

Intitulé du Sujet de Thèse : « élaboration par impression 3D de matériaux fonctionnalisés pour lutter contre la septicémie »

Laboratoire : Institut de Chimie Radicalaire – ICR (UMR 7273)

Equipe : CROPS

Directeur de thèse : Catherine LEFAY (directrice) – Yohann GUILLANEUF (co-directeur)

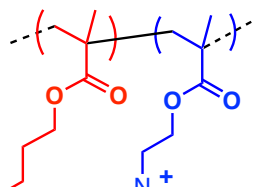
Encadrant (éventuellement) : Marc MARESCA

email : catherine.lefay@univ-amu.fr

Contexte de l'étude

Si les infections bactériennes sont aujourd'hui reconnues comme un problème de santé publique majeur, la septicémie qui est une des conséquences principales de ces mêmes infections, est cependant moins bien prise en considération et donc beaucoup moins bien traitée. Les chocs septiques ont cependant des conséquences dramatiques allant de la lésion d'un ou plusieurs organes (reins, foie, pancréas cœur ou poumons) à la mort dans les cas les plus graves.[1,2] La septicémie est un phénomène complexe qui peut être défini comme une inflammation systémique nocive et incontrôlée induite par la présence prolongée d'endotoxines après une infection bactérienne. Une des principales endotoxines mise en jeu est le lipopolysaccharide (LPS), présent sur la membrane externe des bactéries, qui déclenche une "tempête" de cytokines pro-inflammatoires en activant certains récepteurs des macrophages.[3,4] Une des stratégies pour éviter une septicémie est donc d'éliminer le LPS du corps.

Il a été montré que certains peptides antimicrobiens (human cathelicidin peptide LL-37 par exemple)[5] en plus d'avoir une activité antibactérienne ont la capacité de se lier au LPS, réduisant ainsi la surstimulation des macrophages et la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires. Par biomimétisme avec les peptides antimicrobiens, certains copolymères antibactériens synthétiques, c'est-à-dire obtenus par polymérisation, pourraient donc être utilisés de façon réaliste comme moyen de piéger le LPS.[6] Au cours des années précédentes, nous avons prouvé que des copolymères cationiques amphiphiles obtenus par polymérisation radicalaire contrôlée de monomères méthacrylate étaient des macromolécules efficaces pour combattre les infections.[7,8] Ces résultats ont par ailleurs été récemment complétés par une étude préliminaire effectuée par Marc Maresca à l'iSm2 qui a montré le caractère anti-inflammatoire de ces mêmes copolymères en se liant au LPS produit par des bactéries de type *E. coli* et *S. aureus*.



Exemple de copolymère synthétique antibactérien

Une des méthodes utilisées actuellement pour éliminer le LPS est la filtration extracorporelle du sang.[9] Il existe en effet sur le marché différentes cartouches le plus souvent à base de billes de polystyrène réticulé dont la porosité et la fonctionnalité sont mal définies. L'impression 3D pour produire des pièges spécifiques afin de détoxifier l'organisme est par ailleurs en plein essor[10,11] et le CROPS a récemment prouvé savoir bien maîtriser cette technique d'élaboration.[12]



Exemple de cartouche industrielle de filtration extracorporelle du sang

Le but de ce projet est ainsi d'élaborer par impression 3D des matériaux fonctionnalisés en surface par des copolymères synthétiques (antibactériens) se liant au LPS. Ces matériaux pourront ainsi être envisagés comme garniture de cartouches de filtration extracorporelle du sang pour lutter contre l'inflammation et prévenir la septicémie.

Descriptif du projet

Ce projet s'articulera en 4 étapes :

- Etape 1 : synthèse par polymérisation radicalaire contrôlée de différents copolymères cationiques amphiphiles

Cette étude viendra compléter l'étude préliminaire effectuée par Marc Maresca sur des copolymères cationiques à base de monomères méthacrylate, de type statistique ou dibloc.

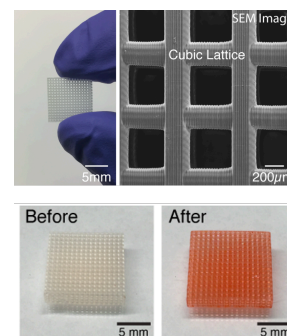
En particulier, des copolymères possédants des fonctions cationiques autres que des amines quaternaires (guanidinium par exemple) et d'architecture différentes (multi-blocs par exemple) seront synthétisés par polymérisation radicalaire contrôlée par les nitroxydes (NMP) ou par polymérisation radicalaire contrôlée par transfert de chaîne réversible par addition-fragmentation (RAFT).

- Etape 2 : étude *in vitro* de la capacité des copolymères synthétisés à se lier spécifiquement au LPS

Cette étude permettra de sélectionner les candidats les plus prometteurs à utiliser dans l'étape 3 pour fonctionnaliser les matériaux et leur permettre de piéger le LPS

- Etape 3 : élaboration de matériaux poreux fonctionnels par photopolymérisation 3D

Cette partie du projet s'appuiera sur des travaux et résultats antérieurs obtenus au laboratoire.[12] Des matériaux de porosité différentes seront ensuite modifiés de façon covalente par des copolymères issus de l'étape 2. Des techniques de couplage du type click ou thiol-ène bien reportées dans la littérature seront en particulier utilisées.



Exemple de piège utilisé pour la detoxification de l'organisme [10]

- Etape 4 : évaluation de la capacité des matériaux fonctionnalisés par les copolymères anti-inflammatoires à éliminer le LPS

Cette étude sera tout d'abord effectuée dans des milieux simples du type PBS puis dans des milieux plus complexes, c'est-à-dire contenant des protéines, pour étudier la sélectivité des matériaux à filtrer le LPS.

Références Bibliographiques

- [1] Sepsis: A Review of Advances in Management. Rello, J. ; Valenzuela-Sánchez, F. ; Ruiz-Rodriguez, M. ; Moyano, S.. *Adv Ther.* **2017**, 34, 2393–2411.
 [2] Cohen, J., The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* **2002**, 420 (6917), 885-891.
 [3] Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. Chousterman, B.G., Swirski, F.K. & Weber, G.F. *Semin. Immunopathol.* **2017**, 39, 517–528.
 [4] Differential roles of TLR2 and TLR4 in recognition of gram-negative and gram-positive bacterial cell wall components. Takeuchi, O.; Hoshino, K.; Kawai, T.; Sanjo, H.; Takada, H.; Ogawa, T.; Takeda, K.; Akira, S., *Immunity* **1999**, 11 (4), 443-451.
 [5] Cationic antimicrobial peptides block the binding of lipopolysaccharide (LPS) to LPS binding

- protein. Scott, M.G.; Vreugdenhil, A. C. E.; Buurman, W. A.; Hancock R. E. W.; Gold, M.. *J. Immunol.* **2000**, 164, 549–553.
- [6] Lipopolysaccharide Neutralization by Cationic-Amphiphilic Polymers through Pseudoaggregate Formation. Uppu, D. S. S. M.; Haldar, J. *Biomacromolecules* **2016**, 17 (3), 862–873.
- [7] Elaboration of Antimicrobial Polymeric Materials by Dispersion of Well-Defined Amphiphilic Methacrylic SG1-Based Copolymers. Benkhaled, B. T.; Hadiouch, S.; Olleik, H.; Perrier, J.; Ysacco, C.; Guillaneuf, Y.; Gigmès, D.; Maresca, M.; Lefay, C.. *Polym. Chem.* **2018**, 9 (22), 3127–3141.
- [8] A Versatile and Straightforward Process to Turn Plastics into Antibacterial Materials. Hadiouch, S.; Maresca, M.; Gigmès, D.; Machado, G.; Maurel-Pantel, A.; Frik, S.; Saunier, J.; Deniset-Besseau, A.; Yagoubi, N.; Michalek, L.; Barner-Kowollik, C.; Guillaneuf, Y.; Lefay, C. *Polym. Chem.* **2021**, 13 (1), 69–79.
- [9] Rationale for sequential extracorporeal therapy (SET) in sepsis. Ronco, C.; Chawla, L.; Husain-Syed, F.; Kellum, J. A. *Critical Care* **2023**, 27, 50.
- [10] 3D-Printed Drug Capture Materials Based on Genomic DNA Coatings. Yee, D. W.; Hetts, S. W.; Greer, J. R. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2021**, 13, 41424–41434.
- [11] 3D Printed Absorber for Capturing Chemotherapy Drugs before They Spread through the Body. Oh, H. J.; Aboian, M. S.; Yi, M. Y. J.; Maslyn, J. A.; Loo, W. S.; Jiang, X.; Parkinson, D. Y.; Wilson, M. W.; Moore, T.; Yee, C. R.; Robbins, G. R.; Barth, F. M.; DeSimone, J. M.; Hetts, S. W.; Balsara, N. P. *ACS Cent. Sci.* **2019**, 5 (3), 419–427.
- [12] Customizable and Reconfigurable Surface Properties of Printed Micro-objects by 3D Direct Laser Writing via Nitroxide Mediated Photopolymerization. Belqat, M.; Wu, X.; Morris, J.; Mougin, K.; Petithory, T.; Pieuchot, L.; Guillaneuf, Y.; Gigmès, D.; Clément, J.; Spangenberg, A. *Adv. Funct. Mater.* **2023**, 33 (39), 2211971.