

Contrat doctoral – ED Galilée

Titre du sujet : Développement d’implants 3D biodégradables et bioactifs pour des applications biomédicales

- Unité de recherche : CB3S (OR BEST)
- Discipline : Chimie
- Direction de thèse : Pr Céline Falentin-Daudré (Co-encadrant : Dr Jean-Sébastien Baumann)
- Contact : falentin-daudre@univ-paris13.fr / jeansebastien.baumann@univ-paris13.fr
- Domaine de recherche : Biomatériaux
- Mots clés : Fonctionnalisation, Impression 3D, polymères biodégradables

Contexte scientifique : L’ostéosarcome est la tumeur osseuse maligne primitive la plus fréquente, touchant majoritairement les enfants et les jeunes adultes. Son traitement repose sur une combinaison de chimiothérapie et de chirurgie, incluant souvent une résection large de la tumeur. Cette approche engendre des défauts osseux critiques difficiles à reconstruire. Les solutions actuelles, telles que les greffes osseuses (autogreffes, allogreffes) ou les implants métalliques, présentent des limites importantes : morbidité du site donneur, risque de rejet, infection, absence de remodelage biologique ou encore descellement à long terme. Ces complications peuvent conduire à des réinterventions, voire à des amputations. Dans ce contexte, l’ingénierie tissulaire osseuse propose des alternatives prometteuses basées sur le développement d’implants biodégradables capables de soutenir et stimuler la régénération osseuse. La polycaprolactone (PCL) est un polymère particulièrement intéressant en raison de sa biocompatibilité, de sa biodégradabilité et de sa facilité de mise en forme par impression 3D. Toutefois, son caractère hydrophobe limite les interactions cellulaires et son efficacité biologique. Malgré les avancées en fabrication additive, les implants en PCL restent insuffisamment performants pour des applications en reconstruction osseuse post-tumorale, notamment en raison de leur faible bioactivité. La combinaison d’une architecture poreuse optimisée obtenue par impression 3D et d’une fonctionnalisation de surface par des polymères bioactifs permettra d’améliorer significativement l’ostéo-intégration, tout en conférant des propriétés antibactériennes adaptées au contexte post-chirurgical de l’ostéosarcome.

Objectifs de la thèse : L’objectif principal est de concevoir et d’évaluer des implants en PCL en travaillant sur l’optimisation de la géométrie des pores pour favoriser la colonisation cellulaire, sur l’amélioration de l’hydrophilie et de la bioactivité de la surface pour stimuler l’adhésion, la prolifération et la différenciation des ostéoblastes, limiter le risque infectieux par des propriétés antibactériennes tout en s’adaptant aux contraintes spécifiques de la reconstruction après ostéosarcome.

Ce projet présente plusieurs aspects innovants (1) le couplage original entre l’impression 3D et la chimie de surface, (2) le greffage de polymères bioactifs spécifiques permettant de mimer la matrice extracellulaire osseuse, (3) une approche multiparamétrique (corrélation entre structure poreuse, propriétés de surface et réponse biologique) et (4) un ciblage du contexte post-ostéosarcome : prise en compte des besoins spécifiques (régénération rapide, prévention des infections, intégration durable). Ce travail vise ainsi à dépasser les limites des implants passifs pour développer des biomatériaux “actifs” et intelligents.

Méthodologie :

- 1. Élaboration des implants :** Des structures en PCL seront fabriquées par impression 3D (extrusion couche par couche) en jouant sur les différents paramètres : la forme des pores ou encore la taille des pores. L'objectif est d'identifier les architectures favorisant la régénération osseuse.
- 2. Fonctionnalisation de surface :** Les implants seront modifiés par greffage de polymères bioactifs selon un procédé en deux étapes en s'appuyant sur les développements de l'OR BEST¹⁰⁻¹⁵ : (1) activation de surface par traitement à l'ozone, (2) polymérisation radicalaire sous UV. Cette étape vise à améliorer l'hydrophilie, l'adsorption protéique et les interactions cellulaires.
- 3. Caractérisations physico-chimiques et biomécaniques :** Les matériaux seront caractérisés par : Microscopie électronique à balayage (MEB-EDX) (morphologie et composition), mesure d'angle de contact (mouillabilité), spectroscopie infrarouge (FTIR), dosage colorimétrique (quantification du greffage). Les propriétés intrinsèques seront évaluées par : chromatographie d'exclusion stérique (SEC) et calorimétrie différentielle à balayage (DSC). Des essais biomécaniques viendront compléter la caractérisation de ces implants.
- 4. Évaluation de la biodégradation et biologique :** L'étude de la biodégradation des implants élaborées dans des milieux modèles afin de déterminer la composition la plus adéquate sera également évaluée. La dégradation des implants sera caractérisée par différentes techniques de caractérisation : Microscopie électronique à balayage (MEB-EDX) (morphologie et composition), spectroscopie infrarouge (FTIR), chromatographie d'exclusion stérique (SEC) et calorimétrie différentielle à balayage (DSC). Les performances biologiques seront également étudiées in vitro : viabilité cellulaire, morphologie et adhésion avec des cellules osseuses (ostéoblastes).

Ce projet permettra d'identifier les paramètres clés pour développer des implants biodégradables adaptés à la reconstruction post-ostéosarcome.

Le(a) candidat(e) recruté(e) devra avoir une expertise en chimie des biomatériaux et en fonctionnalisation de surface.

Références :

- [1] P. Anract, D. Biau, A. Babinet, V. Dumaine, B. Tomeno, La Lettre du Rhumatologue, 2006, 325, 31-38.
- [2] A. Luetke, P. A. Meyers, I. Lewis, H. Juergens, Cancer Treat. Rev. 2014, 40, 523-532.
- [3] Y. Yang, L. Han, Z. He, X. Li, S. Yang, J. Yang, Y. Zhang, D. Li, Y. Yang, Z. Yang, J. Bone Oncol. 2018, 10, 36-40.
- [4] S. Cometa, M. A. Bonifacio, E. Tranquillo, A. Gloria, M. Domingos, E. De Giglio, Polymers, 2021, 13, 150.
- [5] Prakasam M., Locs J., Salma-Ancane K., Loca D., Largeteau A., Berzina-Cimdina L., JFB, 2017, 8(4), 44.
- [6] Soundararajan A., Muralidhar J.R., Dhandapani R., Radhakrishnan J., Manigandan A., Kalyanasundaram S., Sethuraman S., Subramanian A., J. Mater. Sci. Mater. Med., 2018, 29, 145.
- [7] Gentile P., Chiono V., Carmagnola I., Hatton P., IJMS, 2014, 15(3), 3640-59.
- [8] Park S.H., Park D.S., Shin J.W., Kang Y.G., Kim H.K., Yoon T.R., Shin J.W., J. Mater. Sci.: Mater. Med. 2012, 23, 2671-2678.
- [9] Yang X., Wang Y., Zhou Y., Chen J., Wan Q., Polymers 2021, 13, 2754.
- [10] Amokrane G., Humblot V., Jubeli E., Yagoubi N., Ramtani S., Migonney V., Falentin-Daudré C., ACS Omega, 2019, 4, 17194-17208.
- [11] Pereira C., Bauman J.-S., Humbolt V., Falentin-Daudré C., React. Funct. Polym. 2022, 173, 105215.
- [12] Lam M., Vayron R., Delille R., Migonney V., Falentin-Daudré C., Mater. Today Commun. 2022, 31, 103318.
- [13] Wozniak A., Falentin-Daudré C., Colloids and Surfaces A Physicochemical and Engineering Aspects, 2024, 703(2), 135346.

- [14] Lam M., Falentin-Daudré C. *Biophysical Chemistry*, 2022, 285, 106804.
- [15] Amokrane G., Hocini A., Ameyama K., Dirras G., Migonney V., Falentin-Daudre C. *IRBM*, 2017, 38, 190-197.
- [16] Chouirfa H., Evans D. M., Bean P., Saleh-Mghir A., Crémieux A.-C., Castner D. G. C., Falentin-Daudré C., Migonney V. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2018, 10 (2), 1480-1491.
- [17] Pereira C., Semedo Da Moura C., Carrado A., Falentin-Daudré C. *Colloids and Surfaces A Physicochemical and Engineering Aspects*, 2022, 655 (5), 130295.
- [18] Roulhac De Rochebrune G., Baumann JS., Lecouvey M., Legigan T., Deschamp J., Falentin-Daudré C., *Reactive & Functional Polymers*, 2025, 206, 106103.