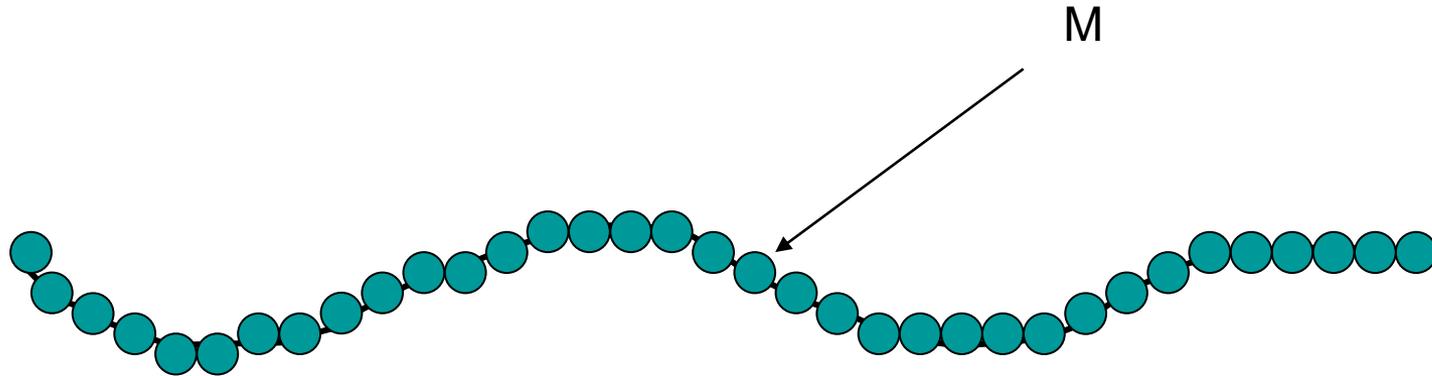


Polymères pour les biomatériaux et l'ingénierie tissulaire

UE 340 « Des biomatériaux à l'ingénierie tissulaire : défis actuels »

Florence Agnely
Université Paris-Saclay
Institut Galien Paris-Saclay, UMR CNRS 8612
Faculté de Pharmacie
17 avenue des sciences
91400 ORSAY
florence.agnely@universite-paris-saclay.fr

QU'EST-CE QU'UN POLYMERE ?



Macromolécule ou polymère : $-(M)_n-$

M : motif monomère

n : degré de polymérisation ou DP

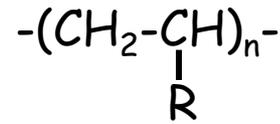
Homopolymère : un seul type de motif monomère

Copolymère : plusieurs types de monomères

Polyélectrolyte : polymère chargé (exemples : chitosane, alginate, acide hyaluronique...)

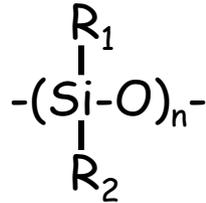
EXEMPLES DE POLYMÈRES

Polymères vinyliques



R : H, OH, COOH, C₆H₅ ...

Silicones



Polymères naturels ou biopolymères

Polysaccharides : cellulose, alginates, amidon, guar, xanthane...

Protéines

Polymères naturels modifiés ou polymères hémisynthétiques

Carboxyméthylcellulose, hydroxypropylcellulose

Poly(éthylène glycol) PEG ou poly(oxyéthylène) POE



Polymères amphiphiles (associatifs)

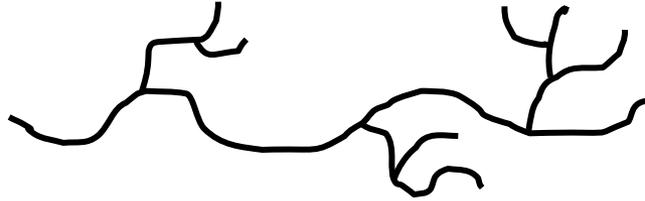


STRUCTURE DES POLYMÈRES

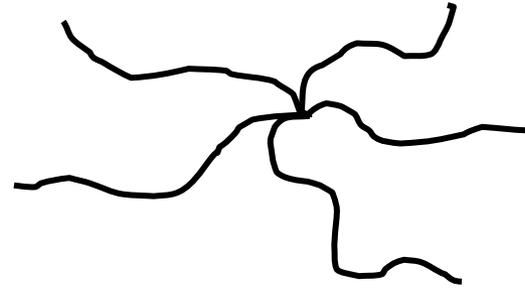
Polymères linéaires



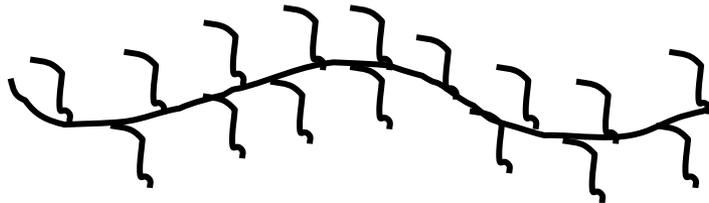
Polymères ramifiés



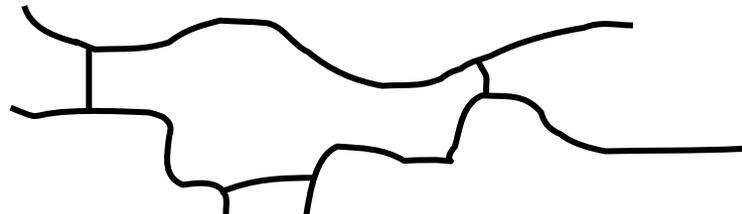
Polymères en étoile



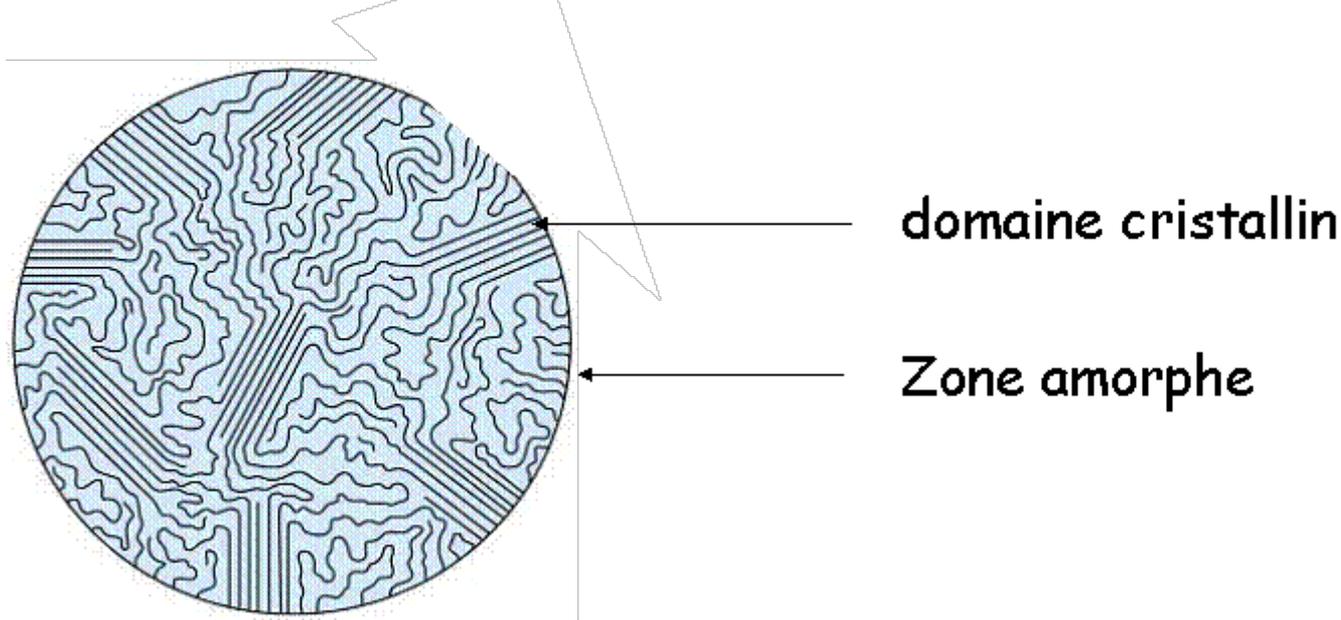
Polymères en peigne



Polymères réticulés



PROPRIÉTÉS THERMIQUES ET MÉCANIQUES DES POLYMÈRES



Transition vitreuse : phénomène qui apparaît dès que l'on a un état amorphe (polymères amorphes, polymères semi-cristallins)

Au niveau de la température de transition vitreuse (T_g) → Variations rapides de nombreuses propriétés :

- volume spécifique
- viscosité
- propriétés mécaniques ...

➤ $T < T_g$: chaînes dans un état vitreux = état métastable
chaînes figées

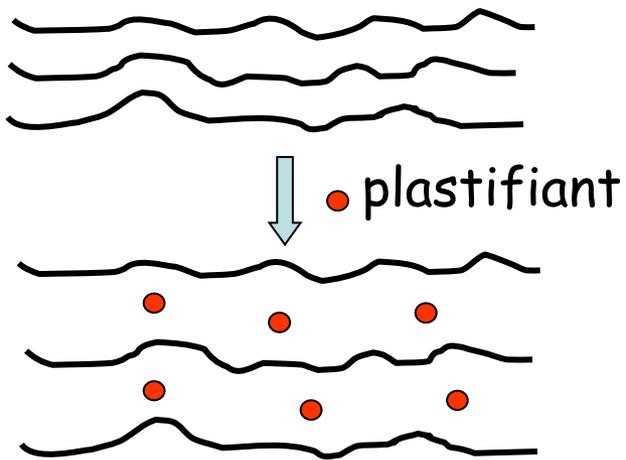
matériau dans un état vitreux (dur et cassant)

➤ $T > T_g$: les chaînes peuvent faire tous les changements
conformationnels = équilibre thermodynamique

matériau dans un état caoutchoutique

**Transition vitreuse : mouvements coopératifs inter et intra chaînes
10-20 unités monomères**

ABAISSSEMENT DE T_g EN AJOUTANT UN PLASTIFIANT



Plastifiants

GDA : glyceryl diacetate

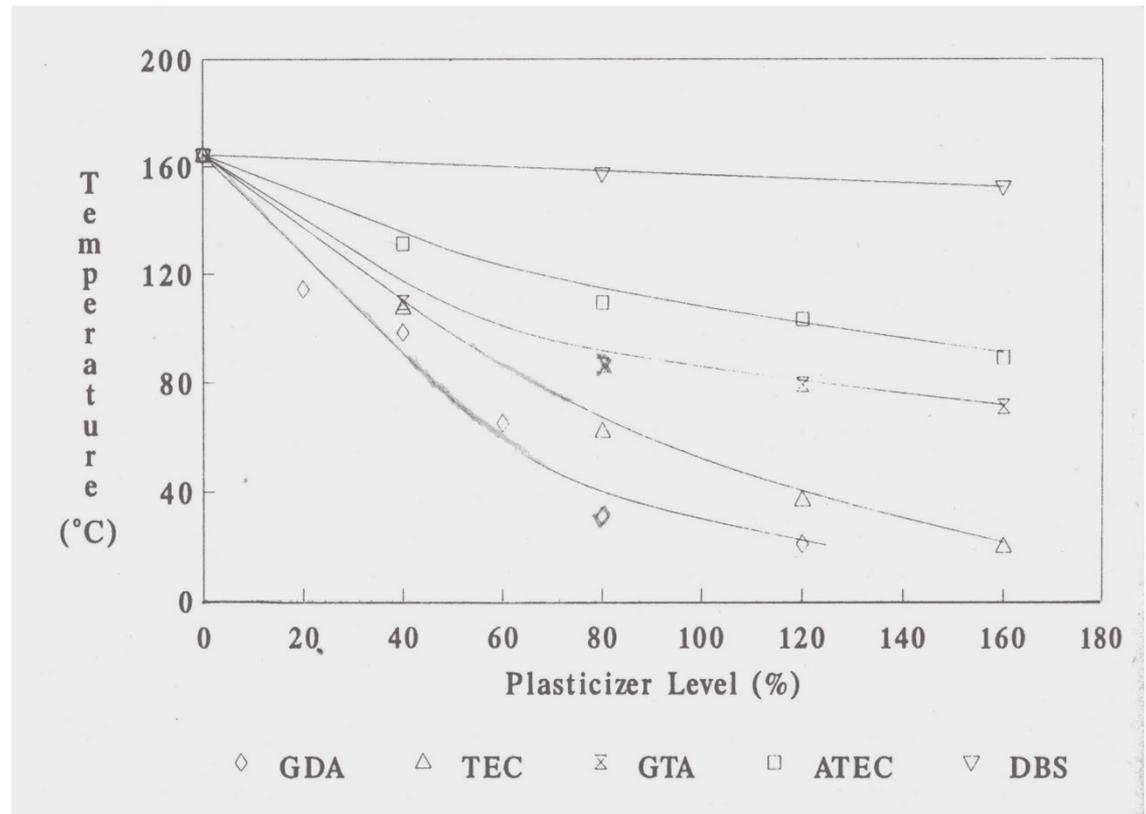
TEC : triethyl citrate

GTA : glyceryl triacetate

ATEC : acetyltriethyl citrate

DBS : dibutyl sebacate

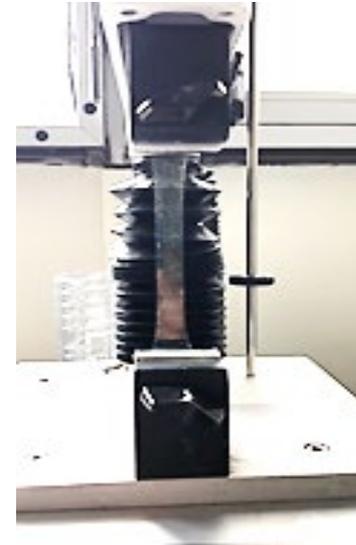
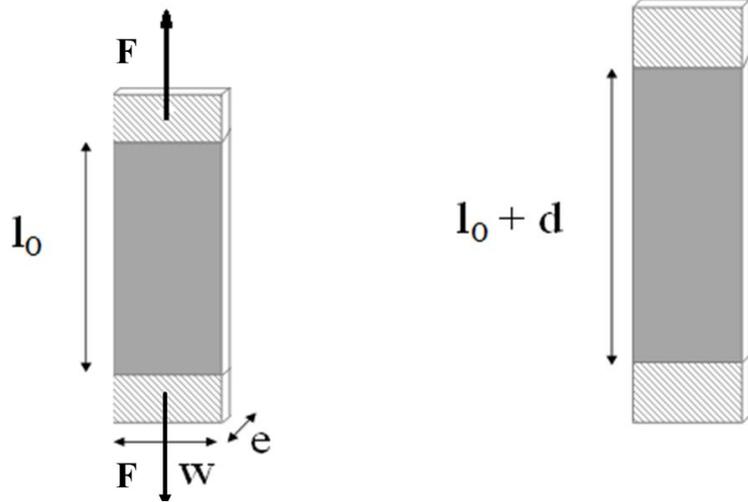
Variations de T_g avec la teneur en plastifiant pour un latex d'acétate de cellulose utilisé comme enrobage pour la libération contrôlée



D'après King et Wheatley, 1993

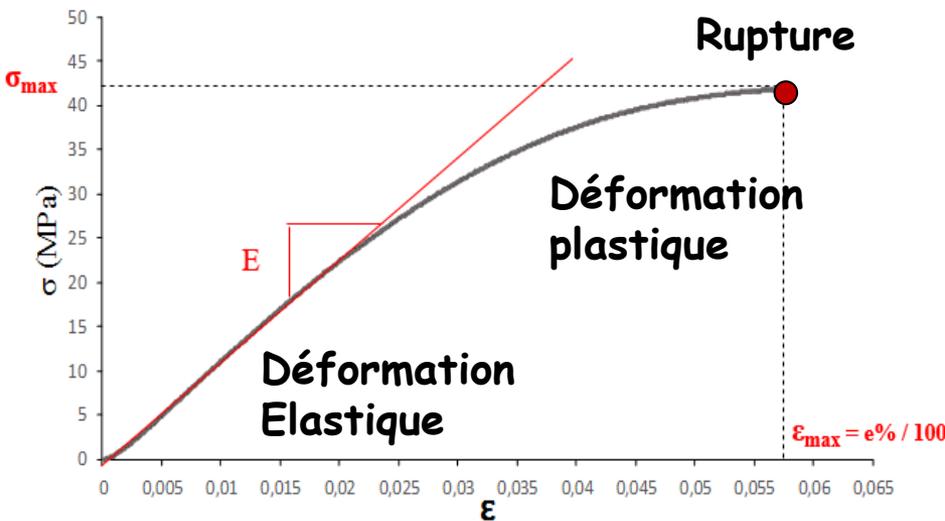
PROPRIETES MECANIQUES

Analyseur de texture



Contrainte: $\sigma = \frac{F}{e \times w}$

Elongation: $\varepsilon = \frac{d}{l_0}$



➤ Déformations élastiques = déformations réversibles

Loi de Hooke : $\sigma = E\varepsilon$
 E : Module de Young

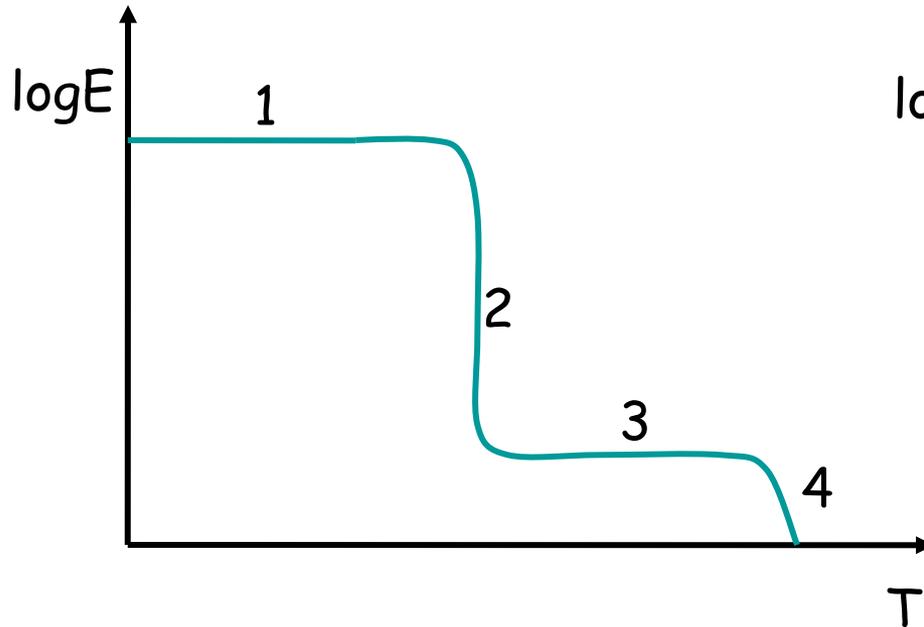
➤ Déformations plastiques: déformations irréversibles

Contrainte à la rupture : σ_{max}
Elongation à la rupture : ε_{max}

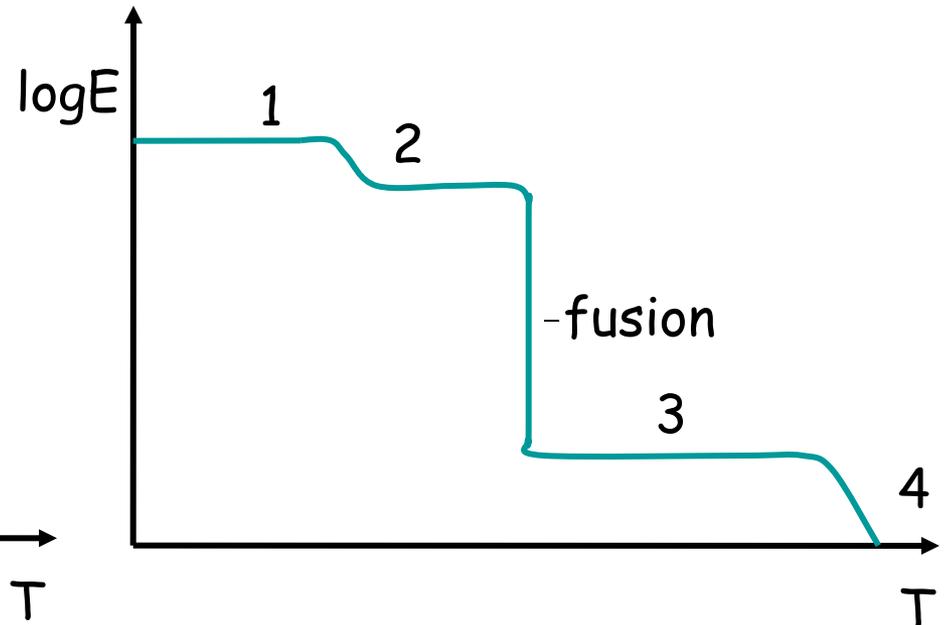
PROPRIÉTÉS MÉCANIQUES DES MATÉRIAUX POLYMÈRES

Influence de la température

Polymère amorphe



Polymère semi-cristallin



1 : Etat vitreux

2 : Transition vitreuse : comportement viscoélastique

3 : Etat caoutchoutique : élasticité d'origine entropique

4 : Ecoulement

PROPRIÉTÉS MÉCANIQUES DES MATÉRIAUX POLYMÈRES

Effet des plastifiants

$T_g \searrow \Rightarrow$ l'état caoutchoutique est obtenu à T plus basse

Matériaux plus flexibles

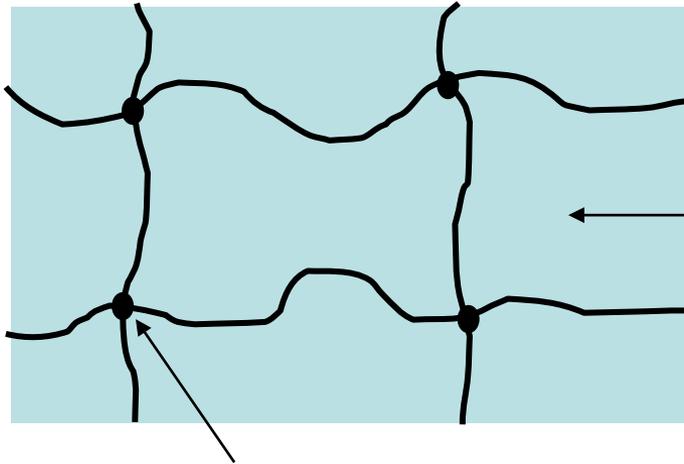
Meilleure capacité à supporter les contraintes sans se casser pendant les procédés, l'administration ou l'utilisation

QU'EST-CE QU'UN GEL ?

Gel : dispersion particulière de deux milieux l'un dans l'autre, peut être obtenu avec une grande variété de systèmes : tensioactifs, émulsions, suspensions, polymères...

Gel macromoléculaire : système réticulé de chaînes macromoléculaires, gonflé par un liquide.

Hydrogel : gel macromoléculaire pour lequel le milieu liquide = solution aqueuse



Milieu liquide gonflant le réseau : petites molécules indépendantes

Réseau 3D de macromolécules

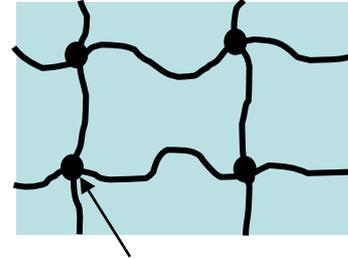
Noeud de réticulation

Système qui contient beaucoup de solvant et peu de polymère

Comportement proche d'un solide du moins à certaines échelles de temps : comportement de type solide élastique

LES DIFFÉRENTS TYPES DE GELS ET LEUR OBTENTION

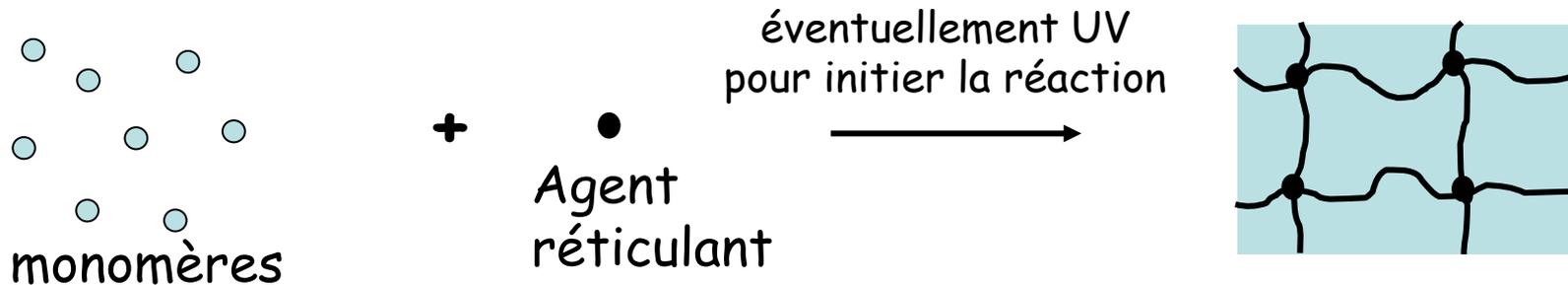
1) Les gels chimiques



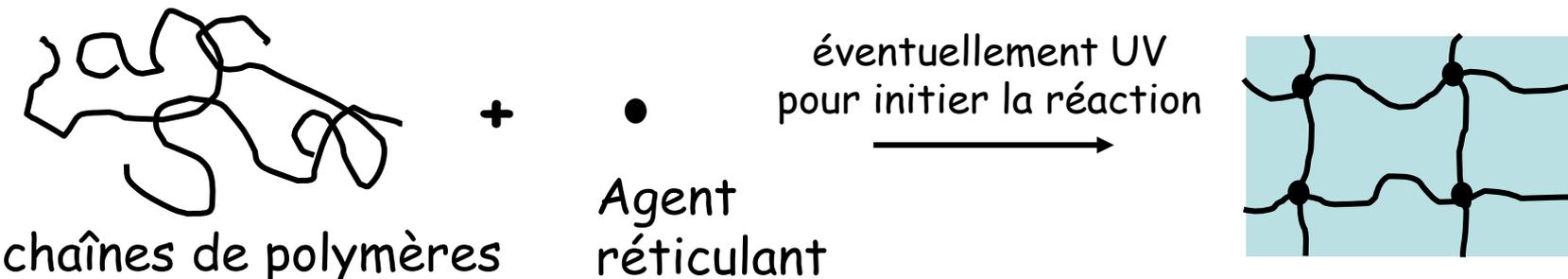
Noeud de réticulation

Gels permanents : nœuds de réticulation = liaisons covalentes entre les chaînes

- Obtention par synthèse directement à partir des monomères

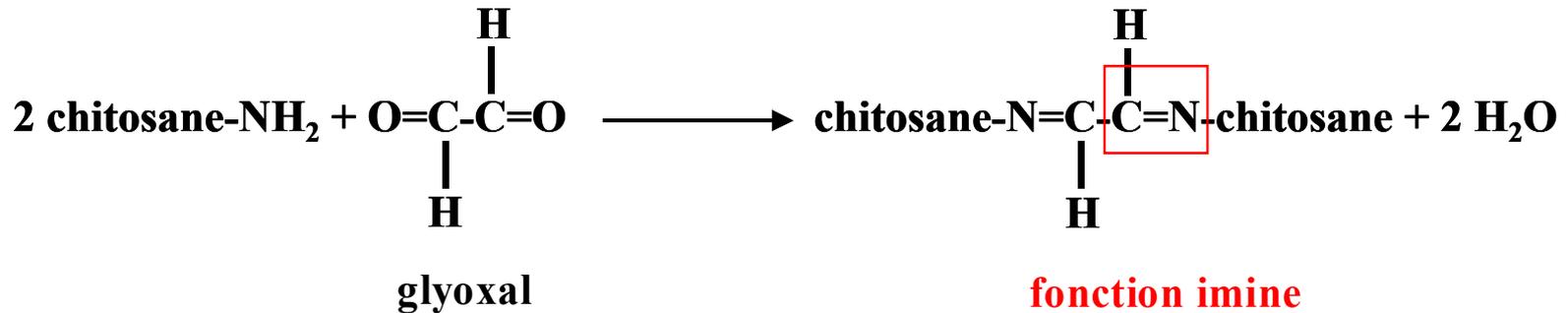


- Réticulation de chaînes pré-existantes



Réticulation de chaînes pré-existantes

Exemple : réticulation du chitosane



Agent réticulant (crosslinker ou crosslinking agent)

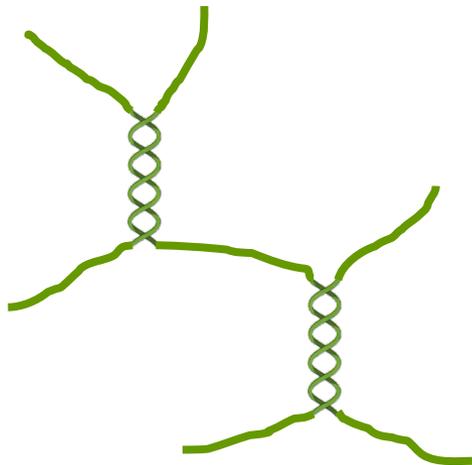


Toxicité des monomères, solvants ou agents de réticulation résiduels

2) Les gels physiques

Gels physiques : nœuds de réticulation = liaisons réversibles (par ex : liaisons H, associations hydrophobes, complexation...)

- Formation d'hélices



Formation de doubles
ou de triples hélices



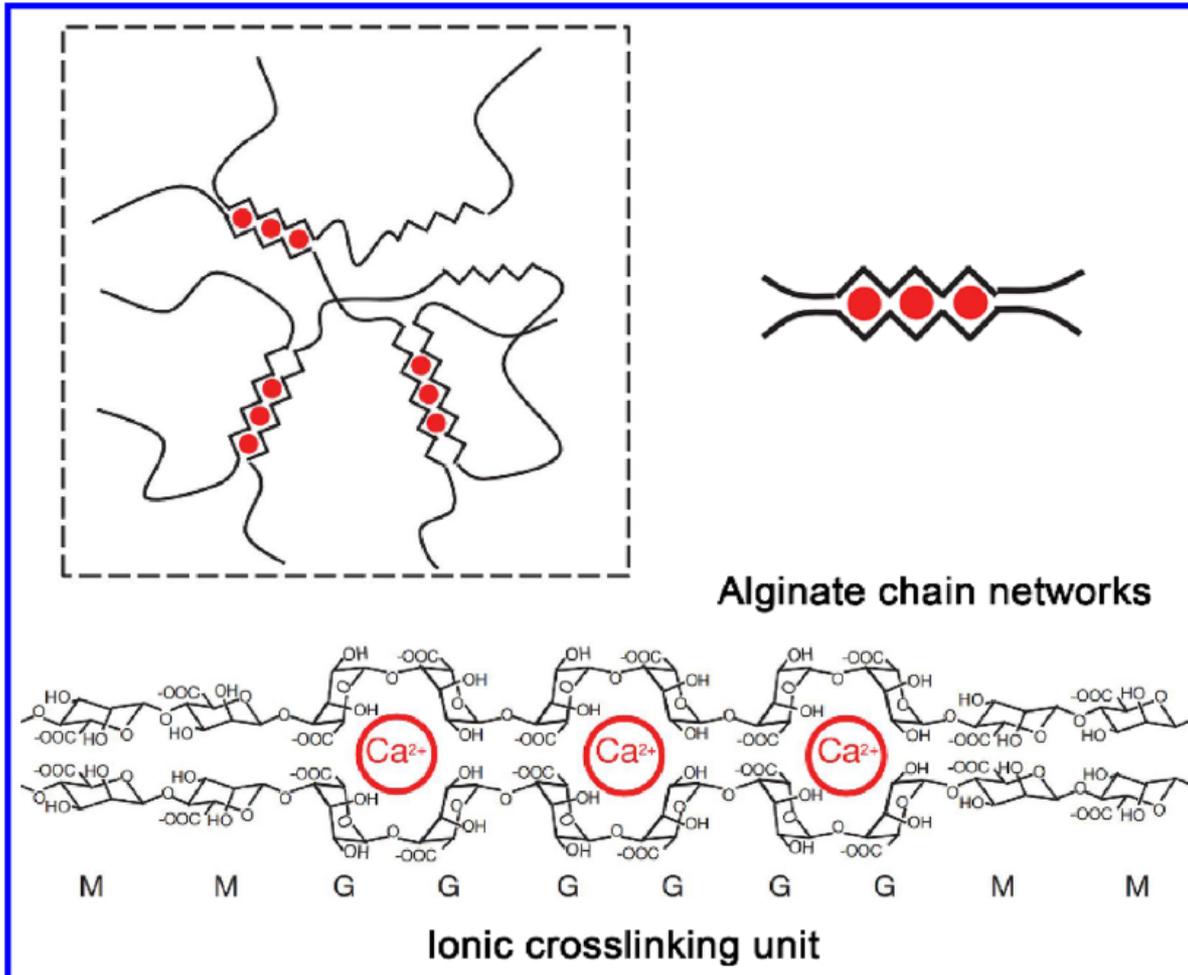
gélification

Avec les polysaccharides et les protéines

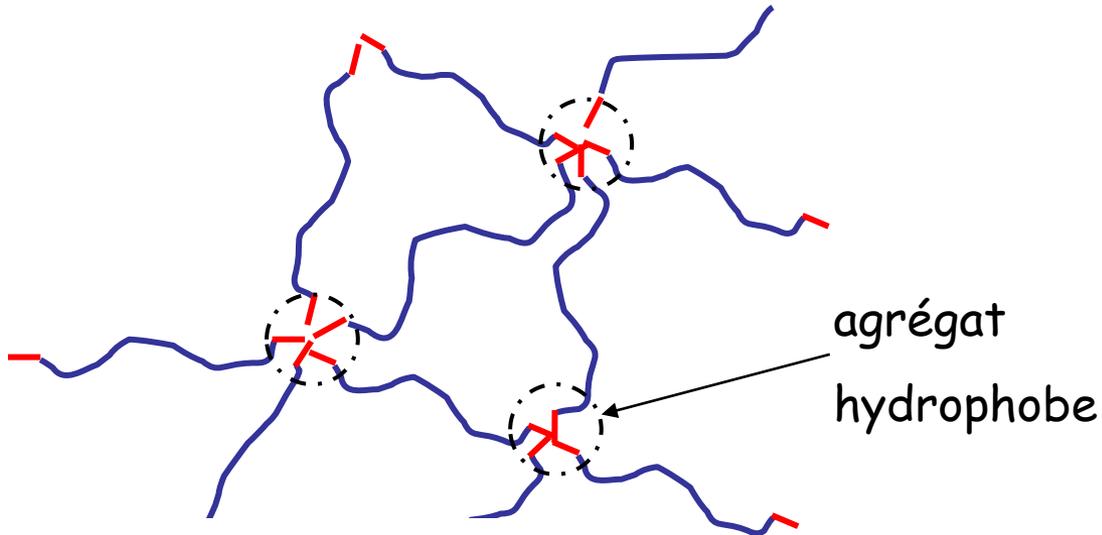
Exemple gel de gélatine

- Complexation d'ions

Alginate + ions calcium, Pectine + ions calcium



- Associations hydrophobes : cas des polymères associatifs
(amphiphiles)

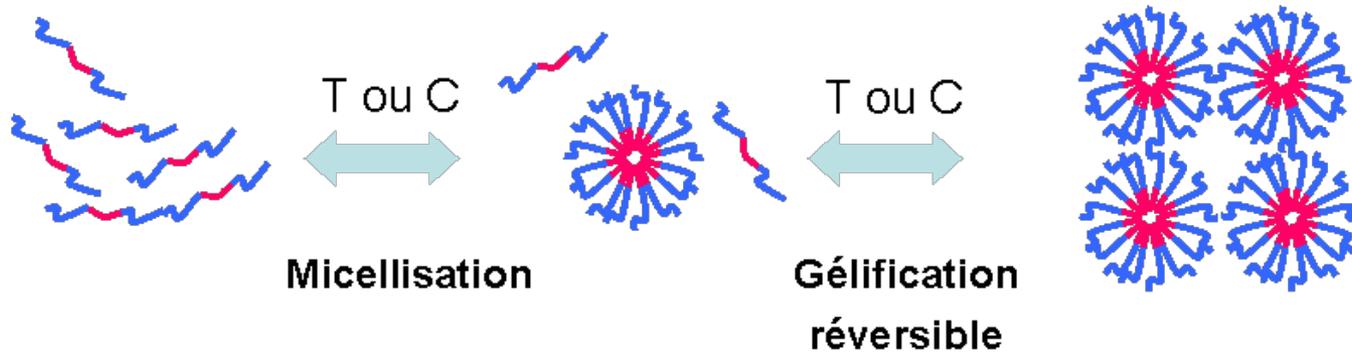


Interactions
hydrophobes



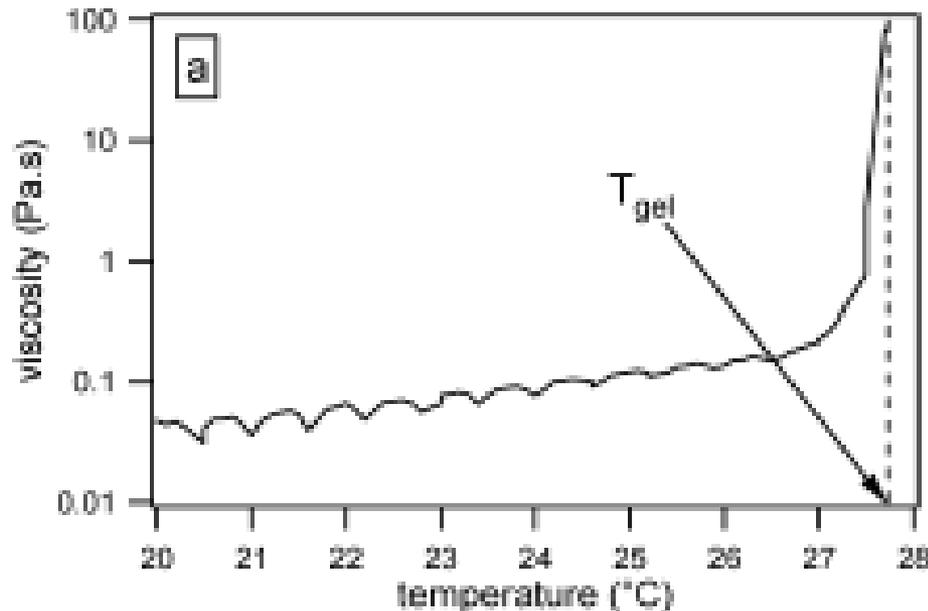
gélification

Gélification en fonction de la température d'un gel de poloxamer



SOLUTION	GEL
<ul style="list-style-type: none">- Application et dosage facile et précis- Contact intime avec les tissus	<ul style="list-style-type: none">- Système réservoir- Libération contrôlée

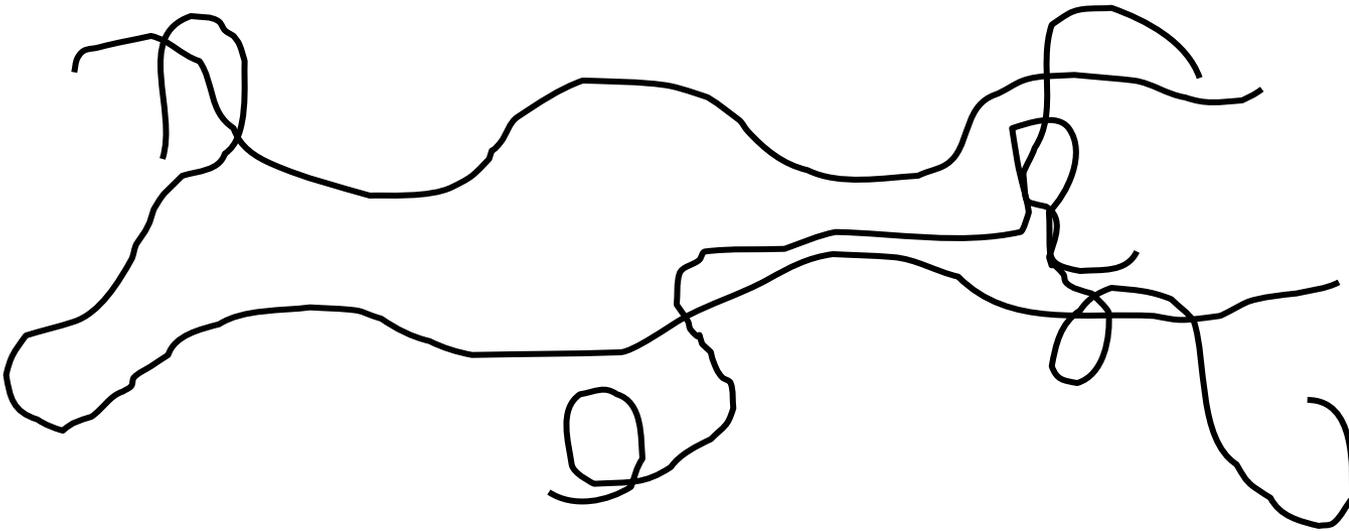
T_{gel}



Artzner et al.
Langmuir 2007

3) Les solutions enchevêtrées

Gels temporaires



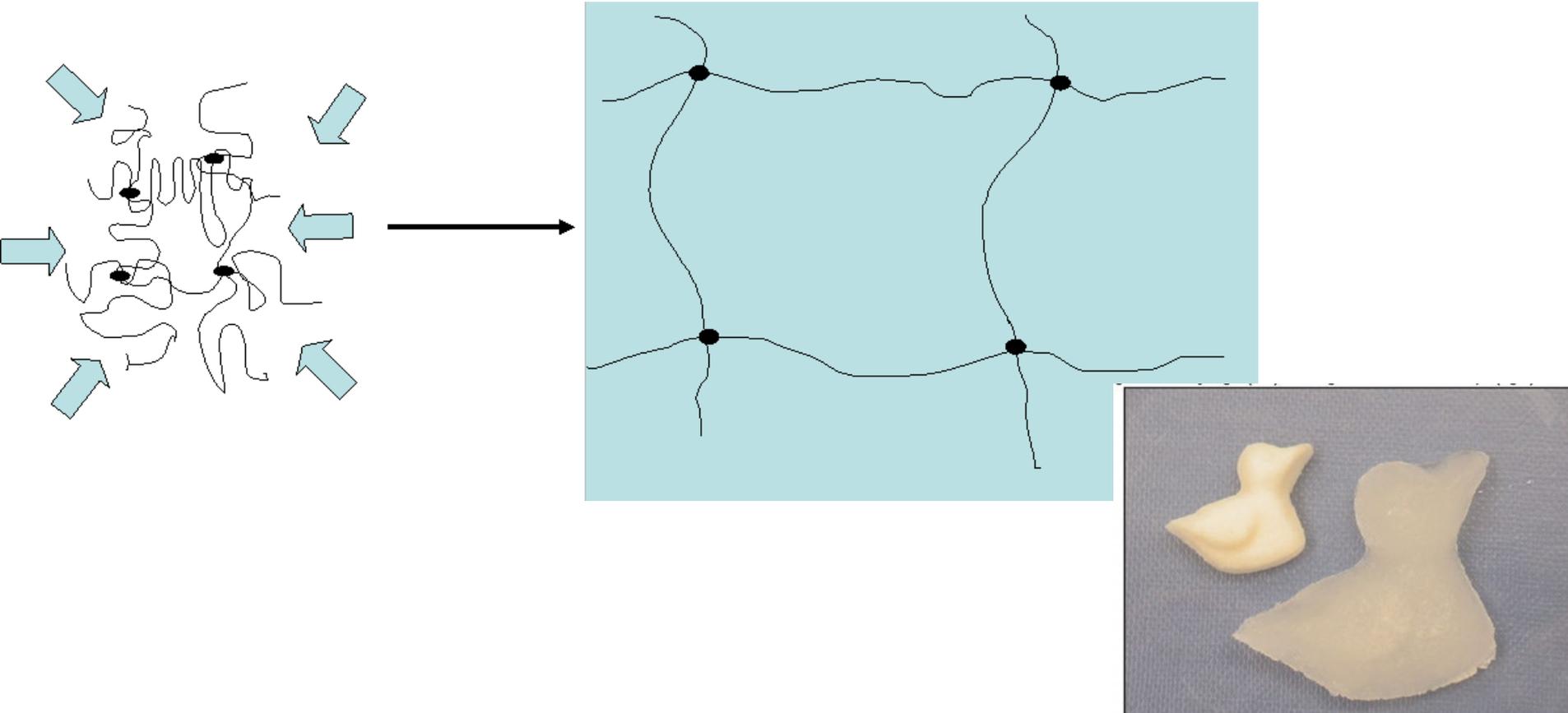
Simple enchevêtrements des chaînes de polymère

Influence de la concentration et de la masse molaire

Le gonflement des gels

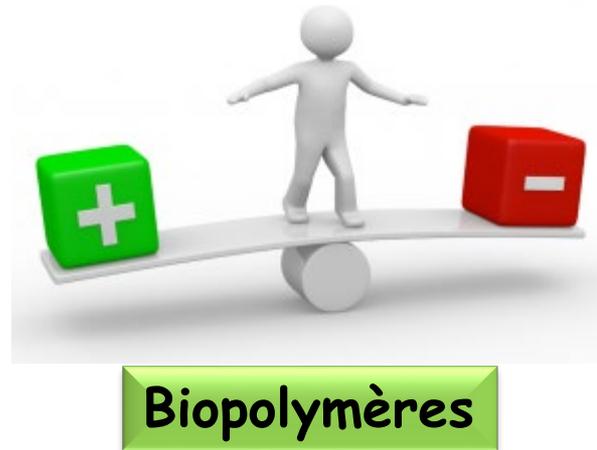
Forces qui déterminent le gonflement à l'équilibre :

- Force osmotique qui tend à diminuer la concentration en polymère au sein du gel
- Force élastique de rappel qui s'oppose à la diminution d'entropie des chaînes au cours du gonflement



Intérêt des hydrogels pour l'ingénierie tissulaire

- Teneur en eau importante - biocompatibilité
- Propriétés mécaniques proches de celles des tissus
- Obtention de structures de porosité contrôlée
- Peuvent servir d'échafaudages pour la croissance des cellules
- Peuvent répondre à des stimuli (pH, T, force ionique...)



- 👍 Biocompatibilité et biodégradabilité
- 👍 Similarité matrice extracellulaire

- 👎 Problème de reproductibilité entre lots

Polymères synthétiques

- 👍 Variété des matériaux et structures
- 👍 Propriétés mécaniques plus importantes

- 👎 Pas biodégradables