

Contrat doctoral – ED Galilée

Titre du sujet : Élaboration par Meltblown de membranes biodégradables et bioactives pour développer des nouveaux pansements selon des procédés respectueux de l'environnement.

- Unité de recherche : Laboratoire de Chimie Bioorganique, Biophysique et Biomatériaux (CB3S, UMR 7244) / OR Biomaterials Engineering and Surface Treatment (BEST)
- Discipline : Chimie
- Direction de thèse : Dr Céline Falentin-Daudré (MCF-HDR) (Co-encadrement : MCF recruté en 2024)
- Contact : falentin-daudre@univ-paris13.fr
- Domaine de recherche : Biomatériaux
- Mots clés : Membrane, polymère, bioactif, Meltblown, pansement, régénération.

En France, 400 000 personnes par an sont victimes de brûlure nécessitant des soins. Certaines brûlures **entraînent des conséquences importantes, tant physiques que psychologiques**. Elles provoquent des états de choc, des douleurs majeures et des infections graves qui engagent le pronostic vital de la victime. ⁽¹⁾ Il faut aussi tenir compte des séquelles esthétiques et fonctionnelles, et aussi des lésions qui peuvent être associées. Selon le degré et l'étendue de la brûlure, des solutions sont actuellement mise en place pour guérir et soulager les lésions en plus des dispositifs d'accompagnement psychologique et de rééducation, mais le problème de régénération lente de la peau subsiste. ⁽²⁾ La réparation cicatricielle de la peau est un processus biologique complexe et dynamique inné de l'organisme en réponse à une blessure. La peau présente une structure en bicouche avec l'épiderme qui constitue la couche la plus superficielle constamment renouvelée (=réparation facile) et le derme, plus en profondeur est constitué d'un tissu conjonctif vasculaire et nerveux qui soutient et nourrit l'épiderme. Sa cicatrisation est donc lente. En effet, la cicatrisation faisant suite à la réaction inflammatoire de la blessure se déroule en quatre phases dans la durée : hémostasie, inflammation, prolifération, et remodelage. ⁽³⁾ À chacune des étapes, des cellules spécifiques sont mobilisées. Parmi toutes les cellules, les fibroblastes orchestrent le processus de réparation. Ils jouent un rôle primordial notamment dans l'activation et le recrutement de cellules immunitaires, et particulièrement dans la production de composants essentiels à la régénération de la matrice extracellulaire tels que des facteurs de croissance, des cytokines, et des collagènes. Ainsi, contrôler la prolifération, la migration et l'adhésion des fibroblastes apparaît comme une piste intéressante pour favoriser les processus de guérison d'une plaie. Même si des stratégies ont été développées pour pallier les problèmes d'infection et promouvoir la reconstruction tissulaire, elles présentent des limites. Par exemple, les systèmes à libération de principe actif voient leurs limites dans la résistance aux antibiotiques, et l'emploi des nanoparticules pose la question de l'élimination de ces composés dans le corps et donc de leur potentielle cytotoxicité. ⁽⁴⁻⁵⁾ Aussi, d'une façon générale, il existe peu de stratégie mêlant plusieurs propriétés aux pansements.

L'OR BEST travaille sur le développement de nouveaux pansements larges à base de membranes bioactives et biodégradables en utilisant la technique Meltblown capables de **1) se dégrader dans le temps, 2) empêcher l'infection, 3) accélérer la réparation tissulaire** (aider à l'épidermisation de ces lésions, notamment pour les 2^{èmes} et 3^{èmes} degrés de brûlure).

La première partie de cette thèse sera consacrée à l'élaboration de membranes à base de polymère biodégradable et biocompatible par la technique du Meltblown en se basant sur les travaux antérieurs du laboratoire pour répondre au cahier des charges vis-à-vis de l'application visée. La technique du Meltblown suscite un intérêt croissant dans le domaine biomédical. C'est une méthode simple et versatile pour fabriquer des membranes 3D **sans utilisation de solvants toxiques** dont le diamètre des fibres, la porosité et la compacité sont contrôlés afin de s'approcher des dimensions cellulaires (cellules, matrice extracellulaire) (Figure 1). C'est une technologie intéressante car elle est peu onéreuse et elle peut fournir des membranes en grande quantité.

La deuxième partie de la thèse sera consacrée à la bioactivation des membranes en développant le greffage en surface sous irradiations UV d'un polymère anionique connu comme le poly(styrène sulfonate) de sodium – polyNaSS dont les groupements sulfonates sont responsables des propriétés **biocompatibles, antibactériennes et hydrophiles** (Figure 1). Ces propriétés ont été largement démontrées dans des travaux ultérieurs sur des surfaces métalliques ⁽⁶⁾ et polymères tels que le (poly(diméthyl siloxane)⁽⁷⁾ ou la poly(caprolactone)⁽⁸⁾ En plus, sa biocompatibilité a été largement démontrée vis-à-vis des fibroblastes, ce qui renforce l'intérêt pour ce polymère dans des applications de cicatrisation. La caractérisation du greffage sera évaluée par les techniques de caractérisation disponibles au laboratoire comme la microscopie électronique à balayage couplée à l'analyse élémentaire, la mesure de l'angle de contact, la spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier, le dosage colorimétrique, la microscopie à force atomique.

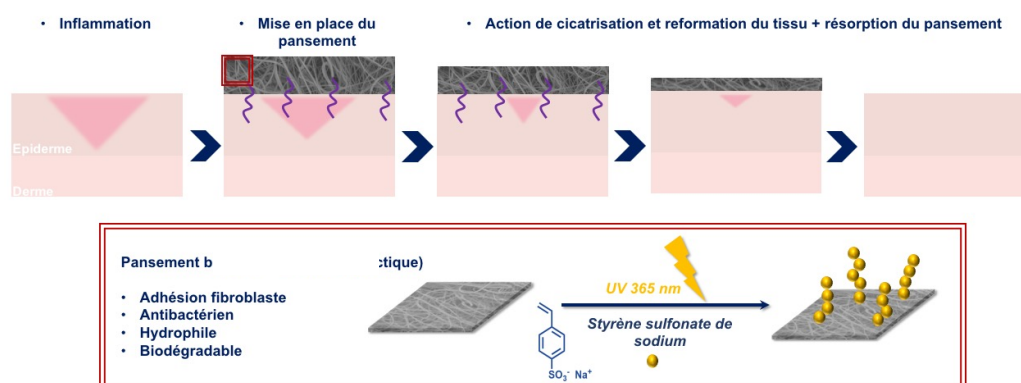


Figure 1 : Mode d'action du pansement bioactif / Mécanisme de fonctionnalisation des membranes

La troisième partie de cette thèse sera consacrée à l'étude de la réponse biologique *in vitro* (adhésion cellulaire, prolifération cellulaire) avec des cellules fibroblastes L929 et en l'étude de la réponse bactérienne avec les différentes membranes élaborées. En parallèle, l'étude de la biodégradation des membranes élaborées sera également étudiée dans des milieux modèles afin de déterminer la composition la plus adéquate.

Bibliographie

- (1) <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04209833v1/document>
- (2) <https://www.flenhealth.com/fr/patients/sensibilisation-aux-maladies/plaies-aigues-et-chroniques#:~:text=Une%20plaie%20chronique%20est%20une,du%20processus%20de%20cicatrisation%20bloque.> (accessed Jun 18, 2023).
- (3) Kaur, G.; Narayanan, G.; Garg, D.; Sachdev, A.; Matai, I. Biomaterials-Based Regenerative Strategies for Skin Tissue Wound Healing. *ACS Applied Bio Materials* **2022**, *5*, 2069–2106.
- (4) Norouzi, M.; Boroujeni, S. M.; Omidvarkordshouli, N.; Soleimani, M. Advances in Skin Regeneration: Application of Electrospun Scaffolds. *Advanced Healthcare Materials* **2015**, *4*, 1114–1133.
- (5) Das, S.; Baker, A. B. Biomaterials and Nanotherapeutics for Enhancing Skin Wound Healing. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* **2016**, *4*.
- (6) Chouirfa, H.; Evans, M. D.; Bean, P.; Saleh-Mghir, A.; Crémieux, A. C.; Castner, D. G.; Falentin-Daudré, C.; Migonney, V. Grafting of Bioactive Polymers with Various Architectures: A Versatile Tool for Preparing Antibacterial Infection and Biocompatible Surfaces. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2018**, *10*, 1480–1491.
- (7) Lam, M.; Vayron, R.; Delille, R.; Migonney, V.; Falentin-Daudré, C. Influence of Poly(Styrene Sodium Sulfonate) Grafted Silicone Breast Implant's Surface on the Biological Response and Its Mechanical Properties. *Materials Today Communications* **2022**, *31*, 103318.
- (8) Amokrane, G.; Humblot, V.; Jubeli, E.; Yagoubi, N.; Ramtani, S.; Migonney, V.; Falentin-Daudré, C. Electrospun Poly(ϵ -Caprolactone) Fiber Scaffolds Functionalized by the Covalent Grafting of a Bioactive Polymer: Surface Characterization and Influence on in Vitro Biological Response. *ACS Omega* **2019**, *4*, 17194–17208.