



Étude de la réactivité des uréthanes et polyuréthanes : application aux dispositifs médicaux

Benoît Rhoné

► To cite this version:

Benoît Rhoné. Étude de la réactivité des uréthanes et polyuréthanes : application aux dispositifs médicaux. Chimie thérapeutique. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2016. Français. NNT : 2016PA066602 . tel-02401862

HAL Id: tel-02401862

<https://theses.hal.science/tel-02401862>

Submitted on 10 Dec 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.

Université Pierre et Marie Curie

ED388 Chimie Physique et analytique de Paris Centre

UMR8247 – IRCP Chimie ParisTech

Thèse de doctorat

Spécialité chimie

Etude de la réactivité des uréthanes et polyuréthanes : application aux dispositifs médicaux

Présentée par

Benoît Rhoné

Pour obtenir le grade de

Docteur de l'université Pierre et Marie Curie

Présentée et soutenue publiquement le 23/11/2016

Devant un jury composé de :

M. CUISINIER Frédéric, Professeur

M. BUREL Fabrice, Professeur

M. TOURNILHAC François, Directeur de recherche CNRS

M. BUGUIN Axel, Professeur

Mme MONCHAUX Emmanuelle

M. SEMETHEY Vincent, Chargé de recherche CNRS

Rapporteur

Rapporteur

Examineur

Examineur

Examineur

Directeur de thèse

Remerciements

Ce travail de thèse a été effectué dans un premier temps dans le centre de recherche de l'Institut Curie (UMR168) puis à l'Institut de recherche de ChimieParis (UMR8247).

Je souhaiterais remercier en premier lieu Monsieur Frédéric Cuisinier, professeur et directeur du laboratoire de bioingénierie et nanosciences de Montpellier et Monsieur Fabrice Burel, professeur au laboratoire de polymères, biopolymères, surfaces à l'INSA de Rouen, pour avoir accepté d'être membres du jury et rapporteurs de cette thèse.

Je tiens à remercier sincèrement la société Vygon (Ecouen, France) qui a financé cette thèse et m'a permis de mener à bien mes recherches. Je remercie en particulier Emmanuelle Monchaux, chef de projet chez Vygon pour le suivi du projet et le soutien technique et matériel apporté au long de ces 3 années.

Mes remerciements vont également à mon directeur de thèse, Monsieur Vincent Semetey, pour ses conseils avisés, son aide et son soutien tout au long de cette thèse. Il m'a appris les bases de la modification de surface, des analyses et tests à réaliser. Les nombreuses discussions m'ont permis d'apprendre toujours plus afin d'améliorer mon travail et d'étudier de nouvelles pistes. Sa bonne humeur et son dynamisme ont fortement contribué à ma motivation de trouver des réponses aux questions qui se posaient.

Un grand merci à Paul Marin et Jeremy Zimbron qui m'ont accueilli au sein de l'équipe COCP et m'ont appris toutes les subtilités nécessaires pour comprendre le fonctionnement du laboratoire. Les nombreux nombreux débats ont enrichi mes pauses déjeuner et cela compense largement leurs goûts footballistiques douteux... (Allez l'OM !) et leurs blagues de très haut niveau (hein ? deux ! t'as perdu !).

Je souhaiterais exprimer ma gratitude à Lucie, Fanny et Marie, qui m'ont enseigné les bases de la culture bactérienne et cellulaire nécessaires à cette thèse et qui m'ont formé à l'utilisation du matériel qui m'a servi durant ma thèse.

Je suis particulièrement reconnaissant à toutes les personnes qui ont contribué à cette thèse en m'apportant leur expertise technique sur certains appareils: Philippe Vermaut et Stéphanie Delannoy pour l'utilisation du MEB, Mengxue Zhang et Marion Ely pour l'utilisation du profilomètre, Anouk Galtayries pour l'analyse XPS et TOF-SIMS des surfaces étudiées, Edouard et Nicola pour l'utilisation de la GC.

Je remercie sincèrement toutes les personnes qui ont de près ou de loin contribué à la réalisation de cette thèse, et en particulier tous les membres des équipes Keller et Thomas que j'ai pu cotoyer et qui m'ont accompagné au quotidien pendant ces 3 ans, en particulier Min-Hui, Yangwei, Yujiao et Dapeng.

J'adresse mes remerciements à Didier et Ali qui facilitent le quotidien des chercheurs de l'IRCP et qui m'ont permis de gagner un temps précieux par leur engagement au magasin.

Merci à Caro (Caca), Ludo (Lulu) et FX (FX), membres de l'équipe UTCB(DMSD)S qui ont toujours répondu présents pour les activités de l'ATCP et qui m'ont permis de passer du bon temps en dehors du labo. Merci également à tous mes amis qui ont petit à petit fini par s'installer à Paris et qui m'ont soutenu tout au long de ma thèse dans ses bons et ses mauvais moments.

Enfin, je remercie du fond du cœur Anaïs, qui m'a suivi à Paris pour ma thèse et qui a subi les 4h de trajet quotidien pour se rendre à son travail. Tu as réellement contribué à la réalisation de cette thèse, et je t'en suis infiniment reconnaissant.

Introduction générale

Les dispositifs médicaux implantables permettent d'améliorer le quotidien de nombreux patients. Les cathéters intraveineux, par exemple, permettent de limiter les besoins d'hospitalisation et permettent au patient d'être traité en ambulatoire plus facilement. De plus, ils permettent d'éviter les piqûres répétées pour des injections de cocktails médicamenteux, notamment dans le cas de chimiothérapies, qui peuvent endommager les veines.

Cependant, l'implantation de dispositifs médicaux entraîne aussi l'existence de certaines complications, le plus souvent liées à l'interaction entre la surface du matériau et les tissus ou fluides biologiques environnants. Ces complications peuvent aller jusqu'à entraîner un dysfonctionnement du dispositif médical implanté, on doit alors les retirer dans une grande partie des cas. L'objectif de cette thèse est d'identifier un moyen de réduire les complications (thrombose, infection) liées à l'implantation de cathéters intraveineux en polyuréthane. Pour cela, une étude approfondie de la littérature nous a permis d'identifier les différentes approches permettant de réduire les phénomènes à l'origine de la thrombose et de l'infection, dans la littérature et à l'échelle industrielle. Certaines reposent sur l'utilisation de surfaces actives, qui interagissent avec le milieu environnant. D'autres utilisent des surfaces inertes qui permettent de cacher le matériau hydrophobe sous une couche de polymère hydrophile, ce qui permet de le rendre inerte vis-à-vis des fluides ou tissus biologiques.

Nous avons choisi d'utiliser cette seconde approche, qui a montré son efficacité pour réduire thrombose et infection sur divers matériaux, selon des tests *in vitro* et *in vivo* décrits dans la littérature. De plus, cette approche permet d'éviter l'utilisation de substances actives qui peuvent être à l'origine d'effets secondaires ou de résistance bactérienne aux antibiotiques. C'est une stratégie de modification de surfaces qui suscite de plus en plus d'intérêt de la part des industriels, cependant il n'existe à ce jour aucun exemple commercial d'application de cette approche sur le polyuréthane. Nous nous sommes donc intéressés à la possibilité de modifier le polyuréthane pour y greffer une couche de polymère antiadhésif afin de l'appliquer par la suite à la modification de dispositifs médicaux.

Afin de garantir une stabilité du traitement de surface au cours du temps, un greffage covalent du polymère à la surface a été envisagé. Dans la littérature, il existe quelques exemples de greffage covalent de molécules ou de polymères à la surface du polyuréthane. Cependant les réactions utilisées (réaction allophanate, alkylation...) nécessitent l'utilisation de réactifs toxiques, de plusieurs étapes, de solvants dégradant le polyuréthane. Ces exemples ne sont donc pas applicables industriellement dans l'objectif de modifier un dispositif médical fonctionnel. Nous avons cherché une autre méthode pour modifier de manière covalente les surfaces de polyuréthanes. Pour cela, nous avons étudié la réactivité chimique du polyuréthane, en travaillant sur des uréthanes (ou carbamates) modèles. Les

réactions efficaces à l'échelle moléculaire ont été testées à l'échelle du polymère avant d'être utilisées pour modifier des surfaces de polyuréthane commercial. Les conditions réactionnelles de modification de surface ont par la suite été optimisées afin d'avoir les conditions les plus douces possibles pour modifier la surface. Différentes techniques analytiques ont été utilisées pour prouver l'efficacité du greffage à la surface. Puis, nous avons utilisé des tests *in vitro* afin d'évaluer les propriétés antiadhésives des surfaces modifiées : adsorption de protéines, adhésion de cellules et de plaquettes, adhésion de bactéries, formation de biofilm dans un tube sous conditions de flux.

Les propriétés des surfaces modifiées ont enfin été comparées à celles de surfaces modifiées suivant des protocoles reconnus de la littérature, ainsi qu'un cathéter commercial modifié avec des additifs permettant d'obtenir une surface fluorée.

Sommaire

Chapitre 1 Les dispositifs médicaux	1
1.1 Le marché des dispositifs médicaux.....	1
1.1.1 Marché global et applications	1
1.1.2 Principaux matériaux utilisés pour les dispositifs médicaux.....	2
1.2 Complications liées à l'implantation d'un corps étranger.....	3
1.2.1 Généralités sur les dispositifs médicaux implantables	3
1.2.2 Inflammation et fibrose.....	3
1.2.3 La thrombose.....	4
1.2.4 L'infection.....	6
1.3 Cas particulier du cathétérisme	9
1.3.1 Différents types de cathéters.....	9
1.3.2 Complications spécifiques liées aux cathéters.....	12
1.3.3 Différentes solutions apportées dans le cas des cathéters	13
1.4 Solutions académiques contre l'infection et la thrombose.....	15
1.4.1 Généralités	15
1.4.2 Relargage de substances actives.....	16
1.4.3 Immobilisation de substances actives à la surface	18
1.4.4 Rendre la surface inerte	20
1.5 Solutions commerciales contre l'infection et la thrombose	32
1.5.1 Différentes stratégies commerciales de modification de surface	32
1.5.2 Relargage de substances actives.....	33
1.5.3 Immobilisation de substances actives à la surface	35
1.5.4 Rendre la surface inerte	37
1.5.5 Conclusion	38
1.6 Conclusions	39
Chapitre 2 Le polyuréthane	40
2.1 Généralités sur le polyuréthane.....	40
2.1.1 Historique	40
2.1.2 Structure chimique de polyuréthanes	41
2.1.3 Synthèse et formulation.....	42

2.1.4	Applications en tant que biomatériau	48
2.2	Modification de surface de polyuréthane	52
2.2.1	Changement de la composition du polyuréthane	53
2.2.2	Imprégnation du polyuréthane par solvataion de sa surface.....	54
2.2.3	Formulation avec des polymères triblocks migrant à la surface	54
2.2.4	Stratégies de modification chimique du polyuréthane	59
2.2.5	Conclusion	69
Chapitre 3	Réactivité des uréthanes en solution	70
3.1	Introduction	70
3.2	Littérature.....	72
3.2.1	Réactivité des uréthanes par leur azote nucléophile.....	72
3.2.2	Réactivité des uréthanes par leur carbone électrophile.....	77
3.3	Réactions sur des uréthanes modèles.....	81
3.3.1	Evaluation des réactions avec l'azote nucléophile des l'uréthanes modèles....	82
3.3.2	Evaluation de la réaction de transcarbamoxylation sur des uréthanes modèles	87
3.4	Réactivité à l'échelle du polymère.....	93
3.5	Conclusion.....	96
Chapitre 4	Modification de la surface	98
4.1	Modification de surface d'un polyuréthane aromatique par transcarbamoxylation	98
4.1.1	Choix de la molécule à greffer à la surface	98
4.1.2	Transcarbamoxylation à la surface catalysée par l'hydruure de sodium	98
4.1.3	Comparaison avec des conditions non réactives	114
4.1.4	Effet de la base	116
4.2	Optimisation des conditions de réaction.....	121
4.2.1	Changement de solvant.....	121
4.2.2	Optimisation avec NaH.....	123
4.2.3	Optimisation avec KOH	130
4.2.4	Optimisation avec tBuOK	130
4.3	Evolution des propriétés antiadhésives des surfaces modifiées au cours du temps	134
4.3.1	Stockage à l'air ou dans le PBS	134

4.3.2	Etude bibliographique de l'évolution des propriétés de surface du polyuréthane	139
4.3.3	Utilisation d'un polymère multivalent	140
4.4	Application de la transcarbamoxylation à la modification de cathéters	141
4.4.1	Protocole de modification de surface de tubes	141
4.4.2	Résultats	141
4.5	Modification de surface de polyuréthane polycarbonate.....	144
4.5.1	Introduction.....	144
4.5.2	Utilisation des conditions de réaction classiques – dégradation.....	145
4.5.3	La transcarbonatation dans la littérature	147
4.5.4	Réactivité des carbonates modèles par rapport aux uréthanes.....	152
4.5.5	Réactivité des polycarbonates uréthanes.....	159
4.5.6	Modification de surface et tests in vitro	160
4.5.7	Conclusion	165
4.6	Conclusion sur la modification de surface	165
Chapitre 5 Comparaison avec d'autres stratégies de modification de surface.....		167
5.1	Greffage de PEG par réaction allophanate.....	167
5.2	Modification de surface par addition de polymères di/triblocks	172
5.2.1	Rappel de la littérature	172
5.2.2	Synthèse de polymères triblock et formulation du polyuréthane.....	173
5.2.3	Evaluation d'un produit commercial : cathéter BioFlo™ avec la technologie Endexo™	180
5.2.4	Conclusions sur l'utilisation d'additifs pour la modification des propriétés de surface du polyuréthane	182
5.3	Conclusion.....	183
Chapitre 6 Conclusions et perspectives.....		184
Chapitre 7 : Experimental part		189
7.1	Surfaces characterization	189
7.1.1	Contact angle measurements	189
7.1.2	Attenuated total reflectance Fourier Transform Infrared spectroscopy	189
7.1.3	X-ray photoelectron spectroscopy	189
7.1.4	Time of flight Secondary ion mass spectrometry	190
7.1.5	Material characterization: mechanical properties and surface roughness	190

7.2	Solution chemistry.....	190
7.2.1	Analysis.....	190
7.2.2	Reactivity on model urethanes	191
7.2.3	Reactivity on polyurethanes.....	196
7.3	Surface modification	197
7.3.1	Solubility of commercial polyurethanes commonly used.....	197
7.3.2	Commercial polyurethanes used in this study	198
7.3.3	Surface modification of polyurethane by transcarbamylation	198
7.3.4	Surface modification of polycarbonate urethanes by transcarbonatation	199
7.3.5	Surface modification by allophanate reaction	199
7.3.6	Surface modification of polyurethane by formulation	199
7.3.7	Surface modification by allophanate reaction	201
7.4	In vitro assays.....	201
7.4.1	Bacterial adhesion	201
7.4.2	Cell adhesion	202
7.4.3	Protein adsorption	203
7.4.4	Platelet adhesion.....	203
7.4.5	Scanning electron microscopy	204
	Références bibliographiques	205
	Table des abréviations	220
	Annexes.....	223
	Annexe 1 Caractérisation des polyuréthanes utilisés	223
	Annexe 2 Modification de surface par imprégnation de PEG dans la matrice	226
	Annexe 3 Calcul du taux de réduction d'adhésion de bactéries	229
	Annexe 4 Coloration à la calcéine AM.....	229

Chapitre 1 Les dispositifs médicaux

1.1 Le marché des dispositifs médicaux

1.1.1 Marché global et applications

Les dispositifs médicaux (DM) sont une appellation regroupant de nombreuses catégories d'instruments, appareils, équipements ou logiciels utilisés par exemple chez l'homme pour le diagnostic, le suivi, ou le traitement de maladies (directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux). Tout appareillage ayant pour but d'améliorer, de remplacer partiellement ou totalement une fonction du corps humain est considéré comme dispositif médical.

Le marché global des dispositifs médicaux était estimé en 2006 à 209 milliards de dollars¹ et suit une forte croissance, de l'ordre de 6 à 9% par an. Il est réparti majoritairement entre l'Amérique du nord et l'Europe de l'ouest. La croissance est aujourd'hui portée par le développement des établissements de santé dans les pays en développement dont le principal est la Chine.

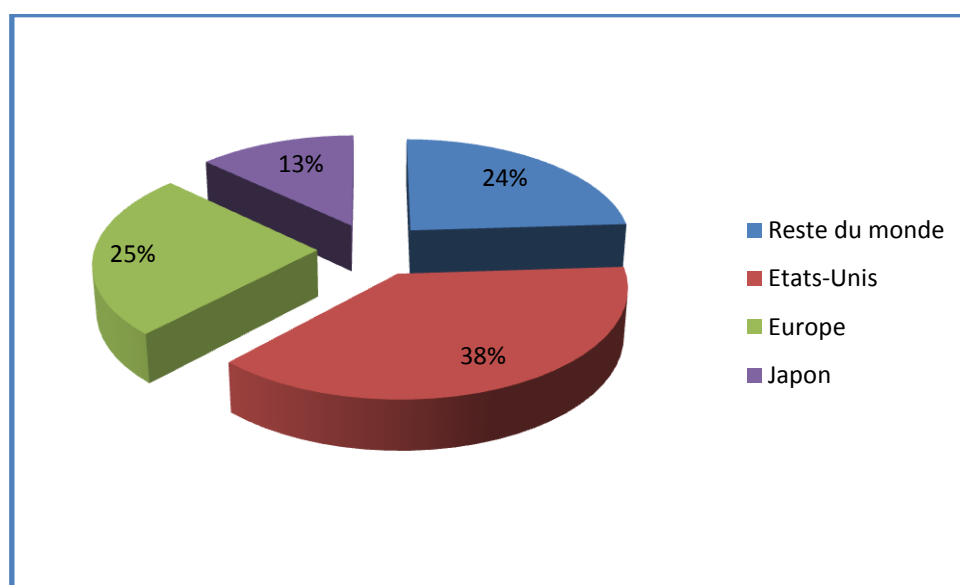


Figure 1. Répartition du marché mondial des dispositifs médicaux en juin 2007²

En France, entre 800 000 et 2 millions de dispositifs médicaux ont été utilisés en 2011,³ pour un chiffre d'affaires global de 21 milliards d'euros. Ce marché se compose de différents secteurs : dispositif médical (implants, prothèses...), optique (lunettes, lentilles de contact...), dentaire, plaies et contention, ainsi que les dispositifs de diagnostic *in vitro*.

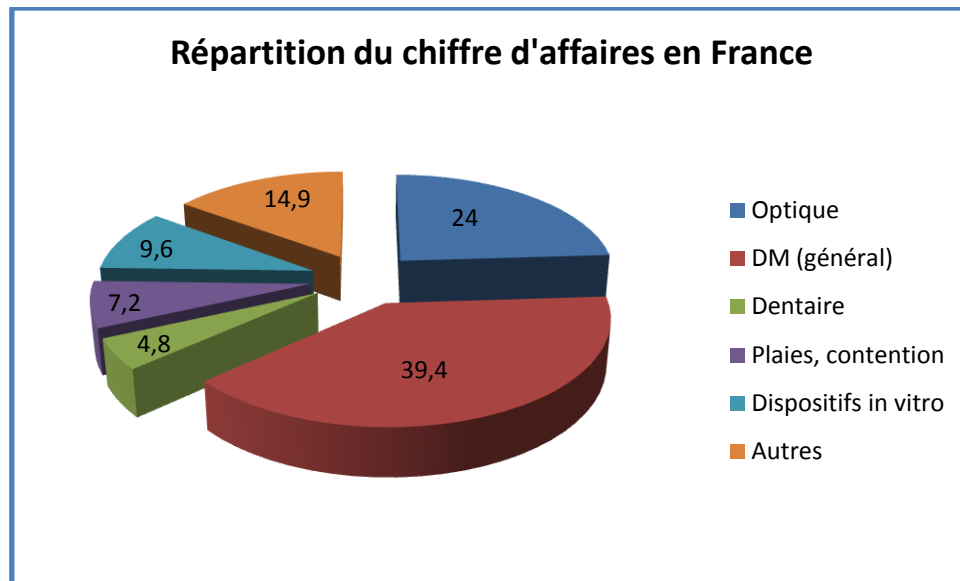


Figure 2. Marché français des dispositifs médicaux par secteur⁴

Dans ces différents secteurs, on trouve trois catégories de dispositifs médicaux :

- DM individuels: matériel à usage unique, matériel réutilisable, implants actifs, implants non actifs, matériel ophtalmologique et optique, matériel dentaire, aides techniques.
- DM d'équipement: dispositifs anesthésiques et respiratoires, appareils médicaux électromécaniques, matériel d'hôpital, appareils à radiation à visée thérapeutique ou de diagnostic, informatique médicale.
- DIV: dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (instruments permettant l'examen d'échantillons provenant du corps humain).

1.1.2 Principaux matériaux utilisés pour les dispositifs médicaux

Il existe une très grande quantité de matériaux utilisés pour la fabrication de dispositifs médicaux. Ceux-ci varient bien sûr en fonction des applications désirées. On trouve par exemple des prothèses en titane, des implants en silicone ou en polyuréthane, des lentilles de contact à base d'hydrogels... De manière générale, les biomatériaux utilisés peuvent être classés en trois grandes catégories : les céramiques (hydroxyapatite, tricalcium phosphate), les métaux (acier, titane, or) et les polymères (poly(diméthylsiloxane) (PDMS), polyuréthane, poly(chlorure de vinyle) (PVC), Teflon). Chaque dispositif médical nécessite un type de matériau particulier, selon les propriétés mécaniques nécessaires, la biocompatibilité, la biodégradabilité et de multiples autres paramètres.

1.2 Complications liées à l'implantation d'un corps étranger

1.2.1 Généralités sur les dispositifs médicaux implantables

Parmi les dispositifs médicaux, une partie est destinée à l'implantation. On peut citer par exemple les prothèses de hanche, de genou, les stents, ou encore les cathéters. Les dispositifs médicaux implantables (DMI) sont en contact direct avec les fluides corporels, ce qui est à l'origine de certaines complications dont les plus fréquentes sont l'inflammation, le développement d'une fibrose autour de l'implant, la formation d'une thrombose au contact avec le sang, les infections bactériennes⁵...

Ces complications induisent une augmentation de la mortalité, des hospitalisations prolongées et une augmentation des frais médicaux associés au traitement d'un patient. De plus, les biomatériaux peuvent se dégrader au cours du temps par divers mécanismes, pouvant entraîner par exemple une perte des propriétés mécaniques du matériau ou encore le relargage de produits de dégradation toxiques dans l'organisme. La biocompatibilité des matériaux implantables ainsi que leur résistance à la dégradation *in vivo* sont donc les paramètres les plus importants pour le choix d'un matériau pour un dispositif implantable.

1.2.2 Inflammation et fibrose

La réponse immunitaire du corps humain à la présence d'un corps étranger a été étudiée et décrite par de multiples groupes de recherche, en particulier Anderson *et al.*⁶ Elle se caractérise par l'infiltration de cellules inflammatoires autour du matériau pour l'éliminer, puis réparer ou régénérer les tissus endommagés par l'acte chirurgical de pose du dispositif médical (Figure 3). C'est un phénomène complexe qui implique de multiples facteurs. Il a été démontré que les anticorps de l'immunoglobuline G activent le système du complément, ce qui conduit à une réponse inflammatoire et à l'attraction chimique de monocytes, leukocytes et/ou phagocytes (dont les macrophages)⁷ qui s'accumulent alors autour du matériau.

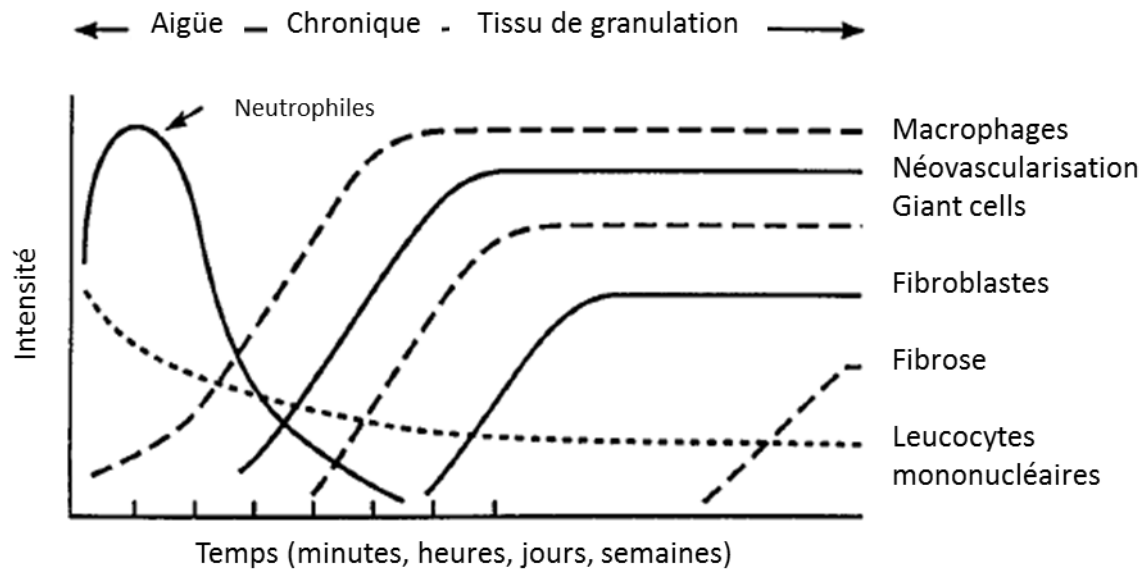


Figure 3. Concentration de différentes cellules immunitaires à la surface d'un matériau après l'implantation (adapté de Anderson et al 8)

Lorsqu'un corps étranger ne peut pas être éliminé par phagocytose, la réponse inflammatoire persiste jusqu'à ce que le matériau se retrouve encapsulé sous une couche de tissus fibrotiques qui le protègent du système immunitaire et l'isolent des tissus avoisinants.⁸ La fibrose est donc la dernière étape de la réaction du corps à un matériau étranger.

1.2.3 La thrombose

1.2.3.1 Mécanisme

L'implantation d'un biomatériau dans le corps humain, en contact avec le sang, peut provoquer l'activation du processus de coagulation autour du matériau, pouvant à terme entraîner une thrombose. La thrombose est la formation d'un caillot se formant dans un vaisseau sanguin et pouvant entraîner son obstruction (Figure 4).

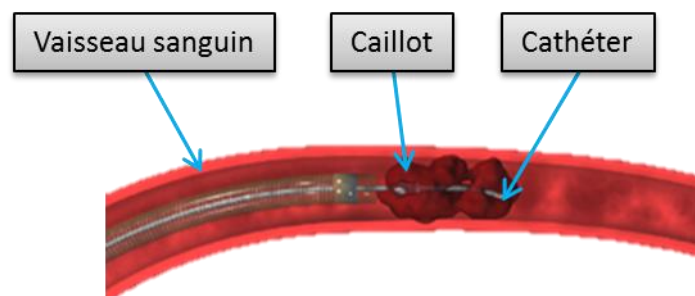


Figure 4. Thrombose autour d'un cathéter implanté dans un vaisseau sanguin

Le lieu et la durée d'implantation du matériau peuvent influencer sur les interactions avec le corps. Le mécanisme de la coagulation autour d'un élastomère suite à son implantation

intravasculaire est très complexe (Figure 5) et variable selon les individus. Il implique 13 facteurs dépendant les uns des autres.

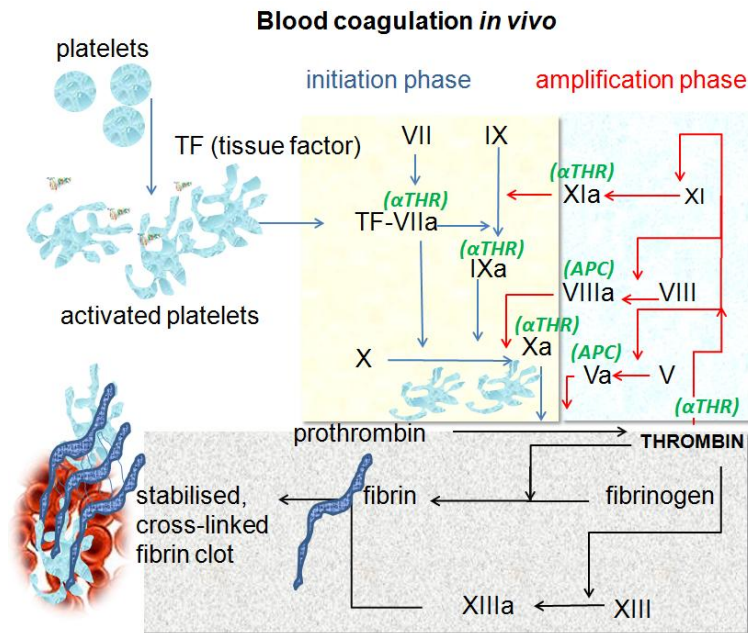


Figure 5. Différentes étapes de la coagulation⁹

Il peut être divisé en deux étapes principales. D'abord, les protéines du sang sont adsorbées à la surface du biomatériau par des liaisons non covalentes, des forces de Van der Waals, et des interactions électrostatiques. Les protéines qui ont la plus grande affinité pour la surface forment un film sur le matériau.¹⁰

Parmi les premières protéines à s'adsorber à la surface du biomatériau on peut citer l'albumine, l'immunoglobuline G, le fibrinogène et la fibronectine.¹¹ Le fibrinogène adsorbé sur la surface du matériau est converti en fibrine et fibrinopeptides par la thrombine. Les fibrinopeptides libérés ont un effet chimioattracteur sur les leucocytes. La corrélation entre adsorption de fibrinogène et adhésion de plaquettes a été mise en évidence par Wu *et al.*¹² La fibronectine est aussi connue pour permettre aux cellules d'adhérer à la surface artificielle.¹³ Enfin, les apolipoprotéines¹⁴ ont également été identifiées comme une des composantes majeures de la couche de protéines adsorbées à la surface de matériaux implantés.¹⁵

Après l'adsorption rapide de ces protéines, la cascade de coagulation se met en place, entraînant l'activation et l'adhésion de plaquettes sanguines, la formation de fibrine et l'activation et l'adhésion de cellules inflammatoires (leucocytes, macrophages...).¹⁶ Cette réponse est le début de la réaction du corps à un corps étranger, qui est la réponse générale de l'organisme à l'intrusion d'une surface abiotique.⁶

Dans la circulation sanguine, l'adsorption de protéines entraîne donc l'adhésion de cellules qui sont à l'origine de la formation d'un caillot sanguin (Figure 6).

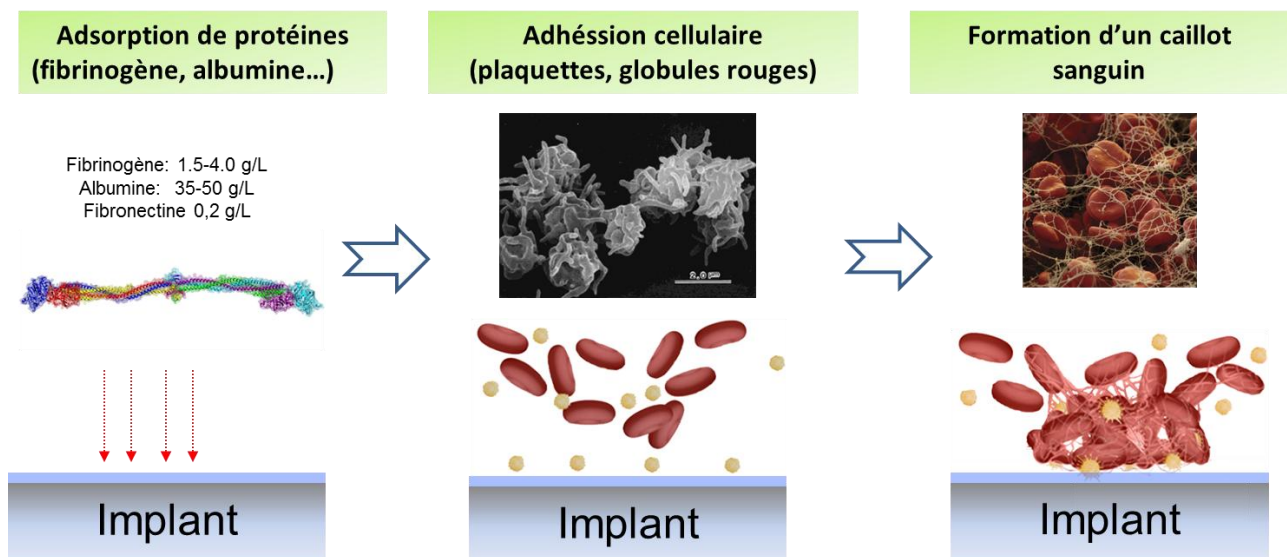


Figure 6. 3 étapes de la coagulation du sang

1.2.3.2 Complications liées à la thrombose

Les complications associées à la thrombose et à l'occlusion de cathéters sont de deux ordres. D'un point de vue humain, elles sont à l'origine de nombreux décès lors de l'hospitalisation, en particulier dans les unités de soins intensifs.¹⁷ D'un point de vue économique, elles entraînent d'importants surcoûts pour les patients et le système de santé. Les complications thrombotiques sont très présentes dans le domaine des cathéters intraveineux.

Les risques de thrombose associés à l'implantation d'un cathéter intraveineux varient selon les études et les dispositifs médicaux, mais de manière générale ils varient entre 2 et 10% des cathéters implantés. Par exemple Bonizzoli *et al* les ont chiffré à 7,7/1000 jours de cathétérisme pour les PICCs et 4,4/1000 jours de cathétérisme pour les CVC¹⁸ (PICC et CVC sont deux types de cathéters intraveineux, détaillés dans la partie 1.3.1). L'état physique du patient, sa pathologie, son âge sont des facteurs qui influent sur le risque d'évènement thrombotique.

Ces complications thrombotiques ont lieu même lorsque les patients sont soumis à des traitements anticoagulants,¹⁹ en particulier pour les cathéters de large diamètre favorisant le risque de thrombose. Cela explique l'intérêt grandissant pour le développement de matériaux non thrombogéniques.

1.2.4 L'infection

Les infections liées aux dispositifs médicaux (Device associated infections, DAI) sont un sérieux problème causé par l'implantation de dispositifs médicaux dans le corps. Elles apparaissent lorsque des bactéries adhèrent à la surface du dispositif et le colonisent lors de son implantation ou de son utilisation. Selon l'OMS, entre 5 et 12% des patients hospitalisés dans le monde subissent une infection nosocomiale. On estime à ce jour que 60% des infections associées aux soins auraient pour origine l'implantation de dispositifs médicaux

invasifs.²⁰ En 1999, une étude sur les infections nosocomiales aux Etats Unis a montré que 86% des cas de pneumonie sont associés à un dispositif de respiration artificielle, 95% des cas d'infection urinaire sont liés à l'implantation d'un cathéter urinaire et 87% des cas d'infection sanguine ont pour origine l'implantation d'un cathéter vasculaire.²¹

Le développement de nouveaux protocoles médicaux, l'utilisation de traitements antibiotiques ou la recherche de matériaux bactéricides (cathéters chargés en argent ou en rifampicine...) a permis une chute des taux d'infection, cependant celles-ci restent fréquentes à la suite de l'implantation d'un dispositif médical. Les principales sources d'infections sont les bactéries *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*²² qui sont très présentes dans notre environnement direct. Les levures telles que *Candida albicans* peuvent aussi contaminer les dispositifs médicaux entraînant une infection systémique qui se caractérise par un taux de mortalité supérieur à 50%.²³

Les conséquences de la colonisation d'un dispositif médical par les bactéries sont majeures. Le biofilm peut protéger les bactéries vis-à-vis du mécanisme immunitaire et d'un éventuel traitement antibiotique, ce qui entraîne une grande difficulté de traitement de ce type d'infections.^{24,25} Afin d'éviter une propagation de l'infection à l'ensemble du patient, il est souvent nécessaire de retirer le dispositif médical et de le remplacer. Si l'infection n'est pas détectée à temps, elle peut conduire au décès du patient. De plus, les complications liées à l'infection entraînent un allongement de la durée de séjour, une opération supplémentaire, un retard des programmes thérapeutiques du patient... Ces complications ont un coût très important pour le système de santé, évalué à 2,3 milliards de dollars par an aux USA.²⁶ Le risque d'infection est particulièrement élevé pour certaines applications (Tableau 1). On peut citer par exemple les implants dentaires, présentant un taux d'infection de 5 à 10%, les pacemakers cardiaques (1-7%), les implants mammaires (1-2%)²⁷ ou encore le cathétérisme urinaire ou veineux.²⁸

Tableau 1. Importance des infections liées à l'implantation de DM en 2001 (adapté de ²⁷)

Dispositif médical implanté	Estimation du nombre d'implants/an aux USA	Taux d'infection (%)	Mortalité associée
Cathéters urinaires	>30 000 000	10-30	<5%
Cathéters veineux centraux	5 000 000	3-8	5-25%
Matériaux de fixation de fractures	2 000 000	5-10	<5%
Implants dentaires	1 000 000	5-10	<5%
Prothèses de hanche	600 000	1-3	<5%
Pacemakers cardiaques	300 000	1-7	5-25%
Implants mammaires	130 000	1-2	<5%

Si l'on ne prend en compte que les cathéters veineux centraux (CVC), le coût additionnel lié à une infection du dispositif médical a été estimé entre \$33000 et \$35000.²⁹ Ces cathéters

sont très largement utilisés aujourd'hui (plus de 20 millions de patients/an aux USA), et le taux d'infection liée à ces cathéters est de l'ordre de 2,3 pour 1000 jours de cathéter. Les conséquences de ces infections sont aussi très importantes d'un point de vue humain, puisqu'elles causent des milliers de morts tous les ans. Le taux de mortalité lié aux infections est compris entre 12 à 25%.³⁰

La contamination du dispositif médical peut avoir lieu lors de l'acte chirurgical. Dans le cas des cathéters intraveineux, les bactéries présentes dans notre environnement (air, peau, surfaces...) peuvent contaminer le corps humain et atteindre les dispositifs médicaux par trois mécanismes distincts : la voie intraluminale, la voie extraluminale et la voie hématogène (Figure 7).²⁸

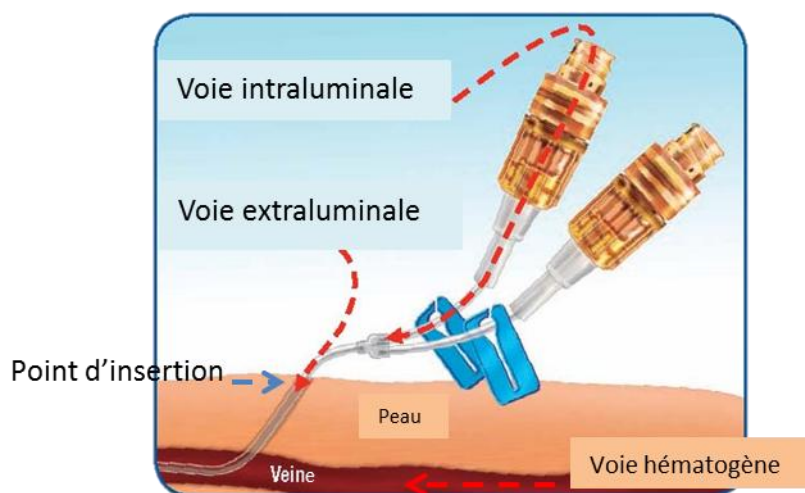


Figure 7. 3 voies de contamination dans le cas des cathéters

- La colonisation par voie intraluminale est la plus fréquente dans le cas des cathéters implantés à long terme. Elle a lieu lorsque des bactéries pénètrent et contaminent l'intérieur du cathéter lors de manipulations sur le cathéter, par exemple lors d'injections ou de prélèvements.
- La colonisation par voie extraluminale est la plus fréquente pour les cathéters implantés à court terme. Elle a lieu lors de la pose, lorsque des bactéries de la flore du patient ou du professionnel migrent *via* le site d'insertion jusqu'à la surface du cathéter.³¹ Elle peut aussi avoir lieu lors de changements de pansements sur le site d'insertion.
- La colonisation par voie hématogène concerne la partie intravasculaire d'un cathéter. Elle peut avoir lieu suite à la présence d'autres foyers infectieux chez le patient. Cependant ces infections sont rares et concernent moins de 10% des cas d'infection.

Après la contamination, l'infection évolue suivant 3 étapes principales (Figure 8):

- Adhésion des bactéries sur les différentes substances organiques adhérentes au matériau (fibrine, fibrinogène, fibronectine, collagène ou autres protéines).³²
- Formation, consolidation et maturation du biofilm, composé d'une matrice d'exopolysaccharides dans laquelle les bactéries s'organisent et coordonnent leur comportement. Raad *et al* ont montré que la grande majorité des cathéters veineux étaient colonisés par du biofilm, même si celui-ci n'entraîne que rarement une infection.³³
- Libération de bactéries qui peuvent alors aller coloniser d'autres sites.²⁰ Cette phase est aussi appelée phase d'érosion.

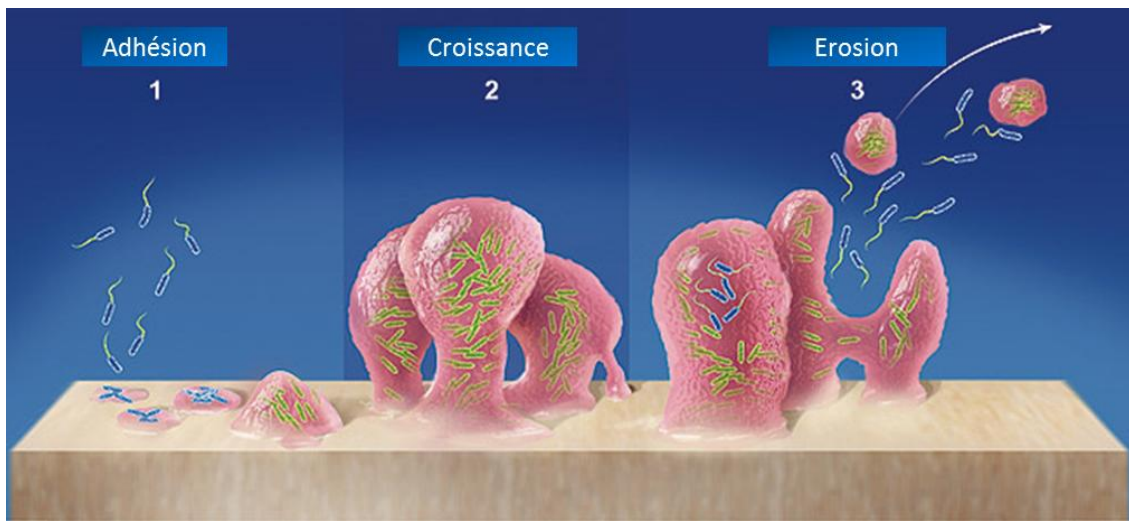


Figure 8. Etapes de l'infection sur des dispositifs médicaux (adapté de ³⁴)

1.3 Cas particulier du cathétérisme

1.3.1 Différents types de cathéters

Un cathéter est un dispositif médical invasif ayant une forme tubulaire et utilisé pour de multiples applications. Les cathéters peuvent servir par exemple à administrer un médicament par perfusion, à effectuer des prélèvements sanguins ou au drainage de fluides biologiques. Les cathéters vasculaires représentent une grande proportion de ces cathéters, avec un marché mondial estimé à 650 millions de dollars en 2012.³⁵ Les cathéters urinaires sont aussi largement utilisés, avec un marché mondial estimé à 1,3 milliard de dollars en 2015.³⁶ On estime qu'aux USA, environ 145 millions de cathéters vasculaires sont utilisés chaque année.²⁶

Il existe différentes catégories de cathéters vasculaires. Leurs durées d'implantation varient de quelques jours à plusieurs années. Leur site d'implantation et leur longueur sont aussi variables selon les pathologies (Figure 9).

Tableau I – Les cathéters vasculaires usuels.			
Type de dispositif vasculaire	Site anatomique d'insertion et spécificités éventuelles	Durée moyenne de maintien habituellement observée ¹	Taux de bactériémie associée au cathéter/1 000 jours d'exposition ²
Cathéter veineux périphérique	Veines de l'avant-bras, de la main ou du pied chez le nouveau-né	Très courte 2 à 4 jours	0,5 [0,2 - 0,7]
Cathéter artériel périphérique	Artère radiale ou fémorale. Monitoring des paramètres hémodynamiques et accès vasculaire pour prélèvements répétés de gaz du sang	Courte	1,7 [1,1 - 2,3]
Cathéter veineux central	Inséré dans des conditions d'asepsie chirurgicale dans la veine sous-clavière, jugulaire interne, ou fémorale	Courte	2,7 [2,6 - 2,9]
Cathéter veineux central de dialyse, non tunnellisé	Insertion fémorale ou jugulaire interne d'un cathéter à double lumière	Courte	4,8 [4,2 - 5,3]
Cathéter veineux central inséré par voie périphérique (PICCline)	Inséré dans la veine basilique ou céphalique, au dessus du pli du coude, sous contrôle radiologique, jusqu'à la veine cave supérieure pour un traitement parentéral de longue durée	Longue (jusqu'à 6 mois)	1,1 [0,9 - 1,3]
Cathéter veineux central tunnellisé (type Canaud,...)	Insertion chirurgicale en vue d'une hémodialyse d'une durée prévisible > 3 semaines dans l'attente éventuelle d'une fistule artérioveineuse fonctionnelle	Longue (jusqu'à 18 mois)	1,6 [1,5 - 1,7]
Chambre à cathéter implantable ou chambre de perfusion veineuse ou « PAC »	Accès veineux profond inséré chirurgicalement pour traitement répété de longue durée > 3 mois, ou veinotoxique ou en absence de capital veineux	Longue (jusqu'à plusieurs années)	0,1 [0,0 - 0,1]
¹ . Fonction des recommandations, de la nécessité du cathéter et de sa fonctionnalité. ² . Selon Maki et.al [11].			

Figure 9. Différents types de cathéters veineux et durée d'implantation associée (issu de ³⁷)

Les risques d'infection et de thrombose sont plus importants lorsque le cathéter est implanté sur une longue durée, par rapport aux courtes durées. Même si les taux d'infection reportés pour 1000 jours de cathétérisme sont plus faibles, comme ces cathéters sont implantés plus longtemps le risque global est plus élevé. Les cathéters veineux centraux (CVC) et les chambres à cathéter implantable (CCI) sont les plus exposés à ces risques.

Les chambres à cathéter implantables (CCI) et les cathéters veineux centraux (CVC) sont aujourd'hui largement utilisées pour améliorer le confort de vie des patients traités par chimiothérapie. En effet, l'injection peut alors être réalisée plus facilement en réutilisant le cathéter déjà en place. Il n'est alors plus nécessaire de ponctionner une veine du bras lors de chaque injection ; les médicaments utilisés en chimiothérapie abiment les veines où l'injection est réalisée. L'utilisation de CCI ou CVC permet alors de limiter ces problématiques.

Les cathéters veineux centraux (CVC)

Les CVC sont utilisés majoritairement pour administrer des agents chimiothérapiques, mais aussi pour l'administration d'antibiotiques, les transfusions sanguines, les prélèvements de sang ou la nutrition parentérale. Ils sont placés dans la veine cave supérieure, juste au-dessus du cœur, ce qui permet un débit important de perfusion et une dilution rapide des substances injectées.

Les « peripherally inserted central catheters » (PICC) sont une catégorie spécifique de CVC, insérés dans la veine d'un membre supérieur (Figure 10) et se prolongeant jusqu'au cœur.

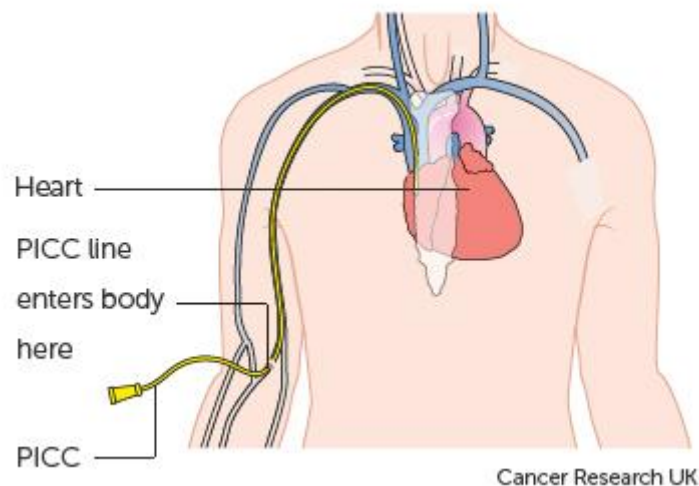


Figure 10. Positionnement d'un PICC (issu de ³⁸)

Les PICCs sont réputées moins risquées que les CVC³⁹, même si la différence observée dépend des études réalisées, et représentent 2,7 millions de dispositifs tous les ans aux USA. Le taux d'infection sur ce type de dispositifs varie selon les études. Bouzad *et al.* ont par exemple mesuré un taux d'infections de 1,64 pour 1000 jours de cathéter, sur 923 patients.⁴⁰

Les chambres à cathéter implantable (CCI)

Ces dispositifs sont composés d'une chambre avec un septum sur une face, et d'un cathéter destiné à relier la chambre à une veine. La chambre est positionnée juste sous la peau (Figure 11), en général dans la partie haute de la poitrine,⁴¹ ou bien dans le bras.

Environ 120 000 implants de ce type sont posés chaque année en France, la plupart du temps sur des patients sous chimiothérapie, dans le cadre de traitement du cancer. Ils peuvent être aussi utilisés pour des transfusions sanguines, des traitements antibiotiques, ou tout autre traitement nécessitant des injections ou prélèvements réguliers. Le nombre d'implants est en augmentation régulière, notamment du fait de l'augmentation du nombre de personnes atteintes de cancers et de l'évolution des pratiques médicales qui tendent à favoriser les traitements ambulatoires. Ces dispositifs sont aussi utilisés pour les patients atteints de mucoviscidose.

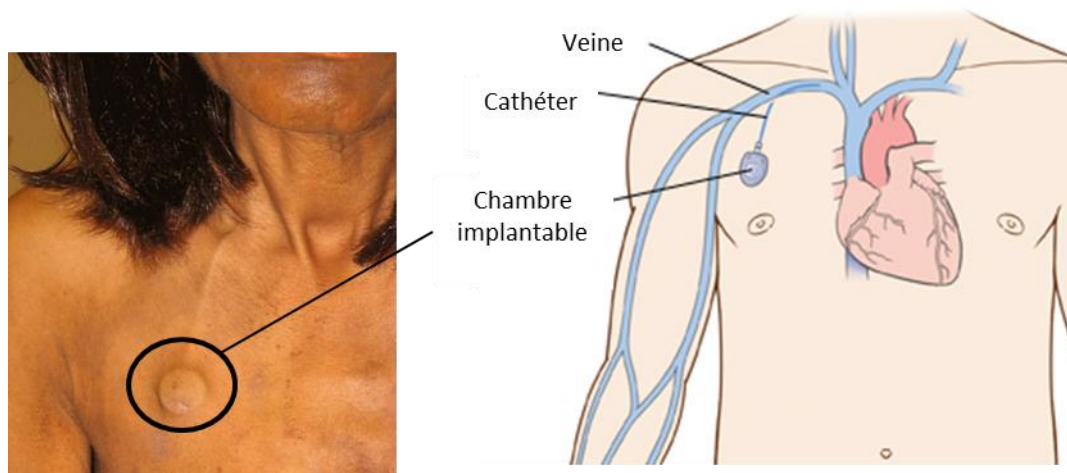


Figure 11. Exemple d'implantation d'une CCI (sous la peau)

L'utilisation de ces dispositifs a permis une diminution du nombre d'infections et est beaucoup plus facile d'usage que les cathéters transcutanés.⁴² L'incidence de problèmes mécaniques est aussi moins fréquente.⁴³

1.3.2 Complications spécifiques liées aux cathéters

Les complications principales rencontrées lors de l'implantation de cathéters à court et long terme sont majoritairement :

- L'infection, provenant de la contamination du dispositif par le point d'entrée du cathéter ou lors d'une manipulation, menant à une infection. Selon les études, ces infections ont lieu dans 1 à 5% des cas.⁴⁰
- La thrombose intravasculaire due à la réaction du milieu sanguin à la présence d'un corps étranger, pouvant entraîner une occlusion du cathéter⁴⁴ ou une thrombose intraveineuse, dans environ 10% des cas.¹⁸

L'occurrence de ces complications est fortement liée à la taille du cathéter, puisqu'un cathéter de faible diamètre aura plus tendance à se boucher qu'un cathéter de large diamètre (occlusion). De même un cathéter de large diamètre aura plus tendance à entraîner une thrombose veineuse. D'autres facteurs peuvent jouer, tels que l'utilisation des cathéters, leur emplacement, les pratiques médicales, ou encore des facteurs liés aux caractéristiques du patient.

Ces deux problématiques sont fortement liées dans le cas des cathéters intravasculaires. L'infection peut entraîner la thrombose,⁴⁵ car les bactéries peuvent stimuler la cascade de coagulation par le biais de l'activation du facteur XII.⁴⁶ De même, la thrombose peut favoriser l'infection car le thrombus (plaquettes et fibrine) formé à la surface du matériau peut agir comme point d'accroche pour l'adhésion bactérienne. Certaines études ont prouvé que le fibrinogène et la fibronectine entraînent une augmentation de l'adhésion de bactéries à la surface de verre, PVC et polyuréthane.⁴⁷ Cooper et coll. ont confirmé ces observations, montrant que l'adsorption de fibrinogène, la présence de fibrine ou de plaquettes adhérentes

à la surface d'un matériau entraînaient une forte hausse de l'adhésion de bactéries *S. aureus*.⁴⁸

1.3.3 Différentes solutions apportées dans le cas des cathéters

Les problématiques rencontrées lors de l'implantation de cathéters intraveineux ont fait l'objet de nombreuses études visant à diminuer l'occurrence de ces risques dans les hôpitaux. Des solutions ont été trouvées à différents niveaux pour éviter ces complications.

1.3.2.1 Evolution des pratiques médicales

Comme expliqué précédemment, la contamination bactérienne survient le plus souvent lors de la manipulation du cathéter ou bien lors de sa pose. Une évolution des pratiques médicales lors de ces actions permet de diminuer fortement le risque de contamination.⁴⁹

La formation de l'équipe soignante est primordiale. Ainsi, de nombreux protocoles ont été publiés par les autorités de santé pour minimiser les risques lors de la pose, d'injections ou de prélèvements.⁵⁰ De nombreux rapports existent sur les techniques permettant d'éviter au maximum les effets indésirables de l'implant. Parmi les pratiques recommandées en plus de la désinfection systématique du site d'insertion, on trouve par exemple l'utilisation de kits stériles, l'utilisation de gants, masques et champs opératoires pour garantir des conditions stériles. Le rinçage du cathéter avec différentes solutions d'antibiotiques, antiseptiques et anticoagulants (citrate ou EDTA) est communément utilisé. D'autres protocoles sont en cours d'évaluation clinique afin de valider leur efficacité. Par exemple une solution verrou d'éthanol a été étudié par différents groupes, avec des résultats qui diffèrent.⁵¹⁻⁵³ La désinfection systématique du point d'insertion avec des solutions alcooliques est aussi recommandée. De manière générale, un suivi régulier des taux d'infection permet de mesurer l'efficacité de certaines mesures et d'améliorer les pratiques hospitalières.

- Prévention des contaminations par voie extra-luminale

Différents équipements médicaux ont été conçus pour diminuer les complications de contamination bactérienne ou fongique par le site d'insertion du cathéter. On trouve par exemple des éponges imprégnées d'antibiotiques ou de produits à base d'argent (Biopatch® - Johnson&Johnson ; Kendall™ AMD – Covidien ; Acticoat Site – Smith&Nephew ; Zonex - Teva). Des films transparents contenant un hydrogel de glycérine bactériostatique et fongistatique ont aussi été développés (GLYCOcell® soft VenFIX – Medi-globe ; Sondofix – Asept Inmed) et permettent d'empêcher l'infection. Enfin, des systèmes de fixation du cathéter permettent de bloquer le cathéter au niveau du site d'insertion sans avoir à le suturer, limitant le risque d'infections.⁵⁴

- Prévention des contaminations par voie intra-luminale

Les connexions au cathéter peuvent être protégées des bactéries par un boîtier imbibé de solutions antimicrobiennes, par exemple la bétadine.⁵⁵ Cependant ces dispositifs ne sont pas recommandés par les autorités de santé car leur efficacité n'a pas été prouvée.

Il est possible d'utiliser des solutions verrou permettant de décontaminer l'intérieur du cathéter après utilisation. On citera par exemple le produit Taurolock (Theradial) à base de taurolidine et de citrate de sodium.⁵⁶ D'autres solutions sont à base d'héparine et basent leur efficacité sur leur activité anticoagulante (Taurolock Hep 500). Les traitements antibiotiques, aussi appelés « verrous antibiotiques » sont recommandés par l'OMÉDIT (observatoire des médicaments, des dispositifs médicaux, et des innovations thérapeutiques) en cas d'infection endoluminale de la chambre implantable.⁵⁷ Ils ont prouvé leur efficacité pour réduire le risque de contaminations intraluminales, selon une méta-analyse de Yahav *et al.*⁵⁸

- Traitements médicamenteux en complément de l'implantation

Pour éviter la formation de caillots sanguins, la thrombose ou l'infection chez les patients porteurs d'un cathéter veineux, ils sont parfois soumis à un traitement médicamenteux. L'utilisation d'anticoagulants n'a cependant pas montré de bénéfices particuliers.⁵⁹ De plus, cette stratégie augmente potentiellement le risque de saignements involontaires⁶⁰ lorsqu'une forte concentration d'héparine est utilisée.

1.3.2.2 Choix du polymère en fonction de l'application

De nombreux polymères sont utilisés pour la fabrication de cathéters, dont par exemple le latex, le chlorure de polyvinyle (PVC), le polytetrafluoroéthylène (PTFE), le polyuréthane, le nylon, le poly (diméthyl siloxane) (PDMS). De manière générale, le PVC et le PTFE sont les plus utilisés pour des applications à court terme (<28 jours), par exemple dans le cas de cathéters urinaires. Les cathéters en silicone aussi sont largement utilisés historiquement car flexibles et relativement biocompatibles.⁶¹ Enfin, les polyuréthanes sont utilisés depuis les années 1990 car ils sont une famille de polymères ayant une très large gamme de propriétés mécaniques et sont en général plus résistants à la pression que les cathéters en silicone. De plus leur biocompatibilité et leur stabilité chimique à long terme ont été largement étudiés. Jusqu'à aujourd'hui, l'évolution des matériaux utilisés en implantation a permis d'améliorer le confort du patient tout en réduisant les risques pour sa santé.

La synthèse de nouveaux polymères est un moyen de changer les interactions du dispositif médical avec le sang, mais cette méthode possède de nombreux inconvénients. Tout d'abord, il est difficile de synthétiser de nouveaux polymères ayant les propriétés mécaniques, de résistance et de durabilité qu'ont les principaux matériaux aujourd'hui utilisés (polyuréthane, silicone), tout en proposant de nouvelles propriétés (antithrombogéniques ou antibactériennes). Il est donc peu courant aujourd'hui de

développer et de mettre sur le marché un nouveau matériau. C'est pourquoi aujourd'hui, les laboratoires académiques et les fabricants de dispositifs médicaux se focalisent sur la modification chimique des surfaces des polymères, en plus du développement de nouveaux matériaux.

1.4 Solutions académiques contre l'infection et la thrombose

Deux stratégies principales ont été utilisées dans le milieu académique pour limiter les infections et/ou la thrombose. La première stratégie est l'activation de la surface avec des composés bactéricides ou anticoagulants, la deuxième est sa passivation à l'aide de polymères. On retrouve cette classification dans une revue récente de la littérature par Liu *et al* qui ont répertorié les différentes solutions apportées pour améliorer l'hémocompatibilité des matériaux en contact avec le sang.⁶²

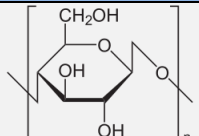
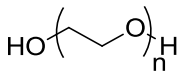
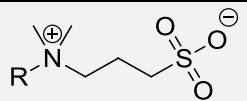
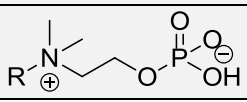
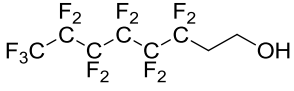
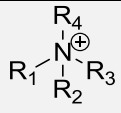
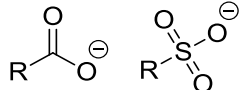
1.4.1 Généralités

D'un point de vue académique et industriel, de nombreuses solutions ont été développées sur des dispositifs médicaux afin d'améliorer leurs propriétés *in vivo*. Chaque domaine d'application de ces polymères biomédicaux peut nécessiter des propriétés spécifiques, selon l'environnement biologique du dispositif médical. La clef pour améliorer la biocompatibilité et diminuer l'occurrence des complications liées à ces matériaux implantables est de modifier leurs propriétés à l'interface entre le matériau et les tissus biologiques. C'est pourquoi la plupart des solutions commerciales et académiques sont focalisées sur l'interaction entre la surface du matériau et son environnement biologique. On peut répertorier deux tendances générales :

- L'imprégnation du matériau avec des composés biologiquement actifs : anticoagulants, antiseptiques, antibiotiques. Le relargage de ces composés entraîne une modification des propriétés de la surface afin de limiter les infections ou la coagulation du sang.
- La modification de la surface des matériaux en y immobilisant des polymères ou molécules. En effet, modifier l'interface entre le polymère et les fluides biologiques peut permettre une réduction des effets indésirables du biomatériau. En modifiant les groupements chimiques à la surface, les interactions entre les protéines du sang, les bactéries et le dispositif médical peuvent changer, ce qui peut mener à une réaction de l'organisme différente. On peut par exemple empêcher l'adhésion de cellules ou de bactéries.

En ce qui concerne la modification de surface de biomatériaux, on retrouve les mêmes molécules ou polymères utilisés dans le milieu académique ou industriel (Tableau 2). Ceux-ci confèrent des propriétés antiadhésives (vis-à-vis des protéines, bactéries et cellules) à la surface sur laquelle ils sont greffés, ce qui permet une passivation de la surface par rapport au corps humain.

Tableau 2. Groupements classiquement utilisés pour la modification des propriétés de surface

Molécule/polymère	Exemples	Effet	Structure chimique
Polysaccharides	Dextrane Chitosane Dérivés de cellulose Héparine	Antiadhésif	
Poly(éthylène glycol)	PEG2000	Antiadhésif	
Composés zwitterioniques	Sulfobétaine	Antiadhésif	
	Phosphorylcholine	Antiadhésif	
Composés perfluorés		Antiadhésif	
Groupements chargés positivement	Ammoniums quaternaires	Bactéricide	
Groupements chargés négativement	Carboxylates Sulfates	Anticoagulant	

1.4.2 Relargage de substances actives

La formulation des matériaux avec différents biocides a été la première approche utilisée de manière académique pour réduire des taux d'infection liés à l'implantation de cathéters. Les principaux biocides utilisés sont les antibiotiques, les antiseptiques et l'argent. Par la suite, d'autres biocides ont montré une certaine efficacité et sont envisagés pour remplacer les antibiotiques qui sont de moins en moins tolérés par les autorités de santé du fait de la résistance des bactéries à ces traitements.

- Antibiotiques et antiseptiques

Les polymères chargés avec des antibiotiques ou antiseptiques ont été largement utilisés depuis des dizaines d'années^{63,64} et sont toujours de loin les matériaux les plus utilisés pour réduire les infections liées à l'implantation de polymères biomédicaux. Schierholtz *et al.* ont par exemple utilisé cette stratégie pour charger de la silicone⁶⁵ ou du polyuréthane⁶⁶ avec de la rifampicine. D'autres molécules telles que chlorhexidine^{67,68}, gendine,⁶⁹ gentamycine,⁷⁰ minocycline⁷¹ ou une combinaison de sulfadiazine d'argent et de chlorhexidine⁷² permettent également de limiter les risques d'infection dans le cas de cathéters urinaires ou vasculaires.

- Argent et nanoparticules d'argent

Dans le domaine médical, l'argent est également un biocide très utilisé. Utilisé depuis le 18^{ème} siècle, est connu pour ne pas être toxique et avoir un large champ d'efficacité.⁷³ Il peut être utilisé sous forme de nanoparticules ou encore sous forme ionique, par exemple avec la sulfadiazine d'argent (Figure 12), très utilisée dans le milieu médical.

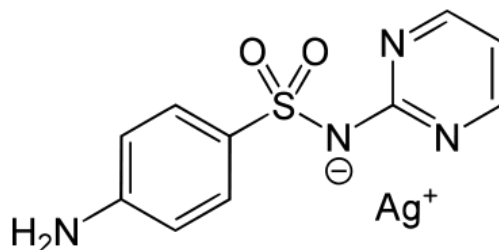


Figure 12. Structure chimique de la sulfadiazine d'argent

Des polymères imprégnés de nanoparticules d'argent ont montré une activité bactéricide^{74,75} et une réduction des infections *in vivo*.^{76,77} L'argent est déjà utilisé sur divers produits commerciaux tels que les cathéters à accès veineux central (CVC).⁷⁸ Cependant, des études récentes analysant les résultats de diverses publications (méta analyse) ont montré que ces cathéters imprégnés d'argent n'avaient pas d'impact sur la colonisation bactérienne.^{32,79} Les résultats des cathéters imprégnés d'argent sont mitigés dans la littérature, le débat sur leur efficacité réelle est toujours en cours, le coût élevé des dispositifs médicaux traités avec de l'argent n'est donc pas toujours justifié.

Tran *et al.* ont développé des nanoparticules de sélénium qu'ils ont déposé sur des surfaces de PVC, polyuréthane et silicone. Ils ont montré que ces matériaux traités étaient plus antibactériens qu'un produit commercial à base d'argent utilisé comme contrôle.⁸⁰

- Autres composés actifs

Compte tenu des différentes problématiques liées à l'utilisation d'antibiotiques et antiseptiques (résistance bactérienne) ou d'argent (coût et efficacité souvent remise en cause), d'autres composés ont été étudiés pour réduire les risques d'infection à la surface des biomatériaux utilisés en implantation.

Inhibiteurs de quorum sensing

Les bactéries forment leur biofilm et prolifèrent en communiquant par « quorum sensing », processus au cours duquel elles détectent de petites molécules de signal leur permettant d'exprimer des gènes pour différents phénotypes. Ces petites molécules sont de nombreuses catégories, les plus fréquentes chez les bactéries gram négatif étant des N-acylhomoserine lactones (AHLs) et les plus fréquentes chez les bactéries gram positif étant les oligopeptides. En empêchant les bactéries d'émettre ces signaux, on peut empêcher leur prolifération et la formation de biofilm par exemple.⁸¹ Cette stratégie permet de s'attaquer aux bactéries sans les tuer, mais en supprimant leur communication, évitant alors leur prolifération qui mène à l'infection, ainsi que la formation de biofilm. Les inhibiteurs de

quorum sensing sont nombreux, on peut citer par exemple l'hamamelitannine ou encore le RNA II inhibiting peptide (RIP).⁸² La modification de surface de biomatériaux par greffage ou imprégnation de ces inhibiteurs est une piste qui a été étudiée, permettant de réduire l'adhésion de bactéries sur des lentilles de contact,⁸³ du poly(acrylamide)⁸⁴ ou du verre.⁸⁵

Cette stratégie est encore peu documentée et rencontre certaines limitations : la faible disponibilité commerciale de ces molécules et le fait qu'elles sont souvent spécifiques d'une souche bactérienne.

Bactériophages

Les bactériophages sont des virus ne s'attaquant qu'aux bactéries. Ils sont aujourd'hui envisagés comme une alternative aux antibiotiques pour éliminer les bactéries ayant développé une certaine résistance à ceux-ci. Cette stratégie antimicrobienne est largement utilisée dans le domaine agroalimentaire,⁸⁶ certains bactériophages ayant été approuvés par la FDA pour des applications alimentaires. Les bactériophages peuvent aussi être utilisés pour protéger des biomatériaux des bactéries.⁸⁷ Cette approche est très récente et peu de résultats ont été publiés à ce jour.

1.4.3 Immobilisation de substances actives à la surface

La formulation du matériau avec des agents actifs n'étant pas efficace pour des applications à long terme, des stratégies d'immobilisation des agents actifs à la surface ont été développées. L'argent peut aussi être intégré dans la structure même du polyuréthane lors de sa synthèse en ajoutant du lactate d'argent en bout de chaînes polyuréthanes afin de conférer au polyuréthane des propriétés bactéricides.⁸⁸

La rifampicine a par également été greffée sur du polyuréthane,⁸⁹ ce qui garantit une efficacité antibactérienne à plus long terme.

- Peptides antimicrobiens

Les peptides antimicrobiens sont de petites molécules, de masses molaires comprises entre 1 et 5 kDa, leur structure comprenant des éléments facilitant leur interaction avec la membrane des bactéries, chargée négativement. L'immobilisation de peptides antimicrobiens est une autre approche développée récemment pour lutter contre les infections. Certains peptides antimicrobiens ont été greffés par exemple sur des cathéters⁹⁰ ou des implants en titane,⁹¹ leur conférant des propriétés antimicrobiennes. Cependant, ce type d'approche est limité car l'immobilisation de ces peptides sur les surfaces peut réduire leur efficacité.⁹²

- Ammoniums quaternaires

Les ammoniums quaternaires ou alkyl pyridiniums sont aussi connus pour leur activité antibactérienne. Ils ont par exemple été ajoutés à la surface de PDMS,⁹³ polyéthylène⁹⁴ ou

encore dans la structure du polyuréthane, lui donnant des propriétés bactéricides.⁹⁵ Certains polysaccharides présentent des ammoniums quaternaires dans leur structure, ce qui en fait des polymères antibactériens. C'est le cas notamment du chitosan et des dérivés de la chitine. Leurs propriétés antibactériennes sont largement reconnues et les mécanismes d'action de ces polymères ont été décrits par Kong *et al.*⁹⁶

Le chitosan est un polysaccharide obtenu par désacétylation chimique de la chitine en milieu alcalin. Sa structure est une répétition linéaire d'unités glucosamine (Figure 13) dont certaines peuvent être acétylées. Il existe différents chitosans, selon leur degré d'acétylation, compris entre 50% et 100%. C'est un polymère peu couteux, non toxique et hémocompatible. C'est pourquoi il a fait l'objet de recherches pour améliorer la biocompatibilité des biomatériaux.

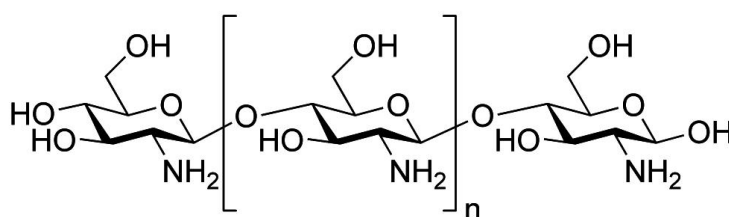


Figure 13. Structure chimique du chitosan

Dans un certain nombre d'études, le chitosan a montré des propriétés antibactériennes,^{97,98} probablement dues à son caractère polycationique. Plus le degré de désacétylation est élevé, plus le chitosan est antibactérien. Le chitosan et ses dérivés sont désormais largement utilisés dans l'industrie agroalimentaire, textile et médicale.⁹⁶

Le chitosan de faible masse molaire a été utilisé pour des revêtements de cathéters en trempant le cathéter dans une solution de chitosan.⁹⁹ Ce revêtement a permis une diminution significative de la formation de biofilm pour les souches *S. epidermis* et *C. albicans*, *in vitro*¹⁰⁰ et *in vivo*.

Le chitosan a donc des propriétés très intéressantes pour des applications biomédicales, cependant son utilisation pour des dispositifs intravasculaires, en contact avec le sang, est limitée à cause de sa protonation à pH physiologique. En effet, les surfaces chargées sont connues pour entraîner l'activation indésirable du complément¹⁰¹ et risque d'augmenter la coagulation autour du dispositif médical.

- Surfaces chargées négativement

L'impact de la présence d'ions à la surface du polyuréthane a été étudiée par de nombreux groupes de recherche, mais cette méthode n'est pas toujours très efficace.¹⁰² Flemming *et al.* ont montré que la présence de phosphonates ou de sulfonates dans le polyuréthane n'avait pas d'impact sur la colonisation bactérienne.⁹⁵ En revanche, la présence

d'anionomères portant des fonctions carboxylates dans la structure du polyuréthane a permis d'obtenir un matériau ayant des propriétés anti-thrombogéniques *in vitro* et *in vivo*.^{103,104}

Les sulfonates sont connus pour leurs propriétés antiacoagulantes, par exemple sur l'héparine ou d'autres polymères portant des fonctions sulfonate. L'immobilisation d'héparine est donc historiquement une méthode utilisée pour diminuer la coagulation sur les surfaces de biomatériaux¹⁰⁵⁻¹⁰⁷

1.4.4 Rendre la surface inerte

L'adsorption de protéines, de cellules et de bactéries peut être diminuée en modifiant la surface avec des composés permettant de la rendre « furtive » vis-à-vis des composants du sang. Dans la plupart des exemples décrits dans la littérature, la surface hydrophobe du polymère est modifiée par des composés hydrophiles.¹⁰⁸ L'adsorption de protéines et l'adhésion de cellules ou de bactéries est alors empêchée par un phénomène de répulsion stérique : les polymères encombrants greffés à la surface empêchent les composants du milieu biologique d'entrer en contact avec la surface. L'efficacité de rendre la surface inerte vis-à-vis du milieu biologique par le biais de groupements fluorés a été également décrite.

1.4.4.1 Création de brosses de polymères

L'adsorption de protéines et l'adhésion bactérienne sont connus pour décroître lorsque les surfaces sont plus hydrophiles. Il est donc intéressant de greffer des brosses de polymères hydrophiles à la surface des matériaux utilisés en implantation afin de limiter ces deux phénomènes à l'origine des complications décrites précédemment.¹⁰⁹ Les brosses de polymères augmentent la distance entre le milieu physiologique et la surface du dispositif médical, souvent hydrophobe, permettant en conséquence de réduire les interactions énergétiquement favorables entre les protéines ou les bactéries et la surface.¹¹⁰ De nombreux paramètres peuvent influencer sur l'efficacité de la brosse de polymère : densité de greffage, épaisseur de la couche de polymère (liée à la taille du polymère greffé), composition chimique de la brosse de polymère.

De nombreux polymères peuvent être utilisés pour former des brosses de polymères à la surface des biomatériaux. Une revue récente de la littérature a récemment fait le point sur les brosses de polymères utilisées pour des surfaces résistantes à l'adhésion de bactéries.¹¹⁰ Les polymères antiadhésifs le plus souvent utilisés dans la littérature sont soit neutres (poly(éthylène glycol) (PEG), polysaccharides, poly(vinyl pyrrolidone), poly(2-méthyl-2-oxazoline), poly(acrylamide)), soit zwitterioniques (poly(méthacrylate de carboxybétaine), poly(méthacrylate de sulfobétaine), poly(méthacrylate de phosphorylcholine)) (Figure 14).

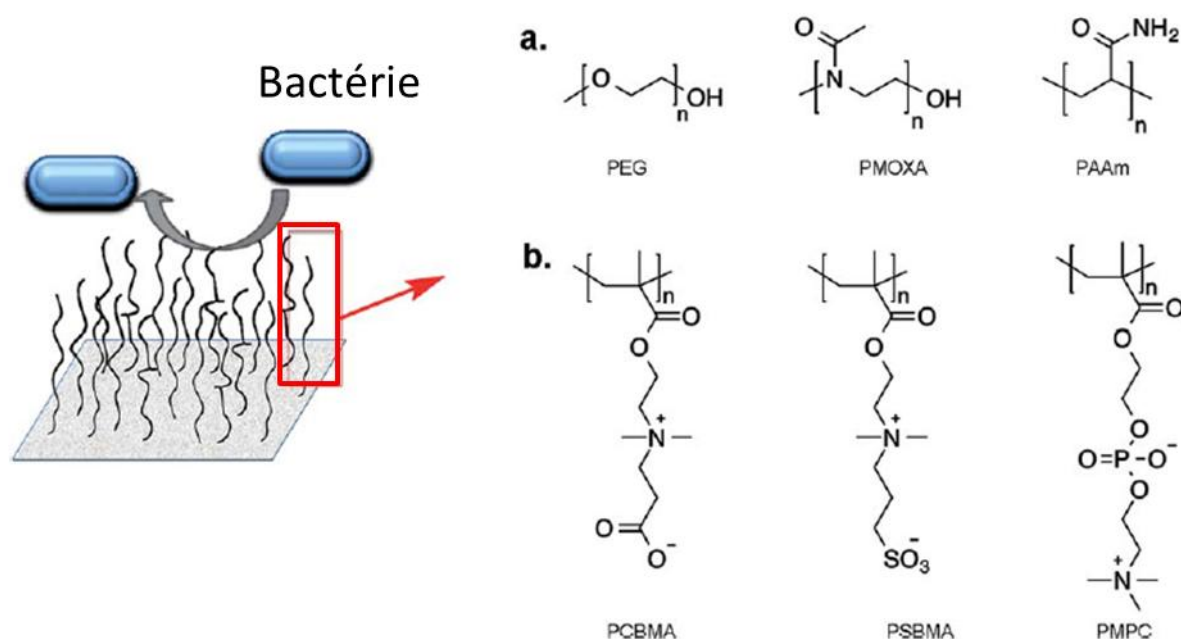


Figure 14. Structure et action des brosses de polymères antiadhésifs (selon ¹¹⁰)

La brosse de polymères la plus communément utilisée pour les surfaces antiadhésives est la brosse de poly(éthylène glycol) (PEG). Les PEGs sont des polymères hydrophiles approuvés par la FDA pour des applications orales et aujourd'hui utilisés dans de multiples domaines (cosmétique, peintures, médicaments...).

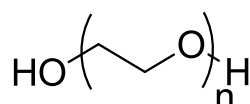


Figure 15. Structure chimique du poly(éthylène glycol)

Ce polymère a aussi été utilisé comme revêtement pour des applications biomédicales. Les surfaces modifiées avec du PEG ont suscité un grand intérêt dans le milieu des biomatériaux car elles montrent des niveaux d'adsorption de protéines et d'adhésion cellulaire très faibles, à partir d'une certaine masse molaire de PEG (Tableau 3).

Tableau 3. Exemples de PEG utilisé pour modifier les propriétés de surface de différents matériaux

PEG (g/mol)	Matériau	Greffage	Référence
5k-100k	PET	Covalent	¹¹¹
550-5k	PVC	Covalent	¹¹²
550-5k	Polyuréthane	Covalent	¹¹³

Les propriétés antiadhésives du PEG ont été largement étudiées et différentes théories ont été proposées pour expliquer celles-ci. Jeon, Andrade et De Gennes ont modélisé l'adsorption de protéines sur des surfaces hydrophobes sur lesquelles a été greffé du PEG (Figure 16). Ils ont calculé les énergies libres d'adsorption de protéines hydrophobes sur des

surfaces portant des brosses PEGs de différentes tailles. Ils en ont conclu que la concentration de chaînes de PEG nécessaires à l'interface pour empêcher l'adsorption diminue avec l'augmentation de la taille des protéines étudiées, et plus la densité de surface et la longueur des chaînes augmente, plus les surfaces sont résistantes à l'adsorption.^{114,115} Ils décrivent le PEG comme étant le polymère synthétique hydrophile ayant la plus faible interaction de van der Waals pour les protéines. Les seuls polymères ayant une énergie libre de van der Waals plus faible que le PEG sont les fluoropolymères. L'adsorption de la protéine ne peut avoir lieu que si l'interaction hydrophobe entre la protéine et le matériau est plus forte que la répulsion stérique du PEG.

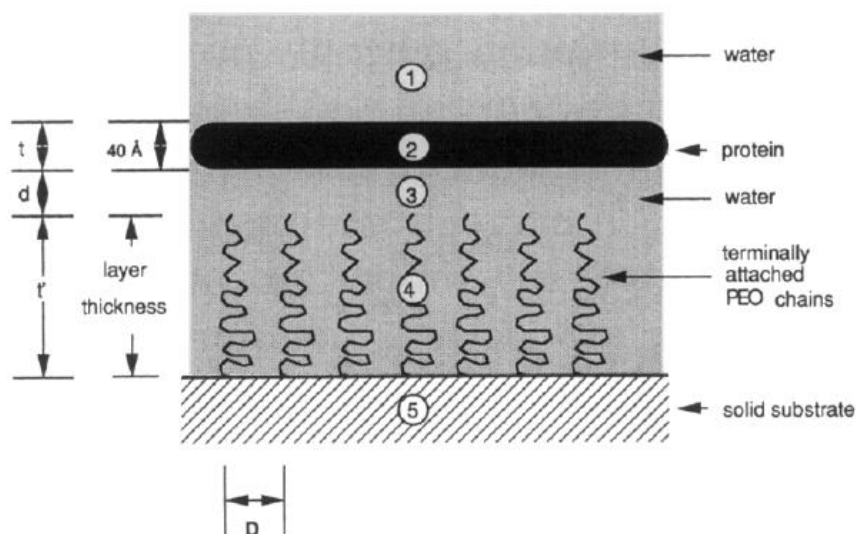


Figure 16. Modèle utilisé par De Gennes et al.¹¹⁴

Les travaux de Whitesides *et al* sur les monocouches autoassemblées d'oligo(éthylène glycol) ont permis de mieux comprendre les paramètres favorisant les propriétés antiadhésives. Il a été démontré que les oligo(éthylène glycol) terminés par des fonctions OH avaient les mêmes propriétés antiadhésives que ceux terminés par des groupements méthoxy.¹¹⁶ Ils ont aussi permis de comprendre l'influence de la charge surfacique sur l'adsorption de protéines¹¹⁷ en comparant des composés neutres, ioniques ou zwitterioniques. La capacité du PEG de former une couche hydratée à la surface permet aussi la répulsion stérique des bactéries approchant la surface.¹¹⁸

En résumé, les propriétés antiadhésives des brosses de polymère de PEG dépendent fortement de la taille du PEG et sont dues majoritairement aux caractéristiques suivantes :

- Répulsion stérique contre les interactions de van der Waals
- Forte mobilité des chaînes de PEG
- Forte quantité d'eau sur les surfaces contenant du PEG
- Incapacité du PEG de donner des liaisons hydrogène ou hydrophobes avec les protéines

Le poly(éthylène glycol) est donc un polymère de choix pour la modification de surface dans le domaine des biomatériaux. Son intérêt est aujourd'hui remis en cause car, selon certaines publications, il est connu pour être oxydé *in vivo*¹¹⁹ ce qui limiterait son potentiel pour des applications à long terme. Certains auteurs citent que le PEG peut aussi activer le complément,^{120,121} qui est partie intégrante du système immunitaire.

1.4.4.2 Les polysaccharides

Les polysaccharides sont des polymères intéressants pour le revêtement de dispositifs médicaux. Ils permettent de former des revêtements neutres, avec une faible énergie de surface et des chaînes fortement hydratées. Toutes ces propriétés sont requises pour limiter l'adsorption de protéines. Parmi la grande variété de polysaccharides existant dans notre environnement,¹²² certains ont attiré l'attention et montré des propriétés très intéressantes en faisant des candidats potentiels pour la fabrication de surfaces antiadhésives et biocompatibles.¹²³ Par rapport aux poly(éthylène glycol), les polysaccharides peuvent être greffés de manière multivalente sur les surfaces, ce qui peut permettre en théorie d'obtenir une meilleure couverture de la surface par rapport au PEG. Les polysaccharides peuvent être greffés de différentes manières sur les matériaux, par adsorption, dépôt couche par couche, ou encore greffage covalent.

Tableau 4. Différents polysaccharides utilisés pour modifier les propriétés de surface des matériaux

Polysaccharide	Activité	Référence
Acide alginique - chondroïtin sulfate	Antiadhésif (protéines)	124
Dérivés de la cellulose EHEC, HEC, MHEC, MHPC, MC, HPC	Adsorption de fibrinogène divisée par 10	125
Dextran	Adsorption de protéines divisée par 10	126
Copolymère de dextran	Adsorption de protéines divisée par 10	127
Hyaluronan (acide hyaluronique)	Antiadhésif (protéines et plaquettes)	128

- **Cellulose et ses dérivés**

La cellulose est le biopolymère le plus abondant sur terre. C'est un homopolymère linéaire comportant une répétition d'unités D-anhydroglucopyranose. Ces unités sont liées entre elles par des liens glycosidiques β [1-4] formés entre les carbones C-1 et C-4 de deux sucres adjacents (Figure 17).

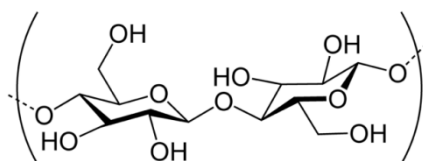


Figure 17. Structure générale de la cellulose

Il existe de nombreux dérivés de la cellulose permettant de conférer différentes propriétés aux surfaces modifiées avec ces polysaccharides. On trouve par exemple de l'acétate de cellulose, nitrate de cellulose, carboxyméthyl cellulose, hydroxyéthyl cellulose, méthyl cellulose...

Osterberg *et al* ont comparé l'adhésion de fibrinogène sur des surfaces de polystyrène greffées avec différents dérivés de la cellulose ou un PEG5000. Ils ont montré que l'adsorption de fibrinogène est divisée par 10 en moyenne sur les surfaces modifiées par des polysaccharides, un niveau équivalent aux surfaces modifiées avec du PEG5000.¹²⁵ La méthyl cellulose a été utilisée au laboratoire pour modifier des surfaces de PDMS,^{129,130} leur conférant des propriétés antiadhésives réduction de l'adsorption de protéines, de l'adhésion cellulaire et bactérienne. Les tests *in vivo* chez le rat réalisés sur des cathéters de PDMS modifiés avec la méthyl cellulose montrent une réduction de la formation de biofilm d'un facteur 10 000 ainsi qu'une réduction de l'occlusion.

- **Le dextran et l'acide hyaluronique**

Le dextran est un polymère de glucose ramifié. Les glucoses du dextran sont reliés entre eux par des liaisons α [1-6] et α [1-4] (Figure 18). Son intérêt pour la modification des propriétés de surface des biomatériaux a été étudié, montrant qu'il permet aussi de réduire l'adsorption de protéines sur les biomatériaux.

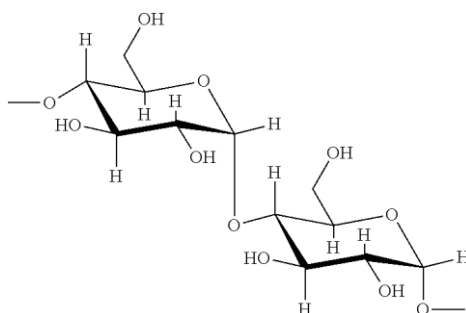


Figure 18. Structure chimique générale du dextran

L'acide hyaluronique (aussi appelé hyaluronane) est un polysaccharide formé d'une répétition de disaccharides. Il appartient à la famille des glycosaminoglycans (GAGs) qui sont une répétition de disaccharides ayant la formule générale suivante : sucre acide – amino sucre. L'acide hyaluronique est composé de D-N acétylglucosamine comme amino sucre et d'acide D-glucuronique comme sucre acide, liés par des liaisons glycosidiques β [1-4]. Les disaccharides sont liés entre eux par des liaisons β [1-3] pour former le polymère d'acide hyaluronique (Figure 19). Sa masse molaire moyenne est très élevée, de l'ordre de quelques millions de daltons.

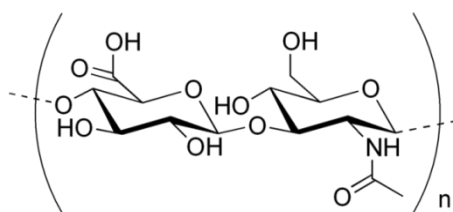


Figure 19. Structure générale de l'acide hyaluronique

Le dextran et l'acide hyaluronique sont deux polysaccharides fortement représentés dans la structure du glycocalyx. La possibilité d'obtenir des surfaces antiadhésives en mimant la structure du glycocalyx¹²⁷ a été testée par de nombreux groupes. Ces polysaccharides ont par exemple été greffés sur du polyuréthane, du poly(chlorure de vinyle)¹²⁸ et de la silicone.¹²³ Les matériaux modifiés ont montré une forte résistance à l'activation de plaquettes et à l'adsorption de protéines. L'acide hyaluronique a aussi été greffé sur du poly(styrene-*b*-(ethylene-co-butylene)-*b*-styrene), permettant d'en augmenter la biocompatibilité en réduisant l'adhésion de plaquettes.¹³¹ Les propriétés des surfaces modifiées avec l'acide hyaluronique sont semblables à celles modifiées avec le poly(éthylène glycol), qui est le polymère de référence pour l'amélioration de l'hémocompatibilité des biomatériaux. De même, l'insertion de ce polysaccharide dans la structure même d'un polyuréthane permet d'en améliorer la biocompatibilité¹³² en diminuant l'adsorption de protéines, l'adhésion de plaquettes et de bactéries.

Le dextran a aussi été greffé sur du verre, du poly(téréphtalate d'éthylène),¹³³ et des borosilicates,¹³⁴ diminuant l'adhésion cellulaire. Marchant *et al* ont utilisé un dérivé de dextran qui, adsorbé sur du poly(éthylène), a permis de diviser par 10 l'adsorption de protéines.¹²⁶

L'utilisation de polysaccharides pour la modification de surfaces de biomatériaux est une approche biomimétique permettant donc de limiter l'adsorption de protéines, l'adhésion de bactéries et de cellules.

1.4.4.3 Les composés zwitterioniques

En plus des protéines et de polysaccharides, la membrane cellulaire comporte une certaine proportion de phospholipides.¹³⁵ La membrane cellulaire est composée de différents phospholipides : phosphatidylethanolamine, phosphatidyl serine, phosphatidyl choline, sphingomyelin. Ces phospholipides sont des composés zwitterioniques comportant une charge positive portée par une amine quaternaire et une charge négative portée par un groupement phosphate. Ils sont prolongés par une longue chaîne hydrophobe. Suivant une approche biomimétique de la modification de surface de biomatériaux, de nombreuses études ont été réalisées sur le potentiel de ces molécules et en particulier la phosphorylcholine, pour améliorer les propriétés de surface des polymères utilisés dans le milieu médical.¹³⁶ Schlenof a récemment publié une revue de la littérature décrivant les

composés zwitterioniques et leurs propriétés antiadhésives vis-à-vis de l'adsorption de protéines.¹³⁷

- Phosphorylcholine

La phosphorylcholine est une molécule zwitterionique utilisée aujourd'hui pour ses propriétés permettant d'obtenir des surfaces non thrombogéniques. La plupart du temps, elle est utilisée sous forme de monomère : la 2-méthacryloyloxy ethyl phosphorylcholine (MPC) (Figure 20) qui est ensuite polymérisée. Les travaux de Ishihara ont permis de rendre ce monomère accessible à tous en rendant industrialisant sa synthèse, auparavant limitée à de faibles quantités.¹³⁸

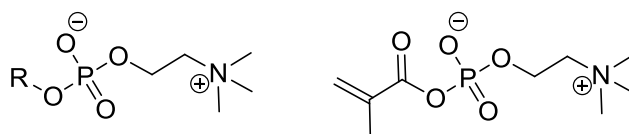


Figure 20. Phosphorylcholine (à gauche) et MPC (à droite)

Les polymères de phosphorylcholine sont connus pour leurs propriétés antiadhésives, répertoriées par Lewis dans une revue.¹³⁹ Ils permettent de limiter l'adsorption de protéines,^{140,141} l'adhésion de plaquettes,^{142,143} l'adhésion cellulaire¹⁴⁴ et l'adhésion bactérienne.¹⁴⁵ Ces propriétés antiadhésives seraient liées à la structure des molécules d'eau à la surface du poly(MPC). Le mécanisme responsable des propriétés antiadhésives de ces surfaces serait différent de celui des autres surfaces hydrophiles à base de PEG ou de polysaccharides par exemple.

Une étude récente a comparé l'efficacité de brosses de PEG et de brosses de phosphorylcholine sur des surfaces modèles de silicium¹⁴⁶ montrant que les deux modifications de surface donnaient des résultats similaires en termes d'adsorption de protéines et d'adhésion de plaquettes à partir de sang total. Les résultats montrent que les surfaces ont des propriétés antiadhésives similaires avec une adsorption de fibrinogène divisée par 8 et une adhésion de plaquettes divisée par un facteur supérieur à 1000 pour les surfaces modifiées avec une haute densité de greffage. Ces deux systèmes semblent donc comparables *in vitro*.

- Sulfobetaine et carboxybétaine

Les sulfobetaines sont une autre classe de composés zwitterioniques qui ont attiré l'attention au cours des dix dernières années pour leur bonne biocompatibilité et leur synthèse et leur utilisation simple. Elles peuvent être synthétisées par réaction entre une amine tertiaire et la 1,3-propane sultone.¹⁴⁷ Elles ont une structure semblable aux phosphorylcholines (Figure 21). La charge négative est ici portée par un sulfonate placé en bout de chaîne.

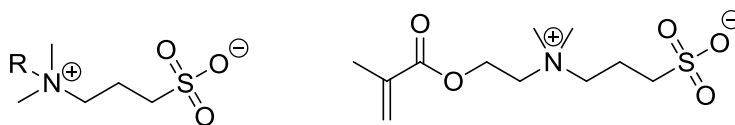


Figure 21. Structure chimique des sulfobétaines (gauche) et du méthacrylate de sulfobétaine (SBMA)

De même que pour les phosphorylcholines, les sulfobétaines sont majoritairement utilisées sous la forme de leur monomère méthacrylate (Figure 21) qui est ensuite polymérisé ou copolymérisé. Il existe de nombreux exemples où les sulfobétaines sont greffées à la surface de différents matériaux tels que le polyuréthane^{148,149} par dérivatisation de la surface suivie par la polymérisation « graft » du monomère de sulfobétaine. Le greffage de sulfobétaines sur de l'acier inoxydable a permis de le rendre antiadhésif vis-à-vis des plaquettes, des bactéries et des cellules.¹⁵⁰ La polymérisation du méthacrylate de sulfobétaine à la surface de dispositifs de microfluidique en PDMS a permis de réduire fortement la coagulation de sang dans ces dispositifs.¹⁵¹

La carboxybétaine est un autre composé zwitterionique utilisé pour le design de surfaces antiadhésives. Elle est le plus souvent utilisée sous la forme du méthacrylate de carboxybétaine (Figure 22) qui peut être polymérisé pour former des hydrogels ou des revêtements de surface antiadhésifs.

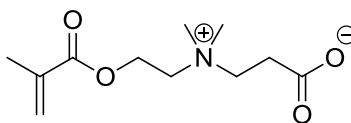


Figure 22. Structure chimique du méthacrylate de carboxybétaine

Zhang *et al* ont modifié des surfaces modèles d'or avec différents polymères. Ils montrent que les brosses de méthacrylates de sulfobetaine, carboxybétaine et oligoéthylène glycol ainsi que des monocouches de MPC et oligoéthylène glycol diminuent fortement l'adsorption de fibrinogène (environ 1 ng/cm²) et l'adhésion de plaquettes par un facteur 100.¹⁵² Dans une autre étude, des hydrogels de carboxybétaine ont été implantés 3 mois chez la souris. La formation de collagène autour de l'hydrogel a été suivie au cours du temps, et les auteurs montrent que ces hydrogels résistent fortement à la réponse du corps humain à l'implantation d'un corps étranger, avec notamment une quantité très faible de collagène formé autour de l'implant.¹⁵³

Récemment, Ladd *et al* ont étudié des monocouches autoassemblées de polyacrylates d'oligoéthylène glycol, carboxybétaine, sulfobetaine. L'adsorption de protéines à partir de plasma a été mesurée, montrant le très faible niveau d'adsorption sur toutes ces surfaces. La surface de carboxybétaine semble présenter les propriétés les plus intéressantes.¹⁵⁴ Robinson *et al* ont aussi comparé les composés zwitterioniques avec les poly(éthylène glycol)s,¹⁵⁵ montrant que leur efficacité était équivalente.

- Conclusion

Les espèces zwitterioniques ont donc un potentiel intéressant pour la modification de propriétés de surface et l'amélioration de la biocompatibilité des biomatériaux. Comme les polysaccharides et les brosses de poly(éthylène glycol), les polymères de molécules zwitterioniques permettent d'obtenir des surfaces fortement hydrophiles et antiadhésives vis-à-vis des protéines et des plaquettes sanguines, et vis-à-vis des bactéries.

1.4.4.4 Autres polymères antiadhésifs

Certains polymères sont moins connus et moins présents dans la littérature, mais présentent des propriétés très intéressantes pour la modification de surface de biomatériaux. Certains ont été étudiés comme possibles substituts du poly(éthylène glycol) qui peut être sujet à la biodégradation par oxydation.^{156,157} La recherche de substituts au PEG se fait pour les surfaces de biomatériaux, mais également pour la fonctionnalisation de micelles, de nanoparticules ou de liposomes pour l'administration contrôlée de médicaments.¹⁵⁸ On trouve dans la littérature divers exemples dont la poly(vinyl pyrrolidone), les poly(2-oxazoline)s, les polypeptoides ou encore le polyacrylamide (Figure 23).

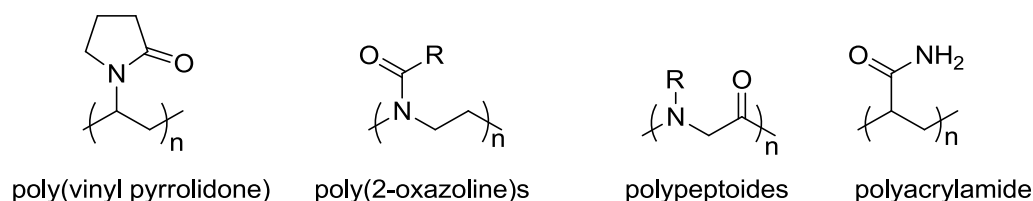


Figure 23. Polymères hydrophiles pouvant substituer le PEG

La poly(vinyl pyrrolidone) (PVP) est la plus connue et a été déjà utilisée dans de nombreux domaines : cosmétique, alimentaire, textile. C'est un polymère soluble dans l'eau comme dans les solvants organiques et non toxique et intéressant d'un point de vue biomédical car sa structure est semblable à celle des protéines. De nombreux copolymères de N-vinyl pyrrolidone ont été étudiés pour différentes applications. Le polymère de PVP a été utilisé pour la fonctionnalisation de surface, permettant de réduire l'adhésion de cellules sur du verre.¹⁵⁹ L'usage de ce polymère est aujourd'hui limité par les techniques d'immobilisation de la PVP à la surface des biomatériaux.

Le poly(acrylamide) est un polymère qui a aussi été utilisé sur du PDMS qui devient alors résistant à l'adsorption de lysozyme, une des protéines du sang.¹⁶⁰

Les polypeptoides sont des polymères synthétiques pseudo-peptidiques, se présentant sous la forme d'une structure de polyamide substituée au niveau de l'azote. Leurs propriétés intéressantes, ainsi que les développements récents dans leur synthèse, justifient aujourd'hui leur utilisation dans le domaine des biomatériaux.¹⁶¹ Parmi eux, la polysarcosine est le plus simple avec une substitution de l'azote avec un groupement méthyle. Ce polymère a été greffé sur des surfaces de titane, permettant une réduction de l'adsorption de fibrinogène et de l'adhésion de cellules et de bactéries (*E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. epidermidis*).¹⁶² La poly(2-éthyl-oxazoline) permet également de créer des surfaces antiadhésives limitant l'adsorption de fibrinogène et l'adhésion de cellules.^{163,164}

Une étude a permis récemment de comparer la dégradation par oxydation du PEG par rapport à des polypeptoides et des poly(oxazoline)s.¹⁶⁵ Les niveaux de dégradation sont similaires en l'absence de catalyseur métallique, et le PEG est plus stable que les deux autres polymères en présence de catalyseur métallique (Figure 24).

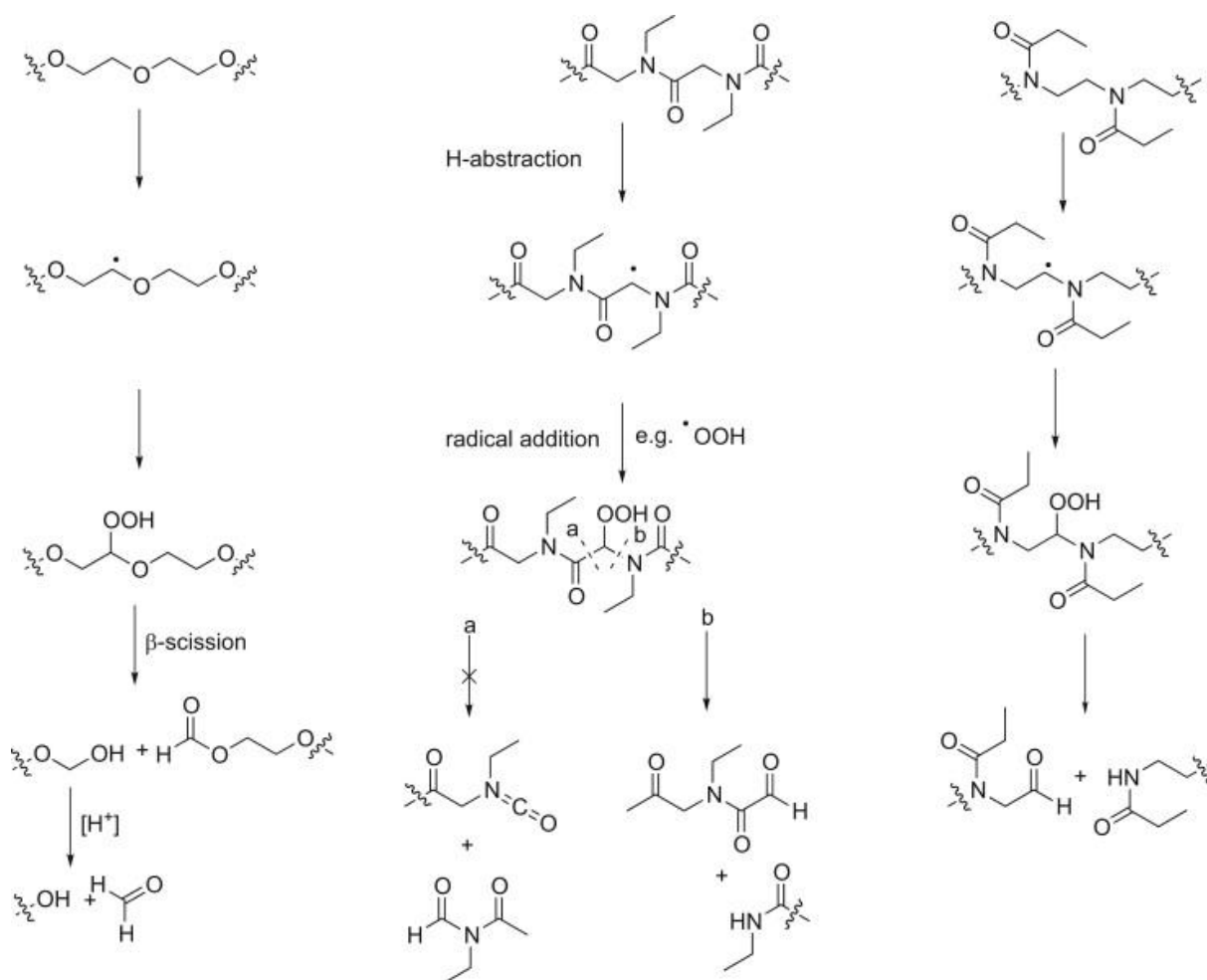


Figure 24. Dégradation de PEG, polypeptoides et poly oxazoline par oxydation *in vivo* selon ¹⁶⁵

Cette étude montre que les alternatives au PEG ne sont pas forcément plus résistantes à l'oxydation, de plus on manque de données notamment sur leur comportement *in vivo*. On manque de recul sur ces nouveaux polymères par rapport au PEG qui a été largement étudié depuis des dizaines d'années et entre dans la composition de nombreux médicaments.

1.4.4.5 Surfaces fluorées

Comme montré dans les parties précédentes, la grande majorité des modifications de surface ayant pour but de limiter l'adhésion de bactéries et d'améliorer l'hémocompatibilité reposent sur la synthèse de surfaces hydrophiles, à l'aide de différents polymères. Il est cependant possible d'améliorer la biocompatibilité des biomatériaux, et en particulier leur hémocompatibilité, en utilisant des groupements fluorés. Comme précisé par Jeon *et al* dans leur article sur le PEG antiadhésif, les seuls polymères ayant une énergie libre de van der Waals plus faible que les PEGs sont les fluoropolymères.¹¹⁴ Malgré leur caractère hydrophobe, les surfaces fluorées présentent des propriétés intéressantes, notamment une réduction de l'adsorption de protéines et de l'adhésion de plaquettes sanguines.

Stallard *et al* ont modifié des surfaces de titane avec du triéthoxysilane perfluoré pour créer des surfaces superhydrophobes. Ces surfaces se sont révélées hautement antiadhésives

pour l'albumine, le fibrinogène et ont une forte résistance à l'adhésion de bactéries *S. aureus*.¹⁶⁶

D'autres exemples récents ont confirmé cette tendance des surfaces superhydrophobes à réduire l'adsorption de protéines. Hsiao *et al* ont utilisé un plasma de tétrafluorométhane et d'hexaméthylsiloxane pour former un polymère à la surface de polyuréthane permettant de réduire fortement l'adsorption de fibrinogène et l'adhésion de plaquettes sanguines.¹⁶⁷ Un autre exemple montre le potentiel de ces surfaces fluorées à base de silanes fluorés pour résister à l'adhésion de bactéries.¹⁶⁸

Une autre technologie à base de molécules perfluorées a été développée par Aizenberg *et al*. En utilisant un mélange de perfluorohexane et de perfluorodecaline liquide, les auteurs décrivent la possibilité de modifier tous types de matériaux, les rendant hydrophobes, anticoagulants et réduisant fortement l'adhésion de bactéries.^{169,170}

D'autres groupes ont développé des biomatériaux contenant des groupements fluorés, soit en le greffant à la surface, soit en l'ajoutant dans la masse du matériau. Ces travaux ont été faits en particulier sur le polyuréthane. Le premier exemple a été publié en 1992. Han *et al* ont greffé de l'acide perfluorodécanoïque sur une surface de polyuréthane, produisant une surface très hydrophobe¹⁷¹ ayant des propriétés d'hémocompatibilité comparables avec une surface modifiée avec du PEG.¹⁷² Par la suite, d'autres techniques ont été employées pour intégrer des groupements fluorés au polyuréthane pour améliorer sa biocompatibilité. En ajoutant un alcool fluoré en fin de synthèse de polyuréthane, Xie *et al* ont obtenu un PU avec une faible adhésion de plaquettes.¹⁷³ L'utilisation d'un diol fluoré lors de la synthèse du PU a aussi montré son efficacité.¹⁷⁴ Enfin, le greffage covalent d'oligomères fluorés permet aussi de diminuer faiblement l'adhésion de plaquettes sur les surfaces de polyuréthane.¹⁷⁵ Enfin, les travaux les plus aboutis, ayant conduit au développement d'une technologie commerciale sous le nom Endexo™, sont ceux de Santerre et son équipe. Ils ont développé un additif fluoré migrant à la surface et permettant de modifier l'adsorption de protéines et de diminuer l'adhésion de plaquettes.^{176,177} Les caractéristiques de cette stratégie seront développées ultérieurement.

L'utilisation de produits fluorés pour modifier la surface de dispositifs médicaux est une méthode assez récente et on retrouve peu d'exemples dans la littérature. Les résultats montrent de manière générale une amélioration de la biocompatibilité, en particulier une réduction des interactions avec le sang. Cependant, d'autres exemples notamment dans le domaine des vaisseaux sanguins artificiels, montrent que les polymères fluorés ne sont pas adaptés pour le remplacement de vaisseaux sanguins de faible diamètre car ils peuvent favoriser l'adhésion bactérienne et l'occlusion.¹⁷⁸

1.5 Solutions commerciales contre l'infection et la thrombose

1.5.1 Différentes stratégies commerciales de modification de surface

Les solutions commerciales modifiant les propriétés des cathéters, et en particulier de cathéters intraveineux, peuvent être classées en 3 catégories :

- Les matériaux à relargage de substances actives (antibiotiques, antiseptiques, ions argent...) incorporées dans le cathéter
- Les matériaux présentant des substances actives immobilisées à la surface permettant de tuer les bactéries ou ayant un effet anticoagulant (héparine, chlorhexidine, ammoniums quaternaires). Le terme « immobilisé » inclut l'adsorption ou le greffage covalent.
- Les matériaux à surface passive limitant l'adhésion de bactéries et/ou de protéines et de plaquettes sanguines (surfaces fluorées, zwitterioniques)

On trouve ces trois stratégies sur le marché des cathéters, dont certains exemples sont cités dans le Tableau 5 et détaillés par la suite.

Tableau 5. Exemples de différentes solutions commerciales antibactériennes et/ou anticoagulantes (non exhaustif)

Stratégie	Technologie	Antibactérien	Anticoagulant	Exemples commerciaux : Nom de la technologie Nom de l'entreprise
Relargage de substances actives	Ions argent	✓		Vantex (Oligon™) Edwards Lifesciences ¹⁷⁹
	Antibiotiques	✓		Multistar ¹⁸⁰ Vygon
	Antiseptiques	✓	✓ *	Arrow® PICC ¹⁸¹ (Chloragard) Teleflex
Substances actives immobilisées à la surface	Héparine		✓	Trillium® ¹⁸² Medtronic
	Ammoniums quaternaires + polyvinylpyrrolidone	✓	✓	Hydromer® Duality™ ¹⁸³ Hydromer
Passivation de la surface	Additif fluoré		✓	Bioflo PICC ¹⁸⁴ (Endexo™) Angiodynamics
	Sulfobetaine		✓	Poly SB ¹⁸⁵ Teleflex (ex-Semprus Biosciences)
	Phosphorylcholine		✓	PHISIO ¹⁸⁶ Sorin group

* Arrow PICC revendique des propriétés anticoagulantes, mais ces propriétés sont la conséquence du caractère antibactérien de la chlorhexidine qui n'est pas connue pour être anticoagulante.

1.5.2 Relargage de substances actives

L'imprégnation de matériaux avec des agents actifs relargués au cours du temps est une stratégie largement utilisée pour le développement de produits commerciaux antibactériens. Différents exemples de solutions commerciales ont été recensés par Dwyer *et al.*¹⁸⁷ On peut ajouter à cette liste d'autres produits apparus plus récemment sur le marché (Tableau 6).

Tableau 6. Solutions commerciales avec une stratégie de relargage d'agents actifs imprégnés dans le matériau

Action	Technologie	Nom de la technologie Nom de l'entreprise	Substance active
Antibactérien	Ions argent	Vantex (Oligon™) Edwards Lifesciences	Argent/platine
		Multicath Expert (AglON) ⁷⁸ Vygon	Zéolites contenant Ag
		Palindrome™ - SI Covidien	Ions argent
	Antiseptiques	ARROWgard blue PLUS® Teleflex	Chlorhexidine/sulfadiazine d'argent
		BioBloc® coating Bard	Sulfadiazine d'argent
		Palindrome™ ruby Covidien	Sulfadiazine d'argent
		VitaCuff Bard	Sulfadiazine d'argent
	Antibiotiques	Spectrum® Cook	Monocycline + rifampicine
		Multistar Vygon	Rifampicine + miconazole

Certains exemples reposent sur l'addition d'antiseptiques (Chlorhexidine) ou d'antibiotiques (Minocycline, silver sulfadiazine, ciprofloxacine). Enfin, quelques produits commerciaux utilisent des ions argent comme agent antibactérien, permettant d'éviter l'apparition de bactéries résistantes aux antibiotiques.

L'agent actif est le plus souvent ajouté dans la masse du matériau lors de la fabrication du cathéter. Puis il migre à la surface au cours du temps avant d'être relargué localement à l'interface entre le cathéter et le sang (Figure 25). Cette libération est progressive et entraîne la présence d'une concentration forte en antibiotiques à la surface permettant de tuer les bactéries entrant en contact avec la surface. La concentration locale est donc élevée, mais les quantités relarguées sont faibles à l'échelle du corps humain.

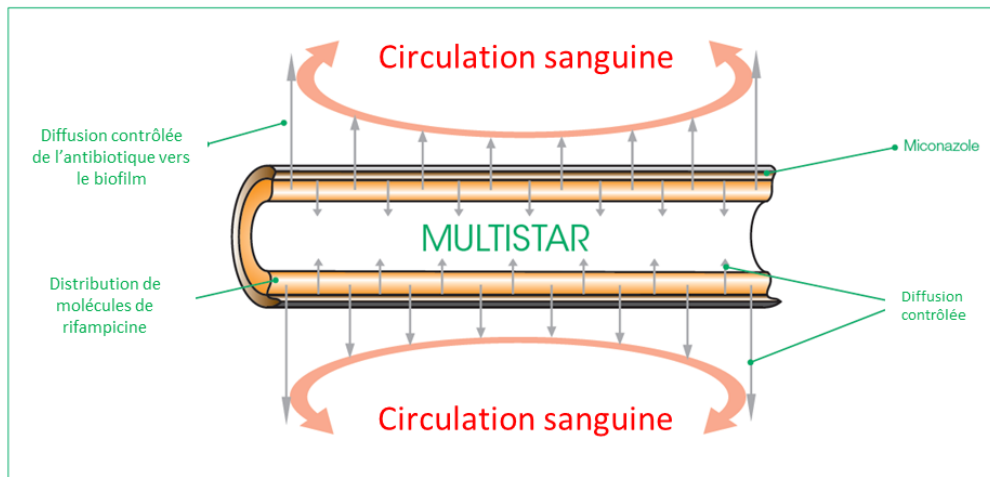


Figure 25. Exemple du mécanisme d'action d'un produit commercial (adapté de ¹⁸⁰)

Le plus souvent, la drogue est libérée progressivement, mais avec une forte libération peu après l'implantation, comme représenté en Figure 26, ce qui correspond à la période où le risque de contamination est le plus élevé. Dans cet exemple, le relargage de gentamicine chargée dans le polyuréthane est étudié en fonction du temps et de la quantité de gentamicine restant dans le PU.

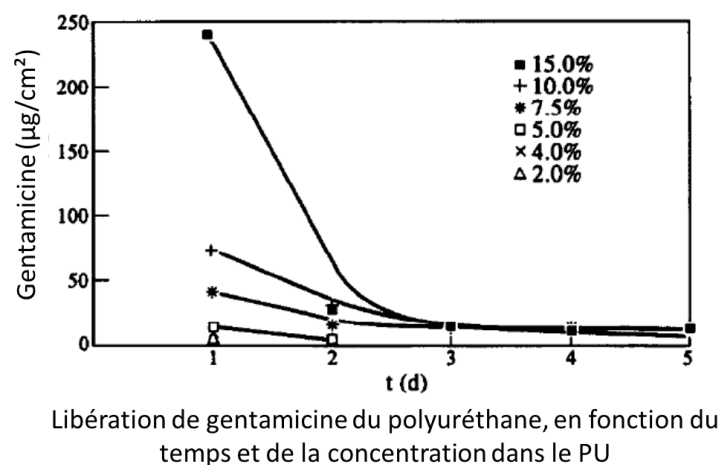


Figure 26. Exemple de profil de diffusion de gentamicine à partir de polyuréthane chargé (différents %) ⁶⁶

On observe un pic de diffusion rapidement suivi par un palier de diffusion avec une libération continue de gentamicine de l'ordre de $1,5 \mu\text{g}/\text{cm}^2$.

L'utilisation de stratégies reposant sur le relargage d'actifs permet en général une forte diminution du taux d'infections pour les implantations à court terme, mais est limitée pour plusieurs raisons. Tout d'abord, le profil de relargage de la drogue est tel que la plupart du temps ces dispositifs ne peuvent avoir que des applications à court terme (inférieur à une semaine), à cause de la quantité limitée de médicament pouvant être intégrée dans le dispositif médical. Pour toutes les autres applications plus longues, l'avantage de ces technologies n'est pas approprié. Les cathéters veineux centraux sont par exemple

recommandés pour des applications allant de une à trois semaines.¹⁸⁸ D'autres recommandent une utilisation pour les applications de plus de cinq jours dans les hôpitaux où les taux d'infections restent élevés malgré la mise en place de mesures pour réduire ceux-ci.¹⁸⁹

L'utilisation d'antibiotiques est de plus en plus restreinte afin d'éviter de favoriser l'apparition de bactéries résistantes aux antibiotiques. L'utilisation de produits actifs peut aussi promouvoir les risques d'allergies, notamment dans le cas de la chlorhexidine¹⁹⁰ ou même de l'argent¹⁹¹ et doit donc être adaptée en fonction du patient.

1.5.3 Immobilisation de substances actives à la surface

Une stratégie assez répandue consiste à immobiliser des composés ou polymères actifs à la surface permet d'avoir un effet positif sans nécessiter de relargage de matières actives. Ces stratégies sont en général utilisées pour le développement de matériaux aux propriétés anti-thrombogéniques. Ces produits font appel à des technologies souvent peu décrites, il est donc difficile de dissocier celles qui utilisent un greffage covalent de celles qui utilisent des phénomènes d'adsorption ou de dépôts de polyelectrolytes.

On peut citer par exemple la technologie Astute®, développée par la compagnie BioInteractions puis commercialisée par Medtronic.

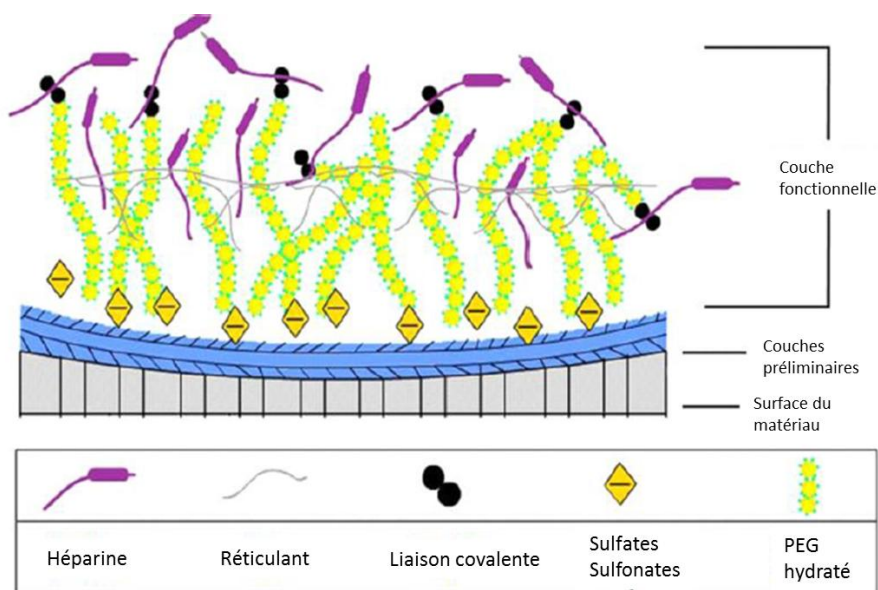


Figure 27. Technologie Astute (adapté de ¹⁹²)

Une immobilisation des chaînes de PEG (hydrophile et antiadhésif) et d'héparine (antiacoagulant) à la surface est revendiqué (Figure 27). Le procédé de modification de surface se fait en conditions aqueuses, en 30 minutes à température ambiante.

Tableau 7. Liste de produits commerciaux revendiquant une activité antibactérienne et/ou antithrombogénique pour les cathéters avec immobilisation de molécules à la surface

Propriétés	Technologie	Produit sur le marché/ technologie	Substances immobilisées à la surface
Antithrombogénique	Astute®	Trillium® Biopassive surface (Medtronic)	Héparine + PEG ¹⁹²
	Photolink® active	Pas d'informations	Héparine Activation à la lumière Possible combinaison avec coatings antibactériens
	Photolink® passive	Pas d'informations	Polymères immobilisés à la surface
	CBAS® Heparin surface	Pas d'informations	Adsorption Succession de couches de polymères : cationique, anionique, polyamine, puis greffage covalent de l'héparine
	Bioline® coating	Systèmes de circulation extracorporelle (Maquet)	Adsorption d'albumine puis greffage d'héparine (covalent et ionique) ¹⁹³
	Softline® coating	Systèmes de circulation extracorporelle (Maquet)	Glycerol-PEG-rizinoleate ¹⁹³
Antithrombogénique et antibactérien	AvertPlus™	En développement clinique (BioInteractions)	Copolymère de Poly(hexanide) + PEG
	Evolve™	Pas d'informations (BioInteractions)	Héparine + PEG + biguanide
	Certofix® protect	Certofix® protect catheters (B. Braun medical)	PEG + polyméthacrylate + polyhexanide
	Hydromer®Duality™	Pas d'informations Hydromer	Polyvinylpyrrolidone+PU+ammoniums quaternaires
	Palindrome™ HSI	Palindrome™ HSI hemodialysis catheter (Covidien)	Héparine + ions argent

Dans la plupart des cas, ces technologies sont décrites comme adaptables sur de nombreux polymères (polyuréthane, PVC, silicone, polyester...), il est donc peu probable qu'elles soient basées sur un greffage covalent de la molécule active à la surface. Certaines de ces technologies ont été développées mais ne semblent pas encore avoir d'applications commerciales (AvertPlus™, Evolve™).

Comme présenté dans le Tableau 7, de nombreuses technologies commerciales de modification de surface sont basées sur l'utilisation d'héparine. L'héparine est connue pour ses propriétés anticoagulantes permises par les fonctions sulfates portées par ses sucres (Figure 28).¹⁹⁴

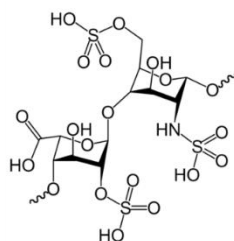


Figure 28. Structure chimique de l'héparine

L'héparine agit sur la coagulation en se fixant sur l'anti-thrombine III impliquée dans la coagulation du sang. Elle bloque ainsi le processus de coagulation. Lorsqu'elle est immobilisée à la surface, elle garde de fortes propriétés anticoagulantes.¹⁰⁷ Cependant ces propriétés s'estompent avec le temps à cause de l'adsorption de protéines à la surface. C'est pourquoi la plupart des matériaux revendiqués comme anticoagulants ont été modifiés avec de l'héparine. Les revêtements revendiqués comme antithrombogéniques et antibactériens sont des combinaisons d'une molécule antithrombogénique (polyvinylpyrrolidone, PEG) et une molécule antibactérienne (polyhexanide, biguanide, ammoniums quaternaires, ions argent).

Les stratégies à base d'immobilisation de molécules actives et de polymères antiadhésifs à la surface peuvent montrer une très grande efficacité et sont faciles à mettre en œuvre, le plus souvent par simple trempage dans une solution aqueuse. Cependant, dans le cas d'applications pour le cathétérisme, elles peuvent souffrir de plusieurs inconvénients, si l'immobilisation n'est pas faite de manière covalente :

- Faible résistance à la pression et aux fluides circulant dans le cathéter entraînant une désorption progressive de la substance active
- Perte d'efficacité à long terme

En l'absence de littérature sur la chimie et les tests *in vitro* réalisés sur la plupart de ces technologies commerciales, l'efficacité des stratégies utilisées est difficile à juger du point de vue de la chimie.

1.5.4 Rendre la surface inerte

Trois stratégies répertoriées pour la modification des propriétés de surface des biomatériaux reposent sur des stratégies différentes de celles citées précédemment. Elles n'utilisent ni des substances actives immobilisées à la surface, ni le relargage de substances actives (Tableau 8). Au contraire, l'objectif de ces revêtements de surface est de limiter au maximum les interactions du matériau avec le milieu biologique.

L'une (Endexo™) repose sur l'addition de polymères fluorés durant l'extrusion, migrant à la surface. La surface fluorée obtenue est revendiquée comme ayant des propriétés antithrombogéniques.¹⁹⁵ Cet additif est actuellement utilisé pour la fabrication de cathéters

intraveineux (PICC et chambres implantables) et est en cours de développement pour d'autres applications, par exemple pour la dialyse du sang.

La seconde (P.h.i.s.i.o) est très peu documentée et utilise la phosphorylcholine comme molécule permettant de donner des propriétés antithrombogéniques à la surface de tubes de perfusion.¹⁹³ Il n'est précisé ni le greffage de la molécule au matériau, ni la forme de cette molécule.

Enfin, la troisième (polySB) a comme principe la polymérisation d'un monomère de sulfobetaine à partir de la surface, ce qui lui confère des propriétés anti-thrombogéniques et antiadhésives vis-à-vis des bactéries.¹⁸⁵ Cette stratégie a été développée par Semprus Biosciences, racheté par Teleflex qui valorise des travaux réalisés par le groupe de Langer. Aucun produit avec cette technologie n'a été mis sur le marché à ce jour.

Tableau 8. Autres stratégies utilisées commercialement

Propriétés	Technologie	Produit sur le marché (entreprise)	Fonctionnement
Anti-thrombogénique	Endexo™	BioFlo PICC ¹⁸⁴ (Angiodynamics)	Additifs fluorés migrant à la surface
		Systèmes de dialyse (Fresenius medical care)	
	P.h.i.s.i.o coating	Tubes de perfusion en PVC (Sorin)	Phosphorylcholine
Anti-thrombogénique et antibactérien	polySB	"Sustain coating" sur Nylus PICC (Teleflex) ¹⁹⁶	Polysulfobetaine polymérisée à partir de la surface

Ces stratégies seront détaillées dans le chapitre 2 sur la modification de surfaces de polyuréthane. Elles représentent une manière différente de considérer les interactions entre le matériau et le milieu biologique, en choisissant de rendre le matériau furtif vis-à-vis de son environnement.

1.5.5 Conclusion

Il y a une grande diversité d'approches de la modification des propriétés des cathéters, reposant sur des mécanismes différents, des molécules différentes et forcément des applications différentes. Les premières solutions commerciales développées pour lutter contre l'infection et la thrombose ont été basées sur l'utilisation de substances actives chargées dans le matériau ou immobilisées à sa surface. Le changement des réglementations et l'identification des inconvénients de cette stratégie a entraîné l'émergence de nouvelles technologies de modification de surface basées sur le « camouflage » du matériau vis-à-vis des protéines, cellules et bactéries. Cette approche permet d'éviter les effets secondaires liés à l'utilisation de substances actives et d'avoir un dispositif médical utilisable sur de longues durées.

La plupart des stratégies revendiquent un aspect soit antibactérien soit antithrombogénique. Seulement 3 produits commerciaux revendiquent les deux propriétés (Arrow® PICC, commercialisé par Teleflex ; Certofix®protect catheters,¹⁹⁷ commercialisé par B. Braun ; Palindrome™ HSI, commercialisé par Covidien). A notre connaissance, les autres technologies revendiquant ces deux propriétés (polySB, AvertPlus™, Evolve™, Hydromer®Duality™) n'ont pas été utilisés pour sur des produits mis sur le marché.

Ces trois stratégies reposent sur l'utilisation de composés actifs qui sont de moins en moins tolérés par les autorités de santé et ne garantissent pas une efficacité optimale à long terme. La tendance actuelle dans le domaine des matériaux utilisés en implantation intravasculaire est d'avoir un matériau à surface inerte permettant de limiter à la fois la thrombose et l'adhésion bactérienne.

1.6 Conclusions

Les dispositifs médicaux implantables permettent aujourd'hui d'améliorer considérablement la qualité des soins et le confort des patients. Cependant, leur implantation est à l'origine de certaines complications liées à la réaction du corps à la présence d'un corps étranger en contact avec les fluides biologiques. Il est donc nécessaire d'améliorer les propriétés des matériaux utilisés afin de faciliter leur implantation. Des investigations ont été effectuées sur de nombreux dispositifs médicaux et de nombreuses solutions ont été identifiées, dont la principale est la modification de la surface de ces dispositifs médicaux. Les exemples de la littérature académique permettent de comprendre les types de structures à la surface permettant d'améliorer la biocompatibilité des surfaces, mais leurs applications restent limitées car les méthodes de greffage sont rarement applicables à l'échelle industrielle. Les stratégies d'amélioration de la biocompatibilité des matériaux sont multiples et il est très difficile de les comparer entre elles car les propriétés recherchées sont souvent différentes d'un article à un autre. L'adsorption de différentes protéines, adhésion de plaquettes, de cellules et de bactéries, activation du complément sont autant de tests qui donnent une idée des propriétés de surface du matériau, cependant l'interaction d'un matériau avec le vivant est très complexe et donc difficile à modéliser *in vitro*. Parmi les nombreuses approches de la modification de surface, les stratégies basées sur la passivation de la surface semblent les plus appropriées pour limiter à la fois la thrombose et l'infection à long terme et sans utilisation de molécules actives. Ces stratégies sont aujourd'hui favorisées autant dans la recherche académique qu'industrielle, par rapport à des stratégies de relargage d'agents actifs qui ont été initialement développées.

Il y a un besoin important pour le développement de surfaces permettant de diminuer les problématiques liées à l'implantation intravasculaire, en particulier pour les matériaux implantés à long terme, sur lesquels les stratégies d'imprégnation de médicaments ne peuvent être efficaces. Ceci est particulièrement vrai pour le polyuréthane, un des matériaux les plus utilisés en implantation dans le domaine du cathétérisme.

Chapitre 2 Le polyuréthane

2.1 Généralités sur le polyuréthane

2.1.1 Historique

Les polyuréthanes ont été synthétisés pour la première fois par Otto Bayer en 1937.¹⁹⁸ D'abord utilisés comme un remplacement de la gomme durant la seconde guerre mondiale, c'est désormais plus une famille de polymères qu'un simple polymère. Les polyuréthanes forment aujourd'hui la plus grande famille de plastiques thermoplastiques et thermodurcissables. La variabilité de groupes chimiques présents dans le polymère explique la large gamme de propriétés physiques que les polyuréthanes peuvent présenter. Ils peuvent être très flexibles ou très rigides, compacts ou expansés, et sont utilisés dans un très grand nombre d'applications. Aujourd'hui, nous sommes entourés de polyuréthanes sous différentes formes. Les matelas sont faits de mousse flexible, les colles polyuréthanes sont utilisées dans la fabrication de meubles en aggloméré, et la mousse de polyuréthane rigide est un matériau d'isolation très performant qui est utilisé dans les réfrigérateurs, mais aussi dans l'industrie de la construction. On trouve aussi du polyuréthane dans les domaines du textile (Lycra®) ou encore dans les peintures. Les polyuréthanes sous forme d'élastomères sont également présents dans les plastiques et les biomatériaux.¹⁹⁹

Selon une étude de l'ADEME en 2014²⁰⁰, les applications les plus courantes du polyuréthane sont les suivantes :

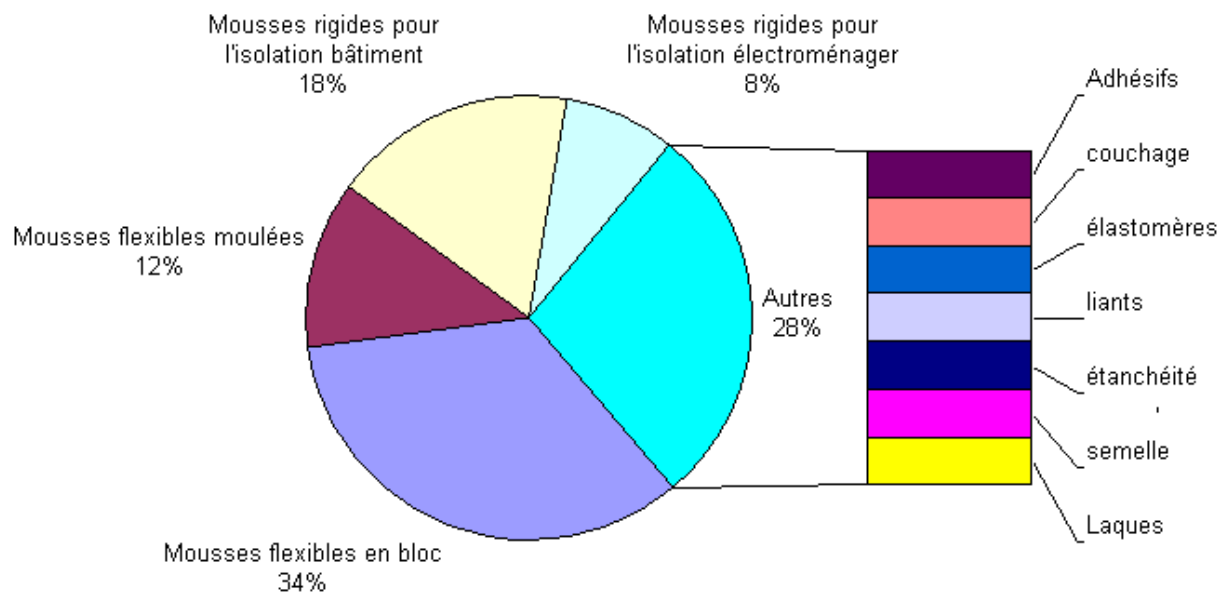


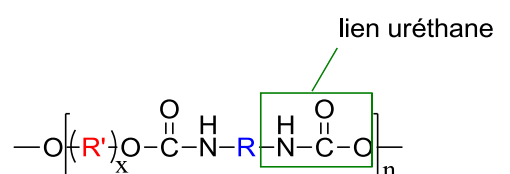
Figure 29. Applications les plus courantes des polyuréthanes selon [200]

Les polyuréthanes sont la 5^{ème} famille de polymères les plus vendus au monde en volume total, derrière le polyéthylène, le polychlorure de vinyle (PVC), le polypropylène, et le polystyrène.³⁵

2.1.2 Structure chimique de polyuréthanes

2.1.2.1 Structure générale

Les polyuréthanes sont des polymères contenant une répétition de liaisons uréthane dans leur structure (Figure 30). C'est cette liaison uréthane qui est à l'origine de la rigidité et de la stabilité des polyuréthanes. Ils sont très différents des autres polymères classiques qui sont synthétisés le plus souvent à partir d'un seul monomère. La structure des polyuréthanes est plus complexe car ils sont généralement faits à partir d'un mélange de deux monomères et parfois d'un allongeur de chaîne, et il y a une grande variété de ces monomères.



R= segment provenant du diisocyanate

R'= segment provenant du polyol

Figure 30. Structure générale des polyuréthanes

La présence du polyol donne de la flexibilité au polyuréthane, il est donc appelé « segment mou » ou « segment souple » tandis que les uréthanes sont appelés « segments durs ». Ces deux segments sont en partie incompatibles, ce qui entraîne l'existence de deux phases au sein du polyuréthane (Figure 31) Figure 31. Morphologie du polyuréthane: segments mous (traits fins) et segments durs (traits épais).



Figure 31. Morphologie du polyuréthane: segments mous (traits fins) et segments durs (traits épais)

2.1.2.2 Différentes familles de polyuréthanes

On peut dissocier plusieurs grandes familles de polyuréthanes en fonction des monomères choisis pour leur synthèse. Par exemple, la Figure 32 représente la composition chimique de 6 polyuréthanes commerciaux différents utilisés dans le domaine biomédical.

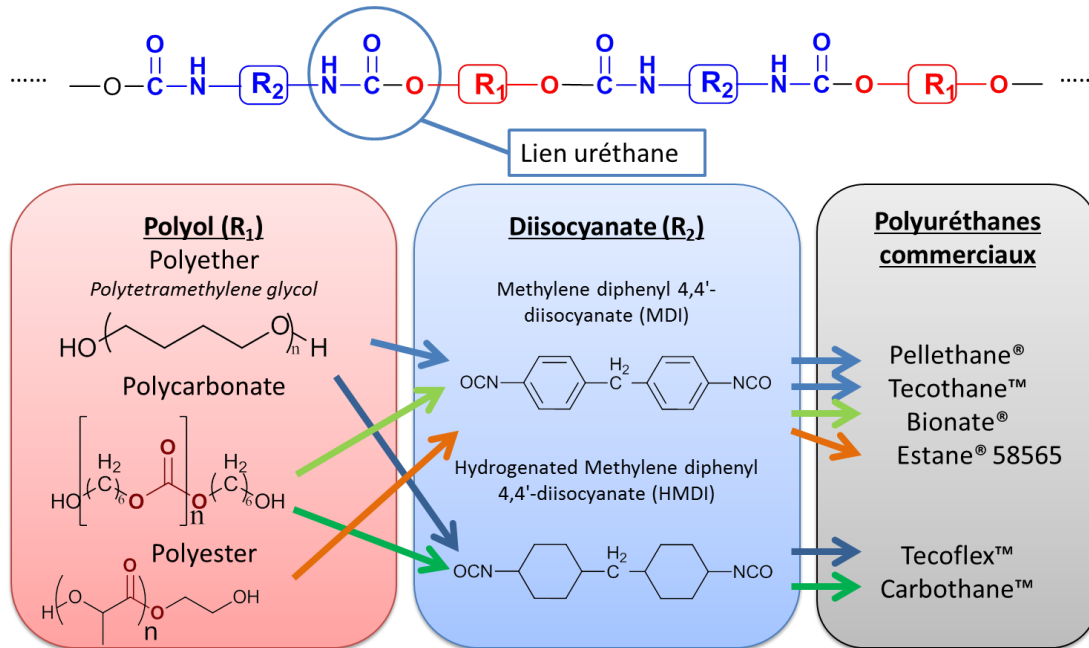


Figure 32. Exemples de polyuréthanes commerciaux et leurs compositions chimiques

Au sein de ces marques de polyuréthanes, il existe des gammes de propriétés permises par une variation des ratios de diisocyanate et de diol.

2.1.3 Synthèse et formulation

2.1.3.1 Synthèse et mise en forme du polyuréthane

Même s'il existe aujourd'hui des voies de synthèse de polyuréthane alternatives, historiquement les polyuréthanes sont synthétisés par polyaddition d'un polyisocyanate avec un polyol, une polyamine ou bien de l'eau. En fonction des réactifs utilisés, trois fonctions chimiques peuvent être obtenues dans le polyuréthane : uréthane, urée substituée ou urée (Figure 33). La réaction des isocyanates avec l'eau est très rapide et conduit à la formation d'urées, avec production de dioxyde de carbone gazeux qui est responsable de la formation de mousse polyuréthane. Ces polyuréthanes sous forme de mousse sont de loin les plus utilisés industriellement puisqu'ils entrent dans la composition de matelas ou d'isolants pour l'électroménager ou le bâtiment.

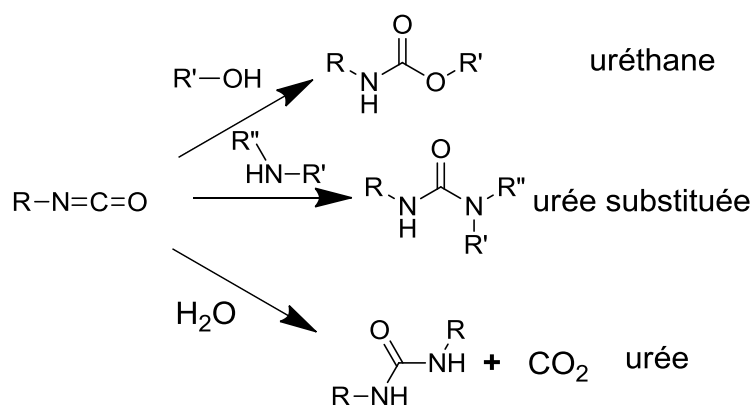


Figure 33. Origine des différentes fonctions présentes dans les polyuréthanes

La grande variété de réactifs utilisés dans la synthèse de polyuréthanes explique la variabilité de propriétés et d'applications qu'ils peuvent avoir. De nombreux paramètres influencent le type de polymère obtenu et ses propriétés finales. La majorité des polyuréthanes sont une succession de segments durs et mous, le segment dur étant la partie issue du diisocyanate (répétition de groupements uréthane), et le segment mou étant issu du polyol. La modification de ces deux segments est le facteur principal permettant de jouer sur les propriétés du polyuréthane.

- **Diisocyanates**

Le diisocyanate est la partie formant les segments durs du polyuréthane. La plupart des polyuréthanes est synthétisée à partir de diisocyanates aromatiques tels que le diisocyanate de toluène (TDI), le diisocyanate de diphenylméthylène (MDI) ou le diisocyanate de naphthylène (NDI). TDI et MDI sont les moins chers et sont souvent vendus comme mélanges d'isomères (Tableau 9). Leur caractère aromatique les rend faiblement sensibles à la lumière et ils peuvent s'oxyder, ce qui entraîne un jaunissement du matériau et la formation d'espèces toxiques telles que la toluène diamine (TDA) ou la 4,4'-Méthylènedianiline (MDA) (Figure 34).²⁰¹

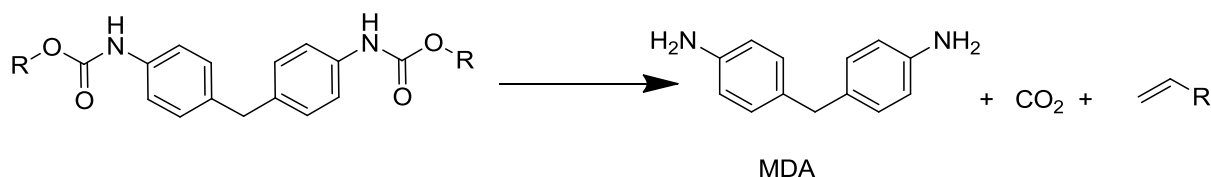
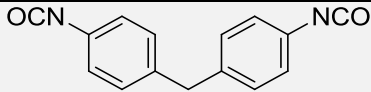
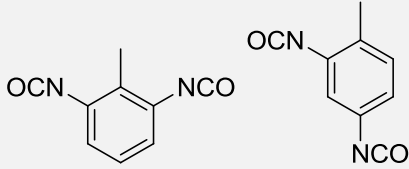
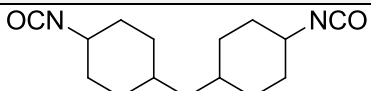
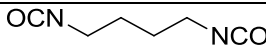
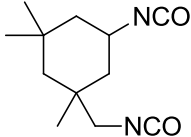
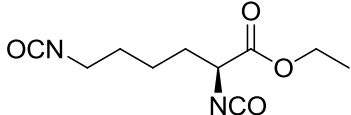


Figure 34. Mécanisme de dégradation selon [202]

Des diisocyanates aliphatiques sont utilisés plus rarement, comme par exemple le diisocyanate d'hexaméthylène (HDI) ou le diisocyanate de cyclohexylméthane (HMDI), la version hydrogénée du MDI. Ils ont l'avantage de ne pas générer de produits de dégradation toxiques mais sont plus coûteux.

Tableau 9. Diisocyanates les plus utilisés

Monomère	Type	Composé chimique	Structure chimique
Diisocyanate	Aromatique	Methylene diphenyl diisocyanate (MDI)	
		2,4-toluene diisocyanate (TDI)	
	Aliphatique	4,4'-methylene bis(cyclohexyl isocyanate) (HMDI)	
		1,4-butane diisocyanate (BDI)	
		Isophrone diisocyanate (IPDI)	
		L-lysine ethyl ester diisocyanate (LDI)	

- **Polyols**

Changer la structure du polyol utilisé est un moyen très efficace pour changer les propriétés du polyuréthane. Différents types de polyols sont utilisés afin d'obtenir la flexibilité, la stabilité ou la résistance désirée. Les polyols utilisés dans la production de polyuréthanes sont majoritairement des macromonomères oligomériques comprenant une longue chaîne flexible terminée par des groupements hydroxyles. Les polyéthers sont les polyols les plus communs, mais on trouve aussi des polyesters, des polycarbonates ou encore des silicones (Tableau 10).

Tableau 10. Polyols les plus utilisés pour la fabrication de polyuréthanes

Monomère	Type	Composé chimique
Polyol (macrodiol)	Polyéther	Poly(ethylene oxide) (PEO)
		Poly(propylene oxide) (PPO)
		Poly(tetramethylene oxide) (PTMO)
	Polyester	Polycaprolactone (PCL)
		Poly(lactic acid) (PLA)
		Poly(hydroxyalkanoates) (PHA)
		Poly(ethylene adipate) (PEA)
	Autres	Polycarbonate (PC)
		Polybutadiene (PBD)
		Poly(dimethylsiloxane) (PDMS)

La résistance et la flexibilité des élastomères de polyuréthane peuvent être modifiées en changeant la masse molaire du diol ou en utilisant un polyol réticulé par exemple (glycérol, sucrose...).

Un polyol ayant une faible masse molaire et un grand nombre de groupes réactifs donnera des polyuréthanes réticulés rigides, tandis que les polyols ayant une grande masse molaire et un faible nombre de groupes réactifs conduiront à des polyuréthanes faiblement réticulés et plus flexibles. La résistance mécanique des élastomères polyuréthanes peut aussi être améliorée en remplaçant une proportion du diol, ou bien tout le diol par une diamine, ce qui conduit à des élastomères segmentés polyéther-uréthane-urée.

Les polyols polyéthers les plus utilisés ont des masses molaires comprises entre 500 et 3000 g/mol, et ils ont en général un nombre de groupes hydroxyles par molécule égal à deux pour les élastomères, trois pour les mousses flexibles, et jusqu'à six pour des mousses plus rigides.

Les polyols polyesters sont en général plus chers²⁰³ et sont utilisés pour des produits plus rigides ayant des contraintes plus spécifiques.²⁰⁴ Ils sont plus sensibles à l'eau du fait de la potentielle hydrolyse de la fonction ester.²⁰⁵ Cette propriété spécifique permet leur application en tant que polyuréthanes biodégradables utilisés par exemple pour des sutures résorbables.

2.1.3.2 Additifs

Les polyuréthanes sont synthétisés par mélange d'un polyol et d'un polyisocyanate, puis un étendeur de chaînes peut être ajouté. Hormis ces trois composants principaux, il est fréquent d'ajouter d'autres produits au mélange réactionnel, en fonction du produit désiré, ou bien pour faciliter la synthèse ou la mise en œuvre des produits.

- **Catalyseurs**

L'ajout de catalyseurs permet un meilleur contrôle de la réaction entre le polyol et le diisocyanate. Ils ont un impact sur la cinétique de la réaction et aussi sur les propriétés finales du polymère. Deux types de catalyseurs sont fréquemment utilisés.²⁰⁶ Les amines tertiaires telles que 1,4-diazabicyclo [2,2,2] octane (DABCO) et bis (2-diméthylaminoéthyl) ether (BDMAEE) (Figure 35) peuvent faciliter les réactions de réticulation et accélérer la réaction de polymérisation.

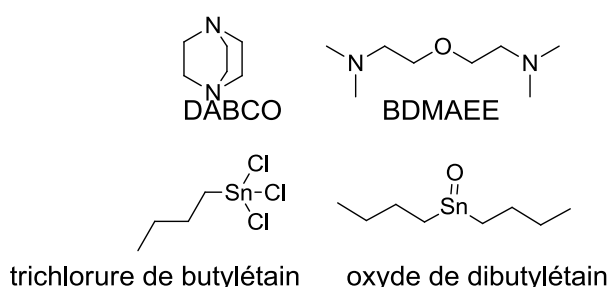


Figure 35. Structure de différents catalyseurs

Il existe une très grande variété de ces amines tertiaires qui ont pour but d'aider la polymérisation. Certaines ont des groupements réactifs tels que les alcools ou des amines secondaires qui permettent d'incorporer le catalyseur dans le réseau du polymère, évitant ainsi la présence de composés organiques volatiles toxiques dans le produit final.

Les catalyseurs organométalliques sont utilisés dans la réaction de polymérisation, en général pour la réaction entre les diisocyanates aliphatiques, car ils sont plus efficaces que les amines tertiaires pour ce type de réaction²⁰⁷. Le chlorure d'étain, le dilaurate de dibutylétain, le trichlorure de butylétain et l'oxyde de dibutylétain (DBTO) sont les plus communs. Ils permettent d'activer l'isocyanate et donc de faciliter sa réaction avec le polyol (Figure 36).

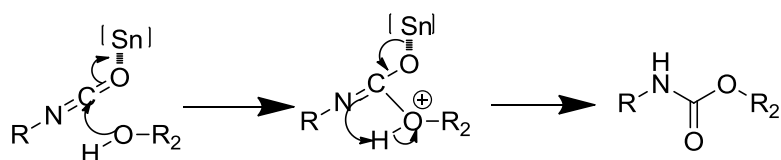


Figure 36. Mécanisme de réaction de formation d'un uréthane catalysée par l'étain

- **Agents d'allongement de chaînes**

Des agents d'allongement de chaînes sont utilisés afin de modifier les propriétés finales des polymères. Ce sont généralement des molécules di-fonctionnelles de faible masse molaire (40-300 Da) telles que les hydroxylamines ou les glycols. Le plus communément utilisé est le 1,4-butane diol. Les agents d'allongement de chaîne sont utilisés pour produire des segments durs plus longs en formant des séquences « uréthane+agent d'allongement de chaîne » dans la structure du polyuréthane.

Tableau 11. Agents d'allongement de chaines les plus utilisés

Monomère	Type	Composé chimique	Structure chimique
Agents d'allongement de chaines	Diols	Ethylène glycol (EG)	
		Diéthylène glycol	
		1,4-butane diol (BDO)	
		1,6-hexanediol (HDO)	
	Diamines		
		Diamines aliphatiques	
		Diamines aromatique	
	Autres	Acides aminés	

- **Agents de gonflement**

Les agents de gonflement sont utilisés pour générer du gaz pendant la production, lorsque l'on désire la formation d'une mousse. Le dioxyde de carbone, les molécules de faible masse moléculaire, ou le bicarbonate de sodium sont les agents de gonflement les plus communs.

- **Autres additifs**

Enfin, d'autres molécules peuvent être ajoutées au polyuréthane en fonction des besoins de certaines applications. On trouve par exemple des lubrifiants permettant de faciliter l'extrusion (acides gras C14-C18 le plus souvent), des colorants, des agents radio-opacifiants tels que le sulfate de baryum ou des antioxydants comme par exemple la vitamine E.

2.1.4 Applications en tant que biomatériau

2.1.4.1 Utilisations/ spécificités des polyuréthanes biomédicaux

Les élastomères de polyuréthane sont utilisés pour des applications biomédicales depuis plus de 50 ans, surtout à cause de leurs propriétés mécaniques intéressantes, leur haute flexibilité, et leur biocompatibilité relativement bonne. Les polyuréthanes ont été utilisés pour des applications biomédicales pour la première fois en 1958 par Pangman²⁰⁸ pour fabriquer des prothèses mammaires. Dans les années qui ont suivi, d'autres applications furent découvertes²⁰⁹ pour les polyesters uréthanes telles que les cathéters ou les valves cardiaques. Cependant, les polyesters uréthanes étant sensible à l'hydrolyse, les fabricants ont commencé à chercher d'autres polyuréthanes tels que les polyéther-uréthane-urées (Biomer™), des hybrides polyuréthane/silicone (Acvothane™), ou des polyether-uréthanes (Pellethane™), qui étaient des biomatériaux plus appropriés. Les cœurs artificiels et les cathéters étaient alors les principales applications de ces matériaux. D'autres techniques ont par la suite permis d'obtenir des matériaux ayant une meilleure biostabilité à long terme. L'utilisation de polyols siliconés ou de polyols polycarbonates a notamment permis d'obtenir des matériaux plus résistants à l'oxydation et à l'hydrolyse qui ont lieu *in vivo*. Aujourd'hui, la plupart des polyuréthanes pour implantation à long terme sont faits à base de segments mous oxyde de polyéthylène (PEO ou PEG), oxyde de polytetraméthylène (PTMO) ou encore polycarbonate.

Ce sont des polyuréthanes thermoplastiques produits en utilisant des agents d'allongement de chaîne tels que le 1,4 butanediol (BDO), le 1,6 hexanediol ou bien l'éthylène glycol (EG), pour leur donner les propriétés physiques désirées.²¹⁰ Il y a une grande variété de polyuréthanes utilisés comme biomatériaux, comme le démontre la liste publiée par Vermette en 2001.²¹¹ Une liste plus courte de différents polymères et de leur composition a été publiée²¹² et est reproduite en Figure 37.

Material	Composition	Source
Biomer	MDI/EG/PTMO	Thoratec, Inc. Cardiotech International Polymer Technology Group (not available commercially)
Pellethane 2363 series	MDI/BDO/PTMO	Dow Chemical, Inc.
Vialon	MDI/BDO/PTMO	Becton/Dickinson (not available commercially)
Tecoflex	HMDI/BDO/PTMO	Thermedics, Inc.
Bionate (formerly Corethane)	MDI/BDO or EG/polycarbonate	Polymer Technology Group, Inc.
Biospan	MDI/BDO or EG/PTMO/chain end modifiers	Polymer Technology Group, Inc.
Chronoflex AL, AR	HMDI (MDI)/BDO(EG)/poly- carbonate	Cardiotech International, Inc.
Estane	MDI/BDO/polyethers	B.F. Goodrich, Inc.

Figure 37. Liste de polyuréthanes biomédicaux commerciaux (tiré de ²¹²). Rappel : MDI= Methylene diphenyl diisocyanate, EG=ethylene glycol, PTMO= polytetramethylene oxide, BDO=butanediol. Attention, les fabricants de ces polymères ont changé depuis cette publication

La plupart des polyuréthanes biomédicaux sont synthétisés à base de MDI car c'est le diisocyanate qui a été le plus utilisé historiquement, et ces polyuréthanes sont désormais bien connus. Les diisocyanates aliphatiques, notamment à base de HMDI sont connus pour leur toxicité plus faible, mais leurs propriétés mécaniques rivalisent rarement avec celles des polyuréthanes aromatiques. On retrouve des polyuréthanes dans de nombreux dispositifs médicaux, des cathéters aux valves cardiaques et aux prothèses mammaires (Figure 38).

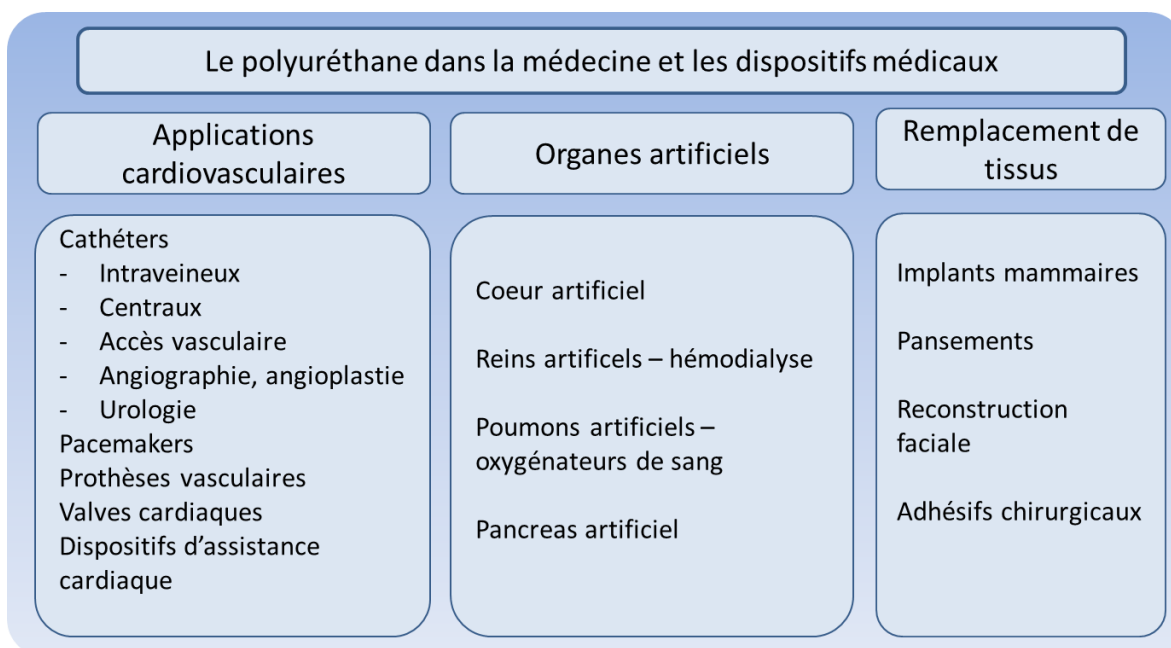


Figure 38. Applications du polyuréthane dans le marché des dispositifs médicaux (inspiré de ²¹²)

La composition de la surface des polyuréthanes est le facteur le plus important lorsque l'on étudie leur biocompatibilité. Il est difficile de prévoir la composition de la surface car les polyuréthanes sont des successions de segments mous et de segments durs, et les segments mous ont une certaine mobilité à la température du corps humain, car leur température de transition vitreuse est plus basse que 0°C. La composition de la surface des polyuréthanes peut changer avec le temps pour atteindre la composition (ou le ratio segment dur/segment mou) qui minimisera l'énergie libre interfaciale. En conséquence, le polymère peut adapter sa composition selon son environnement.²¹³ Les segments non polaires, en général les chaînes du diol, sont plus présents à la surface dans un milieu non polaire tel que l'air, que dans un milieu polaire tel que l'eau.²¹⁴ Les changements structuraux de la surface des polyuréthanes en fonction de leur environnement ont été étudiés par divers groupes. L'analyse des surfaces peut se faire par mesure de l'angle de contact, par spectroscopie de photoélectrons induits par rayons X²¹⁵ et par spectroscopie infrarouge.²¹⁶ Ces méthodes ont permis de démontrer qu'à la suite d'une modification de son environnement, la surface d'un polyuréthane prend un certain temps avant d'atteindre un équilibre final (de l'ordre de 24h en passant de l'air à l'eau, et de l'ordre de 3h en passant de l'eau à l'air). En résumé, les propriétés de surface des polyuréthanes dépendent de nombreux paramètres. D'abord, le choix des monomères et des agents d'allongement de chaînes, mais aussi l'environnement du polyuréthane.

2.1.4.2 Avantages du polyuréthane pour la fabrication de cathéters

Par rapport à la silicone, le polyuréthane a l'avantage d'avoir une plus grande gamme de propriétés mécaniques. Cela est valable particulièrement lorsqu'une certaine rigidité ou résistance en pression doit être obtenue. Les caractéristiques du polyuréthane sont donc très adaptées à son utilisation pour la fabrication de cathéters. Certains types de cathéters peuvent être soumis à des pressions importantes lors de l'injection. On peut citer comme exemple les cathéters utilisés pour l'injection d'agents de contraste pour IRM ou tomodensitométrie.²¹⁷ Pour ces applications, un débit de 1 à 2 mL/s est nécessaire, les cathéters utilisés ont donc une résistance à des pressions de l'ordre de 300 psi (≈20 bar). L'utilisation de polyuréthane permet d'éviter un risque d'éclatement, qui existe avec l'utilisation de silicone. Le polyuréthane permet de réaliser des cathéters très fins résistant à de hautes pressions. De plus, à diamètre externe égal, un cathéter de polyuréthane aura un diamètre interne supérieur, permettant donc de plus grands débits et un risque d'obturation plus faible.²¹⁸ Ainsi, chez les enfants en bas âge, le polyuréthane est préféré.

Le polyuréthane est aussi un matériau de choix pour la fabrication de cathéters car il a des propriétés thermosensibles qui permettent d'améliorer le confort du patient. En effet, certains polyuréthanes sont relativement rigides à température ambiante, ce qui facilite leur pose par le personnel médical, et deviennent plus souples (grâce à une Tg aux environs de 37°C) à la température du corps humain, lorsque le cathéter est implanté. Cela est très important dans certaines applications. Enfin, la biocompatibilité du polyuréthane est comparable à celle de la silicone,²¹⁹ selon certaines études.

Parmi les différents polyuréthanes, le Carbothane™ est recommandé pour des applications à long terme car il est plus résistant à l'oxydation que les autres polyuréthanes. De plus ne comportant pas de segment aromatique, il ne jaunit pas au cours du temps (à la différence du Pellethane®).

2.4.1.3 Dégradation

Lorsqu'un dispositif médical est introduit dans les tissus vivants, il peut être dégradé de différentes façons, suivant des mécanismes qui ont été décrits dans la littérature, dont les plus communs sont l'oxydation et la fissuration sous contraintes dues à l'environnement (environmental stress cracking).²⁰⁵ *In vivo*, Les macrophages adhérents à la surface sont connus pour favoriser la dégradation des biomatériaux car ils produisent des radicaux libres qui entraînent l'oxydation de la surface du polymère.²²⁰ Même si les polyuréthanes sont relativement stables chimiquement, ils peuvent alors être dégradés. Les éthers peuvent être coupés par des réactions d'oxydation ou d'hydrolyse acide, et les uréthanes peuvent être dégradés par oxydation à long terme. Cette dégradation de l'élastomère n'est pas souhaitée, car elle peut conduire à la libération de résidus toxiques dans le corps, ainsi qu'à une efficacité réduite du dispositif médical avec le temps. De plus, les propriétés de surface de l'élastomère se trouvent alors modifiées, ce qui peut mener à une plus grande fragilité du matériau vis-à-vis du mécanisme de défense du corps humain. Pour une implantation à long terme, les polyuréthanes comportant des segments polycarbonates sont connus pour avoir une plus forte résistance à l'oxydation et à la fissuration, *in vitro*²²¹ et *in vivo*²²² que les polyuréthanes comportant des segments polyéther. Ils ne sont en effet pas sensibles à l'oxydation des segments polyéthers.

L'utilisation d'additifs sous forme de petites chaînes de polyuréthane comportant des segments fluorés²²³ ou siliconés²²⁴ peuvent être utilisés pour limiter la dégradation observée. En effet, ils sont capables de migrer à la surface qu'ils protègent alors des attaques du milieu biologique.

Les polyuréthanes issus de diisocyanates aromatiques tels que le MDI sont connus pour se dégrader, libérant des amines aromatiques cancérigènes (4,4'-Méthylènedianiline, MDA). Leur sensibilité à l'oxydation est aussi remarquable à l'œil nu, puisqu'ils ont tendance à jaunir avec le temps. La réaction à l'origine de ce jaunissement est un mécanisme complexe menant à la formation de structures de type quinoïde (Figure 39),²²⁵ qui sont des molécules chromophores.

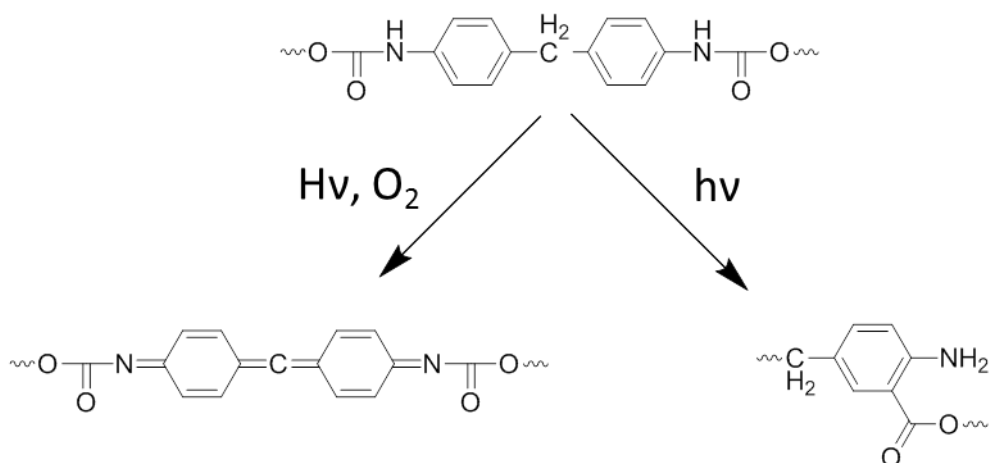


Figure 39. Structure quinonoïde

Des diisocyanates aliphatiques comme le 1,4-butanediisocyanate (BDI) et la lysine diisocyanate (LDI) ont donc été développés²²⁶ et permettent d'éviter ces réactions de dégradation. Cependant, les excellentes propriétés physiques et mécaniques des polyuréthanes aromatiques expliquent le fait qu'ils soient toujours présents dans la plupart des dispositifs biomédicaux, malgré leur toxicité potentielle à long terme.

2.2 Modification de surface de polyuréthane

Comme tous les biomatériaux utilisés en implantation, le polyuréthane entraîne une réponse du corps humain. Lorsqu'il est utilisé comme dans la circulation sanguine, dans le domaine du cathétérisme par exemple, les complications décrites dans le chapitre 1 sont observées : contamination bactérienne et coagulation du sang pouvant mener à la thrombose. Différentes approches permettent d'améliorer les propriétés du polyuréthane *in vitro* et *in vivo* (Figure 40): le design de nouveaux polyuréthanes, l'adsorption de molécules ou de polymères à sa surface, la formulation du polyuréthane avec des additifs migrant à sa surface, ou encore la modification chimique de sa surface.

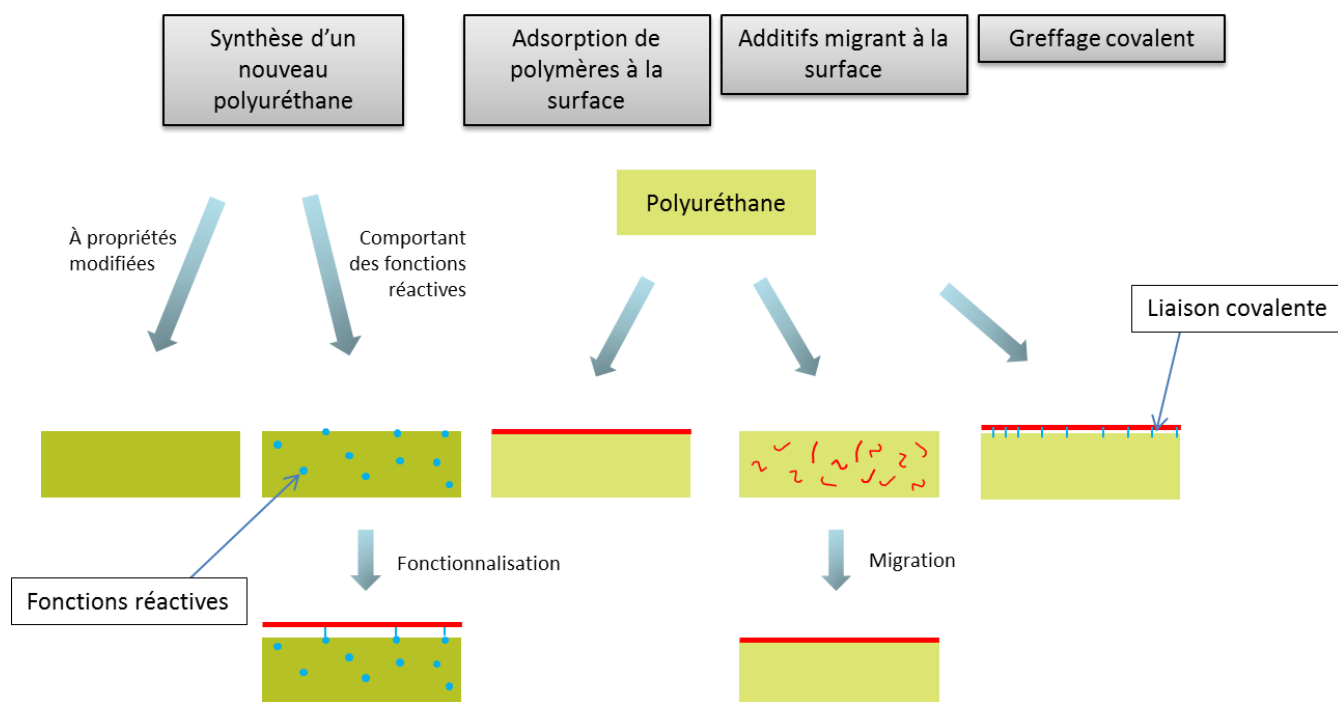


Figure 40. Différentes approches de modification de surface du polyuréthane

2.2.1 Changement de la composition du polyuréthane

Il est possible d'améliorer l'hémocompatibilité des polyuréthanes en choisissant les monomères de façon à réduire les interactions entre le polymère et les protéines du sang. De nombreux articles comparent les différents polyuréthanes *in vitro* et *in vivo*. Il a été démontré que les polyuréthanes à base de poly(oxyde d'éthylène) (PEO) avaient un plus faible taux de rétention de plaquettes que ceux à base de poly(tetramethylene oxide) (PTMO) ou de poly(propylene oxide) (PPO). D'autres études ont démontré une relation forte entre la concentration de segments durs par rapport à celle de segments mous (ayant pour origine le diol choisi pour la synthèse du polyuréthane) et la réponse sanguine : augmenter la concentration de segments polyéther à la surface augmente l'hémocompatibilité.^{227,228} Les segments durs (partie du polyuréthane comportant les uréthanes) sont connus pour être thrombogènes. Les polyuréthanes ayant un segment mou à base de PDMS ont montré un plus faible taux d'adhésion de plaquettes que ceux ayant un segment mou à base de PEO.^{229,230} De même, l'utilisation de polyol poly(isoprène) hydrogéné a montré des résultats intéressants.²³¹ La plupart de ces études montre que l'augmentation du caractère hydrophobe des segments mous est de nature à améliorer la biocompatibilité des matériaux. Les segments mous hydrophobes permettraient de cacher les segments durs donneurs et accepteurs de liaisons hydrogènes qui peuvent facilement se lier aux protéines sanguines et induire le début de la coagulation sanguine autour du dispositif médical. Cette explication donnée par les auteurs de certains articles est à nuancer car il est connu que de manière générale, les surfaces hydrophobes favorisent l'adhésion de bactéries et l'adsorption de protéines.

Aujourd'hui, les matériaux utilisés ont des propriétés mécaniques, de stabilité et de résistance à la dégradation qui ont fortement progressé au cours des 40 dernières années. Les matériaux utilisés ont aujourd'hui des propriétés satisfaisantes, le développement de nouveaux matériaux n'est donc plus la méthode privilégiée pour améliorer leur biocompatibilité.

Il est possible d'améliorer encore le comportement du polyuréthane dans le corps humain en utilisant des méthodes de modification de surface. La littérature contient de nombreux exemples de modification de surfaces polyuréthanes, avec des techniques variées, avec toujours comme but la diminution de l'adsorption de protéines telles que le fibrinogène, ou bien la diminution de l'adhésion de plaquettes, ou d'autres facteurs permettant de justifier la biocompatibilité du matériau modifié.

2.2.2 Imprégnation du polyuréthane par solvataion de sa surface

En solvant faiblement la surface d'un polyuréthane, il est possible d'y faire pénétrer des molécules ou polymères entraînant une modification des propriétés de la surface. Des interactions physiques entre le polyuréthane et la molécule permettent alors d'avoir une surface modifiée stable sans greffage chimique.²³² C'est l'interpénétration des chaînes du polymère ajouté et du polyuréthane qui doivent permettre sa fixation à la surface.

Nojiri *et al* ont montré qu'un copolymère (HEMA/styrène) pouvait être immobilisé à la surface du polyuréthane en l'immergeant dans une solution de ce copolymère dans le DMF. Ce traitement de surface, suivi d'un séchage, confère au polyuréthane des propriétés antithrombogéniques *in vivo* chez le chien pendant au moins 3 mois.²³² Hubbel *et al.* ont solvato le polyuréthane et du poly(éthylène téréphtalate) avec une solution de PEG18500 dans un mélange de THF et d'eau, permettant de piéger les chaînes de PEG dans la matrice de PU lors du séchage de la surface. Ils ont montré la possibilité d'utiliser d'autres polymères hydrophiles par cette méthode, dont la polyvinyl pyrrolidone ou la poly oxazoline.²³³

L'imprégnation du polyuréthane semble être une approche efficace pour modifier les propriétés des surfaces. Elle est relativement simple à mettre en œuvre une fois qu'un solvant adapté a été choisi. Cependant, le polymère n'étant pas greffé de manière covalente, il est possible qu'il y ait un certain relargage du polymère au cours du temps. Ce relargage serait associé à une perte d'efficacité et une éventuelle toxicité pour le patient. Il est donc peu probable de voir cette stratégie de modification de surface utilisée pour des applications à long terme.

2.2.3 Formulation avec des polymères triblocks migrant à la surface

Le polyuréthane est un matériau dynamique réagissant en fonction de son environnement pour limiter l'énergie interfaciale. Partant de ce constat, certains groupes ont imaginé des

additifs qui, mélangés au polyuréthane lors de l'extrusion, migrent ensuite à la surface pour y créer une couche modifiant les propriétés de la surface (Figure 41). Les polymères sont composés d'une partie ayant une forte affinité avec la matrice de polyuréthane, ce qui leur permet de rester ancrés dans le polymère sans risquer d'être relargués comme c'est le cas avec d'autres molécules telles que l'octadécanamide.²³⁴ Comme ils migrent à la surface du matériau au cours du temps, une très faible quantité de ces additifs ajoutés dans la masse de polyuréthane permet d'obtenir des effets remarquables à la surface du matériau, où leur concentration est alors très élevée. Cette diffusion de l'additif de la masse du matériau à la surface est permise par l'évolution du matériau qui s'équilibre de manière à minimiser son énergie interfaciale.

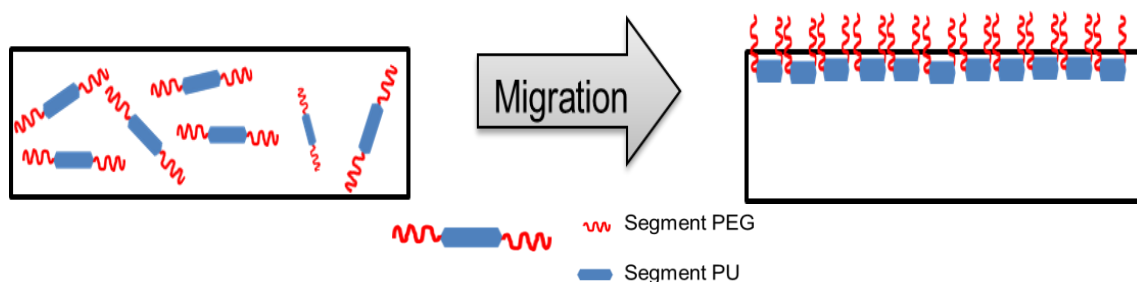


Figure 41. Utilisation d'un additif triblock migrant à la surface, par exemple avec du PEG

Ces stratégies ont été reprises par la suite avec divers polymères permettant de rendre la surface hydrophobe ou hydrophile. Ces additifs ont fait l'objet d'une revue de Santerre en 2014.²³⁵

Les premiers exemples de ce type de stratégie sont à notre connaissance les travaux de Ward *et al*, qui décrivent dès 1988 les possibilités d'utilisation d'additifs triblocks pour améliorer l'hémocompatibilité du polyuréthane utilisé pour la fabrication de valves cardiaques.²²⁴ L'utilisation d'une très faible quantité d'additif (1%) est décrite comme suffisante pour atteindre des propriétés antiadhésives à la surface du matériau, sans impacter les propriétés mécaniques du matériau. Les additifs décrits sont des polyuréthanes comportant des groupements alkyles (Figure 42), PDMS, PEG, sulfonate, ammonium ou des fluorocarbones en bout de chaîne.

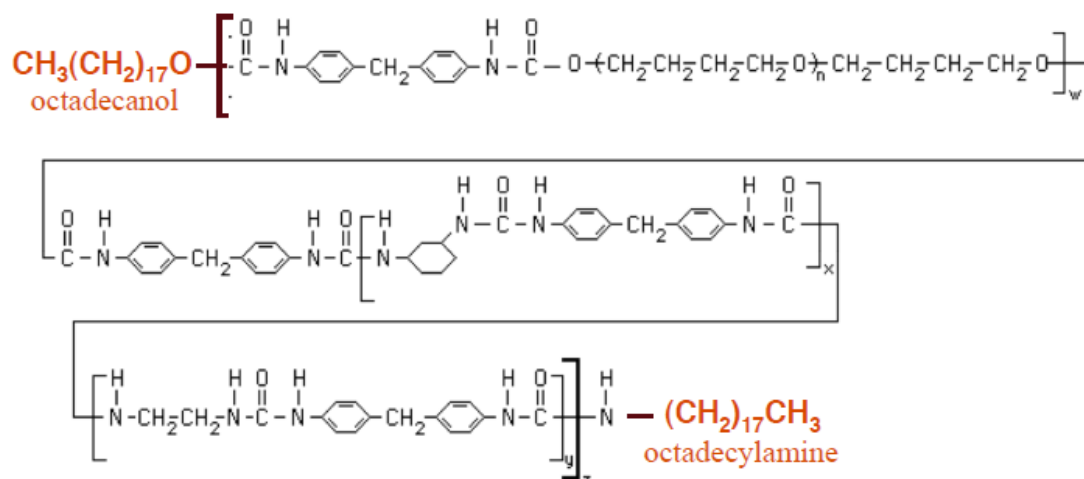


Figure 42. Exemple de polymère triblock utilisé comme additif par Ward *et al* (issu de ²³⁶)

Ces travaux ont donné lieu à la publication d'un brevet en 1995²³⁷ valorisé par l'entreprise « Polymer technology group ». Les propriétés de polyuréthanes modifiés avec ces molécules ont été testées par la suite, montrant notamment une réduction de l'adsorption de protéines²³⁸ et de la formation de biofilm de *Candida albicans*.²³⁹ Dans ce dernier article, les auteurs montrent que l'additif le plus efficace est celui contenant des segments PEG, qui permet de diminuer de 75% la formation de biofilm sur le polyuréthane, tandis que les additifs fluorés ou comportant des segments PDMS n'ont qu'un effet très faible sur la formation de biofilm. Les additifs fluorés entraînent même une augmentation de l'adhésion de bactéries *S. epidermidis* et de leukocytes²⁴⁰ contrairement aux additifs portant des segments PEG qui réduisent fortement ces deux facteurs.

Suite aux travaux de Ward, le fabricant de polyuréthanes biomédicaux DSM a développé une méthode de modification de propriétés de surface des matériaux en ajoutant des groupements en bout de chaîne de polyuréthane. Ces groupements migrent par la suite à la surface du polyuréthane, à laquelle ils peuvent conférer différentes propriétés (Figure 43). Des propriétés hydrophiles et antiadhésives vis-à-vis des protéines sont revendiquées, avec les technologies SME® et SAME®.²³⁶ Des additifs comportant des segments polysiloxane ont permis d'améliorer la stabilité de cathéters d'hémodialyse *in vivo*.²⁴¹

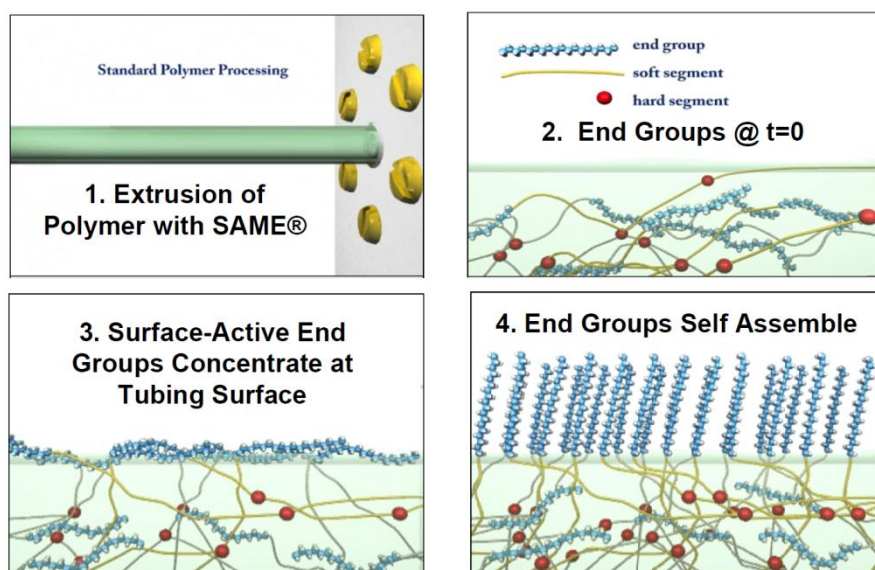


Figure 43. Migration des additifs triblocks après l'extrusion selon ²³⁶

Par la suite, le groupe de Santerre a développé le potentiel de cette stratégie en synthétisant des polymères triblocks ayant pour objectif de modifier la surface du polyuréthane afin d'augmenter sa biocompatibilité (Figure 44)^{176,242} et réduire la dégradation hydrolytique du polyuréthane *in vivo*.²²³ Au cours de ces études, les auteurs ont découvert qu'en plus d'augmenter la stabilité du polyuréthane, ces additifs permettent de diminuer l'adsorption fibrinogène et l'adhésion de plaquettes. Cette fois le polymère utilisé comme additif comporte un segment PU et un segment perfluoré migrant à la surface.^{177,195} Ces molécules modifiant la surface ont été brevetées en 1996²⁴³, puis plus récemment en 2012.²⁴⁴ Une quantité d'additif inférieure à 5% massique permet de modifier significativement les propriétés de surface des matériaux, modifiant l'adsorption de fibrinogène et l'adhésion de plaquettes (divisée par 5^{177,195}).

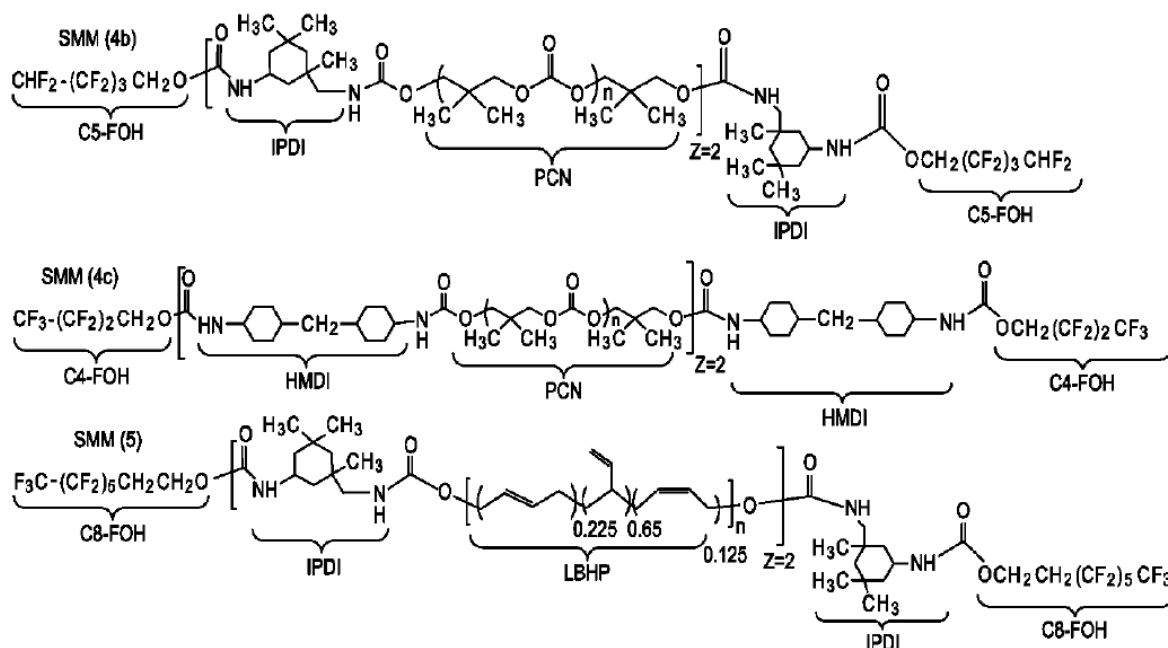


Figure 44. Structure chimique des additifs triblocks utilisés par Santerre et al

Cette technologie (Endexo™) est aujourd'hui utilisée pour modifier les propriétés de surface de cathéters à accès veineux central « BioFlo™ PICC » (commercialisé par Angiodynamics)²⁴⁵ et en développement pour d'autres applications en contact avec le sang.

Suivant la même approche, un copolymère triblock PEG-PU-PEG (masse molaire 62kDa, 40% de PEG) a été utilisé pour la modification de surface de membranes de filtration en poly(ether sulfone), permettant de les rendre plus hydrophiles et d'améliorer leurs performances avec seulement 1,5% d'additif.²⁴⁶ Park *et al.* ont montré que l'utilisation de ce type d'additifs pouvait permettre de diviser par deux l'adsorption de protéines et par 10 l'adhésion de plaquettes²⁴⁷ Plus récemment, Brash *et al.* ont confirmé que l'addition d'un copolymère de composition semblable dans le polyuréthane permettait de diminuer fortement l'adsorption de protéines^{248–250} et de plaquettes sur ces surfaces.

Les pluronics, copolymères triblocks PEG-PPO-PEG, ont aussi été utilisés pour modifier les surfaces de polyuréthane, permettant de rendre les surfaces hydrophiles et de diviser l'adhésion de plaquettes par 5 avec 10% d'additif.²⁵¹ Les travaux de Freij-Larsson *et al.* ont aussi permis de mettre en évidence l'impact de la formulation du polyuréthane avec d'autres polymères (methacrol 2138F, Pluronic PE9400, poly(styrene-co-acrylamide), poly(méthyl methacrylate-co-ethylhexyl acrylate), PU contenant des segments PEG^{252,253}), sur ses propriétés de surface. Les polyuréthanes modifiés ont montré une adsorption réduite de fibrinogène d'albumine.^{252,254,255} Enfin, Zhang *et al.* ont montré que l'ajout d'un copolymère triblock PU-b-PVP (PVP= polyvinyl pyrrolidone) pouvait permettre de diviser par 30 l'adhésion de plaquettes en utilisant 5% d'additif.²⁵⁶

En résumé, un additif efficace doit avoir un ou des segments ayant une forte affinité avec le polyuréthane afin d'empêcher tout relargage, ainsi que des segments migrant à la surface

pour lui conférer des propriétés antiadhésives. L'utilisation d'additifs migrant à la surface est une stratégie qui a donc montré son efficacité. Elle permet de modifier les propriétés de surface d'un matériau sans nécessité d'ajouter une étape de modification de surface après la mise en forme du dispositif médical. L'additif peut être ajouté lors de la fabrication du dispositif médical, par exemple à l'extrusion. Les limitations de cette méthode sont :

- Nécessité d'avoir un additif stable dans les conditions de températures à l'extrusion.
- Contrôle de la stabilité de la surface et qu'il n'y a pas de relargage et de perte d'efficacité au cours du temps.
- Nécessité d'avoir un additif qui ait un effet même lorsqu'ajouté à une concentration minime dans le matériau.
- Temps d'équilibrage de la surface pouvant être long (de quelques jours à un mois).
- Diminution des propriétés mécaniques du polyuréthane, en fonction de l'additif et du pourcentage utilisé. Par exemple, Lee *et al* reportent une baisse de 20-30% de la résistance à la traction pour des polyuréthanes modifiés avec 10% d'additif.²⁵¹ Les additifs PEG-PPO-PEG peuvent donc agir comme plastifiants. Un bon choix de l'additif et de sa quantité permet de limiter la baisse des propriétés mécaniques.

2.2.4 Stratégies de modification chimique du polyuréthane

D'autres stratégies de modification existent et sont basées sur la modification chimique de la surface du polyuréthane. Les approches ayant pour but de modifier de manière covalente le polyuréthane afin de modifier ses propriétés de surface sont nombreuses et peuvent être classées dans trois catégories distinctes :

- Modification de la synthèse de polyuréthane pour modifier ses propriétés ou y introduire des groupements réactifs
- Modification de surface « grafting to » : une molécule ou un polymère est greffé directement à la surface du polyuréthane en utilisant sa réactivité chimique
- Modification de surface « grafting from » : un polymère est formé par polymérisation à partir de la surface du polyuréthane

2.2.4.1 *Modification des propriétés de surface en modifiant la synthèse du PU*

Les propriétés du polyuréthane peuvent être modifiées dès sa fabrication. Certaines réactions chimiques peuvent permettre de greffer de manière covalente des molécules ou des polymères sur les chaînes de polyuréthane. Ces molécules ou polymères greffées se retrouvent donc dans la masse et à la surface du polyuréthane où elles peuvent avoir un effet par exemple anticoagulant ou antibactérien. Certaines approches reposent sur la terminaison des chaînes polyuréthane (« end-capping »), alors que d'autres utilisent des diols spécifiques lors de la synthèse, ou encore une étape supplémentaire de modification chimique du polyuréthane en solution après sa synthèse.

Xie *et al.* ont ajouté un alcool perfluoré lors de la synthèse du polyuréthane, ce qui a eu pour effet la diminution de l'adsorption de protéines et de l'adhésion de plaquettes.¹⁷³ Sur le même principe, un polyuréthane comportant un segment perfluoré et un segment portant une phosphorylcholine en bout de chaîne a été récemment synthétisé. Les auteurs cherchaient à combiner les effets de ces deux types de molécules.²⁵⁷ De plus, le segment fluoré permet de forcer la migration de la partie phosphorylcholine à la surface. Ils notent une adsorption de protéines et une adhésion de plaquettes inférieures à celles mesurées pour des additifs ayant uniquement un segment fluoré ou phosphorylcholine.

L'utilisation de diols spécifiques est une approche qui permet d'introduire des fonctions permettant de modifier les propriétés de surface du polyuréthane. Cela a été utilisé par exemple pour introduire des ammoniums quaternaires biocides,⁹⁵ des groupements phosphatidylcholine^{231,258} phosphorylcholine,⁴⁸ du poly(éthylène glycol) permettant de limiter l'adsorption de protéines et l'adhésion de plaquettes^{259,260} ou encore de greffer un segment PDMS en bout de chaînes permettant de diminuer fortement la biodégradation par oxydation *in vivo*.²²² Un diol contenant des fonctions alcynes a également été utilisé pour greffer des groupements sulfobétaïne à la surface du polyuréthane par chimie click avec une molécule contenant une fonction azide.²⁶¹

Ajouter une étape d'alkylation du polyuréthane a permis la synthèse de polyuréthane à relargage d'oxyde d'azote²⁶² utilisé pour limiter les risques de thrombose. L'alkylation des azotes avec de la propane sultone (Figure 45) en présence d'hydruide de sodium a permis d'obtenir des polyuréthanes comportant des groupement sulfonates^{48,263} entraînant une réduction de l'adhésion de bactéries.

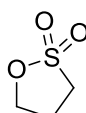


Figure 45. Structure de la propane sultone

Il est possible d'ajouter certaines fonctions réactives lors de la synthèse du polyuréthane, fonctions qui peuvent être utilisés par la suite pour fonctionnaliser la surface en utilisant leur réactivité spécifique. Des polyuréthanes comportant des fonctions amines libres, des acides carboxyliques¹⁰⁵ ou des thiols²⁶⁴ ont été synthétisés par Alferiev *et al* pour greffer différents polymères à la surface en utilisant ces groupements comme points d'accroche. Cette approche a été reprise pour le greffage d'héparine à la surface.²⁶⁵

Santerre *et al* ont modifié le polyuréthane pour y incorporer des fonctions sulfonates qui sont ensuite convertis en chlorures de sulfonyle utilisés pour greffer des acides aminés à la surface.²⁶⁶ Des groupements carboxylates ajoutés lors de la synthèse peuvent aussi être utilisés pour greffer des biomolécules à la surface par couplage avec une amine à l'aide d'un carbodiimide.²⁶⁷

Il est donc possible de modifier les propriétés de surface du polyuréthane en ajoutant une étape ou un réactif à sa synthèse. Le polyuréthane modifié peut alors montrer des propriétés très intéressantes. Les limitations de ces stratégies sont que l'on doit fabriquer un nouveau polyuréthane et parfois ajouter une étape de modification de ce polyuréthane. De plus, ce type de modification chimique des polyuréthanes est susceptible de modifier leurs propriétés mécaniques. Aujourd'hui, la plupart des fabricants de dispositifs médicaux ne sont pas producteurs de polyuréthane, ils utilisent le polyuréthane de grade médical commercialisé par les fabricants, c'est pourquoi cette stratégie n'est aujourd'hui pas appliquée industriellement.

2.2.4.2 Stratégies de modification de surface « grafting to »

Les stratégies de « grafting to » utilisent un polymère commercial ou préalablement synthétisé qui est alors greffé à la surface en utilisant sa réactivité propre (Figure 46). Le polyuréthane a une réactivité qui permet d'appliquer ces stratégies pour modifier sa surface.

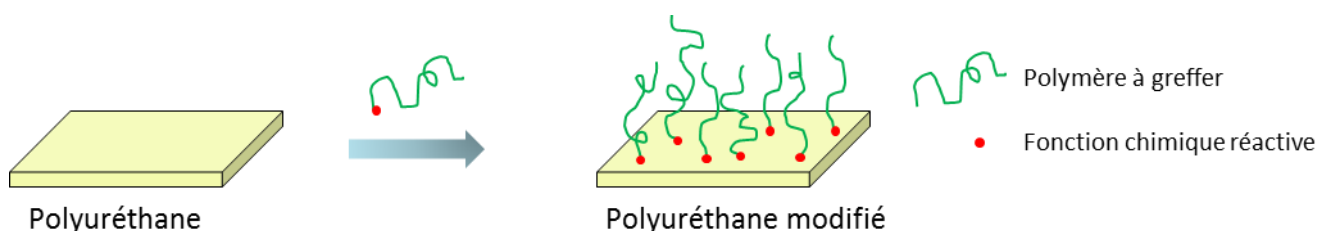


Figure 46. Modification de surface par stratégie "grafting to"

- **Greffage par réaction allophanate**

La réaction la plus utilisée pour la modification de la surface de polyuréthanes par voie liquide est la réaction allophanate. C'est la réaction entre l'azote faiblement nucléophile de l'uréthane et un isocyanate, fortement électrophile (Figure 47). Cette réaction se fait le plus souvent autour de 50°C en présence d'un catalyseur d'étain ou d'une base organique. Elle peut être accélérée en chauffant le milieu réactionnel au micro-ondes.²⁶⁸

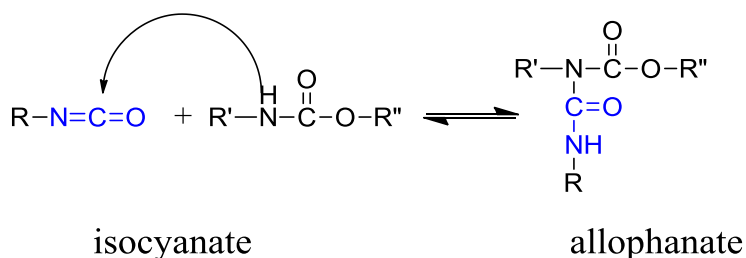


Figure 47. Formation d'un allophanate par réaction entre un uréthane et un isocyanate

Cette réaction peut être utilisée pour greffer directement à la surface du polyuréthane des groupements alkyl ou oligoéthylène glycol comportant un isocyanate, mais le plus souvent elle permet d'introduire un groupement diisocyanate permettant ensuite de greffer différentes molécules sur la surface.¹⁰⁶ Friej-Larsson *et al.* ont étudié le greffage de PEG par cette méthode dès 1993.²⁶⁹ Les alcools et les amines peuvent alors être liés de manière

covalente à la surface du polyuréthane par réaction avec l'isocyanate libre formé. C'est une technique qui permet donc une grande variabilité de modifications de surface, puisque l'on peut jouer sur le diisocyanate, mais aussi sur les molécules ajoutées dans la 2^{ème} étape (Figure 48).

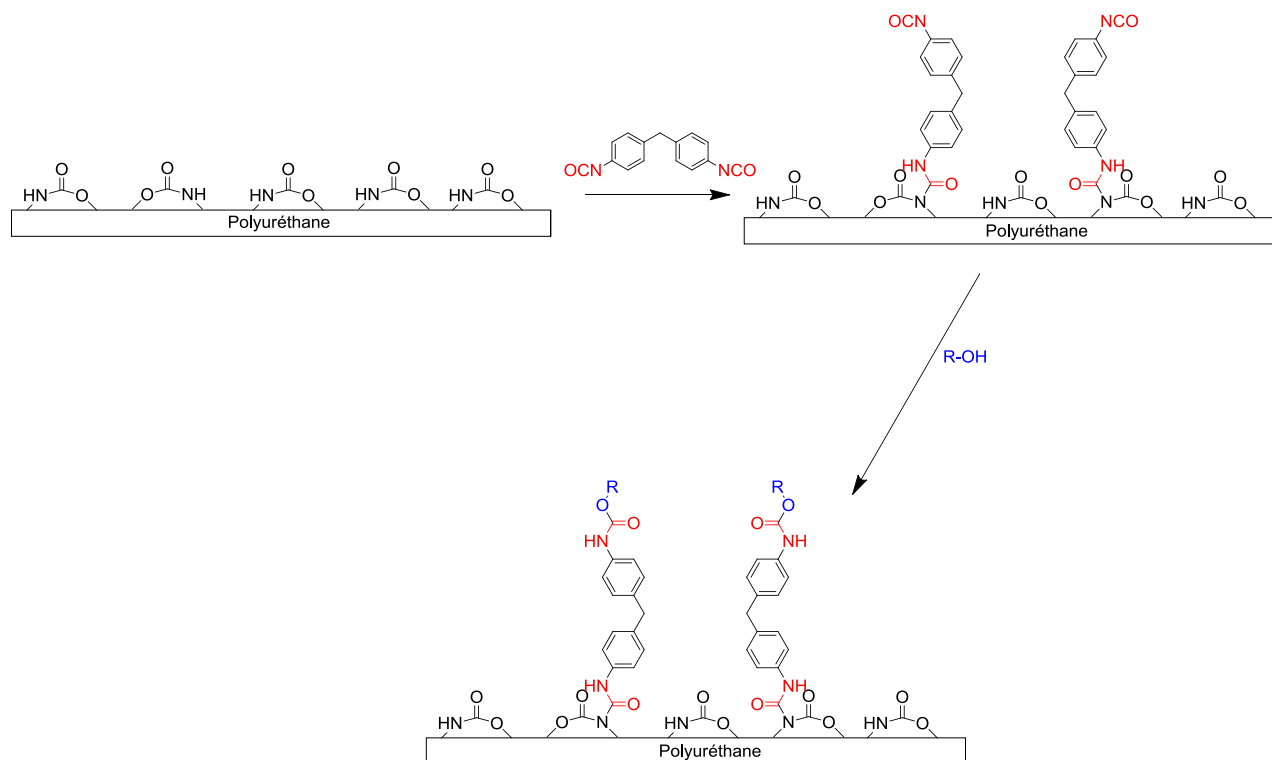


Figure 48. Modification d'une surface de polyuréthane en deux étapes avec un diisocyanate

Cette stratégie est donc le plus souvent en deux étapes et permet de greffer différentes molécules ou polymères à la surface du polyuréthane. Cette réaction est efficace pour les polyuréthanes aromatiques ou aliphatiques. Elle a été utilisée pour greffer du poly(éthylène glycol),^{113,270} des alcools perfluorés,¹⁷⁵ des dérivés de phosphorylcholine²⁷¹ Le greffage d'acide hyaluronique par cette méthode a aussi été réalisé. L'acide hyaluronique est préalablement modifié pour y incorporer des fonctions amines réactives.²⁷² Les molécules comportant des amines sont plus faciles à greffer puisqu'elles sont 50 fois plus réactives vis à vis des isocyanates que les alcools²⁷³

Bernacca *et al.* ont utilisé cette stratégie de modification pour greffer différentes molécules (héparine, taurine, un fragment d'une glycoprotéine de la membrane des plaquettes, du PEG, 3-aminopropyltriéthoxysilane, glucose et glucosamine) à la surface de tubes de polyuréthane et comparer les matériaux ainsi obtenus.²⁷⁴ Récemment, cette réaction a aussi été utilisée pour des application en microfluidique²⁷⁵

La réaction allophanate a également permis de greffer de manière covalente un antibiotique, la rifampicine, à la surface du polyuréthane⁸⁹ pour lui conférer des propriétés antibactériennes.

Enfin, on retrouve dans la littérature de nombreux exemples où la réaction allophanate est utilisée comme première étape de stratégies de modifications multi-étapes.^{142,276} Cela a permis par exemple de former un polymère de polyvinyl pyrrolidone à la surface par ATRP²⁷⁷ (Figure 49).

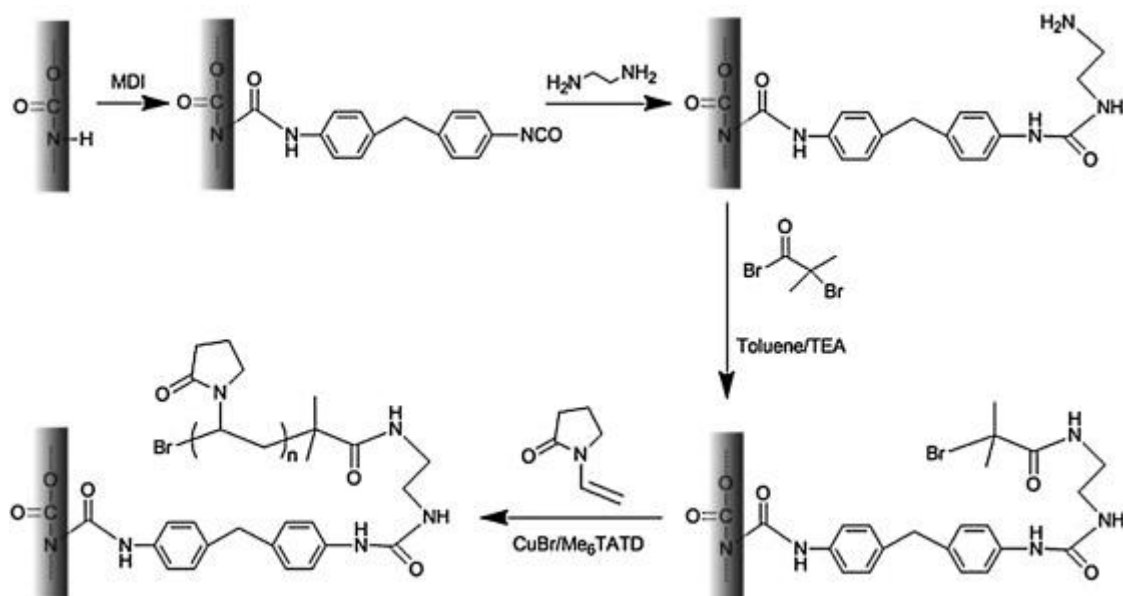


Figure 49. Greffage de PVP sur le polyuréthane par ATRP

Une stratégie multi-étapes a de même été utilisée par Wang *et al* pour greffer des polysaccharides à la surface du polyuréthane (Figure 50).²⁷⁸

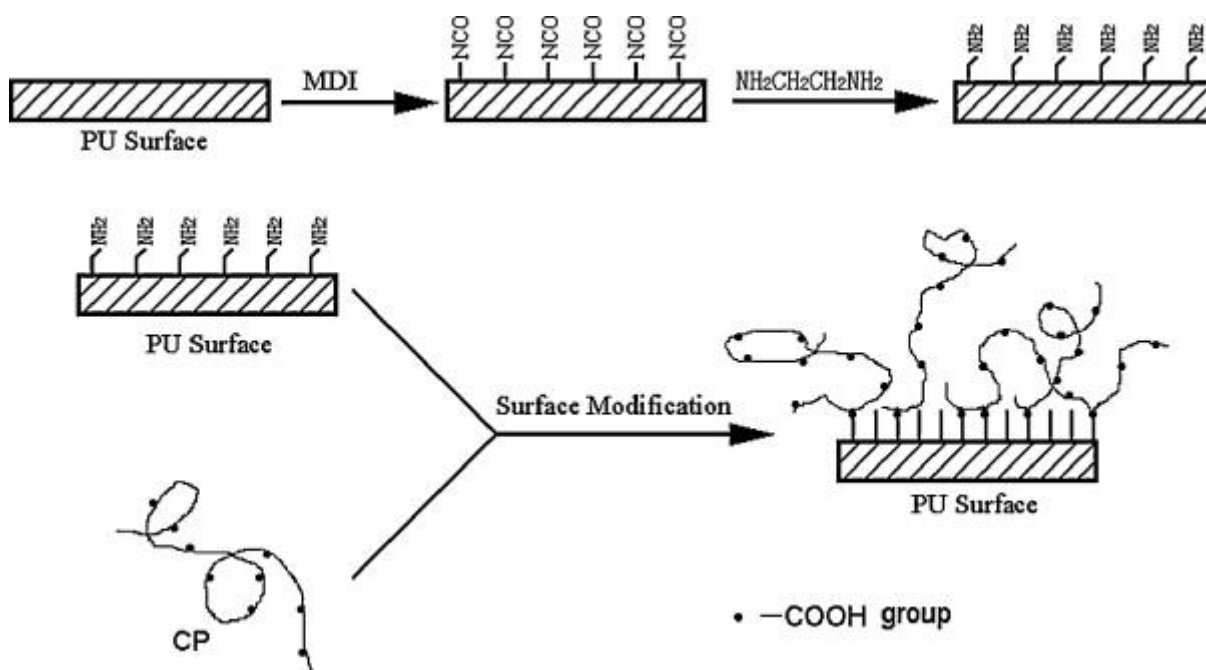


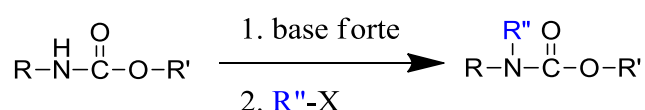
Figure 50. Exemple de greffage multi étapes de polysaccharides selon [²⁷⁸]

Cette réaction permet donc de greffer de multiples molécules ou polymères à la surface du polyuréthane. Elle permet une forte densité de greffage qui permet de modifier fortement

les propriétés de surface des polyuréthanes. C'est à ce jour la stratégie de référence pour la modification chimique de surfaces de polyuréthane. Nous avons utilisé cette stratégie pour greffer du PEG2000 à la surface du polyuréthane afin de pouvoir comparer nos résultats à cette surface de référence. Elle a cependant l'inconvénient d'être en minimum deux étapes, nécessite de solvater le polyuréthane, est sensible à la présence d'eau et nécessite l'utilisation d'isocyanates connus pour leur toxicité. Ces facteurs limitent fortement son utilisation pour des applications commerciales.

- **Greffage par alkylation**

La réactivité du groupement uréthane peut aussi être utilisée pour modifier la surface des polyuréthanes par une simple réaction de déprotonation suivie de l'alkylation de l'azote (Figure 51).



X= groupement partant (I, Br, Cl, Ts...)

Figure 51. Alkylation de l'uréthane

Une base forte est alors utilisée pour déprotoner l'azote de l'uréthane, puis l'anion formé, très nucléophile réagit directement avec un agent alkylant. Des bases fortes telles que l'hydruure de sodium^{279,280} ou le *tert*-butoxide de lithium ont été utilisé avec succès dans la littérature.^{53,72} Des iodures d'alkyles, bromures d'alkyles, tosylates et sultones cycliques²⁸² ont été utilisés comme électrophiles. Ce type de réactions est en général utilisé comme première étape pour ensuite fonctionnaliser la surface dans une deuxième étape. Ainsi, il est commun d'utiliser des électrophiles ayant deux groupes partants (Figure 52).

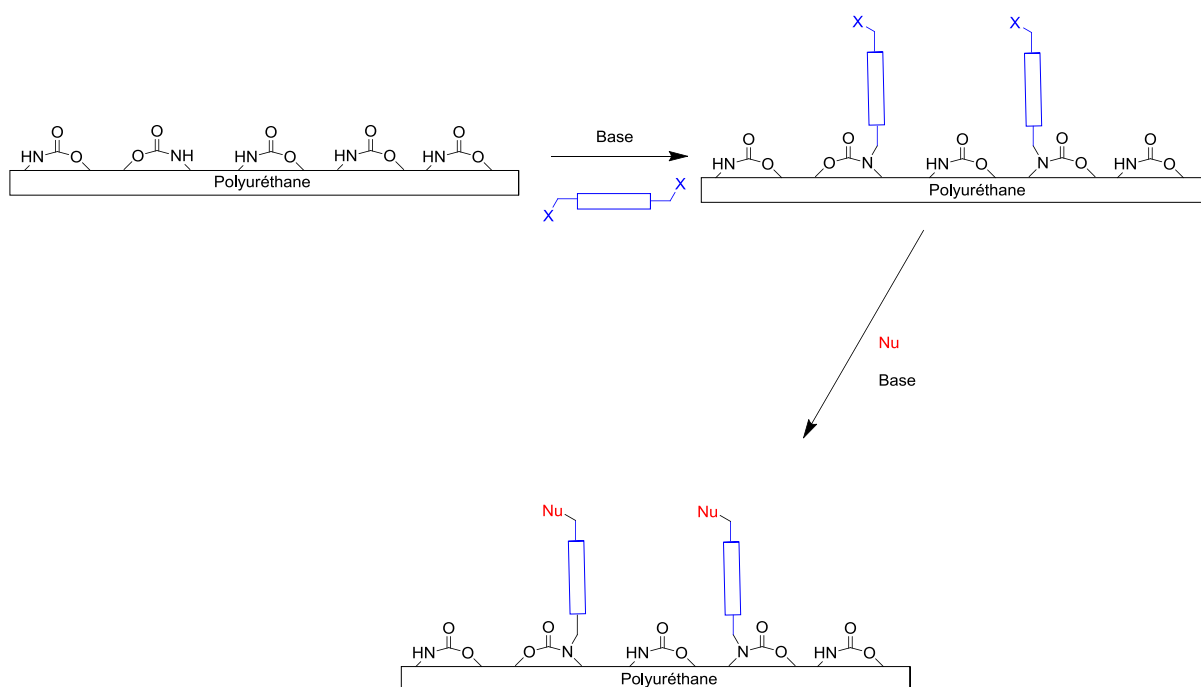


Figure 52. Stratégie de greffage par alkylation de l'azote de l'uréthane

Huang *et al.* ont utilisé la même approche en greffant des bis-époxydes comme « linker » entre le polyuréthane et le collagène.²⁸³

Cette méthode de modification du polyuréthane a été relativement peu utilisée pour modifier des surfaces de polyuréthane. Elle est en revanche plus utilisée pour la modification de polyuréthane dissout dans un solvant. Le polyuréthane modifié doit alors être étalé avant d'être séché sous vide plusieurs jours afin d'évaporer le solvant utilisé, souvent du *N,N*-diméthylformamide. Il n'est donc pas possible d'utiliser cette méthode pour modifier des dispositifs médicaux à moins de changer leur procédé de fabrication.

Mis à part quelques rares exemples, la plupart des stratégies permettant de modifier la surface par des approches de « grafting to » se font en deux étapes, par le biais d'un « linker » greffé par réaction allophanate ou par alkylation. Ces réactions nécessitent une forte solvation du polyuréthane pour permettre une forte densité de greffage, et le contrôle des deux étapes de réaction. Il n'y a pas dans la littérature de méthode permettant de modifier les surfaces de polyuréthane en une étape à l'aide d'une réaction chimique entre un réactif commercial et la surface.

2.2.4.3 Stratégies de modification de surfaces par « grafting from »

Les stratégies de « grafting from » décrivent l'ensemble des stratégies par lesquelles un polymère est formé par polymérisation à partir de la surface. Elles se font en deux étapes minimum : un site d'amorçage de polymérisation est créé à la surface par diverses techniques, puis la polymérisation en chaîne d'un monomère est alors conduite depuis la surface, ce qui permet de créer des brosses de polymères (Figure 53). La création du site

d'amorçage (activation de la surface) peut se faire par voie sèche ou en solution. La polymérisation est le plus souvent une polymérisation radicalaire.

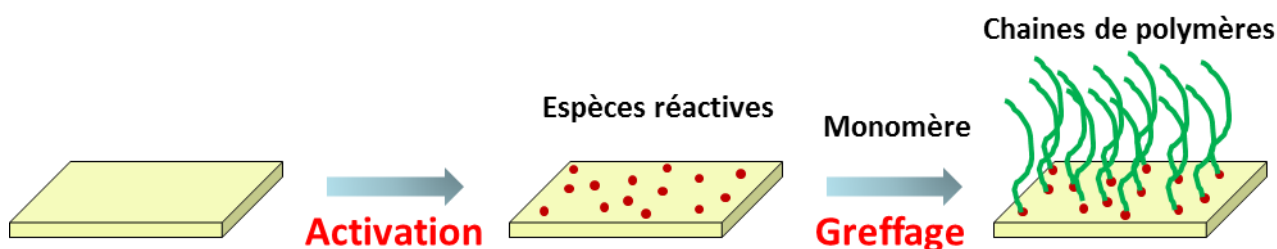


Figure 53. Stratégie de modification de surface "grafting from"

- **Activation de la surface par voie sèche**

L'activation par voie sèche est la plus utilisée, et de nombreuses techniques ont montré leur efficacité pour activer les surfaces. Les plasmas sont désormais largement utilisés pour la modification de surface des biomatériaux dans le milieu académique. Les plasmas permettent de modifier les surfaces en substituant certaines liaisons chimiques par d'autres, en fonction du plasma utilisé.²⁸⁴ La rupture homolytique de liaisons C-H donne lieu à la formation de radicaux qui réagissent alors avec le gaz présent dans le plasma pour former de nouveaux groupements réactifs à la surface. Il existe une très grande variété de plasmas et de techniques pour les appliquer sur les surfaces.²⁸⁴ Par exemple, un plasma d'azote ou d'ammoniaque permet de fonctionnaliser la surface avec des fonctions amines et un plasma d'oxygène permet d'hydroxyler la surface.²⁸⁵ Il existe aussi des plasmas d'eau, de tétrafluorocarbène, de dihydrogène ou d'argon. Sur le polyuréthane, les plasmas sont connus pour rendre les surfaces plus polaires et hydrophiles, ce qui peut permettre de limiter l'adhésion de plaquettes. L'avantage des plasmas est la faible profondeur de pénétration de la modification de surface (<100 nm) qui permet de ne pas affecter les propriétés mécaniques du polyuréthane. Cependant il est difficile de contrôler la modification de surface par plasma, et les surfaces modifiées sont peu stables dans le temps. L'évolution des propriétés de surface du polyuréthane traité par différents plasmas a été étudiée dans le PBS ou à l'air,²⁸⁶ montrant une équilibration progressive de la surface qui perd les propriétés hydrophiles du traitement plasma en un mois lorsqu'elle est stockée à l'air. C'est pourquoi les stratégies de modification de surface par plasma ont évolué. Désormais, le plasma est utilisé pour une activation de la surface suivie d'une étape de greffage ou de polymérisation.

L'activation du polyuréthane par le plasma permet par la suite de polymériser des acrylates ou méthacrylates à partir de la surface. Il crée à la surface des espèces réactives (radicaux, peroxydes...) qui servent de point d'accroche et d'initiateurs à la polymérisation. Cette stratégie de modification est appelée « graft polymerisation » car les polymères formés sont des polymères « graft » composés d'une chaîne centrale linéaire et de chaînes latérales de composition différente.

Dès 1992, Bruil *et al.*²⁸⁷ ont modifié du polyuréthane par réaction entre l'acide acrylique et la surface à l'aide d'un gaz plasma. Kang *et al.* ont polymérisé de l'acryloyl benzotriazole sur une surface activée par plasma d'oxygène pour y greffer par la suite de l'héparine.²⁸⁸ Ito *et al.* ont polymérisé du vinyl sulfonate à la surface suite à une activation plasma.²⁸⁹ L'activation de la surface avec un plasma d'argon, suivie par une immersion dans l'acide acrylique permet d'obtenir un poly(acide acrylique) en surface, utilisé pour une dérivatisation avec du collagène²⁹⁰ ou de l'héparine.²⁹¹ Le plasma a été utilisé pour activer la surface et greffer du 2-hydroxyéthylméthacrylate (HEMA) sur le polyuréthane. La surface modifiée permet de réduire l'adhésion de bactéries et est également antithrombogénique.²⁹²

L'activation de la surface peut également être réalisée par ozonation.²⁹³ En effet, le contact d'un matériau avec de l'ozone permet de créer des peroxydes à sa surface permettant d'activer la polymérisation de monomères de type acrylates ou méthacrylates. La polymérisation de monomère peut alors être réalisée en phase liquide à partir de ces surfaces activées. Cette approche a notamment permis de polymériser un acrylate de sulfobétaine à la surface du polyuréthane dans l'eau.^{294,295} D'autres techniques d'activation de la surface sont décrites dans la littérature et sont utilisées comme première étape avant de tremper la surface activée dans une solution de monomère. On peut citer par exemple l'irradiation par UV²⁹⁶ ou par rayons gamma.²⁹⁷

L'inconvénient de l'activation suivie par une polymérisation à partir de la surface est la nécessité de mettre en œuvre deux étapes de traitement de surface. Récemment, plusieurs exemples ont montré la possibilité de polymériser certains monomères en phase vapeur à la surface d'un matériau. L'utilisation de vapeurs de monomères polymérisables peut permettre de modifier des surfaces en une seule étape à l'aide d'un gaz plasma. Cette technique est utilisée pour obtenir des surfaces très hydrophiles ou au contraire très hydrophobes, en fonction du monomère utilisé.

La polymérisation par plasma d'hexaméthylsiloxane et de tétrafluorométhane permet aussi de déposer des films de polymère fluoré à la surface du polyuréthane, lui conférant des propriétés superhydrophobes, une adsorption de fibrinogène quasi inexistante et une adhésion de plaquettes extrêmement faible.¹⁶⁷ L'utilisation de *N*-méthyl-*N*-vinylacétamide et d'acétate de vinyle comme monomères a permis de modifier l'intérieur de tubes de polyuréthane²⁹⁸ pour les rendre hydrophiles et améliorer leur hémocompatibilité. D'autres monomères peuvent également être polymérisés sous forme de plasma, comme par exemple la 1-vinyl-2-pyrrolidone^{299,300} qui permet de former une couche de poly(vinyl pyrrolidone) (PVP) hydrophile et abaissant l'adhésion des bactéries et des protéines à la surface des matériaux.

Ces technologies permettent de modifier les surfaces en une seule étape, à température ambiante, sans solvater le polyuréthane, donc sans affecter ses propriétés mécaniques. Elles sont limitées par le nombre de monomères utilisables, puisqu'ils doivent être volatiles, ainsi

que par une certaine difficulté à contrôler la polymérisation à la surface ainsi qu'à l'intérieur de tubes.

En plus des gaz plasma, d'autres technologies permettant de modifier les surfaces de polyuréthane par voie gazeuse existent. Par exemple, la PVP peut être aussi greffée à la surface par « initiated chemical vapor deposition » (iCVD) en utilisant un monomère de vinyl pyrrolidone.³⁰¹ Ce type d'approche a été repris récemment en phase vapeur par Sun *et al.* qui obtiennent des surfaces hydrophiles et antiadhésives contre les protéines et les bactéries en copolymérisant de la 1-vinyl-2-pyrrolidone et du diacrylate de diéthylène glycol³⁰² en phase vapeur. La polymérisation de différents méthacrylates est aussi possible par cette stratégie.^{303–305}

- **Activation de la surface en solution**

En plus de ces techniques d'activation physique de la surface, il existe des techniques d'activation chimique de la surface en solution, par le biais d'agents oxydants. Par exemple, le peroxyde de benzoyle a été utilisé pour activer la surface de PU et polymériser du 2-hydroxyethyl methacrylate par la suite.³⁰⁶ Le potassium peroxydisulfate (PPDS) est aussi connu pour sa capacité à activer les surfaces de polyuréthane. Il a été utilisé pour greffer des chaînes de polymère de méthacrylate de phosphorylcholine à la surface du polyuréthane (Figure 54).¹⁴³ Le PPDS a été utilisé pour la première fois par Bamford *et al.* qui ont montré la possibilité d'activer des surfaces de différents matériaux (polycarbonate, polyester, polyacrylonitrile) en solution à l'aide de ce produit.³⁰⁷

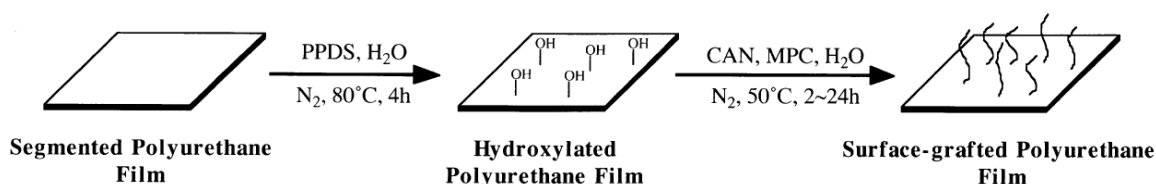


Figure 54. Hydroxylation de polyuréthane selon Korematsu *et al.*¹⁴³

L'activation chimique de la surface en solution est une approche qui a été utilisée par Smith *et al.* pour le développement de la technologie polySB pour la modification de surface de cathéters avec un polymère de sulfobétaine.¹⁸⁵ Dans cet exemple, la surface de polyuréthane est activée par un peroxyde, le *tert*-butylperoxy 2-ethylhexyl carbonate, puis elle est mise en contact avec un méthacrylate de sulfobétaine qui polymérise à la surface (Figure 55).

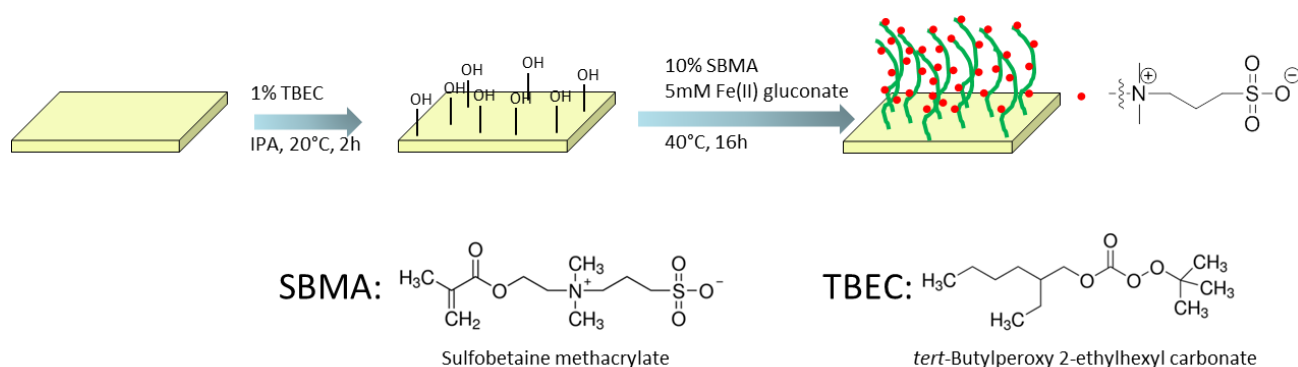


Figure 55. Méthode de modification de surface de Semprus Biosciences

Cette technologie prometteuse a été brevetée³⁰⁸ et développée par Semprus Biosciences (récemment rachetée par Teleflex), mais aucun produit n’a été mise sur le marché à ce jour. Elle a aussi été utilisée pour des applications en microfluidique sur des dispositifs en PDMS. Cette stratégie de greffage n’est donc pas spécifique au polyuréthane.

Les stratégies de modification de surface « grafting from » permettent de polymériser une grande variété de monomères à la surface du polyuréthane par polymérisation radicalaire, ce qui permet leur greffage covalent au polyuréthane. L’activation de la surface peut se faire par voie sèche ou liquide, ce qui permet de modifier l’extérieur et l’intérieur de cathéters de polyuréthane.

2.2.5 Conclusion

Les stratégies de modification de surface de polyuréthane sont nombreuses d’un point de vue académique, de multiples approches ayant été testées et ayant montré des avantages et des inconvénients. L’application de ces stratégies est cependant très limitée d’un point de vue industriel, puisque seulement deux de ces stratégies ont été développées industriellement (polySB par Semprus Biosciences et Endexo™ par Interface Biologics), et une seule est présente sur le marché (Endexo™). La plupart du temps, les exemples de modification de surface académiques ne sont pas industrialisables pour différentes raisons :

- Impossibilité de modifier l’intérieur d’un cathéter / Mise en œuvre difficile
- Utilisation de multiples étapes
- Greffage non covalent ou non stable au cours du temps
- Utilisation de réactifs et solvants toxiques
- Trop forte modification des propriétés mécaniques du polyuréthane
- Efficacité limitée

Nous avons donc cherché à évaluer les possibilités pour modifier les propriétés de surface du polyuréthane en répondant à ces critères. Nous nous sommes intéressés dans un premier temps à la réactivité chimique des polyuréthanes afin d’identifier et étudier les réactions permettant d’immobiliser des molécules de manière covalente à la surface du polyuréthane.

Chapitre 3 Réactivité des uréthanes en solution

3.1 Introduction

Notre objectif est d'identifier une réaction permettant de greffer de manière covalente un polymère à la surface du polyuréthane, afin de la rendre antiadhésive vis-à-vis des bactéries, des protéines et des cellules. Cette réaction doit être applicable aux différents types de polyuréthanes, réalisable en un minimum d'étapes, dans les conditions réactionnelles les plus douces possibles sans dégrader le polyuréthane. Les réactifs et solvants utilisés ne doivent pas être toxiques.

Afin d'identifier les réactions permettant de modifier les surfaces de polyuréthane en répondant à ces critères, nous nous sommes focalisés sur l'étude de la réactivité chimique des uréthanes (ou carbamates). Nous avons procédé en 4 étapes (Figure 56).

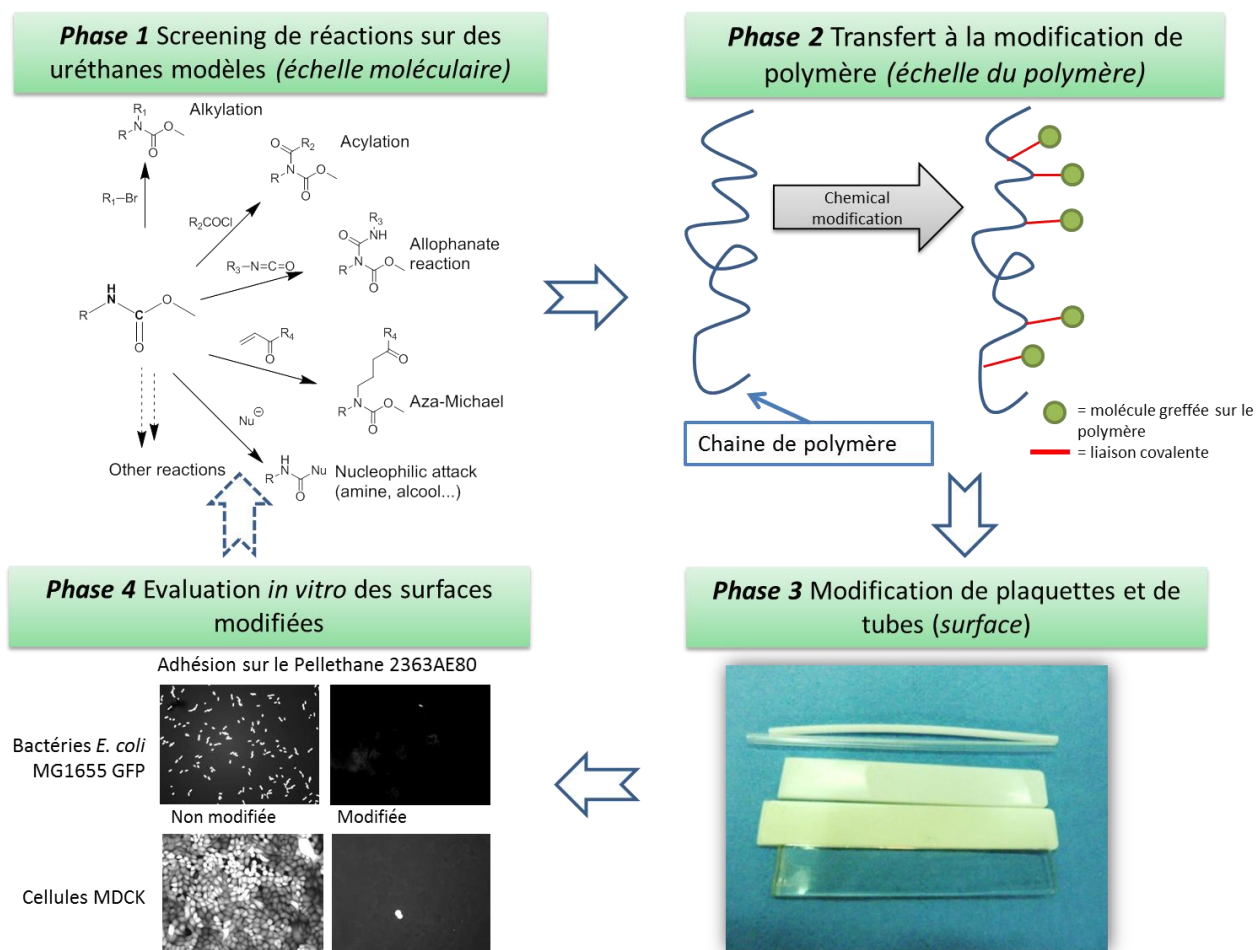


Figure 56. Etapes menant au choix d'une réaction de modification de surface

Nous avons dans un premier temps identifié et évalué le potentiel de certaines réactions permettant de modifier des uréthanes modèles (phase 1), mimant les uréthanes présents dans les polyuréthanes commerciaux. Les réactions ayant le potentiel d'être utilisées pour modifier les surfaces ont ensuite été testées sur le polymère (phase 2) avant d'être utilisées pour modifier les surfaces de polyuréthane sous forme de coupons (phase 3). Enfin, les propriétés des surfaces modifiées ont été évaluées *in vitro* (phase 4) par des tests d'adsorption de protéines, d'adhésion de cellules, de plaquettes et de bactéries.

Présentes dans tous les polyuréthanes, les unités uréthanes constituent une cible de choix pour développer une stratégie de modification de surface universelle applicable sur divers polyuréthanes. Cependant le lien uréthane (carbamate) est très peu réactif. Il est possible d'utiliser la faible réactivité de ce lien dans certaines réactions de synthèse organique avec comme objectif de fonctionnaliser ces uréthanes. L'étude de la littérature dans ce domaine nous a permis d'abord de classer les réactions en deux catégories, pour ensuite tester ces réactions sur des uréthanes modèles mimant la réactivité d'une surface de polyuréthane. Les principales réactions appliquées aux uréthanes sont décrites dans cette partie. Les groupements uréthanes sont généralement très stables, et ils ont donc une réactivité faible. Cependant, il est possible de modifier ces uréthanes à l'aide de différentes réactions, que l'on peut classer en 2 catégories (Figure 57) :

- réaction de l'azote faiblement nucléophile de l'uréthane sur un électrophile
- réaction d'un nucléophile sur le carbone faiblement électrophile de l'uréthane

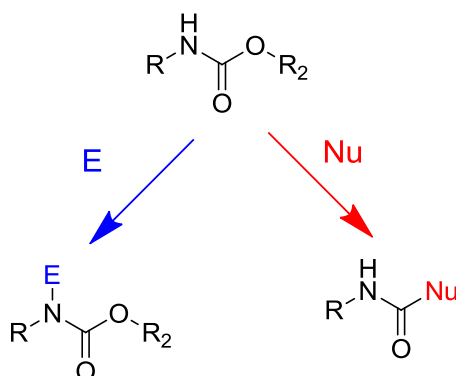


Figure 57. Différents types de réactions possibles sur l'uréthane

Ces deux types de réactions permettent d'obtenir des produits différents. Les réactions utilisant la réactivité de l'azote de l'uréthane sont les plus nombreuses dans la littérature en chimie organique, tandis que celles utilisant la réactivité du carbonyle de l'uréthane sont plus utilisées dans la chimie des polymères.

3.2 Littérature

3.2.1 Réactivité des uréthanes par leur azote nucléophile

L'uréthane comporte une fonction amine sur laquelle on peut espérer greffer des molécules par différentes voies de synthèse. Cependant, la structure chimique des uréthanes entraîne une forte désactivation du caractère nucléophile de l'amine à cause de la délocalisation possible du doublet non liant sur le carbonyle voisin (Figure 58).

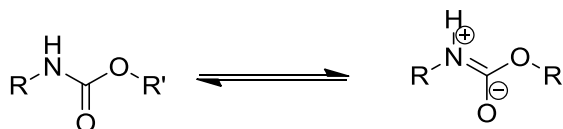


Figure 58. Désactivation des uréthanes

Cette délocalisation possible est encore plus importante dans le cas des uréthanes aromatiques car le doublet non liant de l'azote peut alors se délocaliser sur le cycle aromatique et sur le carbonyle (Figure 59).

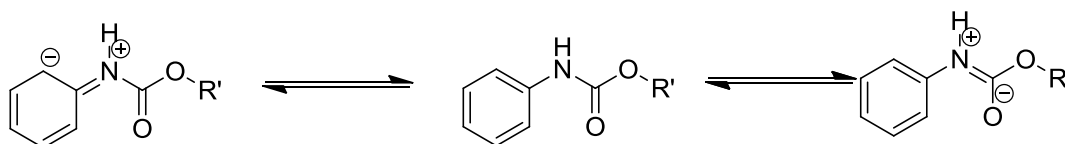


Figure 59. Désactivation de l'amine: cas des uréthanes aromatiques

Compte tenu de ces facteurs limitant la réactivité des uréthanes, les conditions de réaction doivent être réalisées à température élevées ou bien en utilisant des réactifs fortement activés.

3.2.1.1 Alkylation

L'alkylation de l'azote des uréthanes est possible grâce à l'acidité du proton porté par l'azote. En effet, le pKa d'un carbamate est compris entre 20 et 24³⁰⁹ (dans le DMSO). Le carbamate peut donc être déprotoné et réagir avec un halogénure d'alkyle pour former le carbamate alkylé (Figure 60).

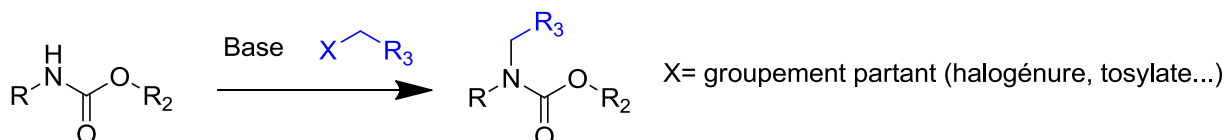


Figure 60. Réaction d'alkylation d'un uréthane

Le système le plus couramment utilisé pour une telle fonctionnalisation est l'utilisation d'une base forte type NaH ou BuLi dans des solvants tels que le THF ou le DMF.³¹⁰ Différents halogénures d'alkyles peuvent être utilisés, mais les chlorures d'alkyles doivent être réactifs

(chlorure d'allyle ou de benzyle). L'utilisation de bases plus faibles a aussi été étudiée dans certains cas. Le carbonate de potassium peut par exemple permettre la réaction.^{311,312} Cependant, les carbamates sont dans ce cas aromatiques et activés par des groupements électro-attracteurs en méta ou para tels que nitro ou aldéhydes.

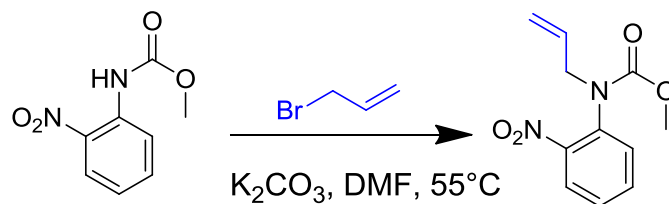


Figure 61. Exemple d'alkylation d'un uréthane aromatique activé

D'autres exemples montrent que l'uréthane peut être alkylé par réaction avec le formaldéhyde en présence de chlorure de triméthylsilane.^{313,314}

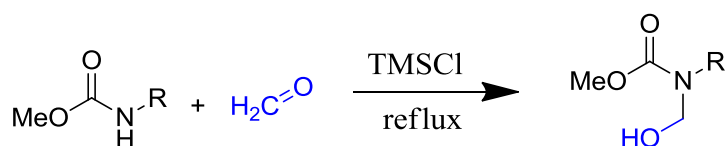


Figure 62. Formylation d'un uréthane

Comme nous l'avons décrit dans le chapitre 3, la réaction d'alkylation des uréthanes est une réaction efficace, réalisable en conditions douces et en applicable aux uréthanes aromatiques et aliphatiques. Une grande variété de réactifs pourrait être greffée sur les surfaces en utilisant cette stratégie.

L'alkylation de polyuréthane dissout est une stratégie qui a permis à certains groupes de greffer des molécules dans le polyuréthane, permettant ainsi de modifier ses propriétés. Cette réaction fait en général intervenir une base forte.^{95,264} A notre connaissance, elle n'a pas été utilisée pour la modification de surface solide du polyuréthane. Nous avons testé la possibilité de modifier les surfaces de polyuréthane par alkylation avec une molécule simple pour étudier le potentiel de cette stratégie de greffage.

Il est possible d'effectuer une alkylation des surfaces de polyuréthanes en utilisant les conditions définies lors de l'étude de la réactivité des uréthanes en solution, avec KOH comme base (Figure 63).

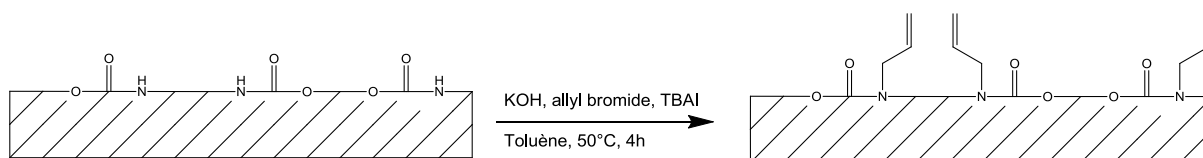


Figure 63. Alkylation de surfaces avec le bromure d'allyle

Un spectre infrarouge de la surface modifiée montre une disparition de la bande de vibration correspondant à la liaison N-H, ce qui correspond à une alkylation de l'azote de

l'uréthane. Il est donc possible d'utiliser la réaction d'alkylation pour modifier les surfaces de PU.

Notre objectif étant la modification des propriétés de surface du polyuréthane vis-à-vis des bactéries, protéines et cellules, il est nécessaire de pouvoir greffer à la surface un polymère ayant ces propriétés antiadhésives. Par le biais de cette stratégie, le polymère doit avoir un groupement portant un halogène (chlore, brome, iode). Ces molécules sont connues pour leur toxicité, car ce sont des agents alkylants. L'utilisation de ce type de réactifs doit donc être évitée. De plus, il n'existe pas à notre connaissance de molécule ayant des propriétés antiadhésives qui puissent être utilisées pour l'alkylation. Il serait alors nécessaire de synthétiser ce type de molécule. C'est pourquoi, même si cette stratégie semble avoir un potentiel pour le greffage covalent de molécules à la surface du polyuréthane, elle n'a pas été retenue pour la modification de polyuréthane pour des applications biomédicales.

3.2.1.2 Réaction allophanate

Le groupement isocyanate étant un électrophile fort, il peut être utilisé dans le cadre d'une réaction avec un carbamate.

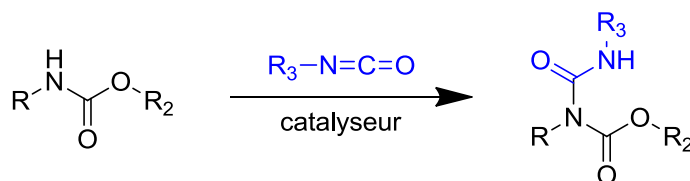


Figure 64. Réaction allophanate

Cependant, cette réaction est peu documentée dans la littérature en chimie organique car elle entraîne la formation de nombreux produits non désirés.³¹⁵ La réaction a lieu à 90°C en présence de catalyseur d'étain (dilaureate de dibutylétain) et donne un faible rendement du produit désiré. Cette réaction est plus souvent décrite comme réaction secondaire de la formation des uréthanes par réaction d'un alcool et d'un isocyanate.³¹⁶ Un article publié en 2003 montre que cette réaction est possible entre une oxazolidinone et différents isocyanates en présence de catalyseur de palladium.³¹⁷ Cette réaction a lieu dans le toluène à température ambiante. Les autres exemples de réaction entre un carbamate et un isocyanate n'existent qu'avec des carbamates très spécifiques engagés dans des structures hétérocycliques. Malgré sa faible réactivité évidente, cette réaction est à la base d'une des principales stratégies de modification de surfaces de polyuréthanes, comme évoqué dans la partie 2.2.4.2. Des surfaces de polyuréthane modifiées en utilisant la réaction allophanate selon un protocole décrit dans la littérature²⁷⁰ seront utilisées comme surface modèle antiadhésive (voir chapitre 5).

3.2.1.3 Acylation

La *N*-acylation des uréthanes peut être réalisée par réaction avec des anhydrides en présence d'un catalyseur de chlorure de zinc³¹⁸ ou d'acide et de silice,³¹⁹ mais cette réaction reste très peu utilisée. Sans catalyseur, la réaction doit être chauffée à plus de 100°C.³²⁰

La réaction entre un uréthane et un chlorure d'acyle peut se faire sans chauffage, à -78°C en utilisant le LiHMDS comme base.^{321,322} Des bases moins fortes peuvent être utilisées mais dans ce cas il est nécessaire de chauffer le milieu à 80°C pendant 16h pour que la réaction ait lieu.³²³

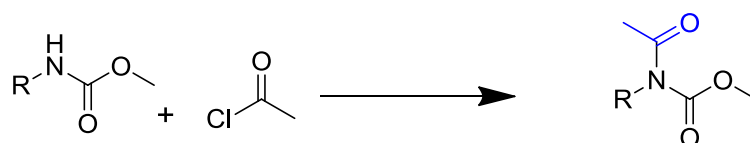


Figure 65. Exemple d'acylation d'un uréthane avec un chlorure d'acyle

La présence de groupements encombrants stériquement tels que les aryles ou cyclohexyles peut limiter voire empêcher la réaction.

3.2.1.4 Sylilation

La réaction des uréthanes avec les silanes pour former une liaison N-Si est documentée dans la littérature et utilisée pour différentes stratégies. L'utilisation de bases fortes comme le butyl lithium³²⁴ ou l'hydrure de sodium est commune.³²⁵

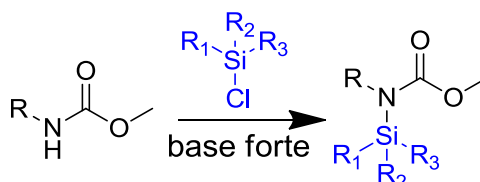


Figure 66. Sylilation d'un uréthane

Les triflates de triméthylsilane, combinés à une base de type triéthylamine, peuvent aussi être utilisés,³²⁶ la réaction est rapide et donne d'excellents rendements. Cette réaction n'a pas été utilisée à ce jour pour la modification de surfaces de polyuréthane, probablement à cause d'une trop forte sensibilité des réactifs utilisés aux traces d'eau.

3.2.1.5 Réaction aza-Michael

La réaction aza-Michael est très fréquente dans la littérature et elle permet l'addition d'amines à des alcènes conjugués. De nombreux systèmes permettent de catalyser cette réaction et d'obtenir ainsi de bons rendements. Cependant, la faible nucléophilie des carbamates leur donne une réactivité totalement différente par rapport aux alcènes conjugués. Ainsi, les catalyseurs classiquement utilisés (cuivre, fer, indium et lanthane) pour

cette réaction se sont montrés peu ou pas efficaces pour catalyser l'addition des carbamates aux alcènes conjugués.³²⁷

Le carbamate peut aussi participer à une réaction de type aza-Michael avec différents catalyseurs organométalliques (Figure 67)³²⁸ dont par exemple, le tétrachlorure de zirconium.³²⁹ Xia *et al* ont montré la possibilité d'utiliser un mélange de triphénylphosphine et TMSCl³³⁰ ou encore de sels d'ammonium quaternaires et de BF₃.OEt₂³³¹ pour catalyser la réaction. Cette réaction a fait l'objet de recherches en chimie verte avec l'utilisation de catalyseurs supportés (Poly(*N*-vinylimidazole) dans l'eau.^{332,333} Cependant, la plupart du temps les carbamates utilisés sont soit des carbamates non substitués (H₂NCOOR) ou bien la 2-oxazolidinone qui présente une réactivité particulière liée à sa structure cyclique. Le groupe de Samant a développé des catalyseurs supportés basiques³³⁴ (polyvinyl pyridine) ou acides³³⁵ (étain-zéolite) permettant la réaction aza-Michael avec des carbamates substitués et non substitués.

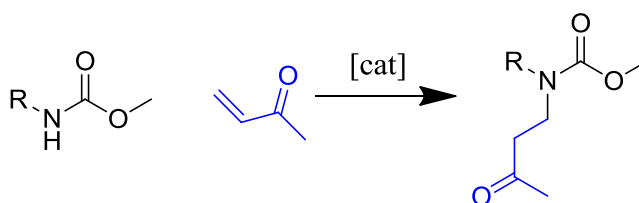


Figure 67. Réaction aza-Michael entre un uréthane et une énone

Un autre exemple montre la possibilité d'utiliser un catalyseur de cuivre dans l'acétonitrile pour cette réaction.³³³ A notre connaissance, la réaction aza-Michael n'a pas été utilisée pour la modification de surfaces de polyuréthane.

3.2.1.6 Réactions de couplage

Certaines réactions de couplage classiquement utilisées en chimie organique pour la synthèse d'esters ou d'amides ont été utilisées avec succès pour modifier des carbamates. Un exemple montre la possibilité de faire réagir certains carbamates avec un alcool par réaction de Mitsunobu.³³⁶

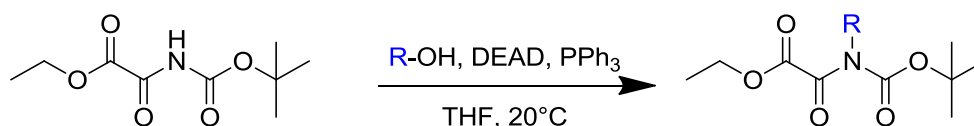


Figure 68. Réaction de Mitsunobu entre un carbamate et un alcool

Ces carbamates sont fortement activés par la présence d'un groupement Boc et d'une cétone, ce qui peut expliquer leur réactivité dans ce type de réaction.

D'autres ont utilisé une réaction de couplage directement sur le polyuréthane en faisant réagir l'azote de l'uréthane avec un acide carboxylique en présence de *N,N'*-

dicyclohexylcarbodiimide (DCC) pour former une urée.³³⁷ Cet exemple a été repris ultérieurement pour greffer de l'acide acrylique à la surface du polyuréthane.³³⁸

3.2.2 Réactivité des uréthanes par leur carbone électrophile

La transestérification des carbamates, aussi appelée transcarbamoxylation, réaction transuréthane ou réaction de transuréthanisation, est la réaction entre un alcool et un carbamate (Figure 69).

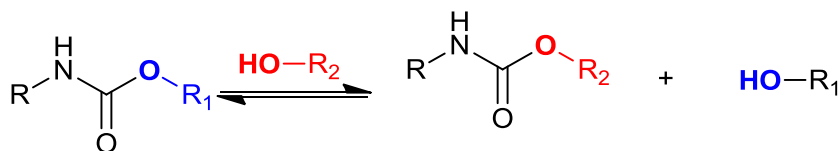


Figure 69. Exemple de réaction de transcarbamoxylation

Cette réaction est décrite dans la littérature le plus souvent avec comme objectif de pouvoir synthétiser des polyuréthanes sans utiliser de diisocyanates, toxiques et dangereux. La transcarbamoxylation est une stratégie alternative permettant d'obtenir des polyuréthanes dans un contexte de chimie verte. L'énergie d'activation de cette réaction étant très élevée,³³⁹ l'utilisation d'un catalyseur est nécessaire. Il peut s'agir d'un acide de Lewis ou bien d'une base. Cette réaction est très utilisée dans le domaine des polymères et dans la synthèse de polyuréthanes, en revanche, elle est très peu utilisée en synthèse totale.

- Transcarbamoxylation en synthèse organique

La transcarbamoxylation est peu utilisée en synthèse totale, et peu mentionnée dans la littérature en dehors du domaine des polymères. Le mécanisme de la réaction a été décrit par Wicks qui reporte que la température nécessaire pour avoir transcarbamoxylation sans catalyseur est autour de 150°C³³⁹ et peut varier en fonction des carbamates et des alcools utilisés.

La réaction peut suivre deux mécanismes différents : élimination/addition (Figure 70) ou substitution (Figure 71). Les deux mécanismes sont des équilibres et la formation du produit désiré est permise par l'élimination de l'alcool substitué.

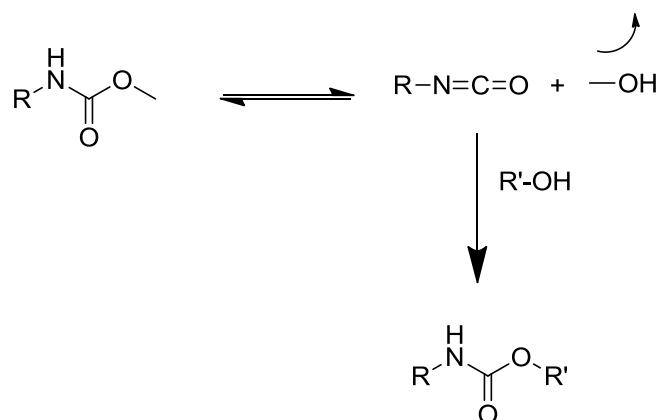


Figure 70. Mécanisme d'élimination/addition

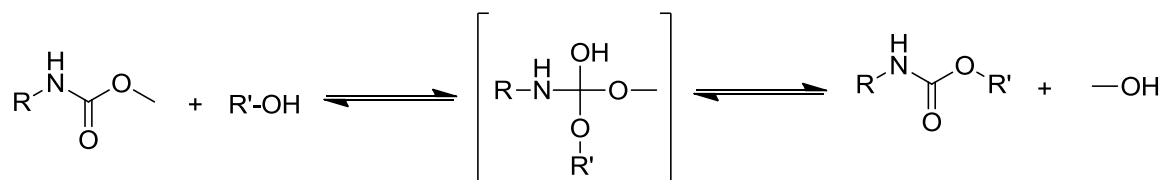
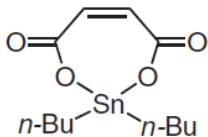


Figure 71. Mécanisme de substitution

La plupart des catalyseurs utilisés sont des organométalliques utilisés à des températures élevées, de l'ordre de 100°C (Tableau 12). Récemment, Ichikawa *et al*³⁴⁰ ont montré la possibilité d'échanger le groupement phénoxy d'un uréthane par une grande variété d'alcools primaires et secondaires à 90°C dans le toluène, à l'aide d'un catalyseur d'étain, le maléate de dibutylétain.

D'autres catalyseurs d'étain ont été utilisés pour une étude cinétique de la réaction.³⁴¹ Enfin, on trouve des catalyseurs à base d'autres métaux tels que le bismuth, l'ytterbium³⁴², le lanthane.³⁴³ Ces différents exemples de catalyse sont répertoriés dans le Tableau 12.

Tableau 12. Exemples de transcarbamoxylation sur de petites molécules

Réaction	Catalyseur Température	Référence
$\text{ROH} + \text{PhO}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2 \xrightarrow[\text{toluene, 90 } ^\circ\text{C}]{\text{dibutyltin maleate (3 mol\%)}} \text{RO}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ (1.5 equiv)	 90°C	340
$\text{HexNH}-\text{C}(=\text{O})-\text{OMe} + \text{OctOH} \xrightarrow[1\% \text{ mol}]{\text{catalyst}} \text{HexNH}-\text{C}(=\text{O})-\text{OOct} + \text{MeOH}$	BiCl ₃ Bi(O ₃ SCF ₃) ₃ Bu ₂ Sn(OAc) ₂ (AcO)Bu ₂ SnOSnBu ₂ (OAc) Sc(O ₃ SCF ₃) ₃ Sm(O ₃ SCF ₃) ₃ Yb(O ₃ SCF ₃) ₃ La(O ₃ SCF ₃) ₃ Bu ₂ Sn(OAc) ₂ Bi(O ₃ SCF ₃) ₃ 122-160°C	342
$\text{n-HexNH}-\text{C}(=\text{O})-\text{OMe} + \text{n-OctOH} \xrightarrow[1\% \text{ mol}]{\text{catalyst}} \text{n-HexNH}-\text{C}(=\text{O})-\text{On-Oct} + \text{MeOH}$	ClBu ₂ SnOSnBu ₂ (OTf) ((TfO)Bu ₂ Sn) ₂ O ¹² ((AcO)Bu ₂ Sn) ₂ O ¹³ (ClBu ₂ Sn) ₂ O ¹⁴ ((NCS)Bu ₂ Sn) ₂ O ¹⁵ (BrBu ₂ Sn) ₂ O ¹⁴ (BrBu ₂ Sn) ₂ O 122-160°C	341
$\text{R}^1\text{HN}-\text{C}(=\text{O})-\text{OMe} + \text{R}^2\text{OH} \xrightarrow[\text{n-hexane, MS 5 \AA, azeotropic reflux}]{\text{La(O-}i\text{Pr)}_3 (3 \text{ mol \%}), \text{1 (6 mol \%)}} \text{R}^1\text{HN}-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^2$	La (O- <i>i</i> Pr) 70°C	343
$\text{Ph}(\text{CH}_2)_2\text{NHCO}_2\text{Me} \xrightarrow[t\text{-BuOK}]{t\text{-BuOH}} \text{Ph}(\text{CH}_2)_2\text{NHCO}_2t\text{-Bu} + \text{MeOH}$	<i>t</i> BuOK 60°C	344

L'utilisation d'une base forte peut aussi catalyser la réaction, par exemple le *tert*-butylate de potassium.³⁴⁴ Les bases fortes sont aussi utilisées pour former des carbamates cycliques par réaction intramoléculaire. Par exemple, le méthanolate de sodium à 200°C (Figure 72),³⁴⁵ ou encore le *tert*-butylate de potassium,³⁴⁶ le LiHMDS,³⁴⁷ ou le NaH.^{348,349}

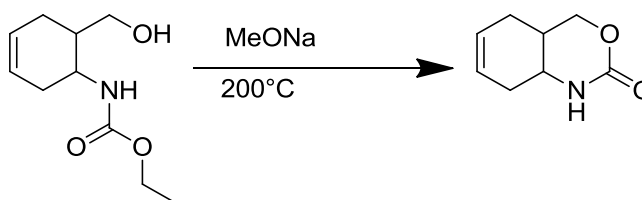


Figure 72. Exemple de formation d'oxazinanone selon ³⁴⁵

Enfin, la transcarbamylation peut être réalisée sans catalyseur pour un certain type de carbamates activés. Il s'agit des sulfonyl carbamates qui peuvent réagir avec un alcool à 100°C en 20 min au micro-ondes (Figure 73).³⁵⁰

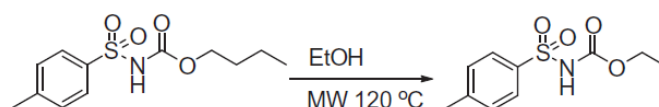


Figure 73. Transcarbamylation des sulfonylcarbamates au micro-ondes³⁵⁰

- Transcarbamylation pour la synthèse de polymères

La réaction de transcarbamylation est utilisée depuis une dizaine d'années dans le domaine des polymères, principalement pour la fabrication de polyuréthanes par polycondensation entre un diol et un diuréthane. Lorsque le monomère comporte un alcool et un uréthane, il peut être polymérisé par auto-polycondensation.

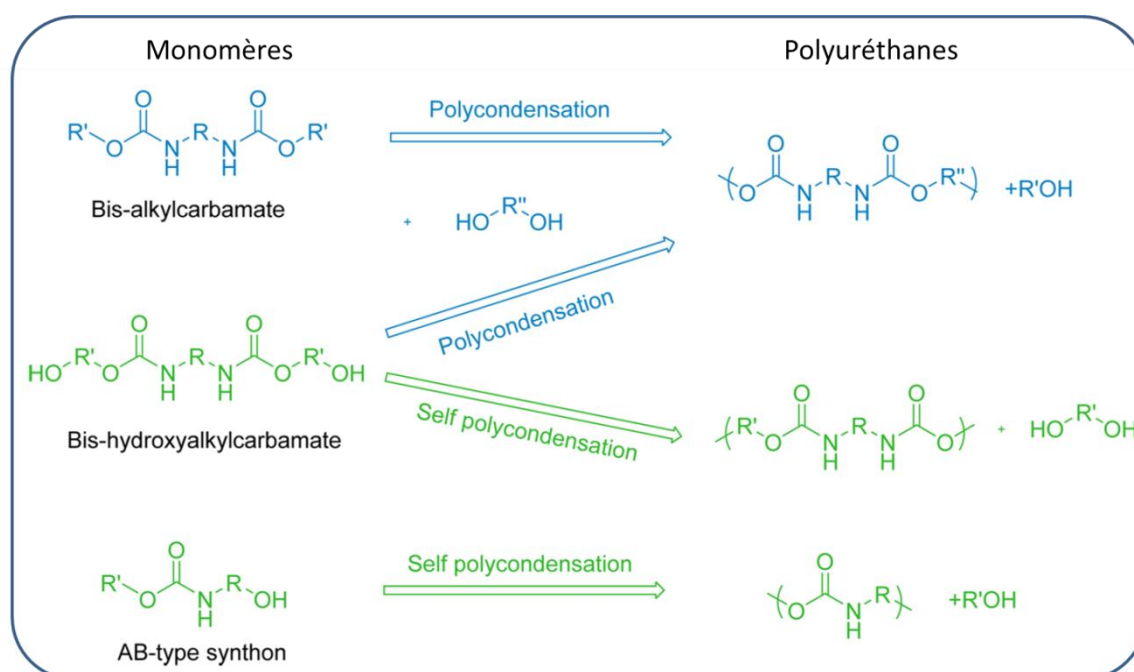


Figure 74. Voies de synthèse de polyuréthanes par transcarbamylation (adapté de ³⁵¹)

Les systèmes catalytiques développés pour favoriser cette réaction de polymérisation sont nombreux aujourd'hui, les possibilités de synthèse de polyuréthanes par transcarbamylation ont été répertoriées dans deux revues très récentes.^{351,352} On retrouve majoritairement des catalyseurs de titane^{353–356} ou d'étain.^{357,358} D'autres catalyseurs, à base de lanthanides (Bi(OTf)₃, bismuth (III) tri(2-ethylhexanoate)), ont aussi été utilisés pour cette réaction.^{359,360}

Enfin, des bases telles que K₂CO₃ et la base organique triazabicyclodécène (TBD) peuvent aussi être utilisés pour polymériser un dicarbamate par réaction avec un diol, à des températures comprises entre 160 et 200°C.³⁶¹ Les principaux exemples de polymérisation

par transcarbamoxylation ont été répertoriés par Maisonneuve *et al.*³⁵¹ dans une revue de la littérature.

La transcarbamoxylation à température élevée sans catalyseurs a été utilisée pour le design de vitrimères auto-réparants contenant des fonction hydroxyl dans la structure du polyuréthane.³⁶² Cette réactivité particulière a également été exploitée pour faire des polyuréthanes à mémoire de forme.³⁶³ Enfin, cette réaction a aussi été utilisée pour dégrader chimiquement des polyuréthanes dans le but de recycler de coûteux polyols³⁶⁴ entrant dans leur composition chimique.

En résumé, la réaction de transcarbamoxylation est de plus en plus utilisée pour la synthèse de polyuréthanes par des voies « vertes », mais elle reste très peu utilisée en synthèse organique. Dans la plupart des cas, les températures utilisées sont autour de 100°C, sans solvant, ce qui entraîne la dégradation de l'uréthane lorsqu'une base inorganique est utilisée.³⁴⁴ Cette réaction est efficace et ne nécessite l'utilisation que d'un alcool et d'une base. Elle se fait à des températures élevées, selon la littérature, cependant une optimisation des conditions réactionnelles pourrait permettre d'utiliser cette réaction pour la modification de surfaces de polyuréthane.

3.3 Réactions sur des uréthanes modèles

Afin d'identifier des réactions ayant un potentiel pour une utilisation pour la modification de surfaces de polyuréthane, nous avons tenté d'appliquer certaines réactions identifiées dans la littérature à la modification d'uréthanes modèles mimant la réactivité des polyuréthanes.

Dans cette optique, nous avons choisi d'utiliser deux uréthanes modèles permettant d'évaluer ces réactions sur deux types d'uréthanes présents dans les polyuréthanes. Il existe des polyuréthanes aliphatiques (Carbothane® par exemple) et des polyuréthanes aromatiques (Pellethane® par exemple).

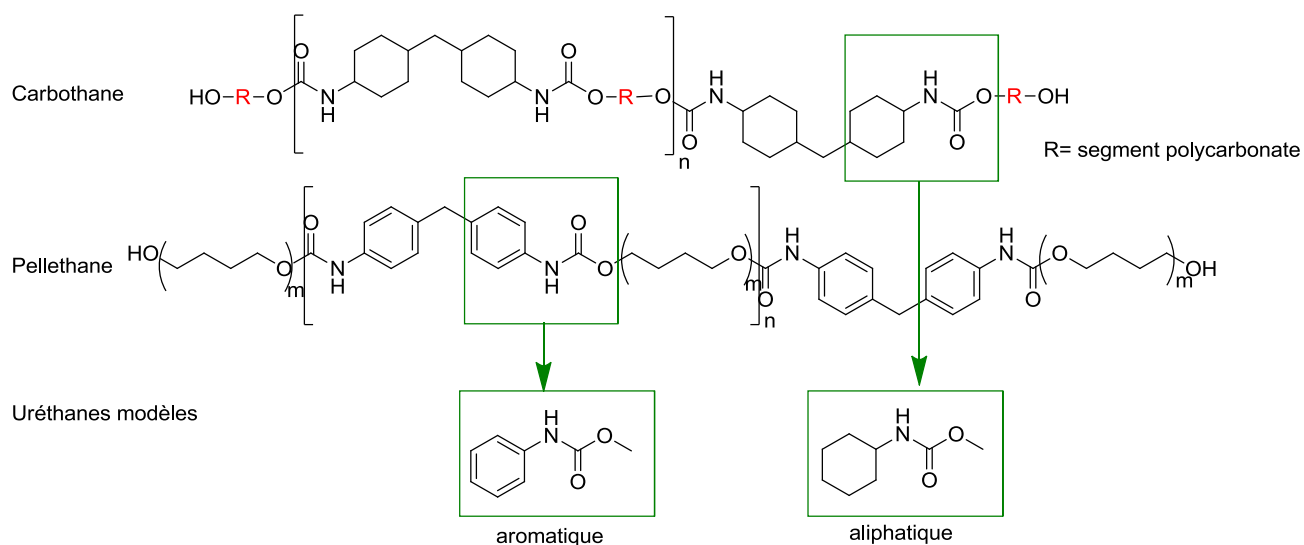


Figure 75. Uréthanes modèles utilisés pour modéliser la réactivité des polyuréthanes

L'étude de réactivité a donc été réalisée sur deux uréthanes modélisant ces polyuréthanes (Figure 75) : un uréthane aliphatique et un uréthane aromatique.

Ces uréthanes modèles sont synthétisés en une étape à partir des isocyanates correspondants par réaction avec le méthanol (Figure 76), en présence d'un catalyseur d'étain, le dilaurate de dibutylétain (DBTL).

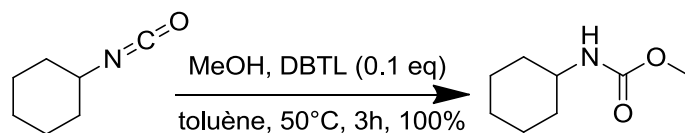


Figure 76. Synthèse de l'uréthane modèle aliphatique

L'uréthane modèle aromatique est synthétisé de la même manière. Différents alcools ont été utilisés pour la synthèse de ces uréthanes modèles (éthanol ou propanol).

3.3.1 Evaluation des réactions avec l'azote nucléophile des uréthanes modèles

3.3.1.1 Alkylation

L'azote nucléophile de l'uréthane peut être alkylé comme montré dans la littérature. Nous avons testé cette réaction avec différents substrats sur l'uréthane modèle aromatique (Figure 77).

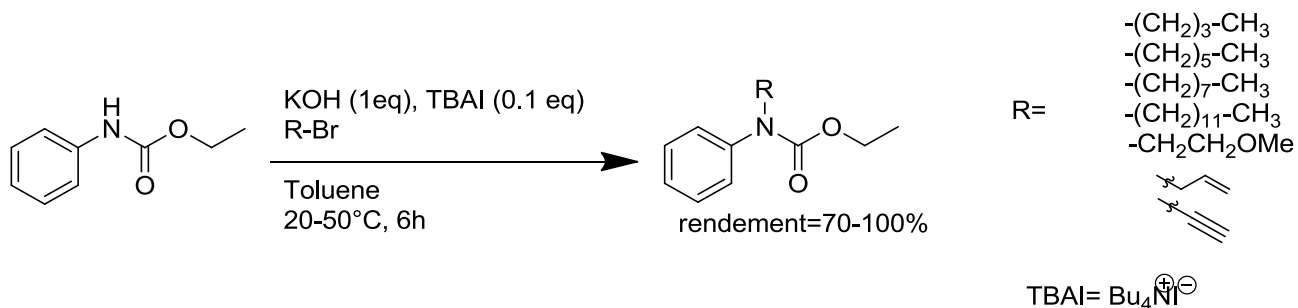
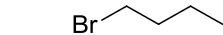
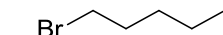
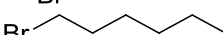
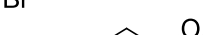
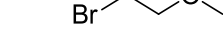
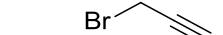
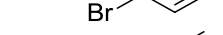


Figure 77. Réaction d'alkylation d'un uréthane aromatique: conditions testées

L'utilisation d'iodure de tétrabutylammonium permet de catalyser la réaction. En effet, un échange de Finkelstein a alors lieu entre le l'iode du catalyseur et le brome de l'agent alkylant, par réaction de substitution. L'iodure d'alkyle ainsi formé est plus réactif que son équivalent bromé.

Tableau 13. Réaction de l'uréthane aromatique avec différents réactifs (agent alkylant 1.5 eq, KOH 2eq, TBAI 0.1 eq, T=50°C)

Agent alkylant	Température	Conversion (t=6h)*
	50°C	100%
	50°C	100%
	50°C	100%
	50°C	80%
	50°C	100%
	50°C	100%
	20°C	85%
	20°C	95%

*par RMN ¹H

Nous avons greffé différents bromures et chlorures d'alkyles sur les uréthanes aromatiques par alkylation en présence d'un équivalent de base et de d'iodure de tétrabutyl ammonium (TBAI) catalytique. La réaction est efficace à partir de 20°C, dépendant de l'agent alkylant utilisé.

Cette réaction a aussi été testée avec des uréthanes aliphatiques, montrant son efficacité (Figure 78). Le rendement de la réaction est plus faible qu'avec un uréthane aromatique, probablement à cause de la plus faible acidité du proton de l'uréthane aliphatique.

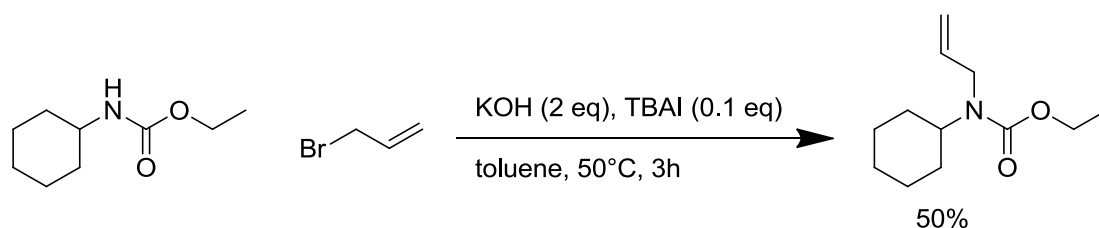


Figure 78. Alkylation d'un uréthane aliphatique

On obtient donc de bonnes conversions dans des conditions de réaction relativement douces. Les uréthanes aromatiques et aliphatiques peuvent être alkylés dans ces conditions. Nous avons retenu cette réaction pour être testée à l'échelle du polymère.

3.3.1.2 Réaction aza-Michael

Les conditions développées par Kobayashi³²⁸ ont été testées, sur l'uréthane modèle aromatique et aliphatique (Figure 79). Cependant, la réaction aza Michael n'a pas été observée sur ces substrats, dans les conditions de réaction choisies. Cette absence de réactivité est peut être due à l'encombrement stérique, car dans l'article cité, les uréthanes utilisés sont faiblement encombrés.

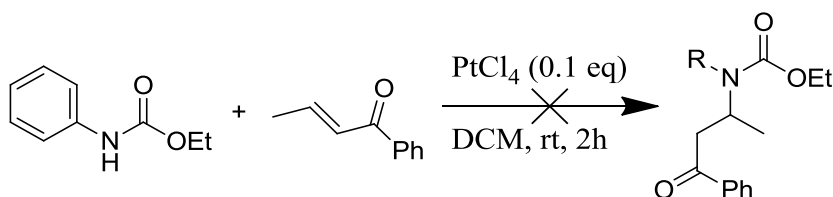


Figure 79. Réaction aza-Michael avec l'uréthane aromatique

L'utilisation d'un autre catalyseur, la poly(vinyl pyridine) décrite par Raje *et al*³³⁴ a de même été testée sans résultats. L'absence de réactivité des uréthanes dans les conditions testées montre le faible potentiel de ce type de réaction pour modifier la surface de polyuréthane. La réactivité décrite dans la littérature est probablement spécifique à un certain type de molécules, dans des conditions particulières favorisant la réaction.

3.3.1.3 Réaction allophanate

La réaction allophanate est la réaction entre un uréthane et un isocyanate. Elle est connue dans la chimie du polyuréthane car c'est une des réactions secondaires observées lors de la synthèse de polyuréthanes.³⁶⁵ Elle est aussi largement utilisée pour la modification de surface de polyuréthane, comme décrit dans la partie 2.2.4.2.²⁷⁰ Cependant, cette réaction n'est pas utilisée en synthèse organique. Nous avons souhaité évaluer son potentiel pour la modification d'uréthanes. Nous avons donc mis en contact l'uréthane avec un isocyanate dans le toluène à 60°C

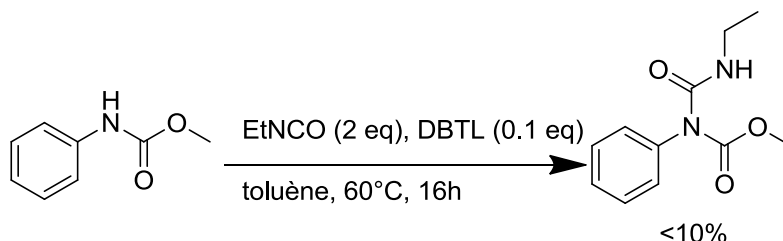


Figure 80. Réaction allophanate sur un uréthane aromatique

Dans les conditions de réaction testées, on observe la formation d'un nouveau produit mais dans des proportions inférieures à 10%. C'est donc une réaction peu efficace pour la modification d'uréthanes. Cette faible réactivité n'empêche pas cette réaction d'être la plus utilisée pour la modification de surfaces de polyuréthane, probablement car si l'on utilise l'isocyanate en excès une forte densité de greffage peut être obtenue.

3.3.1.4 Réaction d'acylation

L'acylation de l'azote de l'uréthane est décrite dans la littérature. Nous avons testé cette réaction sur l'uréthane modèle aromatique avec divers réactifs en présence d'une amine tertiaire (Figure 81).

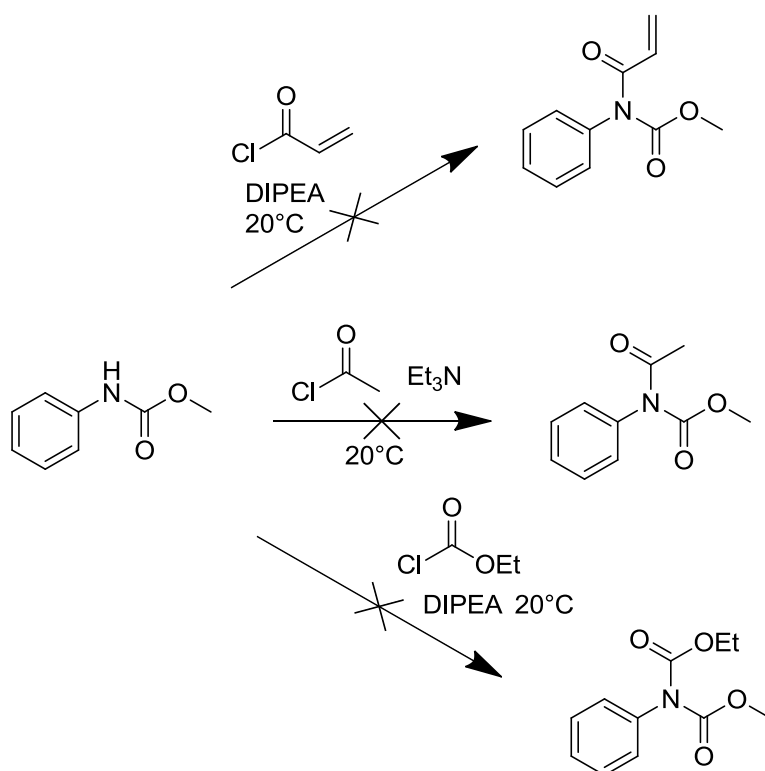


Figure 81. Réactions d'acylation de l'uréthane testées

Aucun produit n'est observé et le réactif de départ est récupéré. L'uréthane aromatique n'est pas assez nucléophile pour que la réaction ait effectivement lieu dans les conditions de réaction testées. Cela est cohérent avec les exemples de la littérature qui montrent la nécessité de chauffer le milieu ou d'utiliser des bases fortes. L'encombrement stérique de l'azote par le cycle aromatique peut aussi être un facteur limitant la réaction.

3.3.1.5 Réaction de silylation

La réaction de silylation des uréthanes a été testée en plaçant un uréthane modèle en contact avec différents réactifs (Figure 82).

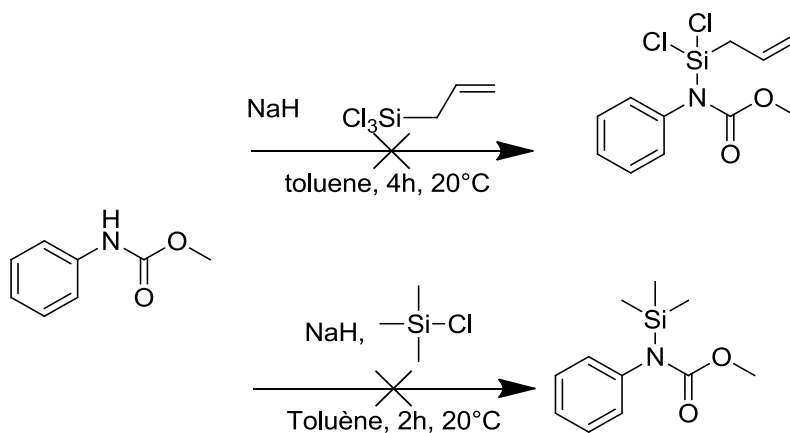


Figure 82. Réactions de silylation testées

Nous n'avons pas observé la formation de nouveau produit, et on récupère le produit de départ inchangé.

3.3.1.6 Autres réactions

Nous avons donc testé la réactivité de l'uréthane modèle aromatique avec un acide carboxylique en présence d'un agent de couplage (DCC) (Figure 83), une méthode reportée par Magniani *et al.* pour la modification de polyuréthane dissout.³³⁷

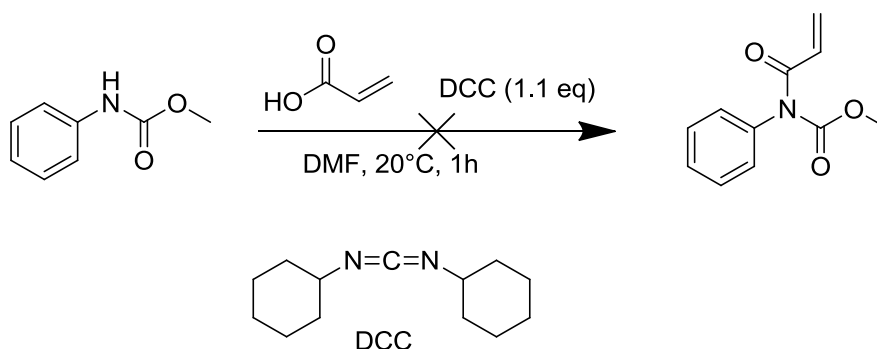
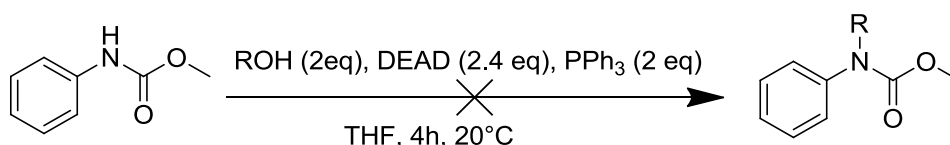


Figure 83. Réaction de couplage entre un uréthane et un acide carboxylique

Dans les conditions testées, aucune réaction n'a été observée et on récupère uniquement le produit de départ. Il est probable que l'encombrement stérique et le caractère faiblement acide de l'uréthane soient peu favorables à cette réaction qui est classiquement utilisée pour la formation d'esters ou d'amides par réaction entre un acide carboxylique et un alcool ou une amine en présence de DCC. L'utilisation de cette réaction pour la modification de surface semble peu appropriée compte tenu de l'absence de réactivité observée et de l'utilisation d'agents de couplage toxiques.

Dans la littérature il est également décrit la réaction de certains carbamates avec un alcool par réaction de Mitsunobu.³³⁶ Nous avons testé cette réaction sur un uréthane aromatique.



Aucun produit n'est obtenu dans ces conditions de réaction. Notre uréthane modèle est moins activé que celui utilisé dans la publication, cela peut expliquer la différence de réactivité observée. Cette réaction n'est donc pas appropriée pour la modification de surface de polyuréthane.

3.3.1.7 Conclusion

L'étude de la réactivité des uréthanes *via* l'azote nucléophile de l'uréthane nous a permis d'identifier les réactions existantes dans la littérature et de juger leur potentiel pour une utilisation en modification de surface. La plupart des réactions testées sont inefficaces avec

les uréthanes modèles utilisés dans les conditions de réaction testées. Elles ne peuvent donc pas être utilisées pour le greffage covalent de molécules ou polymères à la surface du polyuréthane. Seule l'alkylation semble efficace et à même d'être utilisée pour la modification de surface de polyuréthanes. Il est possible d'alkyler les uréthanes aromatiques et aliphatiques avec divers agents alkylants en utilisant KOH comme base et le TBAI comme catalyseur. Nous avons par la suite étudié les réactions permettant de modifier les uréthanes par le biais de leur carbone électrophile.

3.3.2 Evaluation de la réaction de transcarbamoxylation sur des uréthanes modèles

Nous avons souhaité évaluer le potentiel de cette réaction pour la modification de surface de polyuréthane. Nous avons dans un premier temps étudié les deux systèmes catalytiques couramment utilisés dans la littérature : catalyseurs organométalliques ou catalyseurs basiques. Puis nous avons étudié différents paramètres influant sur la réaction (base, température, solvant), tout en vérifiant la formation de produits secondaires (amines primaires) notamment évoqués par Tundo *et al.*³⁴⁴ La différence de réactivité entre les alcools primaires, secondaires ou tertiaires a aussi été testée.

3.3.2.1 Réaction avec des catalyseurs organométalliques

De nombreux exemples de la littérature font état de l'efficacité des certains catalyseurs pour favoriser la réaction de transcarbamoxylation. Dans un premier temps, nous avons souhaité évaluer ces systèmes catalytiques afin de les comparer à la transcarbamoxylation catalysée par les bases. Nous avons testé différents catalyseurs à base d'étain : SnCl_2 , dilaurate de dibutylétain (DBTL), 2-éthylhexanoate d'étain suivant les conditions décrites en Figure 84.

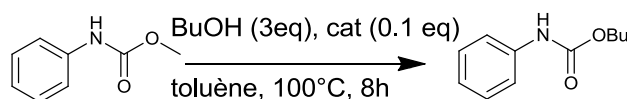


Figure 84. Réaction de transcarbamoxylation catalysée par des organométalliques

La conversion de la réaction a été comparée en fonction du catalyseur choisi (Tableau 14).

Tableau 14. Conversion de la réaction en fonction des catalyseurs utilisés

Catalyseur	Conversion*
SnCl_2 (0.1 eq)	58%
DBTL (0.1 eq)	90%
2-éthyl hexanoate d'étain (0.1 eq)	0%
$\text{Ti}(\text{OBu})_4$ (0.1 eq)	23% ^a
DBTL (0.1 eq), 50°C	0%

*Conversion déterminée par RMN après 16h à 100°C ^aAprès 20h de réaction à 120°C

La réaction a bien lieu avec deux catalyseurs d'étain et avec le catalyseur de titane, on obtient des conversions élevées en 8h et on n'observe la présence d'aucun produit secondaire, ce qui montre qu'il n'y a pas de dégradation du réactif de départ dans ces

conditions de réaction. A 50°C, aucune conversion n'est observée avec le DBTL, ce qui montre la nécessité d'utiliser de hautes températures. Le catalyseur le plus efficace, le DBTL a été utilisé par la suite pour évaluer l'impact du pourcentage de catalyseur dans le milieu réactionnel (Tableau 15).

Tableau 15. Conversion en fonction du pourcentage de catalyseur utilisé^a

DBTL	Conversion ^b
5%	84%
2%	70%
0.05%	0%

^a Conditions de réaction: PhCO₂Me (0.3 M dans le toluène, 1 eq.), butanol (5 eq.), 100°C.

^b Conversion après 6h, par analyse RMN.

Des concentrations de l'ordre du pourcent permettent d'obtenir de très bons taux de conversion. Cependant lorsqu'on utilise une très faible concentration de catalyseur (0.05%), la présence de produit n'est pas observée.

Les catalyseurs organométalliques sont donc efficaces pour la réaction de transcarbamylation même lorsqu'ils sont utilisés dans des milieux dilués. Cependant, ils ne semblent pas appropriés à la modification de surface de polyuréthane car les températures nécessaires pour avoir réaction sont trop élevées (>100°C) et les catalyseurs d'étain sont connus pour leur toxicité. Nous avons alors testé le potentiel des bases inorganiques et organiques pour catalyser cette réaction et abaisser la température de réaction.

3.3.2.2 Réaction catalysée par les bases

La réaction de transcarbamylation est le plus souvent catalysée par des composés organométalliques pour la polymérisation. L'utilisation de bases permet d'utiliser des températures réactionnelles plus basses.³⁴⁴ Les premiers essais ont été réalisés avec *t*BuOK, Nous avons choisi de faire la réaction dans un solvant organique, le toluène, afin de diluer le milieu dans l'objectif de limiter la dégradation de l'uréthane de départ en aniline, observée par Tundo *et al* lorsque l'alcool est le solvant de la réaction.³⁴⁴ Un criblage de bases a été effectué (Tableau 16).

Tableau 16. Impact de la base sur la conversion^a

Entrée	Base (2 equiv.)	Conversion ^b (t = 4 h)	Conversion ^b (t = 20 h)
1	LiOH	0%	3%
2	NaOH	38%	87%
3	KOH	70%	95%
4	<i>t</i> -BuOK	47%	88%
5	NaH	41%	45%
6	K ₂ CO ₃	0%	0%
7	TBD*	23%	90%
8	Et ₃ N	0%	0%
9	DABCO ^c	0%	0%

^a Conditions de réaction: PhCO₂Me (0.3 M dans le toluène, 1 eq.), butanol (3 eq.), 60°C.

^b Par analyse HPLC et RMN.

^c Réaction à 100°C

* 1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene

Dans ces conditions de réaction, aucun produit de dégradation n'est observé. La réaction est efficace à 60°C avec de nombreuses bases inorganiques (NaOH, KOH, *t*BuOK...), mais aussi avec une base organique : la TBD. Cette réaction semble donc prometteuse pour modifier les surfaces de polyuréthane. Les autres bases organiques (triéthylamine, DABCO) n'ont en revanche pas permis de catalyser la réaction. La TBD est connue pour son efficacité pour catalyser la réaction de transcarbamylation ou la transcarbonatation dans le domaine des polyuréthanes. C'est une des bases organiques les plus fortes.³⁶⁶

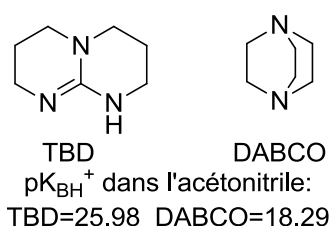


Figure 85. Structure chimique et basicité de la TBD et DABCO

Le mécanisme de la transcarbonatation (réaction similaire à la transcarbamylation, mais sur un carbonate), catalysée par la TBD, a été étudié d'un point de vue théorique.^{367,368} Adapté à la transcarbamylation, on peut proposer le mécanisme suivant (Figure 86).

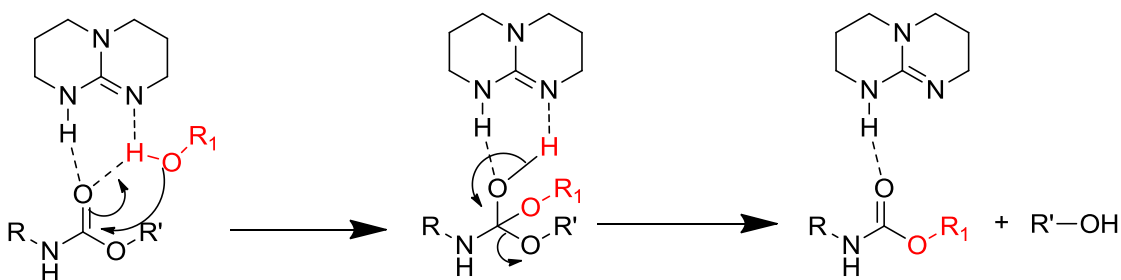


Figure 86. Mécanisme supposé de la réaction de transcarbamylation catalysée par la TBD (inspiré de ³⁶⁸)

Ce mécanisme permet d'expliquer pourquoi la TBD est plus efficace que les autres bases organiques : elle agit comme organocatalyseur permettant d'activer le carbonyle de l'uréthane tout en permettant à l'alcool d'approcher le site de réaction.

On obtient de très faibles conversions avec LiOH, ce qui peut être dû à sa très faible solubilité dans le toluène. Une base inorganique moins forte telle que le carbonate de potassium ne permet pas non plus de catalyser la réaction. Nous avons choisi de continuer les études de réactivité avec KOH qui est la base la plus efficace parmi celles testées.

L'impact de la quantité de base utilisée dans cette réaction a ensuite été étudié (Tableau 17). Nous souhaitons en effet vérifier la possibilité de KOH d'agir de manière catalytique.

Tableau 17. Impact de la quantité de base sur la conversion

Entrée	Température	KOH (eq.)	Conversion ^b (t = 4 h)
1	60°C	2	80%
2	60°C	1.2	60%
3	60°C	0.3	57%
4	60°C	0.2	54%
5	60°C	0.1	50%
6	120°C ^a	/	0% ^a
7	150°C ^a	/	30% ^a

^aChauffage au micro-ondes 2h ^b Par analyse HPLC et RMN

Sans base, la réaction n'a pas lieu même à une température très élevée (120°C), et l'on doit atteindre à 150°C pour avoir réaction, ce qui est en accord avec la littérature.³³⁹ En revanche, à 60°C une faible quantité de base permet d'obtenir 50% de conversion en 4h, ce qui montre que KOH réagit de manière catalytique. De manière logique, plus la quantité de base utilisée augmente, plus la conversion augmente.

3.3.2.3 Effet de la température

Les exemples présentés dans la littérature montrent que la réaction doit être chauffée pour que l'échange d'alcool puisse avoir lieu. Des réactions à différentes températures ont été réalisées et les résultats sont présentés dans le Tableau 18. La température peut favoriser la réaction de deux manières :

- Amélioration de la cinétique de la réaction
- Favorisation de l'élimination du méthanol formé au cours de la réaction permettant un déplacement de l'équilibre vers la formation de produit

Tableau 18. Impact de la température sur la conversion^a

Entrée	Température	KOH (equiv.)	Conversion ^b (t = 4 h)
1	20°C	1.2	0%
2	40°C	1.2	23%
3	50°C	1.2	54%
4	60°C	1.2	60%
5	80°C	1.2	90%
6	100°C	1.2	95%

^a Conditions de réaction: PhCO₂Me (0.3 M dans le toluène, 1 eq.), butanol (3 eq.).

^b Par analyse HPLC et RMN.

Comme prévu, la température a un impact direct sur la conversion. A 100°C, on atteint 95% de conversion en 4h, au lieu de 60% à 60°C. Dans l'optique de la modification de surface, il est important de pouvoir utiliser des températures les plus faibles possibles afin de limiter la solvation du polyuréthane et toute modification de ses propriétés mécaniques.

3.3.2.4 Effet des solvants

Nous avons évalué la réaction de transcarbamylation dans trois solvants qui pourront être utilisés pour le traitement de surfaces de polyuréthane : le toluène, l'acétonitrile et le cyclohexane. La conversion de la réaction a été estimée à $t=4\text{h}$ et $t=20\text{h}$ (Tableau 19).

Tableau 19. Impact du solvant sur la conversion^a

Entrée	Solvant	Conversion ^b ($t = 4\text{ h}$)	Conversion ^b ($t = 20\text{ h}$)
1	Toluène	70	95
2	Acétonitrile	44	76
3	Cyclohexane	71	80

^a Conditions de réaction: PhCO_2Me (0.3 M dans le solvant, 1 eq.), butanol (3 eq.), KOH (1.2 eq.), 60°C .

^b Par analyse HPLC et RMN.

La réaction est efficace dans les trois solvants. On remarque qu'elle est cependant moins rapide dans l'acétonitrile que dans les deux autres solvants. Elle pourrait être appliquée sur les surfaces de polyuréthane dans différents solvants.

3.3.2.5 Différences de réactivité entre les alcools

Différents alcools ont été utilisés pour la transcarbamylation afin de comparer leur réactivité (Tableau 20).

Tableau 20. Réaction de différents alcools avec le phénylméthylcarbamate^a

Entrée	Alcool	Conversion ^b ($t = 4\text{ h}$)	Conversion ^b ($t = 20\text{ h}$)
1	Propanol (3 equiv.)	54%	83%
2	Butanol (3 equiv.)	70%	95%
3	Octanol (3 equiv.)	76%	85%
4	Methoxyethanol (3 equiv.)	62%	97%
5	Isopropanol (6 equiv.)	65%	90%
6	<i>tert</i> -butanol (6 equiv.)	0%	0%

^a Conditions de réaction: PhCO_2Me (0.3 M dans le toluène, 1 eq.), alcool, KOH (1.2 eq.), 60°C .

^b Par analyse HPLC et RMN.

Les alcools primaires ont des réactivités équivalentes vis-à-vis des carbamates. Cependant dans le cas de l'isopropanol, 6 équivalents d'alcool doivent être utilisés pour avoir une conversion équivalente, du fait de l'encombrement stérique. Enfin, le *tert*-butanol ne réagit pas avec les uréthanes, même avec 6 équivalents. L'encombrement stérique de l'alcool tertiaire est probablement à l'origine de ce manque de réactivité. Ces résultats montrent qu'il serait à priori possible de greffer différents alcools primaires ou secondaires à la surface d'un polyuréthane. On peut aussi conclure de cette étude que les alcools primaires et secondaires ne peuvent servir de solvants pour la modification de surface puisqu'ils entreraient alors en compétition avec la molécule à greffer. Méthanol, éthanol, isopropanol ne peuvent donc pas être utilisés.

3.3.2.6 Réactivité d'un uréthane aliphatique

Les uréthanes aliphatiques et aromatiques ont des réactivités différentes dues à la possible délocalisation du doublet non liant de l'azote sur le noyau aromatique. Nous avons donc comparé leur réactivité dans les mêmes conditions réactionnelles (Tableau 21).

Tableau 21. Réaction de transcarbamylation du butanol avec des uréthanes aliphatique et aromatique

Entrée	Uréthane	Conversion ^b (t = 4 h)
1	PhNHCO ₂ Me	70%
2	CyclohexylNHCO ₂ Me	40%

^a Conditions de réaction: PhCO₂Me (0.3 M dans le toluène, 1 eq.), butanol (3 eq.), KOH (1.2 eq.), 60°C.

^b Par analyse HPLC et RMN.

Malgré une différence significative de réactivité, les uréthanes aromatiques et aliphatiques peuvent être modifiés par la réaction de transcarbamylation, cette réaction pourrait donc être applicable sur les deux catégories de polyuréthanes.

3.3.2.7 Réversibilité de la réaction

Cette réaction nous a permis d'obtenir des carbamates de plus haute masse moléculaire. Cependant, elle est réversible et permet aussi de convertir des carbamates de haute masse moléculaire en carbamates de masse moléculaire plus faible (Figure 87).

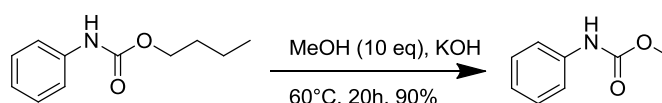


Figure 87. Réaction avec un alcool à chaîne courte

Dans ces conditions, l'alcool échangé (butanol) a un point d'ébullition plus élevé que l'alcool réactif (méthanol), il ne peut donc être éliminé. Il est alors nécessaire d'avoir un large excès de l'alcool de faible masse moléculaire afin d'assurer la conversion du réactif de départ.

3.3.2.8 Sensibilité à la présence d'eau

On s'est aussi intéressé à l'effet de la présence d'eau dans le milieu réactionnel afin de vérifier si un mélange binaire eau/solvant était envisageable pour la réaction. Les études réalisées montrent que l'eau ralentit fortement la réaction, jusqu'à la stopper même en faible quantités (Tableau 22).

Tableau 22. Impact de la présence d'eau dans le toluène sur la conversion de la réaction*

Quantité d'eau dans le toluène	t= 6h	t=20h
0%	80%	95%
2.5%	23%	52%
12.5%	0%	3%

* Conditions de réaction: PhCO₂Me (0.3 M dans le toluène, 1 eq.), butanol (3 eq.), KOH (1.2 eq.), 60°C.

La présence d'une faible proportion d'eau dans le solvant de réaction impacte la réaction mais sans la stopper totalement, ce qui est intéressant dans l'objectif d'une modification de surface, dans la mesure où des solvants anhydres ne seront alors pas nécessaires. En revanche, il est impossible d'effectuer la réaction dans un solvant contenant plus de 12.5% d'eau.

3.3.2.9 Conclusions

La réaction de transcarbamoylation présente un intérêt particulier pour être appliquée à la modification de surface de polyuréthane. Les études réalisées sur les carbamates modèles aromatiques et aliphatiques nous ont permis de mieux appréhender les différents paramètres influant sur la réaction de transcarbamoylation. Nous avons pu identifier les bases les plus efficaces (NaOH, KOH, *t*BuOK et NaH). La température de la réaction doit être d'au moins 60°C. Le toluène, l'acétonitrile ou le cyclohexane sont de bons solvants pour cette réaction. Les alcools primaires et secondaires peuvent réagir avec les carbamates dans ces conditions, tandis que les alcools tertiaires ne peuvent pas réagir, même à de fortes concentrations. Enfin, cette réaction est applicable aux uréthanes aromatiques mais aussi aux aliphatiques, ce qui est intéressant puisque notre objectif est de pouvoir modifier les surfaces de polyuréthanes quelle que soit leur structure chimique. Il est possible de catalyser la réaction avec des catalyseurs organométalliques dont ceux à base d'étain à des températures supérieures à 100°C. La base organique TBD ainsi que les bases inorganiques telles que l'hydruide de sodium, les hydroxydes de potassium ou de sodium, ou le *tert*-butylate de potassium peuvent permettre de catalyser cette réaction, à des températures modérées.

3.4 Réactivité à l'échelle du polymère

La réaction de transcarbamoylation a été étudiée sur les molécules modèles et son efficacité a été prouvée. Afin de l'utiliser pour modifier des surfaces de polyuréthane, nous avons souhaité évaluer son efficacité à l'échelle du polymère dissout. Cette réaction est simple à suivre à l'échelle du polymère puisqu'elle entraîne des coupures de chaînes de polymère et donc une baisse générale de la masse molaire moyenne du polyuréthane (Figure 88). Si en revanche la masse molaire du polyuréthane reste constante, cela signifie que la réaction de transcarbamoylation n'a pas lieu à l'échelle du polymère.

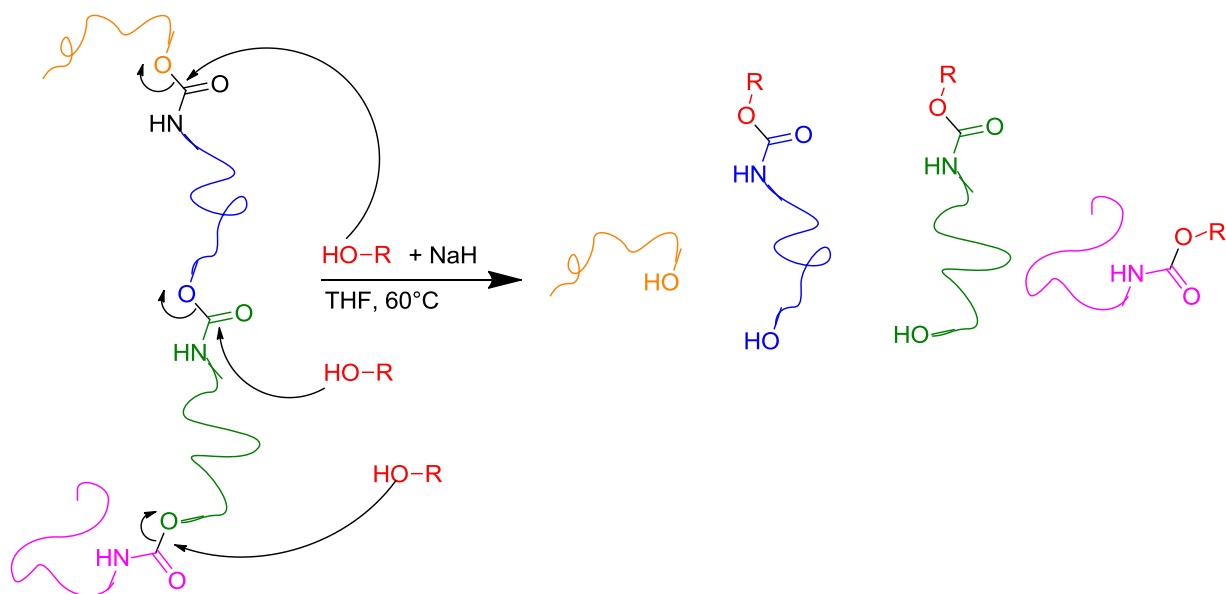


Figure 88. Réaction de transcarbamoylation à l'échelle du polymère : coupures de chaînes

Il est donc possible de vérifier l'efficacité de la réaction par chromatographie d'exclusion stérique. L'étude de la réactivité du polymère s'effectue dans le THF car il solubilise très bien le polyuréthane et permet l'analyse directe par chromatographie par perméation de gel (GPC).

- **Transcarbamoylation avec un PEG2000 et NaH**

Afin de vérifier que la réaction de transcarbamoylation a bien lieu à l'échelle du polymère dissout, nous avons utilisé l'hydruide de sodium, qui permet de déprotoner de manière irréversible un alcool. On utilise comme alcool le PEG2000, car c'est le polymère que l'on souhaite greffer sur les surfaces par la suite.

On souhaite vérifier si le PEG alcoolate réagit effectivement avec le Pellethane®, entraînant des coupures de chaînes. Pour cela on prépare une solution contenant le PEG2000 alcoolate (PEG déprotoné par le NaH) et une solution contenant du PEG2000 diméthyl éther, utilisée comme contrôle négatif (supposée ne pas réagir). On ajoute ces solutions à du polyuréthane dissout dans le THF et on chauffe le milieu à 60°C .

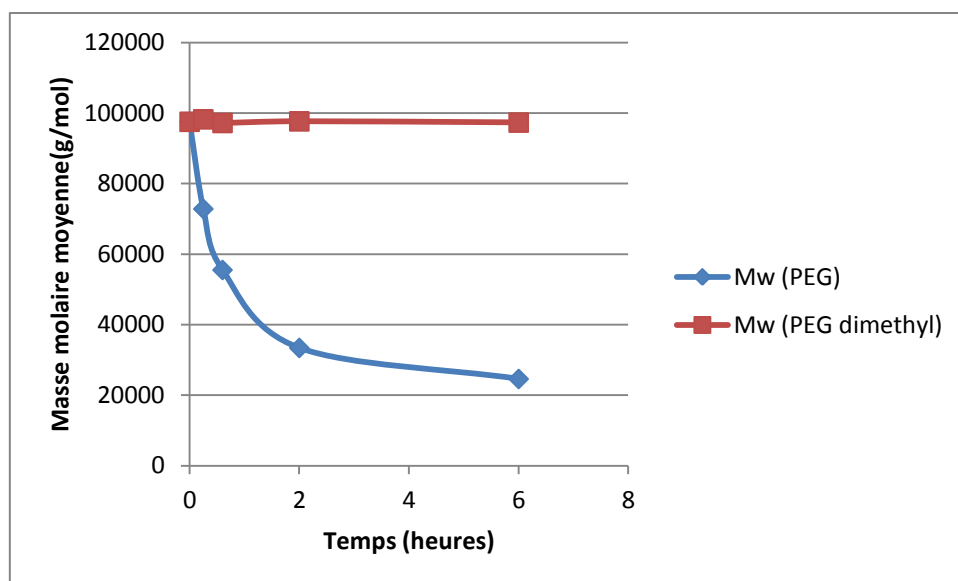


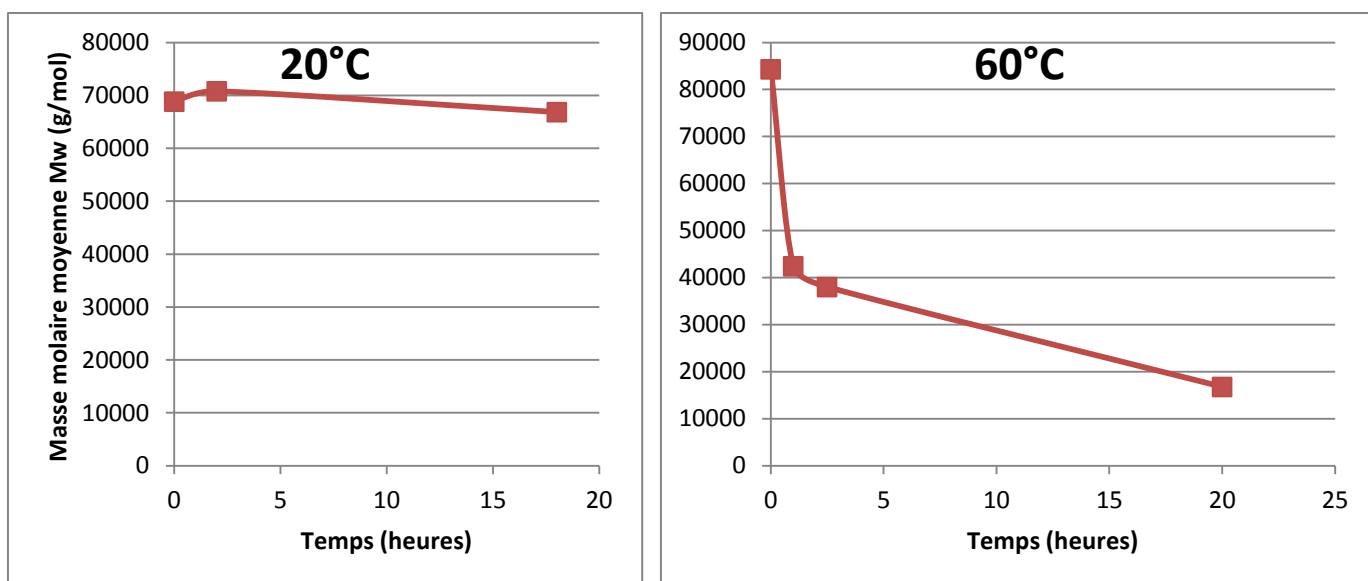
Figure 89. Suivi de l'évolution de la masse molaire moyenne du Pellethane® par SEC

On observe une chute rapide de la masse molaire moyenne du Pellethane® lorsque le PEG alcoolate est utilisé (Figure 89). Il y a donc des coupures de chaînes. En revanche, lorsqu'un PEG non réactif (car méthylé aux deux extrémités) est utilisé, la masse molaire du Pellethane® reste constante. Cela montre que la dégradation observée est due à la réaction de transcarbamylation entre le PEG alcoolate préformé et le polyuréthane.

- **Transcarbamylation avec la TBD et le butanol**

La transcarbamylation peut être catalysée par la TBD comme montré dans l'étude de réactivité sur les molécules modèles. Nous souhaitons évaluer le potentiel de la TBD pour catalyser cette réaction à l'échelle du polymère dissout. Pour cela, nous utilisons un alcool de faible masse molaire, le butanol, afin de modéliser la réaction.

Selon l'étude réalisée sur les molécules modèles, il n'y a pas de réaction à température ambiante, mais à 60°C la réaction a lieu. On compare donc ces deux conditions de réaction à l'échelle du polymère.



Conditions de l'étude : Pellethane® 2363AE80 (400 mg), THF 20 mL, TBD (50mg), BuOH (1 mL)

Figure 90. Evolution des masses molaires en fonction du temps en présence d'un alcool et de TBD

On observe une baisse de la masse molaire moyenne du Pellethane® que lorsque le milieu est chauffé à 60°C (Figure 90). Il n'y a donc pas de réaction de transcarbamylation à 20°C. Ces résultats sont en accord avec ceux obtenus sur les molécules modèles.

La GPC est un outil efficace pour suivre la réaction de transcarbamylation à l'échelle du polymère dissout. Nous avons confirmé que les résultats obtenus en solution sur les molécules modèles étaient aussi applicables à l'échelle du polymère. La transcarbamylation entre un alcoolate de PEG et un polyuréthane (Pellethane® 2363AE80 commercial) est possible à 60°C. On peut également utiliser la TBD comme base pour la transcarbamylation du polyuréthane dissout, en présence d'un alcool à 60°C. Cette réaction sera testée sur des surfaces de polyuréthane commercial dans l'objectif d'y greffer du poly(éthylène glycol) antiadhésif.

3.5 Conclusion

Parmi les réactions identifiées permettant de modifier les uréthanes, que ce soit dans le domaine de la chimie moléculaire ou de la chimie des polymères, l'alkylation et la transcarbamylation ont été identifiées comme des réactions très intéressantes pour faire réagir les uréthanes. L'alkylation nécessite cependant l'utilisation de réactifs activés tels que les halogénures d'alkyles qui sont connus pour leur toxicité. De plus, les polymères hydrophiles comportant des groupements partants sont très rares, on doit donc envisager la modification de polymères existants pour les rendre électrophiles et donc greffables sur la surface. C'est pourquoi nous nous sommes orientés dans un premier temps sur la réaction de transcarbamylation comme un moyen de modifier les surfaces de polyuréthane.

L'optimisation des conditions de réaction à l'échelle moléculaire nous a permis d'identifier les paramètres essentiels à la réaction (température, solvants), les différentes bases pouvant être utilisées ainsi que les différents alcools pouvant réagir avec les uréthanes. Selon cette

étude, la réaction est efficace à une température supérieure à 50°C. Différentes bases inorganiques (KOH, NaOH, NaH, *t*BuOK) ou organique (TBD) peuvent être utilisées dans des solvants comme le toluène, l'acétonitrile ou le cyclohexane. Les uréthanes aliphatiques et aromatiques sont sensibles à cette réaction. Dans les conditions utilisées (milieu anhydre, utilisation d'un solvant organique), on n'observe pas de dégradation des réactifs mais uniquement le produit de transcarbamylation.

L'étude de la réaction à l'échelle du polyuréthane dissout a montré que la réaction avait bien lieu à l'échelle macromoléculaire, et que l'on observait les mêmes tendances de réactivité qu'à l'échelle de la molécule modèle. Elle devrait donc pouvoir s'appliquer aux surfaces de polyuréthane.

Chapitre 4 Modification de la surface

4.1 Modification de surface d'un polyuréthane aromatique par transcarbamylation

Nous avons montré que les uréthanes peuvent être modifiés chimiquement par la réaction de transcarbamylation qui a lieu entre un alcool et le carbone nucléophile de l'uréthane, à une température supérieure à 50°C. Cette réaction a été appliquée à un Pellethane® dissout, démontrant qu'il était possible de l'appliquer à l'échelle du polymère. Il doit donc être possible d'utiliser cette réaction pour modifier des surfaces de Pellethane® (caractéristiques du Pellethane® décrites en annexe 1). Nous avons commencé par l'utilisation d'une base forte, NaH, permettant de préformer l'alcoolate de PEG et donc d'être dans des conditions optimales pour favoriser la réaction de transcarbamylation. Puis, afin d'adoucir les conditions de réaction, mais aussi de les rendre moins sensibles et plus facilement applicables industriellement, nous avons investigué la possibilité d'utiliser d'autres bases inorganiques et organiques.

4.1.1 Choix de la molécule à greffer à la surface

Nous souhaitons tester la possibilité de modifier la surface du polyuréthane par réaction de transcarbamylation. Avant de modifier la surface du polyuréthane, nous devons choisir la molécule ou le polymère à greffer suivant certains paramètres.

Tout d'abord, pour modifier le polyuréthane par transcarbamylation, il faut avoir une molécule ou un polymère ayant un groupement hydroxyle capable de réagir avec la surface. Cette molécule doit être soluble dans le solvant de la réaction (acétonitrile, toluène). Nous avons sélectionné les poly(éthylène glycol)s, qui comportent deux fonctions hydroxyles en bout de chaîne et sont connus pour conférer aux surfaces des propriétés hydrophiles et pour diminuer l'adsorption de protéines,³⁶⁹ l'adhésion de cellules³⁷⁰ et de bactéries. Selon la littérature, les PEGs commencent à donner des propriétés antiadhésives aux surfaces de polyuréthane à partir d'une masse molaire de 1000 g/mol et atteignent un plateau autour de 2000 g/mol.¹¹³ On utilisera donc du PEG2000 comme polymère modèle à greffer sur les surfaces pour évaluer la réaction. Les broches de PEGs immobilisées à la surface sont connues pour réduire l'adsorption de protéines et l'adhésion de cellules, plaquettes et bactéries. Ces propriétés antiadhésives ont été vérifiées sur une surface modifiée avec du PEG2000 en deux étapes par réaction allophanate selon un protocole de la littérature,²⁷⁰ considérée comme surface de référence antiadhésive (voir chapitre 5).

4.1.2 Transcarbamylation à la surface catalysée par l'hydrure de sodium

L'hydrure de sodium (NaH) est une base forte permettant de déprotoner un alcool de manière irréversible en conditions anhydres. Cette base a été utilisée pour la réaction de transcarbamylation et nous avons vérifié son efficacité à l'échelle des uréthanes modèles et

à l'échelle du polymère dissout (cf chapitre 3). Nous l'avons ensuite utilisée en surface du polyuréthane aromatique (Pellethane®) afin de tester l'efficacité de cette réaction pour modifier des surfaces, les rendre hydrophiles et antiadhésives. Dans un premier temps, le PEG est déprotoné par NaH (Figure 91).

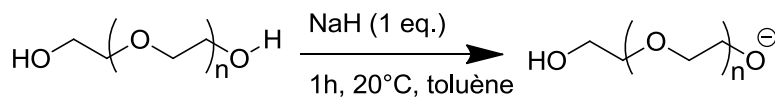


Figure 91. Déprotonation du PEG par NaH

Puis la surface à modifier est ajoutée à la solution de PEG alcoolate que l'on chauffe alors. Les études de réactivité sur les uréthanes modèles nous ont permis de montrer qu'une température supérieure à 50°C est nécessaire pour que la réaction ait lieu (cf chapitre 3). La réaction de transcaramoylation entre le PEG et les uréthanes de la surface a alors lieu, ce qui permet le greffage de PEG à la surface (Figure 92).

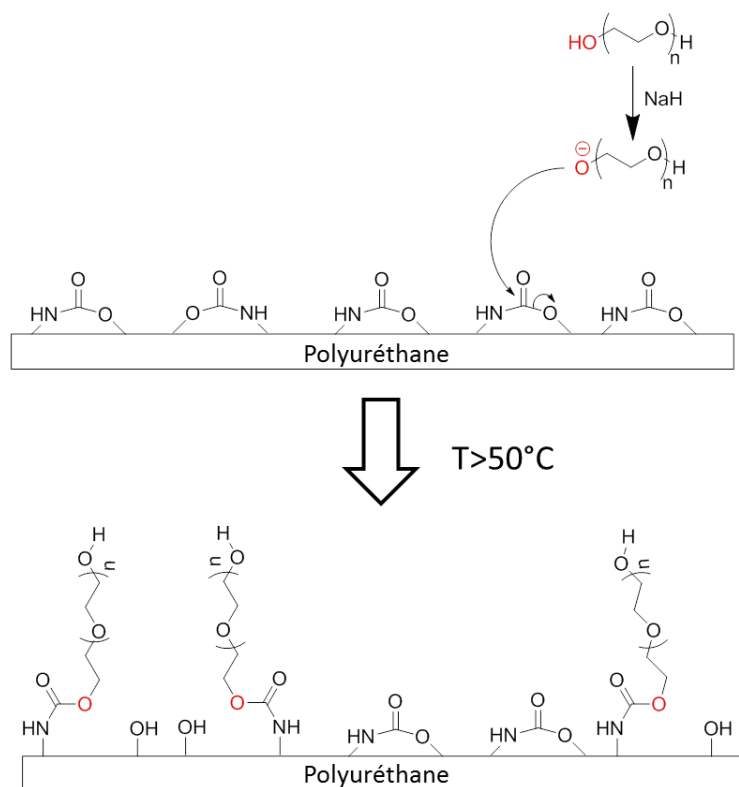


Figure 92. Réaction du PEG à la surface du Pellethane® en présence de NaH

Le toluène a été choisi comme solvant dans un premier temps pour sa capacité à dissoudre le PEG, sa température d'ébullition supérieure à la température de réaction et son caractère non dissolvant pour le polyuréthane. C'est d'ailleurs le solvant le plus communément utilisé pour la modification chimique de la surface de polyuréthane.^{113,277}

Protocole de modification de surface : des surfaces de Pellethane® 2363AE80 (commercialisé par Lubrizol) sous forme de coupons de dimensions 5x1x0.2 cm sont modifiées par

transcarbamylation dans une solution contenant le PEG alcoolate dans le toluène. La réaction de modification de surface est suivie d'un lavage dans le solvant de la réaction, puis dans l'eau afin d'éliminer tout PEG non greffé de manière covalente. Puis les surfaces modifiées sont séchées afin d'éliminer le solvant qui aurait pénétré la matrice (Figure 93).

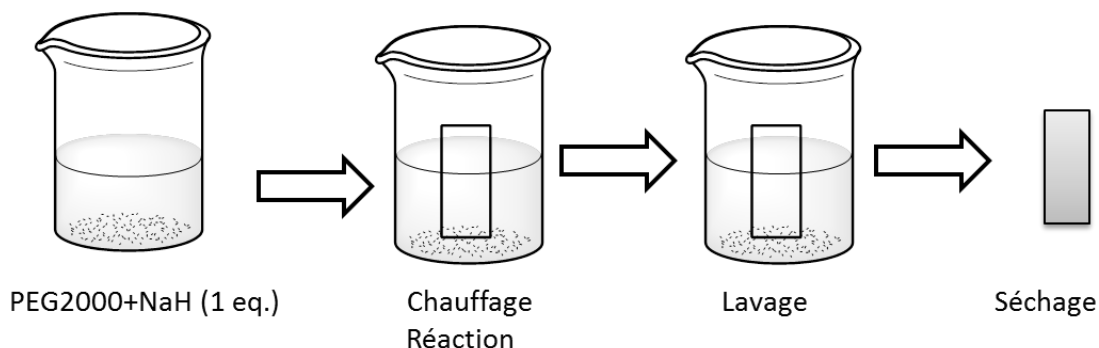


Figure 93. Protocole de modification de surfaces de polyuréthane

La modification de surface entraîne une modification de l'aspect des surfaces qui deviennent légèrement opaques (Figure 94).



Figure 94. Aspect des surfaces avant (gauche) et après modification (droite)

La surface modifiée est analysée par différentes méthodes analytiques afin d'identifier la présence de PEG à la surface.

- Angle de contact

La mesure de l'angle de contact entre une goutte d'eau et une surface permet de déterminer son caractère hydrophile ou hydrophobe. Nous effectuons ces mesures en mode dynamique: la goutte d'eau distillée est déposée sur la surface avec un débit de 0,5 $\mu\text{L/s}$, puis elle est aspirée avec le même débit. On mesure les angles de contact à l'avancée, puis au retrait, en traçant la tangente à la goutte d'eau. Chaque mesure est répétée à différents endroits de la surface afin d'établir une moyenne.

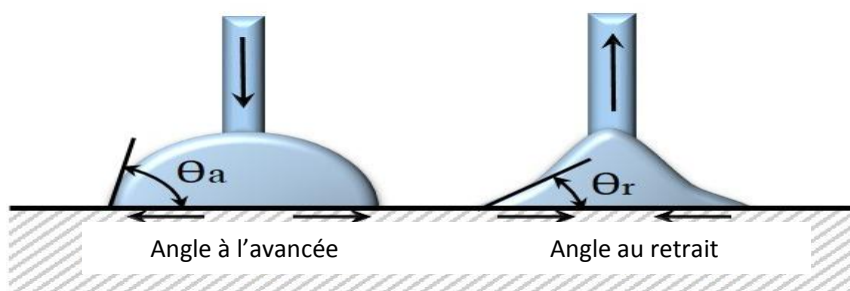
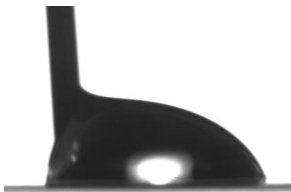


Figure 95. Mesure d'angle de contact en mode dynamique

	Angle à l'avancée	Angle au retrait
Surface modifiée	 65°	 5°
Surface non modifiée	 98°	 69°

La surface modifiée est hydrophile, tandis que la surface non modifiée est hydrophobe. La réaction de transcarbamylation à la surface a donc entraîné une modification des propriétés de la surface.

- Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier

L'analyse de la surface par spectroscopie infrarouge (ATR diamant) permet d'identifier les liaisons chimiques présentes à la surface du polyuréthane. Afin de visualiser la modification de surface, on compare le polyuréthane avant modification à celui obtenu après modification.

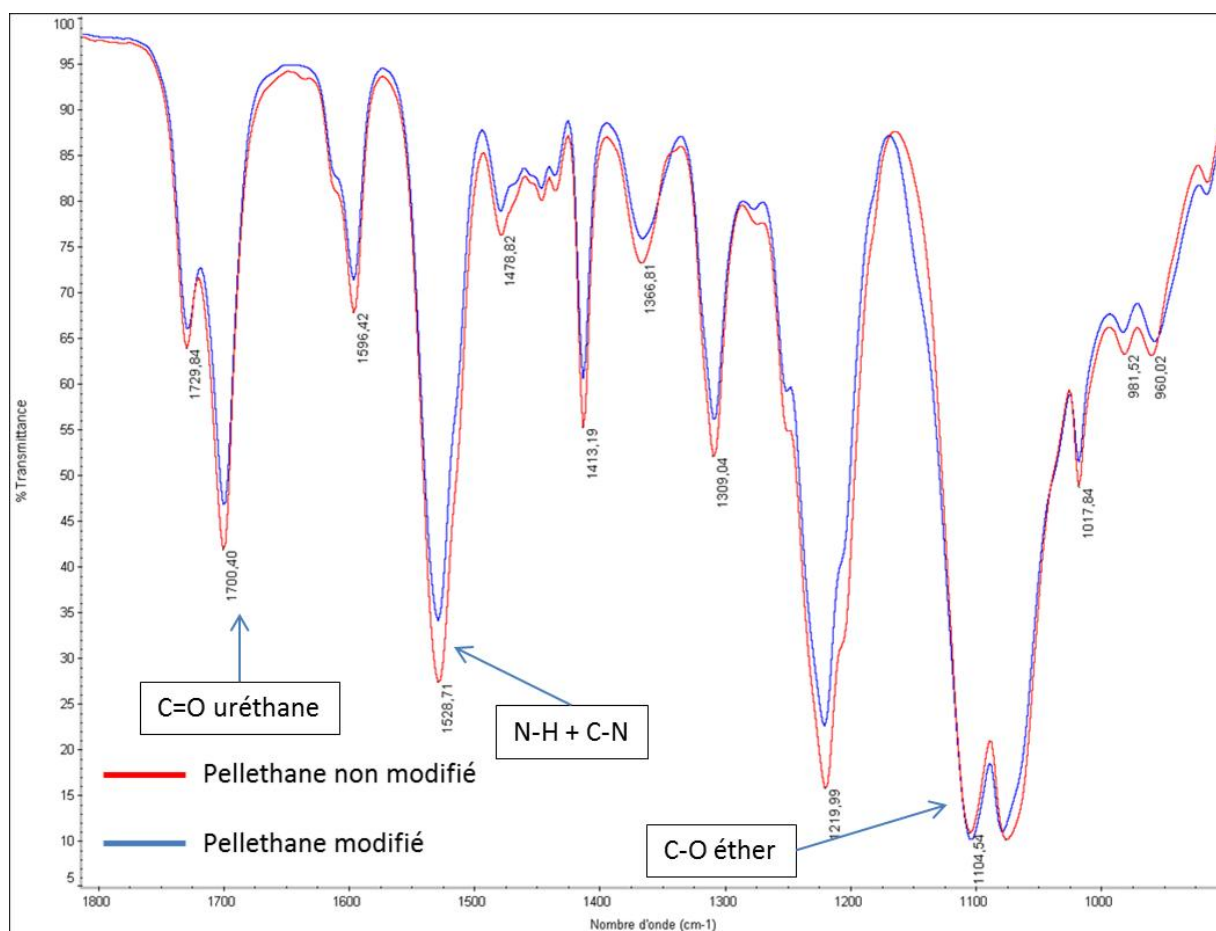


Figure 96. Spectre infrarouge du Pellethane® avant et après modification (zoom SUR la zone 700-1800 cm^{-1})

On note une très faible différence entre les spectres avant et après modification. La comparaison des spectres infrarouge des surfaces peut être facilitée par l'étude de l'intensité des pics d'absorption, qui permettent de quantifier la différence entre les surfaces.

Tableau 23. Comparaison de l'intensité des pics pour le polyuréthane brut et modifié

Résultats en transmittance				
Attribution	$\nu(\text{cm}^{-1})$	Pellethane® brut	Pellethane® modifié	Différence (%)
C=O, uréthane non lié	1729	64,3	66,2	-1,9
C=O, uréthane lié	1700	41,9	46,9	-5
C=C cycle aromatique	1596	67,9	71,6	-3,7
N-H+C-N, amide	1528	27,4	34,4	-7
C-C cycle aromatique	1413	55,6	61,2	-5,6
C-N uréthane	1219	15,8	22,7	-6,9
C-O-C, éther aliphatique	1104	10,9	10,1	0,8
C-O-C=O, uréthane	1075	10,1	11,1	-1

Le spectre du polyuréthane modifié est semblable à celui du polyuréthane avant modification. Aucun nouveau pic n'apparaît, ce qui est logique puisqu'aucune nouvelle fonction chimique n'a été introduite lors du greffage. Une comparaison des transmittances de chaque pic permet de comparer les spectres entre eux. On remarque que de manière générale, le polyuréthane modifié absorbe moins le signal. L'absorption de signal est plus forte pour le polyuréthane modifié dans une seule zone : celle à 1104 cm^{-1} qui correspond à la liaison C-O-C éther.

La liaison C-O-C est celle qui est la plus représentée dans le poly(éthylène glycol) avec un pic d'absorption très intense à 1100 cm^{-1} . L'analyse de la surface montre donc qu'il y a une augmentation de la concentration de liaisons éther à la surface, ce qui est très probablement lié au greffage du PEG à la surface.

Afin d'approfondir cette étude de la modification de surface par infrarouge, nous avons utilisé un PEG comportant une fonction azoture permettant de l'identifier plus facilement par infrarouge. En effet, la fonction azoture a un pic d'absorbance très intense à 2100 cm^{-1} . Nous avons donc synthétisé un PEG terminé par une fonction N_3 que nous avons ensuite greffé à la surface du Pellethane®. En parallèle, on utilise comme surface témoin une surface plongée dans une solution de PEGN_3 dans les mêmes conditions réactionnelles, mais sans base. Les surfaces modifiées ont ensuite été analysées par spectrométrie infrarouge.

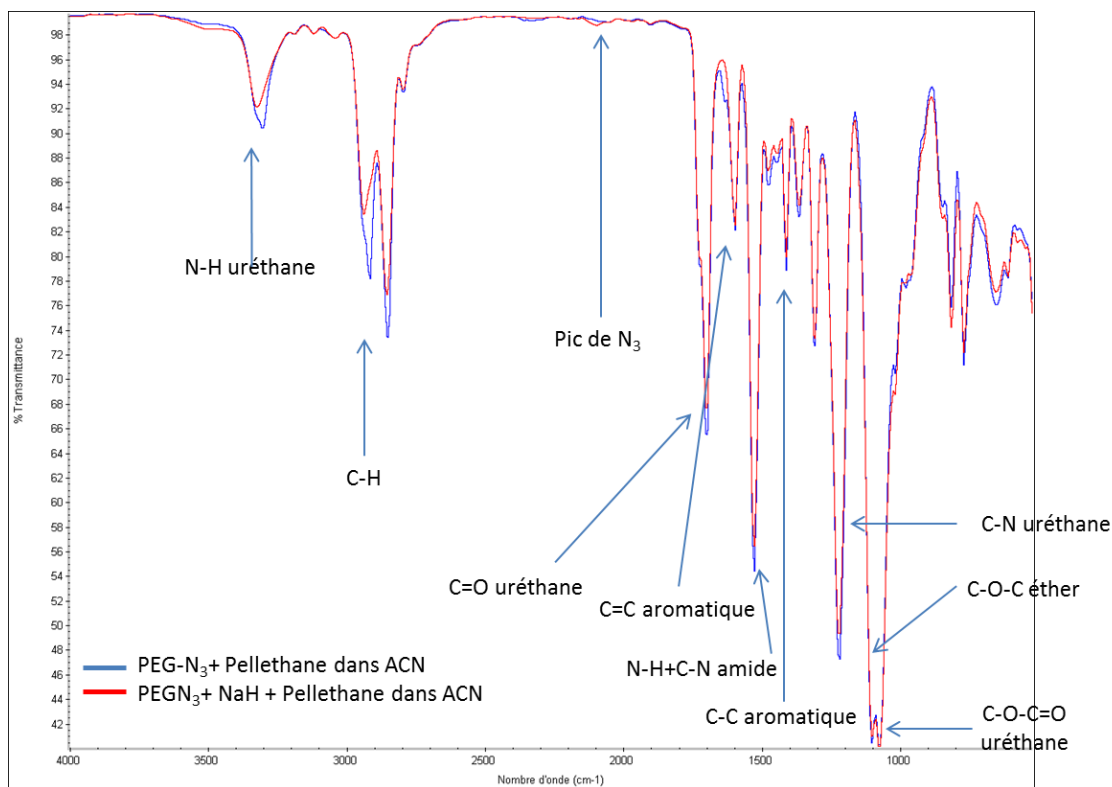
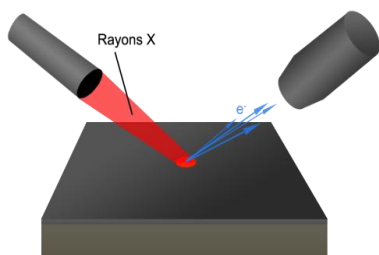


Figure 97. Spectres ATR-FTIR de Pellethane® modifié avec PEG-N_3 en conditions non réactives (bleu) et réactives (rouge)

On observe le pic de PEG-N_3 de très faible intensité sur le spectre infrarouge de la surface modifiée en conditions réactives. Cette faible intensité est due à la profondeur de l'analyse

infrarouge, de l'ordre du micromètre, ainsi qu'au matériel utilisé, le diamant absorbant dans cette zone. En revanche, aucune bande d'absorption caractéristique de PEG-N₃ n'apparaît sur le spectre de la surface modifiée sans base. La présence de PEG-N₃ à la surface n'est donc pas due à de l'adsorption ou la pénétration de PEG dans la matrice de polyuréthane, mais bien à une réaction de transcarbamylation à la surface permise par la présence de NaH.

- Spectrométrie de photoélectrons induits par rayons X (XPS)



La surface analysée est irradiée par un faisceau de rayons X qui entraîne la photo-émission d'électrons provenant des différents atomes de la surface. L'analyseur permet de mesurer le nombre d'électrons émis et leur énergie cinétique. Ces données permettent ensuite d'obtenir des spectres d'émissions qui permettent d'identifier les éléments chimiques présents à la surface et leur concentration.

Cette technique analytique permet d'obtenir différentes informations sur la surface du polyuréthane et notamment la composition chimique du polyuréthane sur une épaisseur de 10 nanomètres environ.

Tableau 24. Composition chimique élémentaire du Pellethane® et du Pellethane® modifié

Surface	Données XPS basse resolution			
	Composition chimique élémentaire (%atomique)			
	C 1s	N 1s	O 1s	Si 2p
Pellethane® non modifié	83.0	2.3	11.3	3.5
Pellethane® modifié	79.4	1.6	16.2	2.8

Le spectre du polyuréthane à basse résolution permet d'accéder à la composition élémentaire de la surface. On obtient donc les pourcentages atomiques des atomes présents à la surface du polyuréthane. La comparaison des spectres XPS entre le polyuréthane modifié et le polyuréthane non modifié permet de mettre en évidence la présence de PEG greffé par transcarbamylation sur la surface de polyuréthane.

On observe une augmentation du pourcentage d'oxygène et une baisse du pourcentage de carbone sur la surface du Pellethane® après modification, ce qui est cohérent avec le greffage de poly(éthylène glycol) à la surface, puisque le PEG est composé d'un tiers d'atomes d'oxygène et deux tiers d'atomes de carbone. Ces résultats sont en accord avec ceux publiés par d'autres groupes ayant greffé du PEG2000 sur des surfaces de polyuréthane.^{269,270} L'étude du pic C_{1s} du carbone à haute résolution permet de confirmer ces résultats. La présence d'un pourcentage significatif de silicium peut provenir de contaminations.

Tableau 25. Analyse du pic de C 1s

Données XPS haute résolution (pic C 1s)			
eV	Fraction du signal C _{1s} (%)		
	C-C	C-O	-NH-CO-O-
	284.9	286.3	289.4
Pellethane®	78.6	18.9	2.4
Pellethane® modifié	55.3	42.5	2.1

La décomposition du spectre du C 1s permet d'obtenir les ratios des différentes composantes de ce signal. Le spectre se décompose en 3 pics correspondant chacun à un type de liaison de l'atome de carbone : liaison C-C (à 284,9 eV), liaison C-O (à 286,3 eV) et le carbone de l'uréthane (à 289.4 eV). La proportion de carbone engagé dans des liaisons C-O est largement supérieure sur le Pellethane® modifié. Cela correspond à la présence de PEG à la surface donnant lieu à un enrichissement de la surface en C-O.

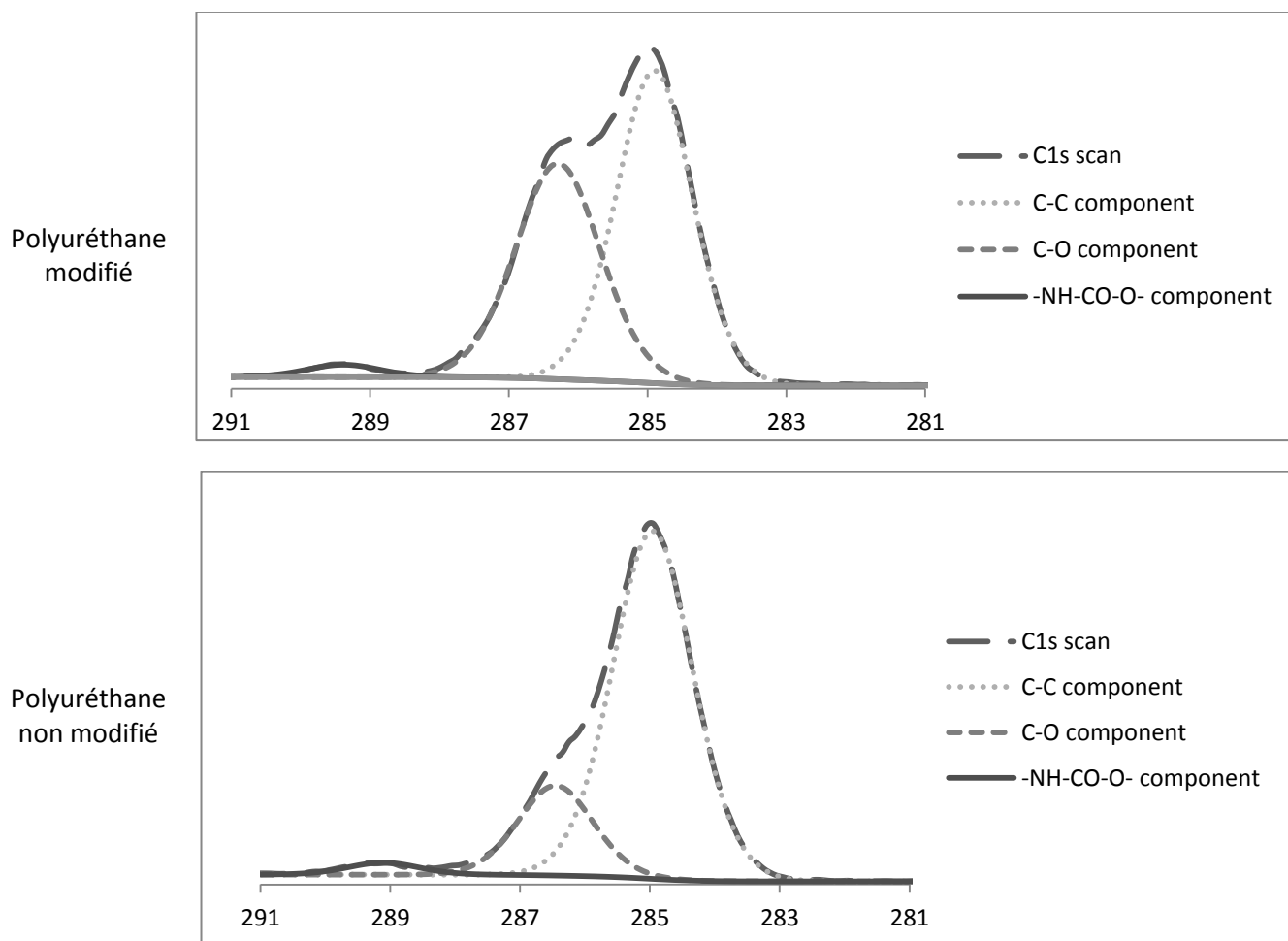


Figure 98. Décomposition du signal haute résolution du pic C 1s (énergie en eV)

L'analyse XPS vient confirmer la présence de PEG à la surface du polyuréthane et confirme le greffage par réaction de transcarbamylation.

- Spectrométrie de masse à ionisation secondaire (SIMS)

La SIMS est une technique d'analyse complémentaire de la XPS permettant de caractériser la composition chimique de la surface à une profondeur inférieure à 1 μm . La surface est bombardée par un faisceau d'ions primaires et les ions secondaires (fragments de la surface) sont analysés par un spectromètre de masse (à temps de vol (TOF)) qui les sépare en fonction de leur ratio masse/charge (m/z). En reliant la masse détectée à la structure chimique du fragment correspondant, on peut identifier la composition chimique de la surface (Figure 99).

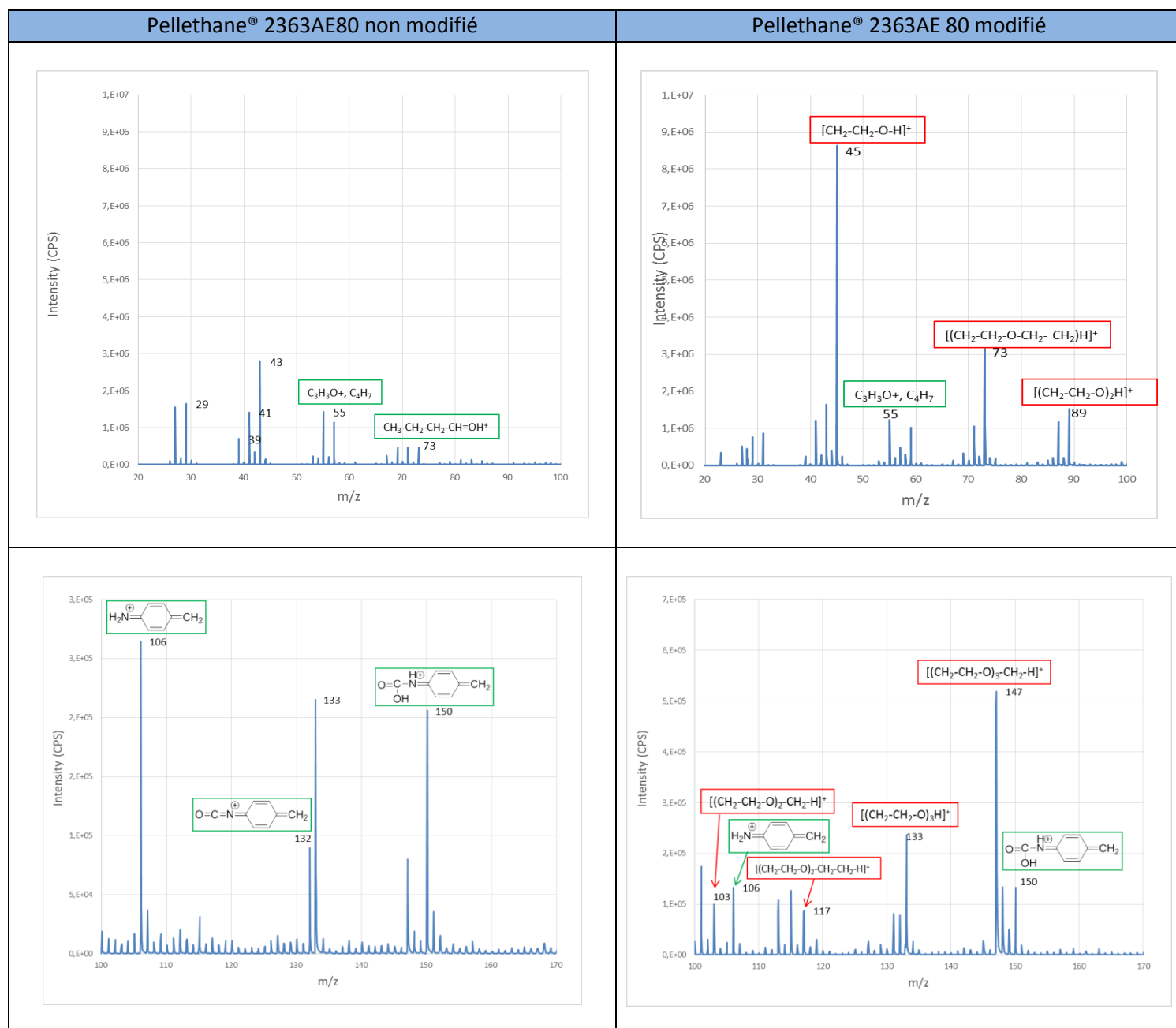


Figure 99. Spectres ToF-SIMS dans la gamme de faibles masses (20-100 m/z) de surfaces de Pellethane® non modifié (à gauche) et modifié (à droite) analysées en mode positif l'aide du canon Césium à 250 eV, 40 nA

On observe une nette différence entre les masses détectées entre la surface non modifiée et la surface modifiée. La surface modifiée présente, en plus des pics caractéristiques du

polyuréthane aromatique, des pics spécifiques du poly(éthylène glycol). L'attribution des fragments correspondant aux différentes masses observées a été réalisée par Ratner *et al*³⁷¹ sur un polyuréthane aromatique comportant des segments poly(oxyde de tétraméthylène) et des segments durs à base d'un diisocyanate aromatique, le MDI. Le polyuréthane étudié dans cette publication a donc la même composition chimique que le Pellethane® ici étudié. L'analyse des surfaces par TOF-SIMS vient donc confirmer la présence de PEG à la surface du polyuréthane modifié.

L'ensemble des analyses réalisées confirme le greffage de PEG à la surface du polyuréthane modifié par transcarbamoxylation. Cette réaction permet donc de greffer le PEG à la surface.

La réponse du corps humain à l'implantation d'un matériau est très complexe, il est donc difficile de prévoir l'efficacité d'un dispositif avant son implantation *in vivo*. Certains modèles *in vitro* sont cependant utilisés par la communauté scientifique pour pouvoir prévoir et anticiper les propriétés d'une surface. Parmi eux, des tests d'adsorption de protéines, adhésion cellulaire, de plaquettes et de bactéries permettent d'évaluer les propriétés antithrombogéniques et antibactériennes des surfaces modifiées. Dans la plupart des cas, nous avons comparé les résultats obtenus sur les surfaces modifiées par transcarbamoxylation à ceux obtenus sur une surface « de référence » modifiée par réaction allophanate comme décrit dans la littérature^{269,270} (voir annexe 2 pour les détails expérimentaux, et la partie 2.2.4 pour l'aspect théorique).

- **Tests permettant d'évaluer les propriétés antithrombogéniques d'une surface**

Les propriétés antithrombogéniques du matériau peuvent être évaluées en étudiant l'adsorption de protéines, l'adhésion de cellules et de plaquettes sur les surfaces. Ces sont en effet les principales étapes de la coagulation autour d'un implant intravasculaire, entraînant thrombose et occlusion (Figure 100, cf chapitre 1).

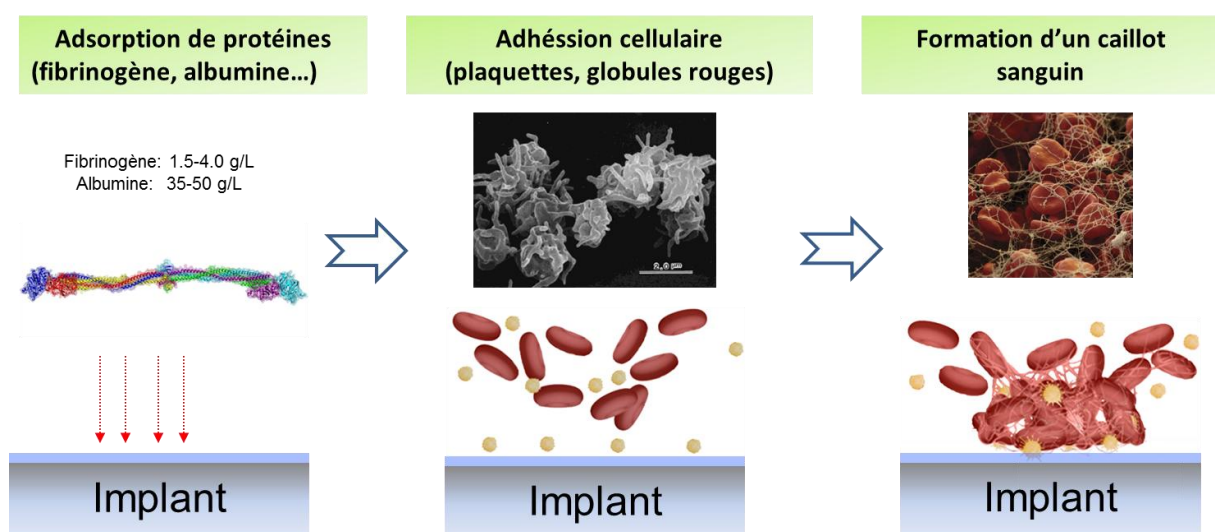


Figure 100. Rappel des phénomènes entraînant la coagulation du sang

a. Adsorption de protéines (fibrinogène et albumine)

La quantification de l'adsorption de protéines sur les biomatériaux est généralement faite suivant trois techniques : à l'aide d'une microbalance à quartz, la résonance plasmonique de surface ou le radiomarquage des protéines par iodination.³⁷² Une méthode moins fréquente, mais plus simple à mettre en place pour un test de routine sur les surfaces de polyuréthane, est le marquage fluorescent des protéines, qui permet leur quantification à l'aide d'une méthode spectroscopique.

L'adsorption de protéines sur les surfaces modifiées est mesurée en utilisant des protéines comprenant des groupements fluorescents : la fluorescéine isothiocyanate est greffée sur ces protéines (Figure 101) ce qui permet de quantifier précisément leur adsorption après lavage.

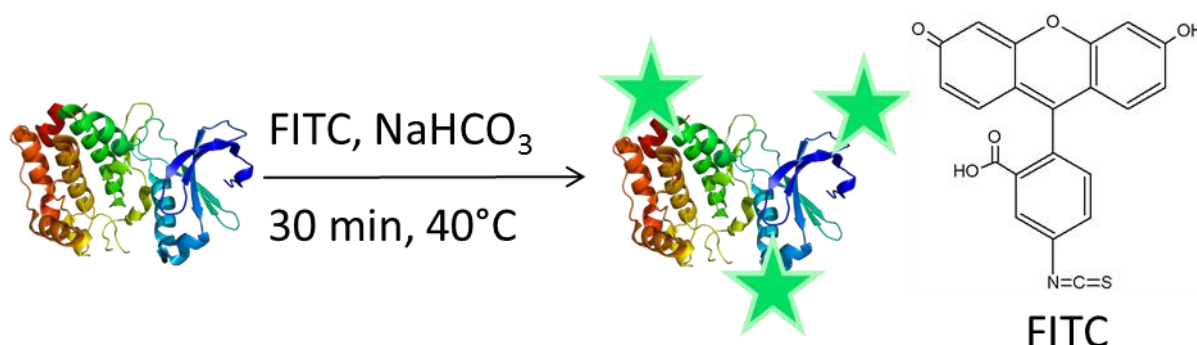


Figure 101. Synthèse de protéine fluorescente

Les surfaces de polyuréthane sont plongées dans une solution de protéine fluorescente 2h à 37°C, puis ces surfaces sont rincées dans l'eau afin d'éliminer toute protéine non adsorbée. Les protéines adsorbées sont alors désorbées dans une solution de détergent (bromure de cetyltriméthylammonium, CTAB) sous ultrasons. La fluorescence de la solution de protéines désorbées est mesurée, ce qui permet de remonter à la concentration volumique de protéine fluorescente, et donc à la concentration surfacique de protéines adsorbées sur les surfaces. La précision de cette méthode d'analyse permet de quantifier des concentrations surfaciques jusqu'à 5 nanogrammes par centimètre carré.

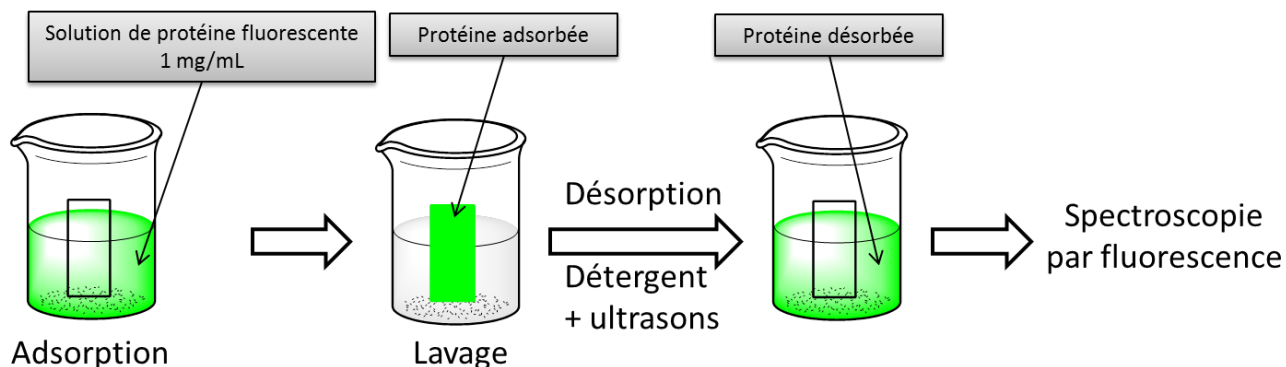


Figure 102. Méthode de quantification de l'adsorption de protéines sur les surfaces

L'adsorption de deux protéines du sang est testée : albumine et fibrinogène. Leurs concentrations surfaciques sont calculées par une méthode de fluorométrie.

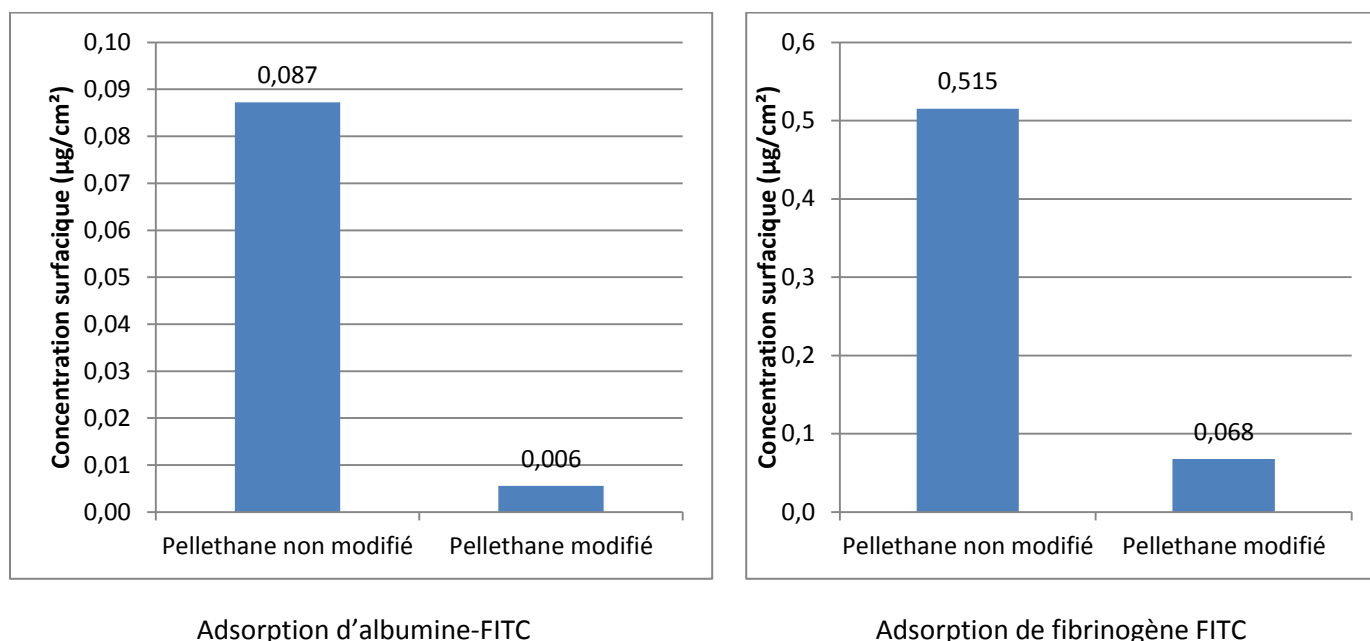


Figure 103. Adsorption de protéines sur les surfaces

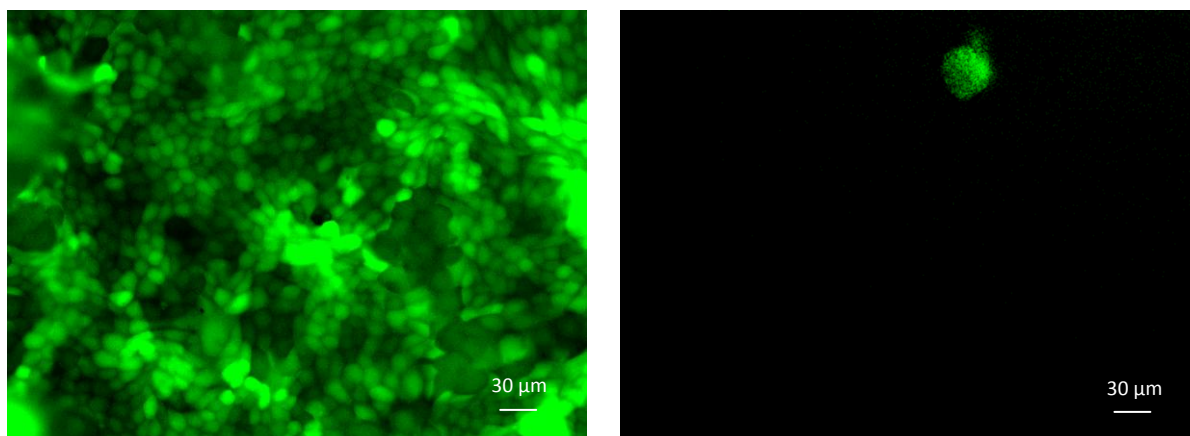
L'adsorption d'albumine-FITC est divisée par 15 sur la surface modifiée par rapport au Pellethane® non modifié. De même, on note une très forte réduction de l'adsorption de fibrinogène sur les surfaces modifiées (divisée par 7).

Selon la littérature, il y a une forte corrélation entre l'adsorption de protéines du sang telles que l'albumine et le fibrinogène, et la coagulation du sang autour des matériaux implantés.¹⁷⁷ Un matériau antiadhésif vis-à-vis des protéines *in vitro* a donc un potentiel pour réduire les complications thrombotiques consécutives à l'implantation d'un dispositif médical *in vivo*.

b. Adhésion de cellules MDCK

Les tests d'adhésion cellulaire permettent de vérifier les propriétés antiadhésives des surfaces vis-à-vis cellules en évaluant leur aptitude à diminuer l'adhésion cellulaire.

Pour cela, nous disposons de cellules épithéliales adhérentes : les cellules MDCK Life Actin (Madin-Darby canine kidney). Brièvement, les surfaces étudiées sont immergées dans du milieu de culture, puis on ajoute des cellules à ce milieu. On laisse les cellules sédimenter sur les surfaces (2h), puis on change le milieu de culture et on incube les surfaces pendant environ 72h. On utilise dans chaque expérience comme témoin une surface de Pellethane® non modifiée. Lorsque les cellules sont à confluence sur cette surface, on arrête l'incubation et on colore les cellules avec un marqueur fluorescent (calcéine acétoxyméthyl, détaillée en annexe 4). On observe ensuite les surfaces par microscopie. Lors de l'étude de l'adhésion cellulaire, deux paramètres permettent d'évaluer les propriétés antiadhésives des surfaces : la densité de cellules adhérentes et leur forme à la surface (ronde ou étalée).



Pellethane® non modifié
Pellethane® modifié
Figure 104. Adhésion de cellules MDCK à la surface de Pellethane® modifié et non modifié

On remarque que très peu de cellules adhèrent sur la surface modifiée alors qu'elles sont à confluence sur la surface de Pellethane® non modifié (Figure 104). Le traitement de surface permet donc de limiter fortement l'adhésion de cellules sur les surfaces de Pellethane®.

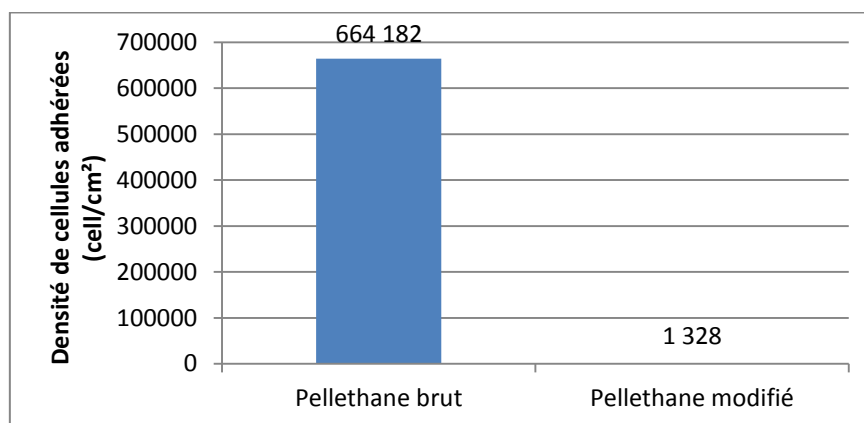


Figure 105. Adhésion de cellules MDCK sur les surfaces de Pellethane®

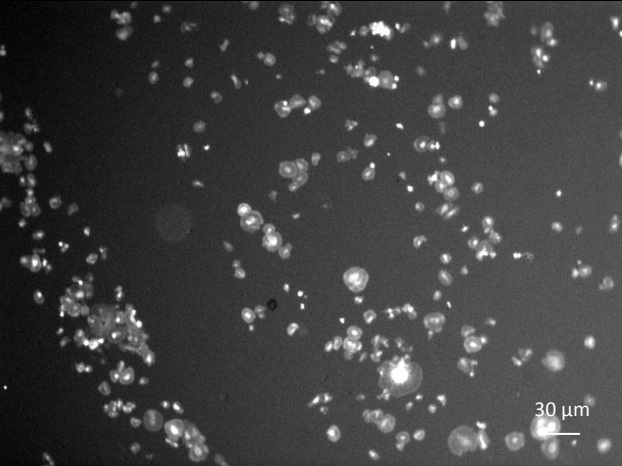
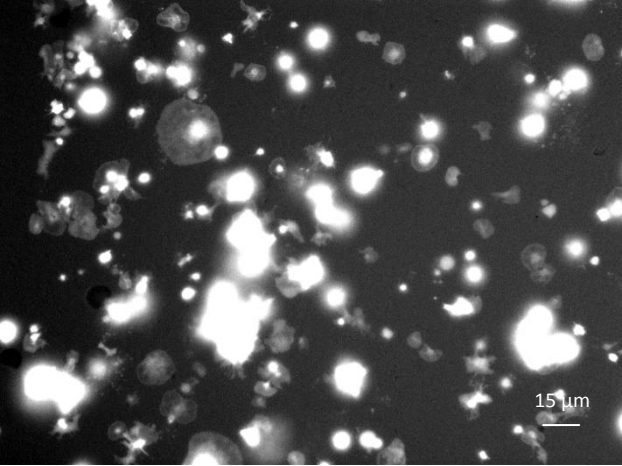
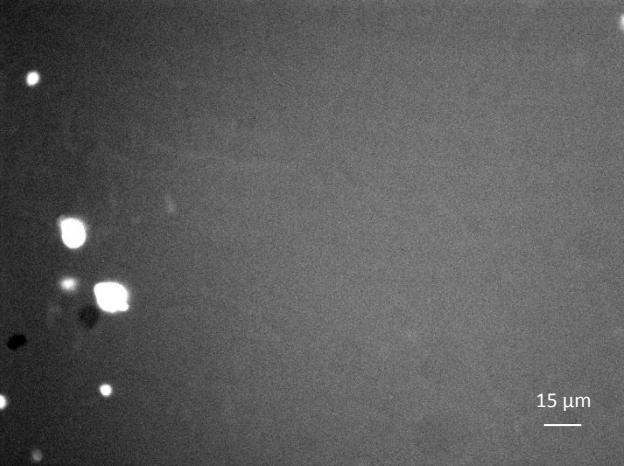
L'adhésion de cellules est divisée par 500 environ (Figure 105). De plus, les cellules adhérentes sur les surfaces modifiées sont de forme ronde et faiblement adhérentes, contrairement à celles sur les surfaces non modifiées. Ces résultats sont comparables à ceux obtenus sur une surface de Pellethane® modifié avec du PEG2000 par réaction allophanate (voir annexe 2), sur laquelle très peu de cellules adhèrent.

c. Adhésion de plaquettes sanguines

Les résultats précédents montrent que les surfaces modifiées dans les conditions PEG+NaH 15 minutes à 60°C ont des propriétés qui permettent d'imaginer une meilleure hémocompatibilité par rapport à des surfaces non modifiées. Afin de confirmer cette hypothèse, un test d'adhésion de plaquettes sanguines a été réalisé à partir de sang humain suivant un protocole largement utilisé dans la littérature pour évaluer l'hémocompatibilité des surfaces de biomatériaux.²⁵¹ Les plaquettes sanguines sont les premières cellules à adhérer aux surfaces étrangères et sont à l'origine de la coagulation du sang.

L'adhésion de plaquettes sanguines est un test permettant d'évaluer la réaction du sang au contact de la surface. Les surfaces les plus thrombogéniques montrent une forte adhésion de plaquettes qui sont activées à la surface, s'étalant et formant des protrusions visibles au microscope optique et au microscope électronique à balayage.³⁷³

Brièvement, un plasma riche en plaquettes est extrait du sang humain par centrifugation. Les surfaces étudiées sont immergées dans ce plasma riche en plaquettes pendant 90 min, puis elles sont rincées dans un milieu salin avant d'être observées au microscope à épifluorescence après un marquage à la calcéine AM. Comme pour les cellules MDCK, il est possible d'effectuer un décompte des plaquettes adhérentes. De plus, leur conformation (ronde ou étalée) permet d'évaluer leur affinité vis-à-vis des surfaces. La conformation des plaquettes peut être observée par la suite en observant les surfaces par microscopie électronique à balayage (MEB) qui permet un plus fort grossissement (Figure 106).

	Pellethane® non modifié	Pellethane® modifié
X20		
X40		

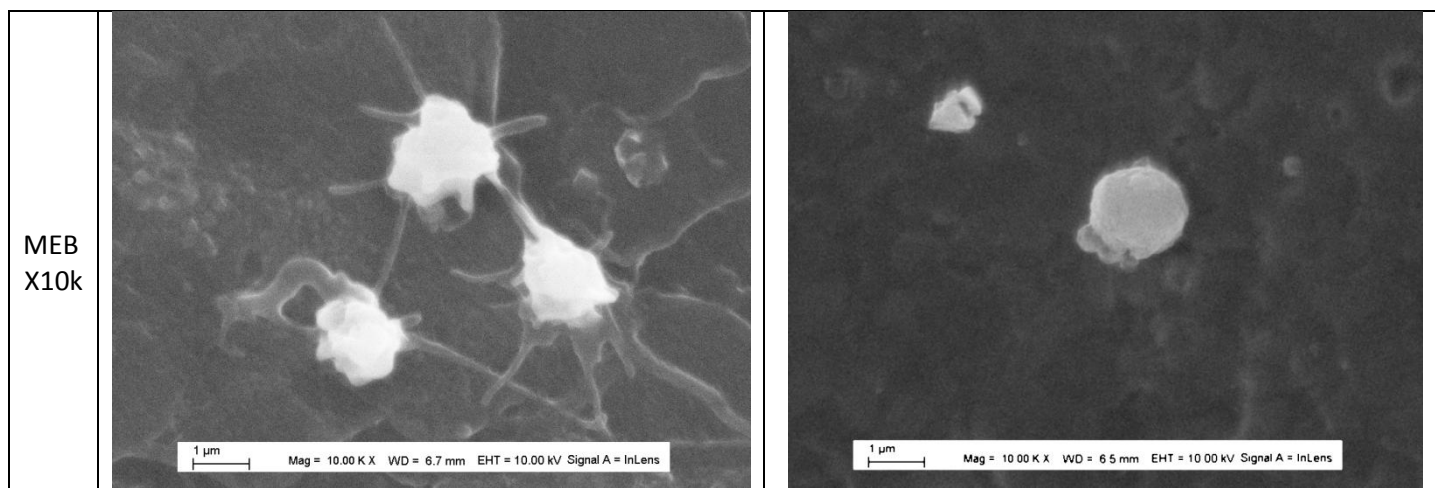


Figure 106. Adhésion de plaquettes sur les surfaces de Pellethane® modifié et non modifié

On observe au microscope optique que les plaquettes adhérentes sur le Pellethane® non modifié ont une surface de contact importante et de nombreuses protrusions, tandis que les plaquettes sur les surfaces modifiées sont de forme ronde et non étalées. Cet aspect est vérifié en microscopie électronique à balayage. La densité de plaquettes adhérentes est quantifiée par observation au microscope optique (Figure 107).

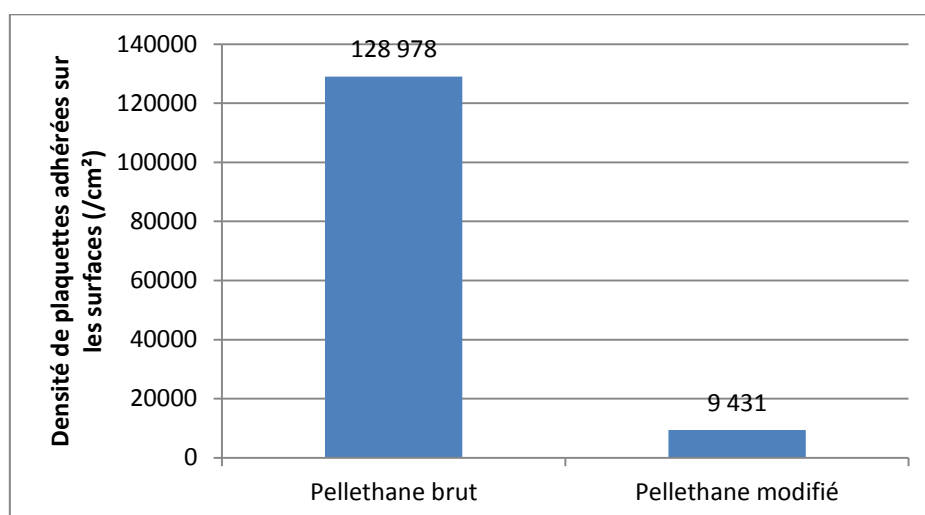


Figure 107. Comptage de la densité de plaquettes adhérentes sur les surfaces

La densité de plaquettes adhérentes sur la surface témoin, de l'ordre de 130 000/cm² est cohérente avec les densités reportées dans la littérature.¹⁷⁷ La densité de plaquettes est divisée par 13 sur la surface modifiée par rapport à une surface non modifiée. Ces chiffres sont en accord avec la littérature pour les surfaces de Pellethane® modifiées avec du PEG. Par exemple Brinkman *et al.* ont reporté une diminution de l'adhésion de plaquettes par un facteur 5 après greffage d'un polymère d'acrylate de PEG400.³⁷⁴ Lee *et al.* ont reporté une diminution de l'adhésion de plaquettes par des facteurs allant de 2 à 5 en ajoutant des additifs triblocks PEG-PPO-PEG dans la matrice du polyuréthane.²⁵¹

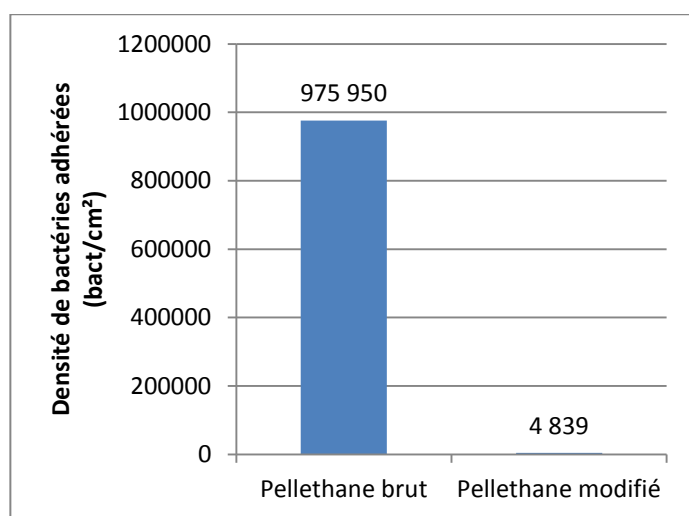
d. Adhésion de bactéries

Les tests d'adhésion de bactéries permettent d'évaluer le risque de contamination bactérienne entraînant les infections. Différentes souches de bactéries sont utilisées pour ces tests, en général une souche Gram positif (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*) et une souche gram négatif (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*).

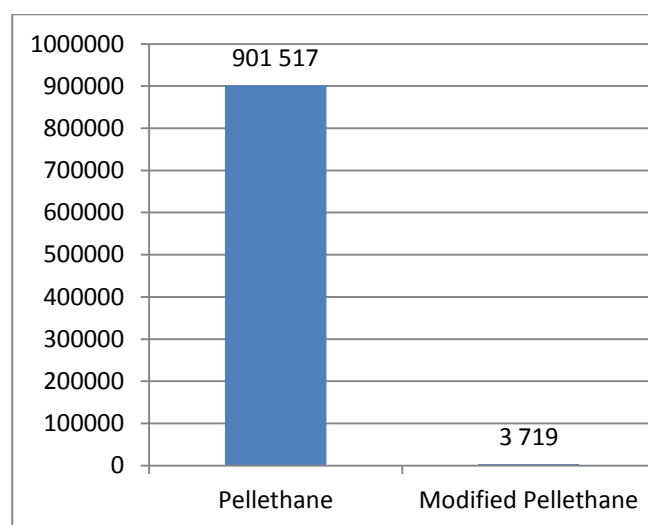
L'adhésion de bactéries est observée et quantifiée par une méthode directe d'observation au microscope. On utilise comme souche bactérienne des bactéries *Escherichia coli* MG1655 modifiées génétiquement pour exprimer de la GFP, une protéine fluorescente. Même si *E. coli* n'est pas la bactérie la plus commune dans le cas d'infections nosocomiales, c'est un bon modèle pour estimer les propriétés des surfaces. En effet, le phénomène de répulsion stérique qui empêche l'adhésion de bactéries est commun à toutes les souches bactériennes.

Brièvement, les surfaces modifiées sont lavées à l'éthanol et au PBS, puis elles sont immergées dans un milieu de culture contenant des bactéries en phase stationnaire à 10^8 bact/mL pendant 2h à 37°C. Les surfaces sont ensuite rincées dans une solution saline afin de laver les bactéries non adhérentes. Les bactéries fluorescentes sont ensuite observées par microscopie à épifluorescence. Le décompte des bactéries adhérentes permet d'obtenir une mesure directe et précise de l'adhésion bactérienne sur les surfaces. Une surface de Pellethane® non modifiée est utilisée comme témoin positif. Sur cette surface, la densité de bactéries adhérentes dans les conditions du test est autour de $1,10^6$ bact/cm². Lorsque la souche bactérienne utilisée n'est pas fluorescente, une coloration au SYTO9 (marqueur des acides nucléiques) permet d'observer les bactéries adhérentes de la même manière.

Nous avons évalué l'adhésion de deux souches de bactéries : bactéries gram négatif (*E. coli* MG1655 GFP) et gram positif (*S. aureus* Xen 36).



Adhésion de bactéries *E. coli* MG1655 GFP



Adhésion de bactéries *S. aureus* Xen 36

Figure 108. Adhésion de bactéries sur les surfaces

L'adhésion de bactéries est divisée par environ 200 sur la surface modifiée par rapport à une surface de Pellethane® non modifiée, et ce pour les deux souches de bactéries testées.

On atteint ici un taux de réduction de l'adhésion de bactéries du même ordre que reporté avec d'autres méthodes de modification de surface.³⁷⁵ L'adhésion de bactéries sur nos surfaces modifiées est largement inférieure à celle reportée sur des surfaces modifiées avec du PEG3400 greffé par réaction allophanate. L'adhésion de bactéries sur ces surfaces est divisée par 20 par rapport à une surface non modifiée.³⁷⁶

La modification de surface par transcarbamylation permet de réduire fortement l'adhésion de protéines, cellules, plaquettes et bactéries. Les propriétés de ces surfaces modifiées seront comparées par la suite avec d'autres stratégies décrites dans la littérature (Chapitre 5).

4.1.3 Comparaison avec des conditions non réactives

Afin de prouver que les propriétés antiadhésives des surfaces modifiées ne sont pas dues à un autre phénomène chimique que le greffage du PEG (adsorption, pénétration, dégradation par la base, solvatation...), différentes surfaces témoins ont été préparées, puis ces surfaces ont été testées *in vitro* et comparées avec la surface modifiée par transcarbamylation (surface 1). Nous avons choisi de préparer 4 surfaces témoins :

- Une surface modifiée sans base pour tester l'impact du PEG seul sur la surface (surface 2)
- Une surface modifiée sans PEG pour tester l'impact de NaH seul sur la surface (surface 3)
- Une surface modifiée à 20°C, température à laquelle la transcarbamylation n'a pas lieu, comme nous l'avons prouvé lors de l'étude de cette réaction sur les molécules modèles (surface 4)
- Une surface modifiée avec du PEG diméthyl ether, qui ne doit pas réagir puisqu'il ne comporte pas de fonctions hydroxyle réactives (surface 5)

Tableau 26. Conditions de modification de surface testées

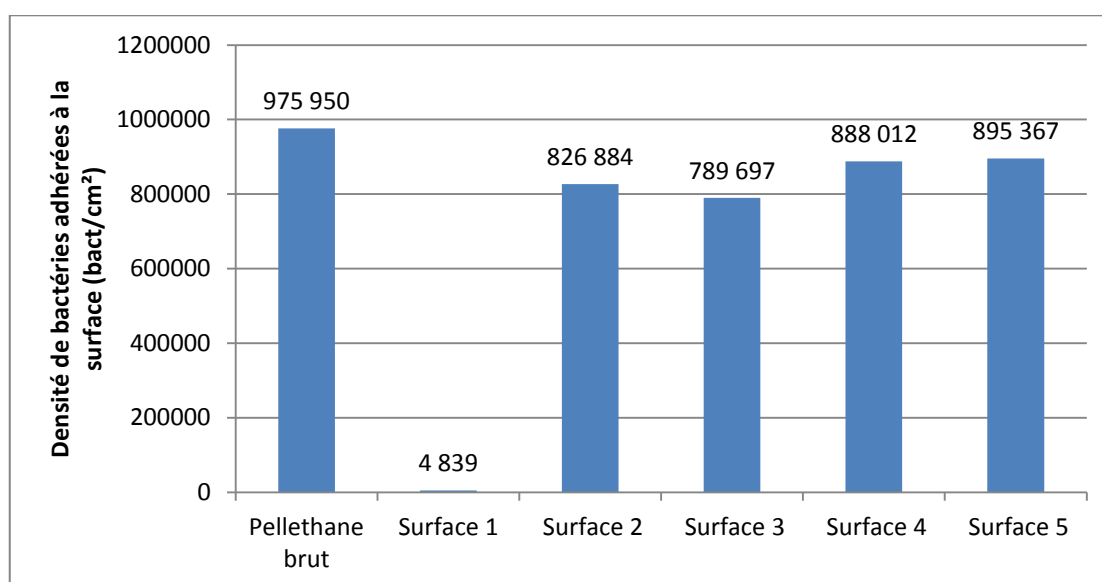
Surface	[PEG] (mg/mL)	[NaH] (mg/mL)	Solvant	Durée	T (°C)
1	50	0.6	ACN	15 min	60°C
2	50	/	ACN	15 min	60°C
3	/	0.6	ACN	15 min	60°C
4	50	0.6	ACN	15 min	20°C
5	50 (PEGdimethyl)	0.6	ACN	2h	60°C

Dans ces conditions, on s'attend à ce que seule la surface 1 soit modifiée (conditions où la réaction de transcarbamylation peut effectivement avoir lieu). Après modification des surfaces, on mesure leur angle de contact et leurs propriétés antiadhésives vis-à-vis des bactéries.

Tableau 27. Angles de contact mesurés

Surface	Angle à l'avancée (°)	Angle au retrait (°)
Pellethane® brut	98	70
1	60	5
2	95	40
3	62	20
4	92	42
5	93	40

La surface modifiée avec PEG+NaH à 60°C (surface 1) est fortement hydrophile, l'angle de contact est réduit à l'avancée et au retrait par rapport à un Pellethane® non modifié. Les angles de contact mesurés sur les surfaces témoins montrent que les surfaces restent hydrophobes. Seule l'utilisation de NaH sans PEG entraîne une faible modification de l'angle de contact des surfaces. Ces conditions non réactives ne modifient donc pas la surface. Ces résultats sont confirmés par la suite en réalisant un test d'adhésion de bactéries sur les surfaces modifiées.

Figure 109. Adhésion de *E.coli* MG1655 GFP sur les surfaces de Pellethane®

On observe que seule la surface modifiée avec PEG2000+NaH à 60°C (surface 1) diminue fortement l'adhésion de bactéries.

- Sans NaH (surface 2), on n'a pas de modification, ce qui montre que l'effet observé n'est pas dû à l'adsorption de PEG sur la surface ou à son insertion dans la matrice.
- Sans PEG (surface 3), il n'y a pas de modification, ce qui montre que l'effet du NaH sur la surface ne peut être à l'origine de la modification.
- Lorsque la réaction est à 20°C, au lieu de 60°C (surface 4), on n'observe pas de modification. Cela est en accord avec les résultats sur les molécules modèles montrant qu'un chauffage du milieu réactionnel est nécessaire pour que la réaction de transcarbamoxylation ait lieu.

- Enfin, l'utilisation d'un PEG2000 diméthylé à la place du PEG2000 (surface 5) n'entraîne pas la formation d'une surface antiadhésive, ce qui montre la nécessité d'avoir un alcool pour que le PEG puisse réagir avec la surface.

L'étude réalisée a permis de valider que la modification de surface est bien due à la réaction de transcarbamylation en surface et non à d'autres phénomènes. Le polyuréthane modifié avec du PEG ne peut avoir de propriétés antiadhésives que si le PEG est immobilisé à la surface. S'il n'est pas immobilisé, il est alors lavé lors du test d'adhésion de bactéries, puisque le PEG est soluble dans le milieu de culture de bactéries à 37°C. Une étude plus approfondie de l'imprégnation du polyuréthane dans des solutions contenant du PEG à différentes concentrations a été réalisée et a montré les mêmes résultats : le PEG non greffé ne permet pas d'empêcher l'adhésion de bactéries sur le polyuréthane (voir annexe 2).

4.1.4 Effet de la base

Nous avons montré que la transcarbamylation pouvait permettre de modifier efficacement des surfaces de Pellethane® en utilisant NaH comme base pour déprotoner le PEG. Ce système est très efficace pour modifier les surfaces, mais on se heurte dans ces conditions à une limitation : la sensibilité potentielle de NaH et de l'alcoolate formé vis-à-vis de traces d'eau. Il serait difficile d'abaisser la concentration de NaH ou de PEG sans avoir une baisse de réactivité. Nous avons donc évalué la possibilité d'utiliser d'autres bases qui seraient moins sensibles à la présence de traces d'eau. L'hydroxyde de potassium (KOH) est une base qui a montré son efficacité pour catalyser la réaction de transcarbamylation à l'échelle moléculaire. Nous avons donc tenté d'utiliser cette réactivité pour modifier des surfaces de Pellethane® en y greffant du PEG.

4.1.4.1 *Test de modification de surface avec KOH*

Avec NaH, le PEG2000 est déprotoné de manière irréversible, ce qui permet de former l'alcoolate de PEG en solution. La réaction entre le PEG et KOH est un équilibre. La concentration de PEG alcoolate réactif est moins forte que lorsque l'on utilise NaH, puisque KOH ne peut pas déprotoner totalement le PEG en solution. De plus, KOH est très peu soluble en solution dans les solvants utilisés pour la modification de surface (acétonitrile et toluène). Il faut donc utiliser une forte concentration de base et des temps de réaction plus longs afin de permettre une modification de surface (Figure 110).

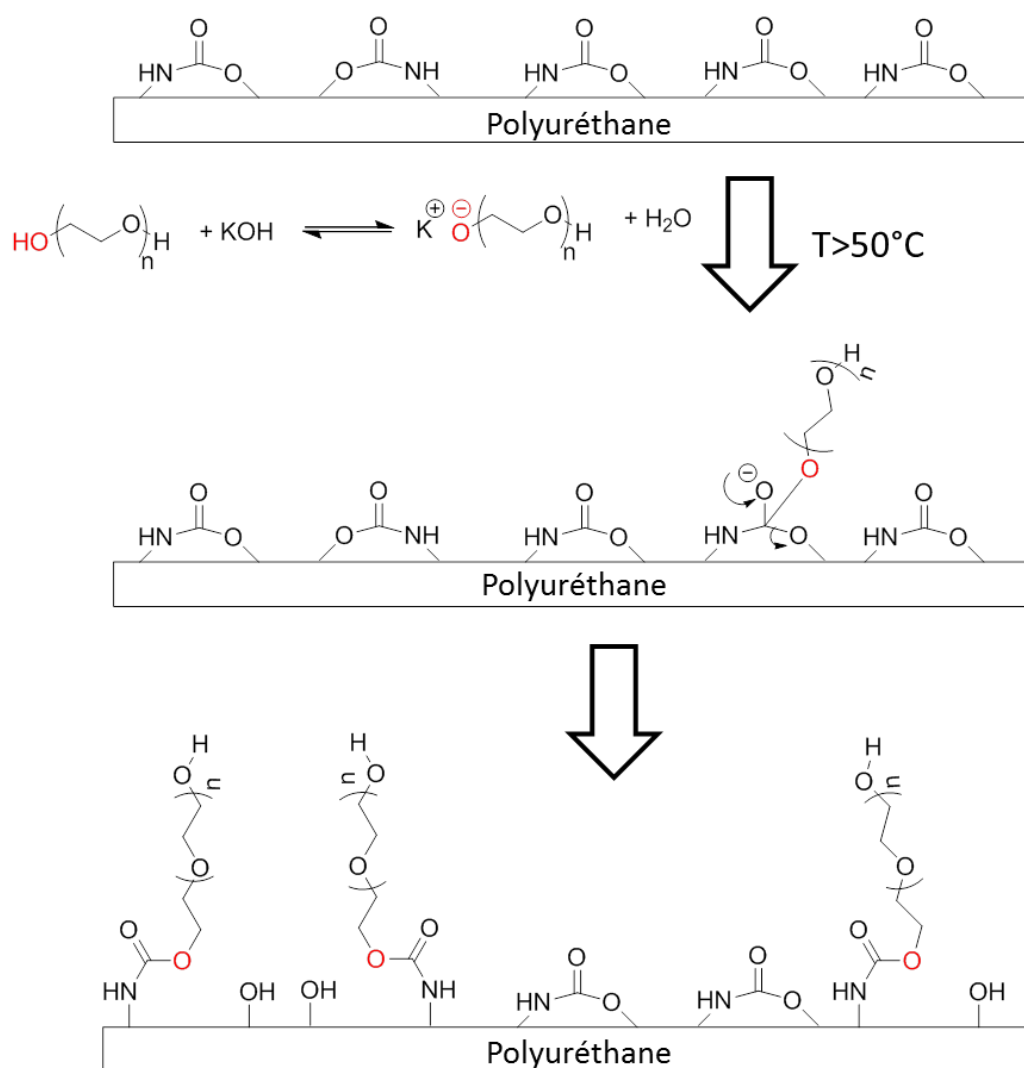


Figure 110. Mécanisme de modification de surface avec PEG + KOH

En raison de la plus faible réactivité théorique de ces conditions de réaction, nous effectuons la modification de surface en 4h (Tableau 28).

Tableau 28. Conditions de modification de surface

[PEG] (mg/mL)	[KOH] (mg/mL)	solvant	durée	T (°C)
2	2,5	ACN	4h	60°C

L'angle de contact sur la surface modifiée a été analysé, montrant que la surface est devenue hydrophile, avec une réduction significative de l'angle de contact par rapport au polyuréthane non modifié.

	Angle à l'avancée	Angle au retrait
Surface modifiée	65°	15°
Pellethane® non modifié	98°	70°

Figure 111. Angles de contact sur les surfaces de Pellethane®

La surface est plus hydrophile, ce qui montre que la modification de surface a bien eu lieu. Nous avons ensuite évalué les propriétés d'adhésion de bactéries sur les surfaces modifiées avec PEG + KOH (Figure 112).

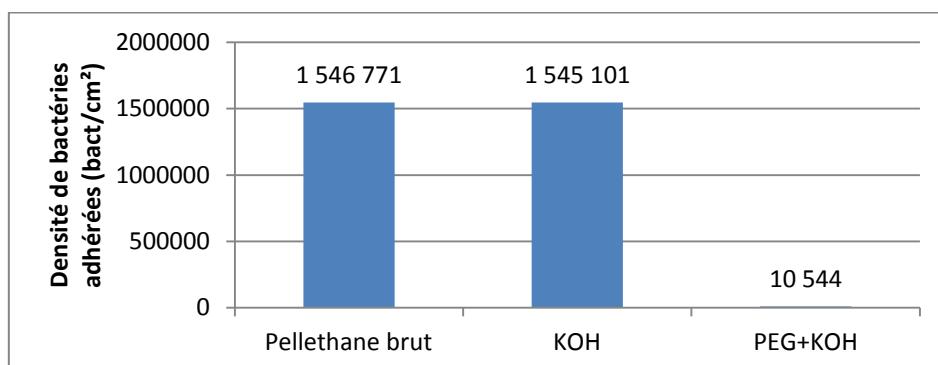


Figure 112. Adhésion de bactéries sur des surfaces de Pellethane® (N484)

La surface de Pellethane® mise en contact avec KOH dans l'acétonitrile sans PEG n'empêche pas l'adhésion de bactéries, contrairement à celle modifiée avec PEG+KOH. Il a été vérifié auparavant que ces conditions de réaction sans base (mais toujours avec le PEG) n'entraînaient pas de modification de la surface. Cela montre que l'effet antiadhésif observé n'est pas dû à l'effet de la base seule, mais bien à la réaction de transcarbamylation entre le PEG et la surface, catalysée par KOH.

Les surfaces modifiées sont antiadhésives vis-à-vis des bactéries, cependant la méthode de modification dégrade fortement les surfaces : les surfaces sont jaunies (Figure 113) et on observe un fort relief au microscope.

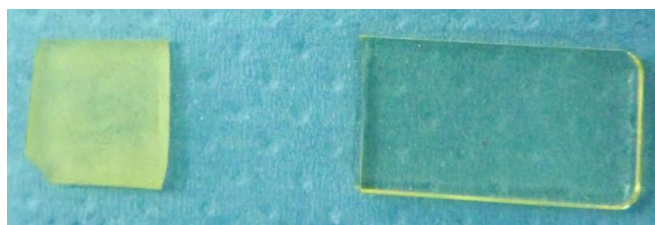


Figure 113. Surface modifiée (gauche) et non modifiée (droite)

L'efficacité de KOH pour catalyser la modification de surface par transcarbamylation étant relativement faible, nécessitant de longs temps de réaction et entraînant une forte dégradation de la surface, nous avons testé une base plus forte qui a montré son efficacité lors de l'étude de réactivité sur les molécules modèles : le *tert*-butylate de potassium (*t*BuOK). C'est une base peu soluble dans l'acétonitrile mais qui y forme une suspension très fine, contrairement à KOH. La réaction entre la surface et le PEG a lieu en milieu hétérogène.

4.1.4.2 Modification de surface avec *t*BuOK

Compte tenu de la faible solubilité de *t*BuOK en solution, on l'ajoute en large excès par rapport au PEG2000. On utilise comme témoin une surface modifiée dans les mêmes conditions mais sans PEG afin de vérifier l'impact de *t*BuOK seul sur la surface.

Tableau 29. Conditions de modification des surfaces avec *t*BuOK

exp.	[PEG] (mg/mL)	[<i>t</i> BuOK] (mg/mL)	solvant	durée	T (°C)
1	2	2,5	ACN	1h	60°C
2	/	2,5	ACN	1h	60°C

Après modification des surfaces on mesure l'angle de contact de l'eau avec celles-ci (Tableau 30).

Tableau 30. Angles de contact mesurés

	Angle à l'avancée	Angle au retrait
Surface modifiée	70°	<5°
Pellethane® non modifié	98°	70°

Les surfaces modifiées sont hydrophiles comme en témoigne la mesure de l'angle de contact avec une goutte d'eau. On compare ensuite l'adhésion de bactéries sur les surfaces modifiées. On utilise comme contrôle une surface de Pellethane® non modifié.

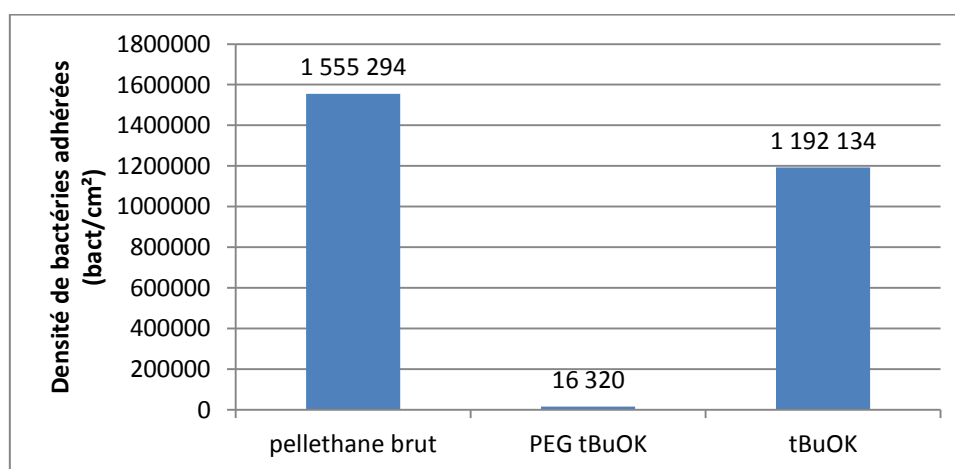


Figure 114. Test d'adhésion de bactéries

La réaction ne modifie la surface que lorsque PEG et *t*BuOK sont présents dans le milieu. Sans PEG, *t*BuOK n'entraîne pas de modification des propriétés de surface. La modification est donc bien liée à la transcarbamylation et non à un autre phénomène. *t*BuOK est donc une base efficace pour la modification de surface de Pellethane®.

Les surfaces modifiées sont jaunies et opaques, comme lorsque l'on utilise KOH. La modification de surface impacte fortement l'aspect des surfaces. Ce jaunissement peut être dû à une certaine part de dégradation à la surface entraînant la formation d'aromatiques conjugués donnant une couleur jaune à la surface.

4.1.4.3 Rugosité des surfaces modifiées

Les surfaces modifiées ont une certaine rugosité observable au microscope. Cette rugosité peut être mesurée par profilométrie mécanique. On calcule alors une valeur de rugosité moyenne appelée Ra. C'est la moyenne de la valeur absolue des écarts en « z » mesurés sur une distance de 1 mm.

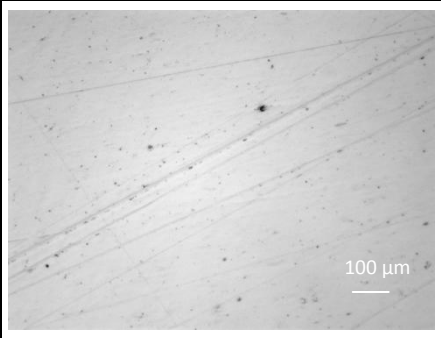
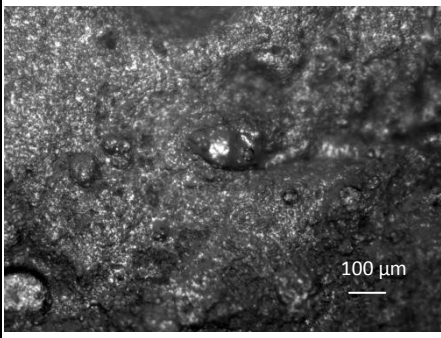
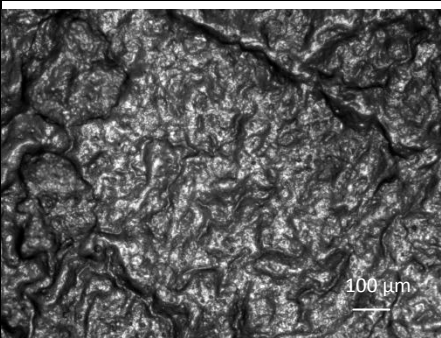
Conditions de modification	Rugosité Ra (μm)	Image microscope (x10)
Pellethane® non modifié	0,4	
Pellethane® modifié PEG2000 NaH dans ACN 15 min 60°C	1,2	
Pellethane® modifié PEG2000 tBuOK dans ACN 30 min 60°C	1,8	

Figure 115. Rugosité et aspect des surfaces modifiées au microscope (x10)

La rugosité des surfaces peut avoir plusieurs implications négatives:

- Inconfort lors de l'insertion du cathéter
- Risque d'accroche de cellules ou bactéries dans les cavités du matériau, même si les tests réalisés sur les surfaces montrent que malgré la rugosité des surfaces, elles limitent fortement l'adsorption de protéines, l'adhésion de cellules et de bactéries.

Une étude plus approfondie sur l'impact réel de la rugosité des surfaces sur l'adsorption de protéines, l'adhésion de cellules et de bactéries reste à réaliser afin d'évaluer à partir de quel niveau de rugosité la surface entraîne une augmentation du risque de thrombose et d'infection.

4.2 Optimisation des conditions de réaction

4.2.1 Changement de solvant

L'un des objectifs principaux de notre stratégie est de modifier uniquement l'extrême surface du matériau, afin de ne pas altérer ses propriétés mécaniques qui sont très importantes dans le cathétérisme. En effet, les cathéters doivent résister à de fortes pressions d'injection, jusqu'à 20 bar, notamment pour l'injection de produits de contraste pour l'imagerie. Différents aspects sont à considérer si l'on souhaite peu modifier les propriétés mécaniques du polyuréthane : choix du solvant, temps de contact et température.

Les molécules de faible masse molaire ont la capacité de migrer dans le polyuréthane. La cinétique de solvation dépend de nombreux paramètres, tels que la proportion de segments durs/segments mous, le degré de réticulation dans le polyuréthane ou encore le diol utilisé et sa structure isomérique.³⁷⁷ Plus la proportion de segments mous (polyether ou autre) est grande, plus le polyuréthane est capable d'absorber un solvant.³⁷⁸ Cette capacité d'absorption est permise par la mobilité des chaînes de segments mous facilitant la diffusion. Un polyuréthane composé uniquement de segments durs a donc une capacité d'absorption de solvant très réduite. La solvation du polyuréthane peut entraîner une baisse de ses propriétés mécaniques, et ce même si le polyuréthane est séché après solvation.

Les solvants organiques ont des effets très différents sur le polyuréthane et peuvent le dissoudre ou le solvater plus ou moins fortement. Ces effets varient en fonction de la température à laquelle ils sont utilisés. Pour modifier la surface sans altérer les propriétés du matériau, il faut donc choisir un solvant qui ne dissolve pas le polyuréthane et qui le solvate le moins possible. Certains tests ont été réalisés précédemment.³⁷⁹ Nous avons souhaité tester la solvation du polyuréthane dans certains solvants en utilisant nos propres conditions réactionnelles. Pour cela, le polyuréthane a été plongé dans ces solvants. La masse des plaquettes a été mesurée avant et après solvation (PU+solvant) et le ratio $m(\text{après})/m(\text{avant})$ a été calculé. Ce ratio permet d'évaluer la capacité du polyuréthane à se solvater et absorber le solvant. Un code couleur a été établi afin de classer les solvants (Figure 116).

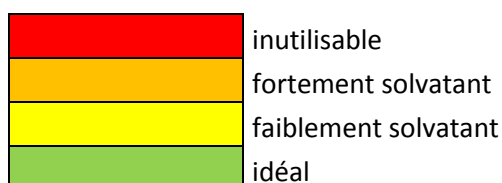


Figure 116. Classement des solvants en fonction de leur pouvoir de solvation du polyuréthane

On teste la solvation du Pellethane® 2363AE80 (polyuréthane aromatique, commercialisé par Lubrizol) et du Carbothane™ PC3595A (polyuréthane aliphatique, commercialisé par Lubrizol).

Type de solvant	Solvant	Augmentation de masse PU aromatique t=1h	Augmentation de masse PU aromatique t=3h	Augmentation de masse PU aliphatique t=3h
Protique polaire	eau	1	1	1
	isopropanol	1,06	1,08	1,05
	éthanol	1,09	1,09	1,06
Aprotique polaire	toluène	1,3	1,6	1,9
	dichlorométhane	4 (déchirures)	6,3 (déchirures)	dissout
	acétone	1,4	1,9	1,6 (mini déchirures)
	acétate d'éthyle	1,4	1,9	1,73
	acétonitrile	1,1	1,17	1,36
	diméthylformamide	1,05	1,1	1,1
	diméthylacetamide	dissout	dissout	dissout
Alcane	hexane	1	1,02	1,01
Ethers	tétrahydrofurane	dissout	dissout	dissout
	1,4 dioxane	dissout	dissout	dissout
	diéthyléther	1,18	1,27	1,12

Figure 117. Solvation des polyuréthanes à 20°C (ratio m(après solvation)/m(avant solvation))

Pour le polyuréthane aromatique, la différence entre de solvation à 1h et à 3h est très faible. La solvation est donc relativement rapide à 20°C. La solvation du polyuréthane aliphatique est similaire, les solvants ont le même effet sur les polyuréthanes aliphatique et aromatique.

De manière générale, on remarque que le polyuréthane, qu'il soit aliphatique ou aromatique, est peu solvato par les solvants protiques (eau et alcools). Les solvants aprotiques polaires (acétone, acétate d'éthyle...) dissolvent le polyuréthane ou le solvatent très fortement. Les solvants apolaires aprotiques (hexane) n'ont presque aucun effet sur le polyuréthane. Enfin, le diméthylformamide solvato peu le polyuréthane, mais il est connu pour le dissoudre à des températures plus élevées (de l'ordre de 50°C). Ces résultats sont majoritairement en accord avec l'étude théorique et pratique réalisée précédemment sur 4 polyuréthanes différents.³⁷⁹

Le toluène est utilisé de manière classique pour la modification de surfaces de polyuréthane dans les articles de la littérature. Cependant, il n'est pas approprié pour des applications industrielles pour plusieurs raisons. Tout d'abord, il solvato très fortement le polyuréthane, ce qui entraîne une baisse significative des propriétés mécaniques du polyuréthane même après séchage. Cette forte solvation du polyuréthane dans le toluène peut entraîner son imprégnation par différentes molécules utilisées pour la modification de surface. De plus, il est classé comme cancérigène, mutagène et reprotoxique (CMR). Cela limite fortement son utilisation pour la modification de surface de dispositifs biomédicaux. Le cyclohexane solvato très peu le polyuréthane, ce qui est une propriété très intéressante en vue de la modification

de l'extrême surface du matériau, cependant il est aussi classé CMR et le PEG n'est pas soluble dans ce solvant à température ambiante. Les solvants protiques (eau, alcool) solvatent peu ou pas le polyuréthane, mais sont incompatibles avec la réaction puisque l'hydruure de sodium peut réagir avec plutôt que de déprotoner le PEG. L'acétonitrile dissout le PEG, solvate faiblement le polyuréthane et n'est pas classé CMR.

Les tests de solvation du polyuréthane ont permis de classer les solvants en fonction de leur impact sur le polyuréthane (solvation ou dissolution). En tenant compte de ces résultats ainsi que de la toxicité des différents solvants, l'acétonitrile semble le solvant le plus approprié pour cette réaction à la surface, mais avec un bon contrôle du temps de réaction et de la température afin d'éviter une solvation trop forte.

4.2.2 Optimisation avec NaH

- Changement de solvant

Dans les premiers tests réalisés, le toluène a été utilisé pour la modification de surfaces de Pellethane®. Suite à l'évaluation des différents solvants pouvant être utilisés pour modifier la surface de Pellethane®, nous avons utilisé l'acétonitrile à la place du toluène.

Tableau 31. Conditions initiales de réaction

[PEG] (mg/mL)	[NaH] (mg/mL)	Solvant	durée	T (°C)
5	0.5	ACN	2h	60

Après lavage et séchage, la surface est analysée par mesure de l'angle de contact.

	Angle à l'avancée	Angle au retrait
Surface modifiée	90	10
Surface non modifiée	98	69

Figure 118. Angles de contact des surfaces de Pellethane® brut et modifié

La surface modifiée est plus hydrophile, comme en témoigne la forte diminution de l'angle de contact au retrait. La goutte d'eau reste partiellement étalée sur la surface, ce qui n'est pas le cas lorsque le polyuréthane n'est pas modifié.

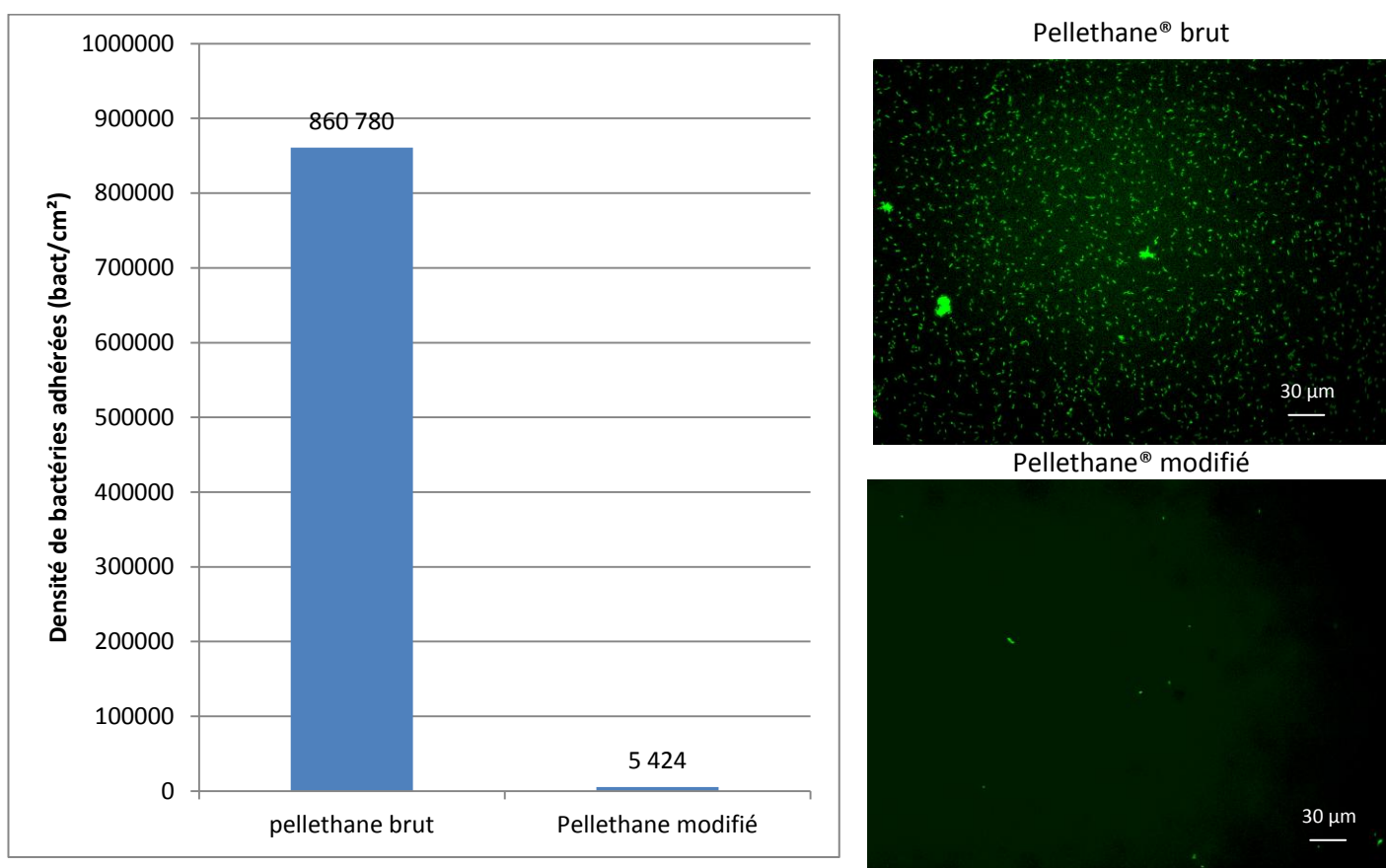


Figure 119. Adhésion de bactéries *E.coli* MG1655 GFP sur les surfaces de Pellethane®

L'adhésion de bactéries adhérees sur le Pellethane® modifié est divisée par 160. La surface modifiée avec PEG2000 et NaH dans l'acétonitrile réduit fortement l'adhésion de bactéries. On peut donc utiliser l'acétonitrile pour cette réaction. Compte tenu de ses avantages de par rapport au toluène, cités précédemment, l'acétonitrile sera utilisé pour le reste des études.

- Réaction sans solvant

Le PEG2000 étant liquide à 60°C, il est possible de l'utiliser comme solvant de la réaction. Cela permet d'éviter l'utilisation de solvants organiques entraînant la solvation de la surface du polyuréthane. Un essai sans solvant nous a permis de montrer la possibilité de modifier les surfaces sans solvant. Le PEG2000 est séché, puis déprotoné à 60°C avec NaH. Puis le Pellethane® est ajouté et le milieu est chauffé à 60°C 1h.

Tableau 32. Angles de contact sur les surfaces modifiées

	Angle à l'avancée	Angle au retrait
Surface modifiée (PEG + NaH)	85°	10°
Surface témoin (PEG seul)	92°	56°
Pellethane® non modifié	98°	70°

La surface modifiée dans le PEG liquide avec NaH est devenue hydrophile tandis que la surface témoin reste hydrophobe. C'est donc bien le PEG alcoolate qui entraîne la

modification de surface. On a évalué ensuite l'adhésion de bactéries afin de vérifier si la surface modifiée permet de limiter l'adhésion de bactéries (Figure 120).

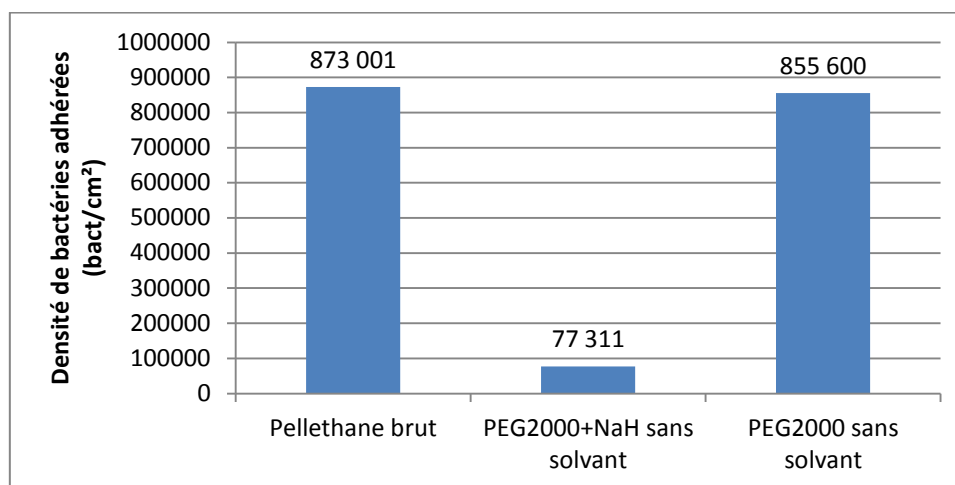


Figure 120. Adhésion de bactéries *E. coli* MG1655 GFP

La surface modifiée dans le PEG liquide a une densité de bactéries adhérentes environs 10 fois inférieure à la surface témoin. La modification de surface sans solvant rend donc la surface antiadhésive vis-à-vis des bactéries. La surface est cependant beaucoup moins antiadhésive que lorsque la modification a lieu dans un solvant organique. La viscosité du milieu peut expliquer une cinétique plus lente et une plus faible réactivité. De plus, les conditions réactionnelles n'ont pas été optimisées pour cette réaction. Il est donc possible de modifier la surface du Pellethane® avec du PEG sans utiliser de solvant, cependant, dans l'objectif de modifier l'intérieur d'un tube fin, la viscosité du mélange PEG2000+NaH est un facteur fortement limitant. La réaction en solution dans un solvant est plus simple à mettre en œuvre pour ce type d'applications.

- Impact de la température sur la modification de surface

Lors de l'étude de la réaction de transcarbamoxylation en solution, nous avons observé que la température avait un fort impact sur la vitesse de réaction. L'effet de la température sur la modification de surface de polyuréthane a donc été testé afin de vérifier si ces résultats en solution se retrouvent sur les surfaces. Les surfaces de Pellethane® ont été modifiées avec PEG2000 et NaH dans l'acétonitrile à différentes températures.

Tableau 33. Conditions de la réaction de modification de surface

[PEG] (mg/mL)	[NaH] (mg/mL)	Solvant	durée	T (°C)
50	0.5	ACN	15 min	variable

Après lavage et séchage des surfaces, l'adhésion de bactéries *E. coli* MG1655 GFP sur celles-ci a été étudiée (Figure 121).

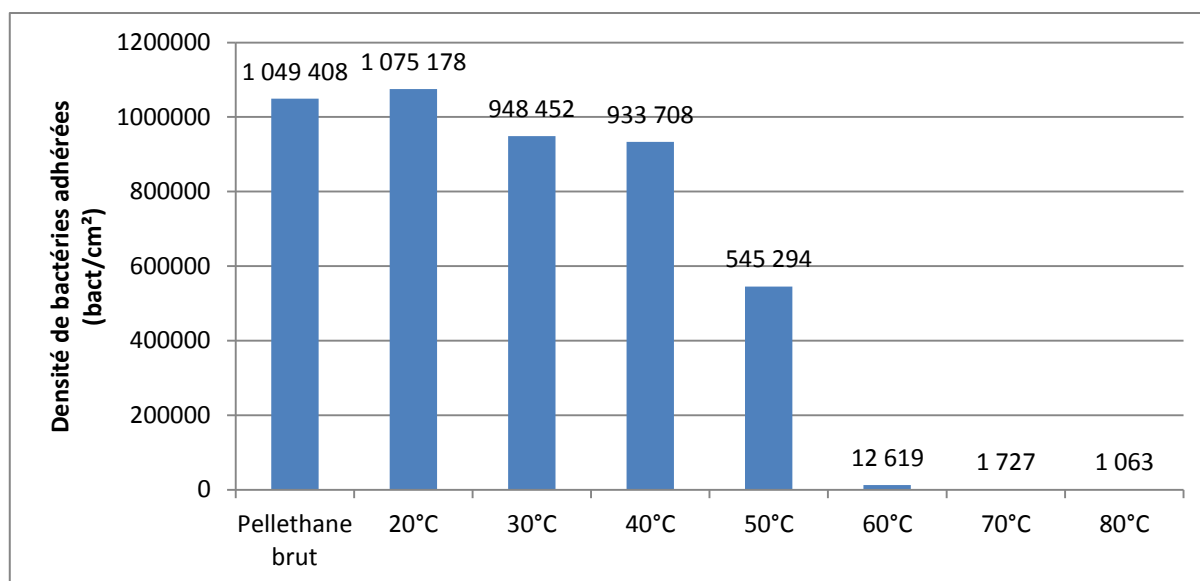


Figure 121. Adhésion de bactéries *E. coli* MG1655 GFP sur les surfaces modifiées

La tendance observée précédemment est confirmée : dans ces conditions une température de minimum 50°C est nécessaire pour modifier la surface. Utiliser des températures supérieures à 60°C permet d'avoir des surfaces ayant des propriétés limitant fortement l'adhésion de bactéries.

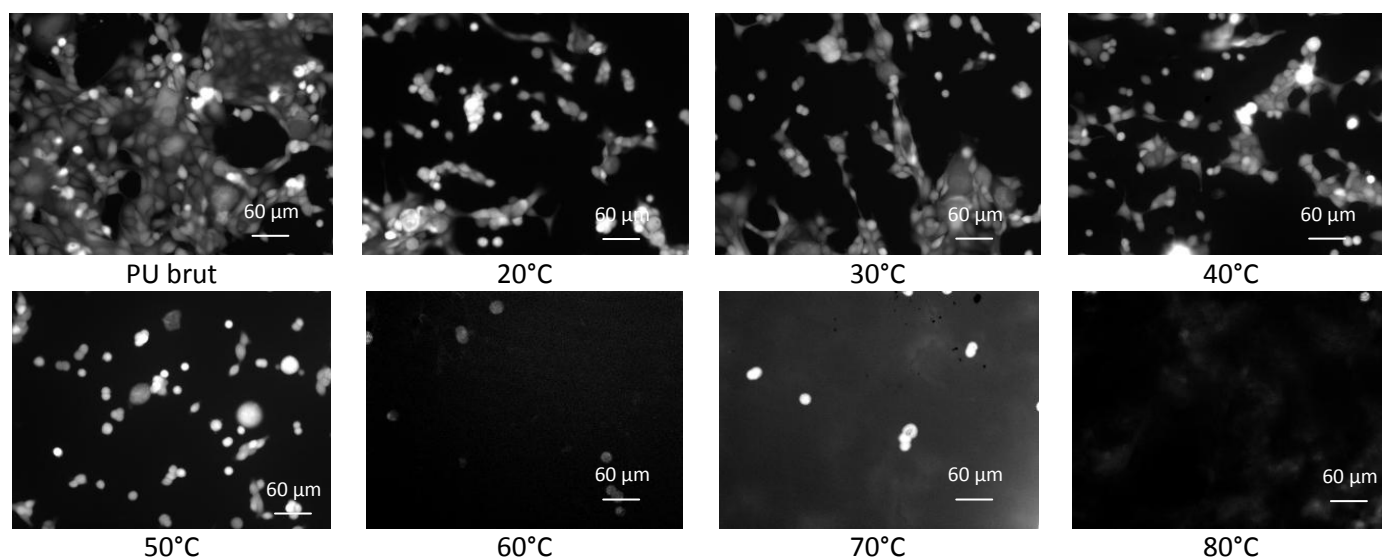


Figure 122. Adhésion de cellules MDCK sur les surfaces de Pellethane® modifiées (incubation 72h)

Les résultats en adhésion cellulaire sont semblables à ceux obtenus en adhésion de bactéries : les surfaces modifiées à 60°C et plus permettent de diminuer fortement l'adhésion de cellules, contrairement à celles qui ont été modifiées à des températures inférieures qui présentent une grande quantité de cellules adhérentes, du même ordre que sur la surface de Pellethane® non modifié.

Une température de 60°C minimum est nécessaire pour la modification de surface. Des températures plus élevées permettent de garantir une modification encore plus efficace, mais en risquant d'altérer plus fortement les propriétés du Pellethane® (avec la solvation).

- Cinétique de la réaction de transcarbamoxylation à la surface

Diminuer le temps de réaction peut permettre d'éviter une dégradation et une solvation trop importantes de la surface. Nous avons fait varier le temps de réaction afin d'en étudier l'impact sur la modification de surface.

Tableau 34. Conditions de modification de surface

[PEG] (mg/mL)	[NaH] (mg/mL)	Solvant	durée	T (°C)
50	0.5	ACN	variable	60°C

Après modification, l'adhésion de bactéries sur les surfaces modifiées est évaluée (Figure 123).

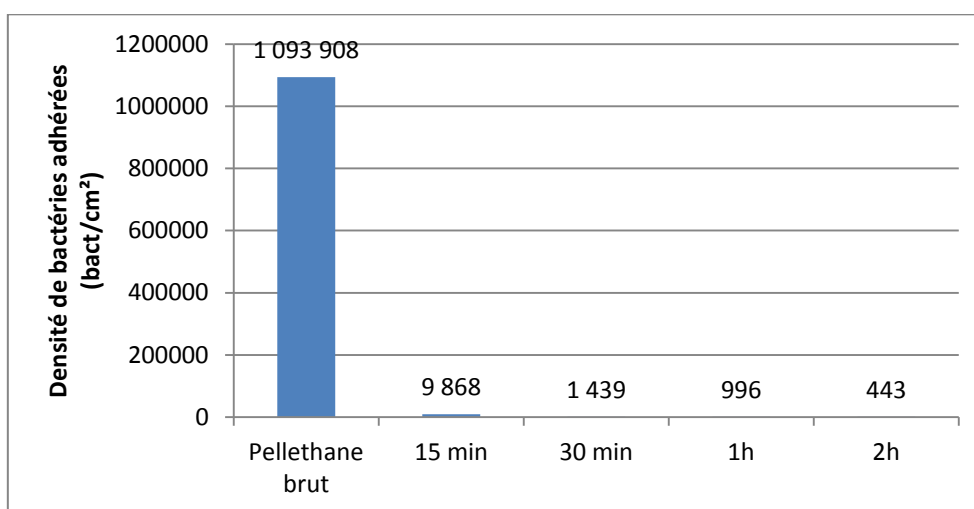


Figure 123. Adhésion de bactéries *E.coli* MG1655 GFP en fonction de la durée de modification des surfaces de Pellethane®

Les surfaces modifiées sont fortement antiadhésives quelle que soit la durée de la réaction. Même avec un temps de réaction de 15 min, l'adhésion de bactéries sur les surfaces modifiées est divisée par plus de 100. Au-delà de 30 minutes, les différences d'adhésion de bactéries sont très faibles. 15 minutes sont donc suffisantes pour modifier efficacement la surface du Pellethane®.

- Optimisation de la quantité de NaH

Nous avons étudié l'influence de la quantité de NaH sur la réaction de modification de surface. Dans un premier temps, le NaH était ajouté en large excès (10 équivalents par rapport au PEG). Cependant, dans l'objectif de contrôler la réaction et de la limiter à l'extrême surface du matériau, une baisse des quantités de PEG alcoolate est nécessaire. Nous avons divisé par 10 et par 100 cette quantité et avons vérifié si les surfaces modifiées étaient toujours antiadhésives.

En utilisant 1 équivalent de NaH par molécule de PEG2000 au lieu de 10 équivalents, avec une concentration de PEG de 50 mg/mL, la concentration de PEG alcoolate formé (0,025

mmol/mL) est toujours en large excès par rapport à la quantité d'uréthanes présents à la surface. La quantité d'uréthanes à la surface du Pellethane®2363AE80 a été calculée par Yuan *et al.* et évaluée à $5,4 \cdot 10^{-9}$ mmol/cm².³⁸⁰ L'adhésion de bactéries a ensuite été évaluée sur cette surface (Figure 124).

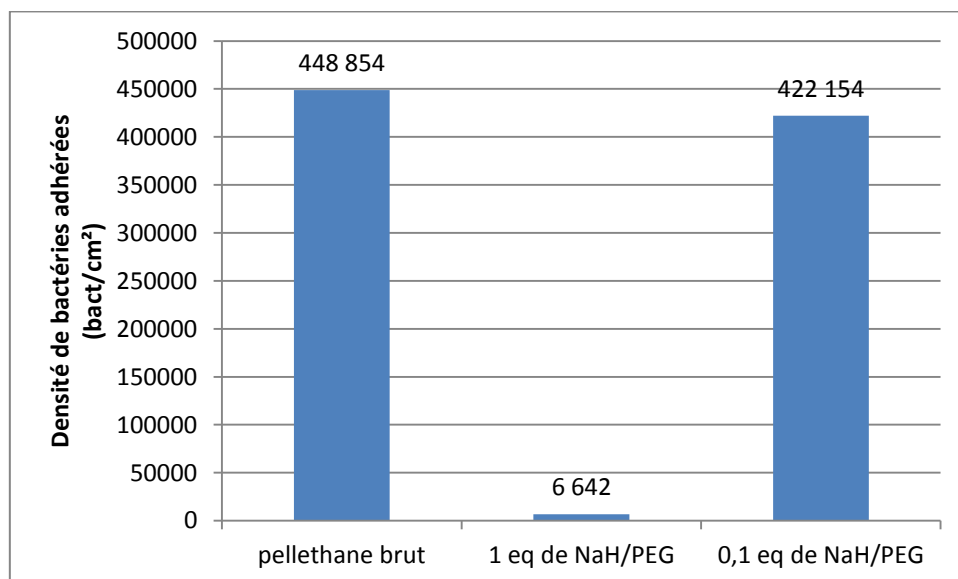


Figure 124. Adhésion de bactéries *E. coli* en fonction de la concentration de NaH ajoutée

En abaissant le nombre d'équivalents de NaH à 1 équivalent par PEG, la surface modifiée est toujours fortement antiadhésive par rapport aux bactéries *E. coli* MG1655. En revanche, on remarque que lorsque l'on utilise 0,1 équivalents, la modification de surface n'est plus efficace. Ceci est probablement dû à la présence de traces d'eau dans le solvant utilisé. En effet, les quantités d'eau résiduelles dans les deux grades d'acétonitrile utilisés au laboratoire (grade HPLC et grade SPS – système de purification de solvant) ont été analysées à l'aide d'un appareil de Karl Fischer (Tableau 35).

Tableau 35. Concentration d'eau présente dans les solvants

Solvant	Densité (20°C)	ppm H ₂ O (mg/kg)	mmol/kg	mmol/L	mmol/20 mL
ACN SPS	0,8	52	2,889	2,271	0,045
ACN HPLC	0,8	76	4,222	3,319	0,066

L'acétonitrile de grade SPS contient des traces d'eau de l'ordre de 50 ppm. Cela correspond à 0,045 mmol pour les 20 mL d'acétonitrile utilisés pour la modification de surface, soit de quoi neutraliser 1,1 mg de NaH. Or, dans nos conditions de réaction, 0,1 équivalents de NaH correspondent à 1,2 mg. La quasi-totalité de la base utilisée est donc neutralisée par les traces d'eau du solvant. La présence d'eau résiduelle dans l'acétonitrile peut donc expliquer l'impossibilité de baisser la concentration de NaH dans la solution de modification de surface.

- Impact de la taille du PEG

Le PEG2000 est très efficace pour donner des surfaces antiadhésives. La taille des chaînes de poly(éthylène glycol) est connue pour influencer sur les propriétés des surfaces sur lesquelles il

est greffé. Nous avons donc vérifié l'influence de la taille des PEGs sur les propriétés de surface.

Les PEGs sont séchés sous vide à 60°C 4h avant utilisation afin d'éliminer les traces d'eau présentes. On utilise des PEG de masses molaires variant de 200 à 10000 g/mol que l'on greffe à la surface par transcarbamoxylation à l'aide de NaH dans l'acétonitrile à 60°C. Après lavage et séchage des surfaces, on teste leurs propriétés antiadhésives vis-à-vis des bactéries *E. coli* MG1655 (Figure 125).

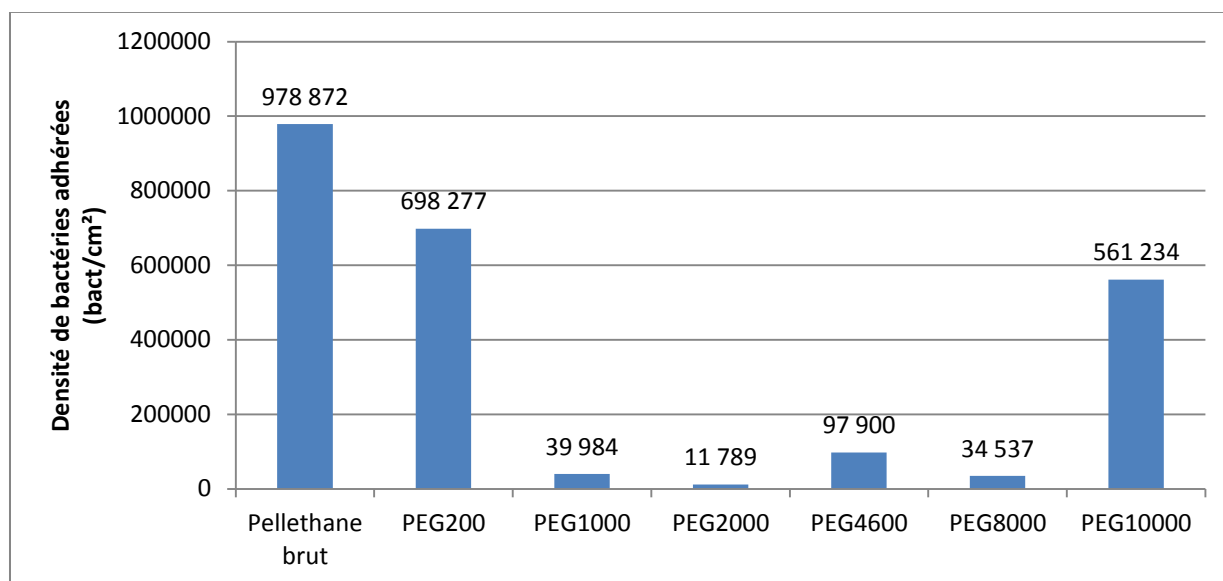


Figure 125. Adhésion de bactéries *E. coli* MG1655 GFP sur des surfaces de Pellethane® modifiées

La surface la plus antiadhésive vis-à-vis des bactéries est celle modifiée avec le PEG2000. On commence à observer des propriétés antiadhésives à partir de 1000 g/mol, ce qui correspond à la littérature. Les PEGs de masses supérieures à 2000 g/mol ne donnent pas des surfaces plus antiadhésives, probablement à cause d'une plus faible réactivité avec la surface due à la taille du polymère. Cette perte de réactivité peut aussi être due à la difficulté de sécher efficacement des PEGs de masses molaires élevées qui sont très visqueux même à températures élevées.

- Conclusion

Les études précédentes ont permis d'affiner les conditions de réaction en changeant de solvant, en abaissant la quantité de base et en faisant varier la température. Selon ces études, il est possible de modifier les surfaces de Pellethane® par transcarbamoxylation en utilisant les conditions de réaction suivantes :

Tableau 36. Conditions de réaction après étude de différents paramètres

[PEG2000] (mg/mL)	[NaH] (mg/mL)	Solvant	Durée	T (°C)
50	0,6	ACN	15 min	60

Il existe bien sur un potentiel d'optimisation des conditions choisies, par exemple en diminuant le temps de réaction ou la concentration de PEG. Une baisse de la quantité de PEG entrainerait la présence d'un excès de NaH par rapport au PEG, ce qui n'est pas souhaité afin d'éviter d'éventuelles réactions secondaires. Les conditions choisies permettent une modification efficace et un certain contrôle de la réaction puisque le NaH est entièrement consommé par réaction avec le PEG avant l'ajout des surfaces.

4.2.3 Optimisation avec KOH

Nous avons montré précédemment la possibilité d'utiliser KOH pour modifier les surfaces de Pellethane® avec du PEG2000 par transcarbamoxylation. De même qu'avec NaH, l'effet de différents paramètres a été étudié en utilisant KOH comme base. Dans un premier temps les conditions réactionnelles ont entraîné une forte dégradation et un fort jaunissement de la surface, dus à un mauvais contrôle de la réaction. Suite à ces études, les conditions de réaction ont été améliorées, ce qui permet d'obtenir des conditions de modification plus douces et entraînant une plus faible modification de l'aspect et de la rugosité finale des surfaces. L'agitation doit être assez importante pour que la suspension de KOH dans l'acétonitrile soit homogène, ce qui permet une modification de surface homogène. Les conditions permettant de modifier les surfaces et de les rendre antiadhésives sont les suivantes :

Tableau 37. Conditions de réaction après étude de différents paramètres

[PEG2000] (mg/mL)	[KOH] (mg/mL)	Solvant	durée	T (°C)
20	2,5	ACN	2h	60°C

La dégradation de l'aspect des surfaces (jaunissement+rugosité) est probablement due à la longue durée de réaction nécessaire (2h) qui favorise la pénétration de KOH solide dans le polyuréthane, ce qui peut entraîner des coupures de chaînes. Nous avons donc cherché une base inorganique plus forte qui soit potentiellement plus soluble dans l'acétonitrile.

4.2.4 Optimisation avec *t*BuOK

Nous avons montré la possibilité de modifier les surfaces par transcarbamoxylation en utilisant du PEG2000. Comme avec NaH et KOH, nous avons étudié l'influence de certains paramètres sur la réaction de modification de surface afin d'identifier des conditions les plus douces possibles permettant de ne modifier que l'extrême surface du matériau afin de ne pas en modifier les propriétés mécaniques.

- Effet de la température

Dans l'étude de la transcarbamoxylation sur les molécules modèles, nous avons noté un fort impact de la température sur le rendement de la réaction. Nous avons confirmé l'impact de la température sur la modification de surface par transcarbamoxylation lorsque NaH et KOH

ont été utilisées. Nous avons vérifié que l'impact de la température sur la réaction est aussi notable lorsque la base utilisée est *t*BuOK, dans les conditions décrites dans le Tableau 38.

Tableau 38. Conditions de modification de surface

[PEG] (mg/mL)	[<i>t</i> BuOK] (mg/mL)	solvant	durée	T (°C)
0.5	2.5	ACN	2h	variable

On utilise l'adhésion de bactéries *E. coli* MG1655 GFP pour comparer l'impact de la modification de surface.

Tableau 39. Impact de la température sur l'adhésion de bactéries*

Température	Taux de réduction d'adhésion
25°C	1
40°C	20
50°C	336
60°C	520

*taux de réduction de l'adhésion calculé selon la formule détaillée en annexe

On remarque que la température a un fort impact sur la réactivité en surface : à température ambiante, aucune modification des propriétés de la surface n'a lieu. Plus on augmente la température, plus les propriétés antiadhésives des surfaces modifiées vis-à-vis des bactéries augmente. Ces résultats sont similaires à ceux obtenus lorsque la base choisie était NaH. La température optimale de réaction est 60°C car elle permet d'obtenir des surfaces fortement antiadhésives tout en évitant de solvater trop le polyuréthane.

- Concentration de base

La quantité de base utilisée peut avoir un effet sur la modification de surface. Nous avons étudié l'impact de la concentration de *t*BuOK dans le milieu sur la modification de surface et l'adhésion de bactéries dans les conditions de réaction décrites dans le Tableau 40.

Tableau 40. Conditions de modification pour l'étude de la concentration de base

[PEG] (mg/mL)	[<i>t</i> BuOK] (mg/mL)	solvant	durée	T (°C)
2	variable	ACN	2h	60°C

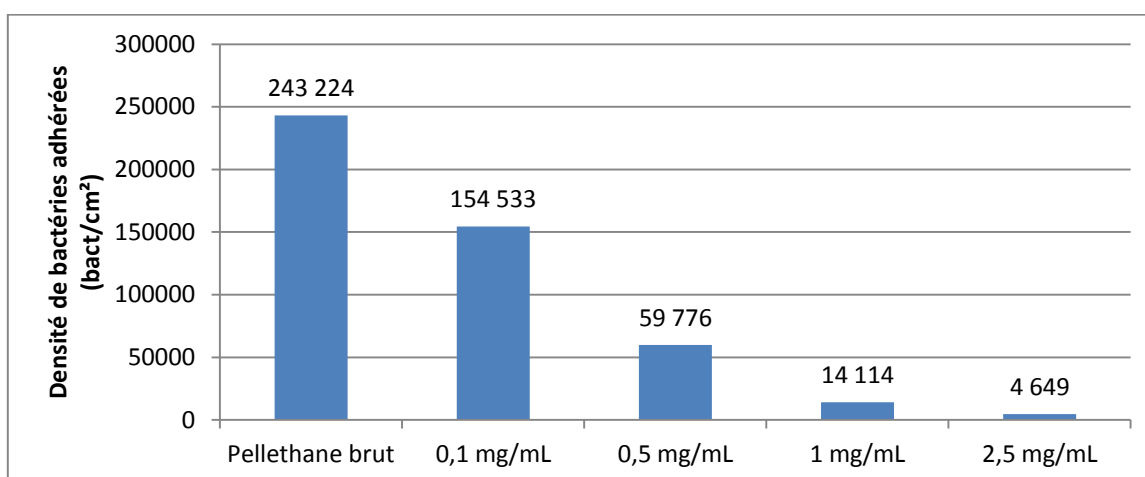


Figure 126. Impact de la concentration de *t*BuOK sur l'aspect antiadhésif des surfaces modifiées

Plus la concentration de base utilisée augmente, plus les surfaces modifiées sont antiadhésives vis-à-vis des bactéries. Cette évolution est probablement liée à la densité de greffage qui augmente avec la concentration de base dans le milieu réactionnel. Une concentration élevée de base (>1 mg/mL) est importante, sinon la réaction ne permet pas de rendre la surface antiadhésive vis-à-vis des bactéries dans les conditions réactionnelles choisies.

- Temps de réaction

Afin d'optimiser le traitement de surface avec *t*BuOK et PEG2000 différents temps de réaction ont été testés, dans l'objectif d'obtenir un greffage maximal de PEG en minimisant le temps de réaction, ce qui permet de limiter la solvation du polyuréthane.

Tableau 41. Conditions de modification de surface pour l'étude de la modification du temps de réaction

[PEG] (mg/mL)	[<i>t</i> BuOK] (mg/mL)	solvant	durée	T (°C)
2	2.5	ACN	variable	60°C

L'adhésion de bactéries sur ces surfaces modifiées a été évaluée afin d'observer quel temps de réaction permet d'avoir une surface diminuant l'adhésion de bactéries.

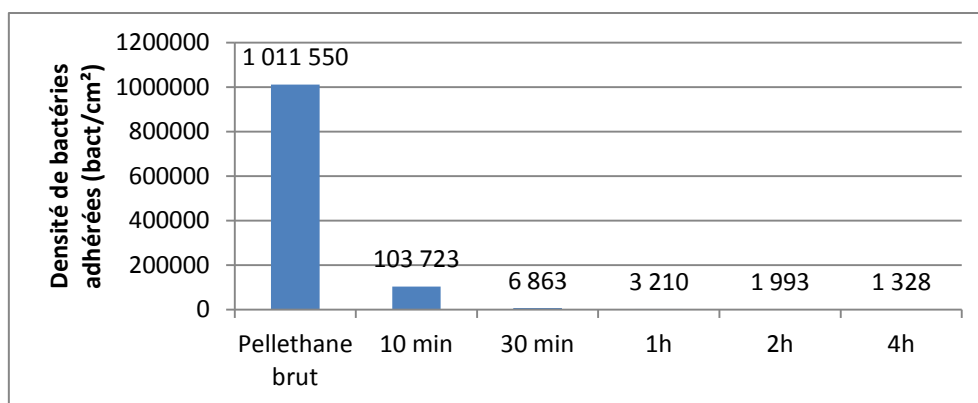


Figure 127. Adhésion de bactéries sur les surfaces modifiées en fonction de la durée du traitement de surface

Dans ces conditions, la réaction est beaucoup plus rapide que lorsque KOH est utilisée, mais plus lente qu'avec NaH. Alors qu'avec KOH comme base 2h de réaction sont nécessaires pour obtenir des surfaces antiadhésives vis-à-vis des bactéries, on observe qu'après 30 minutes, le traitement est déjà très efficace et l'adhésion de bactéries est divisée par 150. Plus la durée de modification augmente, plus les surfaces empêchent l'adhésion de bactéries. De plus, plus le temps de réaction augmente, plus les surfaces modifiées sont rugueuses et jaunies.

- Sensibilité à la présence d'eau dans le solvant

L'étude de l'impact de la présence d'eau dans le milieu sur la réaction est important pour vérifier la possibilité ou non d'utiliser des solvants non anhydres, un mélange binaire, ou même de réaliser la réaction dans l'eau directement, ce qui permettrait de ne pas solvater le polyuréthane et d'avoir une réaction qui aurait lieu uniquement à la surface. Nous avons modifié des surfaces de Pellethane® avec du PEG2000 en présence de *t*BuOK (Tableau 42) et nous avons fait varier la concentration d'eau dans le solvant utilisé pour la réaction (acétonitrile).

Tableau 42. Conditions de modification de surface

[PEG] (mg/mL)	[<i>t</i> BuOK] (mg/mL)	solvant	durée	T (°C)
2	2.5	ACN	2h	60°C

Le tableau suivant montre les résultats des tests d'adhésion de bactéries sur les surfaces en fonction de la quantité d'eau ajoutée à la solution.

Tableau 43. Effet de la quantité d'eau dans l'acétonitrile sur le traitement de surface*

Solvant	Taux de réduction d'adhésion
ACN sec	520
ACN + 0.05% H ₂ O	20
ACN + 0.5% H ₂ O	12
ACN + 2.5% H ₂ O	1

L'ajout d'eau dans le milieu réactionnel diminue l'efficacité de la modification de surface, et ce à partir d'une concentration très faible d'eau. L'utilisation d'un solvant sec permet une modification optimale de la surface.

Dans le cas où l'on utilise 50 mg de *t*BuOK, 0.05% d'eau correspondent à 1,1 équivalents d'eau par rapport au *t*BuOK. Avec 0.5% d'eau on a donc 11 équivalents d'eau par rapport au *t*BuOK. Le fort impact de la concentration d'eau sur la modification de surface peut s'expliquer par une dissolution partielle du *t*BuOK qui devient alors aqueux et perd de son caractère basique.

- Conclusion

Le *tert*-butylate de potassium permet d'obtenir des surfaces fortement qui diminuent l'adhésion de bactéries, à un niveau comparable aux surfaces modifiées avec NaH. De plus il est possible d'utiliser une concentration très faible de PEG sans affecter les propriétés antiadhésives finales de la surface. C'est donc une alternative à NaH pour la modification de surfaces de Pellethane® par transcarbamylation. Son efficacité est par ailleurs largement supérieure à KOH, dans les conditions de réaction optimisées.

4.3 Evolution des propriétés antiadhésives des surfaces modifiées au cours du temps

La stabilité du traitement de surface au cours du temps est un facteur important pour le développement de cathéters intraveineux. On souhaite un revêtement qui garde des propriétés limitant l'adsorption de protéines, l'adhésion de cellules et de bactéries au cours du temps, que ce soit lors de son stockage, ou après son implantation.

4.3.1 Stockage à l'air ou dans le PBS

Afin d'étudier la stabilité du traitement de surface à long terme, nous avons choisi de placer les surfaces modifiées dans deux milieux différents et de suivre l'adhésion de bactéries en fonction du temps. On utilise pour cette étude les surfaces de Pellethane® modifiées avec PEG2000 et NaH 15 minutes à 60°C. Les surfaces sont lavées et séchées avant utilisation. Une surface modifiée est plongée dans le PBS stérile et conservée à 37°C. Une autre surface modifiée est conservée à l'air (milieu hydrophobe) à 37°C. On prélève régulièrement une partie de ces surfaces pour les soumettre aux tests d'adhésion de bactéries *E. coli* MG1655 GFP.

L'adhésion de bactéries sur les surfaces est un bon modèle pour suivre l'évolution des surfaces, puisque leur capacité d'adhésion permet de suivre et d'observer l'évolution des surfaces. Pour comparer les propriétés antiadhésives des surfaces vis-à-vis des bactéries, on calcule le taux de réduction d'adhésion, calculé de la manière suivante :

$$\text{Taux de réduction} = \frac{\text{Densité de bactéries adhérees sur la surface témoin}}{\text{Densité de bactéries adhérees sur la surface modifiée}}$$

Après la modification de surface, l'adhésion de bactéries sur les surfaces modifiées est divisée par 400. On stocke les surfaces, puis on teste l'adhésion de bactéries après 2 mois et après 6 mois de stockage à l'air ou dans le PBS (Tableau 44, Figure 128).

Tableau 44. Evolution des propriétés antiadhésives des surfaces au cours du temps en fonction du stockage

Conditions de stockage	t=0	t=2 mois	t=6 mois
Air	400	10	10
PBS		500	>1000

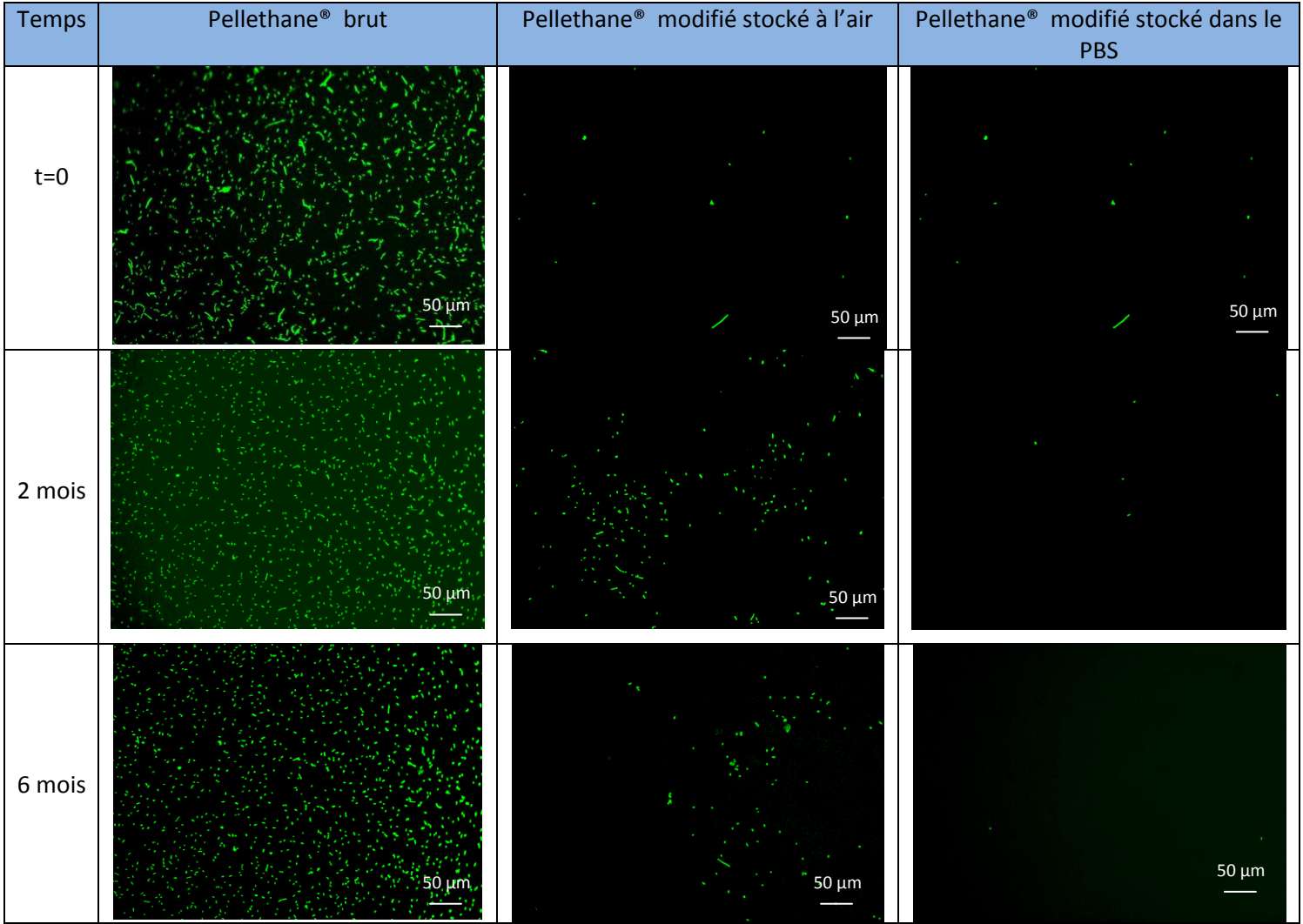


Figure 128. Exemple de bactéries adhérentes après 2 mois sur différentes surfaces

L'observation des bactéries adhérentes sur les surfaces stockées à l'air montre la présence de « motifs » d'adhésion de bactéries, montrant qu'il y a des zones qui restent fortement antiadhésives, tandis que d'autres ont une densité de bactéries adhérentes similaire à un polyuréthane non modifié (Figure 129).

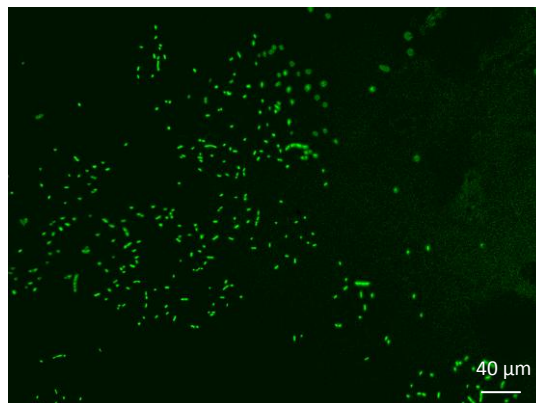


Figure 129. Bactéries adhérentes sur la surface stockée à l'air après 2 mois

La présence de ces « motifs » peut s'expliquer par la migration de certains segments hydrophobes à la surface et l'équilibrage de la surface pour limiter l'énergie interfaciale entre le matériau et l'air, ou bien par la migration à la surface de certains additifs du Pellethane®.

Après 6 mois de stockage, la surface stockée à l'air limite toujours l'adhésion de bactéries, mais moins fortement qu'à $t=0$. La surface stockée dans le PBS est beaucoup plus antiadhésive, puisque l'adhésion de bactéries y est divisée par un facteur 1000, ce qui est supérieur à la surface testée quelques jours après modification. Il semble que le stockage à l'air affecte les propriétés antiadhésives de la surface, mais dans une certaine limite. Le stockage dans le PBS permet aux segments hydrophiles s'équilibrer à la surface de prendre une conformation entraînant une couverture optimale de la surface. Ce stockage dans le PBS montre par ailleurs que le greffage de PEG par transcarbamylation est stable à long terme dans un milieu à pH physiologique.

Afin de confirmer l'évolution des propriétés des surfaces, nous avons suivi l'adsorption de protéines sur les surfaces en fonction des conditions de stockage pendant un mois (Figure 130).

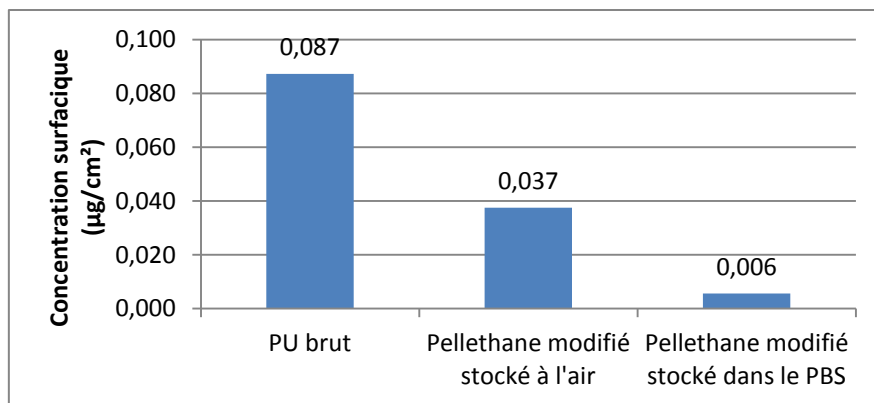


Figure 130. Adsorption d'albumine-FITC sur des surfaces en fonction de leur stockage après 1 mois

Le Pellethane® modifié stocké dans le PBS garde ses propriétés limitant l'adsorption des protéines au cours du temps, tandis que le Pellethane® modifié stocké à l'air est moins antiadhésif vis-à-vis des protéines après 1 mois.

Nous avons vérifié que l'évolution des propriétés des surfaces entraînait aussi une évolution de l'adhésion de cellules sur les surfaces modifiées (Figure 131).

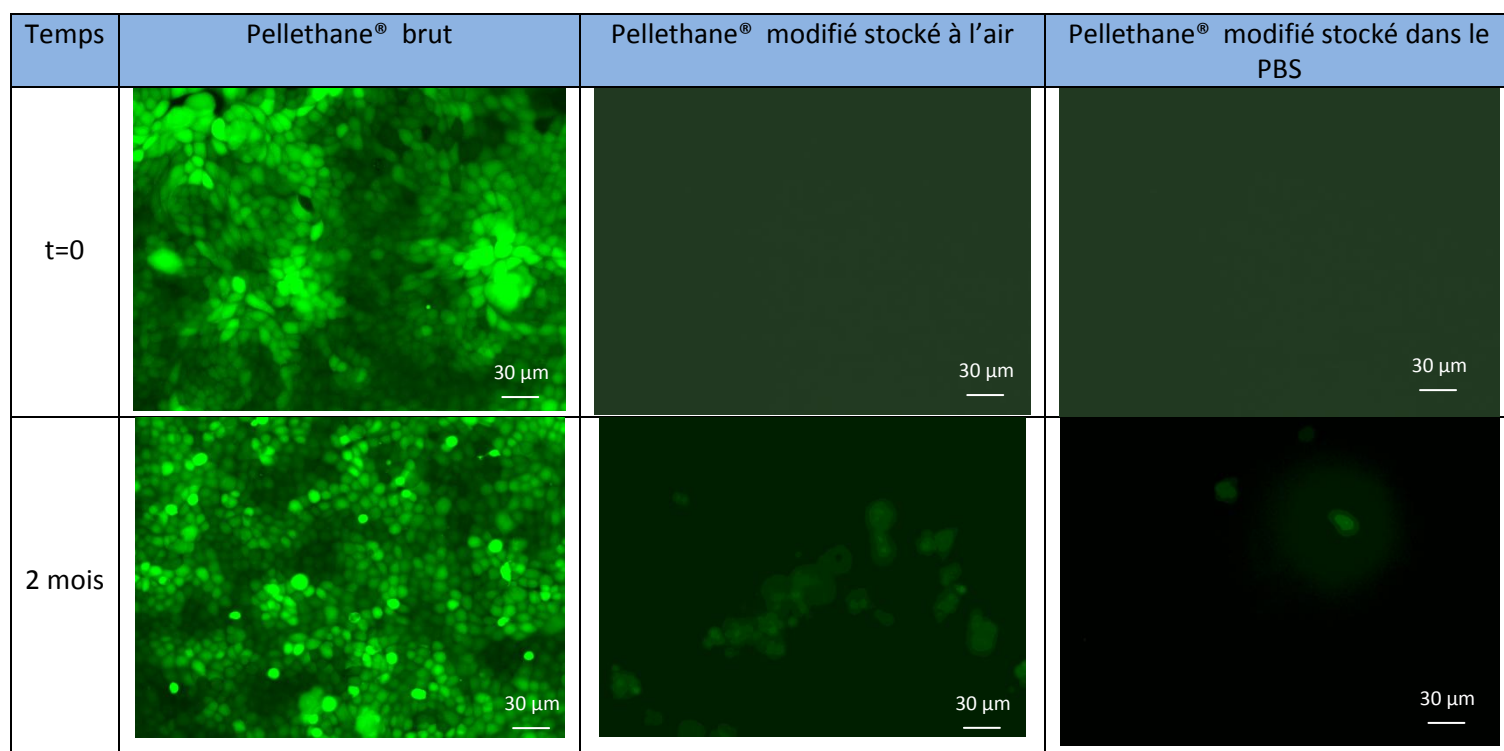


Figure 131. Adhésion de cellules sur les surfaces modifiées en fonction du stockage

La surface modifiée empêche l'adhésion cellulaire, contrairement au Pellethane® non modifié, sur lequel les cellules arrivent à confluence. Après 2 mois, la surface stockée dans le PBS empêche toujours l'adhésion de cellules. Sur la surface stockée à l'air, l'adhésion est plus forte mais les cellules sont rondes et adhèrent très faiblement à la surface, probablement sur des zones de la surface qui ne sont plus antiadhésifs.

- **Rééquilibrage de la surface modifiée lors d'une immersion dans le PBS**

Les surfaces modifiées perdent une partie de leurs propriétés antiadhésives au cours du temps lorsqu'elles sont stockées à l'air. Comme le polyuréthane est connu pour sa mobilité et son adaptation à son environnement, nous avons tenté de visualiser cette mobilité d'une surface modifiée et stockée à l'air 2 mois, ayant perdu en partie ses propriétés antiadhésives. Cette surface a été séparée en plusieurs échantillons qui ont été immergés dans le PBS pendant différentes durées (0 min, 10 min, 2h, 4h, 24h, 4 jours, 7 jours) avant un test d'adhésion de bactéries. Nous avons comparée l'adhésion de bactéries sur ces échantillons à une surface modifiée non immergée dans le PBS avant le test (Figure 132).

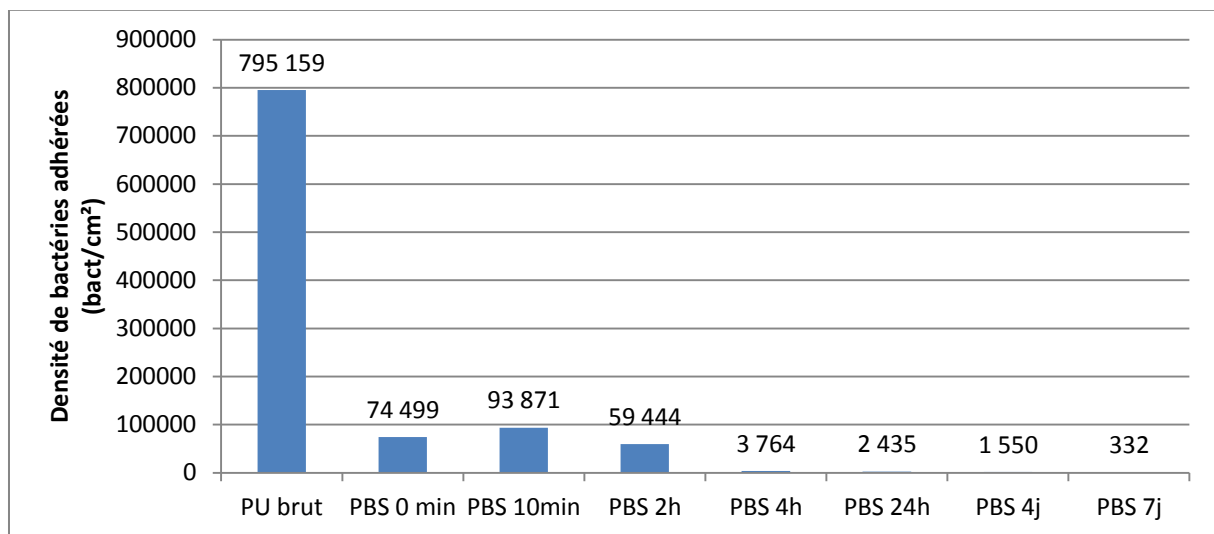


Figure 132. Adhésion de bactéries *E. coli* MG1655 GFP en fonction de la durée d'immersion des surfaces dans le PBS avant le test d'adhésion

Le temps de pré-incubation dans le PBS influe sur les propriétés antiadhésives de la surface. En effet, une surface immergée dans le PBS plus de 4h avant le test d'adhésion de bactéries est fortement antiadhésive, alors que les surfaces équilibrées dans le PBS moins de 2h avant le test d'adhésion sont beaucoup moins antiadhésives. Les bactéries y adhèrent de manière hétérogène.

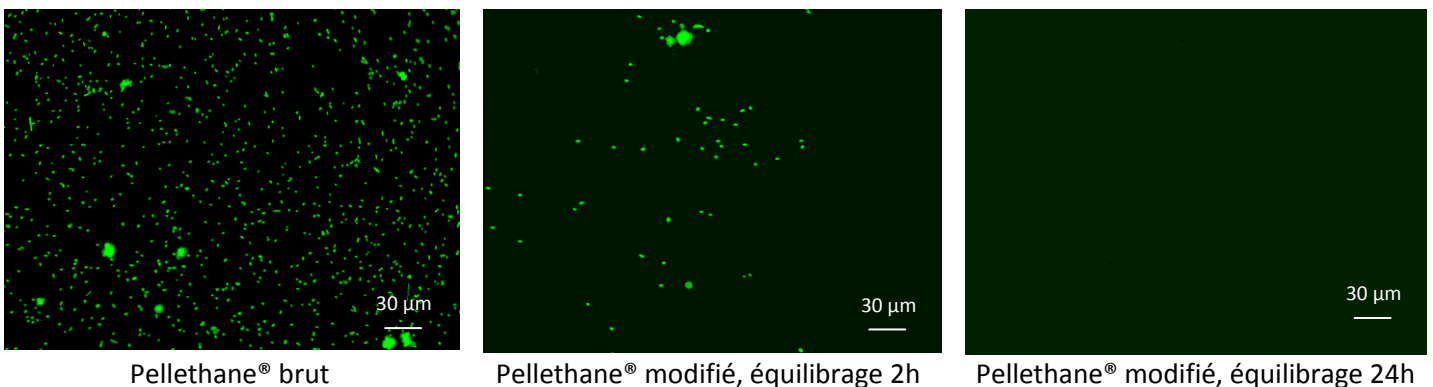


Figure 133. Adhésion de bactéries sur la surface modifiée en fonction de la durée d'équilibrage dans le PBS

Nous avons donc montré que la mobilité des surfaces modifiées était réversible : les segments hydrophobes migrent à la surface lorsqu'elle est stockée à l'air, tandis que les segments hydrophiles migrent à la surface lorsqu'elle est stockée dans le PBS.

- **Conclusion**

On remarque une évolution des propriétés antiadhésives de surfaces de polyuréthane modifiées. Lorsqu'elles sont stockées dans le PBS, un milieu hydrophile, elles gardent leurs propriétés fortement antiadhésives. En revanche, lorsqu'elles sont stockées à l'air (milieu hydrophobe), elles perdent petit à petit leurs propriétés antiadhésives, même si elles restent fortement antiadhésives en comparaison avec une surface non modifiée. C'est donc que le PEG greffé en surface a été intégré dans la masse du polyuréthane suite à un équilibrage de la surface. Dans un milieu hydrophobe, les segments hydrophobes du PU migrent lentement à la surface. A l'inverse, lorsque les surfaces stockées à l'air un certain temps sont plongées dans l'eau, elles retrouvent leurs propriétés antiadhésives, ce qui montre que le PEG peut revenir à la surface par un rééquilibrage de celle-ci.

4.3.2 Etude bibliographique de l'évolution des propriétés de surface du polyuréthane

Nous avons montré que les surfaces modifiées évoluaient au cours du temps en fonction de leur environnement. La mobilité des surfaces de polyuréthane en fonction de leur environnement est un phénomène connu, déjà été observé pour des surfaces modifiées avec du 2-hydroxyéthylméthacrylate²⁹² ou avec du PEG greffé par réaction allophanate.²⁶⁹ Les surfaces modifiées avec du plasma suivent aussi cette évolution au cours du temps, comme noté par Wilson *et al.*²⁸⁶: les surfaces modifiées avec un plasma d'argon ou d'oxygène évoluent et retrouvent leur hydrophobicité après un mois à l'air, alors qu'elles restent stables dans le PBS. Ceci est dû à un enrichissement en segments mous hydrophobes à l'interface air/polyuréthane, énergétiquement favorable. Les groupements polaires introduits par le plasma disparaissent au cours du temps ou bien sont simplement absorbés dans la masse du polyuréthane. Ce réarrangement permet au matériau de diminuer sa tension de surface. De plus, le Pellethane® commercial contient des additifs dont du bis stéaramide d'éthylène, un lubrifiant qui est connu pour migrer à sa surface et changer ses propriétés.³⁸¹ Le polyuréthane est un matériau mobile qui évolue en fonction de son environnement de manière à limiter l'énergie interfaciale entre la surface et le milieu dans lequel il est stocké.

Le polyuréthane non modifié subit aussi des modifications de surface de plus faible ampleur lors d'un stockage à long terme dans le PBS. Cette réorganisation peut être due à l'absorption d'eau ou à un réarrangement avec la migration de segments durs en surface.^{382,383}

4.3.3 Utilisation d'un polymère multivalent

D'un point de vue théorique, la mobilité observée sur les surfaces modifiées pourrait être limitée en greffant un polymère multivalent, qui permettrait un multipontage qui bloquerait l'évolution de la surface. Nous avons donc utilisé un PEG ramifié comportant 8 fonctions hydroxyle réactives. La possibilité de ce polymère de se greffer à plusieurs endroits de la surface pourrait permettre de limiter la migration des chaînes en surface au cours du temps.

Le PEG utilisé est un PEG10000 comportant 8 bras (Figure 134).

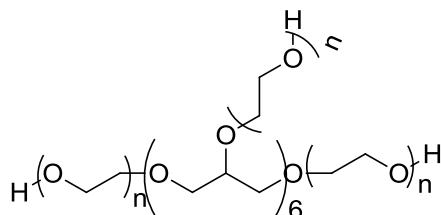


Figure 134. Structure chimique du PEG10000 à 8 bras

Ce PEG a été greffé à la surface du Pellethane® par transcarbamoxylation en utilisant NaH comme base. Puis la surface a été coupée en deux parties, l'une stockée à l'air, l'autre stockée dans l'eau. L'adhésion de bactéries a été mesurée régulièrement pour évaluer l'évolution de l'état de surface du Pellethane® modifié.

Tableau 45. Evolution du taux de réduction de l'adhésion de bactéries en fonction des conditions de stockage

	t=0	t= 1 mois	t= 3 mois
Stockage à l'air	350	30	30
Stockage dans le PBS	350	150	300

On note une augmentation de l'adhésion de bactéries sur la surface stockée à l'air au bout d'un mois et trois mois, tandis que la surface stockée dans le PBS est toujours fortement antiadhésive. Il y aurait donc toujours mobilité de la surface modifiée, malgré l'utilisation d'un polymère multivalent. Cependant, cette évolution est moins importante que lorsque la surface est modifiée avec du PEG2000 linéaire. Il est donc possible que l'utilisation d'un polymère multivalent puisse permettre une meilleure stabilité des surfaces modifiées. Des études supplémentaires avec d'autres polymères multivalents de plus grande taille molaire permettront de confirmer ces résultats préliminaires.

4.4 Application de la transcarbamoxylation à la modification de cathéters

Nous avons prouvé la possibilité de modifier des surfaces modèles (coupons) de Pellethane® en utilisant la transcarbamoxylation avec du poly(éthylène glycol). Il est intéressant de tester la possibilité d'appliquer cette stratégie à la modification de cathéters. Pour cela, nous disposons de tubes en Pellethane® 2363AE80 de 1.5 x 2.5 mm et d'une longueur de 8 cm.

4.4.1 Protocole de modification de surface de tubes

Nous avons choisi d'utiliser la modification de surface par voie chimique en solution car cela permet de modifier l'intérieur et l'extérieur de cathéters. Nous avons appliqué les conditions de modification de la surface à des cathéters de Pellethane® 2363AE80. Le tube connecté à un pousse seringue est immergé dans la solution de réaction sous agitation. La solution de modification chauffée à 60°C au bain marie (pour permettre un chauffage homogène) est lentement aspirée par le pousse seringue, ce qui permet la modification de l'intérieur du cathéter (Figure 135). L'extérieur du tube est également modifié puisqu'il trempe dans la solution de modification.

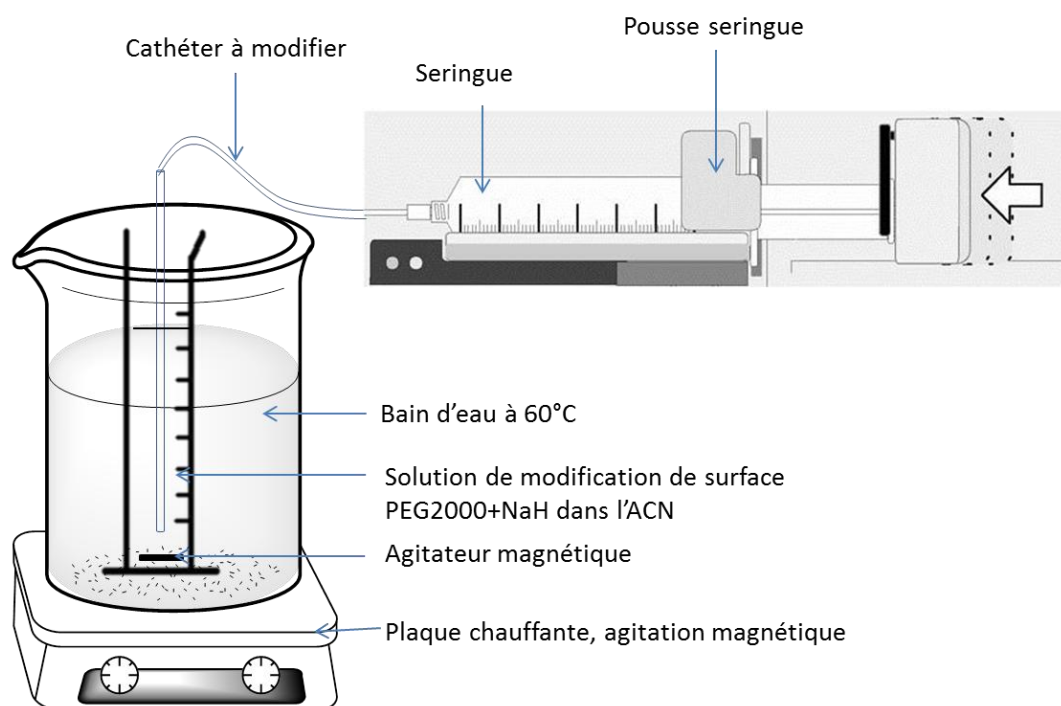


Figure 135. Schéma du montage de modification de la surface interne et externe des tubes

4.4.2 Résultats

Afin de vérifier si le traitement de surface a bien eu lieu à l'intérieur et à l'extérieur du tube, l'adhésion de bactéries a été testée, puis l'adhésion de bactéries *E. coli* MG1655 GFP est testée à l'intérieur et à l'extérieur des tubes en suivant le même protocole qu'avec les

surfaces planes. On compare dans ce test un tube modifié avec PEG+NaH à 60°C et un tube de Pellethane® non modifié.

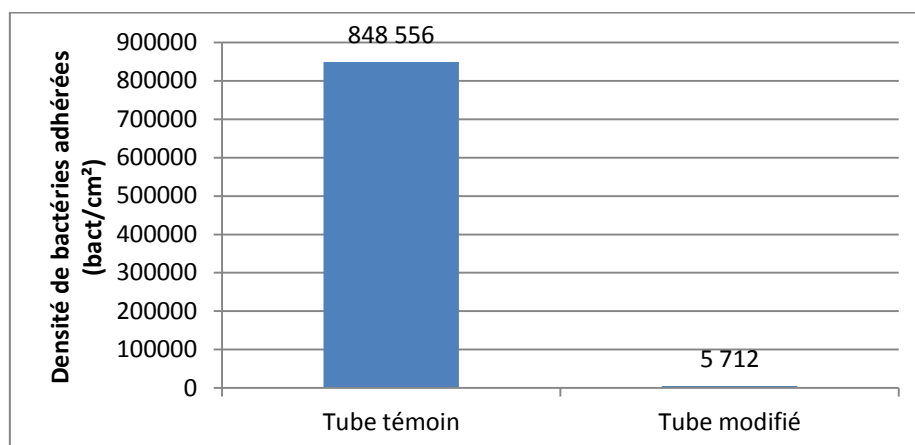


Figure 136. Adhésion de bactéries *E. coli* MG1655 GFP

L'adhésion de bactéries dans le tube modifié est divisée par un facteur 150. L'intérieur et l'extérieur du tube ont été observés pour ce calcul et il n'y a pas de différence de densité de bactéries adhérentes entre l'intérieur et l'extérieur du tube. Les surfaces intérieure et extérieure du tube ont donc été effectivement modifiées.

Lorsque les cathéters sont implantés, ils sont constamment sous flux. La contamination bactérienne et le développement de biofilm ont donc lieu sous contrainte de flux. Nous avons donc appliqué un autre protocole d'adhésion de bactéries à l'intérieur du tube de Pellethane® pour évaluer l'inhibition de la contamination du tube et de la croissance de biofilm bactérien dans un cathéter (Figure 137).

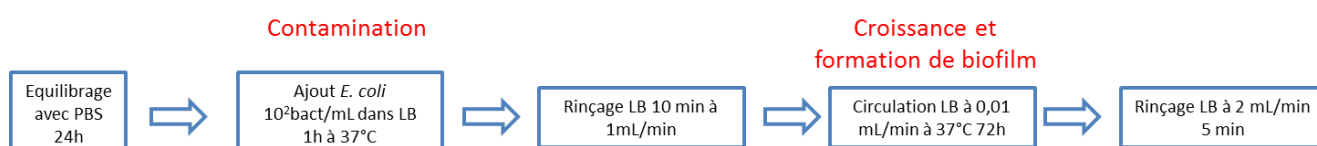
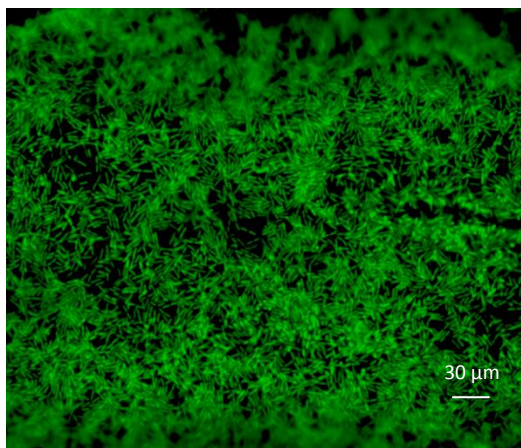
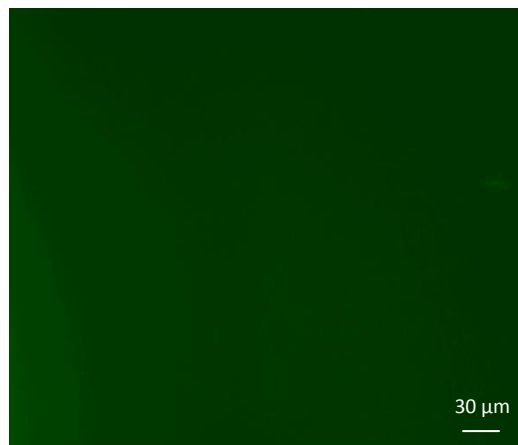


Figure 137. Protocole de croissance de biofilm dans un tube de Pellethane®

Le protocole utilisé comporte plusieurs étapes, réalisées en parallèle sur un tube modifié et un tube non modifié qui sert de témoin. Tout d'abord, le tube est équilibré dans du PBS 24h. Puis on simule une contamination bactérienne en ajoutant une solution contenant 10^2 bactéries/mL dans le tube (bactéries *E. coli* MG1655 GFP). La solution est rincée après une heure afin d'éliminer les bactéries non adhérentes. On fait ensuite circuler un milieu de culture à un faible débit pour permettre la croissance de biofilm bactérien. Après 72h à 37°C, le tube est rincé et observé au microscope à épifluorescence.



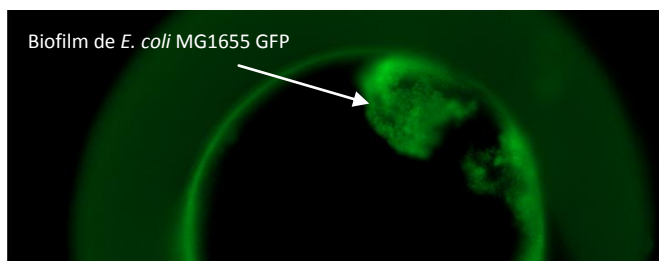
Tube non modifié



Tube modifié

Figure 138. Images de bactéries adhérees dans le tube par microscopie à épifluorescence

On observe une très faible adhésion de bactéries à l'intérieur du tube modifié alors que le tube de Pellethane® non modifié en est recouvert. Cela montre l'efficacité du traitement de surface des tubes qui empêche l'adhésion de bactéries et donc la formation de biofilm. L'effet antiadhésif est renforcé par l'existence d'un flux dans le tube qui aura tendance à détacher les bactéries faiblement adhérees sur le tube modifié. L'utilisation d'une souche de bactéries modifiées formant plus facilement du biofilm a permis d'observer la formation de ce biofilm dans le tube au cours du temps (Figure 139) dans un tube plus fin (0.8 mm de diamètre).



Tube non modifié

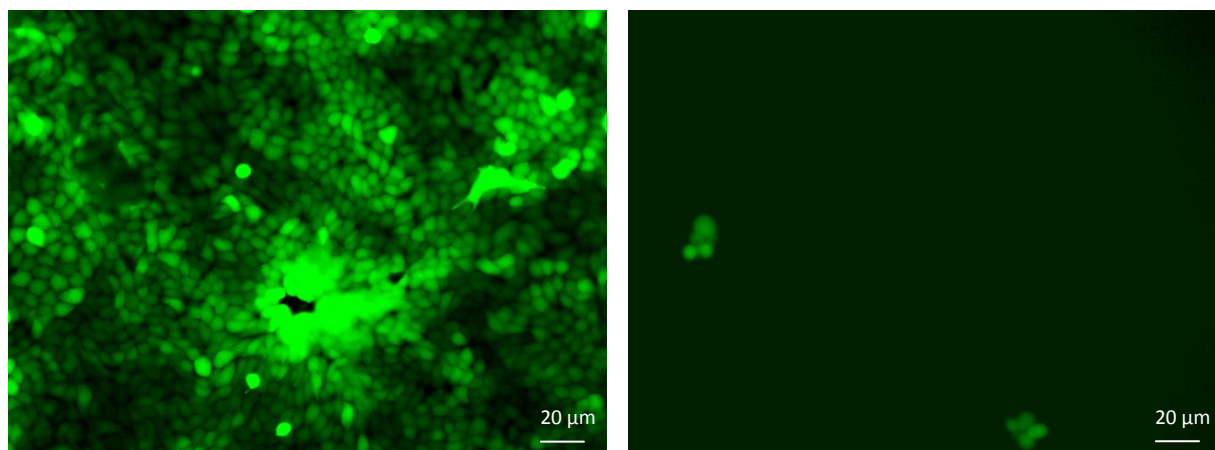


Tube modifié

Figure 139. Biofilm formé dans le tube après 48h

On observe la présence d'un biofilm fluorescent à l'intérieur du tube non modifié, mais pas dans le tube modifié. La modification de surface du tube entraîne donc une très forte diminution de la formation de biofilm dans les tubes de polyuréthane.

L'adhésion de cellules MDCK a été testée dans le tube afin de vérifier si l'intérieur du tube est aussi antiadhésif par rapport aux cellules. Le tube a donc été coupé dans sa longueur et incubé dans une solution contenant des cellules MDCK. Après sédimentation des cellules sur les tubes, on change le milieu et on incube les tubes pendant 72h



Tube non modifié

Tube modifié

Figure 140. Adhésion cellulaire à l'intérieur du tube modifié

Très peu de cellules adhèrent à l'intérieur du tube et elles sont faiblement étalées, ce qui montre leur faible adhésion à la surface. La surface de l'intérieur du tube modifié empêche donc l'adhésion de cellules.

Le protocole utilisé pour la modification de surfaces modèles de Pellethane® (sous forme de coupons plans) a été adapté pour modifier les surfaces interne et externe de tubes de Pellethane®. Les tubes modifiés présentent les mêmes propriétés antiadhésives que les surfaces modèles : forte réduction de l'adhésion cellulaire et bactérienne. Ces propriétés sont à la fois à l'intérieur et à l'extérieur du tube. Nous avons donc montré que la transcarbamoxylation peut être utilisée pour la modification de cathéters de Pellethane®.

4.5 Modification de surface de polyuréthane polycarbonate

4.5.1 Introduction

Nous avons montré que le Pellethane®, polyuréthane aromatique contenant des diols polyéthers, peut être efficacement modifié par transcarbamoxylation à sa surface avec le poly (éthylène glycol) en présence de NaH, *t*BuOK ou KOH. Nous souhaitons étendre cette stratégie de modification sur les différentes catégories de polyuréthanes (aromatique et aliphatique). Nous avons donc appliqué cette stratégie à la modification d'un autre polyuréthane, le Carbothane™ (caractéristiques du Carbothane™ décrites en annexe 1). C'est un polyuréthane aliphatique comportant des diols polycarbonates et qui est particulièrement utilisé pour la fabrication de cathéters pour des implantations de longue durée. Ces polyuréthanes comportant des segments polycarbonate (Chronoflex®, Carbothane™) sont connus pour avoir une meilleure résistance à l'oxydation, du fait de l'absence de segments polyéthers.²²¹

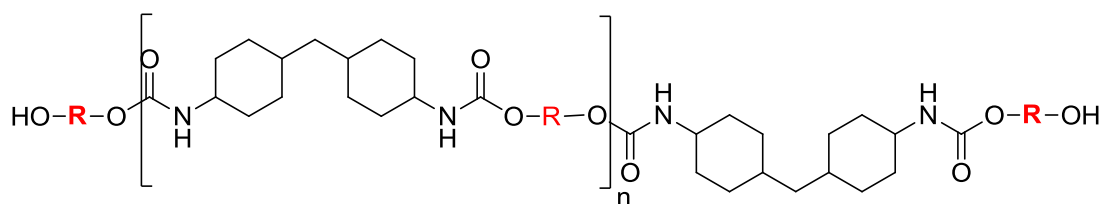


Figure 141. Structure proposée du Carbothane™ (R= segment polycarbonate)

Dans un premier temps, nous avons cherché à modifier les surfaces de Carbothane™ pour les rendre antiadhésives en utilisant la même stratégie que pour la modification de surface de Pellethane®. La présence de fonctions carbonates dans la structure du Carbothane™ peut être problématique dans la mesure où c'est un site sensible à l'attaque d'un nucléophile, tout comme les uréthanes. Nous avons tout de même tenté la modification de surface de Carbothane™ par réaction de transcarbamylation.

4.5.2 Utilisation des conditions de réaction classiques – dégradation

Lorsque l'on applique les conditions de modification optimisées pour le Pellethane® sur le Carbothane™, on observe différents phénomènes en fonction des conditions de réaction. Lorsqu'on utilise les conditions optimisées PEG+NaH 15 minutes à 60°C, définies dans la partie 4.1.2, ou bien les conditions avec *t*BuOK comme base la surface se fissure fortement par endroits (Figure 142).

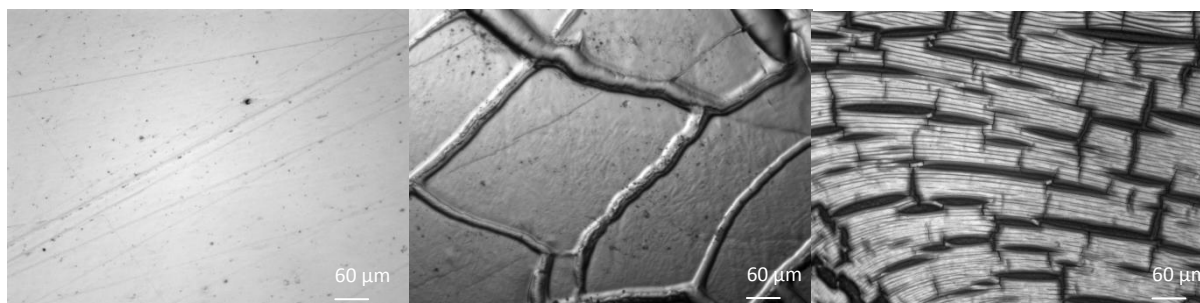


Figure 142. Surfaces de Carbothane™ brut (gauche) ou modifié avec PEG+NaH (milieu) et PEG+*t*BuOK (droite)

L'analyse des spectres infrarouges des surfaces de Carbothane™ modifiées montre un changement important de la composition chimique de la surface (Figure 143).

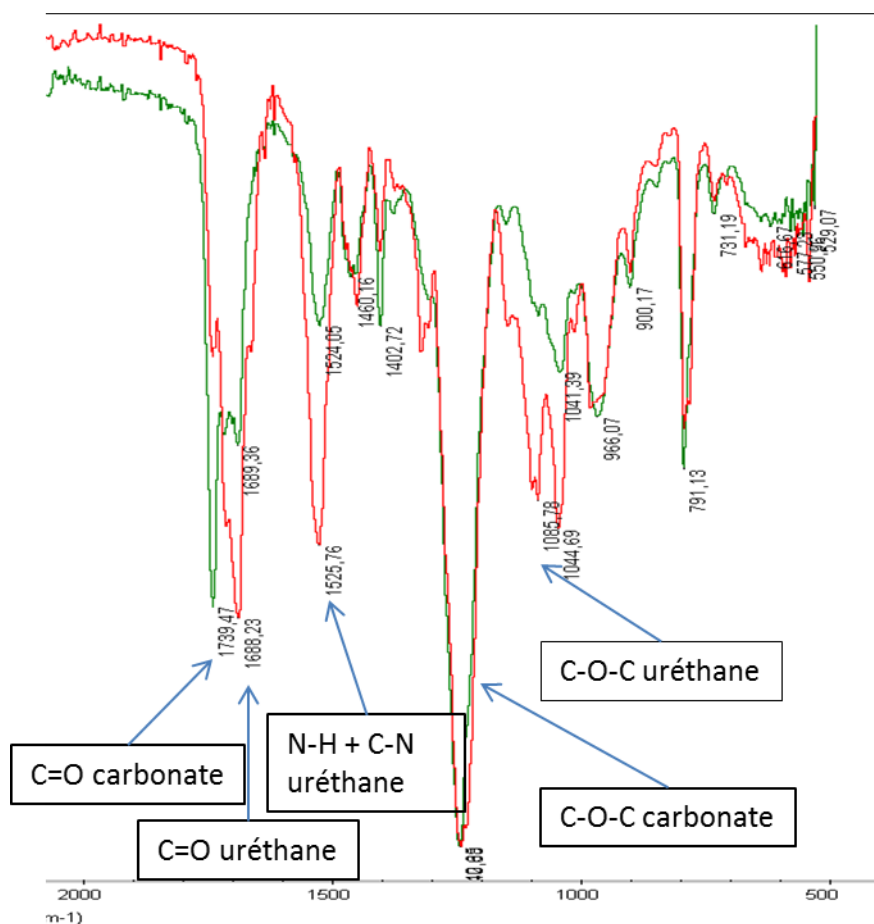


Figure 143. Spectre ATR-FTIR entre 500 et 2000 cm^{-1} du Carbothane™ (rouge) et du Carbothane™ non modifié (vert)

On note la disparition du pic à 1739cm^{-1} (C=O carbonate). D'autre part, l'intensité de certains pics (1688 cm^{-1} C=O uréthane aliphatique, 1525 cm^{-1} C-N et N-H de l'uréthane, 1085cm^{-1} C-O de l'uréthane et 1044 cm^{-1}) a été augmentée. L'analyse infrarouge de la surface témoigne donc d'une disparition des carbonates en surface (pic à 1739 cm^{-1}) et d'une augmentation de la concentration d'uréthanes à la surface (pics à 1688 cm^{-1} , 1525 cm^{-1} et 1085 cm^{-1}). Il y a donc eu réaction à la surface, mais une réaction entraînant la coupure des segments polycarbonates.

Lorsque l'on utilise les conditions avec le PEG2000 et KOH ou *t*BuOK à 60°C (partie 4.1.4), la surface se désagrège rapidement, jusqu'à une dissolution complète du Carbothane™. La transcarbamoylation semble donc entraîner la dégradation du Carbothane™, probablement par la coupure des carbonates présents dans sa structure. Afin de comprendre ce phénomène, on réalise une étude de dégradation du Carbothane™ dissout dans du tétrahydrofurane. On compare deux conditions réactionnelles : avec un alcool et une base (courbe bleue), ou avec la base seule (courbe rouge), à 20°C . On suit l'évolution de la masse molaire du polyuréthane au cours du temps par GPC.

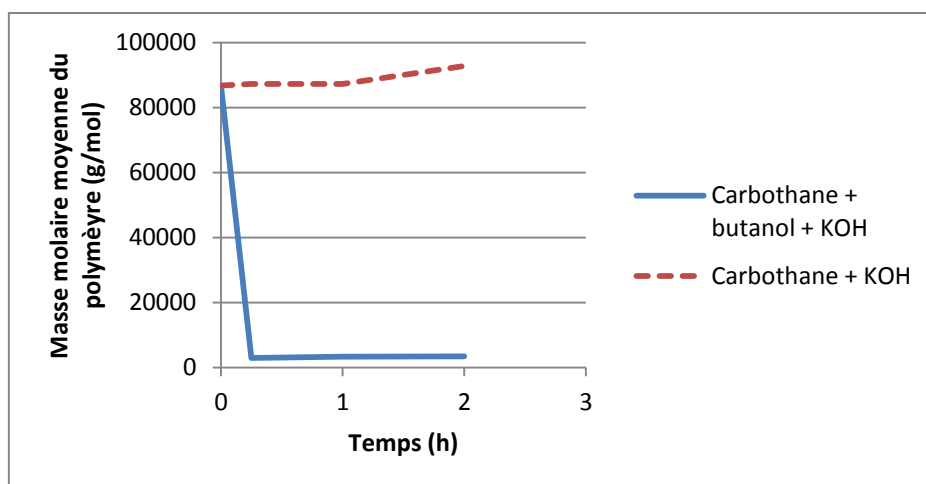


Figure 144. Réactivité du Carbothane™ dissout en présence d'alcool et de base, ou de base seule

En présence d'un alcool et de KOH, le Carbothane™ est très rapidement dégradé, sa masse molaire est divisée par 30 en seulement 15 minutes. Cet effet n'est pas dû à la présence de la base seule, puisque sans présence d'alcool, la masse molaire du Carbothane™ reste constante. Cette réactivité est fortement différente de celle du Pellethane® dans ces conditions (pas de dégradation à 20°C en présence d'un alcool et d'une base), ce qui prouve que la réaction à l'origine de cette dégradation n'est pas la transcarbamylation. La différence de réactivité observée est due à la présence des segments polycarbonate dans le Carbothane™, qui peuvent être sensibles à ces conditions de réaction.

Le Carbothane™ a donc une réactivité différente du Pellethane®, due à la présence de carbonates dans sa structure, qui sont très sensibles aux conditions utilisées pour la transcarbamylation. Afin d'approfondir les raisons de cette dégradation, nous avons choisi d'étudier la réaction de transcarbonatation qui est la réaction entre un alcool et un carbonate pour donner un nouveau carbonate. L'étude de cette réaction a aussi pour objectif d'identifier des conditions de réaction permettant de modifier la surface de Carbothane™ par transcarbonatation.

4.5.3 La transcarbonatation dans la littérature

La transtérification des carbonates, aussi appelée transcarbonatation, est la réaction entre un alcool et un carbonate (Figure 145).

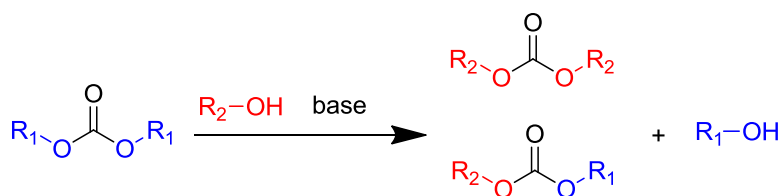
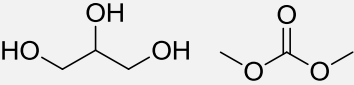
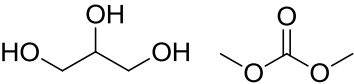
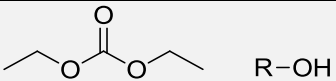
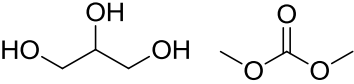
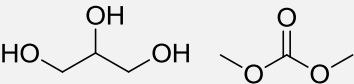
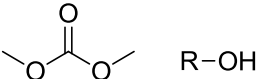
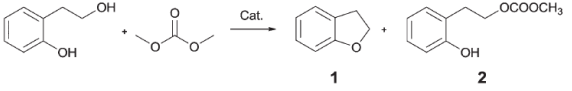
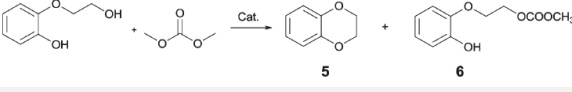
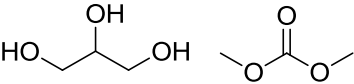
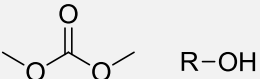
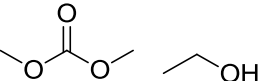
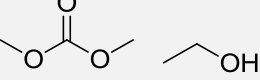
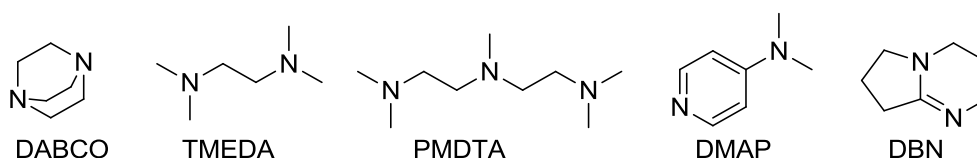


Figure 145. Exemple de réaction de transcarbonatation entre un carbonate et un alcool

C'est une réaction utilisée industriellement, en particulier pour la valorisation du glycérol. A l'échelle moléculaire, cette réaction peut être catalysée par différents moyens (Tableau 46).

Tableau 46. Récapitulatif des conditions de transcarbonatation utilisées à l'échelle moléculaire

Réactifs	Catalyseur	Conditions	Référence
	Et ₃ N (0.3 eq)	90°C, 2h Conversion>95%	384
	Acide H ₂ SO ₄ , APTS Basique CaO CaCO ₃ KOH NaOH K ₂ CO ₃	1h30, 0.1 eq cat Conversion<5% 75°C, 94% 75°C, 91.5% 75°C, 100% 75°C, 99% 75°C, 100%	385
	NaOH, KOH, LiOH	5% cat, 4h, 90°C rendement≈75%	386
	DABCO TMEDA PMDTA DMAP	80°C, 1h, 0.1% cat Conv=55% Conv=20% Conv=25% Conv=5%	387
	Et ₃ N Bu ₃ N BuNH ₂ DBU DBN	100°C, 2h, 2% cat Conv=97% Conv=91% Conv=91% Conv=98% Conv=87%	388
 R-OH=BuOH, hexOH, allylOH, CyOH, tBuOH...	TBD	80°C, 1h, 1% cat Conv=96%	389
 	DABCO TBD DBU	90°C, 24h, 1 eq Con=100% Conv=100% Conv=100%	366
	BMIM-2-CO ₂	75°C, 5h, 5% cat 100%	390
 R-OH=PhOH, BuOH, tBuOH	nBu ₂ SnO Ti(OBu) ₄	110°C, 24h, 1% cat Conv=50% Conv=39%	391
	EtONa	Procédé continu	392
	Mg(NO ₃) ₂ La(NO ₃) ₃	80°C, 7h, 1.4% cat Conv=43.7% Conv=86.5%	393



Les catalyseurs utilisés peuvent être inorganiques, organiques ou des catalyseurs organométalliques. Certains de ces catalyseurs sont aussi utilisés pour la polymérisation.

4.5.3.1 Transcarbonatation catalysée par des bases inorganiques

Il est par exemple possible de protéger le glycérol par réaction avec le diméthylcarbonate en présence de différentes bases dont la soude, l'hydroxyde de potassium ou le carbonate de potassium (Figure 146).^{384,385} Un rendement de 100% est obtenu en 90 minutes à 75°C avec le carbonate de potassium.

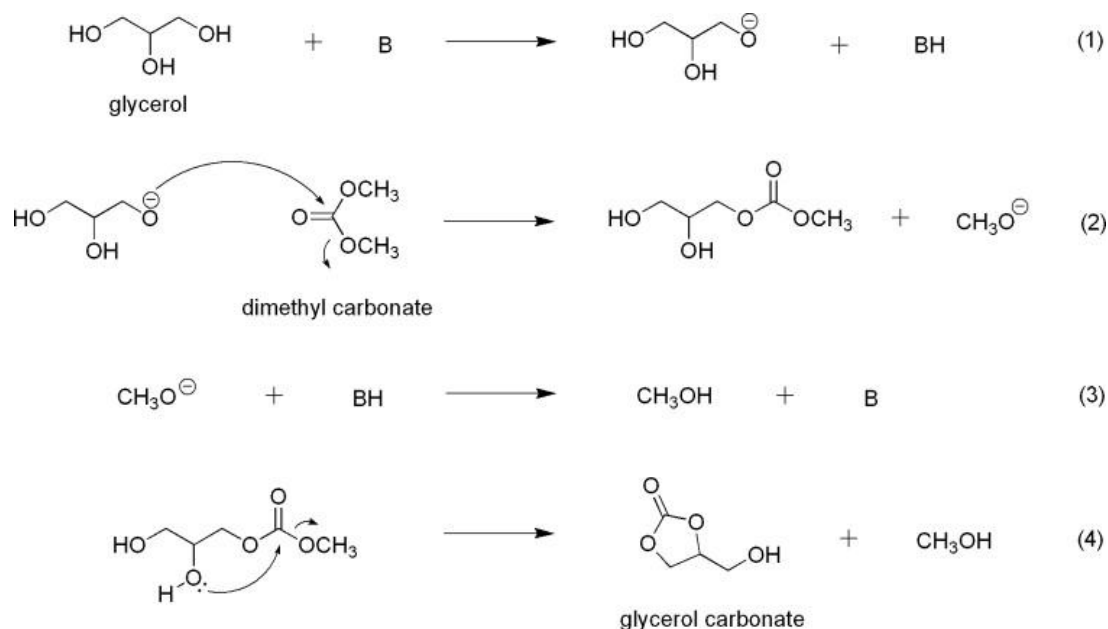


Figure 146. Mécanisme de la réaction entre le glycérol et le diméthyl carbonate

Des bases inorganiques (LiOH, NaOH, KOH) sont aussi utilisées pour la conversion de diéthylcarbonate en autre carbonate^{394,395} (Figure 147). L'éthanolate de sodium est aussi connu pour catalyser cette réaction.³⁹²

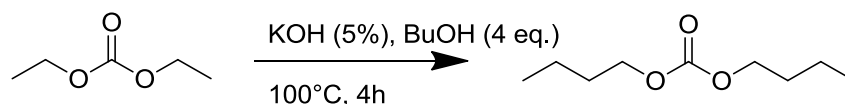


Figure 147. Exemple de transesterification (ou alcoolise) des carbonates catalysées par KOH

La réaction de transcarbonatation peut être donc être catalysée par des bases inorganiques. Les exemples présentés ici sont réalisés sans solvant et à des températures élevées, nécessaires pour déplacer l'équilibre vers la formation de produit en éliminant les alcools de faible masse molaire formés.

4.5.3.2 Transcarbonatation catalysée par des bases organiques

La triéthylamine, utilisée pour la transestérification³⁹⁶ a aussi été utilisée pour catalyser cette réaction, dans des conditions sans solvant.³⁸⁴ D'autres amines telles que le DABCO peuvent aussi être utilisées, donnant de très bons rendements à 80°C.³⁸⁷ Récemment, Munshi *et al.* ont effectué un screening de bases organiques pour cette réaction, à 100°C sans solvants.³⁸⁸ Une très bonne conversion peut être obtenue en 2h avec diéthylamine, tributylamine ou triéthylamine (2%).

Meier *et al.* ont montré que la réaction entre l'octanol et le diméthyl carbonate peut être catalysée à 80°C par la triazabicyclodécène (TBD) à 1% molaire, donnant d'excellents rendements en des temps de réaction d'une heure en moyenne³⁸⁹ (Figure 148). Les alcools primaires, secondaires ou tertiaires peuvent être utilisés pour cette réaction. Les résultats obtenus en solution sur ces molécules simples ont été ensuite utilisés pour passer à l'échelle de la polymérisation.

Table 1 Carbonylation of 1-octanol under different reaction conditions

Entry	DMC/ROH	TBD (mol%)	Time	Conv. ^a (%)	Sel. ^b (%)
1	3 : 1	1.0	1 h	96	83
2	5 : 1	1.0	1 h	>98	95
3	10 : 1	1.0	1 h	97	97
4	12 : 1	1.0	1 h	96	98
5	5 : 1	5.0	15 min	>98	91
6	5 : 1	0.5	1 h 30 min	>98	93
7 ^c	5 : 1	1.0	15 min	>98	89
8 ^d	5 : 1	1.0	30 min	>98	92

^a Conversions were calculated by GC analysis using tetradecane as internal standard. ^b The selectivity towards the unsymmetric carbonate. ^c Reaction performed under continuous flow of argon. ^d Reaction carried out in the presence of molecular sieves 4 Å.

Figure 148. Transcarbonation du diméthyl carbonate (DMC) avec l'octanol (tiré de ³⁸⁹)

Tundo *et al.* ont récemment utilisé des bases organiques bicycliques telles que la TBD ou le DABCO pour synthétiser des hétérocycles par réaction entre le diméthyl carbonate et différents alcools.³⁶⁶

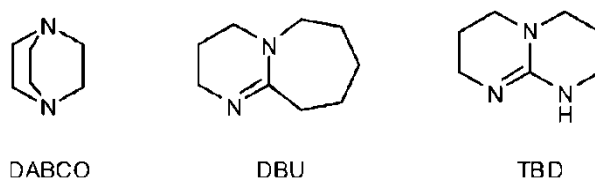


Figure 149. Structure chimique de bases bicycliques utilisées pour la transestérification des carbonates

Certains catalyseurs sont utilisés pour faciliter la réaction par un mécanisme d'organocatalyse. On trouve notamment le BMIM-2-CO₂ (NHC=carbène N-hétérocyclique) qui a été utilisé pour la réaction du glycérol avec le diméthyl carbonate à 75°C en 5h.³⁹⁰

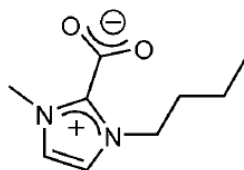


Figure 150. Structure du BMIM-2-CO₂

4.5.3.3 Transcarbonatation catalysée par des acides de Lewis (catalyseurs organométalliques)

Différents catalyseurs organométalliques ont prouvé leur efficacité pour catalyser la réaction entre un alcool et le diméthylcarbonate. Par exemple, Shaikh a montré l'efficacité de catalyseurs d'étain ou de titane pour cette réaction. La réaction a lieu à 100°C sans solvant.³⁹¹ Un autre exemple montre la possibilité d'utiliser des catalyseurs de lanthane.³⁹³

4.5.3.4 Transcarbonatation utilisée pour la polymérisation

Les polycarbonates sont généralement produits industriellement par réaction entre un diol et le phosgène ou le triphosgène. Afin de limiter l'utilisation de ces réactifs toxiques et dangereux, des voies alternatives de synthèse de polycarbonates ont été développées. Ces voies de polymérisation ont récemment fait l'objet d'une revue par Pyo *et al.*³⁹⁷

Ces voies de polymérisation utilisent la réaction entre les carbonates et les alcools, soit en partant de carbonates cycliques polymérisés à l'aide de différents catalyseurs, soit par polycondensation entre un diol et un dicarbonate. On peut citer par exemple un catalyseur de zinc, utilisé à des températures supérieures à 150°C (Figure 151)^{398,399}

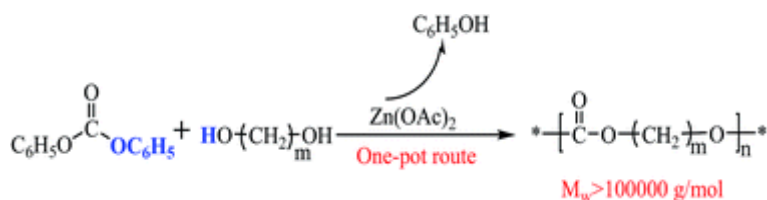


Figure 151. Polymérisation issue de la référence³⁹⁸

Il est aussi commun d'utiliser d'autres catalyseurs tels que les alcoolates,⁴⁰⁰ ou des catalyseurs organiques tels que les NHC⁴⁰¹⁻⁴⁰⁴ ou la TBD.³⁸⁹

4.5.3.5 Conclusion

La transcarbonatation est une réaction connue et pouvant être catalysée par les bases. La dégradation observée lors des premiers essais de modification de surface réalisés sur le Carbothane™ est donc bien due à cette réaction.

L'analyse de la littérature concernant cette réaction a permis d'identifier les conditions classiques de réaction ainsi que différentes bases ou catalyseurs utilisés. Que ce soit à l'échelle des petites molécules ou des polymères, les exemples présentant cette réaction sont faits à des températures élevées afin d'éliminer l'alcool de faible masse molaire libéré et obtenir un bon rendement. La transcarbonatation pourrait constituer une alternative pour la modification de surface de polyuréthane polycarbonate. Cependant, à l'échelle moléculaire, aucun essai n'a été fait à des températures inférieures à 70°C. Dans l'objectif de la modification de surface de polyuréthane comportant des segments polycarbonates, les températures faibles sont préférées car on risque alors moins de modifier les propriétés mécaniques du polyuréthane. Nous avons donc étudié cette réaction afin d'étudier les paramètres influant la réaction, dans l'objectif de l'utiliser pour la modification de surfaces.

4.5.4 Réactivité des carbonates modèles par rapport aux uréthanes

Nous avons vérifié que le Carbothane™ est beaucoup plus sensible à la transcarbamoxylation que le Pellethane® à cause de la réaction très rapide des alcools avec les carbonates (transcarbonatation ou transestérification des carbonates), catalysée par une base.

Comme pour l'étude de la réactivité des uréthanes, le passage par l'étude de la réactivité de carbonates modèles en solution permet de mieux comprendre la cinétique de la réaction et les facteurs pouvant l'influencer.

4.5.4.1 *Choix des carbonates modèles*

Pour l'étude de la réaction on utilise le diméthyl carbonate comme carbonate modèle, car le méthanol formé lors de la réaction est alors plus facile à éliminer, ce qui permet de déplacer l'équilibre de la réaction en chauffant le milieu. On utilise l'octanol comme alcool car les produits obtenus ont alors un point d'ébullition plus élevé que le solvant de la réaction, ce qui simplifie le traitement des milieux réactionnels.

4.5.4.2 *Réaction entre le carbonate de diméthyle et l'octanol catalysée par KOH*

Dans un premier temps, on utilise la même base que pour l'étude de la transcarbamoxylation sur les uréthanes modèles, afin de pouvoir comparer ces deux réactions. En raison des faibles points d'ébullition des réactifs et produits utilisés, la chromatographie en phase gazeuse (CPG) est une technique d'analyse appropriée pour l'étude de cette réaction. L'objectif étant simplement d'identifier les conditions auxquelles la réaction a lieu, aucun rendement ou taux de conversion n'ont été calculés.

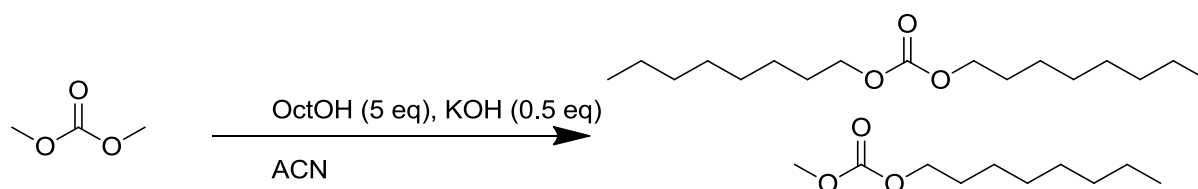


Figure 152. Réaction entre le carbonate de diméthyle et l'octanol catalysée par KOH

Dans un premier temps, cette réaction a été faite à 60°C, comme pour la transcarbamylation.

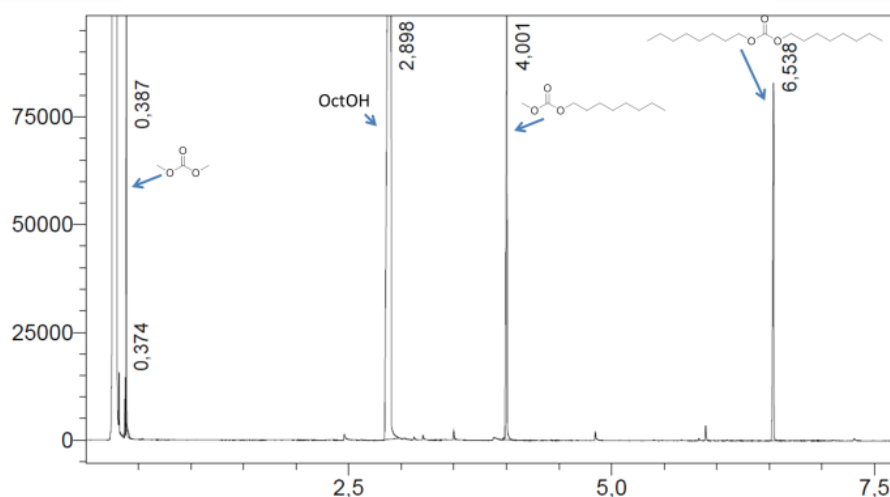


Figure 153. CPG de la réaction à t=16h, à 60°C

L'analyse du milieu par CPG montre la présence de 2 produits (le carbonate monosubstitué et le carbonate disubstitué), en plus du réactif de départ et de l'octanol. La structure du produit final est confirmée par RMN. La réaction est donc efficace à 60°C. On teste alors la réaction à 20°C. On obtient le même résultat, montrant que la réaction peut avoir lieu à 20°C. Nous avons alors suivi la réaction par GC à 20°C afin d'avoir une idée plus précise des temps de réaction.

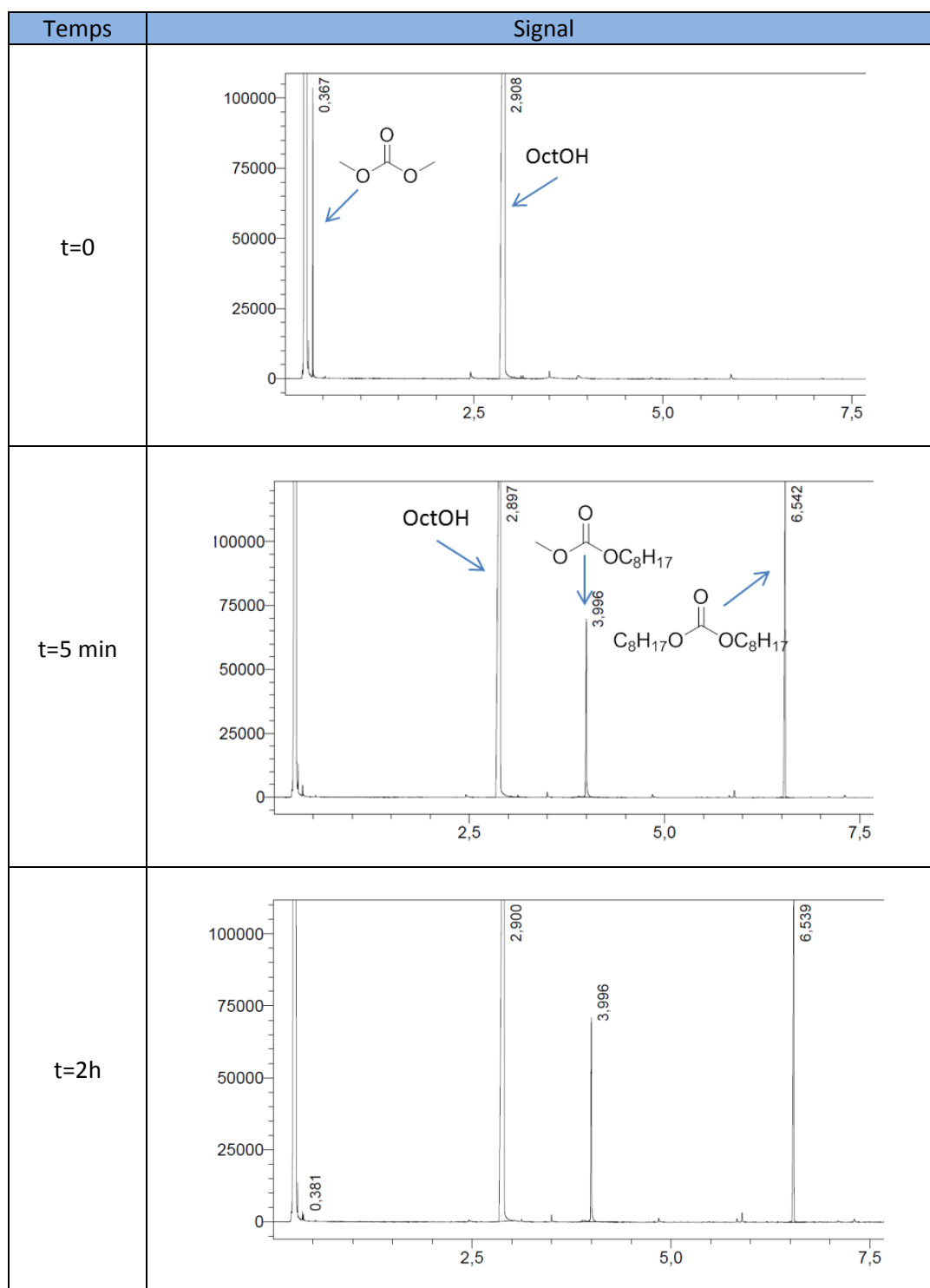


Figure 154. Cinétique de la réaction entre le diméthylcarbonate et l'octanol, suivie par GC

La réaction est très rapide. Après 5 minutes, les deux produits sont formés, le réactif de départ est consommé et le système n'évolue plus puisque la CPG après 2h est la même qu'après 5 minutes. La réaction est donc très rapide, même à 20°C avec 0,5 équivalents de KOH. La réaction est difficilement contrôlable dans ces conditions.

- Impact de la présence d'eau sur la réaction

On étudie l'impact de la présence d'eau dans le milieu réactionnel sur la réaction lorsque KOH est la base utilisée.

Tableau 47. Conversion en fonction de la présence d'eau dans le solvant de réaction

% eau	Conversion (20h)
0%	100%
10%	0%
20%	0%

La présence de faibles quantités d'eau dans l'acétonitrile stoppe la réaction dans ces conditions. On observe donc le même phénomène que pour la transcarbamylation.

4.5.4.3 Réaction entre le carbonate de diméthyle et l'octanol catalysée par les bases organiques

L'étude de la bibliographie montre qu'il est possible d'utiliser des bases organiques pour catalyser la réaction. Nous avons testé l'une d'entre elles, la triazabicyclodécène (TBD) connue pour catalyser la réaction entre le glycérol et le diméthylcarbonate à 80°C⁴⁰⁵ et de multiples autres exemples de réaction entre des alcools et des carbonates.⁴⁰⁶ Cette base a donc été évaluée sur des carbonates modèles, d'abord à 60°C puis à 20°C (Figure 156).

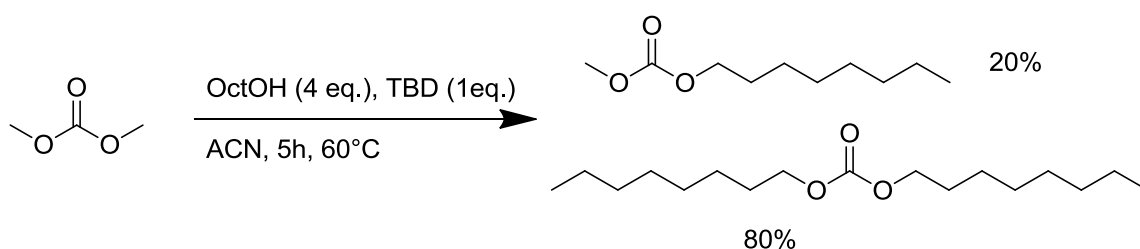


Figure 155. Réaction de transcarbonatation catalysée par la TBD à 60°C

La réaction est très efficace en chauffant le milieu réactionnel, après 5h le réactif de départ est entièrement consommé. Dans l'objectif de diminuer la température de la réaction, nous avons testé la réaction à température ambiante (Figure 156).

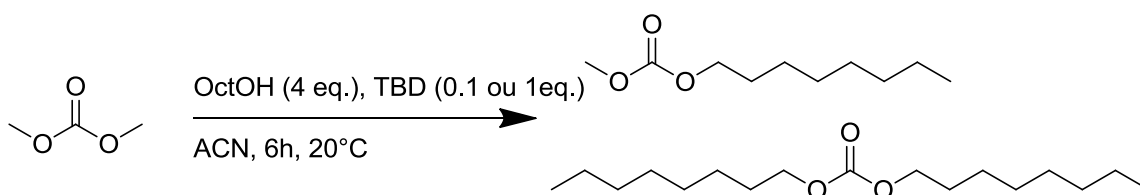


Figure 156. Réaction de transcarbonatation catalysée par la TBD à 20°C avec

A 20°C, on compare l'efficacité de deux quantités de base. La TBD est en effet connue pour fonctionner de manière catalytique.

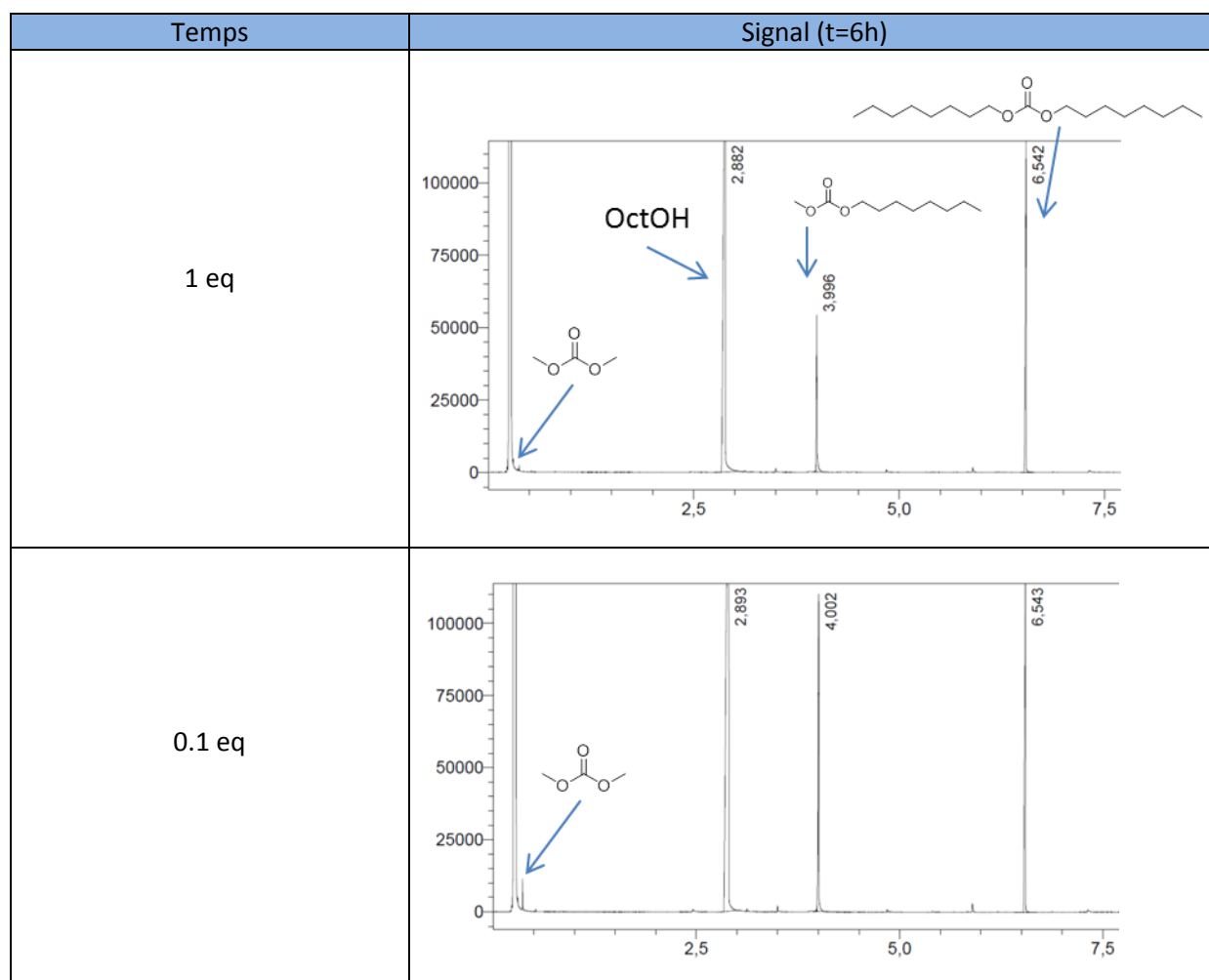


Figure 157. Transcarbonatation d'un uréthane visualisée par chromatographie en phase gazeuse

Avec 1 équivalent de TBD, le réactif de départ est entièrement consommé après 6h de réaction et on obtient les deux produits. La réaction est très efficace avec seulement 0,1 eq de TBD à 20°C, puisque les deux produits sont formés et il reste une très faible quantité de réactif de départ. Nous avons donc effectué une étude de la cinétique de la réaction à 20°C avec 1 équivalent de TBD.

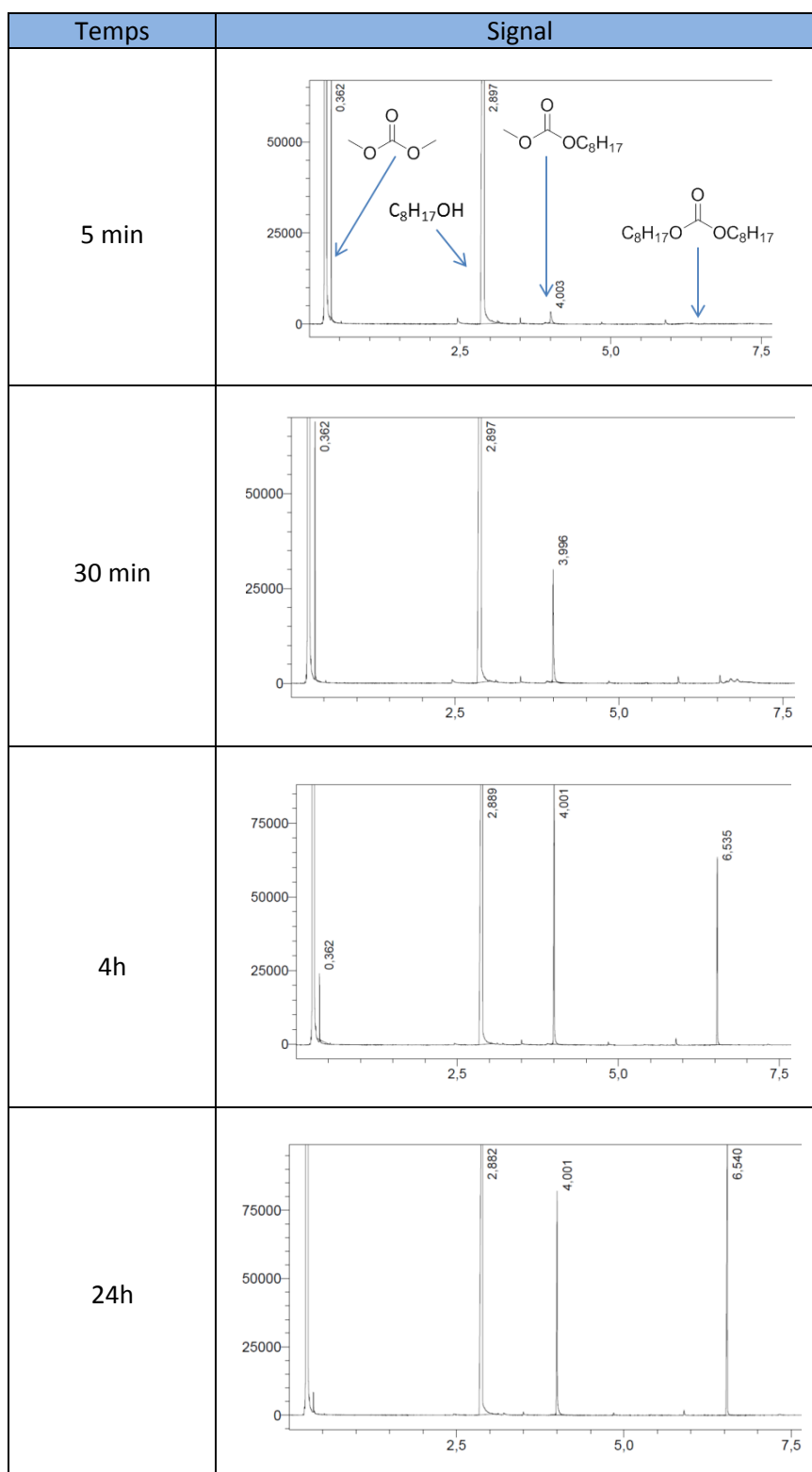


Figure 158. Suivi cinétique de la réaction du diméthyl carbonate avec l'octanol

La réaction est beaucoup plus lente que lorsque KOH est utilisé comme base. Il faut plus de 4h pour consommer l'intégralité du réactif de départ.

- Réaction avec des alcools secondaires et tertiaires

Nous avons choisi d'utiliser un autre carbonate modèle pour le suivi de cette réaction car lorsque le réactif de départ (diméthyl carbonate), les produits formés sont volatiles, ce qui

empêche l'analyse des produits par RMN. L'utilisation de dibenzylcarbonate comme réactif de départ permet d'obtenir un premier produit non volatile qu'il est possible d'identifier par RMN.

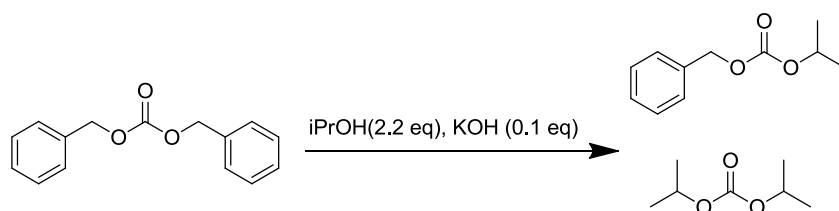


Figure 159. Réaction de l'isopropanol avec le dibenzylcarbonate

On observe la formation de produits lorsqu'on utilise l'isopropanol (Figure 160). La réaction entre un carbonate et un alcool secondaire est donc possible.

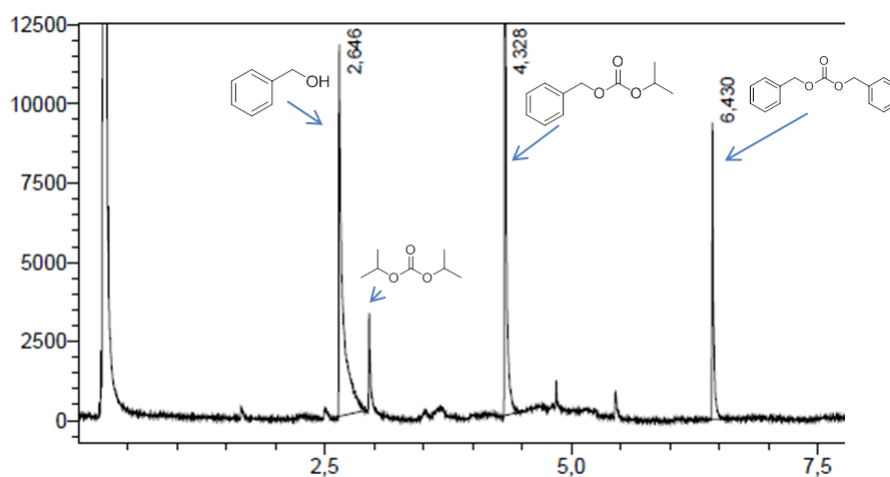


Figure 160. Trace GC de la réaction de l'isopropanol avec le dibenzyl carbonate (t=2h)

En revanche, lorsque l'alcool utilisé est un alcool tertiaire (*tert*-butanol), on n'observe pas de formation de produit. Le *tert*-butanol est trop encombré stériquement pour prendre part à la réaction de transcarbonatation.

- Réaction avec la triéthylamine comme base

L'efficacité de la réaction de transcarbonatation a été prouvée avec KOH et la TBD. Nous avons alors testé l'efficacité de la transcarbonatation en utilisant une base organique plus classique : la triéthylamine.

Base	Conversion (20h)
KOH	100%
TBD	100%
Et ₃ N	0%
Et ₃ N (80°C)	0%

Figure 161. Conversion de la réaction en fonction de la base utilisée

La triéthylamine ne permet pas de catalyser la réaction dans les conditions réactionelles testées.

4.5.4.4 Conclusion

La réaction de transcarbonatation permet de modifier des carbonates à température ambiante. C'est une réaction très rapide lorsque l'on utilise KOH, cependant la réactivité peut être modulée en utilisant une base organique : la TBD, qui peut être utilisée de manière catalytique.

4.5.5 Réactivité des polycarbonates uréthanes

La transcarbonatation peut avoir lieu en solution sur des carbonates modèles, comme montré précédemment. Nous souhaitons désormais vérifier si la réaction de transcarbonatation est applicable sur des polyuréthanes comportant des segments polycarbonate en solution. Pour cela, on prépare deux solutions de Carbothane™ dissout dans le THF (20 mg/mL).

Solution	BuOH	TBD
1	Non	Oui
2	Oui	Oui

On agite les solutions à 20°C et on mesure régulièrement la masse molaire moyenne du Carbothane™ par GPC dans le THF.

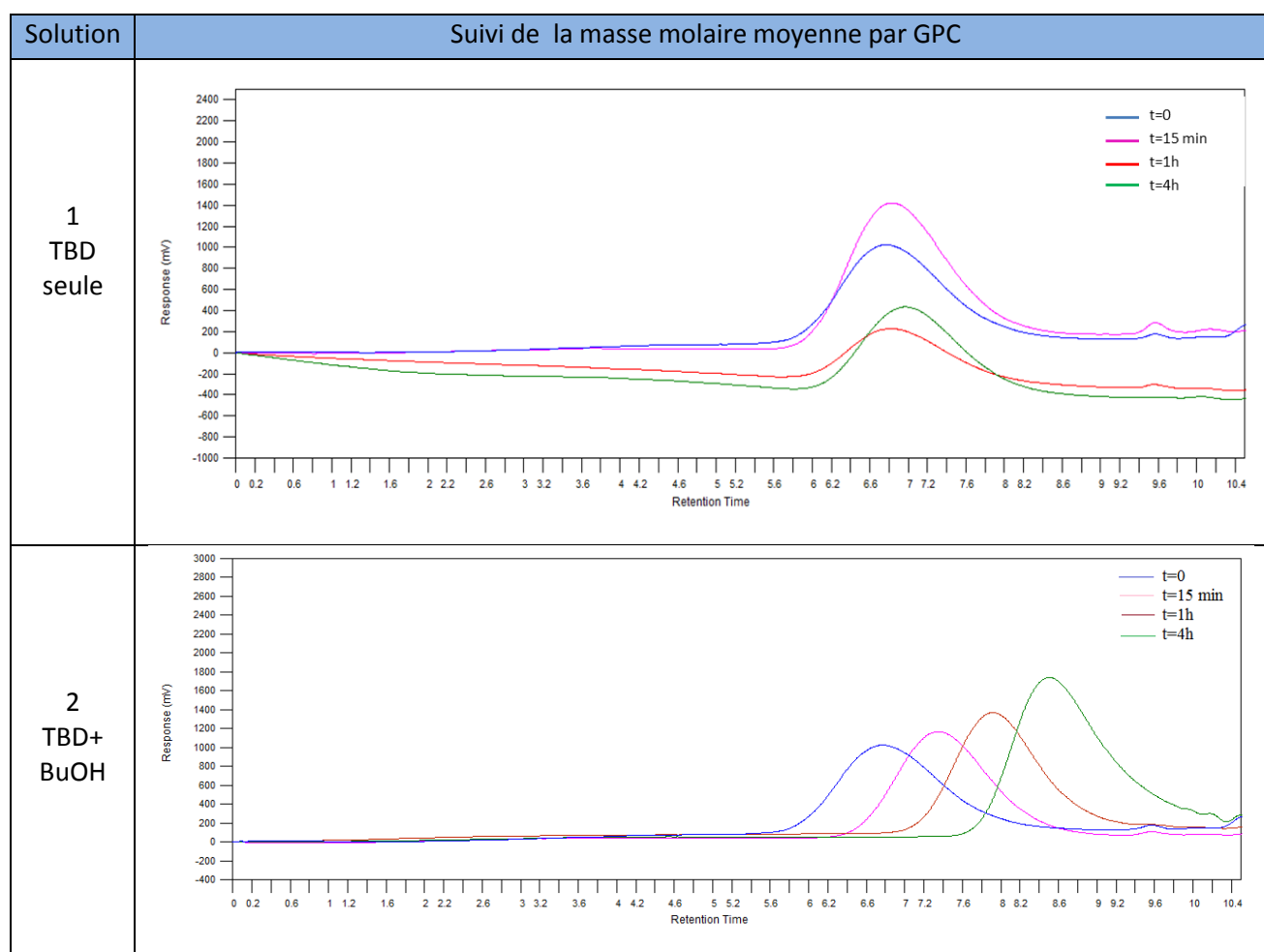


Figure 162. Suivi de la masse molaire moyenne du Carbothane™ au cours du temps (bleu : t=15 min, rose : t=1h, rouge : t=2h, vert : t=4h)

Lorsque la TBD est en contact avec le Carbothane™ sans présence d'alcool, il n'y a pas de dégradation, la masse molaire du polymère est constante. En revanche, lorsqu'un alcool (BuOH) est présent, on observe une baisse générale de la masse molaire moyenne du Carbothane™, due à des coupures des chaînes de PU. Cela montre que la réaction n'a lieu qu'en présence de l'alcool et de la TBD et que la TBD seule ne dégrade pas le Carbothane™.

Les résultats observés en solution pour la transcarbonatation catalysée par la TBD sont confirmés à l'échelle du polymère dissout. De plus, la chute de masse est nettement plus lente que lorsque KOH ou *t*BuOK sont utilisés comme bases, ce qui montre qu'on a encore une fois un meilleur contrôle de la réaction de transcarbonatation avec la TBD comme catalyseur.

4.5.6 Modification de surface et tests in vitro

Les études de la réactivité des carbonates avec les alcools ont montré que la transcarbonatation est une réaction permettant de modifier les carbonates à température ambiante, sans formation de produits secondaires. C'est donc une réaction intéressante dans l'objectif de modifier des surfaces de polyuréthane comportant des segments polycarbonate. Nous avons utilisé cette réaction pour modifier des surfaces de Carbothane™. La réaction de transcarbonatation est beaucoup plus rapide que la transcarbamylation, la réaction a donc lieu uniquement entre l'alcool les carbonates de la surface, et non avec les uréthanes.

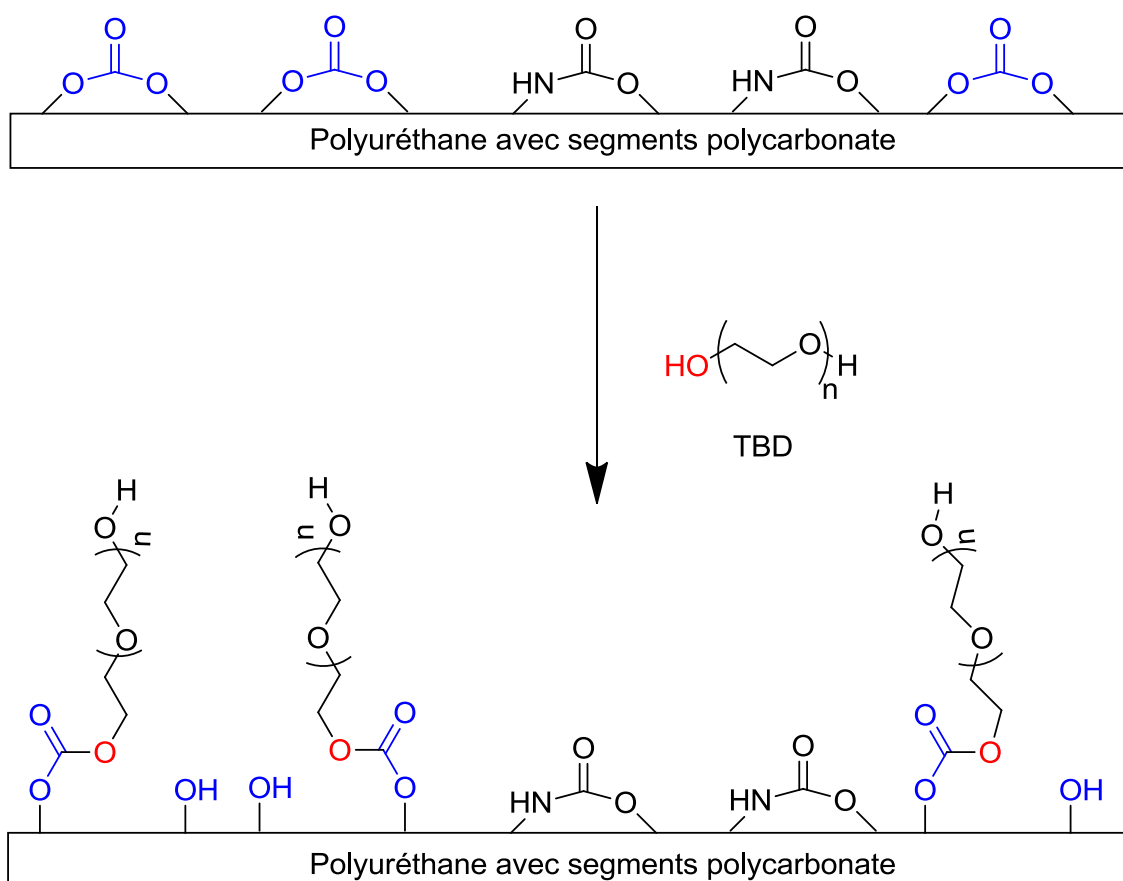


Figure 163. Modification de surface de Carbothane™ par transcarbonatation

Brièvement, les surfaces de Carbothane™ sont plongées dans une solution contenant le PEG2000 et de la TBD et chauffées à 60°C pendant 2h. Puis, elles sont lavées dans des solvants organiques (acétonitrile et isopropanol) et de l'eau avant d'être séchées à 60°C 24h afin d'éliminer toute trace de solvant. A l'issue de la réaction, l'aspect des surfaces est modifié : elles apparaissent jaunies (Figure 164). Ce jaunissement a lieu lors du contact de la TBD avec le carbothane, mais ne sont pas expliquées pour le moment.

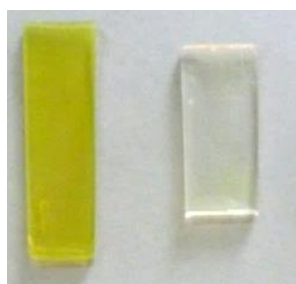


Figure 164. Surface modifiée (à gauche) et surface non modifiée (à droite)

L'angle de contact de l'eau avec les surfaces est mesuré.

Tableau 48. Mesure de l'angle de contact sur le carbothane modifié

	Angle à l'avancée (°)	Angle au retrait (°)
Surface modifiée	55	10

L'angle de contact à l'avancée et au retrait est fortement diminué. La réaction de transcarbonatation a donc permis de modifier les surfaces et de les rendre hydrophiles. Les surfaces de Carbothane™ modifiées sont ensuite analysées par spectroscopie infrarouge.

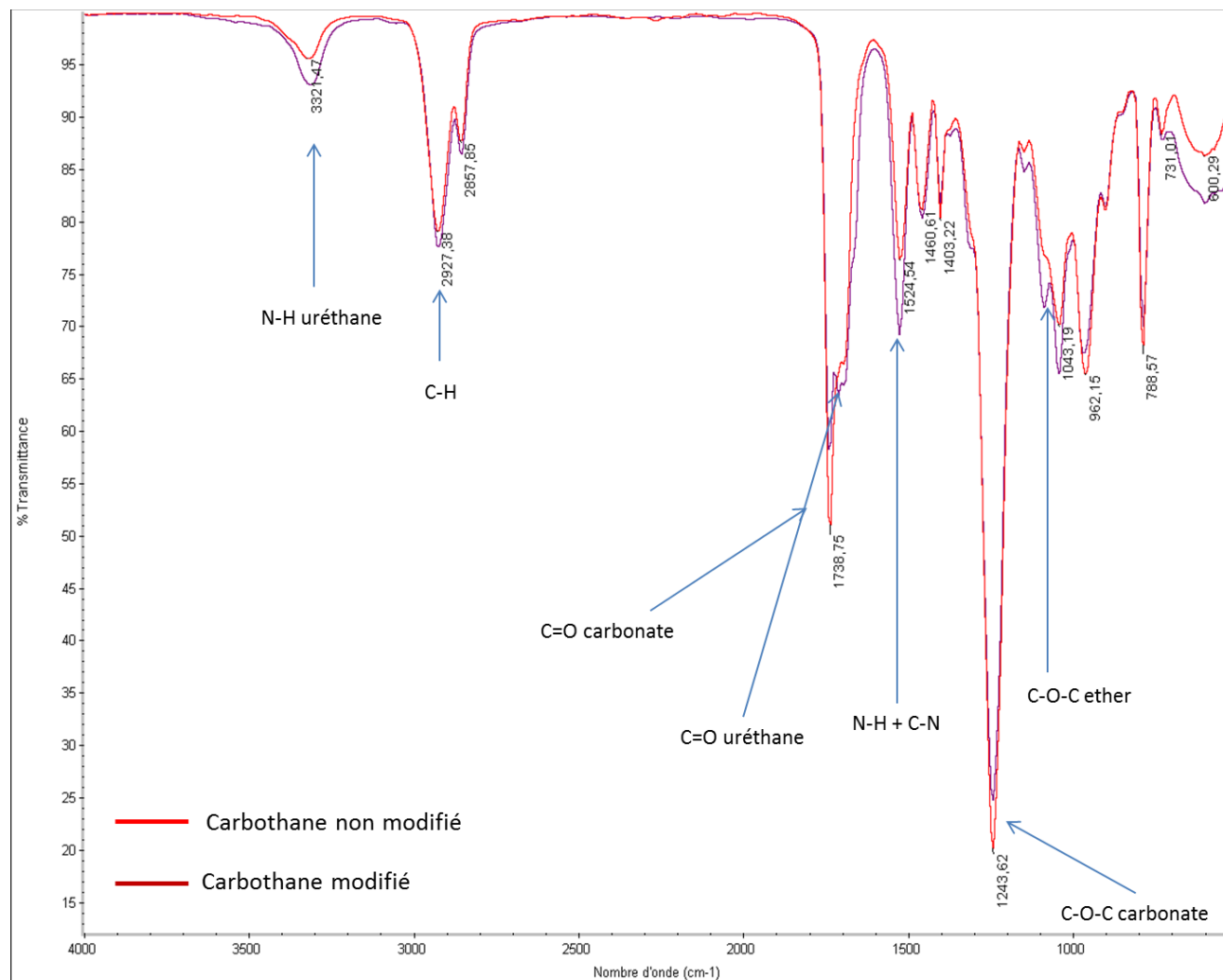


Figure 165. Spectres infrarouge de surfaces avant modification (rouge) et après modification (violet)

Les différences entre les spectres sont faibles, sauf pour l'apparition d'un pic à 1113 cm^{-1} sur le spectre de la surface modifiée. Ce pic correspond à la vibration de la liaison C-O-C, particulièrement représentée dans le poly(éthylène glycol). Des analyses XPS et TOF-SIMS de la surface modifiée permettront de confirmer la présence de PEG à la surface.

- Test des propriétés des surfaces *in vitro*

On étudie tout d'abord l'adhésion de bactéries *E. coli* MG1655 GFP sur les surfaces.

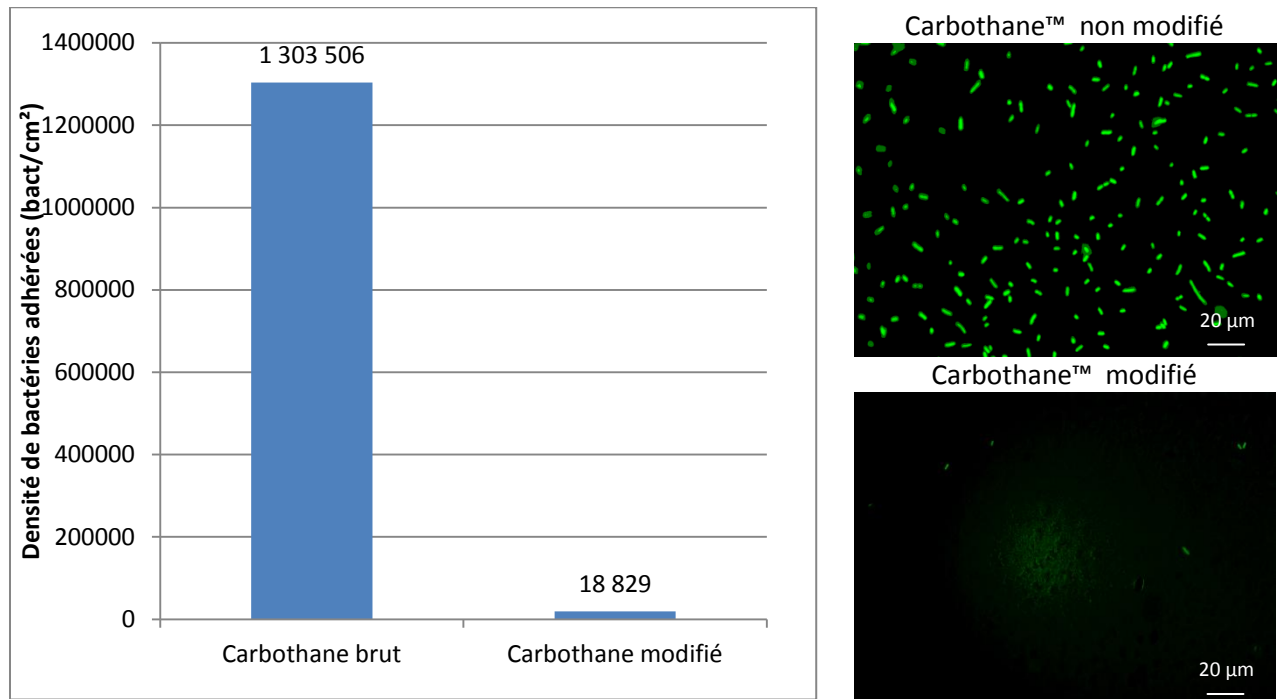


Figure 166. Adhésion de bactéries *E. coli* MG1655 sur les surfaces

L'adhésion de bactéries est fortement réduite sur les surfaces modifiées (divisée par 70). Le greffage de PEG sur les surfaces par transcarbonatation a donc permis de leur conférer des propriétés antiadhésives.

Après modification, lavage et séchage, les surfaces sont stockées dans deux environnements différents : PBS et air. On teste l'adhésion de cellules MDCK sur ces surfaces modifiées après 1 mois de stockage.

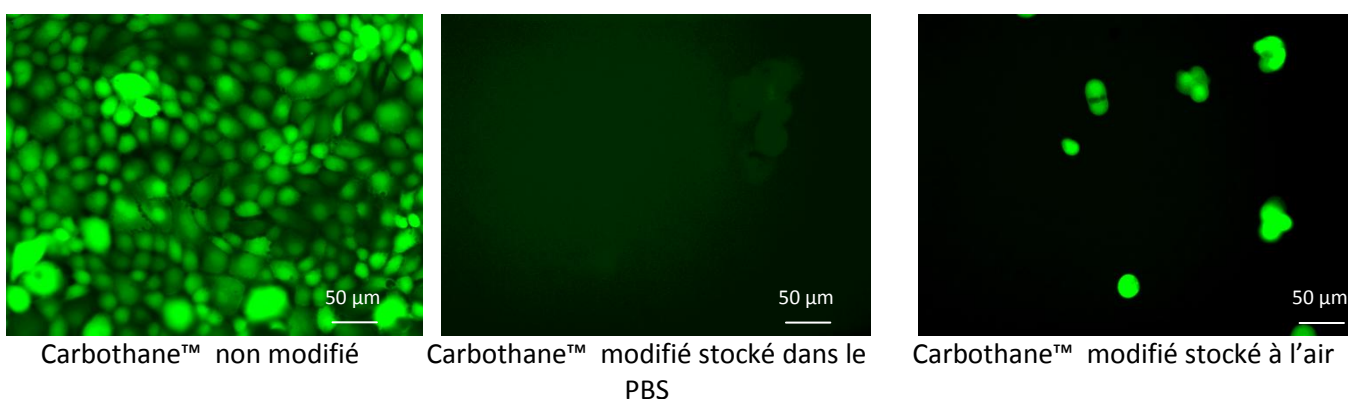


Figure 167. Adhésion de cellules MDCK sur les surfaces

Les surfaces modifiées sont résistantes à l'adhésion de cellules MDCK. On observe quelques cellules faiblement adhérentes, de forme ronde sur la surface stockée à l'air, et presque aucune cellule sur la surface stockée dans l'eau.

Enfin, l'adhésion de plaquettes a été évaluée sur les surfaces modifiées.

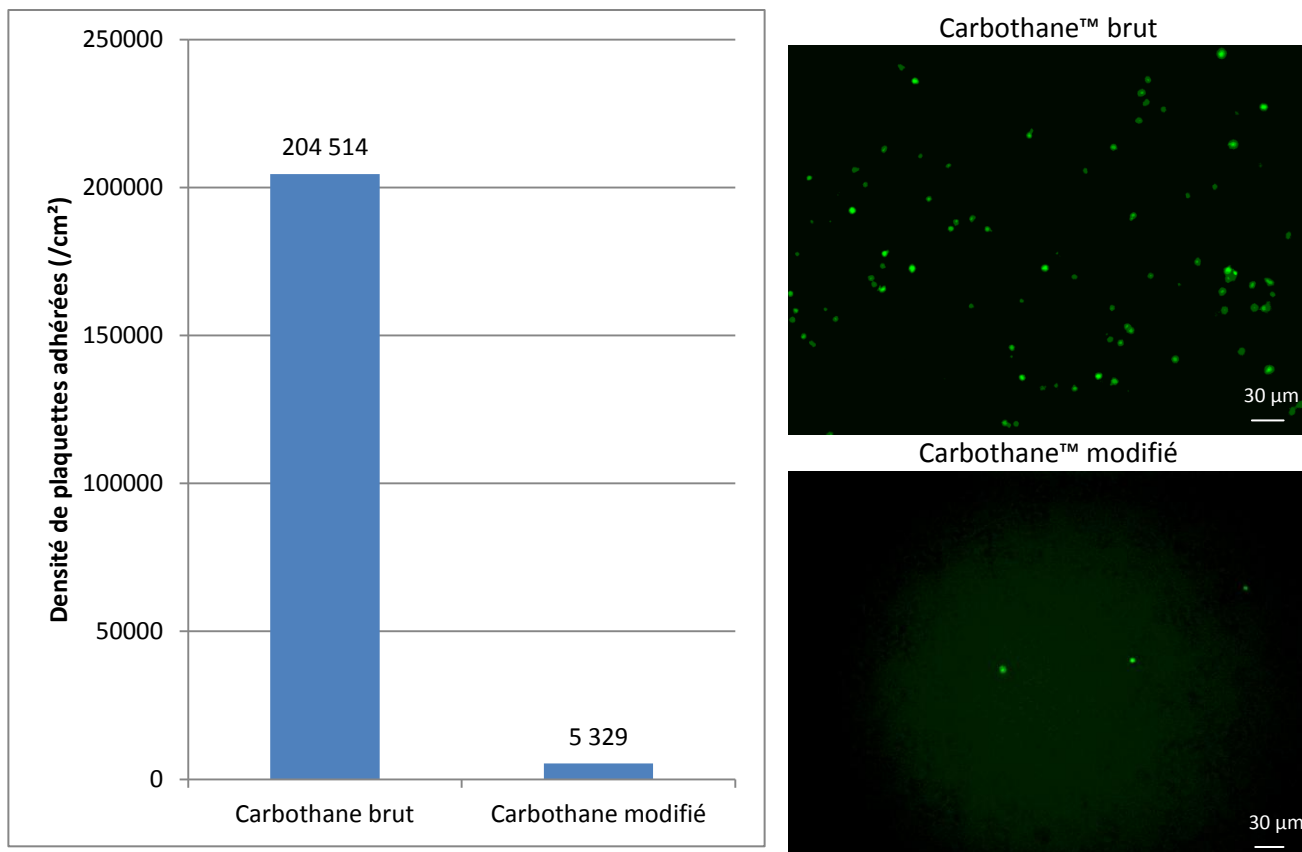


Figure 168. Adhésion de plaquettes sur les surfaces de Carbothane™

L'adhésion de plaquettes est fortement diminuée sur la surface modifiée. Cette surface est donc fortement antiadhésive vis-à-vis des plaquettes. L'ensemble des analyses et des tests *in vitro* montrent que la transcarbonatation sur les surfaces de polyuréthane polycarbonate avec du PEG2000 et la TBD comme base permet d'obtenir des surfaces aux propriétés fortement antiadhésives vis-à-vis des bactéries, cellules et plaquettes.

Comme pour les surfaces modifiées par transcarbamoxylation, on étudie aussi l'impact de la base seule, du PEG seul et de l'utilisation de PEG diméthyl (non réactif) sur la modification de surface (Figure 169).

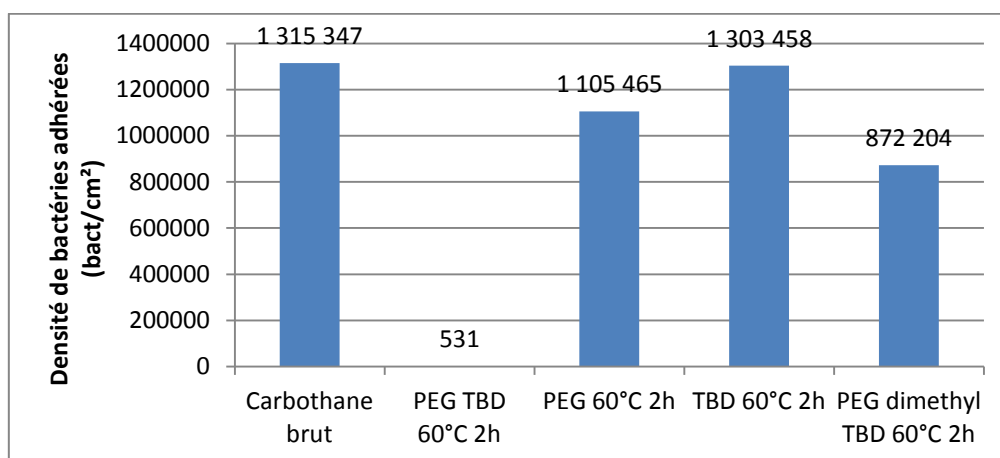


Figure 169. Adhésion de bactéries *E. coli* MG1655 GFP sur les surfaces

La seule surface limitant l'adhésion de bactéries est la surface modifiée en présence de PEG2000 et de TBD. La base seule et le PEG seul n'ont pas d'effet sur les propriétés de la surface. L'utilisation de PEG diméthyl à la place du PEG ne donne pas une surface antiadhésive. Cela prouve que la modification de surface observée est bien due à une réaction à la surface permise par la TBD, et non à un autre phénomène (adsorption, migration de PEG dans la matrice).

4.5.7 Conclusion

Nous avons montré que la transcarbonatation est une réaction permettant de modifier les carbonates en solution en utilisant différentes bases. Cette réactivité a été vérifiée à l'échelle du polymère puis appliquée à la modification de surface du Carbothane™, un polyuréthane comportant des segments polycarbonate. Les surfaces de Carbothane™ modifiées avec du PEG2000 en présence de TBD sont antiadhésives vis-à-vis des bactéries, des cellules et des plaquettes sanguines. Cette stratégie de modification de surface permet donc de rendre les surfaces antiadhésives en une étape et présente un fort potentiel pour la modification de cathéters en Carbothane™.

4.6 Conclusion sur la modification de surface

La transcarbamoxylation est une réaction chimique efficace pour modifier des uréthanes en solution. Cette réaction a été utilisée pour la première fois avec pour objectif de modifier des surfaces de polyuréthane. Le greffage de poly (éthylène glycol) à la surface du polyuréthane par réaction de transcarbamoxylation catalysée par différentes bases inorganiques a permis d'obtenir des surfaces aux propriétés modifiées. La mesure de l'angle de contact montre que les surfaces modifiées sont devenues hydrophiles et les analyses ATR-FTIR, XPS et TOF-SIMS confirment la présence de PEG à la surface du polyuréthane modifié. Différentes études ont permis de comprendre les paramètres nécessaires à la réaction et leur impact sur les propriétés finales des surfaces. La modification des surfaces par transcarbamoxylation avec du PEG2000 en présence d'hydruure de sodium à 60°C permet de diviser l'adsorption de protéines par 10, l'adhésion cellulaire par 500, l'adhésion de plaquettes par 10 et l'adhésion de bactéries par 200. Le PEG est donc greffé de manière suffisamment dense à la surface pour avoir une surface antiadhésive par un mécanisme de répulsion stérique. Les tests *in vitro* montrent que cette stratégie de modification de surface a le potentiel pour permettre une réduction des problèmes de thrombose et d'infections sur les dispositifs médicaux intravasculaires en polyuréthane. Comparée à d'autres stratégies de modification de surface de polyuréthane reportés dans la littérature, notre approche a de nombreux avantages :

- elle ne comporte qu'une seule étape applicable au dispositif médical
- elle permet de limiter les facteurs à l'origine de la thrombose ET de l'infection. Les niveaux d'adsorption de protéines, d'adhésion cellulaire et bactérienne sont comparables aux meilleurs systèmes antiadhésifs reportés dans la littérature
- elle est rapide et ne nécessite pas de températures élevées ni de réactifs toxiques

- elle est stable au cours du temps dans un milieu physiologique et n'entraîne pas de relargage de composés

La stabilité des surfaces modifiées a été étudiée au cours du temps dans différents milieux, montrant une évolution significative des propriétés de surface lorsque le polyuréthane est stocké à l'air. La mobilité intrinsèque au polyuréthane qui est connu pour s'adapter à son environnement, ainsi que la présence d'additifs dans le polyuréthane utilisé peuvent expliquer cette évolution.

Une adaptation des conditions de réaction est nécessaire pour modifier les polyuréthanes polycarbonates car les fonctions carbonates sont plus réactives que les fonctions uréthanes. Un changement de la base a permis d'obtenir des conditions de modification efficaces pour la modification de surfaces de polyuréthanes polycarbonate. La réaction qui a alors lieu est une réaction de transcarbonatation. Les surfaces modifiées avec du PEG2000 par cette réaction ont montré des propriétés fortement antiadhésives, de même que pour le polyuréthane comportant des segments polyéthers.

Chapitre 5 Comparaison avec d'autres stratégies de modification de surface

Nous avons montré que la modification de surfaces de polyuréthane par des réactions chimiques (transcarbamylation et la transcarbonatation) est une approche très efficace pour conférer aux surfaces de propriétés antibactériennes et antithrombogéniques. Nous avons souhaité nous replacer par rapport à d'autres stratégies existant dans la littérature ou dans les produits commerciaux. Parmi les nombreuses approches de modification de surface, nous avons choisi de nous replacer par rapport à 3 approches :

- Les surfaces modifiées par greffage de PEG par réaction allophanate à la surface de polyuréthane, largement utilisée dans la littérature académique et à ce jour la réaction de greffage covalent sur le polyuréthane faisant référence en la matière.
- Les surfaces modifiées par utilisation d'un additif PEG-PU-PEG, relativement récente et qui ne repose pas sur une modification chimique de la surface, mais sur la migration d'additifs vers la surface.
- Les surfaces modifiées par l'utilisation d'additifs fluorés, utilisés d'abord dans la littérature académique, puis plus récemment à l'origine de la technologie Endexo™, aujourd'hui sur le marché.

Deux de ces approches reposent sur la formulation du polyuréthane, c'est une stratégie alternative à l'utilisation d'une réaction chimique dans un solvant organique.

5.1 Greffage de PEG par réaction allophanate

Parmi les nombreux exemples de la littérature, décrits dans une partie précédente, une stratégie de modification a été très largement utilisée par différents groupes afin de modifier chimiquement la surface du polyuréthane, par un greffage covalent. Il s'agit de celle utilisée par Brash *et al.* pour greffer du PEG en deux étapes sur du polyuréthane en tirant profit de la réaction allophanate entre un uréthane et un isocyanate (Figure 170).²⁷⁰

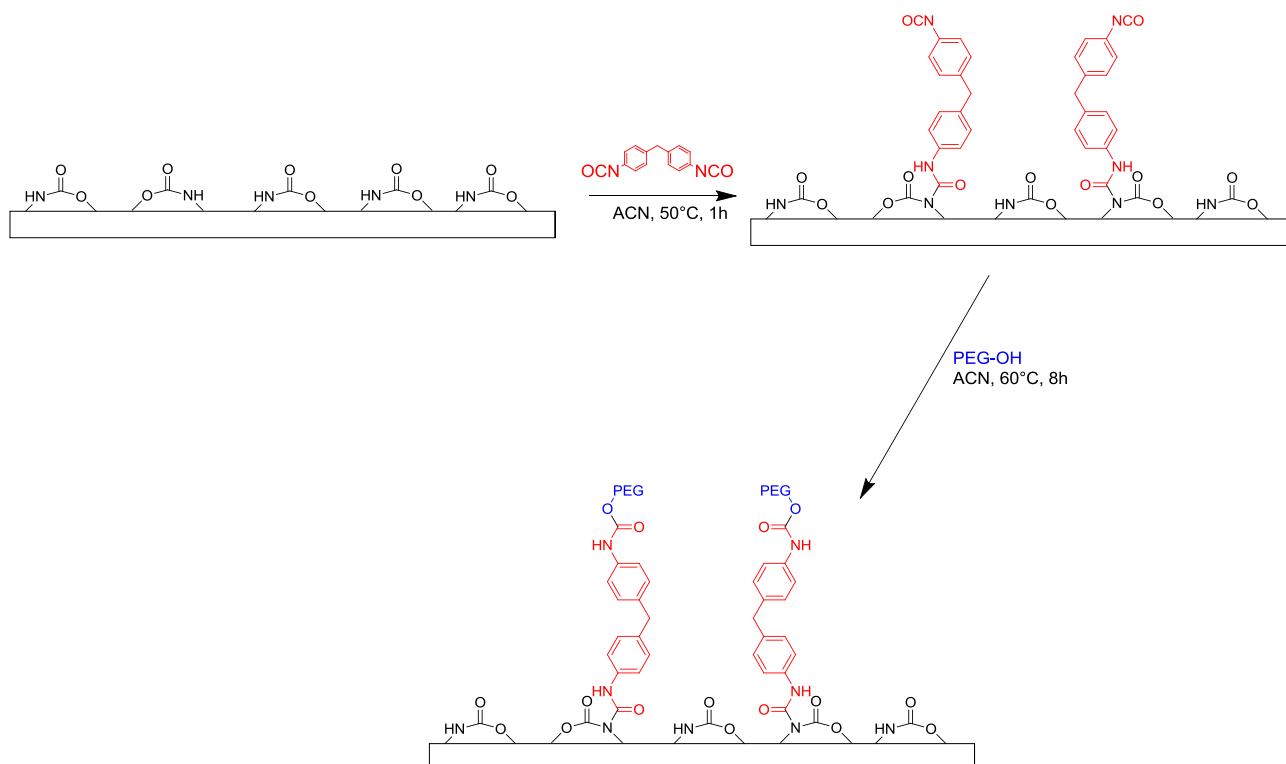


Figure 170. Stratégie de modification de polyuréthane par réaction allophanate

Selon les auteurs, cette méthode de modification permet de diviser par cinq l'adsorption d'albumine sur les surfaces de Pellethane® modifié lorsque le PEG2000 est utilisé. L'adhésion de bactéries a été testée par Park *et al.*³⁷⁶, qui montrent une réduction de l'adhésion de bactéries *E. coli* d'un facteur entre 10 et 20. En revanche, l'adhésion de cellules n'a pas été testée par les auteurs sur ces surfaces, mais les propriétés antiadhésives du PEG ont été largement étudiées dans la littérature, et ils sont connus pour rendre les surfaces antiadhésives vis-à-vis des cellules. Nous avons répété les conditions de modification décrites par les auteurs afin de pouvoir comparer les propriétés de nos surfaces modifiées par rapport à une stratégie de greffage covalent fréquemment dans le milieu académique.

Brièvement, la surface de Pellethane® est plongée dans une solution de toluène sec (20 mL) contenant du méthylène diphenyl diisocyanate (MDI) du dilaurate de dibutylétain (DBTL, catalyseur) et on chauffe à 50°C 1h sous agitation pour greffer le MDI à la surface. Les surfaces sont alors rincées dans un bain de toluène afin d'éliminer l'excès de MDI, puis elles sont plongées dans une solution de PEG2000 du toluène. La solution est chauffée à 60°C 8h ce qui permet de greffer le PEG aux isocyanates libres à la surface. Puis les surfaces sont lavées dans le toluène 30 min puis dans l'eau (16h) et séchées en étuve (16h à 60°C).

Puis on mesure l'angle de contact de l'eau sur la surface pour vérifier que le greffage a bien eu lieu.

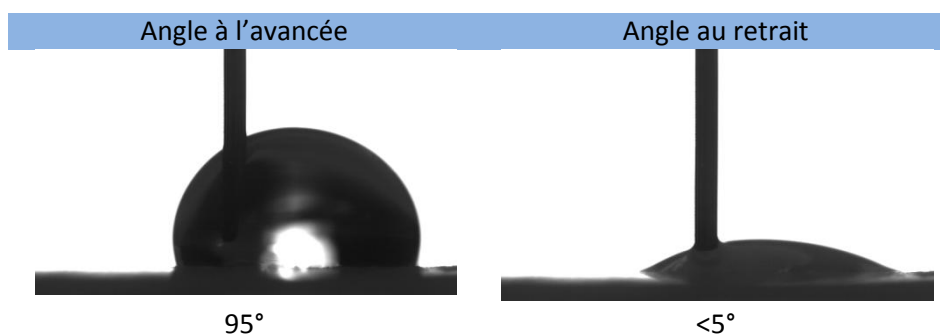


Figure 171. Angles de contact de la surface modifiée à l'avancée et au retrait

L'angle de contact à l'avancée est du même ordre que sur le Pellethane® non modifié. En revanche, l'angle au retrait est très faible, inférieur à 5° et la goutte reste étalée sur la surface. Cela montre que la surface est hydrophile. A titre de comparaison, les auteurs de la publication notent de même que l'angle à l'avancée n'est pas modifié de manière significative, tandis que l'angle de contact au retrait est fortement diminué.²⁷⁰

Les analyses de l'angle de contact montrent que la surface a été modifiée. Nous vérifions par la suite ses propriétés de surface envers les protéines, les cellules et les bactéries, afin de vérifier que les surfaces modifiées sont bien antiadhésives comme nous l'avons supposé. Tout d'abord l'adsorption d'albumine sur les surfaces a été quantifiée.

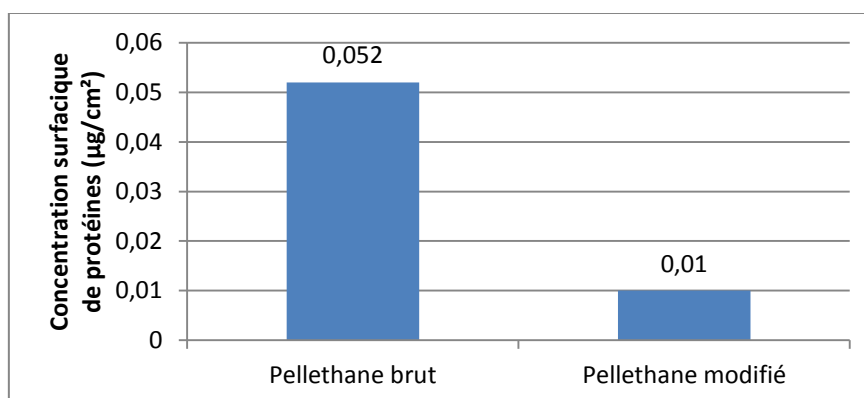


Figure 172. Adsorption d'albumine-FITC

L'adsorption d'albumine est divisée par 5 sur la surface modifiée par rapport à une surface témoin de Pellethane® non modifié. Cette valeur est en accord avec les résultats obtenus par Brash *et al.* Les surfaces modifiées par réaction allophanate limitent l'adsorption de protéines, mais moins efficacement que les surfaces modifiées par transcarbamylation avec PEG+NaH (Tableau 49).

Tableau 49. Réduction de l'adhésion de plaquettes sur les surfaces modifiées

Surface	Réduction de l'adsorption de protéines
Pellethane modifié PEG NaH transcarbamylation	15
Pellethane modifié PEGMDI réaction allophanate	5

Puis, l'adhésion de cellules sur les surfaces modifiées avec du PEG2000 par réaction allophanate a été évaluée.

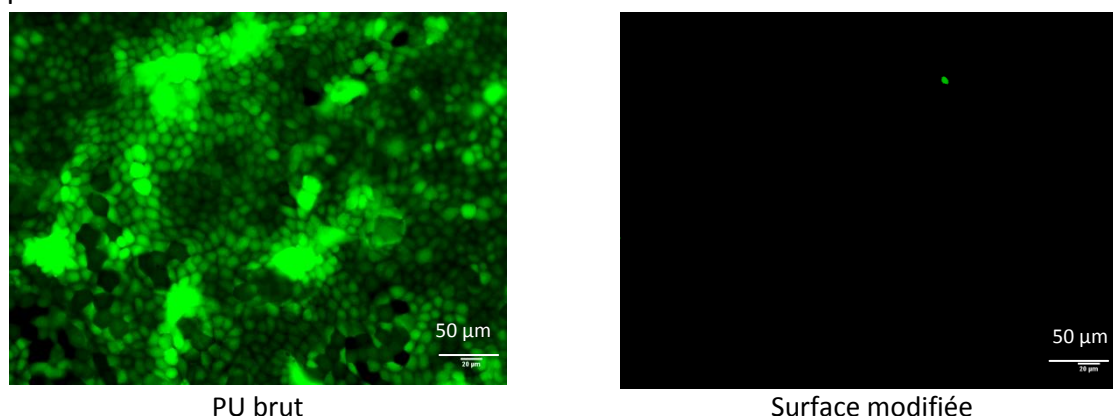


Figure 173. Adhésion de cellules MDCK sur les surfaces

Alors que la surface témoin est recouverte de cellules adhérées, une très faible quantité de cellules sont présentes sur la surface modifiée. Les surfaces modifiées par réaction allophanate repoussent donc fortement l'adhésion cellulaire, de la même manière que les surfaces modifiées par transcarbamylation avec PEG + NaH. Nous avons par la suite comparé l'adhésion de plaquettes sanguines sur une surface modifiée par rapport à une surface de polyuréthane non modifiée.

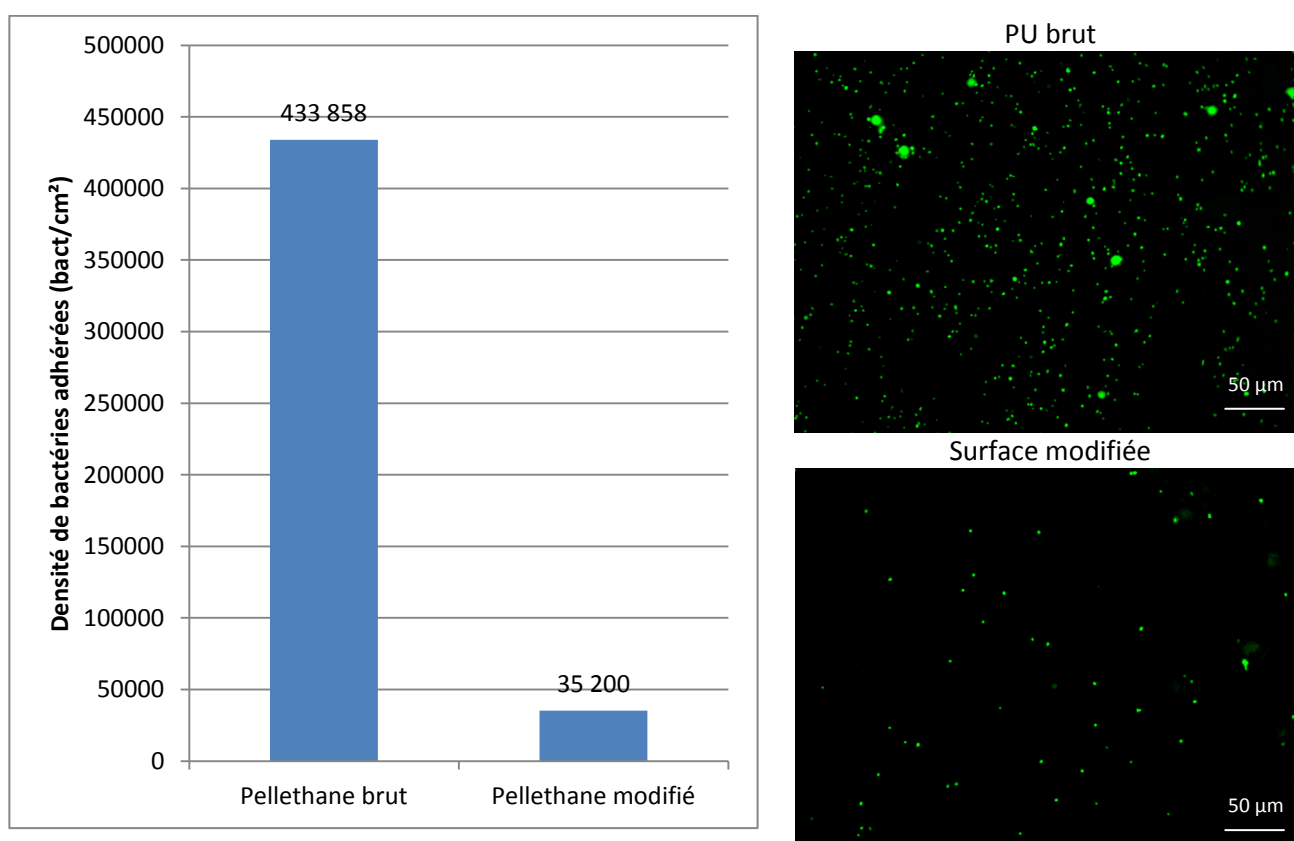


Figure 174. Adhésion de plaquettes sur les surfaces

L'adhésion de plaquettes sanguines est fortement réduite par la modification de surface du Pellethane  avec du PEG (divisée par 10). La réduction de l'adhésion de plaquettes par

rapport à un Pellethane® non modifié est du même ordre que sur la surface modifiée avec du PEG2000 greffé par transcarbamylation avec PEG + NaH (Tableau 50).

Tableau 50. Réduction de l'adhésion de plaquettes sur les surfaces modifiées

Surface	Réduction de l'adhésion de plaquettes
Pellethane® modifié PEG NaH transcarbamylation	14
Pellethane® modifié PEG MDI réaction allophanate	12

Enfin, l'adhésion de bactéries sur les surfaces modifiées a été évaluée et comparée à une surface non modifiée.

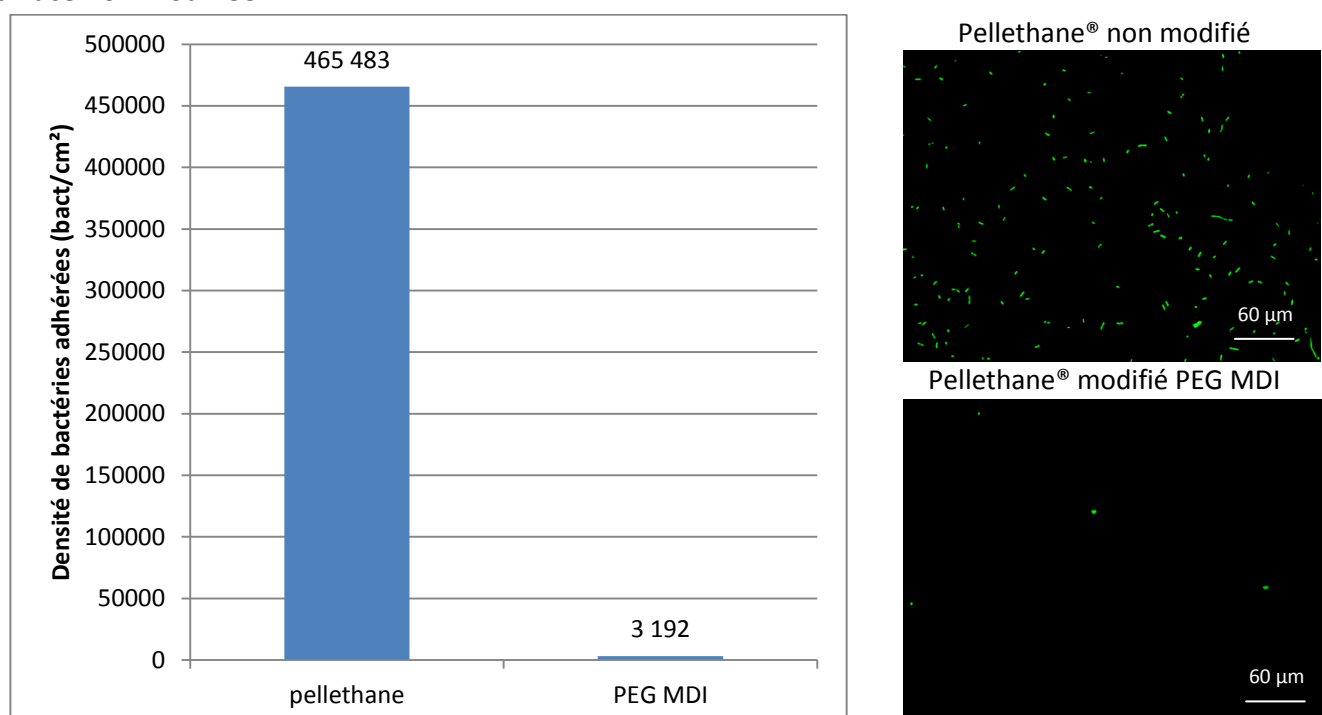


Figure 175. Adhésion de bactéries *E. coli* MG1655 GFP sur les surfaces

L'adhésion de bactéries *E. coli* MG1655 GFP est divisée par 150 environ. La surface modifiée par réaction allophanate repousse fortement l'adhésion de bactéries. La réduction de l'adhésion de bactéries observée est du même ordre que sur les surfaces modifiées avec du PEG2000 par transcarbamylation avec PEG + NaH (Tableau 51).

Tableau 51. Réduction de l'adhésion de bactéries sur les surfaces modifiées

Surface	Réduction de l'adhésion de bactéries
Pellethane® modifié PEG NaH transcarbamylation	200
Pellethane® modifié PEG MDI réaction allophanate	150

La surface modifiée en deux étapes par réaction allophanate entre le polyuréthane, le MDI et le PEG permet d'obtenir une surface antiadhésive vis-à-vis des protéines, cellules, plaquettes et bactéries. Nous avons montré que la surface modifiée par transcarbamylation

avec PEG + NaH a des propriétés de surface du même ordre, voire meilleures que cette surface de référence.

5.2 Modification de surface par addition de polymères di/triblocks

5.2.1 Rappel de la littérature

Les additifs migrant à la surface du polyuréthane pour améliorer sa biocompatibilité ont été décrits pour la première fois par Ward *et al*²²⁴ en 1988. Depuis, divers exemples ont démontré l'efficacité de cette stratégie (cf Chapitre 2). Parmi ces exemples, les polymères triblocks comportant un cœur de polyuréthane et des chaînes latérales permettant de modifier les propriétés des surfaces se sont montrés les plus prometteurs, avec le dépôt de brevets et le développement de produits commerciaux (technologies Endexo™, SME® et SAME®).^{237,244}

Brash *et coll.* ont montré que l'ajout de polymères triblocks PEO-PU-PEO²⁴⁸ (6kDa-15kDa) dans la masse d'un polyuréthane commercial⁴⁰⁷ pouvait modifier ses propriétés de surface et l'adsorption de protéines.^{250,249} Le polyuréthane modifié avec ces additifs a été soumis à un test d'adhésion de plaquettes sous flux de sang total, prouvant une réduction de l'adhésion de plaquettes (10000/cm²) et de l'adsorption de fibrinogène (25ng/cm²)⁴⁰⁸ et d'apolipoprotéines.¹⁴

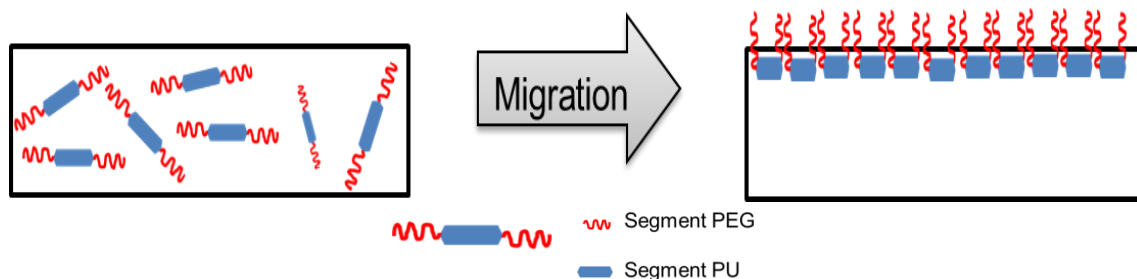


Figure 176. Migration de l'additif à la surface du polyuréthane

Les segments PEG de l'additif migrent au cours du temps pour se retrouver en surface et former une brosse de polymère donnant des propriétés antiadhésives à la surface. Cette stratégie permet de modifier la surface tout en gardant l'additif dans la masse du matériau puisque le segment central du polymère triblock est un polyuréthane, lié à la masse du polyuréthane par liaisons hydrogène.⁴⁰⁹ Il n'y a donc pas de relargage, donc pas de perte d'efficacité au cours du temps.

Le même principe est à l'origine de la technologie Endexo™ qui repose sur l'addition 5% de polymères triblock comportant un cœur de polyuréthane et des chaînes latérales perfluorées. Cette technologie, décrite plus en détails dans la partie 2.2.3, est actuellement sur le marché et permet de réduire de 50% le risque de thrombose veineuse liée à l'implantation de cathéters (selon des revendications commerciales). Nous avons évalué les

propriétés de surfaces modifiées par ces deux approches afin de pouvoir comparer la modification de surface par transcarbamylation à des stratégies de modification de surface par formulation du matériau.

5.2.2 Synthèse de polymères triblock et formulation du polyuréthane

5.2.2.1 Additif triblock PEG-PU-PEG

Un polymère triblock de type PEG2000-PU-PEG2000 ($M_n=29873$ g/mol) a été synthétisé suivant le protocole de Brash *et coll* représenté en Figure 177.

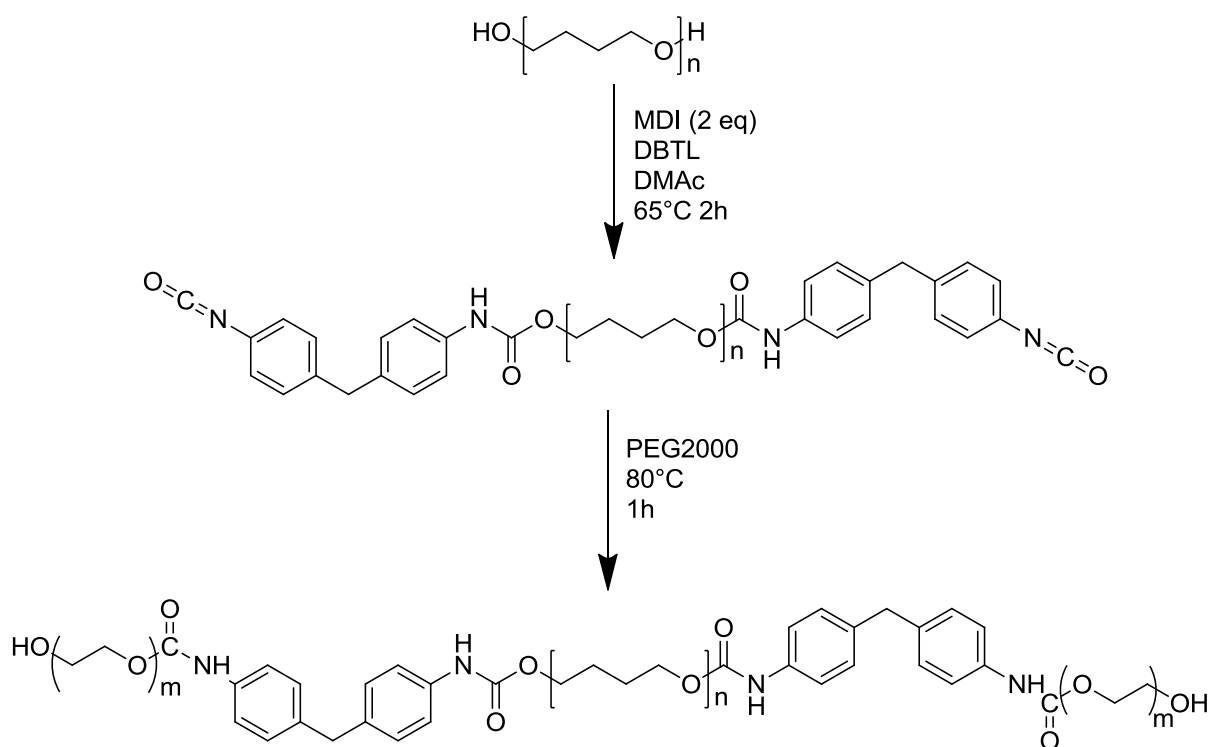
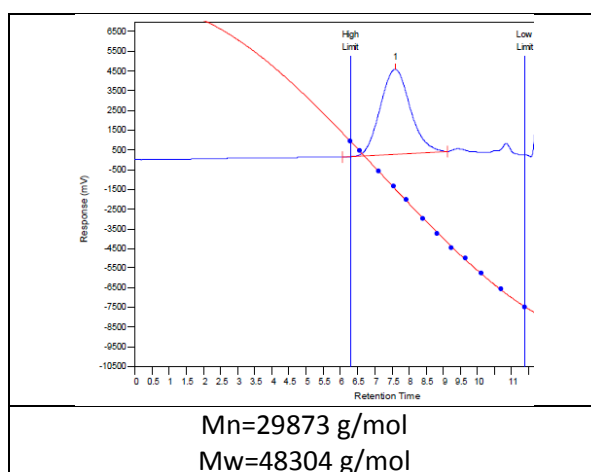


Figure 177. Synthèse du polymère triblock (inspirée de ²⁴⁸)

En fin de synthèse, le polymère est précipité dans du méthanol et lavé dans l'eau à 60°C afin d'éliminer le PEG non réagi.

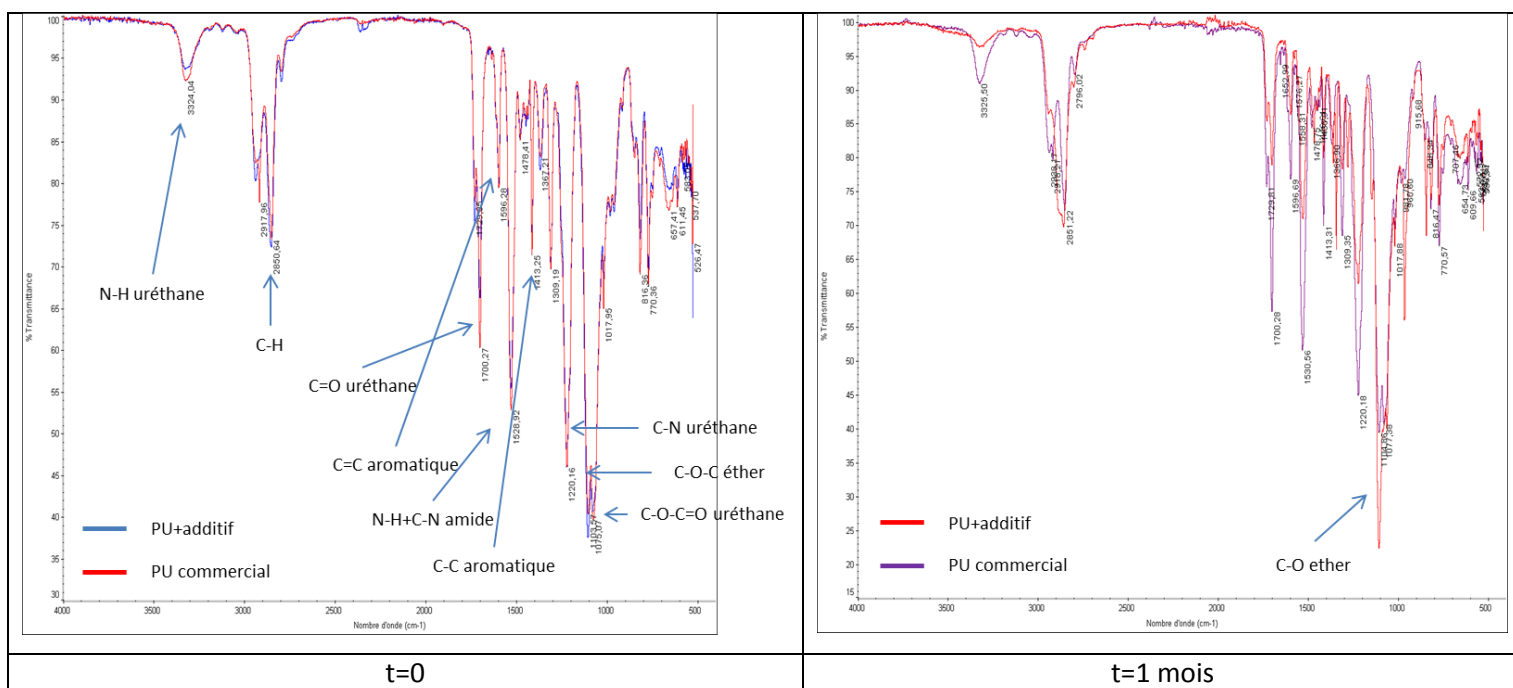


PDi=1.6

Figure 178. Masse molaire du copolymère synthétisé

La GPC confirme l'absence de PEG2000 résiduel et la présence d'un seul polymère. Puis ce polymère a été ajouté à une solution de Pellethane® 2363AE80 dans le diméthylacétamide (10% massique) avec une proportion de polymère triblock de 10% par rapport au Pellethane®. Puis cette solution a été étalée sur une surface de verre et le solvant évaporé. Le film obtenu est ensuite analysé. Le film de polyuréthane obtenu est ensuite stocké 20 jours afin de laisser le temps à l'additif de migrer en surface.

La surface est analysée par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier, juste après formation du film (t=0).



On note une faible différence d'intensité du pic correspondant au PEG à 1103 cm^{-1} . Cela confirme la présence de PEG. A $t = 1$ mois, on analyse à nouveau la surface pour observer une éventuelle évolution.

Après 1 mois, la différence observée est nettement plus grande. On note une atténuation des pics caractéristiques du Pellethane® (3225 cm^{-1} , 1700 cm^{-1} , 1530 cm^{-1} , 1220 cm^{-1}) et une augmentation de l'intensité du pic correspondant au PEG (1103 cm^{-1}), traduisant un enrichissement de PEG à la surface probablement dû à la migration des chaînes de PEG de l'additif vers la surface.

Un suivi des propriétés hydrophiles ou hydrophobes de la surface permet aussi d'observer cette évolution dans le temps. L'angle de contact avec une goutte d'eau est mesuré à $t=0$, puis après 10 jours et 1 mois.

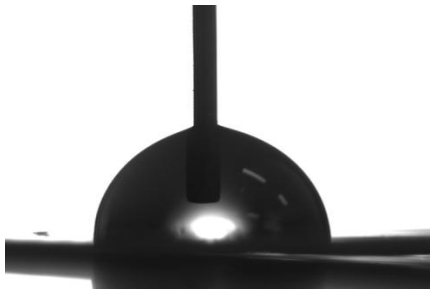
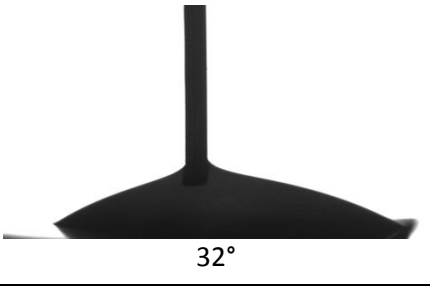
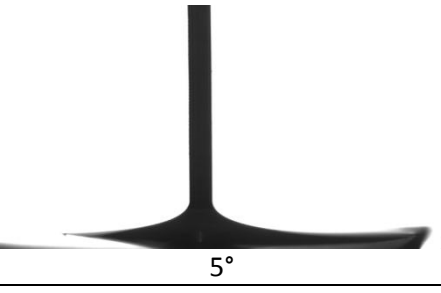
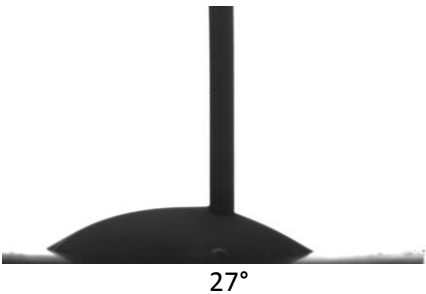
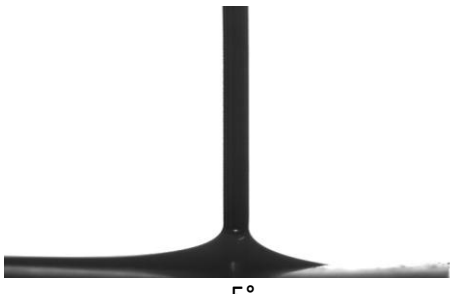
	Angle à l'avancée	Angle au retrait
t=0	 85°	 27°
t=10 jours	 32°	 5°
t=1 mois	 27°	 5°

Figure 180. Angles de contact à l'avancée et au retrait

La surface du film évolue au cours du temps et prend un caractère hydrophile après une dizaine de jours, ce qui correspond à la migration du PEG de l'additif à la surface du Pellethane®.

Une évolution des propriétés de la surface a été constatée, nous avons vérifié son influence sur la capacité des surfaces à empêcher l'adsorption de protéines, l'adhésion de cellules et de bactéries. On étudie l'adsorption d'alumine-FITC 15 jours après la formation du film de Pellethane® formulé, puis après 1 mois.

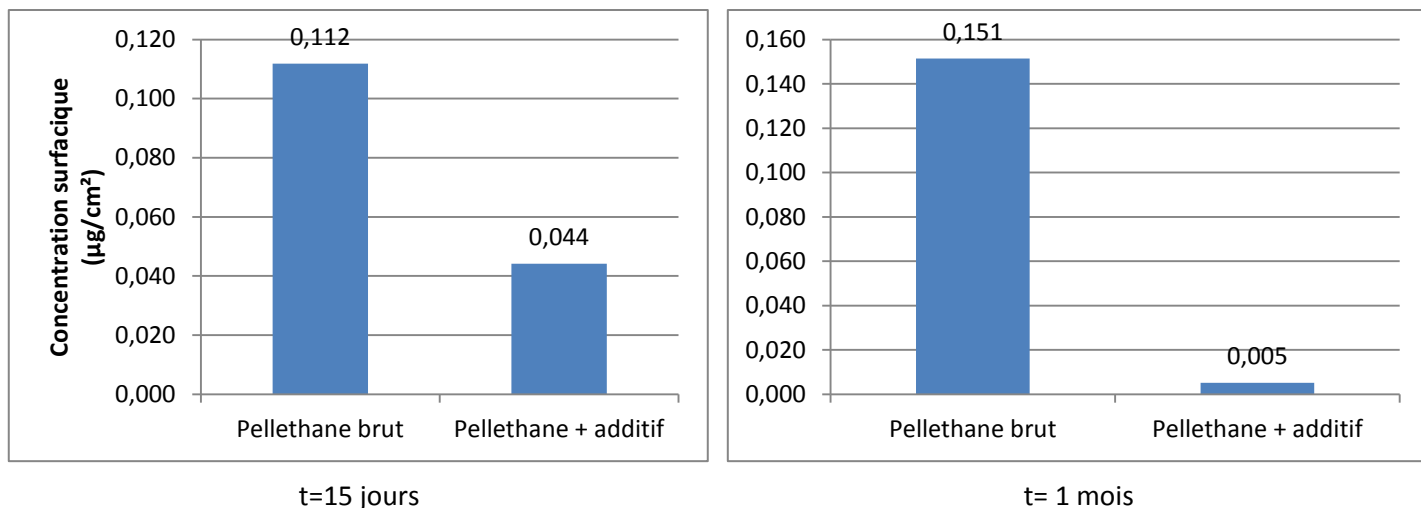


Figure 181. Adsorption d'albumine-FITC sur les surfaces de Pellethane® et Pellethane® formulé

La surface a évolué et est devenue fortement antiadhésive vis-à-vis de l'albumine-FITC. Ce résultat est en accord avec l'évolution observée en infrarouge et par mesure de l'angle de contact. Le film de polyuréthane comprenant un additif devient donc fortement antiadhésif vis-à-vis des protéines au cours du temps.

L'adhésion cellulaire est évaluée sur la surface de Pellethane® formulée et comparée avec une surface de Pellethane® non formulée, après 1 mois d'équilibrage de la surface.

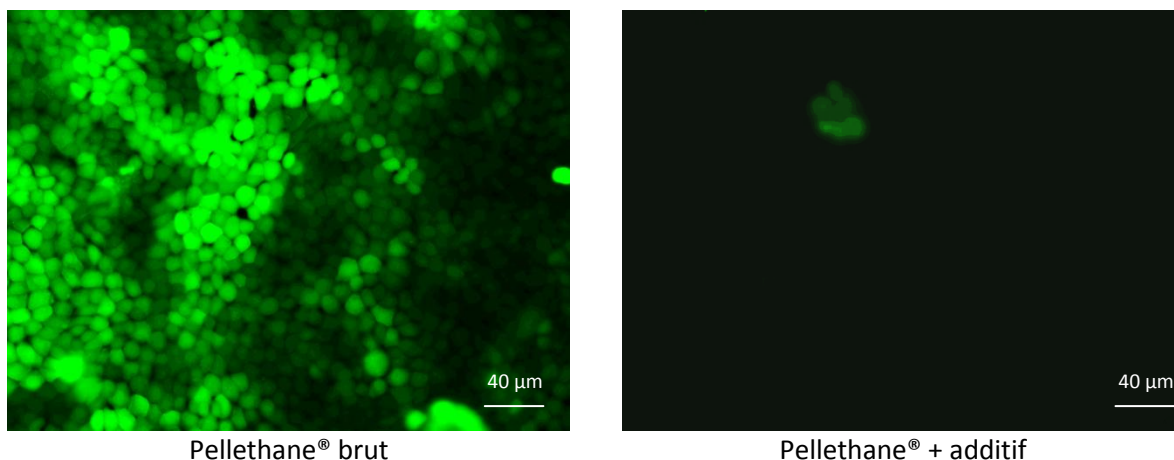


Figure 182. Images de cellules adhérentes sur les surfaces de pellethane avec et sans additif

Très peu de cellules sont adhérentes sur la surface de Pellethane® comportant l'additif, tandis qu'elles sont à confluence sur la surface de Pellethane® commercial. L'additif empêche donc l'adhésion de cellules sur le polyuréthane. Enfin, l'adhésion de bactéries a été testée à t0 et après 1 mois pour observer si l'évolution des surfaces a un impact sur la capacité des bactéries à adhérer aux surfaces.

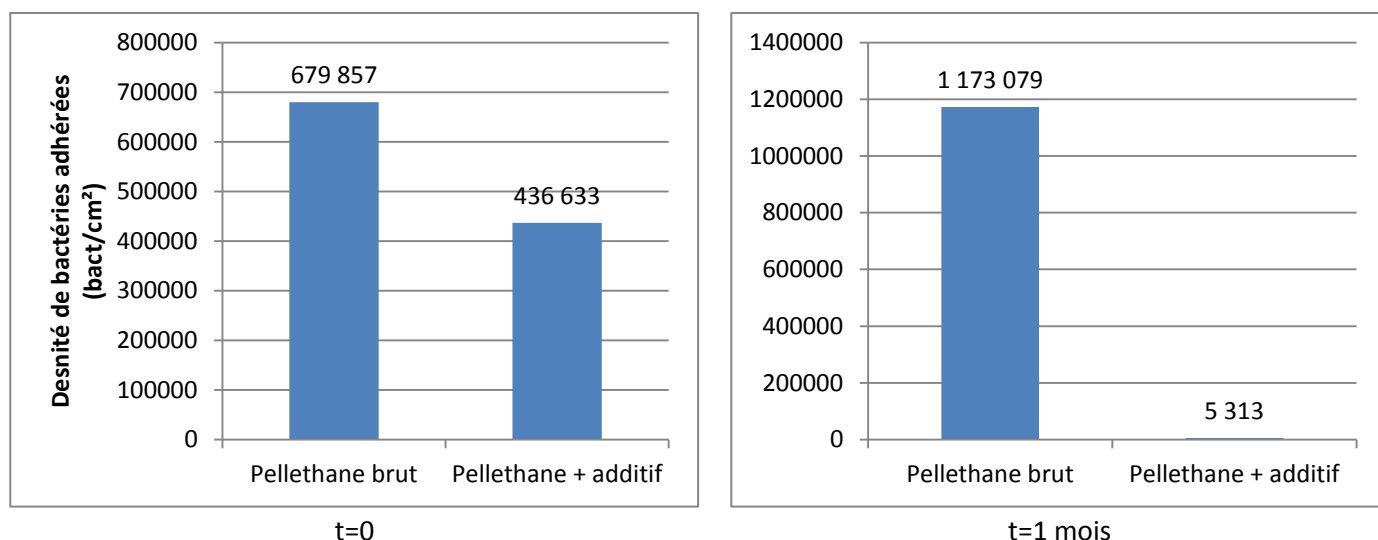


Figure 183. Evolutions de l'adhésion de bactéries sur les surfaces modifiées en fonction du temps

La surface est faiblement antiadhésive à $t=0$. Elle devient beaucoup plus antiadhésive après 1 mois, avec une adhésion de bactéries très faible et du même ordre de grandeur que pour les surfaces de Pellethane® modifiées par transcarbamoxylation avec le PEG2000.

Afin de compléter l'étude des propriétés *in vitro* de la surface modifiée avec un additif, nous avons évalué l'adhésion de plaquettes sur cette surface après 6 mois de stockage à l'air.

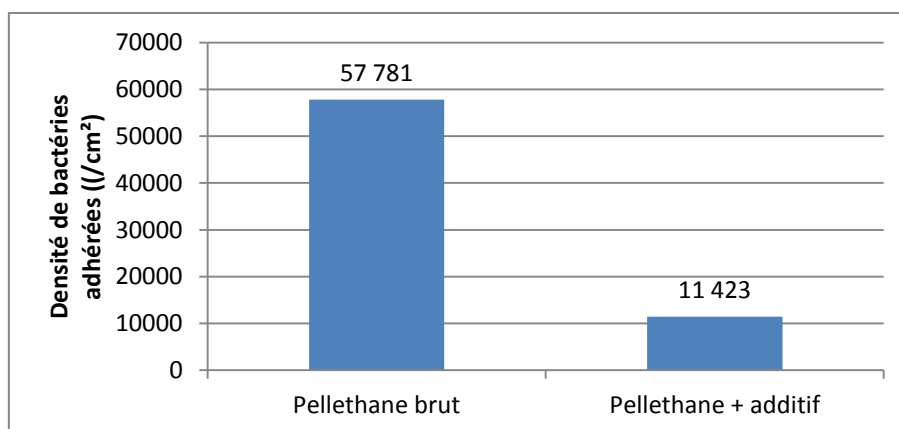


Figure 184. Adhésion de plaquettes

L'adhésion de plaquettes sur la surface modifiée est divisée par 5, ce qui montre le potentiel de cette modification de surface pour réduire la coagulation du sang.

Dans leur article, Brash *et coll.* revendiquent des propriétés antiadhésives vis-à-vis des protéines et des plaquettes.^{249,408} Nous avons confirmé que 10% d'additif permet de rendre le Pellethane® antiadhésif vis à vis des protéines et des plaquettes, mais également des cellules MDCK et des bactéries *E. coli* MG1655 GFP. Cet effet antiadhésif est du même ordre de grandeur que lorsque l'on modifie les surfaces avec PEG + NaH par transcarbamoxylation. L'infrarouge et la mesure d'angle de contact ont permis de caractériser le changement de l'état de surface d'un point de vue physique, mettant en avant la migration de PEG2000 à la surface, ce qui la rend plus hydrophile au cours du temps. L'utilisation d'un additif triblock

PEG-PU-PEG permet donc de réduire fortement les phénomènes à l'origine de la thrombose et de l'infection dans le domaine du cathétérisme.

5.2.2.2 Additif triblock fluoré

Nous avons souhaité évaluer les propriétés des surfaces de Pellethane® modifiées avec un additif fluoré afin de bénéficier d'un point de comparaison avec les exemples de la littérature montrant que les surfaces fluorées pouvaient permettre d'améliorer la biocompatibilité des surfaces de Pellethane®. Nous avons donc synthétisé un additif fluoré ayant un cœur de polyuréthane et des chaînes latérales fluorées. Cet additif a ensuite été ajouté dans le Pellethane® et ses propriétés ont été évaluées.

On suit le protocole décrit par Tang *et al*¹⁷⁶ qui décrivent la première synthèse de ce triblock fluoré utilisé plus tard comme additif dans le polyuréthane (Figure 185).^{195,242} Le polymère fluoré sera appelé SMM (Surface Modifying Molecule).

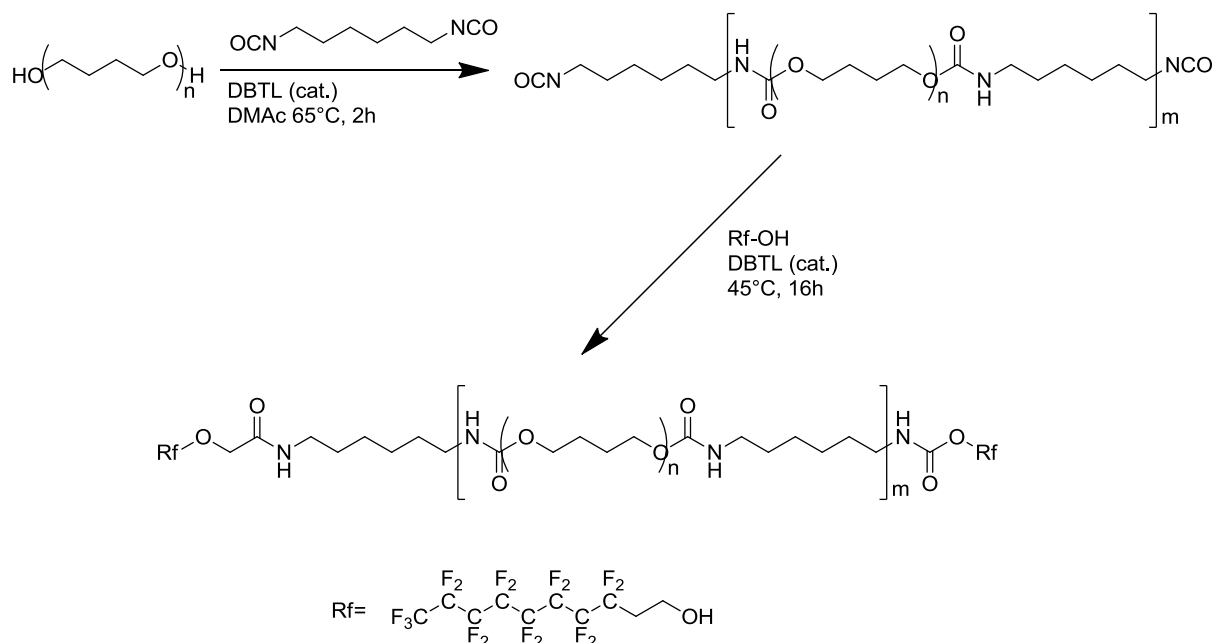


Figure 185. Synthèse de la SMM fluorée

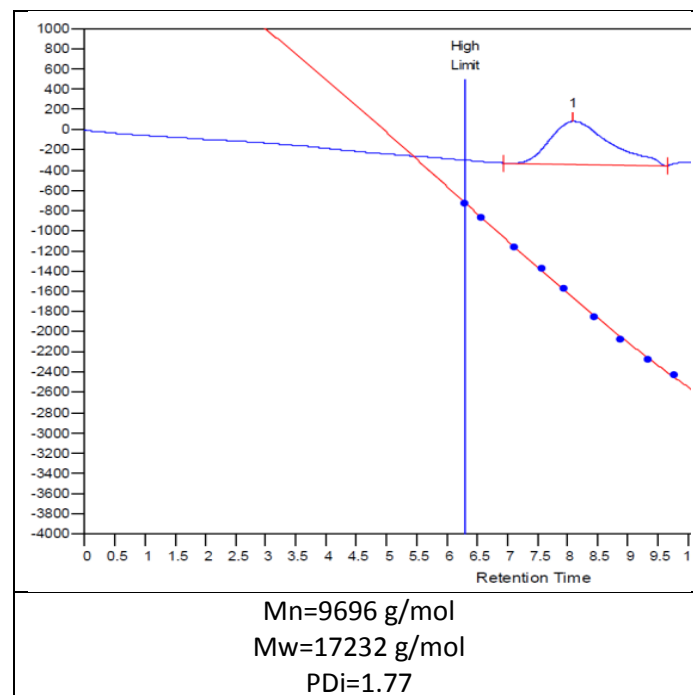


Figure 186. Analyse de l'additif par GPC

La SMM est ensuite ajoutée au Pellethane® 2363AE80 par « solvent casting » : le Pellethane® est dissout dans du DMAc à 50°C pour former une solution à 10% massique. Puis on ajoute la SMM à une proportion de 5% par rapport à la masse de Pellethane®. On agite pour homogénéiser la solution, puis on étale le polymère sur une surface de verre. On évapore le solvant. Puis le film formé est analysé pour vérifier que l'additif a bien l'impact souhaité sur la surface de polyuréthane

	Angle à l'avancée	Angle au retrait
Surface modifiée	130°	77°
Surface non modifiée	98	69

Figure 187. Angle de contacts d'une surface modifiée et une surface non modifiée

L'angle de contact du Pellethane® a été fortement modifié à l'avancée et au retrait, on obtient une surface hydrophobe, ce qui est en accord avec la présence de fluor à la surface. L'adhésion de bactéries *E. coli* MG1655 GFP est ensuite quantifiée sur la surface modifiée avec l'additif fluoré et comparée avec une surface témoin.

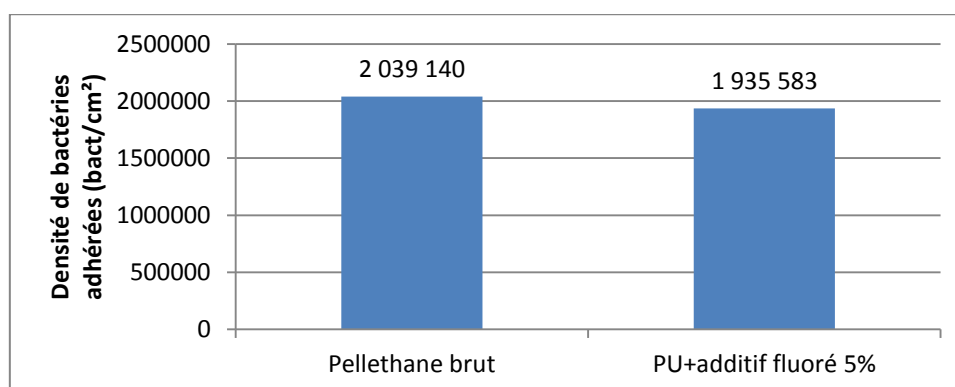


Figure 188. Adhésion de bactéries sur les surfaces de Pellethane® avec ou sans additif fluoré

La surface modifiée ne permet pas de repousser l'adhésion de bactéries *E. coli* MG1655 GFP. Le fluor ne semble pas avoir d'impact sur les surfaces, contrairement aux surfaces modifiées par transcarbamylation avec PEG + NaH. L'utilisation d'additifs fluorés dans le polyuréthane est à l'origine d'une technologie mise sur le marché récemment sous le nom Endexo™. Nous avons donc par la suite évalué les propriétés d'un cathéter modifié avec cette technologie.

5.2.3 Evaluation d'un produit commercial : cathéter BioFlo™ avec la technologie Endexo™

Les propriétés de surface d'un tube PICC BioFlo™ modifié avec la technologie Endexo™ ont été évaluées selon les modèles *in vitro* dont nous disposons. L'adsorption de protéines, l'adhésion de cellules, de plaquettes et de bactéries ont été évaluées sur le tube commercial. Le produit commercial utilisé est un BioFlo™ PICC MST-70 kit (diamètre interne 1.05 mm, longueur 55 cm) commercialisé par Navilyst Medical

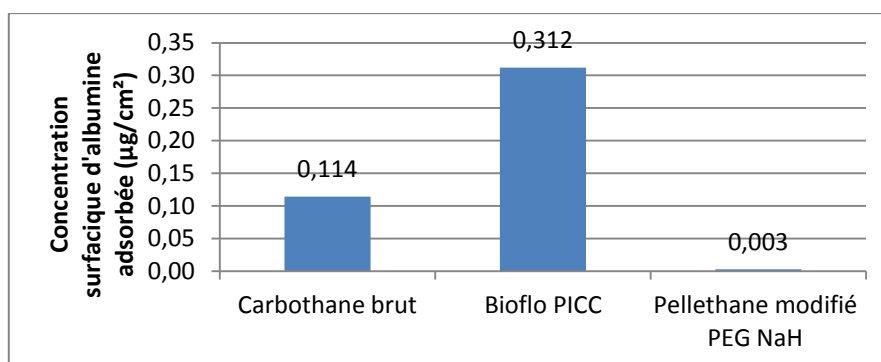
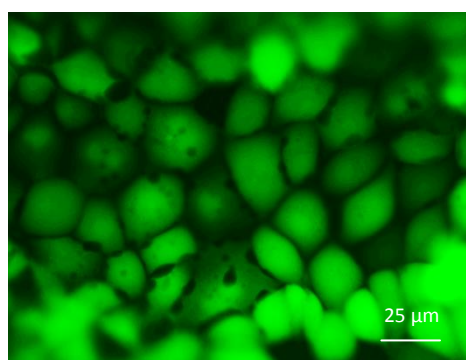


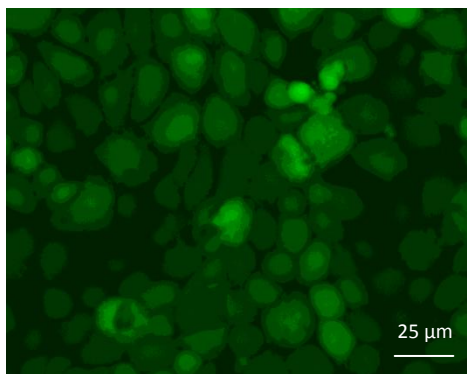
Figure 189. Adsorption d'albumine

Le tube BioFlo™ ne permet pas de réduire l'adsorption d'albumine, au contraire dans les conditions du test, l'adsorption d'albumine est plus importante sur la surface du tube BioFlo™. Dans le même test, l'adsorption d'albumine sur la surface de Pellethane® modifié par transcarbamylation avec du PEG est toujours très faible.

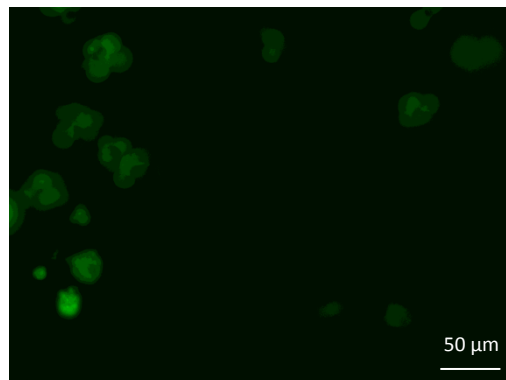
Puis on compare l'adhésion cellulaire sur un tube de Carbothane™ non modifié, un tube BioFlo™ PICC et un tube de Pellethane® modifié par transcarbamylation avec du PEG (voir partie 4.4.2). Les tubes étudiés sont coupés en deux dans le sens de la longueur et immergés dans une solution de PBS pour être équilibré pendant 2h. Puis on place ces tubes dans du milieu de culture cellulaire. On ajoute alors les cellules que l'on laisse sédimenter 2h. Puis on déplace les tubes dans une nouvelle boîte de pétri contenant du milieu de culture frais et on incube 48h à 37°C. Puis on colore les cellules avec de la calcéine AM et on les observe au microscope.



Tube BioFlo™



Carbothane™ brut

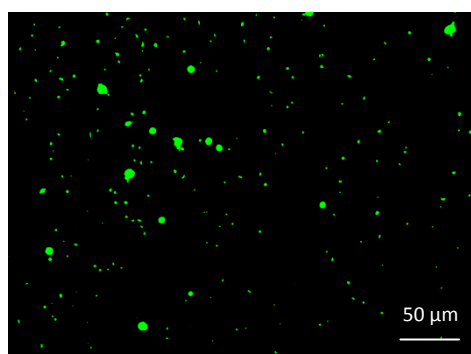


Pellethane® modifié
PEG transcarbamoxylation

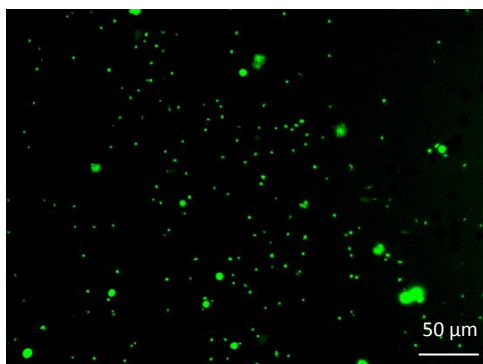
Figure 190. Surface du PICC bioflo (gauche, x40) vs tube carbothane brut (droite, x40)

Les cellules adhèrent autant sur le tube BioFlo™ que sur un Carbothane™ standard. En revanche, dans le même test, l'adhésion de cellules sur un tube de Pellethane® modifié avec du PEG par transcarbamoxylation est très faible. Les cellules adhérentes n'y sont pas étalées, contrairement aux autres surfaces, ce qui montre leur difficulté à y adhérer.

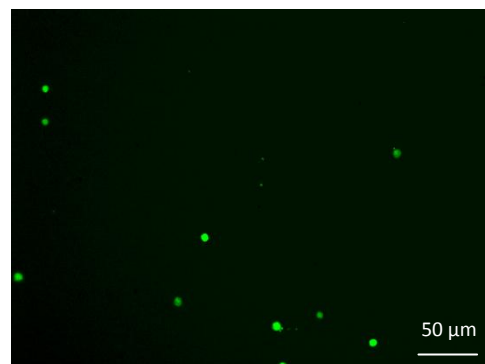
L'adhésion de plaquettes a ensuite été évaluée sur le cathéter BioFlo™. Pour cela, il a été dissout dans du solvant (DMAc) puis étalé sur une lame de verre et séché en étuve pour donner un film de polyuréthane sur une lame de verre, plus facile à étudier qu'un tube de faible diamètre. La molécule de modification de surface fluorée est censée être présente de manière homogène dans le polyuréthane, cette méthode de préparation de l'échantillon ne doit donc pas affecter ses propriétés antiadhésives.



Film BioFlo™



Carbothane™ brut



Pellethane® modifié
PEG transcarbamoxylation (x20)

Figure 191. Adhésion de plaquettes sur les surfaces (microscope optique x20)

On ne remarque pas de différence significative sur les surfaces de polyuréthane issues du tube BioFlo™ par rapport à un Carbothane™ commercial. En revanche, dans ce même test l'adhésion de plaquettes sur la surface de Pellethane® modifiée avec PEG et NaH est toujours très faible. Le décompte des plaquettes adhérentes sur les surfaces permet de confirmer l'observation au microscope (Figure 192).

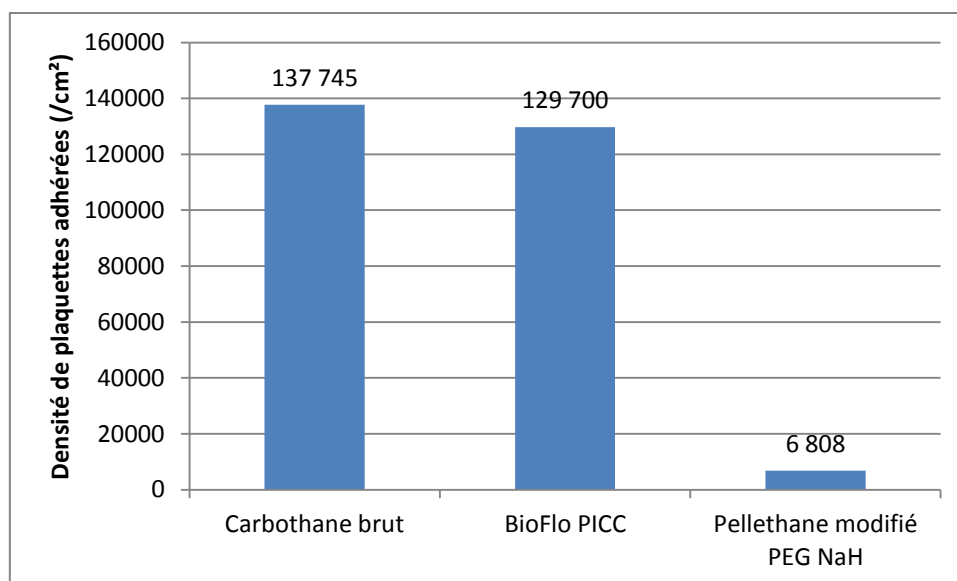


Figure 192. Adhésion de plaquettes

Enfin, nous avons évalué la capacité des surfaces à empêcher l'adhésion de bactéries (Figure 193).

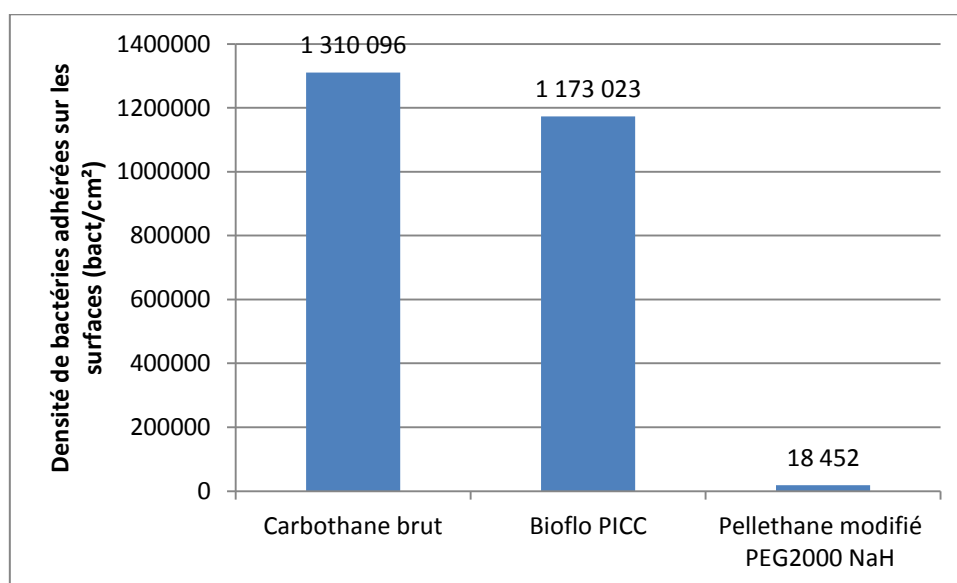


Figure 193. Adhésion de bactéries sur les surfaces

L'adhésion de bactéries est du même ordre de grandeur sur la surface témoin et à l'intérieur du PICC BioFlo™. Le tube Bioflo™ n'est pas antiadhésif vis-à-vis des bactéries *E. coli* MG1655 GFP, tandis que la surface de Pellethane® modifiée par transcarbamoxylation avec PEG + NaH est fortement antiadhésive vis-à-vis des bactéries.

5.2.4 Conclusions sur l'utilisation d'additifs pour la modification des propriétés de surface du polyuréthane

La formulation du polyuréthane avec un faible pourcentage d'additifs fluorés ou comportant des segments PEG permet de modifier les propriétés de la surface de polyuréthane après un

temps d'équilibrage dépendant de l'additif utilisé. Les tests réalisés sur les surfaces modifiées avec un additif fluoré n'ont pas montré d'avantages en termes d'adhésion de bactéries ou de cellules. De même, les surfaces de cathéters modifiés avec la technologie Endexo™ n'ont pas montré de propriétés antiadhésives spécifiques selon les tests effectués au laboratoire. En revanche, les additifs triblocks contenant du PEG2000 en bout de chaîne ont permis de conférer au polyuréthane des propriétés fortement antiadhésives (protéines, cellules, plaquettes, bactéries,). C'est donc une stratégie également très intéressante pour la modification de surface de polyuréthane.

Cette stratégie a cependant certaines limitations dans le cas des additifs PEG-PU-PEG :

- La modification des propriétés mécaniques du polyuréthane, due à l'utilisation d'un additif qui peut agir comme lubrifiant ou plastifiant
- L'efficacité dépend du pourcentage d'additif dans le polyuréthane, donc plus on souhaite modifier les propriétés de surface, plus on risque de modifier les propriétés mécaniques du polyuréthane
- Les PEG est sensible aux hautes températures et se dégrade. L'extrusion avec l'additif peut donc entraîner un jaunissement et diminuer l'efficacité de l'additif
- A l'échelle du laboratoire il est difficile d'évaluer le potentiel de modification de cathéters, puisque nous ne disposons pas d'extrudeuse

5.3 Conclusion

D'autres stratégies de modification de surface ont été évaluées et comparées à la modification de surface de Pellethane® par transcarbamoxylation. La réaction allophanate permet de greffer efficacement le PEG sur le polyuréthane pour rendre sa surface antiadhésive vis-à-vis des protéines, cellules, plaquettes et bactéries. Ses propriétés de surface sont similaires à celles de la surface modifiée par transcarbamoxylation. La formulation du polyuréthane avec divers additifs a montré son efficacité pour modifier les propriétés de la surface. D'une part, les additifs fluorés permettent de rendre le polyuréthane plus hydrophobe (augmentation de l'angle de contact), mais les propriétés *in vitro* de ces surfaces ne sont pas meilleures que le polyuréthane non modifié, dans les conditions des tests réalisés. D'autre part, les additifs comportant des segments terminaux poly(éthylène glycol) permettent de rendre les surfaces fortement hydrophiles et antiadhésives vis-à-vis des protéines, cellules, plaquettes et bactéries, tout comme les surfaces modifiées par transcarbamoxylation.

Chapitre 6 Conclusions et perspectives

Le développement de biomatériaux a permis d'améliorer les soins faits aux patients, mais aussi leur qualité de vie, et ce depuis le milieu du 20^{ème} siècle. Aujourd'hui, on cherche à optimiser ces matériaux et notamment à contrôler la réaction du corps lors de l'implantation de ces matériaux étrangers.

C'est le cas notamment des cathéters intravasculaires, qui sont à l'origine de complications médicales coûteuses pour le système de santé et entraînant risque pour la santé du patient : la thrombose et l'infection, qui surviennent dans 5 à 10% des cas. De nombreuses stratégies ont été utilisées dans la littérature ou industriellement pour améliorer propriétés des biomatériaux implantables, en particulier pour des applications dans le domaine des cathéters de polyuréthane. Dans un premier temps, des technologies à base d'imprégnation des matériaux avec des antibiotiques, antiseptiques ou de l'argent ont été développées pour lutter contre les complications infectieuses. Cependant, ces technologies se heurtent à de nombreuses problématiques : résistance bactérienne, efficacité à courte durée, effets secondaires. C'est pourquoi la tendance est aujourd'hui à la modification chimique de la surface avec des groupements chimiques actifs ou inertes. Parmi ces approches de modification chimique, celles permettant de réduire l'adsorption des protéines et l'adhésion des cellules et bactéries semblent prometteuses car elles permettent de limiter les complications liées à l'implantation sans risque pour le patient. Dans ce contexte, nous avons donc cherché à développer une stratégie universelle permettant de modifier les surfaces de tous types de polyuréthanes afin de réduire les complications infectieuses et thrombotiques.

Les cathéters intravasculaires modifiés doivent répondre à de multiples contraintes : les propriétés mécaniques du matériau ne doivent pas être affectées par la modification de surface ou l'incorporation d'un additif, la stratégie de modification doit être industrialisable et se faire sans réactifs toxiques, la surface modifiée doit être stable dans le temps et résister à la stérilisation du matériau et aux hautes pressions utilisées lors de l'injection de médicaments. Un greffage covalent de molécules ou polymères à la surface du polyuréthane est un moyen de pouvoir répondre à certaines problématiques.

Les stratégies de greffage covalent de molécules sur le polyuréthane sont aujourd'hui très limitées, elles utilisent le plus souvent des réactions qui ne sont pas industrialisables car toxiques, en plusieurs étapes, parfois non applicables à la modification de l'intérieur d'un cathéter, ou nécessitant une forte solvatation du polyuréthane avec des solvants toxiques. Dans un premier temps, nous avons étudié la réactivité des uréthanes et polyuréthanes, et avons identifié les réactions susceptibles d'être appliquées aux surfaces pour les modifier chimiquement.

Réactivité des uréthanes en solution

Les uréthanes (ou carbamates) sont des groupements chimiques peu utilisés en chimie organique du fait de leur faible réactivité. On les retrouve généralement en tant que groupements protecteurs d'amines. Ils ont cependant une certaine réactivité de par la faible nucléophilie de l'azote qui permet alkylation, réaction allophanate, réaction aza-Michael, réactions de couplage ainsi que quelques autres réactions. Le carbone de l'uréthane peut aussi servir de site réactif car il est faiblement électrophile. Ce site réactif a été utilisé par exemple pour la réaction de transcarbamoylation, étudiée au cours des dix dernières années dans le domaine des polyuréthanes, puisqu'elle permet leur synthèse sans utiliser d'isocyanates coûteux et toxiques.

Les différentes réactions permettant de modifier les uréthanes ont donc été testées à l'échelle moléculaire afin d'évaluer leur potentiel pour la modification de surfaces. Deux réactions se sont avérées très efficaces : l'alkylation et la transcarbamoylation. Elles permettent de modifier les uréthanes avec de bons rendements, sans utiliser de hautes températures, ce qui est compatible avec la modification de surface. La réaction de transcarbamoylation permet de faire réagir un alcool sur un uréthane aromatique ou aliphatique, en présence d'une base forte telle que l'hydrure de sodium ou le *tert*-butoxide de potassium et à une température supérieure à 50°C. La réaction est efficace dans divers solvants et n'entraîne pas la formation de produits secondaires issus de la dégradation du réactif de départ. Nous avons étudié les différents paramètres influant sur la réaction et identifié des conditions de réaction douces non décrites dans la littérature.

Afin de vérifier son efficacité à l'échelle du polymère, cette réaction a été appliquée à du polyuréthane dissout dans le THF, avec succès. La transcarbamoylation a donc été utilisée par la suite pour la modification de surfaces de polyuréthane.

Modification de surface

Les réactions identifiées à l'échelle moléculaire et à l'échelle du polymère ont été testées sur les surfaces. La transcarbamoylation des uréthanes s'est avérée être la plus intéressante puisqu'elle permet de modifier la surface avec des polymères hydrophiles et commerciaux. Le poly(éthylène glycol) 2000 a été ainsi greffé à la surface de Pellethane® (polyuréthane aromatique comportant des segments polyéthers) en une seule étape, à une température de 60°C et avec des courts temps de réaction (15 minutes). L'étude des différents facteurs pouvant impacter la réaction a permis de sélectionner les conditions permettant une modification de surface efficace en affectant le moins possible les propriétés du matériau. Cette réaction à la surface du polyuréthane, non décrite dans la littérature, permet donc de modifier des surfaces de polyuréthane en une seule étape en y greffant des polymères antiadhésifs, dans des conditions de réaction douces.

Les polyuréthanes comportant des segments polycarbonates n'ont pas la même réactivité et se dégradent dans les conditions utilisées pour la transcarbamoylation. Cette dégradation est due à la réaction de transcarbonatation entre un alcool et un carbonate. Nous avons

étudié les paramètres de cette réaction sur des carbonates modèles, ce qui nous a permis de définir des conditions de réaction pour adapter cette réaction à la modification de surfaces de polyuréthane polycarbonate. Il est possible de greffer du PEG2000 sur des surfaces de Carbothane™ (polyuréthane aliphatique comportant des segments polycarbonates) en 2h à 60°C en utilisant une base organique : la triazabicyclodécène.

Les surfaces modifiées avec le poly(éthylène glycol) ont été analysées par différentes techniques analytiques afin de prouver la présence de PEG à la surface. L'analyse de l'angle de contact a montré que les surfaces devenaient hydrophiles après modification. Une analyse infrarouge de la surface a montré une différence significative sur la surface avant et après modification. Enfin, une analyse de la surface par spectrométrie de photoélectrons induits par rayons X (XPS), puis par spectrométrie de masse à ionisation secondaire (TOF-SIMS) a permis de confirmer la présence de PEG sur la surface de Pellethane® modifiée.

Etudes in vitro des surfaces modifiées

Les surfaces de Pellethane® modifiées dans les conditions optimisées de réaction à la surface ont été testées afin d'évaluer leurs propriétés antiadhésives et leur potentiel pour être utilisées en implantation. L'adsorption de protéines présentes dans le sang (albumine et fibrinogène) est divisée respectivement par des facteurs 25 et 8. L'adhésion de cellules MDCK est fortement diminuée sur les surfaces modifiées. Enfin, l'adhésion de plaquettes sanguines est divisée par 10 et les plaquettes adhérentes gardent une forme ronde témoignant de leur faible activation. L'adhésion de bactéries à gram positif (*S. aureus*) ou négatif (*E. coli*) est divisée par un facteur 500 sur les surfaces modifiées.

Les tests réalisés sur des tubes de polyuréthane modifiés par transcarbamylation ont montré que l'adhésion de bactéries et de cellules pouvait être également fortement réduite à l'intérieur et à l'extérieur des tubes, ce qui montre que cette stratégie peut permettre de modifier efficacement des cathéters. Des résultats similaires ont été obtenus avec les surfaces de polyuréthane polycarbonate (Carbothane™) modifiées dans les conditions optimisées de réaction par transcarbonatation.

Nous avons donc identifié une réaction permettant de modifier efficacement les surfaces de deux types de polyuréthanes utilisés pour la fabrication de dispositifs médicaux implantables. Le greffage de PEG sur ces matériaux leur confère des propriétés antiadhésives vis-à-vis des protéines, cellules, plaquettes et bactéries. Ces propriétés nous permettent d'anticiper une baisse du risque de thrombose et d'infection lorsque le dispositif médical traité est implanté *in vivo*. Suite à ces travaux, un brevet a été déposé (Application No : 16305560.1), une publication a été soumise et une autre est en préparation.

Comparaison par rapport à d'autres systèmes

Les surfaces modifiées par réaction de transcarbamylation ont été comparées avec un produit commercial (BioFlo™ PICC, commercialisé par Angiodynamics) et des surfaces de

référence modifiées selon des protocoles décrits dans la littérature, soit par réaction chimique (PEG greffé par réaction allophanate²⁷⁰) à la surface, soit par formulation du polyuréthane à l'aide d'un additif (triblock PEG-PU-PEG⁴⁰⁷) migrant à la surface.

Ces trois approches peuvent se montrer très efficaces pour modifier les propriétés du polyuréthane, mais chacune a des avantages et des inconvénients : le greffage covalent sur le polyuréthane nécessite l'utilisation de solvants organiques qui entraînent une solvation de la surface, à l'origine d'une baisse de ses propriétés mécaniques ; la formulation permet d'obtenir des surfaces hydrophiles et limitant l'adsorption de protéines et l'adhésion de cellules et de bactéries, mais l'équilibrage peut être long, les propriétés mécaniques peuvent être altérées et il reste à prouver qu'il n'y a pas de relargage de l'additif lorsque la surface est placée *in vivo*. De plus, à l'échelle industrielle, l'utilisation d'additifs implique que ces additifs doivent résister aux hautes températures nécessaires à l'extrusion et qu'ils soient distribués de manière homogène dans le polyuréthane. A l'échelle du laboratoire ces paramètres sont difficiles à prévoir.

Selon les essais réalisés, les surfaces modifiées par transcarbamylation ont des propriétés équivalentes à la surface de référence de la littérature (PEG greffé de manière covalente par réaction allophanate), le tout avec des temps de modification beaucoup plus courts et sans utilisation de produits toxiques. La modification de polyuréthane par formulation avec un additif triblock PEG-PU-PEG a montré la même efficacité que la transcarbamylation pour obtenir des surfaces empêchant l'adsorption de protéines et l'adhésion de cellules et de bactéries. En revanche, les surfaces modifiées avec des additifs fluorés (protocole académique ou produit commercial – BioFlo PICC) n'ont pas montré de propriétés antiadhésives (baisse de l'adsorption de protéines, de l'adhésion cellulaire et bactérienne).

Perspectives

Les résultats de nos recherches montrent que la transcarbamylation permet de modifier efficacement des surfaces de polyuréthane par réaction avec les uréthanes de la surface. La transcarbonatation permet de modifier les surfaces de polyuréthanes comportant des segments polycarbonates, par réaction avec les carbonates présents à la surface. Nous avons focalisé nos études sur deux polyuréthanes commerciaux : le Pellethane® et le Carbothane™. Il serait intéressant d'appliquer cette stratégie de modification de surface à d'autres polyuréthanes commerciaux afin de montrer qu'elles sont applicables à tous les polyuréthanes.

Nous avons utilisé le PEG comme polymère greffé à la surface pour ses capacités à empêcher l'adsorption de protéines et l'adhésion cellulaire par un mécanisme de répulsion stérique. Nous avons confirmé ici que rendre ainsi la surface inerte vis-à-vis du corps humain s'avérerait une stratégie efficace. D'autres molécules et polymères sont connus conférer aux surfaces des propriétés antiadhésives. On peut citer en particulier les molécules zwitterioniques, les polysaccharides, les molécules fluorées. Très peu d'études ont comparé ces différentes

molécules pour des applications biomédicales sur le polyuréthane ou sur des surfaces modèles. Une comparaison de ces différents systèmes permettrait d'identifier clairement leurs avantages et leurs inconvénients pour la modification de surfaces de biomatériaux en contact avec le sang.

Les surfaces modifiées par transcarbamoxylation ont des propriétés *in vitro* qui montrent que la coagulation du sang et l'adhésion de bactéries peuvent être fortement réduites. Afin de confirmer ces résultats *in vitro*, différents tests permettant de modéliser les propriétés des surfaces peuvent être réalisés. Tout d'abord, des tests sous conditions de flux dans les cathéters modifiés (adsorption de protéines, adhésion de plaquettes) permettraient de se rapprocher des conditions réelles d'utilisation des cathéters. Par la suite, une étude *in vivo* chez l'animal pourrait permettre de vérifier que les propriétés de la surface modifiée ont réellement un impact sur les taux de thrombose et d'infection liés à l'implantation d'un cathéter.

Nous avons noté une altération des propriétés mécaniques des polyuréthanes liée à l'utilisation de l'acétonitrile pour le traitement de surface. Il est important de poursuivre cette étude en faisant varier certains facteurs (temps de réaction, température) afin de pouvoir sélectionner les conditions de réaction permettant une modification optimale de la surface et une altération minimale des propriétés mécaniques du matériau.

Les surfaces modifiées par transcarbamoxylation ont montré une certaine mobilité au cours du temps. Cette mobilité doit encore être caractérisée et expliquée afin de comprendre si elle est due à une migration d'additifs provenant du Pellethane® ou si elle vient d'une réorganisation naturelle du Pellethane®. Un suivi de l'état de surface du matériau par XPS au cours du temps et en fonction de son environnement de stockage serait à réaliser pour étudier les différentes architectures moléculaires présentes à la surface. Le greffage de polymères multivalents à la surface pourrait permettre de limiter ou d'empêcher cette évolution.

La rugosité des surfaces modifiées peut avoir un impact sur leur comportement *in vivo*, notamment en servant de point d'accroche à l'adhésion cellulaire ou bactérienne. Il serait intéressant de pouvoir juger si la rugosité des surfaces antiadhésives peut avoir un impact sur l'adhésion de cellules ou de bactéries. Pour cela, la microfabrication 3D est un outil de choix puisqu'elle permet de créer des microstructures contrôlées, ce qui permettrait d'étudier l'adhésion en fonction de la topographie en fonction de la nature des matériaux.

La modification de surface d'autres matériaux en suivant cette approche pourrait aussi être réalisée, par exemple sur des polycarbonates (par transcarbonatation) ou encore des polyesters (PET) (par transestérification) qui sont largement utilisés pour diverses applications.

Chapitre 7 : Experimental part

7.1 Surfaces characterization

7.1.1 Contact angle measurements

Water contact angle measurements allow knowing if a surface is hydrophilic or hydrophobic. In dynamic mode, the contact angle between the water drop and the surface is measured when the drop is growing and when the drop is receding (Figure 194).

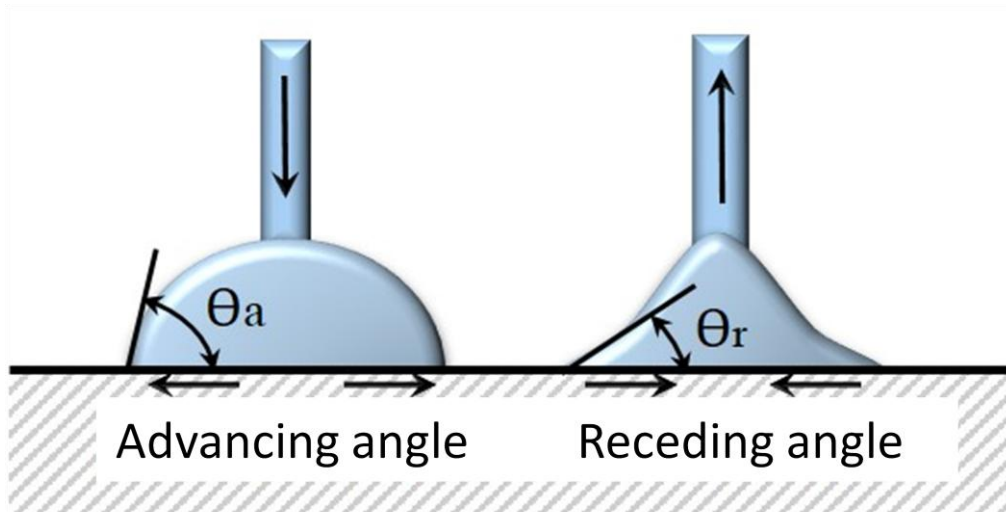


Figure 194. Measure of advancing and receding contact angles

Contact angles were measured with a Digidrop (GBX, Romans sur Isère, France) equipped with a 1 mL syringe containing distilled water. Images are then analyzed with the Visiodrop software. In dynamic mode, contact angles were measured with a deposition and withdrawing flow of $0.5\mu\text{L/s}$ (drop size $\approx 20\mu\text{L}$). Contact angles were measured at 5 spots on the surfaces and a mean value was calculated for both advancing angle and receding angle.

7.1.2 Attenuated total reflectance Fourier Transform Infrared spectroscopy

The measurement of IR spectrum the polyurethane surfaces were carried out with an attenuated total reflection (ATR) apparatus spectrometer (ATR-FTIR Nicolet Magna IR550) equipped with a diamond ATR device. Spectra were obtained from 32 scans between $4000\text{--}500\text{ cm}^{-1}$ by using a single beam reference spectrum of a freshly cleaned diamond crystal as the background spectrum. Surfaces were analyzed in various spots of the surface to check homogeneity of the spectra. The spectra of the modified surfaces were compared to unmodified Pellethane® spectra and analyzed using Omnic software.

7.1.3 X-ray photoelectron spectroscopy

X-ray photoelectron spectroscopy allows getting some information about the nature and the atomic composition of the surface of the sample. It is possible to get the elemental

composition of the surface, apart from H and He, as well as the various chemical states of the atoms at the surface (different chemical bonds).

The spectrometer used is a ESCALAB 250 (Thermo Electron Corporation). Spectra were analyzed using CasaXPS® software. Spectra were calibrated by fixing the aliphatic contribution of C 1s (C-C) at 285,0 eV. Survey scans (0–1000 eV) were taken to identify constitutive elements, and low resolution scans of the peaks provided atomic concentrations. High resolution C 1s scans were also taken to determine the contribution of different functional groups containing carbon atoms. Measurements were done at take off angles of both 90° (normal to the surface). Samples were cleaned in ethanol and dried under vacuum for 24 h prior to measurement.

7.1.4 Time of flight Secondary ion mass spectrometry

ToF-SIMS (Time of Flight Secondary Ion mass Spectrometry) data were acquired using a TOF-SIMS V spectrometer (ION-TOF GmbH). The analysis chamber was maintained at less than 5×10^{-7} Pa in operation conditions. The total primary ion flux was below 10^{12} ions.cm⁻² to ensure static conditions. A pulsed 25 keV Bi⁺ primary ion source (Liquid Metal Ion Gun, LMIG) at a current of about 1 pA (high current bunched mode), rastered over a scan area of 500 µm × 500 µm was used as the analysis beam. The cycle time was 100 µs. In order to neutralise the positive surface charge, low energy electrons (< 20 eV) were applied with the help of a flood gun.

7.1.5 Material characterization: and surface roughness

Profilometry measurements

The surface roughness of our samples was evaluated by surface mechanical profilometry using a Dektak 6M with VEECO software. An average of 5 measurements was taken for each sample.

7.2 Solution chemistry

7.2.1 Analysis

Nuclear magnetic resonance

¹H and ¹³C NMR spectra were recorded with a Bruker Avance III spectrometer (400 and 100 MHz for ¹H and ¹³C NMR spectra, respectively). DMSO-*d*₆ or CDCl₃ was used as the solvent and tetramethylsilane (TMS) as the internal standard. Chemical shifts (δ) and coupling constants (*J*) are given in parts per million and in Hertz, respectively.

Size exclusion chromatography

Size exclusion chromatography (SEC) of polymers was performed in THF at 35°C using an Agilent 1260 Infinity Series GPC (ResiPore 3 µm, 300 x 7.5 mm, 1.0 ml/min, UV (250 nm) and RI (PL-GPC 220) detectors). Samples were dissolved in THF (1 mg/mL), filtered and injected.

The number average molecular masses (M_n) of the polymer was calculated with reference to a universal calibration vs. polystyrene standards (limits $M_w = 200$ to $400,000$ g/mol).

High performance liquid chromatography

HPLC was monitored using a HP Agilent 1050 series HPLC with diode array detector. HPLC analysis was performed on a Vydac 218TP 300 Å 5µ C18 UP5WTF, 250 x 4.6 mm column by using a linear gradient of A (0.1% TFA in H₂O) and B (MeCN containing 0.1% TFA) at a flow rate of 1.2 mL/min with UV detection at 254 nm. All solvents were HPLC grade. The volume of sample injected was set at 5 µL.

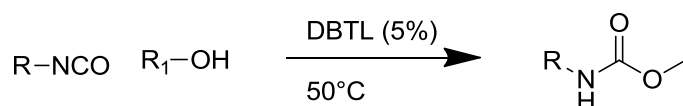
Gas chromatography

The analyte was dissolved in diethyl ether at a concentration of 1 mg/mL. Gas chromatography was performed on a Shimadzu GC-2010 equipped with a Phenomenex ZB-5MS (5% polysilarylene - 95% polydimethoxysiloxane) column of the following dimensions: length = 10 m, internal diameter = 0,1 mm, film thickness = 0,1 µm. The carrier gas was dihydrogen under a pressure of 407,1 kPa, a flow of 95,7 mL/min, a split ratio of 1/80. The temperature profile was the following: 40 °C for 1 min, followed by a temperature gradient of 30 °C/min until 200 °C. Retention times are given in minutes.

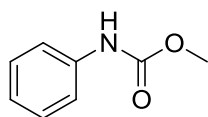
7.2.2 Reactivity on model urethanes

All solvents used were dry solvents purchased from Sigma-Aldrich or dried on activated 3Å molecular sieves for 48h before use. All reagents were purchased from Sigma-Aldrich and used without further purification.

7.2.2.1 Synthesis of model urethanes



Procedure for the synthesis of methyl phenylcarbamate



Phenyl isocyanate (2 g, 17 mmol) was added dropwise to 10 mL of dry methanol at ambient temperature. Dibutyltin dilaurate (5 µL, 0.008 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at 50°C for 3 h. The methanol was evaporated under reduced pressure to give a colourless liquid (2.6g, 100% yield) that cristallised after 2h at ambient temperature.

White solid. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ (ppm) 9.61 (br. s., 1H), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.98 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.56 - 3.70 (m, 3H).

HPLC *t*_R=13.95 min (linear gradient, 0 - 60% B, 20 min).

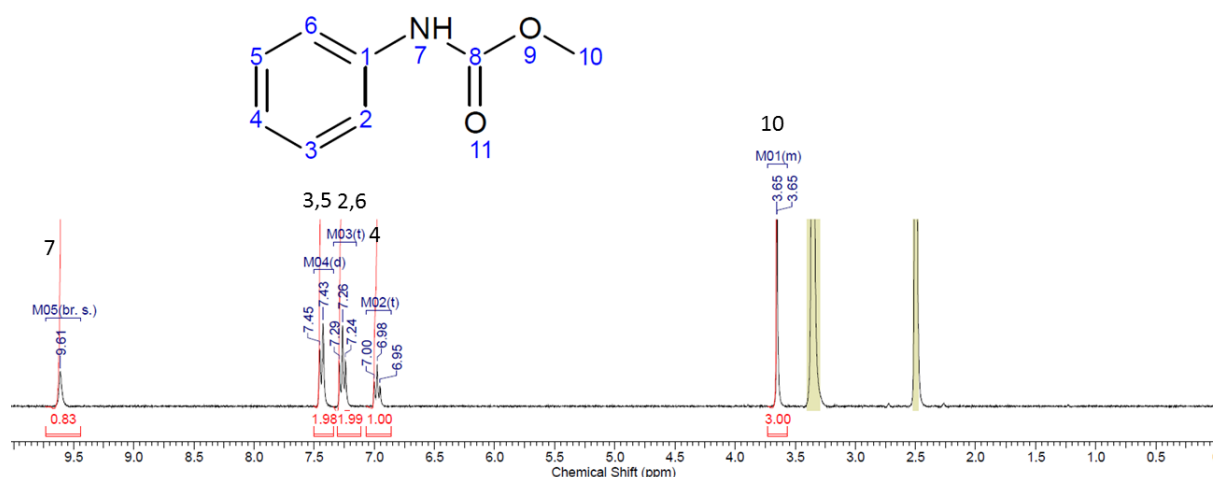
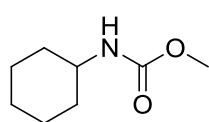


Figure 195. ^1H NMR of methyl phenyl carbamate

Procedure for the synthesis methyl cyclohexylcarbamate



Cyclohexyl isocyanate (2 g, 16 mmol) was added dropwise to 10 mL of dry methanol at ambient temperature. Dibutyltin dilaurate (5 μL , 0.008 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at 50°C for 6 h. The methanol was evaporated under reduced pressure to give a colourless liquid (2.55 g, 100% yield) that crystallised after 2h at ambient temperature.

White solid. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ (ppm) 7.02 (s, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.21 (m, 1H), 1.67 (t, 4H), 1.50 (d, 1H), 1.14 (m, 5H).

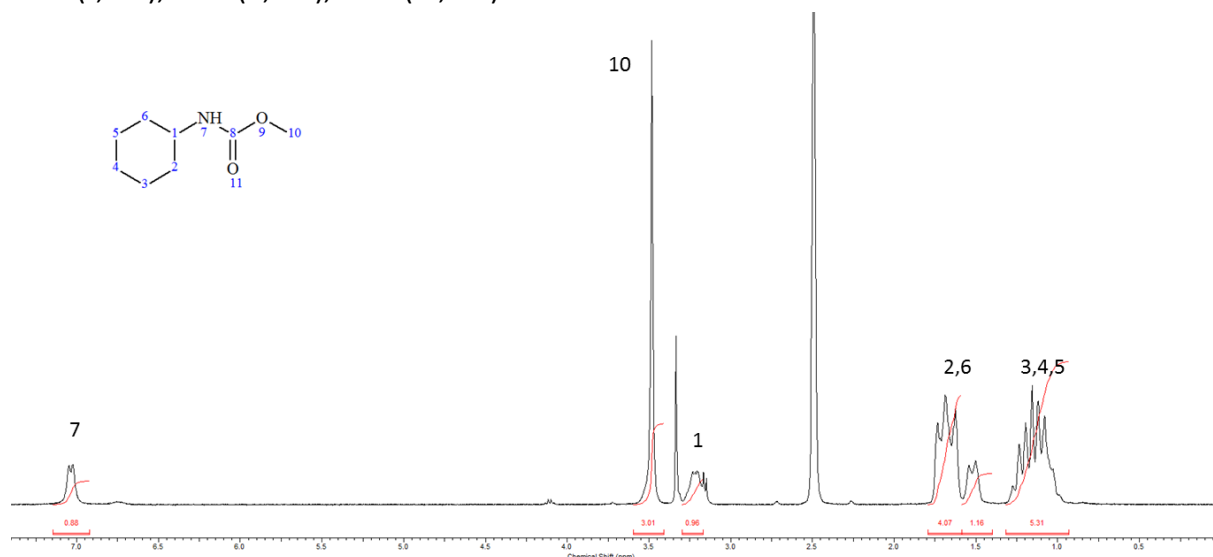
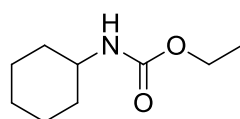


Figure 196. ^1H NMR of methyl cyclohexyl carbamate



Cyclohexyl isocyanate (1 g, 8 mmol) was added dropwise to 10 mL of dry methanol at ambient temperature. Dibutyltin dilaurate (5 μL , 0.008 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at 80°C for 4 h.

The ethanol was evaporated under reduced pressure to give a pale yellow liquid (1.37 g, 100% yield) that crystallised after 2h at ambient temperature.

White solid. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ (ppm) 6.82 - 7.11 (s, 1 H), 3.94 (br d, 2 H), 3.09 - 3.29 (br s, 1 H), 1.42 - 1.82 (m, 5 H), 0.95 - 1.32 (m, 8 H)

7.2.2.2 Alkylation

General procedure for the alkylation reaction of an urethane and an alkylating agent, catalyzed by potassium hydroxide and tetrabutylammonium iodide

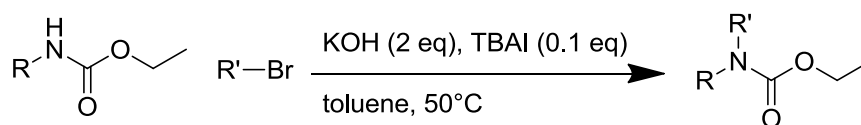
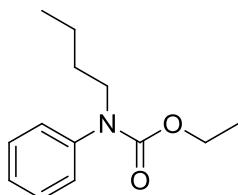


Figure 197. Alkylation of an aromatic urethane with alkyl bromide

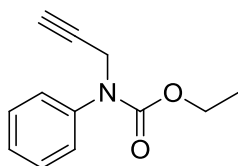
The urethane (0.3 mmol) was dissolved in toluene (2 mL). KOH (0.6 mmol, 2 eq), TBAI (0.03 mmol, 0.1 eq) and the alkyl halide (0.6 mmol, 2 eq) are added. The reaction mixture is heated at 50°C for 4h. Then, dichloromethane (10 mL) and water (5 mL) are added. The organic layer was extracted, dried with anhydrous magnesium sulfate (1g) and evaporated under reduced pressure. The product is analyzed by NMR.

Ethyl butyl(phenyl)carbamate



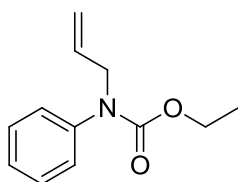
Colorless oil. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ (ppm) 7.32 - 7.40 (m, 2 H), 7.19 - 7.27 (m, 3 H), 4.03 (q, $J=7.20$ Hz, 2 H), 3.60 (t, $J=7.32$ Hz, 2 H), 1.34 - 1.45 (m, 2 H), 1.07 - 1.30 (m, 5 H), 0.83 (t, $J=7.32$ Hz, 3 H)

Ethyl phenyl(prop-2-yn-1-yl)carbamate



Yellow oil. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ (ppm) 7.22 - 7.46 (m, 5 H), 4.41 (d, $J=2.20$ Hz, 2 H), 4.08 (q, $J=7.20$ Hz, 2 H), 3.14 - 3.30 (s, 1 H), 1.14 (t, $J=7.20$ Hz, 3 H)

Ethyl allyl(phenyl)carbamate

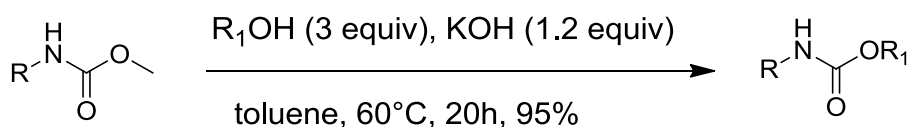


Yellow oil. ^1H NMR (CDCl $_3$, 300MHz): δ (ppm) 7.27 - 7.39 (m, 2H), 7.16 - 7.27 (m, 3H), 5.75 - 6.06 (m, 1H), 5.13 - 5.20 (m, 1H), 5.10 - 5.13 (m, 1H), 4.26 (dt, 2H), 4.09 - 4.22 (m, 2H), 1.09 - 1.31 (m, 3H)

Methyl butyl(cyclohexyl)carbamate

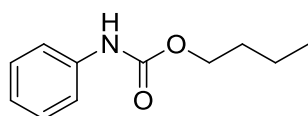
7.2.2.3 Transcarbamoylation

General procedure for the transcarbamoylation reaction of an urethane and an alcohol.



The urethane (0.6 mmol) was dissolved in toluene (2 mL). The alcohol (1.8 mmol, 3 equiv.) and the base (0.72 mmol, 1.2 equiv.) were added and the reaction mixture was heated to 60°C for 20 h. Water (10 mL) and ethyl acetate (10 mL) were added. The organic layer was separated, dried on magnesium sulfate and the solvent was evaporated to give the new urethane without further purification. Conversion was monitored by reverse phase HPLC. Final conversion was checked by ^1H NMR.

Butyl phenylcarbamate.



White solid. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 0.89 (t, $J=7.3$ Hz, 3 H), 1.23 - 1.46 (m, 2 H), 1.46 - 1.72 (m, 2 H), 4.05 (t, $J=6.8$ Hz, 2 H), 6.83 - 7.03 (t, $J=6$ Hz, 1 H), 7.24 (t, 2 H), 7.43 (d, 2 H), 9.57 (s, 1 H). HPLC t_R 16.1 min (linear gradient, 0 - 60% B, 20 min).

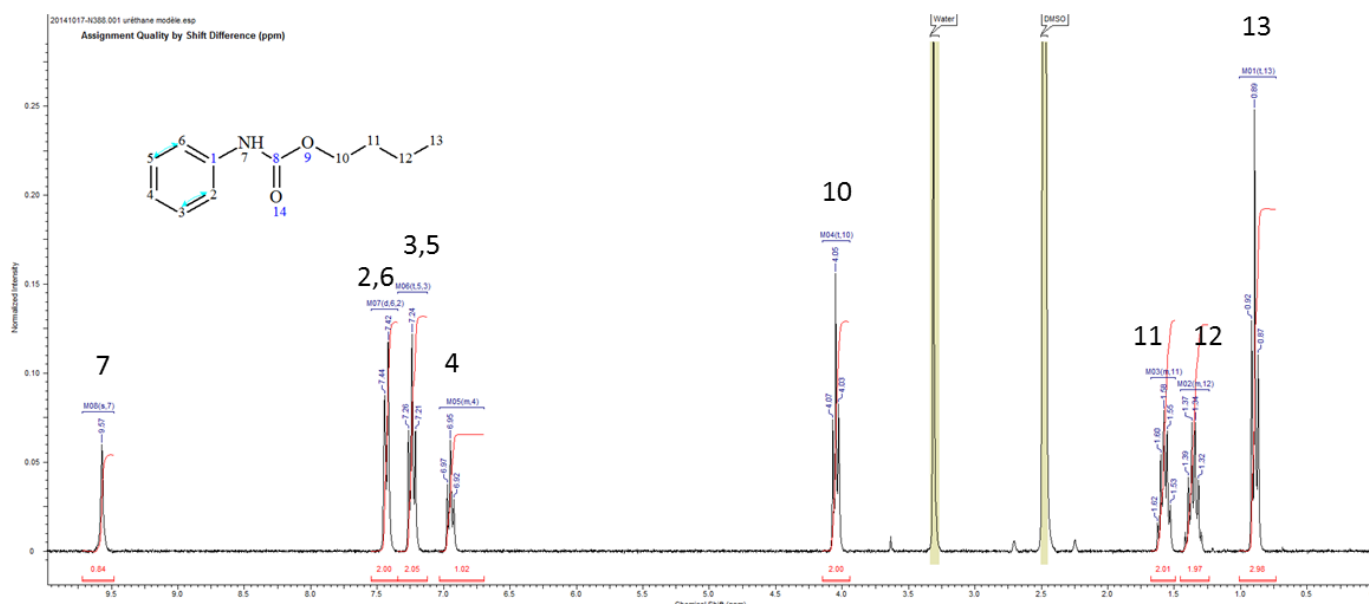
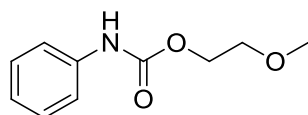


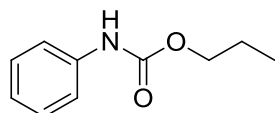
Figure 198. Exemple d'attribution des pics en ^1H RMN pour le butyl phenylcarbamate

2-methoxyethyl phenylcarbamate.



White solid. ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ (ppm) 7.22 - 7.49 (m, 4H), 6.99 - 7.12 (m, 1H), 6.64 - 6.83 (m, 1H), 4.27 - 4.39 (m, 2H), 3.57 - 3.70 (m, 2H), 3.36 - 3.45 (s, 3H). HPLC t_R 14.5 min (linear gradient, 0 - 60% B, 20 min).

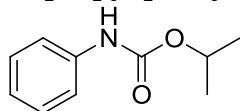
Propyl phenylcarbamate



White solid. ^1H NMR ($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz): δ (ppm) 9.60 (s, 1H), 7.43 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.17 - 7.33 (m, 2H), 6.85 - 7.02 (m, 1H), 4.00 (td, $J=6.8$ Hz, 2H), 1.46 - 1.74 (m, 2H), 0.91 (td, $J=7.5$ Hz, 3H).

HPLC t_R 15.7 min (linear gradient, 0 - 60% B, 20 min).

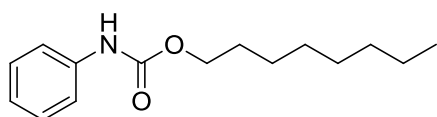
Isopropyl phenylcarbamate



White solid. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) 7.27 - 7.42 (m, 4H), 7.01 - 7.11 (m, 1H), 6.53 (br. s., 1H), 5.02 (dt, $J=6.4$ Hz, 1H), 1.24 - 1.34 (d, $J=6.4$ Hz, 6H).

HPLC t_R 15.9 min (linear gradient, 0 - 60% B, 20 min).

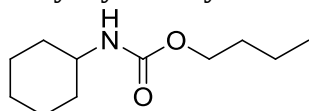
Octyl phenylcarbamate



White solid. ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ (ppm) 7.27 - 7.42 (m, 4H), 6.97 - 7.13 (m, 1H), 6.56 (br. s., 1H), 4.16 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 1.59 - 1.76 (m, 2H), 1.12 - 1.45 (m, 10H), 0.79 - 0.94 (m, 3H).

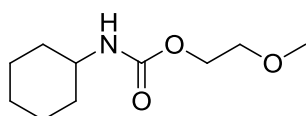
HPLC t_R 18.9 min (linear gradient, 0 - 60% B, 20 min).

Butyl cyclohexyl carbamate



White solid. ^1H NMR ($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz): δ (ppm) 6.95 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 3.88 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.20 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 1.57 - 1.77 (m, 4H), 1.38 - 1.57 (m, 4H), 0.98 - 1.35 (m, 6H), 0.86 (t, $J=7.3$ Hz, 3H).

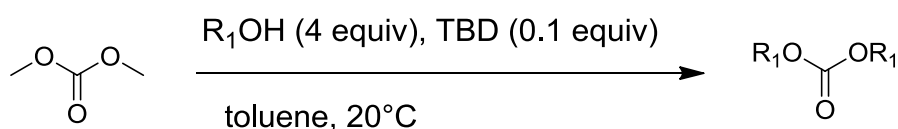
2-methoxyethyl cyclohexylcarbamate



White solid. ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ (ppm) 4.68 (br. s., 1H), 4.13 - 4.28 (m, 2H), 3.54 - 3.61 (m, 2H), 3.47 (br. s., 1H), 3.38 - 3.41 (m, 3H), 1.85 - 2.00 (m, 2H), 1.52 - 1.77 (m, 3H), 1.24 - 1.44 (m, 2H), 0.99 - 1.24 (m, 3H)

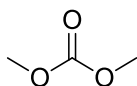
7.2.2.4 Transcarbonatation

General procedure for the transcarbonatation reaction between a carbonate and an alcohol.



The carbonate (2.2 mmol) was dissolved in acetonitrile (2 mL). The alcohol (8.8 mmol, 4 equiv.) and the base (0.22 mmol, 0.1 equiv.) were added and the reaction mixture was stirred at 20°C for 24h. 1M ammonium chloride solution (10 mL) and ethyl acetate (10 mL) were added. The organic layer was separated, dried on magnesium sulfate and the solvent was evaporated to give the new urethane without further purification. Conversion was monitored by reverse phase HPLC. Final conversion was checked by ^1H NMR.

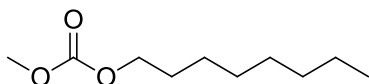
Dimethylcarbonate



Colourless liquid. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) 3.8 (s, 6H)

Retention time (GC) t_R 0.37 min

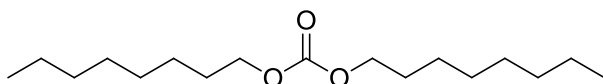
Methyloctylcarbonate



Colourless liquid. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) 4.1 (t, 2H), 3.8 (s, 3H), 1.6 (2H, m), 1.3 (m, 10H), 0.9 (t, 3H)

Retention time (GC) t_R 4 min

Dioctylcarbonate



Colourless liquid. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) 4.1 (t, 4H), 1.6 (4H, m), 1.3 (m, 20H), 0.9 (t, 6H)

Retention time (GC) t_R 6.57 min

7.2.3 Reactivity on polyurethanes

General procedure for the transcarbamylation reaction of polyurethane with PEG2000 followed by GPC

PEG2000 (1g) is dried under reduced vacuum at 60°C for 4h and dissolved in dry acetonitrile (20 mL). Sodium hydride (12 mg, 0.5 mmol) is added and the mixture is stirred for 1h at room temperature under argon. It is then centrifuged at 10 000 tr/min for 10 minutes to eliminate traces of solid NaH. 2 mL of this solution is then added to a solution of Pellethane® 2363AE80 dissolved in dry THF (10 mL). The solution is stirred at 60°C. Regular sampling allows following the mean molar mass of the polyurethane over time by gel permeation chromatography.

7.3 Surface modification

7.3.1 Solubility of commercial polyurethanes commonly used

Polyurethanes have different behavior when put in contact with organic solvents. In a theoretical and practical study, Theron tested the effect of a wide range of organic solvents on polyurethane.³⁷⁹

Solubility of selected polyurethanes

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

1 = Good solvent 2 = Good swelling agent 3 = Poor swelling agent 4 = Non-solvent

Figure 199. Solubility of various commercial polyurethanes in organic solvents (inspired from ³⁷⁹)

A good solvent for surface modification of biomedical polyurethanes is a solvent that doesn't swell or dissolve the polyurethane. Solvents with such properties are highlighted in green.

7.3.2 Commercial polyurethanes used in this study

The polyurethanes were kindly provided by Vygon under the shape of 6.8x1x0.2 cm rectangular pieces. The more commonly used polyurethanes were:

- Pellethane® 2363 80AE, made with an aromatic diisocyanate and a polyether diol
- Carbothane™ PC3595, made with an aliphatic diisocyanate and a polycarbonate diol

They were cut in appropriate size to fit the glassware used for surface modification.

7.3.3 Surface modification of polyurethane by transcarbamoylation

7.3.3.1 *Optimized reaction conditions with NaH*

Flat surface modification

PEG2000 (1 g) was dried under vacuum at 40°C for 6h. It was then dissolved in dry acetonitrile (20 mL). Sodium hydride (12 mg, 0.5 mmol) was then added under argon and the mixture was stirred for 1h at 20°C. Pellethane (2x1 cm) was added to this solution and the whole was heated to 60°C for 15 minutes in a water bath. The pellethane surface was then washed in fresh acetonitrile (10 min), in isopropanol (10 min) and in water (16h). The modified surface was dried at 60°C for 24h.

Tube modification

PEG2000 (4 g) was dried under vacuum at 40°C for 16h. It was then dissolved in dry acetonitrile (20 mL). Sodium hydride (12 mg, 0.5 mmol) was then added under argon and the mixture was stirred for 1h at 20°C. This solution was then transferred in a measuring cylinder and heated to 60°C by putting the measuring cylinder in a hot water bath. The tube to modify was connected to an automatic syringe driver. The tube was dipped in the magnetically stirred solution of PEG alcolate in acetonitrile and the syringe driver was set to withdraw liquid at a speed of 0.5 mL/min for 15 min. Then, the tube was transferred to an acetonitrile bath and the inside of the tube was washed by flowing acetonitrile at 0.5 mL/min for 10 min, then isopropanol at 0.5 mL/min for 10 min and water at 0.1 mL/min for 2h. The tube was dried at 60°C for 16h.

7.3.3.2 *Optimized reaction conditions with t-BuOK*

PEG2000 (40 mg) was dissolved in acetonitrile (20 mL). t-BuOK (50 mg) was crushed and added to this solution. Pellethane (2x1 cm) was added and the reaction mixture was heated at 60°C for 30 min. The Pellethane® surface was then washed in fresh acetonitrile (10 min), in isopropanol (10 min) and in water (16h). The modified surface was dried at 60°C for 24h.

7.3.3.3 *Optimized reaction conditions with KOH*

PEG2000 (400 mg) was dissolved in acetonitrile (20 mL). KOH (50 mg) was crushed and added to this solution. Pellethane® (2x1 cm) was added and the reaction mixture was heated

at 60°C for 1h. The Pellethane® surface was then washed in fresh acetonitrile (10 min), in isopropanol (10 min) and in water (16h). The modified surface was dried at 60°C for 24h.

7.3.3.4 *Surface modification without solvent*

PEG2000 (20 g) is dried under vacuum for 24h at 70°C. It is then heated to 60°C, then sodium hydride (60 mg, 0.25 eq) was added and the mixture was stirred for 2h under argon to deprotonate the PEG. Then, the Pellethane® surface was added and heated up to 60°C under stirring for 1h. The surface is washed in water at 60°C to dissolve non grafted PEG. Another surface is modified in PEG without addition of base to be used as a blank surface.

7.3.3.5 *Surface modification with PEG10 000*

8-arms PEG10000 from Creative PEGWorks (0.625 g) was dried at 60°C under vacuum for 16h. Then it was dissolved in acetonitrile (10 mL) and the mixture was stirred for 1h at 20°C to form the PEG alcoholate solution. Then, the polyurethane surface was added and the mixture was stirred at 60°C for 30 minutes. The surface was then dipped in an acetonitrile solution for 10 min, then in an isopropanol solution for 10 min and a water bath for 16h. It was then dried at 60°C for 24h.

7.3.4 Surface modification of polycarbonate urethanes by transcarbonatation

PEG2000 (1 g) is dissolved in acetonitrile (20 mL). TBD (100 mg) is added and the mixture is stirred until full dissolution of the reactants. The polycarbonate urethane (1x 2 cm) is dipped in that solution and heated at 60°C for 2h under gentle stirring. The polycarbonate urethane is then washed in acetonitrile (10 min), isopropanol (10 min) and water (16h) before being dried at 60°C for 24h to remove unwanted solvent traces.

7.3.5 Surface modification by allophanate reaction

Surface modification of polyurethane by allophanate reaction can be carried out in toluene or acetonitrile. Methylene diphenyl 4,4'-diisocyanate (MDI, 0.5 g) was dissolved in dry solvent (20 mL). Then the polyurethane surface was dipped in this solution, 5 mg of dibutyltin dilaurate (DBTL) were added and the reaction mixture was heated at 50°C for 1h. The surfaces were washed in dry solvent for 5 min to wash off the unreacted MDI. Then the surfaces were dipped in a solution of poly(ethylene glycol) (PEG2000, 1.5 g) in dry solvent (20 mL) containing 5 mg of DBTL catalyst and the reaction mixture was heated at 60°C for 4h. Then the surfaces were washed in the reaction solvent for 10 minutes and dried at 60°C for 24h to give the PEG-modified surfaces.

7.3.6 Surface modification of polyurethane by formulation

7.3.6.1 *Fluorinated additive*

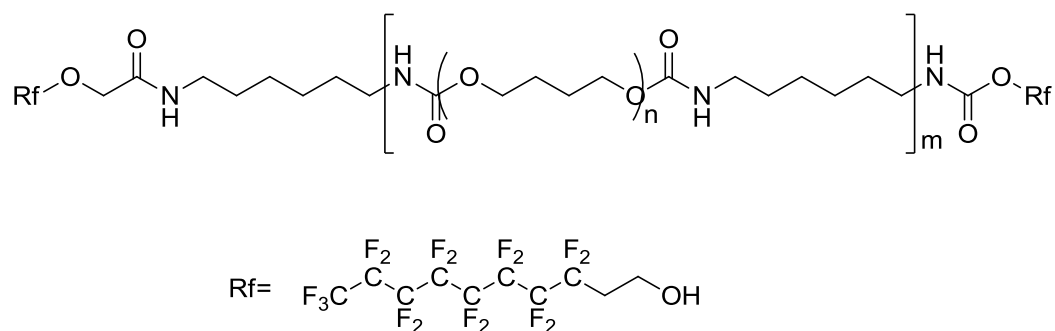


Figure 200. Structure of the fluorinated additive Rf-PU-Rf

Poly(tetramethylene oxide) 1000 (PTMO), was dried under vacuum for 3h at 100°C under stirring. Hexamethylene diisocyanate (HDI), dibutyltin dilaurate (DBTL) and the fluorinated alcool 1*H*,1*H*,2*H*,2*H*-perfluoro-1-decanol were used without purification.

HDI (240 μ L, 1.5 mmol) was dissolved in DMF (13 mL) and DBTL (6 μ L) was added. PTMO (1g, 1 mmol) was dissolved in DMF (2 mL) and added dropwise to the reaction mixture. The mixture was heated for 15 min at 45°C, then the fluorinated alcool was added and the reaction mixture was stirred under argon for 16h at 45°C. The polymer was precipitated in distilled water, washed with ethanol and dried at 60°C for 16h and under vacuum for 24h. It was then analyzed by GPC and NMR. GPC showed there was no residual PTMO.

GPC: Mn=9696 g/mol Mw=17232 g/mol PDI=1.77

7.3.6.2 PEGilated triblock copolymer (M98)

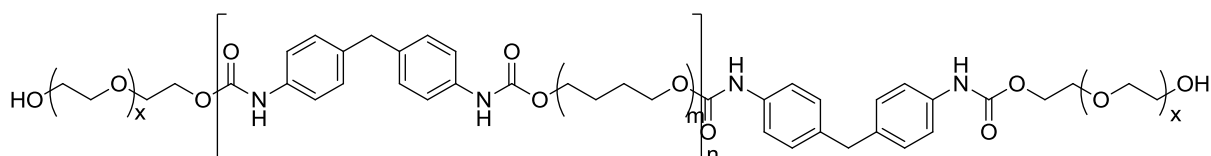


Figure 201. Structure of the triblock copolymer PEG-PU-PEG

Poly(tetramethylene oxide) 2000 (PTMO), was dried under vacuum for 3h at 100°C under stirring. Poly(ethylene glycol) 2000 (PEG2000) was dried under vacuum at 60°C for 6h. 4,4'-methylene diphenyl diisocyanate (MDI) was used without purification.

MDI (0.65 g, 2.61 mmol) was heated to 70°C under argon. PTMO (3.48g, 1.74 mmol) dissolved in 3 mL of dry DMF was added dropwise over 15 min. The reaction mixture was stirred for 30 min at 70°C under argon. 4 mL of DMF were added over the course of the reaction. Then, PEG2000 (3.48 g, 1.74 mmol) in 2 mL of DMF was added and the reaction mixture was heated at 80°C for 1h. The solution was precipitated in a 50/50 mixture of methanol and water. The white paste was then washed in several baths of distilled water at 60°C for 1h to remove traces of monomers. The polymer was analyzed by GPC and by NMR.

^1H NMR (THF- d_8 , 300MHz): δ (ppm) 8.69 (s, 1H), 7.51 (d, $J=8.3$ Hz, 4H), 7.18 (d, $J=8.3$ Hz, 4H), 4.24 (t, $J=6.4$ Hz, 3H), 3.97 (s, 2H), 3.71 - 3.78 (m, 18H), 3.70 (s, 10H), 3.36 - 3.61 (m, 88H), 2.54 - 2.70 (m, 2H), 1.82 - 1.93 (m, 23H), 1.60 - 1.82 (m, 86H)

GPC: Mn=29873 g/mol Mw=48304 g/mol PDI=1.6

7.3.6.3 Preparation of polyurethane films by solvent casting method

The commercial polyurethane (Pellethane® or Carbothane™, 100 mg) was dissolved in DMAc (10 mL) at 40°C under magnetic stirring. The additive was added at a certain percentage and the solution was stirred until its full dissolution. The solution was spread in a glass petri dish and the solvent was evaporated at 60°C for 72h. The polyurethane film was washed in ethanol and water.

7.3.7 Surface modification by allophanate reaction

The Pellethane® surface (1x3 cm) is dipped into dry toluene (20 mL) for 1h at 50°C. Then methylene diphenyl diisocyanate (MDI) (0.5 g) and dibutyltin dilaurate (DBTL) (10 µL) are added and the solution is stirred for 1h at 50°C. Surfaces are then rinsed in a dry toluene bath to wash off MDI excess, then they are dipped in a solution of PEG2000 (1,5 g) in 20 mL of toluene, with 10 µL of DBTL. The solution is heated at 60°C for 8h. Then the surfaces are washed in toluene 30 min, and then in water for 16h. The modified surfaces are finally dried in an oven at 60°C for 16h.

7.4 In vitro assays

7.4.1 Bacterial adhesion

7.4.1.1 Bacterial strains and culture media

Various bacterial strains were used to test the properties of the surfaces. They were cultured in sterile Luria-Bertani (LB) culture medium containing various antibiotics.

Tableau 52. Bacterial strains and culture media used

Bacterial strain	Medium	Properties
<i>E. coli</i> MG1655GFP	LB + ampicillin (100 µg /mL)	Fluorescent
<i>E. coli</i> MG1655GFP F+	LB + tetracyclin (7 µg/mL)	Fluorescent + biofilm
<i>E. coli</i> Xen 14	LB + kanamycin (50 µg/mL)	Luminescent
<i>S. aureus</i> Xen 36	LB + kanamycin (50 µg/mL)	Luminescent

7.4.1.2 Adhesion on flat model surfaces

The modified surfaces are washed in ethanol and dried under compressed air. They are then placed in a solution of PBS for 10 min. A Luria-Bertani (LB) culture medium containing 10^8 bact/m is prepared from an overnight culture diluted with some fresh LB medium. Surfaces are dipped into this solution and incubated at 37°C under orbital stirring at 50 tr/min, for 2h. Following incubation, the surfaces are transferred to a fresh solution of PBS under orbital stirring at 70 tr/min for 10 min to wash off the non-adhered bacteria. The surfaces are transferred to a new PBS solution and observed with a Leica DMRX epifluorescence upright microscope equipped with x20, x40 and x63 objectives and a CCD camera Retiga EXi

(QImaging, USA). Bacteria are quantified using Image Pro plus software (Media Cybernetics) by taking 10 images per sample. A surface of unmodified polyurethane is used as a control adhesive surface. The density of bacteria is then calculated.

The rate of reduction of adhesion compared to a control surface was calculated according to the following calculation:

$$\text{Rate of reduction of adhesion} = \frac{\text{Density of adhered bacteria on the control surface}}{\text{Density of bacteria adhered on the modified surface}}$$

Table 53. Dimension of images depending on the optical objective

Objective	Lenght (µm)	Width (µm)	Surface (µm ²)
X20	448,9	335,4	150561
X40	224,45	167,2	37528
X63	142,51	106,48	15174

7.4.1.3 Biofilm formation in tube

A surface modified tube and a commercial tube of the same diameter were used in parallel in the same study. They were incubated in PBS for 2h, then a solution of LB culture medium containing bacteria (10² bact/mL) was added inside the tubes and they were incubated for 1h at 37°C. Then, the tubes were washed at 1 mL/min for 10 min to remove non-adhered bacteria from the tube. Fresh culture medium was then flowed into the tubes for 72h at 37°C at a flow of 0.01 mL/min. The tubes were then washed with fresh LB medium at a flow of 2 mL/min for 5 min. Then they were cut into pieces and observed by optical microscopy (5 images/sample).

7.4.2 Cell adhesion

The cells used in the cell adhesion assay are MDCK Life Actin. Cells are cultured in Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM, Gibco, Carlsbad, CA, USA) to which is added 10% of fetal bovine serum (FBS) (Sigma St. Louis, MO, USA), 5 mL of a solution of penicillin/streptomycin (10000 U/mL, Gibco), and 0.4 mg/mL of geneticin at 37°C, 5% of CO₂ and 95% relative humidity.

Confluent cells are washed with PBS and detached using 1 mL of TrypLE Expert (Gibco) and 10 min of incubation at 37°C. The cell suspension is diluted 6 times with culture medium and centrifuged at 3000 rcf for 3 min. The cells are resuspended in 1 mL of fresh medium, then 100 µL of this cell suspension is added to the polyurethane surfaces in culture medium. The surfaces are incubated 2h at 37°C, then the medium is exchanged with fresh medium. Surfaces are then incubated at 37°C until adhered cells reached confluence on the unmodified polyurethane surface used as a positive control.

Surfaces are transferred to a PBS bath for 5 min under gentle stirring. Then the PBS is removed and a 10 µg/mL solution of calcein acetoxymethyl (calcéine AM) is dropped on them before a 15 min incubation at 37°C. Surfaces are then washed in PBS and observed with a Leica DMRX epifluorescence upright microscope equipped with x20, x40 and x63 objectives and a CCD camera Retiga EXi (QImaging, USA), 5 images/sample.

7.4.3 Protein adsorption

7.4.3.1 Preparation of fluorescent protein solutions

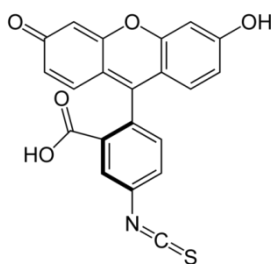


Figure 202. Fluorescein isothiocyanate

200 mg of fibrinogen ($M_w=340000$ Da) is solubilized in a 0.1M solution of NaHCO_3 . A solution of fluorescein isothiocyanate (FITC) in dimethylformamide (0.5 mL) is added dropwise under stirring. The reaction mixture is then placed 30 min at 40°C . The solution is dialyzed in pure water for 48h with regular exchange of the water bath. The obtained solution is diluted in PBS to obtain a 1 mg/mL solution of fibrinogen-FITC.

The 1 mg/mL solution of albumin-FITC is prepared by dissolution of commercial albumin-FITC (Sigma-Aldrich) in PBS.

7.4.3.2 Protein adsorption on surfaces

In vitro protein adsorption experiments were performed in PBS buffer. The 1 cm^2 surfaces were washed with ethanol and sterile PBS and equilibrated for 1h in PBS. Samples were then immersed in 1 mg/ml of albumin-FITC or fibrinogen-FITC aqueous solution and adsorption were allowed to proceed at 37°C for 2h under gentle shaking. Each sample was then rinsed three times in ultra-pure distilled water bath. The samples were subsequently transferred into tubes containing 2 mL of cetyltrimethylammonium bromide (CTAB, 10 mg/mL) and sodium bicarbonate (NaHCO_3 , 0.1M) solution. The surface adsorbed proteins were completely desorbed after 15 min under ultrasounds at 30°C . Fluorescence of the solutions was analyzed by a fluorimeter SPEX FluoroMax (JOBIN-YVON), and the maximal intensity of fluorescence of the resulting solution was measured with the following conditions : $\lambda(\text{excitation})=465\text{ nm}$, $\lambda(\text{émission})\approx 520\text{ nm}$, increment: 1 nm, integration time: 0.1 sec, slits: 6-6, voltage: 950 V. The density of protein adsorbed on the surface was then calculated from a calibration curve drawn with protein concentrations ranging from 6.25 ng/mL to 1 mg/mL. Surfaces are observed with an epifluorescence microscope to check all proteins were desorbed.

7.4.4 Platelet adhesion

The surfaces to be tested for platelet adhesion were washed in ethanol, dried under compressed air and equilibrated in PBS at least 2h before test. They were then place in wells of a cell culture dish with 24 wells. The dimension of the surfaces have to be around $0.5\times 0.5\text{ cm}^2$ to be able to fit 3 surfaces per well.

Citrated blood was collected from a partnership with EFS (Etablissement Francais du Sang). 15 mL of fresh blood was centrifuged at 300 rcf for 10 min in a teflon tube. The supernatant was isolated (2-3 mL) to give platelet rich plasma (PRP).

15 mL of fresh blood was centrifuged at 1000 rcf for 10 minutes. The supernatant was isolated to give platelet poor plasma (PPP).

The PRP is diluted 10 times with PPP to give PRP2. To this solution was added 5% of a solution of calcein AM (10 µg/mL in PBS) to color platelets. 0.5 mL of PRP2 was added in the wells to cover the surfaces. Then the surfaces were incubated for 1h30 at 37°C without stirring.

Following incubation, the surface were washed in PBS in a 10 cm petri dish under orbital stirring at 80 tr/min for 10 min. Then the surfaces were observed with a Leica DMRX epifluorescence upright microscope equipped with x20objective for platelets counting, x40 objective for better imaging and x63 objective to observe platelet activation and a CCD camera Retiga EXi (QImaging, USA), 10 images/sample.

7.4.5 Scanning electron microscopy

7.4.5.1 *Preparation of the surfaces to observe*

Cells, bacteria or platelets adhered on the surfaces were fixed in a 2.5% glutaraldehyde bath in water for at least 1h at 4°C. After thorough washing with PBS, they were dehydrated in an ethanol-graded series (50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 100%) for 15 min each and allowed to dry in a clean bench at room temperature for 16h. They were finally dried under vacuum for one hour. The surfaces were gold-deposited in vacuum (4 nm of gold) before observation with a scanning electron microscope.

7.4.5.2 *Observation*

Gold sputtered surfaces were observed with a FEG -SEM LEO 1530 equipped with SE2 and InLens detectors for shorter working distances.

Références bibliographiques

- (1) *World Medical Devices Market*, Acmite Market Intelligence.; 2007.
- (2) Etude de marché sur dispositifs médicaux en France et l'international..., 12:04:23 UTC.
- (3) applicables, à propos de l'auteur G. P. C. M. de la commission A. S. "Management de la Q. et aspects généraux correspondants des D. M. A. et formation autour du marquage C. et des normes. Dispositifs médicaux: les chiffres en France. *Qualitiso - Le Blog des Dispositifs Médicaux*, 2015.
- (4) Le marché français des dispositifs médicaux <http://www.pole-medical.com/dm.html> (accessed Jul 18, 2016).
- (5) Park, H.; Park, K. *Pharm. Res.* **1996**, *13* (12), 1770.
- (6) Anderson, J. M.; Rodriguez, A.; Chang, D. T. *Semin. Immunol.* **2008**, *20* (2), 86.
- (7) Genetet, N. *Immunologie (4° Ed.)*, 4ème.; Lavoisier, 2002.
- (8) Anderson, J. M. *Annu. Rev. Mater. Res.* **2001**, *31* (1), 81.
- (9) *Wikipedia, the free encyclopedia*; 2016.
- (10) Kasemo, B.; Gold, J. *Adv. Dent. Res.* **1999**, *13*, 8.
- (11) Tang, L.; Eaton, J. W. *Am. J. Clin. Pathol.* **1995**, *103* (4), 466.
- (12) Wu, Y.; Simonovsky, F. I.; Ratner, B. D.; Horbett, T. A. *J. Biomed. Mater. Res. A* **2005**, *74A* (4), 722.
- (13) Kossovsky, N.; Freiman, C. J. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* **1996**, *7* (2), 101.
- (14) Cornelius, R. M.; Macri, J.; Cornelius, K. M.; Brash, J. L. *Langmuir* **2015**, *31* (44), 12087.
- (15) Cornelius, R. M.; Archambault, J.; Brash, J. L. *Biomaterials* **2002**, *23* (17), 3583.
- (16) Keogh, J. R.; Wolf, M. F.; Overend, M. E.; Tang, L.; Eaton, J. W. *Biomaterials* **1996**, *17* (20), 1987.
- (17) Cook, D.; Crowther, M.; Meade, M.; Rabbat, C.; Griffith, L.; Schiff, D.; Geerts, W.; Guyatt, G. *Crit. Care Med.* **2005**, *33* (7), 1565.
- (18) Bonizzoli, M.; Batacchi, S.; Cianchi, G.; Zagli, G.; Lapi, F.; Tucci, V.; Martini, G.; Valvasone, S. D.; Peris, A. *Intensive Care Med.* **2010**, *37* (2), 284.
- (19) Gorbet, M. B.; Sefton, M. V. *Biomaterials* **2004**, *25* (26), 5681.
- (20) Shea Hamilton, M.; Lappin-Scott, H. M.; Cairns, G.; Ebrey, R. In *Microbial Biofilms*; O'Toole, G. A., Ghannoum, M., Eds.; American Society of Microbiology, 2004; pp 294–313.
- (21) Richards, M. J. M.; Edwards, J. R. M.; Culver, D. H.; Gaynes, R. P. *Crit. Care Med.* **1999**, *27* (5), 887.
- (22) Costerton, J. W.; Ellis, B.; Lam, K.; Johnson, F.; Khoury, A. E. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1994**, *38* (12), 2803.
- (23) Grohskopf, L. A.; Andriole, V. T. *Yale J. Biol. Med.* **1996**, *69* (6), 505.
- (24) Curtin, J.; Cormican, M.; Fleming, G.; Keelehan, J.; Colleran, E. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2003**, *47* (10), 3145.
- (25) Nickel, J. C.; Costerton, J. W. *Can. J. Infect. Dis.* **1992**, *3* (5), 261.
- (26) Moriarty, F.; Zaat, S. A. J.; Busscher, H. J. *Biomaterials Associated Infection: Immunological Aspects and Antimicrobial Strategies*; Springer Science & Business Media, 2012.
- (27) Darouiche, R. O. *Clin. Infect. Dis.* **2001**, *33* (9), 1567.

- (28) Gahlot, R.; Nigam, C.; Kumar, V.; Yadav, G.; Anupurba, S. *Int. J. Crit. Illn. Inj. Sci.* **2014**, *4* (2), 162.
- (29) Crnich, C. J.; Maki, D. G. *Clin. Infect. Dis.* **2002**, *34* (9), 1232.
- (30) Maki, D. G.; Kluger, D. M.; Crnich, C. J. *Mayo Clin. Proc.* **2006**, *81* (9), 1159.
- (31) Solomon, D. D.; Sherertz, R. J. *J. Controlled Release* **1987**, *6* (1), 343.
- (32) Casey, A. L.; Mermel, L. A.; Nightingale, P.; Elliott, T. S. *Lancet Infect. Dis.* **2008**, *8* (12), 763.
- (33) Raad, I.; Costerton, W.; Sabharwal, U.; Sacilowski, M.; Anaissie, E.; Bodey, G. P. *J. Infect. Dis.* **1993**, *168* (2), 400.
- (34) Oral Biofilm: Entry and Immune System Response | CDEWorld - Continuing Dental Education
https://id.cdeworld.com/courses/4549-Oral_Biofilm:Entry_and_Immune_System_Response (accessed Jul 19, 2016).
- (35) Szycher's Handbook of Polyurethanes, Second Edition
<https://www.crcpress.com/Szychers-Handbook-of-Polyurethanes-Second-Edition/Szycher-PhD/p/book/9781439839584> (accessed Jun 10, 2016).
- (36) Persistence Market Research Pvt. Ltd. *Global Market Study on Urinary Catheters: Intermittent Catheters Segment to Witness Highest Growth by 2021*; 2015.
- (37) Touche, S.; Bajolet, O. 2010, p 52.
- (38) UK, C. R. Intravenous (IV) chemotherapy <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cancers-in-general/treatment/chemotherapy/having/iv-chemotherapy> (accessed Jul 20, 2016).
- (39) Chopra V; Flanders SA; Saint S. *JAMA* **2012**, *308* (15), 1527.
- (40) Bouzad, C.; Duron, S.; Bousquet, A.; Arnaud, F.-X.; Valbousquet, L.; Weber-Donat, G.; Teriitehau, C.; Baccialone, J.; Potet, J. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* **2015**, *39* (3), 385.
- (41) Bard access systems. Your port access advantage
http://www.portadvantage.com/language/French/patient/about_implanted_ports.html# (accessed Jun 21, 2016).
- (42) Lapalu, J.; Losser, M.-R.; Albert, O.; Levert, H.; Villiers, S.; Faure, P.; Douard, M.-C. *J. Vasc. Access* **2010**, *11* (1), 46.
- (43) Hollyoak, M. A.; Ong, T. H.; Leditschke, J. F. *Pediatr. Surg. Int.* **1997**, *12* (2–3), 177.
- (44) Wildgruber, M.; Lueg, C.; Borgmeyer, S.; Karimov, I.; Braun, U.; Kiechle, M.; Meier, R.; Koehler, M.; Ettl, J.; Berger, H. *Eur. J. Cancer* **2016**, *59*, 113.
- (45) Crowley, A. L.; Peterson, G. E.; Benjamin, D. K.; Rimmer, S. H.; Todd, C.; Cabell, C. H.; Reller, L. B.; Ryan, T.; Corey, G. R.; Fowler, V. G. *Crit. Care Med.* **2008**, *36* (2), 385.
- (46) Didisheim, P.; Olsen, D. B.; Farrar, D. J.; Portner, P. M.; Griffith, B. P.; Pennington, D. G.; Joist, J. H.; Schoen, F. J.; Gristina, A. G.; Anderson, J. M. *ASAIO Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs* **1989**, *35* (1), 54.
- (47) Mohammad, S. F.; Topham, N. S.; Burns, G. L.; Olsen, D. B. *ASAIO Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs* **1988**, *34* (3), 573.
- (48) Baumgartner, J. N.; Cooper, S. L. *J. Biomed. Mater. Res.* **1998**, *40* (4), 660.
- (49) Lurton, Y. Dispositifs médicaux de l'abord veineux et risque infectieux: à l'épreuve des données cliniques.pdf, 2010.
- (50) O'Grady, N. P.; Alexander, M.; Burns, L. A.; Dellinger, E. P.; Garland, J.; Heard, S. O.; Lipsett, P. A.; Masur, H.; Mermel, L. A.; Pearson, M. L.; others. *Clin. Infect. Dis.* **2011**, *52* (9), e162.
- (51) Slobbe, L.; Doorduyn, J. K.; Lugtenburg, P. J.; el Barzouhi, A.; Boersma, E.; van Leeuwen, W. B.; Rijnders, B. J. A. *PLoS ONE* **2010**, *5* (5).

- (52) Wales, P. W.; Kosar, C.; Carricato, M.; de Silva, N.; Lang, K.; Avitzur, Y. *J. Pediatr. Surg.* **2011**, *46* (5), 951.
- (53) Dannenberg, C.; Bierbach, U.; Rothe, A.; Beer, J.; Korholz, D. *J. Pediatr. Hematol.* **2003**, *25* (8), 616.
- (54) Frey, A. M.; Schears, G. J. *J. Infus. Nurs. Off. Publ. Infus. Nurses Soc.* **2006**, *29* (1), 34.
- (55) Halpin, D.; Obyrne, P.; Mcentee, G.; Hennessy, T.; Stephens, R. *Nutrition* **1991**, *7* (1), 33.
- (56) Simon, A.; Ammann, R. A.; Wiszniewsky, G.; Bode, U.; Fleischhack, G.; Besuden, M. *BMC Infect. Dis.* **2008**, *8*, 102.
- (57) OMÉDIT région centre. *Verrou antibiotique et infection d'une chambre implantable*; 2012.
- (58) Yahav, D.; Rozen-Zvi, B.; Gafter-Gvili, A.; Leibovici, L.; Gafter, U.; Paul, M. *Clin. Infect. Dis.* **2008**, *47* (1), 83.
- (59) Wang, A. Y.; Ivany, J. N.; Perkovic, V.; Gallagher, M. P.; Jardine, M. J. *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.* **2013**, *28* (11), 2875.
- (60) Yevzlin, A. S.; Sanchez, R. J.; Hiatt, J. G.; Washington, M. H.; Wakeen, M.; Hofmann, R. M.; Becker, Y. T. *Semin. Dial.* **2007**, *20* (4), 351.
- (61) Catheter Materials: An Overview - 180 Medical
<https://www.180medical.com/blog/post/2014/5/19/catheter-materials-an-overview>
(accessed Jul 18, 2016).
- (62) Liu, X.; Yuan, L.; Li, D.; Tang, Z.; Wang, Y.; Chen, G.; Chen, H.; Brash, J. L. *J. Mater. Chem. B* **2014**, *2* (35), 5718.
- (63) Kwok, C. S.; Wan, C. X.; Hendricks, S.; Bryers, J. D.; Horbett, T. A.; Ratner, B. D. *J. Controlled Release* **1999**, *62* (3), 289.
- (64) Basak, P.; Adhikari, B.; Banerjee, I.; Maiti, T. K. *J. Mater. Sci.-Mater. Med.* **2009**, *20*, 213.
- (65) Schierholz, J.; Jansen, B.; Jaenicke, L.; Pulverer, G. *Biomaterials* **1994**, *15* (12), 996.
- (66) Schierholz, J. M.; Steinhäuser, H.; Rump, A. F. E.; Berkels, R.; Pulverer, G. *Biomaterials* **1997**, *18* (12), 839.
- (67) Wang, H.; Schultz, K.; Elias, K.; Stachowski, M.; Loose, C. *J. Orthop. Trauma* **2014**, *28*, S28.
- (68) Maki, D. G.; Stolz, S. M.; Wheeler, S.; Mermel, L. A. *Ann. Intern. Med.* **1997**, *127* (4), 257.
- (69) Chaiban, G.; Hanna, H.; Dvorak, T.; Raad, I. *J. Antimicrob. Chemother.* **2005**, *55* (1), 51.
- (70) Cho, Y. W.; Park, J. H.; Kim, S. H.; Cho, Y. H.; Choi, J. M.; Shin, H. J.; Bae, Y. H.; Chung, H.; Jeong, S. Y.; Kwon, I. C. *J. Biomater. Sci.-Polym. Ed.* **2003**, *14* (9), 963.
- (71) Hanna, H.; Benjamin, R.; Chatzinikolaou, I.; Alakech, B.; Richardson, D.; Mansfield, P.; Dvorak, T.; Munsell, M. F.; Darouiche, R.; Kantarjian, H.; Raad, I. *J. Clin. Oncol.* **2004**, *22* (15), 3163.
- (72) Gaonkar, T. A.; Sampath, L. A.; Modak, S. M. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **2003**, *24* (7), 506.
- (73) Politano, A. D.; Campbell, K. T.; Rosenberger, L. H.; Sawyer, R. G. *Surg. Infect.* **2013**, *14* (1), 8.
- (74) Nirmala, R.; Kalpana, D.; Navamathavan, R.; Lee, Y. S.; Kim, H. Y. *J. Nanosci. Nanotechnol.* **2013**, *13* (7), 4686.
- (75) Acharya, V.; Prabha, C. R.; Narayanamurthy, C. *Biomaterials* **2004**, *25* (19), 4555.

- (76) Guggenbichler, J. P.; Boswald, M.; Lugauer, S.; Krall, T. *Infection* **1999**, 27, S16.
- (77) Lajcak, M.; Heidecke, V.; Haude, K. H.; Rainov, N. G. *Acta Neurochir. (Wien)* **2013**, 155 (5), 875.
- (78) Loertzer, H.; Soukup, J.; Hamza, A.; Wicht, A.; Rettkowski, O.; Koch, E.; Fornara, P. *Transplant. Proc.* **2006**, 38 (3), 707.
- (79) Chen, Y.-M.; Dai, A.-P.; Shi, Y.; Liu, Z.-J.; Gong, M.-F.; Yin, X.-B. *Int. J. Infect. Dis.* **2014**, 29, 279.
- (80) Tran, P. A.; Webster, T. J. *Nanotechnology* **2013**, 24 (15).
- (81) Kalia, V. C. *Biotechnol. Adv.* **2013**, 31 (2), 224.
- (82) Giacometti, A.; Cirioni, O.; Gov, Y.; Ghiselli, R.; Del Prete, M. S.; Mocchegiani, F.; Saba, V.; Orlando, F.; Scalise, G.; Balaban, N.; Dell'Acqua, G. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2003**, 47 (6), 1979.
- (83) Zhu, H.; Kumar, A.; Ozkan, J.; Bandara, R.; Ding, A.; Perera, I.; Steinberg, P.; Kumar, N.; Lao, W.; Griesser, S. S.; Britcher, L.; Griesser, H. J.; Willcox, M. D. P. *Optom. Vis. Sci.* **2008**, 85 (5), 292.
- (84) Ho, K. K. K.; Cole, N.; Chen, R.; Willcox, M. D. P.; Rice, S. A.; Kumar, N. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2012**, 56 (2), 1138.
- (85) Ho, K. K. K.; Chen, R.; Willcox, M. D. P.; Rice, S. A.; Cole, N.; Iskander, G.; Kumar, N. *Biomaterials* **2014**, 35 (7), 2336.
- (86) Joerger, R. D. *Poult. Sci.* **2003**, 82 (4), 640.
- (87) Christopher, J.; Nina, D.; Maria Auxiliadora, P.; Andrews, G. *Front. Bioeng. Biotechnol.* **2016**, 4.
- (88) Roohpour, N.; Moshaverinia, A.; Wasikiewicz, J. M.; Paul, D.; Wilks, M.; Millar, M.; Vadgama, P. *Biomed. Mater.* **2012**, 7 (1), 015007.
- (89) Jeon, S. M.; Kim, H. J.; Lee, K. B.; Kim, J. W.; Kim, M. N. *J. Microbiol. Biotechnol.* **2001**, 11 (2), 259.
- (90) Todd, A.; Lindsay, L.; Terri, C. *Front. Bioeng. Biotechnol.* **2016**, 4.
- (91) Kazemzadeh-Narbat, M.; Kindrachuk, J.; Duan, K.; Jenssen, H.; Hancock, R. E. W.; Wang, R. *Biomaterials* **2010**, 31 (36), 9519.
- (92) Bagheri, M.; Beyermann, M.; Dathe, M. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2009**, 53 (3), 1132.
- (93) Kébir, N.; Kriegel, I.; Estève, M.; Semetey, V. *Appl. Surf. Sci.* **2016**, 360, Part B, 866.
- (94) Lin, J.; Tiller, J. C.; Lee, S. B.; Lewis, K.; Klibanov, A. M. *Biotechnol. Lett.* 24 (10), 801.
- (95) Flemming, R. G.; Capelli, C. C.; Cooper, S. L.; Proctor, R. A. *Biomaterials* **2000**, 21 (3), 273.
- (96) Kong, M.; Chen, X. G.; Xing, K.; Park, H. J. *Int. J. Food Microbiol.* **2010**, 144 (1), 51.
- (97) Rabea, E. I.; Badawy, M. E. T.; Stevens, C. V.; Smagghe, G.; Steurbaut, W. *Biomacromolecules* **2003**, 4 (6), 1457.
- (98) Kim, C. H.; Kim, S. Y.; Choi, K. S. *Polym. Adv. Technol.* **1997**, 8 (5), 319.
- (99) Cobrado, L.; Silva-Dias, A.; Azevedo, M. M.; Pina-Vaz, C.; Rodrigues, A. G. J. *Antimicrob. Chemother.* **2013**, 68 (1), 126.
- (100) Cobrado, L.; Azevedo, M. M.; Silva-Dias, A.; Ramos, J. P.; Pina-Vaz, C.; Rodrigues, A. G. J. *Antimicrob. Chemother.* **2012**, 67 (5), 1159.
- (101) Chonn, A.; Cullis, P. R.; Devine, D. V. *J. Immunol. Baltim. Md 1950* **1991**, 146 (12), 4234.
- (102) Alibeik, S.; Sheardown, H.; Rizkalla, A. S.; Mequanint, K. J. *Biomater. Sci.-Polym. Ed.* **2007**, 18 (9), 1195.

- (103) Poussard, L.; Burel, F.; Couvercelle, J. P.; Lesouhaitier, O.; Merhi, Y.; Tabrizian, M.; Bunel, C. *J. Biomater. Sci.-Polym. Ed.* **2005**, *16* (3), 335.
- (104) Grasel, T. G.; Cooper, S. L. Biocompatible polyurethanes modified with lower alkyl sulfonate and lower alkyl carboxylate. US4880883 A, November 14, 1989.
- (105) Alferiev, I. S.; Connolly, J. M.; Stachelek, S. J.; Ottey, A.; Rauova, L.; Levy, R. J. *Biomacromolecules* **2006**, *7* (1), 317.
- (106) Barbucci, R.; Casini, G.; Ferruti, P.; Tempesti, F. *Polymer* **1985**, *26*, 1349.
- (107) Chen, H.; Chen, Y.; Sheardown, H.; Brook, M. A. *Biomaterials* **2005**, *26* (35), 7418.
- (108) Chen, S.; Li, L.; Zhao, C.; Zheng, J. *Polymer* **2010**, *51* (23), 5283.
- (109) Halperin, A. *Langmuir* **1999**, *15* (7), 2525.
- (110) Hadesfandiari, N.; Yu, K.; Mei, Y.; Kizhakkedathu, J. N. *J. Mater. Chem. B* **2014**, *2* (31), 4968.
- (111) Desai, N. P.; Hubbell, J. A. *J. Biomed. Mater. Res.* **1991**, *25* (7), 829.
- (112) Gölander, C.-G.; Jönsson, S.; Vladkova, T.; Stenius, P.; Eriksson, J. C. *Colloids Surf.* **1986**, *21*, 149.
- (113) Archambault, J. G.; Brash, J. L. *Colloids Surf. B Biointerfaces* **2004**, *39* (1–2), 9.
- (114) Jeon, S. I.; Lee, J. H.; Andrade, J. D.; De Gennes, P. J. *Colloid Interface Sci.* **1991**, *142* (1), 149.
- (115) Jeon, S. I.; Andrade, J. D. *J. Colloid Interface Sci.* **1991**, *142* (1), 159.
- (116) Prime, K. L.; Whitesides, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115* (23), 10714.
- (117) Holmlin, R. E.; Chen, X.; Chapman, R. G.; Takayama, S.; Whitesides, G. M. *Langmuir* **2001**, *17* (9), 2841.
- (118) Vacheethasane, K.; Marchant, R. E. *J. Biomed. Mater. Res.* **2000**, *50* (3), 302.
- (119) Sharma, S.; Johnson, R. W.; Desai, T. A. *Langmuir* **2004**, *20* (2), 348.
- (120) Ikeda, Y.; Kohjiya, S.; Yamashita, S.; Fukumura, H.; Yoshikawa, S. *Polym. J.* **1988**, *20* (3), 273.
- (121) Hamad, I.; Hunter, A. C.; Szebeni, J.; Moghimi, S. M. *Mol. Immunol.* **2008**, *46* (2), 225.
- (122) Baldwin, A. D.; Kiick, K. L. *Pept. Sci.* **2010**, *94* (1), 128.
- (123) Ombelli, M.; Costello, L.; Postle, C.; Anantharaman, V.; Meng, Q. C.; Composto, R. J.; Eckmann, D. M. *Biofouling* **2011**, *27* (5), 505.
- (124) Keuren, J. F. W.; Wielders, S. J. H.; Willems, G. M.; Morra, M.; Cahalan, L.; Cahalan, P.; Lindhout, T. *Biomaterials* **2003**, *24* (11), 1917.
- (125) Osterberg, E.; Bergstrom, K.; Holmberg, K.; Riggs, J. A.; Vanalstine, J. M.; Schuman, T. P.; Burns, N. L.; Harris, J. M. *Colloids Surf. -Physicochem. Eng. Asp.* **1993**, *77* (2), 159.
- (126) Marchant, R.; Yuan, S.; Szakalasgratzl, G. *J. Biomater. Sci.-Polym. Ed.* **1994**, *6* (6), 549.
- (127) Holland, N. B.; Qiu, Y.; Rueggsegger, M.; Marchant, R. E. *Nature* **1998**, *392* (6678), 799.
- (128) Eckmann, D. M.; Tsai, I. Y.; Tomczyk, N.; Weisel, J. W.; Composto, R. J. *Colloids Surf. B-Biointerfaces* **2013**, *108*, 44.
- (129) Mussard, W.; Kebir, N.; Kriegel, I.; Esteve, M.; Semetey, V. *Angew. Chem.-Int. Ed.* **2011**, *50* (46), 10871.
- (130) Chauhan, A.; Bernardin, A.; Mussard, W.; Kriegel, I.; Esteve, M.; Ghigo, J.-M.; Beloin, C.; Semetey, V. *J. Infect. Dis.* **2014**, *210* (9), 1347.
- (131) Li, X. M.; Luan, S. F.; Shi, H. C.; Yang, H. W.; Song, L. J.; Jin, J.; Yin, J. H.; Stagnaro, P. *Colloids Surf. B-Biointerfaces* **2013**, *102*, 210.
- (132) Ruiz, A.; Rathnam, K. R.; Masters, K. S. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* **2014**, *25* (2), 487.
- (133) Massia, S. P.; Stark, J.; Letbetter, D. S. *Biomaterials* **2000**, *21* (22), 2253.
- (134) Monchaux, E.; Vermette, P. *Langmuir* **2007**, *23* (6), 3290.

- (135) Singer, S.; Nicolson, G. *Science* **1972**, 175 (4023), 720.
- (136) Ishihara, K.; Fukazawa, K. In *RSC Polymer Chemistry Series*; Monge, S., David, G., Eds.; Royal Society of Chemistry: Cambridge, 2014; pp 68–96.
- (137) Schlenoff, J. B. *Langmuir* **2014**, 30 (32), 9625.
- (138) Ishihara, K.; Ueda, T.; Nakabayashi, N. *Polym. J.* **1990**, 22 (5), 355.
- (139) Lewis, A. L. *Colloids Surf. B-Biointerfaces* **2000**, 18 (3–4), 261.
- (140) Ishihara, K.; Nomura, H.; Mihara, T.; Kurita, K.; Iwasaki, Y.; Nakabayashi, N. *J. Biomed. Mater. Res.* **1998**, 39 (2), 323.
- (141) Ishihara, K.; Oshida, H.; Endo, Y.; Ueda, T.; Watanabe, A.; Nakabayashi, N. *J. Biomed. Mater. Res.* **1992**, 26 (12), 1543.
- (142) Gao, B.; Feng, Y. K.; Lu, J.; Zhang, L.; Zhao, M.; Shi, C. C.; Khan, M.; Guo, J. T. *Mater. Sci. Eng. C-Mater. Biol. Appl.* **2013**, 33 (5), 2871.
- (143) Korematsu, A.; Takemoto, Y.; Nakaya, T.; Inoue, H. *Biomaterials* **2002**, 23 (1), 263.
- (144) Sugiyama, K.; Fukuchi, M.; Kishida, A.; Akashi, M.; Kadoma, Y. *Kobunshi Ronbunshu* **1996**, 53 (1), 48.
- (145) Kyomoto, M.; Shobuie, T.; Moro, T.; Yamane, S.; Takatori, Y.; Tanaka, S.; Miyamoto, H.; Ishihara, K. *Acta Biomater.* **2015**, 24, 24.
- (146) Feng, W.; Gao, X.; McClung, G.; Zhu, S.; Ishihara, K.; Brash, J. L. *Acta Biomater.* **2011**, 7 (10), 3692.
- (147) Huang, J. J.; Xu, W. L. *J. Appl. Polym. Sci.* **2011**, 122 (2), 1251.
- (148) Huang, J. J.; Xu, W. L. *Appl. Surf. Sci.* **2010**, 256 (12), 3921.
- (149) Zhang, J.; Yuan, J.; Yuan, Y. L.; Zang, X. P.; Shen, J.; Lin, S. C. *Biomaterials* **2003**, 24 (23), 4223.
- (150) Sin, M.-C.; Sun, Y.-M.; Chang, Y. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2014**, 6 (2), 861.
- (151) Zhang, Z.; Borenstein, J.; Guiney, L.; Miller, R.; Sukavaneshvar, S.; Loose, C. *Lab. Chip* **2013**, 13 (10), 1963.
- (152) Zhang, Z.; Zhang, M.; Chen, S.; Horbett, T. A.; Ratner, B. D.; Jiang, S. *Biomaterials* **2008**, 29 (32), 4285.
- (153) Zhang, L.; Cao, Z.; Bai, T.; Carr, L.; Ella-Menye, J.-R.; Irvin, C.; Ratner, B. D.; Jiang, S. *Nat. Biotechnol.* **2013**, 31 (6), 553.
- (154) Ladd, J.; Zhang, Z.; Chen, S.; Hower, J. C.; Jiang, S. *Biomacromolecules* **2008**, 9 (5), 1357.
- (155) Robinson, K. J.; Coffey, J. W.; Muller, D. A.; Young, P. R.; Kendall, M. A. F.; Thurecht, K. J.; Grøndahl, L.; Corrie, S. R. *Biointerphases* **2015**, 10 (4), 04A305.
- (156) Han, S.; Kim, C.; Kwon, D. *Polymer* **1997**, 38 (2), 317.
- (157) McGary, C. W. *J. Polym. Sci.* **1960**, 46 (147), 51.
- (158) Barz, M.; Luxenhofer, R.; Zentel, R.; Vicent, M. J. *Polym. Chem.* **2011**, 2 (9), 1900.
- (159) Liu, X.; Xu, Y.; Wu, Z.; Chen, H. *Macromol. Biosci.* **2013**, 13 (2), 147.
- (160) Xiao, D.; Zhang, H.; Wirth, M. *Langmuir* **2002**, 18 (25), 9971.
- (161) Zhang, D.; Lahasky, S. H.; Guo, L.; Lee, C.-U.; Lavan, M. *Macromolecules* **2012**, 45 (15), 5833.
- (162) Lau, K. H. A.; Ren, C.; Sileika, T. S.; Park, S. H.; Szleifer, I.; Messersmith, P. B. *Langmuir ACS J. Surf. Colloids* **2012**, 28 (46), 16099.
- (163) Zhang, N.; Pompe, T.; Amin, I.; Luxenhofer, R.; Werner, C.; Jordan, R. *Macromol. Biosci.* **2012**, 12 (7), 926.
- (164) Lehmann, T.; Rühle, J. *Macromol. Symp.* **1999**, 142 (1), 1.
- (165) Ulbricht, J.; Jordan, R.; Luxenhofer, R. *Biomaterials* **2014**, 35 (17), 4848.

- (166) Stallard, C. P.; McDonnell, K. A.; Onayemi, O. D.; O’Gara, J. P.; Dowling, D. P. *Biointerphases* **2012**, 7 (1), 31.
- (167) Hsiao, C.-R.; Lin, C.-W.; Chou, C.-M.; Chung, C.-J.; He, J.-L. *Appl. Surf. Sci.* **2015**, 346, 50.
- (168) Privett, B. J.; Youn, J.; Hong, S. A.; Lee, J.; Han, J.; Shin, J. H.; Schoenfish, M. H. *Langmuir* **2011**, 27 (15), 9597.
- (169) Leslie, D. C.; Waterhouse, A.; Berthet, J. B.; Valentin, T. M.; Watters, A. L.; Jain, A.; Kim, P.; Hatton, B. D.; Nedder, A.; Donovan, K.; Super, E. H.; Howell, C.; Johnson, C. P.; Vu, T. L.; Bolgen, D. E.; Rifai, S.; Hansen, A. R.; Aizenberg, M.; Super, M.; Aizenberg, J.; Ingber, D. E. *Nat. Biotechnol.* **2014**, 32 (11), 1134.
- (170) Vogel, N.; Belisle, R. A.; Hatton, B.; Wong, T.-S.; Aizenberg, J. *Nat. Commun.* **2013**, 4.
- (171) Han, D.; Jeong, S.; Kim, Y.; Min, B. *J. Biomater. Sci.-Polym. Ed.* **1992**, 3 (3), 229.
- (172) Han, D. K.; Jeong, S. Y.; Kim, Y. H.; Min, B. G. *J. Appl. Polym. Sci.* **1993**, 47 (5), 761.
- (173) Xie, X.; Wang, R.; Li, J.; Luo, L.; Wen, D.; Zhong, Y.; Zhao, C. *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.* **2009**, 89B (1), 223.
- (174) Jia, R.-P.; Zong, A.-X.; He, X.-Y.; Xu, J.-Y.; Huang, M. *Fibers Polym.* **2015**, 16 (2), 231.
- (175) Chen, K.-Y.; Kuo, J.-F. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* **2002**, 13 (1), 37.
- (176) Tang, Y. W.; Santerre, J. P.; Labow, R. S.; Taylor, D. G. *J. Appl. Polym. Sci.* **1996**, 62 (8), 1133.
- (177) Massa, T. M.; Yang, M. L.; Ho, J. Y. C.; Brash, J. L.; Santerre, J. P. *Biomaterials* **2005**, 26 (35), 7367.
- (178) Byrom, M. J.; Ng, M. K. C.; Bannon, P. G. *Ann. Cardiothorac. Surg.* **2013**, 2 (4), 435.
- (179) Edwards Lifesciences Receives FDA Clearance To Market Its Vantex Central Venous Catheter
<http://www.edwards.com/eu/newsroom/Pages/ShowPR.aspx?PageGuid=%7Ba06cc272-c42b-4ea6-9e86-d1cf0a58390d%7D> (accessed Jun 21, 2016).
- (180) Multistar 3 + | Multistar 3 | 3 lumen catheters for Seldinger technique | Multilumen catheters for Seldinger technique | Vascular access - Infusion | Catalogue | Vygon | Value Life https://www.vygon.com/catalog/multistar-3_931_006155167 (accessed Jun 21, 2016).
- (181) ARROW PICC <http://chloragard.com/#1> (accessed Jun 21, 2016).
- (182) Medtronic. Trillium Biosurface for CPB Procedures /us-en/healthcare-professionals/products/cardiovascular/cardiopulmonary/trillium-biosurface.html (accessed Jun 21, 2016).
- (183) Hydromer Duality http://www.hydromer.com/medical/ef50l_antimicrobial.pdf (accessed Jul 18, 2016).
- (184) BioFlo PICC | AngioDynamics <http://www.angiodynamics.com/products/bioflopicc> (accessed Jun 21, 2016).
- (185) Smith, R. S.; Zhang, Z.; Bouchard, M.; Li, J.; Lapp, H. S.; Brotske, G. R.; Lucchino, D. L.; Weaver, D.; Roth, L. A.; Coury, A.; Langer. *Sci. Transl. Med.* **2012**, 4 (153), 153ra132.
- (186) PHISIO coating <http://www.sorin.com/products/cardiac-surgery/perfusion/perfusion-tubing-system/d970> (accessed Jun 21, 2016).
- (187) Dwyer, A. *Semin. Dial.* **2008**, 21 (6), 542.
- (188) Dancer, S. J.; Barnes, R. A.; Barrett, S. P.; Bates, J.; Berrington, A.; Child, J.; Cooke, R.; Guyot, A.; Hoffman, P. N.; Jacobson, K.; others. The Official Journal of the Hospital Infection Society.

- (189) O'Grady, N. P.; Alexander, M.; Dellinger, P.; Gerberding, J. L.; Heard, S. O.; Maki, D. G.; Masur, H.; McCormick, R. D.; Mermel, L. A.; Pearson, M. L.; Raad, I. I.; Randolph, A.; Weinstein, R. A. *Pediatrics* **2002**, *110* (5), e51.
- (190) Krautheim, A. B.; Jermann, T. H. M.; Bircher, A. J. *Contact Dermatitis* **2004**, *50* (3), 113.
- (191) Lansdown, A. B. G. *Curr. Probl. Dermatol.* **2006**, *33*, 17.
- (192) Overview - [astute_technical.pdf](http://biointeractions.com/pdfs/astute_technical.pdf)
http://biointeractions.com/pdfs/astute_technical.pdf (accessed Jul 20, 2016).
- (193) Reser, D.; Seifert, B.; Klein, M.; Dreizler, T.; Hasenclever, P.; Falk, V.; Starck, C. *Perfusion* **2012**, *27* (6), 530.
- (194) Randolph, A.; Cook, D.; Gonzales, C.; Andrew, M. *BMJ March 28 1998* **1998**, *316* (7136), 969.
- (195) Jahangir, A. R.; McClung, W. G.; Cornelius, R. M.; McCloskey, C. B.; Brash, J. L.; Santerre, J. P. *J. Biomed. Mater. Res.* **2002**, *60* (1), 135.
- (196) Nylus PICC with Sustain technology K150109_Revised 510(k) Summary - K150109.pdf
https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf15/K150109.pdf (accessed Jul 20, 2016).
- (197) Certofix_Brochure.pdf
http://www.safeinfusiontherapy.com/documents/french/Certofix_Brochure.pdf
(accessed Aug 1, 2016).
- (198) Bayer, O. *Angew. Chem.* **1947**, *59* (9), 257.
- (199) *Polyurethane Handbook*, 2 Sub edition.; Oertel, G., Ed.; Hanser Gardner Publications: Munich ; New York : Cincinnati, 1994.
- (200) ADEME. *Panorama du marché du polyuréthane et état de l'art de ses techniques de recy...*; Etude, Rapport; 2014.
- (201) Mazzu, A. L.; Smith, C. P. *J. Biomed. Mater. Res.* **1984**, *18* (8), 961.
- (202) Szycher, M.; Siciliano, A. A. *J. Biomater. Appl.* **1991**, *5* (4), 323.
- (203) Hepburn, C. *Polyurethane elastomers*; Applied Science Publishers, 1982.
- (204) Oertel, G.; Abele, L. *Polyurethane handbook: chemistry - raw materials - processing - application - properties*; Hanser Publishers ; Hanser/Gardner Publications: Munich; Cincinnati, 1993.
- (205) Stokes, K.; McVenes, R.; Anderson, J. M. *J. Biomater. Appl.* **1995**, *9* (4), 321.
- (206) Silva, A. L.; Bordado, J. C. *Catal. Rev.-Sci. Eng.* **2004**, *46* (1), 31.
- (207) Squiller, E.; Rosthauser, J. *Abstr. Pap. Am. Chem. Soc.* **1986**, *192*, 139.
- (208) Pangman, W. J. Compound prosthesis device. US2842775 A, 1958.
- (209) Boretos, J. W.; Pierce, W. S. *Science* **1967**, *158* (3807), 1481.
- (210) Szycher, M. *Synthetic Biomedical Polymers: Concepts and Applications*, 1st edition.; Robinson, W. J., Ed.; Technomic Pub Co: Westport, CT, 1980.
- (211) *Biomedical Applications of Polyurethanes*; Vermette, P., Ed.; Eurekah.Com Inc: Georgetown, Tex. : Austin, Tex, 2001.
- (212) Zdrahala, R. J.; Zdrahala, I. J. *J. Biomater. Appl.* **1999**, *14* (1), 67.
- (213) Chen, J. H.; Ruckenstein, E. *J. Colloid Interface Sci.* **1990**, *135* (2), 496.
- (214) Takahara, A.; Takahashi, K.; Kajiyama, T. *J. Biomater. Sci.-Polym. Ed.* **1993**, *5* (3), 183.
- (215) Lewis, K. B.; Ratner, B. D. *J. Colloid Interface Sci.* **1993**, *159* (1), 77.
- (216) Zhang, D.; Ward, R. S.; Shen, Y. R.; Somorjai, G. A. *J. Phys. Chem. B* **1997**, *101* (44), 9060.
- (217) Plumb, A. A. O.; Murphy, G. *Br. J. Radiol.* **2011**, *84* (999), 197.

- (218) Venous Central Catheter F.Galli - Fondazione Maugeri Pavia FOCUS POINT: - MATERIAL - SECTION - SURFACE. - ppt download <http://slideplayer.com/slide/2527422/> (accessed Jul 26, 2016).
- (219) Renner, C. J. *Vasc. Access Devices* **1998**, 3 (1), 16.
- (220) Ratner, B. D. *Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine*; Academic Press, 2004.
- (221) Carson, R. J.; Edwards, A.; Szycher, M. *J. Biomater. Appl.* **1996**, 11 (2), 121.
- (222) Mathur, A. B.; Collier, T. O.; Kao, W. J.; Wiggins, M.; Schubert, M. A.; Hiltner, A.; Anderson, J. M. *J. Biomed. Mater. Res.* **1997**, 36 (2), 246.
- (223) Tang, Y. W.; Santerre, J. P.; Labow, R. S.; Taylor, D. G. *Biomaterials* **1997**, 18 (1), 37.
- (224) Farrar, D.; Litwak, P.; Lawson, J.; Ward, R.; White, K.; Robinson, A.; Rodvien, R.; Hill, J. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **1988**, 95 (2), 191.
- (225) Wilhelm, C.; Rivaton, A.; Gardette, J. L. *Polymer* **1998**, 39 (5), 1223.
- (226) Szycher, M.; Poirier, V. L.; Dempsey, D. J. *J. Elastomers Plast.* **1983**, 15 (2), 81.
- (227) Lelah, M. D.; Lambrecht, L. K.; Young, B. R.; Cooper, S. L. *J. Biomed. Mater. Res.* **1983**, 17 (1), 1.
- (228) Mitzner, E.; Groth, T. *J. Biomater. Sci.-Polym. Ed.* **1996**, 7 (12), 1105.
- (229) Takahara, A.; Okkema, A. Z.; Cooper, S. L.; Coury, A. J. *Biomaterials* **1991**, 12 (3), 324.
- (230) Park, J. H.; Park, K. D.; Bae, Y. H. *Biomaterials* **1999**, 20 (10), 943.
- (231) Li, Y. J.; Yokawa, T.; Matthews, K. H.; Chen, T. M.; Wang, Y. F.; Kodama, M.; Nakaya, T. *Biomaterials* **1996**, 17 (22), 2179.
- (232) Nojiri, C.; Okano, T.; Jacobs, H. A.; Park, K. D.; Mohammad, S. F.; Olsen, D. B.; Kim, S. W. *J. Biomed. Mater. Res.* **1990**, 24 (9), 1151.
- (233) Desai, N. P.; Hubbell, J. A. *Biomaterials* **1991**, 12 (2), 144.
- (234) Planck, H.; International Conference on Polyurethanes in Biomedical Engineering; International Conference on Polyurethanes in Biomedical Engineering. *Polyurethanes in biomedical engineering II: proceedings of the 2nd International Conference on Polyurethanes in Biomedical Engineering, Fellbach/Stuttgart, June 18-19, 1986*; Elsevier: Amsterdam [u.a.], 1987.
- (235) Lopez-Donaire, M. L.; Santerre, J. P. *J. Appl. Polym. Sci.* **2014**, 131 (14), 40328.
- (236) Jones, R. DSM Biomedical - Development of biomedical technologies, 2010.
- (237) Ward, R. S.; White, K. A. Surface-modifying endgroups for biomedical polymers. WO1995026993 A1, October 12, 1995.
- (238) Chen, Z.; Ward, R.; Tian, Y.; Malizia, F.; Gracias, D. H.; Shen, Y. R.; Somorjai, G. A. *J. Biomed. Mater. Res.* **2002**, 62 (2), 254.
- (239) Chandra, J.; Patel, J. D.; Li, J.; Zhou, G.; Mukherjee, P. K.; McCormick, T. S.; Anderson, J. M.; Ghannoum, M. A. *Appl. Environ. Microbiol.* **2005**, 71 (12), 8795.
- (240) Patel, J. D.; Ebert, M.; Stokes, K.; Ward, R.; Anderson, J. M. *J. Biomater. Sci.-Polym. Ed.* **2003**, 14 (3), 279.
- (241) Verbeke, F.; Haug, U.; Dhondt, A.; Beck, W.; Schnell, A.; Dietrich, R.; Deppisch, R.; Vanholder, R. *Nephrol. Dial. Transplant.* **2010**, 25 (4), 1207.
- (242) Tang, Y. W.; Santerre, J. P.; Labow, R. S.; Taylor, D. G. *J. Biomed. Mater. Res.* **1997**, 35 (3), 371.
- (243) Modificateurs de surface oligomeres fluores pour des polymeres et articles realises a partir de ceux-ci. WO1997006195 A1.
- (244) Surface modifying macromolecules with high degradation temperatures and uses thereof. US8178620 B2.

- (245) Catheters with fluoropolymer additives. US8784402 B1, July 25, 2013.
- (246) Rana, D.; Matsuura, T.; Narbaitz, R. M. *J. Membr. Sci.* **2006**, 282 (1–2), 205.
- (247) Park, J. H.; Bae, Y. H. *J. Biomater. Sci.-Polym. Ed.* **2002**, 13 (5), 527.
- (248) Tan, J.; L. Brash, J. *J. Appl. Polym. Sci.* **2008**, 108 (3), 1617.
- (249) Tan, J.; McClung, W. G.; Brash, J. L. *J. Biomed. Mater. Res. A* **2008**, 85A (4), 873.
- (250) Tan, J.; Brash, J. L. *J. Biomed. Mater. Res. A* **2009**, 90A (1), 196.
- (251) Lee, J. H.; Ju, Y. M.; Lee, W. K.; Park, K. D.; Kim, Y. H. *J. Biomed. Mater. Res.* **1998**, 40 (2), 314.
- (252) Wesslén, B.; Kober, M.; Freij-Larsson, C.; Ljungh, Å.; Paulsson, M. *Biomaterials* **1994**, 15 (4), 278.
- (253) Kober, M.; Wesslén, B. *J. Polym. Sci. Part Polym. Chem.* **1992**, 30 (6), 1061.
- (254) Freij-Larsson, C.; Jannasch, P.; Wesslén, B. *Biomaterials* **2000**, 21 (3), 307.
- (255) Freij-Larsson, C.; Kober, M.; Wesslén, B.; Willquist, E.; Tengvall, P. *J. Appl. Polym. Sci.* **1993**, 49 (5), 815.
- (256) Zhang, Q.; Liu, Y.; Chen, K. C.; Zhang, G.; Shi, X.; Chen, H. *Colloids Surf. B Biointerfaces* **2013**, 102, 354.
- (257) Tan, D.; Li, Z.; Yao, X.; Xiang, C.; Tan, H.; Fu, Q. *J. Mater. Chem. B* **2014**, 2 (10), 1344.
- (258) Chen, T. M.; Wang, Y. F.; Li, Y. J.; Kitamura, M.; Nakaya, T. *Macromol. Chem. Phys.* **1996**, 197 (5), 1587.
- (259) Merrill, E.; Salzman, E.; Wan, S.; Mahmud, N.; Kushner, L.; Lindon, J.; Curme, J. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs* **1982**, 28, 482.
- (260) Hunter, S.; Gregonis, D.; Coleman, D.; Hanover, B.; Stephen, R.; Jacobsen, S. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs* **1983**, 29, 250.
- (261) Huang, J.; Xu, W. *J. Appl. Polym. Sci.* **2011**, 122 (2), 1251.
- (262) Reynolds, M. M.; Hrabie, J. A.; Oh, B. K.; Politis, J. K.; Citro, M. L.; Keefer, L. K.; Meyerhoff, M. E. *Biomacromolecules* **2006**, 7 (3), 987.
- (263) Grasel, T. G.; Cooper, S. L. *J. Biomed. Mater. Res.* **1989**, 23 (3), 311.
- (264) Alferiev, I. S.; Fishbein, I. *Biomaterials* **2002**, 23 (24), 4753.
- (265) Fang, J.; Zhang, J.; Du, J.; Pan, Y.; Shi, J.; Peng, Y.; Chen, W.; Yuan, L.; Ye, S.-H.; Wagner, W. R.; Yin, M.; Mo, X. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2016**, 8 (23), 14442.
- (266) Santerre, J.; Brash, J. *Macromolecules* **1991**, 24 (20), 5497.
- (267) Lin, H.; Lewis, K.; Leachscampavia, D.; Ratner, B.; Cooper, S. *J. Biomater. Sci.-Polym. Ed.* **1993**, 4 (3), 183.
- (268) You, D. Q.; Liang, H.; Mai, W. Z.; Zeng, R.; Tu, M.; Zhao, J. H.; Zha, Z. G. *J. Ind. Eng. Chem.* **2013**, 19 (5), 1587.
- (269) Freij-Larsson, C.; Wesslén, B. *J. Appl. Polym. Sci.* **1993**, 50 (2), 345.
- (270) Archambault, J. G.; Brash, J. L. *Colloids Surf. B Biointerfaces* **2004**, 33 (2), 111.
- (271) Yuan, J.; Tong, L.; Yi, H. X.; Wang, B. X.; Shen, J.; Lin, S. C. *Colloids Surf. B-Biointerfaces* **2013**, 111, 432.
- (272) Bulpitt, P.; Aeschlimann, D. *J. Biomed. Mater. Res.* **1999**, 47 (2), 152.
- (273) SATO, M. *J. Org. Chem.* **1962**, 27 (3), 819.
- (274) Bernacca, G. M.; Gulbransen, M. J.; Wilkinson, R.; Wheatley, D. J. *Biomaterials* **1998**, 19 (13), 1151.
- (275) Wu, W.-I.; Sask, K. N.; Brash, J. L.; Selvaganapathy, P. R. *Lab. Chip* **2012**, 12 (5), 960.
- (276) Lu, J.; Feng, Y. K.; Gao, B.; Guo, J. T. *Macromol. Res.* **2012**, 20 (7), 693.
- (277) Yuan, H.; Qian, B.; Zhang, W.; Lan, M. *Appl. Surf. Sci.* **2016**, 363, 483.
- (278) Wang, Y.; Xu, W.; Chen, Y. *Colloids Surf. B Biointerfaces* **2010**, 81 (2), 629.

- (279) Pitt, W. G.; Grasel, T. G.; Cooper, S. L. *Biomaterials* **1988**, 9 (1), 36.
- (280) Pitt, W. G.; Cooper, S. L. *J. Biomed. Mater. Res.* **1988**, 22 (5), 359.
- (281) Alferiev, I. S. *J. Polym. Sci. Part -Polym. Chem.* **2002**, 40 (23), 4378.
- (282) Visser, S. A.; Cooper, S. L. *Macromolecules* **1991**, 24 (9), 2576.
- (283) Huang, L. L. H.; Lee, P. C.; Chen, L. W.; Hsieh, K. H. *J. Biomed. Mater. Res.* **1998**, 39 (4), 630.
- (284) Denes, F. S.; Manolache, S. *Prog. Polym. Sci.* **2004**, 29 (8), 815.
- (285) Cho, D. L.; Yasuda, H. *J. Vac. Sci. Technol. A* **1986**, 4 (5), 2307.
- (286) Wilson, D. J.; Rhodes, N. P.; Williams, R. L. *Biomaterials* **2003**, 24 (28), 5069.
- (287) Bruil, A.; Terlingen, J. G. A.; Beugeling, T.; van Aken, W. G.; Feijen, J. *Biomaterials* **1992**, 13 (13), 915.
- (288) Kang, I.-K.; Kwon, O. H.; Kim, M. K.; Lee, Y. M.; Sung, Y. K. *Biomaterials* **1997**, 18 (16), 1099.
- (289) Ito, Y.; Iguchi, Y.; Kashiwagi, T.; Imanishi, Y. *J. Biomed. Mater. Res.* **1991**, 25 (11), 1347.
- (290) González-Paz, R. J.; Ferreira, A. M.; Mattu, C.; Boccafroschi, F.; Lligadas, G.; Ronda, J. C.; Galià, M.; Cádiz, V.; Ciardelli, G. *React. Funct. Polym.* **2013**, 73 (5), 690.
- (291) Hasirci, N.; Aksoy, E. A. *High Perform. Polym.* **2007**, 19 (5–6), 621.
- (292) Alves, P.; Cardoso, R.; Correia, T. R.; Antunes, B. P.; Correia, I. J.; Ferreira, P. *Colloids Surf. B Biointerfaces* **2014**, 113, 25.
- (293) Fujimoto, K.; Takebayashi, Y.; Inoue, H.; Ikada, Y. *J. Polym. Sci. Part Polym. Chem.* **1993**, 31 (4), 1035.
- (294) Yuan, Y. L.; Ai, F.; Zang, X. P.; Zhuang, W.; Shen, J.; Lin, S. C. *Colloids Surf. B-Biointerfaces* **2004**, 35 (1), 1.
- (295) Yuan, Y.; Zhang, J.; Ai, F.; Yuan, J.; Zhou, J.; Shen, J.; Lin, S. *Colloids Surf. B Biointerfaces* **2003**, 29 (4), 247.
- (296) Uyama, Y.; Ikada, Y. *J. Appl. Polym. Sci.* **1988**, 36 (5), 1087.
- (297) Ikada, Y. *Radiat. Phys. Chem.* **1992**, 39 (6), 509.
- (298) Jansen, B.; Steinhäuser, H.; Prohaska, W. *Makromol. Chem. Macromol. Symp.* **1986**, 5 (1), 237.
- (299) Norrman, K.; Winther-Jensen, B. *Plasma Process. Polym.* **2005**, 2 (5), 414.
- (300) Han, L. M.; Timmons, R. B. *J. Polym. Sci. Part Polym. Chem.* **1998**, 36 (17), 3121.
- (301) Chan, K.; Kostun, L. E.; Tenhaeff, W. E.; Gleason, K. K. *Polymer* **2006**, 47 (20), 6941.
- (302) Sun, M.; Wu, Q.; Xu, J.; He, F.; Brown, A. P.; Ye, Y. *J. Mater. Chem. B* **2016**, 4 (15), 2669.
- (303) Chan, K.; Gleason, K. K. *Langmuir* **2005**, 21 (25), 11773.
- (304) Chan, K.; Gleason, K. K. *Chem. Vap. Depos.* **2005**, 11 (10), 437.
- (305) McMahon, B. J.; Pfluger, C. A.; Sun, B.; Ziemer, K. S.; Burkey, D. D.; Carrier, R. L. *J. Biomed. Mater. Res.* **2014**, 102 (7), 2375.
- (306) He, C.; Wang, M.; Cai, X.; Huang, X.; Li, L.; Zhu, H.; Shen, J.; Yuan, J. *Appl. Surf. Sci.* **2011**, 258 (2), 755.
- (307) Bamford, C. H.; Al-Lamee, K. G. *Polymer* **1994**, 35 (13), 2844.
- (308) Zhang, Z.; Huval, C. US8308699B2.pdf. US8308699B2, 2012.
- (309) Bordwell, F. G.; Fried, H. E. *J. Org. Chem.* **1991**, 56 (13), 4218.
- (310) Dannley, R. L.; Lukin, M. *J. Org. Chem.* **1957**, 22 (3), 268.
- (311) Siqueira, F. A.; Taylor, J. G.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51 (16), 2102.
- (312) Miege, F.; Meyer, C.; Cossy, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50 (26), 5932.

- (313) Majumdar, S.; Sloan, K. B. *Synth. Commun.* **2006**, 36 (23), 3537.
- (314) Ortiz, J.; Guijarro, A.; Yus, M. *Tetrahedron* **1999**, 55 (15), 4831.
- (315) Kozakiewicz, J. *Prog. Org. Coat.* **2011**, 72 (Issues 1–2), 120.
- (316) Duggan, M.; Imagire, J. *Synth.-Stuttg.* **1989**, No. 2, 131.
- (317) Shen, Y.; State Key Laboratory of Organometallic Chemistry, S. I. of O. C., Chinese Academy of Sciences, 354 Fenglin Lu, Shanghai 200032, People's Republic of China; Shi, M.; State Key Laboratory of Organometallic Chemistry, S. I. of O. C., Chinese Academy of Sciences, 354 Fenglin Lu, Shanghai 200032, People's Republic of China; State Key Laboratory of Organometallic Chemistry, S. I. of O. C., Chinese Academy of Sciences, 354 Fenglin Lu, Shanghai 200032, People's Republic of China. *Appl. Organomet. Chem.* **17** (10), 767.
- (318) Reddy, C. R.; Mahipal, B.; Yaragorla, S. R. *Arkivoc* **2008**, 250.
- (319) Yang, L. J.; Yang, Y.; Dong, R. *Asian J. Chem.* **2011**, 23 (3), 1085.
- (320) Pianka, M.; Polton, D. J. *J. Chem. Soc.* **1960**, 983.
- (321) Vidadala, S. R.; Golz, C.; Strohmman, C.; Daniliuc, C.-G.; Waldmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54 (2), 651.
- (322) Lee, W.-I.; Jung, J.-W.; Sim, J.; An, H.; Suh, Y.-G. *Tetrahedron* **2013**, 69 (35), 7211.
- (323) Vellemäe, E.; Stepanov, V.; Mäeorg, U. *Synth. Commun.* **2010**, 40 (22), 3397.
- (324) Blaszykowski, C.; Dhimane, A.-L.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Org. Lett.* **2003**, 5 (8), 1341.
- (325) Brisse, F.; Thoraval, D.; Chan, T. H. *Can. J. Chem.* **1986**, 64 (4), 739.
- (326) Roby, J.; Voyer, N. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38 (2), 191.
- (327) Xu, L.-W.; Xia, C.-G.; Hu, X.-X. *Chem. Commun.* **2003**, No. 20, 2570.
- (328) Kobayashi, S.; Kakumoto, K.; Sugiura, M. *Org. Lett.* **2002**, 4 (8), 1319.
- (329) Smitha, G.; Sanjeeva Reddy, C. *Catal. Commun.* **2007**, 8 (3), 434.
- (330) Xu, L.-W.; Xia, C.-G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45 (23), 4507.
- (331) Li-Wen; Xu, L.-W.; Li, L.; Xia, C.-G.; Zhou, S.-L.; Li, J.-W.; Hu, X.-X. *Synlett* **2003**, No. 15, 2337.
- (332) Beletskaya, I. P.; Tarasenko, E. A.; Khokhlov, A. R.; Tyurin, V. S. *Russ. J. Org. Chem.* **2010**, 46 (4), 461.
- (333) Wabnitz, T. C.; Spencer, J. B. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43 (21), 3891.
- (334) Raje, V.; Bhat, R.; Samant, S. *Synlett* **2006**, 2006 (16), 2676.
- (335) Raje, V. P.; Bhat, R. P.; Samant, S. D. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46 (5), 835.
- (336) Berrée, F.; Michelot, G.; Le Corre, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39 (45), 8275.
- (337) Magnani, A.; Lamponi, S.; Consumi, M.; Barbucci, R. *J. Mater. Chem.* **1999**, 9 (10), 2393.
- (338) Yuan, J.; Chen, L.; Jiang, X.; Shen, J.; Lin, S. *Colloids Surf. B Biointerfaces* **2004**, 39 (1–2), 87.
- (339) Wicks, Z. W. *Prog. Org. Coat.* **1975**, 3 (1), 73.
- (340) Ichikawa, Y.; Morishita, Y.; Kusaba, S.; Sakiyama, N.; Matsuda, Y.; Nakano, K.; Kotsuki, H. *Synlett* **2010**, No. 12, 1815.
- (341) Jousseau, B.; Laporte, C.; Rascle, M.-C.; Toupance, T. *Chem. Commun.* **2003**, No. 12, 1428.
- (342) Jousseau, B.; Laporte, C.; Toupance, T.; Bernard, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43 (36), 6305.
- (343) Hatano, M.; Kamiya, S.; Moriyama, K.; Ishihara, K. *Org. Lett.* **2011**, 13 (3), 430.
- (344) Tundo, P.; McElroy, C.; Aricò, F. *Synlett* **2010**, 2010 (10), 1567.

- (345) Bernáth, G.; Stájer, G.; Szabó, A. E.; Fölöp, F.; Sohár, P. *Tetrahedron* **1985**, *41* (7), 1353.
- (346) Davies, S. G.; Garner, A. C.; Roberts, P. M.; Smith, A. D.; Sweet, M. J.; Thomson, J. E. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4* (14), 2753.
- (347) Schunk, S.; Enders, D. *Org. Lett.* **2001**, *3* (20), 3177.
- (348) Millet, R.; Träff, A. M.; Petrus, M. L.; Bäckvall, J.-E. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (43), 15182.
- (349) Barber, C. G.; Blakemore, D. C.; Chiva, J.-Y.; Eastwood, R. L.; Middleton, D. S.; Paradowski, K. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19* (5), 1499.
- (350) Isaksson, R.; Kumpiņa, I.; Larhed, M.; Wannberg, J. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57* (13), 1476.
- (351) Maisonneuve, L.; Lamarzelle, O.; Rix, E.; Grau, E.; Cramail, H. *Chem. Rev.* **2015**, *115* (22), 12407.
- (352) Kreye, O.; Mutlu, H.; Meier, M. A. R. *Green Chem.* **2013**, *15* (6), 1431.
- (353) Anantharaj, S.; Jayakannan, M. *Biomacromolecules* **2012**, *13* (8), 2446.
- (354) Deepa, P.; Jayakannan, M. *J. Polym. Sci. Part Polym. Chem.* **2008**, *46* (7), 2445.
- (355) More, A. S.; Gadenne, B.; Alfos, C.; Cramail, H. *Polym. Chem.* **2012**, *3* (6), 1594.
- (356) Palaskar, D. V.; Boyer, A.; Cloutet, E.; Alfos, C.; Cramail, H. *Biomacromolecules* **2010**, *11* (5), 1202.
- (357) Deng, Y.; Li, S.; Zhao, J.; Zhang, Z.; Zhang, J.; Yang, W. *RSC Adv.* **2014**, *4* (82), 43406.
- (358) Neffgen, S.; Keul, H.; Höcker, H. *Macromol. Chem. Phys.* **1998**, *199* (2), 197.
- (359) Ramesh, S.; Green, M. L. Method of preparing carbamate-functional polymers. US6331596 B1, December 18, 2001.
- (360) Bernard, J.-M.; Jousseau, B.; Laporte, C.; Toupance, T. Process for the formation of urethane via transcarbamation. US6998364 B2, February 14, 2006.
- (361) Duval, C.; Kébir, N.; Charvet, A.; Martin, A.; Burel, F. *J. Polym. Sci. Part Polym. Chem.* **2015**, *53* (11), 1351.
- (362) Fortman, D. J.; Brutman, J. P.; Cramer, C. J.; Hillmyer, M. A.; Dichtel, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (44), 14019.
- (363) Zheng, N.; Fang, Z.; Zou, W.; Zhao, Q.; Xie, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, n/a.
- (364) Molero, C.; de Lucas, A.; Rodríguez, J. F. *Polym. Degrad. Stab.* **2006**, *91* (2), 221.
- (365) Lapprand, A.; Boisson, F.; Delolme, F.; Mechin, F.; Pascault, J. P. *Polym. Degrad. Stab.* **2005**, *90* (2), 363.
- (366) Aricò, F.; Evaristo, S.; Tundo, P. *Green Chem.* **2015**, *17* (2), 1176.
- (367) Kiesewetter, M. K.; Scholten, M. D.; Kirn, N.; Weber, R. L.; Hedrick, J. L.; Waymouth, R. M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (24), 9490.
- (368) Simón, L.; Goodman, J. M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72* (25), 9656.
- (369) Jenney, C. R.; Anderson, J. M. *J. Biomed. Mater. Res.* **1999**, *44* (2), 206.
- (370) Deible, C. R.; Petrosko, P.; Johnson, P. C.; Beckman, E. J.; Russell, A. J.; Wagner, W. R. *Biomaterials* **1998**, *19* (20), 1885.
- (371) Hearn, M. J.; Ratner, B. D.; Briggs, D. *Macromolecules* **1988**, *21* (10), 2950.
- (372) Jiang, Y.; Rongbing, B.; Ling, T.; Jian, S.; Sicong, L. *Colloids Surf. B Biointerfaces* **2004**, *36* (1), 27.
- (373) Rodrigues, S. N.; Gonçalves, I. C.; Martins, M. C. L.; Barbosa, M. A.; Ratner, B. D. *Biomaterials* **2006**, *27* (31), 5357.
- (374) Brinkman, E.; Foot, A.; van der Does, L.; Bantjes, A. *Biomaterials* **1990**, *11* (3), 200.

- (375) Francolini, I.; Crisante, F.; Martinelli, A.; D'Ilario, L.; Piozzi, A. *Acta Biomater.* **2012**, *8* (2), 549.
- (376) Park, K. D.; Kim, Y. S.; Han, D. K.; Kim, Y. H.; Lee, E. H. B.; Suh, H.; Choi, K. S. *Biomaterials* **1998**, *19* (7–9), 851.
- (377) Elabd, Y. A.; Sloan, J. M.; Barbari, T. A. *Polymer* **2000**, *41* (6), 2203.
- (378) Sreenivasan, K. *Polym. J.* **1990**, *22* (7), 620.
- (379) Theron, J. P. Development of crosslinkable, thermoplastic polyurethanes for cardiovascular prostheses, University of Stellenbosch, 2006.
- (380) Yuan, J.; Yuan, Y. L.; Shen, J.; Lin, S. C.; Zhu, W.; Fang, J. L. *Chin. J. Polym. Sci.* **2003**, *21* (4), 419.
- (381) Mrad, O.; Saunier, J.; Aymes-Chodur, C.; Rosilio, V.; Bouttier, S.; Agnely, F.; Aubert, P.; Vigneron, J.; Etcheberry, A.; Yagoubi, N. *Microsc. Microanal.* **2010**, *16* (6), 764.
- (382) Tingey, K. G.; Andrade, J. D. *Langmuir* **1991**, *7* (11), 2471.
- (383) Yasuda, H.; Charlson, E. J.; Charlson, E. M.; Yasuda, T.; Miyama, M.; Okuno, T. *Langmuir* **1991**, *7* (10), 2394.
- (384) Ochoa-Gómez, J. R.; Gómez-Jiménez-Aberasturi, O.; Ramírez-López, C.; Maestro-Madurga, B. *Green Chem.* **2012**, *14* (12), 3368.
- (385) Ochoa-Gómez, J. R.; Gómez-Jiménez-Aberasturi, O.; Maestro-Madurga, B.; Pesquera-Rodríguez, A.; Ramírez-López, C.; Lorenzo-Ibarreta, L.; Torrecilla-Soria, J.; Villarán-Velasco, M. C. *Appl. Catal. Gen.* **2009**, *366* (2), 315.
- (386) Bondar, L. S.; Rodionov, P. P.; Pavskii, V. I.; Maslennikov, V. A.; Okunev, R. A. *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.* **1972**, *21* (2), 262.
- (387) Simanjuntak, F. S. H.; Choi, J. S.; Lee, G.; Lee, H. J.; Lee, S. D.; Cheong, M.; Kim, H. S.; Lee, H. *Appl. Catal. B Environ.* **2015**, *165*, 642.
- (388) Munshi, M. K.; Gade, S. M.; Mane, M. V.; Mishra, D.; Pal, S.; Vanka, K.; Rane, V. H.; Kelkar, A. A. *J. Mol. Catal. Chem.* **2014**, *391*, 144.
- (389) Mutlu, H.; Ruiz, J.; Solleder, S. C.; Meier, M. A. R. *Green Chem.* **2012**, *14* (6), 1728.
- (390) Naik, P. U.; Petitjean, L.; Refes, K.; Picquet, M.; Plasseraud, L. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351* (11–12), 1753.
- (391) Shaikh, A. A. G.; Sivaram, S. *Ind. Eng. Chem. Res.* **1992**, *31* (4), 1167.
- (392) Keller, T.; Holtbruegge, J.; Górak, A. *Chem. Eng. J.* **2012**, *180*, 309.
- (393) Mei, F.; Chen, E.; Li, G. *React. Kinet. Catal. Lett.* **2009**, *96* (1), 27.
- (394) Bondar, L.; Maslennikova; Rodionov, P.; Pavskii, V.; Okunev, R. *Izv. Akad. Nauk Sssr-Seriya Khimicheskaya* **1972**, No. 2, 308.
- (395) Shaikh, A.-A. G.; Sivaram, S. *Chem. Rev.* **1996**, *96* (3), 951.
- (396) Zhang, L.; Guo, W.; Liu, D.; Yao, J.; Ji, L.; Xu, N.; Min, E. *Energy Fuels* **2008**, *22* (2), 1353.
- (397) Pyo, S.-H.; Persson, P.; Mollaahmad, M. A.; Sörensen, K.; Lundmark, S.; Hatti-Kaul, R. *Pure Appl. Chem.* **2011**, *84* (3).
- (398) Al-Hamouz, O. C. S.; Sweileh, B. A.; Al-Salah, H. A. *J. Appl. Polym. Sci.* **2006**, *102* (4), 3597.
- (399) Wang, Z.; Yang, X.; Liu, S.; Hu, J.; Zhang, H.; Wang, G. *RSC Adv.* **2015**, *5* (106), 87311.
- (400) Park, J. H.; Jeon, J. Y.; Lee, J. J.; Jang, Y.; Varghese, J. K.; Lee, B. Y. *Macromolecules* **2013**, *46* (9), 3301.
- (401) Bigot, S.; Kébir, N.; Plasseraud, L.; Burel, F. *Polymer* **2015**, *66*, 127.
- (402) Naik, P. U.; Refes, K.; Sadaka, F.; Brachais, C.-H.; Boni, G.; Couvercelle, J.-P.; Picquet, M.; Plasseraud, L. *Polym. Chem.* **2012**, *3* (6), 1475.

- (403) Fèvre, M.; Pinaud, J.; Gnanou, Y.; Vignolle, J.; Taton, D. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42 (5), 2142.
- (404) Naumann, S.; Buchmeiser, M. R. *Catal. Sci. Technol.* **2014**, 4 (8), 2466.
- (405) Mutlu, H.; Ruiz, J.; Solleder, S. C.; Meier, M. A. R. *Green Chem.* **2012**, 14 (6), 1728.
- (406) Carloni, S.; De Vos, D. E.; Jacobs, P. A.; Maggi, R.; Sartori, G.; Sartorio, R. *J. Catal.* **2002**, 205 (1), 199.
- (407) Tan, J.; Brash, J. L. *J. Biomed. Mater. Res. A* **2008**, 85A (4), 862.
- (408) Tan, J.; McClung, W. G.; Brash, J. L. *J. Biomater. Sci.-Polym. Ed.* **2013**, 24 (4), 497.
- (409) Ji, J.; Barbosa, M. A.; Feng, L.; Shen, J. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* **2002**, 13 (7), 677.

Table des abréviations

ADEME	Agence de l'environnement et de la maîtrise de l'énergie
AHL	Acyl homoserine lactone
ATRP	Atom transfer radical polymerisation
CCI	Cathéter à chambre implantable
CRBSI	Catheter related bloodstream infection
CVC	Cathéter veineux central
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane
DAI	Device associated infections
DBTL	Dubuytin dilaurate
DBTO	Dibutyltin oxide
DCC	N,N'-dicyclohexylcarbodiimide
DCM	Dichloromethane
DEAD	Diethyl azodicarboxylate
DIV	Dispositif in vitro
DM	Dispositif médical
DMAc	Diméthyl acétamide
DMF	Diméthylformamide
DMI	Dispositif médical implantable
DMSO	Diméthyl sulfoxide
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid
EG	Ethylène glycol
FDA	Food and drug administration
FITC	Fluoresceine isothiocyanate
GC	Gas chromatography

GFP	Green fluorescent protein
GPC	Gel permeation chromatography
HDI	Diisocyanate d'hexaméthylène
HEMA	Hydroxyethyl methacrylate
HPLC	High performance liquid chromatography
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LiHMDS	Bis(triméthylsilyl)amidure de lithium
MDA	4,4'-Méthylènedianiline
MDCK	Madin-Darby Canine Kidney
MDI	Diisocyanate de diphénylméthylène
MPC	Methacryloyl phosphorylcholine
OMÉDIT	Observatoire des médicaments, des dispositifs médicaux, et des innovations thérapeutiques
OMS	Organisation mondiale de la santé
PAAm	Poly(acrylamide)
PBS	Phosphate buffered saline
PC	Polycarbonate
PCBMA	poly(méthacrylate de carboxybétaine)
PEG	Poly (éthylène glycol)
PEO	Poly (oxyde d'éthylène)
PET	Poly (éthylène téréphtalate)
PICC	Cathéter central à insertion périphérique
PMOXA	Poly(2-méthyl-2-oxazoline)
PMPC	Poly(méthacrylate de phosphorylcholine)
PPO	Poly(oxyde de propylène)
PRP	Plasma riche en plaquettes

PSBMA	poly(méthacrylate de sulfobetaine)
PTMO	Poly(tetramethylene oxide)
PTFE	Poly (tétrafluoroéthylène)
PU	Polyuréthane
PVC	Poly(chlorure de vinyle)
PVP	Poly (vinyl pyrrolidone)
PDMS	Poly (diméthylsiloxane)
RIP	RNA inhibiting peptide
RMN	Résonnance magnétique nucléaire
SAME	Self assembling modifying endgroups
SBMA	Sulfobetaine methacrylate
SME	Surface modifying endgroups
TBAI	Tetrabutylammonium iodide
TBD	Triazabicyclodecene
TDA	Toluène diamine
TDI	Diisocyanate de toluène
THF	Tétrahydrofurane
TMSCl	Trimethylsilyl chloride
TOF-SIMS	Time of flight secondary ion mass spectrometry
UV	Ultraviolet
XPS	X-ray photoelectron spectroscopy

Annexes

Annexe 1 Caractérisation des polyuréthanes utilisés

Les polyuréthanes utilisés pour l'étude de la modification chimique de la surface par transcarbamylation sont deux polyuréthanes de compositions chimiques différentes : le Pellethane® 2363AE80 (Lubrizol) et le Carbothane™ PC3595 (Lubrizol). L'analyse de leur surface par spectrométrie infrarouge à transformée de Fourier (ATR-FTIR) permet d'avoir une référence des surfaces non modifiées.

- **Pellethane®**

On utilise le Pellethane® 2363AE80 commercialisé par Lubrizol. C'est un polyuréthane composé de segments durs aromatiques ayant pour origine le MDI, et de segments mous polyéthers ayant pour origine le poly(tétrahydrofurane) (Figure 203). Un étendeur de chaînes, le 1,4 butanediol entre aussi dans sa composition.

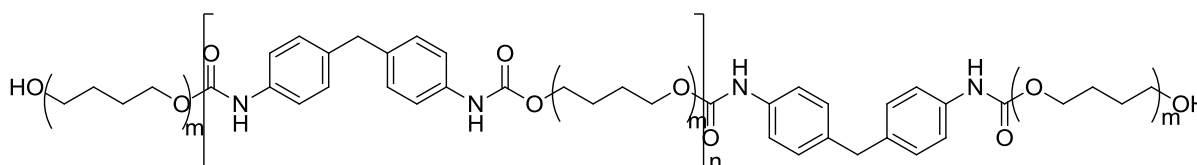


Figure 203. Structure générale du Pellethane®

Tableau 54. Caractérisation du Pellethane® 2363AE80 par chromatographie à perméation de gel

Mn (g/mol)	52242
Mw (g/mol)	110331
PDI (Mw/Mn)	2.1

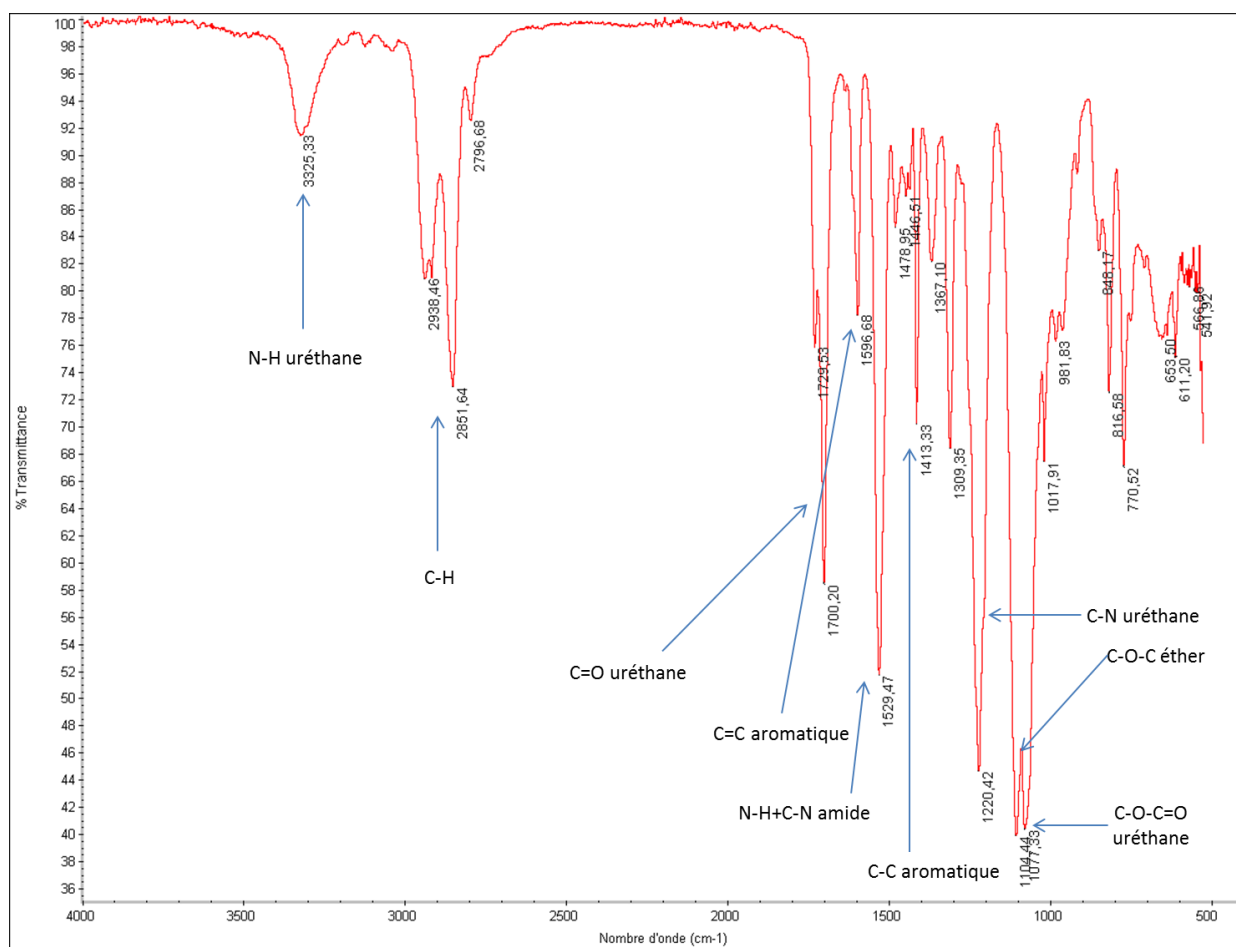


Figure 204. Spectre ATR-FTIR du Pellethane® 2363AE80

Le Pellethane® se caractérise par certains pics caractéristiques. On note en particulier les pics de NH (3326 cm^{-1}), C=O uréthane (1701 cm^{-1}) et C-O éther (1104 cm^{-1}) qui seront utilisés pour le suivi de la modification de surface. On mesure l'angle de contact d'une goutte d'eau avec la surface.

Tableau 55. Mesure des angles de contact du Pellethane® brut

Angle de contact à l'avancée	Angle de contact au retrait
98 (± 5)°	69 (± 5)°

Le Pellethane® est hydrophobe comme en témoignent les angles de contact mesurés en mode dynamique. Ces valeurs sont en accord avec celles trouvées dans la littérature pour ce polyuréthane.²⁵²

- **Carbothane**

On utilise le Carbothane™ 3595A, commercialisé par Lubrizol, fourni par Vygon. C'est un polyuréthane composé de segments durs aliphatiques à base de HMDI et de segments mous polycarbonate (Figure 205).

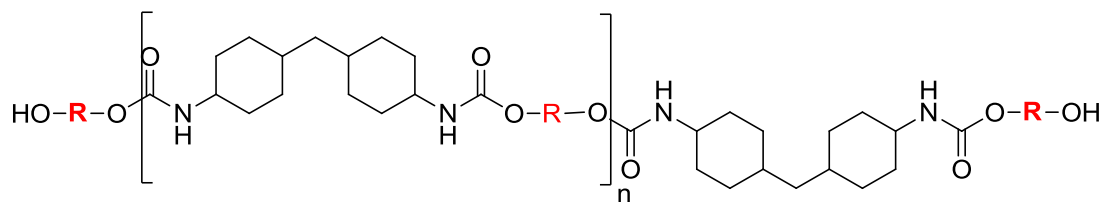


Figure 205. Structure chimique du carbothane (R= segment polycarbonate)

Tableau 56. Caractérisation du carbothane 3595A par GPC

Mn (g/mol)	82673
Mw (g/mol)	181743
PDI (Mw/Mn)	2.2

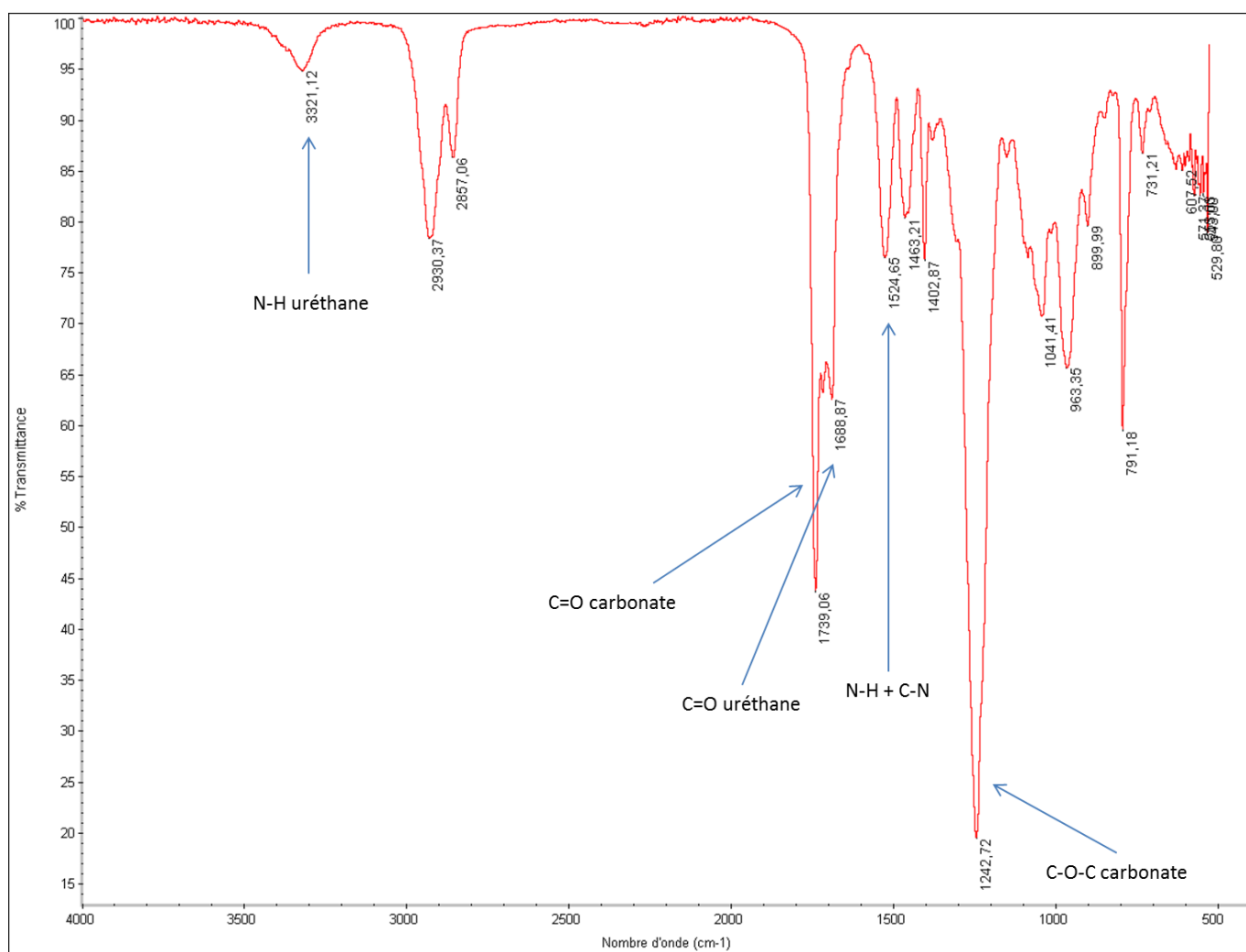


Figure 206. Spectre ATR-FTIR du carbothane 3595A

Le spectre infrarouge du carbothane se caractérise par le pic de NH (3324 cm^{-1}), C=O carbonate (1739 cm^{-1}), et le pic intense correspondant à la liaison C-O-C du carbonate (1232 cm^{-1}). On note que l'intensité des pics correspondant aux carbonates est plus importante

que celle des pics correspondant aux uréthanes, ce qui laisse supposer une plus forte concentration de carbonates par rapport aux uréthanes.

Tableau 57. Mesure des angles de contact du Carbothane™ PC3595

Angle de contact à l'avancée	Angle de contact au retrait
85 (±5)°	48 (±5)°

Dans l'objectif de trouver une méthode de modification commune à tous les polyuréthanes, nous avons utilisé ces deux polyuréthanes comme modèles des polyuréthanes aromatique et aliphatique.

Annexe 2 Modification de surface par imprégnation de PEG dans la matrice

Le polyuréthane se solvate très fortement dans certains solvants avant de reprendre sa forme initiale après séchage. Cette propriété a été utilisée industriellement ou dans les laboratoires universitaires pour doper le polyuréthane avec divers agents antibiotiques par exemple.⁶⁶ Nous avons souhaité tester si cette stratégie pouvait permettre de charger du Pellethane® avec du PEG2000 afin de le rendre antiadhésif grâce à la présence de PEG migrant à la surface.

Le polyuréthane a donc été solvato 2h à 60°C dans des solutions de PEG2000 dissout dans l'acétate d'éthyle à différentes concentrations : 1, 5, 10, 50, 100 mg/mL. Puis il est lavé rapidement puis séché en étuve. Le PEG n'est pas soluble dans l'acétate d'éthyle à 20°C, mais à 60°C on obtient des solutions homogènes. L'acétate d'éthyle a été choisi car il a été montré que c'est le solvant permettant la plus grande solvation du polyuréthane sans le dégrader ou le dissoudre.

On mesure les angles de contact à l'avancée des surfaces modifiées. Afin d'observer leur caractère hydrophile ou hydrophobe.

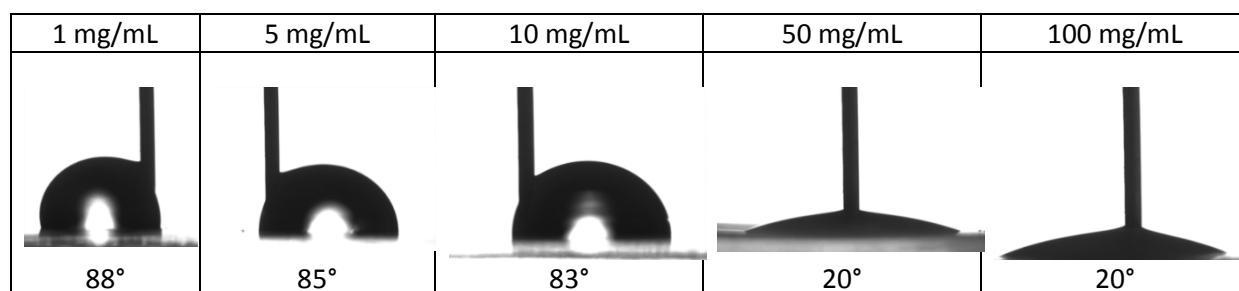


Figure 207. Angles de contact à l'avancée des surfaces modifiées en fonction de la concentration de PEG en solution

Les surfaces deviennent hydrophiles à partir d'une concentration de PEG de 50 mg/mL, l'eau s'étale sur ces surfaces. Puis les surfaces sont analysées en ATR-FTIR.

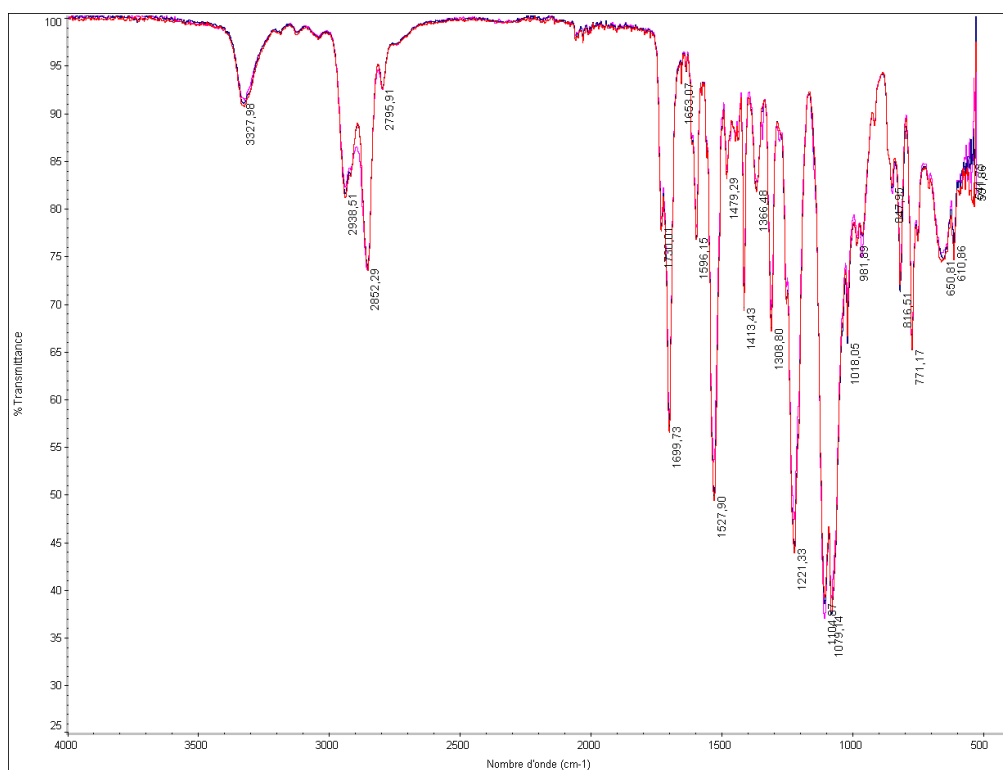


Figure 208. Spectre ATR-FTIR des surfaces modifiées à 1, 5 et 10 mg/mL

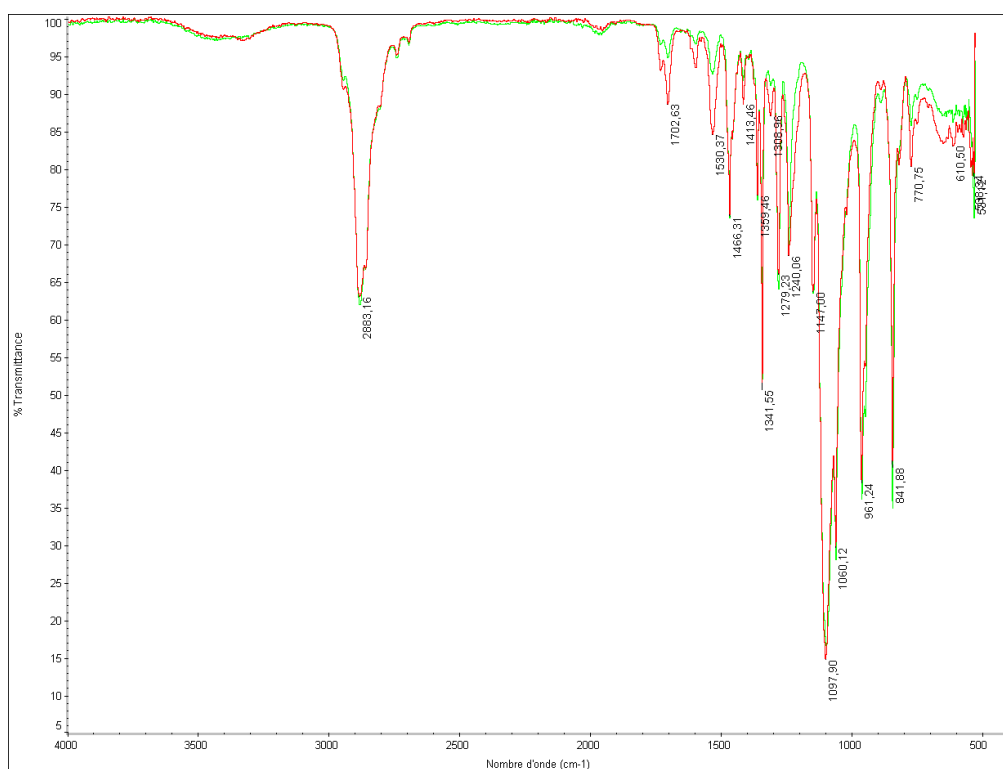


Figure 209. Spectres ATR-FTIR des surfaces modifiées à 50 mg/mL (rouge) et 100 mg/mL (vert)

Seules les surfaces plongées dans les solutions à 50 et 100 mg/mL montrent une différence significative avec le polyuréthane non modifié. En effet, le spectre observé est le spectre IR du PEG ainsi que les pics caractéristiques du Pellethane® à une très faible intensité. On a

donc une forte concentration de PEG2000 à la surface du Pellethane® pour les surfaces ayant été immergées dans des solutions à 50 et 100 mg/mL. Ces surfaces sont donc hydrophiles et présentent une forte concentration de PEG à la surface, critères qui devraient en faire des surfaces antiadhésives. Nous avons donc testé l'adhésion de bactéries sur les surfaces.

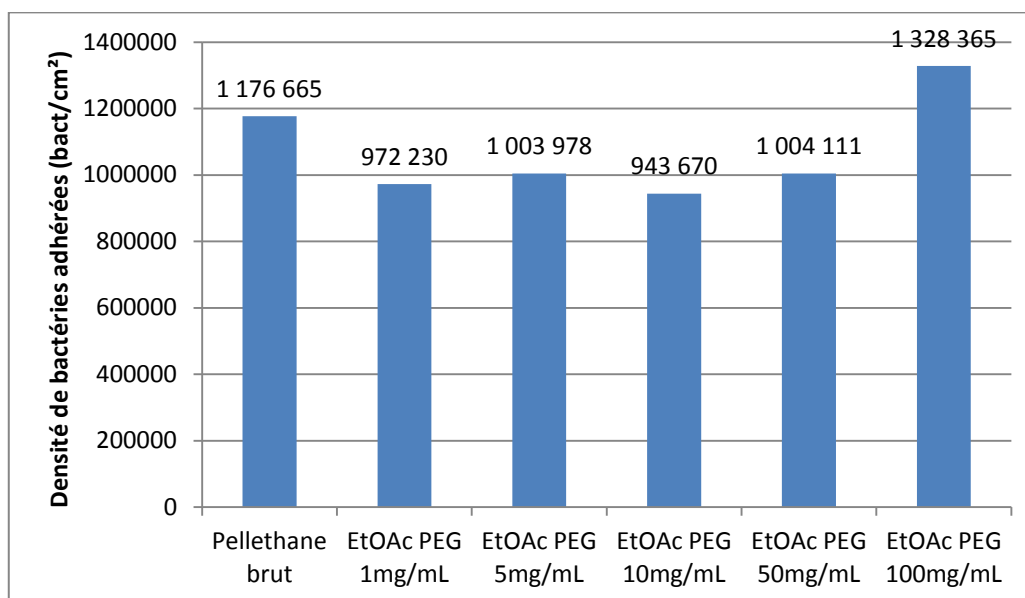


Figure 210. Adhésion de bactéries *E. coli* MG1655 GFP sur les surfaces de Pellethane®

L'adhésion de bactéries est du même ordre de grandeur que sur du Pellethane® non modifié, et ce quelle que soit la surface testée. La présence de PEG non greffé n'a donc pas d'impact sur l'adhésion de bactéries. Comme une évolution de la composition surfacique du polyuréthane est possible au cours du temps, avec par exemple la migration de PEG à la surface, nous avons étudié l'adhésion de bactéries après une certaine durée (un mois).

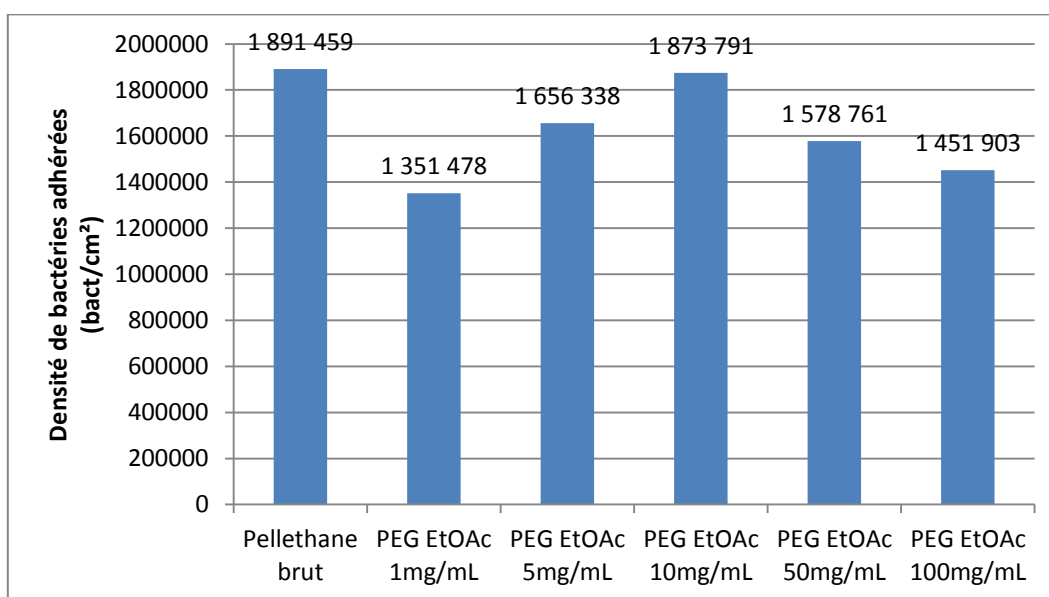


Figure 211. Adhésion de bactéries *E. coli* MG1655 GFP sur les surfaces modifiées

Après 1 mois, aucune surface n'est antiadhésive, malgré la présence avérée de PEG à la surface comme nous l'avons vérifié par analyse ATR-FTIR.

La solvatation permet bien de faire entrer du PEG dans la matrice, comme prouvé par l'IR et l'angle de contact. La surface devient hydrophile lorsqu'une forte concentration de PEG est utilisée. Cependant, quelle que soit la concentration utilisée, la surface ne développe pas de propriétés antiadhésives vis-à-vis des bactéries *E. coli* MG1655 GFP, et ce même après 1 mois. Cela montre que le PEG n'a pas de propriétés antiadhésives lorsqu'il n'est pas chimiquement immobilisé à la surface. Ceci est probablement dû à sa solubilité dans l'eau, qui entraîne la dissolution du PEG présent à la surface avant l'adhésion des bactéries. Le PEG doit donc être greffé pour avoir des propriétés antiadhésives en surface.

Ces résultats sont en accord avec les recherches de Hubbel et al²³³ qui ont montré que seules certaines masses molaires (>18.5kg/mol) de PEG pouvaient influencer sur les propriétés antiadhésives de surfaces de PET ou de Pellethane® gonflées avec une solution de PEG dans un mélange d'eau et de THF.

Annexe 3 Calcul du taux de réduction d'adhésion de bactéries

L'adhésion de bactéries sur les surfaces est un bon modèle pour suivre l'évolution des surfaces ou pour les comparer entre elles, puisque leur capacité d'adhésion permet de suivre et d'observer l'évolution des surfaces. Pour comparer les propriétés antiadhésives des surfaces vis-à-vis des bactéries lorsque les surfaces ne sont pas placées dans le même test, on calcule le taux de réduction d'adhésion, calculé de la manière suivante :

$$\text{Taux de réduction} = \frac{\text{Densité de bactéries adhérees sur la surface témoin}}{\text{Densité de bactéries adhérees sur la surface modifiée}}$$

La surface témoin choisie est une surface sur laquelle les bactéries sont connues pour adhérer (le plus souvent une surface de Pellethane® ou de Carbothane™ non modifiée).

Annexe 4 Coloration à la calcéine AM

L'observation des cellules et des plaquettes adhérees se fait par microscopie à épifluorescence. Les cellules ou plaquettes sont auparavant marquées avec la calcéine AM.

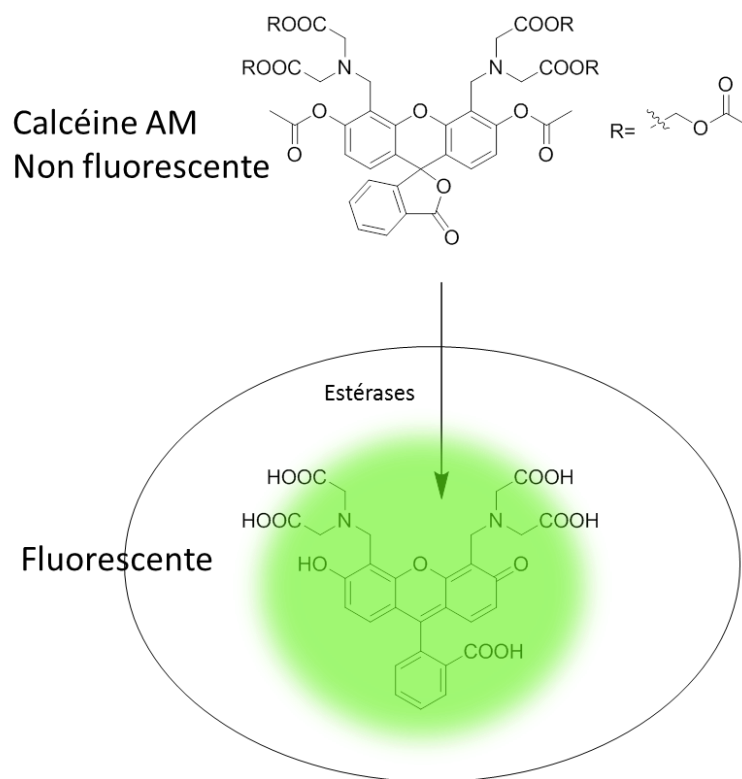


Figure 212. Mécanisme de dégradation intracellulaire de la calcéine AM

La calcéine AM est un colorant sans couleur en dehors des cellules. Lorsqu'il traverse la membrane et entre dans les cellules vivantes, les estérases hydrolysent ses fonctions esters et la molécule devient fluorescente, avec une coloration verte (excitation 495 nm, émission 515 nm). Sous cette forme, elle ne peut pas traverser à nouveau la membrane, ce qui permet de localiser la fluorescence à l'intérieur des cellules.

Etude de la réactivité des uréthanes et polyuréthanes : Application aux dispositifs médicaux

Benoît Rhoné

PSL Research University, Chimie ParisTech
UMR 8247 CNRS, Institut de Recherche de Chimie Paris, 75005 Paris, France.

Résumé : De nombreux dispositifs médicaux implantables (lentilles intraoculaires, stents, cathéters à chambres implantables...) sont utilisés chaque jour dans de nombreux domaines. Si les améliorations des propriétés mécaniques de ces dispositifs ont été généralement spectaculaires, en revanche les progrès dans le contrôle de l'interface du dispositif avec les tissus vivants environnants ont été minimes. En conséquence, un grand nombre de dispositifs médicaux implantés dans le corps sont le siège d'une ou plusieurs complications graves, telles que l'infection, la thrombose, l'inflammation, la fibrose, ou encore une croissance excessive des cellules. C'est notamment le cas des cathéters veineux centraux à chambres implantables utilisés en cancérologie pour administrer les chimiothérapies. En effet, leur utilisation est associée à diverses complications telles que l'infection bactérienne ou la thrombose. Dans ce contexte, nous avons cherché à développer stratégie permettant de limiter très fortement les complications associées à leur utilisation, *via* l'immobilisation covalente de polymères réduisant l'adsorption des protéines et l'adhésion cellulaire directement sur les matériaux utilisés en implantation (polyuréthane).

Pour cela, la réactivité des uréthanes a tout d'abord été étudiée, ce qui a permis d'identifier la réaction de transcarbamylation comme outil efficace de modification des uréthanes en conditions douces mais aussi des polyuréthanes. La réaction entre des poly(éthylène glycol) (PEG) et la surface de polyuréthane, catalysée par des bases, a permis d'obtenir des surfaces de polyuréthane hydrophiles. Les conditions de modification (base, solvant, masse molaire de PEG, température...) ont été optimisées pour obtenir une bonne couverture de la surface de polyuréthane. Les surfaces ont été analysées par différentes techniques : angle de contact, profilométrie, spectrométrie infrarouge, XPS et TOF-SIMS. Les surfaces modifiées ont par ailleurs montrées d'excellentes propriétés antiadhésives avec une diminution significative de l'adsorption protéique, ainsi que de l'adhésion de bactéries. L'adhésion de cellules (MDCK) et de plaquettes sanguines ont été également fortement réduites. Les propriétés des surfaces modifiées ont été évaluées à long terme et comparées à d'autres systèmes de la littérature ou commerciaux.

Cette stratégie de modification est prometteuse pour la modification en une étape de surfaces de polyuréthane. Les tests *in vitro* montrent le potentiel de cette modification de surface pour obtenir un polyuréthane ayant une biocompatibilité accrue.

Mots clés : polyuréthane, infection, thrombose, transcarbamylation, biocompatibilité, antiadhésif, poly(éthylène glycol)