DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **12 novembre 2019**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **BOURDON Laura**

Titre de la thèse : « *Microstructures bioactives par électro-impression voie solvant pour la régénération tissulaire* ».



Résumé

Le dépôt localisé en électrofilage champ proche et voie solvant - ou appelé ici « électro-impression » - est une technique récente permettant de diriger le dépôt de filament en combinant un jet de polymère stable et un collecteur amovible comme une technique de fabrication additive. Ce travail de thèse a eu pour objectif de développer la technique d'électro-impression afin de produire des structures bioactives pour l'ingénierie tissulaire. Le développement de la technique a été initié par une étude fondamentale pour comprendre les mécanismes de stabilité du jet de polymère sous champ électrique. Il a alors été mis en évidence qu'en augmentant la viscoélasticité des solutions par augmentation de la concentration ou de la masse molaire du polymère, des jets stables sans lasso pouvaient être obtenus. Ces résultats permettent désormais de considérer un nombre de matériaux plus important pour l'électro-impression. Les mécanismes d'empilement de filament localisé ont ensuite été étudiés pour in-fine limiter l'apparition de défauts lorsque la structure accumule un nombre de couches important. Les essais préliminaires sur l'utilisation d'un air humide, d'un air ionisé ou des deux polarités du champ électrique ont montré des résultats prometteurs pour contrôler l'empilement de filaments.

La protection et la libération de protéines à partir de filaments électrofilés est un défi toujours d'actualité pour l'ingénierie tissulaire. Ainsi, différentes formulations de polymères ont été testées afin de trouver un moyen de préserver au mieux la protéine. Une étude structurale d'une protéine modèle, l'albumine de sérum bovin (BSA), a été réalisée par dichroïsme circulaire afin de vérifier l'effet de la mise en forme sur l'activité de la protéine. Les résultats ont montré que la BSA est libérée à partir de filaments de poly acide (lactique-co-glycolique) (PLGA) selon une structure très proche de sa structure native ce qui laisse supposer que l'électrofilage n'a que peu perturbé les propriétés de la protéine. La cinétique de libération de la protéine à partir de filaments de PLGA a aussi montré que la protéine était libérée en plus grande quantité en présence de poly (éthylène glycol) (PEG). La bioactivité de structures fibreuses contenant des agents de croissance a ensuite été étudiée pour des applications de régénération hépatique et parodontale. Dans le premier cas, le potentiel de régénération hépatique de filaments de PLGA avec le facteur « *hepatocyte growth factor* » (HGF) n'a pas été testé mais les filaments ont induit des comportements reproductibles et intéressants sur des cellules hépatiques HepG2 en fonction de la teneur en HGF dans les filaments. Concernant la régénération parodontale, deux structures fibreuses organisées ont été testées : une structure composite de poly (caprolactone) (PCL) contenant des

nanoparticules d'hydroxyapatite et une structure de filaments cœur-coquilles (PEG-PCL) contenant le facteur de croissance « *cementum protein 1* » (CEMP1). Ces deux structures ont permis aux cellules du ligament parodontal de produire une matrice minéralisée ce qui n'a pas été observé sur les deux autres structures sans nanoparticules et sans CEMP1. Ces structures sont donc prometteuses pour la régénération de tissus durs du parodonte comme l'os ou le cément.

Mots clés : électrofilage, dépôt localisé champ proche, viscoélasticité, structure secondaire, protéine, régénération hépatique, régénération parodontale.