

Développement de réseaux dégradables avec des propriétés d'actuation, de bioadhésion ou d'auto-réparation pour des applications biomédicales

Mathilde GROSJEAN

Sous la direction du Pr Benjamin NOTTELET

Département Polymères pour la Santé et les Biomatériaux, Institut des Biomolécules Max Mousseron, Université de Montpellier, CNRS, ENSCM, 34090 Montpellier

1. Introduction

Les biomatériaux sont développés pour être utilisés dans des applications biomédicales afin de supporter, améliorer ou remplacer une fonction biologique ou un organe endommagé. En particulier, les biomatériaux polymères présentent un grand intérêt puisque les polymères dégradables jouent de nos jours un rôle important dans le domaine médical, plus particulièrement pour le développement d'implants résorbables ou pour la délivrance de principes actifs. L'implémentation de nouvelles fonctionnalités par le biais de modifications chimiques des polymères permet également d'accéder à des biomatériaux « intelligents » capables de répondre à leur environnement (actuation, auto-réparation, dégradation, libération d'actifs, etc...).

Ce travail de thèse s'inscrit dans cet axe au travers du projet OPENN, financé par l'Agence Nationale de la Recherche et réunissant 3 équipes : Polymères pour la Santé et les Biomatériaux ([PHBM-IBMM](#)), Biomatériaux-Biointerfaces ([BIO-IS2M](#)) et le Laboratoire de radiobiologie des expositions médicales ([LRMed-IRSN](#)). L'objectif principal d'OPENN est de développer un patch intestinal auto-déployable pour la libération contrôlée d'actifs dans le contexte oncologique.

A ce jour, les cancers de la zone abdomino-pelvienne sont parmi les plus fréquemment diagnostiqués dans le monde et la complication principale sur le long terme est l'inflammation de la muqueuse du côlon, causée par les rayonnements de radiothérapie reçus par les tissus sains adjacents à la zone à traiter. Puisqu'il n'existe actuellement pas de traitement curatif, les objectifs du projet OPENN consistent à développer un patch biodégradable capable de s'auto-enrouler et de se dérouler, qui pourrait être appliqué localement par coloscopie sans intervention chirurgicale afin de traiter localement l'inflammation des tissus.

Afin de répondre à cette problématique, l'objectif principal des travaux a donc été le développement d'une plateforme macromoléculaire permettant d'obtenir des réseaux réticulés, dégradables et fonctionnels présentant des propriétés d'actuation, d'auto-réparation et de bioadhésion.

2. Synthèse des copolymères

Le projet s'est concentré principalement sur la préparation de différents matériaux obtenus à partir de copolymères à blocs en étoile biodégradables basés sur le poly(acide lactique) (PLA) et le poly(éthylène glycol) (PEG). Les différents copolymères ont été synthétisés par polymérisation par ouverture de cycle à partir de PEG à 8 bras et de D,L-Lactide. En faisant varier la masse molaire de l'amorceur PEG ainsi que le degré de polymérisation du PLA sur chaque bras, le ratio entre unités éthylène glycol et unités acide lactique a pu être ajusté pour obtenir des hydrogels ou des élastomères. D'autre part, la morphologie en étoile donne accès à un nombre important de bouts de chaîne qui ont pu être fonctionnalisés avec différents groupements réactifs (Figure 1) : acrylate (AC), méthacrylate (MC), catéchol (CT), aldéhyde (AL) ou amine (AM).

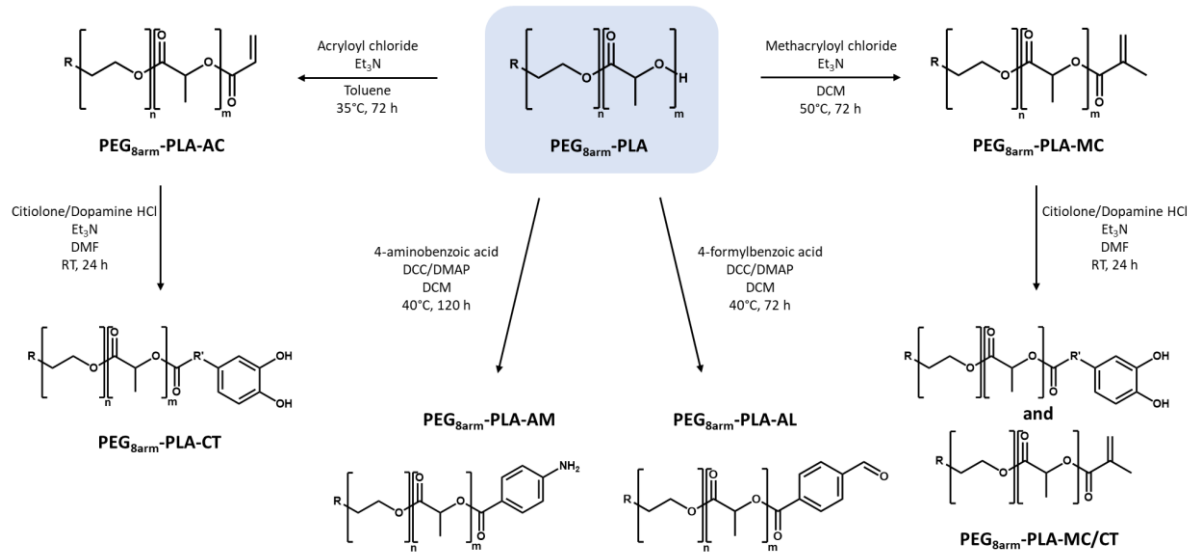


Figure 1. Schéma récapitulatif des différentes voies de fonctionnalisation des bouts de chaîne des copolymères $PEG_{8arm}\text{-PLA}$.

Ainsi, à partir d'un unique type de copolymère $PEG_{8arm}\text{-PLA}$, une famille de polymères présentant des propriétés spécifiques a pu être obtenue.

3. Matériaux dégradables avec des propriétés d'actuation

Des réseaux dégradables avec des propriétés d'actuation basées sur des différences de gonflement au sein du réseau ont tout d'abord été développés. L'objectif était de préparer des matériaux capables de changer de forme par immersion dans l'eau, en réponse à un gonflement sélectif d'une partie du matériau par rapport à une autre. Les hydrogels et élastomères fonctionnalisés avec des groupements méthacrylates ont été associés pour obtenir des objets photo-réticulés. Comme attendu, des différences significatives de gonflement ont été observées entre les deux types de matériaux et ces variations ont pu être à l'origine de la force motrice responsable d'un changement de forme.

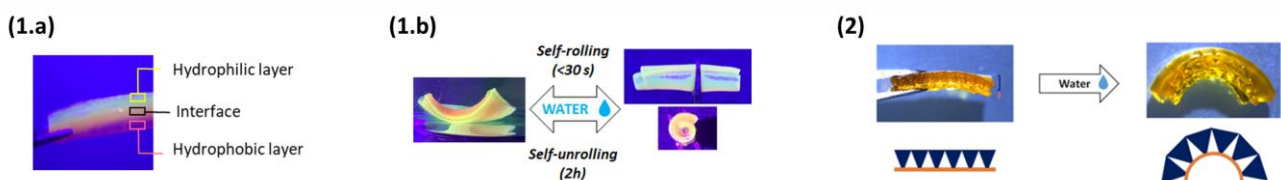


Figure 2. (1) Photos des tubes auto-enroulés obtenus à partir de films bicouches : (a) Structure des films bicouches, (b) Auto-enroulement et déroulement par hydratation et déshydratation. (2) Schémas et photos du changement de forme des bi-matériaux préparés par impression 3D DLP lors de leur immersion dans l'eau.

Dans un premier temps, les matériaux ont été mis en forme par évaporation de solvant pour former des films bicouches hydrogel/élastomère (Figure 2.1) capables de s'auto-enrouler très rapidement lors de leur immersion dans l'eau avec des temps allant de 30 secondes à 1 seconde en fonction de l'optimisation des bicouches [1]. Dans un deuxième temps et pour aller plus loin dans le design de matériaux avec des propriétés d'actuation, la préparation de bi-matériaux par impression 3D DLP a été investiguée à l'occasion d'une mobilité à l'Université Technique du Danemark (DTU) à Copenhague. Des bi-matériaux avec des structures 3D complexes ont pu être imprimés et les échantillons ont montré qu'ils étaient capables de changer de forme par immersion dans l'eau ouvrant ainsi la voie à des résines pour impression 4D (Figure 2.2). Dans les deux cas, l'un des points critique a été d'utiliser des polymères de même nature pour les parties hydrophobe et hydrophile ce qui a permis une bonne compatibilité et donc une cohésion optimale à l'interface entre les deux matériaux photo-réticulés assurant ainsi un transfert de contrainte efficace, garant de l'actuation.

4. Matériaux dégradables avec des propriétés de bioadhésion

Dans un second temps, des systèmes bioadhésifs dégradables ont été étudiés [2]. Des hydrogels ont été préparés à partir de copolymères PEG_{8arm}-PLA fonctionnalisés (méth)acrylate ou catéchol à différentes concentrations dans l'eau (Figure 3.1). Des hydrogels chimiques photo-réliculables ont été obtenus à partir des deux premiers (AC et MC), alors que des hydrogels physiques ont été produits en utilisant le polymère fonctionnalisé CT. En s'appuyant sur la capacité des catéchols à être oxydés en quinones, ces derniers sont également capables de se lier de manière covalente aux tissus. A travers ces différents systèmes, les propriétés d'adhésion basées sur des interactions physiques, des liaisons chimiques covalentes ou la création d'un réseau interpénétré entre le polymère et le tissu ont pu être investiguées et comparées à des colles chirurgicales commerciales chimiques ou physiques.

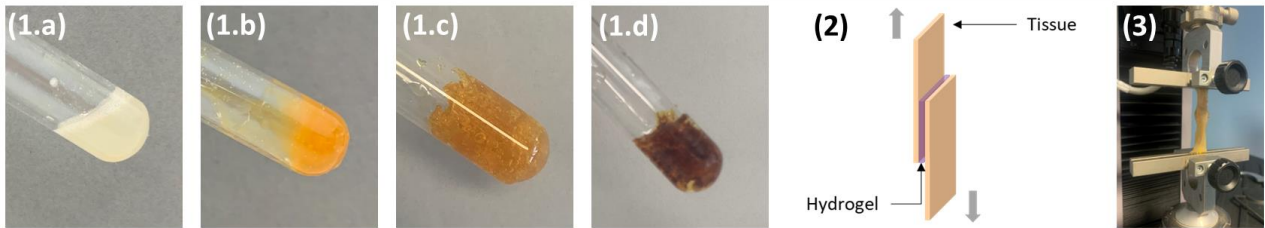


Figure 3. (1) Aspect des différents PEG_{8arm}-PLA précurseurs d'hydrogels bioadhésifs à 10% fonctionnalisés (a) méthacrylate, (b) acrylate, (c) catéchol, (d) catéchol oxydé. (2) Représentation schématique du test de lap-shear permettant de mesurer la force d'adhésion. (3) Illustration d'un test de lap-shear effectué sur un échantillon de côlon.

La force maximale d'adhésion a été mesurée sur trois substrats (Figure 3.2). Tout d'abord, la gélatine a été utilisée pour réaliser un screening qui a permis de déterminer que quel que soit le polymère, une concentration de gel à 10 % (m/v) apparaît comme le meilleur compromis entre la quantité d'eau et de polymère permettant à la fois une bonne interpénétration de l'adhésif dans le tissu et la création d'un réseau entre le polymère et le substrat. L'étude des propriétés d'adhésion a ensuite été poursuivie sur de la peau de souris et du côlon humain post-mortem (Figure 3.3). Sur substrat modèle gélatine, les gels basés sur les acrylates et les méthacrylates ont montré des forces d'adhésion similaires à une colle commerciale cyanoacrylate, alors que les systèmes catéchols ont atteint des valeurs plus élevées que la colle fibrine commerciale. Concernant les substrats biologiques, les systèmes acrylates et méthacrylates possèdent une force d'adhésion comparable à celle des colles commerciales sur la peau de souris alors que les systèmes catéchols se sont montrés moins adhésifs que la fibrine. Enfin, ni les colles commerciales ni nos systèmes ne se sont montrés efficaces sur les prélèvements de colon confirmant ainsi que ce type de tissu présente un réel défi en matière de bioadhésifs.

5. Matériaux dégradables avec des propriétés d'auto-réparation

Une dernière partie du travail a porté sur le design de réseaux élastomériques avec des propriétés d'auto-réparation. Deux types de matériaux ont été préparés et comparés : un matériau basé sur des liaisons physiques réversibles et un matériau basé sur des liaisons chimiques dynamiques. Dans le premier cas, les groupements catéchols ont été choisis car ils permettent la formation de diverses interactions non-covalentes et plus particulièrement des liaisons hydrogène, permettant d'apporter des propriétés d'auto-réparation. Des réseaux « doublement réticulés » (liaisons hydrogène et photo-réticulation) ont ainsi été préparés en utilisant des copolymères bifonctionnels porteurs de groupements catéchols et/ou méthacrylates afin d'assurer une réparation tout en maintenant des propriétés mécaniques élevées [3]. Dans le second cas, les fonctions amines et aldéhydes ont été sélectionnées pour former des liaisons imines qui sont connues pour être dynamiques et très répandues dans le domaine de l'auto-réparation [4]. Un réseau

réticulé chimiquement a été préparé par la condensation des copolymères fonctionnalisés aldéhyde et amine [5].

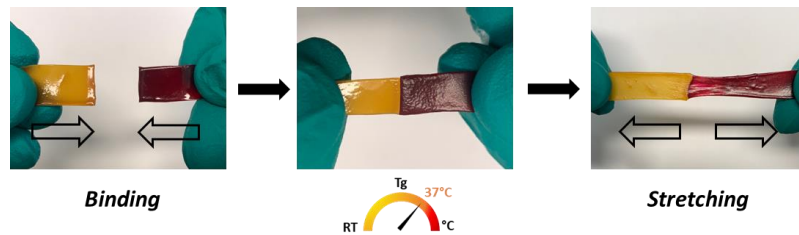


Figure 4. Evaluation visuelle des propriétés d'auto-réparation.

Les matériaux sont capables de retrouver leur forme initiale après avoir été coupés en deux (Figure 4). Les propriétés d'auto-réparation ont également été quantifiées en évaluant l'efficacité d'auto-réparation pour l'allongement et la contrainte à la rupture via des tests de traction. Les réseaux « doublement réticulés » sont capables de se réparer de manière quantitative après 1 heure à une température physiologique de 37°C, mais une restauration de 80% des propriétés est obtenue après seulement 15 min. Pour le réseau basé sur les liaisons imines, 2 heures sont nécessaires pour restaurer totalement la contrainte à la rupture, alors que l'allongement est retrouvé après seulement 1 heure. L'impression 3D de ces réseaux dynamiques a finalement été réalisée ouvrant ainsi la voie à des élastomères dégradables auto-réparants compatibles avec des mises en forme complexes en vue du développement de dispositifs médicaux implantables.

6. Conclusion

Les matériaux développés tout au long de ce travail permettent d'envisager le développement d'un traitement local pour les inflammations du côlon. A ce jour, les études in vivo sur un premier prototype de patch sont en cours. Les tubes auto-enroulés chargés en anti-inflammatoire présentent des propriétés compatibles avec les spécifications requises telles que la biodégradabilité, et l'auto-enroulement rapide afin d'être insérés facilement par coloscopie. De plus, en jouant sur la composition de la solution utilisée lors de l'enroulement, il est possible d'induire le déroulement du patch en milieu physiologique afin de recouvrir la zone ulcérée. Concernant la structure bicouche, la couche hydrogel peut être chargée avec des anti-inflammatoires, tandis que la couche hydrophobe agit comme une barrière afin de protéger le tissu lésé des pathogènes luminaux coliques et permettre un relargage unidirectionnel des principes actifs vers la zone ciblée. De manière plus large, ce travail a permis de développer une famille de réseaux polymères à propriétés de gonflement, d'actuation et d'auto-réparation qui ouvrent la voie vers des dispositifs médicaux implantables résorbables de nouvelle génération.

7. Remerciements

Ce doctorat a été financé par l'Agence Nationale de la Recherche dans le cadre du projet ANR OPENN (ANR-19-CE19-0022-02).

8. Références

- [1] M. Grosjean, S. Ouedraogo, S. Déjean, X. Garric, V. Luchnikov, A. Ponche, N. Mathieu, K. Anselme, B. Nottelet, *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2022**, *14*, 43719.
- [2] M. Grosjean, E. Girard, A. Bethry, G. Chagnon, X. Garric, B. Nottelet, *Biomacromolecules* **2023**, *24*, 4430.
- [3] M. Grosjean, L. Gangolphe, S. Déjean, S. Hunger, A. Bethry, F. Bossard, X. Garric, B. Nottelet, *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2023**, *15*, 2077.
- [4] M. Grosjean, L. Gangolphe, B. Nottelet. *Adv. Funct. Mater.* **2023**, *33*, 2205315.
- [5] M. Grosjean, L. Guth, S. Déjean, C. Paniagua, B. Nottelet, *Adv. Mater. Interfaces* **2023**, *10*, 2300066.