

Polymères et biologie

Biodégradation, bioactivité et applications thérapeutiques biomédicales

Michel Vert

Résumé Partant d'un rappel de la notion de biomatériau, des contraintes imposées par le respect de l'organisme humain et de la nécessité d'appliquer la notion de cahier des charges aux biomatériaux polymères, cet article issu des travaux du symposium V-3 du Congrès mondial IUPAC sur les macromolécules (Paris, 4-9 juillet 2004) rappelle d'abord brièvement le présent des systèmes prothétiques à base de polymères. Il souligne ensuite les tendances actuelles des évolutions dans la recherche de solutions plus spécifiques pour les secteurs de la thérapie temporaire, notamment la chirurgie avec les systèmes dégradables, la pharmacologie avec la vectorisation fondée sur la matière molle et l'ingénierie tissulaire.

Mots-clés **Biomatériaux, biomédical, chirurgie, pharmacologie, polymères.**

Abstract **Biorelated polymers: biodegradation, bioactivity and biomedical therapeutic applications** Starting from the concept of biomaterials, criteria related to the respect of the human organism and the need to apply the concept of requirements to biomedical polymers, this article issued from the sessions of the V-3 symposium of the IUPAC World Congress on Macromolecules (Paris, July 4-9, 2004) recalls briefly the present of polymer-based prosthetic devices. It underlines the trends in research to find novel solutions that are more specific to the sector of temporary therapy, especially in surgery with degradable systems, in pharmacology with drug transport and drug targeting based on soft matter, and in tissue engineering.

Keywords **Biomaterials, biomedical, surgery, pharmacology, polymers.**

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 des métaux, puis des alliages et des céramiques et enfin, au siècle dernier, les matières organiques à base de macromolécules de synthèse. 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, etc.). Le traitement thérapeutique de l'organisme humain et, de plus en plus, celui des animaux de rente ou de compagnie, n'échappent pas à la tendance.

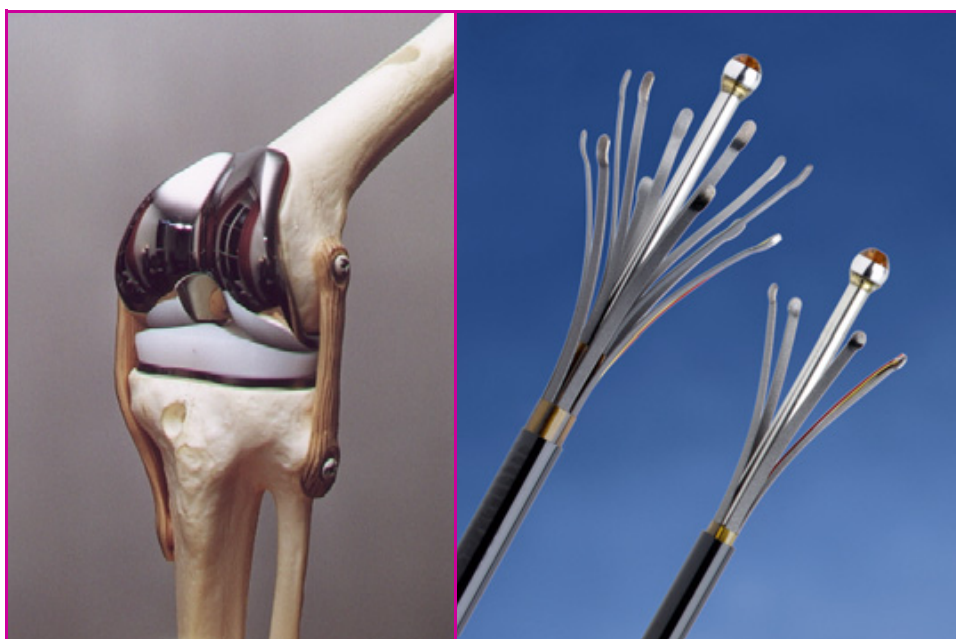
C'est en grande partie à leur analogie avec un gigantesque jeu de construction que les composés macromoléculaires doivent leur attrait actuel dans le domaine thérapeutique. Les connaissances acquises y viennent, d'une part, de l'étude des biopolymères, rendue difficile et donc limitée par la diversité 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 encore très simples puisque les plus complexes ne mobilisent encore que deux ou trois 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 général et des polymères en particulier. En effet, il exploite ou tente d'exploiter des composés dont les propriétés peuvent être considérées comme maîtrisables en termes de matériau, mais qui doivent assurer une fonction thérapeutique vis-à-vis de systèmes et phénomènes biologiques très complexes dont le paramétrage est quasiment impossible.

Très tôt, l'Homme a tenté d'exploiter, à des fins thérapeutiques, les composés macromoléculaires synthétiques qu'il inventait au fil des années. Ainsi, depuis la Deuxième Guerre mondiale, le domaine biomédical, constitué d'un volet chirurgical impliquant des systèmes prothétiques et d'un volet pharmacologique impliquant des substances médicamenteuses, est un secteur scientifique et économique en plein développement. De nombreux composés polymères 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 [1].

Le *tableau 1* présente quelques-uns des polymères les plus courants dans le secteur chirurgical et, dans une moindre mesure, en pharmacologie.

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



Les prothèses du genou et les cathéters constituent deux des applications médicales des polymères.
 Copyrights : prothèse, www.genou.com/Groupe Maussins ; cathéter, Lake Side/Surgical Associates S.C.

spécifique. Ainsi, il n'y a pas de différence fondamentale entre des fibres textiles comme le Tergal® et des fibres bio-médicales comme le Dacron®. Les deux types 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 polyméthacryliques industrielles telles que le Plexiglass® est relativement faible. Le monomère de base et la chimie correspondante sont les mêmes, c'est principalement la formulation et le soin apporté dans la fabrication qui font le reste, sans oublier, bien entendu, les contraintes des réglementations en matière d'applications thérapeutiques chez l'Homme.

De nos jours, les approches d'innovation font appel à des stratégies plus spécifiques, bien que de nombreux progrès soient encore recherchés pour les dispositifs fondés sur les polymères classiques. La tendance est très nettement à la recherche de matières polymères plus sophistiquées, développées 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 appel aussi à l'adaptation de systèmes macromoléculaires constitués par modification chimique au niveau de macromolécules ou seulement des surfaces.

Le Congrès mondial sur les macromolécules a fourni une nouvelle occasion de faire le point sur le présent et les tendances d'évolution actuelles de la science et des applications dans le domaine de l'interface polymères et systèmes macromoléculaires/biologie/santé, notamment sur les domaines particulièrement demandeurs de macromolécules ou de biomatériaux polymères spécifiquement fonctionnalisés que 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. Depuis une trentaine d'années, la nécessité d'exploiter des polymères dits « biodégradables », mais en fait « bioassimilables ou biorésorbables (éliminables de l'organisme une fois leur mission accomplie) », à chaque fois que l'action thérapeutique consiste à aider un organisme vivant dans son extraordinaire

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 de 2-hydroxyéthyle)	Lentilles de contact souples, chirurgie plastique, surface antithrombogène
Polyamides de type nylon	Sutures
Poly(chlorure de vinyle)	Poches à sang, cathéters
Poly(éthylène téréphtalate)	Prothèses vasculaires, valves cardiaques
Polytétrafluoroéthylène	Orthopédie, clips vasculaires
Polyuréthanes	Cathéters, pompes cardiaques
Silicones	Chirurgie plastique, tubes, oxygénateurs

aptitude à s'autoréparer fait l'objet de recherches approfondies et débouche sur des applications encore potentielles pour la majorité, mais prometteuses dans des domaines variés. Parmi eux, on peut distinguer la chirurgie (sutures, éléments d'ostéosynthèse, etc.), la pharmacologie et l'ingénierie tissulaire.

A ce stade, il paraît utile de rappeler que les propriétés conditionnant les comportements chimique et physique des dispositifs polymères doivent prendre en compte (ce qui n'est pas toujours le cas dans la littérature) 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 mol.L⁻¹ et la température fixée à 37 °C). Elles doivent tenir compte en même temps de la biocompatibilité nécessaire pour le respect des tissus et organes et la biofonctionnalité, c'est-à-dire l'aptitude à remplir une fonction thérapeutique, raison principale des recherches et des développements dans le domaine des biomatériaux. Dans tous les cas, la difficulté est liée à l'obtention et au contrôle des propriétés requises par une application donnée. La notion de biomatériau ou composé macromoléculaire thérapeutique 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. Le *tableau II* présente un cahier des charges typique constitué des principaux critères à prendre systématiquement en compte.

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

Biocompatibilité	Biofonctionnalité
non toxique non immunogène non carcinogène non thrombogène	Propriétés adéquates : mécaniques, physiques, chimiques, thermiques, biologiques Facilité d'usage Stérilisable Stockable Homologation Biorésorption (thérapie temporaire)

L'évolution en chirurgie

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 domaine des prothèses permanentes est abondamment fourni en biomatériaux polymères. L'essentiel des efforts concerne la lutte contre les vieillissements chimiques, physiques et biochimiques, les fluides et les processus biochimiques étant extrêmement agressifs vis-à-vis des polymères organiques. 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. Il existe de nombreuses voies chimiques pour modifier plus définitivement une surface polymère. La tendance actuelle est à l'exploitation des poly(éthylène glycol)s et de leurs propriétés de répulsion des protéines de défense, notamment

celles du complément, ou de compatibilité des surfaces avec le sang (pour éviter l'adhésion et l'activation des plaquettes). Un intérêt croissant est porté aux systèmes hybrides associant des composés minéraux, en général du type phosphate de calcium, avec une attention particulière pour l'hydroxyapatite associant une matrice ou des macromolécules polymères sur le modèle de l'os. Dans le domaine des prothèses temporaires, les poly(α -hydroxyacide)s dérivés de l'acide glycolique et/ou des énantiomères de l'acide lactique sont étudiés depuis longtemps et sont exploités cliniquement et commercialement dans divers domaines [3]. La tendance est à la diversification en faisant appel à d'autres polymères tels que les poly(β -hydroxyacide)s ou poly(β -hydroxyalcanoate)s, à la copolymérisation avec d'autres monomères (ϵ -caprolactone, benzyl malolactonate) ou encore à des macromères du type poly(éthylène glycol) associés à des catalyseurs appropriés [4]. Un facteur important qui est loin d'être pris en compte est la nécessité d'adapter la vitesse de dégradation d'un dispositif de thérapie temporaire à la vitesse de réparation ou de reconstruction des tissus, ce qui est souvent obtenu dans le cas des polymères dérivés de l'acide glycolique ou lactique. Un autre facteur important est la dégradation irrégulière et sélective au sein des chaînes copolymères, ce qui conduit à enrichir les résidus de dégradation en fragments de chaînes de plus en plus stables [5].

Le futur en pharmacologie

Un autre domaine principal est la pharmacologie. L'évolution y est fondée sur le passage du stade d'exploitation des systèmes microparticules à celui des systèmes nanoparticulaires [2], avec une attention croissante vers la matière molle : micelles et agrégats de polymères amphiphiles, complexes polyélectrolytes pour la transfection de gènes et le forçage des défenses cellulaires qui empêchent la pénétration de principes actifs, vecteurs de principes actifs attachés de manière covalente mais clivables, vecteurs porteurs de ligands spécifiques de récepteurs pour le ciblage, hydrogels pour la délivrance de macromolécules bioactives telles que protéines, peptides et gènes. La cible principale reste la cellule tumorale, les tumeurs et leurs métastases. Les difficultés à surmonter sont :

- la voie d'administration (souvent par cathéter) et la diffusion *in vivo* de ces supravecteurs,
- les défenses naturelles de type immunitaire d'un organisme animal, principalement le complément et la capture macrophagique associée,
- les interactions de type physico-chimiques entre systèmes synthétiques et cellules ou systèmes synthétiques et protéines,
- l'obtention d'une délivrance contrôlée compatible avec l'action thérapeutique visée et les performances du principe actif véhiculé.

Il faut aussi surmonter les problèmes liés à la physico-chimie des nanosystèmes et de leur énorme surface pour un faible volume. Le faible volume et l'énorme surface rendent respectivement la charge relativement faible et la libération trop rapide dans la plupart des cas. Toutefois, des résultats très intéressants sont actuellement rapportés avec les systèmes à base de micelles de copolymères amphiphiles diblocs et de prodrogues macromoléculaires à base de doxorubicine. La tendance est toujours au test des nouvelles structures macromoléculaires telles que les dendrimères, les rotaxanes et les complexes polyélectrolytiques. La transfection de gènes fait l'objet de nombreux travaux fondés sur

l'exploitation des polycations qui condensent (complexent) remarquablement les polynucléotides (oligonucléotides antisens, gènes et fragments de DNA). Si la transfection est obtenue dans la majorité des cas à des niveaux très faibles, l'application chez l'Homme risque d'être problématique, les polycations étant relativement très toxiques vis-à-vis des cellules et de leurs membranes chargées négativement par de nombreux groupes carboxyle et sulfate fixés sur les sucres de glycoprotéines membranaires. Pour toutes ces applications, il y a un besoin très important d'intervention des physico-chimistes, voire de théoriciens, qui devront toutefois abandonner leurs systèmes modèles pour étendre leur science aux systèmes complexes que sont les fluides biologiques et leurs composants, les cellules et membranes cellulaires, les tissus et les organes.

Ingénierie tissulaire

L'un des domaines les plus porteurs actuellement est celui de l'ingénierie tissulaire, malgré relativement peu de succès jusqu'à présent. Ce domaine vise à pallier le manque de donneurs de tissus et les problèmes de compatibilité tissulaire en cultivant des cellules, si possible du patient, mais aussi des cellules souches, sur support polymère pour former des ensembles implantables avec espoir d'intégration et idéalement de disparition du support *in situ*. Dans ce domaine, la synthèse et l'élaboration des supports sont à la portée des polyméristes, les problèmes se situant surtout au niveau de la définition et de la fabrication de supports à porosité contrôlée et au niveau biologique, notamment la différenciation des cellules avec un phénotype correct et la survie des cellules entre le moment de la séparation du milieu de culture et celui de la néo-vascularisation nourricière. L'élaboration des supports poreux fait appel à diverses techniques, notamment le prototypage rapide piloté par ordinateur. En ce qui concerne l'aspect tissulaire, les scientifiques misent beaucoup sur l'exploitation des facteurs de croissance pour favoriser le développement et la différenciation cellulaire. On rencontre là des problèmes qui associent la mobilisation d'un matériau polymère de soutien adéquat au contrôle difficile de la libération du ou des principes actifs. Enfin, le support poreux doit idéalement disparaître pendant ou après l'intégration du néo-tissu. L'ingénierie tissulaire est donc aussi un domaine d'exploitation des polymères biorésorbables.

Conclusion

La chimie des composés macromoléculaires est une spécialité en plein développement, au-delà des secteurs définis dans les premières décennies et qui ont conduit aux polymères de commodité, techniques et de spécialité bien connus de nos jours (polyéthylène, polystyrène, polychlorure de vinyle, polyamides, polyesters, etc.). 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. On voit de plus en plus de chimistes macromolécularistes mettre leur expertise au service des biomatériaux. Mais dans le domaine biomédical, le chimiste macromoléculariste ne peut pas tout faire. Surtout, il ne peut pas travailler uniquement en chimiste car la science des macromolécules et 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 des 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, mais qu'elle est difficile à organiser au-delà des discours et du papier !

Références

- [1] Szycher M., *Biocompatible polymers, Metals and Composites*, Technomic Publ. Co., Inc., E.-U., **1983**.
- [2] Brannon-Peppas L., Vert M., *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*, D.L. Wise, A. Klibanov, 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.
- [3] Barber A.F., *Orthopaedic, Special Edition*, **1998**, 4, p. 11.
- [4] Kricheldorf H.R., Kreiser-Saunders I., Stricker A., *Macromolecules*, **2000**, 33, p. 702.
- [5] Vert M., *e-Polymers*, **2005**, 8, p. 1.



Michel Vert

est directeur de recherche CNRS. Il dirige le Centre de recherche sur les biopolymères artificiels 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.
Courriel : vertm@univ-montp1.fr

6-7 mars 2007

De la peinture de chevalet à l'instrument de musique Vernis, liants et couleurs

Colloque à la Cité de la musique, Paris

Appel à communications

Date limite : 30 septembre 2006



Thèmes abordés

- Histoire et esthétique
- Méthodes d'analyses : caractérisation chimiques et physiques (connaissance des matériaux, nouveaux développements et applications...)
- Conservation et restauration des œuvres

• <http://www.cite-musique.fr/verniss2007>