisation d'une décharge à barrière diélectrique pour
développer une matrice polymère plasma dégradable
pour des applications vasculaires

École doctorale et discipline ou spécialité :

ED GEET : Ingénierie des PLASMAS

Unité de recherche :

LAPLACE - Laboratoire Plasma et Conversion d'Énergie - CNRS - UPS - INPT

Directeur/trice(s) de Thèse :

Nicolas GHERARDI, Directeur de Recherche du CNRS
Gaétan LAROCHE, Professeur de l'Université Laval

Jury :

René GAUDREAU, Professeur l'Université Laval, Rapporteur
Pierre-Luc GIRARD-LAURIAULT, Professeur de McGill University, Rapporteur
Kremena MAKASHEVA, Chargée de Recherche du CNRS, Examinatrice
Houshang DARVISHI-ALAMDARI, Professeur de l'Université Laval, Président du Jury



Utilisation d'une décharge à barrière diélectrique pour développer une matrice polymère plasma dégradable pour des applications vasculaires

**Thèse en cotutelle en vue de l'obtention du
Doctorat de l'Université de Toulouse
et du
Doctorat en Génie des Matériaux et de la Métallurgie de l'Université Laval**

Morgane Laurent

Université Laval
Québec, Canada
Philosophiae Doctor (Ph.D.)

et

Université de Toulouse III
Toulouse, France
Docteur en génie électrique et ingénierie des plasmas de décharge (Dr.)

Sous la direction de :

Dr Gaétan Laroche, directeur de recherche
Dr Nicolas Gherardi, directeur de cotutelle

RÉSUMÉ

Chaque année, environ 1,5 million de patients requièrent un remplacement vasculaire en réponse à une athérosclérose avancée, causant le rétrécissement interne des vaisseaux sanguins. Malheureusement, encore aujourd'hui les matériaux synthétiques utilisés pour remplacer les artères de petits diamètres (inférieurs à 6 mm) restent associés à un haut taux d'échecs, démontrant ainsi un manque de biocompatibilité certain. L'une des principales complications observées est l'hyperplasie néointimale artérielle caractérisée par l'obstruction du vaisseau sanguin due à la prolifération tridimensionnelle de cellules sur la paroi interne de la prothèse. Différentes stratégies visant à limiter cette réaction naturelle sont aujourd'hui envisagées, notamment l'utilisation d'un système à libération contrôlée de médicament intégré localement aux prothèses vasculaires.

En parallèle, l'essor des technologies plasma a permis de montrer qu'il était possible de revêtir la surface de matériel biomédical pour améliorer son interaction avec un environnement biologique. La stratégie consiste à utiliser l'énergie et la réactivité d'un plasma pour polymériser un précurseur gazeux. En sélectionnant la structure moléculaire du précurseur et les conditions expérimentales du plasma appropriées, il est possible de déposer un polymère plasma à la surface du matériel sélectionné pour lui conférer des propriétés sur mesure.

C'est dans ce contexte que cette thèse a consisté à synthétiser, à l'aide d'un plasma, une matrice polymère plasma biodégradable pour revêtir la paroi interne d'une prothèse vasculaire, dans le but d'y incorporer un médicament choisi de façon à limiter l'hyperplasie néointimale.

Ce projet a permis d'une part de réaliser une preuve de concept en déposant un revêtement polymère plasma dégradable par décharge à barrière diélectrique en configuration planaire. En utilisant le lactate d'éthyle en tant que précurseur et après de nombreuses analyses, des conditions de dépôt optimales ont pu être élues pour leur potentiel dans le cadre d'applications vasculaires.

D'autre part, grâce à une caractérisation approfondie de la décharge, une corrélation étroite entre la physico-chimie du plasma et les dépôts dégradables obtenus a pu être établie.

Afin d'élargir les possibilités de vitesse de dégradation, l'influence d'une alimentation impulsionnelle sur la décharge et sur le dépôt a de plus été étudiée. Si la manière d'apporter l'énergie a eu une forte influence sur la décharge, aucune influence majeure n'a été notée sur la chimie et la morphologie des dépôts faits à partir de lactate d'éthyle.

Enfin, la construction d'un réacteur plasma tubulaire permettant de déposer la matrice développée à l'intérieur de prothèses artérielles a permis de s'étendre aux conditions réelles de dépôt.

Dans l'ensemble, ce projet de recherche a mis en évidence le potentiel des procédés plasma pour le développement de matrices polymères plasma dégradables, notamment dans le cadre de systèmes à libération contrôlée et locale de médicaments pour des applications en chirurgie vasculaire. D'un point de vue de la physique des plasmas, ce travail a de plus souligné l'importance de l'étude de la décharge dans de véritables conditions de dépôt de couches minces.

ABSTRACT

Every year, about 1.5 million patients need a vascular replacement due to advanced arteriosclerosis, which causes the internal narrowing of blood vessels. Unfortunately, even today the synthetic materials used to replace small diameter arteries (below 6 mm) remain associated with low patency rate, which demonstrates an evident lack of biocompatibility. One of the main observed complications is arterial neointimal hyperplasia, which is characterized by the blood vessel obstruction due to the tridimensional proliferation of cells on the graft internal wall. Different strategies aiming at limiting this body reaction are currently considered, in particular the use of a drug delivery system locally integrated to the vascular grafts.

Concurrently, the rise of plasma technologies enabled to demonstrate the possibility to coat the surface of biomedical devices to improve their interaction with a biological environment. The strategy consists in using the plasma energy and reactivity to polymerize a gaseous precursor. By selecting the appropriate precursor molecular structure and plasma experimental conditions, one can build up a plasma polymer with tailored properties.

It is in this context that this thesis consisted in synthesizing, using plasma, a biodegradable polymeric plasma polymer matrix to coat the internal wall of a vascular graft, with the goal to incorporate a drug chosen to limit neointimal hyperplasia.

On one hand, this project acted as proof of concept by developing a degradable plasma polymer coating using a planar dielectric barrier discharge. After extensive studies using ethyl lactate as precursor, optimal chemical vapor deposition conditions were elected for their potential in terms of vascular applications.

On the other hand, thanks to an extended discharge characterization, a strong correlation was established between the plasma physico-chemistry and the properties of the degradable coatings synthesized.

In addition, to broaden possibilities in terms of degradation rate, the influence of a squared pulse power supply on the discharge and the coating was studied. If changing the way to bring the energy had a strong influence on the discharge, no major influence was noticed on the ethyl lactate-based coatings' chemistry and morphology.

Finally, a tubular plasma reactor was build up to empower the internal wall of vascular prosthesis to be coated, which enabled to extend this project to the deposition conditions of its final application.

Overall, this research project highlighted the potential of plasma processes for the development of degradable plasma polymer matrices, particularly for local drug delivery systems for vascular applications. On a physics perspective, this work emphasized the importance of studying the discharge under actual thin layer deposition conditions.

SOMMAIRE

Résumé	ii
Abstract	iv
Sommaire	vi
Liste des tableaux	ix
Liste des figures	x
Liste des symboles	xiv
Liste des abréviations et des sigles.....	xv
Remerciements	xvi
Avant-propos	xxi
Chapitre 1. Projet doctoral	1
I. Introduction à la problématique.....	1
1. Contexte : maladies cardiovasculaires.....	1
2. Solution proposée : développer un système à libération contrôlée de médicaments local.....	10
3. Voie de synthèse proposée : le dépôt par plasma	17
II. Le projet de doctorat.....	38
1. Le réacteur	40
2. Choix du substrat.....	41
3. Choix du précurseur	42
4. Choix du principe actif.....	42
5. Calcul de puissance.....	43
6. Alimentations électriques.....	44
Chapitre 2. Dépôt d'un polymère plasma biodégradable par décharge à barrière diélectrique	47
I. Résumé.....	48
II. Abstract.....	49
III. Introduction	50
IV. Experimental section	51
1. Coating of glass by plasma at atmospheric pressure	51
2. Surface morphology of the coatings	52
3. Chemical analysis	52
4. Degradation rate	54
5. Cell viability assays.....	54
V. Results and discussion	57
1. Control of the deposition rate and the topography by plasma parameters.....	57
2. Differences in chemistry depending on the carrier gas.....	58

3.	Relation between plasma conditions/plasma polymer chemistry and in vitro degradation	65
4.	Effect of the coatings on vascular endothelial cell survival and growth	67
VI.	Conclusion.....	70
VII.	Acknowledgements	71
Chapitre 3. Influence de la décharge sur le dépôt de lactate d'éthyle sous argon		72
I.	Résumé.....	73
II.	Abstract.....	74
III.	Introduction	75
IV.	Methods	78
1.	Atmospheric pressure plasma conditions	78
2.	X-ray Photoelectron Spectroscopy (XPS).....	80
3.	Attenuated Total Reflectance Fourier Transformed Infrared spectroscopy (ATR-F'TIR).....	80
4.	Atomic Force Microscopy (AFM).....	80
5.	Optical Emission Spectroscopy (OES)	80
6.	Collisional-radiative (CR) model.....	81
V.	Results	83
1.	Plasma composition	83
2.	Correlation of electron temperature, electron density, and Ar metastable density in the plasma with the XPS O/C ratio in the coatings.....	85
3.	Coating properties	89
VI.	Discussion.....	92
VII.	Conclusion.....	96
VIII.	Acknowledgements:	98
Chapitre 4. Influence d'une alimentation impulsionnelle.....		99
I.	Résumé.....	100
II.	Abstract.....	101
III.	Introduction	102
IV.	Methods	104
1.	Atmospheric pressure plasma conditions	104
2.	Spectroscopy analyses (XPS and ATR-F'TIR).....	105
3.	Atomic Force Microscopy (AFM).....	105
4.	Optical Emission Spectroscopy (OES)	105
5.	Collisional-radiative (CR) model.....	106
V.	Results	108
1.	Plasma composition	108

2.	Variation of the electron temperature and the argon metastable density with the current.....	111
3.	Coatings properties.....	114
VI.	Discussion.....	118
VII.	Conclusion.....	123
VIII.	Acknowledgements	124
	Chapitre 5. Dépôt par plasma sur des prothèses vasculaires	125
I.	Construction de réacteurs cylindriques	125
1.	Premiers essais de décharge coplanaire	125
2.	Cellules de décharge cylindriques développées	126
3.	Simulation des lignes de champs	129
II.	Changement de substrat : implications.....	137
III.	Études préliminaires : revêtement des prothèses vasculaires.....	139
1.	Dépôt de polymère plasma sur les prothèses	139
2.	Co-injection du précurseur et du principe actif.....	140
IV.	Conclusion.....	142
	Chapitre 6. Discussion générale	143
I.	Mise en contexte	144
II.	Potentiel et limites	151
1.	Du projet.....	151
2.	Des dépôts organiques par plasma à la pression atmosphérique.....	152
3.	Du réacteur cylindrique coplanaire	154
4.	D'un système à libération contrôlée de médicaments local vasculaire.....	155
III.	Conclusions et perspectives	158
	Références.....	160
	Annexes.....	178
I.	Information complémentaire au chapitre 2.....	178
II.	Article présentant le modèle collisionnel-radiatif utilisé aux chapitres 3 et 4.	185

LISTE DES TABLEAUX

Chapitre 1

TABLEAU 1 - 1. ETUDES MENEES POUR LIMITER L'HYPERPLASIE NEOINTIMALE ARTERIELLE	8
TABLEAU 1 - 2. COMPARAISON DES CARACTERISTIQUES DES PLASMAS HORS EQUILIBRE A PRESSION ATMOSPHERIQUE ET A BASSE PRESSION [79,80]	20
TABLEAU 1 - 3. DIFFÉRENTES NOTATIONS DES NIVEAUX ÉNERGÉTIQUES DE L'ARGON I MENANT À DES RAIES D'ÉMISSION ENTRE 650 ET 950 NM [97–99]	30

Chapitre 2

TABLE 2 - 1. PLASMA CONDITIONS USED FOR THE PRESENTED RESULTS.....	51
TABLE 2 - 2. NUMBER AVERAGE MOLECULAR WEIGHT (M_n), WEIGHT AVERAGE MOLECULAR WEIGHT (M_w) AND POLYDISPERSITY INDEX (PDI) OBTAINED WITH SIZE EXCLUSION CHROMATOGRAPHY. *: THE PRODUCT CAME OUT AT THE SAME TIME AS THE SOLVENT (M_n/M_w LOWER THAN THE DETECTION LIMIT	62

Chapitre 4

TABLE 4 - 1. DURATION OF THE FIRST ($T_{ON\ d1}$) AND SECOND ($T_{ON\ d2}$) DISCHARGE PEAKS. COMPARISON BETWEEN THE CALCULATED AND OBSERVED VALUES OF THE DURATION BETWEEN THE FIRST AND SECOND DISCHARGES ($T_{OFF\ 1-2}$) AND BETWEEN THE SECOND DISCHARGE AND THE FIRST ONE OF THE NEXT CYCLE ($T_{OFF\ 2-1}$) FOR ALL CONDITIONS STUDIED.....	109
---	-----

Chapitre 5

TABLEAU 5 - 1. CARACTERISATION GENERALE DES REACTEURS POUR L'OBTENTION DE DECHARGES AVEC UN FLUX DE 10 SLM D'HELIUM EN APPLIQUANT UNE TENSION SINUSOÏDALE A UNE FREQUENCE DE 20 KHZ ..	129
TABLEAU 5 - 2. VARIATION DU CHAMP ELECTRIQUE OBTENUE PAR COMSOL POUR DIFFERENTES VALEURS D'ESPACE INTERELECTRODES (g) ET DE LARGEUR D'ELECTRODES (l)	134

Chapitre 6

TABLEAU 6 - 1. COMPARAISON ENERGETIQUE DES DIFFERENTES DECHARGES D'ARGON EN PRESENCE DE LACTATE D'ETHYLE ETUDIEES DANS LES CHAPITRES 2 A 4 DE CE PROJET ET PAR NISOL ET AL.[187]	149
--	-----

LISTE DES FIGURES

Chapitre 1

FIGURE 1 - 1. STRUCTURE D'UNE ARTERE NATIVE [4].....	2
FIGURE 1 - 2. COUPE SCHEMATIQUE D'UNE ARTERE SAINTE ET D'UNE ARTERE ATTEINTE D'ATHEROSCLEROSE [6].....	3
FIGURE 1 - 3. A. SCHEMA D'UNE ANGIOPLASTIE (2) AVEC MISE EN PLACE D'UN STENT (3 ET 4) [7] ET B. SCHEMA D'UN PONTAGE ARTERIEL (ADAPTE DE [8]).....	4
FIGURE 1 - 4. REPRÉSENTATION DE L'HYPERPLASIE NÉOINTIMALE À L'ANASTOMOSE VAISSEAU NATIF-PROTHÈSE (ADAPTÉE DE [20]) A. VUE GLOBALE. B. COUPE TRANSVERSALE.....	6
FIGURE 1 - 5. ARTERE DE RAT APRES BLESSURE [9] 1. VAISSEAU NORMAL. 2. VAISSEAU DENUDE D'ENDOTHELIUM A 2 JOURS. 3. À 2 SEMAINES. 4. À 12 SEMAINES.....	7
FIGURE 1 - 6. CONCENTRATION EN PRINCIPE ACTIF DANS LE PLASMA SANGUIN EN FONCTION DU TEMPS [60] 1. LORS D'UNE ADMINISTRATION « CLASSIQUE » D'UNE MEME DOSE A INTERVALLE DE TEMPS REGULIER. 2. DANS LE CAS D'UN SYSTEME DE LIBERATION CONTROLEE AVEC UNE ADMINISTRATION EN UNE SEULE PRISE.....	11
FIGURE 1 - 7. DIFFERENTS SYSTEMES DE LIBERATION RESERVOIR [62] 1. SYSTEME TRANSDERMIQUE. 2. SYSTEME SPHERIQUE.....	12
FIGURE 1 - 8. SCHEMA D'UN SYSTEME DE MATRICE [62] 1. MEDICAMENT DISSOUS DANS LA MATRICE. 2. MEDICAMENT DISPERSE DANS LA MATRICE.....	13
FIGURE 1 - 9. MOTIFS DE DEGRADATION DES MATRICES DE POLYMERES BIODEGRADABLE [62] 1. ÉROSION DE SURFACE. 2. DÉGRADATION EN VOLUME (DITE « BULK »).....	13
FIGURE 1 - 10. MECANISME D'UNE HYDROLYSE D'ESTER.....	14
FIGURE 1 - 11. CINÉTIQUE DE LIBERATION D'ORDRE 0 [61] 1. LA CONCENTRATION DU PRINCIPE ACTIF DANS LE MILIEU EST CONSTANTE A PARTIR D'UN CERTAIN TEMPS. 2. LA QUANTITE CUMULEE DE PRINCIPE ACTIF RELARGUE VARIE LINEAIREMENT EN FONCTION DU TEMPS.....	14
FIGURE 1 - 12. DIFFERENTS PROFILS DE CINÉTIQUE DE RELARGAGE DE PA [61] A. ORDRE ZERO. B. ORDRE ZERO AVEC EFFET « BURST ». C. SYSTEME MASSIF ($T^{1/2}$). D. PREMIER ORDRE.....	15
FIGURE 1 - 13. 1. CLASSIFICATION DES PLASMAS DANS UN DIAGRAMME (T_E, N_E). [74] 2. T_E ET T_G EN FONCTION DE LA PRESSION AU SEIN D'UN PLASMA FROID. [75].....	19
FIGURE 1 - 14. DIFFERENTES ETAPES DE L'AMORÇAGE D'UNE DECHARGE A LA PRESSION ATMOSPHERIQUE [86] 1. FORMATION D'UNE AVALANCHE INITIALE. 2. PROPAGATION DE L'AVALANCHE VERS L'ANODE. 3. FORMATION D'UN STREAMER ET PROPAGATION DE L'ANODE VERS LA CATHODE. 4. FORMATION D'UN FILAMENT CONTINU DE PLASMA. 5. RISQUE DE PASSAGE A L'ARC.....	22
FIGURE 1 - 15. PRINCIPE DE FONCTIONNEMENT D'UNE DBD [74] 1. AMORÇAGE D'UN CANAL DE DECHARGE. 2. EXTINCTION DE LA PREMIERE MICRODECHARGE ET AMORÇAGE D'UNE DEUXIEME. 3. CHANGEMENT DE POLARITE APPLIQUEE SUR LES ELECTRODES.....	23
FIGURE 1 - 16. PHOTOGRAPHIE D'UNE DECHARGE FILAMENTAIRE (TEMPS DE PAUSE D'UNE DEMI-PERIODE).....	24
FIGURE 1 - 17. PHOTOGRAPHIE D'UNE DECHARGE HOMOGENE (TEMPS DE PAUSE D'UNE DEMI-PERIODE) ..	24
FIGURE 1 - 18. ZONES CARACTERISTIQUES D'UNE DECHARGE LUMINESCENTE [74].....	25
FIGURE 1 - 19. SCHEMA EQUIVALENT D'UNE CELLULE DE DECHARGE (ADAPTE DE [74]).....	25
FIGURE 1 - 20. OSCILLOGRAMME DE DECHARGES 1. HOMOGENE DANS L'He A 20 KHZ ET 2. FILAMENTAIRE DANS L'He + 2 % N ₂ A 10 KHZ.....	27
FIGURE 1 - 21. NIVEAUX D'ENERGIE ATOMIQUES ET MOLECULAIRES ET LEURS ENERGIES CARACTERISTIQUES : NIVEAUX ELECTRONIQUES (A GAUCHE), VIBRATIONNELS (AU CENTRE) ET ROTATIONNELS (A DROITE) [95].....	27
FIGURE 1 - 22. SPECTRE D'EMISSION CARACTERISTIQUE D'UN PLASMA D'ARGON DE 650 A 950 NM.....	29
FIGURE 1 - 23. DIAGRAMME D'ÉNERGIE DE L'ARGON I ACCOMPAGNÉ DES LONGUEURS D'ONDE (EN NM) ASSOCIÉES AUX PRINCIPALES TRANSITIONS ENTRE LES NIVEAUX 3P ³ 4P ET 3P ³ 4S OBSERVÉES PAR OES.....	29
FIGURE 1 - 24. DIFFERENTES CONFIGURATIONS PLAN-PLAN DE DBD [74].....	33
FIGURE 1 - 25. CONFIGURATION COPLANAIRE D'UNE DBD.....	33
FIGURE 1 - 26. CONFIGURATIONS CYLINDRIQUES D'UNE DBD. 1. GÉOMÉTRIE AVEC ÉLECTRODE CENTRALE. [74] 2. GÉOMÉTRIE AVEC DEUX ÉLECTRODES ENROULÉES À L'EXTÉRIEUR DU TUBE. [113].....	34
FIGURE 1 - 27. REPRESENTATION DE SYSTEMES A LIBERATION CONTROLEE DE MEDICAMENTS MULTICOUCHES. 1. EN TROIS ETAPES : A. DEPOT D'UNE SOUS-COUCHE DE POLYMERE PLASMA, B. INCORPORATION DU PRINCIPE ACTIF PAR EVAPORATION DE SOLVANT ET C. DEPOT D'UNE COUCHE DE POLYMERE PLASMA POREUX D'ÉPAISSEUR AJUSTABLE. [142] 2. EN CINQ ETAPES : DEPOT D'UNE SOUS-	

COUCHE HYDROPHILE, INCORPORATION DU PA PAR EVAPORATION DE SOLVANT, DEPOTS DE 3 COUCHES VISANT A RESPECTIVEMENT PROTEGER LE PA, FIXER LE RELARGAGE ET REGLER L'INTERACTION SURFACE/CELLULES.[143].....	36
FIGURE 1 - 28. CONCEPT DU PROJET	38
FIGURE 1 - 29. LE REACTEUR DBD. 1. PHOTOGRAPHIE DU REACTEUR DLPA2 OUVERT. 2. PRINCIPE DU DEPOT DE POLYMERE PLASMA.....	40
FIGURE 1 - 30. FORMULE SEMI-DEVELOPPEE 1. DU LACTATE D'ETHYLE ET 2. DE L'ACIDE POLYLACTIQUE. ..	42
FIGURE 1 - 31. STRUCTURE CHIMIQUE DU MESYLATE D'IMATINIB	43
FIGURE 1 - 32. SCHEMA ELECTRIQUE DE L'ALIMENTATION SINUSOÏDALE BASSE FREQUENCE.....	44
FIGURE 1 - 33. SCHEMA ELECTRIQUE DU SYSTEME AVEC L'ALIMENTATION SINUSOÏDALE RADIOFREQUENCE	45
FIGURE 1 - 34. SCHEMA ELECTRIQUE DU SYSTEME AVEC L'ALIMENTATION IMPULSIONNELLE	46

Chapitre 2

FIGURE 2 - 1. GRAPHICAL ABSTRACT.....	49
FIGURE 2 - 2. AVERAGE DEPOSITION RATES DEPENDING ON THE POWER INPUT AND THE CARRIER GAS UTILIZED (STANDARD DEVIATION CALCULATED WITH SIX COATINGS FOR EACH CONDITION)	57
FIGURE 2 - 3. AFM 10X10 μm^2 IMAGES OF A. EL-N ₂ PP 1, B. EL-N ₂ PP 2, C. EL-Ar PP 1, AND D. EL-Ar PP 2 ALL ACQUIRED AT THE ENTRANCE OF THE PLASMA ZONE	58
FIGURE 2 - 4. XPS ANALYSES OF PP LAYERS SYNTHESIZED UNDER N ₂ . A. EL-N ₂ PP 1 - 0.5 W.cm ⁻² SURVEY ANALYSES; B. EL-N ₂ PP 1 C 1S HIGH RESOLUTION ANALYSES; C. EL-N ₂ PP 2 - 2.1 W.cm ⁻² SURVEY ANALYSES; D. EL-N ₂ PP 2 C 1S HIGH RESOLUTION ANALYSES.....	59
FIGURE 2 - 5. O/C RATIO FOR LAYERS DEPOSITED UNDER NITROGEN AS A FUNCTION OF THE ENERGY TO WHICH THE MOLECULES ARE SUBMITTED	60
FIGURE 2 - 6. TYPICAL INFRARED SPECTRA OF PLASMA POLYMER LAYERS EL-Ar PP 2 (BLUE CURVE), AND EL-N ₂ PP 2 (RED CURVE) ALONG WITH THE ETHYL LACTATE SPECTRUM (GRAY CURVE) TO BE CORRELATED WITH ITS CHEMICAL FORMULA (TOP LEFT).....	61
FIGURE 2 - 7. EVOLUTION OF THE CARBONYL PEAK WAVENUMBER OBSERVED IN IR AS A FUNCTION OF THE ENERGY AT THE ANALYSIS POSITION ON THE NITROGEN COATINGS.....	62
FIGURE 2 - 8. XPS ANALYSES OF PP LAYERS SYNTHESIZED UNDER Ar. A. EL-Ar PP 1 - 0.15 W.cm ⁻² SURVEY ANALYSES; B. EL-Ar PP 1 C 1S HIGH RESOLUTION ANALYSES; C. EL-Ar PP 2 - 0.25 W.cm ⁻² SURVEY ANALYSES; D. EL-Ar PP 2 C 1S HIGH RESOLUTION ANALYSES.....	63
FIGURE 2 - 9. O/C RATIO FOR LAYERS DEPOSITED UNDER ARGON AS A FUNCTION OF THE ENERGY TO WHICH THE MOLECULES ARE SUBMITTED	64
FIGURE 2 - 10. DEGRADATION STUDY OF POLYMER PLASMA LAYERS A. EL-N ₂ PP 1; B. EL-N ₂ PP 2; C. EL-Ar PP 1; D. EL-Ar PP 2. THE RELATIVE THICKNESS COMPARED TO T=0 IS PLOTTED FOR DIFFERENT POSITIONS (0=ENTRANCE OF CARRIER GAS IN THE PLASMA ZONE; 3=EXIT) AS A FUNCTION OF THE TIME SPENT IN PBS.....	67
FIGURE 2 - 11. TOP PART: FLUORESCENCE MICROGRAPHS OF HSVECS AFTER THREE DAYS OF CULTURE IN PRESENCE OF SOLUBLE COMPOUNDS FROM PP LAYERS. CALCEIN AM LABELED THE LIVE CELLS (GREEN), PROPIDIUM IODIDE STAINED DEAD CELLS (RED) AND HOECHST MARKED THE NUCLEI (BLUE). A. POSITIVE CONTROL (1 % FBS); B. NEGATIVE CONTROL (EBM); C. EL-N ₂ PP 1; D. EL-N ₂ PP 2; E. EL-Ar PP 1; F. EL-Ar PP 2. BOTTOM PART: CORRESPONDING CELL DENSITIES AFTER 3 DAYS OF EXPANSION FROM A SEEDING DENSITY OF 5 x 10 ³ CELLS.CM ⁻² QUANTIFIED BY IMAGE ANALYSIS. THE DATA REPRESENT THE MEAN \pm SEM OF N = 3 INDEPENDENT VEIN DONORS.....	69

Chapitre 3

FIGURE 3 - 1. ARGON ENERGY DIAGRAM ALONG WITH THE 4P-TO-4S TRANSITIONS OBSERVED BY OPTICALEMISSION SPECTROSCOPY. ALL WAVELENGTHS ARE IN NM.	83
FIGURE 3 - 2. A. VOLTAGE-CURRENT CURVE OF AN ARGON-250 PPM ETHYL LACTATE DISCHARGE GENERATED USING A 35 KHZ SIGNAL, WITH 1 MM GAP; B. TIME RESOLVED SPECTRA OF THE CORRESPONDING DISCHARGE ANALYZED BY OES WITH THE PEAK ATTRIBUTIONS.	84
FIGURE 3 - 3. INFLUENCE OF THE FREQUENCY/POWER INPUT IN AN Ar-EL PLASMA (1 MM GAP, 250 PPM) AND COATING CHEMISTRY. A. EVOLUTION OF THE ELECTRON TEMPERATURE, THE NUMBER DENSITY OF Ar METASTABLE ATOMS (BOTH EXTRACTED FROM THE COMPARISON BETWEEN MEASURED AND SIMULATED EMISSION INTENSITIES) AND THE ELECTRON DENSITY (CALCULATED THROUGH THE INTEGRATION OF THE DISCHARGE CURRENT PEAK); B. EVOLUTION OF THE OXYGEN/CARBON RATIO AT THE CORRESPONDING	

COATING SURFACE (OBTAINED FROM XPS) AS A FUNCTION OF THE ENERGY SUBMITTED TO THE MOLECULES.	85
FIGURE 3 - 4. INFLUENCE OF THE PRECURSOR PROPORTIONS ON THE PLASMA (1 MM GAP, 35 KHZ, 2 KV, 0.15 W.CM ⁻²) AND COATING CHEMISTRY. A. EVOLUTION OF THE ELECTRON TEMPERATURE, THE NUMBER DENSITY OF AR METASTABLE ATOMS (BOTH EXTRACTED FROM THE COMPARISON BETWEEN MEASURED AND SIMULATED EMISSION INTENSITIES) AND THE ELECTRON DENSITY (CALCULATED THROUGH THE INTEGRATION OF THE DISCHARGE CURRENT PEAK); B. EVOLUTION OF THE OXYGEN/CARBON RATIO AT THE CORRESPONDING COATING SURFACE (OBTAINED FROM XPS) AS A FUNCTION OF THE ENERGY SUBMITTED TO THE MOLECULES.....	86
FIGURE 3 - 5. INFLUENCE OF THE INTERELECTRODE GAS GAP IN THE AR-EL PLASMA (35 KHZ) AND COATING CHEMISTRY. A. EVOLUTION OF THE ELECTRON TEMPERATURE, THE NUMBER DENSITY OF AR METASTABLE ATOMS (BOTH EXTRACTED FROM THE COMPARISON BETWEEN MEASURED AND SIMULATED EMISSION INTENSITIES) AND THE ELECTRON DENSITY (CALCULATED THROUGH THE INTEGRATION OF THE DISCHARGE CURRENT PEAK); B. EVOLUTION OF THE OXYGEN/CARBON RATIO AT THE CORRESPONDING COATING SURFACE (OBTAINED FROM XPS) AS A FUNCTION OF THE ENERGY SUBMITTED TO THE MOLECULES.	87
FIGURE 3 - 6. A. COMPARISON OF THE ARGON-ETHYL LACTATE DISCHARGE (250 PPM, 1 MM, 35 KHZ, 2 KV 0.15 W.CM ⁻²) AND AN ARGON-AMMONIA DISCHARGE (200 PPM, 1 MM, 35 KHZ, 2 KV, 0.15 W.CM ⁻²); B. EVOLUTION OF THE ELECTRON BEHAVIOR (TRANSLATED BY ELECTRON TEMPERATURE * ELECTRON DENSITY) ALONG WITH THE ARGON METASTABLE LEVELS POPULATION WITH ALL CONDITIONS.	88
FIGURE 3 - 7. AFM ANALYSES OF THE ARGON-ETHYL LACTATE COATING SYNTHESIZED AT 35 KHZ AND 0.15 W.CM ⁻² , USING 1 MM (A, B, AND C) AND 2 MM (G, H, AND I) GAPS AND THE COATING SYNTHESIZED AT 150 KHZ, 0.8 W.CM ⁻² , WITH A 1 MM (D, E, AND F) GAP, DEPENDING ON THE POSITION ALONG THE GAS FLOW	89
FIGURE 3 - 8. COMPARISON OF THE INFRARED SPECTRA COATINGS MADE AT 35 KHZ WITH 1 AND 2 MM GAP AND AT 150 KHZ WITH 1 MM GAP.	90

Chapitre 4

FIGURE 4 - 1. VOLTAGE-CURRENT CURVES OF ARGON-ETHYL LACTATE DISCHARGES GENERATED USING 1 MM GAP AND A 10 KHZ SQUARE PULSED VOLTAGE AND DUTY CYCLES OF A) 50 % AND B) 1 %. THE CURRENT PLOTTED (IN RED) IS THE CALCULATED DISCHARGE CURRENT AND THE OES GATE (IN BLUE) CORRESPONDS TO THE EXPOSURE TIME OF THE CAMERA LINKED TO THE SPECTROPHOTOMETER. OF NOTE, AMONG THE TWO PEAKS THAT COULD BE OBSERVED, ONLY THE LARGER ONE CORRESPONDS TO THE EXPOSURE TIME OF THE CAMERA.	108
FIGURE 4 - 2. TIME RESOLVED SPECTRA OF ARGON DISCHARGES ANALYZED BY OES. SPECTRA TAKEN DURING THE DEPOSITION OF A) EL-PP-PULSE-10 KHZ-50 % DC WITH THE PEAK ATTRIBUTIONS AND B) EL-PP-PULSE-10 KHZ-1 % DC.	110
FIGURE 4 - 3. CORRELATION OF THE ELECTRON TEMPERATURE (BLUE TRIANGLES) AND ARGON METASTABLE DENSITY (BLACK CIRCLES) WITH THE DISCHARGE CURRENT PEAK (RED CURVE) USING A 2 KV _{pp} SINUS VOLTAGE (BLACK CURVE) AT 35 KHZ USING A 1 MM GAP. THE TOTAL INTENSITY GATHERED BY THE SPECTROPHOTOMETER IS PLOTTED IN THE BACKGROUND IN GREEN. A) POSITIVE HALF CYCLE AND B) NEGATIVE HALF CYCLE OF THE SAME DISCHARGE.....	111
FIGURE 4 - 4. CORRELATION OF THE ELECTRON TEMPERATURE (BLUE TRIANGLES) AND ARGON METASTABLE DENSITY (BLACK CIRCLES) WITH THE DISCHARGE CURRENT PEAK (RED CURVE) FOR A PULSED DISCHARGE POWERED BY A 2 KV VOLTAGE (BLACK CURVE) AT 10 KHZ WITH A 50 % DUTY CYCLE USING A 1 MM GAP. THE TOTAL INTENSITY GATHERED BY THE SPECTROPHOTOMETER IS PLOTTED IN THE BACKGROUND IN GREEN. A) POSITIVE HALF CYCLE AND B) NEGATIVE HALF CYCLE OF THE SAME DISCHARGE.	112
FIGURE 4 - 5. CORRELATION OF THE ELECTRON TEMPERATURE (BLUE TRIANGLES) AND ARGON METASTABLE DENSITY (BLACK CIRCLES) WITH THE DISCHARGE CURRENT PEAK (RED CURVE) FOR A PULSED DISCHARGE POWERED BY A 2 KV VOLTAGE (BLACK CURVE) AT 10 KHZ WITH A 1 % DUTY CYCLE USING A 1 MM GAP. THE TOTAL INTENSITY GATHERED BY THE SPECTROPHOTOMETER IS PLOTTED IN THE BACKGROUND IN GREEN.	113
FIGURE 4 - 6. CORRELATION OF THE ELECTRON TEMPERATURE (BLUE TRIANGLES) AND ARGON METASTABLE DENSITY (BLACK ROUNDS) WITH THE DISCHARGE CURRENT PEAK (RED CURVE) FOR A PULSED DISCHARGE POWERED BY A 2 KV VOLTAGE (BLACK CURVE) AT 10 KHZ WITH A 1 % DUTY CYCLE USING A 2 MM GAP. THE TOTAL INTENSITY GATHERED BY THE SPECTROPHOTOMETER IS PLOTTED IN THE BACKGROUND IN GREEN.	114

FIGURE 4 - 7. AFM IMAGES OF COATINGS MADE AT A 1 MM GAP, WITH A 35 KHz SINUS EXCITATION MODE AND A SQUARED PULSED SIGNAL AT 10 KHz AND DUTY CYCLES OF 50 % AND 1 % DEPENDING ON THE POSITION ALONG THE GAS FLOW.....	115
FIGURE 4 - 8. AFM IMAGES OF COATINGS MADE AT A 2 MM GAP, WITH A SQUARED PULSED SIGNAL AT 10 KHz AND DUTY CYCLES OF 1 %, 10 %, AND 50 % DEPENDING ON THE POSITION ALONG THE GAS FLOW.....	116
FIGURE 4 - 9. % OXYGEN / % CARBON CONTENT RATIO OBTAINED FROM XPS ANALYSES OF THE DIFFERENT COATINGS MADE WITH A 35 KHz SINEWAVE POWER SUPPLY AND 10 KHz SQUARED PULSE POWER SUPPLY AT VARIOUS DUTY CYCLES AS A FUNCTION OF THE ENERGY AVAILABLE IN THE DISCHARGE.....	117

Chapitre 5

FIGURE 5 - 1. REACTEURS DBD A. TUBULAIRE AVEC DEUX JEUX D'ELECTRODES EN CERCLANT LE DIELECTRIQUE CYLINDRIQUE ET B. COPLANAIRE PLAN AVEC UN JEU D'ELECTRODES.....	125
FIGURE 5 - 2. PHOTOGRAPHIES DE DECHARGES EN CONFIGURATION COPLANAIRE (500 Mbar, 4 kV, 1 kHz) DANS 1. L'HELIUM ET 2. L'ARGON.....	125
FIGURE 5 - 3. REACTEUR CYLINDRIQUE « PAPILLON ». A. CELLULE DE DECHARGE AVANT ISOLATION. DECHARGE OBTENUE DANS L'HELIUM B. VUE DE PROFIL ET C. VUE FACE A LA SORTIE DE GAZ.....	127
FIGURE 5 - 4. REACTEUR CYLINDRIQUE « LIBELLULE ». A. CELLULE DE DECHARGE APRES ISOLATION. DECHARGE OBTENUE DANS L'HELIUM B. VUE DE PROFIL ET C. VUE FACE A LA SORTIE DE GAZ.....	128
FIGURE 5 - 5. REACTEUR CYLINDRIQUE « ADN ». A. CELLULE DE DECHARGE AVANT ISOLATION. DECHARGE OBTENUE DANS L'HELIUM B. VUE DE PROFIL ET C. VUE FACE A LA SORTIE DE GAZ.....	128
FIGURE 5 - 6. DISTRIBUTION DU CHAMP ELECTRIQUE (10^6 V/m) DETERMINE AVEC COMSOL AVEC DES ESPACES INTERELECTRODES g DE 1 mm ET DES LARGEURS D'ELECTRODE l DE 1 cm. A. DANS LE CAS D'UNE CONFIGURATION COPLANAIRE ET B. DANS LE CAS D'UNE CONFIGURATION PLAN-PAN CLASSIQUE.....	130
FIGURE 5 - 7. ÉVOLUTION DU CHAMP ELECTRIQUE (EN V.M ⁻¹) EN FONCTION DE L'ESPACE INTERELECTRODES (g EN mm) ET DE LA LARGEUR DES ELECTRODES (l EN mm).....	131
FIGURE 5 - 8. A. SCHEMA D'UNE TRANCHE D'UNE CONFIGURATION CYLINDRIQUE A 3 JEUX D'ELECTRODES CONTENANT UN SUBSTRAT EN PTFE. B. DISTRIBUTION DU CHAMP ELECTRIQUE (V.M ⁻¹) ANALYSEE PAR SYMETRIE POUR DES LARGEURS D'ELECTRODES ET DES GAPS DE 3 mm.....	132
FIGURE 5 - 9. DISTRIBUTION DU CHAMP ELECTRIQUE D'UNE CONFIGURATION CYLINDRIQUE AVEC DES LARGEURS D'ELECTRODES ET DES GAPS DE 1 mm. A. VUE EN TRANCHE ET B. VUE LINEAIRE DES AXES C, S ET D REPRESENTANT RESPECTIVEMENT LE CENTRE DU REACTEUR, LA SURFACE DU PTFE ET L'INTERFACE PTFE-DIELECTRIQUE.....	133
FIGURE 5 - 10. ÉVOLUTION SPATIALE DU CHAMP ELECTRIQUE EN FONCTION DE L'ESPACE INTERELECTRODES (g EN mm) ET DE LA LARGEUR DES ELECTRODES (l EN mm) OBSERVEE EN TRANCHE (COLONNE DE GAUCHE) ET SUR LES AXES S ET C REPRESENTANT RESPECTIVEMENT LA SURFACE DU PTFE ET LE CENTRE DU REACTEUR (COLONNE DU MILIEU). LA COLONNE DE DROITE PRESENTE LA VARIATION DU POTENTIEL CORRESPONDANT VUE EN TRANCHE.....	135
FIGURE 5 - 11. MODIFICATION D'UNE PLATEFORME POREUSE PAR PLASMA POUR DU RELARGAGE DE MEDICAMENTS CONTROLE. A. PLATEFORME POREUSE. B. CHARGEMENT DU MEDICAMENT DANS LES PORES. C. DEPOSITION DU POLYMERE PLASMA. D. RELARGAGE DU MEDICAMENT AU TRAVERS DES PORES.[217]....	137
FIGURE 5 - 12. PRINCIPE DU DEPOT SUR UNE PROTHESE VASCULAIRE AVEC LE REACTEUR « ADN » ($g = 3$ mm, $l = 3$ mm).....	139
FIGURE 5 - 13. SPECTRES INFRAROUGE D'UNE PROTHESE EN PTFE NON TRAITEE, APRES DEPOT DE LACTATE D'ETHYLE ET APRES DEPOT D'UNE SOLUTION DE 2 MG.ML ⁻¹ D'IMATINIB DANS DU LACTATE D'ETHYLE.....	140
FIGURE 5 - 14. PRINCIPE DU DEPOT DU SYSTEME A LIBERATION CONTROLEE DE MEDICAMENT PAR CO-INJECTION DANS LE REACTEUR CYLINDRIQUE.....	140
FIGURE 5 - 15. SPECTRES INFRAROUGE DU LACTATE D'ETHYLE, DU MESYLATE D'IMATINIB ET D'UNE SOLUTION DE 2 MG.ML ⁻¹ D'IMATINIB DANS DU LACTATE D'ETHYLE.....	141

LISTE DES SYMBOLES

α : degré d'ionisation

ϵ_r : permittivité relative par rapport au vide

λ : longueur d'onde

A_{ij} : coefficient d'Einstein d'émission spontanée

c : célérité de la lumière

C : condensateur

g : espace interélectrodes (*i.e.* gap)

G : impédance

h : constante de Planck

I : intensité

l : largeur d'électrode

L : inductance

n : densité d'espèces

Q : charge

R : résistance

T : température

V : tension

LISTE DES ABRÉVIATIONS ET DES SIGLES

ADME : absorption, distribution, métabolisme et excrétion

AFM : microscope à force atomique

ATR-FTIR : spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier associée à un module de réflexion totale atténuée

CCD : charge coupled device (dispositif à transfert de charge)

CE : cellules endothéliales

CML : cellules musculaires lisses

CR : (modèle) collisionnel-radiatif

DBD : décharge à barrière diélectrique

DI : déionisée

EBM : endothelial basal medium

EL : lactate d'éthyle

FBS : fetal bovine serum

GBF : générateur basse fréquence

MALDI-TOF MS : spectromètre de masse couplant une source d'ionisation laser assistée par une matrice et un analyseur à temps de vol

MEB : microscopie électronique à balayage

OES : spectroscopie d'émission optique

PA : principe actif

PBS : phosphate buffer saline (solution tampon de sels phosphatés)

PP : polymère plasma

SEC : chromatographie d'exclusion stérique

XPS : spectroscopie photoélectronique à rayons X

REMERCIEMENTS

Au terme de ces quatre années, je tiens tout particulièrement à remercier mes directeurs de thèse. Je le sais depuis longtemps mais je peux le confirmer avec le recul : je n'aurais pas pu tomber mieux. L'un comme l'autre, je vous remercie pour votre confiance, votre passion, votre gentillesse, votre disponibilité, vos conseils et par-dessus tout, pour votre bienveillance à mon égard.

Gaétan, c'est toi qui m'a donné l'opportunité de faire cette thèse, en codirection avec Toulouse et de travailler sur un sujet qui m'a passionnée quasi-instantanément malgré qu'une grande partie m'était à l'origine complètement obscure (le plasma... est-ce bien la petite boule remplie d'éclairs ?). Tu m'as accueillie à bras ouverts dès mon premier pas sur le sol enneigé québécois. Puis, malgré nos petits problèmes de communication initiaux (quelle idée de me souhaiter la bienvenue un mois après mon arrivée...), ta gentillesse incommensurable a rapidement montré le bout de son nez. Tu as été mon « papa » du Québec. Au moindre problème, je savais que je pouvais venir te voir et que tu ferais tout ce qui était en ton pouvoir pour le faire disparaître, qu'il s'agisse d'une manip qui ne fonctionne pas, de la rédaction qui n'avance pas ou d'un coup de blues d'expat'. Je me suis plus d'une fois effondrée en larmes dans ton bureau sans qu'il n'y ait de gêne entre nous, juste pour vider le trop plein d'émotions (dédicace à la semaine pré-prédoc). Grâce à ta belle personnalité et à ton expérience scientifique, tu as une manière admirable de diriger ton groupe et tes étudiants et il est très agréable de travailler avec toi. Merci donc Gaétan, je suis très contente et fière de t'avoir eu comme directeur de thèse.

Nicolas, tu es la première personne que j'ai rencontré dans le cadre de ce projet, autour d'un café place Wilson. J'étais nerveuse mais je me suis instantanément calmée dès que tu as commencé à parler, comment faire autrement, tu dégageais la gentillesse. Par la suite, tu m'as fait visiter le lab, puis tu m'as enseigné une partie de ce que tu savais des plasmas car je portais tout de même de « euh... c'est quoi un plasma ? ». Merci pour ta patience et ta capacité à vulgariser pour la pauvre chimiste que j'étais. J'ai adoré le temps passé ensemble à manipuler : pour m'apprendre au début, puis quand tu sautais sur l'occasion de venir m'aider pour sortir un peu de ta paperasse. J'ai aussi pu apprécier tes efforts pour amener une cohésion au sein de notre groupe, ce qui m'a donné la chance d'apprendre à connaître tout le monde et qui a facilité les échanges au sein du laboratoire. Ton départ en Chine a marqué un grand changement au laboratoire comme dans ta vie. Je voudrais donc te dire un grand merci, d'une

part pour avoir continué à être présent à distance lorsque j'en avais besoin, mais surtout pour être venu assister à ma soutenance en personne. Je sais que cela n'a pas été facile, que tu as dû faire des compromis et que j'ai un peu joué sur ton côté sensible pour te convaincre de venir. Je ne le regrette pas car je n'imaginai pas ce jour sans toi en face de moi, en train de m'encourager à chaque mot prononcé. Merci Nico.

Je remercie ensuite les membres de mon jury : René Gaudreault, Pierre-Luc Girard-Lauriault et Kremena Makasheva pour avoir accepté d'évaluer ma thèse, pour vos commentaires et pour m'avoir accompagnée le jour de ma soutenance. Merci aussi à Houshang Alamdari pour avoir accepté de présider ce jury.

Par la suite je tiens à remercier mes collaborateurs montréalais : Edouard et Antoine du groupe de physique des plasmas à l'UdeM. Un grand merci à Luc en particulier pour ses commentaires de qualité et sa patience à essayer de m'expliquer la physique de la décharge.

Cette thèse ne serait pas ce qu'elle est aujourd'hui sans l'implication de nombreuses personnes qui ont tous joué un rôle à part entière.

J'en profite donc pour dire un grand merci à toute l'équipe du Laplace : Cédric pour les petits coups de mains mécaniques et l'entraînement à la course, les Benoits, pour votre aide précieuse et pour les discussions autour de cafés et sucreries pendant mes nombreuses heures au profilomètre. Merci à toute la gang de MPP : Richard pour la bonne humeur et les soirées barbecue, Simon, qui est arrivé en même temps que moi, pour l'enthousiasme et l'amour de la science, Patrice pour ton sourire, ton énergie et pour la génération spontanée de PSE2014, Kremena pour les bons conseils, Frédéric pour ton aide mécanique et les discussions « aviation », et Hubert pour les petites anecdotes sur le carnaval québécois. Un merci particulier à mes co-auteurs : Antoine, pour ta patience, tes cours d'électricité et pour m'avoir donné une chance, et Nicolas (Naudé), pour ton aide au jour le jour à Toulouse comme à Québec, ton humour, la presque-retendue de ton désespoir face à mes gaffes électriques, mais surtout pour ta confiance.

Je remercie ensuite tous ceux avec qui j'ai pu partager mon bureau, un repas ou juste des bons moments : Raph, pour tes conversations uni-sens avec ton réacteur/ordinateur qui apportaient de la vie autour de toi, Laurent, pour ton grain de folie en soirée, Jonathan, pour avoir motivé les gens à sortir, les MDCE (Guillaume, Simon et Cédric) pour avoir animé les repas, Mathias, pour tes histoires improbables, Inès, pour ta gentillesse incommensurable et

ton soucis des autres, Lucie, pour nos petites discussions du midi et les activités sympas et Xi, pour ton (sou)rire communicatif. Un merci tout particulier va à Mélisa et Anja, sans qui les courses du midi/cours d'allemand n'auraient pas eu autant de charme. Je suis heureuse que nous ayons pu garder contact après vos départs respectifs. Merci aussi à Xav, qui ne pouvait plus se passer de moi puisqu'il m'a suivie jusqu'au Québec (-p), pour ton humour qui a vraiment transformé le labo, tes conseils microscopiques, ta vision de la vie et les bons moments passés. Et finalement, moi aussi, je t'ai gardé pour la fin : merci mon Jaco, pour tout, depuis mon premier jour où tu m'as accueillie jusqu'à l'avant-dernier où tu m'as préparée comme personne d'autres ne l'aurait fait. Tu as été une belle découverte et je suis bien heureuse et chanceuse de t'avoir encore à proximité mon ami.

J'en viens à présent à remercier mon équipe du LIS.

Merci tout d'abord à Andrée-Anne, pour ton aide précieuse à la moindre demande et les discussions du midi quand tu te joins à nous, à Pascale, pour tes conseils avisés, ta sociabilité contagieuse, ton humour et ta confiance qui veut tant dire, et enfin à Stéphane pour tes nombreuses assistances à réacteur en danger, tes explications physiques et nos discussions pendant les pauses café. Merci aussi à Lucie, même si tu ne fais techniquement pas partie du LIS, tu as toujours été là pareil : j'apprécie beaucoup ta compagnie, nos discussions et je souris toujours en me rappelant le temps où on allait danser tous ensemble. En tout cas mes amis, sachez-le, sans vous, ce lab ne survivrait pas un mois et ce sous-sol serait un bien triste environnement de travail.

Merci aussi à tous les « vieux » qui sont passés par le LIS dès mes débuts et qui ont su me faire partager leur acquis et avec qui j'ai pu passer de très beaux moments au lab comme en dehors. En particulier : merci à Marie, pour nos belles discussions sur les plages de Nouvelle Écosse et depuis, à Gad, pour tes conseils vasculaires, ton esprit critique et tellement plus, à Julien, pour ton input plasma, ta bonne humeur permanente et pour m'avoir fait découvrir le bateau de nuit, à Stéphanie pour ta gentillesse et ta douceur et à Ibrahim, mon roomie de bureau, pour les bons moments passés ensemble du temps des « mentors » et depuis. Merci aussi aux plus jeunes mais pas si loin derrière : Laurence, pour ton énergie et tes talents pour rassembler les troupes, Ivan, pour ta petite touche espagnole qui fait du bien et nos discussions, et enfin Caro... Encore une belle découverte : d'abord collègue puis partenaire de danse, coloc et maintenant amie... Tu nous manques de ce côté de l'Atlantique, reviens-nous vite ! Merci ensuite à tous les autres : Nawel, Souhaila, Amna, Saeideh, Simon, Natalia... Une mention spéciale à mon stagiaire Maximilian à qui je dois beaucoup.

Mais comme chez nous un lab, c'est une entité mais c'est aussi un lieu de travail : un grand merci à tous les étudiants, professeurs et professionnel de recherche de HSFA et de l'université. Je ne les nommerai pas tous car ils sont bien nombreux et c'est ce qui fait de cet endroit une place agréable où travailler. En voici quand même quelques-uns de HSFA avec qui j'ai pu partager des bons moments au labo, en congrès ou en soirée : Francesco, Dimitria, Carolina, Sergio (x2), Linda, Megan, Caroline, Éléonore, Samira, Jad, JF... et ceux qui sont loin là-bas, à l'uni, mais avec qui il est toujours agréable de prendre une bière : Geoffroy, Ramzi, Simon, Jean-François... et Maria ! Je remercie quand même tout particulièrement Vanessa, pour ta bonne humeur communicative, ta façon de raconter les histoires (as-tu songé au théâtre ?) et surtout pour nos quelques moments en tête à tête que j'apprécie beaucoup. Merci aussi à Ludivine, pour les longues discussions sur nos peines d'amour et les soirées entières à danser. En espérant que tu reviendras par ici un de ces jours... Merci à Dani, mon cher président, pour ton dynamisme et ta confiance.

Le travail c'est important, mais les amis c'est la vie...

Un énorme merci à Milie et Drey nou car sans tous nos délires perchés, la vie à Québec aurait été bien moi l'fun. Dans la joie comme dans les peines, vous êtes toujours là les poulettes, et ça c'est top ! Un merci aussi aux latinos pour les spanish meetup d'abord mais surtout pour votre amitié : Martin et Christian.

Puis ce n'est pas parce que je suis de l'autre côté de l'océan que je vous oublie. Merci à mes amies depuis si longtemps qu'il vaut mieux ne plus compter : Agathe, ma sœur de cœur, la gentillesse incarnée et Camille, depuis le CE2 ! Du temps de la polaire orange... Tant de beaux moments partagés, et malgré tout ce temps et l'éloignement géographique, il est toujours aussi facile et agréable de passer une après-midi avec vous.

Amé, ma chérie, je suis tellement heureuse que tu sois dans ma vie, je te souhaite tout plein de bonheur à toi et à ta belle famille. J'espère rencontrer Anaëlle très bientôt.

Mama, ma mariée préférée, une chance pour moi que tu sois « si proche », je n'ose pas imaginer ma vie sans ta petite dose d'idiotie.

Merci aussi à mes quasi-familles : Cathy Malpass et Cathy Chéron et les Camus, pour votre présence et votre soutien durant toutes ces années. Une mention spéciale pour beau-papa : merci de partager ta joie et ta bonne humeur avec nous tous à chaque jour, tu rends la vie bien facile.

Et un grand merci à ma famille. Que ce soit à Toulouse, à Vannes ou à Paris. Un merci spécial à mon cousin Vincent qui m'aura hébergé à de nombreux meetings à Montréal (je sais que mon chef te remercie aussi beaucoup pour lui avoir fait économiser des remboursements d'hôtel...), et de mon côté, c'était vraiment super de pouvoir passer plus de temps avec toi en un an que jamais auparavant (ben oui, TLS-Paris, c'est tellement loin...). Merci à mes grands-parents qui m'ont toujours supporté et fait savoir qu'ils étaient fiers de moi. Merci à mon frère pour ses explications et conseils de geek quand j'en ai besoin. Merci à mon papa pour son soutien tout au long de ces années, ses conseils et ses discussions sur ma recherche qui me permettent de remettre mon sujet en perspective. Et enfin, merci Maman pour tout. Pour ton amour inconditionnel que tu as su me montrer chaque jour, pour m'avoir toujours poussé à me battre pour faire ce que j'avais envie de faire, à aller où j'avais envie d'aller et surtout à continuer de venir me visiter partout où je m'expatrie, même quand c'est à l'autre bout du monde.

Pour finir, merci à Seb, pour avoir toujours été là depuis le premier jour, pour te moquer de moi quand je suis trop française, pour ta capacité à m'apaiser instantanément dès que tu rentres dans la pièce quelle que soit la situation. Tu sais mieux que moi ce dont j'ai besoin quand ça va bien et quand ça va moins bien. Je remercie aussi ton amour des voyages qui va nous permettre de nous faire tellement de beaux souvenirs. Je ne sais pas ce que l'avenir nous réserve, mais si tu restes toi, je sais que tout ira bien.

AVANT-PROPOS

De nos jours, les maladies cardiovasculaires sont l'une des principales causes de décès dans le monde, engendrant la mort de 17 millions de personnes par an. Pour environ 1,5 million de patients, la meilleure solution parmi celles utilisées actuellement est d'utiliser un substitut vasculaire pour remplacer un vaisseau sanguin obstrué. Cependant, la pose de prothèses synthétiques entraîne encore aujourd'hui de nombreuses complications, en particulier pour les vaisseaux de diamètre inférieur à 6 mm. En effet, moins de 25 % des remplacements vasculaires des membres inférieurs remplissent encore leur fonction 3 ans après l'implantation, ce qui représente un des plus grands défis de la chirurgie vasculaire actuelle. L'une des principales complications observées implique l'épaississement de la paroi artérielle due à la prolifération de cellules sur la surface interne du vaisseau. Différentes stratégies sont actuellement étudiées pour prévenir cette réaction du corps face au matériau étranger, notamment le développement d'un système à libération contrôlée de médicament local, intégré à la prothèse vasculaire.

Ces dernières années, l'essor des technologies utilisant l'état plasma (décharge électrique) a permis de déposer des films aux propriétés sur mesure de manière simple et robuste. En particulier, la possibilité de contrôler le degré de réticulation d'un polymère simplement en variant les conditions de dépôt apporte un intérêt évident du plasma pour des applications telles que la libération contrôlée de médicament.

Les travaux présentés dans cette thèse s'inscrivent dans ce contexte et visent à développer un procédé de dépôt de systèmes à libération contrôlée de médicaments par plasma à la pression atmosphérique afin d'améliorer les prothèses vasculaires déjà sur le marché.

La multidisciplinarité évidente qui caractérise ce projet a appelé à de fortes collaborations entre des laboratoires aux spécialités complémentaires, et ce dès le premier jour. C'est pourquoi ces travaux s'inscrivent dans le cadre d'une thèse en cotutelle entre l'Université Paul Sabatier (UPS, Université de Toulouse III, Toulouse, France) et l'Université Laval (UL, Québec, Québec, Canada). Cette thèse est ainsi conjointement présentée à l'école doctorale en Génie Électrique, Électronique et Télécommunication de l'UPS dans le cadre d'un doctorat en ingénierie des plasmas et à la Faculté des Sciences et Génie de l'UL dans le cadre d'un doctorat en génie des matériaux et de la métallurgie.

Ainsi, le Laboratoire PLAsma et Conversion d'Énergie (LAPLACE) de l'UPS a su apporter son expertise en développement de matériaux et procédés plasmas tout au long de ce projet tandis que le Laboratoire d'Ingénierie de Surface (LIS) de l'UL a participé par son expertise en modification et caractérisation de surface des biomatériaux et sa proximité avec le milieu hospitalier puisque le laboratoire fait partie du centre de recherche du CHU de Québec-Université Laval.

Par ailleurs, ces travaux s'inscrivent dans la continuité d'études précédentes faites au LIS et au LAPLACE qui ont permis d'identifier un médicament potentiel pour le système à libération contrôlée de ce projet et d'orienter le choix du précurseur du dépôt par plasma.

Dans ce contexte, je discuterai dans un premier chapitre de la problématique ayant motivé ces travaux en exposant une revue de la littérature nécessaire à la compréhension du projet de doctorat qui sera ensuite présenté.

Le chapitre 2 sera constitué d'un premier article intitulé « Atmospheric Pressure Plasma Polymer of Ethyl Lactate : In Vitro Degradation and Cell Viability Studies » publié en 2016 dans le journal *Plasma Processes and Polymers* par Morgane Laurent, Julia Koehler, Gad Sabbatier, Corinne A. Hoesli, Nicolas Gherardi et Gaétan Laroche. Cet article décrit la synthèse de couches minces dégradables par décharge à barrière diélectrique ainsi que la caractérisation de ces dépôts. Dans ce travail, j'ai produit tous les échantillons destinés aux analyses physicochimiques et effectué les analyses correspondantes à l'exception des images de microscopie à balayage qui ont été réalisées avec l'aide du centre de microcaractérisation Raimond Castaing (UMS 3623, espace Clément Ader, UPS, CNRS, INSA, Toulouse, France). J'ai de plus conçu toutes les figures et rédigé la grande majorité du manuscrit. Julia Koehler a produit les échantillons destinés aux analyses biologiques et Gad Sabbatier et Corinne Hoesli ont réalisé ces dernières. Gad Sabbatier et Corinne Hoesli ont également participé à la rédaction de la partie expérimentale portant sur la biologie. Corinne Hoesli a aidé à l'interprétation des résultats portant sur la biologie. Gaétan Laroche et Nicolas Gherardi ont participé à la discussion des résultats et ont commenté le manuscrit tout au long du processus d'écriture. Des informations complémentaires à ce chapitre, publiées en tant que « Supporting information » par le journal, sont disponibles en Annexe I.

Le chapitre 3 présente un second article intitulé « Characterization of argon dielectric barrier discharges applied to ethyl lactate plasma polymerization » publié en 2017 dans le *Journal of Physics D : Applied Physics* et co-écrit par Morgane Laurent, Edouard Desjardins,

Maximilian Meichelboeck, Nicolas Naudé, Luc Stafford, Nicolas Gherardi et Gaétan Laroche. Dans ce travail, j'ai adapté un réacteur au dépôt par atomisation d'un liquide, caractérisé les décharges par des mesures électriques et par spectroscopie d'émission optique, produit la totalité des échantillons analysés, conçu les figures et écrit le manuscrit. Edouard Desjardins a comparé l'ensemble des spectres d'émission obtenus avec un modèle collisionnel-radiatif développé par l'équipe de Luc Stafford et présenté plus en détail dans l'article présenté en Annexe II. Les analyses physico-chimiques ont été réalisées par Maximilian Meichelboeck. Nicolas Naudé a participé à la mise en place du système optique et a commenté le manuscrit. Luc Stafford, Nicolas Gherardi et Gaétan Laroche ont participé à la discussion des résultats et de leurs implications et ont commenté le manuscrit pendant son écriture.

Le chapitre 4 renferme un troisième article intitulé « Influence of a squared pulse voltage on current, electron temperature, and number density of Ar metastable in argon-ethyl lactate discharges and their plasma-deposited coatings » qui sera soumis en janvier 2018 au journal *Plasma Sources Science and Technology* et co-écrit par Morgane Laurent, Edouard Desjardins, Maximilian Meichelboeck, Antoine Belinger, Nicolas Naudé, Luc Stafford, Nicolas Gherardi et Gaétan Laroche. Dans ce travail réalisé simultanément avec le deuxième article, j'ai caractérisé les décharges, produit la totalité des spectres d'émission et des échantillons analysés, conçu les figures et écrit le manuscrit. Edouard Desjardins a comparé l'ensemble des spectres d'émission obtenus avec un modèle collisionnel-radiatif développé par l'équipe de Luc Stafford. Les analyses physico-chimiques ont été réalisées par Maximilian Meichelboeck. Antoine Belinger a conçu et testé l'alimentation impulsionnelle utilisée. Nicolas Naudé a participé à la mise en place du système optique, au traitement des courants de décharge obtenus, et a commenté le manuscrit. Luc Stafford, Nicolas Gherardi et Gaétan Laroche ont participé à la discussion des résultats et de leurs implications et ont commenté le manuscrit pendant son écriture.

Le chapitre 5 présente des études complémentaires vers le dépôt d'un système à libération contrôlée de médicaments sur des prothèses vasculaires, incluant la conception de réacteurs cylindriques, l'implication du changement de substrat et des études préliminaires de co-injection du précurseur et du médicament pour déposer sur des prothèses vasculaires.

Finalement, le chapitre 6 discute ces travaux dans leur globalité en les remettant dans le contexte scientifique actuel. Le potentiel et les limites des différents aspects de ce projet sont de plus discutés avant de conclure.

Chapitre 1. PROJET DOCTORAL

I. Introduction à la problématique

Dans un premier temps, la problématique ayant motivé ces travaux est introduite en faisant état de la littérature jusqu'à aujourd'hui afin de permettre la compréhension du projet de doctorat. Dans cette partie, le contexte actuel des maladies cardiovasculaires et les biomatériaux associés seront tout d'abord abordés. Puis, les connaissances de base sur les systèmes à libération contrôlée de médicament seront mentionnées. Enfin, l'état plasma, sa génération, sa caractérisation ainsi que son utilité pour réaliser des dépôts de couches minces seront présentés.

1. Contexte : maladies cardiovasculaires

En 2015, 17,7 millions de personnes dans le monde sont mortes de maladies cardiovasculaires, les plus courantes étant la maladie coronarienne (pouvant mener à un infarctus) et la maladie cérébrovasculaire (pouvant mener à un accident vasculaire cérébral). Elles constituent ainsi la principale cause de mortalité puisqu'elles engendrent actuellement 31 % des décès dans le monde, ce qui les place devant les cancers (16 %) et les maladies respiratoires (7 %).[1,2] 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. Généralement, ce blocage est une conséquence d'une maladie appelée « athérosclérose » qui consiste sommairement au développement d'un amas graisseux sur la paroi interne du vaisseau.[3]

1.1. Structure d'une artère saine

Pour bien comprendre le développement de cette maladie vasculaire, il est important de connaître la structure d'une artère saine.

Comme présenté Figure 1 - 1, une artère native est constituée de trois couches distinctes : l'intima, la media et l'adventice.

L'intima, ou tunique interne, est composée d'un feuillet de cellules endothéliales (CE) ayant d'un côté la surface luminale, appelée endothélium, et de l'autre la matrice extracellulaire sous-endothéliale. L'endothélium permet d'aligner la lumière (*i.e.* l'espace

intérieur de l'artère) de tous les vaisseaux, minimisant ainsi la friction lors du passage du sang. Cette monocouche de cellules endothéliales a de plus des fonctions de transports actif et passif pour beaucoup de constituants sanguins comme les lipoprotéines. En particulier, en l'absence de maladie ou de blessure, cette monocouche sécrète des substances bioactives antithrombotiques comme l'oxide nitrique et la prostacycline qui stimulent la dissolution des caillots sanguins et inhibent la prolifération des cellules musculaires lisses présentes dans la media.

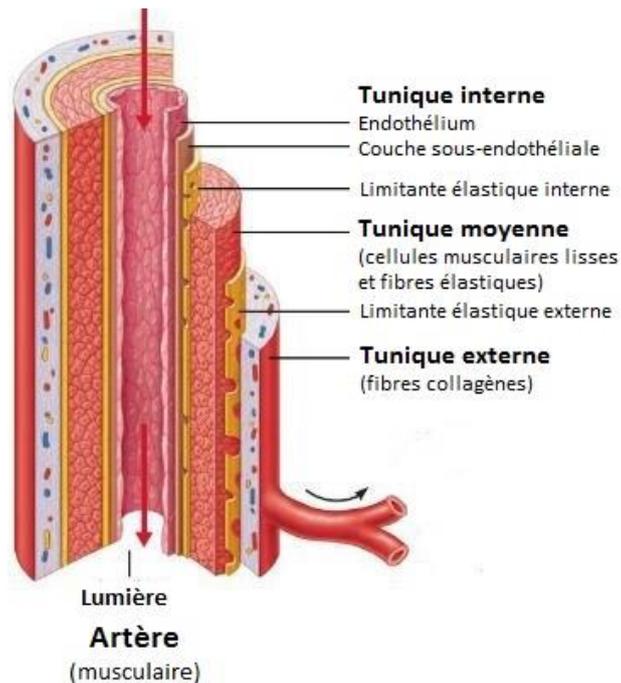


Figure 1 - 1. Structure d'une artère native [4]

La media, ou tunique moyenne, est la couche la plus épaisse de la paroi artérielle. Séparée de l'intima et de l'adventice par deux membranes limitantes élastiques, elle contient principalement des cellules musculaires lisses (CML) et des fibres élastiques organisées circulairement, qui, suivant la prédominance des unes ou des autres, déterminent la fonction du vaisseau. La fonction contractile des CML assure la vasomotricité et le tonus artériel. Elles ont donc la responsabilité de maintenir la pression artérielle et une circulation sanguine continue.

L'adventice, ou tunique externe, est composée principalement de fibres collagènes qui protègent et renforcent le vaisseau. Ces fibres ont aussi pour fonction d'ancrer l'artère à son environnement structural.[4,5]

1.2. Athérosclérose

Comme mentionné précédemment, l'athérosclérose est la principale cause des maladies vasculaires et se caractérise par l'accumulation d'un dépôt lipidique et fibreux sur la paroi interne d'un vaisseau sanguin qui entraîne une perte de l'élasticité du vaisseau.[4]

Initialement, la formation des lésions débute par l'accumulation de macrophages gonflés de cholestérol, appelés cellules spumeuses, sous l'endothélium. Si cet amas n'est pas dangereux en lui-même, il est la porte vers des lésions plus avancées caractérisées par la formation d'une plaque d'athérome. Le centre lipidique est alors séparé du reste de l'intima par une chape fibreuse faite de fibres de collagène, de CML et de matrice extracellulaire. La membrane élastique interne est donc détruite. Malgré une réaction naturelle de remodelage artériel, la plaque d'athérome entraîne une réduction progressive de la lumière artérielle.

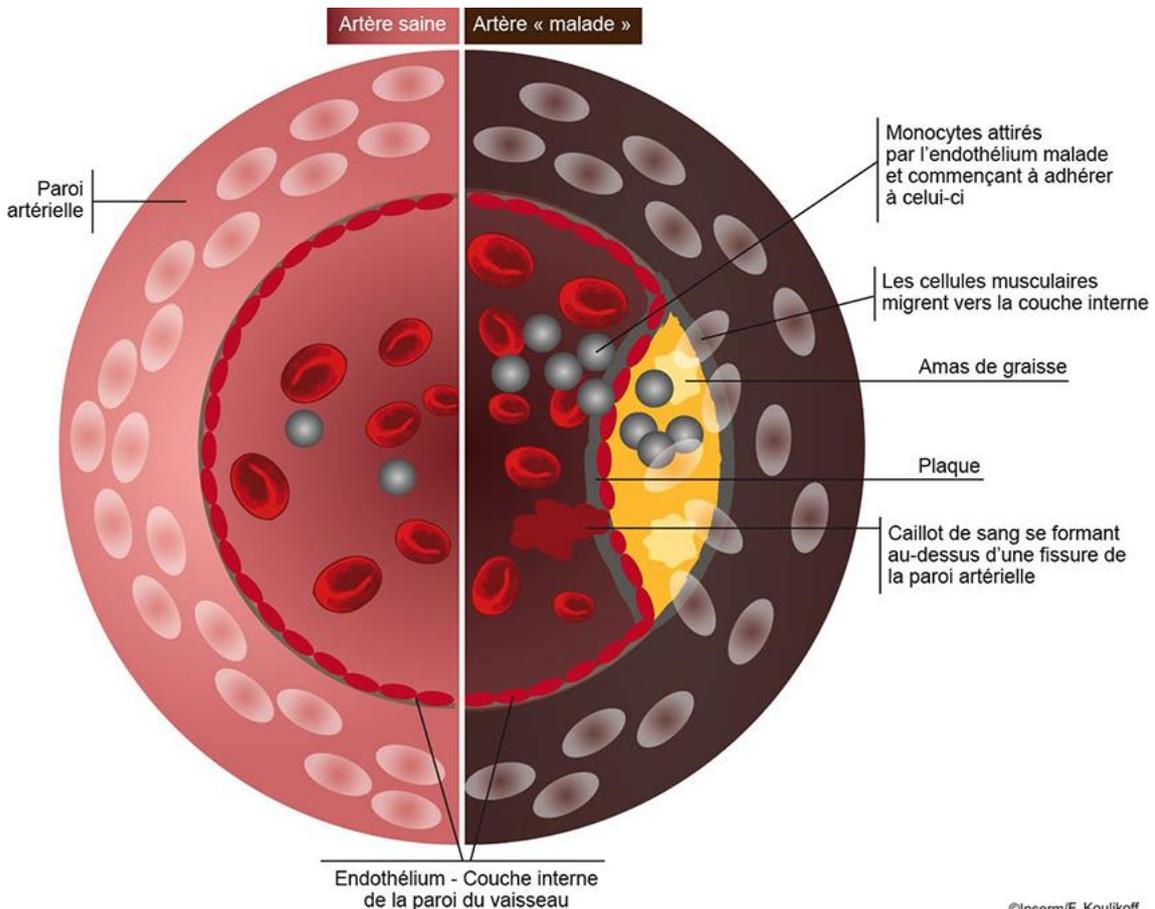


Figure 1 - 2. Coupe schématique d'une artère saine et d'une artère atteinte d'athérosclérose [6]

Comme schématisé Figure 1 - 2, différentes complications peuvent ensuite survenir, notamment la formation d'une thrombose, plus communément appelée caillot sanguin. Cela

peut faire suite à une érosion de l'endothélium au niveau de la plaque, entraînant l'adhésion de plaquettes sanguines, ou encore d'une rupture de la plaque, qui incorpore alors des substances thrombogènes dans le sang.[3,5]

En présence d'une athérosclérose trop développée qui conduit à l'apparition d'une thrombose, une opération chirurgicale est de rigueur. Plusieurs solutions se présentent alors. Tout d'abord, si le vaisseau est récupérable, les chirurgiens préfèrent généralement l'angioplastie, ce qui implique la mise en place d'un stent (cf. Figure 1 - 3a). En revanche, si le vaisseau est trop obstrué ou trop abîmé, le pontage (cf. Figure 1 - 3b) ou le remplacement du vaisseau sont favorisés. Une prothèse vasculaire est alors utilisée.

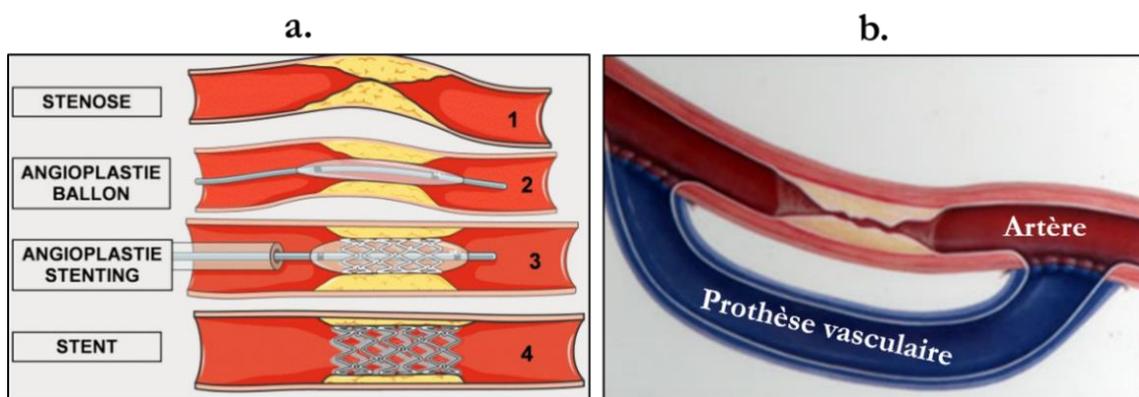


Figure 1 - 3. a. Schéma d'une angioplastie (2) avec mise en place d'un stent (3 et 4) [7] et b. Schéma d'un pontage artériel (adapté de [8])

1.3. Substituts vasculaires standards

1.3.1. **Substituts vasculaires naturels**

Rien qu'aux États-Unis, plus de 1,4 million d'opérations de pontage ont lieu chaque année.[9]

Lorsque le patient a un capital vasculaire suffisant, la priorité est donnée aux greffes autologues, c'est-à-dire en utilisant une partie de vaisseau moins utile du patient, par exemple sa veine saphène.[10] Cette solution limite les problèmes de rejet par manque de biocompatibilité et est probablement la meilleure solution si elle est disponible.

Au fil des années, des greffes faites à partir de vaisseaux homologues, autrement dit des vaisseaux humains mais de patrimoine génétique différent, ont aussi été utilisées. D'autres exemples de greffes hétérologues, c'est-à-dire faites de vaisseaux provenant d'une autre espèce animale (généralement de bovins), sont aussi rapportés dans la littérature.[11,12] Ces

solutions ont cependant été abandonnées très rapidement, car elles présentent plusieurs inconvénients, à commencer par des difficultés d'approvisionnement et de stockage, mais surtout des risques de rejets très élevés.[13,14]

1.3.2. Prothèses vasculaires synthétiques

En l'absence de capital vasculaire suffisant chez un patient, le besoin de prothèses synthétiques devient important. Aux États-Unis seulement, le nombre estimé d'implantations est de plus de 500 000 prothèses vasculaires synthétiques chaque année.[15,16]

Cependant, n'importe quel matériau ne peut pas être utilisé en tant que prothèse vasculaire. Le matériau idéal pour des remplacements vasculaires aurait les caractéristiques suivantes : (1) biocompatible, autrement dit capable de remplir sa fonction avec une réponse appropriée de l'hôte (ce terme inclut : non toxique, non thrombogène, non allergène, non cancérigène, résistant à l'infection et avec des propriétés mécaniques similaires à celles d'un vaisseau natif), (2) facile à implanter, (3) durable (4) disponible en différentes tailles, (5) prévenant toute fuite sanguine, (6) facile à mettre en œuvre et de faible coût, et enfin (7) facile à stériliser.[17]

Si le Nylon®, le Teflon®, l'Orlon®, le Dacron®, le polyéthylène et le polyuréthane sont tous des matériaux qui ont déjà été utilisés en tant que prothèse vasculaire, les prothèses implantées actuellement sont principalement faites de poly(tétrafluoroéthylène) expansé (ePTFE ou Gore-Tex®) ou de poly(éthylène téréphtalate) (PET ou Dacron®) tissé ou tricoté. Ces matériaux donnent de très bons résultats pour les remplacements de vaisseaux de gros diamètre, le PET étant généralement préféré pour des diamètres de vaisseaux supérieurs à 10 mm et le ePTFE pour des vaisseaux de taille moyenne, à savoir de 6 à 10 mm.[18]

En revanche, pour les remplacements de vaisseaux de diamètre inférieur à 6 mm, tels que dans le cas d'une réparation vasculaire au niveau des jambes, une obstruction de la prothèse est observée dans 57 % des cas 1 an après l'implantation et 70 % au bout de 3 ans. Dans la majorité des cas, ces échecs sont dus à la formation d'une thrombose ou au développement d'une hyperplasie néointimale (détaillée dans la section 1.4) menant à l'occlusion du vaisseau, phénomènes davantage présents dans les vaisseaux de petit diamètre en raison de leur plus forte résistance au flux sanguin.[4,9,19]

1.4. Hyperplasie néointimale artérielle

1.4.1. Problématique

Parmi les différentes causes d'échecs lors d'implantations vasculaires, l'une des plus courantes est l'hyperplasie néointimale artérielle. Comme représenté Figure 1 - 4, ce terme désigne la migration et la prolifération de cellules musculaires lisses (représentées par les taches grises) au niveau de la connexion entre le vaisseau natif et la prothèse vasculaire, appelée l'anastomose. Cette prolifération est tridimensionnelle donc problématique puisqu'elle crée des perturbations au niveau du flux sanguin et qu'elle peut mener jusqu'à l'occlusion complète du vaisseau.

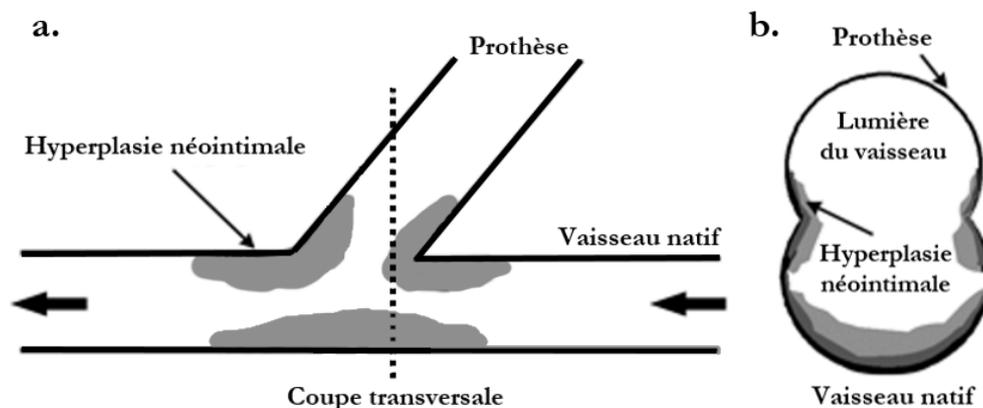


Figure 1 - 4. Représentation de l'hyperplasie néointimale à l'anastomose vaisseau natif-prothèse (adaptée de [20]) a. Vue globale. b. Coupe transversale.

L'origine de ce phénomène est essentiellement une réponse de l'organisme face à l'absence d'endothélium. En effet, lorsque les parois d'une artère (cf. Figure 1 - 5 - 1) se retrouvent dénudées d'endothélium, après une blessure ou une greffe de prothèse vasculaire, les plaquettes peuvent alors adhérer aux parois, s'étaler puis se désagglomérer en libérant de nombreux facteurs de croissance.

Un ou deux jours après la dénudation endothéliale et l'adhérence plaquettaire chez le rat, la stimulation des cellules musculaires lisses devient visible par leur prolifération dans la media qui est maximale après deux jours avec 46 % des cellules en division (cf. Figure 1 - 5 - 2). Les CML commencent ensuite leur migration à travers la lame élastique interne. Après quatre jours, la prolifération des CML est maximale dans l'intima avec 73 % des CML en division. À deux semaines (cf. Figure 1 - 5 - 3), un épaississement de la paroi est visible : il y a formation d'une neointima. La prolifération des CML continue jusqu'à environ 4 semaines dans la media et jusqu'à 8 semaines dans l'intima lorsque celui-ci est dans une zone

réendothélialisée. Au bout de 12 semaines (*cf.* Figure 1 - 5 - 4), l'épaississement de la paroi du vaisseau persiste encore via l'intima avec une légère prolifération de presque 4 % des CML dans les régions sans endothélium.[9,21]

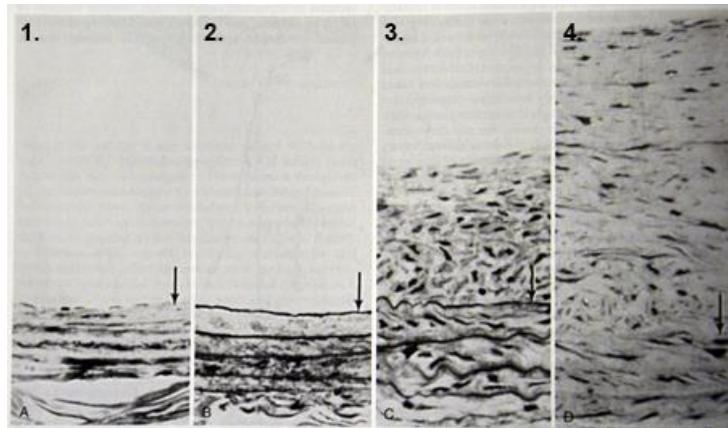


Figure 1 - 5. Artère de rat après blessure [9] 1. Vaisseau normal. 2. Vaisseau dénudé d'endothélium à 2 jours. 3. À 2 semaines. 4. À 12 semaines.

De plus, des études chez l'humain ont montré que le plus grand nombre de cellules sont en prolifération à 44 jours, soit un peu plus de 6 semaines. Les solutions proposant des systèmes locaux à libération contrôlée de médicaments antiprolifératifs devraient donc relarguer pendant au moins cette période de temps.[22]

Il semblerait finalement que ce soit l'endothélium, fait de cellules endothéliales proliférant en monocouche, qui empêche habituellement la croissance tridimensionnelle et la migration des cellules musculaires lisses de la media vers l'intima. En l'absence d'endothélium, le phénotype contractile des CML se met en retrait pour favoriser leur phénotype synthétique. Ce phénomène peut être expliqué en partie par le fait qu'une des fonctions de l'endothélium est de relarguer du monoxyde d'azote (NO) proportionnellement avec le flux sanguin. NO étant un inhibiteur de croissance des CML, cela suggère que ce sont les cellules endothéliales qui maintiennent activement les CML de la media au repos et non le manque ou l'absence d'un facteur de croissance. Les cellules des parois vasculaires communiquent donc entre elles et régulent les fonctions des autres.[9,23]

1.4.2. Études menées et perspectives

Différentes techniques, décrites Tableau 1 - 1, ont été expérimentées pour limiter l'hyperplasie néointimale artérielle, à savoir diminuer la prolifération des cellules musculaires lisses et permettre la croissance des cellules endothéliales (CE).

Tableau 1 - 1. Études menées pour limiter l'hyperplasie néointimale artérielle

Technique utilisée	Sous quelle forme	<i>in vitro</i>	<i>in vivo</i>	Résultats/Perspectives	Réf.
Irradiation	Laser IR pulsé à travers fibres optiques, impulsions de 160 ns à 260 mJ	sur CE et CML	lapins	Entre 5 et 10 pulses : diminution de la croissance des CML sans influencer celle des CE. Tests jusqu'à 9 jours seulement.	[24]
	Radiation γ avec une source ^{192}Ir introduite dans les artères blessées	Non	cochons	7 et 14 Gy réduisent l'hyperplasie, surtout si radiation appliquée 48h après. Risque avec de surirradiation.	[25]
	Rayons β : bobines flexibles à ^{90}Y placé dans un ballon	Non	lapins	Dose de 18 Gy nécessaire : valeur élevée même pour un traitement local	[26]
	Radiothérapie β avec une source au ^{32}P centrée sur un cathéter	Non	patients	De 16 à 24 Gy : risque. Rétrécissement artériel sur les bords de la cible traitée et quelques thromboses tardives.	[27]
Gaz bioactif	NO encapsulé dans liposomes sous pression	sur CML	lapins	Manque de spécificité au site d'action et stabilité du colloïde à améliorer	[28]
Radioactivité	Échafaudages radioactifs à faibles doses	Non	lapins	Très efficace contre la prolifération des CML, mais ralentit l'endothélialisation	[29]
Principe actif	Celecoxib	sur CML	rats	Efficace, mais pas d'information sur l'endothélialisation.	[30]
	Sunitinib	relargage	cochons	Relargage unidirectionnel sous 30 j. Polymère durcit avec le temps : peut aider face à la contrainte de traction circumférentielle du vaisseau.	[31]
	Paclitaxel	relargage	cochons, chiens, moutons	Haute concentration locale toxique dans certaines études, mais efficace à faibles doses sans affecter les cellules des parois.	[32–35]
	Dipyridamole	Sur CE et CML	rats, lapins, cochons, chèvres, chiens	Administration systémique peu efficace sur tous les animaux évalués, mais efficace en libération locale continue chez le lapin	[36–40]
	Héparine	Non	Rats et lapins	Inefficace par administration systémique, mais efficace localement à très hautes concentrations au moment de la blessure ou de l'implantation.	[41,42]
	Mésylate d'imatinib	sur CE et CML	Sur lapins	Limite la prolifération des CML et améliore l'endothélialisation. Réduit jusqu'à 50 % l'hyperplasie intimale au niveau de l'anastomose <i>in vivo</i> (utilisé dans ce projet)	[43] [44]

En particulier au sein du Laboratoire d'Ingénierie de Surface, il a été démontré que le mésylate d'imatinib permet d'inhiber les cellules musculaires lisses sans retarder l'endothélialisation.[43] Les tests ont été effectués sur des cellules musculaires lisses vasculaires humaines, des cellules endothéliales de veine ombilicale humaine, des cellules

musculaires lisses aortiques bovines et des cellules endothéliales aortiques bovines. Les résultats ont montré que non seulement l'imatinib inhibe les cellules musculaires lisses, mais qu'il permet aussi de stimuler l'endothélialisation.

1.5. Substituts vasculaires élaborés

Face à cette problématique, différentes solutions ont été proposées pour limiter les nombreux rejets observés. Ainsi des substituts plus élaborés ont été pensés dans le but de favoriser l'endothélialisation pour recréer une intima native.

1.5.1. Vaisseaux biologiques issus de l'ingénierie tissulaire

Un matériau est considéré comme issu de l'ingénierie tissulaire s'il est composé des trois aspects interdépendants suivants : un échafaudage biodégradable, des cellulesensemencées *in vitro* ou recrutées *in vivo* et une ou plusieurs voies de signalisation (biomécanique ou biochimique).[45]

Depuis plus de 30 ans, différentes stratégies en ingénierie des tissus ont été mises de l'avant afin d'éviter le rejet des prothèses vasculaires de petits diamètres.[46–49] Parmi ces nombreux travaux, Kuwabara *et al.* ont étudié pendant un an l'évolution d'un échafaudage fait de nanofibres de poly-ε-caprolactone (PCL) implanté chez le rat.[50] Ils ont montré l'obtention d'une endothélialisation dans les premières semaines suivant l'implantation, suivie d'une régénération partielle de la couche de cellules musculaires lisses à l'intérieur de l'échafaudage. À la fin de l'étude d'un an, l'échafaudage n'était pas entièrement dégradé. Une étude à plus long terme serait donc nécessaire pour s'assurer d'avoir une dégradation complète sans danger pour l'animal. Les auteurs mentionnent avoir tenté la même approche avec un échafaudage en nanofibres d'acide poly-L-lactique (PLLA), qui a une vitesse de dégradation plus rapide. En revanche, celui-ci semble s'être rompu après seulement une semaine d'implantation.

À ce jour, aucune des approches développées en ingénierie tissulaire n'a donné de résultats suffisamment concluants pour être adoptée universellement par les organismes réglementaires en santé. En effet, il s'avère que l'ingénierie tissulaire de vaisseaux de petits diamètres est limitée par sa complexité, le coût élevé et la durée prolongée des procédures

ainsi qu'un manque de reproductibilité empêchant la production de ce genre de vaisseaux à grande échelle. [49]

1.5.2. Vaisseaux synthétiques à surface modifiée

Plutôt que de recréer un vaisseau biologique au complet, une autre stratégie consiste à se concentrer sur la surface d'un vaisseau synthétique, afin de la rendre davantage compatible avec le sang et le milieu physiologique.

Pour cela, certains ont essayé de rendre la surface similaire à un véritable vaisseau en déposant des cellules endothéliales sur la prothèse avant implantation, et ce, avant même l'apparition du terme « ingénierie tissulaire ». [51,52] D'autres se sont concentrés à mobiliser ce type de cellules une fois la prothèse implantée, soit en modifiant la texture, la rugosité ou même le motif de la surface de la prothèse en amont, soit en y greffant des molécules telles que des protéines, des peptides ou encore des facteurs de croissance. [9,23,53–58] Par exemple, Gauvreau *et al.* ont montré que des motifs composés de deux peptides (contenant les séquences GRGDS et WQPPRARI), choisis pour leur affinité avec les cellules endothéliales en terme d'adhésion, d'étalement et de migration, permettaient d'améliorer l'étalement et la migration des cellules endothéliales. [54]

Enfin, une autre approche vise à contrer directement les effets indésirables à l'aide de libération de principes actifs. [32,36,49,59] Par exemple, un brevet de 1993 mentionne des vaisseaux synthétiques poreux imprégnés de collagène. [59] Ce système propose la complexation d'un médicament au choix, qui peut notamment être antithrombotique, avec du collagène puis sa libération lente après l'implantation de la prothèse.

2. Solution proposée : développer un système à libération contrôlée et locale de médicaments

Comme décrit dans la section 1.5, différentes stratégies sont actuellement étudiées pour prévenir la réaction d'hyperplasie néointimale artérielle initiée au site de l'anastomose prothèse/artère native. Lorsqu'il s'agit d'utiliser un médicament, beaucoup des principes actifs antiprolifératifs utilisés dans la littérature semblent nécessiter de hautes concentrations localement pour inhiber la prolifération des cellules efficacement sans induire de toxicité. La stratégie choisie pour ce projet consiste donc à développer un système à libération contrôlée

et locale de médicament, intégré à la prothèse vasculaire. Dans ce contexte, un rappel des notions de base sur les systèmes à libération contrôlée est présenté dans cette section.

2.1. Concept

Bien qu'une administration de médicament systémique à prises répétées permette d'atteindre des concentrations en principe actif (PA) efficaces, en modulant la quantité et la fréquence de la dose par exemple, elle présente aussi différents inconvénients. D'une part, comme montré Figure 1 - 6 - 1, ce type d'administration implique une fluctuation de la concentration en PA dans la circulation sanguine. Or, si les concentrations maximale et minimale changent légèrement, ces dernières peuvent mener soit à des effets toxiques non souhaités, soit à un manque d'efficacité du médicament.[60] D'autre part, ces administrations classiques, généralement faites par voie orale ou plus rarement par intraveineuse, distribuent le principe actif dans la totalité du corps. Une grande partie du PA étant « perdue », soit par élimination précoce, soit en étant dirigée dans des régions non ciblées, elles ne facilitent donc pas l'absorption et l'accès du PA à la cible thérapeutique.[61] Finalement, la prise répétée et fréquente de médicament peut constituer un inconfort et une contrainte pour le patient.[60]

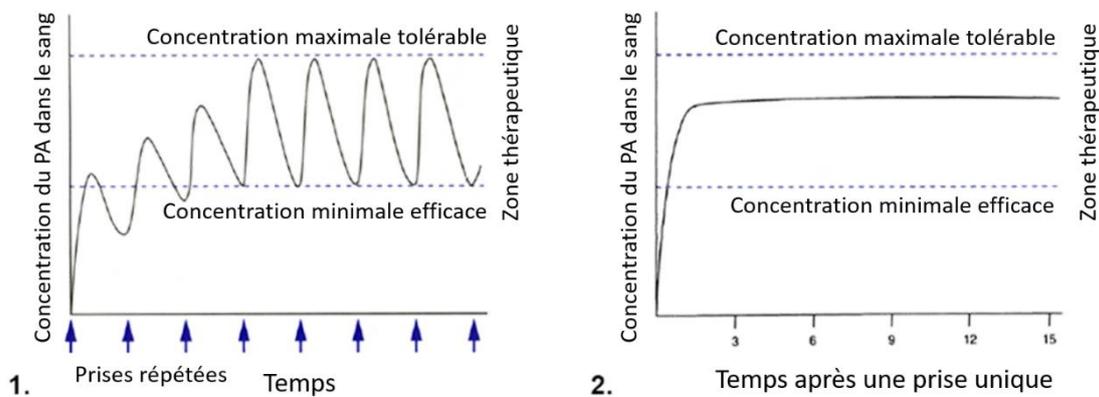


Figure 1 - 6. Concentration en principe actif dans le plasma sanguin en fonction du temps [60]
 1. Lors d'une administration systémique d'une même dose à intervalle de temps régulier.
 2. Dans le cas d'un système de libération contrôlée avec une administration en une seule prise.

Pour faciliter l'action du principe actif, le système à libération contrôlée de médicament a pour but d'administrer la quantité optimale de PA en une seule et unique prise, avec une vitesse de libération adaptée à la durée du traitement. De plus, un tel système peut apporter la possibilité d'administrer le médicament de façon ciblée, c'est-à-dire directement dans la partie du corps ayant besoin du traitement. La Figure 1 - 6 - 2 représente le relargage idéal qu'un tel système permettrait d'obtenir, avec une atteinte rapide de la concentration en PA

au milieu de la zone thérapeutique, restant ainsi complètement à l'écart du niveau toxique et n'étant inefficace qu'un minimum de temps en début et fin de traitement.[61]

2.2. Mécanismes de libération d'un principe actif

2.2.1. Système réservoir

Le système réservoir consiste à emprisonner le principe actif en solution dans un réservoir à l'intérieur d'une membrane de polymère non dégradable tel que du polydiméthylsiloxane (PDMS) ou encore du poly(éthylène-co-vinylacétate) (PEVAc). Le mécanisme de libération s'effectue ici en trois étapes : tout d'abord, le principe actif se mélange au polymère, puis il diffuse à travers la membrane polymère et, enfin, il se dissout dans la phase externe. La membrane peut aussi être semi-perméable ou poreuse, laissant ainsi le milieu s'introduire dans le réservoir pour dissoudre le PA directement.

La vitesse de diffusion du PA étant généralement bien plus lente que celles des dissolutions dans la phase externe, le coefficient de diffusion du médicament dans le polymère contrôle la plupart du temps la libération.[62] Tant que le réservoir est saturé en PA, la libération se fait de façon constante au cours du temps, en raison de la présence d'un gradient de concentration dans la membrane.[63]

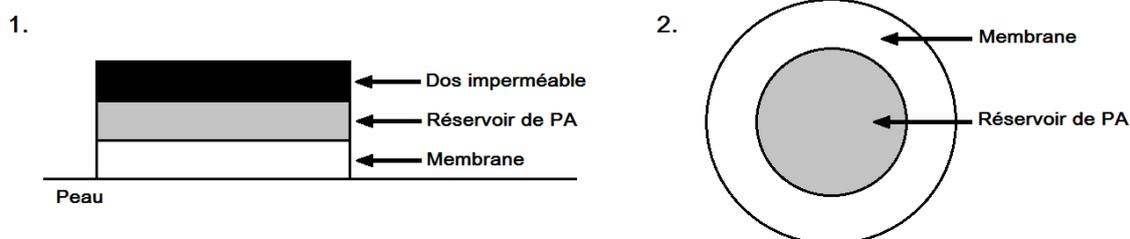


Figure 1 - 7. Différents systèmes de libération réservoir [62]
1. Système transdermique. 2. Système sphérique.

Ce genre de système peut aussi bien être implanté qu'utilisé en tant que patch comme système transdermique (*cf.* Figure 1 - 7). L'avantage principal des systèmes réservoir est qu'ils permettent des traitements sur de longues périodes. Ils sont notamment appliqués dans la conception d'implants contraceptifs féminins sous-cutanés qui sont certifiés efficaces jusqu'à 5 ans.[62]

Cependant, en plus de leur structure complexe nécessitant plusieurs étapes de fabrication, les systèmes réservoir ne permettent pas à certains principes actifs de diffuser à travers les

polymères utilisés comme membrane. De plus, la moindre faille dans la membrane peut entraîner une rupture menant à la libération de la totalité du PA dans le réservoir, ce qui peut se révéler toxique pour le patient. C'est la raison pour laquelle d'autres systèmes sont considérés.

2.2.2. Système de matrice

Dans un système de matrice, le principe actif est dissous ou dispersé dans une matrice polymère solide comme présentée Figure 1 - 8.

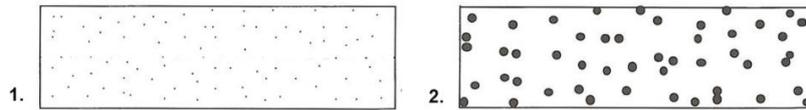


Figure 1 - 8. Schéma d'un système de matrice [62]

1. Médicament dissous dans la matrice. 2. Médicament dispersé dans la matrice.

La matrice peut être composée des mêmes polymères utilisés pour la membrane des réservoirs, auquel cas le relargage se fait par diffusion du principe actif à travers la matrice insoluble (poreuse ou non).

Une autre option consiste à utiliser des polymères biodégradables, comme l'acide polylactique (PLA) ou l'acide poly(lactide-co-glycolide) (PLGA), qui se dégradent lentement après implantation jusqu'à disparaître. Il est alors possible de construire des systèmes où la libération du médicament est contrôlée par la dégradation du polymère. Comme le montre la Figure 1 - 9, cette dégradation peut avoir lieu selon deux principaux mécanismes : l'érosion de surface, où la matrice se dégrade de la surface vers le cœur, et la dégradation en volume, qui a lieu uniformément dans toute la matrice.[62]

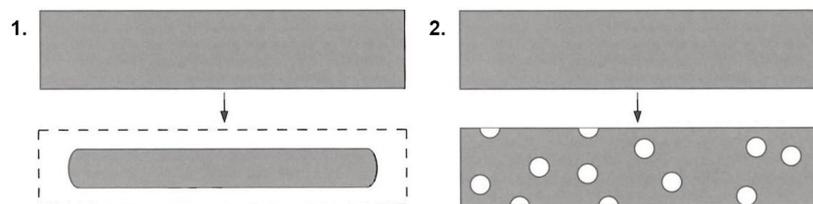


Figure 1 - 9. Motifs de dégradation des matrices de polymères biodégradable [62]

1. Érosion de surface. 2. Dégradation en volume (dite « bulk »).

Différents processus sont à l'origine de ces dégradations. La bioérosion correspond à une perte de masse progressive du polymère. Ce phénomène peut intervenir de deux façons. La première implique que les chaînes polymères de la matrice s'individualisent pour se dissoudre, notamment après gonflement du polymère en milieu aqueux. La seconde survient

lorsque les chaînes ne peuvent pas se solubiliser même une fois individualisées, auquel cas une biodégradation entre en jeu. Cette dernière, menant à une diminution progressive du poids moléculaire du polymère, peut être oxydative en présence d'enzymes ou d'espèces oxygénées hautement réactives produites par les cellules inflammatoires. De plus, si sa structure chimique le permet, le polymère peut s'hydrolyser (*cf.* Figure 1 - 10), et ce d'autant plus rapidement que la réaction peut être catalysée par des enzymes, des pH acides ou basiques et des contraintes mécaniques.[64] Lorsque les produits de cette biodégradation se retrouvent suffisamment petits pour être dissous, la matrice s'érode, libérant ainsi le principe actif piégé.[62]

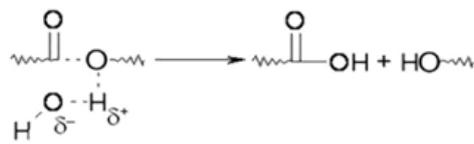


Figure 1 - 10. Mécanisme d'une hydrolyse d'ester

L'hydrolyse de polyesters ou polyamides est très répandue dans le domaine des biomatériaux car elle a l'avantage d'être applicable en milieu physiologique, d'avoir une cinétique de réaction facilement ajustable par modification de la chimie du polymère et de conduire à des produits de réaction contrôlés généralement choisis pour être non toxiques.

2.3. Différents profils de relargage

Comme discuté en 2.2, les différents profils de relargage dépendent essentiellement du mécanisme de libération et donc de la géométrie du système.

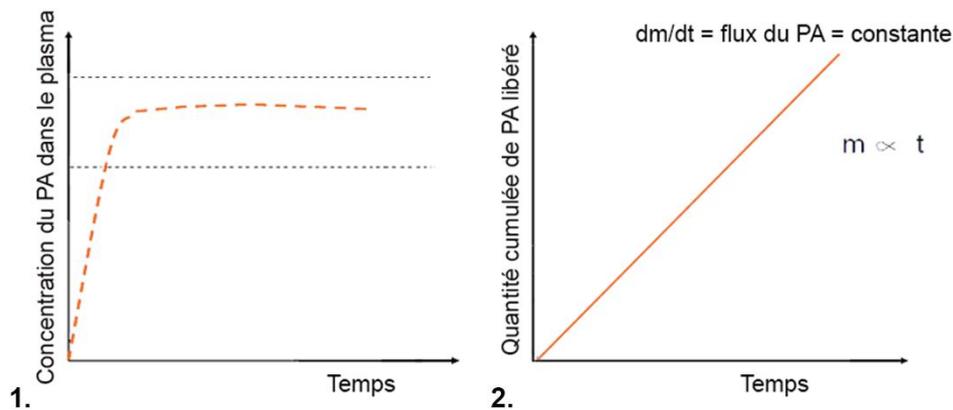


Figure 1 - 11. Cinétique de libération d'ordre 0 [61]

1. La concentration du principe actif dans le milieu est constante à partir d'un certain temps.
2. La quantité cumulée de principe actif relargué varie linéairement en fonction du temps.

Le profil le plus simple correspond à une cinétique de libération d'ordre 0, explicitée par la Figure 1 - 11. La cinétique d'ordre zéro correspond à une vitesse de libération indépendante de la concentration en principe actif, autrement dit, la quantité de PA relarguée pendant une période de temps est toujours la même quelle que soit la concentration en PA utilisée.[65] C'est généralement le cas dans les systèmes réservoir : lorsque le réservoir est saturé en PA, la membrane présente un gradient de concentration en PA, libérant ainsi le PA linéairement par rapport au temps.[63]

Au contraire, dans le cas des systèmes de matrices, une grande quantité de PA est généralement libérée au premier contact avec le milieu de relargage, avant que la vitesse de libération ne devienne directement reliée à la diffusion ou à la dégradation de la matrice polymère. Ce phénomène, illustré par la Figure 1 - 12B s'appelle un effet « burst », et correspond à la solubilisation des molécules de PA situées en surface. Dans le cas des systèmes de matrices polymères biodégradables, la solubilisation des chaînes de faibles poids moléculaires non réticulées participe aussi à l'effet « burst » par la formation de pores agrandissant la surface spécifique.[61] Une fois cet effet passé, la vitesse de libération diminue car elle devient limitée par la diffusion du PA au sein de la matrice. La cinétique de libération est alors proportionnelle à la racine carrée du temps comme celle montrée Figure 1 - 12C.[63,66]

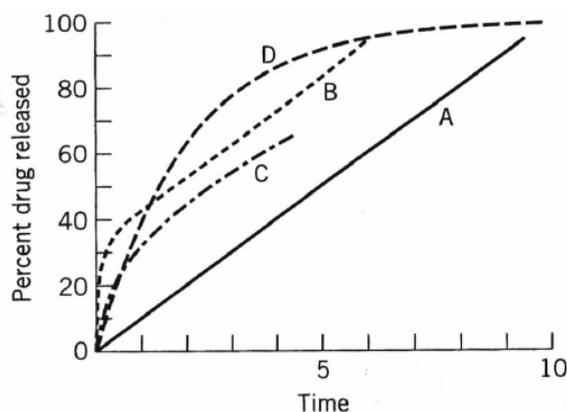


Figure 1 - 12. Différents profils de cinétique de relargage de PA [61]

A. Ordre zéro. B. Ordre zéro avec effet « burst ». C. Système massif ($t^{1/2}$). D. Premier ordre.

Finalement, il est aussi possible d'observer une cinétique du premier ordre, ce qui implique alors une libération dépendant de la concentration en PA (cf. Figure 1 - 12D). Notamment, une fois le médicament libéré dans l'organisme, les phénomènes d'absorption, de diffusion, de métabolisme et d'excrétion (ADME) régissent le devenir du PA avec ce profil de cinétique. Une cinétique d'ordre 1 peut être validée à l'aide de la relation linéaire entre le temps et le logarithme de la quantité cumulée de PA relarguée.[65]

2.4. Les systèmes à libération contrôlée pour les biomatériaux vasculaires

Depuis une vingtaine d'années, le relargage de médicaments, notamment antiprolifératifs, emprisonnés dans des structures polymères, visant des applications telles que les stents et les prothèses vasculaires, est très utilisé aussi bien en recherche académique, qu'en industrie et en clinique.[32,34,36,59,67-70]

Par exemple, Masaki *et al.* ont étudié un système à libération contrôlée de médicaments localement déposé autour des anastomoses sur la surface de prothèses en ePTFE implantées chez des chiens.[34] L'influence sur l'hyperplasie néointimale artérielle du relargage d'un médicament antiprolifératif (paclitaxel) piégé dans un système de matrice fait d'un copolymère biodégradable et thermosensible (PLGA-poly(éthylène glycol)-PLGA), a été étudiée. L'hyperplasie observée a montré une diminution de moitié lors du traitement au paclitaxel par rapport au polymère seul.

Repanas *et al.* ont quant à eux développé un système à libération contrôlée à base de nanofibres de polycaprolactone dans lequel a été intégré du dipyrimadole, un inhibiteur d'agrégation plaquettaire. [36] Les auteurs rapportent une forte influence de la quantité de principe actif sur le diamètre des fibres et donc sur la vitesse de relargage obtenue. Les tests cellulaires effectués ne montrent pas d'influence majeure sur des cellules endothéliales d'un point de vue de la viabilité et de l'activité métabolique après 48 h. En revanche, à partir de 72 h, le nombre de cellules endothéliales vivantes en présence du système à libération contrôlée de dipyrimadole devient significativement inférieur aux contrôles tandis que l'activité métabolique apparaît réduite, ce qui met en doute la possibilité d'utiliser ce système pour une application vasculaire.

Blanchemain *et al.* ont revêtu des prothèses en Dacron® d'un polymère fait de cyclodextrines qu'ils ont imprégné d'un antibiotique, la vancomycine.[68] Ils ont montré une viabilité cellulaire similaire entre le dépôt de γ -cyclodextrines et la prothèse non traitée ainsi qu'un relargage linéaire durant les 60 premiers jours.

Finalement dans chacune de ces études, différents aspects sont systématiquement étudiés :

- a. Les propriétés physico-chimiques de la matrice polymère biodégradable
- b. L'absence de toxicité de la matrice polymère

- c. La vitesse de relargage des principes actifs
- d. L'effet biologique du principe actif relargué.

Tous ces aspects sont interconnectés et indispensables à la caractérisation d'un système à libération contrôlée de médicaments. L'influence de la chaîne polymère sur l'absorption d'eau, l'érosion et la dégradation de la matrice, puis sur la libération des médicaments doit être détaillée avant de pouvoir optimiser le relargage d'un principe actif. Chaque système ayant ses spécificités, cette compréhension est nécessaire afin de développer de nouveaux systèmes plus performants.[69]

3. Voie de synthèse proposée : le dépôt par plasma

Comme présenté dans la section I.2, il existe différentes méthodes pour synthétiser des matrices polymères destinées à servir de systèmes à libération contrôlée de médicaments. Les plus classiques impliquent généralement une polymérisation par voie chimique suivie d'une mise en forme du polymère, par exemple sous forme de fibres, de films ou encore directement en forme du produit final. Pour ajouter un système à libération contrôlée de médicaments local en surface d'un dispositif médical déjà existant et utilisé sur le marché, tel qu'une prothèse vasculaire, un revêtement de couches minces semble être la meilleure stratégie à adopter.

Parmi les technologies disponibles à l'heure actuelle pour faire du dépôt de couches minces, les procédés plasma font partie des plus novatrices et prometteuses, et prennent petit à petit leur place sur le marché. Pour cette raison, cette section sera dédiée à l'état plasma, ses caractéristiques et son applicabilité dans les dépôts de couches minces.

3.1. Généralités sur les plasmas

3.1.1. Introduction aux plasmas

Le plasma, à différencier du plasma sanguin, est un état de la matière présent naturellement à 99 % dans l'Univers. Il se retrouve dans l'ionosphère, les éclairs, les aurores polaires, les étoiles ou encore les queues des comètes.

Lorsqu'un gaz neutre est ionisé, il passe d'un comportement de milieu isolant à un milieu conducteur. Un gaz peut être ionisé si une énergie suffisamment forte est apportée pour qu'un électron puisse arracher un autre électron à un atome par collision. Il est possible

d'apporter cette énergie en appliquant un fort champ électrique ou encore en montant à de très hautes températures. La densité de particules chargées fixe ensuite les propriétés électriques du gaz ionisé.

Le terme « plasma » est utilisé pour parler d'un gaz ionisé globalement neutre, c'est-à-dire, avec autant d'espèces chargées positivement que négativement. De nombreux mécanismes d'ionisation, d'excitation, de recombinaison, ou encore d'échange de charges entrent en jeu dans un plasma. Ce milieu très réactif est ainsi composé d'électrons libres, d'ions positifs et négatifs, de photons, d'espèces excitées et de radicaux mélangés aux atomes et molécules neutres du gaz.[71]

La présence de ces nombreuses espèces réactives rend le plasma propice à beaucoup d'applications qui permettent d'améliorer notre vie au quotidien, telles que l'éclairage, la fusion thermonucléaire, les téléviseurs, la propulsion spatiale ou encore les traitements de surface.[72]

3.1.2. Classification des plasmas

Un plasma est caractérisé par une agitation thermique, des interactions coulombiennes et des collisions. Comme montré par la Figure 1 - 13 - 1, deux paramètres principaux régissent ces caractéristiques : la densité électronique n_e , qui correspond au nombre d'électrons par unité de volume, et la température électronique T_e , qui représente l'énergie moyenne des électrons.

Les plasmas peuvent ainsi être classés selon leur degré d'ionisation α qui s'écrit :

$$\alpha = \frac{n_i}{n_i + n_n} \quad (1)$$

avec n_i la densité ionique n_i et n_n la densité des neutres.[73]

Sont alors distingués :

- a. Les **plasmas chauds** qui sont très fortement ou complètement ionisés ($\alpha \sim 1$). Leur comportement est déterminé par les collisions électron-ion ou ion-ion. Ce sont des plasmas à l'équilibre thermodynamique, la température étant la même pour toutes les espèces présentes, en particulier pour les températures électronique T_e et ionique T_i ($T = T_e = T_i$). Ces plasmas sont utilisés notamment pour la fusion thermonucléaire où les températures peuvent atteindre plus de 100 millions de Kelvin.

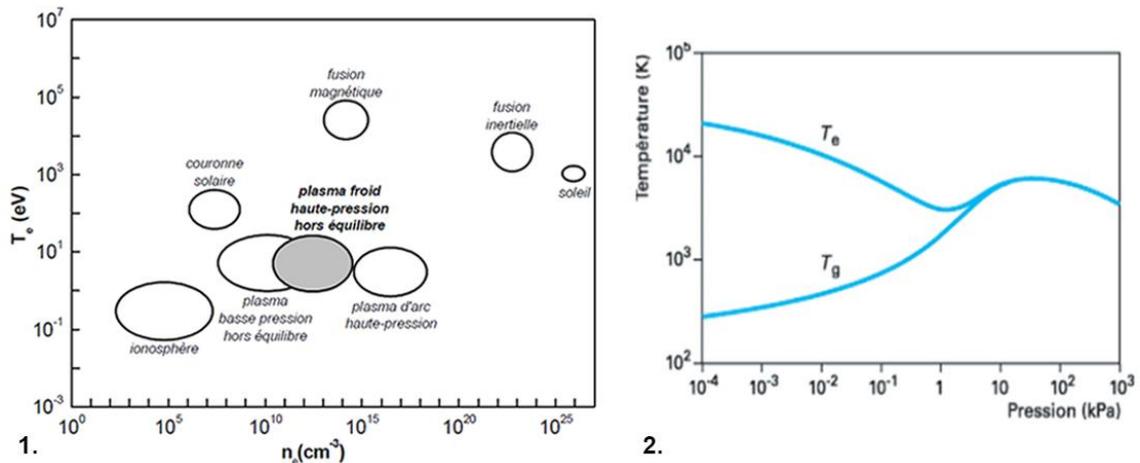


Figure 1 - 13. 1. Classification des plasmas dans un diagramme (T_e, n_e) . [74] 2. T_e et T_g en fonction de la pression au sein d'un plasma froid. [75]

- b. Les **plasmas froids** qui sont (très) faiblement ionisés ($\alpha \ll 1$). Leur comportement est déterminé par les collisions neutre-électron. Ils peuvent se différencier en deux sous-groupes selon leur écart à l'équilibre thermodynamique :

- Les *plasmas hors équilibre* thermodynamique avec $T_g \leq T_i \ll T_e$ (T_g étant la température mesurée du gaz, *i.e.* la température des neutres) ont une densité électronique faible allant de 10^4 à $10^{15} \cdot \text{cm}^{-3}$, ne permettant pas suffisamment de collisions électron-neutre pour thermaliser toutes les espèces. Ces plasmas permettent d'avoir un milieu actif chimiquement tout en gardant des conditions thermiques très douces. Aussi appelés plasmas très faiblement ionisés ou encore plasmas non thermiques, il s'agit généralement de plasmas à basse pression (*cf.* Figure 1 - 13 - 2). On les retrouve naturellement dans l'ionosphère, mais aussi en industrie pour faire du traitement de surface de matériau, des tubes phosphorescents communément appelés « Néons », de la stérilisation, ou encore de la médecine plasma. [75,76]

- Les *plasmas à l'équilibre* thermodynamique (complet ou local), faiblement ionisés ou plasmas thermiques se caractérisent par $T_g \approx T_i \approx T_e$. La densité électronique de l'ordre de 10^{13} - 10^{18} électrons.cm⁻³ et la pression (typiquement la pression atmosphérique) font que le nombre de collisions électron-neutre est suffisamment élevé pour finalement augmenter la température du gaz (*cf.* Figure 1 - 13 - 2). C'est le cas de la foudre et des plasmas d'arc qui atteignent des températures d'environ 10 000 K. Ce type de plasma est utilisé pour la soudure, le découpage de métaux ou encore le traitement des déchets. Cependant, ses applications sont limitées pour les matériaux sensibles aux hautes températures.[76–78]

3.2. Deux grandes familles de méthodes de dépôts

Dans l'industrie comme dans la recherche, lorsqu'un procédé de traitement de surface est développé par plasma hors équilibre, deux voies sont possibles selon la gamme de pression utilisée. Les caractéristiques respectives des plasmas obtenus à basse pression et à « haute pression » (correspondant généralement à la pression atmosphérique) sont comparées dans le Tableau 1 - 2.[79]

Tableau 1 - 2. Comparaison des caractéristiques des plasmas hors équilibre à pression atmosphérique et à basse pression [79,80]

Caractéristiques	Plasma hors équilibre à basse pression	Plasma hors équilibre à la pression atmosphérique
Pression	1 – 1000 mTorr	1 atm (soit 760 Torr)
Densité électronique	$10^9 - 10^{11}$ cm ⁻³	$10^9 - 10^{15}$ cm ⁻³
Énergie électronique moyenne	0,5 – 25 eV	1 – 10 eV
Température du gaz	Environ ambiante	Environ ambiante
Fréquence	35 kHz - < 2,45 GHz	10 kHz – 10 MHz

Comme vu précédemment, la grande majorité des plasmas hors équilibre repose sur des procédés à basse pression. La pression à l'intérieur du réacteur est généralement de l'ordre de la dizaine de mTorr au Torr (1 Torr = 133,32 Pa), permettant ainsi de garder un libre parcours moyen (distance moyenne parcourue par un électron entre deux collisions avec les neutres) relativement grand (typiquement de l'ordre du cm à la dizaine de cm en fonction de la pression de travail et du gaz considéré). Ces plasmas permettent des dépôts homogènes sur des objets volumineux, mais sont limités par le coût du pompage et la difficulté de mettre en place des procédés continus.

Une alternative consiste à utiliser des plasmas à la pression atmosphérique, formés sous une pression de 10^3 à 10^5 fois supérieure à celle des plasmas à basse pression. Le nombre de collisions électron-neutre y est bien plus élevé, provoquant une tendance naturelle vers l'équilibre thermodynamique, comme discuté en 3.1 et présenté Figure 1 - 13 - 2. Parmi les différentes techniques de dépôt par plasmas à la pression atmosphérique, se trouvent les décharges d'arcs, les plasmas jets ou encore les traitements en post décharge.[79,81] Cependant, ces plasmas passant facilement à l'arc, ils deviennent rapidement thermiques ce qui pose problème pour le traitement de surfaces thermosensibles. Afin d'éviter ce passage à l'arc tout en restant à pression élevée, différentes solutions sont actuellement connues et peuvent être utilisées seules ou combinées pour de meilleurs résultats. Parmi ces méthodes, il est notamment possible de diminuer le produit $P \times d$ (pression x distance interélectrodes), ce qui revient à pression atmosphérique à diminuer fortement la taille caractéristique du plasma.[82] C'est ce qui est par exemple utilisé pour obtenir des microdécharges à cathode creuse.[83] Également, l'utilisation d'une électrode de très faible rayon de courbure, comme une pointe ou un fil, permet de générer une décharge localisée autour de cette électrode (effet couronne), et ainsi d'éviter de court-circuiter l'espace interélectrodes gazeux. Une autre option consiste à limiter l'énergie fournie en réduisant l'amplitude du courant ou en utilisant une alimentation pulsée pour diminuer la durée de la décharge.[80] Enfin, l'insertion d'au moins un matériau diélectrique entre les électrodes est aussi envisageable.[84] Lorsque cette dernière méthode est utilisée, la décharge est alors dite contrôlée par barrière diélectrique. Cette technique produit des plasmas non thermiques à pression atmosphérique avec une forte réactivité chimique, la rendant idéale pour du traitement de surface continu.

3.3. Décharges à Barrière Diélectrique (DBD)

3.3.1. Principe

3.3.1.1. Amorçage d'une décharge à la pression atmosphérique

Lorsqu'une tension suffisamment élevée est appliquée entre deux électrodes séparées par un gaz à la pression atmosphérique, une décharge s'amorce en suivant plusieurs étapes schématisées Figure 1 - 14.[85]

Tout d'abord, il y a formation d'une avalanche électronique initiale (étape 1) : les électrons, légers, se déplacent rapidement de la cathode vers l'anode pour former en tête un

nuage électronique, tandis que les ions, plus lourds, restent en arrière, « quasi immobiles », pour former la queue du nuage.

L'avalanche se propage alors vers l'anode (étape 2) : en grossissant, l'avalanche crée une charge d'espace suffisante pour provoquer une distorsion du champ électrique entre les électrodes, entraînant une augmentation locale du champ en tête et en queue d'avalanche.

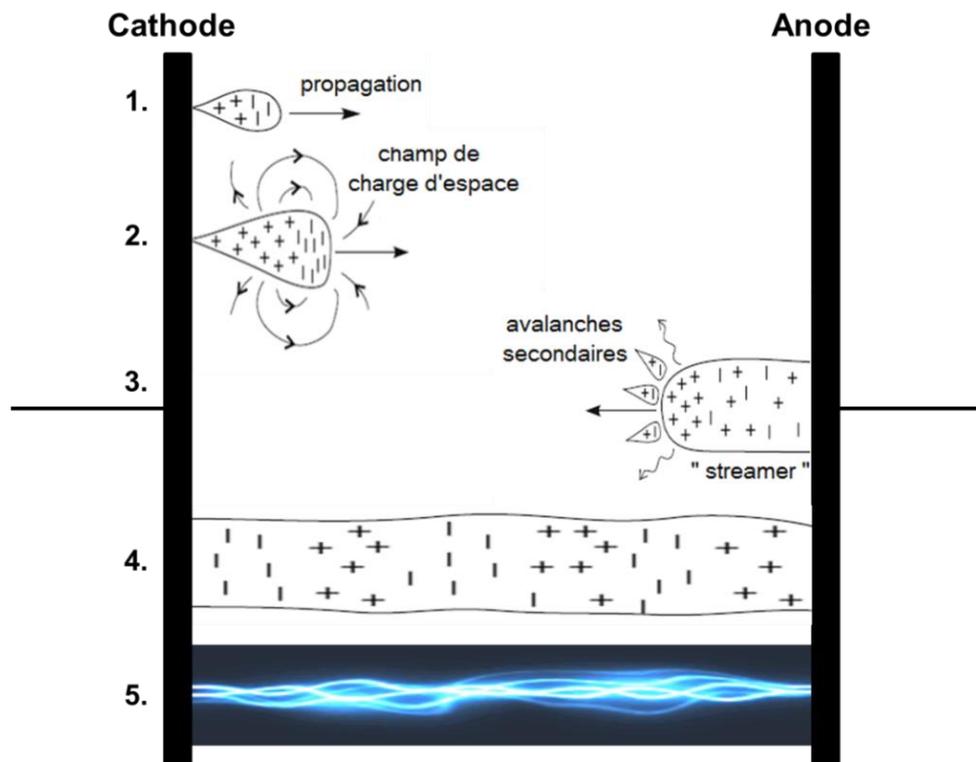


Figure 1 - 14. Différentes étapes de l'amorçage d'une décharge à la pression atmosphérique [86] 1. Formation d'une avalanche initiale. 2. Propagation de l'avalanche vers l'anode. 3. Formation d'un streamer et propagation de l'anode vers la cathode. 4. Formation d'un filament continu de plasma. 5. Risque de passage à l'arc.

L'amplification du champ en tête de nuage a pour conséquence d'accélérer la propagation de l'avalanche vers l'anode, tandis que celle en queue d'avalanche entraîne le développement de ce qui est communément appelé « streamer » (étape 3). En effet, lorsque l'avalanche a traversé le gaz, les électrons sont emportés par l'anode laissant derrière eux une traînée d'ions positifs, particulièrement dense proche de l'anode. Ce gaz dense ionisé entraînant l'émission de photons par recombinaison radiative ou par transition, permet la formation d'électrons secondaires créés par photo-ionisation, qui se retrouvent aspirés vers la queue positive de l'avalanche primaire.[87] Ils forment alors leurs propres avalanches, laissant derrière eux une nouvelle traînée d'ions à charge d'espace positive. Le canal se propage ainsi vers la cathode.

Peu à peu, la tête et la queue de l'avalanche s'éloignent suffisamment pour voir une zone à champ faible apparaître avec un plasma nourri principalement par les avalanches secondaires, et ce jusqu'à former un filament continu de gaz très ionisé, autrement dit un canal de décharge (étape 4).

La pression élevée impliquant un faible libre parcours moyen des électrons (un électron parcourant en moyenne 10-100 μm avant d'entrer en collision), le grand nombre de collisions tend à mener vers un échauffement du gaz jusqu'à une température de l'ordre de 20 000 K.[88] Comme mentionné plus haut, ce risque de transition vers un arc électrique (étape 5) est à proscrire pour de nombreuses applications.

3.3.1.2. Éviter la formation d'arc : utilisation d'un diélectrique

Dans le cas d'une décharge à barrière diélectrique (DBD), un diélectrique solide est placé sur le passage du courant entre les deux électrodes et agit en tant qu'isolant. Comme présenté Figure 1 - 15, lorsqu'un canal de décharge se forme en présence du matériau isolant, des charges s'accumulent à la surface du diélectrique qui récupère alors une partie de la tension totale appliquée au système. La tension totale étant constante à un instant t , cette augmentation soudaine de la tension du diélectrique induit alors une chute de la tension appliquée sur le gaz (et donc sur le plasma), qui peut aller jusqu'à éteindre la décharge, bloquant ainsi la transition à l'arc. Après l'amorçage de plusieurs de ces canaux, appelés microdécharges (diamètre de l'ordre de 100 μm avec des densités de courant de 100 à 1000 $\text{A}\cdot\text{cm}^{-2}$ et durée de l'ordre de 10 à 100 ns), toute la surface du diélectrique se retrouve chargée, ce qui permet d'amorcer la décharge sous un champ plus faible lors du changement de polarité des électrodes.[74]

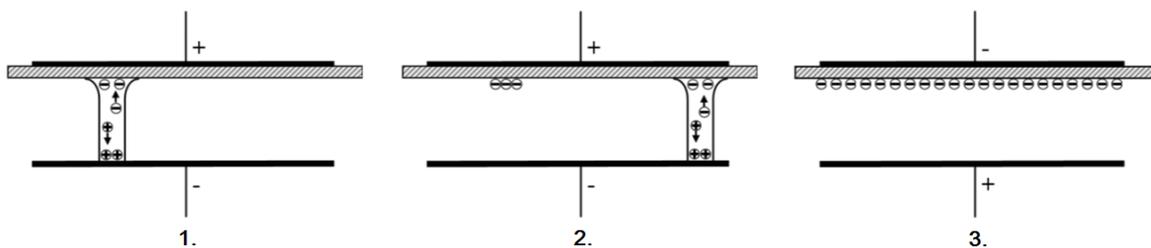


Figure 1 - 15. Principe de fonctionnement d'une DBD [74]

1. Amorçage d'un canal de décharge. 2. Extinction de la première microdécharge et amorçage d'une deuxième. 3. Changement de polarité appliquée sur les électrodes.

Si la présence du diélectrique permet de réduire le risque de transition à l'arc en limitant l'énergie transmise dans un canal de décharge, elle impose aussi l'utilisation d'une alimentation électrique alternative.[84]

3.3.1.3. Différents régimes de décharges

❖ La décharge filamentaire

De façon générale, une décharge contrôlée par barrière diélectrique sera obtenue en appliquant une tension de quelques centaines de volts à quelques kilovolts avec une fréquence de quelques kilohertz.[80] Dans ces conditions, la décharge fonctionnera dans un régime appelé filamentaire, qui développera des canaux de décharge préférentiels comme vu à la Figure 1 - 14 (étapes 3 et 4).[77,84] La Figure 1 - 16 représente une photographie rapide d'une décharge filamentaire obtenue avec un temps de pause de 50 μ s sur laquelle des filaments de courant préférentiels sont clairement visibles. À noter qu'en prenant une seconde photographie identique d'un point de vue électrique, autrement dit sur une autre demi-période, la position des filaments se trouve changée, du fait de leur faible durée de vie (quelques dizaines de nanosecondes).[84]



Figure 1 - 16. Photographie d'une décharge filamentaire (temps de pause d'une demi-période)

❖ La décharge homogène

Si le régime filamentaire est généralement favorisé à la pression atmosphérique, il est possible, dans des conditions spécifiques, d'obtenir une décharge homogène qui peut être parfois recherchée pour certaines applications, telles que le dépôt de couche mince, la biodécontamination ou encore le contrôle de flux gazeux.[84,89] Ces conditions incluent notamment l'augmentation de la fréquence, pouvant aller jusqu'à quelques mégahertz, et/ou l'utilisation d'une alimentation impulsionnelle et/ou l'utilisation de gaz ou de mélanges de gaz spécifiques.[81,90] L'hélium est par exemple un gaz favorisant une décharge homogène, comme montré Figure 1 - 17.[91]



Figure 1 - 17. Photographie d'une décharge homogène (temps de pause d'une demi-période)

Cette photographie, prise avec un temps de pause de 25 μ s, permet d'observer la décharge avant le changement de polarité des électrodes. Il est notable que la lumière de la décharge n'est présente que d'un côté. L'électrode de masse étant située en haut et cette mesure étant faite sur l'alternance positive du courant, la lumière est donc ici le long de la cathode. Comme montré Figure 1 - 18, cette zone lumineuse correspond à la lueur négative

caractéristique d'une décharge homogène appelée « décharge luminescente », l'espace interélectrodes étant dans ce cas-ci trop faible pour laisser paraître la colonne positive.[84]

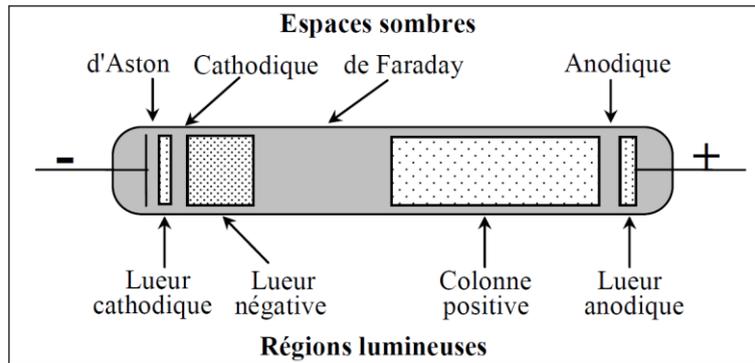


Figure 1 - 18. Zones caractéristiques d'une décharge luminescente [74]

Pour pouvoir déterminer le régime de décharge, comparer différentes décharges entre elles ou encore prédire les propriétés de la couche mince déposée, une caractérisation de la décharge est indispensable.

3.3.2. Caractérisation d'une décharge à barrière diélectrique

3.3.2.1. Mesures électriques

Il existe différents moyens de caractériser une décharge à barrière diélectrique. Les mesures électriques font partie des méthodes les plus largement utilisées puisqu'elles servent, aussi bien en industrie qu'au laboratoire, à surveiller le bon fonctionnement du procédé de façon routinière. [92] En effet, en enregistrant les courbes courant-tension, il est possible de déduire d'un simple coup d'œil le type de décharge à un instant précis.

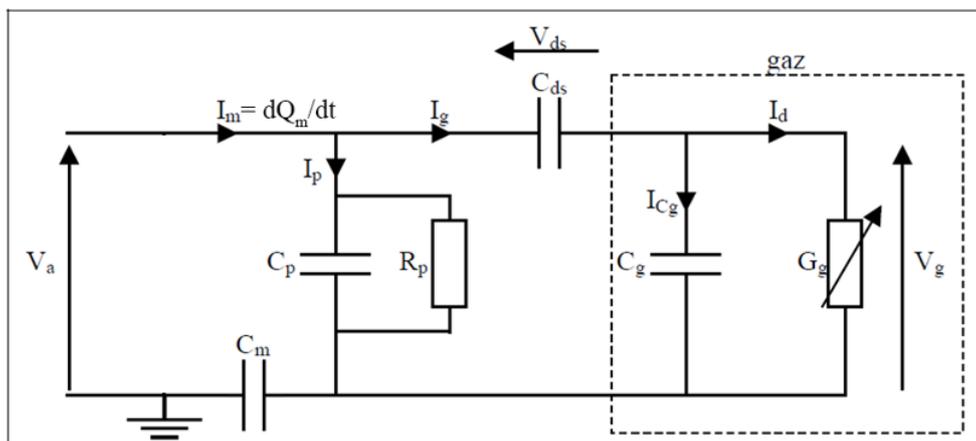


Figure 1 - 19. Schéma équivalent d'une cellule de décharge (adapté de [74])

La Figure 1 - 19 présente un schéma électrique équivalent d'une cellule de décharge où V_a représente la tension appliquée sur les électrodes, V_g la tension appliquée au gaz et V_{ds} la tension appliquée sur les diélectriques représentés par le condensateur C_{ds} . Le courant mesuré I_m peut être obtenu en dérivant la charge Q_m aux bornes du condensateur C_m (ou directement mesuré aux bornes d'une résistance de mesure R_m en lieu et place de C_m) et correspond à la somme du courant I_g circulant dans le gaz et du courant I_p venant des éléments parasites (défauts d'isolement, sondes...) modélisés par une résistance R_p en parallèle avec un condensateur C_p . Le courant I_g peut lui-même être représenté par la somme du courant I_{Cg} dû au gaz non claqué représenté par la capacité C_g et du courant de décharge I_d dépendant de l'impédance variable du gaz G_g lorsque celle-ci est allumée.

En considérant l'exemple d'une décharge allumée dans l'hélium d'un point de vue électrique, le champ électrique nécessaire pour initier une décharge, appelée champ de claquage, en travaillant dans l'hélium à basse fréquence est un peu inférieur à 400 V/mm à la pression atmosphérique.

La Figure 1 - 20 - 1 présente l'oscillogramme d'une décharge homogène obtenue dans l'hélium considéré comme « pur » en appliquant une tension sinusoïdale de 2,5 kV à une fréquence de 20 kHz sur un espace interélectrodes de 2 mm.

Caractéristique d'une décharge homogène, le courant mesuré I_m (courbe noire) montre un pic de courant à chaque demi-période, au moment de l'amorçage de la décharge qui est ensuite suivi d'une lente décroissance. La tension affichée (courbe bleue) étant la tension appliquée V_a , correspondant à la somme des tensions vues par le gaz V_g et par le diélectrique V_{ds} , un déphasage est observé entre les maxima des deux courbes tracées V_a et I_m . Le courant est en revanche en phase avec la tension du gaz (courbe bleue en pointillés).[91]

D'autre part, lorsque la tension appliquée est augmentée, l'amplitude du pic principal change peu, mais le courant post-impulsion met de plus en plus de temps à revenir à 0. En augmentant suffisamment V_a , un deuxième pic de courant d'amplitude plus faible que le premier (correspondant à l'amorçage d'une deuxième décharge) peut même être distingué, et ainsi de suite si la tension appliquée continue d'être augmentée. Ce phénomène est d'autant plus observable que la fréquence est diminuée.[93]

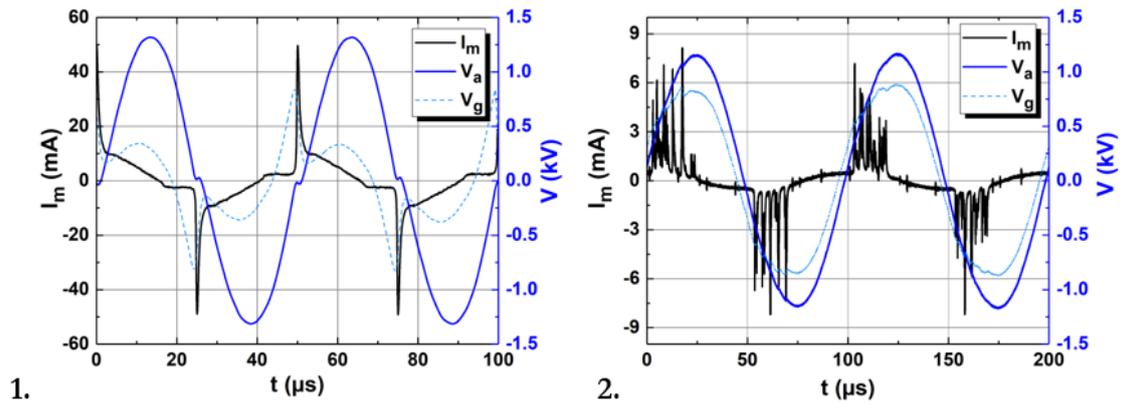


Figure 1 - 20. Oscillogrammes de décharges
 1. homogène dans l'He à 20 kHz et 2. filamentaire dans l'He + 2 % N₂ à 10 kHz

En ajoutant un peu d'azote (2 %) pour déstabiliser la décharge, une décharge filamentaire peut être obtenue. L'oscillogramme recueilli présenté Figure 1 - 20 - 2 montre une multitude de pics de courant très fins correspondant à chacune des microdécharges créées. La durée de ces impulsions de courant est de quelques dizaines à quelques centaines de nanosecondes, comparée à un pic de plusieurs microsecondes pour la décharge homogène.

3.3.2.2. La spectroscopie d'émission optique

La spectroscopie d'émission optique (OES) est une technique non intrusive qui permet d'analyser le rayonnement émis spontanément par le plasma et traduisant la présence d'espèces actives telles que les radicaux et les espèces excitées.[94]

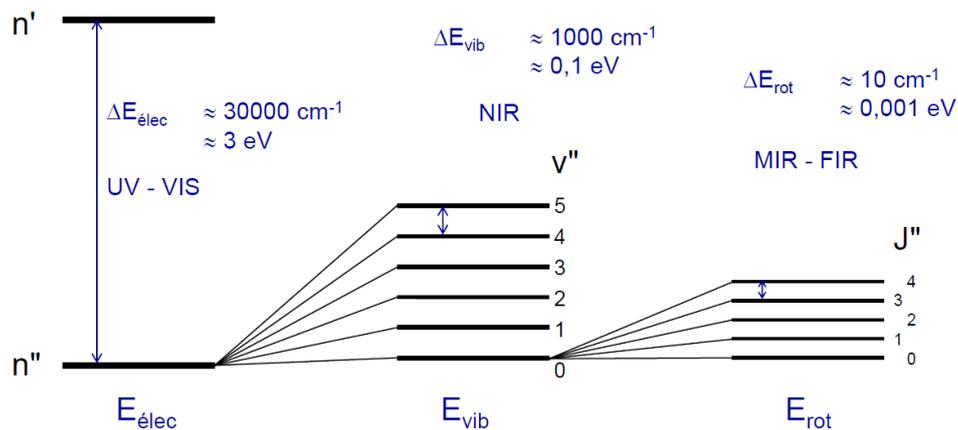


Figure 1 - 21. Niveaux d'énergie atomiques et moléculaires et leurs énergies caractéristiques : niveaux électroniques (à gauche), vibrationnels (au centre) et rotationnels (à droite) [95]

En effet, comme montré Figure 1 - 21, les couches électroniques des atomes et molécules sont séparées en énergie de quelques électronvolts. Un spectre d'émission UV-visible renseigne donc sur les photons émis suite à des transitions électroniques entre ces niveaux excités. De plus, dans le cas des molécules, chacun de ces niveaux électroniques peut être

fractionné en niveaux vibrationnels (séparés les uns des autres d'environ 0,1 eV), qui sont eux-mêmes sous-divisés en niveaux rotationnels (proches énergétiquement à 0,001 eV).

Chaque raie spectrale émise correspondant à une transition depuis un état excité à un autre état d'énergie inférieure, il est théoriquement possible de déterminer la population de l'état excité à partir de l'intensité de cette raie. De ce fait, suite à la transition d'un niveau excité p vers un niveau s de plus basse énergie, la densité n_p de l'état p peut être calculée pour une raie d'intensité I_{ps} à une longueur d'onde donnée λ_{ps} à partir de l'équation (2).[96]

$$I_{ps} = \frac{h \cdot c}{\lambda_{ps}} \cdot f(\lambda_{ps}) \cdot A_{ps} \cdot n_p \quad (2)$$

Dans cette équation, h, c, $f(\lambda_{ps})$ et A_{ps} , correspondent respectivement à la constante de Planck, la vitesse de la lumière, la fonction de réponse du spectromètre à la longueur d'onde donnée et au coefficient d'Einstein d'émission spontanée. Chacune de leur valeur étant constante à une longueur d'onde donnée, l'intensité de la raie se trouve être directement proportionnelle à la densité n_p de l'espèce initiant la transition.

Si cette valeur n'est pas toujours représentative du plasma étant donné que l'état excité est souvent très peu peuplé comparé à d'autres états largement présents comme le fondamental, elle permet cependant, sous certaines conditions, d'accéder à des paramètres clés du plasma tels que les températures électronique, vibrationnelle et/ou rotationnelle ou encore la densité électronique.[94]

❖ Spectre et niveaux d'énergie de l'argon

La Figure 1 – 22 présente l'exemple d'un spectre d'émission d'un plasma d'argon sur des longueurs d'onde allant de 650 à 950 nm. La Figure 1 - 23 décrit les raies visibles, dans ces conditions précises, qui correspondent aux transitions des niveaux excités de configuration électronique $3s^23p^54p$ vers les niveaux $3s^23p^54s$. [97] Les autres transitions de l'argon habituellement visibles dans cette gamme de longueur d'onde, notamment à 667,7, 714,7, 741,1, 922,4 et 935,4 nm, ont une intensité trop faible pour être visible dans les conditions présentées et ne sont donc pas mentionnées. Dans le domaine des plasmas, la notation spectroscopique utilisée est généralement la notation de Paschen, où le niveau électronique de configuration $3s^23p^54p$ se note simplement « 2p » et chacun des niveaux d'énergie vibrationnels et rotationnels, sont notés $2p_1$ à $2p_i$, $2p_1$ étant le niveau ro-vibrationnel à l'énergie la plus élevée.

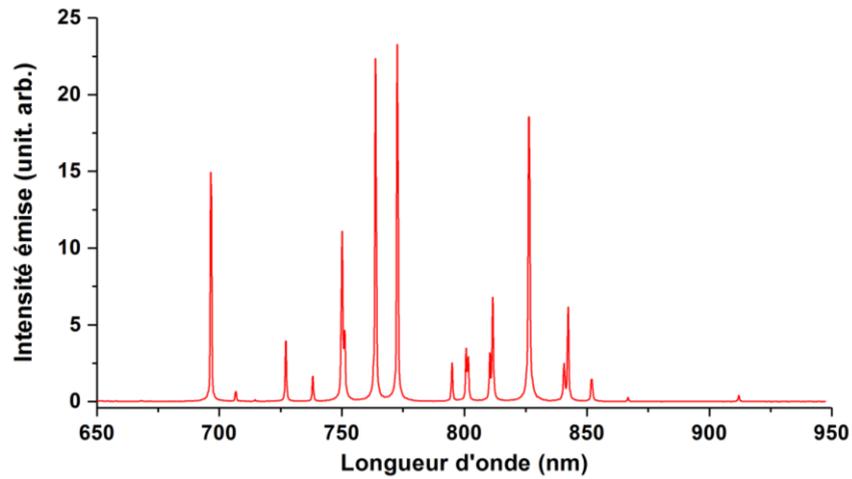


Figure 1 – 22. Spectre d'émission de 650 à 950 nm caractéristique d'un plasma d'argon

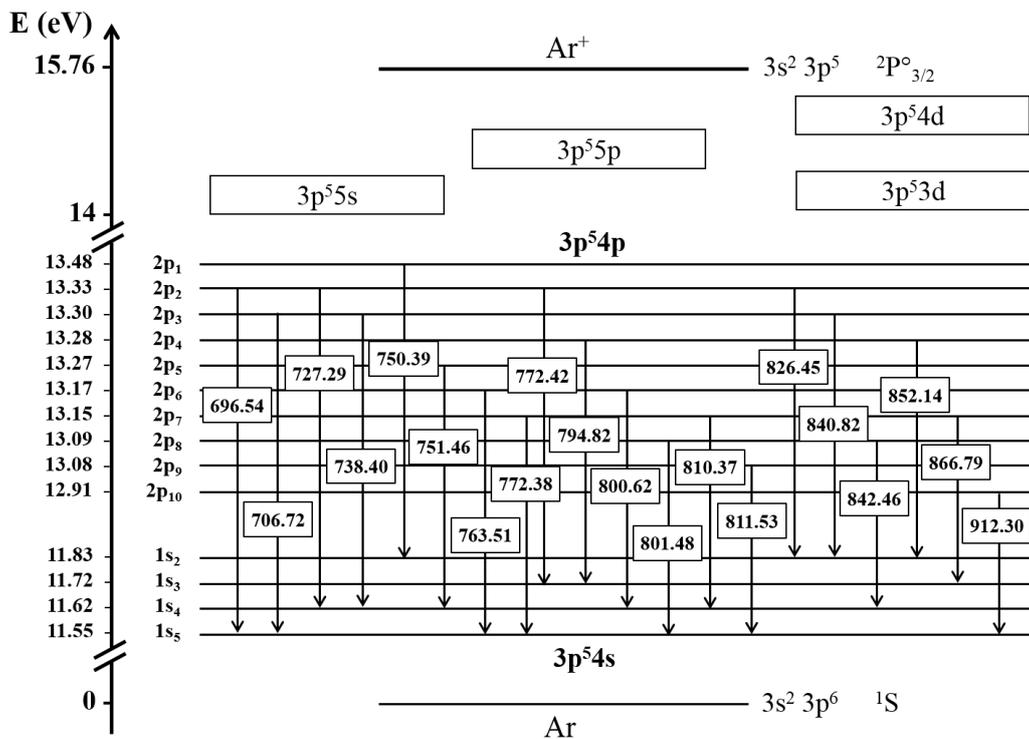


Figure 1 - 23. Diagramme d'énergie de l'argon I accompagné des longueurs d'onde (en nm) associées aux principales transitions entre les niveaux $3p^5 4p$ et $3p^5 4s$ observées par OES

Suite à des études concomitantes dans différents domaines tels que la chimie, la physique et la spectroscopie à proprement parler, il existe aujourd'hui une large variété de notations spectroscopiques dans la littérature. Afin d'assurer une compréhension uniforme et permettre des comparaisons multidisciplinaires, la plupart de ses notations sont rassemblées dans le Tableau 1 - 3.

Tableau 1 - 3. Différentes notations des niveaux énergétiques de l'argon I menant à des raies d'émission entre 650 et 950 nm [97–99]

Niveau d'énergie (eV)	Notation de Paschen	Couplage LS	Configuration électronique	Terme	J	Longueur d'onde correspondant aux transitions (nm)
0	Fondamental	1S_0	$3s^23p^6$	1S	0	
11.55	$1s_5$	3P_2	$3s^23p^5(2P^{\circ}_{3/2})4s$	$^2[3/2]^{\circ}$	2	696.54, 706.72, 763.51, 772.38, 801.48, 811.53, 912.30
11.62	$1s_4$	$^1P_1 / ^3P_1$	$3s^23p^5(2P^{\circ}_{3/2})4s$	$^2[3/2]^{\circ}$	1	727.29, 738.40, 751.46, 800.62, 810.37, 842.46
11.72	$1s_3$	3P_0	$3s^23p^5(2P^{\circ}_{1/2})4s$	$^2[1/2]^{\circ}$	0	772.42, 794.82, 866.79
11.82	$1s_2$	$^1P_1 / ^3P_1$	$3s^23p^5(2P^{\circ}_{1/2})4s$	$^2[1/2]^{\circ}$	1	750.39, 826.45, 840.82, 852.14
12.91	$2p_{10}$	$^1P_1 / ^3S_1 / ^3P_1 / ^3D_1$	$3s^23p^5(2P^{\circ}_{3/2})4p$	$^2[1/2]$	1	912.30
13.08	$2p_9$	3D_3	$3s^23p^5(2P^{\circ}_{3/2})4p$	$^2[5/2]$	3	811.53
13.09	$2p_8$	$^1D_2 / ^3P_2 / ^3D_2$	$3s^23p^5(2P^{\circ}_{3/2})4p$	$^2[5/2]$	2	801.48, 842.46
13.15	$2p_7$	$^1P_1 / ^3S_1 / ^3P_1 / ^3D_1$	$3s^23p^5(2P^{\circ}_{3/2})4p$	$^2[3/2]$	1	772.38, 810.37, 866.79
13.17	$2p_6$	$^1D_2 / ^3P_2 / ^3D_2$	$3s^23p^5(2P^{\circ}_{3/2})4p$	$^2[3/2]$	2	763.51, 800.62
13.27	$2p_5$	$^1S_0 / ^3P_0$	$3s^23p^5(2P^{\circ}_{3/2})4p$	$^2[1/2]$	0	751.46
13.28	$2p_4$	$^1P_1 / ^3S_1 / ^3P_1 / ^3D_1$	$3s^23p^5(2P^{\circ}_{1/2})4p$	$^2[3/2]$	1	794.82, 852.14
13.30	$2p_3$	$^1D_2 / ^3P_2 / ^3D_2$	$3s^23p^5(2P^{\circ}_{1/2})4p$	$^2[3/2]$	2	706.72, 738.40, 840.82
13.33	$2p_2$	$^1P_1 / ^3S_1 / ^3P_1 / ^3D_1$	$3s^23p^5(2P^{\circ}_{1/2})4p$	$^2[1/2]$	1	696.54, 727.29, 772.42, 826.45
13.48	$2p_1$	$^1S_0 / ^3P_0$	$3s^23p^5(2P^{\circ}_{1/2})4p$	$^2[1/2]$	0	750.39

❖ Spectroscopie résolue temporellement

En combinant le système optique d'une caméra rapide à un spectrophotomètre, il est possible d'obtenir une mesure spectrale de la décharge résolue dans le temps et de la synchroniser avec le courant. L'évolution de la densité d'espèces excitées peut ainsi être corrélée avec la densité de courant, et donc avec l'évolution de la densité électronique n_e décrite au paragraphe I.3.1.2, à chaque instant pour donner des informations sur les principaux mécanismes entrant en jeu dans la décharge.

❖ Rapport de raies et combinaison avec un modèle collisionnel-radiatif

Seule, l'OES permet de connaître la nature des espèces excitées présentes dans le plasma et la variation de leur densité d'une décharge à l'autre ou au cours d'une même décharge,

mais elle ne donne pas accès à des valeurs numériques précises. L'information retirée est donc relative et/ou qualitative.

Cependant, il faut noter que la densité de l'état excité n_p déterminée par l'équation (2) résulte de phénomènes ayant lieu dans la décharge, notamment des collisions entre espèces (électrons et/ou particules lourdes), des processus radiatifs impliquant l'émission ou l'absorption de photons ou encore des processus de recombinaison. Cette densité d'état est donc fonction de tous les paramètres influençant la réactivité du plasma, autrement dit la densité électronique n_e , la température électronique, la température ionique, les sections efficaces de réaction, la fonction de distribution en énergie des électrons, etc.

Pour accéder à une information quantitative et/ou absolue, il est donc nécessaire de combiner l'OES avec la connaissance de ces grandeurs, qui peuvent pour certaines être obtenues numériquement après postulat de certaines hypothèses dépendant notamment de l'état d'équilibre du plasma.[95] Dans certaines conditions, il est possible d'accéder à la valeur des paramètres manquant en faisant un simple rapport de raie. La densité de population des deux niveaux énergétiques peut alors être déterminée quantitativement.[100]

En présence de nombreuses collisions à la pression atmosphérique d'une part et de mécanismes de population impliquant des espèces excitées métastables d'autre part, un simple rapport de raie n'est plus suffisant. Un modèle prenant en compte un grand nombre de rapports de raies émises de différents niveaux doit alors être développé pour décrire les populations des états excités mis en jeu. Pour cela, le modèle, appelé modèle collisionnel-radiatif (CR), doit considérer tous les processus de population et de dépopulation et résoudre un lot d'équations-bilans énergétiques pour chaque niveau avant de pouvoir extraire les valeurs des densités et de la température électronique T_e . Cette méthode a été largement étudiée dans la littérature, en particulier dans le cas de l'étude de gaz rares, et elle a montré une bonne concordance avec d'autres techniques utilisées à basses pressions et à la pression atmosphérique. [96,101–106]

3.3.2.3. Autres techniques de caractérisation disponibles

La spectroscopie d'émission est l'une des techniques de spectroscopie la plus utilisée pour l'analyse des décharges pour sa relative facilité de mise en œuvre et l'accès qu'elle procure aux paramètres clés du plasma. Cependant, il en existe d'autres qui permettent de se concentrer sur d'autres composantes.

Parmi celles-ci, la spectroscopie d'absorption dans la décharge peut permettre d'accéder aux densités des espèces absorbantes dans le plasma (états excités et fondamental). Les radiations UV-visible, donnant accès aux transitions électroniques au sein des atomes, sont généralement étudiées en utilisant une diode laser.[107] La spectroscopie infrarouge par transformée de Fourier (FTIR) permet quant à elle de déterminer la concentration en espèces moléculaires (excitées ou non) puisqu'elle donne accès aux niveaux vibrationnels et rotationnels comme vu Figure 1 - 21.[108]

Un autre exemple est la spectroscopie de fluorescence induite par laser à un (LIF) ou deux photons (TALIF) qui permet d'avoir une très haute résolution spectrale. Elle est généralement utilisée pour détecter la présence d'atomes et de petites molécules à l'état fondamental.[109]

La spectrométrie de masse permet l'analyse des espèces neutres (molécules, radicaux) ainsi que des ions positifs et négatifs dans le plasma. Les espèces neutres doivent d'abord être ionisées par une source. Un analyseur en énergie permet de mesurer l'énergie cinétique des ions. En revanche, cette technique a l'inconvénient de ne pas pouvoir être réalisée in situ.[92,110]

De plus, comme vu grâce aux photographies en I.3.3.1.3, la caméra rapide est aussi régulièrement utilisée pour suivre visuellement le développement de la décharge avec des temps de pose pouvant aller jusqu'à quelques nanosecondes.[92]

Finalement, tous ces dispositifs de diagnostic du plasma permettent d'avoir un aperçu des différentes informations disponibles au sein d'une décharge. Ces informations sont importantes non seulement d'un point de vue théorique, pour connaître les réactions majoritaires impliquées, mais aussi d'un point de vue pratique pour des questions de reproduction d'une décharge, notamment dans le cas d'un changement de configuration de réacteur.

3.3.3. Différentes configurations de DBD

En effet, il existe différentes configurations de cellules de décharges qui permettent de s'adapter à des applications variées.

3.3.3.1. Configurations plan-plan

La configuration la plus classique d'une DBD consiste à avoir deux électrodes planes parallèles, comme montré par les différentes variantes schématisées Figure 1 - 24.

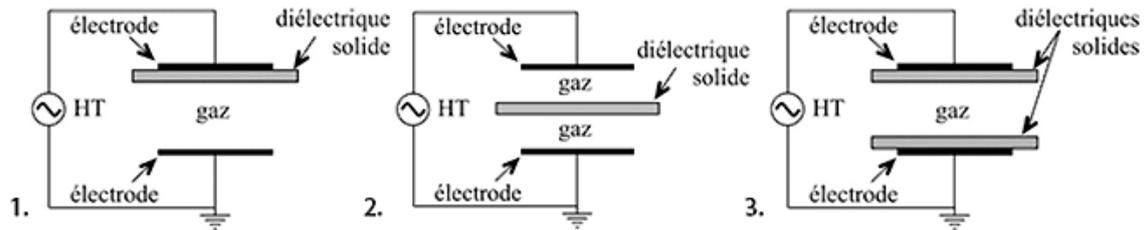


Figure 1 - 24. Différentes configurations plan-plan de DBD [74]

Ces configurations plan-plan forment des décharges en volume qui s'initient dans les espaces « gaz ». Elles sont très utilisées pour le traitement de surface, parfois même incluses dans des procédés en continu, sachant que le matériau traité peut aussi être utilisé en tant que diélectrique s'il possède des propriétés isolantes.[80] La configuration 2 peut de cette façon être utilisée pour traiter les deux faces d'un matériau en une étape.

3.3.3.2. Configuration coplanaire

Cet arrangement, présenté Figure 1 - 25, permet d'obtenir une décharge de surface le long du diélectrique. Cette géométrie est de nos jours appliquée à du traitement de surface lorsqu'il est nécessaire de s'affranchir de l'espace interélectrodes limité, ou encore d'éviter les streamers localisés en générant des plasmas de surface diffus.[111,112]

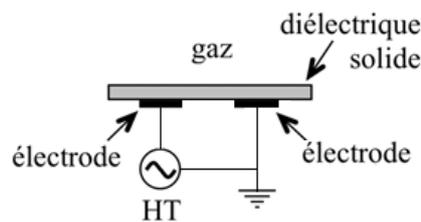


Figure 1 - 25. Configuration coplanaire d'une DBD

3.3.3.3. Configurations cylindriques

Les configurations cylindriques schématisées Figure 1 - 26 sont finalement dérivées des configurations planaire vue en Figure 1 - 24 - 1 et coplanaire vue en Figure 1 - 25.

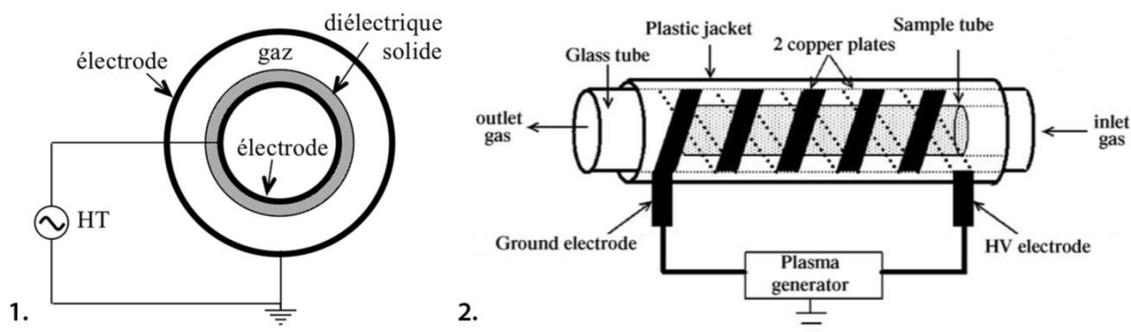


Figure 1 - 26. Configurations cylindriques d'une DBD. 1. Géométrie avec électrode centrale.[74] 2. Géométrie avec deux électrodes enroulées à l'extérieur du tube.[113]

La géométrie 1, qui donne un plasma volumique, est généralement utilisée pour des traitements de gaz, notamment pour la génération industrielle d'ozone et pour la dépollution.[84] La configuration 2, surfacique, peut être appliquée à des traitements de surface à l'intérieur de tubes.[113–115]

3.3.4. Avantages des décharges à barrière diélectrique pour le dépôt de couches minces

Finalement, quel que soit le régime de décharge ou la configuration utilisés, le principal intérêt des DBD est qu'elles offrent une solution efficace et durable pour faire fonctionner un plasma hors équilibre thermodynamique. Ce dernier permet le traitement de surfaces à basse température et à la pression atmosphérique ce qui en fait un atout essentiel, notamment pour du dépôt de couches minces sur toutes sortes de matériaux.[77,116] Par exemple, ces couches minces peuvent être déposées en injectant un précurseur, organique ou inorganique, dans un réacteur DBD.[117–121] Lorsque le précurseur est organique, il joue alors le rôle de monomère : en entrant dans le plasma, il se retrouve rapidement fragmenté en espèces actives (ions, radicaux, excités ou non) par collision avec des électrons. Les différents fragments créés agissent ensuite comme sites actifs en se liant à d'autres molécules, ce qui initie une polymérisation plasma. Ces espèces se recombinaient ensuite sur la surface du substrat, formant ainsi une couche mince de polymère plasma.

Un autre avantage des DBD est que les systèmes d'injection disponibles à la pression atmosphérique rendent même possible l'injection de gouttelettes de nanoparticules ou de biomolécules dans la décharge.[122–124]

De plus, le large éventail de réactions physico-chimiques ayant lieu dans le plasma implique d'une part, la possibilité de rendre actives des molécules qui ne le sont que difficilement voire absolument pas par voie purement chimique, et ce sans utiliser le moindre

solvant.[125,126] D'autre part, le polymère déposé, appelé polymère plasma, ne ressemble au polymère conventionnel obtenu par voie humide que par sa stœchiométrie. En effet, ce polymère n'a pas véritablement de motif de répétition, présente un grand nombre d'insaturations et de ramifications et est généralement très réticulé et composé de chaînes de poids moléculaires de très large distribution.[127–130] Cependant, des études ont montré que des conditions de plasma suffisamment douces pouvaient favoriser la formation de chaînes linéaires en préservant la molécule de départ, y compris si cette dernière présente des groupements chimiques fragiles. Parmi ces conditions « douces », il existe les DBD d'hélium, la déposition sous forme liquide par aérosol, le dépôt en ante- ou post-décharge ou encore l'utilisation d'une alimentation impulsionnelle.[130–135]

3.3.5. Vers des conditions de dépôt « douces » : utilisation d'une alimentation impulsionnelle

Ces dernières années, beaucoup d'études se sont penchées sur l'influence d'une alimentation impulsionnelle sur la polymérisation plasma. En effet, l'utilisation d'une telle alimentation permettrait de générer des décharges plus homogènes impliquant un pic de courant intense et rapide suivi d'une longue durée sans décharge. Combiné à l'utilisation de monomères capables de polymériser par voie chimique, ce type de décharge a démontré son utilité pour minimiser les effets de réticulation du plasma en menant à l'obtention de polymères de plus hauts poids moléculaires qui se rapprochent davantage des polymères pouvant être obtenus par voie chimique.[132,135–138] Ces décharges semblent par ailleurs améliorer l'efficacité énergétique des systèmes.[139–141]

De plus, la durée du temps sans décharge pouvant être variée non seulement en modulant la fréquence du signal comme en alimentation sinusoïdale continue, mais aussi en modifiant le rapport cyclique ($T_{on}/(T_{on}+T_{off})$), ce type d'alimentation permet davantage de flexibilité sur les paramètres d'entrée du procédé. Cela peut s'avérer utile, notamment pour observer l'influence des espèces métastables d'une décharge sur l'autre.

3.4. Travaux antérieurs : systèmes à libération contrôlée synthétisés par plasma

Dans les dix dernières années, quelques systèmes à relargage contrôlé ont été élaborés par plasma. Vasilev *et al.* ont notamment développé un système multicouche à libération contrôlée de médicament, présenté Figure 1 - 27 - 1, visant à limiter la formation de biofilms

à la surface de biomatériaux.[142] Les auteurs, après avoir déposé une première couche de polymère plasma de n-heptylamine, ont incorporé de la lévofloxacine par évaporation de solvant, avant de déposer une nouvelle couche de polymère plasma.

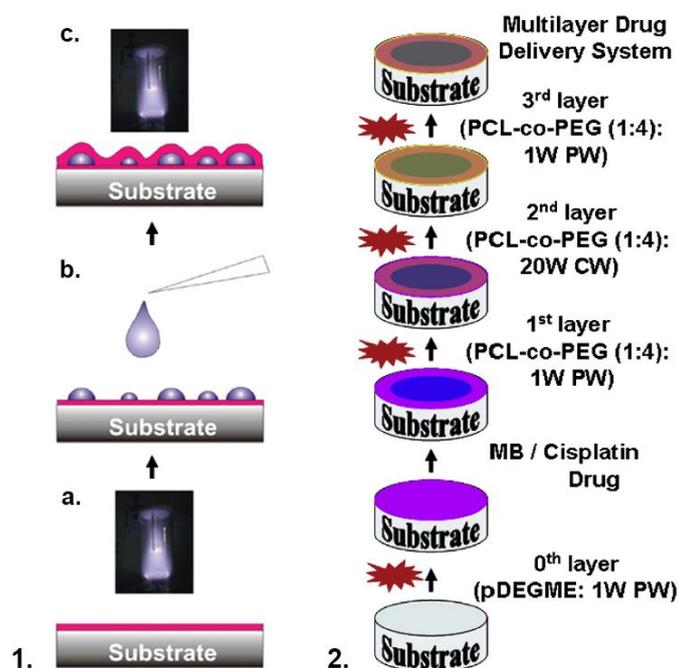


Figure 1 - 27. Représentation de systèmes à libération contrôlée de médicaments multicouches.

1. En trois étapes : a. Dépôt d'une sous-couche de polymère plasma, b. Incorporation du principe actif par évaporation de solvant et c. Dépôt d'une couche de polymère plasma poreux d'épaisseur ajustable.[142]

2. En cinq étapes : Dépôt d'une sous-couche hydrophile, incorporation du PA par évaporation de solvant, dépôts de 3 couches visant à respectivement protéger le PA, fixer le relargage et régler l'interaction surface/cellules.[143]

De la même manière, Saulou *et al.* puis Lischer *et al.* et Kulaga *et al.* ont synthétisé par plasma à basse pression des revêtements antimicrobiens à base de nanoparticules d'argent destinés à être appliqués sur des implants ou des tissus chirurgicaux.[144–149] Bhatt *et al.* ont quant à eux poussé jusqu'à un système à cinq couches (*cf.* Figure 1 - 27 - 2), fait d'un copolymère poly(ϵ -caprolactone)-poly(éthylène glycol), pour relarguer un médicament anticancéreux visant à diminuer la toxicité rénale.[143]

Outre cette approche multicouche pour faire de la libération contrôlée par un dépôt par plasma, Heyse *et al.* ont développé un procédé de dépôt en une étape pour fixer des biomolécules par décharge à barrière diélectrique.[150] En introduisant simultanément une protéine avec un marqueur de fluorescence, de l'albumine de sérum bovin (BSA-FITC) et un précurseur organique (de l'acétylène) dans une décharge d'hélium avec des conditions de dépôt douces, ils ont montré une immobilisation stable et distribuée de façon homogène dans le revêtement de 90 nm d'épaisseur contrairement à une immobilisation covalente

standard faite par immersion où des agrégats étaient visibles. Afin d'assurer le maintien de la structure des protéines, la même étude a été faite sur une protéine auto-fluorescente, l'allophycocyanine, qui possède une structure tertiaire et quaternaire émettant à 660 nm uniquement si cette structure est parfaitement maintenue. Les spectres de fluorescence obtenus concordaient parfaitement avec le spectre de la protéine native (sans traitement plasma).

Par la suite, le même groupe a complété cette étude en atomisant une solution enzymatique simultanément avec l'injection de précurseurs organiques (acétylène gazeux ou pyrrole atomisé) à l'intérieur d'une décharge d'hélium.[151] Dans ce cas-ci, les gouttes d'eau autour des biomolécules ont été envisagées comme une coquille de protection face au plasma. Ces gouttes se retrouvent finalement piégées au sein de la matrice polymère plasma grandissante tout en maintenant la bioactivité des enzymes. Dans ces travaux, le groupe a montré, par mesure de la fluorescence et de l'activité enzymatique (activité catalytique et reconnaissance d'anticorps), que l'intégrité après le dépôt des différentes enzymes testées (glucose-oxydase, lipase et phosphatase alcaline) avait été maintenue.

Plus récemment, Da Ponte *et al.* ont reproduit cette approche en injectant de l'élastine, dans la décharge à l'aide d'un aérosol après l'avoir solubilisée dans une solution d'acide lactique servant, une fois plasma polymérisée, de matrice polymère au système.[123] Le groupe n'a pas remarqué d'influence de l'élastine sur la vitesse de dépôt du monomère d'acide lactique mais a montré l'intégration de l'élastine au sein du dépôt en mesurant la quantité d'azote présente dans la couche, l'absorbance du dépôt dissous en UV, et en comparant les spectres infrarouges des dépôts avec et sans protéine.

Ces trois derniers procédés de dépôt s'apparentent plus à un procédé industrialisable puisque d'une part, ils utilisent des plasmas à la pression atmosphérique, et d'autre part, ils proposent une solution en une étape unique. Cependant, s'ils ont montré qu'il était possible d'encapsuler des molécules bioactives tout en conservant leur structure et leur activité, aucun de ces groupes n'a véritablement étudié les possibilités de relargage ou de dégradation de ces matériaux pour une application donnée.

II. Le projet de doctorat

Dans la continuité de l'exploration récente des technologies plasma pour la déposition de couches bioactives, ce projet doctoral consiste à développer une plateforme de matrices polymères plasma biodégradables à l'aide d'une décharge à barrière diélectrique utilisable pour la synthèse de systèmes à libération contrôlée de médicaments sur mesure.

Dans le cadre de ces travaux, l'application visée aura pour but de limiter la prolifération de cellules musculaires lisses (l'hyperplasie néointimale artérielle) apparaissant après l'implantation de prothèses en PTFE de petit diamètre comme schématisé Figure 1 - 28.

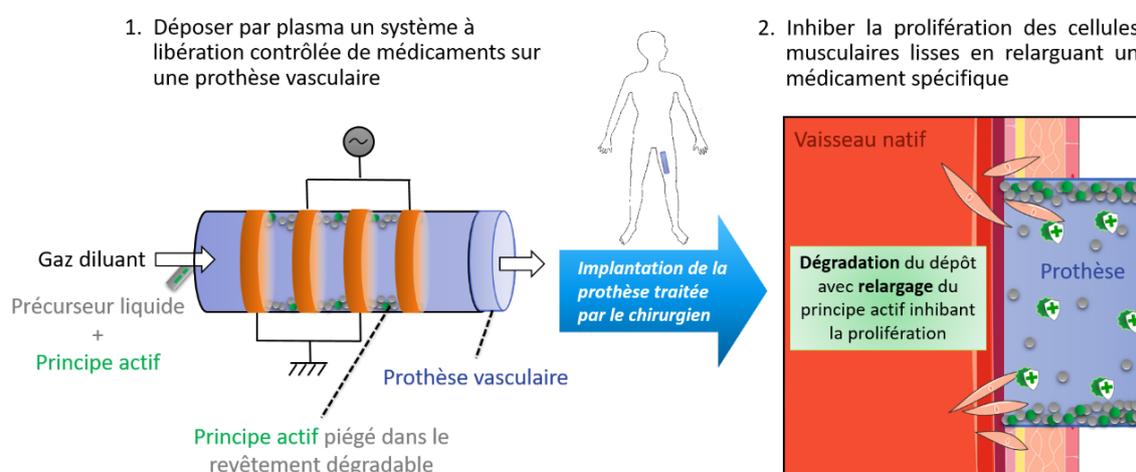


Figure 1 - 28. Concept du projet

Pour faire un pas de plus en direction de cette application et mener à bien ce projet, certaines hypothèses ont dû être émises en amont :

- Un polymère biodégradable peut être synthétisé par plasma à la pression atmosphérique.
- Une corrélation entre l'information détenue dans la décharge et la couche déposée peut être mise en évidence.
- Ce dépôt peut être déposé sur des prothèses artérielles de forme tubulaire.
- Un médicament peut être intégré au sein de ce dépôt pour en faire un système à libération contrôlée de médicaments.
- Ce système peut limiter la prolifération des cellules musculaires lisses tout en maintenant la viabilité des cellules endothéliales.

Afin de confirmer ou d'infirmer ces hypothèses, les trois objectifs de ce projet doctoral sont énoncés ci-après.

❖ **Objectif 1 : déposer un polymère plasma biodégradable par décharge à barrière diélectrique en configuration plan-plan (Chapitre 2)**

Les points clés pour atteindre ce premier objectif consistent d'une part à choisir un précurseur adapté (comme détaillé plus loin dans la section II.3) et d'autre part à contrôler la dégradation du dépôt avec les conditions plasma. Dans un premier temps, ces dépôts seront réalisés sur du verre afin de faciliter les analyses. Le chapitre 2 couvre cet aspect dans un article intitulé « Atmospheric pressure plasma polymer of ethyl lactate : in vitro degradation and cell viability studies ». Dans ce chapitre, l'influence de deux gaz porteurs couramment utilisés en DBD sur les propriétés physico-chimiques du dépôt, sa dégradation en milieu aqueux et la cytotoxicité de ses produits de dégradation est étudiée.

❖ **Objectif 2 : établir l'influence de décharges à barrière diélectrique d'argon sur les dépôts de lactate d'éthyle (Chapitre 3 et 4)**

Après avoir choisi le gaz diluant le plus prometteur, cet objectif a pour but d'étudier plus en détail la composition de la phase plasma en fonction des paramètres d'entrée et de corrélérer ces informations avec les propriétés physico-chimiques du dépôt. Une analyse détaillée par spectroscopie d'émission optique couplée à un modèle collisionnel-radiatif vise à déduire les espèces influençant majoritairement les propriétés finales du dépôt. Le chapitre 3 est dédié à cette étude avec un article intitulé « Characterization of argon dielectric barrier discharges applied to ethyl lactate plasma polymerization » qui a pour but d'évaluer l'influence de la concentration de précurseur, de l'espace interélectrodes et de la fréquence sur la décharge et les dépôts. Dans le but d'augmenter l'adaptabilité des polymères plasma dégradables déposés, le chapitre 4 évalue l'influence de l'emploi d'une alimentation impulsionnelle sur la décharge et le dépôt avec l'article « Influence of a squared pulse voltage on argon-ethyl lactate discharges and their plasma-deposited coatings ».

❖ **Objectif 3 : déposer un système à libération contrôlée sur une prothèse artérielle par DBD en configuration cylindrique (Chapitre 5)**

Cette dernière partie concerne des éléments qui n'ont pas encore fait l'objet d'articles scientifiques. Elle comprend la construction d'un réacteur DBD tubulaire d'une part, et un changement de substrat du verre vers une prothèse en polytétrafluoroéthylène (PTFE)

d'autre part. De plus, elle présente des essais préliminaires de co-injection précurseur-principe actif dans la décharge. L'idée est ici d'éviter le système multicouche qui est actuellement utilisé afin d'obtenir un procédé en une seule étape, sans altérer l'efficacité du principe actif lors de la décharge, comme cela a été montré dans le cas de protéines. Dans la continuité des objectifs précédents, les paramètres d'entrée du plasma doivent permettre de contrôler la composition de la décharge, la composition du dépôt, et par conséquent sa vitesse de dégradation afin d'avoir finalement un relargage contrôlé.

Les détails expérimentaux seront abordés au fur et à mesure des prochains chapitres. Néanmoins, les paragraphes suivants apportent différentes précisions d'ordre général sur le matériel et les méthodes utilisés dans ces quatre chapitres à venir.

1. Le réacteur

Deux réacteurs plan-plan ont été utilisés pour ce projet : un pour les travaux présentés dans le chapitre 2 (DLPA2), et un autre pour les travaux des chapitres 3 et 4 (DLPA3). Ces deux réacteurs fonctionnent tous les deux dans une configuration plan – plan (autrement dit la configuration 3 de la Figure 1 - 24) et comprennent tous deux une plaque d'alumine, servant de diélectrique, sur chacune des deux électrodes réalisées en pâte d'argent. Le substrat est placé entre ces deux alumines en laissant un espace gazeux de 1 à 2 mm au-dessus du substrat dans lequel peut s'écouler le gaz vecteur. Une photographie du réacteur DLPA2 utilisé lors des études du chapitre 2 est présentée Figure 1 - 29 - 1.

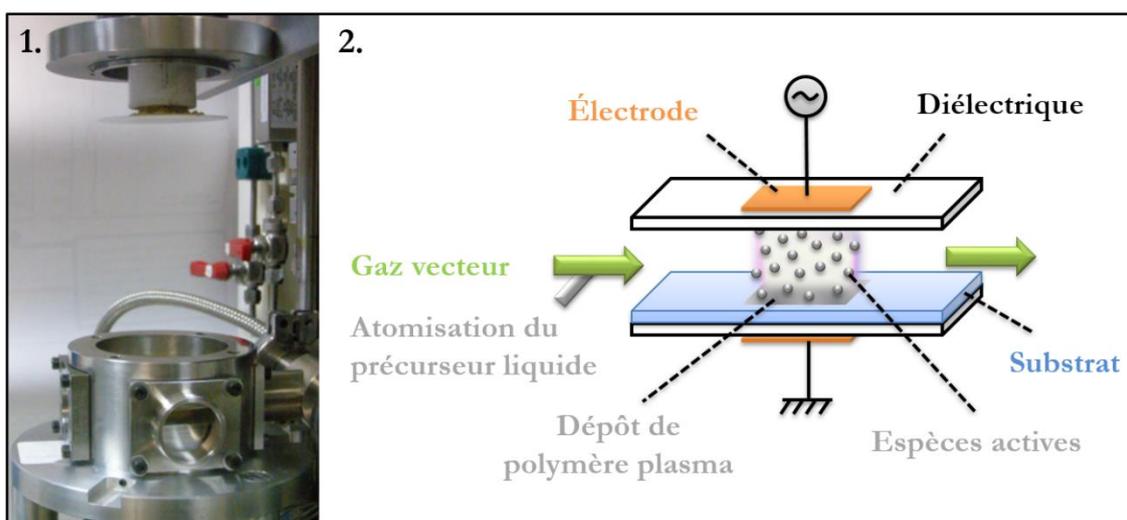


Figure 1 - 29. Le réacteur DBD.

1. Photographie du réacteur DLPA2 ouvert. 2. Principe du dépôt de polymère plasma.

Un système d'injection constitué d'un atomiseur directement relié à la ligne de gaz vecteur permet de pulvériser le précurseur, préalablement liquide, en direction des électrodes. Comme présenté à la Figure 1 - 29 - 2, en entrant dans le plasma, les molécules de précurseur se retrouvent ionisées, excitées ou sous forme de radicaux. Elles réagissent alors entre elles et avec les surfaces environnantes, formant ainsi un dépôt de polymère plasma sur le substrat et toutes autres surfaces en contact avec le plasma créé.

2. Choix du substrat

2.1. Le verre

Dans un premier temps, les dépôts ont été faits sur du verre pour deux raisons. La première est pour faciliter l'analyse de la décharge, étant donné que les décharges sur verre sont couramment utilisées. La deuxième consiste à faciliter la caractérisation des couches notamment dans le cadre de la mesure d'épaisseur des dépôts (et donc de la dégradation).

2.2. Les prothèses en ePTFE

Comme mentionné dans l'introduction, les prothèses en poly(tétrafluoroéthylène) expansé (ePTFE) sont actuellement les plus utilisées dans le cas des remplacements de moyens diamètres et sont aussi couramment utilisées pour les plus petits diamètres. C'est pourquoi elles sont utilisées dans ce projet.

Le ePTFE est un matériau microporeux dont la structure est composée de nodules interconnectés par des fibrilles. Il est hautement résistant à la traction et aux UV et possède une faible constante diélectrique. Il est décrit comme étant stable dans un environnement biologique et sa surface électronégative minimise les interactions avec les composants du sang.[9]

Les prothèses LifeSpan® à paroi standard (0,63 mm d'épaisseur) et mince (0,4 mm d'épaisseur) utilisées dans ce projet ont été généreusement fournies par LeMaitre Vascular (Burlington, USA).

3. Choix du précurseur

Le choix du précurseur constitue une partie délicate du projet. D'une part, étant donnée l'application visée, le monomère aussi bien que le polymère plasma (PP) développé devront être biocompatible et biodégradable. D'autre part, comme précisé dans la partie I.1.4.1, la prolifération de cellules musculaires lisses lors d'hyperplasie néointimale artérielle est maximale à 6 semaines chez l'humain. Le PP devra donc se dégrader progressivement en milieu aqueux, jusqu'à disparition complète au bout de 7 à 12 semaines.

Le lactate d'éthyle est une molécule biosourcée issue d'acide lactique et de bioéthanol et connue pour être biodégradable.[110] Si cette molécule ne forme pas de polymère par voie chimique conventionnelle, l'utilisation du plasma permettrait sa réactivité. De plus, sa structure chimique (cf. Figure 1 - 30 - 1) permet d'envisager la déposition d'un polymère plasma similaire à l'acide polylactique (cf. Figure 1 - 30 - 2), polymère biodégradable bien connu et utilisé très largement dans le domaine des biomatériaux. Cette structure conserve la fonction ester qui serait la porte à une dégradation hydrolytique.

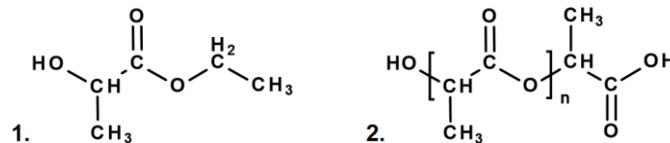


Figure 1 - 30. Formule semi-développée 1. du lactate d'éthyle et 2. de l'acide polylactique.

En outre, sa pression de vapeur saturante étant relativement élevée pour un composé organique ($P_{\text{vap}} = 3.75 \text{ mmHg}$ à $25 \text{ }^\circ\text{C}$), notamment par rapport à l'acide lactique ($P_{\text{vap}} = 0.08 \text{ mmHg}$ à $25 \text{ }^\circ\text{C}$), cela en fait un précurseur de choix pour être utilisé sous forme vapeur dans des procédés plasma, y compris à la pression atmosphérique. Des études dans un plasma à basse pression ont déjà démontré la bonne réactivité du lactate d'éthyle et un lien étroit entre les conditions de dépôt et les propriétés chimiques des PP.[110,152]

4. Choix du principe actif

Une fois la matrice de polymère plasma optimale déterminée, la prochaine étape consiste à choisir le principe actif (PA) à incorporer dans le système pour limiter l'hyperplasie néointimale artérielle.

Comme vu partie I.1.4.2, des études réalisées au sein du LIS par Vallières *et al.* ont montré que le mésylate d'imatinib était un candidat de choix pour l'application visée, de par sa

capacité à inhiber la prolifération des cellules musculaires lisses tout en promouvant la croissance des cellules endothéliales.[43] Ce médicament, déjà approuvé par les organismes de la santé pour des traitements anticancéreux, notamment, contre certains types de leucémie, présente la structure chimique illustrée à la Figure 1 - 31.[153]

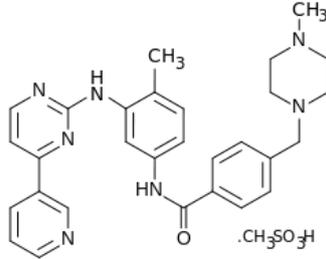


Figure 1 - 31. Structure chimique du mésylate d'imatinib

5. Calcul de puissance

Afin de pouvoir comparer des dépôts faits dans différentes conditions et sur différents réacteurs entre eux, la puissance électrique appliquée est calculée à l'aide des formules suivantes, qui peuvent être facilement déduites à partir du schéma équivalent présenté Figure 1 - 19, sachant que :

$$I_a(t) = I_g(t) - I_{Cg}(t) = I_g(t) - C_g \cdot \frac{dV_g(t)}{dt} \quad (3)$$

et que :

$$V_g(t) = V_a(t) - \frac{Q_m(t)}{C_m} - V_{ds}(t) \quad (4)$$

Autrement dit :

$$V_g(t) = V_a(t) - \frac{Q_m(t)}{C_m} - \left[\frac{1}{C_{ds}} \int_{t_0}^{t_0+t} I_g(t) \cdot dt + V_{ds}(t_0) \right] \quad (5)$$

avec $V_{ds}(t_0)$ calculée en considérant que la moyenne de la tension sinusoïdale $V_{ds}(t)$ est nulle.

La puissance surfacique moyenne (en $W \cdot cm^{-2}$) peut ainsi être calculée avec l'équation suivante :

$$P = \frac{1}{T \cdot S} \int_0^T V_g(t) \cdot I_a(t) \cdot dt \quad (6)$$

T correspondant à la période de la tension appliquée sur la cellule de décharge (en seconde) et S à la surface de la zone de décharge (*i.e.* surface des électrodes en cm^2).

Pour la majorité des dépôts, cette valeur est calculée automatiquement par une application développée en interne sur LabVIEW au LAPLACE qui permet d'observer l'évolution de la puissance pendant le dépôt.

6. Alimentations électriques

Afin de déterminer l'influence du type d'alimentation électrique sur la décharge et de corréler cette information avec les dépôts engendrés, différentes alimentations ont été utilisées tout au long de ce projet et sont présentées plus en détail dans cette section. Les marques et modèles des appareils sont disponibles dans la partie expérimentale de chacun des chapitres 2 à 4.

6.1. Alimentation sinusoïdale basse fréquence

L'alimentation utilisée dans les chapitres 2, 3 et 4 lors des travaux à des fréquences inférieures ou égales à 35 kHz est composée d'un générateur basse fréquence (GBF), d'un amplificateur, d'une résistance protectrice (R) et d'un transformateur comme présenté par la Figure 1 - 32.

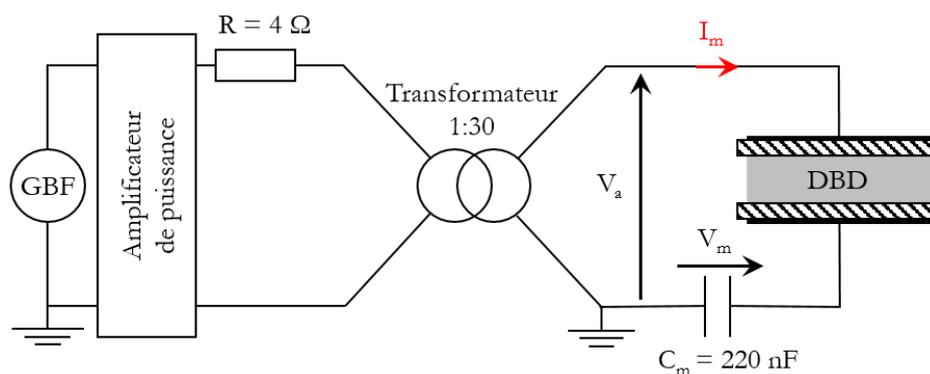


Figure 1 - 32. Schéma électrique de l'alimentation sinusoïdale basse fréquence.

Cette alimentation est contrôlée en tension et permet de générer jusqu'à quelques dizaines de kilovolts dans des gammes de fréquences allant de quelques dizaines de hertz à quelques dizaines de kilohertz. La tension appliquée V_a est mesurée en sortie du transformateur et le courant I_m est calculé à partir de la tension V_m mesurée aux bornes du condensateur C_m avec l'aide de l'équation (7).

$$I_m = \frac{dq_m}{dt} = \frac{d(C_m \cdot V_m)}{dt} \quad (7)$$

6.2. Alimentation sinusoïdale radiofréquence

L'alimentation radiofréquence utilisée dans le chapitre 3 est couplée à un transformateur et à un circuit LC servant de réseau d'adaptation comme schématisé sur la Figure 1 - 33. Cette alimentation est contrôlée en puissance et permet d'alimenter jusqu'à quelques dizaines de watts avec un signal à une fréquence fixe de 150 kHz. Comme dans le cas de l'alimentation sinusoïdale basse fréquence, la tension appliquée V_a est mesurée en sortie du transformateur et le courant I_m est calculé à partir de l'équation (7).

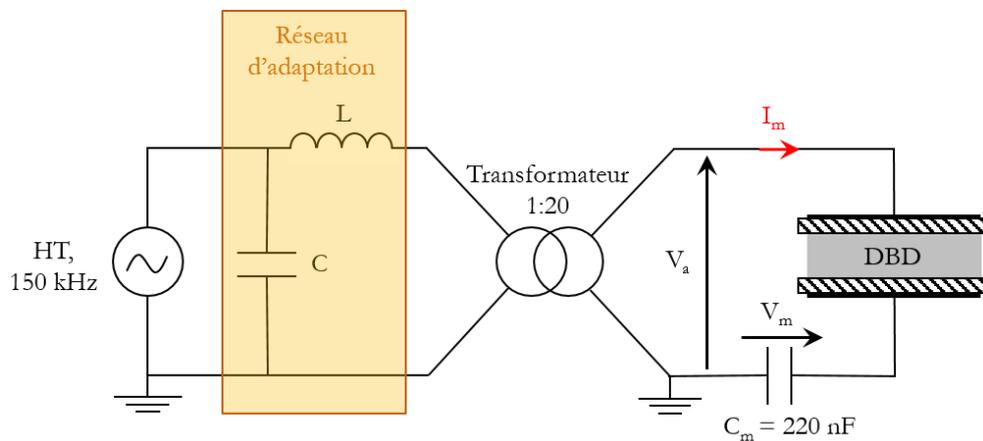


Figure 1 - 33. Schéma électrique du système avec l'alimentation sinusoïdale radiofréquence

6.3. Alimentation impulsionnelle

Dans le cas de l'alimentation impulsionnelle, un générateur d'impulsions (contrôlé par un générateur basse fréquence) est utilisé pour créer des impulsions à partir d'une alimentation haute tension continue comme schématisé sur la Figure 1 - 34. La tension et le courant sont directement obtenues en sortie du générateur d'impulsions.

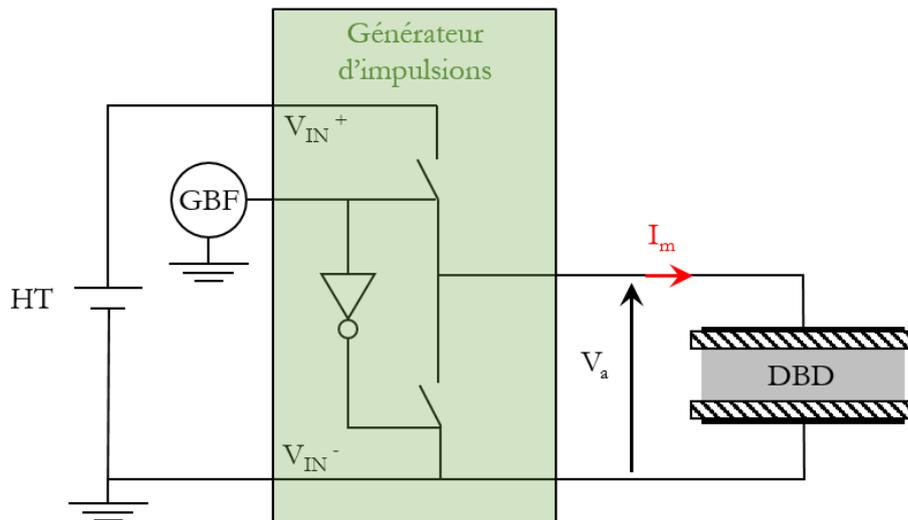


Figure 1 - 34. Schéma électrique du système avec l'alimentation impulsionnelle

Cette alimentation électrique permet d'envoyer des créneaux de tension unipolaires de quelques centaines de nanosecondes à des fréquences de 100 Hz à 10 kHz. Si la durée de ces créneaux (minimum 40 ns selon le générateur basse fréquence) et l'amplitude de la tension (0-10 kV) sont modifiables, les temps de montée et de descente en tension sont en revanche tous deux fixés à 130 ns, quelle que soit la tension. La durée minimale des pics de tension appliquée doit donc être de $2 \times 130 = 260$ ns pour atteindre la valeur de tension fixée. Le dispositif étant capacitif, le courant est directement lié à la dérivée de la tension appliquée. Ainsi sur la DBD, cette alimentation permet de développer des décharges d'une centaine de nanosecondes et d'atteindre des courants de quelques ampères.

Chapitre 2. DEPOT D'UN POLYMERE PLASMA BIODEGRADABLE PAR DECHARGE A BARRIERE DIELECTRIQUE

Atmospheric pressure plasma polymer of ethyl lactate:
in vitro degradation and cell viability studies

Morgane Laurent ^{1,2,3}, Julia Koehler ³, Gad Sabbatier ^{1,2}, Corinne A. Hoesli ⁴,
Nicolas Gherardi ^{3,*}, Gaétan Laroche ^{1,2,*}

¹ Laboratoire d'Ingénierie de Surface, Centre de Recherche sur les Matériaux Avancés, Département de génie des mines, de la métallurgie et des matériaux, Université Laval, Québec G1V 0A6, Québec, Canada

² Centre de recherche du CHU de Québec, Hôpital St François d'Assise, Québec G1L 3L5, Québec, Canada

³ LAPLACE, Université de Toulouse, CNRS, INPT, UPS, F-31062 Toulouse, France

⁴ Department of Chemical Engineering, McGill University, Montréal H3A 0C5, Québec, Canada

*Corresponding authors: gherardi@laplace.univ-tlse.fr and gaetan.laroche@gmn.ulaval.ca

Keywords: biodegradable materials, cell culture, dielectric barrier discharge (DBD), ethyl lactate, plasma polymerization

Publié dans **Plasma Processes and Polymers**

Juillet 2016

Laurent, M. et al. Atmospheric Pressure Plasma Polymer of Ethyl Lactate: In Vitro Degradation and Cell Viability Studies. *Plasma Processes and Polymers*, 13, 711-721, doi:10.1002/ppap.201500211 (2016)

I. Résumé

Du lactate d'éthyle est injecté dans une décharge à barrière diélectrique pour déposer un polymère plasma (PP) dégradable utilisable comme système à libération contrôlée de médicaments. La puissance électrique, le temps de dépôt et le type de gaz vecteur utilisé (Ar ou N₂) sont corrélés à la vitesse de dégradation du dépôt *in vitro*. Les PPs sont caractérisés par microscopie à force atomique (AFM), microscopie électronique à balayage (MEB), spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR), spectroscopie photoélectronique à rayons X (XPS) et chromatographie d'exclusion stérique (SEC), tandis que la profilométrie de surface est utilisée pour suivre la cinétique de dégradation. Les PPs déposés sous N₂ sont principalement composés de fonctions hydrophiles, ce qui explique leur dégradation rapide une fois exposés à un environnement aqueux. Au contraire, les PPs synthétisés sous Ar mènent à une dégradation plus lente à cause de leur structure hydrocarbonée contenant quelques groupements hydrolysables. Le potentiel des PPs pour être utilisés dans des applications vasculaires est vérifié par des tests de viabilité cellulaire.

II. Abstract

Ethyl lactate is injected into a dielectric barrier discharge (DBD) to build up a degradable plasma polymer (PP) to be used as a drug delivery system. Plasma power, deposition time, and type of carrier gas (Ar, N₂) are correlated to the coating in vitro degradation rate. PPs are characterized by AFM, SEM, IR spectroscopy, XPS, and SEC, while surface profilometry is used to monitor the degradation kinetics. PPs deposited under N₂ are mainly composed of hydrophilic functionalities, explaining their fast degradation upon exposure to an aqueous environment. In contrast, PPs synthesized under Ar lead to a slower degradation rate due to their hydrocarbon structure containing some hydrolysable moieties. The potential of the PPs for vascular applications is verified through cell viability experiments.

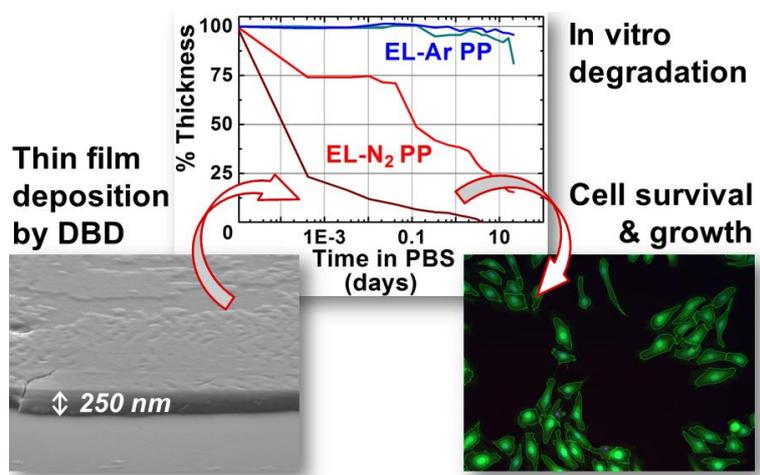


Figure 2 - 1. Graphical abstract

III. Introduction

Plasma surface treatment based technologies have been used to coat biomedical devices to improve their biocompatibility by controlling cell adhesion and/or growth[154–156] or to introduce antibacterial properties[148,149,157]. By selecting the appropriate precursor molecular structure and plasma experimental conditions, a plasma polymer (PP) layer with tailored properties can be obtained.[80,158] For instance, the cross-linking of low pressure plasma polymer coatings, which is strongly related to the PP degradation rate, has been shown to require a minimum energy input per deposited carbon.[159,160] Moreover, low pressure plasma technologies have been used to construct plasma polymerized multilayer coatings for drug delivery applications.[142,143] Involving a minimum of three steps in their process, the strategy consists in synthesizing an underlayer of plasma polymer, adding the active pharmaceutical ingredient (API) by solvent evaporation, and depositing on top of it one or more PP layer(s) (identical or different from the underlayer) that will control the release of the drug. Despite constituting solid proofs of concept, the complexity of the multi-step methodology utilized to produce these drug delivery systems (DDS) limits their industrial applications. Another challenging approach consists in depositing a DDS in a one-step process while achieving the same overall efficiency. Recent studies have shown that it is possible to use atmospheric pressure plasmas to embed proteins in thin organic films and create bio-functional coatings.[123,150,161] Our strategy would be to inject nanoparticles of drug dispersed in a precursor that could form a biodegradable PP matrix. The present study investigates the conditions enabling the synthesis of a plasma polymerized matrix that could be used as a vascular DDS with controlled release properties. For this purpose, a biodegradable assembly is synthesized by plasma at atmospheric pressure using a dielectric barrier discharge (DBD). Similar studies have been made using acrylic monomers.[135,162] To aim at low toxicity products, ethyl lactate is used as precursor in this study due to its use as pharmaceutical excipient and its low vapor pressure. This precursor also has the potential to form a PP resembling poly(lactic acid), a biodegradable polymer currently used for biomedical applications. Moreover, previous studies have already shown the potential of this molecule to react when introduced into a low pressure plasma.[110,152] The effects of the plasma power, deposition time, and carrier gas (argon and nitrogen) on the deposition rate, the chemistry of the coatings obtained and their in vitro degradation rate are studied. Finally, primary human endothelial cells are exposed to the degradation products of these plasma polymers as an initial assessment of the cytocompatibility of the coatings.

IV. Experimental section

1. Coating of glass by plasma at atmospheric pressure

A plane-to-plane dielectric barrier discharge reactor was used with two 0.635 mm thick alumina plates as dielectrics, a 1 mm thick glass plate as substrate, and a gas gap of 1 mm. Before each experiment, the reactor was put under vacuum and then filled with nitrogen (N₂, 99.999 %, Alphagaz 1) to reach atmospheric pressure. The carrier gases nitrogen or argon (Ar, 99.999 %, Alphagaz 1) were introduced between the dielectrics, respectively at 2 L.min⁻¹ and 1 L.min⁻¹.

An (-)-ethyl L-lactate precursor (98 %, Sigma Aldrich) was injected at 1.3 μL.min⁻¹ through a nebulizer (Mira Mist CE, Burgener Research Inc) using a syringe pump (Legato 110, Fisher Scientific) and deposited on the glass substrates under a filamentary discharge. A low frequency sinusoidal voltage was generated (Agilent, LXI) and amplified with a 4801 Professional Power Amplifier (Crest Audio). The voltage applied to the 3 × 3 cm² electrodes was measured using a high-voltage probe (Tektronix P6015A), and a 220 nF capacitor was used to monitor the electric charge. These signals were visualized on a digital oscilloscope (Lecroy WaveRunner HRO 66Zi, bandwidth: 600 MHz). The dissipated discharge power density (W.cm⁻²) was calculated using Q-V plots.[163] Table 2 - 1 presents the conditions used to synthesize the various PP coatings. As nitrogen is a better insulating gas as compared to argon, higher voltage input was necessary to initiate and sustain the plasma.

Table 2 - 1. Plasma conditions used for the presented results

Layer	Carrier gas	Frequency used [kHz]	Power input [W.cm ⁻²]	Deposition time [min]
EL-N ₂ PP 1	N ₂	6	0.50	7.5
EL-N ₂ PP 2	N ₂	10	2.10	4.75
EL-Ar PP 1	Ar	18	0.15	15
EL-Ar PP 2	Ar	25	0.25	15

2. Surface morphology of the coatings

2.1. Surface profiler

An alpha-step IQ surface profiler (KLA Tencor) was used in Step Height Analysis, with a stylus force varying from 3.09 to 3.47 mg and a radius of 5.0 μm , which enabled soft thin coatings analysis with precision. The scan speed was 5 $\mu\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$ and the sensor range was 20 $\mu\text{m}/1.19\text{ pm}$. For each layer, the coating thickness was determined by scratching the middle of the layer from the entrance to the exit side of the carrier gas. Four points equally distributed on this line were analyzed in triplicate.

2.2. Scanning Electron Microscopy (SEM)

A JEOL JSM 7800F Prime Field Emission Gun Scanning Electron Microscope (FEG-SEM) was used under high vacuum to obtain images of the coatings' surface. The samples were metallized beforehand with a 0.5 nm-thick platinum layer to improve conductivity.

2.3. Atomic Force Microscopy (AFM)

A multimode-8[®] microscope was used in tapping mode supplied with a Tespa-V2 probe, all from Bruker. Surface topography of 10 x 10 μm^2 AFM images were analyzed using NanoScope Analysis v.1.40 software from Bruker.

3. Chemical analysis

3.1. X-ray Photoelectron Spectroscopy (XPS)

A PHI 5600-ci spectrometer (Physical Electronics) was used to perform the coating surface analyses. For surface survey measurements, the XPS source used was an anode aluminum standard (1486.6 eV) operated at 200 W with a charge neutralizer to record spectra between 1200 and 0 eV. For high resolution spectra, a standard magnesium anode (1253.6 eV) was used at 150 W, without neutralizer, for carbon (280-300 eV), oxygen (525-545 eV), and nitrogen (394-404 eV, only for EL-N₂ layers). A take-off angle of 45° was used for detection on a 0.5 mm² area. The C 1s peak was used as reference at 285.0 eV for other binding energies to compensate the charging effects. The C 1s high resolution spectra

were curve fitted in three peaks at 285.0 eV, 286.5 eV, and at 288.3 eV, which were respectively assigned to C-H/C-C bonds, C-O/C-N bonds, and C=O bonds. The O 1s spectra were curve fitted in two peaks at 531.5 eV, attributed to oxygen involved in amide functionalities (N-C=O), and 532.9 eV, ascribed to other oxygen containing species (C-O, C=O, O-C=O). N 1s high resolution spectra were curve fitted in one single peak at 399.6 eV. The fittings were made using MultiPak software with full width at half maximum (FWHM) comprised between 1 and 2.1 eV (up to 2.3 eV for the N 1s peak) and a χ^2 below 1.5. The samples were divided in four identical areas along the gas flow. Six measurements were performed on each of these areas. Moreover, this coating analysis was done in triplicate for each plasma condition to assess the process reproducibility.

3.2. Attenuated Total Reflectance Fourier Transformed Infrared Spectroscopy (ATR-FTIR)

Spectra were recorded with a FTIR spectrophotometer (Optics SA, Vertex 70, Bruker) equipped with a deuterated triglycine sulfate (DTGS) detector and a potassium bromide (KBr) beam splitter. Each spectrum was the result of twenty interferograms that were co-added, apodized with a Blackmann-Harris 3 function, and treated by Fourier transform to yield a 4 cm⁻¹ spectral resolution. A Platinum ATR (MIRacle, Bruker) equipped with a diamond crystal was used to record the spectra from 5000 to 430 cm⁻¹. For each layer, four equally distributed points were measured along the center of the coating, from the entrance side to the exit of the carrier gas.

3.3. Size Exclusion Chromatography (SEC)

Size exclusion chromatography was used to determine the average molecular weights and polydispersity of the plasma polymers. The chromatograms were obtained using a Waters system with a 515 HPLC pump from Waters, equipped with a 7125 Rheodyne injector and the refractive index detector Optilab903 from Wyatt. Two GPC columns Shodex KF-804 (7 μ m, 8 x 300 mm) purchased from Waters were connected in series and allowed the determination of molecular weights up to 400,000 g.mol⁻¹ for standard polystyrene. Tetrahydrofuran (THF, HPLC Grade, Fisher Chemical) was used as mobile phase with a flow rate of 1.0 mL.min⁻¹. Nine polystyrene standards with molecular weights ranging from 760 to 400,000 g.mol⁻¹ were prepared using THF as solvent. The plasma polymer samples were dissolved in THF, concentrated by evaporation, and filtered with Acrodisc 13 mm

syringe filters 0.45 μm Nylon membrane (Pall Life Sciences). A sample volume of 150 μL was injected into the column.

4. Degradation rate

The coatings were placed in Dulbecco's phosphate buffered saline (PBS) solution (without calcium chloride and magnesium chloride, sterile filtered, Sigma-Aldrich) in a Petri dish for a period of 30 seconds. The duration of the following incubations was adapted depending on the solubilization and/or degradation rate, ranging from 4 min 30 to 5 days. After each incubation, the test surfaces were rinsed with deionized water, dried with a N_2 gun, and surface profilometry measurements were performed to assess the thickness loss. The pH of the solutions was measured before and after the incubation with a benchtop pH meter 700 (Thermo Scientific Eutech), using a 6 mm diameter pH combination microelectrode Ag/AgCl (Fisher Bioblock Scientific). This study was conducted for three weeks, with a total of 18 timepoints.

5. Cell viability assays

5.1. Human saphenous vein endothelial cells (HSVECs) isolation and culture

HSVECs were isolated from healthy saphenous vein segments removed during varicose vein stripping surgeries as previously described.[58] All procedures were approved by the "CHU de Québec" ethics committee with the informed consent of donors at the Saint-François d'Assise Hospital in Quebec city. Briefly, the veins were rinsed in PBS solution (Life Technologies) and their lumen was incubated in 1 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ collagenase type 1A solution (Sigma-Aldrich) for 15 min at 37 °C. HSVECs were harvested and maintained in M199 medium (without HEPES, Life Technologies) supplemented with 20 % fetal bovine serum (FBS, Thermo Fisher Scientific), 50 $\text{U}\cdot\text{mL}^{-1}$ heparin, 10 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ basic fibroblast growth factor (amino acids 10-155), 100 $\text{U}\cdot\text{mL}^{-1}$ penicillin and 100 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ streptomycin (all from Life Technologies). The cells were maintained in tissue culture treated t-flasks (BD Biosciences) coated for 20 min with 0.2 % gelatin (Type A from porcine skin, Sigma-Aldrich) then frozen in 90 % FBS and 10 % DMSO (Sigma-Aldrich). All experiments were performed with cultures at passage 4 containing over 90 % von Willebrand factor positive cells, which is expressed by endothelial cells.

5.2. Soluble compounds extraction from plasma-treated glass surfaces

The extraction of soluble compounds from the coatings was performed by adapting the ASTM F619 method.[164] Plasma-treated glass surfaces were cut manually into small surfaces ($\sim 2 \text{ mm}^2$) and placed into autoclaved 1.5 mL microcentrifuge tubes. Prior to cutting, the untreated bottom surfaces were cleaned with distilled deionized water. Areas from the same glass surfaces that had not been exposed to plasma treatment were also cut and placed into tubes to be used as controls.

The cut surfaces were immersed in endothelial basal medium (EBM, Lonza) containing 100 U.mL^{-1} penicillin and $100 \text{ }\mu\text{g.mL}^{-1}$ streptomycin (Life Technologies). The amount of medium added corresponded to 0.25 mL.cm^{-2} of plasma-treated area (0.563 mL of medium per microcentrifuge tube). The tubes were incubated at $37 \text{ }^\circ\text{C}$ with 200 rpm agitation for 24 h . The liquid extracts were sterilized by filtering through $0.45 \text{ }\mu\text{m}$ polytetrafluoroethylene filters (VWR International) and stored at $-80 \text{ }^\circ\text{C}$ until use.

5.3. Cell survival and expansion

The final growth medium for the cell survival and expansion experiments consisted in EGM-2 medium (Lonza Bulletkit) containing 1 \% FBS and $0.25 \text{ }\mu\text{g.mL}^{-1}$ propidium iodide (PI, Life Technologies). To obtain these concentrations, cells were re-suspended in 2-fold concentrated EGM-2 medium containing $0.5 \text{ }\mu\text{g.mL}^{-1}$ PI. It should be noted that the addition of PI at this concentration did not significantly alter cell expansion or viability in preliminary tests. The cell suspension was then diluted 2-fold with the solutions containing the test extracts or the substrate control extracts (*cf.* Section 5.2). As positive controls, cells were diluted in EGM-2 containing 1 \% FBS with and without PI. As negative controls, cells were re-suspended in EBM instead of EGM-2. Cells were then seeded at $5000 \text{ cells.cm}^{-2}$ in 48-well plates (BD Biosciences) coated with gelatin as described above. Time-lapse phase contrast and fluorescent images were acquired using the Metamorph software (Molecular Devices) every 2 h for three days. During the live cell imaging, the culture plates were maintained at $37 \text{ }^\circ\text{C}$ and 5 \% CO_2 on an IX81 inverted microscope (Olympus) equipped with a cage incubator and humidified gas inlet. At each time point, 25 images per well were acquired. After three days, calcein AM (Thermo Fisher Scientific), PI, and Hoechst (Life Technologies) diluted in EBM were added to each well to stain respectively live cells, dead

cells and all nuclei by fluorescence. Final concentrations of 1 μM calcein AM, 0.5 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ PI, and 0.5 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ Hoechst were obtained. The microscopic images were analyzed using the CorrectIlluminationCalculate, IdentifyPrimaryObjects, IdentifySecondaryObjects, MeasureObjectIntensity, and MeasureObjectSizeShape, modules in the CellProfiler freeware.[165] RobustBackground and Otsu Global threshold methods were selected for identifying respectively primary objects (nuclei) and secondary objects (cells). The total cell number was determined based on the number of primary objects. To determine the fraction of live vs. dead cells, the calcein AM and PI staining intensities in the nuclear region were plotted as a function of cell area to obtain scatterplots. Positive and negative cell populations were identified in the scatterplots to quantify cell viability.

V. Results and discussion

1. Control of the deposition rate and the topography by plasma parameters

The average deposition rates for ethyl lactate/argon (EL-Ar) and ethyl lactate/nitrogen (EL-N₂) plasmas are presented as a function of the plasma power input in Figure 2 - 2. The standard deviations plotted correspond to the variation in the deposition rate of six coatings for each plasma condition. In accordance with the literature, the results showed a correlation between the power input and the average deposition rate, irrespective of the carrier gas involved.[80,166,167] For identical deposition times, the thickness of the coating increased with the power provided to the discharge. For instance, increasing the power input by 4-fold, up to about 2 W.cm⁻², led to a 2-fold increase in the deposition rate of the layers synthesized using nitrogen as carrier gas (Figure 2 - 2, red triangles). Similarly, increasing the plasma power from 0.15 to 0.25 W.cm⁻² resulted in a 2-fold increase in the deposition rate of the coatings obtained using argon as carrier gas (Figure 2 - 2, blue rounds). These results corroborate that imparting greater energy to the molecules led to a faster reaction kinetics, and consequently, to a higher deposition rate.

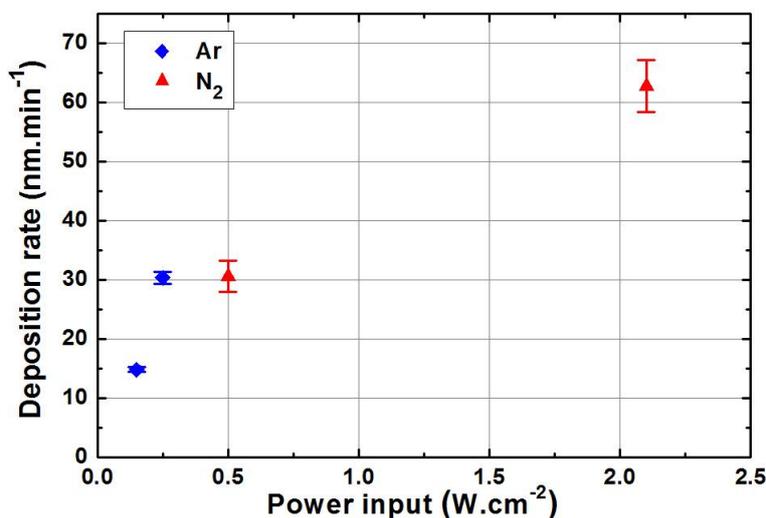


Figure 2 - 2. Average deposition rates depending on the power input and the carrier gas utilized (standard deviation calculated with six coatings for each condition)

Given those differences in kinetics, one can expect differences in the thin film surface morphology. Looking at AFM images of the different coatings studied (Figure 2 - 3), the overall topography of the coatings was smooth with average roughness (R_a) below 1 nm on 100 μm^2 areas for EL-N₂ PP 1 synthesized under 0.50 W.cm⁻² (Figure 2 - 3a), EL-Ar PP 1

made at 0.15 W.cm^{-2} (Figure 2 - 3c), and EL-Ar PP 2 deposited under 0.25 W.cm^{-2} (Figure 2 - 3d). The root mean square roughness (R_q) varied between 0.5 and 3 nm. The roughness of the coatings tended to increase with the energy imparted, which was illustrated by the growing number of larger asperities (up to 450 nm high) when looking at the topography of EL-N₂ PP 2 synthesized under 2.1 W.cm^{-2} (Figure 2 - 3b). This phenomenon was also noticeable when analyzing the coatings at the exit of the plasma zone (Figure S 1 from Appendix I).

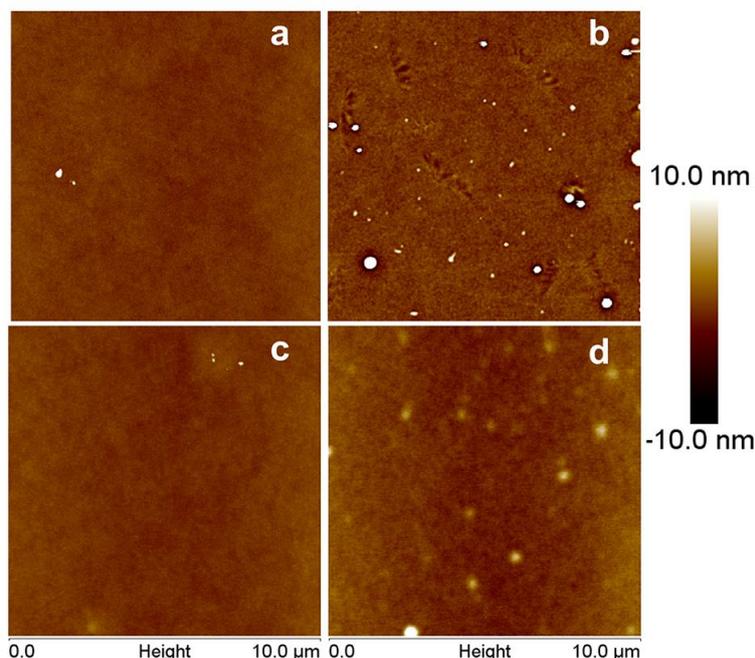


Figure 2 - 3. AFM $10 \times 10 \mu\text{m}^2$ images of a. EL-N₂ PP 1, b. EL-N₂ PP 2, c. EL-Ar PP 1, and d. EL-Ar PP 2 all acquired at the entrance of the plasma zone

SEM micrographs confirmed those results (Figure S 2 from Appendix I) by showing a very smooth morphology, especially for EL-N₂ PP 1 and EL-Ar PP 1 and 2 which had so few defects that it made the imaging difficult. SEM clearly demonstrated an increasing number of 500 nm diameter round particles towards the exit of the carrier gas, in particular for EL-N₂ PP 2. In rare locations, certain particles appeared to be clustered. Overall, the ethyl lactate coatings obtained were much smoother than the cauliflower-like ethylene coatings obtained with a nitrogen discharge in a previous study.[168] This difference could come from a difference in reaction rate, ethylene being more reactive than ethyl lactate.

2. Differences in chemistry depending on the carrier gas

Figure 2 - 4 shows the results obtained from XPS analyses of the layers synthesized using nitrogen as carrier gas. The composition of EL-N₂ PP 1 and EL-N₂ PP 2 respectively

synthesized under 0.50 W.cm^{-2} (a. and b.) and 2.1 W.cm^{-2} (c. and d.) is presented as a function of the position on the layer along the gas flow, where the 0 and 3 cm positions represent the borders of the plasma region. As note, despite its indubitable large presence in the coatings, hydrogen is not part of the elemental ratios presented since it cannot be detected by XPS. The results demonstrate that these layers contained 50 to 60 % carbon, 26 to 41 % nitrogen, and 8 to 14 % oxygen. Occasional contaminations of less than 0.5 % of the atomic composition, typically consisting of chlorine, were not included in the figures. In general, the data shown in Figure 2 - 4 demonstrated that increasing the plasma power or residence time (defined as the position divided by the mean gas velocity) tended to raise the nitrogen content but decrease the carbon content of the EL- N_2 PP layers.

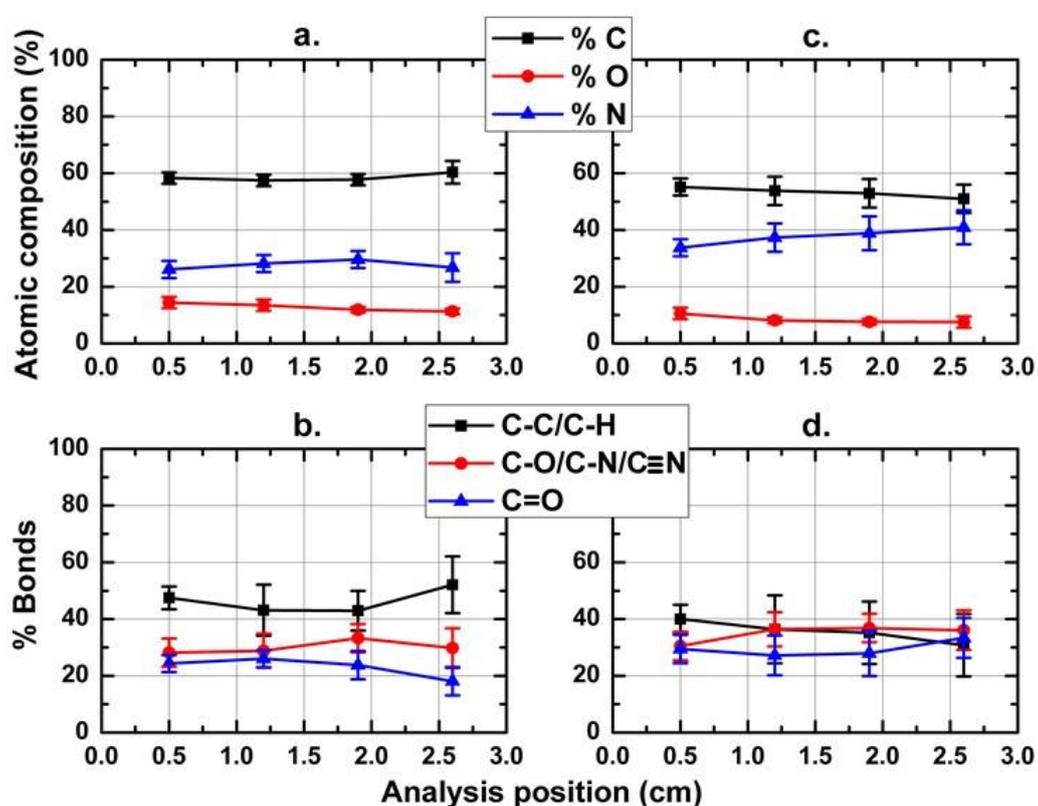


Figure 2 - 4. XPS analyses of PP layers synthesized under N_2 . a. EL- N_2 PP 1 - 0.5 W.cm^{-2} survey analyses; b. EL- N_2 PP 1 C 1s high resolution analyses; c. EL- N_2 PP 2 - 2.1 W.cm^{-2} survey analyses; d. EL- N_2 PP 2 C 1s high resolution analyses

Furthermore, Figure 2 - 5 shows the O/C ratio in the plasma polymers as a function of the energy applied to the molecules once in the plasma. This energy (J.cm^{-3}) was calculated by dividing the discharge power (W.cm^{-2}) by the gas gap (cm) and the residence time (s) at the analysis position. The O/C ratio of the PPs was about 2.4 to 4.2 times lower than the 0.6 value of the ethyl lactate molecule, which chemical structure is presented in Figure 2 - 6. In

addition, the O/C ratio decreased when the energy increased until an apparent saturation point at high energy.

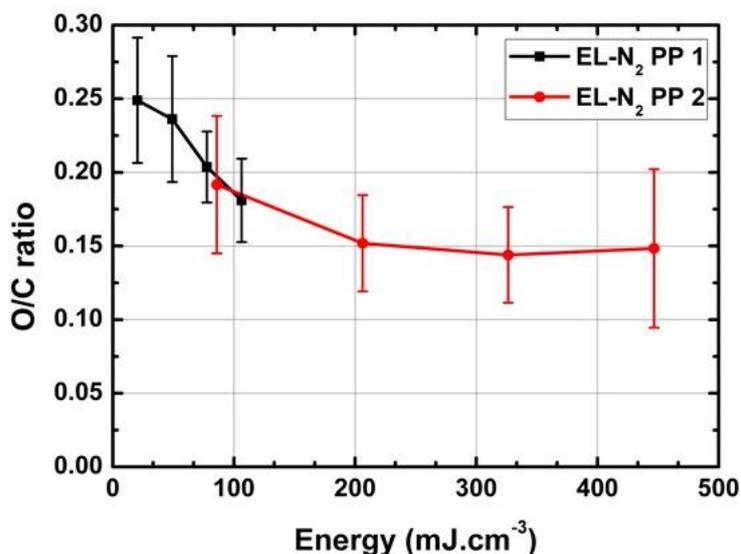


Figure 2 - 5. O/C ratio for layers deposited under nitrogen as a function of the energy to which the molecules are submitted

Compared to previous research on ethyl lactate, the O/C ratios calculated (from 0.15 to 0.25) fall in the range of the ratios obtained without nitrogen at low pressure (10 to 50 mTorr), which ranged from 0.1 to 0.4, and exhibited the same trend when increasing the power input.[110] The strong O/C ratio decrease was ascribed to increased molecular fragmentation processes in the discharge, which are widely reported in the literature, particularly when reaching higher power.[110,131,169,170] In addition, these results suggest that ethyl lactate molecules were submitted to a decomposition process that could involve the formation of CO₂, supporting similar assumptions made with low pressure acrylic acid discharges.[170] The XPS high resolution analyses of carbon 1s (Figure 2 - 4b. and d. and Figure S 3 and Figure S 4 from Appendix I for peak-fitted spectra) demonstrated that 31 to 55 % of the carbon atoms in the coatings were involved in C-H/C-C bonds, presenting a binding energy of 285.0 eV with a 1.7 eV FWHM, while 27 to 37 % were part of C-O/C-N bonds, with a binding energy of 286.5 eV and a FWHM of 2.0 eV, and 18 to 33 % of C=O functionalities at 288.3 eV with a FWHM of 2.0 eV. The large amount of hydrophilic moieties observed in all N₂ deposited coatings was striking. The oxygen 1s high resolution analyses (Figure S 3 and Figure S 4 from Appendix I) demonstrated the large amount of amide functionalities (N-C=O). 65 to 75 % of the oxygen atoms were part of N-C=O, with a binding energy of 531.5 eV (FWHM of 1.9 eV).[171] Another peak at 532.9 eV with a 1.9 eV FWHM represents the remaining oxygen atoms bonded with C-O and O-C=O. The

single nitrogen 1s peak observed at 399.7 eV (Figure S 3 and Figure S 4 from Appendix I) with FWHM of 2.3 eV presented no major shift, which suggests that nitro (-NO₂), oxime (C=N-OH) and nitrate (-ONO₂) groups were absent from all layers synthesized under N₂.

The XPS data were also supported by the IR spectrum (Figure 2 - 6; EL-N₂ PP red curve) which displayed features around 2200 cm⁻¹, assigned to nitrile groups.[172,173] Corroborating the XPS results, amide functionalities were observed based on the simultaneous presence of the C=O stretching mode near 1650 cm⁻¹ along with the N-H bending mode feature near 1550 cm⁻¹. Hydrogen-bonded and non-hydrogen-bonded N-H stretching mode vibrations were also clearly seen as large overlapping features between 3050 and 3500 cm⁻¹. Moreover, H-C-H bending and stretching modes were barely distinguished with a shoulder around 1350-1400 cm⁻¹ and a broadening of the N-H peak from 2800 to 3000 cm⁻¹.

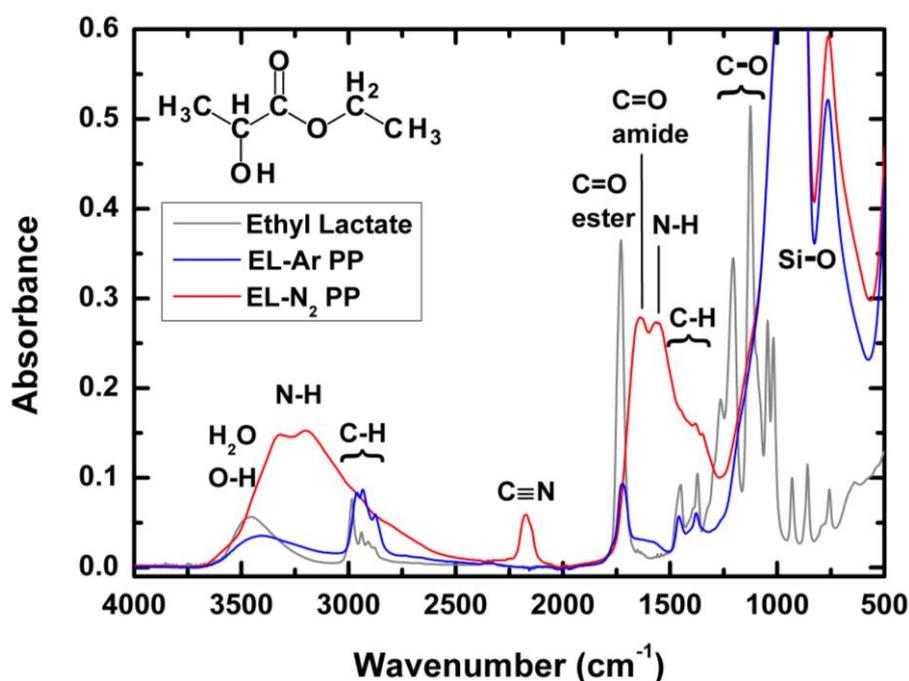


Figure 2 - 6. Typical infrared spectra of plasma polymer layers EL-Ar PP 2 (blue curve), and EL-N₂ PP 2 (red curve) along with the ethyl lactate spectrum (gray curve) to be correlated with its chemical formula (top left)

Figure 2 - 7 describes the evolution of the carbonyl wavenumber as a function of the energy provided to the molecules by the plasma. The C=O peak shifted significantly towards lower wavenumbers when the energy input through the plasma was increased (*i.e.* at higher power and towards the exit of the discharge). This displacement from 1665 to 1631 cm⁻¹ could result from the conversion of residual ester functionalities into amides or from a change in the amide chemical environment.

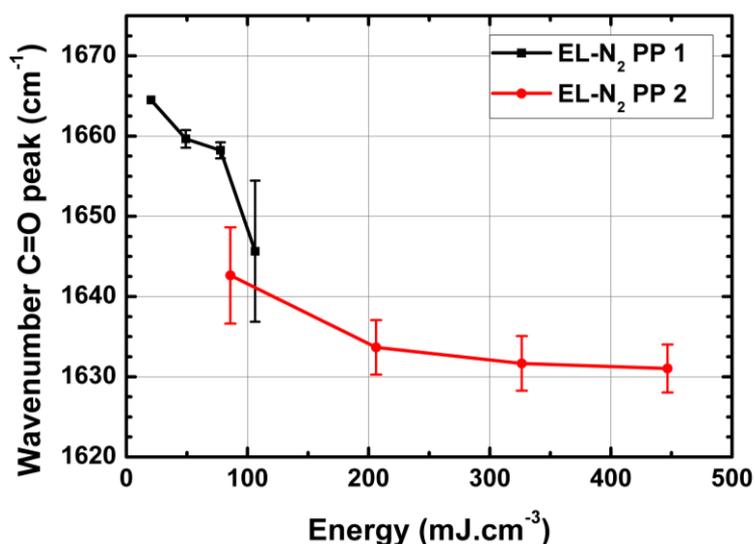


Figure 2 - 7. Evolution of the carbonyl peak wavenumber observed in IR as a function of the energy at the analysis position on the nitrogen coatings

Moreover, size exclusion chromatography of the coatings synthesized under N₂ (Table 2 - 2 and Figure S 5 from Appendix I) displayed a single solvent peak from which the soluble compounds of EL-N₂ PPs could not be differentiated. This result suggests that the molecular weight of the thin films studied was lower than the detection limit of the system used, which was around 150 g.mol⁻¹. Knowing that the molecular weight of ethyl lactate is of 118 g.mol⁻¹, only a few repetition units, if any, were probably present in the THF soluble part of EL-N₂ PPs.

Table 2 - 2. Number average molecular weight (M_n), weight average molecular weight (M_w) and polydispersity index (PDI) obtained with size exclusion chromatography. *: the product came out at the same time as the solvent (M_w/M_n lower than the detection limit)

Layer	M_n	M_w	PDI
EL-N ₂ PP 1	*	*	*
EL-N ₂ PP 2	*	*	*
EL-Ar PP 1	614 ± 1	763 ± 2	1.2 ± 0.1
EL-Ar PP 2	813 ± 147	1037 ± 104	1.3 ± 0.2

Together, the XPS, IR, and SEC data strongly suggest that the plasma layers deposited under nitrogen feature a very large amount of isolated hydrophilic functionalities attached to hydrocarbon moieties. On one hand, the overall XPS data demonstrated that the carbon concentration of these layers was between 50 and 60 %, while the C 1s high resolution spectra indicated that 31 to 55 % of the carbon atoms were involved in C-H and C-C chemical bonds. On the other hand, the FTIR spectra of the plasma deposited coatings showed a large amount of amines, amides, and nitriles with no clear evidence of the characteristic features of hydrocarbons such as CH₂ and CH₃ stretching and bending modes,

identically to what was previously observed with C_2H_4/N_2 plasma deposits.[168] This could either mean that most bonds observed at 285.0 eV in XPS corresponded to C-C bonds or that the H-C-H modes were hidden due to overlap with the N-H stretching bands. These observations, along with the displacement of the C=O peak to the lower wavenumbers, and the presence of $C\equiv N$ and N-H bands, highlighted the chemical differences between the nitrogen plasma deposited ethyl lactate and the original precursor. In addition, the close relation between the O/C ratio observed with XPS and the carbonyl peak displacement observed by IR clearly demonstrated that higher energy discharge led to a greater incorporation of nitrogen atoms in the plasma deposited coating. These results, in agreement with many other studies involving organic or organosilicon plasma deposited coatings, demonstrated the great influence of a reactive dilution gas such as nitrogen on the chemical composition of the deposit.[119,168,174,175] Finally, the SEC results suggest that nitrogen ethyl lactate discharges are not conducive to the formation of THF soluble monomeric successions.

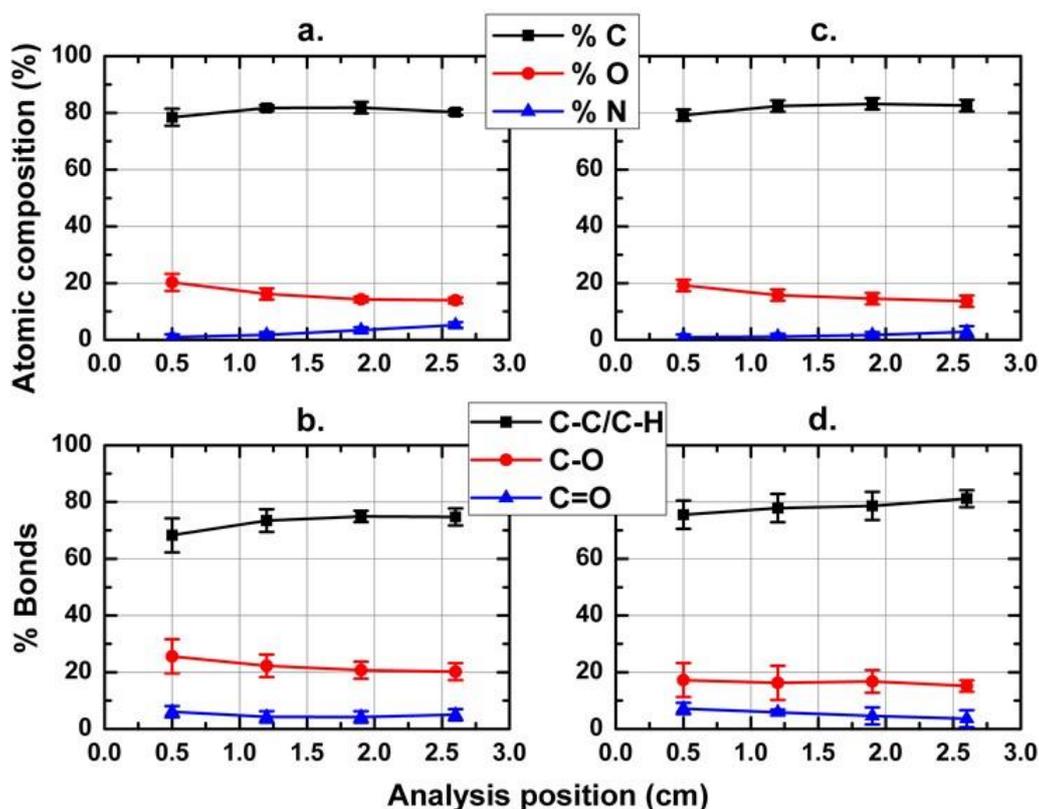


Figure 2 - 8. XPS analyses of PP layers synthesized under Ar. a. EL-Ar PP 1 - 0.15 W.cm⁻² survey analyses; b. EL-Ar PP 1 C 1s high resolution analyses; c. EL-Ar PP 2 - 0.25 W.cm⁻² survey analyses; d. EL-Ar PP 2 C 1s high resolution analyses

Figure 2 - 8 presents the XPS results of the layers deposited under argon at 0.15 W.cm⁻² (a. and b.) and 0.25 W.cm⁻² (c. and d.). According to the XPS survey analyses, the surfaces of

the coatings comprised 78 to 83 % of carbon and 14 to 20 % of oxygen, as well as a few percent of nitrogen. The presence of nitrogen was due to the use of nitrogen to fill in the enclosure of the reactor at atmospheric pressure before starting the argon flow. As observed previously while using N₂ as the carrier gas and similarly to ethyl lactate plasma polymers obtained at low pressure, the O/C ratio present on the surfaces was 2.3 to 3.6-fold lower than the theoretical ratio for pure ethyl lactate, suggesting that oxygen was also liberated during the plasma polymerization in argon, particularly when increasing the energy (Figure 2 - 9).[110] The high resolution analyses of carbon 1s (Figure 2 - 8b and d and Figure S 7 from Appendix I) demonstrated that 68 to 81 % of the carbon atoms were involved in C-C or C-H bonds, while C-O and C=O bonds represented 15 to 26 %, and 4 to 7 %, respectively. O 1s high resolution analyses (Figure S 6 and Figure S 7 from Appendix I) presented a single peak around 532.6 eV with a FWHM of 2.1 eV attributed to C-O, O-C=O, and C=O. Hence, the chemical composition of plasma coatings deposited in argon was in deep contrast with the composition of EL-N₂ PPs. Indeed, EL-Ar PP 1 and 2 were mainly constituted of hydrocarbon functionalities rather than hydrophilic moieties. In addition, the hydrocarbon content clearly increased with the total energy available to the molecules within the plasma (proportional to the power input and/or the residence time), whereas the amount of oxygen-containing groups decreased.

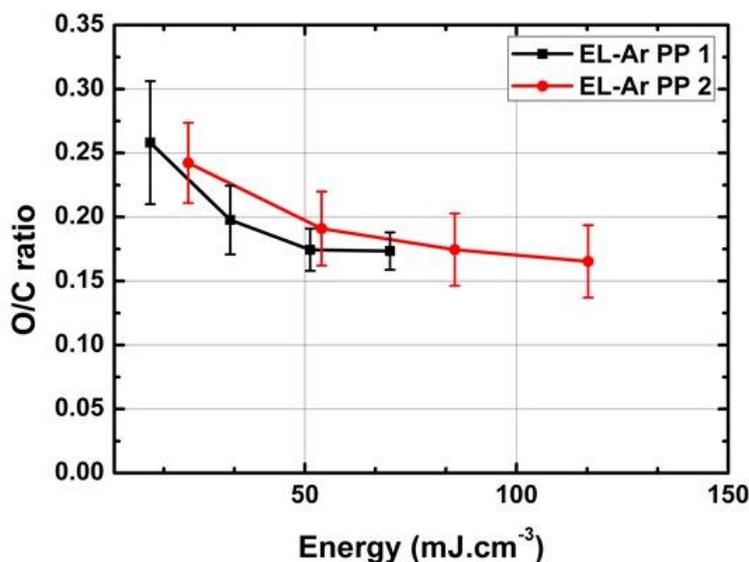


Figure 2 - 9. O/C ratio for layers deposited under argon as a function of the energy to which the molecules are submitted

The IR spectrum (Figure 2 - 6; EL-Ar PP blue curve) showed a carbonyl peak near 1720 cm⁻¹, which is characteristic of ester or acid groups. By superimposing the EL-Ar PP spectrum with that of ethyl lactate (Figure 2 - 6; Ethyl Lactate gray curve), this C=O

stretching mode peak matched well with the ethyl lactate ester infrared feature. The C-O stretch band that should be observed simultaneously around 1000-1300 cm^{-1} was most likely hidden by the Si-O peak from the glass substrate. However, the feature near 3350 cm^{-1} , assigned to -OH moieties, could indicate the presence of carboxylic acids. The coatings deposited under Ar clearly contained hydrocarbon functionalities, as demonstrated by the presence of features in the 2700-3000 cm^{-1} and 1300-1500 cm^{-1} spectral regions, assigned to CH_2 and CH_3 stretching and bending modes respectively, in agreement with the XPS results.

Furthermore, contrary to the analyses of EL- N_2 PPs, the SEC results for EL-Ar PP 1 and 2 indicated the presence of small polymers. The number average molecular weight (M_n) values of these polymers were respectively 600 and 950 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$, with a weight average molecular weight (M_w) ranging from 760 to 1100 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ and a polydispersity index (PDI) of 1.2-1.3. If the molecular weight values are comparable with what is typical for plasma polymers, the polydispersity is however much lower than expected.[130]

Together, the XPS, IR, and SEC data indicated that the coatings deposited in Ar consisted of polymers of more conventional structure, with a partial retention of the ethyl lactate molecule shown by the presence of a hydrocarbon skeleton coupled with ester moieties. This ethyl lactate plasma polymer appeared to have a similar composition to what was previously obtained at low pressure.[110]

3. Relation between plasma conditions/plasma polymer chemistry and in vitro degradation

The degradation behavior of EL- N_2 PP 1 and 2 in an aqueous environment (Figure 2 - 10, a. and b.) was studied through profilometry experiments (for initial profiles, see Figure S 8 from Appendix I). The first striking observation was the significant thickness loss after the initial 30 s exposure to the aqueous environment. This indicates a solubilization of low cohesive moieties of the coating as opposed to a classical degradation process. This phenomenon seemed to be more pronounced at the entrance of the plasma region and at a lower power. Similar observations were made in previous studies, showing the solubility of the entrance zone when rinsing coatings obtained under a $\text{C}_2\text{H}_4/\text{N}_2$ deionized water.[168] The EL- N_2 PP 1, which was synthesized at 0.5 $\text{W}\cdot\text{cm}^{-2}$, completely disappeared at a distance of 0.5 cm. However, a slower degradation of the remaining coating was observed after the second aqueous solution incubation step. The low power input EL- N_2 PP 1 coating, which

was already mostly removed after the first solubilization, was entirely degraded by its fourth day in PBS. On the other hand, the coating deposited at higher power, EL-N₂ PP 2, maintained between 2 and 19 % of its original thickness by the end of the three-week study. Interestingly, the degradation at the exit of the coating at lower power was very similar to the degradation at the entrance of the surfaces obtained at higher power. The rapid degradation rates of the EL-N₂ PP coatings concur with their hydrophilic structure deduced from the XPS, IR, and SEC analyses. The differences in coating solubilization and degradation as a function of the position of the analysis and the power input could be due to distinct chemical compositions along the coatings. As observed via XPS, the oxygen content decreased with an increase in the energy input. Since oxygen moieties are involved in hydrolysis and solubilization mechanisms, films deposited at higher energy input would be expected to have reduced degradation rates. In addition, as seen by XPS and IR, when the molecules were exposed to higher energy within the plasma, the nitrogen content of the coatings increased, with the formation of amides (O=C-NR₂), nitriles (C≡N) and amines (-NR₂) functionalities, concomitant with the decline of ester groups. None of these moieties have a fast reaction rate with regards to hydrolysis. On one hand, amides are known to be the least reactive among neutral carboxylic acid derivatives. On the other hand, nitriles can be hydrolyzed into amides. Finally, amines are stable in aqueous environment. This would explain the slower degradation observed at higher energy input.

The evolution of the film thickness of EL-Ar PP 1 and 2 in an aqueous environment (Figure 2 - 10, c. and d.) pointed out that these films degraded very slowly. These coatings were not solubilized during the initial 30 s PBS incubation. This tends to indicate that plasma polymerization occurred in Ar discharges, even at low energies, consistent with the polymer-like structure observed by SEC. Similar to the coatings synthesized under N₂, the surface at the entrance of the plasma region degraded faster than the rest of the deposit. After three weeks of incubation in buffer, 65 % of the coating synthesized at 0.15 W.cm⁻² was left when measuring the film thickness at 0.5 cm from the gas entrance, while 81 to 94 % of the coating remained at the other positions. Likewise, for the EL-Ar PP 2, 56 % of the film was left near the entrance when 92 to 96 % remained farther on the coating. This corroborated the chemical analyses, highlighting that more oxygen containing moieties were present in the plasma polymer deposited at the entrance of the discharge. Previous studies demonstrated that the ethyl lactate plasma polymer cross-linking degree increased when intensifying the power input.[152] Indeed, as mentioned above, higher energy discharges are known to increase the dissociation of the precursor.[80,159,167] This results in the formation of

smaller reactive molecular segments and enhances the cohesion of the coatings, which is in agreement with lower degradation rates for coatings obtained at higher energies. This interpretation is supported by SEC analyses showing a higher molecular weight when using a higher discharge power (Table 2 - 2). As a matter of fact, fewer chemical changes were also observed with higher power input in aging studies of $\text{NH}_3/\text{C}_2\text{H}_4$ coatings.[160] Given that similar mechanisms are involved in aging and aqueous degradation, hydrolysis in particular, the effect of the energy discharge on the stability of the coatings in an aqueous environment was not surprising.

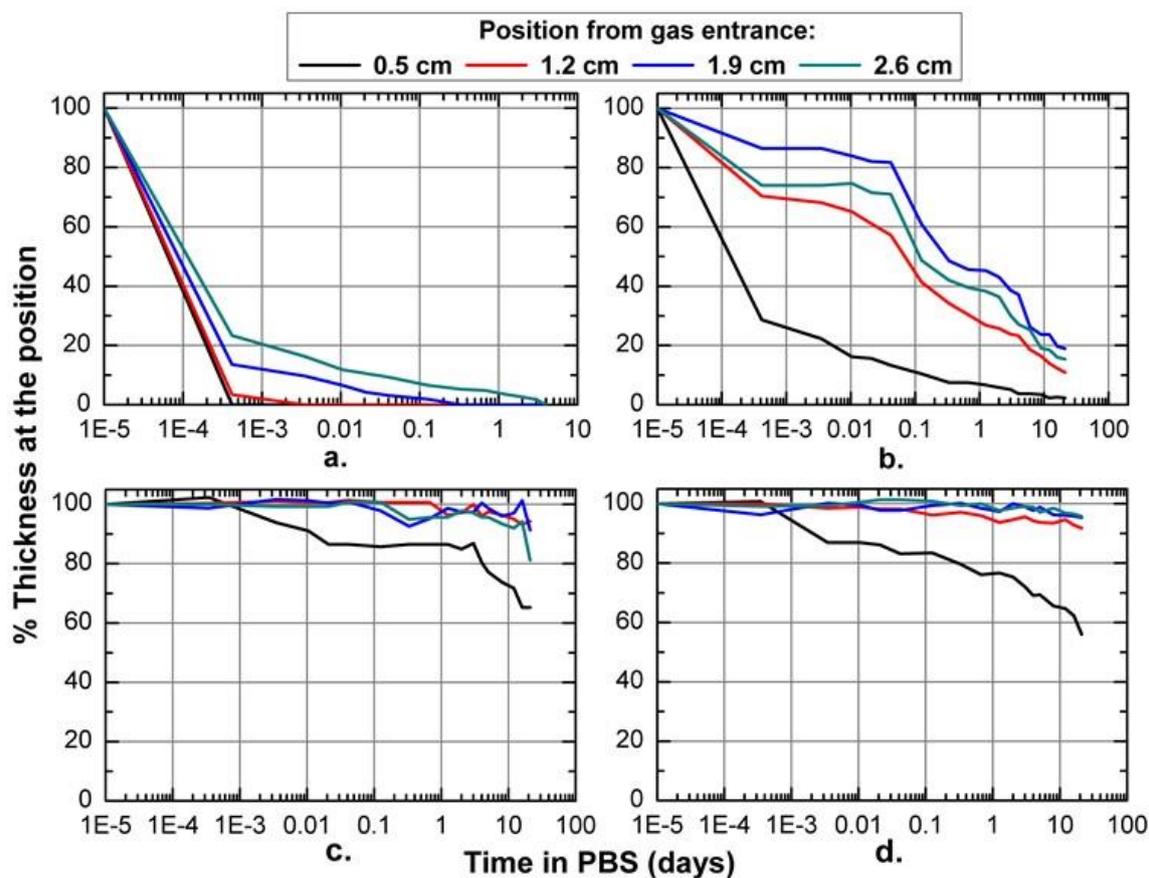


Figure 2 - 10. Degradation study of polymer plasma layers a. EL-N₂ PP 1; b. EL-N₂ PP 2; c. EL-Ar PP 1; d. EL-Ar PP 2. The relative thickness compared to $t=0$ is plotted for different positions (0=entrance of carrier gas in the plasma zone; 3=exit) as a function of the time spent in PBS

4. Effect of the coatings on vascular endothelial cell survival and growth

As a first assessment of the biocompatibility of the plasma-generated coatings, the effects of PP degradation products on primary human endothelial cells were assessed. After 24 hours of exposure to the degradation products from the coatings, no significant effect on EC

viability was detected for any of the coatings (data not shown). Then, the effects of degradation products on EC proliferation were monitored over three days. Figure 2 - 11 shows the morphology and the number of ECs obtained after three days of expansion in the absence and in the presence of degradation products from the coatings. The negative control consisted in culturing the cells in the absence of FBS for three days, which leads to the apoptosis of most cells (Figure 2 - 11b). Figure 2 - 11c, d, e, and f show the effect of the degradation products obtained from the films described in Table 2 - 1. The cell expansion experiments demonstrated a low EC cytotoxicity of the coatings degradation products at the concentrations tested. The total cell yield and the cell viability were quantified using image analysis. Figure 2 - 11g (for detailed results showing all the controls see Figure S 9 from Appendix I) shows that ECs expanded approximately 6-fold over three days in the absence of degradation products. The cell expansion in the presence of EL-N₂ PP 1 and EL-Ar PP 1 was significantly lower, resulting respectively in a 4.1 ± 0.3 and a 4.4 ± 0.6 -fold expansion over three days. Conversely, the cell expansion in the presence of the EL-Ar PP 2 degradation products was similar to the cell expansion of the positive control. The EL-N₂ PP 2 degradation products appeared to reduce EC expansion compared to the positive control, but this difference was not statistically significant. These results suggest that the net growth rate (growth rate – death rate) in the presence of the EL-N₂ PP 1 and the EL-Ar PP 1 represented approximately 67 % of the net growth rate of the positive control. Similar reductions in cell expansion were obtained in the presence of poly(L-lactide), which is a biodegradable polymer used in drug eluting vascular applications.[53] Given the high solubility of the EL-N₂ PP coatings shown by the degradation study, the cell growth reduction caused by their degradation products were relatively low and could be partly due to pH variation of the culture medium in presence of these products. The lack of effect of the EL-Ar PP 2 coating on the ECs was consistent with the lower degradation rate of this coating compared to the EL-N₂ PP coatings. Comparing EL-N₂ PPs and EL-Ar PP 1, the presence of nitrile functionalities demonstrated in the FTIR analyses does not seem to influence EC viability in presence of the degradation products. This low cytotoxicity was also noticed by other groups studying the influence of allylamine plasma-coated polymers on the growth of human fibroblasts.[176] On the contrary, another study demonstrated a strong cytotoxic effect from CH₄/N₂ deposited coatings on human embryonic kidney and rat adrenal pheochromocytoma.[174] Different cell lines may have different sensitivity to pH or other degradation products, explaining the disparity between the results observed. The primary adult human endothelial cells used in the current study are considered to be relatively

sensitive to stress compared to fibroblast or the cell lines used in these previous studies.[177] Moreover, the current studies included both cytotoxicity and cell proliferation assays, both of which did not reveal any significant effects of the coating degradation products on the primary endothelial cells.

These results confirmed that the degradation products of the plasma coatings studied did not show acute cytotoxicity for primary endothelial cells. Moreover, the EL-Ar PP 2 coatings did not significantly affect the net growth rate of the cells. These promising preliminary in vitro experiments provided evidence of the potential of this plasma coating process for vascular drug delivery applications.

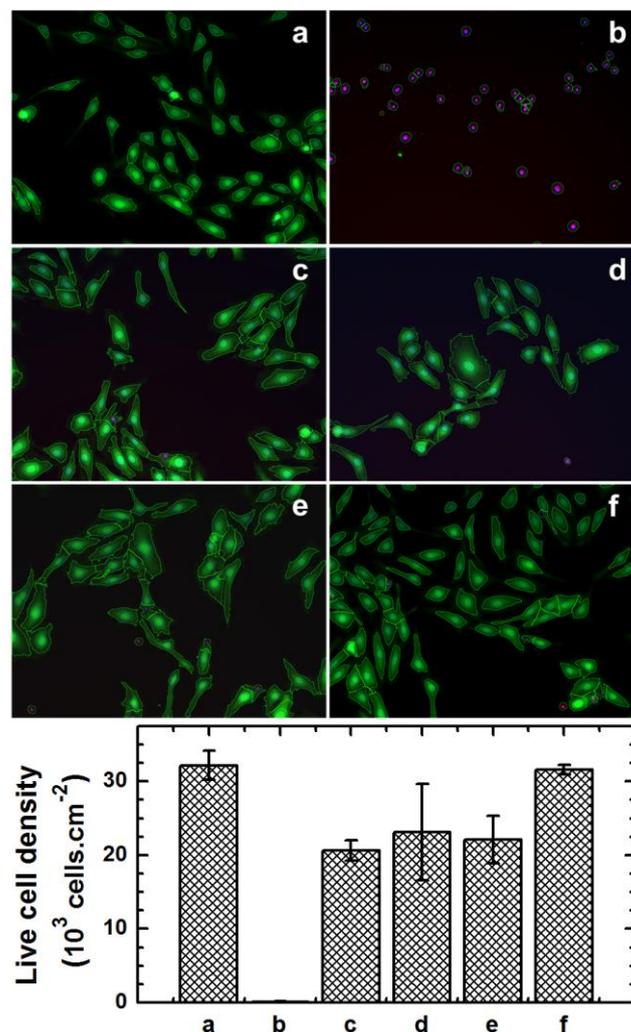


Figure 2 - 11. Top part: Fluorescence micrographs of HSVECs after three days of culture in presence of soluble compounds from PP layers. Calcein AM labeled the live cells (green), propidium iodide stained dead cells (red) and Hoechst marked the nuclei (blue).

a. Positive control (1 % FBS); b. Negative control (EBM);

c. EL-N₂ PP 1; d. EL-N₂ PP 2; e. EL-Ar PP 1; f. EL-Ar PP 2.

Bottom part: Corresponding cell densities after 3 days of expansion from a seeding density of $5 \times 10^3 \text{ cells.cm}^{-2}$ quantified by image analysis. The data represent the mean \pm SEM of $N = 3$ independent vein donors.

VI. Conclusion

Injecting ethyl lactate as a precursor in a dielectric barrier discharge could enable its plasma polymerization to obtain a biodegradable polymer assembly. In this study, the FTIR data showed that coatings synthesized with nitrogen as carrier gas contained a very large amount of hydrophilic functionalities. Less than half of the composition of these coatings consisted of hydrocarbon functionalities. This likely caused the fast solubilization/degradation of these EL-N₂ plasma polymerized coatings upon exposure to an aqueous environment. On the other hand, both XPS and FTIR spectroscopy indicated that layers obtained with argon as carrier gas presented a hydrocarbon structure containing some hydrolysable moieties, which led to a degradation behavior more similar to lactide-based polymers. In addition, the degradation products from all plasma layers did not significantly affect the viability of primary vascular endothelial cells after one day. After three days, the endothelial cell expansion measured in the presence of the degradation products from the plasma coatings obtained at low power input was significantly lower than positive controls, although within the range of marketed biodegradable polymers. Conversely, no significant effect on endothelial cell expansion was observed for the coatings obtained at higher power input compared to positive controls. These primary cell culture results show the potential of plasma deposited films for vascular applications. Combined, the results of this study demonstrate the potential of ethyl lactate plasma polymer to synthesize a degradable coating that could be used in vascular applications.

VII. Acknowledgements

The authors acknowledge the Conseil franco-québécois de coopération universitaire and the National Science and Engineering Research Council (NSERC) for their financial support. Pascale Chevallier (U. Laval) and Andrée-Anne Guay-Bégin (U. Laval) are acknowledged for their participation in the XPS experiments and analysis. The authors also thank Rodica Plesu (U. Laval) for her help with the SEC characterization and Thierry Fouquet (LIST) for his input in the analysis. The SEM analyses were carried out by Claudie Josse and Stéphane Le Blond Du Plouy.

Chapitre 3. INFLUENCE DE LA DECHARGE SUR LE DEPOT DE LACTATE D'ETHYLE SOUS ARGON

Characterization of argon dielectric barrier discharges
applied to ethyl lactate plasma polymerization

Morgane Laurent ^{1,2,3}, Edouard Desjardins ⁴, Maximilian Meichelboeck ^{1,2},
Nicolas Naudé ³, Luc Stafford ⁴, Nicolas Gherardi ^{3,*}, Gaétan Laroche ^{1,2,*}

¹ Laboratoire d'Ingénierie de Surface, Centre de Recherche sur les Matériaux Avancés, Département de génie des mines, de la métallurgie et des matériaux, Université Laval, Québec G1V 0A6, Québec, Canada

² Centre de recherche du CHU de Québec, Hôpital St François d'Assise, Québec G1L 3L5, Québec, Canada

³ LAPLACE, Université de Toulouse, CNRS, INPT, UPS, F-31062 Toulouse, France

⁴ Département de Physique, Université de Montréal, Montréal H3C 3J7, Québec, Canada

*Corresponding authors: gherardi@laplace.univ-tlse.fr and gaetan.laroche@gmn.ulaval.ca

Keywords: dielectric barrier discharge (DBD), electron temperature, electron density, argon metastable, ethyl lactate, optical emission spectroscopy

Publié dans **Journal of Physics D: Applied Physics**

Novembre 2017

Laurent, M. et al. Characterization of argon dielectric barrier discharges applied to ethyl lactate plasma polymerization, J. Phys. D: Appl. Phys. 50, 475205-475216, (2017) doi:10.1088/1361-6463/aa916d

I. Résumé

L'influence de la fréquence du signal de tension appliqué (35, 150 kHz), de l'espace interélectrodes (1, 2 mm) et de la concentration en précurseur (250, 350 et 450 ppm) sur la température électronique, la densité en nombre d'atomes d'argon métastable ($n(\text{Ar}^m)$) et la densité de courant (proportionnelle à la densité électronique n_e) est étudiée dans une décharge à barrière diélectrique (DBD) d'argon-lactate d'éthyle. De plus, un mélange Penning d'argon-ammoniac est analysé pour servir de référence. Ces résultats sont corrélés à la chimie (XPS, IR) et topographie (AFM) des dépôts polymères plasma de lactate d'éthyle. Des valeurs de T_e faibles allant de 0,3 à 0,5 eV ont été obtenus pour toutes les décharges étudiées. Cette observation, en complément avec les ressemblances observées avec le mélange Ar-NH₃, suggère que la cinétique d'ionisation des décharges argon-lactate d'éthyle est menée par des réactions d'ionisation de Penning. Parmi les paramètres investigués, la puissance dissipée, obtenue par variation de la fréquence d'excitation, a montré le plus grand impact à la fois sur les propriétés des dépôts et sur le comportement de la décharge.

II. Abstract

The influence of the input voltage frequency (35 and 150 kHz), interelectrode gap (1 and 2 mm) and precursor concentration (250, 350, and 450 ppm) on the electron temperature (T_e), number density of metastable Ar atoms ($n(\text{Ar}^m)$), and discharge current density (proportional to the electron density n_e) is studied in an argon-ethyl lactate dielectric barrier discharge (DBD). An argon-ammonia Penning mixture is also considered as reference. These results are correlated to the chemistry (XPS, IR) and topography (AFM) of the ethyl-lactate-based plasma polymer coatings. Low T_e values from 0.3 to 0.5 eV were obtained for all discharges. This observation, in addition to resemblances with the Ar-NH₃ mixture, suggested that the ionization kinetics of ethyl lactate-based discharges is driven by Penning reactions. Among the investigated parameters, the dissipated power obtained through changes of the excitation frequency had the largest impact on both the coatings properties and the discharge behavior.

III. Introduction

Electron number density and temperature (T_e), number density of excited and reactive species are often used to characterize plasmas because they are accurate ways to quantify the energy available in a non-local equilibrium plasma and hence deduce possible chemical reaction pathways.[178] In particular, the measurement of these parameters can be a powerful approach to reproduce plasma conditions for materials processing (for example, the deposition and functionalization of thin films) even with different experimental setups. This could be very useful, in particular during reactor upscaling for industrial applications. However, if the electron temperature can rather easily be obtained in low-pressure plasmas using a Langmuir probe, the extraction of T_e values in higher-pressure plasmas is much more complex since the non-collisional plasma sheath theories required for detailed analysis of current-voltage characteristics do not hold at such pressures.[179–183] To circumvent this limitation, high-pressure plasmas are generally characterized by optical diagnostics, including optical emission spectroscopy, optical absorption spectroscopy, and laser-induced fluorescence.

Optical emission spectroscopy (OES) is widely used because it enables to obtain the emission spectra of atoms and molecules with a relatively inexpensive and non-invasive set up. Measurement of OES line emission intensities, when combined with a collisional-radiative model describing the populations of excited states, enables to extract the variation of T_e throughout the evolution of the discharge.[96,102,105,184,185] This approach consists in building a population model for various excited levels accounting for all population and depopulation processes. By resolving the corresponding set of particle balance equations for at least two different energy levels, it is possible to extract the number density ratio of both levels. In some cases, this ratio becomes solely dependent on the electron temperature, such that T_e can be obtained from a simple line ratio measurement. In other cases, line ratios are also linked to the population of other excited species such that more than one line ratio is required to obtain T_e and the population of the corresponding excited species. This is the case when stepwise excitation processes involving metastable species play an important role in the population kinetics. To accurately determine all of these parameters from OES spectra, the best solution is to rely on a very large number of lines emanating from various excited states. This method has been widely used over the last thirty years for both low- and atmospheric-pressure plasmas. In many cases, excellent agreement was observed between

the values of T_e obtained from OES with respect to those obtained from other techniques such as Langmuir probes or discharge electrical models.[185]

In most studies reported in literature, OES analysis used to extract T_e values in non-equilibrium plasmas at atmospheric pressure are realized in rare gases such as He or Ar and over a very narrow range of operating conditions. In addition, no studies were realized in presence of reactive precursors used for plasma-enhanced chemical vapor deposition of functional coatings. Therefore, it is currently impossible to establish convincing correlations between these fundamental properties describing the electron kinetics and either the discharge regime or the physico-chemical properties of plasma-deposited coatings.

The influence of the excitation frequency on the discharge regime of argon-ammonia mixtures has already been examined by different studies: higher frequency yields Townsend-like discharges while lower frequency leads to glow dielectric barrier discharges.[90] The frequency of the applied voltage, known to promote the easy dissipation of power, revealed effects on the growth rate and on the chemical composition of plasma-deposited organic or organosilicon thin films.[170,186,187] The gap between the electrodes was also demonstrated to have an influence on the discharge regime, especially due to gas flow and capacitance modifications.[80] For instance, in helium discharges, a Townsend discharge mode usually occurs at smaller gap while larger gaps tend to facilitate the glow discharge regime.[188] Moreover, Motret *et al.* demonstrated that the gas mixture influenced the OH(A) rotational temperature in Ar-H₂O dielectric barrier discharges, especially at very high concentrations (>10000 ppm of water).[189] From a coating point of view, Massines *et al.* found no change in the chemical composition of plasma-deposited thin films when varying the oxidant-to-organosilicon ratio above a certain critical value in a nitrogen discharge, but established a linear correlation with the growth rate, as also observed by Enache *et al.*[187,190]

In this study, the influence of the plasma frequency (f), interelectrode gas gap (g), and precursor concentration was examined in argon-ethyl lactate dielectric barrier discharges. When introduced into an electrical discharge, this ethyl lactate precursor has already shown a strong potential to synthesize poly(lactic acid)-like coatings relevant for biomedical applications.[110,186,191] More precisely, the first part of this work aimed at evaluating the influence of the aforementioned parameters on the electron temperature (T_e), number density of argon metastable atoms ($n(\text{Ar}^m)$), and the current density (J). The argon collisional-radiative model used in this work to analyze 4p-to-4s Ar transitions was adapted from the

model developed for helium $n=3$ levels by Gangwar *et al.*[96] It assumed a Maxwellian electron energy distribution function and considered: 1- electron-impact processes from both ground and excited argon states; 2- excitation transfers between 4p states upon collisions with ground state argon atoms; 3- spontaneous emission from argon 4p states; 4- collision quenching of argon 4p states by argon ground state atoms and impurities; 5- radiation trapping of argon 4p-to-4s transitions.[192] For comparison purposes, an argon-ammonia (Ar-NH₃) discharge, which is known to form a Penning mixture, was also studied in the same electrical conditions as the argon-(ethyl lactate) (Ar-EL) discharge.[91] The second part of the investigation intended to correlate the discharge properties, obtained from the combination of OES, collisional-radiative model, and detailed analysis of the current-voltage characteristics, with the physico-chemical properties of the plasma-deposited coatings. The layers were topographically characterized by atomic force microscopy, while their chemistry was assessed using Fourier Transform Infrared and X-ray Photoelectron spectroscopies.

IV. Methods

1. Atmospheric pressure plasma conditions

1.1. Plasma reactor and electrical diagnostics

A plane-to-plane dielectric barrier discharge reactor was used with two 0.64 mm-thick alumina plates as dielectrics, a 1.1 mm thick glass plate as substrate, and a gas gap varied between 1.1 and 2.1 mm. To facilitate the reading, those gas gaps will later on be referred to as 1 and 2 mm respectively. Before each experiment, the reactor was put under vacuum and then filled with argon (Ar, 99.999 %, Alphagaz 1, Air Liquide) to reach atmospheric pressure. Argon was then injected between the dielectrics at a flow rate of 2 L.min⁻¹.

The voltage applied to the 3.9 × 3 cm² electrodes was measured using a high-voltage probe (Tektronix P6015A) and a 220 nF capacitor in series with the cell discharge was used to monitor the electric charge. These signals were visualized on a digital oscilloscope (Teledyne Lecroy, WaveRunner 8404M-MS, bandwidth: 4 GHz, 40 GS/s). The dissipated discharge power P_w per surface unit (W.cm⁻²) was calculated using Q-V Lissajous plots.[163] The current density (J) were calculated from the mean current value during the discharge current peak divided by the surface of the discharge (3.9 × 3 cm²).

1.2. Power supplies

For low-frequency measurements, a 35 kHz sinusoidal voltage was generated (Agilent, 33210A) and amplified with a linear amplifier (Crest Audio model 4801) whose output is applied to the primary of a transformer (Boige et Vignal, ratio 1:30).

The DBD could also be powered by a high frequency (150 kHz) power supply (RFPP-LF 10) associated with a homemade matching network. The voltage is amplified using a transformer (ratio 1:20). The power supply is controlled in power and not in voltage. The electrodes are connected to the secondary of the transformer.

Correlation between coating properties and plasma experimental parameters was performed by calculating the energy E transmitted to the molecules (corresponding to the energy per volume unit) using equation (8), with P_w , g and t_r being the dissipated power, the interelectrode gap, and the mean residence time of a molecule in the plasma,

respectively.[186] This equation translates two things: 1) the increase of energy submitted to a molecule with the increase of the electric power, and 2) the fact that a molecule deposited at the entrance of the plasma zone did not spend the same time in the plasma zone compared to one that deposited at the exit.

$$E(J \cdot cm^{-3}) = \frac{P_w(W \cdot cm^{-2})}{g(cm)} \cdot t_r(s) \quad (8)$$

1.3. Gas mixtures

An (-)-ethyl L-lactate precursor (98 %, Sigma Aldrich) was injected through a nebulizer (Mira Mist CE, Burgener Reserch Inc.) using a syringe pump (Legato 110, Fisher Scientific) to reach 250, 350 or 450 ppm in the argon flow, and deposited on the substrates. For the optical emission spectroscopy measurements described below, the argon-ethyl lactate discharge was compared to an argon-ammonia discharge, which is known to be a Penning mixture, when using the low frequency power supply. 40 sccm of Ar + (0.998 ± 0.05) % NH₃ (Air Liquide) were thus added to the nominally pure argon flow to obtain a final concentration of 200 ppm of ammonia in the gaseous environment.

1.4. Conditions tested

The various conditions tested are summarized in Table 3 - 1. The condition using ethyl lactate, 250 ppm, 1 mm gap, and a frequency of 35 kHz was used as reference. All other conditions were derived from there by varying one parameter at a time.

Table 3 - 1: Plasma deposition conditions tested

Molecule X mixed with argon	[X] ppm	g mm	f / P_w kHz/W.cm⁻²
Ammonia	200	1	35 / 0.15
Ethyl lactate	250	1	35 / 0.15
Ethyl lactate	250	1	150 / 0.8
Ethyl lactate	250	2	35 / 0.15
Ethyl lactate	350	1	35 / 0.15
Ethyl lactate	450	1	35 / 0.15

2. X-ray Photoelectron Spectroscopy (XPS)

A PHI 5600-ci spectrometer (Physical Electronics) was used to perform the coating surface analysis. For surface survey measurements, the XPS source used was a standard aluminum anode (1486.6 eV) operated at 200 W with a charge neutralizer to record spectra between 0 and 1200 eV. Samples were divided in three identical areas of about 1*1 cm² along the gas flow, to follow the surface chemistry of the coatings throughout many plasma regions. Three measurements were performed on each of these 1 cm² areas to ensure reproducibility.

3. Attenuated Total Reflectance Fourier Transformed Infrared spectroscopy (ATR-FTIR)

Spectra were recorded with a FTIR spectrophotometer (Cary 660, Agilent Technologies) equipped with a deuterated L-alanine-doped triglycine sulfate (DLaTGS) detector and a potassium bromide (KBr) beam splitter. Each spectrum was the result of 128 interferograms that were co-added, apodized with a Blackmann-Harris 4 term function, and Fourier transformed to yield a 4 cm⁻¹ spectral resolution. A SplitPeaTM ATR microsampler (UNS-ATR-0E, Harrick Scientific Products) equipped with a Si crystal was used to record the spectra from 4000 to 400 cm⁻¹. For each layer, three equally distributed points were measured along the center of the coating in the flow direction at 0.5, 1.5 and 2.5 cm from the entrance of the carrier gas in the plasma zone.

4. Atomic Force Microscopy (AFM)

A Dimension 3100 Atomic Force Microscope from Digital Instruments was used in tapping mode supplied with a NCHV probe from Bruker. Surface topography of 10 x 10 μm² representative AFM images were analyzed using NanoScope Analysis v.1.40 software from Bruker. The average roughness (R_a) and root mean square roughness (R_q) were recorded for all surfaces.

5. Optical Emission Spectroscopy (OES)

The optical system comprised a spectrograph from Princeton Instruments (Acton) coupled with a PI-Max3 intensified charged coupled device camera also from Princeton Instruments. An optical fiber enabled to bring the optical system close to the plasma,

perpendicularly to the 1 mm-thick quartz block guiding the gas flow at about 1 cm from the gas entrance in the plasma zone (and 2 cm from its exit). A BLZ 300 monochromator was used to gather spectra from 650 to 950 nm with a 10 nm overlap region. Each time-resolved spectrum was recorded successively with 100 ns gate, so that the whole period of time around the discharge peak was covered. Each spectrum represents the sum of 1000 spectra at 35 kHz and 200 spectra at 150 kHz taken at the same time referentially to the current-voltage characteristics. For each spectrum, the wavelength axis was centered according to the 763 nm peak and the overall spectral intensity was corrected to take into account the optical response of the optical fibre, spectrograph, and camera.

6. Collisional-radiative (CR) model

For all investigated conditions, the most probable pair of electron temperature (T_e) and number density of argon metastable atoms ($n(\text{Ar}^m)$) were obtained from the measured optical emission spectra using a recently-developed argon collisional radiative model.[192] This model solves the particle balance equation for the 10 argon 4p levels. It takes into account population processes by electron impact with a ground state argon atom to populate a 4p level, electron impact with an excited 4s state to populate a 4p level, as well as 4p-neutral collisions to populate another 4p level (excitation transfer processes). The model also considers the following depopulation processes of argon 4p states: spontaneous emission, collisional quenching by ground state argon atoms and impurities, and radiation trapping of argon 4p-to-4s transitions. For these calculations, T_e and $n(\text{Ar}^m)$ are the only adjustable parameters. It is worth mentioning that argon 4s states were treated as a block, which means that their population was assumed equal for all experimental conditions.

The measured emission intensities were then fitted with this model using T_e and $n(\text{Ar}^m)$ as the only adjustable fitting parameters. This was realized by computing emission intensities over a wide range of T_e and $n(\text{Ar}^m)$ values and by calculating a percentage standard error between measured and calculated emission intensities. The values of T_e and $n(\text{Ar}^m)$ that minimized the percentage standard error were then attributed to the corresponding set of experimental conditions. In this work, 12 argon 4p-to-4s transitions were considered. These lines were chosen based on availability of cross sections for the population and depopulation processes of these excited states and the spectral resolution of our monochromator during the experiments. More precisely, if the lines were distinguishable from the background noise by at least 50 % of the calculated background, they were then considered in the fitting

operation. Values of T_e and $n(\text{Ar}^m)$ extracted from the optical emission spectra in operating conditions for which less than 12 lines were available, either due to low emission signals or highly convoluted lines, were not used in this study.

V. Results

1. Plasma composition

The argon discharges analyzed by optical emission spectroscopy demonstrated the same argon characteristic peaks in Ar+NH₃ and in Ar+EL mixtures. The corresponding emission lines are detailed on the Ar energy diagram presented in Figure 3 - 1. All lines originated from transitions from the 3p⁵4p excited levels (levels 2p₁ to 2p₁₀ in Paschen notation), characterized by energies in the range of 12.91 to 13.48 eV, to the metastable (1s₃ and 1s₅) and resonant (1s₂ and 1s₄) 3p⁵4s levels with energies between 11.55 and 11.83 eV.[98].

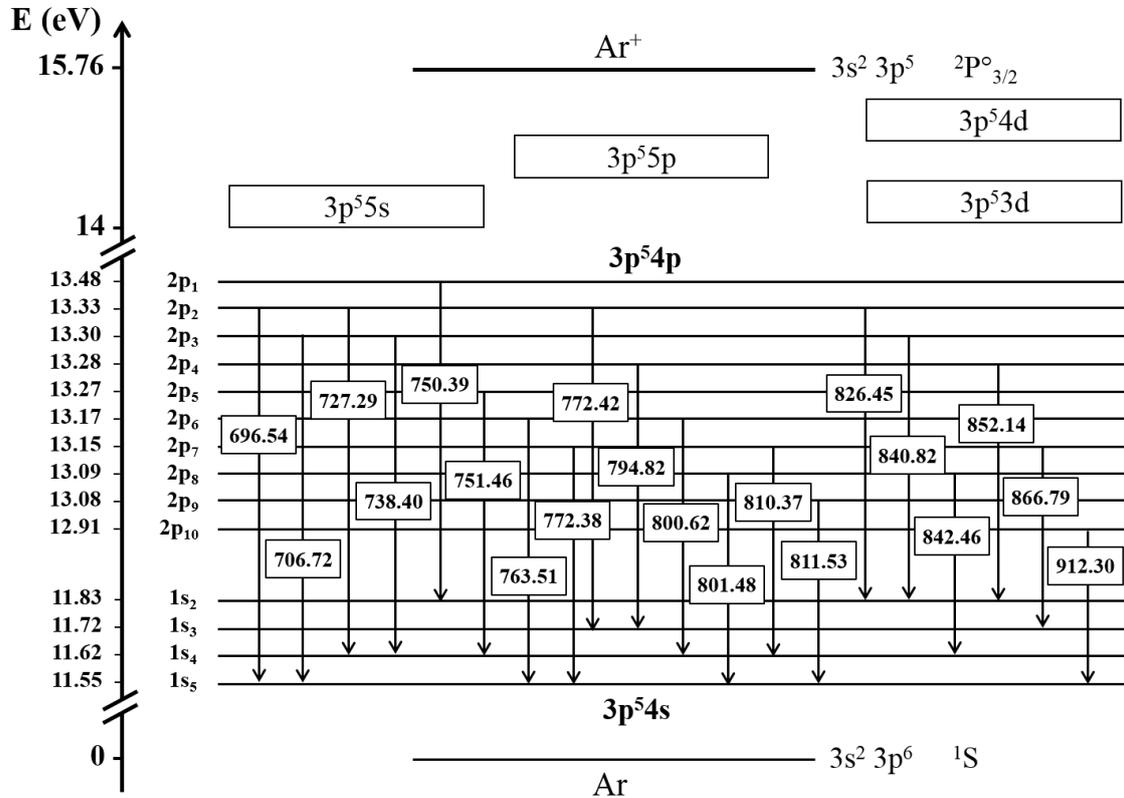


Figure 3 - 1. Argon energy diagram along with the 4p-to-4s transitions observed by optical emission spectroscopy. All wavelengths are in nm.

The voltage-current curve obtained at 35 kHz with a 250 ppm ethyl lactate-argon discharge is shown in Figure 3 - 2a along with the spectrometer synchronized gate in blue. The time position of the gate shown in this figure at $t = 30 \mu s$ corresponds to the delay used to capture the first OES spectrum during a gate of $0.1 \mu s$ in Figure 3 - 2b. In this figure, the set of time-resolved optical emission spectra was taken around the discharge current peak. The intensity of each peak increased with time up to a maximum before decreasing once the discharge current peak elapsed. As expected, this confirmed the presence of excited 3p⁵4p

species in higher concentrations in the maximum current density range. However, this maximum intensity detected by emission could be reached at slightly different times depending on the transition line observed. Moreover, line ratios were clearly varying depending on the period studied. For instance, the 763 nm line, characteristic of the $2p_6$ - $1s_5$ transition, first appeared as the most intense transition line observed at the beginning of the discharge but was then overtook by the 772 nm line, which was made of two transitions coming out at 772.38 ($2p_7$ - $1s_5$) and 772.42 ($2p_2$ - $1s_3$) nm. These peak intensity variations were identically observed for both current peak directions (positive and negative) and seemed rather symmetrical around the discharge peak time for all conditions examined in this study. These qualitative observations were analyzed in more details using the CR model.

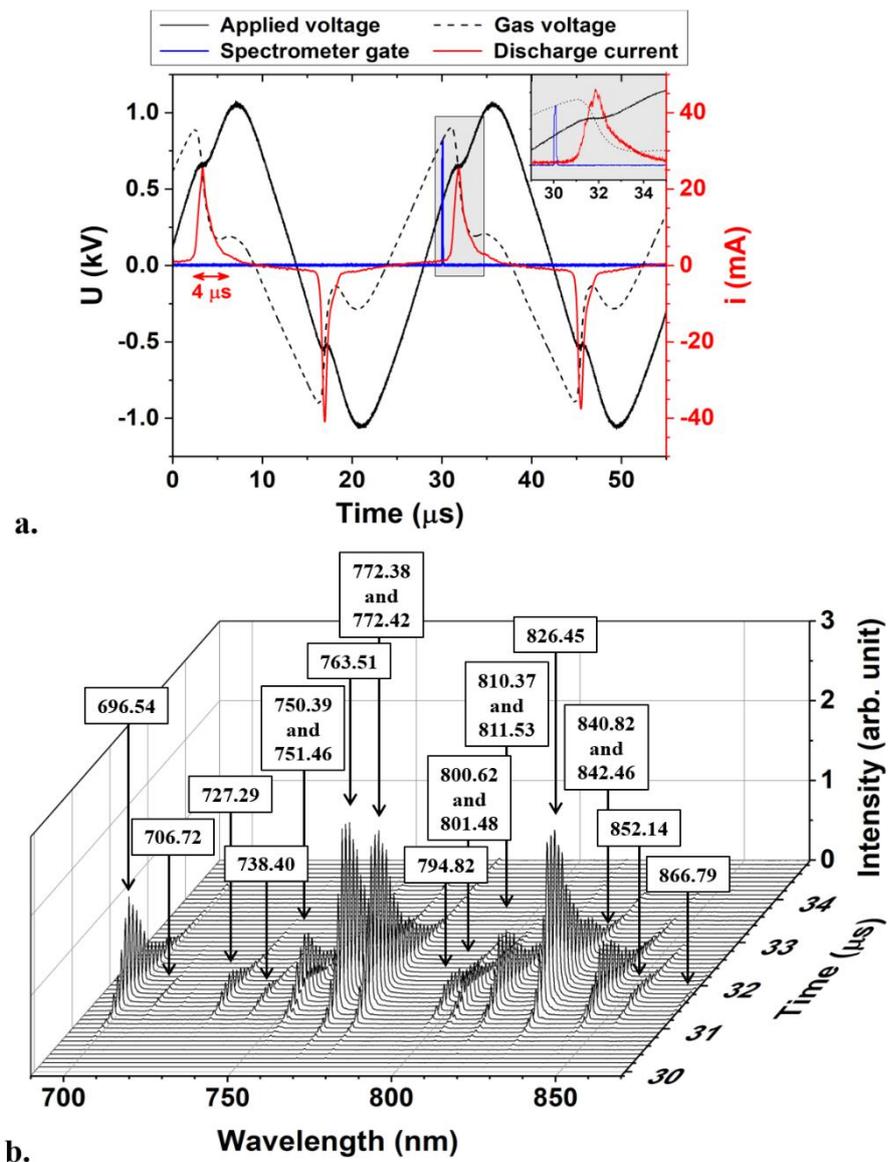


Figure 3 - 2. a. Voltage-current curve of an argon-250 ppm ethyl lactate discharge generated using a 35 kHz signal, with 1 mm gap; b. Time resolved spectra of the corresponding discharge analyzed by OES with the peak attributions.

2. Correlation of electron temperature, current density, and Ar metastable density in the plasma with the XPS O/C ratio in the coatings

For all conditions examined in this study, the most probable pair of T_e and $n(\text{Ar}^m)$ were obtained by fitting the measured optical emission intensities with the CR model.[192] Time-resolved values were then averaged for both discharge peaks (positive and negative half cycles), and the mean between those two time-averaged values was plotted. As shown below, the mean T_e and $n(\text{Ar}^m)$ values were in the range of 0.3-0.5 eV and $\sim 10^{11}$ - 10^{12} cm^{-3} , respectively. The influence of the frequency of the applied signal, the precursor concentration, and the gap between the electrodes on T_e (in eV), J (in $\text{mA}\cdot\text{cm}^{-2}$), and $n(\text{Ar}^m)$ (in cm^{-3}) are presented in Figures 3, 4, and 5.

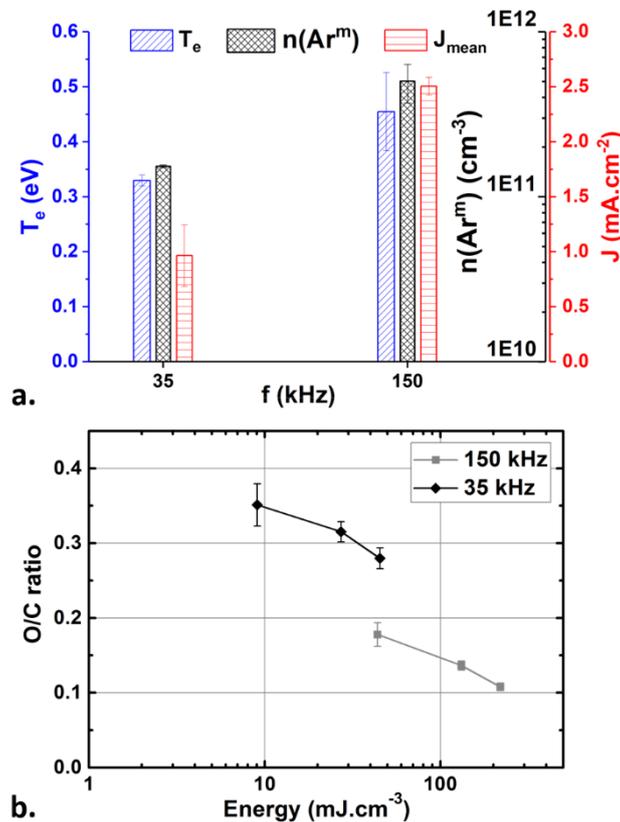


Figure 3 - 3. Influence of the frequency/power input in an Ar-EL plasma (1 mm gap, 250 ppm) and coating chemistry. a. Evolution of the electron temperature, the number density of Ar metastable atoms (both extracted from the comparison between measured and simulated emission intensities) and the mean current density (averaged during the discharge current peak); b. Evolution of the oxygen/carbon ratio at the corresponding coating surface (obtained from XPS) as a function of the energy submitted to the molecules.

Figure 3 - 3a presents the influence of the input voltage frequency on the electron temperature, the number density of metastable argon atoms, and the current density. It can

be seen that by increasing the voltage frequency from 35 kHz ($P_w = 0.15 \text{ W.cm}^{-2}$) to 150 kHz ($P_w = 0.8 \text{ W.cm}^{-2}$) led to a rise of the mean electron temperature (from 0.33 to 0.45 eV) and the mean number density of metastable argon atoms (from 1.5 to $5 \cdot 10^{11} \text{ cm}^{-3}$). The mean discharge current density, which is directly proportional to the electron density, also increased with the frequency.

Figure 3 - 3b displays the XPS O/C ratio of the corresponding coatings as a function of the energy density injected into the discharge obtained from the equation (8). The three energy points for each coating represent different positions along the gas flow lines, the lowest energy being located at the entrance of the plasma zone and the highest at the exit of the plasma zone. It is obvious that the more energy was applied to the precursor molecules, the more carbonated the layer ended up. Moreover, as expected, working at higher frequency, which also implies applying a higher energy, led to the synthesis of more carbonated coating as going from 35 kHz to 150 kHz shifted the O/C ratio curve down by about 0.17.

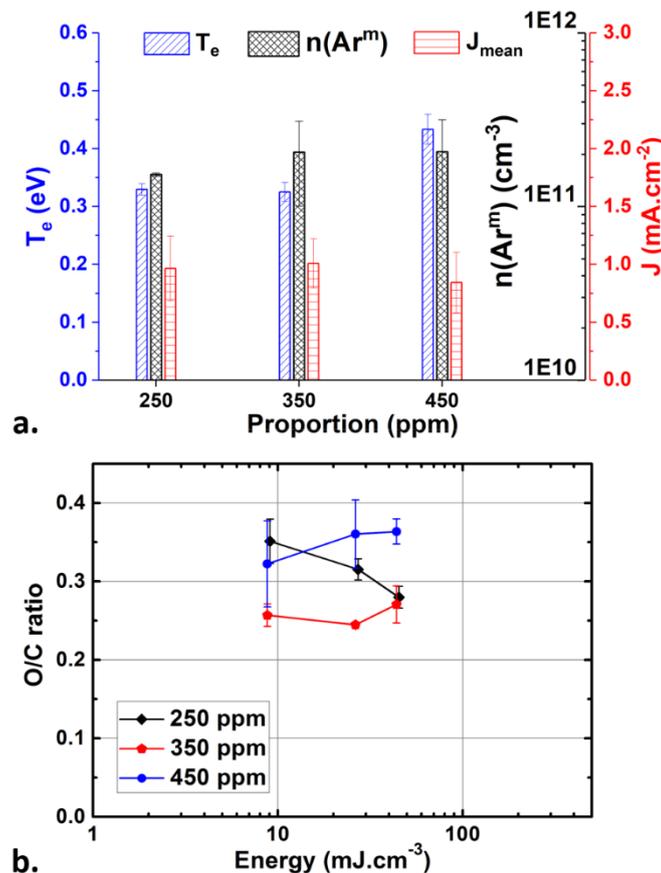


Figure 3 - 4. Influence of the precursor proportions on the plasma (1 mm gap, 35 kHz, 2 kV, 0.15 W.cm^{-2}) and coating chemistry. a. Evolution of the electron temperature, the number density of Ar metastable atoms (both extracted from the comparison between measured and simulated emission intensities) and the mean current density (averaged during the discharge current peak); b. Evolution of the oxygen/carbon ratio at the corresponding coating surface (obtained from XPS) as a function of the energy submitted to the molecules.

Figure 3 - 4a exhibits no significant difference in electron temperature when increasing the precursor amount from 250 to 350 ppm. However, a further rise of the precursor concentration from 350 to 450 ppm led to a slight but significant increase of T_e by 0.1 eV. Given the large standard deviation between the positive and negative half cycles, the variation of $n(\text{Ar}^m)$ and n_e observed when increasing the amount of precursor was not considered as significant.

Figure 3 - 4b shows no obvious trend when increasing the precursor concentration. The 350-ppm coating appeared to be more carbonated than the 250 ppm one, except for the exit zone (at higher energies). The 450 ppm layer seemed to be rather heterogeneous even among the same 1 cm^2 area, particularly at the entrance of the carrying gas. The exit zone of this layer contained more oxygen than the other coatings at the same energy.

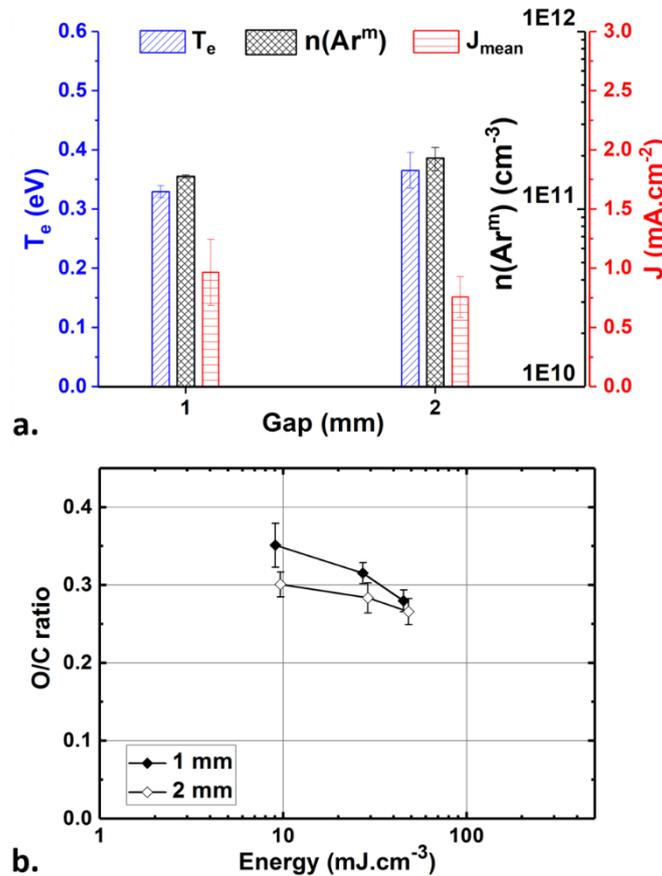


Figure 3 - 5. Influence of the interelectrode gas gap in the Ar-EL plasma (35 kHz, 2 kV) and coating chemistry. a. Evolution of the electron temperature, the number density of Ar metastable atoms (both extracted from the comparison between measured and simulated emission intensities) and the mean current density (averaged during the discharge current peak); b. Evolution of the oxygen/carbon ratio at the corresponding coating surface (obtained from XPS) as a function of the energy submitted to the molecules.

Figure 3 - 5a exhibits no major variation in T_e , $n(\text{Ar}^m)$, and J when increasing the gap between the electrodes from 1 to 2 mm. Similarly, the O/C ratio of the coatings, displayed by Figure 3 - 5b, were not significantly affected by the gap increase, apart from the lowest energy analysis point which had a slightly higher carbon content compared to their homologous using the same conditions at 1 mm as shown by Figure 3 - 5b. Of note, with a 2 kV voltage applied, the corresponding electrical power were 0.15 W.cm^{-2} when using a 1 mm gas gap and 0.19 W.cm^{-2} with a 2 mm gap.

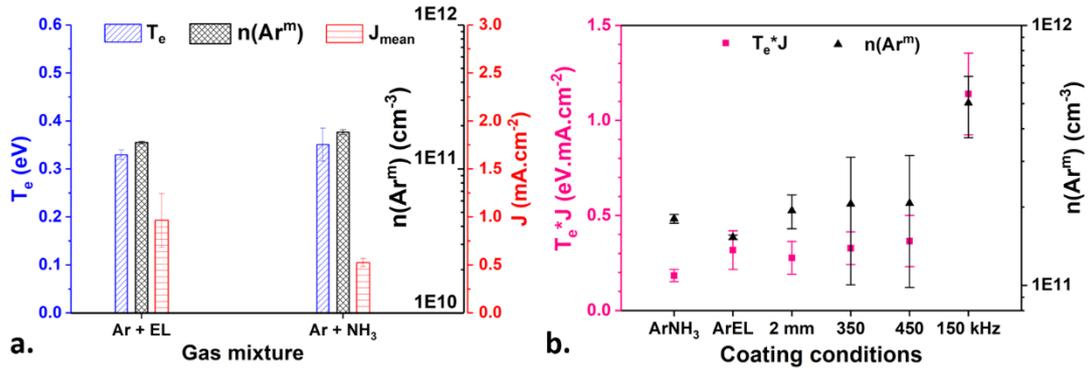


Figure 3 - 6. a. Comparison of the argon-ethyl lactate discharge (250 ppm, 1 mm, 35 kHz, 2 kV 0.15 W.cm^{-2}) and an argon-ammonia discharge (200 ppm, 1 mm, 35 kHz, 2 kV, 0.15 W.cm^{-2}); b. Evolution of the electron behavior (translated by electron temperature * current density) along with the argon metastable levels population with all conditions.

Figure 3 - 6a presents a comparison of the argon-ethyl lactate discharge studied with an argon Penning mixture made of 200 ppm of ammonia in the same electrical and gap conditions. The results obtained from OES measurements combined with the model showed no difference for both T_e and $n(\text{Ar}^m)$ when using NH_3 instead of ethyl lactate. However, the current density was found to be much lower in the case of the argon and ammonia mixture compared to the ethyl lactate-argon discharge. This translates the presence of multiple discharge peaks in the current, leading to a much longer discharge on-time and hence to a lower mean current value.

Figure 3 - 6b gathers all conditions studied to compare the influence of the electrons versus argon metastable species during plasma polymerization of ethyl lactate in argon-based dielectric barrier discharges. Two obvious groups appear among the ethyl lactate argon discharges: the first one at “low energy” in terms of both electrons and metastable behaviors with the discharges happening at 35 kHz. The second one at “higher energy” contains only the discharge studied at 150 kHz. The Ar- NH_3 discharge presents similar characteristics with the argon-ethyl lactate mixture in the same energetic conditions.

3. Coating properties

3.1. Roughness analysis

As presented in Figure 3 - 7, the AFM analysis of the ethyl lactate coatings obtained in argon-based dielectric barrier discharges demonstrated a difference in roughness depending on the working frequency. It is obvious that increasing the frequency up to 150 kHz (corresponding to $P_w = 0.8 \text{ W.cm}^{-2}$), led to a huge powder formation. This translates into an increase of the average roughness (R_a), which went from 0.3 nm for all positions of the coating made at 35 kHz, and a gap of 1 mm to values ranging between 0.7 and 5.4 nm for the layer made at 150 kHz.

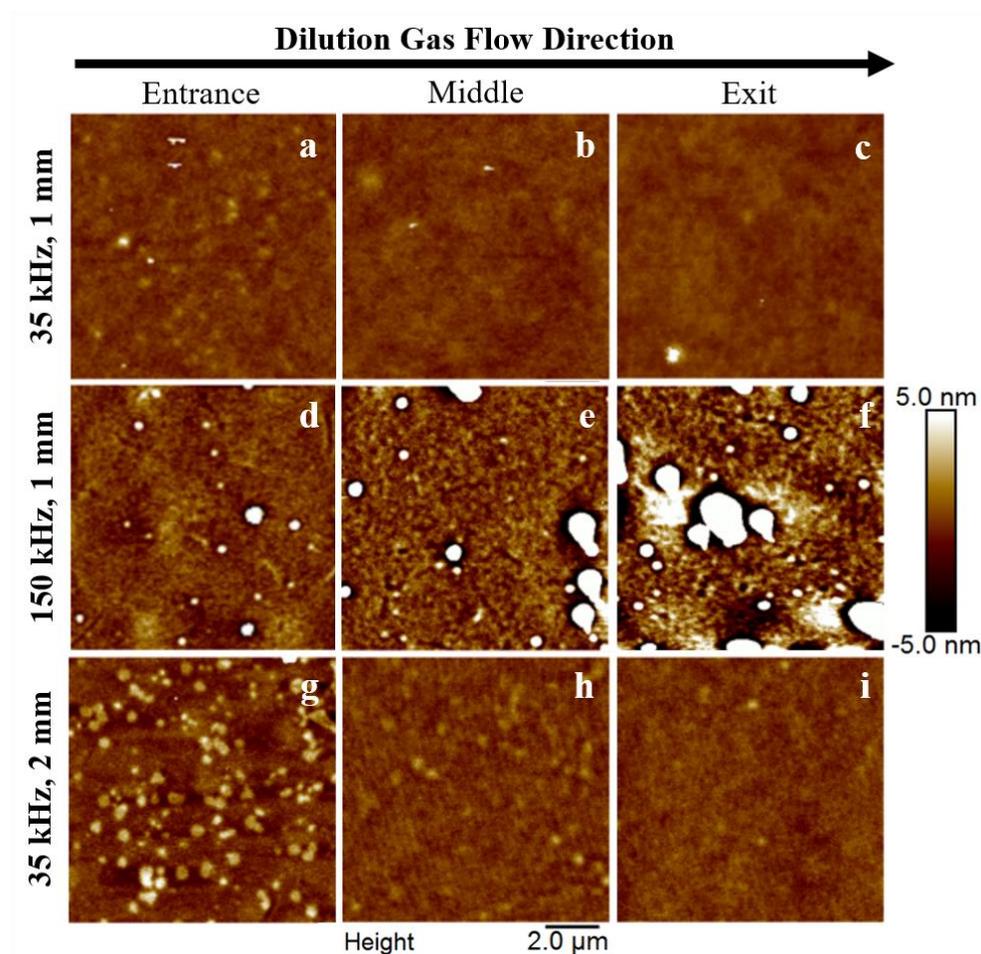


Figure 3 - 7. AFM analyses of the argon-ethyl lactate coating synthesized at 35 kHz and 0.15 W.cm^{-2} , using 1 mm (a, b, and c) and 2 mm (g, h, and i) gaps and the coating synthesized at 150 kHz, 0.8 W.cm^{-2} , with a 1 mm (d, e, and f) gap, depending on the position along the gas flow

When increasing the gap at 2 mm, the formation of small particles of a few hundred-nanometers in diameter was noticed at the entrance of the plasma zone, which led to a small

increase of the R_a up to 0.8 nm. The rest of the coating provided similar R_a values to its homologous made using a 1 mm gap.

It is worth mentioning that the coating deposited using 450 ppm of ethyl lactate appeared oily and so smooth that any contact with the coating could leave a mark. The same texture was observed towards the exit of the 350 ppm coating (zone corresponding to the red pentagon at the highest energy in Figure 3 - 4b).

3.2. Chemical composition

The IR spectra of the layers made at 250 ppm, presented in Figure 3 - 8, displayed peaks at 1730 cm^{-1} , which were assigned to the carbonyl (C=O) stretching mode of ester (COOC) groups. The corresponding C-O stretching vibration from these same groups was observed at 1270 cm^{-1} . Features from 2785 to 3025 cm^{-1} and from 1315 to 1510 cm^{-1} were assigned to various C-H stretching and bending modes in methyl and methylene groups, respectively. From a more detailed peak analysis, the presence of $-\text{CH}_3$ (with its asymmetric/symmetric stretching modes at $2955/2875\text{ cm}^{-1}$ and both asymmetric/symmetric bending modes at $1460/1375\text{ cm}^{-1}$), $>\text{CH}_2$ (from peaks at 2935 cm^{-1} -asymmetric stretch-, at 2855 cm^{-1} -symmetric stretch and 1460 cm^{-1} -bending mode), and $>\text{CH}-$ (from overlapped peaks at 2895 cm^{-1} -stretch- and 1350 cm^{-1} -bend-) was demonstrated.[193] In addition, the stretch of an H bonded hydroxy group was observed via the broad band from 3150 to 3670 cm^{-1} .

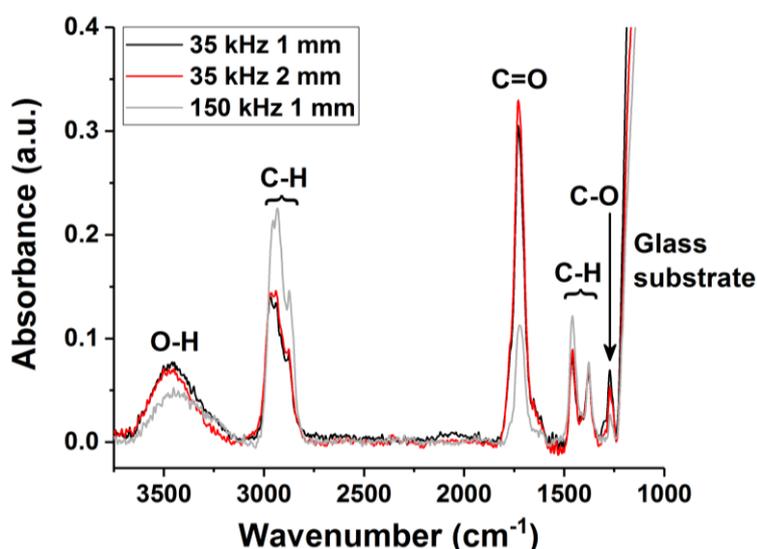


Figure 3 - 8. Comparison of the infrared spectra coatings made at 35 kHz with 1 and 2 mm gap and at 150 kHz with 1 mm gap.

In order to compare the three conditions studied in a quantitative way, the spectra were normalized to the thickness of the corresponding coating at the position of the analysis. No difference was observed between the 250 ppm coatings obtained with gaps of either 1 and 2 mm. However, a clear variation was observed when changing the frequency from 35 to 150 kHz. Indeed, a clear absorbance increase of the C-H stretching bands was observed while the C=O stretching mode absorbance was subjected to a significant decline concomitant with the intensity of the C-O and O-H stretching mode features. In fact, the ratio of the peaks C=O/C-H(stretch) were found to be below 1 for all coatings obtained at 35 kHz but above 1 for 150 kHz. The coating made at 450 ppm presented similar properties with its homologous made at 250 ppm, but with much lower signals.

VI. Discussion

The excited species observed in argon-ethyl lactate discharges through optical emission spectroscopy between 650 and 950 nm were mostly attributed to argon excited species based on NIST referenced emission lines.[97]

Mean values of electron temperatures (around 0.3-0.5 eV) and number densities of argon metastable species (between 10^{11} and 10^{12} per cm^3) obtained from the comparison between measured and simulated line emission intensities are comparable to what was recently reported for helium discharges operated under similar conditions.[96] T_e values are also very close to those obtained in argon microwave discharges at atmospheric pressure (0.5-0.7 eV) but lower than those obtained in the jet of an Ar-NH₃ plasma (0.9 eV).[182,194] This latter difference with the jet configuration can most likely be attributed to the presence of N₂ and O₂ due to open-air configuration; this aspect was already discussed by Levasseur *et al.* in He-based discharges.[195] The same Ar-NH₃ jet study also reported Ar metastable number densities in the range of 10^{11} and 10^{12} cm^{-3} , which is in agreement with the values obtained in this work and those expected for glow dielectric barrier discharges (10^{11} cm^{-3}).[187,194] Another study reported argon atom metastable densities of $4 \cdot 10^{13}$ cm^{-3} in an Ar-NH₃ discharge powered with $1.2 \text{ W} \cdot \text{cm}^{-3}$ at 15 kHz, which is 100 times higher than the values obtained in this study using similar dissipated volume powers ($1.5 \text{ W} \cdot \text{cm}^{-3}$ with the 35 kHz, 1 mm).[196] This increase likely comes from a difference in the discharge regime since the large current peak duration (25 μs) reported by this group indicates the behavior of a Townsend discharge, which is known to be characterized by much higher metastable number densities.[187]

Ionization by electron impact collisions with ground state argon atoms requires electron energies above 15.76 eV, which is much higher than the electron temperature values obtained for all the discharges examined in this study. However, it is worth mentioning that the T_e values presented in this paper represent an average value of the electron energy. Even at low electron temperatures, there is, in principle, a population of high-energy electrons in the electron energy distribution function that could contribute to the ionization of argon atoms directly from ground state. However, for the low mean electron temperatures obtained in this study, assuming a Maxwellian distribution, most electrons do not have a sufficient energy to induce direct ionization from ground state. The large Ar metastable number densities combined with the relatively high proportion of ethyl lactate inside the gas phase indicates

that ionization phenomena would more likely proceed through a Penning mechanism. This would result in the formation of the ethyl lactate positive ion, which was reported to have an energy level at 10.3 eV.[197] Consequently, this ion would likely be the most abundant in the Ar-(ethyl lactate) plasmas. This hypothesis is further supported by the strong diminution of the breakdown voltage observed, since the applied voltage necessary to initiate the discharge with this system went from 3.2 kV_{pp} in a pure argon discharge with a 1 mm gap down to 1.7 kV_{pp} in presence of ethyl lactate.

When applied to the Ar-ammonia discharge (which is known to be a Penning mixture), the comparison between measured and simulated line emission intensities provided comparable results for Ar-(ethyl lactate) and Ar-ammonia discharges in terms of electron temperatures and number densities of metastable argon atoms. In the experimental conditions examined in this work, the main reaction products are expected to be NH• and NH₂• radicals as well as NH₃⁺ ions by Penning ionization.[196] The current density variation observed between Ar-(ethyl lactate) and Ar-ammonia discharges were mainly due to changes in the shape of the discharge current with the appearance of a second broad peak in the presence of ammonia. This suggests that the argon-ammonia discharge is a better Penning mixture than argon-ethyl lactate, which translated into a lower breakdown voltage (1.0 kV_{pp}) and hence a longer discharge. This was previously observed by other groups and attributed to an additional electron impact excitation route involving NH₃ when using low concentration of ammonia.[196]

The results presented in Fig. 3 showed that a higher frequency led to higher electron temperatures and densities, and argon metastable densities. A higher frequency, generally implying a higher power input in the plasma, has previously been correlated to a higher energy submitted to the precursor molecules.[186] OES results suggest that the greater energy available at 150 kHz (optical measurement made at an energy equivalent to 94 mJ.cm⁻³ for 150 kHz compared to 18 mJ.cm⁻³ for 35 kHz) is transported through both electrons - thanks to their larger number density (larger J implying larger n_e) combined with their increased average energy (linked to T_e) - and metastable species (n(Ar^m)). Looking at the ratio of the n(Ar^m) value at 150 kHz to its value at 35 kHz, one obtains 3.4. On the other hand, J and T_e only increase by a factor of 1.2 and 1.4 between 35 and 150 kHz. This indicates that the metastable contribution increased much more than the one of the electrons, which could be explained by a more pronounced memory effect happening at higher frequencies.[80] It also indicates that metastable species still have quite an influence in the discharge regime at

150 kHz and likely play a significant role in the plasma deposition process through stepwise ionization processes.[80] This can be correlated with the coating itself. As expected, using a higher frequency, which is also equivalent to applying a higher energy (for the same position of analysis), resulted in a higher roughness as well as a more carbonated coating with less ester functionalities, as shown by both XPS and IR analyses. This is in correlation with what was previously observed when increasing the energy submitted to the molecules.[186] Moreover, even at similar energies, when comparing the highest energy point obtained at 35 kHz (at the exit of the carrier gas) with the lowest one from 150 kHz (at the gas entrance), the O/C ratios of those two coatings still presented a rather large variation from one another. It denotes that the energy brought by the active species (electrons, metastable species, and ions) was strong enough to influence the coating deposition and to favorize the deposition of dense carbon groups, including the formation of islands or powders. In addition, the coating analysis suggests that, despite similar energies being provided in volume when looking at the exit of the plasma zone at 35 kHz and at the entrance in the plasma zone at 150 kHz, there should still be a significant difference in the energy transfer processes.

When comparing different concentrations of the precursor, no variation of the electron temperature was observed from 250 to 350 ppm while an increase was observed at 450 ppm. Moreover, no significant influence on the argon metastable density nor on the current density was observed when increasing the proportion of the precursor. When increasing the amount of ethyl lactate molecules, the energy available per molecule considerably decreases. This means that, to activate all precursor molecules, the energy must increase, therefore explaining the rise of the electron temperature.

This was further supported by the viscous appearance of the coating when increasing the concentration of ethyl lactate, which suggests that the energy available per molecule declined such that it was no more sufficient to activate all the precursor molecules. Hence, some of the ethyl lactate ended up under its original form and deposited as liquid on the layer. This hypothesis is corroborated by the higher amount of oxygen (thus a closest O/C ratio to the ethyl lactate molecule one which is at 0.6) in the 450 ppm coating. This higher retention of the ethyl lactate molecule at low energy per molecule was also observed by Nisol *et al.*[191]

Changing the interelectrode gap from 1 to 2 mm did not significantly change the electron temperature and density, and the Ar metastable density. Incidentally, apart from a slight variation in the coating situated at the entrance of the carrier gas, nor the O/C ratio, the roughness or the infrared spectrum of the coating were affected by this variation, which

could likely mean that the energy transfers were similar when using a 1-mm gap and a 2-mm gap. The differences observed at the coating entrance when increasing the gap likely came from turbulence in the gas flow when entering between the electrodes.

Finally, on a coating point of view, the most promising coating conditions to resemble to a PLA-like coating in terms of functionality alone would be using the larger amount of monomer (450 ppm) since not all of the monomer reacted in the plasma. In terms of stability alone, the higher frequency coating (150 kHz) would be the best fit since it is the most crosslinked. If one would want to combine functionality with mechanical stability, the reference coating from Table 1 (35 kHz, 250 ppm of ethyl lactate, 1 mm gap) is likely to be the best fit.

VII. Conclusion

To correlate the physicochemical properties of ethyl lactate plasma-deposited polymers with the properties of argon/ethyl lactate dielectric barrier discharges, this study had two objectives. The first one aimed at evaluating the influence of various parameters on the electron temperature, argon metastable density, and electron density. To help the analysis of those results, the argon/ethyl lactate discharge was compared to an Ar-NH₃ discharge, which has been studied more extensively in literature. The second objective intended to correlate these data about the discharge with the coating deposited in such plasmas.

First of all, the low electron temperatures (from 0.3 to 0.5 eV) obtained for all discharges studied, together with a decrease of the breakdown voltage when adding ethyl lactate to a nominally pure argon discharge, suggested the dominance of the ionization of ethyl lactate by Penning reaction involving a transfer between the argon 1s states and the precursor molecule. This was corroborated by the resemblance in electron temperature and argon metastable number density between the Ar-(ethyl lactate) discharge and the Ar-ammonia discharge, which is known to be a Penning mixture.

Not all parameters studied (frequency, proportions, gap) demonstrated to have an effect on the energy brought to the discharge and on the coating deposition.

The most efficient parameter to tune the discharge behavior was found to be the frequency as it influenced all electron related behaviors (via T_e and n_e) and metastable species accumulation through a combination of electron collisions with Ar atom and memory effect. From a deposition point of view, this highly energetic plasma led to a dense and highly carbonated coating as well as to powder formation.

The proportion of the precursor had a lesser impact on the total energy transferred within the discharge, and most of it came from electron-related variations. When the energy submitted to one precursor molecule is considered, it is fair to say that the ethyl lactate proportion had a large impact. In particular, it turned out to have a massive influence on the coating density as the use of too much precursor led to the deposition of viscous-to-liquid layers.

Enlarging the gap did not demonstrate any significant variations in the plasma energetic composition as well as in the coating overall properties. Only looking at the coating at the

entrance of the carrier gas in the plasma zone led to minor differences (higher carbon content and increased roughness), which were attributed to variations in the gas flow dynamics.

VIII. Acknowledgements:

The authors acknowledge the Conseil franco-québécois de coopération universitaire and the National Science and Engineering Research Council (NSERC) for their financial support. We would like to thank Simon Dap from Université Paul Sabatier along with Antoine Durocher-Jean and Reetesh Gangwar from Université de Montréal for their contribution in this project.

Chapitre 4. INFLUENCE D'UNE ALIMENTATION IMPULSIONNELLE

Influence of a squared pulse voltage on argon-ethyl lactate discharges
and their plasma-deposited coatings

Morgane Laurent ^{1,2,3}, Edouard Desjardins ⁴, Maximilian Meichelboeck ^{1,2},
Antoine Belinger ³, Nicolas Naudé ³, Luc Stafford ⁴,
Nicolas Gherardi ^{3,*}, Gaétan Laroche ^{1,2,*}

¹ Laboratoire d'Ingénierie de Surface, Centre de Recherche sur les Matériaux Avancés, Département de génie des mines, de la métallurgie et des matériaux, Université Laval, Québec G1V 0A6, Québec, Canada

² Centre de recherche du CHU de Québec, Hôpital St François d'Assise, Québec G1L 3L5, Québec, Canada

³ LAPLACE, Université de Toulouse, CNRS, INPT, UPS, F-31062 Toulouse, France

⁴ Département de Physique, Université de Montréal, Montréal H3C 3J7, Québec, Canada

*Corresponding authors: gherardi@laplace.univ-tlse.fr and gaetan.laroche@gmn.ulaval.ca

Keywords: dielectric barrier discharge (DBD), electron temperature, argon metastable, time-resolved optical emission spectroscopy, pulsed discharge, ethyl lactate

Soumis à Plasma Sources Science and Technology

Janvier 2018

I. Résumé

En comparant des spectres d'émission optique résolus en temps avec un modèle collisionnel-radiatif, l'évolution de la température électronique (T_e) et de la densité en nombre d'espèces d'argon métastables ($n(\text{Ar}^m)$) dans une décharge à barrière diélectrique d'argon-lactate d'éthyle est déterminée. L'influence d'une alimentation en tension carrée impulsionnelle sur T_e , $n(\text{Ar}^m)$ et le courant de décharge est évaluée et corrélée à la chimie et à la topographie des dépôts. Les décharges pulsées ont montré des pics de courant plus courts (100 ns) mais plus intenses (1 A) et des températures électroniques plus hautes (0,7 eV) qu'en utilisant une alimentation sinusoïdale à 35 kHz (2 μ s, 30 mA, 0,3 eV). Les valeurs de $n(\text{Ar}^m)$ semblent plutôt stables autour de 10^{11} cm⁻³ avec une alimentation sinusoïdale. Au contraire, avec une alimentation impulsionnelle, une augmentation progressive de $n(\text{Ar}^m)$ de 10^{11} cm⁻³ à 10^{13} cm⁻³ est observée après le pic de courant lorsque celui-ci apparaît après un long temps off (*i.e.* sans décharge). En réduisant le temps off, des élévations allant jusqu'à 10^{12} cm⁻³ ont été mesurées en même temps que le pic de courant. La composition chimique des dépôts n'a pas été significativement affectée par l'utilisation d'un signal pulsé contrairement à la topographie qui a été fortement influencée puisqu'une réduction du temps off a mené à la formation de poudres.

II. Abstract

By comparing time-resolved optical emission spectroscopy measurements and the prediction of a collisional-radiative model, the evolutions of electron temperature (T_e) and number density of argon metastable atoms ($n(\text{Ar}^m)$) were determined in argon-ethyl lactate dielectric barrier discharges. The influence of a square pulse power supply on T_e , $n(\text{Ar}^m)$, and the discharge current is evaluated and correlated to the chemistry and the topography of the plasma-deposited coatings. Pulsed discharges were found to have shorter (100 ns) but stronger (1 A) current peaks and higher electron temperatures (0.7 eV) than when using a 35 kHz sinusoidal power supply (2 μ s, 30 mA, 0.3 eV). The $n(\text{Ar}^m)$ values seemed rather stable around 10^{11} cm^{-3} with a sinus power supply. On the contrary, with a pulse power supply with long time off (i.e. time without discharge) between each pulse, a progressive increase of $n(\text{Ar}^m)$ from 10^{11} cm^{-3} up to 10^{12} - 10^{13} cm^{-3} was observed. When the time off was reduced, these increases were measured in sync with the current peak. The chemical composition of the coatings was not significantly affected by using a pulse signal whereas the topography was strongly influenced and led to powder formations when reducing the time off.

III. Introduction

Over the last decade, many studies have examined the influence of pulse input signals on the plasma polymerization dynamics.[132,136–138] The general observation is that, thanks to their short but strong discharge current peaks accompanied by long time off, pulse discharges usually lead to a more chemically-conventional polymerization, which minimize plasma-induced crosslinking effects. Electrical models have further demonstrated that they can also significantly improve the energy transfer efficiency between the supplied power and the dissipated gas power (thanks to charge storage between discharges) [140,198], which was also translated in terms by a lower energy consumption to produce oxygen species.[139,199] In addition, the duty cycle in pulse discharges represents a very interesting knob to control plasma-on and plasma-off times, which can obviously play a very important role in the plasma polymerization dynamics.

To compare different discharges in terms of energy and chemistry, most studies focus on determining key plasma parameters such as the electron number density (n_e) and temperature (T_e) and the number density of reactive species.[96,178,200,201] When working at atmospheric pressure, spectroscopy is usually the method of choice to extract those parameters because it is non-invasive and provides easy-to-use data in a very short period of time.[182] In particular, optical emission spectroscopy (OES) can give access to real time emission spectra of atoms and molecules in the plasma during their transitions from an excited state to a lower energy state. The emission intensities gathered by OES can then be combined with a collisional-radiative model that can compute the populations of the excited states leading to the observed emission intensities. The strategy consists in solving a set of particle balance equations considering all population and depopulation processes for at least two energy levels to determine their number density ratio and thus the corresponding line ratio. In most cases, the electron temperature is the only unknown variable in this ratio: In most cases, the electron temperature is the only variable in this ratio; T_e can therefore be extracted from a simple line ratio measurement.[102,105,184,185] However, when stepwise excitation processes involving long-lived species such as metastable states start to play an important role in the population kinetics, line ratios become also dependent on the population of these long-lived species. In these cases, more than one line ratio is necessary to determine T_e and the population of this long-lived species. The most accurate solution is then to exploit a maximum number of emission lines originating from various excited states.[96,185,202]

In the literature, only a few studies have reported values of the electron temperature and the number densities of long-lived species in pulse discharges at atmospheric pressure. Balcon et al. determined T_e in argon discharges powered by a pulse RF generator by using line ratio measurements.[200] Panousis et al. investigated the densities of active species using OES in the afterglow of a nitrogen dielectric barrier discharge (DBD) using two modes of pulse high voltage excitation.[203,204] Tao et al. estimated T_e and n_e in a nanosecond-pulse air DBD from calculations.[205] Walsh et al. used time-resolved optical diagnostics to characterize a 3-nanosecond-pulse argon microplasma in terms of gas temperature, electron density and excitation temperature (with similar trend as T_e).[206] Among those works, none was completed under plasma enhanced chemical vapor deposition conditions, which means that it is not possible to convincingly correlate those fundamental findings to the physico-chemical properties of plasma-deposited coatings.

This work examines the influence of a square pulse power supply on an argon-ethyl lactate dielectric barrier discharge. When used as precursor, ethyl lactate has already shown its potential to deposit poly(lactic acid)-like coatings that could be used in biomedical applications.[110,186,191] This study first aims at evaluating the influence of the excitation mode (with various duty cycles) on the electron temperature (T_e), number density of argon metastable atoms ($n(\text{Ar}^m)$), and the discharge current (I_d). These discharge characteristics were obtained from the combination of OES, an argon collisional-radiative model, and a detailed analysis of the electrical response of the discharge. The collisional-radiative model used in this work is based on a detailed analysis of 4p-to-4s argon transitions.[207] It considers electron-impact processes, excitation transfers, spontaneous emission, collision quenching, and radiation trapping effects.[207,208] The second part of the work focuses on correlating these discharge characteristics with the physicochemical properties of the plasma-deposited layers. The topography of the coatings was characterized by atomic force microscopy, while their chemistry was assessed using Fourier Transform Infrared spectroscopy and X-ray Photoelectron spectroscopy.

IV. Methods

1. Atmospheric pressure plasma conditions

1.1. The plasma reactor

The plane-to-plane dielectric barrier discharge reactor used was previously described elsewhere.[201] Argon (Ar, 99.999 %, Alphagaz 1) was used to fill the enclosure at atmospheric pressure and then introduced between the $3.9 \times 3 \text{ cm}^2$ electrodes covered with dielectrics at a flow rate of $2 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$.

1.2. The power supplies

For low-frequency measurements, a 35 kHz sinusoidal voltage was generated (Agilent, LXI) and amplified with a linear amplifier (Crest Audio model 4801) whose output was applied to the primary winding of a transformer (Boige et Vignal, ratio 1:30). The applied voltage was measured using a high-voltage probe (Tektronix P6015A) and a 220 nF capacitor in series with the cell discharge was used to monitor the electric charge.

Alternatively, a square pulse voltage was generated (Agilent, LXI) at 10 kHz, with duty cycles ($DC = \frac{t_{ON}}{t_{ON}+t_{OFF}}$) of 1, 10, and 50 %. It was connected with a high voltage pulse generator (Directed Energy Inc., PVX-4110) that could send square voltage with a fixed rising time of 130 ns and amplified with a Technix power supply (0-10 kV, 0-120 mA, SR 10kV-1.2kW).

A digital oscilloscope (Teledyne Lecroy, WaveRunner 8404M-MS, bandwidth: 4 GHz, 40 GS/s) was used to visualize these signals. The discharge currents were obtained by subtracting the displacement currents (due to cable, dielectric, and gas capacitances), which were extracted by applying the same voltage without discharge (in air) to the total current measured with a discharge.[140] The dissipated discharge power P_w per surface unit ($\text{W}\cdot\text{cm}^{-2}$) was calculated using Q-V Lissajous plots.[163] Correlation between coating properties and plasma experimental parameters was performed by calculating the energy density E transmitted to the atoms and molecules in the plasma (corresponding to the energy per volume unit) using equation (8) in Chapitre 2.IV.1.[186]

1.3. The gas mixtures

An (-)-ethyl L-lactate precursor (98 %, Sigma Aldrich) was injected through a nebulizer (Mira Mist CE, Burgener Reserch Inc.) using a syringe pump (Legato 110, Fisher Scientific) to reach 250 ppm and was deposited on glass substrates.

2. Spectroscopy analyses (XPS and ATR-FTIR)

A PHI 5600-ci spectrometer (Physical Electronics) was used with an anode aluminum standard source (1486.6 eV) operated at 200 W and a charge neutralizer to record X-ray photoelectron survey spectra between 0 and 1200 eV.

Infrared spectra were recorded from 4000 to 400 cm^{-1} with a spectrophotometer (Cary 660, Agilent Technologies, DLaTGS, KBr) equipped with a SplitPea™ ATR micro sampler (UNS-ATR-0E, Harrick Scientific Products, Si crystal). More details can be found elsewhere.[201]

Samples were divided in three identical areas of about $1 \times 1 \text{ cm}^2$ along the gas flow, to follow the surface chemistry of the coatings throughout various plasma regions. Three measurements were performed on each of these 1 cm^2 sample areas to ensure reproducibility.

3. Atomic Force Microscopy (AFM)

A Dimension 3100 Atomic Force Microscope from Digital Instruments was used in tapping mode supplied with a NCHV probe from Bruker. Surface topography of $10 \times 10 \mu\text{m}^2$ representative AFM images were analyzed using NanoScope Analysis v.1.40 software from Bruker. The average roughness (R_a) was calculated for all surfaces.

4. Optical Emission Spectroscopy (OES)

The optical system comprised a spectrometer from Princeton Instruments (Acton) coupled with a PI-Max3 camera also from Princeton Instruments. An optical fiber was used to collect the light coming from the plasma perpendicularly to the 1 mm-thick quartz block guiding the gas flow at about 1 cm from the gas entrance in the plasma zone (and 2 cm from its exit). A BLZ 300 monochromator was used to gather spectra from 650 to 950 nm. For each plasma condition studied, a set of time resolved OES spectra was measured. For the

low frequency sinusoidal voltage generator, each time-resolved spectrum was recorded successively with 100 ns gate, so that the whole period of time around the discharge peak was covered. For all pulse power supply analyses, each spectrum was recorded successively for a 20 ns gate to observe the evolution during the faster discharge current peak. Each spectrum represents the sum of 1000 spectra with the 35 kHz sine waveform and 70 spectra with the square pulse waveform taken at the same time with respect to the current-voltage curves. For each spectrum, the wavelength axis was centered according to the 763 nm peak and the overall spectral intensity was corrected to take into account for the optical response of the optical fiber and spectrometer.

5. Collisional-radiative (CR) model

The most probable pair of electron temperature (T_e) and number density of argon metastable atoms ($n(\text{Ar}^m)$) was determined through a comparison between measured emission intensities from Ar 4p-to-4s transitions and those calculated using an argon collisional radiative model described elsewhere.[201]

Briefly, this model solves the particle balance equation for the 10 argon 4p levels. It takes into account the following population processes: 1) electron impact with a ground state argon atom to populate a 4p level; 2) electron impact with an excited 4s state to populate a 4p level; 3) excitation transfer with 4p-neutral collisions to populate another 4p level. The depopulation processes considered are: 1) spontaneous emission of argon 4p states; 2) collisional quenching of argon 4p states by ground state argon atoms and impurities; 3) radiation trapping of argon 4p-to-4s transitions. Of note, argon 4s states were treated as a block (*i.e.* their populations were assumed equal for all conditions).

The measured emission intensities were then fitted with this model using the electron temperature (T_e) and the number density of the Ar 4s states ($n(\text{Ar}^m)$) as the only adjustable fitting parameters. The theoretical emission intensities were calculated over a wide range of T_e and $n(\text{Ar}^m)$ values and the relative standard error between measured and theoretical emission intensities was calculated. The values of T_e and $n(\text{Ar}^m)$ that minimized the relative standard error were then attributed to the corresponding set of experimental conditions with an error of $\pm 5\%$ attributed to these T_e and $n(\text{Ar}^m)$ calculated values. Twelve argon 4p-to-4s transitions were considered based on availability of cross sections for the processes involved and the spectral resolution of the monochromator. Only the lines distinguishable from the

background noise by at least 50 % of the calculated background were considered in the fitting operation. T_e and $n(\text{Ar}^m)$ were not considered when less than 12 lines were available from the measured spectra (due to low emission signals). Finally, the pairs of T_e and $n(\text{Ar}^m)$ were averaged between three timepoints ($t_0 - \text{gate}$, t_0 , $t_0 + \text{gate}$) and were plotted as a mean with the corresponding standard deviation.

V. Results

1. Plasma composition

The emission lines visible between 650 and 950 nm originated from transitions from the $3p^5 4p$ excited levels, also called $2p_1$ to $2p_{10}$ in the Paschen notation (energies between 12.91 and 13.48 eV), to the $3p^5 4s$ metastable (Paschen $1s_3$ and $1s_5$) and resonant ($1s_2$ and $1s_4$) levels (energies between 11.55 to 11.83 eV) as detailed in [201].

Figure 4 - 1 displays the voltage (in black) and discharge current (in red) curves synchronized with the OES camera gate (in blue) for discharges supplied with a 10 kHz square pulse voltage using duty cycles (DC) of 50 % (a) and 1 % (b).

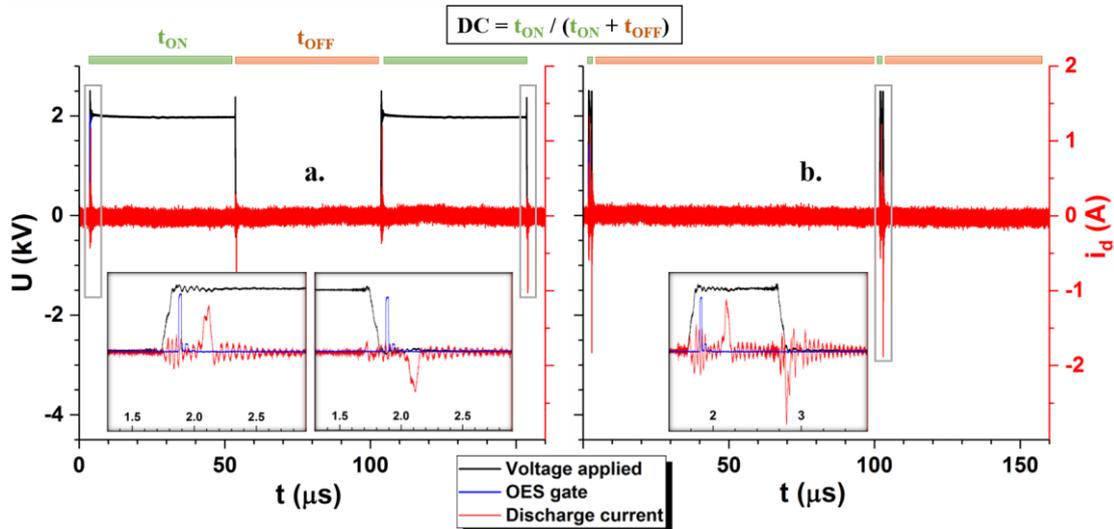


Figure 4 - 1. Voltage-current curves of argon-ethyl lactate discharges generated using 1 mm gap and a 10 kHz square pulsed voltage and duty cycles of a) 50 % and b) 1 %. The current plotted (in red) is the calculated discharge current and the OES gate (in blue) corresponds to the exposure time of the camera linked to the spectrophotometer. Of note, among the two peaks that could be observed, only the larger one corresponds to the exposure time of the camera.

As shown by Figure 4 - 1, the current peak following the voltage increase from 0 to 2 kV was similar in time and intensity at 50 % and 1 % duty cycles, with a 1.2 A peak appearing about 300 ns after the voltage reached 2 kV and lasting for about 130 ns. A similar peak of -1.2 A was observed 300 ns following the drop of voltage from 2 to 0 kV when using a 50 % DC. However, when reducing the duty cycle down to 1 %, the current peak reached its minimum at -1.8 A 10 ns before the voltage reached 0 kV with a peak duration of only 70 ns. Interestingly, this phenomenon was also observed when using a 10 % DC since the second discharge peak appeared 280 ns after the voltage drop (compared to 300 ns during

the positive half cycle). Table 4 - 1 shows the evolution of the duration of the discharges ($t_{ON\ d1\&2}$) and the duration between the discharges ($t_{OFF\ 1-2\&2-1}$) for all investigated conditions. The calculated $t_{OFF\ 1-2}$ value corresponds to the voltage ON time (t_{ON}) or half period in sinus subtracted by the discharge ON time of the first peak ($t_{ON\ d1}$). On the other hand, the $t_{OFF\ 2-1}$ value corresponds to the voltage OFF time (t_{OFF}) or half period in sinus subtracted by the discharge ON time of the second peak ($t_{ON\ d2}$). This demonstrates a strong variation between the calculated value and the actual discharge off times observed when decreasing the duty cycle. The more the time between the voltage variations was reduced (by reducing the voltage t_{ON} in this case), the shorter was the related observed off time ($t_{OFF\ 1-2}$) compared to its calculated value. Obviously, a reverse trend was observed for the complementary time off ($t_{OFF\ 2-1}$). This phenomenon was even stronger when increasing the interelectrode gap.

Table 4 - 1. Duration of the first ($t_{ON\ d1}$) and second ($t_{ON\ d2}$) discharge peaks. Comparison between the calculated and the observed values of the duration between the first and second discharges ($t_{OFF\ 1-2}$) and between the second discharge and the first one of the next cycle ($t_{OFF\ 2-1}$) for all conditions studied.

Waveform & frequency	DC (%)	Gap (mm)	Voltage ON/OFF duration (μ s)		Discharge ON/OFF duration (μ s)					
			t_{ON}	t_{OFF}	$t_{ON\ d1}$	Calc. $t_{OFF\ 1-2}$	Obs. $t_{OFF\ 1-2}$	$t_{ON\ d2}$	Calc. $t_{OFF\ 2-1}$	Obs. $t_{OFF\ 2-1}$
Sinus 35 kHz	-	1.1	∞	0	5.5	8.8		5.5	8.8	
		2.1	∞	0	5.9	8.4		5.9	8.4	
Square pulse 10 kHz	50	1.1	50	50	0.1	49.9		0.1	49.9	
		2.1	50	50	0.3	49.7		0.3	49.7	
	10	1.1	10	90	0.1	9.9	9.7	0.1	89.9	90.0
		2.1	10	90	0.3	9.7	9.4	0.3	89.7	90.0
	1	1.1	1	99	0.1	0.9	0.6	0.1	98.9	99.2
		2.1	1	99	0.3	0.7	0.1	0.1	98.9	99.6

A typical set of time-resolved OES spectra taken around the discharge current peak is shown in Figure 4 - 2a. The intensity of each peak increased up to a maximum (*i.e.* maximum population of 2p species) near the highest current density zone and decreased once the discharge current peak extinguished. As mentioned in [201], this peak intensity variation was identical for both current peak directions (positive and negative) and rather symmetrical around the discharge peak time when using a sine waveform. Comparing this trend with a square pulse power supply at 10 kHz, a similar behavior was observed when using duty cycles of 50 % and 10 %. However, as shown in Figure 4 - 2b, when reaching a duty cycle of 1 %, the increase and decrease slopes of the emission intensities did not exhibit the same behavior between the first positive current peak (first one after the long off period) and the second

one. Similarly, to the behavior with a 50 % duty cycle, the rise and decline of the intensities had a comparable variation rate during the positive current peak. When looking at the negative current peak, coming only 900 nanoseconds after the positive one, a much faster increase of the line intensities was observed while similar variation rate was recorded when looking at the decrease. In addition, the lines linked to a deexcitation from the $2p_2$ level (at 696.54, 727.29, 772.42, and 826.45 nm as detailed in [201]) reached approximately the same maximum intensity as during the first discharge whereas the other lines had generally a lower maximum intensity than their homologous.

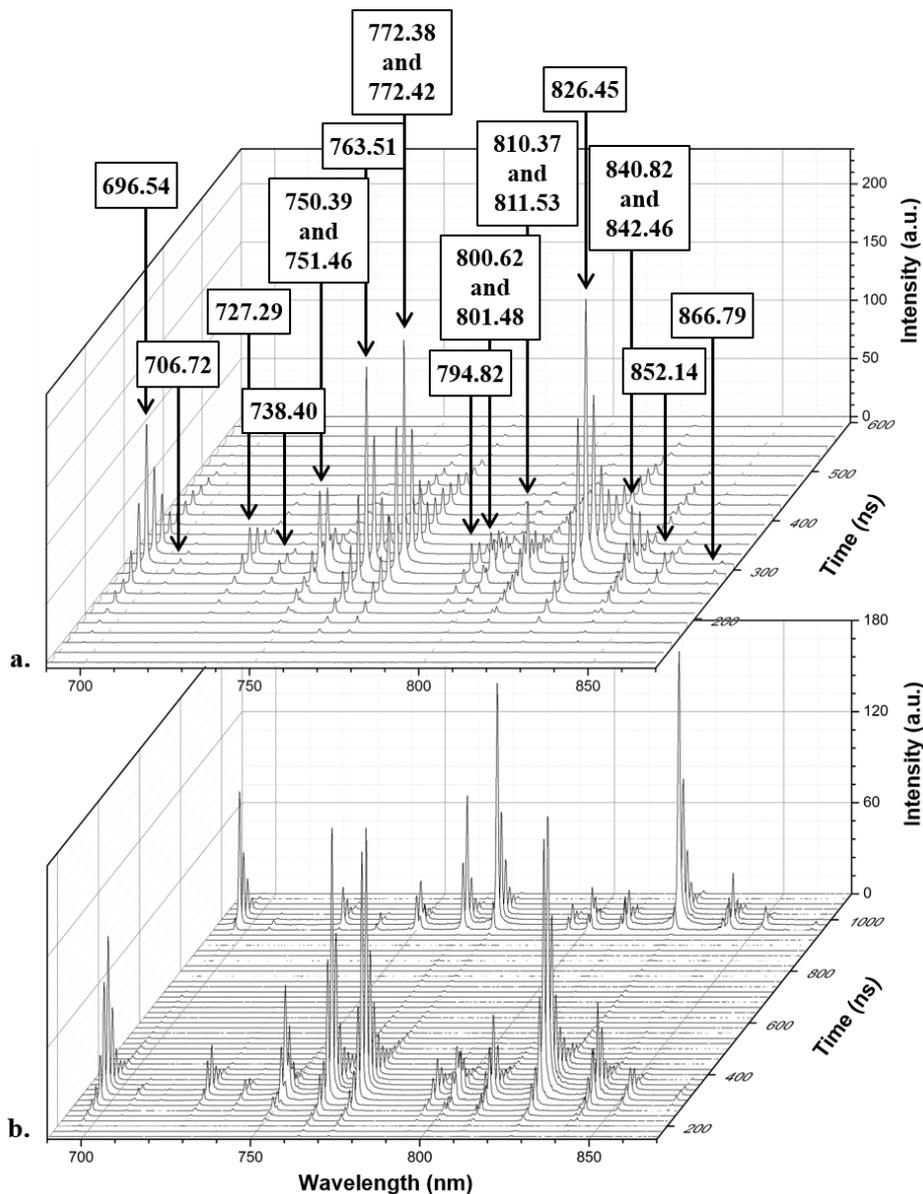


Figure 4 - 2. Time resolved optical emission spectra of argon-based discharges. Spectra recorded during the deposition of a) EL-PP-Pulse-10 kHz-50 % DC with the peak attributions and b) EL-PP-Pulse-10 kHz-1 % DC. The gap is fixed to 1 mm.

2. Variation of the electron temperature and the argon metastable density with the current

Figure 4 - 3 displays the evolution of T_e (top graphs, blue triangles) and $n(\text{Ar}^m)$ (top graphs, black rounds) for a discharge supplied by a 2 kV_{pp} sinus voltage at 35 kHz (the gap is fixed to 1 mm). As described above, these values were obtained from the comparison between measured argon emission intensities and those obtained using a collisional-radiative model. For comparison, the total light emission intensity (integration over all wavelengths between 650 and 950 nm) are also shown (top graphs, green area). In the bottom graphs, the corresponding current-voltage curves are plotted over the same time scale. Looking at the discharge current, its maximum absolute value was around $25\text{-}50 \text{ mA}$ while the discharge lasted for about $2\text{-}3 \mu\text{s}$. Similar trends with synchronized maximum values were observed for the total light emission. For both positive (a) and the negative (b) halve cycles, no obvious trend was noticed for the evolution of T_e , with cycle-averaged values around 0.3 eV . Over the discharge peak zone probed by OES, $n(\text{Ar}^m)$ stayed rather stable with cycle-averaged values around 10^{11} cm^{-3} .

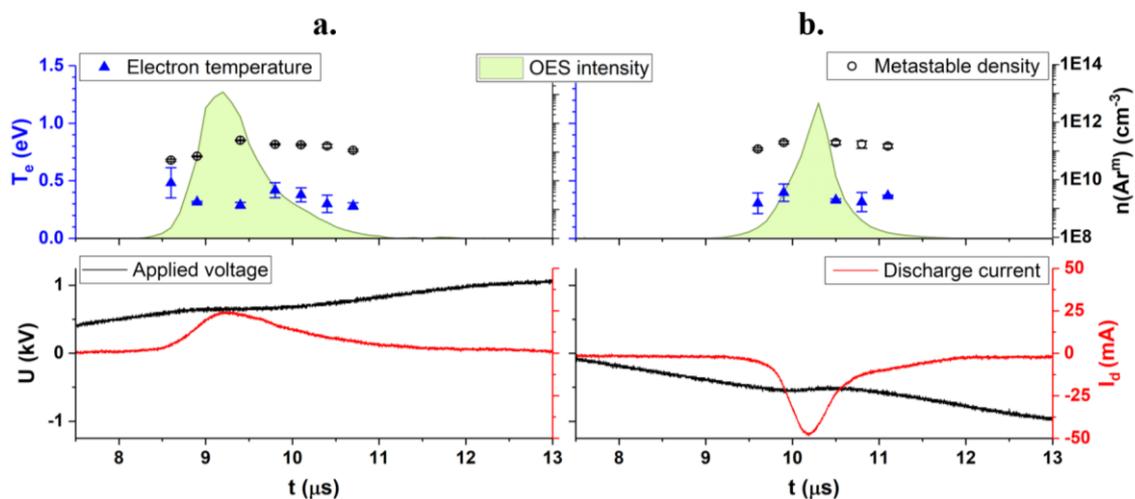


Figure 4 - 3. Correlation of the electron temperature (blue triangles) and argon metastable density (black circles) with the discharge current peak (red curve) using a 2 kV_{pp} sinus voltage (black curve) at 35 kHz using a 1 mm gap. The total intensity gathered by the spectrometer is plotted in the background in green. a) Positive half cycle and b) negative half cycle of the same discharge.

Figure 4 - 4 presents the evolution of the same plasma parameters for a discharge supplied with a 10 kHz 50% DC square pulse voltage (the gap is fixed to 1 mm). Again, maximum emission was observed at the same time as the discharge current peak. In addition, significant emission was observed up to about 150 ns after the current went back to 0 A . Electron temperatures were around 0.7 eV , which is more than double than those obtained

with a sinus power supply. Looking at the evolution of T_e in time, its value stayed around 0.7 eV at the maximum of the discharge peak then went below 0.6 eV when the current decreased. It then went back up to reach 0.8 eV about 100-150 ns after the maximum of current peak. Regarding the argon metastable species, their average density was around $5 \times 10^{11} \text{ .cm}^{-3}$, which is higher than what was observed with a low frequency sinus power supply. With time, the metastable density started around 10^{11} .cm^{-3} during the rise of the discharge peak then increased up to 10^{12} cm^{-3} when the current and the electron temperature decreased. Synchronized with the slight increase of T_e , the metastable density went back down to $3 \times 10^{11} \text{ .cm}^{-3}$ after the current peak.

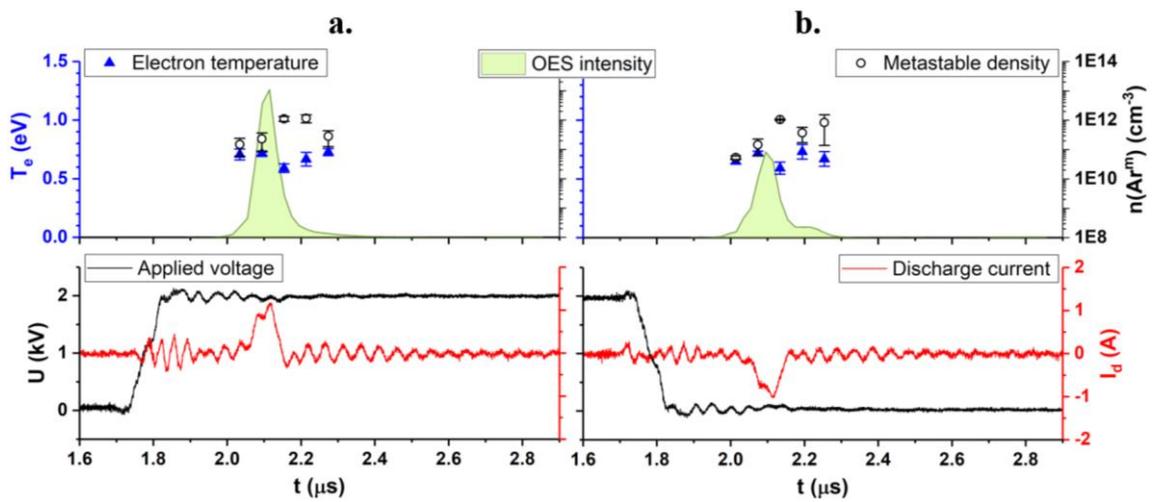


Figure 4 - 4. Correlation of the electron temperature (blue triangles) and argon metastable number density (black circles) with the discharge current peak (red curve) for a square pulse discharge powered by a 2 kV voltage (black curve) at 10 kHz with a 50 % duty cycle using a 1 mm gap. The total intensity gathered by the spectrophotometer is plotted in the background in green. a) Positive half cycle and b) negative half cycle of the same discharge.

Figure 4 - 5 presents the results for a 10 kHz pulsed discharge using a 1 % duty cycle and a 1 mm gap. As mentioned above, it is obvious that, when using such a low duty cycle, the second current peak was formed in advance compared to the positive one. This phenomenon could also be observed in the optical emission (Figure 4 - 5a), in accordance with the discharge current peaks (Figure 4 - 5b). The mean electron temperature was the same as the 50 % duty cycle: 0.7 eV. As for the mean metastable number density, higher values up to about $2 \times 10^{12} \text{ .cm}^{-3}$ were achieved. Looking at the first current peak, the metastable population stayed stable around $5 \times 10^{10} \text{ .cm}^{-3}$ until the current reached its maximum value. Right after, the $n(\text{Ar}^m)$ rose to $2 \times 10^{13} \text{ .cm}^{-3}$ over a 100 ns time scale and then decreased down to 10^{11} cm^{-3} until discharge extinction. Meanwhile, the electron temperature stayed stable around 0.6 eV

until about 80 ns after the maximum current density was reached. Then, synchronized with the increase of $n(\text{Ar}^m)$, T_e increased up to 0.8 eV about 10 ns after the current went null.

During the second discharge peak, the metastable density increased much faster than during the first one. The population of metastable species increased along with the current and the total light emission intensity peak and maintained a value of 10^{12} cm^{-3} until 20 ns after the end of the current peak. On the contrary, T_e decreased from 0.6 eV during the maximum current density to 0.5 eV with the current decrease.

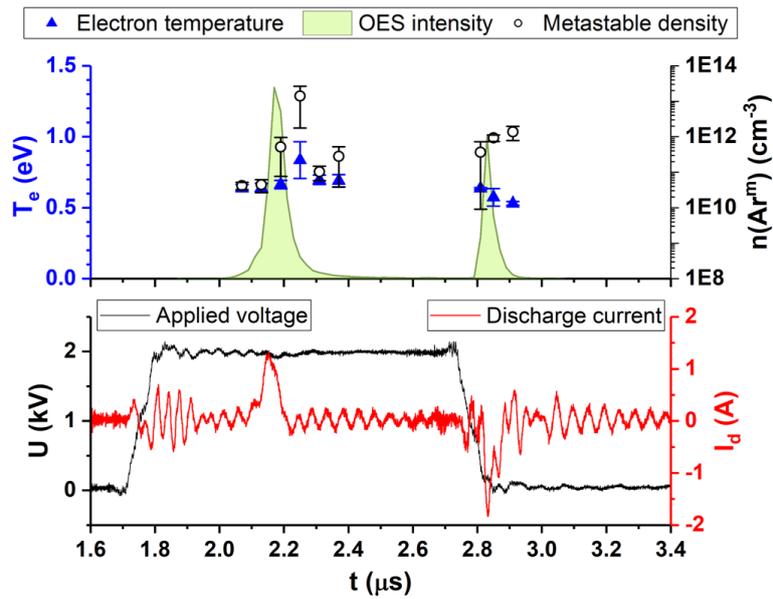


Figure 4 - 5. Correlation of the electron temperature (blue triangles) and argon metastable number density (black circles) with the discharge current peak (red curve) for a square pulse discharge powered by a 2 kV voltage (black curve) at 10 kHz with a 1 % duty cycle using a 1 mm gap. The total intensity gathered by the spectrophotometer is plotted in the background in green.

When increasing the gap from 1 to 2 mm while using a 10 kHz signal with 1 % duty cycle, the first current peak was observed 500 ns after the voltage reached 2 kV and reached a maximum of 0.5 A as shown in Figure 4 - 6. This was 200 ns later and less than half of the maximum current value with respect to the homologous discharge obtained using 1 mm gap. In addition, the discharge achieved with a 2 mm gap lasted about 230 ns, which is 100 ns more than when using a 1 mm gap. The light emission observed by OES also lasted longer (about 500 ns for the first peak) and was observed simultaneously with the current peak. The second discharge peak was observed barely 200 ns after the first one, which corresponds to 100 ns after the beginning of the voltage drop and 30 ns before it reached 0 V. It lasted 120 ns according to the emission peak. The mean values of electron temperature and metastable species density were 0.6 eV and 10^{12} cm^{-3} , respectively.

During the first current peak, the metastable density was close to 10^{10} cm^{-3} until the maximum of current was reached. Right after, the $n(\text{Ar}^m)$ rose around 10^{12} cm^{-3} for 140 ns, and then went slowly down to $4 \times 10^{10} \text{ cm}^{-3}$ once the current was back to 0 A. When the second discharge peak arose, the metastable number density increased again up to 10^{12} cm^{-3} for at least 120 ns.

Meanwhile, T_e stayed stable around 0.6 eV before going up to 0.7 eV synchronized with the decrease of the first metastable population peak, once the current went down to zero. During the second discharge peak, no variation of T_e was observed, it stayed around 0.6 eV.

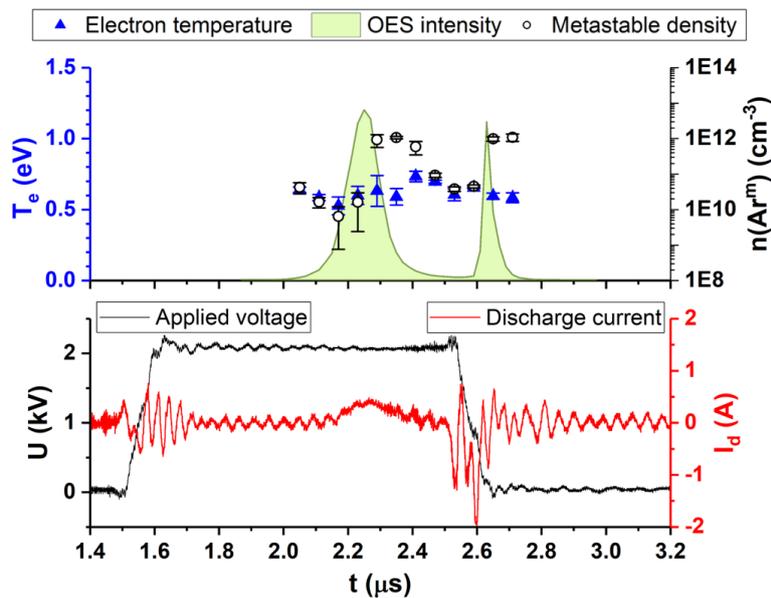


Figure 4 - 6. Correlation of the electron temperature (blue triangles) and argon metastable number density (black rounds) with the discharge current peak (red curve) for a square pulse discharge powered by a 2 kV voltage (black curve) at 10 kHz with a 1 % duty cycle using a 2 mm gap. The total intensity gathered by the spectrophotometer is plotted in the background in green.

3. Coatings properties

3.1. Roughness analysis

AFM analyses of the ethyl lactate plasma polymer (EL-PP) coatings obtained under argon-based discharges are presented in Figure 4 - 7. When using a 1 mm gap, the only significant difference in roughness was observed at the exit side of the discharge along the gas flow lines. The arithmetic average roughness (R_a) was $0.3 \pm 0.1 \text{ nm}$ for all positions of the

35 kHz sinus coating. When using the 10 kHz square pulse power supply, the values were also close to 0.3 nm with, however, an important roughness increase at the exit of the discharge to reach a value of 0.8 nm and 1.2 nm for the 50 % DC and 1 % DC, respectively.

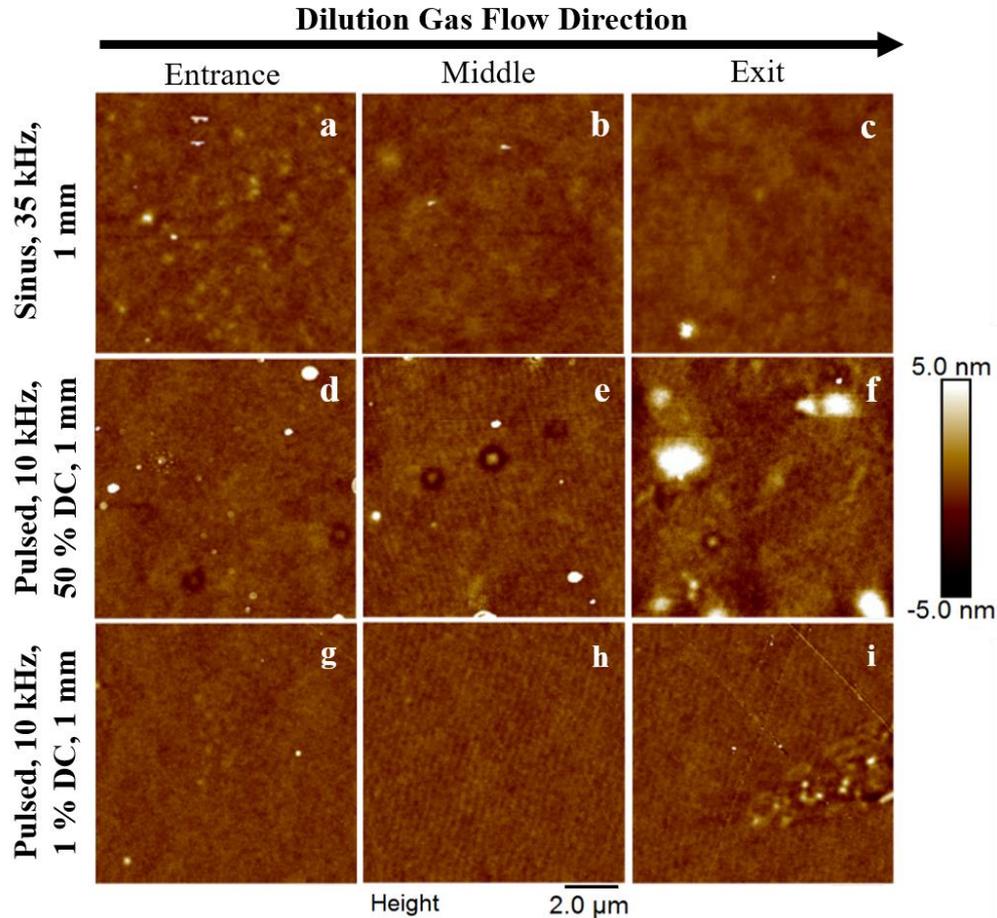


Figure 4 - 7. AFM images of plasma polymer coatings obtained at a 1 mm gap, with a 35 kHz sinus excitation mode and a square pulse signal at 10 kHz and duty cycles of 50 % and 1 % depending on the position along the gas flow lines.

If no obvious influence of the duty cycle was noticed on the roughness when using a 1 mm gap (apart at the exit of the plasma zone), more obvious variations were observed when using a 2 mm gap. As can be seen on Figure 4 - 8, a rougher surface was obtained when decreasing the duty cycle, with average R_a going from 0.3 ± 0.2 nm for the 50 % DC coating up to 1.2 ± 0.6 nm for the 1 % DC coating. Looking at the AFM images, it is obvious that decreasing the duty cycle led to an increase of powder formation.

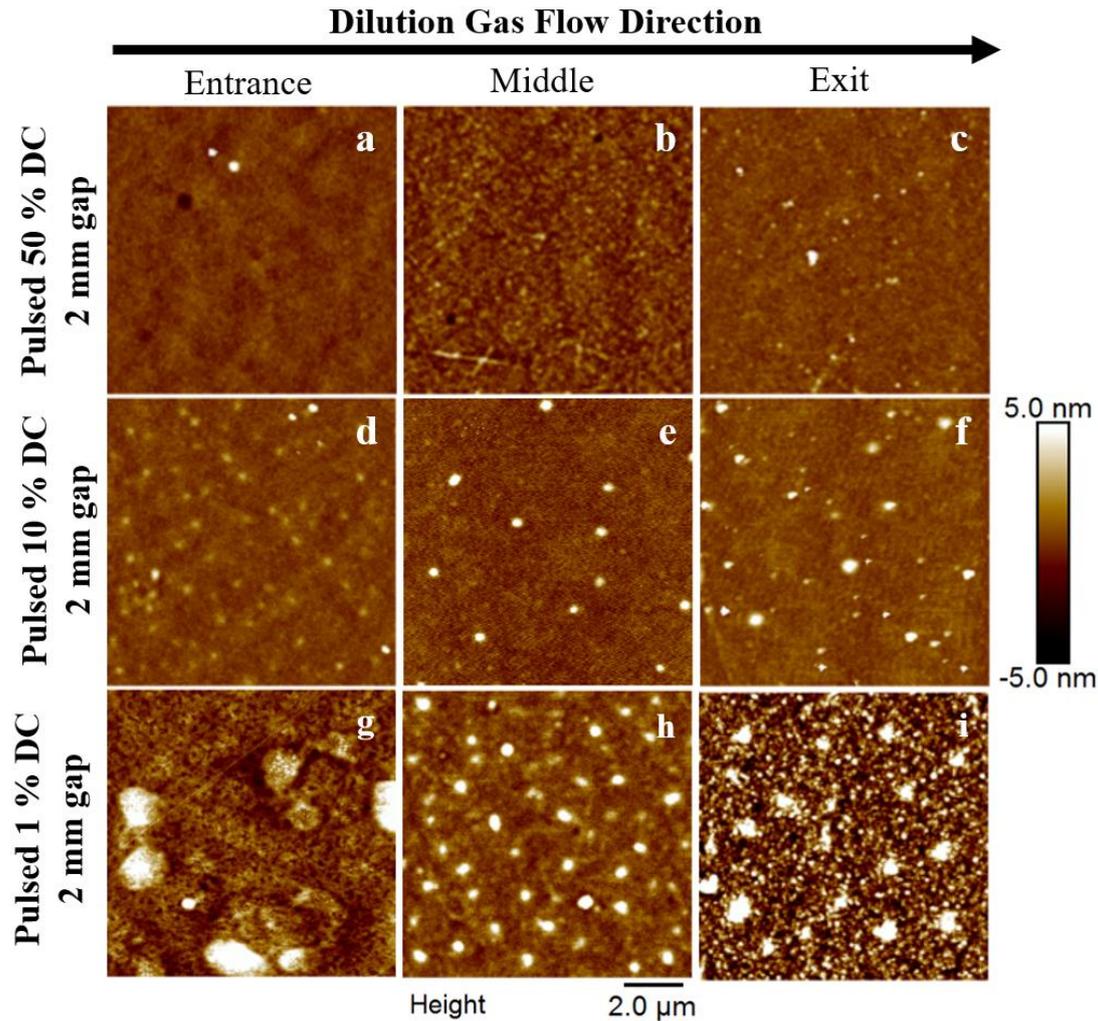


Figure 4 - 8. AFM images of coatings obtained at a 2 mm gap, with a square pulse signal at 10 kHz and duty cycles of 1 %, 10 %, and 50 % for many positions along the gas flow lines.

3.2. Chemical composition

XPS analyses of the different coatings are presented in Figure 4 - 9. No obvious difference in composition between the coating obtained using a 35 kHz sinus power supply and the ones achieved using a 10 kHz square pulse power supply, whatever the duty cycle used. For the square pulse power supply, a slight decrease of the oxygen content (relatively to the carbon content) was observed when the gap increased from 1 to 2 mm. However, it is worth mentioning that the energy densities were also slightly higher than the one achieved at 1 mm, since the breakdown voltage at 2 mm was above the voltage initially used at 1 mm. This difference in energy would likely influence the coating deposition towards a more carbonated coating as already described in [186].

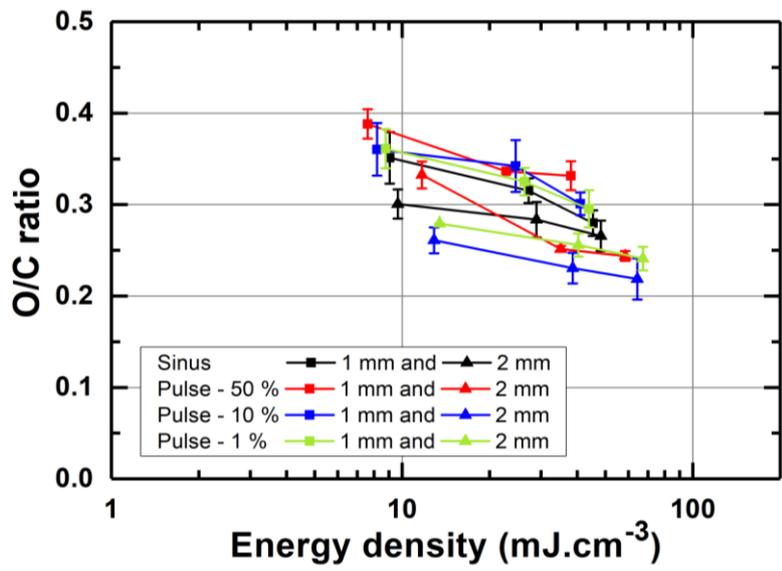


Figure 4 - 9. Oxygen-to-carbon ratio obtained from XPS analyses of the different coatings made with a 35 kHz sinewave or a 10 kHz square pulse power supply as a function of the energy density dissipated in the plasma.

The infrared analysis (data not shown) supported these results since no obvious difference was observed between the spectra of the coatings.

VI. Discussion

Up to now, rare are the studies focusing on electron temperature or density of active species in pulsed atmospheric pressure discharges and comparing it with a discharge powered by a standard sinewave voltage. Even rarer are the works assessing these parameters with temporal resolution with respect to the discharge current. In addition, to the authors' knowledge, none of those studies are involving the presence of a reactive precursor used for plasma enhanced chemical vapor deposition, which is why the present work was carried out.

The first obvious difference observed when using a pulse power supply was the duration of the discharge current peak which, as expected, was much shorter (around 100 ns) compared to a more standard low frequency sinus voltage (a few microseconds). This observation is in agreement with previous studies from several groups, which all reported current peaks of about 100 ns.[138,140,198] More recently, Pan et al. used a 1-D fluid model to study the evolution of the electron and ion number densities along with the net charged particle density collected at the surface of the dielectric in argon and nitrogen atmospheric pressure discharges.[209] For 600 ns pulses of 6 kV at a 1 kHz excitation frequency on a 6 mm gap of argon, the authors reported sharp increase of both electron and ion populations with the rise of the gas gap voltage; this feature was linked to electron impact ionization. They explained the fast discharge peak by the fast increase of the density of charged particles on the dielectric during the discharge current peak, which led to an increase of the dielectric voltage, and consequently to a decrease of the gas voltage until the discharge can no more be sustained.

Identically to the present work, Boscher et al. also observed decreasing oscillations in their current. As a matter of fact, they attributed the measured current response following the voltage rising and falling edges to a discharge peak surrounded by satellite peaks due to the discharge breakdown.[138] However, in the present study, the same oscillations were observed with the discharge off. It can therefore be hypothesized that this response is in fact due to parasitic capacitive coupling from the circuit (enhanced by the fast voltage variation), which is hiding the actual discharge current peak. In this context, our results revealed part of those oscillations can be removed after subtraction of the displacement current component from the total measured current to obtain the corresponding discharge current. In addition, impedance matching could help lessening these oscillations. [140,198]

The second obvious difference is that, compared to a sinus study in similar conditions, a much stronger current was observed, with maximum current values of 1 to 2 A. This was also reported by Liu and Neiger with a current of 0.2 A (when using 2 kV, air, 50 mbar, 4 mm gap)[198] and by Laroussi et al. with a current of 20 to 30 A (when using 10 kV, helium + 1 % air, atmospheric pressure, 2.5 mm gap)[140].

The last observation to be made about the current is that, by reducing the duty cycle enough, the time off between two discharges becomes so low that it influences the behavior of the second discharge. For the 1 % DC 10 kHz pulse power supply, the shortest theoretical time off (1 % of the half period-duration of the first discharge, cf. Table 4 - 1) was 900 ns as compared to 49.9 μ s when using the same frequency at 50 % DC. This corresponds to the calculated time after which the second discharge peak should appear. Instead, this peak appeared only 600 ns after the first one, and with an intensity 1.5 times greater. With voltage pulses of about 500 ns in both Liu's [198] and Laroussi's [140] studies, the second current peaks were also observed earlier than the ones happening after the voltage increase. This could be explained by a lower breakdown voltage for the second discharge due to the presence of residual charged species from the previous discharge in the gas gap and/or at the surface of the dielectric.[140] Lu et al. also reported a significant influence of the pulse width on the discharge current, in particular with pulse widths or pulse breaks below 600 ns when using a 1 kHz pulse repetition and a 6 mm gap.[210]

This second peak "anomaly" for 1 % DC is not only observable in current measurement but also in the light emission. Indeed, the concentration of emitting Ar species increased much faster compared to the one occurring during the first peak. Of note, the Ar 2p₂ level seems to be the only one to reach approximately the same population as during the first discharge.

By comparing the measured and calculated line emission intensities, these spectra were converted into variations of the electron temperature and argon metastable number density. The maximum population of argon metastable atoms during the discharge ranged between 10¹¹ cm⁻³ for the low frequency sinus voltage power supply and 10¹³ cm⁻³ for the pulse power supply. These values are in agreement with the 10¹¹ to 10¹³ cm⁻³ values reported by Massines et al. in argon-ammonia discharges over a wide range of frequencies, and thus of discharge regimes.[80] In addition, the maximum observed current density were around 2 mA.cm⁻² for the low frequency sinus discharge and went up to 100 mA.cm⁻² for the discharges obtained with the pulsed power supply. According to the maximum current densities reviewed by

Massines et al. for the different regimes observed in atmospheric discharges, this could indicate a transition from a glow discharge to a glow-like discharge regime described by Starostin et al.[80,211] This would also be in concordance with the shorter discharge duration and higher currents observed.

The mean electron temperature was around 0.3 eV for a 35 kHz sinus power supply but went up to 0.7 for a 10 kHz pulse signal. This increase of T_e when using a pulse signal can be easily explained by faster and stronger current variation, which are directly correlated to the fast potential variation of a square signal. These T_e values are slightly lower than those usually reported for low frequency and pulse DBD (between 0.8 and 8 eV), although a radiofrequency DBD can go down as low as 0.5 eV.[80,81] In argon-based discharges at atmospheric pressure, T_e values are usually around 1 eV. For instance, the electron temperature was estimated to 1.3 eV in pulse radiofrequency argon discharges operated in a glow mode.[200] Similarly, Zhu et al. reported electron temperatures between 0.8 and 1.6 eV in argon microdischarges sustained by microwave electromagnetic fields.[212] Sarani et al. used a line ratio technique to estimate an electron temperature of 0.97 eV in an argon plasma jet.[213] Interestingly, they noticed that adding water vapor to the feed gas led to a sharp decrease of T_e (down to 0.2 eV).

The slightly lower T_e values observed with the negative discharge peak (0.6 eV) compared to the positive peak (0.7 eV) when using a 1 % DC were also observed by Tao et al. who estimated the electron temperature of a nanosecond-pulsed DBD in air at 5.1 eV during the first peak and at 3.8 eV during the second one when applying 35 kV voltage pulses. [205]

Since T_e and $n(\text{Ar}^m)$ remained fairly constant for the sinus power supply, one concludes that it is mostly the electron density (linked to the discharge current) that varies during the discharge ignition and extinction. On the other hand, for the pulse voltage with 50% DC, all parameters (n_e , T_e , and $n(\text{Ar}^m)$) seem to vary during the discharge evolution. While higher electron temperatures can be observed early in the discharge cycle, these values decreased when the electron density and thus the number density of argon metastable increased. Overall, in these conditions, T_e and $n(\text{Ar}^m)$ thus vary by compensating one another. A similar behavior was reported previously for helium DBDs [96,195] and argon-ammonia discharges [208].

For the pulse voltage with 1 % DC, two behaviors were observed depending on the discharge peak analyzed. While the positive peak showed a synchronized increase of both T_e

and $n(\text{Ar}^m)$ immediately after the discharge current, the second peak revealed the reverse trend for T_e with again a rise for $n(\text{Ar}^m)$. The behavior for the second peak being closer to the one described above for 50 % DC (and thus smaller off times between each discharge peaks), one concludes that the difference could be linked to the presence of residual energetic species between the first positive and the second negative discharge peak and their absence between the second negative and the first positive discharge peak.[90] For example, metastable helium atoms are typically characterized by lifetimes of a few milliseconds under atmospheric-pressure conditions [214] such that their creation in a DBD can facilitate the development of subsequent discharges by lowering the breakdown voltage. For metastable argon atoms at atmospheric pressure, assuming that these species are mostly lost through the formation of excited dimers (singlet and triplet) $\text{Ar}^m + \text{Ar} + \text{Ar} = \text{Ar}_2^* + \text{Ar}$, their pressure-dependent lifetime decreases to about 0.2 μs . [215,216] This means that these species would barely be present for the second discharge peak, which happened 0.5 to 0.6 μs after the first one at 1% DC (cf. Table 4 - 1). However, the metastable triplet dimers triplet $\text{Ar}_2(3^*)$ also represents a significant energy reservoir in argon-based discharges at high pressure. In particular, these species were reported to have a pressure-independent lifetime of about 3 μs . [215,217,218] This means that $\text{Ar}_2(3^*)$ species are likely to play an important role in the formation dynamics of argon-based DBDs. In particular, as discussed in [219], these species could be involved in the formation dynamics of charged species either by Penning ionization or by electron-impact ionization with very low-energy electrons. In both cases, this would imply much lower T_e values than in plasmas relying on electron-impact ionization on ground and metastable argon atoms. This is in very good agreement with our experiments for both sinus and pulse voltage waveforms. The contribution of residual $\text{Ar}_2(3^*)$ species at 1 % DC is further supported by the fact that no difference between the first positive and second negative discharge peaks was observed at 10 % DC, which corresponds to a 9.9 μs time off between two similar discharges. This confirms that the metastable $\text{Ar}_2(3^*)$ species helping in the development of the second negative discharge at 1 % DC were mostly gone before the development of the subsequent first positive discharge for which the time off was much larger than 10 μs .

The formation of dimer ions $\text{Ar}^+ + \text{Ar} + \text{X} = \text{Ar}_2^+ + \text{X}$ was also reported to happen in less than 10 ns in argon plasmas at atmospheric pressure. [80,219] This could imply that Ar_2^+ is the dominant positive ion, even in our plasma enhanced chemical vapor deposition experimental conditions. For example, if one considers the reaction rates from [219], and the Ar and Ar^+ densities proposed in [80]: assuming a reaction rate of $5 \times 10^{-10} \text{ cm}^3 \text{ s}^{-1}$ for Penning

ionization, a population of argon metastable atoms of 10^{11} cm^{-3} , and a precursor population of $6 \times 10^{15} \text{ cm}^{-3}$ (250 ppm), this yields an EL^+ production rate of $2.9 \times 10^{17} \text{ cm}^{-3} \text{ s}^{-1}$. On the other hand, assuming a population of charged species of 10^{11} for glow discharges and a reaction rate of $2.5 \times 10^{-31} \text{ cm}^6 \text{ s}^{-1}$ for the production of dimer ions by collisions with two Ar atoms at a population of $2.3 \times 10^{19} \text{ cm}^{-3}$, this leads to a creation rate of Ar_2^+ of $1.3 \times 10^{19} \text{ cm}^{-3} \text{ s}^{-1}$. Considering then a reaction rate of $10^{-32} \text{ cm}^6 \text{ s}^{-1}$ for the formation of $\text{Ar}_2(3^*)$ with a three-body reaction described in the previous paragraph, a $5.3 \times 10^{17} \text{ cm}^{-3} \text{ s}^{-1}$ production rate would be expected. Of course, these calculations do not take into account any loss reaction nor synthesis through multiple routes.

On a coating point of view, the use of a pulse power supply did not have a strong influence on the layer topography or chemistry. Even at lower duty cycle, no major influence on the coating chemistry was observed. However, the changes observed on the discharge when decreasing the duty cycle were translated in the topography of the coatings deposited, especially at larger gaps. In particular, the powder at low duty cycles could be explained by the increase of energy locally available right after the second and larger current peak. In addition, this powder formation demonstrated the absence of polymerization (in a chemical sense) of the ethyl lactate molecule, but rather the agglomeration of reactive species. Other studies made with polymerizable precursors such as acrylates showed that longer time off could induce radical polymerization and hence smoother coatings.[136–138] This was not observed in this study since the chemical structure of ethyl lactate cannot enable conventional polymerization. Instead, it is likely that the main deposition was happening during the “on” time of the discharge, which would be mainly influenced by the energy density available inside the discharge as presented in a previous paper.[186] Discharges with regular activation times should then be considered for smooth ethyl lactate coatings.

The strong influence of the gap increase observed on the topography and on the current density can be explained by a higher breakdown voltage leading to a delayed first discharge peak (appearance 200 ns later at 2 mm compared to 1 mm). By delaying the first current peak, the time between both discharges decreased, which means that even more metastable species were still present in the gas, hence enabling a stronger second discharge. This is supported by the fact that in the case of a 10 kHz, 1 % DC with a 2 mm gap, the emission from the discharge never became null in between both discharges.

VII. Conclusion

The aim of this study was to compare the influence of a square pulse voltage on the electron temperature, argon metastable number density, and current shape of an argon-ethyl lactate discharge with the one of a more traditional sinewave voltage. This was correlated with physicochemical properties of the ethyl lactate plasma-deposited coatings.

The use of a square pulse voltage power supply enabled to strongly shorten the discharge duration while increasing the maximum intensity of the current peak. Higher electron temperatures than the low frequency sinus power supply studied along with noticeable variations in the number densities of argon metastable species were also reported. In addition, the duty cycle was found to have a major influence on the discharge behavior. More specifically, when lowering the time between the first and negative discharge peak (or equivalently when increasing the off time between the negative discharge peak and the subsequent positive discharge peak), differences were observed in the time evolution of T_e and $n(\text{Ar}^m)$ between the first and second discharge peaks. This was linked to a loss of the so-called memory effect involving long lifetime Ar_2 triplet dimers at longer off times between two subsequent discharges.

However, this variation in the discharge properties as a function of the duty cycle did not influence significantly the chemistry of the deposited coatings but did have an influence on their topography. The amount of powder found on the ethyl lactate-based coatings kept increasing when decreasing the time between the first positive and the second negative discharges. This was attributed to the absence of polymerization of ethyl lactate since it is not a conventional polymerizable molecule. Instead, all activated ethyl lactate-based species likely formed clusters in the gas phase and at the surface and ended up as powder on the layer. Further studies using polymerizable precursors could be of interest to compare the influence of a radical polymerization on the discharge physics.

VIII. Acknowledgements

The authors acknowledge the Conseil franco-québécois de coopération universitaire and the National Science and Engineering Research Council (NSERC) for their financial support. The authors would also like to thank Simon Dap from Université Paul Sabatier and Antoine Durocher-Jean from Université de Montréal for helpful discussions.

Chapitre 5. DEPOT PAR PLASMA SUR DES PROTHESES VASCULAIRES

I. Construction de réacteurs cylindriques

Afin d'appliquer le procédé de dépôt développé sur la surface de prothèses vasculaires, différents réacteurs cylindriques ont été conçus et construits. Ils sont présentés dans cette section.

1. Premiers essais de décharge coplanaire

Pour avoir un premier aperçu de la faisabilité et du type de plasma obtenu dans un réacteur tubulaire, les premiers essais ont été réalisés sur un jeu d'électrodes coplanaires planes, la géométrie étant finalement équivalente à un réacteur cylindrique si une tranche est considérée, comme illustré dans la Figure 5 - 1b.

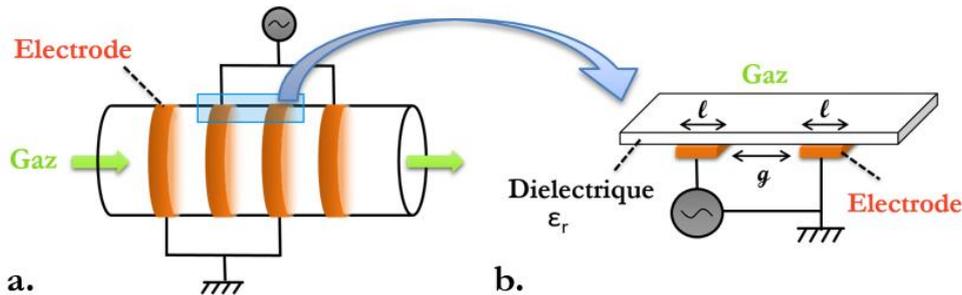


Figure 5 - 1. Cellules de décharge à barrière diélectrique a. tubulaire avec deux jeux d'électrodes encerclant le diélectrique cylindrique et b. coplanaire plan avec un jeu d'électrodes.

Une plaque d'alumine de 0,635 mm d'épaisseur a été utilisée comme diélectrique sur des électrodes de 1 x 6 cm séparées par un espace interélectrodes (ou gap) de 6 mm. Quelques photographies, présentées à la Figure 5 - 2, montrent la possibilité d'obtenir différents régimes de décharge de la même façon qu'en configuration plan-plan. Ces essais ont été effectués à une pression de 500 mbar afin de favoriser l'amorçage de la décharge au-dessus du diélectrique et éviter les claquages en face arrière.

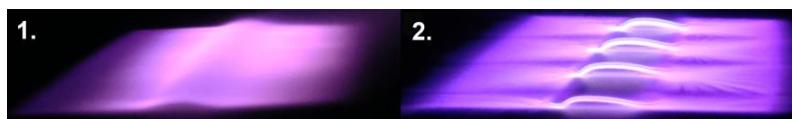


Figure 5 - 2. Photographies de décharges en configuration coplanaire (500 mbar, 4 kV, 1 kHz) dans 1. l'hélium et 2. l'argon.

2. Cellules de décharge cylindriques développées

Afin de pouvoir traiter la paroi interne d'une prothèse en ePTFE de 6 mm de diamètre interne, un contact intime entre la paroi souple de la prothèse et celle du diélectrique solide est absolument nécessaire pour éviter l'amorçage de tout plasma parasite à l'extérieur de la prothèse.[4] Sachant que l'épaisseur de paroi de la prothèse est de 0,63 mm pour le modèle LifeSpan® régulier (LeMaitre) et 0,4 mm pour le modèle à paroi mince, des tubes de diamètre interne de 7,0 mm en quartz fondu (SiO_2 , épaisseur de paroi : 1,0 mm, longueur : 10,0 cm, SI617180, Goodfellow) et en alumine (Al_2O_3 , épaisseur de paroi : 1,5 mm, longueur : 10,0 cm, AL607200, Goodfellow) ont été choisis pour servir de diélectrique dans la construction de réacteurs tubulaires comme schématisés Figure 5 - 1a. Les tubes en quartz permettent un visuel de la décharge en l'absence de substrat tandis que les tubes en alumine permettent d'atteindre des champs électriques plus forts lors du traitement comme démontré plus loin dans la section I.3 de ce chapitre.

Pour réaliser les électrodes, du ruban adhésif en aluminium (Alu 425, 3M) a été découpé en bandelettes de 5 mm de largeur qui sont enroulées autour des tubes dans différentes configurations présentées ci-après. Afin d'éviter tout claquage parasite à l'extérieur du tube diélectrique, les électrodes sont ensuite recouvertes de ruban en PTFE servant d'isolant.

2.1. Le réacteur de type « papillon »

Un premier réacteur a été réalisé en plaçant les électrodes en configuration annulaire comme illustré dans la Figure 5 - 3a. Cette configuration rappelle certaines configurations parfois utilisées pour faire des traitements en post décharge par l'intermédiaire d'un jet.[221] Les électrodes sont alternativement reliées à la masse et à la haute tension alternative. Pour ce premier essai, un espace interélectrodes de 1 cm est utilisé, ce qui donne à la cellule de décharge une apparence de papillon une fois les électrodes connectées entre elles.

Un flux d'hélium est injecté à l'intérieur du tube de telle façon qu'il rencontre une électrode reliée à la masse en premier. Des photographies de la décharge obtenue sont montrées Figure 5 - 3 avec une vue de profil au travers le quartz (b) et une vue face à la sortie du tube (c). Un résumé des caractéristiques de la décharge obtenue est présenté ci-après dans le Tableau 5 - 1 de la section I.2.4 de ce chapitre.

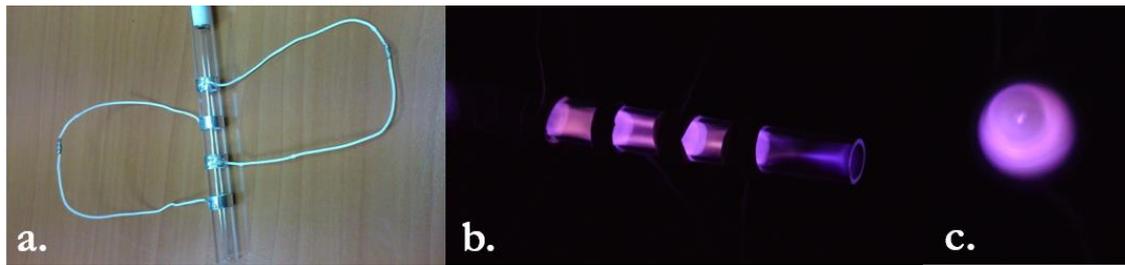


Figure 5 - 3. Réacteur cylindrique de type « papillon ». a. Cellule de décharge avant isolation. Décharge obtenue dans l'hélium b. vue de profil et c. vue face à la sortie de gaz.

Comme mentionné dans le tableau, certaines parties de la cellule de décharge s'amorcent pour des valeurs de tensions légèrement différentes. Ce phénomène est en partie dû à des gaps ou des largeurs d'électrode légèrement différentes, mais il indique aussi que la cellule est composée de plusieurs décharges et non pas d'une décharge unique répartie uniformément sur toute la surface. Comme preuve supplémentaire, un premier pic de courant d'environ 50 mA apparaît après le premier claquage entre les électrodes 2 et 3 en appliquant 7,5 kV_{pp} puis un deuxième pic atteignant 2 A est visible une fois l'ensemble des espaces interélectrodes amorcés à 8,6 kV_{pp}. Une fois le réacteur entièrement allumé, la décharge globale apparaît presque volumique vue depuis la sortie du gaz, probablement à cause de l'effet d'étalement de la décharge vers la ligne de gaz et en sortie observé. Cet effet « jet » observé pourrait être expliqué par la présence d'une masse environnante (non contrôlée) loin du tube qui permet d'initier une décharge avec le bord du tube en quartz. En effet, ce dernier se trouve à un potentiel qui est fonction de la tension appliquée et des charges déposées par le plasma (potentiel flottant). Cette idée est renforcée par le fait qu'il devient même possible d'attirer cette décharge vers l'extérieur en approchant un élément conducteur de la sortie du tube. Par comparaison avec les microjets de plasma (« plasma bullets »), cela correspondrait à la propagation d'une onde d'ionisation lumineuse hors du tube, le long du flux d'hélium, reliée aux électrodes par un plasma beaucoup moins lumineux assurant la continuité du courant avec les électrodes.[222]

Cet effet d'étalement au cœur du réacteur n'étant évidemment pas recherché pour l'application visée et les tensions de claquage étant déjà très élevées même dans un gaz facile à amorcer comme l'hélium, le gap a été diminué pour les modèles de réacteurs suivants.

2.2. Le réacteur de type « libellule »

Un second réacteur a été construit sur le même principe, mais en utilisant des espaces interélectrodes égaux aux largeurs d'électrodes de 5 mm. La tension de claquage a ainsi été

largement diminuée puisque la totalité du réacteur a pu être amorcée en appliquant une tension 4,4 kV_{pp}, ce qui a mené à des pics de courant de l'ordre de 10 mA. En utilisant un gap plus étroit, l'effet « jet » a de plus été diminué suite à l'éloignement des électrodes du bord (qui n'est alors plus du même ordre de grandeur que le gap) d'une part, et aux plus faibles tensions utilisées d'autre part.

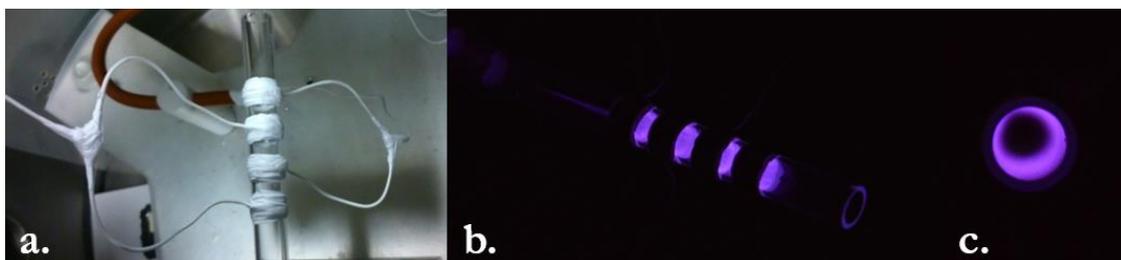


Figure 5 - 4. Réacteur cylindrique de type « libellule ». a. Cellule de décharge après isolation. Décharge obtenue dans l'hélium b. vue de profil et c. vue face à la sortie de gaz.

2.3. Le réacteur de type « ADN »

Finalement, comme montré sur la Figure 5 - 5, un troisième réacteur a été développé en plaçant les électrodes de façon hélicoïdale comme précédemment réalisé par Kodama *et al.*[114,115] Des gaps et des largeurs d'électrodes identiques à ceux utilisés dans la section précédente (2.2), soit 5 mm, ont été utilisés pour permettre la comparaison des deux configurations. Cette géométrie a comme avantage de permettre d'amorcer la décharge à environ 1 kV_{pp}, autrement dit à une tension plus faible que celle nécessaire dans la configuration annulaire. Ce phénomène est certainement dû à son unique gap qui ne nécessite d'initier qu'une seule décharge au lieu de 3 dans la configuration annulaire. Les valeurs de courant atteintes sont similaires à la configuration annulaire à tension égale puisque des pics de 16 mA sont obtenus pour une tension appliquée de 5 kV_{pp}. Visuellement, la décharge ne présente pas de variation notable à l'œil nu en variant la tension et la fréquence du signal appliqué.

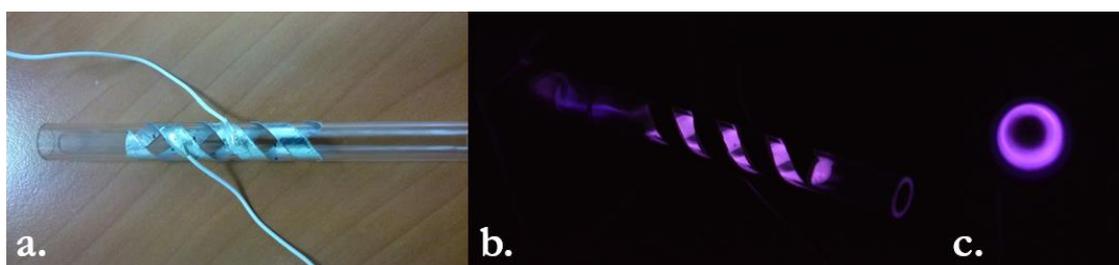


Figure 5 - 5. Réacteur cylindrique de type « ADN ». a. Cellule de décharge avant isolation. Décharge obtenue dans l'hélium b. vue de profil et c. vue face à la sortie de gaz.

2.4. Caractérisation des réacteurs sans substrat

Un résumé des caractéristiques de chacun des réacteurs construits est présenté dans le Tableau 5 - 1. Selon ces résultats, la configuration hélicoïdale est choisie pour permettre d'amorcer plus facilement la décharge. En effet, cela est nécessaire en utilisant un gaz à plus haute tension de claquage comme gaz intérieur tel que l'argon. De plus, une couche de diélectrique supplémentaire est à considérer lors de l'utilisation d'une prothèse en PTFE comme substrat.

Tableau 5 - 1. Caractérisation générale des réacteurs pour l'obtention de décharges avec un flux de 10 litres par minute (slm) d'hélium en appliquant une tension sinusoïdale à une fréquence de 20 kHz

Réacteur	Papillon	Libellule	ADN
Largeur d'électrode, Gap	5 mm 10 mm	5 mm 5 mm	5 mm 5 mm
Tension de claquage (kV)	7,5 (entre les électrodes 2 et 3) 8,3 (partout)	4,4	3,3
Tension d'extinction (kV)	6,3 (entre les électrodes 3 et 4) 5,5 (entre les électrodes 2 et 3) 5,3 (partout)	2,3	2,1
Intensité du pic de courant (mA)	50 (pic apparu suite au 1 ^{er} amorçage) 2000 (suite aux amorçages des couples d'électrodes 1-2 et 3-4)	14 (à 4,6 kV _{pp})	2 (à 3,5 kV _{pp})
Observations	Décharge presque en volume qui remonte dans la ligne de gaz avec possibilité de former un début de jet en sortie du gaz. Décharges différentes entre couples d'électrodes 2- 3 par rapport à 1-2 et 3-4.	Décharge de surface. Nécessité d'avoir un flux suffisant pour amorcer la décharge. Pas de jet observé.	Décharge de surface relativement homogène. Pas de grandes variations visibles à l'œil nu selon les conditions électriques.

Finalement, après ces premiers essais, il est apparu nécessaire de déterminer les valeurs de gaps et de largeurs d'électrodes optimales pour ce réacteur.

3. Simulation des lignes de champs

Les plasmas étudiés étant générés à l'aide d'une énergie électrique, la distribution du champ électrique est un paramètre clé afin de prédire l'amorçage de la décharge puisqu'elle peut permettre de déterminer le chemin préférentiel des électrons présents dans le gaz.

Pour cette raison, une simulation électrostatique en 2D a été effectuée en utilisant le logiciel COMSOL Multiphysics dans le but de déterminer la largeur des électrodes ℓ et le gap entre les électrodes g optimums pour la géométrie cylindrique. Par souci de simplicité, cette étude considère uniquement la distribution du champ qu'il y aurait sans les perturbations dues à la décharge. Il s'agit donc uniquement d'une première approche pour déterminer des paramètres expérimentaux permettant *a priori* d'amorcer la décharge le plus facilement possible et non pas d'une simulation de la variation du champ au sein de la décharge comme cela peut aussi être réalisé.[223]

La Figure 5 - 6 présente la distribution du champ électrique lorsqu'une tension de 6 kV est appliquée à un jeu d'électrodes coplanaires (a) et à une configuration plan-plan classique (b) comme celle utilisée dans les chapitres 2 à 4. Des plaques d'alumine de 0,635 mm d'épaisseur sont utilisées comme diélectrique. La plus grande différence observable entre la décharge surfacique et volumique est que pour une même taille d'électrode et un même gap, la zone de champ électrique fort est beaucoup plus restreinte dans le cas de la configuration coplanaire. En effet, elle est principalement localisée entre les électrodes, et donc à l'intérieur du diélectrique et de l'isolant empêchant le claquage de s'effectuer du côté des électrodes. De plus, en utilisant des largeurs aussi importantes qu'en configuration plan-plan, le champ électrique ne semble pas s'étendre suffisamment du côté du gaz (argon) pour englober les électrodes, ce qui mènera certainement à une décharge de surface limitée autour du gap.

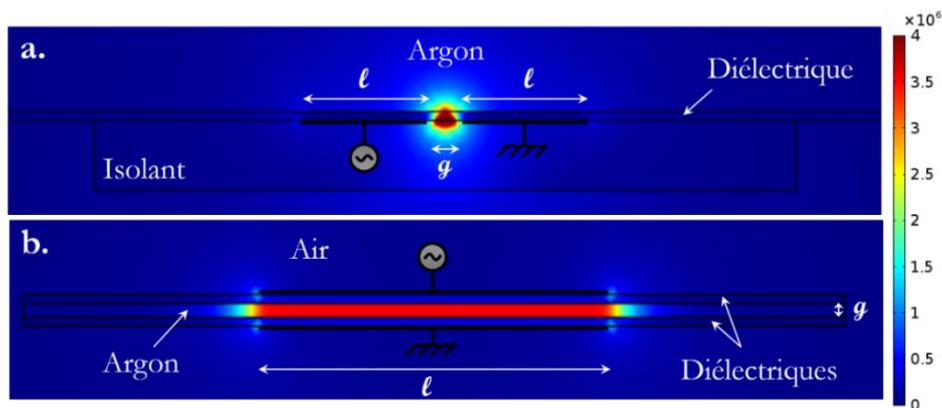


Figure 5 - 6. Distribution du champ électrique (10^6 V/m) déterminée avec COMSOL avec des espaces interélectrodes g de 1 mm et des largeurs d'électrode ℓ de 1 cm. a. Dans le cas d'une configuration coplanaire et b. dans le cas d'une configuration plan-plan classique.

Afin d'évaluer comment évoluent les lignes de champ selon la largeur d'électrode et le gap, la Figure 5 - 7 présente les résultats obtenus sous COMSOL pour différentes décharges coplanaires. Afin de limiter des valeurs de champs trop élevées au niveau du diélectrique et d'étaler les champs forts le plus possible horizontalement, il semble préférable d'augmenter

le gap. De plus, augmenter la largeur des électrodes semble avoir un effet plus vertical et permet d'augmenter la valeur moyenne du champ en surface.

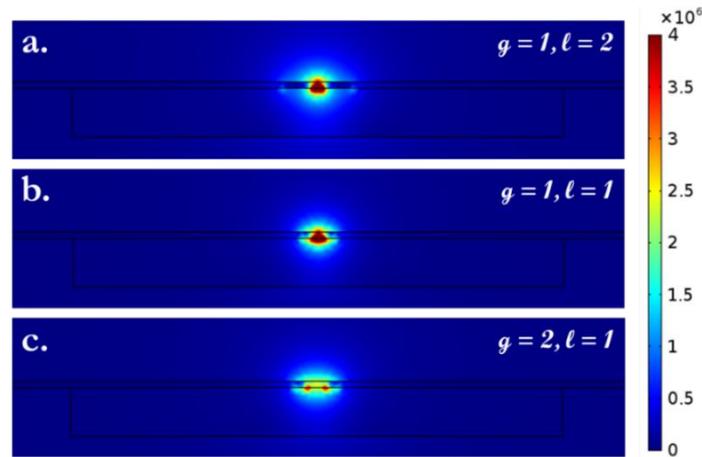


Figure 5 - 7. Évolution du champ électrique (en V.m^{-1}) en fonction de l'espace interélectrodes (g en mm) et de la largeur des électrodes (l en mm)

Par la suite, la même simulation a été effectuée en considérant trois jeux d'électrodes (donc 6 électrodes) dans une configuration coplanaire cylindrique. Dans ce cas-ci, le diélectrique utilisé, servant aussi de support aux électrodes, est du quartz de 2 mm d'épaisseur. De plus, l'épaisseur de la prothèse en PTFE (0,640 mm) est aussi prise en compte, augmentant ainsi encore davantage l'épaisseur du diélectrique en surface des électrodes. Bien entendu, ces deux épaisseurs jouent un rôle important sur la répartition du champ en surface.

Finalement, le schéma d'une tranche est représenté par le logiciel comme schématisé sur la Figure 5 - 8a en considérant une symétrie par rapport à l'axe central C. La distribution du champ électrique peut ensuite être présentée comme en Figure 5 - 8b. Toutes les simulations présentées ont comme condition initiale une tension de 6 kV.

Pour poursuivre l'analyse, il est possible de tracer la répartition du champ là où le dépôt aura lieu, c'est-à-dire en surface du PTFE, ce qui est représenté par l'axe S sur la figure. De la même façon, en traçant les valeurs correspondantes au centre du réacteur cylindrique (l'axe C), cela donne une idée du volume de la décharge attendu. Enfin, à des fins de comparaisons avec la Figure 5 - 7, l'axe D représente la surface du diélectrique avant l'épaisseur de PTFE.

De façon générale, il est notable que pour 6 électrodes, 5 pics de champs « forts » sont observés pour chacun des gaps et 4 zones de champs « moyens », qui correspondent aux électrodes situées au centre (toutes exceptées les deux électrodes extérieures). Les espaces

interélectrodes étant tous maintenus identiques, de même que les largeurs des électrodes, la distribution du champ se retrouve symétrique par rapport au gap situé entre la troisième et la quatrième électrode. Par exemple, en calculant la distribution du champ pour des valeurs de $g = 1 \text{ mm}$ et $l = 1 \text{ mm}$ (comme utilisé dans la Figure 5 - 7b), la distribution du champ à la surface du diélectrique sur la Figure 5 - 9b (pointillés violets) montre que la valeur maximale du champ du premier pic est égale à celle du dernier pic. Il en est de même pour le deuxième et le quatrième pic, ainsi que pour les minima 1 et 4 et les minima 2 et 3.

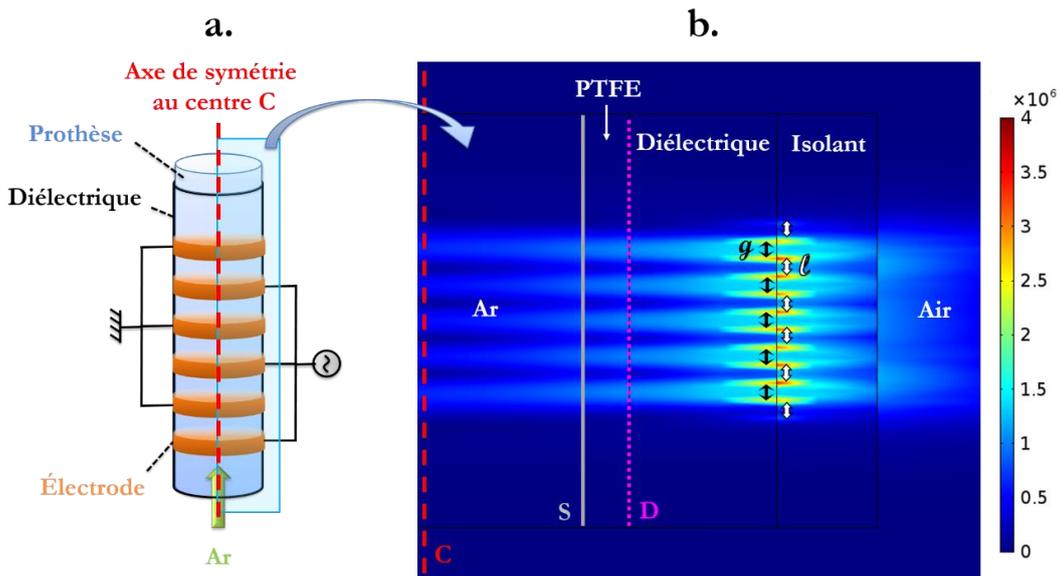


Figure 5 - 8. a. Schéma d'une tranche d'une configuration cylindrique à 3 jeux d'électrodes contenant un substrat en PTFE. b. Distribution du champ électrique (V.m⁻¹) analysée par symétrie pour des largeurs d'électrodes et des gaps de 3 mm.

Cependant, à chaque couche de diélectrique (donc d'isolant) ajoutée par-dessus l'électrode (PTFE sur l'axe S puis argon sur l'axe C), l'intensité du champ électrique diminue et certaines de ces oscillations peuvent même venir à disparaître. En effet, dans les conditions présentées dans la Figure 5 - 9 seulement trois oscillations sont visibles à la surface du PTFE (ligne noire), puis deux oscillations au centre du réacteur (tirets rouges). Cette forte diminution du champ généré pour une même tension appliquée a été précédemment décrite par Čech *et al.*, qui suggèrent une augmentation de la tension pour pallier ce problème.[224]

De plus, il est important de mentionner que la nature du diélectrique joue elle aussi un rôle primordial sur le champ environnant, et ce, en lien direct avec la permittivité relative ϵ_r du matériau utilisé. En effet, en calculant la distribution du champ dans la même configuration mais en changeant la couche de diélectrique de quartz ($\epsilon_r = 4,5$) pour de l'alumine ($\epsilon_r = 10$), les variations sont conservées, mais translatées de 0,8 MV.m⁻¹ vers de plus fortes valeurs de champ.

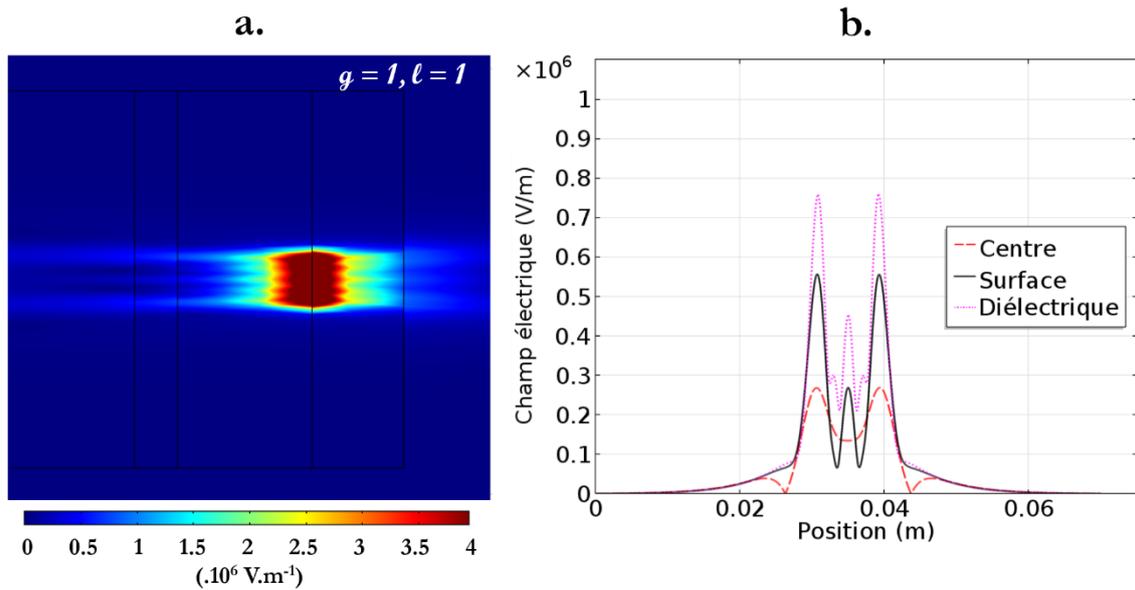


Figure 5 - 9. Distribution du champ électrique d'une configuration cylindrique avec des largeurs d'électrodes et des gaps de 1 mm. a. Vue en tranche et b. Vue linéaire des axes C, S et D représentant respectivement le centre du réacteur, la surface du PTFE et l'interface PTFE-diélectrique.

Étant donné la symétrie du système, les valeurs des trois premiers maxima et des deux premiers minima du champ sur l'axe S sont rassemblées dans le Tableau 5 - 2 pour un large éventail de valeurs d'espaces interélectrodes et de largeurs d'électrodes, en utilisant du quartz comme diélectrique. À noter que seul le cas où $g = l = 1$ mm présente uniquement trois pics visibles en surface.

Par la suite, la moyenne de toutes ces valeurs (Moy(tot)) ainsi que son écart-type (StDev(tot)) sont calculés afin d'évaluer l'homogénéité de la répartition du champ en surface du PTFE. De plus, pour évaluer si l'inhomogénéité résiduelle sera principalement observée dans les zones de dépôts au niveau du gap vis-à-vis des électrodes ou aux extrémités vis-à-vis du centre, les deux dernières colonnes ont été rajoutées. L'homogénéité entre les bords et le milieu est estimée en divisant le maximum du centre (Max3) par le maximum des extrémités (Max1) tandis que l'homogénéité entre les électrodes et le gap est évaluée en divisant le minimum central (Min2) par le maximum central (Max3). Un nuancier de couleur du rouge vers le vert a ensuite été appliqué pour trier les valeurs par ordre croissant pour les colonnes Moy(tot) et Homogénéité bords-milieu et électrodes-gap et par ordre décroissant pour la colonne StDev(tot). Les conditions idéales apparaîtraient donc finalement comme une ligne entièrement vert foncé.

Tableau 5 - 2. Variation du champ électrique obtenue par COMSOL pour différentes valeurs d'espace interélectrodes (g) et de largeur d'électrodes (ℓ)

g	ℓ	Max1	Max2	Max3	Min1	Min2	Moy (tot)	StDev (tot)	Homogénéité bords-milieu	Homogénéité électrode-gap
mm		MV.m ⁻¹							Max3/Max1	Min2/Max3
1	1	0,55	-	0,27		0,08	0,30	0,24	49 %	30 %
1	2	0,81	0,48	0,55	0,39	0,3	0,51	0,19	68 %	55 %
1	3	0,96	0,78	0,8	0,48	0,43	0,69	0,23	83 %	54 %
1	4	1,05	0,95	0,96	0,48	0,45	0,78	0,29	91 %	47 %
2	1	0,68	0,38	0,45	0,31	0,26	0,42	0,16	66 %	58 %
2	2	0,88	0,69	0,71	0,43	0,4	0,62	0,20	81 %	56 %
2	3	0,97	0,87	0,88	0,45	0,43	0,72	0,26	91 %	49 %
2	4	1,03	0,97	0,98	0,42	0,4	0,76	0,32	95 %	41 %
3	1	0,71	0,52	0,57	0,37	0,32	0,50	0,16	80 %	56 %
3	2	0,85	0,74	0,75	0,41	0,39	0,63	0,21	88 %	52 %
3	3	0,92	0,86	0,87	0,4	0,39	0,69	0,27	95 %	45 %
3	4	0,96	0,92	0,92	0,37	0,36	0,71	0,31	96 %	39 %
4	1	0,7	0,58	0,6	0,35	0,32	0,51	0,17	86 %	53 %
4	2	0,8	0,72	0,73	0,38	0,36	0,60	0,21	91 %	49 %
4	3	0,85	0,81	0,81	0,36	0,36	0,64	0,25	95 %	44 %
4	4	0,87	0,85	0,85	0,32	0,31	0,64	0,30	98 %	36 %
4	5	0,89	0,87	0,87	0,28	0,28	0,64	0,33	98 %	32 %
5	1	0,65	0,58	0,59	0,32	0,3	0,49	0,16	91 %	51 %
5	2	0,73	0,68	0,69	0,35	0,34	0,56	0,20	95 %	49 %
5	3	0,77	0,74	0,74	0,32	0,3	0,57	0,24	96 %	41 %
5	4	0,79	0,77	0,77	0,28	0,28	0,58	0,27	97 %	36 %
5	5	0,8	0,78	0,78	0,24	0,24	0,57	0,30	98 %	31 %

D'après les résultats présentés dans le Tableau 5 - 2, les électrodes de 3 mm semblent constituer un bon compromis pour atteindre des valeurs de champ maximal plus élevées, tout en maintenant la valeur des puits au-dessus de 0,40 MV.m⁻¹. De plus, des gaps trop élevés, bien que souvent plus homogènes d'un point de vue des valeurs maximales de champ atteintes indépendamment des effets de bord, impliquent une réduction nette du champ moyen qui pourrait retarder l'amorçage de la décharge. Parmi toutes les conditions testées, celles donnant une moyenne de champ supérieure à 0,65 MV.m⁻¹ et des écarts-types inférieurs à 0,30 MV.m⁻¹ ont été sélectionnées comme les plus prometteuses (encadrées en rouge dans le tableau) et sont comparées visuellement dans la Figure 5 - 10.

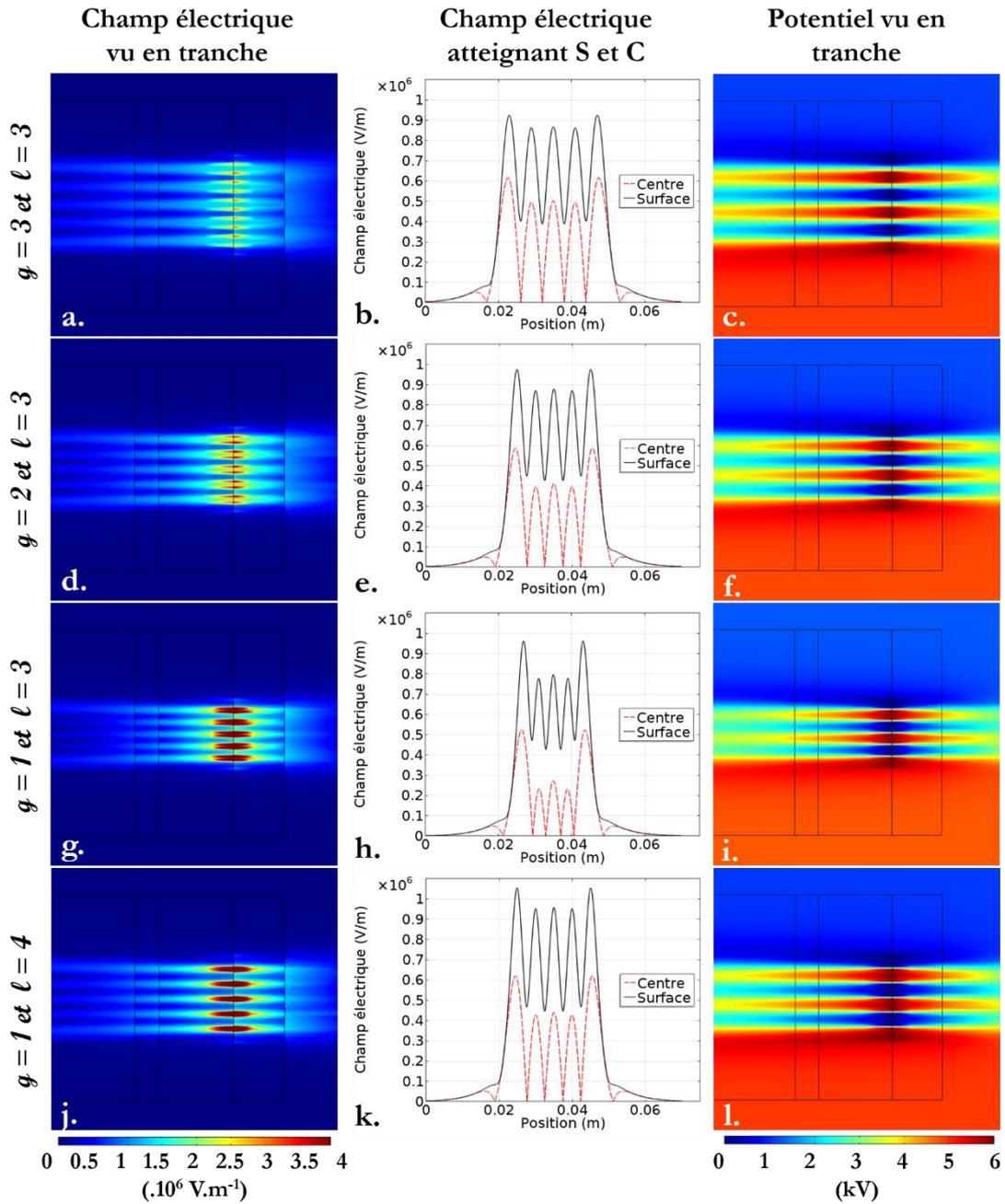


Figure 5 - 10. Évolution spatiale du champ électrique en fonction de l'espace interélectrodes (g en mm) et de la largeur des électrodes (l en mm) observée en tranche (colonne de gauche) et sur les axes S et C représentant respectivement la surface du PTFE et le centre du réacteur (colonne du milieu). La colonne de droite présente la variation du potentiel correspondant vue en tranche.

Pour chacune des conditions présentées dans la Figure 5 - 10, le champ électrique vu au niveau de la surface à traiter atteint des valeurs de $0,9 \text{ MV}\cdot\text{m}^{-1}$.

Avec un espace interélectrodes et une largeur d'électrodes de 3 mm (Figure 5 - 10a et b), une relativement bonne homogénéité bords-milieu est obtenue tandis que l'inhomogénéité

électrode-gap reste marquée. Le volume de la décharge est alors indéniablement le plus étendu parmi les quatre conditions présentées.

En diminuant le gap, l'homogénéité électrode-gap semble s'améliorer au détriment de l'homogénéité bords-milieu. En utilisant un gap de 1 mm, le champ électrique atteignant la surface de PTFE montré en g et h est fort au niveau des extrémités ($0,95 \text{ MV.m}^{-1}$) mais beaucoup plus faible au centre ($0,78 \text{ MV.m}^{-1}$). En revanche, il s'agit de la condition donnant la meilleure homogénéité électrode-gap puisque les valeurs varient entre $0,43$ et $0,78 \text{ MV.m}^{-1}$ en dehors des extrémités du réacteur. D'un point de vue pratique, Čech *et al.* ont montré que la tension de claquage augmentait presque linéairement avec le gap entre $0,6$ et $2,2 \text{ mm}$. [225] De plus, d'après les figures g et j, à 1 mm de gap, le champ local autour des électrodes est particulièrement intense. En complément de cette observation, la variation de potentiel à l'extérieur du réacteur est égale (l) voire supérieure (i) à celle à l'intérieur du réacteur. Le risque de passage à l'arc par l'extérieur serait donc être plus élevé.

En conclusion, il n'existe pas de configuration idéale qui pourrait permettre un dépôt uniforme sur toute la prothèse. Cependant, d'un point de vue du dépôt, il serait facilement envisageable de s'affranchir des variations de champ observées en considérant un système de défilement. La priorité serait donc d'atteindre de fortes valeurs de champ sans formation d'arcs par l'extérieur, ce qui peut être obtenu avec l'utilisation d'un diélectrique à forte permittivité relative (ex. : alumine) ainsi qu'un gap et une largeur d'électrodes de 3 mm . Cette configuration est donc utilisée dans la partie III de ce chapitre.

II. Changement de substrat : implications

Comme vu dans la partie précédente, le changement de substrat en passant du réacteur plan-plan traitant du verre vers un réacteur cylindrique traitant des prothèses en ePTFE a une première conséquence à savoir que les propriétés diélectriques du système changent. D'une part, les constantes diélectriques des matériaux utilisés sont différentes et d'autre part, les épaisseurs de ces matériaux sont elles aussi modifiées. Comme mentionné à la section I.3 lors de la simulation des lignes de champ électrique, cela peut avoir une grande influence sur la valeur du champ dans le cas de la constante diélectrique et sur la répartition du champ dans le cas de l'épaisseur.

De plus, la microporosité des prothèses en ePTFE (distance internodale de $0,02 \pm 0,01$ mm) pourrait aussi avoir une influence sur le dépôt. D'une part, elle pourrait mener à la pénétration de la décharge au sein des pores. Cependant, des études sur des tissus ont montré qu'à la pression atmosphérique, la profondeur de pénétration était limitée pour des tailles de pores inférieures à $100 \mu\text{m}$. [226] D'autre part, d'autres études ont montré qu'il était possible d'ajuster la taille des pores d'un substrat en déposant un polymère plasma qui permet de boucher progressivement l'entrée des pores. [227] Simovic *et al.* se servent même de ce phénomène pour encapsuler des médicaments dans les pores et réduire ensuite la taille de l'entrée de ces mêmes pores à l'aide d'un polymère plasma comme montré sur la Figure 5 - 11. [228] Cela signifie qu'une partie du dépôt peut se retrouver à l'intérieur des pores, sans le remplir complètement, ce qui pourrait tout de même permettre de déposer une plus grande quantité de couche mince dû à une surface spécifique augmentée. Cela pourrait de plus permettre d'améliorer l'adhésion des couches grâce à une rugosité plus importante.

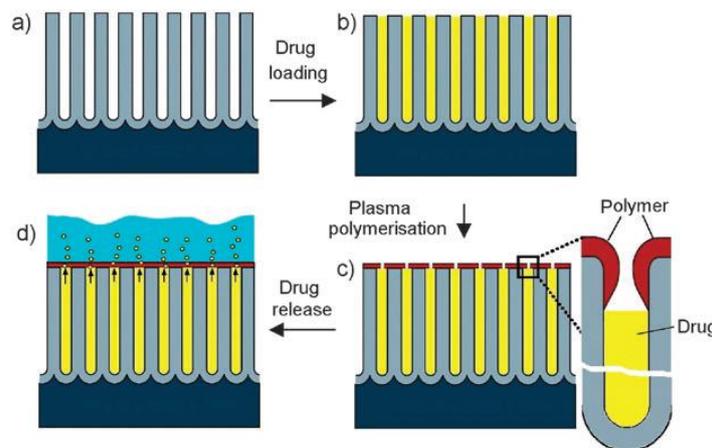


Figure 5 - 11. Modification d'une plateforme poreuse par plasma pour du relargage contrôlé de médicaments. a. Plateforme poreuse. b. Chargement du médicament dans les pores. c. Déposition du polymère plasma. d. Relargage du médicament au travers des pores. [228]

En revanche, l'utilisation de véritables prothèses rend malheureusement la mesure d'épaisseur de couche mince par profilométrie impossible à cause du manque de dureté du substrat d'une part et du dépôt au sein des pores d'autre part. Il devient donc difficile de mesurer expérimentalement l'épaisseur des dépôts. Mesurer la masse des dépôts est de plus très délicat compte tenu des larges variations observées d'une mesure sur l'autre dans l'ordre de grandeur de masse concerné. En conséquence, seule l'analyse de la quantité de principe actif encapsulé permettrait d'estimer quantitativement ce qui a été déposé.

III. Études préliminaires : revêtement des prothèses vasculaires

1. Dépôt de polymère plasma sur les prothèses

Après construction d'un réacteur cylindrique hélicoïdal de largeur d'électrodes et d'espacement entre les électrodes de 3 mm, 250 ppm de lactate d'éthyle dilué dans 1 slm (*i.e.* 1 L.min⁻¹) d'argon ont été atomisées dans le réacteur cylindrique contenant une prothèse vasculaire en PTFE comme schématisé par la Figure 5 - 12. La tension sinusoïdale à appliquer pour pouvoir amorcer la décharge avec la prothèse étant autour 5-6 kV_{pp}, une tension de travail à 6,5 kV_{pp} a été utilisée pour maintenir une décharge sans interruption. À cette tension, des pics de courant d'une durée de 1,2 μs et d'une intensité avoisinant les 80 mA ont été obtenus, ce qui correspond à une puissance surfacique d'environ 0,4 W.cm⁻².

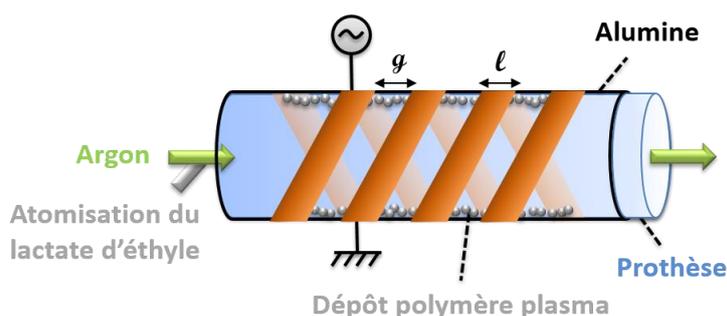


Figure 5 - 12. Principe du dépôt sur une prothèse vasculaire avec le réacteur « ADN »
($g = 3 \text{ mm}$, $\ell = 3 \text{ mm}$)

Afin de s'assurer qu'une couche a bien été déposée, une analyse infrarouge du dépôt a été effectuée. Un dépôt de lactate d'éthyle dont la composition chimique est similaire à celle des dépôts obtenus dans les chapitres précédents () a bien été obtenu comme montré par la Figure 5 - 13 par la ligne bleue continue.

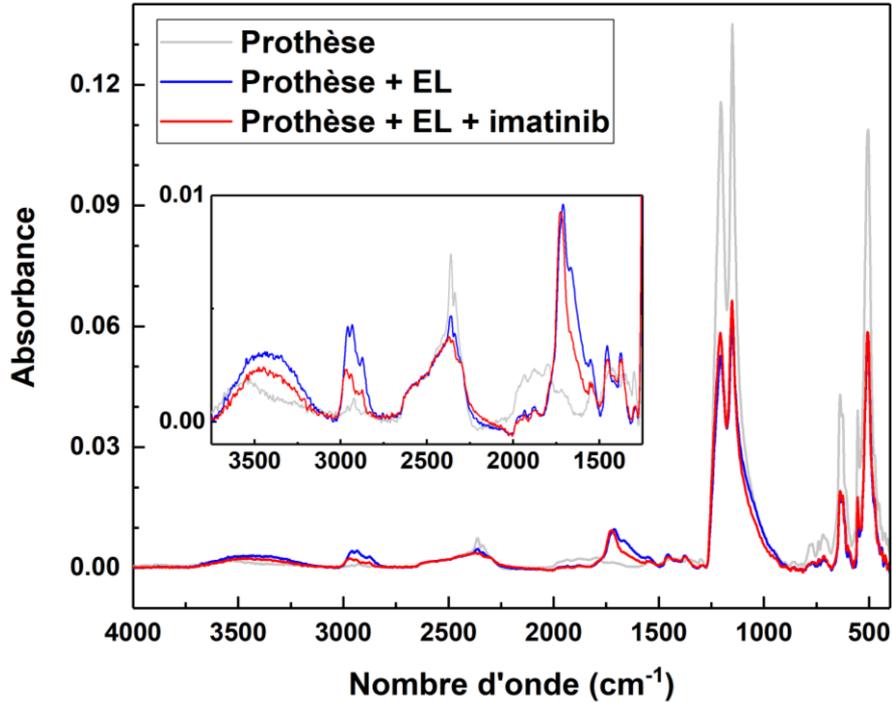


Figure 5 - 13. Spectres infrarouge d'une prothèse en PTFE non traitée, après dépôt de lactate d'éthyle et après dépôt d'une solution de 2 mg.mL^{-1} d'imatinib dans du lactate d'éthyle

2. Co-injection du précurseur et du principe actif

Par la suite, afin d'évaluer la faisabilité d'une co-injection, une solution de 2 mg.mL^{-1} de mésylate d'imatinib dissous dans du lactate d'éthyle (proche de la concentration de saturation) a été injectée de façon identique au lactate d'éthyle seul comme présenté par la Figure 5 - 14.

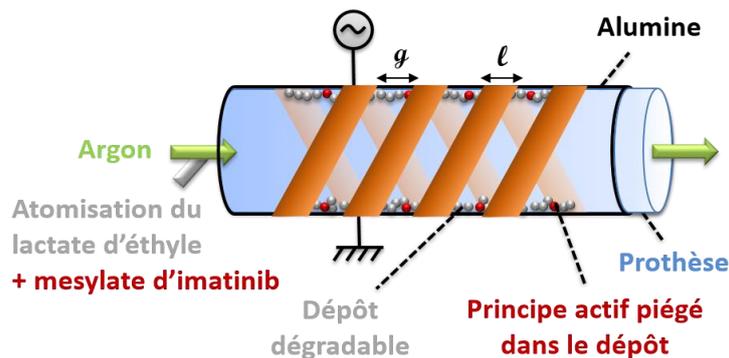


Figure 5 - 14. Principe du dépôt du système à libération contrôlée de médicament par co-injection dans le réacteur cylindrique

Cependant, comme vu dans la Figure 5 - 13, si le dépôt de lactate d'éthyle est toujours bien visible en infrarouge, aucun pic supplémentaire qui pourraient être caractéristiques de l'imatinib n'apparaît dans les dépôts.

Ces résultats préliminaires suggèrent une très faible incorporation du principe actif dans le dépôt. Afin de valider cette hypothèse, une goutte de la solution mère d'imatinib dissous dans le lactate d'éthyle a été analysée par infrarouge. Comme montré dans la Figure 5 - 15, avant même le contact avec le plasma, aucun pic lié à l'imatinib n'est visible pour des concentrations de 2 mg.mL⁻¹. La limite de détection en infrarouge étant généralement de 0,1 à 1 %, il se pourrait donc que la quantité de principe actif (correspondant à 0,2 %) soit insuffisante pour être visible par notre système. Des analyses supplémentaires sont donc nécessaires pour déterminer si le PA est dénaturé ou non par la décharge.

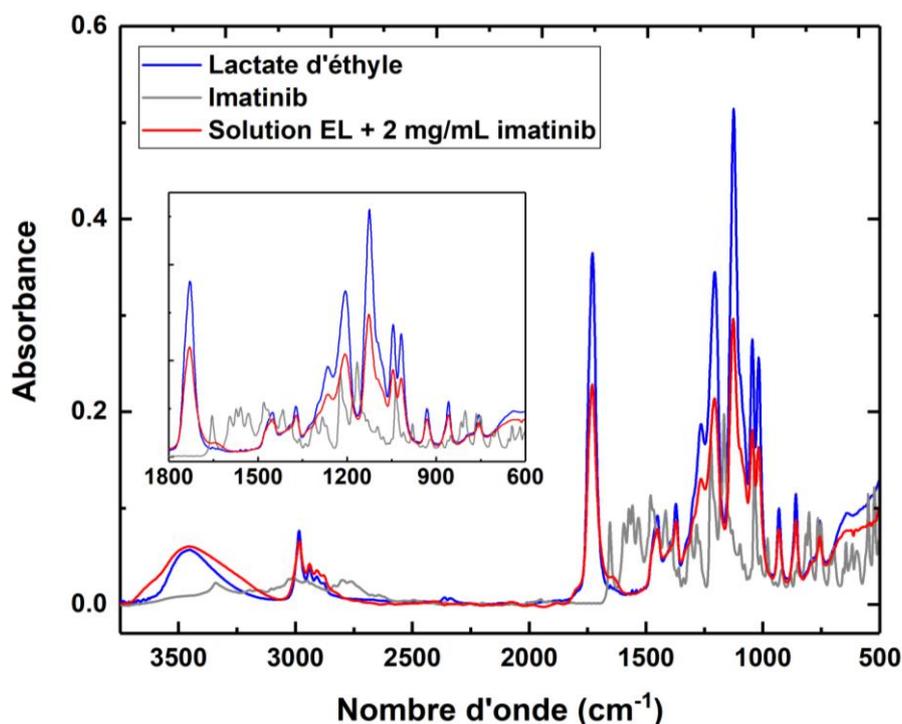


Figure 5 - 15. Spectres infrarouge du lactate d'éthyle, du mésylate d'imatinib et d'une solution de 2 mg.mL⁻¹ d'imatinib dans du lactate d'éthyle

Ainsi, une analyse UV a été réalisée après dissolution du dépôt dans du DMSO, dans le but de déterminer la quantité de principe actif ayant été déposée. Malheureusement, là encore, aucune différence n'a été observée entre un dépôt de lactate d'éthyle seul et un dépôt contenant l'imatinib. De plus, après des analyses du lactate d'éthyle pur et de l'imatinib dissous dans de l'eau ultrapure, le lactate d'éthyle semble absorber autour de la même longueur d'onde que l'imatinib (240-285 nm).[229,230] Ce constat implique d'envisager une autre méthode de caractérisation pour le dosage et l'étude du relargage. Une méthode colorimétrique par complexation de l'imatinib pourrait par exemple être envisagée ou encore une analyse par HPLC.[231,232]

IV. Conclusion

Finalement, un réacteur cylindrique a pu être développé et optimisé en combinant les informations disponibles dans la littérature et celles obtenues par la simulation du champ électrique. Ainsi, les valeurs optimales de largeur d'électrodes et d'espace entre ces électrodes ont été établies à 3 mm.

Ce réacteur a été validé pour le traitement de prothèses vasculaires en PTFE de 6 mm de diamètre interne en utilisant l'argon comme gaz vecteur. Des dépôts de lactate d'éthyle ont bien été obtenus dans ces conditions. Suite aux essais préliminaires de co-injection de lactate d'éthyle et de mésylate d'imatinib, des analyses complémentaires restent nécessaires afin d'évaluer la présence et l'activité du principe actif dans les dépôts. Une fois cette étape validée, des études de relargage pourront être effectuées.

Chapitre 6. DISCUSSION GENERALE

Cette thèse s'inscrit dans la perspective de développer un procédé de dépôt de système à libération contrôlée de médicaments adaptable, notamment au traitement des prothèses vasculaires. L'aspect innovant du projet a exigé une approche multidisciplinaire reliée à la physique du plasma, l'électricité, la chimie des surfaces, la biologie, la pharmacologie, tout en combinant à la fois des aspects exploratoires, fondamentaux et appliqués. Dans un premier volet, ce chapitre a pour but de remettre chacune des découvertes réalisées dans le contexte de cette thèse ainsi qu'au sein des avancées récentes et rapides dans chacun des domaines concernés. Dans un second volet, le potentiel et les limites du projet seront discutés, en mettant l'emphase sur les dépôts plasma organiques, l'utilisation d'un réacteur cylindrique et l'approche du système à libération contrôlée de médicaments local pour améliorer la biocompatibilité des prothèses vasculaires.

I. Mise en contexte

Que ce soit à des fins de stérilisation, de traitement de surface ou de dépôt de couches minces aux propriétés sur mesure, l'application des technologies plasmas au domaine biomédical est actuellement en plein essor. Étape par étape, ces procédés prouvent leur avantage vis-à-vis de techniques plus conventionnelles, car en plus d'être rapides et souvent mono-étapes, ils permettent aussi d'éliminer de l'utilisation de solvants, sujet très discuté dans le domaine biomédical. Ce n'était donc qu'une question de temps avant que la recherche ne se penche sur la synthèse de systèmes à libération contrôlée de molécules actives (antimicrobien, médicaments, protéines...) par plasma.

Tel que souligné dans l'introduction du chapitre 1, cette approche a été envisagée pour la première fois par Heyse *et al.* en 2008, puis elle a été plus largement étudiée par différents groupes depuis 2011.[123,142,143,148–151]

La vision proposée dans cette thèse s'inscrit entièrement dans cette démarche. Malgré des avancées probantes dans le domaine, des preuves de concept sont encore nécessaires avant d'envisager l'utilisation de ces matériaux modifiés par plasma dans le secteur biomédical. Ceci est notamment associé à l'adaptabilité des taux de dégradation ainsi qu'à l'analyse de la toxicité des produits de dégradation. Ces points ont été examinés dans le chapitre 2, tout particulièrement dans le cas de couches de lactate d'éthyle déposées par décharge à barrière diélectrique. L'étude de deux gaz vecteurs (l'argon et l'azote) réalisée en utilisant différentes puissances a permis de mettre en évidence l'étendue des possibilités d'adaptation du taux de dégradation qui pouvaient être obtenues par DBD. En effet, l'incorporation d'azote dans les couches lors de son utilisation en tant que gaz vecteur permet d'atteindre des vitesses de relargage relativement rapides allant de quelques heures à quelques jours. En revanche, l'emploi d'argon pour diluer le lactate d'éthyle (précurseur) permet de programmer des dégradations sur plusieurs semaines voire plusieurs mois. De plus, le lien étroit entre l'utilisation de faibles puissances et la rétention des fonctions chimiques hydrolysables du précurseur permet un accès direct au contrôle de la vitesse de dégradation des dépôts. Enfin, l'absence de cytotoxicité importante des produits de dégradation de l'ensemble des dépôts étudiés, et ce, malgré la présence de groupements nitriles dans le cas des revêtements déposés en utilisant l'azote comme gaz vecteur, est une preuve de concept supplémentaire qui manquait jusqu'à maintenant dans la littérature. Cette analyse, utilisant des cellules endothéliales provenant de veines ombilicales humaines, apporte une perspective

supplémentaire sur l'utilisation des dépôts plasma de lactate d'éthyle en vue d'applications vasculaires.

Dans le cadre de l'application visée, les vitesses de dégradation souhaitées étant davantage de l'ordre de quelques mois plutôt que de quelques jours (comme détaillée dans le Chapitre 1, section I.1.4.2), l'analyse en profondeur de la décharge fut concentrée sur l'utilisation d'argon comme gaz porteur. Dans la littérature, les décharges d'argon ont déjà été largement étudiées à basse pression comme à la pression atmosphérique.[101,185,220,233,234] De plus, de nombreux modèles collisionnel-radiatifs ont été développés pour ce gaz à basse pression, mais peu sont actuellement accessibles à la pression atmosphérique, et encore moins dans de véritables conditions de dépôt.[102,105,184,235]

Dans ce contexte, le chapitre 3 a permis d'étendre l'utilisation de ces modèles à des décharges d'argon en présence de précurseur. Ces décharges ont été comparées non seulement à un mélange argon-ammoniac couramment utilisé et considéré comme bon mélange Penning (*i.e.* qui permet l'ionisation de Penning impliquant le métastable d'un gaz inerte et une espèce ayant une énergie d'ionisation plus faible que le gaz inerte en question), mais aussi aux propriétés des couches déposées.[90] L'étude spectroscopique de la décharge, combinée à un modèle collisionnel-radiatif développé par le Groupe de Physique de l'Université de Montréal, a permis d'évaluer la température électronique et la densité en nombre d'espèces métastables d'argon. Il en est ressorti des valeurs très faibles de T_e (de l'ordre de 0,4 eV) qui, à notre connaissance, n'avaient jamais été mises en évidence et des densités d'espèces métastables de l'ordre de 10^{11} cm^{-3} , ce qui correspond aux valeurs trouvées dans la littérature comme discuté dans le chapitre 3.[80] En complément de ces faibles valeurs de T_e , la comparaison avec une décharge d'argon-ammoniac a permis de renforcer l'hypothèse que le lactate d'éthyle participe au processus d'ionisation par étape dans la décharge, et que le mélange argon-lactate d'éthyle est également un mélange Penning. L'ion positif de cette molécule serait alors parmi les espèces ioniques majoritaires dans la décharge étudiée. De plus, l'augmentation de la puissance dissipée dans la décharge (via la fréquence) a permis de mettre en évidence une augmentation de la contribution des électrons et des métastables qui s'est traduit par la présence de poudre à la surface des dépôts ainsi qu'une perte de la rétention des fonctions ester de la molécule de précurseur. Au contraire, l'espace interélectrodes ne semble pas avoir d'influence significative sur la décharge ou sur le dépôt. D'autre part, en augmentant la concentration du précurseur jusqu'à une certaine valeur limite, une légère augmentation de la T_e moyenne de la décharge est observée. Cependant, cette

variation n'a pas suffi à compenser l'ajout de molécules de précurseur puisque la diminution de l'énergie disponible par molécule s'est traduite par l'obtention d'un dépôt visqueux, voire presque liquide malgré une concentration théorique largement en dessous de la pression de vapeur saturante. Ce type de dépôt pouvant être éliminé après un simple effleurement de gant, il serait inutilisable pour des applications médicales impliquant un flux sanguin qui l'éroderait très rapidement.

Dans le but d'étendre les possibilités de vitesses de dégradation sans amoindrir la tenue des films déposés sur les substrats, le chapitre 4 résume nos travaux relatifs à l'évaluation de l'influence d'une alimentation impulsionnelle, qui d'après la littérature, peut permettre d'obtenir des polymères chimiquement proches de ceux obtenus par voie chimique tel que décrit au chapitre 1 section I.3.3.5. L'analyse de la décharge a permis de mettre en évidence des températures électroniques et des densités d'espèces métastables plus élevées qu'en alimentation sinusoïdale, mais avec l'obtention de dépôts de chimie et de rugosité similaire. Du point de vue de la décharge, une forte influence du rapport cyclique du pulse a été démontrée. En diminuant l'intervalle entre deux décharges, l'influence de la température électronique diminue lors de la deuxième décharge pour faire place aux métastables encore présents, mettant ainsi en évidence l'effet mémoire sur une durée de quelques microsecondes. La seule modification observée du point de vue des dépôts concerne leur topographie avec l'apparition de poudres pour les couches minces ayant subi deux décharges espacées de quelques centaines de nanosecondes l'une de l'autre. L'absence d'influence majeure de l'alimentation pulsée sur le dépôt a été attribuée à l'incapacité du lactate d'éthyle à polymériser par voie chimique, empêchant ainsi toutes réactions en chaîne pouvant avoir lieu pendant le temps sans décharge (temps off). Au contraire, les molécules de lactate d'éthyle activées pendant la décharge réagissent presque immédiatement avec les surfaces et d'autres molécules de précurseur. Une nouvelle activation est ensuite nécessaire pour renouveler le cycle de dépôt, soit via les espèces métastables restantes de la décharge précédente, soit pendant une nouvelle décharge. Ainsi, le temps off entre deux décharges ne doit pas être trop long puisqu'il deviendrait inutile après réaction de toutes les espèces activées, mais il ne doit pas non plus être trop court pour éviter la formation de trop d'espèces excitées conduisant à des phénomènes d'agglomérations. Dans le cas du dépôt de lactate d'éthyle, il est donc préférable d'utiliser des activations régulières en gardant des temps off de quelques μs à plusieurs dizaines de μs afin d'obtenir des couches minces lisses, sans poudre et en une vitesse de dépôt raisonnable (une dizaine de nm par minute). Pour cette raison, la suite des

travaux a finalement été réalisée en utilisant une alimentation en tension sinusoïdale à des fréquences d'environ 40 kHz.

Afin d'apporter une preuve de concept supplémentaire, le chapitre 5 présente la construction de différents réacteurs cylindriques permettant l'obtention de dépôt à l'intérieur de prothèses vasculaires en ePTFE de 6 mm de diamètre. Les analyses effectuées ont montré que le lactate d'éthyle se dépose convenablement sur les prothèses microporeuses. Des études préliminaires de co-injection du lactate d'éthyle et d'un principe actif, comme le mésylate d'imatinib, ont montré que la mise au point de méthodes d'analyses est nécessaire afin d'évaluer l'incorporation de l'imatinib sous sa forme active dans les dépôts. Une étude de relargage sera ensuite nécessaire pour évaluer le potentiel réel de ce système pour limiter l'hyperplasie néointimale artérielle.

Depuis la publication des résultats énoncés et discutés dans le chapitre 2, d'autres études impliquant des dépôts de lactate d'éthyle dans des décharges d'argon ont été reportées par Nisol *et al.* Ces dernières confirment le potentiel de ce polymère plasma.[191] Dans leur publication, les auteurs font varier la proportion de lactate d'éthyle dans une décharge d'argon à fréquence et tension fixes. Tel que publié dans une série d'articles, ils calculent ensuite l'énergie transférée par molécule de précurseur (appelée E_m) en soustrayant l'énergie électrique dissipée dans une décharge Ar + précurseur à celle d'une décharge d'argon pur d'une part puis en considérant cette valeur par cycle de décharge et par molécule d'autre part.[236–240] Cette approche vise à évaluer l'énergie dissipée et transmise spécifiquement aux molécules de précurseur afin de comparer les valeurs obtenues avec celles des énergies de liaison des molécules. Cependant, il est important de mentionner que la différence d'énergie observée à l'introduction d'un précurseur n'est en réalité pas uniquement transmise au précurseur. En effet, comme vu dans les chapitres 3 et 4, les mécanismes impliquant le gaz vecteur (*i.e.* l'argon) se trouvent eux aussi modifiés par la présence d'un précurseur dans la décharge, ce qui implique qu'une partie de cette énergie peut avoir été transmise à des espèces d'argon (donc E_m surestimée) ou inversement, que l'énergie destinée au précurseur peut avoir été sous-estimée si moins d'énergie est dédiée à la création d'espèces d'argon. Malgré tout, les auteurs semblent obtenir de bonnes corrélations entre le large éventail de monomères et de concentrations évalués.

Ainsi, Nisol *et al.* étudient l'évolution de l'énergie transférée par molécule E_m en fonction de la concentration en lactate d'éthyle (E_m plus élevée aux faibles concentrations). Dans le cas des esters, et en particulier du lactate d'éthyle, ils observent trois comportements : un

pour les régions pauvres en monomère, un de transition et un pour les régions riches en monomère. Dans le cas des régions pauvres, l'énergie transférée par molécule augmente jusqu'à une valeur maximale ($E_m = 83 \text{ eV/molécules}$ pour le lactate d'éthyle) à laquelle la fragmentation des molécules est complète et où la totalité des liaisons covalentes sont censées être brisées. Un dépôt dans ces conditions conduit à un polymère plasma très réticulé sans rétention des fonctions chimiques, qui ne se dégrade pas en milieux aqueux. Cependant, en utilisant des débits de monomère plus élevés, et donc une énergie par molécule plus faible, Nisol *et al.* ont montré qu'il était possible d'accélérer la dégradation du dépôt en milieu aqueux grâce à une meilleure rétention de la molécule. En ayant un flux de monomère de 5 ou 5,5 centimètres cubes par minute (sccm), ce qui correspond à une énergie E_m de 23 eV/molécules d'après eux, la dégradation observée semble en effet progressive sur 48 h (ce qui est trop rapide pour l'application visée dans cette thèse).

Dans leurs travaux, Nisol *et al.* comparent également leurs différents dépôts avec la couche EL-Ar PP 2 de l'article présenté dans le chapitre 2 de la présente thèse. D'après les spectres infrarouge, ils estiment l'énergie transférée dans ce cas précis à 59 eV par molécule. Après une analyse détaillée de leur série d'articles, un comparatif des valeurs d'énergie électrique dissipée dans la décharge par cycle E_g calculées avec l'équation (9) et des densités énergétiques correspondantes est présenté dans le Tableau 6 - 1.[236–241]

$$E_g(J) = \frac{P_w(W.cm^{-2}) * S(cm^2)}{f(Hz)} \quad (9)$$

Malheureusement, le calcul de l'énergie moyenne par molécule E_m n'a pas pu être réalisé par extrapolation pour toutes les autres conditions étant données les valeurs de fréquence toutes différentes de celle utilisée pour le dépôt EL-Ar PP 2 (25 kHz) dans le chapitre 2. En effet, pour pouvoir déterminer E_m , il est nécessaire de connaître la valeur de l'énergie électrique dissipée E_g à la même tension dans l'argon pur. Or Nisol *et al.* ont démontré dans [237] une large variation de l' E_g en fonction de la fréquence en dessous d'une valeur limite de concentration qui dépend elle-même de la fréquence. Cela porte à penser que l'extrapolation faite par Nisol *et al.* dans [191] à partir d'énergies calculées à 20 kHz pour calculer la valeur de E_m associée à EL-Ar PP 2 n'a pas véritablement lieu d'être, en particulier car la valeur estimée (59 eV) se trouve proche de leur zone limite de concentration calculable.

Ceci étant dit, en comparant les valeurs de densité énergétique divisées par la proportion de lactate d'éthyle dans l'argon, il reste possible de comparer les décharges présentées dans

le Tableau 6 - 1 entre elles. Ainsi, il devient évident que l'énergie disponible pour le précurseur dans la décharge donnant lieu au dépôt EL-Ar PP 2 est bien plus élevée que toutes les autres, ce qui explique la plus forte fragmentation du précurseur observée dans l'analyse infrarouge du dépôt. À l'autre extrémité, les valeurs obtenues pour les dépôts effectués à 350 et 450 ppm (chapitre 3) sont supérieures à celles obtenues pour les PP-EL D et E de Nisol *et al.*[191] Connaissant l'aspect visqueux déjà présent pour les dépôts de lactate d'éthyle faits à 350 et 450 ppm, il paraît délicat d'obtenir un dépôt non visqueux et résistant au débit sanguin à des énergies encore plus faibles pour le précurseur.

Tableau 6 - 1. Comparaison énergétique des différentes décharges d'argon en présence de lactate d'éthyle étudiées dans les chapitres 2 à 4 de ce projet et par Nisol *et al.*[191]

Référence	Flux EL Proportion EL/Ar	Fréquence f	Volume de la décharge V	Énergie électrique dissipée E _g	Densité énergétique E _g /V	Énergie moyenne par molécule E _m [191]	$\frac{E_g/V}{EL/Ar}$
	sccm ppm						
[191] : PP-EL C	2 200	20	43.2	1438	33	42	0,17
[191] : PP-EL D	4 400	20	43.2	1345	31	27.5	0,08
[191] : PP-EL E	5,5 550	20	43.2	1286	30	23	0,05
Chap. 2 : EL-Ar PP 1	0,25 250	18	0.9	75	83	-	0,33
Chap. 2 : EL-Ar PP 2	0,25 250	25	0.9	90	100	59	0,40
Chap. 3 : 250 ppm	0,5 250	35	1.3	50	39	-	0,16
Chap. 3 : 350 ppm	0,7 350	35	1.3	50	39	-	0,11
Chap. 3 : 450 ppm	0,9 450	35	1.3	50	39	-	0,09
Chap. 4 : 10 kHz 50 %	0,5 250	10	1.3	43	33	-	0,13

Autre constat, le PP-EL C de Nisol *et al.* semble être presque équivalent au dépôt réalisé dans l'article constituant le chapitre 3 de cette thèse avec 250 ppm de lactate d'éthyle et 1 mm de gap entre les électrodes. De plus, le dépôt obtenu dans le chapitre 4 avec l'alimentation pulsée à 10 kHz et 50 % de rapport cyclique semble idéalement situé entre ces derniers et le groupe de dépôts visqueux. Ces dépôts faits avec 250 ppm de lactate d'éthyle en alimentation sinusoïdale ou pulsée ayant prétendument une meilleure rétention de la fonction ester que le

dépôt EL-Ar PP 1 du chapitre 2, il serait donc intéressant d'étudier leur dégradation sur du plus long terme pour voir si ces fonctions suffisent à entamer une dégradation plus rapide.

Finalement, combinés à l'étude de Nisol *et al.*, les travaux réalisés dans les chapitres 2, 3 et 4 de cette thèse soulèvent la question suivante : est-il réellement possible de balancer les propriétés du dépôt de lactate d'éthyle de façon à obtenir à la fois une adhérence en présence d'un flux sanguin et une bonne rétention du monomère, indispensable à la présence de fonctions hydrolysables et donc à la dégradation du dépôt ?

Les récents travaux de Hegemann *et al.* sur la possibilité de développer des gradients verticaux de propriétés au sein d'un même dépôt pourrait être une solution envisageable afin de réussir à combiner à la fois des propriétés d'interphase intéressantes entre le substrat et le dépôt et une dégradabilité de la partie supérieure du dépôt.[242] Dans leurs travaux, Hegemann *et al.* déposent des polymères plasma à partir d'un mélange $\text{CO}_2/\text{C}_2\text{H}_4$ en faisant varier la proportion du mélange et l'énergie apportée au plasma. Ils commencent par revêtir le substrat d'une couche hautement réticulée obtenue avec un faible ratio $\text{CO}_2/\text{C}_2\text{H}_4$ et une forte énergie appliquée afin de privilégier une base stable, mais peu fonctionnalisée. Ensuite, ils diminuent progressivement l'énergie appliquée tout en augmentant la proportion de CO_2 du mélange pour finalement obtenir en surface une couche très fonctionnalisée et beaucoup moins réticulée. Il devient ainsi possible d'obtenir un gradient d'hydrophobicité sur quelques nanomètres d'épaisseur au sein du dépôt, ce qui permettrait de limiter les effets de vieillissement observés pour des films d'épaisseur supérieure à 10 nm.

Ainsi, un système de gradient similaire pourrait être envisagé pour permettre d'exploiter les propriétés intéressantes des dépôts de lactate d'éthyle en combinant à la fois une bonne adhérence avec le substrat et une bonne rétention du monomère en surface.

II. Potentiel et limites

1. Du projet

Tel que discuté dans la section I de ce chapitre, l'un des objectifs de cette thèse était de déposer un polymère plasma biodégradable par décharge à barrière diélectrique. Dans ce cadre, le potentiel de dépôts réalisés à partir de lactate d'éthyle a été étudié en détails. Ce précurseur a montré qu'il permet d'obtenir des décharges de relativement faibles énergies menant à des dépôts reproductibles et très lisses. La composition chimique de ces dépôts, adaptable en jouant sur la puissance électrique utilisée pour alimenter la décharge, a exposé des variations sous forme de gradient en fonction du temps de résidence dans le plasma, phénomène dont on peut facilement s'abstenir en mettant en place un système de défilement. Globalement, le lactate d'éthyle a tout de même démontré un bon potentiel d'adaptabilité d'un point de vue de la dégradation, notamment en faisant varier le gaz vecteur et la puissance utilisés. Il a ainsi été possible de varier le temps de dégradation entre quelques secondes et plusieurs semaines. De plus, les produits de dégradation obtenus n'ont pas montré de signes évidents de cytotoxicité ce qui est indispensable lors de la mise au point d'applications biomédicales comme celle visée.

Ceci étant dit, l'adaptabilité disponible avec les paramètres variés ne semble pas encore optimale pour l'application vasculaire visée puisqu'un relargage sur plusieurs semaines est nécessaire. Or, le lactate d'éthyle n'étant pas une molécule polymérisable par voie chimique, le changement des mécanismes d'excitation envisagé avec l'utilisation d'une alimentation impulsionnelle n'a pas permis d'améliorer la rétention de la fonction ester comme espéré étant donné que le précurseur ne peut pas réagir autrement que par l'intermédiaire des espèces métastables durant le temps « off » de la décharge. L'injection d'autres monomères polymérisables chimiquement serait donc à envisager si l'on souhaite continuer dans la voie des décharges impulsionnelles.

L'utilisation d'autres précurseurs a d'ailleurs été envisagée. La problématique à laquelle l'expérimentateur se retrouve confronté est que la plupart des monomères ayant des structures chimiques proches de l'acide polylactique et comportant une double liaison polymérisable ont des pressions de vapeur saturante beaucoup trop faibles pour être vaporisés à la pression atmosphérique. Il est donc possible de les envoyer au travers d'un atomiseur, mais seule une faible partie du monomère se retrouverait vaporisée sous forme

gazeuse, tandis que la majorité resterait piégée sous forme liquide dans la ligne de gaz, ce qui implique des pertes importantes sur les parois avant même l'arrivée du précurseur dans la décharge. Cela signifie aussi que les mécanismes de décharge sont complètement différents et beaucoup moins contrôlés étant donné qu'il devient difficile de connaître la quantité de précurseur véritablement présente dans la décharge. Le lecteur aura compris que la reproductibilité de la synthèse des dépôts se retrouve largement compromise. Malgré tout, de plus en plus d'études sont réalisées en utilisant des monomères liquides dans la décharge, et les dépôts obtenus, bien que rarement lisses microscopiquement, peuvent avoir de bonnes propriétés, en particulier pour des applications impliquant des films biodégradables.[135,162,243]

Outre le dépôt d'une matrice dégradable, plusieurs études sont encore nécessaires pour évaluer le potentiel de l'utilisation de la DBD pour synthétiser un système vasculaire à libération locale et contrôlée de médicaments. D'une part, une étude de relargage du médicament est indispensable pour évaluer le potentiel du système en tant que tel. D'autre part, des tests cellulaires impliquant des cellules musculaires lisses permettraient d'estimer l'efficacité de ce système pour être utilisé pour limiter l'hyperplasie néointimale artérielle.

2. Des dépôts organiques par plasma à la pression atmosphérique

Les couches organiques déposées par plasma présentent de nombreux avantages parmi ceux-ci : la rapidité de dépôt, la synthèse sans solvant ou encore la possibilité de déposer de façon continue. La synthèse par plasma permet de plus d'obtenir des dépôts extrêmement réticulés qui peuvent être utilisés en couches barrières par exemple. Comme mentionné tout au long de ce manuscrit, l'intérêt des chimistes pour le plasma conduit à des études qui se tournent de plus en plus vers des conditions de dépôt plus douces permettant d'atteindre des polymérisations beaucoup mieux contrôlées. Ce potentiel ouvre ainsi encore plus largement l'éventail des possibilités d'applications du dépôt par plasma.

Malgré tout, certaines limites importantes restent encore à être franchies pour permettre une utilisation générale. Tout d'abord, un point fondamental pour utiliser ces dépôts est la tenue du dépôt. En effet, deux problèmes liés à l'adhésion se sont manifestés au cours de ces travaux : le premier a déjà été discuté dans la mise en contexte de ce chapitre et concerne l'apparence visqueuse des dépôts lorsqu'une concentration trop élevée de précurseur est

utilisée. Il s'agit davantage d'un problème de cohésion du dépôt. Le deuxième obstacle concerne l'adhésion des dépôts polymères-plasma avec certains substrats, notamment avec le verre qui selon le type utilisé peut avoir des propriétés de surface complètement différentes dues à la présence d'impuretés par exemple. À noter que ce phénomène n'a pas été observé en utilisant les prothèses en ePTFE comme substrat. Dans le cas du verre, après immersion en milieu aqueux, il est arrivé que certains dépôts se délaminent complètement ou partiellement. Cependant, il en résulte une difficulté certaine pour ajuster les paramètres pour avoir à la fois une rétention de la molécule et un dépôt avec une certaine cohésion interne qui résiste aux frottements, mais sans pour autant avoir une dureté tellement élevée que cela engendre une délamination du substrat. Pour pallier ce phénomène de délamination, différentes stratégies ont été élaborées pendant cette thèse. Tout d'abord, un nettoyage en profondeur du substrat a été mis en place en effectuant des lavages successivement à l'eau savonneuse, à l'eau déionisée (DI), à l'acétone, à l'éthanol sous ultrasons pendant 10 min, de nouveau à l'eau DI, dans un mélange piranha ($1/3 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4 + 2/3 \cdot \text{H}_2\text{O}_2$), puis rinçage à l'eau DI jusqu'à obtenir une conductivité de l'eau de rinçage presque nulle. Ensuite, en complément du lavage intensif, différents prétraitements ont été essayés : 1. avec un plasma d'Ar-NH₃, sans grand succès et 2. en déposant une sous-couche de chimie hybride entre le substrat et le dépôt. Pour cette dernière méthode, un organosilicié (l'hexaméthylidisiloxane ou HMDSO) a été déposé pour servir d'interphase sur quelques nanomètres d'épaisseur. Cette option fut définitivement celle qui fonctionna le mieux puisque les dépôts de lactate d'éthyle sur le verre après une sous-couche d'HMDSO ont bien tenu suite à un bain aqueux de plusieurs semaines sous agitation lorsque les dépôts étaient placés dans l'eau dans les quelques heures suivant leur traitement. En revanche, elle a tout de même montré ses limites, car des dépôts faits dans les mêmes conditions mais mis en milieu aqueux 1 mois après avoir été synthétisés ont montré quant à eux une délamination. Il en est donc ressorti que la stabilité des dépôts est étroitement liée à leur adhésion au substrat. Ce qui nous amène à la seconde limite majeure des dépôts organiques synthétisés par plasma.

Pendant la majorité des travaux de cette thèse, les dépôts par plasma ont été réalisés en France, tandis que la majorité de la caractérisation de surface et de la dégradation a été exécutée au Québec. Autrement dit, cette collaboration a impliqué une étude de vieillissement forcée s'étalant généralement sur quelques mois. Ainsi, réaliser ce projet entre deux pays a permis de mettre en évidence le rôle crucial de la stabilité des dépôts. En effet, de telles différences de propriétés amènent à supposer que lors du dépôt, des espèces radicalaires se retrouvent piégées au sein de la couche polymère. Avec le temps, ces espèces

se recombineraient lentement au sein de la couche, soit avec le dépôt soit avec de l'air ou de l'humidité pénétrant au travers, ce qui enlèverait les liaisons faibles faites avec le verre. Les conditions de stockage seraient donc un des paramètres clés pour assurer une meilleure stabilité.

3. Du réacteur cylindrique coplanaire

Pour l'application visée, l'utilisation d'un réacteur cylindrique est indispensable. Les réacteurs développés et présentés dans le chapitre 5 sont peu encombrants, faciles à fabriquer, et ce pour un prix très raisonnable puisqu'ils sont uniquement constitués d'une cellule de décharge à l'air libre. En revanche, il faut avoir conscience de quelques limites pour ce type de réacteur.

D'une part, bien que le diamètre soit adaptable, toute modification nécessite systématiquement de reconstruire une nouvelle cellule de décharge. De plus, étant donné l'importance de ne pas avoir d'air entre l'extérieur de la prothèse et le diélectrique en forme de tube pour ne pas initier de décharge à cet endroit, il peut s'avérer délicat d'introduire une prothèse flexible à l'intérieur. Utiliser un tube rigide de diamètre inférieur à la prothèse pour l'aider à glisser à l'intérieur semble être la solution la plus efficace pour pallier ce problème expérimental.

D'autre part, la plus grande limite d'un réacteur cylindrique basé sur des électrodes coplanaires est que le gaz vecteur passant à l'intérieur du tube doit absolument avoir une tension de claquage bien inférieure à l'air pour permettre de favoriser la décharge à l'intérieur du diélectrique et empêcher un claquage entre les électrodes par l'extérieur. L'utilisation d'argon ou d'hélium sera donc préférée à l'azote par exemple. Bien entendu, une bonne isolation des électrodes à l'extérieur peut largement aider à limiter les claquages extérieurs.

Enfin, un point positif est que d'un point de vue industriel, la forme de ce réacteur pourrait théoriquement permettre le traitement en défilement. Cependant, l'injection du précurseur pourrait être la partie la plus délicate à incorporer au sein d'une ligne de production puisqu'elle requiert d'avoir accès à l'intérieur du tuyau (ou de la prothèse dans le cas présent). Cela pourrait par exemple nécessiter de couper le tuyau à la taille requise avant le dépôt.

4. D'un système à libération contrôlée de médicaments local vasculaire

En considérant l'application visée, à savoir limiter le phénomène d'hyperplasie néointimale artérielle dans les prothèses vasculaires de petits diamètres, la stratégie d'intégrer un système à libération contrôlée de médicaments sur la prothèse présente l'énorme avantage de traiter localement le problème d'hyperplasie conduisant à l'obstruction de la prothèse. De cette façon, le médicament n'a plus besoin de traverser l'ensemble des barrières gastro-intestinales (acidité de l'estomac, métabolisation importante due au premier passage dans l'intestin puis dans le foie...) avant d'atteindre la circulation sanguine comme c'est le cas lors d'une administration entérale d'un médicament. De plus, cela permet d'éviter toute procédure supplémentaire au patient, que ce soit par traitement médicamenteux ou une seconde chirurgie dans le cas d'une hyperplasie trop sévère.

Malgré tout, d'un point de vue pratique, ce type de système peut être difficile à réaliser concrètement pour différentes raisons. La principale est que si l'on considère la concentration en principe actif à maintenir dans l'ensemble de l'organisme humain (soit dans un volume de distribution apparent de 6,5 L), la quantité de principe actif à charger dans le système est bien trop élevée pour pouvoir être placée dans une couche mince de quelques centaines de nanomètres d'épaisseur. En effet, en prenant en compte :

1. un relargage d'imatinib sur 18 semaines à une concentration de $4 \mu\text{mol.L}^{-1}$ dans 5 L de sang,
2. le temps de demi-vie de 18 h du principe actif et
3. le fait que 95 % des molécules de médicament relarguées se retrouveront complexées et métabolisées par des protéines du sang telles que l'albumine sans pouvoir être utilisées, et ce à chaque cycle d'environ 25 jours,

il faudrait en théorie charger le système avec une masse totale de principe actif hallucinante de presque 2 g. En considérant que la partie de principe actif complexée avec les protéines peut être ajoutée par un traitement complémentaire par voie orale ou parentérale une fois par mois, cela réduit cette masse à 0,8 g, ce qui reste bien supérieur à ce qui pourrait être placé dans des couches minces de quelques dizaines de mg.

Ceci étant dit, ces calculs correspondent bien entendu au cas extrême où le système à libération contrôlée sert finalement seulement de réservoir à médicaments comme si celui-ci était injecté par intraveineuse. En réalité, l'avantage d'avoir un système local est que le médicament est censé être disponible à l'endroit où il est nécessaire. En effectuant le même calcul en considérant le volume sanguin localement disponible dans la prothèse, des masses de 1,5 mg et de 0,7 mg sont obtenues en considérant ou non la complexation des protéines respectivement. L'ordre de grandeur de ces dernières valeurs paraît ainsi plus réaliste dans la conception d'un tel système à libération contrôlée de médicaments.

En faveur de ce raisonnement, des études faites par Masaki *et al.* ont montré que l'efficacité d'un système à libération contrôlée de médicaments local ne dépend pas nécessairement de la concentration globale dans le sang.[34] En effet, dans leurs travaux, les concentrations en paclitaxel recueillies dans le plasma sanguin sont rapportées comme étant sous la limite de détection du test, autrement dit inférieures 10 ng/mL. Comme mentionné dans le chapitre 1, ces concentrations ont pourtant malgré tout démontré une efficacité pour inhiber l'hyperplasie néointimale artérielle. Ce résultat démontre l'efficacité d'un système à libération contrôlée local par rapport à une prise orale ou intraveineuse, qui nécessite des concentrations bien plus élevées dans le sang. Avantage non négligeable, il est ainsi possible de largement diminuer le risque d'effets secondaires chez le patient.

D'autre part, des travaux réalisés par Hwang *et al.* sur les stents à libération de médicaments ont montré que les forces de transport physiologique de certains médicaments pouvaient permettre une distribution plus concentrée du principe actif au niveau des parois des vaisseaux.[244] D'après leur étude, un véritable gradient de concentration directement lié aux forces de diffusion est observé à l'intérieur de la paroi du vaisseau et pourrait être davantage lié à l'efficacité du médicament que ses propriétés biologiques elles-mêmes. Les principes actifs hydrophiles (ex. : héparine ou imatinib) pénètrent très peu dans la paroi tandis que les principes actifs hydrophobes (ex. : paclitaxel) pénètrent largement en profondeur dans la paroi. Dans le cas d'une application sur des prothèses vasculaires synthétiques, la pénétration en profondeur dans la paroi du vaisseau natif obtenue avec l'utilisation d'un principe actif hydrophobe ne paraît pas très appropriée, voire dangereuse pour le vaisseau « en bonne santé ». En effet, l'idée de ce système n'est pas d'empêcher la prolifération des cellules musculaires lisses situées dans la media de l'artère native, mais bien de viser uniquement les cellules envahissant la paroi interne. C'est pourquoi malgré une perte significative évidente du principe actif dans la circulation sanguine et une plus grande

difficulté à franchir la paroi cellulaire lipidique des cellules hyperplasiques, les principes actifs hydrophiles ont tout de même l'avantage d'être plus sûrs pour les vaisseaux environnants grâce à leur barrière de cellules endothéliales.

Un autre point à aborder dans cette section est l'importance des produits de dégradation du système. En effet, l'utilisation d'un système à libération contrôlée de médicaments implique toujours des risques d'un point de vue de la taille des morceaux de dégradation et dans le cas d'une couche surfacique, de délamination. Cette dernière est d'autant plus dangereuse qu'elle peut mener, en plus de la formation de caillots, à une toxicité suite à un surdosage du médicament. Ceci nous ramène à l'importance de l'adhésion discutée en II.2 de ce chapitre.

III. Conclusions et perspectives

Depuis maintenant plus de 60 ans, le manque de biocompatibilité des prothèses vasculaires de petits diamètres est au cœur des problématiques en chirurgie vasculaire. Cette quête pour un matériau non pas idéal, mais simplement acceptable cliniquement, a fait l'objet de nombreuses recherches multidisciplinaires allant du simple polymère à l'ingénierie tissulaire en passant par tous les intermédiaires imaginables. Parmi les différentes approches envisagées, l'une vise à limiter le phénomène d'hyperplasie néointimale artérielle directement à la source, en utilisant un système à libération contrôlée de médicaments. Dans ce contexte, ce projet de recherche a été entrepris dans le but de développer un procédé de dépôt d'un système à libération contrôlée de médicaments à l'intérieur de prothèses vasculaires.

Finalement, suite à l'étude approfondie de domaines d'expertises très variées et à des études expérimentales complémentaires réalisées grâce aux expertises complémentaires du LIS, en caractérisation des biomatériaux, et du LAPLACE, en caractérisation du plasma et des dépôts associés, j'ai pu apporter ma contribution aux différentes communautés scientifiques sur les points suivants :

1. Déposer du lactate d'éthyle pour la première fois par plasma à la pression atmosphérique ;
2. Démontrer le potentiel des dépôts de lactate d'éthyle faits par décharge à barrière diélectrique pour des applications biomédicales en évaluant à la fois les propriétés physicochimiques et la réponse biologique des couches minces ;
3. Évaluer pour la première fois l'influence d'un précurseur sur la température électronique et la densité en nombre d'espèces métastables d'argon d'une décharge à barrière diélectrique d'argon ;
4. Établir l'évolution temporelle de la température électronique et de la densité en nombre d'espèces métastables d'argon dans une décharge impulsionnelle ;
5. Développer un procédé de dépôt sur des prothèses vasculaires microporeuses en PTFE dans un réacteur cylindrique à l'air en utilisant l'argon comme gaz vecteur.

À présent, plusieurs défis restent encore à relever. D'une part d'un point de vue applicatif, le premier sera d'optimiser le procédé de co-injection du principe actif afin d'étudier le

relargage du médicament et son influence sur des cellules endothéliales et musculaires lisses en co-culture. Un autre point fondamental comme mentionné dans la discussion sera d'étudier la stabilité des dépôts dans le temps, notamment d'un point de vue de l'adhésion, sous différentes atmosphères afin de trouver une technique de stockage appropriée. D'autre part, d'un point de vue plus théorique, il pourrait être intéressant de relier ce dernier point à une analyse de la recombinaison des radicaux au sein du dépôt, en utilisant par exemple la spectroscopie par résonance paramagnétique électronique. De plus, corrélérer l'étude décharge/dépôt faite avec le lactate d'éthyle en utilisant une alimentation impulsionnelle avec une étude similaire dans le cas d'un précurseur polymérisable pourrait apporter beaucoup sur la compréhension des mécanismes de polymérisation douce de façon générale.

RÉFÉRENCES

- [1] World Health Organization 2017 WHO | Noncommunicable diseases
- [2] World Health Organization 2017 WHO | Cardiovascular diseases (CVDs)
- [3] Lusis A J 2000 Atherosclerosis *Nature* **407** 233–41
- [4] Marieb E N and Lachaine R 2005 *Anatomie et physiologie humaines* (Éd. du Renouveau pédagogique)
- [5] Schiele F 2008 Athérome : anatomie pathologique, épidémiologie et facteurs de risque, prévention.
- [6] Koulikoff F 2012 Athérosclérose - Coupe schématique d’une artère saine et d’une artère athéroscléreuse *Inserm*
- [7] Schoukroun G 2013 *Mon Cardiologue - Votre Santé Est Entre Vos Mains* (Clément)
- [8] Esses G 2017 Arterial Disease *Vasc. Cent. Mob.*
- [9] Moore W S 2012 *Vascular and Endovascular Surgery: A Comprehensive Review* (Elsevier Health Sciences)
- [10] Meddahi-Pellé A, Bataille I, Subra P and Letourneur D 2004 Biomatériaux vasculaires : du génie biologique et médical au génie tissulaire *Médecine/Sciences* **20** 679–84
- [11] Kaplan M S, Mirahmadt K S, Winer R L, Gorman J T, Dabirvaziri N and Rosen S M 1976 Comparison of “PTFE” and Bovine Grafts for Blood Access in Dialysis Patients. *ASAIO J.* **22** 388–92
- [12] Butler III H G, Baker Jr L D and Johnson J M 1977 Vascular access for chronic hemodialysis: Polytetrafluoroethylene (PTFE) versus bovine heterograft *Am. J. Surg.* **134** 791–3
- [13] Julia P, Jebara V A, Desgranges P, Dervanian P, Uva M D S, Acar C and Fabiani J-N 1991 Management of Infected Vascular Prostheses *Tex. Heart Inst. J.* **18** 293–5
- [14] Lanza R, Langer R and Vacanti J P 2000 *Principles of Tissue Engineering* (Academic Press)
- [15] Dumitriu S 2001 *Polymeric Biomaterials, Revised and Expanded* (CRC Press)
- [16] Roger V L, Go A S, Lloyd-Jones D M and colleagues 2011 Heart Disease and Stroke Statistics—2011 Update A Report From the American Heart Association *Circulation* **123** 18–209
- [17] Goëau-Brissonnière O, Javerliat I and Coggia M 2011 Advances in Vascular Grafts for Thoraco-Abdominal Aortic Open Surgery *Thoraco-Abdominal Aorta* ed R Chiesa, G Melissano and A Zangrillo (Springer Milan) pp 659–71

- [18] Pallua N and Suschek C V 2010 *Tissue Engineering: From Lab to Clinic* (Springer Science & Business Media)
- [19] Zilla P, Bezuidenhout D and Human P 2007 Prosthetic vascular grafts: Wrong models, wrong questions and no healing *Biomaterials* **28** 5009–27
- [20] Baek I, Bai C Z, Hwang J, Park J, Park J-S and Kim D J 2012 Suppression of neointimal hyperplasia by sirolimus-eluting expanded polytetrafluoroethylene (ePTFE) haemodialysis grafts in comparison with paclitaxel-coated grafts *Nephrol. Dial. Transplant.* **27** 1997–2004
- [21] Clowes A, Reidy M and Clowes M 1983 Kinetics of cellular proliferation after arterial injury. I. Smooth muscle growth in the absence of endothelium. *Lab. Investig. J. Tech. Methods Pathol.* **49** 327–33
- [22] Schwartz R S, Chu A, Edwards W D, Srivatsa S S, Simari R D, Isner J M and Holmes Jr. D R 1996 A proliferation analysis of arterial neointimal hyperplasia: lessons for antiproliferative restenosis therapies *Int. J. Cardiol.* **53** 71–80
- [23] Liu T, Liu S, Zhang K, Chen J and Huang N 2014 Endothelialization of implanted cardiovascular biomaterial surfaces: The development from in vitro to in vivo *J. Biomed. Mater. Res. A* **102** 3754–72
- [24] Kipshidze N, Nikolaychik V, Muckerheidi M, Keelan M H, Chekanov V, Maternowski M, Chawla P, Hernandez I, Iyer S, Dangas G, Sahota H, Leon M B, Roubin G and Moses J W 2001 Effect of Short Pulsed Nonablative Infrared Laser Irradiation on Vascular Cells In Vitro and Neointimal Hyperplasia in a Rabbit Balloon Injury Model *Circulation* **104** 1850–5
- [25] Waksman R, Robinson K A, Crocker I R, Gravanis M B, Cipolla G D and King S B 1995 Endovascular Low-Dose Irradiation Inhibits Neointima Formation After Coronary Artery Balloon Injury in Swine A Possible Role for Radiation Therapy in Restenosis Prevention *Circulation* **91** 1533–9
- [26] Verin V, Popowski Y, Urban P, Belenger J, Redard M, Costa M, Widmer M-C, Rouzaud M, Nouet P, Grob E, Schwager M, Kurtz J M and Rutishauser W 1995 Intra-arterial Beta Irradiation Prevents Neointimal Hyperplasia in a Hypercholesterolemic Rabbit Restenosis Model *Circulation* **92** 2284–90
- [27] Raizner A E, Oesterle S N, Waksman R, Serruys P W, Colombo A, Lim Y-L, Yeung A C, Giessen W J van der, Vandertie L, Chiu J K, White L R, Fitzgerald P J, Kaluza G L and Ali N M 2000 Inhibition of Restenosis With β -Emitting Radiotherapy Report of the Proliferation Reduction With Vascular Energy Trial (PREVENT) *Circulation* **102** 951–8
- [28] Huang S-L, Kee P H, Kim H, Moody M R, Chrzanowski S M, MacDonald R C and McPherson D D 2009 Nitric Oxide-Loaded Echogenic Liposomes for Nitric Oxide Delivery and Inhibition of Intimal Hyperplasia *J. Am. Coll. Cardiol.* **54** 652–9
- [29] Hehrlein C, Gollan C, Dönges K, Metz J, Riessen R, Fehsenfeld P, Hodenberg E von and Kübler W 1995 Low-Dose Radioactive Endovascular Stents Prevent Smooth Muscle Cell Proliferation and Neointimal Hyperplasia in Rabbits *Circulation* **92** 1570–5

- [30] Yang H-M, Kim H-S, Park K-W, You H-J, Jeon S-I, Youn S-W, Kim S-H, Oh B-H, Lee M-M, Park Y-B and Walsh K 2004 Celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, reduces neointimal hyperplasia through inhibition of Akt signaling *Circulation* **110** 301–8
- [31] Sanders W G, Hogrebe P C, Grainger D W, Cheung A K and Terry C M 2012 A biodegradable perivascular wrap for controlled, local and directed drug delivery *J. Control. Release Off. J. Control. Release Soc.* **161** 81–9
- [32] Baek I, Bai C Z, Hwang J, Nam H Y, Park J-S and Kim D J 2012 Paclitaxel coating of the luminal surface of hemodialysis grafts with effective suppression of neointimal hyperplasia *J. Vasc. Surg.* **55** 806–14
- [33] Axel D I, Kunert W, Göggelmann C, Oberhoff M, Herdeg C, Küttner A, Wild D H, Brehm B R, Riessen R, Köveker G and Karsch K R 1997 Paclitaxel Inhibits Arterial Smooth Muscle Cell Proliferation and Migration In Vitro and In Vivo Using Local Drug Delivery *Circulation* **96** 636–45
- [34] Masaki T, Rathi R, Zentner G, Leyboldt J K, Mohammad S F, Burns G L, Li L, Zhuplatov S, Chirananthavat T, Kim S-J, Kern S, Holman J, Kim S W and Cheung A K 2004 Inhibition of neointimal hyperplasia in vascular grafts by sustained perivascular delivery of paclitaxel *Kidney Int.* **66** 2061–9
- [35] Kohler T R, Toleikis P M, Gravett D M and Avelar R L 2007 Inhibition of neointimal hyperplasia in a sheep model of dialysis access failure with the bioabsorbable Vascular Wrap paclitaxel-eluting mesh *J. Vasc. Surg.* **45** 1029–38
- [36] Repanas A, Bader A, Klett A, Ngezahayo A and Glasmacher B 2016 The effect of dipyridamole embedded in a drug delivery system made by electrospun nanofibers on aortic endothelial cells *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* **35** 343–52
- [37] Singh J P, Rothfuss K J, Wiernicki T R, Lacefield W B, Kurtz L, Brown R F, Brune K A, Bailey D and Dubé G P 1994 Dipyridamole directly inhibits vascular smooth muscle cell proliferation in vitro and in vivo: Implications in the treatment of restenosis after angioplasty *J. Am. Coll. Cardiol.* **23** 665–71
- [38] Himmelfarb J and Couper L 1997 Dipyridamole inhibits PDGF- and bFGF-induced vascular smooth muscle cell proliferation *Kidney Int.* **52** 1671–7
- [39] Kuji T, Masaki T, Goteti K, Li L, Zhuplatov S, Terry C M, Zhu W, Leyboldt J K, Rathi R, Blumenthal D K, Kern S E and Cheung A K 2006 Efficacy of local dipyridamole therapy in a porcine model of arteriovenous graft stenosis *Kidney Int.* **69** 2179–85
- [40] Dixon B S, Beck G J, Vazquez M A, Greenberg A, Delmez J A, Allon M, Dember L M, Himmelfarb J, Gassman J J, Greene T, Radeva M K, Davidson I J, Ikizler T A, Braden G L, Fenves A Z, Kaufman J S, Cotton J R, Martin K J, McNeil J W, Rahman A, Lawson J H, Whiting J F, Hu B, Meyers C M, Kusek J W and Feldman H I 2009 Effect of Dipyridamole plus Aspirin on Hemodialysis Graft Patency *N. Engl. J. Med.* **360** 2191–201

- [41] Lindner V, Olson N E, Clowes A W and Reidy M A 1992 Inhibition of smooth muscle cell proliferation in injured rat arteries. Interaction of heparin with basic fibroblast growth factor. *J. Clin. Invest.* **90** 2044–9
- [42] Chen C, Hanson S R and Lumsden A B 1995 Boundary layer infusion of heparin prevents thrombosis and reduces neointimal hyperplasia in venous polytetrafluoroethylene grafts without systemic anticoagulation *J. Vasc. Surg.* **22** 237–47
- [43] Vallières K, Petitclerc É and Laroche G 2009 On the ability of imatinib mesylate to inhibit smooth muscle cell proliferation without delaying endothelialization: An in vitro study *Vascul. Pharmacol.* **51** 50–6
- [44] Sevim K Z, Silistreli O, Gorgu M, Sevim O and Ergur B 2012 Short-term vasculoprotective effects of imatinib mesylate on intimal hyperplasia of arterial anastomosis: An experimental study using a rabbit model *Can. J. Plast. Surg.* **20** 223–8
- [45] Naito Y, Shinoka T, Duncan D, Hibino N, Solomon D, Cleary M, Rathore A, Fein C, Church S and Breuer C 2011 Vascular tissue engineering: Towards the next generation vascular grafts *Adv. Drug Deliv. Rev.* **63** 312–23
- [46] Teebken O E and Haverich A 2002 Tissue Engineering of Small Diameter Vascular Grafts *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* **23** 475–85
- [47] Catto V, Farè S, Freddi G and Tanzi M C 2014 Vascular Tissue Engineering: Recent Advances in Small Diameter Blood Vessel Regeneration, Vascular Tissue Engineering: Recent Advances in Small Diameter Blood Vessel Regeneration *Int. Sch. Res. Not.* **2014** 1–27
- [48] Loy C, Meghezi S, Lévesque L, Pezzoli D, Kumra H, Reinhardt D, Kizhakkedathu J N and Mantovani D 2016 A planar model of the vessel wall from cellularized-collagen scaffolds: focus on cell–matrix interactions in mono-, bi- and tri-culture models *Biomater. Sci.* **5** 153–62
- [49] Cicha I, Singh R, Garlich C D and Alexiou C 2016 Nano-biomaterials for cardiovascular applications: Clinical perspective *J. Controlled Release* **229** 23–36
- [50] Kuwabara F, Narita Y, Yamawaki-Ogata A, Satake M, Kaneko H, Oshima H, Usui A and Ueda Y 2012 Long-term results of tissue-engineered small-caliber vascular grafts in a rat carotid arterial replacement model *J. Artif. Organs* **15** 399–405
- [51] Herring M, Gardner A and Glover J 1978 A single-staged technique for seeding vascular grafts with autogenous endothelium *Surgery* **84** 498–504
- [52] Heyligers J M M, Arts C H P, Verhagen H J M, de Groot P G and Moll F L 2005 Improving Small-Diameter Vascular Grafts: From the Application of an Endothelial Cell Lining to the Construction of a Tissue-Engineered Blood Vessel *Ann. Vasc. Surg.* **19** 448–56
- [53] Sabbatier G, Larrañaga A, Guay-Bégin A-A, Fernandez J, Diéval F, Durand B, Sarasua J-R and Laroche G 2015 Design, Degradation Mechanism and Long-Term Cytotoxicity of Poly(l-lactide) and Poly(Lactide-co-ε-Caprolactone) Terpolymer Film and Air-Spun Nanofiber Scaffold *Macromol. Biosci.* **15** 1392–410

- [54] Gauvreau V and Laroche G 2005 Micropattern printing of adhesion, spreading, and migration peptides on poly(tetrafluoroethylene) films to promote endothelialization *Bioconj. Chem.* **16** 1088–97
- [55] Hubbell J A, Massia S P, Desai N P and Drumheller P D 1991 Endothelial Cell-Selective Materials for Tissue Engineering in the Vascular Graft Via a New Receptor *Nat. Biotechnol.* **9** 568–72
- [56] Wissink M J B, Beernink R, Poot A A, Engbers G H M, Beugeling T, van Aken W G and Feijen J 2000 Improved endothelialization of vascular grafts by local release of growth factor from heparinized collagen matrices *J. Controlled Release* **64** 103–14
- [57] Crombez M, Chevallier P, -Gaudreault R C, Petitclerc E, Mantovani D and Laroche G 2005 Improving arterial prosthesis neo-endothelialization: Application of a proactive VEGF construct onto PTFE surfaces *Biomaterials* **26** 7402–9
- [58] Hoesli C A, Garnier A, Juneau P-M, Chevallier P, Duchesne C and Laroche G 2014 A fluorophore-tagged RGD peptide to control endothelial cell adhesion to micropatterned surfaces *Biomaterials* **35** 879–90
- [59] Hoffman H, Schankereli K and Chvapil M 1993 Drug delivery collagen-impregnated synthetic vascular graft
- [60] Hillery A M, Lloyd A W and Swarbrick J 2001 *Drug delivery and targeting for pharmacists and pharmaceutical scientists* (London: Taylor & Francis)
- [61] Chaubet F 2014 Les systèmes de libération contrôlée de principes actifs
- [62] Saltzman W M 2001 *Drug Delivery: Engineering Principles for Drug Therapy* (Oxford University Press)
- [63] Siepmann J, Siegel R A and Rathbone M J 2011 *Fundamentals and Applications of Controlled Release Drug Delivery* (Springer Science & Business Media)
- [64] Azevedo H S and Reis R L 2005 Understanding the Enzymatic Degradation of Biodegradable Polymers and Strategies to Control Their Degradation Rate *Biodegradable Systems in Tissue Engineering and Regenerative Medicine* (CRC Press) pp 177–202
- [65] Rao K 2011 Differences between zero and first order kinetics
- [66] Reinhard C S, Radomsky M L, Saltzman W M, Hilton J and Brem H 1991 Polymeric controlled release of dexamethasone in normal rat brain *J. Controlled Release* **16** 331–9
- [67] Buscemi P J, Stejskal E A, Donald F P I and Wang L 1995 Biodegradable drug delivery vascular stent
- [68] Blanchemain N, Haulon S, Martel B, Traisnel M, Morcellet M and Hildebrand H F 2005 Vascular PET Prostheses Surface Modification with Cyclodextrin Coating: Development of a New Drug Delivery System *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* **29** 628–32

- [69] Kraitzer A and Zilberman M 2012 Controlled Release of Antiproliferative Drugs From Polymeric Systems for Stent Applications and Local Cancer Treatment *Adv. Eng. Mater.* **14** B294–310
- [70] Kraitzer A, Alperstein D, Kloog Y and Zilberman M 2013 Mechanisms of antiproliferative drug release from bioresorbable porous structures *J. Biomed. Mater. Res. A* **101A** 1302–10
- [71] Meichsner J, Schmidt M, Schneider R and Wagner H-E 2012 *Nonthermal Plasma Chemistry and Physics* (CRC Press)
- [72] Keidar M and Beilis I 2013 *Plasma Engineering: Applications from Aerospace to Bio and Nanotechnology* (Academic Press)
- [73] Seimandi P 2010 *Modélisation mathématique et numérique de décharges plasma froides* Mathématiques Appliquées (Université de Toulouse, Université Toulouse III - Paul Sabatier)
- [74] Naudé N 2005 *Etude électrique de la physique d'une décharge de Townsend à la pression atmosphérique et de son interaction avec un générateur: modèle et expérience* Thèse de doctorat (Toulouse, France: Université Paul Sabatier)
- [75] Raimbault J-L 2010 Introduction à la Physique des Plasmas - cours M1
- [76] Wagner H-E, Brandenburg R, Kozlov K V, Sonnenfeld A, Michel P and Behnke J F 2003 The barrier discharge: basic properties and applications to surface treatment *Vacuum* **71** 417–36
- [77] Becker K H, Kogelschatz U, Schoenbach K H and Barker R J 2004 *Non-Equilibrium Air Plasmas at Atmospheric Pressure* (CRC Press)
- [78] Fridman A and Kennedy L A 2004 *Plasma Physics and Engineering* (CRC Press)
- [79] Wolf R A 2012 *Atmospheric Pressure Plasma for Surface Modification* (John Wiley & Sons)
- [80] 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 Process. Polym.* **9** 1041–73
- [81] Tendero C, Tixier C, Tristant P, Desmason J and Leprince P 2006 Atmospheric pressure plasmas: A review *Spectrochim. Acta Part B At. Spectrosc.* **61** 2–30
- [82] Laughton M A and Warne D F 2002 *Electrical Engineer's Reference Book* (Newnes)
- [83] Schoenbach K H, Verhappen R, Tessnow T, Peterkin F E and Byszewski W W 1996 Microhollow cathode discharges *Appl. Phys. Lett.* **68** 13–5
- [84] Kogelschatz U 2003 Dielectric-Barrier Discharges: Their History, Discharge Physics, and Industrial Applications *Plasma Chem. Plasma Process.* **23** 1–46
- [85] Meek J. M and Craggs J. D 1953 *Electrical Breakdown Of Gases* (Oxford At The Clarendon Press)

- [86] Sublet A 2007 *Caractérisation de décharges à barrières diélectriques atmosphériques et sub-atmosphériques et application à la déposition de couches d'oxyde de silicium* (Lausanne, Suisse: EPFL)
- [87] Kao K C 2004 *Dielectric Phenomena in Solids* (Academic Press)
- [88] Raizer Y P 1997 *Gas discharge physics* (Berlin: Springer)
- [89] Massines F, Gherardi N, Naudé N and Ségur P 2009 Recent advances in the understanding of homogeneous dielectric barrier discharges *Eur. Phys. J. Appl. Phys.* **47** 22805
- [90] Bazinette R, Subileau R, Paillol J and Massines F 2014 Identification of the different diffuse dielectric barrier discharges obtained between 50kHz to 9MHz in Ar/NH₃ at atmospheric pressure *Plasma Sources Sci. Technol.* **23** 1–9
- [91] Massines F, Gherardi N, Naudé N and Ségur P 2005 Glow and Townsend dielectric barrier discharge in various atmosphere *Plasma Phys. Control. Fusion* **47** 577–88
- [92] Bruggeman P and Brandenburg R 2013 Atmospheric pressure discharge filaments and microplasmas: physics, chemistry and diagnostics *J. Phys. Appl. Phys.* **46** 464001
- [93] Radu I, Bartnikas R and Wertheimer M R 2003 Frequency and voltage dependence of glow and pseudoglow discharges in helium under atmospheric pressure *IEEE Trans. Plasma Sci.* **31** 1363–78
- [94] Coburn J W and Chen M 1980 Optical emission spectroscopy of reactive plasmas: A method for correlating emission intensities to reactive particle density *J. Appl. Phys.* **51** 3134–6
- [95] Henrion G 2016 *Spectroscopie d'émission optique : de la théorie à la pratique* (Institut Jean Lamour, Université de Lorraine, Nancy: CNRS)
- [96] Gangwar R K, Levasseur O, Naudé N, Gherardi N, Massines F, Margot J and Stafford L 2016 Determination of the electron temperature in plane-to-plane He dielectric barrier discharges at atmospheric pressure *Plasma Sources Sci. Technol.* **25** 1–9
- [97] Kramida A, Ralchenko Y, Reader J and NIST ASD Team 2016 NIST Atomic Spectra Database *Natl. Institute Stand. Technol.*
- [98] Bartschat K 1999 Electron-impact excitation from the $n=2$ level *Phys. Rev. A* **59** 2552–4
- [99] Boffard J B, Jung R O, Anderson L W and Lin C C 2006 Electron-Impact Excitation of Rare-Gas Atoms from the Ground Level and Metastable Levels *Advances in Atomic, Molecular, and Optical Physics* vol 54 (Academic Press) pp 319–421
- [100] Kunze H-J 2009 Diagnostic Applications *Introduction to Plasma Spectroscopy* Springer Series on Atomic, Optical, and Plasma Physics (Springer, Berlin, Heidelberg) pp 179–204
- [101] Cox T I, Deshmukh V G I, Hope D A O, Hydes A J, Braithwaite N S J and Benjamin N M P 1987 The use of Langmuir probes and optical emission spectroscopy to

- measure electron energy distribution functions in RF-generated argon plasmas *J. Phys. Appl. Phys.* **20** 820
- [102] Bogaerts A, Gijbels R and Vlcek J 1998 Collisional-radiative model for an argon glow discharge *J. Appl. Phys.* **84** 121–36
- [103] Donnelly V M 2004 Plasma electron temperatures and electron energy distributions measured by trace rare gases optical emission spectroscopy *J. Phys. Appl. Phys.* **37** R217
- [104] Zhu X-M and Pu Y-K 2008 Using OES to determine electron temperature and density in low-pressure nitrogen and argon plasmas *Plasma Sources Sci. Technol.* **17** 024002
- [105] Zhu X-M and Pu Y-K 2010 A simple collisional–radiative model for low-temperature argon discharges with pressure ranging from 1 Pa to atmospheric pressure: kinetics of Paschen 1s and 2p levels *J. Phys. Appl. Phys.* **43** 015204
- [106] Sretenovic G B, Krstic I B, Kovacevic V V, Obradovic B M and Kuraica M M 2012 Spectroscopic Study of Low-Frequency Helium DBD Plasma Jet *IEEE Trans. Plasma Sci.* **40** 2870–8
- [107] Penache C, Miclea M, Bräuning-Demian A, Hohn O, Schössler S, Jahnke T, Niemax K and Schmidt-Böcking H 2002 Characterization of a high-pressure microdischarge using diode laser atomic absorption spectroscopy *Plasma Sources Sci. Technol.* **11** 476
- [108] Laroche G, Vallade J, Bazinette R, van Nijnatten P, Hernandez E, Hernandez G and Massines F 2012 Fourier transform infrared absorption spectroscopy characterization of gaseous atmospheric pressure plasmas with 2 mm spatial resolution *Rev. Sci. Instrum.* **83** 103508
- [109] Schmidt J B, Roy S, Kulatilaka W D, Shkurenkov I, Adamovich I V, Lempert W R and Gord J R 2017 Femtosecond, two-photon-absorption, laser-induced-fluorescence (fs-TALIF) imaging of atomic hydrogen and oxygen in non-equilibrium plasmas *J. Phys. Appl. Phys.* **50** 015204
- [110] 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 Process. Polym.* **10** 999–1009
- [111] Štefečka M, Kando M, Černák M, Korzec D, Finantu-Dinu E G, Dinu G L and Engemann J 2003 Spatial distribution of surface treatment efficiency in coplanar barrier discharge operated with oxygen–nitrogen gas mixtures *Surf. Coat. Technol.* **174–175** 553–8
- [112] Kormunda M, Homola T, Matousek J, Kovacik D, Cernak M and Pavlik J 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** 547–53
- [113] Njatawidjaja E, Kodama M, Matsuzaki K, Yasuda K, Matsuda T and Kogoma M 2006 Hydrophilic modification of expanded polytetrafluoroethylene (ePTFE) by atmospheric pressure glow discharge (APG) treatment *Surf. Coat. Technol.* **201** 699–706

- [114] Babukutty Y, Prat R, Endo K, Kogoma M, Okazaki S and Kodama M 1999 Poly(vinyl chloride) Surface Modification Using Tetrafluoroethylene in Atmospheric Pressure Glow Discharge *Langmuir* **15** 7055–62
- [115] Prat R, Koh Y J, Babukutty Y, Kogoma M, Okazaki S and Kodama M 2000 Polymer deposition using atmospheric pressure plasma glow (APG) discharge *Polymer* **41** 7355–60
- [116] Kogelschatz U, Eliasson B and Egli W 1997 Dielectric-Barrier Discharges. Principle and Applications *J. Phys. IV* **07** 47–66
- [117] Gherardi N, Martin S and Massines F 2000 A new approach to SiO₂ deposit using a N₂-SiH₄-N₂O glow dielectric barrier-controlled discharge at atmospheric pressure *J. Phys. Appl. Phys.* **33** L104
- [118] Massines F, Gherardi N, Fornelli A and Martin S 2005 Atmospheric pressure plasma deposition of thin films by Townsend dielectric barrier discharge *Surf. Coat. Technol.* **200** 1855–61
- [119] Girard-Lauriault P-L, Desjardins P, Unger W E S, Lippitz A and Wertheimer M R 2008 Chemical Characterisation of Nitrogen-Rich Plasma-Polymer Films Deposited in Dielectric Barrier Discharges at Atmospheric Pressure *Plasma Process. Polym.* **5** 631–44
- [120] Sarra-Bournet C, Gherardi N, Turgeon S, Laroche G and Massines F 2009 Deposition of functional hydrogenated amorphous carbon-nitride film (a-CN:H) using C₂H₄/N₂ townsend dielectric barrier discharge *Eur. Phys. J. - Appl. Phys.* **47**
- [121] Da Ponte G, Sardella E, Fanelli F, d'Agostino R, Gristina R and Favia P 2012 Plasma Deposition of PEO-Like Coatings with Aerosol-Assisted Dielectric Barrier Discharges *Plasma Process. Polym.* **9** 1176–83
- [122] Fanelli F and Fracassi F 2014 Aerosol-Assisted Atmospheric Pressure Cold Plasma Deposition of Organic-Inorganic Nanocomposite Coatings *Plasma Chem. Plasma Process.* **34** 473–87
- [123] Da Ponte G, Sardella E, Fanelli F, Paulussen S and Favia P 2014 Atmospheric Pressure Plasma Deposition of Poly Lactic Acid-Like Coatings with Embedded Elastin *Plasma Process. Polym.* **11** 345–52
- [124] Profili J, Levasseur O, Blaisot J-B, Koronai A, Stafford L and Gherardi N 2016 Nebulization of Nanocolloidal Suspensions for the Growth of Nanocomposite Coatings in Dielectric Barrier Discharges *Plasma Process. Polym.* **13** 981–9
- [125] Roth J R 2001 *Applications to Nonthermal Plasma Processing* vol 2 (CRC Press)
- [126] Yasuda H K 2012 *Plasma Polymerization* (Academic Press)
- [127] Seeger M, Gritter R J, Tibbitt J M, Shen M and Bell A T 1977 Analysis of plasma-polymerized hydrocarbons by pyrolysis/gas chromatography *J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed.* **15** 1403–11

- [128] O'Neill L, O'Hare L-A, Leadley S R and Goodwin A J 2005 Atmospheric Pressure Plasma Liquid Deposition – A Novel Route to Barrier Coatings *Chem. Vap. Depos.* **11** 477–9
- [129] Friedrich J 2012 *The Plasma Chemistry of Polymer Surfaces: Advanced Techniques for Surface Design* (John Wiley & Sons)
- [130] Fouquet T, Mertz G, Becker C, Fetzer L, Ziarelli F and Ruch D 2014 In Situ Generation of Plasma-Polymer Standards by Plasma Assisted Free Radical Polymerization *Plasma Process. Polym.* **11** 931–42
- [131] Gengenbach T R and Griesser H J 1998 Deposition conditions influence the postdeposition oxidation of methyl methacrylate plasma polymer films *J. Polym. Sci. Part Polym. Chem.* **36** 985–1000
- [132] Wu Y J, Timmons R B, Jen J S and Molock F E 2000 Non-fouling surfaces produced by gas phase pulsed plasma polymerization of an ultra low molecular weight ethylene oxide containing monomer *Colloids Surf. B Biointerfaces* **18** 235–48
- [133] Twomey B, Rahman M, Byrne G, Hynes A, O'Hare L-A, O'Neill L and Dowling D 2008 Effect of Plasma Exposure on the Chemistry and Morphology of Aerosol-Assisted, Plasma-Deposited Coatings *Plasma Process. Polym.* **5** 737–44
- [134] Petersen J, Becker C, Fouquet T, Addiego F, Toniazzo V, Dinia A and Ruch D 2013 Nano-ordered thin films achieved by soft atmospheric plasma polymerization *RSC Adv.* **3** 4416–24
- [135] Mertz G, Fouquet T, Becker C, Ziarelli F and Ruch D 2014 A Methacrylic Anhydride Difunctional Precursor to Produce a Hydrolysis-Sensitive Coating by Aerosol-Assisted Atmospheric Plasma Process *Plasma Process. Polym.* **11** 728–33
- [136] Manakhov A, Moreno-Couranjou M, Boscher N D, Rogé V, Choquet P and Pireaux J-J 2012 Atmospheric Pressure Pulsed Plasma Copolymerisation of Maleic Anhydride and Vinyltrimethoxysilane: Influence of Electrical Parameters on Chemistry, Morphology and Deposition Rate of the Coatings *Plasma Process. Polym.* **2012** 435–45
- [137] Hilt F, Duday D, Gherardi N, Frache G, Didierjean J and Choquet P 2014 Plasma polymerisation of an allyl organophosphate monomer by atmospheric pressure pulsed-PECVD: insights into the growth mechanisms *RSC Adv.* **5** 4277–85
- [138] Boscher N D, Hilt F, Duday D, Frache G, Fouquet T and Choquet P 2015 Atmospheric Pressure Plasma Initiated Chemical Vapor Deposition Using Ultra-Short Square Pulse Dielectric Barrier Discharge *Plasma Process. Polym.* **12** 66–74
- [139] Liu S and Neiger M 2001 Excitation of dielectric barrier discharges by unipolar submicrosecond square pulses *J. Phys. Appl. Phys.* **34** 1632
- [140] Laroussi M, Lu X, Kolobov V and Arslanbekov R 2004 Power consideration in the pulsed dielectric barrier discharge at atmospheric pressure *J. Appl. Phys.* **96** 3028–30
- [141] Williamson J M, Trump D D, Bletzinger P and Ganguly B N 2006 Comparison of high-voltage ac and pulsed operation of a surface dielectric barrier discharge *J. Phys. Appl. Phys.* **39** 4400

- [142] Vasilev K, Poulter N, Martinek P and Griesser H J 2011 Controlled release of levofloxacin sandwiched between two plasma polymerized layers on a solid carrier *ACS Appl. Mater. Interfaces* **3** 4831–6
- [143] Bhatt S, Pulpytel J, Mirshahi M and Arefi-Khonsari F 2013 Plasma co-polymerized nano coatings – As a biodegradable solid carrier for tunable drug delivery applications *Polymer* **54** 4820–9
- [144] Saulou C, Despax B, Raynaud P, Zanna S, Marcus P and Mercier-Bonin M 2009 Plasma deposition of organosilicon polymer thin films with embedded nanosilver for prevention of microbial adhesion *Appl. Surf. Sci.* **256** S35–9
- [145] Saulou C, Jamme F, Maranges C, Fourquaux I, Despax B, Raynaud P, Dumas P and Mercier-Bonin M 2010 Synchrotron FTIR microspectroscopy of the yeast *Saccharomyces cerevisiae* after exposure to plasma-deposited nanosilver-containing coating *Anal. Bioanal. Chem.* **396** 1441–50
- [146] Despax B, Saulou C, Raynaud P, Datas L and Mercier-Bonin M 2011 Transmission electron microscopy for elucidating the impact of silver-based treatments (ionic silver versus nanosilver-containing coating) on the model yeast *Saccharomyces cerevisiae* *Nanotechnology* **22** 175101
- [147] Mercier-Bonin M, Duviau M-P, Ellero C, Lebleu N, Raynaud P, Despax B and Schmitz P 2012 Dynamics of detachment of *Escherichia coli* from plasma-mediated coatings under shear flow *Biofouling* **28** 881–94
- [148] Lischer S, Körner E, Balazs D J, Shen D, Wick P, Grieder K, Haas D, Heuberger M and Hegemann D 2011 Antibacterial burst-release from minimal Ag-containing plasma polymer coatings *J. R. Soc. Interface* **8** 1019–30
- [149] Kulaga E, Ploux L, Balan L, Schrodj G and Roucoules V 2014 Mechanically Responsive Antibacterial Plasma Polymer Coatings for Textile Biomaterials *Plasma Process. Polym.* **11** 63–79
- [150] Heyse P, Roeffaers M B J, Paulussen S, Hofkens J, Jacobs P A and Sels B F 2008 Protein Immobilization Using Atmospheric-Pressure Dielectric-Barrier Discharges: A Route to a Straightforward Manufacture of Bioactive Films *Plasma Process. Polym.* **5** 186–91
- [151] Heyse P, Van Hoeck A, Roeffaers M B J, Raffin J-P, Steinbüchel A, Stöveken T, Lammertyn J, Verboven P, Jacobs P A, Hofkens J, Paulussen S and Sels B F 2011 Exploration of Atmospheric Pressure Plasma Nanofilm Technology for Straightforward Bio-Active Coating Deposition: Enzymes, Plasmas and Polymers, an Elegant Synergy *Plasma Process. Polym.* **8** 965–74
- [152] Ligot S, Bousser E, Cossement D, Klemberg-Sapieha J, Viville P, Dubois P and Snyders R 2015 Correlation Between Mechanical Properties and Cross-Linking Degree of Ethyl Lactate Plasma Polymer Films *Plasma Process. Polym.* **12** 508–18
- [153] DrugBank 2013 Imatinib *DrugBank*

- [154] Duske K, Koban I, Kindel E, Schröder K, Nebe B, Holtfreter B, Jablonowski L, Weltmann K D and Kocher T 2012 Atmospheric plasma enhances wettability and cell spreading on dental implant metals *J. Clin. Periodontol.* **39** 400–7
- [155] Da Ponte G, Sardella E, Fanelli F, d'Agostino R, Gristina R and Favia P 2012 Plasma Deposition of PEO-Like Coatings with Aerosol-Assisted Dielectric Barrier Discharges *Plasma Process. Polym.* **9** 1176–83
- [156] Guastaldi F P S, Yoo D, Marin C, Jimbo R, Tovar N, Zanetta-Barbosa D and Coelho P G 2013 Plasma Treatment Maintains Surface Energy of the Implant Surface and Enhances Osseointegration *Int. J. Biomater.* **2013** 6
- [157] G. Fridman, G. Friedman, A. Gutsol, A. B. Shekhter, V. N. Vasilets and A. Fridman 2008 Applied Plasma Medicine *Plasma Process. Polym.* **5** 503–33
- [158] Biederman H 2004 *Plasma polymer films* (World Scientific)
- [159] Hegemann D, Körner E, Blanchard N, Drabik M and Guimond S 2012 Densification of functional plasma polymers by momentum transfer during film growth *Appl. Phys. Lett.* **101** 211603
- [160] Hegemann D, Hanselmann B, Guimond S, Fortunato G, Giraud M-N and Guex A G 2014 Considering the degradation effects of amino-functional plasma polymer coatings for biomedical application *Surf. Coat. Technol.* **255** 90–5
- [161] Heyse P, Van Hoeck A, Roeffaers M B J, Raffin J-P, Steinbüchel A, Stöveken T, Lammertyn J, Verboven P, Jacobs P A, Hofkens J, Paulussen S and Sels B F 2011 Exploration of Atmospheric Pressure Plasma Nanofilm Technology for Straightforward Bio-Active Coating Deposition: Enzymes, Plasmas and Polymers, an Elegant Synergy *Plasma Process. Polym.* **8** 965–74
- [162] Mertz G, Fouquet T, Ahrach H I E, Becker C, Phan T N T, Ziarelli F, Gigmes D and Ruch D 2015 Water Sensitive Coatings Deposited by Aerosol Assisted Atmospheric Plasma Process: Tailoring the Hydrolysis Rate by the Precursor Chemistry *Plasma Process. Polym.* **12** 1293–301
- [163] Pipa A V, Hoder T, Koskulics J, Schmidt M and Brandenburg R 2012 Experimental determination of dielectric barrier discharge capacitance *Rev. Sci. Instrum.* **83** 075111
- [164] ASTM Standard F619 2008 *Standard Practice for Extraction of Medical Plastics* (West Conshohocken, PA: ASTM International)
- [165] Carpenter A E, Jones T R, Lamprecht M R, Clarke C, Kang I H, Friman O, Guertin D A, Chang J H, Lindquist R A, Moffat J, Golland P and Sabatini D M 2006 CellProfiler: image analysis software for identifying and quantifying cell phenotypes *Genome Biol.* **7** R100
- [166] Enache I, Caquineau H, Gherardi N, Paulmier T, Maechler L and Massines F 2007 Transport Phenomena in an Atmospheric-Pressure Townsend Discharge Fed by N₂/N₂O/HMDSO Mixtures *Plasma Process. Polym.* **4** 806–14
- [167] Hegemann D 2013 Macroscopic investigation of reaction rates yielding plasma polymer deposition *J. Phys. Appl. Phys.* **46** 205204

- [168] Sarra-Bournet C, Gherardi N, Glénat H, Laroche G and Massines F 2010 Effect of C₂H₄/N₂ Ratio in an Atmospheric Pressure Dielectric Barrier Discharge on the Plasma Deposition of Hydrogenated Amorphous Carbon-Nitride Films (a-C:N:H) *Plasma Chem. Plasma Process.* **30** 213–39
- [169] Sandrin L, Silverstein M S and Sacher E 2001 Fluorine incorporation in plasma-polymerized octafluorocyclobutane, hexafluoropropylene and trifluoroethylene *Polymer* **42** 3761–9
- [170] Hegemann D, Hossain M M, Körner E and Balazs D J 2007 Macroscopic Description of Plasma Polymerization *Plasma Process. Polym.* **4** 229–38
- [171] Rück-Braun K, Petersen M Å, Michalik F, Hebert A, Przyrembel D, Weber C, Ahmed S A, Kowarik S and Weinelt M 2013 Formation of Carboxy- and Amide-Terminated Alkyl Monolayers on Silicon(111) Investigated by ATR-FTIR, XPS, and X-ray Scattering: Construction of Photoswitchable Surfaces *Langmuir* **29** 11758–69
- [172] Wojtkoiak B and Chabanel M 1977 *Spectrochimie moléculaire*
- [173] Bruker Optics 2009 Guide for Infrared spectroscopy
- [174] Majumdar A, Schröder K and Hippler R 2008 Cytocompatibility of amorphous hydrogenated carbon nitride films deposited by CH₄/N₂ dielectric barrier discharge plasmas with respect to cell lines *J. Appl. Phys.* **104** 074702
- [175] Petersen J, Bardon J, Dinia A, Ruch D and Gherardi N 2012 Organosilicon Coatings Deposited in Atmospheric Pressure Townsend Discharge for Gas Barrier Purpose: Effect of Substrate Temperature on Structure and Properties *ACS Appl. Mater. Interfaces* **4** 5872–82
- [176] Hamerli P, Weigel T, Groth T and Paul D 2003 Surface properties of and cell adhesion onto allylamine-plasma-coated polyethylenterephthalat membranes *Biomaterials* **24** 3989–99
- [177] Ekwall B, Silano V, Paganuzzi-Stammati A and Zucco F 1990 Toxicity tests with mammalian cell cultures *Short-Term Toxicity Tests for Non-Genotoxic Effects*. John Wiley & Sons, Inc., New York pp 75–97
- [178] Moisan P M and Pelletier D J 2012 The Plasma State: Definition and Orders of Magnitude of Principal Quantities *Physics of Collisional Plasmas* (Springer Netherlands) pp 1–100
- [179] Hopkins M B and Graham W G 1986 Langmuir probe technique for plasma parameter measurement in a medium density discharge *Rev. Sci. Instrum.* **57** 2210–7
- [180] Lim H B and Houk R S 1990 Langmuir probe measurement of electron temperature in a supersonic jet extracted from an inductively coupled plasma *Spectrochim. Acta Part B At. Spectrosc.* **45** 453–61
- [181] Hopwood J, Guarnieri C R, Whitehair S J and Cuomo J J 1993 Langmuir probe measurements of a radio frequency induction plasma *J. Vac. Sci. Technol. A* **11** 152–6

- [182] Yanguas-Gil A, Cotrino J and González-Elipe A R 2006 Measuring the electron temperature by optical emission spectroscopy in two temperature plasmas at atmospheric pressure: A critical approach *J. Appl. Phys.* **99** 033104
- [183] Merlino R L 2007 Understanding Langmuir probe current-voltage characteristics *Am. J. Phys.* **75** 1078–85
- [184] Kano K, Suzuki M and Akatsuka H 2000 Spectroscopic measurement of electron temperature and density in argon plasmas based on collisional-radiative model *Plasma Sources Sci. Technol.* **9** 314
- [185] Zhu X-M and Pu Y-K 2010 Optical emission spectroscopy in low-temperature plasmas containing argon and nitrogen: determination of the electron temperature and density by the line-ratio method *J. Phys. Appl. Phys.* **43** 403001
- [186] Laurent M, Koehler J, Sabbatier G, Hoesli C A, Gherardi N and Laroche G 2016 Atmospheric Pressure Plasma Polymer of Ethyl Lactate: In Vitro Degradation and Cell Viability Studies *Plasma Process. Polym.* **13** 711–21
- [187] Massines F, Gherardi N, Fornelli A and Martin S 2005 Atmospheric pressure plasma deposition of thin films by Townsend dielectric barrier discharge *Surf. Coat. Technol.* **200** 1855–61
- [188] Golubovskii Y B, Maiorov V A, Behnke J and Behnke J F 2003 Modelling of the homogeneous barrier discharge in helium at atmospheric pressure *J. Phys. Appl. Phys.* **36** 39
- [189] Motret O, Hibert C, Pellerin S and Pouvesle J M 2000 Rotational temperature measurements in atmospheric pulsed dielectric barrier discharge - gas temperature and molecular fraction effects *J. Phys. Appl. Phys.* **33** 1493
- [190] Enache I, Caquineau H, Gherardi N, Paulmier T, Maechler L and Massines F 2007 Transport Phenomena in an Atmospheric-Pressure Townsend Discharge Fed by N₂/N₂O/HMDSO Mixtures *Plasma Process. Polym.* **4** 806–14
- [191] Nisol B, Watson S, Lerouge S and Wertheimer M R 2016 Energetics of reactions in a dielectric barrier discharge with argon carrier gas: IV ethyl lactate *Plasma Process. Polym.* **13** 965–9
- [192] Desjardins E, Laurent M, Durocher-Jean A, Laroche G, Gherardi N, Naudé N and Stafford L 2017 Time-resolved study of the electron temperature and number density of argon metastable atoms in argon-based dielectric barrier discharges *23rd International Symposium on Plasma Chemistry* 23rd International Symposium on Plasma Chemistry (Montréal: ISPC 23)
- [193] Coates J 2006 Interpretation of Infrared Spectra, A Practical Approach *Encyclopedia of Analytical Chemistry* (John Wiley & Sons, Ltd)
- [194] Chang Z-S, Yao C-W, Chen S-L and Zhang G-J 2016 Electrical and optical properties of Ar/NH₃ atmospheric pressure plasma jet *Phys. Plasmas* **23** 093503

- [195] Levasseur O, Kumar Gangwar R, Profili J, Naudé N, Gherardi N and Stafford L 2017 Influence of substrate outgassing on the plasma properties during wood treatment in He dielectric barrier discharges at atmospheric pressure *Plasma Process. Polym.* **14** 1–7
- [196] Fateev A, Leipold F, Kusano Y, Stenum B, Tsakadze E and Bindslev H 2005 Plasma Chemistry in an Atmospheric Pressure Ar/NH₃ Dielectric Barrier Discharge *Plasma Process. Polym.* **2** 193–200
- [197] Ligot S, Guillaume M, Gerbaux P, Thiry D, Renaux F, Cornil J, Dubois P and Snyders R 2014 Combining mass spectrometry diagnostic and density functional theory calculations for a better understanding of the plasma polymerization of ethyl lactate *J. Phys. Chem. B* **118** 4201–11
- [198] Liu S and Neiger M 2003 Electrical modelling of homogeneous dielectric barrier discharges under an arbitrary excitation voltage *J. Phys. Appl. Phys.* **36** 3144
- [199] Walsh J L, Shi J J and Kong M G 2006 Contrasting characteristics of pulsed and sinusoidal cold atmospheric plasma jets *Appl. Phys. Lett.* **88** 171501
- [200] Balcon N, Aanesland A and Boswell R 2007 Pulsed RF discharges, glow and filamentary mode at atmospheric pressure in argon *Plasma Sources Sci. Technol.* **16** 217
- [201] Laurent M, Desjardins E, Meichelboeck M, Naudé N, Stafford L, Gherardi N and Laroche G 2017 Characterization of argon dielectric barrier discharges applied to ethyl lactate plasma polymerization *Soumis A J. Phys. Appl. Phys.*
- [202] Zhu X M, Pu Y K, Balcon N and Boswell R 2009 Measurement of the electron density in atmospheric-pressure low-temperature argon discharges by line-ratio method of optical emission spectroscopy *J. Phys. Appl. Phys.* **42** 142003
- [203] Panousis E, Merbahi N, Clement F, Ricard A, Yousfi M, Papageorghiou L, Loiseau J F, Eichwald O, Held B and Spyrou N 2009 Atmospheric Pressure Dielectric Barrier Discharges Under Unipolar and Bipolar HV Excitation in View of Chemical Reactivity in Afterglow Conditions *IEEE Trans. Plasma Sci.* **37** 1004–15
- [204] Panousis E, Ricard A, Loiseau J-F, Clément F and Held B 2009 Estimation of densities of active species in an atmospheric pressure N₂ DBD flowing afterglow using optical emission spectroscopy and analytical calculations *J. Phys. Appl. Phys.* **42** 205201
- [205] Tao S, Kaihua L, Cheng Z, Ping Y, Shichang Z and Ruzheng P 2008 Experimental study on repetitive unipolar nanosecond-pulse dielectric barrier discharge in air at atmospheric pressure *J. Phys. Appl. Phys.* **41** 215203
- [206] Walsh J L, Iza F and Kong M G 2010 Characterisation of a 3 nanosecond pulsed atmospheric pressure argon microplasma *Eur. Phys. J. D* **60** 523–30
- [207] Laurent M, Desjardins E, Meichelboeck M, Naude N, Stafford L, Gherardi N and Laroche G 2017 Characterization of argon dielectric barrier discharges applied to ethyl lactate plasma polymerization *J. Phys. Appl. Phys.*
- [208] Desjardins E, Laurent M, Durocher-Jean A, Laroche G, Gherardi N, Naudé N and Stafford L Time-resolved study of the electron temperature and number density of

argon metastable atoms in argon-based dielectric barrier discharges *Submitt. Plasma Sources Sci. Technol.*

- [209] Pan J, Tan Z, Wang X, Nie L, Sha C and Chen X 2015 Comparative Study of Pulsed Dielectric Barrier Discharges in Argon and Nitrogen at Atmospheric Pressure *IEEE Trans. Plasma Sci.* **43** 557–66
- [210] Lu X, Xiong Q, Xiong Z, Xian Y, Zhou F, Hu J, Gong W, Zhou C, Tang Z, Jiang Z and Pan Y 2009 Effect of Nano- to Millisecond Pulse on Dielectric Barrier Discharges *IEEE Trans. Plasma Sci.* **37** 647–52
- [211] Starostin S A, Premkumar P A, Creatore M, Veldhuizen E M van, Vries H de, Paffen R M J and Sanden M C M van de 2009 On the formation mechanisms of the diffuse atmospheric pressure dielectric barrier discharge in CVD processes of thin silica-like films *Plasma Sources Sci. Technol.* **18** 045021
- [212] Zhu X-M, Chen W-C and Pu Y-K 2008 Gas temperature, electron density and electron temperature measurement in a microwave excited microplasma *J. Phys. Appl. Phys.* **41** 105212
- [213] Sarani A, Nikiforov A Y and Leys C 2010 Atmospheric pressure plasma jet in Ar and Ar/H₂O mixtures: Optical emission spectroscopy and temperature measurements *Phys. Plasmas* **17** 063504
- [214] Phelps A V and Molnar J P 1953 Lifetimes of Metastable States of Noble Gases *Phys. Rev.* **89** 1202–8
- [215] Colli L 1954 Ultraviolet Photons in the Decay of Metastable Argon Atoms *Phys. Rev.* **95** 892–4
- [216] Ninomiya H and Nakamura K 1997 Ar₂* excimer emission from a pulsed electric discharge in pure Ar gas *Opt. Commun.* **134** 521–8
- [217] Keto J W, Gleason R E and Walters G K 1974 Production Mechanisms and Radiative Lifetimes of Argon and Xenon Molecules Emitting in the Ultraviolet *Phys. Rev. Lett.* **33** 1365–8
- [218] Neeser S, Kunz T and Langhoff H 1997 A kinetic model for the formation of Ar₂ excimers *J. Phys. Appl. Phys.* **30** 1489
- [219] Lam S K, Zheng C-E, Lo D, Dem'yanov A and Napartovich A P 2000 Kinetics of Ar * 2 in high-pressure pure argon *J. Phys. Appl. Phys.* **33** 242
- [220] Bogaerts A and Gijbels R 1995 Modeling of metastable argon atoms in a direct-current glow discharge *Phys. Rev. A* **52** 3743–51
- [221] Wu Y L, Hong J, Ouyang Z, Cho T S and Ruzic D N 2013 Electrical and optical characteristics of cylindrical non-thermal atmospheric-pressure dielectric barrier discharge plasma sources *Surf. Coat. Technol.* **234** 100–3
- [222] Boeuf J-P, Yang L L and Pitchford L C 2013 Dynamics of a guided streamer ('plasma bullet') in a helium jet in air at atmospheric pressure *J. Phys. Appl. Phys.* **46** 015201

- [223] Celestin S, Bonaventura Z, Guaitella O, Rousseau A and Bourdon A 2009 Influence of surface charges on the structure of a dielectric barrier discharge in air at atmospheric pressure: experiment and modeling *Eur. Phys. J. Appl. Phys.* **47** 22810
- [224] Čech J, Zemánek M, St'ahel P, Dvořáková H and Černák M 2014 Influence of substrate thickness on diffuse coplanar surface barrier discharge properties *Acta Polytech.* **54** 383–8
- [225] Čech J, St'ahel P and Navrátil Z 2009 The influence of electrode gap width on plasma properties of diffuse coplanar surface barrier discharge in nitrogen *Eur. Phys. J. D* **54** 259
- [226] Wang C X, Ren Y and Qiu Y P 2007 Penetration depth of atmospheric pressure plasma surface modification into multiple layers of polyester fabrics *Surf. Coat. Technol.* **202** 77–83
- [227] Losic D, Cole M A, Dollmann B, Vasilev K and Griesser H J 2008 Surface modification of nanoporous alumina membranes by plasma polymerization *Nanotechnology* **19** 245704
- [228] Simovic S, Losic D and Vasilev K 2010 Controlled drug release from porous materials by plasma polymer deposition *Chem. Commun.* **46** 1317–9
- [229] Patil S J, Doijad R c and P D P 2013 Development of UV-Spectrophotometric Method for the Determination of Imatinib Mesylate (ITM) in Bulk and Formulation *Asian J. Pharm. Clin. Res.* **6** 54–7
- [230] Wajurkar M S, Dole M N and Sawant S D 2015 Development and validation of analytical methods for estimation of imatinib mesylate in bulk and solid dosage forms by UV spectroscopy *Pharm. Lett.* **7** 214–20
- [231] Karim S E A, Farghaly R A, El-Nashar R M and Abadi A H 2014 Spectrophotometric Determination of Imatinib Mesylate using Charge Transfer Complexes in Pure Form and Pharmaceutical Formulation *Chemical Rapid Communications* **2** 55–63
- [232] Reddy M R and Suresh R 2017 Review on analytical method development and validation by HPLC/LC-MS of selected anti-cancer drugs *World J. Pharm. Pharm. Sci.* **6** 470–81
- [233] Moravej M, Yang X, Nowling G R, Chang J P, Hicks R F and Babayan S E 2004 Physics of high-pressure helium and argon radio-frequency plasmas *J. Appl. Phys.* **96** 7011–7
- [234] Deng Y, Han X, Shafiq-ur-Rehman and Liu Y 2008 Modeling characteristics of nonequilibrium processes during breakdown of capacitive rf argon glow discharge *Phys. Plasmas 1994-Present* **15** 053507
- [235] Zhu X-M and Pu Y-K 2007 A simple collisional–radiative model for low-pressure argon discharges *J. Phys. Appl. Phys.* **40** 2533
- [236] Watson S, Nisol B, Lerouge S and Wertheimer M R 2015 Energetics of Molecular Excitation, Fragmentation, and Polymerization in a Dielectric Barrier Discharge with Argon Carrier Gas *Langmuir* **31** 10125–9

- [237] Nisol B, Gagnon H, Lerouge S and Wertheimer M R 2016 Energy of Reactions in Atmospheric-Pressure Plasma Polymerization with Inert Carrier Gas *Plasma Process. Polym.* **13** 366–74
- [238] Nisol B, Watson S, Lerouge S and Wertheimer M R 2016 Energetics of Reactions in a Dielectric Barrier Discharge with Argon Carrier Gas: II Mixtures with Different Molecules *Plasma Process. Polym.* **13** 557–64
- [239] Nisol B, Watson S, Lerouge S and Wertheimer M R 2016 Energetics of Reactions in a Dielectric Barrier Discharge with Argon Carrier Gas: III Esters *Plasma Process. Polym.* **13** 900–7
- [240] Nisol B, Watson S, Lerouge S and Wertheimer M R 2017 Energetics of reactions in a dielectric barrier discharge with argon carrier gas: V hydrocarbons *Plasma Process. Polym.* **14** 1–9
- [241] Archambault-Caron M, Gagnon H, Nisol B, Piyakis K and Wertheimer M R 2015 Precise energy and temperature measurements in dielectric barrier discharges at atmospheric pressure *Plasma Sources Sci. Technol.* **24** 045004
- [242] Hegemann D, Lorusso E, Butron-Garcia M-I, Blanchard N E, Rupper P, Favia P, Heuberger M and Vandenbossche M 2016 Suppression of Hydrophobic Recovery by Plasma Polymer Films with Vertical Chemical Gradients *Langmuir* **32** 651–4
- [243] Tynan J, Ward P, Byrne G and Dowling D P 2009 Deposition of Biodegradable Polycaprolactone Coatings Using an In-line Atmospheric Pressure Plasma System *Plasma Process. Polym.* **6** S51–6
- [244] Hwang C-W, Wu D and Edelman E R 2001 Physiological Transport Forces Govern Drug Distribution for Stent-Based Delivery *Circulation* **104** 600–5

ANNEXES

I. Information complémentaire au Chapitre 2

Supporting Information

for *Plasma. Process. Polym.*, DOI: 10.1002/ppap.201500211

Atmospheric Pressure Plasma Polymer of Ethyl Lactate: In Vitro Degradation and Cell Viability Studies

Morgane Laurent, Julia Koehler, Gad Sabbatier, Corinne A. Hoesli,
Nicolas Gherardi*, Gaétan Laroche*

*To whom correspondence should be addressed.

E-mail: nicolas.gherardi@laplace.univ-tlse.fr; gaetan.laroche@gmn.ulaval.ca

Content

FIGURE S 1. AFM IMAGES ACQUIRED AT THE EXIT OF THE PLASMA ZONE.....	179
FIGURE S 2. SEM IMAGES OF EL-N ₂ PP 2 (A AND B) AND EL-AR PP 2 (C AND D).....	179
FIGURE S 3. XPS HIGH RESOLUTION CURVE FITTED SPECTRA OF EL-N ₂ PP 1	180
FIGURE S 4. XPS HIGH RESOLUTION CURVE FITTED SPECTRA OF EL-N ₂ PP 2	181
FIGURE S 5. SIZE EXCLUSION CHROMATOGRAMS.....	182
FIGURE S 6. XPS HIGH RESOLUTION CURVE FITTED SPECTRA OF EL-AR PP 1.....	182
FIGURE S 7. XPS HIGH RESOLUTION CURVE FITTED SPECTRA OF EL-AR PP 2.....	183
FIGURE S 8. INITIAL PROFILES OF THE DEGRADED LAYERS	183
FIGURE S 9. ENDOTHELIAL CELL VIABILITY ASSAYS.....	184

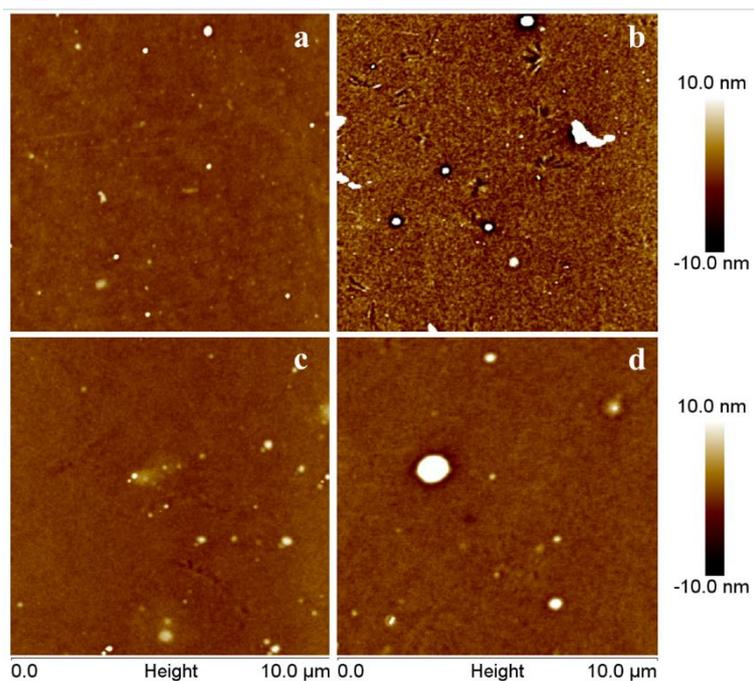


Figure S 1. AFM images of a. EL-N₂ PP 1, b. EL-N₂ PP 2, c. EL-Ar PP 1, and d. EL-Ar PP 2 all acquired at the exit of the plasma zone

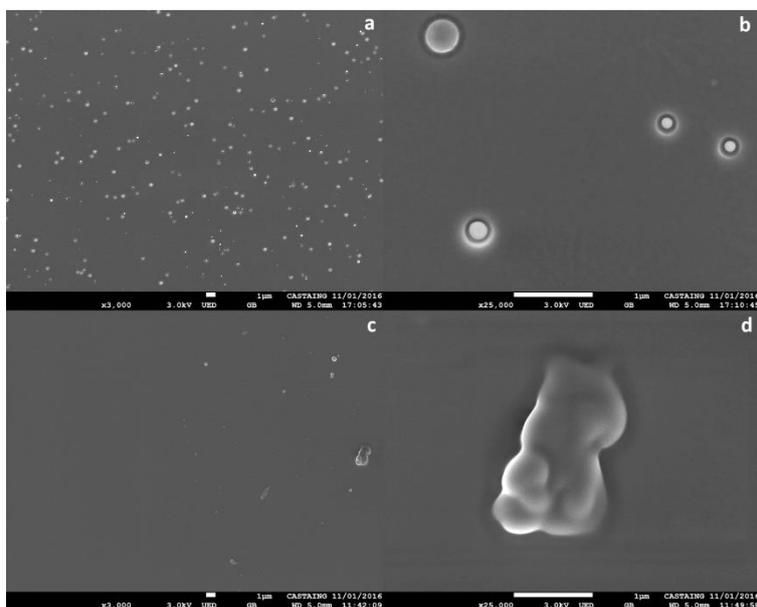


Figure S 2. SEM images of EL-N₂ PP 2 (a and b) and EL-Ar PP 2 (c and d). As note, the zoom images (b and d) were made on particles in every case to be able to focus. However, it is not representative of the sample in the case of EL-Ar PP 2 (d), which was mainly deprived of any asperities as seen on the left of image b.

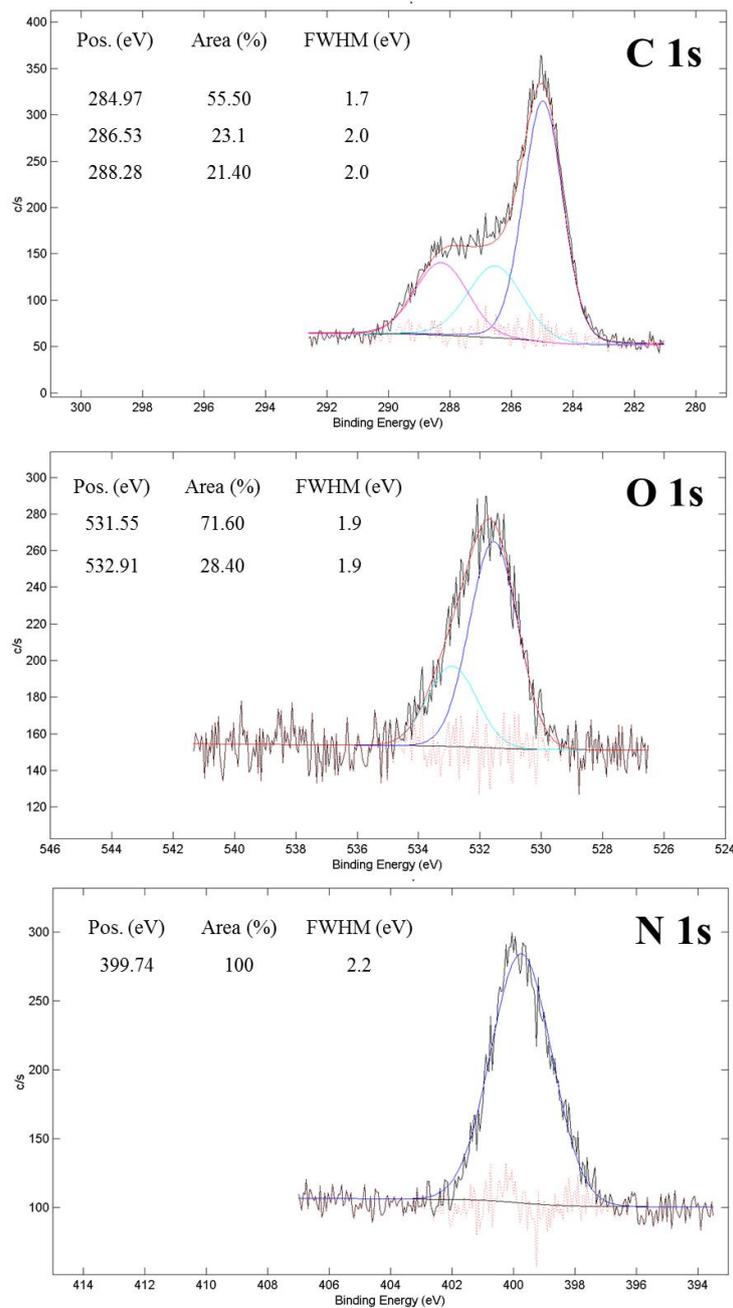


Figure S 3. XPS high resolution curve fitted spectra of EL-N₂ PP 1

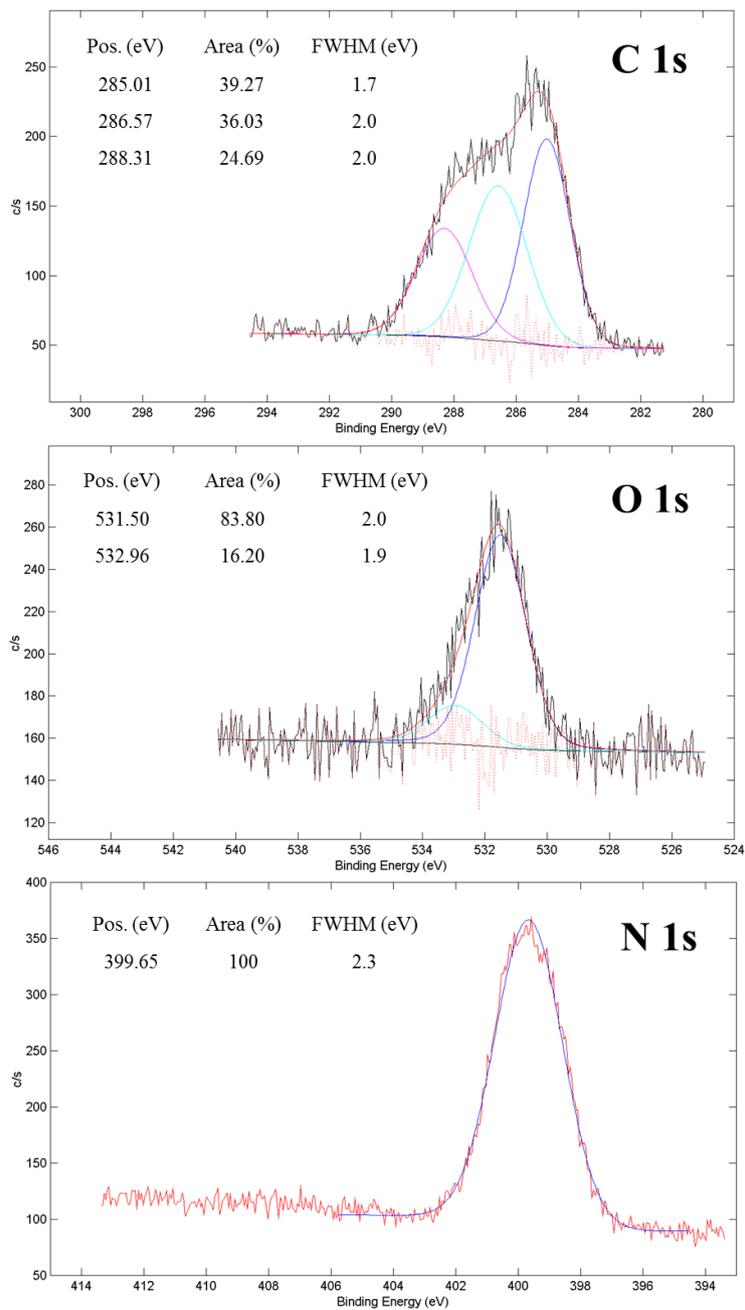


Figure S 4. XPS high resolution curve fitted spectra of EL-N₂ PP 2

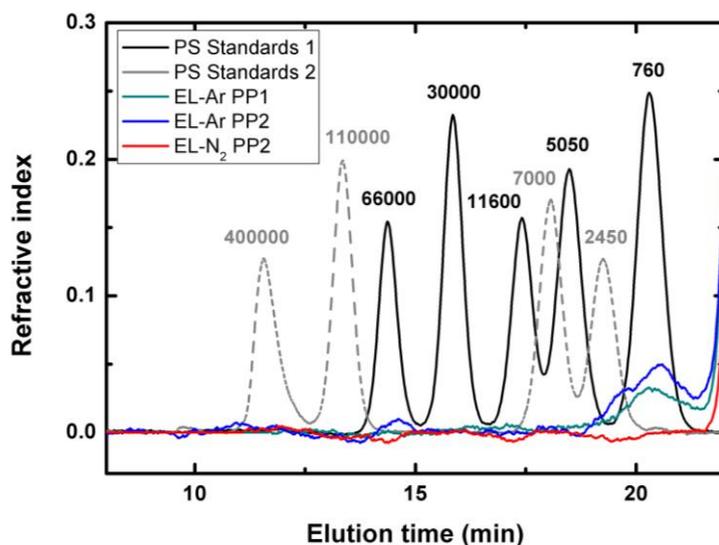


Figure S 5. Size exclusion chromatograms of the THF soluble parts of plasma deposited coatings EL-Ar PP 1 (in blue green) and EL-Ar PP 2 (in blue) showing a peak after 20.2 min of elution, and EL-N₂ PP 2 (in red) not displaying any peak besides the solvent peak observed at 22.3 min to be compared with polystyrene standards ranging from 760 to 400000 g.mol⁻¹

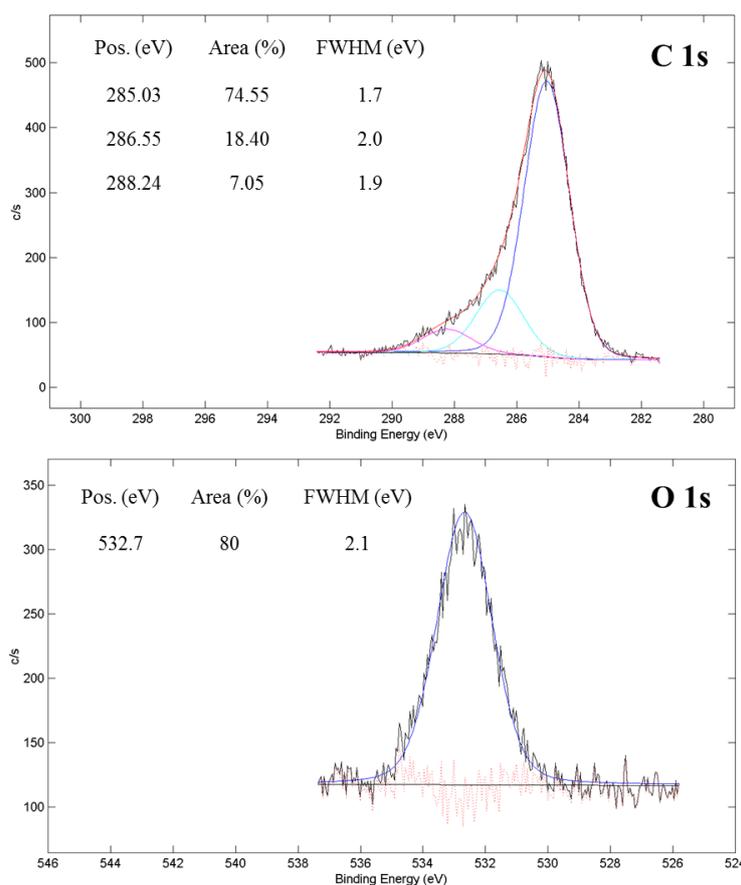


Figure S 6. XPS high resolution curve fitted spectra of EL-Ar PP 1

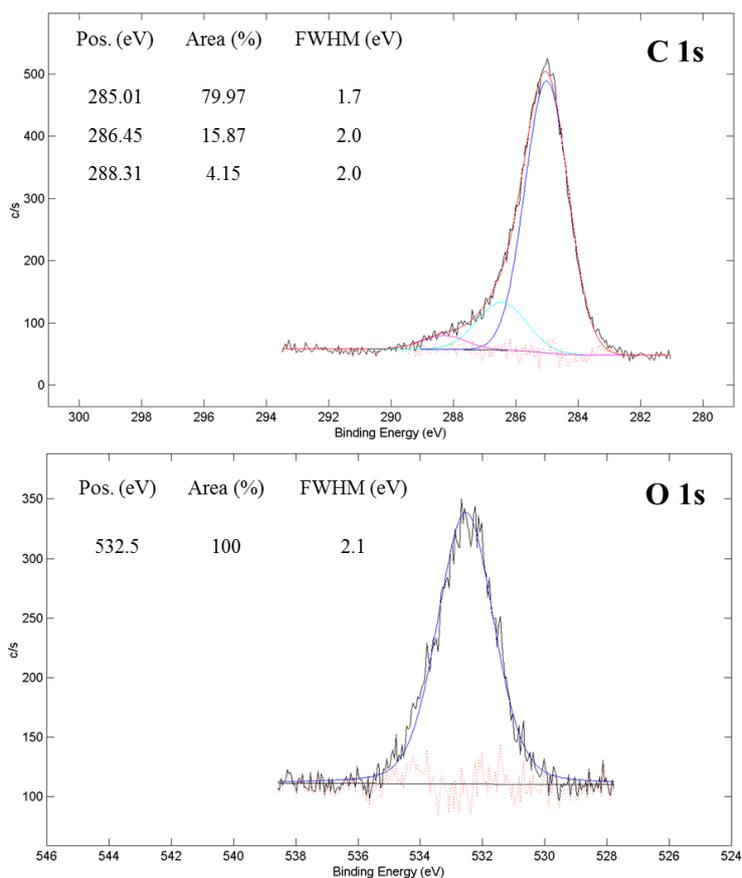


Figure S 7. XPS high resolution curve fitted spectra of EL-Ar PP 2

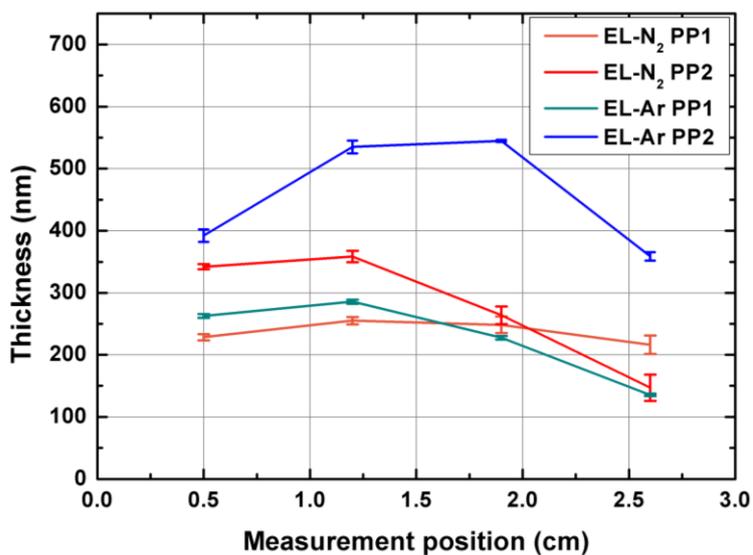


Figure S 8. Initial profiles of the degraded layers as a function of the position along the gas flow (0=entrance of carrier gas in the plasma zone; 3=exit)

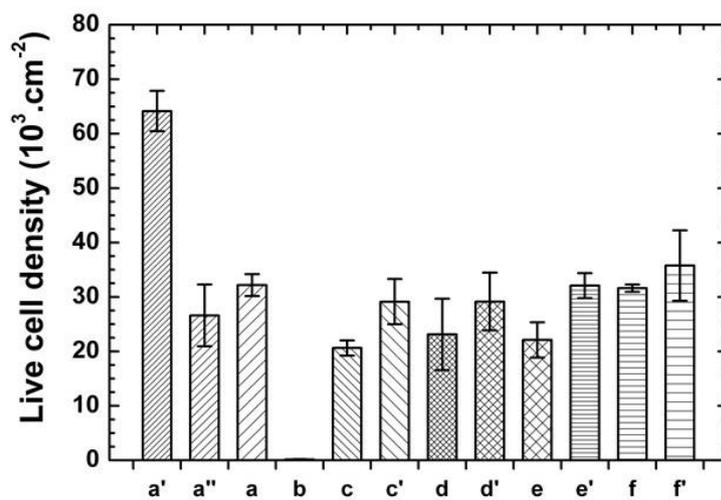


Figure S 9. Endothelial cell viability assays. a': 10 % FBS; a'': 1 %FBS without PI; a: 1 %FBS; b: EBM; with the soluble compounds from: c. EL-N₂PP 1; d. EL-N₂PP 2; e. EL-Ar PP 1; f. EL-Ar PP 2. And the respective glass substrate control of c'. EL-N₂PP 1; d'. EL-N₂PP 2; e'. EL-Ar PP 1; f'. EL-Ar PP 2 that did not show any cytotoxicity

II. Article présentant le modèle collisionnel-radiatif utilisé aux chapitres 3 et 4

Time-resolved study of the electron temperature and number density of argon metastable atoms in argon-based dielectric barrier discharges

E. Desjardins¹, **M. Laurent**^{2,3,4}, A. Durocher-Jean¹, G. Laroche^{2,3}, N. Gherardi⁴,
N. Naudé⁴, L. Stafford*¹

¹Département de physique, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

²Laboratoire d'Ingénierie, Centre de recherche sur les Matériaux Avancés, Département de génie des mines, de la métallurgie et des matériaux, Université Laval, Québec, Québec, Canada

³Centre de recherche du CHU de Québec, Hôpital St-François, Québec, Québec, Canada

⁴LAPLACE, Université de Toulouse, CNRS, INPT, UPS, France

*Corresponding author: Luc.Stafford@umontreal.ca

Keywords: Plasma diagnostics, dielectric barrier discharges, electron temperature, number density of metastable atoms

Soumis à Plasma Sources Science and Technology

Octobre 2017

Abstract: A combination of optical emission spectroscopy and collisional-radiative modeling is used to determine the time-resolved electron temperature (assuming Maxwellian electron energy distribution function) and number density of Ar 1s states in Ar-based dielectric barrier discharges (DBDs) in presence of either NH₃ or ethyl lactate. In both cases, T_e values were higher early in the discharge cycle (around 0.8 eV), decreased down to about 0.35 eV with the rise of the discharge current, and then remained fairly constant during discharge extinction. The opposite behavior was observed for Ar 1s states, with cycle-averaged values in the 10¹⁷ m⁻³ range. Based on these findings, a link was established between the discharge ionization kinetics (and thus the electron temperature) and the number density of Ar 1s state.

1. Introduction

Ar-based Dielectric Barrier Discharges (DBDs) in presence of reactive precursors are routinely used for the growth of functional, nanostructured coatings on polymeric substrates, including those relevant for biomedical and photovoltaic device applications [1-9]. In such processes, a good control of the precursor fragmentation kinetics is crucial to ensure optimal macro and microscopic properties of the film for specific technological applications. During plasma-enhanced chemical vapour deposition (PECVD) of functional, nanostructured coatings in Ar-based DBDs, many plasma-generated species can participate to the precursor fragmentation and plasma deposition dynamics, including electrons, positive ions, Ar metastable species (Ar 1s states in Paschen notation), and UV photons. While many authors have examined the role of specific operating parameters on the macro and microscopic properties of the film, much less efforts were devoted to fundamental investigations of the precursor fragmentation kinetics and more specifically on the specific role of each plasma-generated species on the plasma deposition dynamics. Part of this scarcity can be related to the difficulty of characterizing with high accuracy plasma-generated species in non-equilibrium atmospheric-pressure plasmas, in particular in highly reactive plasma conditions relevant for PECVD applications.

In this study, a combination of optical emission spectroscopy (OES) and collisional-radiative (CR) modeling is used to determine the electron temperature (T_e) and the Ar 1s populations as a function of time in Ar-based DBDs operated in the kHz regime. Experiments are performed in either Ar/NH₃ (this Penning mixture is useful to obtain a homogeneous discharge instead of the commonly observed filamentary discharge in nominally pure Ar-based DBDs [10-16]) or Ar/ethyl lactate (this mixture is relevant for the growth of biodegradable plasma polymers on heat-sensitive substrates [1,17]) gas mixtures.

2. Experimental conditions

Experiments were performed in a plane-to-plane DBD with a 1 mm gap; more details can be found in [1]. The Ar/NH₃ and Ar/ethyl lactate gas mixtures are injected longitudinally between the two dielectric plates. For Ar/NH₃ plasmas, the concentration of NH₃ was set to 200 ppm whereas for Ar/ethyl lactate plasmas, the amount of ethyl lactate was set to 450 ppm. All experiments were performed with a sinusoidal voltage input frequency of 35 kHz (period of 28.6 μ s). Over the range of experimental conditions investigated, the average power absorbed and then dissipated by electrons in the discharge was fixed to 1.5 W/cm³.

The system used to collect the optical emission spectra comprised a monochromator from Princeton Instruments coupled with a PI-Max3 intensified charged-coupled device camera also from Princeton Instruments. An optical fibre was used to collect the light from the plasma; this fibre was placed perpendicularly to the gas flow lines at about 1 cm from the gas entrance in the glow discharge region. Photons were collected over a line-of-sight (discharge width) of 3.9 cm. Time-resolved measurements were obtained using a 100 ns gate width.

A typical spectrum in the 650nm to 850 nm wavelength range is presented in Figure 1. Many lines ascribed to Ar 4p-to-4s transitions (2p-to-1s in Paschen notation) can be observed. As described below, the emission intensity from this set of lines is used to extract the electron temperature (assuming Maxwellian electron energy distribution function) and the number densities of Ar 1s states.

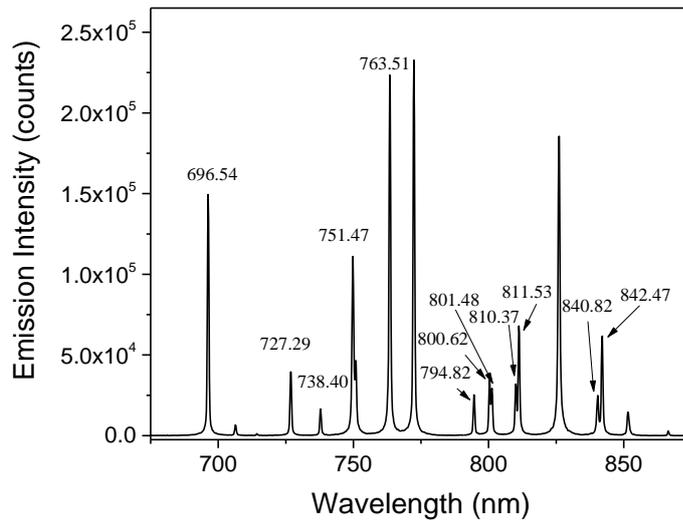


Fig. 1. Typical optical emission spectrum of Ar/NH₃ DBDs with Ar lines identified. All wavelengths for Ar 2p to 1s transitions are in nm.

3. Description of the model

In order to analyze time-resolved optical emission spectra of Ar-based DBDs, we have developed a CR model. In recent years, many CR models have been proposed, including some relevant for Ar/NH₃ plasmas [18,19,22]. In this work, intensity of argon emission $I(\lambda)$ (corrected for the optical response of the optical fiber, monochromator and detector) is given by (1):

$$I(\lambda) = A_{ij}n_{(2p)i}\theta_{ij}, \quad (1)$$

where A_{ij} is the spontaneous emission Einstein coefficient of the i -to- j level transition, $n_{(2p)i}$ is the number density of the emitting i level, and θ_{ij} is the radiation escape factor (between 0 and 1). $n_{(2p)i}$ values were calculated from the coupled steady-state 2p levels balance equations using as inputs the gas temperature, the operating pressure, and the plasma length along the line of sight. Population of emitting $2p_i$ states was assumed to occur by electron-ground state collisions (*i.e.* direct electron excitation processes with cross sections obtained from [23]), electron-1s collisions (*i.e.* stepwise electron excitation processes from every 1s states with cross sections obtained from [20-22]), 2p-ground state collisions (excitation transfer processes from all $2p_x$ levels to the emitting $2p_i$ level with cross sections extracted from [25]), and radiation trapping using Mewe's formula [26]. On the other hand, de-excitation of a given 2p level was assumed to occur by spontaneous emission (A_{ij} values taken from [27]), $2p_i$ -ground state collisions (excitation transfer leading to both 2p and 1s states; cross sections in [25,28,29]), and quenching by collisions with impurities (cross sections taken from [30,31]). This last mechanism will be discussed in more details later on.

Compared to other CR models [18,19,22], the one used in this study considers the radiation trapping of Ar emission lines, considers the population transfer processes between neutral species, considers all the stepwise excitation processes, and solves the particle balance equation for every 2p argon level. Instead of using pre-calculated values for the metastable and resonant number densities as input parameters, the model is also capable, through a comparison with experimental data, to extract these populations as a function of the various operating conditions. Finally, through such comparison between modeled and measured emission intensities, it becomes possible to extract the dominant population and depopulation mechanisms for each 2p state. These population and depopulation processes are illustrated in Fig. 2.

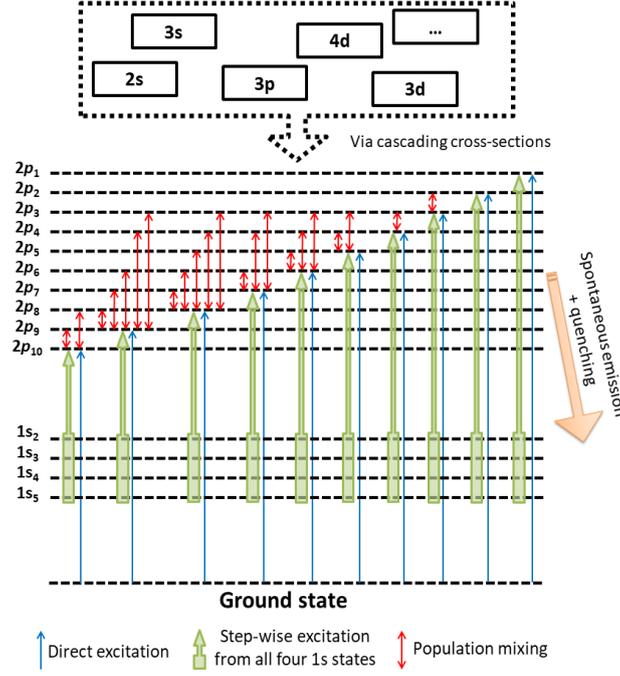


Fig. 2. Schematics of the population and depopulation mechanisms considered for Ar 2p levels.

In this framework, $n_{(2p)i}$, the population of the 2p level i , can be obtained from equation (2), with T_e and $n_{(1s)k}$ being the only adjustable parameters.

$$\begin{aligned}
 \frac{d}{dt}n_{(2p)i} &= 0 \\
 &= n_e \left\{ k_{1i}(T_e)n_g + \sum_{k=2}^5 k_{2ki}(T_e)n_{(1s)k} \right\} \\
 &+ n_g \sum_{j,j \neq i} \{ k_{3ji}(T_g)n_{(2p)j} - k_{4ji}(T_g)n_{(2p)i} \} \\
 &- n_{(2p)i} \sum_{k=2}^5 \{ A_{ik} - k_{5ji}(T_g)n_g + A_{ik}\{1 - \theta_{ik}\} \}
 \end{aligned} \tag{2}$$

Here, n_g is the number density of ground-state Ar atoms, $n_{(1s)k}$ is the number density of the Ar 1s state k (metastable and resonant states), and k_{xji} are the rate constants associated with each mechanism ($x = 1$ refers to direct electronic excitation of the i level, $x = 2$ refers to stepwise electronic excitation of the i level, $x = 3$ refers to 2p population transfers from the j levels to the i level, $x = 4$ refers to 2p population transfers from the i level to the j levels, and $x = 5$ refers to de-excitation of the i level by 2p-ground state collisions). For electron-atom collisions, these rate constants were calculated as a function of the electron temperature (assuming a Maxwell-Boltzmann electron energy distribution function) using the set of cross sections described above. For simplicity, Ar 1s states were treated as a block (same number

density for Ar $1s_2$, $1s_3$, $1s_4$ and $1s_5$). It is worth highlighting that this assumption had only a minor effect on the results described below. Indeed, similar values of T_e and Ar $1s$ populations were obtained from the comparison between measured and simulated optical emission spectra when assuming a Boltzmann distribution of the $1s$ states.

As mentioned above, the model considers the de-excitation of emitting $2p$ states by collisions with impurities. In Ar/ NH_3 and Ar/ethyl lactate DBDs, impurities obviously include NH_3 and ethyl lactate, but also all plasma-generated fragments. It is worth mentioning that quenching probabilities for most of these impurities are poorly documented in literature. In addition, the population of most plasma-generated fragments is very difficult to establish. In this context, we have assumed that Ar states are mostly quenched by collisions with plasma-generated H_2 (0.25 %) for Ar/ NH_3 mixture and CO_2 (1.5 %) in Ar/ethyl lactate mixture for which literature is readily available. The heavy concentrations of these impurities were used to compensate for the lack of literature on other possible fragments present in the discharge. It is pertinent to note that changes in the concentration fraction of these impurities had only a minor effect (less than 5%) on the values of T_e and Ar $1s$ populations obtained from the comparison between measured and simulated optical emission spectra.

As mentioned above, radiation trapping effects were considered using the empirical formula for θ_j provided by Mewe [26]. Because of the high pressure, Van der Walls [32] and resonant [33] broadening mechanisms were considered in addition to Doppler broadening [34]. In those calculations, the neutral gas temperature (T_g) was assumed equal to 300 K; this is a reasonable assumption for Ar-based DBDs [35].

The coupled set of 10 equations for $2p_1$ to $2p_{10}$ states was solved using the electron temperature T_e and the number density of Ar $1s_2$ level (assumed equal to Ar $1s_3$, $1s_4$, and $1s_5$ since these species were treated as a block) as the only input parameters. Note that, in (2), the population of all $2p_i$ states scales linearly with the electron density n_e ; therefore, relative number densities of emitting $2p$ states can be obtained without precise knowledge of n_e . From this approach, the relative emission intensities were computed over a wide range of T_e and $1s_2$ number density values and then compared to those obtained from the measured optical emission spectra. For each T_e and $1s_2$ number density values, the difference between simulated and measured spectra was calculated using a Percentage Standard Error method [19]. The results can be plotted on a 3D graph; a typical example is presented in Fig. 3. It can be seen that the Percentage Standard Error displays a well-defined minimum for precise values of T_e and $1s_2$ population.

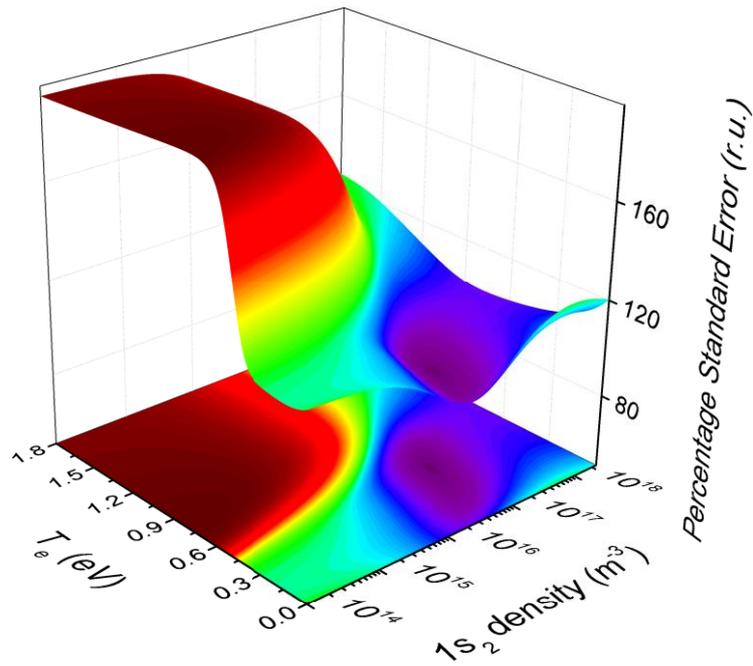


Fig. 3. Typical 3D plot of the Percentage Standard Error between measured and calculated emission intensities for various values of T_e and number density of Ar $1s_2$ state.

4. Experimental results and discussion

Figure 4 presents the time-evolution of the electron temperature and number density of Ar $1s_2$ state in an Ar/NH₃ (200 ppm) plasma over the 35 kHz sinusoidal excitation for the negative half-cycle (top electrode is cathode). In this case, T_e peaks early in the discharge cycle (0.8 eV) and then decreases down to about 0.35 eV until discharge extinction (above 8 μ s, emission intensities were too low to obtain a significant number of lines and thus reliable data). The opposite trend can be observed for the number density of Ar $1s_2$ state. This population first sharply rises early in the discharge cycle and then stabilizes at around $2 \times 10^{17} \text{ m}^{-3}$. Similar results were observed for the positive half-cycle (bottom electrode is cathode).

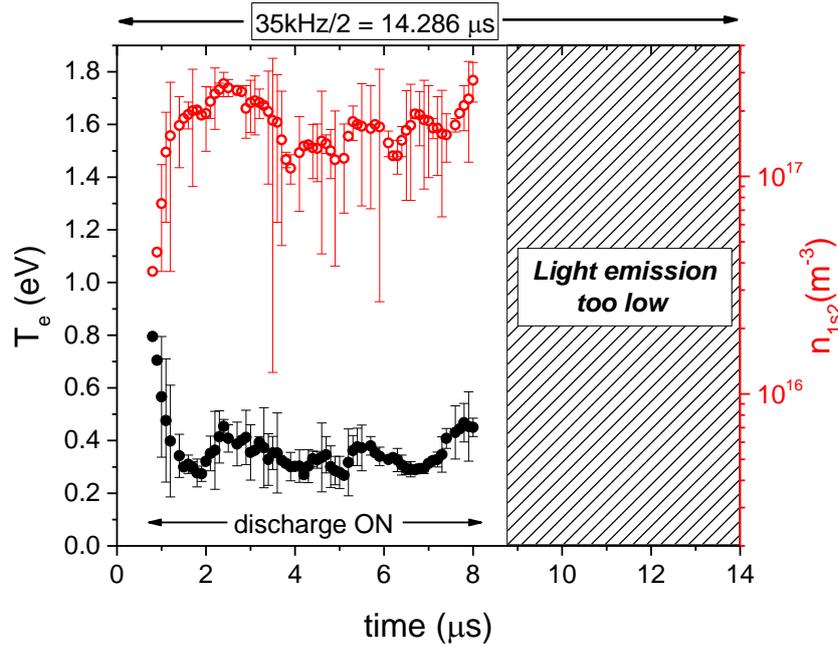


Fig 4. Time evolution of T_e (black) and Ar $1s_2$ population (red) during the negative half cycles of the 35 kHz excitation for an Ar/NH₃ DBD. On the time axis, 0 μ s represents the beginning of the negative half-cycle of the applied voltage. The error bars represent the variance on T_e and Ar $1s_2$ populations with respect to their mean values obtained over 3 nearby data points.

Figure 5 displays the time-evolution of the electron temperature and number density of Ar $1s_2$ state in Ar/ethyl lactate (450 ppm) plasmas for the negative half-cycle (top electrode is cathode) of the sinusoidal applied voltage. As in Ar/NH₃ plasmas, the electron temperature decreases from 0.7 to 0.3 eV while the population of Ar $1s_2$ increases from 4×10^{16} to 2×10^{17} m⁻³ during discharge ignition and then remains fairly constant. In addition, Ar/ethyl lactate plasmas reveal slightly higher cycle-averaged T_e (0.4 eV) values than Ar/NH₃ plasmas (0.35 eV). On the other hand, the cycle-averaged number density of Ar $1s_2$ is higher in Ar/NH₃ plasmas than in Ar/ethyl lactate plasmas. Such behaviour can probably be attributed to the difference in the impurity concentration between Ar/ethyl lactate plasmas (450 ppm of ethyl lactate) and Ar/NH₃ plasmas (200 ppm of NH₃). Also, the mass ratios between impurities and pure Ar change with the reactive gas used. Since ethyl lactate (118.13 g/mol) is 7 times heavier than NH₃ (17.031 g/mol), 450 ppm of ethyl lactate represents a much higher concentration than 200 ppm of ammonia.

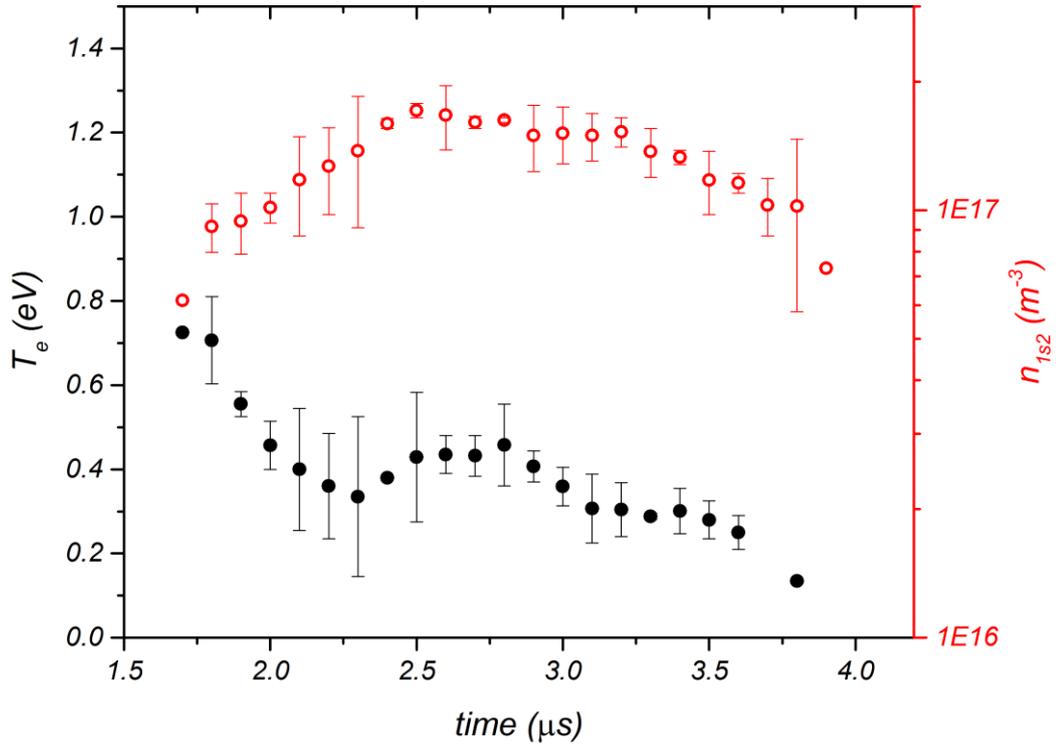


Fig. 5. Time evolution of the electron temperature (black) and Ar $1s_2$ population (red) during the negative DBD half cycle of the 35 kHz sinusoidal excitation. On the time axis, $0 \mu s$ represents the beginning of the negative half-cycle of the applied voltage. The error bars represent the variance on T_e and Ar $1s_2$ populations with respect to their mean values obtained over 3 nearby data points.

Similar results were recently reported for He DBDs operated under comparable experimental conditions [36]. High T_e values were observed early in the discharge cycle when the discharge current is small and the gas voltage is high. T_e then decreased rapidly with the decrease in the gas voltage (linked to the development of a cathode fall and the formation of a positive column region) and the corresponding increase of the discharge current. T_e values were also compared to those obtained by other authors in Ar/ NH_3 plasma jets open to ambient air (0.9 eV) [18]. Higher T_e values were observed by these authors, which can most likely be attributed to the presence of N_2 and O_2 due to the open-air-configuration (this aspect was already described by Lévassieur et al. in He-based discharges [37]). Metastable number densities reported in Fig. 4 are also comparable to those obtained by Massines and co-workers using diode laser optical absorption spectroscopy under comparable experimental conditions [38].

In order to compare the results displayed in Figs. 4 and 5 with those expected for DBDs operated in nominally pure Ar (without NH₃ or ethyl lactate), average electron energies were computed using the BOLSIG+ solver as a function of the reduced electric field (E/N). This program relies on numerical solutions of the Boltzmann equation for electrons in weakly ionized gases in uniform electric fields [39]. Although the electric field in glow discharges of DBDs strongly varies in time and space from the cathode to the anode, it can be assumed fairly constant before discharge ignition (in absence of positive and negative charges) as well as in the positive column region. Over the range of experimental conditions examined in this study, breakdown voltages for Ar/NH₃ and Ar/ethyl lactate plasmas were between 1 and 2 kV_{pp}. At atmospheric pressure, assuming a neutral gas temperature of 300 K, this corresponds to reduced electric fields between 10 and 20 Td. Using these values, the electron temperatures deduced from the BOLSIG+ code (assuming that the average electron energy is equal to $3/2 T_e$) were between 3 and 5 eV, respectively. These values are much higher than those observed in Figs. 4 and 5, even early in the discharge cycle. However, it is worth mentioning that BOLSIG+ [39] simulations only consider electron-impact ionization on ground state Ar atoms for the production of charged species. When stepwise ionization processes or Penning ionization processes become important, much lower T_e values are expected for a given applied electric field, as obtained in this study. This effect should also be exacerbated in presence of other electron energy losses in the electron kinetics, for example elastic and inelastic electron collisions with fragments and impurities.

The importance of stepwise processes involving metastable and resonant Ar atoms on the physics driving Ar-based DBDs was examined in more details by comparing T_e values with the discharge current as well as the total emission intensity (integration over all wavelengths). As shown in Fig. 6, for both positive and negative half cycles, T_e peaks slightly before the discharge current (and thus before the electron number density) whereas the total emission peaks a few microseconds after the discharge current. This indicates that most of the levels giving rise to the observed emission intensities are populated by stepwise excitation reactions involving metastable and resonant Ar atoms. This result is in sharp contrast to those reported by Ricard et al. [40] in pulsed He discharges at atmospheric pressure. In this specific case, He $n=3$ emission intensities peaked before the discharge current. In ref. [36,37], this behaviour was explained by a change in the excitation dynamics with increasing current, going from electron-impact excitation on ground state He atoms early in the discharge cycle to electron-impact excitation reactions on metastable He atoms later in the discharge cycle.

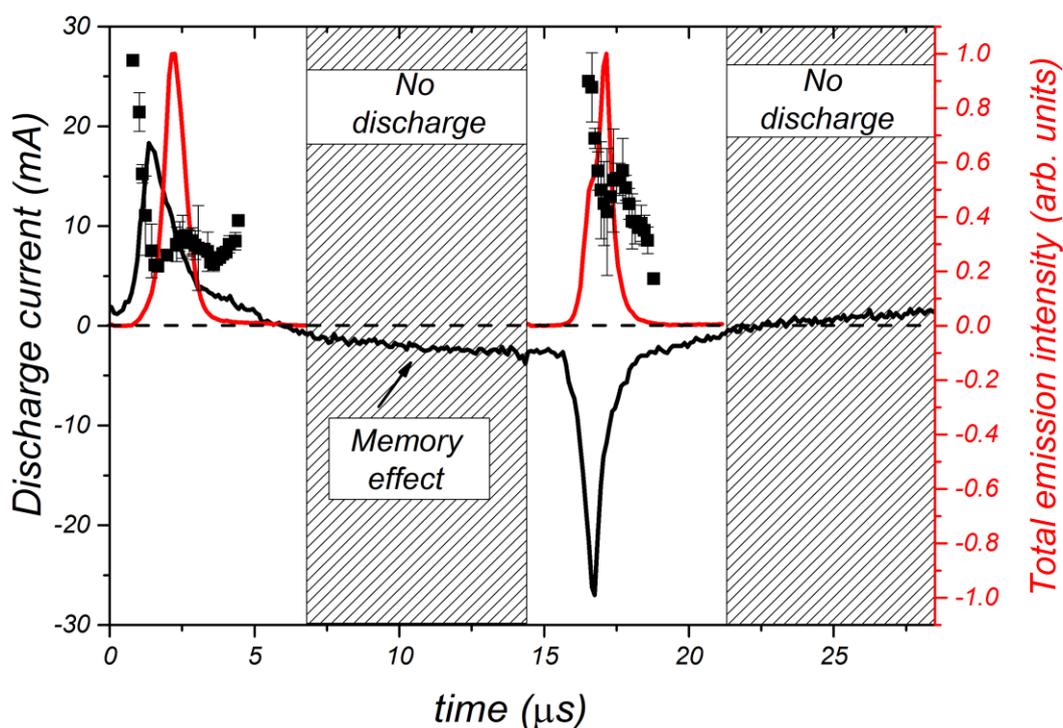


Fig. 6. The discharge current (black), the integrated emission intensity (red) and the electron temperature (black dots) for Ar/ethyl lactate (450 ppm) DBD during both positive and negative half-cycles.

The dominance of stepwise excitation processes for Ar 2p states was confirmed by examining the relative contributions of all population and depopulation mechanisms of Ar emitting levels, as obtained from the collisional-radiative model. The results are presented in Fig. 7. It can be seen that even at the very beginning of the discharge (Fig. 7a), electron-impact excitation on ground state Ar atoms plays a negligible role (less than 1%). Based on these findings, one thus expects that stepwise or Penning ionization reactions would also dominate the creation dynamics of charged species in Ar-based DBDs, even early in the discharge cycle. In many studies, the creation of charged species is assumed to occur by electron-impact ionization on ground state Ar atoms and the losses by ambipolar diffusion (and recombination) to the reactor walls. In such cases, the electron temperature becomes solely governed by the reactor dimensions and the number density of ground state neutral atoms [41]. For example, in nominally pure Ar at atmospheric pressure, for a 1 mm gas gap (plane-to-plane configuration assuming a homogenous discharge regime), this yields a T_e value of 1.6 eV. On the other hand, when stepwise or Penning ionization processes govern the discharge ionization dynamics, the behaviour of T_e for given reactor dimensions must

become dependent on the population of Ar 1s states. Over the range of experimental conditions examined, Fig. 8 confirms this hypothesis that there seems to be a link between T_e and $n_{(1s)}$ for both Ar/ethyl lactate and Ar/NH₃ plasmas. More precisely, using the time-resolved measurements presented above, when the populations of metastable or resonant Ar atoms increase, the electron temperature first sharply decreases and then reaches a plateau.

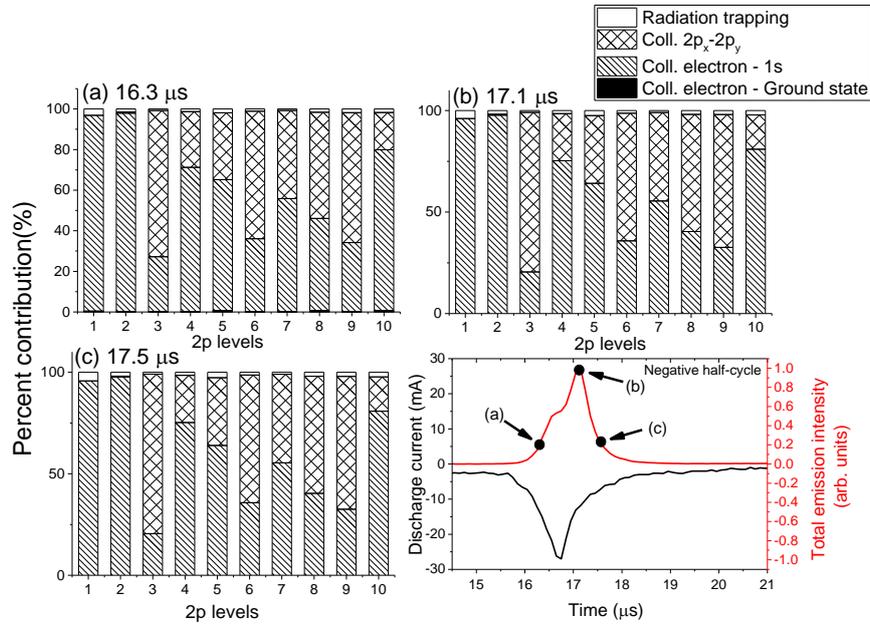


Fig 7. Percent contribution of each populating mechanism for Ar 2p levels at different times during the negative half-cycle of an Ar/ethyl lactate (450 ppm) plasmas.

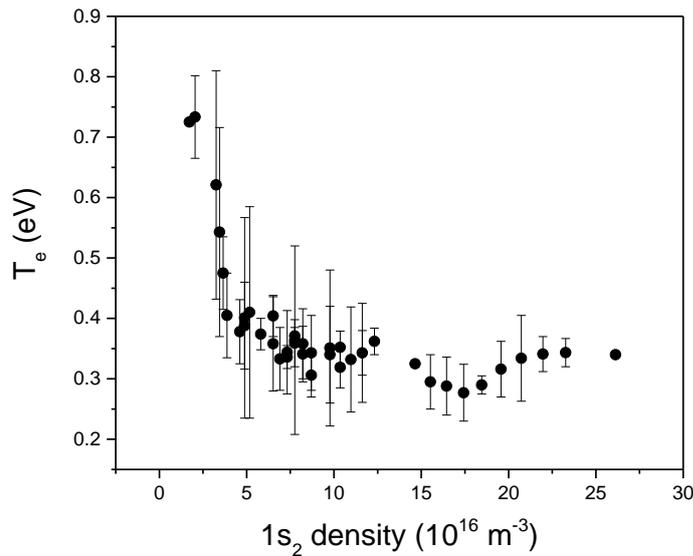


Fig 8. Relation between T_e and $n_{(1s)}$ for Ar/ethyl lactate and Ar/NH₃ plasmas in the conditions studied in this paper. These values were obtained from those presented in Fig. 4 and 5. The error bars represent the variance on T_e with respect to the mean value obtained over nearby data points for the Ar 1s₂ populations.

5. Conclusion

In this work, a combination of optical emission spectroscopy and collisional radiative modeling was used to analyse the time-resolved behaviour of the electron temperature and number density of Ar metastable and resonant species in Ar-based DBDs. Both Ar/NH₃ and Ar/ethyl lactate plasmas revealed a decrease of T_e combined with an increase in the Ar 1s₂ population early in the discharge cycle with more or less constant values until discharge extinction. It was also observed that the electron temperature peaks before the discharge current whereas the emission intensity and the number density of Ar 1s states peaks several microseconds after the discharge current. Over the range of experimental conditions examined in this work, it was found that stepwise and Penning processes play a very important role on the discharge kinetics. In such plasmas, the behavior of the electron temperature becomes linked to the population of metastable and resonant Ar atoms.

6. Acknowledgements

The authors acknowledge the Conseil Franco-Québécois de Coopération Universitaire, the Laboratoire International Associé – Science et Technologies des Plasmas (LIA-STEP), and the National Science and Engineering Research Council (NSERC) for their financial support.

References

- [1] M. Laurent, J. Koehler, G. Sabbatier, C. A. Hoesli, N. Gherardi, G. Laroche, *Plasma Process Polym*, **13**, 7 (2016)
- [2] M.F. Ceiler Jr, P.A. Kohl, S.A. Bidstrup, *J. Electrochem Soc.*, **142**, 2067(1995)
- [3] K. Ikeda, S. Nakayama, M. Maeda, *J. Electrochem Soc.*, **143**, 1715 (1995)
- [4] F. Massine, C. Sarra-Bournet, F. Fanelli, N. Naudé, N. Gherardi, *Plasma Process Polym.*, **9**, 1041-1073 (2012)
- [5] J. A. Silva, A. Lukianov, R. Bazinette, D. Blanc-Pélissier, J. Vallade, S. Pouliquen, L. Gaudy, M. Lemiti, F. Massines, *Energy Procedia*, **55**, 741-749 (2014)

- [6] Françoise Massines. Mise au point d'une technique ultrasonore pour la caractérisation des polymères en fonction de la température et de la pression. Université Paul Sabatier - Toulouse III, 1987.
- [7] F. M. Elam, S. A. Starostin, A. S. Meshkova, B. C. A. M. van der Velden-Schuermans, J. B. Bouwstra, M. C. M. van de Sanden, H. W. de Vries, *Plasma Processes and Polymers*, (2016)
- [8] S. A. Starostin, M. Creatore, J. B. Bouwstra, M. C. M. van de Sanden, H. W. de Vries, *Plasma Processes and Polymers*, **12**, 6 (2015) p.545-554
- [9] S. A. Starostin, P. A. Premkumar, M. Creatore, E. M. van Veldhuizen, H. W. de Vries, R. M. J. Paffen, M. C. M. van de Sanden, *Plasma Sources, science and Technol.*, **18**, 4 (2009)
- [10] N.Y. Babaevaand, M.J. Kushner, *Plasma Sources Sci. Technol.*, **23**, (2014)
- [11] U. Kogelschatz, *IEEE trans. plasma Sci.*, **20**, 1400 (2002)
- [12] N. Gherardi, E. Croquesel, F. Massines, in *Proc. of the 16th International Symposium on Plasma Chemistry, (ISPC 16)*, June 22- 27 2003, Taormina, Italy
- [13] P. Kloc, H.-E. Wagner, D. Trunec, Z. Navrátil, G. Fedoseev. *J. Phys. D: Appl. Phys.* **43**, 345205 (2010)
- [14] N. Gherardi, F. Massines, *IEEE trans. plasma Sci.*, **29**, 536 (2001)
- [15] S. Okazaki, M. Kogoma, M. Uehara, Y. Kimura, *J. Phys, D: Appl. Phys*, **26**, 889 (1993)
- [16] R. A. Arakoni, A. N. Bhoj, M. Kushner, *J. Phys. D : appl. Phys. ,* **40**, 8 (2007)
- [17] S. Ligot, F. Renaux, L. Denis, D. Cossement, N. Nuns, P. Dubois, R. Snyders, *Plasma Process Polym.*, **10**, 999-1009 (2013)
- [18] Z. Chang, C. Yao, S. Chen and G. Zhang, *Phys. Plasma*, **23**, 093503 (2016)
- [19] V. M. Donnelly, *J Phys D*, **37**, 19 (2004)
- [20] Boffard J B, Piech G A, Gehrke M F, Anderson L W, Lin C C 1999 *Phys. Rev. A* 59 2749
- [21] Bartschat K and Zeman V 1999 *Phys. Rev. A* 59 R2552

- [22] R. F. G. Meulenbroeks, R. A. H. Engeln, M. N. A. Beurskens, R. M. J. Paffen, M. C. M. van de Sanden, J. A. M. van der Mullen, D. C. Schram, *Plasma Sources Sci. Technol.*, **4**, 74 (1995)
- [23] A. Yanguas-Gil, J. Cotrino, L. L. Alves, *J. Phys. D : Appl. Phys.* **38**, 1588-1598 (2005)
- [24] NGFSRDW database, www.lxcat.net, retrieved on June 13, 2016. Al Stauffer, Dept. of Physics and Astronomy, York University, Toronto, Canada. stauffer@yorku.ca
- [25] T. D. Nguyen, N. Sadeghi, *Phys. Rev. A*, **18**, 1388-1395 (1978)
- [26] R. Mewe, *J. Phys. D: Appl. Phys.* **18**, 107-118 (1967)
- [27] Kramida, A., Ralchenko, Yu., Reader, J., and NIST ASD Team (2015). NIST Atomic Spectra Database (ver. 5.3), [Online]. Available: <http://physics.nist.gov/asd> [2017, February 27]. National Institute of Standards and Technology, Gaithersburg, MD.
- [28] X.-M. Zhu, Y.-K. Pu, *Journal of Phys. D : appl. phys.*, **43**, 015204 (2010)
- [29] R. S. F. Chang, D. W. Setser, *Journal Chem. Phys.*, **69**, 3885- 3897 (1978)
- [30] W. Van Gaens, A. Bogaerts, *Journal of Phys. D : appl. phys.*, **47**, 079502 (2014)
- [31] Sadeghi and Setser, *The Journal of Chemical Physics* **115**, 3144 (2001)
- [32] C. Yubero, M. S. Dimitrijevic, M.C. García, M.D. Calzada, *Spectrochimica Acta B*, **62**, 169-176 (2007)
- [33] H.-J. Kunze, *Introduction to Plasma Spectroscopy*, Springer, chp 9 , p. 157, eq 9.22
- [34] M. Moisan, D. Kéroack, L. Stafford, *Physique Atomique et Spectroscopie Optique*, Coll. Grenoble Sciences, chp 1, p 27 and p 290 (eq 1) (2016)
- [35] G.-D. Wei, C.-S. Ren, M.-Y. Qian, Q.-Y. Nie, *IEEE transactions on plasma science*, **39**, no 9 (2011)
- [36] R. Kumar Gangwar, O. Levasseur, N. Naudé, N. Gherardi, F. Massines, J. Margot, and L. Stafford, *Plasma Sources Science Technol.* **25**, 015011 (2016)

[37] O. Levasseur, R. Kumar Gangwar, J. Profili, N. Naudé, N. Gherardi, L. Stafford, *Plasma Process Polym*, 1-7 (2016)

[38] Massines F, Gherardi N, Fornelli A and Martin S 2005 Atmospheric pressure plasma deposition of thin films by Townsend dielectric barrier discharge *Surf. Coat. Technol.* **200** 1855–61

[39] G. J. M. Hagelaar and L. C. Pitchford, *Plasma Sources Sci. Technol.* 14, 722-733 (2005)

[40] A. Richard, Ph. Décomps, F. Massines, *Surface and Coating Technology*, **112**, 1-4 (1999)

[41] M. Moisan, J. Pelletier, *Physique des plasmas collisionnels, applications au décharges hautes fréquences*, Coll. Grenoble Sciences, p.125 (2006)