

# Développer un nouveau pansement cutané :

## idées, réalisations, espoirs, obstacles et leçons

Thibaud Coradin

*Laboratoire de Chimie de la Matière Condensée de Paris*

*CNRS - UMR 7574 – Sorbonne Université*

# Equipe Matériaux et Biologie

Laboratoire de Chimie de la Matière Condensée de Paris

## Permanents

3 chimistes des matériaux  
1 biologiste  
1 biophysicienne  
1 physicien  
1 IR biologie cellulaire  
1 T chimiste  
1 AjT biologiste

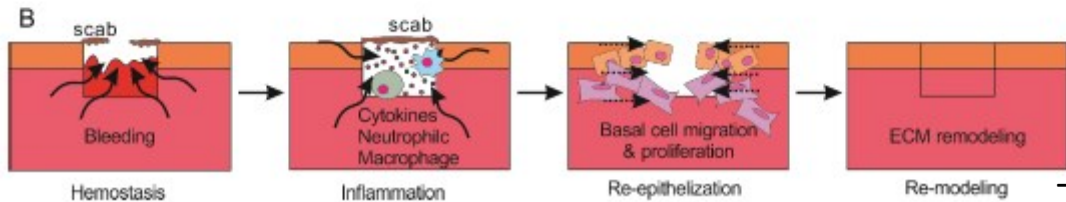
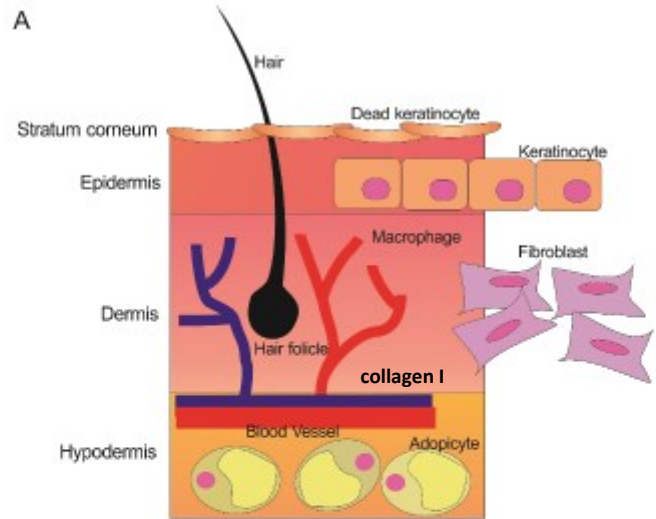


## Non-permanents

4 chimistes  
2 ingénieures biomédical  
1 biophysicien  
1 électronicienne  
1 biologiste  
1 dentiste

Biomatériaux pour le cœur, le disque intervertébral, la moelle épinière, la trachée, l'os

# Cicatrisation d'une plaie cutanée



**Coagulation**

**Inflammation**  
Nettoyage de la plaie  
par les macrophages

**Migration  
&  
Prolifération**  
= cicatrisation

**Maturation**  
Remodelage

## Rôle d'un pansement:

- Protéger la plaie des bactéries (infection)
- Garder la plaie humide et « tiède » (nécessaire à l'activité des cellules)
- Absorber les exsudats (molécules liées à la dégradation)

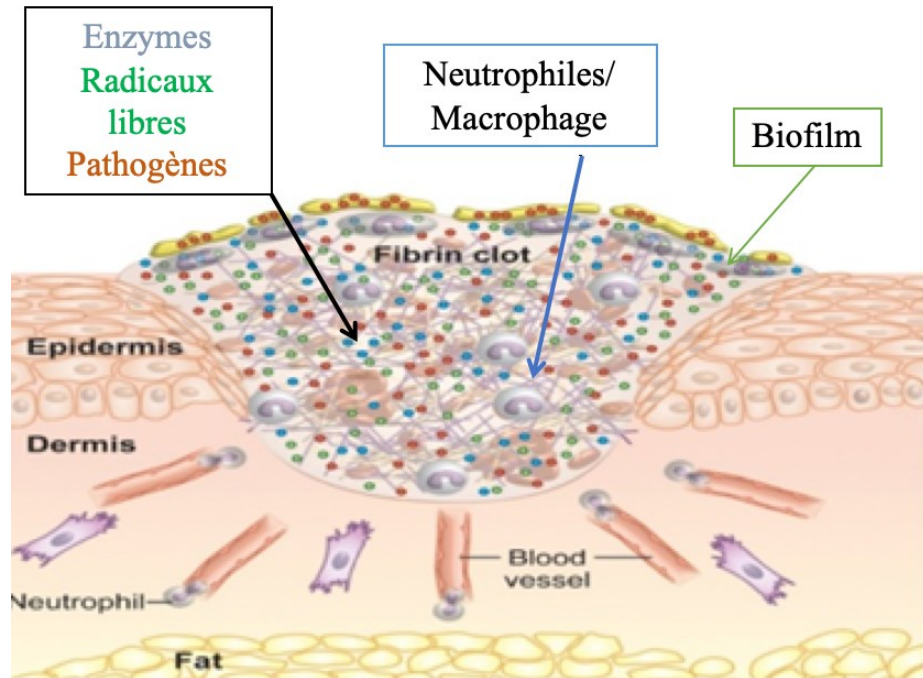
**= aider au passage de l'inflammation à la cicatrisation**

# Les plaies chroniques de la peau

- Absence de cicatrisation 6 semaines après la blessure
- Prevalence: 30 millions personnes mondialement (2013)



Ulcère cutané (patient diabétique)



Pas de passage de la phase inflammatoire à la phase de cicatrisation:  
Sur-infection, pathologies (diabète)

**Antibiotiques**

**Anti-inflammatoires**

Administration: cachets - pommades → *pansements*



# La naissance du projet (2011)

**Antagoniste** du récepteur des minéralocorticoïdes (MR)



N. Farman  
MD, PhD



**MR:**

présent dans les cellules de très nombreux tissus (cœur, rein, etc...)

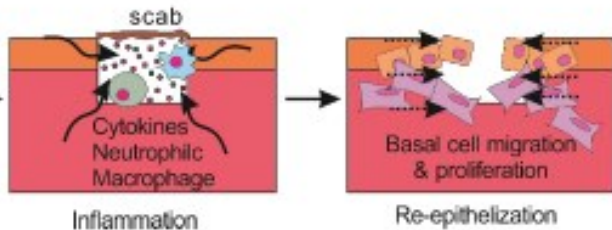
impliqué dans la régulation des flux d'ions minéraux et, en particulier, la pression sanguine

**activé** par une hormone (aldostérone) et **certaines glucocorticoïdes anti-inflammatoires** (cortisone)

**Antagoniste :**

bloque le récepteur et empêche l'activation

utilisé comme traitement de l'hypertension depuis très longtemps



L'activation du MR des kératinocytes par certains anti-inflammatoires ralentit la ré-épithélialisation -> plaies chroniques  
L'antagoniste, en bloquant cette action, favorise cette ré-épithélialisation -> cicatrisation

Farman N., Behar-Cohen F., Jaisser F. PCT/EP2011/060039.

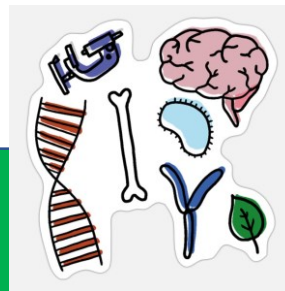
Peut-on délivrer l'antagoniste à partir d'un pansement ?

# Le cahier des charges

**Matériau délivrant l'antagoniste choisi sur une durée d'1 mois au niveau d'une plaie cutanée**



Stabilité chimique  
Stabilité mécanique  
Incorporation d'une grande  
dose d'antagoniste  
Libération lente et contrôlée  
de l'antagoniste



Préservation de l'activité  
thérapeutique de l'antagoniste  
Non-cytotoxique  
Biocompatible



Composants acceptés par les  
organismes de régulation  
Procédé brevetable et facile à  
transférer au niveau industriel

# Choix des matériaux

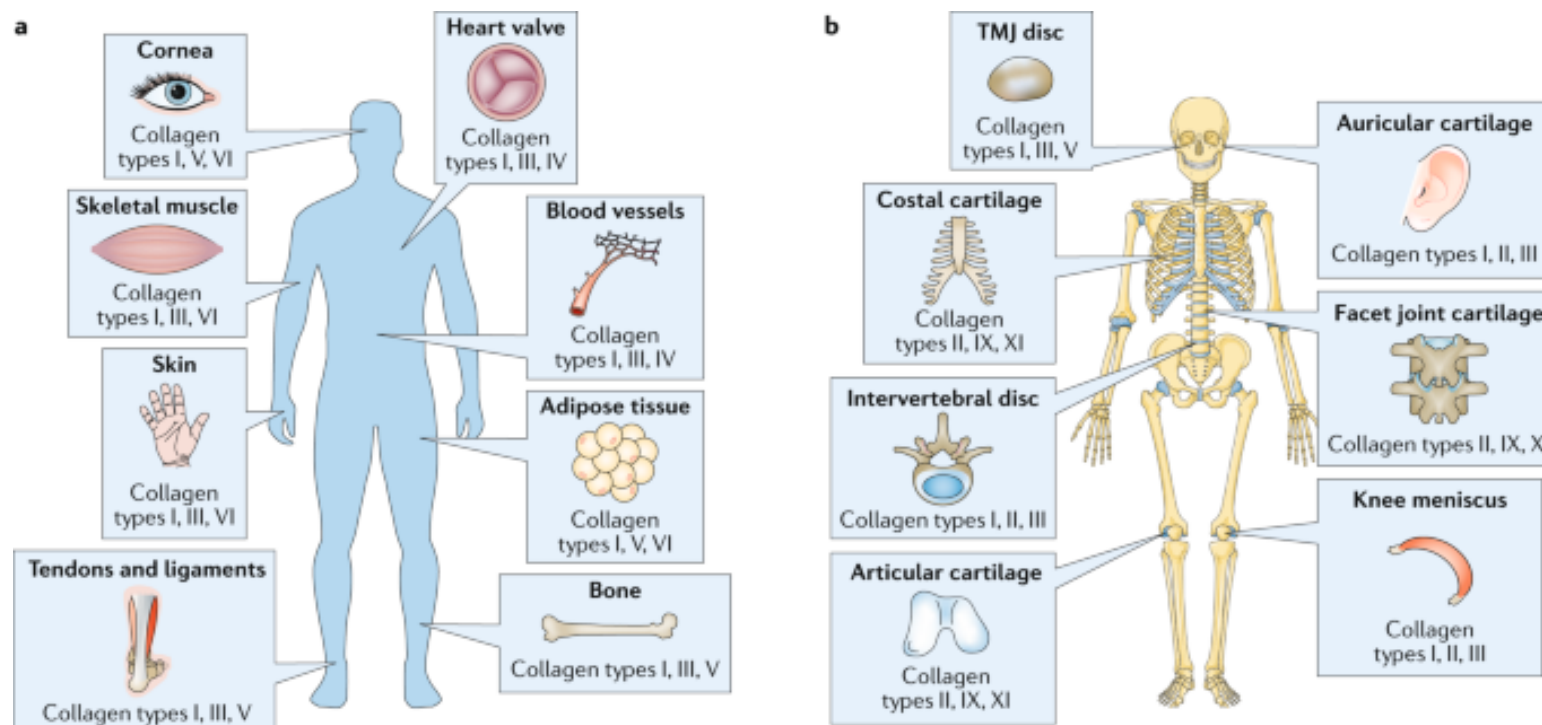
tissu mou



polymères

Types	Natural Polymers	Synthetic Polymers
Examples	Collagen, gelatin Hyaluronic acid, Alginate	Poly(D,L-lactide-co-glycolide) PLGA Poly(D,L-lactide) (PLA) Polycaprolactone(PCL)
Advantages	<ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> Biocompatibility</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Innate with cells and tissues</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> FDA* approved</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> Controlled degradation profile</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Sustained drug release</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Mechanical properties</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> FDA* approved</li> </ul>
Disadvantages	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Uncontrollable degradation</li> <li><input type="checkbox"/> Insufficient mechanical properties</li> <li><input type="checkbox"/> Poor control over drug release</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Low cell adhesion</li> <li><input type="checkbox"/> Rigidity</li> </ul>

# Le collagène I



- Type I Bone, skin, dentin, cornea, blood vessels, fibrocartilage and tendon
- Type II Cartilaginous tissues
- Type III Skin, ligaments, blood vessels and internal organs
- Type IV Basement membrane in various tissues
- Type V Blood vessel wall, synovium, corneal stroma, tendon, lung, bone, cartilage and skeletal muscle

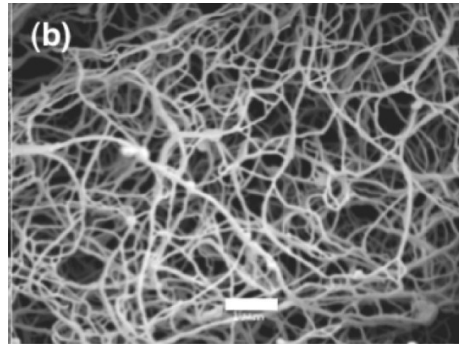


# Les hydrogels de collagène

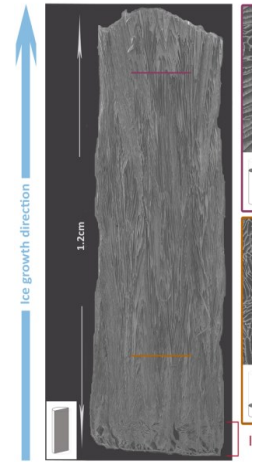
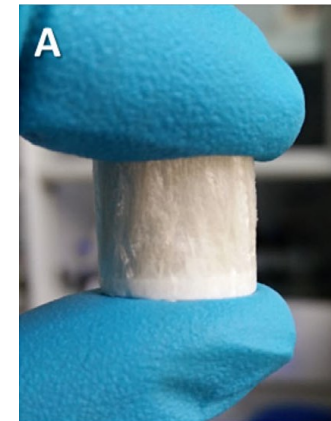
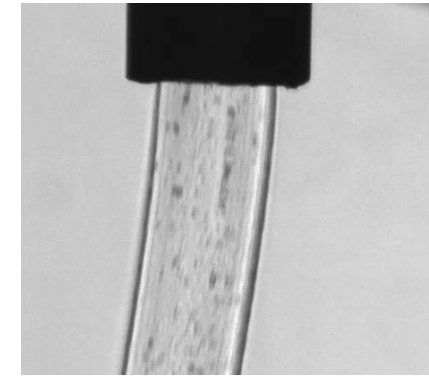


Soluble en milieu acide

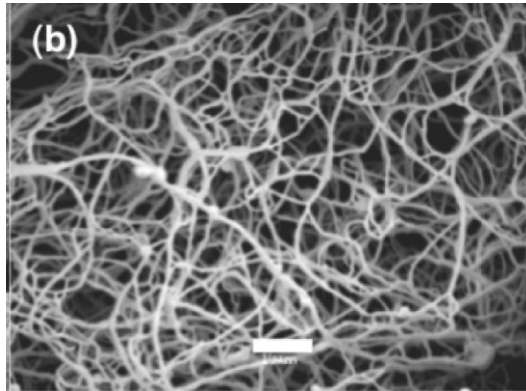
Neutralisation



nerf  
tendon  
cornée



# Hydrogels nanocomposites



## Mauvais support de médicaments

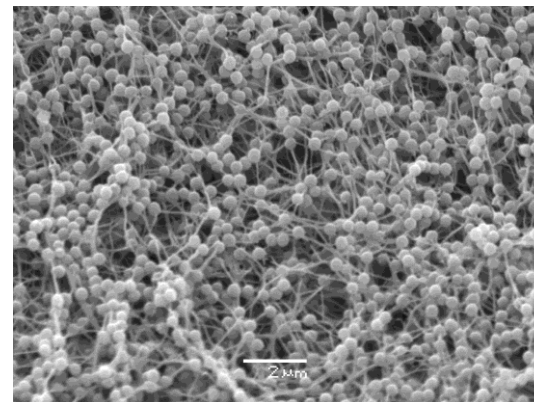
Hydrophile (bcp de principes actifs sont lipophiles)

Macroporeux (Perte rapide par diffusion)



## Nanocomposites

Particules  
contenant le  
principe actif



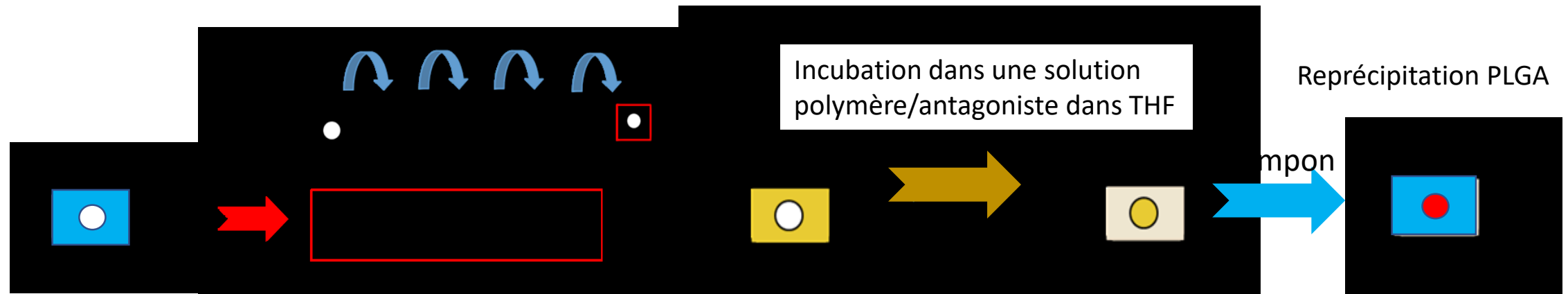
Hydrogel de collagène +  
Particules de polymère  
synthétique contenant  
l'antagoniste lipophile

# Les premiers pas (2012-2013)

## Procédé de préparation

Comment associer un polymère naturel hydrophile soluble dans l'eau, sensible aux conditions (pH, température, solvants) et un polymère synthétique hydrophobe soluble dans les solvants organiques ?

Après 2 ans de tentatives....procédé en deux étapes



# Les premiers pas (2012-2013)

## Dose/relargage

Sélection de 2 polymères (PLGA HMW et LMW)

Dose piégée: X 3 / collagène seul

Durée de relargage: > 1 mois (< 7 j pour collagène seul)

S. Aractingi  
Dermatologue



Day 0

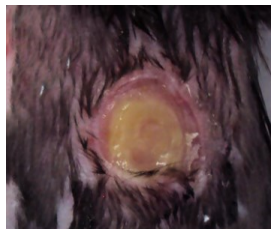
Clo + PBS



Clo + Spiro

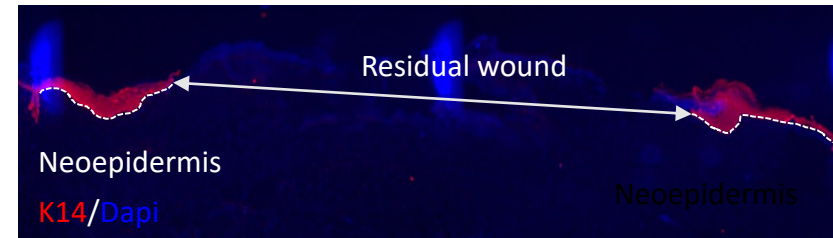


Day 9

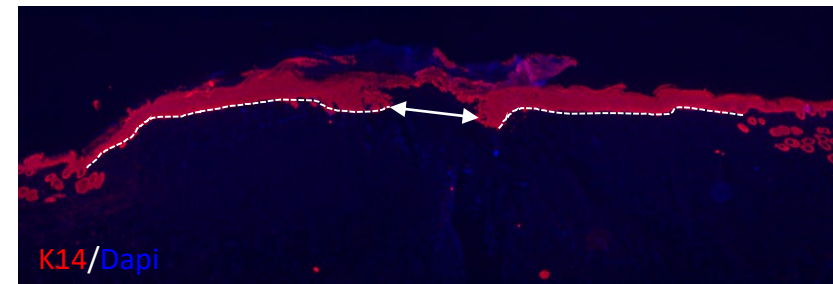


## In vivo

Clo+PBS



Clo+Spiro



# Recherche et valorisation (2014)

## Valorisation



- Brevetabilité
- Maturation (aide à financer les recherches ssi partenaires industriels intéressés)

## Recherche



Chimie



Prop. mécaniques



Biologie



Dermatologie



T. Baumberger

Technologies pour la santé

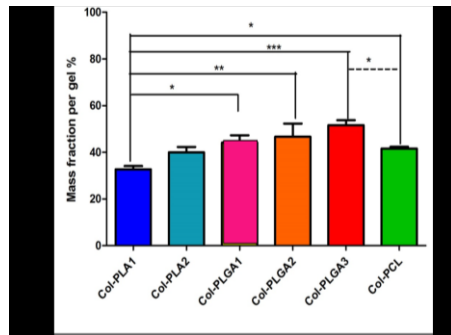


# Recherche-1

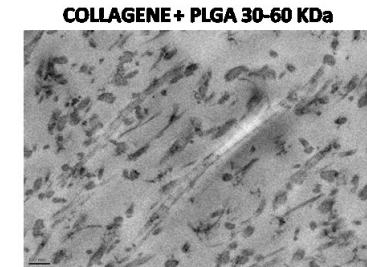
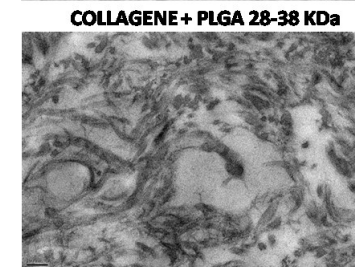
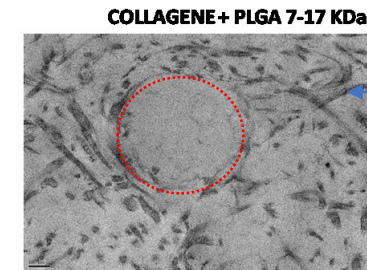
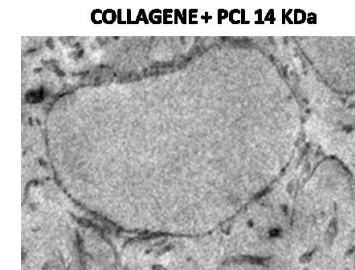
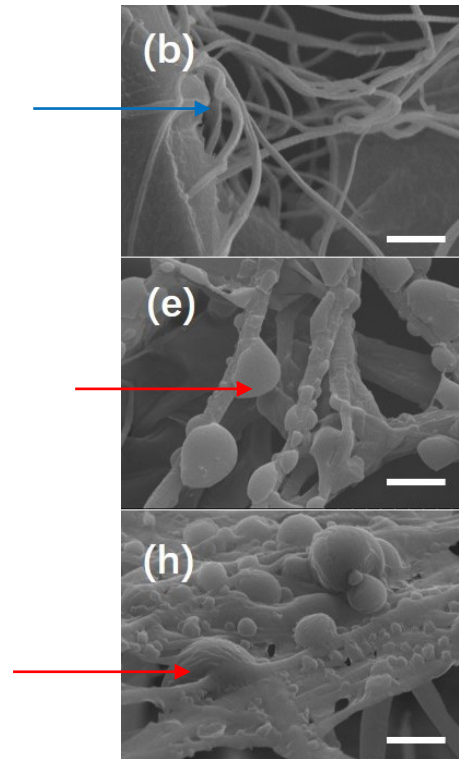
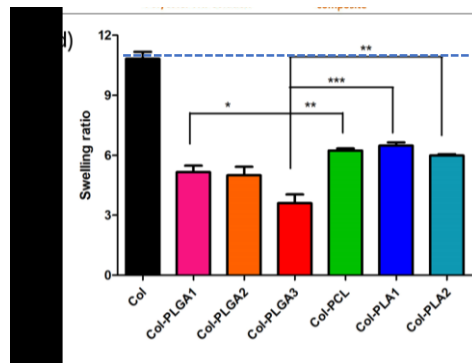
Janvier 2015

Sélection de 6 polymères différents

Fraction de polymère

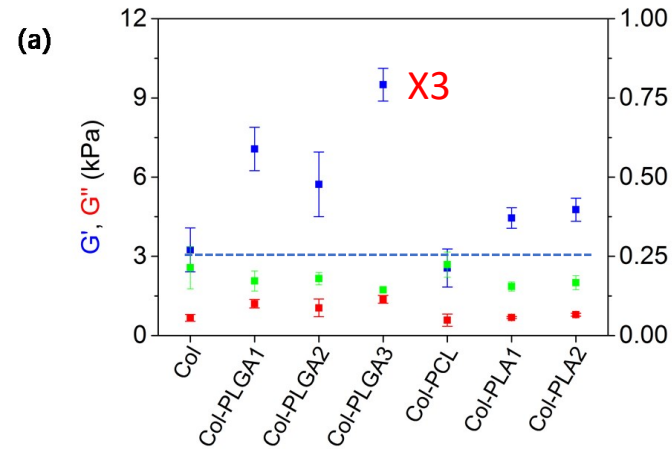


Taux de gonflement

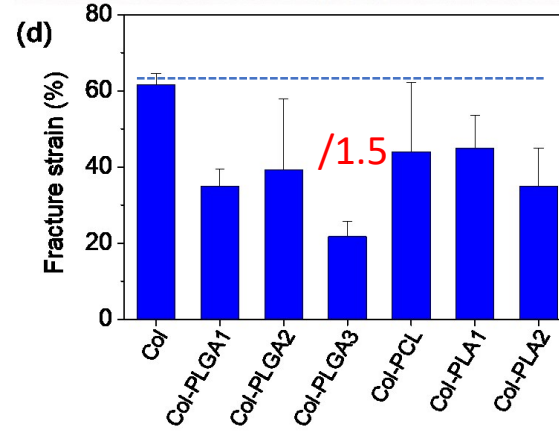
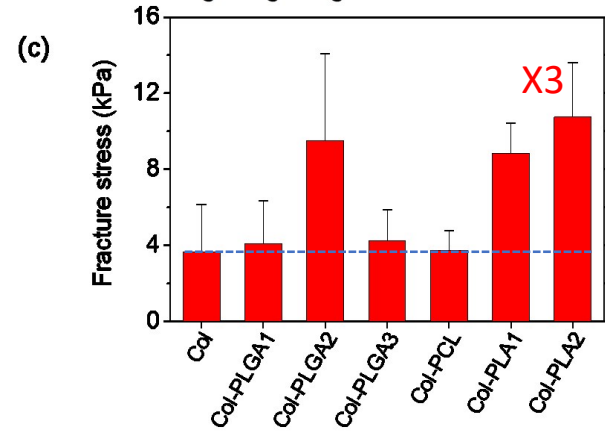
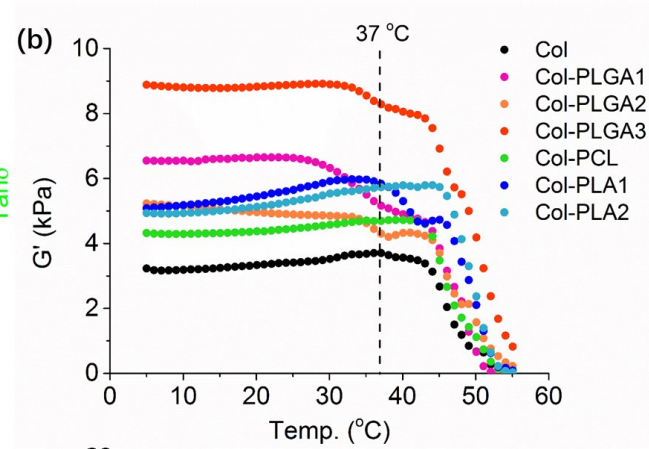


# Recherche-2

Mesures rhéologiques



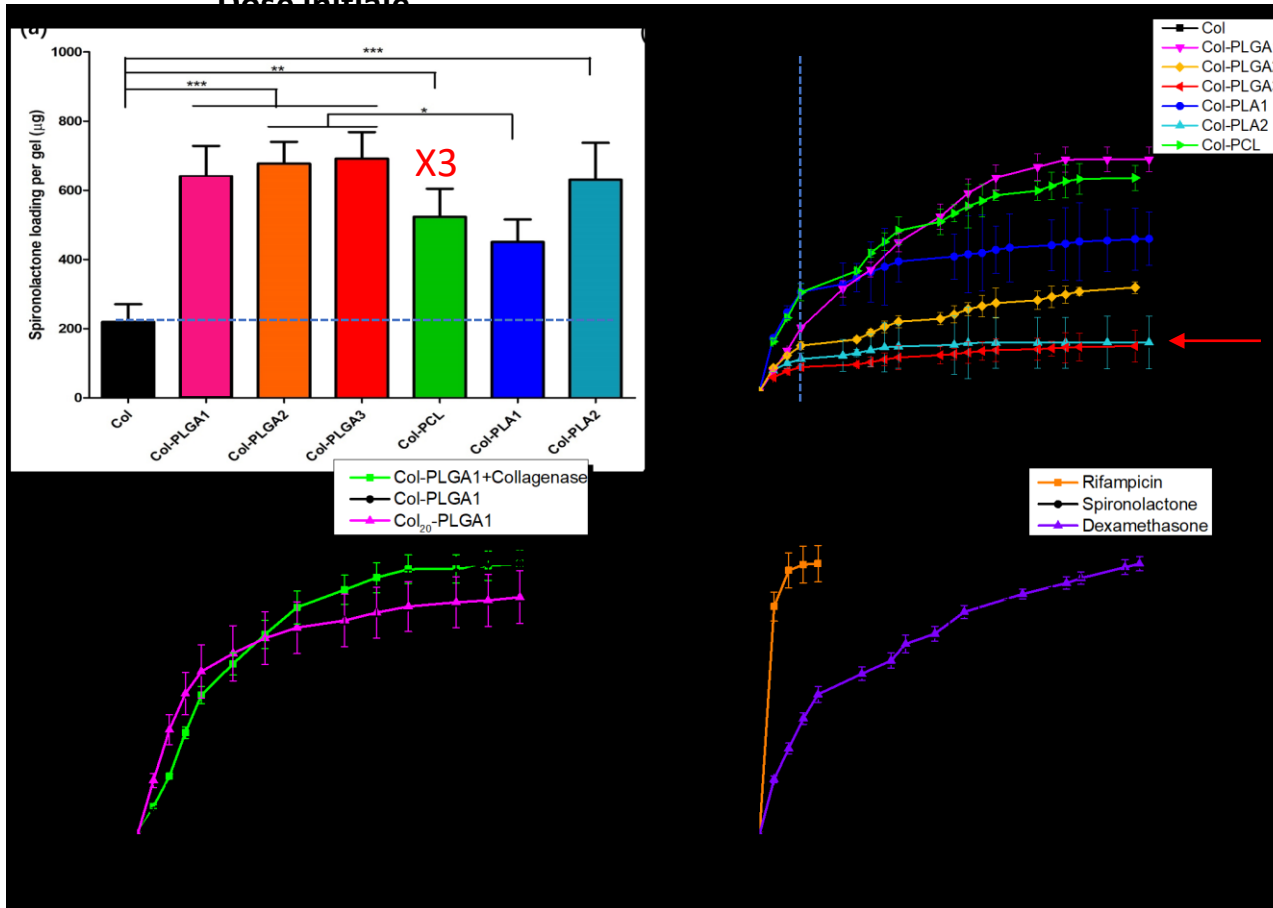
DMA



Essais en traction (en milieu aqueux, à la température de la peau)

# Recherche-3

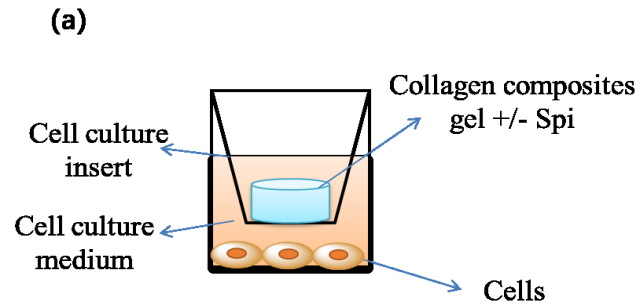
Desc initiale



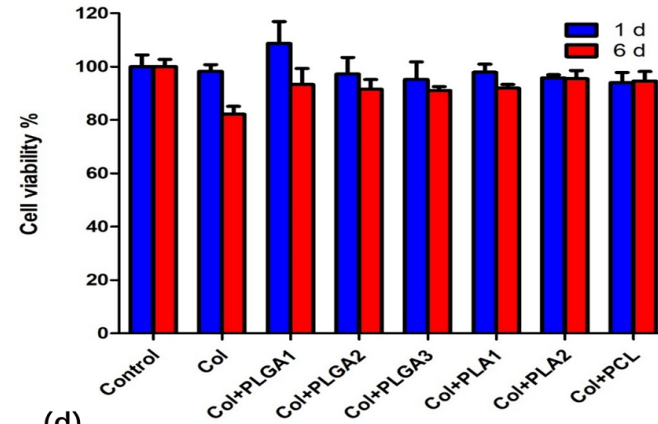
← 20 % en 1 mois



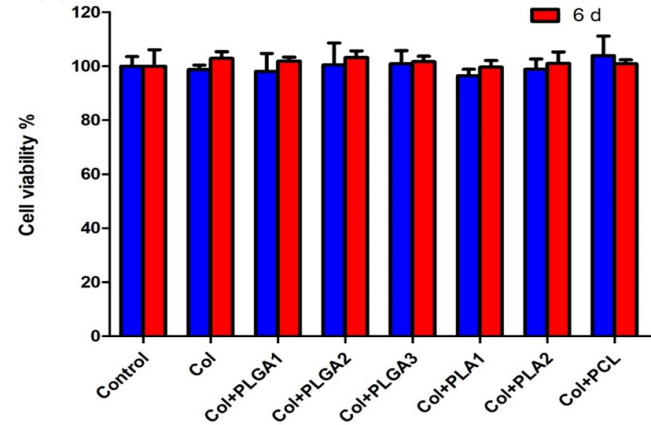
# Recherche-4



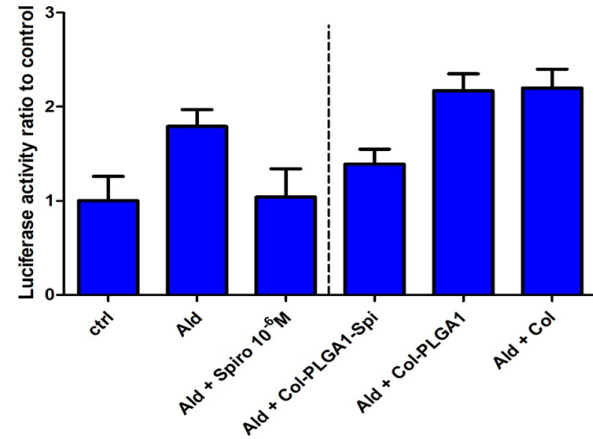
(b) Cytotoxicité vs kératinocytes



(c) Cytotoxicité vs fibroblastes



(d) Tests de blocage du MR



Tests de blocage du MR

# Recherche-5

*Tests sur les rats*



Clo 10 days



Biopsy+ picture



Collagen gel



Mepitel



Dressing



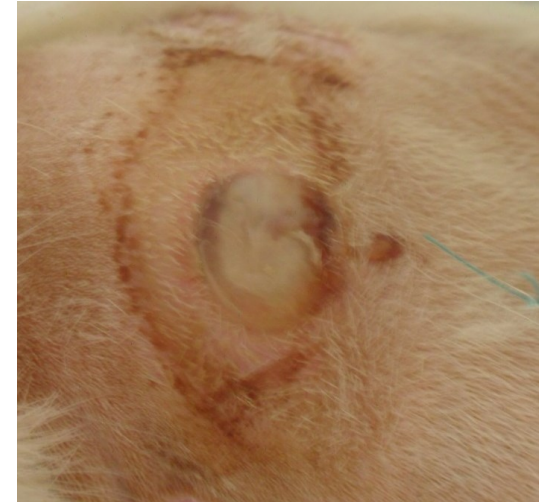
# Recherche-6



Gels séchés qui collent à la plaie  
Nécrose de la peau



Ajout d'un gel hydrophile  
(PVA)



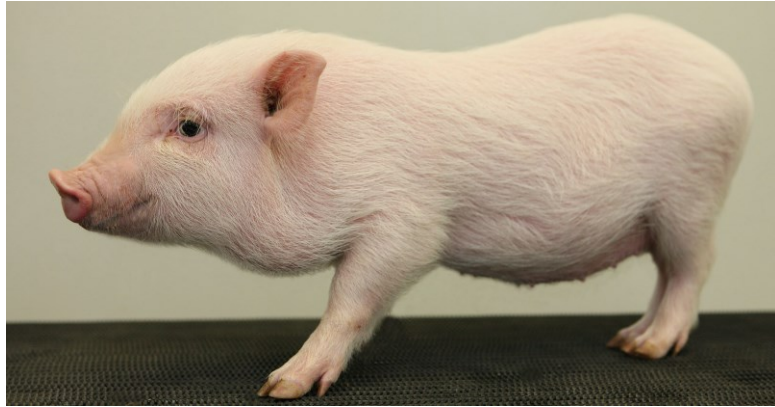
Pas de nécrose mais gels toujours  
Secs  
+  
Beaucoup de gels décollés  
(réaction des rats)



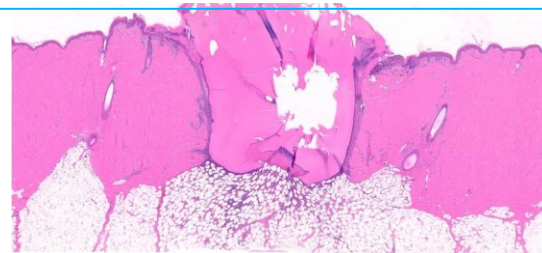
# Recherche-7

## Cochon nain:

- modèle très utilisé en dermatologie
  - permet de tester plusieurs échantillons sur 1 animal
- MAIS
- pas de laboratoire académique
  - entreprises peu familière des gels
  - Très cher (> 5000 euros /animal)



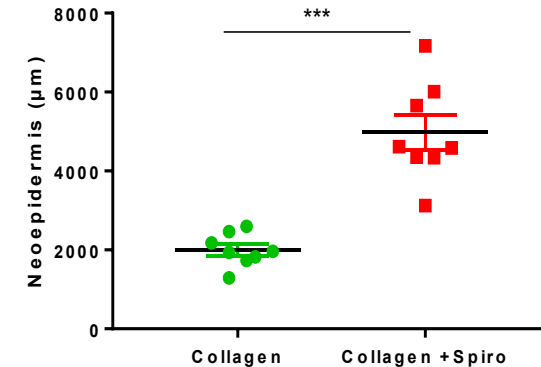
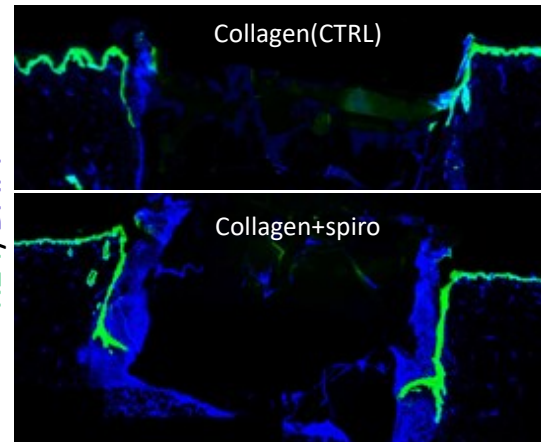
CTI collagen gels



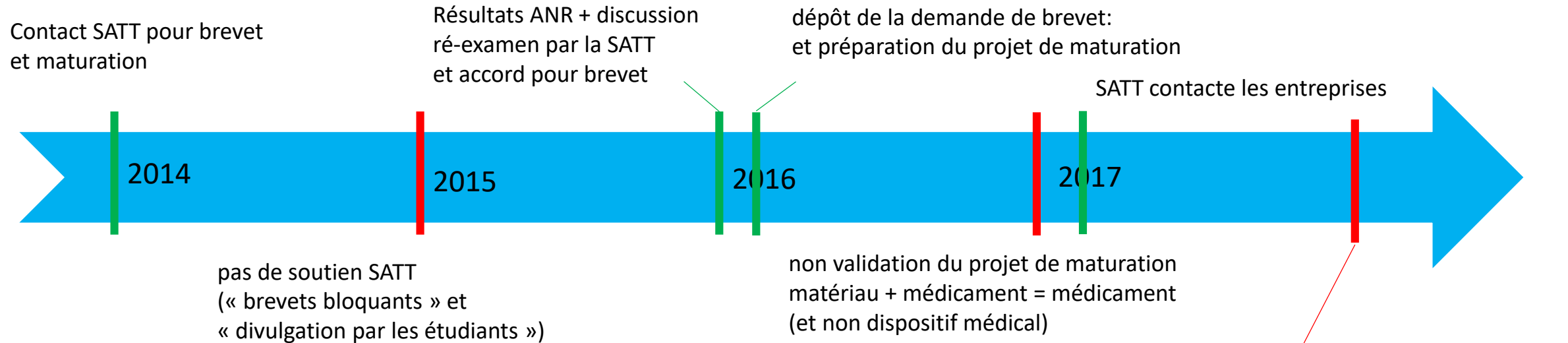
Spiro collagen gels



K14/DAPI



# Valorisation-1



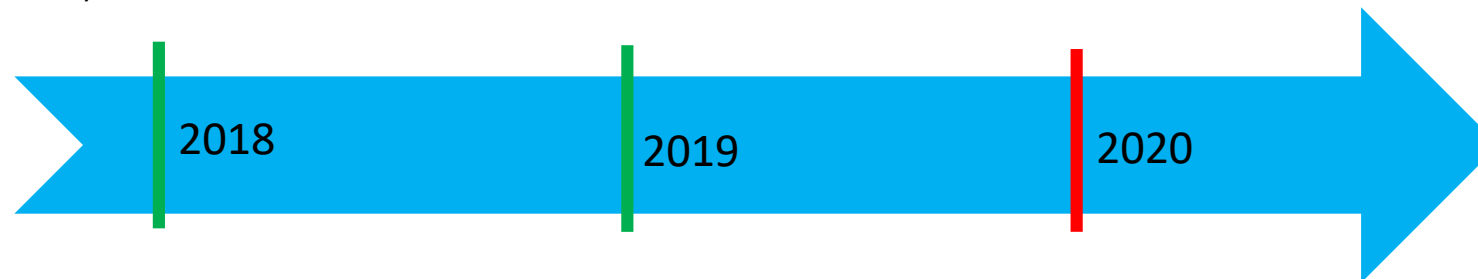
## -Retour négatif:

- Technologie trop amont et surement médicament (pas du DM)
- pas d'intérêt pour les pansements
- pas dans le développement de biomatériaux,
- développe de la gélatine et non collagène
- pas d'intérêt car uniquement dans le traitement des plaies aiguës.
- Ne veulent pas co-maturer car technologie est trop amont.
- pas assez de résultat
- Pas d'intérêt

# Valorisation-2

Brevet accepté  
SATT propose un autre domaine d'application  
(sans médicament)

SATT contacte des cliniciens pour  
évaluer l'intérêt du produit



**produit trop cher/l'existant**  
**mauvaise expérience passée**  
....abandon du brevet

# Bilan

**2011-2020: 10 ans de travail**

1 brevet...abandonné

1 publication (2021)

Formation de 2 post-docs (Chine, Vietnam) devenus MdC

Un passage HDR

Des découvertes scientifiques et une réussite technique

Un apprentissage partagé en recherche fondamentale et appliquée

Une aventure humaine multidisciplinaire et internationale

# Leçons

## Biomatériaux

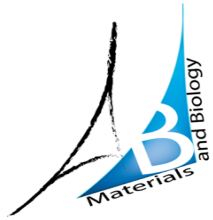
Des matériaux avec un cdc comme les autres mais..

- **Intrinsèquement pluridisciplinaire:** envie d'aller au-delà de son champ de compétences/ zone de confort
- **Contraintes budgétaires en santé:** Il existe souvent des solutions low-cost avec des taux de réussite acceptables
- **Habitudes des chirurgiens/Acceptabilité** par les patients/aspects **éthiques**
  
- **Contraintes de régulation/sécurité :** limite à l'innovation « chimique »
- **Prédictibilité limitée:** pas de « modélisation » (physique et biologique) du comportement in vivo

**Recherche scientifique ?**



# Les acteurs du projet



**C. Hélyary (IR)** X. Wang (post-doc)

A. Ribas, C. Almeida, C. Marcelin  
J. Bachelet (M1 & M2)

G. Mosser (CR), B. Haye (T)



T. Baumberger (Pr)  
O. Ronsin (MC)



N. Farman (Pr)  
F. Jaisser (Pr)  
B. Gravez (PhD)



S. Aractingi (Pr)  
V.T. Nguyen (PhD)



L. David

