



SUJET DE THESE

Conception et caractérisation physico-chimiques et biologiques de nouveaux polyesters biodégradables pour le recouvrement de stents endovasculaires

Les polymères sont couramment utilisés dans le domaine de la santé pour la confection d'implants ou des prothèses, en ingénierie tissulaire ou comme vecteurs de principes actifs sous la forme de nanoparticules ou de micelles. Une compréhension de plus en plus fine des interactions polymères-vivant a permis la synthèse de macromolécules de complexité croissante avec des distributions de tailles moléculaires maîtrisées et des structures parfaitement définies et adaptées à leur utilisation. Ce projet vise à synthétiser et à évaluer des polyesters hydrosolubles fonctionnalisables pour le recouvrement biodégradable de stents endovasculaires susceptibles de libérer un principe actif.

Ces polyesters sont obtenus par polymérisation anionique de β -lactones α,α,β -trisubstituées achirales, et dont les masses moléculaires et les caractéristiques structurales soient parfaitement contrôlées. Les produits obtenus doivent combiner à la fois le caractère hydrolysable du squelette polyester en conditions physiologiques vers des molécules bioassimilables et des propriétés ajustables par la nature, le taux et la distribution des substituants le long des chaînes polymères. Des travaux préliminaires ont déjà conduit à l'élaboration d'une stratégie de synthèse des lactones racémiques à partir du 2-oxalpropionate de diéthyle commercial.

Le programme des travaux est le suivant :

- 1) Synthèse d'un terpolymère amphiphile possédant 60 % de groupes hydrophobes (ester hexylique), 30 % de groupes hydrophiles (acide carboxylique) et 10% de groupes ester-Paclitaxel.
- 2) Etude de la libération contrôlée du principe actif par HPLC avec ou sans la présence d'enzyme.
- 3) Etude des propriétés mécaniques du polymère sur le stent (accrochage physique ou chimique, étude de sa tenue mécanique lors de l'application d'un flux comparable au flux sanguin).
- 4) Etude du comportement cellulaire *in-vitro* des polyesters vis-à-vis des cellules vasculaires (prolifération des cellules endothéliales HUVECs et cellules musculaires lisses (CMLs)) et de l'adhésion des monocytes et des plaquettes. Etude de la réponse biologique *ex-vivo* et *in-vivo* en présence du stent bioactif.

L'essentiel des travaux portant sur la synthèse et la caractérisation de nouveaux polyesters, le ou la candidat(e) devra avoir de très bonnes connaissances en chimie organique, en physicochimie des polymères et devra se former et s'impliquer dans le domaine biologique.

Lieu du stage : Laboratoire de Recherche Vasculaire Translationnelle (LVTS), INSERM U1148, Université Sorbonne Paris Nord-Villetaneuse, Institut Galilée, Bâtiment E, 1^{er} étage, 93430 Villetaneuse.

Directrice de thèse : Pr Christel Barbaud

Coordonnées : Tél : 01 49 40 33 57 Mail : barbaud@univ-paris13.fr

Envoyer CV, lettre de motivation et relevés de notes Master 1 et 2 ou ingénieur.

LVTS, INSERM U1148, Université Sorbonne Paris Nord, Institut Galilée, Bât E, 1^{er} étage
99 Avenue J.B. Clément, 93430 Villetaneuse, France

Téléphone (33) 01 49 40 33 57

E mail : barbaud@univ-paris13.fr

Fax (33) 1 49 40 30 83