

IMPRESS

JOURNAL DE L'IMP

INGENIERIE DES MATERIAUX POLYMERES

Mai 2022

Numéro 3

Numéro spécial : l'IMP s'investit pour la Santé

Les images du mois :

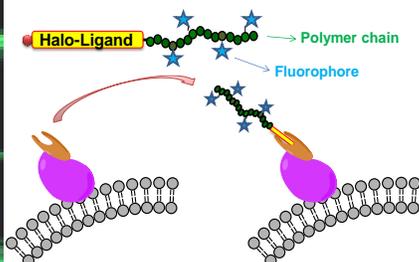
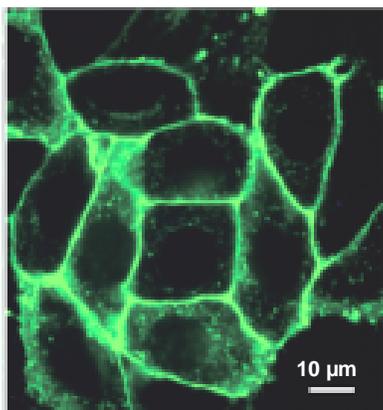
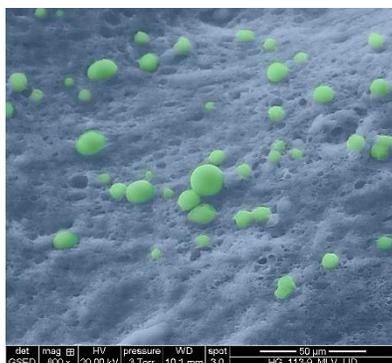


Image de cellules vivantes par microscopie confocale à fluorescence : marquage sélectif par une sonde polymère halo-li-gand de Protéines Halo-Tag situées au niveau de la membrane des cellules. *T. Berki et al. ACS Omega, 2019, 4, 12841*

Actualités du laboratoire :

- Innovation for Humanity p2
- Implants Mammaires p2
- Brevets et licences p2
- Projets collaboratifs p3
- OPTIMAG-SP ICP-MS p4
- Pint of Science 2022 p4
- GdR ImaBio p5



Première mise en évidence par ESEM (Microscopie électronique à balayage environnemental) de la présence de liposomes à l'intérieur d'un hydrogel physique de chitosane pour la libération retardée d'antibiotiques ou d'anesthésiques.

Carbohydrate Polymers 2020, 229, 115532

Focus sur :

Partenariat « santé » avec l'ILM p5

Retour sur :

Prix Champetier du GFP p6

Prothèses imprimées en 3D :

Innover pour réparer l'humain



A l'heure actuelle, 100 millions de personnes dans le monde ont besoin d'un appareillage orthopédique. Cependant, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), dans de nombreux pays à faible revenu et à revenu intermédiaire, seulement 5 à 15% des personnes qui ont besoin d'aides techniques et de technologies fonctionnelles y ont accès. La production est faible et la qualité est souvent limitée. C'est notamment pour répondre à cette problématique que la **Chaire de Recherche et d'Enseignement 'Innovation for Humanity'** dans le cadre d'une alliance unissant le Groupe INSA et Handicap International a proposé une thèse de doctorat sur la fabrication de prothèses



et orthèses par fabrication additive. Il s'agit d'optimiser l'usage de l'impression 3D au niveau du produit fabriqué en travaillant sur les matières premières recyclées et sur les formes accessibles par ces technologies (permettant d'optimiser la topologie des prothèses et des orthèses). Les enjeux des prothèses par impression 3D sont donc nombreux : dans le domaine de la **science des matériaux** avec l'utilisation de polymères qui pourraient être d'origines locales, recyclables et durables et dans le domaine de la **conception**, en travaillant sur l'optimisation des formes en enlevant de la matière aux endroits qui ne sont pas sollicités mécaniquement, diminuant ainsi la masse et le coût sans compromettre la fonctionnalité. Valentine Delbruel s'est emparée de ce sujet sociétal et effectue sa thèse au sein de trois laboratoires MATEIS expert dans le domaine de la durabilité des matériaux, LAMCOS pour son expertise sur la conception des pièces et l'IMP pour son expertise en polymère.

Contacts :

valentine.delbruel@insa-lyon.fr
jerome.chevalier@insa-lyon.fr
jannick.duchet@insa-lyon.fr

IMPLANTS MAMMAIRES

Contrôle et innovation

L'IMP a développé depuis maintenant plus de 20 ans une expertise sur les matériaux silicone. Cette expérience unique en France a été récemment mise à profit par R. Brunel et F. Ganachaud pour traiter de problématiques autour des implants mammaires. Aussi bien en reconstruction post-opération qu'en chirurgie esthétique, ces prothèses intra-corporelles sont aussi populaires qu'elles peuvent être problématiques en termes de santé publique. Composées d'un gel silicone au sein d'une enveloppe elle-même en silicone, elles sont soumises à diverses sollicitations périodiques (mécaniques, biologiques...) et sur le long terme (diffusion de molécules lipidiques, contracture capsulaire autour de l'implant). Nous avons eu et continuons d'avoir des actions avec différents acteurs de ce domaine :

- Les entités publiques qui gèrent le scandale du PIP (ANSM, tribunal de Marseille) : nous avons mis au point un protocole d'analyses rhéologiques et spectroscopiques des gels et enveloppes de différents explants pour mettre en évidence des non-conformités ou des écarts par rapport aux spécifications du dossier technique du produit dans le cadre du marquage CE.
- Un laboratoire de santé : nous avons collaboré avec l'Institut Curie pour analyser quel(s) produit(s) issu(s) d'une prothèse pouva(en)t provoquer une réaction allergique chez certaines patientes.
- Un industriel français du domaine (confidentiel) : nous avons réalisé des études principalement autour du marquage des enveloppes de silicones et discutons en ce moment de concepts innovants pour une génération future d'implants sans gel.

Contacts : francois.ganachaud@insa-lyon.fr, raphael.brunel@insa-lyon.fr

Brevets et licences dans la santé

Ces cinq dernières années, l'IMP a collaboré avec plusieurs laboratoires pour le dépôt de brevets licenciés au service de la santé. Les innovations de deux d'entre eux sont en phases de maturation avancées.

MexBrain

Collaboration avec l'ILM/UMR5306 pour l'invention d'un nouveau dispositif médical permettant d'extraire l'excès de métaux dans le sang.
<https://mexbrain.com>

Chitozen

Collaboration avec le LCB/UMR7283 et le LAI/UMR7333 pour l'élaboration d'une technologie innovante destinée à imager des bactéries sur une surface à adhérence contrôlée.
<https://www.idylle-labs.com/chitozen>

Les autres brevets licenciés concernent la spermatogénèse in vitro (2016 - E886644A1), la prévention et le traitement de la dégénérescence du disque intervertébral (2017-FR3039402B), l'utilisation de polymères pour la fixation de colorants.

La recherche à l'interface avec les sciences de la vie



Alternative aux
antibiothérapies
classiques

Complexation de
métaux lourds
dans l'organisme,
dans le vin ou pour
le traitement des
eaux usées

Délivrance de
principes actifs

Sondes pour
l'imagerie en
infectiologie et
cancérologie

Orthèses par
impression 3D

Alimentation

Préservation des
cultures

De nombreux projets sont menés à l'IMP à l'interface avec les sciences de la vie. Dans un contexte de développement 'matériaux polymères', la relation structure-propriété fait donc intervenir une propriété biologique (ex : cytotoxicité, réponse inflammatoire, réponse immunitaire, temps de résorption, régénération tissulaire). Cette approche nécessite une forte ouverture vers la biologie et donc la construction de nombreuses collaborations avec des biologistes, des médecins, des chirurgiens.

Ainsi, des travaux ont été menés dans l'ANR ANTIDOTE (Contact : C. Ladavière) sur une alternative innovante et originale aux antibiothérapies classiques afin d'accroître fortement l'activité antibactérienne et/ou de diminuer les doses d'antibiotiques utilisés et de limiter les effets secondaires des antibiothérapies. Créer des macromolécules en équilibre dynamique capables de bloquer l'infection bactérienne en agissant au niveau des protéines (interaction glycocluster/lectine) mais aussi à l'échelle de la bactérie (polymères dynamiques glycosylés) est une autre stratégie développée dans l'ANR DynaSweet (Contact : C.Ladavière).

L'ingénierie tissulaire est aussi un axe fort développé au laboratoire. Dans l'ANR Myochito, des patches de chitosane sont développés pour la régénération cardiaque après infarctus (Contact : A.Montembault). Le chitosane forme des hydrogels avec des particules de bioverre, aux propriétés intéressantes pour la régénération osseuse (BetterBone, Projet Maturation SATT-Contact : L. David). D'autres hydrogels sont développés pour la prévention de la sténose urétrale (Projet Région Booster-Contacts : L.David, G.Sudre et A.Montembault) ou pour la régénération de la moelle épinière lésée (Projet ScaNCells, Programme Intracreate Singapour, Contact : L. David). La modification chimique du chitosane par des chélatants permet la complexation des métaux dans l'organisme, pour la restitution de l'Omeostasie métallique (ANR SEMB et Thèses T. Grea et J. Salazar, contact : L. David, Collaboration ILM). Ces hydrogels peuvent aussi être des adhésifs biomédicaux pertinents pour assurer des sutures (ANR JCJC : G. Sudre). Le chitosane peut aussi être mis en forme pour de nombreuses autres applications, comme former des fibres antibactériennes ou pour le relargage d'actif, par filage voie humide (Thèse Cifre MDB Texinov-Contact : L. David, Projet Chito-Cas, Ambassade de France à Cuba- Contact : L. David). Les chito-oligo-saccharides peuvent être utilisés comme cryoprotecteurs non-pénétrants afin de réduire la toxicité des solutions de cryoconservation (Thèse VétagroSup Lyon-Contact : S.Trombotto). D'autres applications concernent la conception de matériaux bioinspirés. Ainsi dans l'ANR Articute, des cuticules artificielles chitine/chitosane/proteines cuticulaires sont élaborées pour constituer une plateforme d'analyse des interactions cuticules-pathogènes des plantes (Contact : L.David). De nouveaux développements sont en cours pour obtenir une chitine biotechnologie par surexpression de gènes de la chitine synthase (Maturation CNRS-Contact : L David). Le chitosane

est également utilisé pour développer un laboratoire sur puce biosourcée pour la mise au point de traitements médicaux personnalisés (Contrat Doctoral avec INL- Contact : S. Trombotto). Le chitosane présente aussi des propriétés chélatantes (Région Booster MedForce/ ANR SEMB-Contact L David/PolyDOTA-Contacts L David et A. Montembault).

Le traitement des eaux usées et la captation des métaux lourds sont nécessaires pour préserver l'environnement et l'impact sur notre santé. Une preuve de concept a été faite à partir de l'utilisation de protéines chélatantes issues de E.Coli et introduites dans des fibres synthétiques textiles (Contrat Cifre-Contact : J. Duchet-Rumeau). Mais le chitosane peut aussi capter les sulfites et les métaux lourds présents dans le vin (Maturation PULSALYS-Contact : L.David avec ILM).

La délivrance de principe actifs est également étudiée comme dans le projet européen Train-Heart dans lequel des nanoparticules pour la délivrance d'ARNs thérapeutiques après infarctus sont développées. De nouveaux assemblages lipidiques magnétiquement commandables pour la délivrance *in operando* d'agents anticancéreux sont mis au point dans le projet NanoLinac (Contacts : L. David et C. Ladavière). L'ANR HyDnano étudie le relargage de médicaments par un hydrogel d'alginate (Contact : A. Montembault).

Le design de **sondes polymères fluorescentes pour l'imagerie en infectiologie et cancérologie** est un autre axe fort du pôle santé (pôle LIFE). Dans le projet MATISSE (Contrat MITI CNRS -Contact : A. Favier), un modèle numérique a été associé à un modèle *in vitro* permettant de reproduire la distribution de nanoparticules au sein des tumeurs. Cela nécessite aussi le développement de microscopie de super-résolution dSTORM 3D pour cartographier les marqueurs (Projet CNRS Innovation-Contact : A. Favier).

A l'IMP, on répare aussi l'humain comme dans le projet avec Handicap International dans lequel on travaille sur la conception de nouvelles orthèses avec des polymères recyclés, recyclables par impression 3D (Contacts : J. Duchet-Rumeau, M. Youfsi, J.F. Gérard).

La préservation de la santé passe aussi par une alimentation de qualité nutritionnelle reconnue. M.T. Charreyre s'intéresse à la culture des épeautres pour savoir comment cette culture peut contribuer à la résilience et à l'autonomie alimentaire en région lyonnaise (Thèse S. Correa, Ecole Urbaine de Lyon). La préservation des cultures passe aussi par l'utilisation de filets textiles faits de polymères biosourcés et biodégradables formulés avec des agents répulsifs biosourcés extraits de racines de patate douce (Projet Région ECOBIO : Contact S.Livi). Un axe 'Santé Globale' émerge également avec le développement de biofertilisants pour l'agriculture biologique, véritables systèmes de délivrance bactériens aux sols, consistant en la mise au point de procédés d'encapsulation de bactéries favorisant la croissance des plantes (Thèse A. Ongkiko, Contact : L. David, Collaboration LEM Lyon).

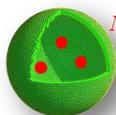
OPTIMAG-SP ICP-MS

Dans le cadre du projet **OPTIMAG-SP ICP MS** financé par l'Institut de Chimie de Lyon, l'IMP via son pôle de Recherche LIFE, collabore avec l'équipe « Spectrométries Plasma Couplages et Spéciation » de l'ISA (UMR5280) pour le développement d'une méthode de « **Single Particle ICP MS** » visant à caractériser en taille, concentration et composition des nanoparticules de fer encapsulées dans des **magnétoliposomes**. Ces informations sont essentielles afin d'optimiser le ferromagnétisme de ces derniers, utilisés en tant qu'agents de contraste en imagerie médicale par résonance magnétique.

"La technologie ICP MS (Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry) est dédiée à l'**analyse élémentaire**



Magnétoliposome



Nanoparticules magnétiques

inorganique. Le système d'introduction permet de transformer l'échantillon liquide en aérosol, puis de le désolvater, l'atomiser et l'ioniser. Les éléments ionisés sont analysés selon leur rapport masse sur charge dans le spectromètre de masse.

L'ICP MS triple quadripôle ou ICP QQQ MS, ici le modèle 8800 de chez Agilent, est doté d'un spectromètre de pointe associant un premier quadripôle sélectif en masse, une cellule de collision/réaction et le quadripôle analyseur. Cette technologie permet de

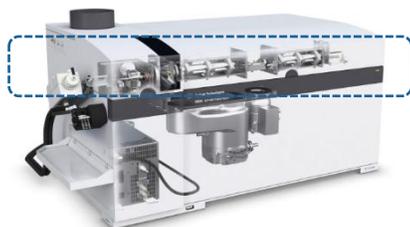
s'affranchir de façon efficace des interférences (problème analytique majeur en ICP MS) en conservant une sensibilité très élevée pouvant atteindre quelques ppt. Avec un module logiciel spécifique, l'ICP MS permet de faire de la "Single Particle ICP MS" pour analyser **en taille et concentration des nanoparticules** contenant un élément métallique et de pouvoir distinguer la fraction ionique de la fraction nanoparticulaire. "

Ce projet est porté par Catherine Ladavière (IMP) et Linda Ayouni-Derouiche (ISA).

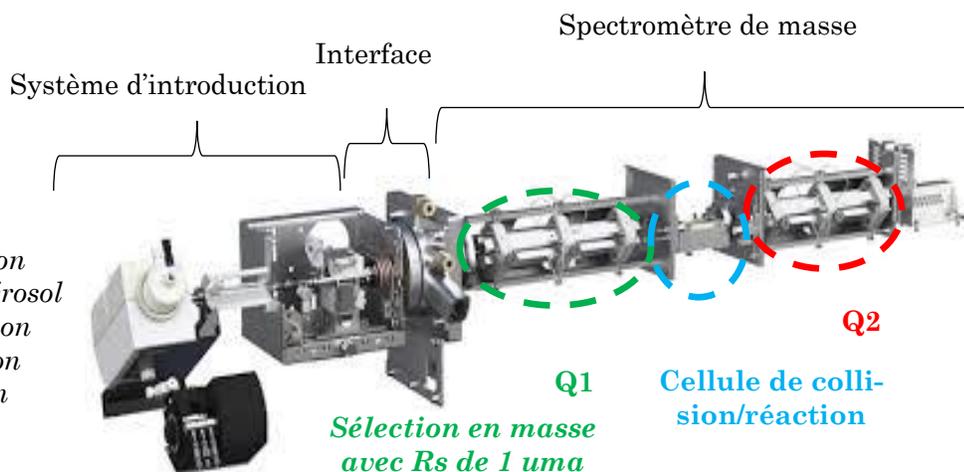
Contacts :

catherine.ladaviere@univ-lyon1.fr

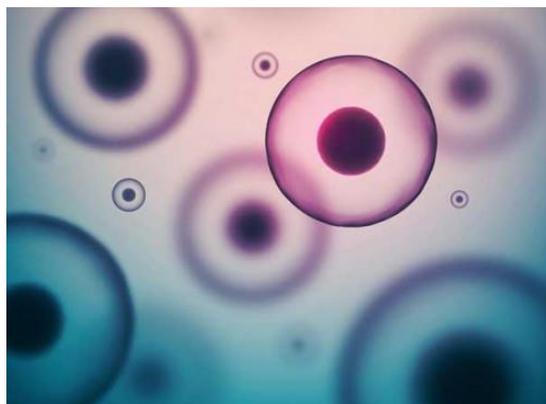
linda.ayouni-derouiche@isa-lyon.fr



Nébulisation
Transport Aérosol
Désolvatation
Atomisation
Ionisation



L'IMP représenté au Festival Pint of Science 2022



Dans le cadre du festival organisé par l'association à but non lucratif Pint of Science, du 09 au 11 mai 2022 dans 34 villes de France, Catherine Ladavière a partagé avec le grand public, dans un cadre convivial et accessible à tous, la recherche qu'elle mène à l'IMP sur les assemblages pour la délivrance de substances bio-actives dans nos organismes. Sa présentation intitulée : « **Minuscules tireurs d'élite secouristes pour atteindre des cibles spécifiques de notre corps ?** » a été suivie par une cinquantaine de personnes mercredi 11 mai dans la mezzanine de l'Upper Side, à Lyon. Catherine a également co-organisé les deux autres soirées intitulées "Que trouve-t-on dans les poubelles de notre ADN ?" et "Symbiose : des colocataires aux fonctions étonnantes !".

<https://pintofscience.fr/event/les-snipers-medicaux>

Partenariat « Santé » avec l'Institut Lumière Matière

Le groupe fennec de l'Institut Lumière Matière et le pôle 'Life' (Matériaux Polymères à l'Interface avec les Sciences de la Vie) de l'IMP participent depuis plusieurs années à plusieurs actions de recherche communes. Cette collaboration fertile a débuté en 2016 avec les projets Colomatrix (FUI) et UrestentPro (Clara) pour le design de dispositifs médicaux multifonctionnels à base de chitosanes, imageables soit par imagerie de fluorescence soit par imagerie IRM. Une étape importante a été franchie avec la mise au point de chitosanes greffés DOTAGA (chélatant de métaux), ce qui a motivé le dépôt de plusieurs brevets en co-titularité avec la startup MexBrain. Le partenariat s'est ainsi enrichi du projet ANR SEMB, pour la mise au point de solutions de chitosanes-DOTAGA pour l'extraction métallique de l'organisme par dialyse (Thèse en codirection de Juan Salazar). Ces technologies sont envisagées pour la prévention de maladies métaboliques (Wilson) et/ou neurodégénératives

(Parkinson, Alzheimer). Spécifiquement, les développements analytiques associés font l'objet du projet MedForce (Region, Booster), impliquant MexBrain et Glinco.

Le déséquilibre de l'homéostasie du fer, en particulier, peut être spécifiquement relié à l'inflammation chronique. Il y a donc un fort intérêt à intégrer des stratégies de restauration de l'homéostasie du fer pour la prise en charge de nombreuses pathologies inflammatoires chroniques et en ingénierie tissulaire, où la résolution de l'inflammation est un préliminaire clef à la reconstruction des tissus lésés.

Nous menons actuellement une démarche 'matériaux' (Thèse en codirection de Thomas Gréa, allocation ED

**“Des actions de
recherche communes
depuis 2016”**



Chimie) pour la conception de dispositifs médicaux hydrogels multifonctionnels implantables, voire injectables, pour la chélation métallique et la délivrance d'actifs, pour des applications en oncologie et en ingénierie tissulaire du tissu nerveux.

Récemment, nous avons collaborativement conçu une expérimentation à l'ESRF pour la caractérisation structurale de nanoparticules chélatantes (AgulX®) par diffusion centrale du rayonnement synchrotron, en collaboration avec la startup NH TherAguix.

Enfin, la chélation d'espèces ioniques par des matériaux polymères biocompatibles (ou compatibles avec le contact alimentaire) peut être appliquée à la santé alimentaire dans une démarche de santé globale. Dans ce contexte, la startup M&Wine, nouvellement créée et hébergée à ILM, a pour objectif l'étude du profil métallique des vins, mais aussi la conception de dispositifs de chélation vinaires.

Contact : Laurent.david@univ-lyon1.fr

GdR Imabio « Imagerie en biologie »

Le GdR Imabio « Imagerie en biologie » s'intéresse via des approches interdisciplinaires à l'étude des grandes fonctions des cellules par les techniques de microscopie modernes. Il met en relation différentes communautés en biologie, physique, chimie, traitement d'image, informatique et mathématiques appliquées, mais aussi des chercheurs, ingénieurs et techniciens qu'ils travaillent dans des laboratoires ou sur des plateformes technologiques. Cela permet de mettre en commun des ressources et des compétences afin de lever les verrous actuels, de définir des nouvelles stratégies en microscopie du vivant ou encore d'offrir un accès à des technologies de pointe. En outre, le GdR Imabio facilite les échanges et communications sur ces sujets à l'échelle nationale mais également avec des réseaux européens et internationaux, ainsi qu'avec les grands

industriels du secteur. Différentes journées scientifiques sont régulièrement organisées et une école thématique, Mifobio, a lieu tous les deux ans pour proposer un ensemble de cours, conférences de haut niveau, tables rondes et ateliers pratiques assez unique.



L'IMP est membre du GdR Imabio principalement via l'activité des pôles CHEM et LIFE, en particulier celles touchant au développement de sondes polymères pour l'imagerie.

Mais ce GdR peut aussi servir de source d'inspiration pour le développement d'approches originales pour la caractérisation et l'évaluation de (bio)matériaux par des techniques avancées de microscopie, notamment celles basées sur la fluorescence. Enfin, les polymères ont également leur rôle à jouer dans la définition de nouveaux supports innovants pour la préparation des échantillons biologiques, supports pour lesquels le cahier des charges ne cesse de se complexifier (culture cellulaire, matériaux 3D ou surfaces bioactives, microfluidique, microsystèmes...).

Site : <http://imabio-cnrs.fr/>

Contacts :

arnaud.favier@univ-lyon1.fr

marie-therese.charreyre@univ-lyon1.fr



A l'occasion des 50 ans du GFP, le prix Champetier a été attribué à **Jean François Gérard** pour récompenser l'ensemble de sa contribution scientifique dans le domaine des polymères.

Ce prix lui a été remis à Paris par Jannick Duchet-Rumeau en présence de Sophie Guillaume, présidente du GFP.



Félicitations

à

Jean François Gérard

pour

le prix Champetier

du GFP

IMP/UMR5223

Adresses postales:

● **Site INSA: Bâtiment Jules Verne**

17, avenue Jean Capelle

69621 Villeurbanne Cedex

● **Site UCB LYON 1: Bâtiment POLYTECH**

15, Boulevard André Latarjet

69622 Villeurbanne Cedex

● **Site UJM: Faculté des Sciences et Techniques**

Campus Métare

23, rue du Dr Paul Michelon

42023 St Etienne

Dir. de Publication:

Pr. Jannick Duchet-Rumeau,

Directrice de l'UMR5223

Coordination et réalisation:

Cellule communication de l'IMP

Site Internet :

<http://www.imp-umr5223.fr/>



@imp5223

Contact:

imp.comm@services.cnrs.fr