

# La chimie pour adapter les dispositifs thérapeutiques polymères à l'organisme humain

Michel Vert

## Abstract

### Chemistry as a tool to adjust polymeric therapeutic devices to human organism

The application of the notion of a specifications list is justified from the concept of biomaterial and the criteria imposed by application to treat the human organism. The main specifications of this list are then recalled and grouped with respect to the notions of biocompatibility and biofunctionality and with respect to the interest of polymeric biomaterials in surgery and pharmacology. Contrary to permanent surgical prostheses that request biostable polymers, temporary therapeutic aides require the elimination of the artificial polymeric compound after healing. The notion of bioresorbability is introduced. Examples show how one can adapt the properties of degradable polymers to requisites of temporary therapeutic applications.

## Mots-clés

**Biomatériau, biomédical, chirurgie, pharmacologie, polymères, biorésorbable, fonctionnalisation.**

## Key-words

**Biomaterial, biomedical, surgery, pharmacology, polymers, bioresorbable, functionalisation.**

De tout temps, l'Homme a exploité ou tenté d'exploiter les matières disponibles autour de lui afin d'en faire des accessoires de ses activités quotidiennes de plus en plus variées au fil des âges. Ainsi, les matières d'origines animale et végétale, de même que les minéraux, ont été mobilisés pour devenir des matériaux, c'est-à-dire de la matière exploitée à des fins pratiques. A l'âge de pierre a succédé l'âge du fer, puis celui des métaux, suivi de celui des alliages et des céramiques et enfin, au siècle dernier, des matières organiques à base de macromolécules de synthèse, plus communément et improprement appelées « matières plastiques ». Aujourd'hui, quasiment tous les domaines de l'activité humaine exploitent des composés et systèmes à base de macromolécules artificielles, souvent en remplacement de matière macromoléculaire d'origine naturelle (bois, cellulose, laine...). Que ce soient les secteurs (emballages, bâtiments, revêtements...) exploitant à forts tonnages des matières polymères artificielles de grande diffusion, dites de commodité, comme le polyéthylène (PE), le poly(chlorure de vinyle) (PVC), le polystyrène (PS), ou que ce soient les secteurs nobles (micro-électronique, informatique, espace...) exploitant des matières polymères à petits tonnages et hautes performances, on peut dire qu'aujourd'hui les matières polymères sont omniprésentes et pour beaucoup irremplaçables. Le traitement de l'organisme humain et, de plus en plus, celui des animaux de rente ou de compagnie, n'ont pas échappé à la tendance.

C'est en grande partie à leur analogie avec un gigantesque jeu de construction que les composés macromoléculaires doivent leur attrait actuel dans le domaine thérapeutique. En effet, il suffit de disposer d'une molécule portant deux fonctions différentes susceptibles de réagir entre elles, ou de deux molécules portant chacune une paire de fonctions identiques susceptibles de réagir entre elles pour pouvoir générer par des processus chimiques répétitifs simples un composé macromoléculaire. Une fonctionnalité supérieure à deux sur l'un des composés précurseurs permet de générer

des systèmes branchés ou réticulés [1]. Bien qu'encore jeune, la science des polymères artificiels, qui inclut non seulement la chimie macromoléculaire mais aussi une physico-chimie souvent spécifique, la physique du solide, celle des solutions ou encore celle des systèmes dispersés est, à ne nombreux égards, mature. Les connaissances acquises viennent, d'une part, de l'étude des biopolymères, rendue difficile et donc limitée par la diversité des unités de répétition et la complexité des choix faits par la nature et, d'autre part, d'approches plus approfondies sur des polymères synthétiques très simples puisque les plus complexes ne mobilisent encore que 2 ou 3 unités de répétition différentes, et cela avec un contrôle des structures très imparfait.

Le secteur biomédical est un domaine très particulier d'applications des matériaux. En effet, il mobilise l'exploitation de matières dont les propriétés peuvent être

## Glossaire

### Barrière hémato-encéphalique

Paroi vasculaire constituée de cellules et formant un filtre moléculaire semi-perméable extrêmement efficace pour protéger le cerveau de certains composés chimiques circulant dans les vaisseaux sanguins et susceptibles de passer par diffusion simple, notamment les substances de masses molaires élevées.

### Copolymérisation

Réaction de polymérisation conduite avec plus d'un monomère (molécule à l'origine des unités enchaînées pour constituer une macromolécule). Le terme copolymère est utilisé pour refléter la présence de deux types d'unités de répétition et parfois de plusieurs par extension à la place de terpolymère ou multimère.

### Cotyle

Partie concave de l'articulation d'une prothèse totale de hanche recevant la tête de fémur artificielle.

### Stéréocopolymérisation

Réaction chimique de synthèse de macromolécules chirales impliquant des monomères inverses optiques en proportion variable.

Tableau I - Quelques polymères courants et leurs applications les plus fréquentes.

Polymères	Exploitations biomédicales
poly(méthacrylate de méthyle)	lentilles de contact rigides, cristallin artificiel
composés polymères à base de méthacrylate de méthyle	ciments acryliques pour orthopédie et odontologie, prothèses faciales, comblements de pertes de tissus osseux et de tissus poreux
poly(méthacrylate d'hydroxy-2 éthyle)	lentilles de contact souples, chirurgie plastique, surface hémocompatible
polyamides de type nylon	sutures
poly(chlorure de vinyle)	poches à sang, cathéters
poly(téréphtalate d'éthylène)	prothèses vasculaires, valves cardiaques
polytétrafluoroéthylène	orthopédie, clips vasculaires
polyuréthanes	cathéters, pompes cardiaques
silicones	chirurgie plastique, tubes, oxygénateurs

considérées comme maîtrisables en termes de matériau. Cependant, la même matière doit assurer une fonction thérapeutique vis-à-vis de systèmes et phénomènes très complexes dont le paramétrage est quasiment impossible car entièrement sous contrôle de la nature [2].

Conformément à la stratégie historique rappelée au début, c'est tout naturellement que l'Homme a tenté d'exploiter, à des fins thérapeutiques, les composés macromoléculaires synthétiques qu'il a inventés au cours du siècle dernier. Le domaine biomédical, constitué d'un volet chirurgical impliquant des systèmes prothétiques, et d'un volet pharmacologique impliquant des substances médicamenteuses, n'a pas échappé à la tendance. De nos jours, on peut considérer que pratiquement tous les matériaux et bon nombre des composés chimiques ont été ou sont encore testés à ces fins ; les systèmes à base de polymères étant probablement les plus récents. Ainsi, de nombreux composés polymères artificiels aux noms familiers se retrouvent dans la palette des biomatériaux, concurrençant des composés polymères d'origine naturelle plus ou moins modifiés chimiquement, ou des matériaux inorganiques (métaux, alliages, céramiques...) dont les performances insuffisantes sont néanmoins très souvent remarquables [2].

Le *tableau I* présente quelques-uns des polymères les plus courants dans le secteur chirurgical et, dans une moindre mesure, en pharmacologie.

Ce tableau montre au moins deux choses :

1. Les polymères sont exploités comme biomatériaux pour de nombreuses applications thérapeutiques ;
2. Les polymères cités semblent très familiers. Cela tient au fait qu'ils sont exploités pour de nombreuses applications dans la vie courante.

Leur exploitation dans le domaine biomédical résulte, le plus souvent, d'une simple adaptation aux contraintes imposées par le domaine thérapeutique et non d'un développement spécifique. Ainsi, il n'y a pas de différence fondamentale entre des fibres textiles comme le Tergal<sup>®</sup> et des fibres biomédicales comme le Dacron<sup>®</sup> : les deux sont constitués de poly(téréphtalate d'éthylène glycol). Il en est de même des cotyles en polyéthylène ultra hautes masses moléculaires (UHMW) de prothèses totales de hanche qui sont très proches des polyéthylènes utilisés pour les engrenages silencieux. D'un point de vue chimique, la distance entre le ciment acrylique des chirurgiens orthopédistes ou des dentistes et les résines polyacryliques industrielles telles que le Plexiglass<sup>®</sup> est relativement faible. Le monomère de base et la chimie correspondante sont les mêmes, c'est

principalement la formulation qui fait le reste.

De nos jours, la tendance est à la recherche de matière polymère plus sophistiquée, développée spécifiquement pour le domaine biomédical. A cet égard, la chimie macromoléculaire joue un rôle capital et fait de plus en plus appel à des monomères de plus en plus fonctionnalisés, combinables par copolymérisation pour aboutir à des architectures macromoléculaires complexes. Elle fait aussi appel à l'adaptation de systèmes macromoléculaires constitués par modification chimique au niveau de macromolécules ou seulement des surfaces.

Les domaines particulièrement demandeurs de macromolécules ou de biomatériaux polymères spécifiquement fonctionnalisés sont la chirurgie (prothèses) et la pharmacologie (systèmes à libération contrôlée de principes actifs). La différence entre les deux s'atténue au fil du temps avec le développement de prothèses polymères médiquées, c'est-à-dire incorporant des principes pharmacologiquement actifs. Les propriétés conditionnant le comportement chimique et physique des dispositifs polymères doivent prendre en compte les conditions physiologiques du milieu environnant (par exemple le pH généralement fixé à 7,4, la force ionique correspondant à une solution de NaCl 0,15 N, et la température fixée à 37 °C). En ce qui concerne le respect et la réaction des tissus vivants et en dehors du cas où des substances toxiques peuvent diffuser à partir de la matrice polymère (résidus de monomères, solvants, adjuvants), c'est la surface qui est le facteur principal et qui doit être optimisée. Les matériaux polymères sont particulièrement intéressants à cet égard car il n'y a pas de différence fondamentale entre un plastifiant ou une charge selon la terminologie chère au polymériste, et un principe actif dissous ou dispersé au sein d'une matrice polymère par le pharmacien. Formuler une matrice polymère avec un principe actif relève de la grande simplicité. Il en est de même de la libération du principe actif dissous ou dispersé au sein d'une matrice, que ce soit *in vitro* ou *in vivo*, si on se borne au suivi de la cinétique de libération. Il existe un grand nombre de moyens (attaque chimique, greffage chimique, traitement par plasma sous atmosphère particulière, bombardement électronique...).

## Où sont les problèmes alors ?

Dans tous les cas, la difficulté est liée à l'obtention et au contrôle des propriétés requises par une application donnée. La notion de matériau ou composé macromoléculaire s'inscrit dans un contexte d'ingénierie et à ce titre, le cahier des charges est un élément capital que trop d'approches à visées thérapeutiques ignorent ou ne prennent en considération que partiellement. Dans le domaine médical, le cahier des charges d'un biomatériau comporte des critères relevant des sciences exactes plutôt faciles à quantifier (biofonctionnalité), à côté de réactions propres aux systèmes et tissus vivants dont les effets sont beaucoup plus qualitatifs car dépendant des processus biologiques (biocompatibilité). A titre d'exemple, le *tableau II* présente un cahier des charges typique constitué des principaux critères à prendre systématiquement en compte.

Tableau II - **Cahier des charges typique** à prendre en compte pour la mise au point d'un dispositif thérapeutique à base de polymère.

Biocompatibilité	Biofonctionnalité
non toxique non immunogène non mutagène non thrombogène	propriétés adéquates : mécaniques physiques chimiques thermiques biologiques
	facilité d'usage
	stérilisable
	stockable
	homologation

### Les biomatériaux macromoléculaires prothétiques permanents

D'un point de vue général, une prothèse a pour objectif de remplacer une fonction ou un organe altéré définitivement, c'est-à-dire dans l'impossibilité de mobiliser l'aptitude des systèmes vivants à s'autoréparer. Le cahier des charges correspondant exige alors biocompatibilité et biofonctionnalité pour le reste de la vie du patient. Le problème majeur est la conservation de ces propriétés dans le temps car, d'une part, les matériaux macromoléculaires résistent mal aux agressions chimiques liées à la biochimie des milieux vivants. Par ailleurs, ils doivent être stérilisés et, quelle que soit la méthode, il y a toujours une agression de la matière organique constituant les polymères organiques proches chimiquement de la matière naturelle des agents pathogènes à détruire. Lorsqu'elle fait appel aux rayonnements ionisants, la stérilisation génère des radicaux libres au sein des matrices polymères. Certains de ces radicaux peuvent avoir une durée de vie longue et peuvent interagir avec les radicaux de la biochimie pour conduire à des vieillissements catastrophiques. C'est le cas, par exemple, des cotyles de prothèse de hanche en polyéthylène ultra haute masse moléculaire stérilisés aux rayons  $\gamma$  [3].

Si les propriétés fonctionnelles des parties polymères d'une prothèse dépendent de la nature chimique des composés macromoléculaires et donc des structures moléculaires initiales, la biocompatibilité dépend principalement de la surface si aucun produit toxique ne diffuse vers les fluides biologiques qui ont un caractère amphiphile très prononcé. Une surface polymère peut être modifiée par diverses voies (figure 1). Certaines sont physiques et exploitent le positionnement des chaînes macromoléculaires lors de la mise en forme, les parties apolaires ou hydrophobes ayant tendance à s'orienter vers une surface de mise en œuvre peu polaire. Cependant, de telles orientations sont temporaires car elles évoluent au contact des milieux biologiques après implantation par suite de phénomène lent (relaxation) ou rapide (adsorption de protéines). Il existe de nombreuses voies chimiques pour modifier plus définitivement une surface polymère. La modification par plasma en présence de composés chimiques ou gaz variés, pris seuls ou en mélange, est l'une des plus exploitées. Cette voie est très efficace, mais pas toujours reproductible ni contrôlable au sens réglementaire [4]. Néanmoins, il est possible d'exploiter les plasmas froids pour améliorer l'hémocompatibilité de prothèses vasculaires ou de cathéters. Une surface à base

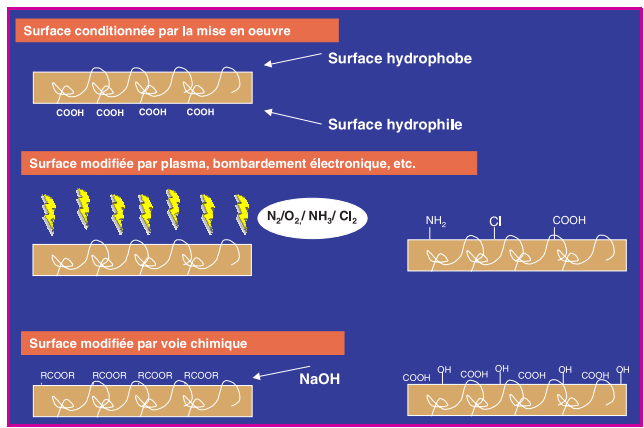


Figure 1 - Représentations schématiques de quelques méthodes de modifications d'une surface polymère.

de macromolécules fonctionnalisées peut être aussi modifiée à l'aide de réactions chimiques mieux définies telles qu'hydrolyse, oxydation, chloration, ou encore couplage (figure 2). Là encore, les phénomènes secondaires d'adsorption de protéines et de relaxation conduisent à des évolutions relativement mal contrôlées. On ne sait plus si c'est la surface modifiée du matériau ou la couche de protéines qui s'y dépose qui conditionne le comportement biologique. Le doute est loin d'être levé.

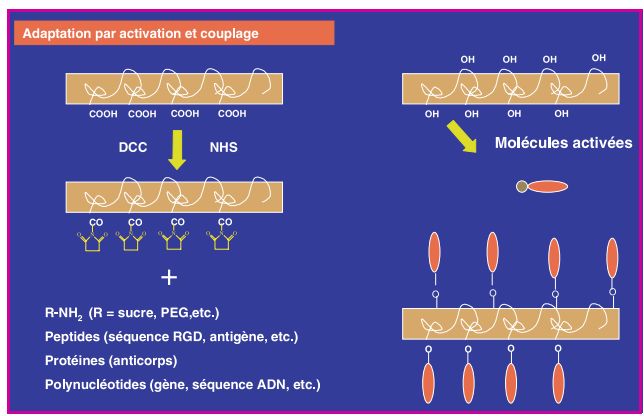


Figure 2 - Représentation schématique de la modification chimique par activation de la surface (gauche) ou de la molécule à coupler (droite), puis couplage.

### Les biomatériaux thérapeutiques à usage temporaire

Depuis une vingtaine d'années, une tendance s'est faite jour. Elle repose sur la prise de conscience du fait que l'exploitation de matière biostable pour aider un organisme animal à s'autoréparer n'est pas rationnelle car elle exige, la plupart du temps, une réintervention chirurgicale pour éliminer le corps étranger résiduel macromoléculaire retenu après guérison. En effet, les macromolécules de hautes masses molaires et *a fortiori*, les objets solides ou colloïdaux de taille nanométrique, sont piégés entre la peau et les muqueuses ou compartimentés par les barrières physiologiques internes (parois vasculaires, barrière hémato-encéphalique). C'est la raison pour laquelle la recherche de nouvelles matières polymères dégradables en milieu vivant est l'une des grandes

tendances actuelles dans le secteur biomédical, que ce soit par voie chimique au contact des fluides biologiques, ou par voie enzymatique sous l'action de la biochimie cellulaire et tissulaire [5].

On se rapproche ainsi des biopolymères qui sont adaptés à la biodégradation, voire au biorecyclage. Le problème est de satisfaire de manière cumulée aux critères de biocompatibilité, de biofonctionnalité et de biorésorption après dégradation (voie chimique) ou biodégradation (voie enzymatique sous contrôle cellulaire).

## Exemples d'adaptation des propriétés par voie chimique

De nos jours, la chimie macromoléculaire permet l'accès à des macromolécules de plus en plus complexes relevant d'une chimie fine encore relativement confidentielle (bien que de plus en plus attractive chez les polyméristes) car difficile et réservée aux applications à haute valeur ajoutée. Le développement des méthodes de synthèse d'architectures contrôlées par voie anionique, et plus récemment par voie radicalaire contrôlée, n'est pas vraiment adapté au domaine des systèmes macromoléculaires à usage temporaire, car ces méthodes conduisent généralement à des chaînes saturées non fonctionnalisées. De telles macromolécules peuvent se dégrader *in vivo* par vieillissements physique et chimique, mais cela en des temps sans commune mesure avec les exigences d'une exploitation thérapeutique temporaire destinée à aider un organisme vivant à s'autoréparer, la guérison étant relativement rapide dans la plupart des cas. Pour obtenir une dégradation chimique rapide en minimisant les risques de rejets immunitaires fréquents avec les macromolécules d'origine naturelle, il est préférable de s'adresser à des macromolécules fonctionnalisées dans la chaîne principale et donc susceptibles d'être clivées par voie chimique [6]. Ce sont les principales raisons pour lesquelles les méthodes de polycondensation ou de polymérisation par ouverture de cycle sont préférentiellement prospectées et, pour certains, exploitées de nos jours.

## La copolymérisation et la stéréocopolymérisation pour adapter la vitesse de dégradation

De nombreux hétérocycles et molécules bifonctionnelles sont exploitables pour synthétiser des chaînes macromoléculaires fonctionnalisées dans la chaîne principale et clivables par la suite sous l'effet de la biochimie et surtout du milieu aqueux qui caractérise les systèmes vivants. Les polyesters et copolyesters aliphatiques ont trouvé là une possibilité de valorisation qui leur était refusée dans les domaines d'exploitation des polymères classiques en raison d'une trop grande sensibilité à l'hydrolyse. En effet, les fonctions ester aliphatiques sont très sensibles aux milieux aqueux, contrairement aux polyesters aromatiques tels que les poly(téréphtalate d'éthyle) (PET), ou encore aux polyamides aliphatiques, notamment les polypeptides et protéines qui requièrent l'aide des enzymes selon un choix particulièrement remarquable effectué par la nature [7].

La valeur ajoutée absorbable par les applications thérapeutiques, qu'elles soient biomédicales ou pharmacologiques, a permis d'exploiter aussi la stéréocopolymérisation, c'est-à-dire la copolymérisation d'entités énantiomères qui conduisent, après enchaînement sous forme de macromolécules, à

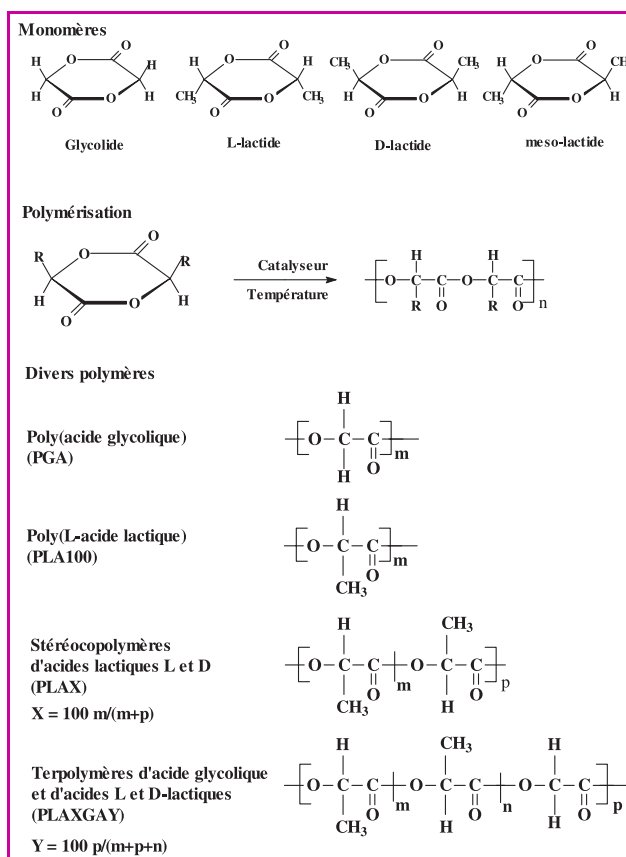


Figure 3.

des structures extrêmement diversifiées par l'intermédiaire de structures d'isomérisation configurationnelle en quantité quasi-infinie.

A titre d'exemples, on peut citer les familles des poly( $\alpha$ -hydroxy acides) fondées sur l'acide glycolique et les acides L- et D-lactiques et glycoliques [8] (figure 3), et des poly( $\beta$ -hydroxy acides) fondées sur les énantiomères d'acide malique [9] (figure 4).

Cette dernière famille regroupe des polyesters aliphatiques fonctionnalisés en chaîne latérale par des fonctions acide carboxylique. Le poly( $\beta$ -acide malique) est un polymère hydrosoluble dont les propriétés en solutions aqueuses sont, en première approximation, indépendantes des structures configurationnelles. Il n'en est pas de même pour les copolymères et homopolymères à chaînes rendues hydrophobes (par estérification par exemple) et donc solides en milieux hydrophiles. Leurs propriétés physiques et chimiques (dégradation) à l'état solide sont alors très dépendantes des structures configurationnelles, notamment *via* la morphologie amorphe ou cristalline.

De nombreux copolymères ont été inventés pour étendre et diversifier les propriétés des polymères de type PLAGA. A titre d'exemple, on peut citer les copolymères avec l' $\epsilon$ -caprolactone (PLACL) [10] ou avec l'oxyde d'éthylène (PLAOE) [11]. La chimie macromoléculaire offre diverses voies d'accès aux copolymères plus ou moins statistiques. Pour l'obtention de copolymères diblocs ou triblocs, la voie la plus exploitée est certainement la copolymérisation par ouverture de cycle du glycolide et des lactides en présence d'éthyl-2 hexanoate d'étain (octoate d'étain) et d'un précurseur polymère mono ou dialcool selon un mécanisme encore discuté [12]. On peut accéder ainsi à un très grand nombre de polymères dégradables mais pas

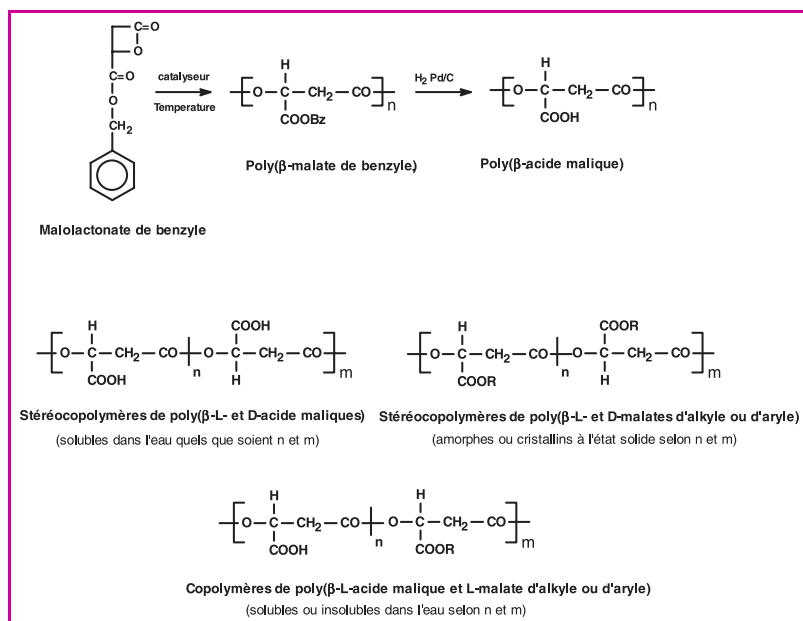


Figure 4.

nécessairement biorésorbables (éliminés de l'organisme ou intégrés à celui-ci après usage), ce qui est un des avantages des polymères constitués d'unités de répétition pro-métabolites, c'est-à-dire conduisant à des métabolites (composés chimiques impliqués dans les processus biochimiques naturels et bio-assimilables ou excrétables) tels que les acides lactiques, l'acide glycolique, les aminoacides, etc. L'intérêt des polymères dérivés de métabolites a été présenté et discuté dans un précédent numéro de *L'Actualité Chimique* [13].

Si la copolymérisation et la stéréocopolymérisation de monomères cycliques ouvrent la voie à de nombreux composés macromoléculaires dégradables, ces polymères ne sont généralement pas fonctionnalisés. Or, de nos jours, la diversification des propriétés et la nécessité de répondre à des cahiers des charges de plus en plus exigeants et spécifiques requièrent la synthèse de polymères fonctionnalisés pour couvrir une gamme plus large d'applications thérapeutiques temporaires, notamment en pharmacologie [14]. En effet, les pharmacologues étudient depuis de nombreuses années le potentiel de divers systèmes de délivrance de molécules (antibiotiques, antitumoraux, hormones...) et de macromolécules bioactives (protéines hormonales, gènes...) à base de polymères. Parmi ces systèmes, on peut citer les implants de taille centimétrique, les microsphères et microcapsules de taille sub-millimétrique, les nanosphères et les nanocapsules de taille sub-micrométrique, les micelles, agrégats et complexes polyélectrolytiques de taille nanométrique à base de macromolécules amphiphiles, ou encore les hydrogels à réticulation physique ou covalente dont certains sont injectables. Les comportements de tels systèmes ont été prospectés et étudiés à l'aide de polymères classiques quasi biostables. L'usage thérapeutique impose ou imposera bientôt de remplacer ces polymères triviaux par des composés macromoléculaires dont la biocompatibilité et la biorésorbabilité sont prouvées.

Pour toutes ces raisons, la diversification est une exigence. A titre d'exemple dans les orientations actuelles, on peut citer le cas des copolymères entre le lactide et son analogue dérivé de l'acide gluconique, le Dipagyl (figure 5) [15], ou

encore entre le lactide et le malolactonate de benzyle [16]. Les premiers sont rendus hydrophiles par la présence de groupes hydroxyle après déprotection partielle ; les seconds sont des polymères chargés. Dans les deux cas, on peut exploiter les groupes fonctionnels pour fixer des molécules ou des biomolécules bioactives, les squelettes macromoléculaires de type polyester aliphatique étant hydrolysables *in vivo* [17].

## Modification chimique par activation au LDA

La copolymérisation est une méthode exceptionnelle pour adapter les propriétés d'une substance macromoléculaire à un usage donné sans faire appel à des additifs. Cependant, elle présente l'inconvénient d'exiger la synthèse de monomères différents au sein d'une même famille. Si l'on s'en tient aux exemples de familles de polymères mentionnées ci-dessus, on voit que l'accès aux poly(α-hydroxy acides) dérivés des acides glycoliques et lactiques exige la synthèse du glycolide et des divers L-, D-, mésolactides, le lactide racémique étant en fait un mélange 50/50 de L- et D-lactides. Il en est de même dans la série malique où la copolymérisation exige la synthèse de divers malolactonates d'alkyle à côté du malolactonate de benzyle et des énantiomères correspondants, le cas échéant. Notons qu'il est possible d'accéder à des copolymères (acide-ester benzylique par exemple) soit par copolymérisation du malolactonate de benzyle suivie d'une hydrogénéolyse partielle, soit par couplage d'un alcool sur un poly(β-acide

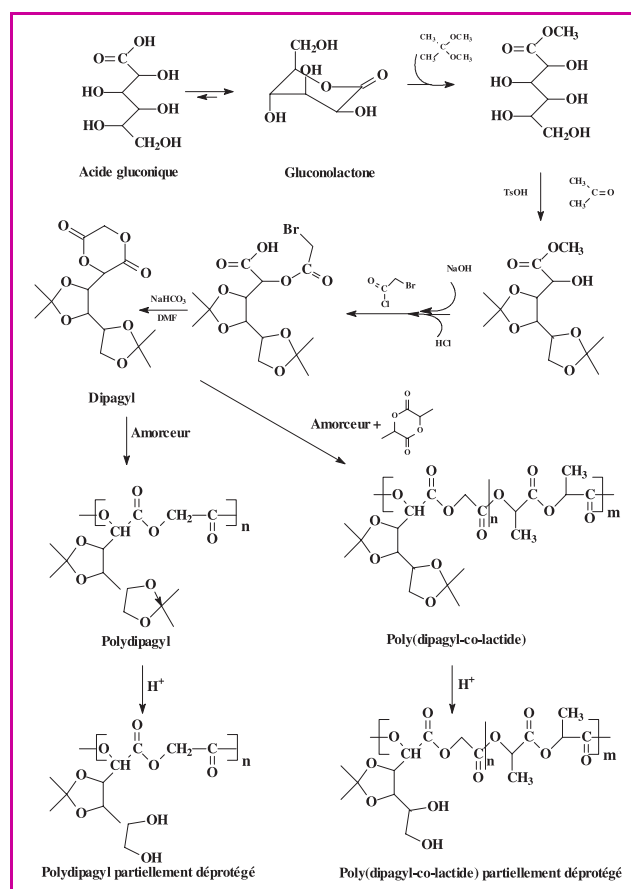


Figure 5.

malique) constitué. Il se trouve que l'hydrogénélyse partielle qui se produit sur catalyseur solide et le couplage chimique à l'aide de réactif de couplage conduisent à des distributions de motifs monomères différentes, et donc à des composés ayant des compositions globales identiques mais des propriétés macroscopiques différentes.

La modification d'un polymère constitué au niveau de la chaîne principale est une solution intéressante mais qui était restée pratiquement ignorée jusqu'à récemment. L'exploitation de la formation d'un carbanion par extraction d'un atome d'hydrogène mobile à l'aide du diisopropylamide de lithium (LDA), bien connue en chimie organique, a montré qu'une chaîne polyester aliphatique peut être activée sous forme polycarbanionique avant d'être combinée avec de nombreux électrophiles pouvant être mis en réaction seuls ou en mélanges pour générer des composés polymères nouveaux dérivés du même précurseur. C'est une voie que Jean Coudane a entrepris de prospecter au sein de notre UMR. La figure 6 présente le schéma réactionnel de base appliqué à un polyester aliphatique à chaîne principale non fonctionnalisée et peu sensible à l'hydrolyse chimique en raison de sa cristallinité et de sa forte hydrophobie [18]. La figure 7 montre quelques exemples d'exploitation de la méthode pour aboutir à des polymères à squelette PCL substitué pour être rendu hydrophile (COOH), fluorescent (naphtyl) ou radioactif (tritiation).

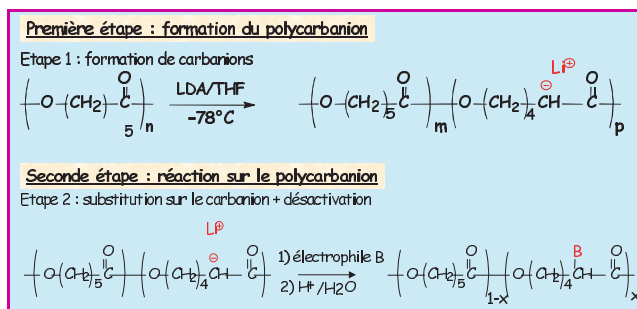


Figure 6 - Modification chimique de la poly( $\epsilon$ -caprolactone) par activation anionique au LDA.

## Conclusion

La chimie des composés macromoléculaires est une spécialité en plein développement, au-delà des secteurs définis dans les premières décennies qui ont conduit aux polymères de commodité, techniques et de spécialité bien connus de nos jours (polyéthylène, polystyrène, polychlorure de vinyle, polyamides, polyesters...) et qui ont révolutionné notre vie quotidienne. La voie est grande ouverte à la recherche de systèmes macromoléculaires de plus en plus fonctionnalisés, afin de répondre à des applications de plus en plus spécifiques et exigeantes. Mais dans le domaine biomédical, le chimiste macromoléculaire ne peut pas tout faire. Surtout, il ne peut pas travailler uniquement en chimiste car la science des macromolécules et des matériaux polymères thérapeutiques ne peut pas être abordée sous le seul angle de la chimie. La physico-chimie des grandes molécules, la physique du solide et des solutions ou dispersions colloïdales polymères ainsi que la biologie sont des compléments indispensables à considérer simultanément sous peine de perdre son temps et son argent. C'est le domaine de la pluridisciplinarité par excellence.

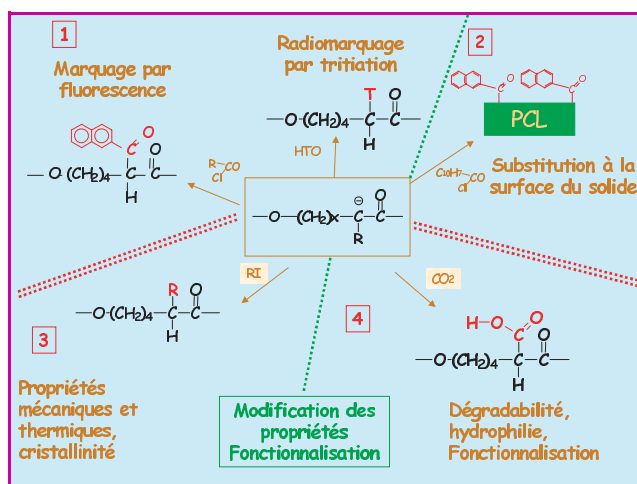


Figure 7 - Exemples de modification chimique de la poly( $\epsilon$ -caprolactone) réalisée via l'activation anionique au LDA.

## Remerciements

L'auteur remercie très chaleureusement ses fidèles collaborateurs et tous ceux des disciplines complémentaires qui ont contribué ou contribuent à la prospection du domaine des applications biomédicales et pharmacologiques des polymères artificiels biorésorbables par l'UMR CNRS 5473.

## Références

- [1] Odian G., *Principles of polymerization*, John Wiley & Sons Inc., New York, **1991**.
- [2] Szycher M., *Biocompatible polymers, Metals and Composites*, Technomics Publ. Co. Inc., USA, **1983**.
- [3] Jahan M.S., King M.C., Haggard W.O., Sevo K.L., Parr J.E., *Rad-Phys. Chem.*, **2001**, 62, p. 141.
- [4] Lens J.P., Terlingen J.G.A., Engbers G.H.M., Feijen J., *J. Polym. Sci., Part A Polym. Chem.*, **1998**, p. 1829.
- [5] Vert M., *Biorelated Polymers: Sustainable Polymer Science and Technology*, E. Chiellini, H. Gil, G. Braunegg, J. Buchert, P. Gatenholm, M. van der Zee (eds), Kluwer Acad./Plenum Publ., New York, **2001**, p. 63.
- [6] Vert M., *Controlled release of drugs from polymeric particles and macromolecules*, S.S. Davis & L. Illum, Wright IOP Publ. Ltd., Bristol, **1987**, p. 117.
- [7] Oppermann F.B., Pickartz S., Steinbuechel A., *Polym. Deg. Stab.*, **1998**, 59, p. 337.
- [8] Brannon-Peppas L., Vert M., *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*, D.L. Wise, A. Kilbanov, A. Mikos, L. Brannon-Peppas, N.A. Peppas, D.J. Trantalo, G.E. Wnek, M.J. Yaszemski (eds), Marcel Dekker, New York, **2000**, p. 99.
- [9] Lee B.S., Vert M., Holler E., *Biopolymers-Polyesters I: Biological Systems and Biotechnological Production*, Y. Doi, A. Steinbüchel (eds), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, p. 75.
- [10] Yavuz H., Baba C., Tuzlakoglu K., Piskin E., *Polym. Degrad. Stab.*, **2002**, 75, p. 431.
- [11] Bae Y.H., Huh K.M., Kim Y., Park K., *J. Control. Rel.*, **2000**, 64, p. 3.
- [12] Kowalski A., Libiszowski J., Duda A., Penczek S., *Macromolecules*, **2000**, 33, p. 1964.
- [13] Vert M., *L'Act. Chim.*, **1992**, 9, p. 336.
- [14] Vert M., *CRC Critical Reviews-Therapeutic Drug Carrier Systems*, S.D. Bruck (ed.), CRC Press, Boca Raton, **1986**, p. 291.
- [15] Marcincinova-Benabdillah K., Boustta M., Coudane J., Vert M., *Biomacromolecules*, **2001**, 2, p. 1279.
- [16] He B., Bei J., Wang S., *Polymer*, **2003**, 44, p. 989.
- [17] Li S., Vert M., *The Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*, E. Mathiowitz (ed.), John Wiley & Sons, New York, **1999**, p. 71.
- [18] Ponsart S., Coudane J., Vert M., *Biomacromolecules*, **2000**, 1, p. 275.



### Michel Vert

est directeur de recherche CNRS et dirige le Centre de recherche sur les biopolymères artificiels à la faculté de pharmacie de Montpellier\*.

\* Centre de recherche sur les biopolymères artificiels, UMR CNRS 5473, Université Montpellier 1, Faculté de Pharmacie, 15 avenue Charles Flahault, BP 14491, 34093 Montpellier Cedex 05. Tél. : 04 67 41 82 60. Fax : 04 67 52 08 98. Courriel : vertm@univ-montp1.fr