

Polymères pour la Santé

Animateurs

S. Lecommandoux (LCPO), J. Nicolas (Inst. Galien), C. Tribet (ENS, P.A.S.T.E.U.R.)



DDS, vaccins, biocides

Biomatériaux

Ingénierie tissulaire, cultures cellulaires

Sondes et imagerie

Chimie et physico-chimie macromoléculaires « dans » le vivant

Question centrale:

interfaçage entre macromolécules et systèmes vivants

Méthodologie:

Consultations (SWOT, concurrence),
Rapports de conjoncture (16,11) et documents issus de Pôles de compétitivité
(Medicen, Lyon BioPole)
Liste des laboratoires restreinte aux projets incluant tests in vitro/vivo +
développement chimie/physico-chimie des polymères

Intrication des activités matériaux y compris non polymères (céramiques,
composites, etc) et du biomédical: difficile estimation des forces
Divers instituts et sections CNRS 11, 16, 8, 13 + INSERM, CEA

Un paysage certainement incomplet
Appel au public de la table ronde!

1. Définition du périmètre (*et avertissement, cf supra*)
2. Forces Nationales
3. Thématiques Installées et leurs représentants à l'international
 - Biocides, CPP
 - Interfaces
 - Hydrogels et biomatériaux
 - DDS, vecteurs
4. SWOT



Polymères à l'interface avec le vivant: objectifs et définition du périmètre



La macromolécule et les matériaux sont:

1. Un support fonctionnel ad hoc
 - Ingénierie, formulation
 - Architectures fonctionnelles
 - **Prévalence des contraintes, de la mise en œuvre** (toxicité, stérilisation, biocompatibilité, biodégradabilité, etc)
2. Un objet d'étude
 - Etude de biopolymères
 - Systèmes biomimétiques
 - Chimie par/dans le vivant
 - **Importance de la question biologique** avant les contraintes de toxicité, etc

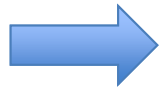
2 points de vue, une démarche:
gérer et comprendre les interactions cellules/macromolécules.

Polymères à l'interface avec le vivant: diversité



Thème fédérant autour de la question du dialogue entre systèmes vivants et macromolécules, mais:

- multiplicité de contextes expérimentaux (de l'objet in vitro à la fonction in vivo)
- diversité des champs (depuis la conception d'outils pour questionner le vivant, jusqu'à l'application santé: ingénierie tissulaire, médecine régénérative, libération contrôlée, anti-bactériens, biomatériaux)

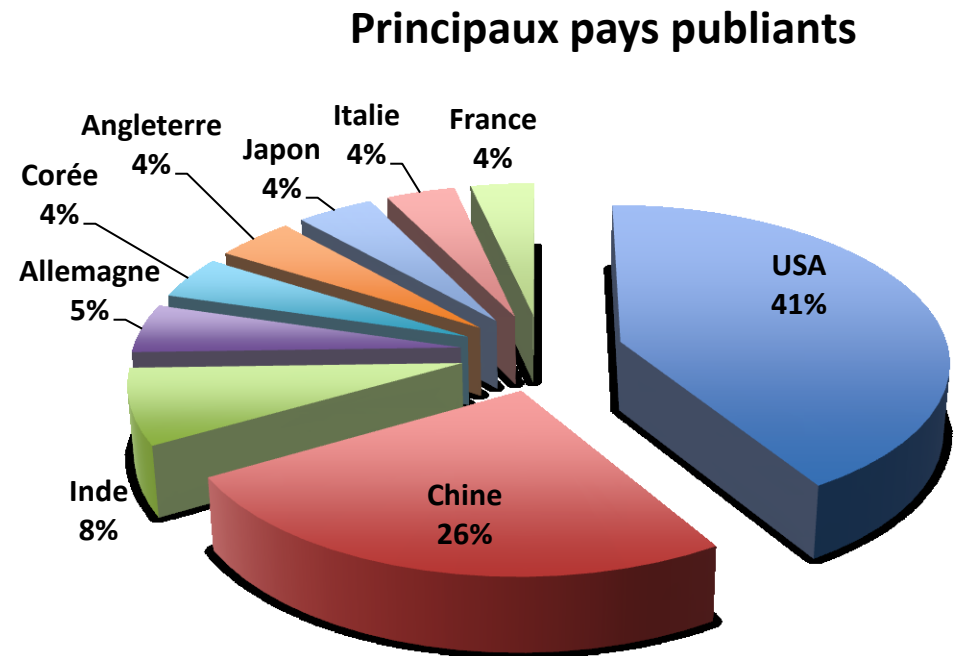


transversalité, projets/travaux intégrants (biologie, physique, chimie, pharmacologie, médecine)

Des équipes «polymères» souvent insérées au sein de groupes/instituts pluridisciplinaires ou engagées dans un réseau de collaborations durables

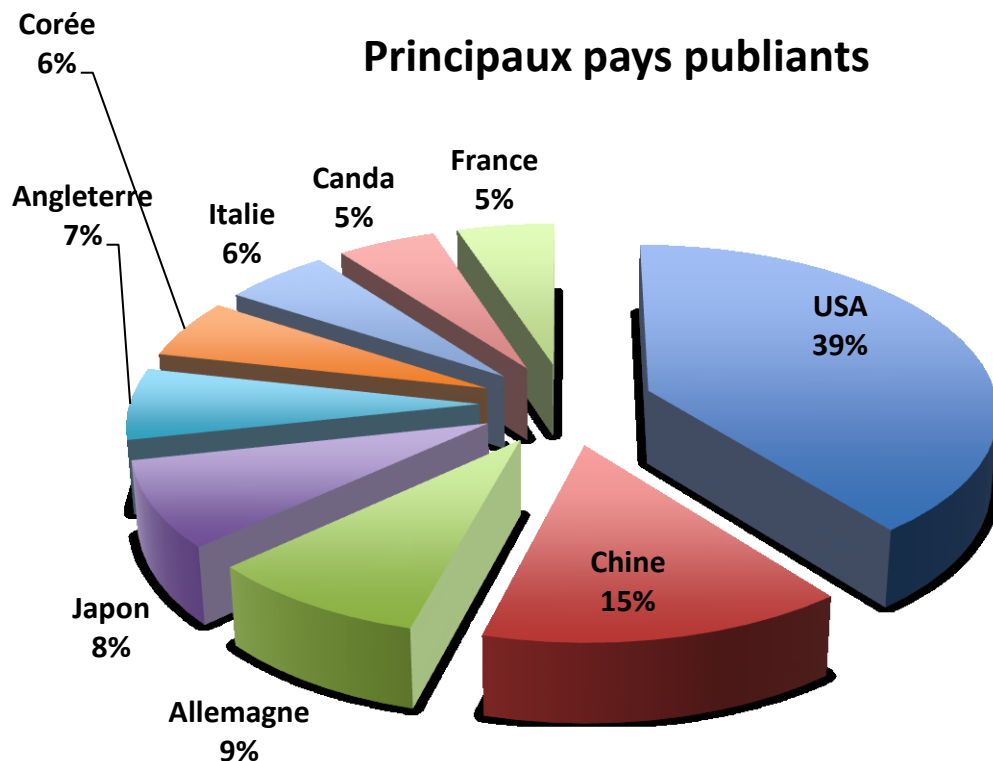
Analyse WoS « drug delivery + polymer »

Pays	%
USA	20.2
Chine	12.5
Inde	3.8
Allemagne	2.5
Corée	2.1
Angleterre	2.2
Japon	2.1
Italie	1.9
France	1.7
reste	50.9



Analyse WOS « Biomaterial + polymer »

Pays	%
USA	14.7
Chine	5.5
Allemagne	3.4
Japon	3.1
Angleterre	2.6
Corée	2.1
Italie	2.1
Canada	1.9
France	1.9
reste	62.7



Les forces nationales

DDS & vecteurs

Biomateriaux

Surfaces, implants



IdF (>14):

Institut Galien 8612, UTCBS 8258 ICPME 7182
LPS 8502, Jean Perrin 8237 (biophys),
INSERM 1148, LCMCP 7574, CSPBAT 7244, ERRMECE
ceryg, (MMC 7167+ Mines UMR 7633, PASTEUR 8640, LBM
7203, PCC 168, LCP 7610, CMCP 7574...)

Rouen: PBS 6270

Lille: UMET 8207

Nancy:
LCPM

Strasbourg:
ICS 22, INSERM 1121,
ICPEES 7515, LCAMB
7199

Rennes: ISCR 6226

Angers
Inserm 1066

Le Mans
IMMM 6283

Mulhouse: ISSM
7361

Bordeaux:
LCPO 5629, IECB
BioTis Inserm U1026

Grenoble:
LMGP 5628, CERMAV 5301, LiPhy
5588, LETI, Spram 5819
(biocapteurs)
Lyon IMP UMR 5223
(biomat+sondes)

Toulouse: IMRCP 5623
ICG 5253, LCC 8241

Montpellier:
IBMM 5247, L2C
5221 (biophys)

Marseilles:
ICR 7273, CMP EMSE
Bioelectronique

Les forces nationales

1. Centres/instituts organisés par la perspective de développements biomédicaux

Laboratoire	Equipe(s)	Thématiques phares	personnel
LRVT, INSERM UMR-S 1148, Paris	D. Letourneur	Médecine régénérative, Ingénierie tissus	~ 50
LIOAD UMR-S 791, Nantes	P. Weiss	Biomateriaux, osteo articulaire	
IBMM UMR 5247, Montpellier	J. Coudane, A. Polidori	Biomat., vaccin	>20
INSTITUT GALIEN UMR 8612, Châtenay	E. Fattal, P. Couvreur, G. Ponchel, S. Lesieur, F. Agnely	DDS	~ 110
MINT, INSERM 1066, Angers	J.-P. Benoît	DDS	~60
UTCBS UMR 8258 & U1022, Paris	D. Scherman, N. Mignet, F. Bedioui	Vecteurs, imagerie	~ 50
Biomat. & Bioing. INSERM U1121 , ICS UPR 22	P. Schaaf, F. Boulmedais	Biomatériaux, interfaces	~ 50
SPrAM / CREAB UMR 5819	Th. Livache, A. Buhot	Biocapteurs	
CMP EMSE (Ecole des Mines)	G. Malliaras	Bioelectronique	?

Les forces nationales

2a. équipes spécialisées de taille plus modeste

Petites équipes, visibles à l'international: une représentation dominante des biomatériaux

Laboratoire	Equipe(s)	Thématique(s) phare(s)
IMP UMR 5223 Lyon	L. David	Biomatériaux, chitosan
CERMAV UPR 5301 Grenoble	R. Auzely	Biomateriaux, polysaccharide, adhésion
LMGP UMR 5628 Grenoble	C. Picart	Ingénier. Tissulaire, LbL
IMMM UMR 6283 Le Mans	JF Tassin, L. Fontaine, F Poncet-Epalliard	Biomateriaux hydrogels, DDS, plasma
CSPBAT UMR 7244 , Villetaneuse	V. Migonney	Biomatériaux, polyanions et adhésion, nanoparticules
ICR UMR 7273 Marseille	D. Gigmes	Biomateriaux, synthese macromoléculaire
IS2M UMR 7361 Mulhouse	K. Anselme	Biomateriaux, céramiques
ICPEES UMR 7515 Strasbourg	G. Schlatter	Biomateriaux, scaffolds biopolymères
UMT UMR 8207 Lille	B. Martel	Biomateriaux, polymères fonctionnels DDS
ERRMEcE, Cergy	E. Pauthe	Films bioactifs, LbL

Les forces nationales

2b. équipes spécialisées de taille plus modeste

Des petites équipes visibles à l'international: DDS ou dvlpt d'outils pour étudier le vivant

Laboratoire	Equipe(s)	Thématique(s) phare(s)
LCPM FRE 3564 Nancy	A Durand, JL Six	DDS
IMRCP UMR 5623, Toulouse	AF Mingotaud	Assemblages DDS, imagerie
LCPO UMR 5629 Bordeaux	S Lecommandoux, V. Heroguez	DDS, théranostique, biomat.
PBS UMR 6270 Rouen	D Lecerf, Th Jouenne	Capteurs, hydrogels, DDS
ICPME 7182 Thiais	C. Amiel, D. Grande, V. Langlois, J. Penelle	DDS, PHA, assemblages
LCAMB UMR7199 Strasbourg	B. Frisch	Vecteurs
LCC UPR 8241, Toulouse	AM Caminade, JP Majoral	DDS (dendrimères)
PC Curie UMR 168	M. Piel, JL Viovy, V. Semetey	Interfaces, microfluidique
Joliot Curie ENS Lyon	MT Charreyre	sondes
MMC UMR 7167 Paris	(coll. SIMM , Mines)	Colles tissulaires, prothèse (PVA)
LBM UMR 7203 Paris	S. Sagan	Sondes, CPeptides
LCP UMR 7610 Paris	Ph Guegan	CPPolymers
LPS UMR 8502 Orsay	F. Livolant, J. Doucet	Biopolymères, Biofilms
PASTEUR UMR 8640+ IPGG Paris	Y. Chen, C. Tribet	Interfaces, microfluidique

Les thématiques phares actuelles (international)



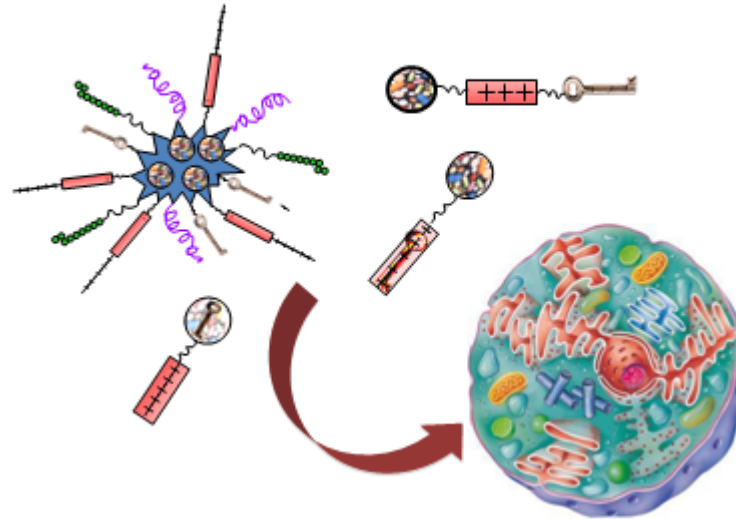
Thématiques bien installées :

1. Macromolécules et matériaux antibactériens
2. Contrôler la bioadhésion (antifouling, bioélectronique?)
3. Ingénierie tissulaire
4. DDS et sondes solubles

Les thématiques phares actuelles (international)

1. Contrôle de l'ancrage et translocation membranaire

Insertion membranaire de copolymères artificiels ou naturels (CPP, PhLIP)



Activité biocide **spécifique** (antibactériens)

Kenichi Kuroda (U. Michigan), G. Tew (Amherst), L. Kiessling (Wisconti-Madison)

Etudes biophysiques (état surfacique + marquage in situ (bio-orthogonal))

J. Groves & C. Bertozzi (Berkeley)

Systèmes **thérapeutiques/diagnostiques** **activables** par pH, redox, lumière, proteases

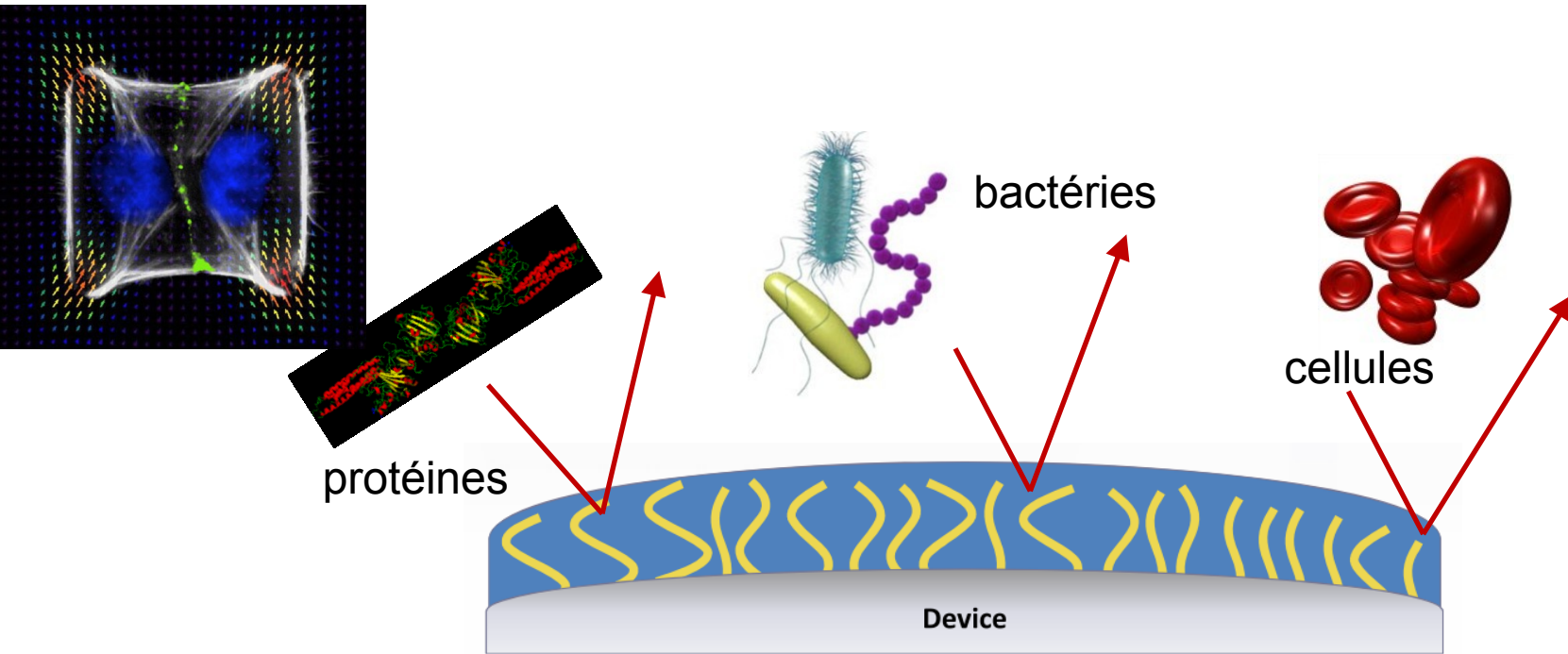
K. Akiyoshi (Kyoto), J.C. Leroux (ETH), V. Torchilin (Northeastern Boston)

Fluorescence-guided surgery

R. Tsien (UCSD)

Les thématiques phares actuelles (international)

2. Contrôle de l'interaction cellule-surface



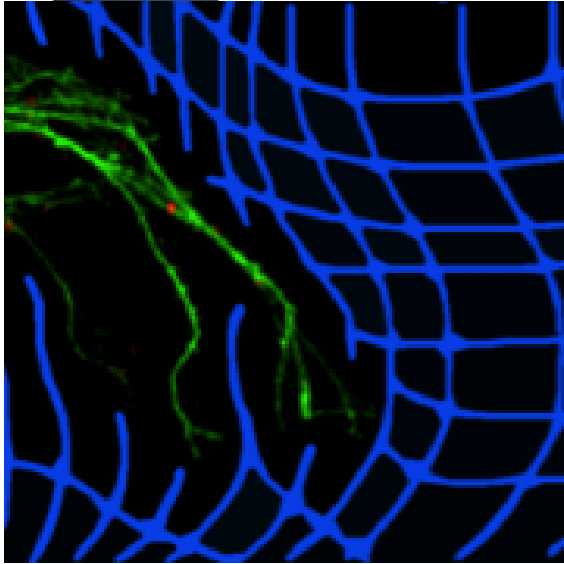
Contrôler les phénomènes d'adsorption protéique et d'adhésion cellulaire pour étudier les réponses cellulaires (polarisation, migration, différenciation...) ou pallier à des complications (infection, thrombose, fibroses...) à l'échelle des implants médicaux.

Thèmes phares actuels: 1. Surfaces micro ou nano-texturées
2. Pattern adressables (stimulables) ; détachement de films cellulaires

N.B.: anti-adhésion (K. Wooley, Univ. Texas; M. Textor ETH), bioelectronique (C. Ober Cornell, G. Courtine EPFL)

Les thématiques phares actuelles (international)

3. Biomatériaux et hydrogels contrôlant l'adhésion, la croissance/différenciation cellulaire



Hydrogels à base de macromolécules biologiques ou

Hydrogels de synthèse pour le déchiffrement des effets de dynamique de relaxation, diffusion, lyses

- gradients et patterns 3D (rigidité, composition)
- relaxation des réticulations
- diffusion facteurs peptidiques
- guidage par contrôle à distance (photo-patterning in situ)

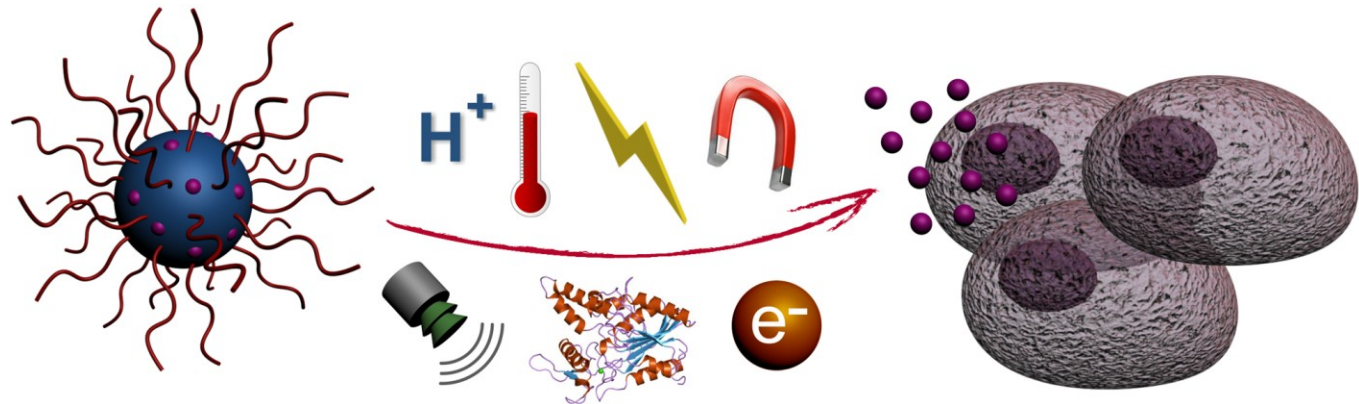
Une riche matrice de paramètres et de matériaux stimulables déjà largement explorée (Kristi Anseth, Robert Langer, Ali Khademhosseini, Molly Stevens, Buddy Ratner, Jeffrey Hubbell,...) applications : CJ Kirkpatrick, Mainz (Inst. Pathologie) Peter Fratzl Postdam Max Planck...

Des développements sur les architectures génétiquement encodées (D. Tirrell), ou par criblage combinatoire de matériaux de synthèse (M. Lutolf EPFL)

Revue (cellules souches), Adam Engler, Nature Materials 2014, DOI:10.1038/NMAT3937

Les thématiques phares actuelles (international)

4. Systèmes nanoparticulaires "stimuli-responsive" vis-à-vis de stimuli endogènes ou exogènes pour accroître l'efficacité thérapeutique



De nombreux stimuli sont explorés (pH, température, US, redox, champ magnétique, enzymes, etc.) : JC Leroux, V. Torchilin, DeSimone, Stevens, Lippard, etc.

Capsules composites polymère/nanoparticules (F. Caruso, B. De Geest, W. Parak, Y. Zhao)

Essais cliniques Phases I/II : Liposomes thermosensibles et NPs magnétiques

Les thématiques phares actuelles (international)

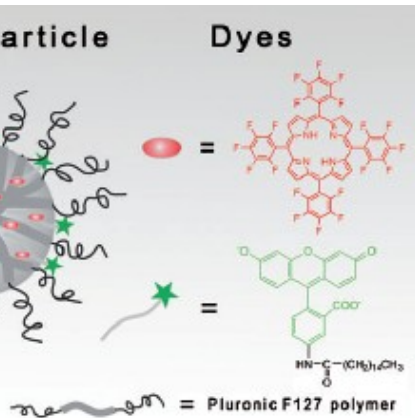
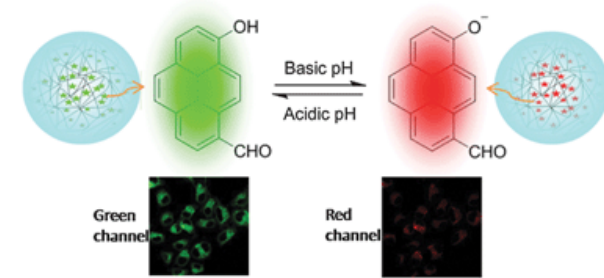
5. Capsules et sondes pour le marquage in cellulo, in vivo, ou le théranostic



Microgels, particules isolant les fluorogènes ou autres marqueurs des perturbations due au milieu.

Multimodalité (IRM/PET etc), amplification par coopérativité (collapse pH)

Otto Wolfbeis, JACS 2012 ; G Yang Chem Comm. 2014

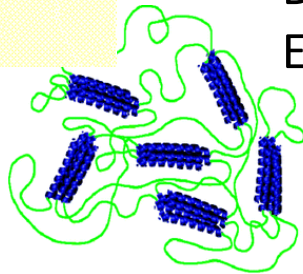
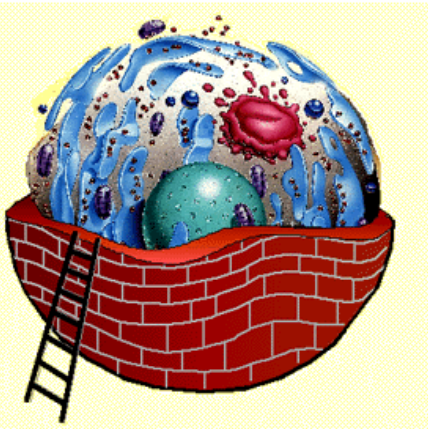


Mais compétition des protéines fluorescentes (GFP, YFP) + bioingénierie

Les thématiques phares actuelles

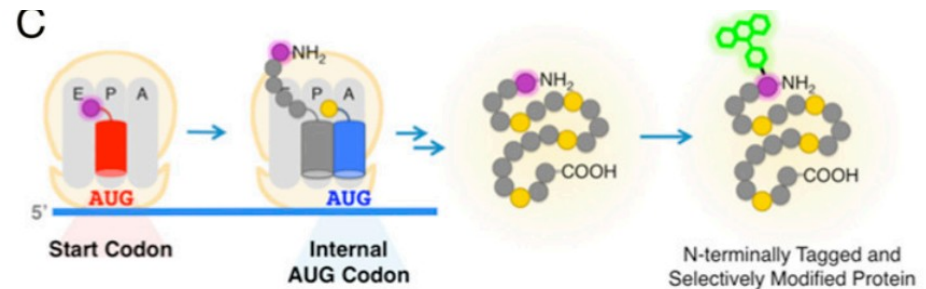
Domaines peu représentés en France

- chemical biology, synthetic biology à l'usage de la synthèse de biomatériaux et sondes (D. Tirrell Caltech, A. Chilkoty Duke Univ., B. Imperiali MIT, J. Groves Berkeley, K Johnson EPFL, etc...)

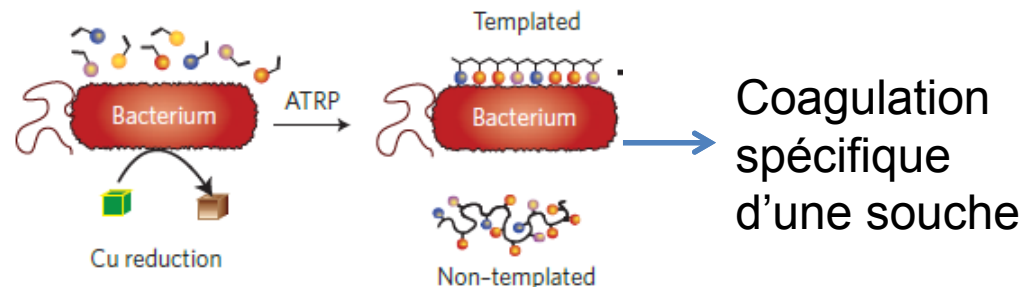


APQMLRE LQETNAA LQDVREL LRQQVKE ITFLKNT VMESDAS

(AGAGAGPEG)_n



- Détourner les biomachineries pour le contrôle spatiotemporel de polymérisation (C. Alexander Nottingham, R de Vries Wageningen, ...),



Faits marquants récents (France)

Critères: start-up/spin off associée, ou visibilité de publications

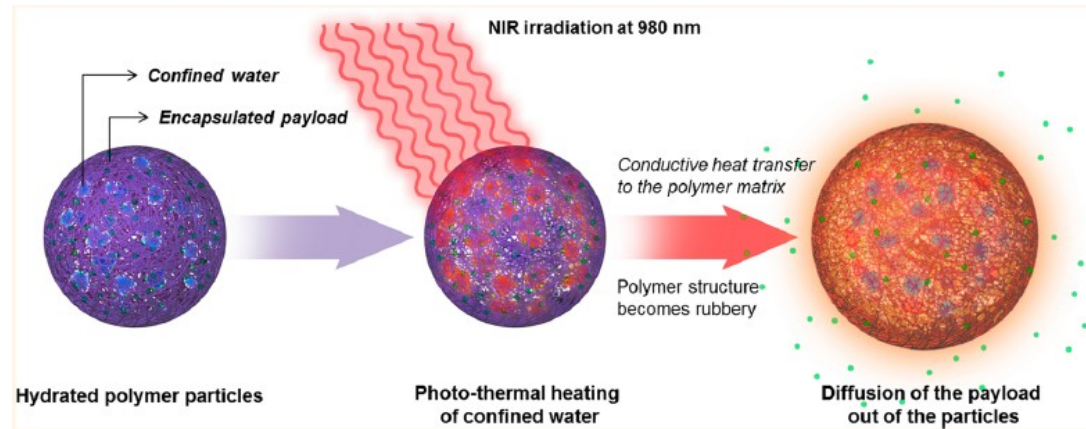


- Accessibilité surfacique mécaniquement contrôlée (ICS , P. Schaaf)
- Patterns / pinces permettant l'étude de dynamique de polarisation et migration et forces d'adhésion (Curie : M. Piel, IJM Paris 7 M. Coppey, B. Ladoux)
- Colle universelle à base de nanoparticules (Bichat/ESPCI, D. Letourneur/L. Leibler)
- Squalénisation: couplage squalène-principe actif -> nanoparticules (Institut Galien, P. Couvreur, startup MedSqual)
- Capsules de copolymères à bloc Hyaluronate, DriveIn® (LCPO, S. Lecommandoux, sous licence Adocia)
- Particules pour vaccination nasale (IMP, Th. Delair, création société Adjuvantis)
- Dispositif SPR pour la détection rapide de bactéries nocives , nez électronique (SPRAM CREAB Th. Livache, startups Prestodiag et Aryballe)
- Hydrogel de culture cellulaire pour le diagnostique (PBS, D. Le Cerf & MERCI, JP Vannier, startup Celenys)
- Agents de couplage pour la fonctionnalisation de polymères: bioconjugaison, hydrogels (IMMM, L. Fontaine, startup Az-link)

Faits marquants récents (Etranger)



Stimulation NIR faible puissance



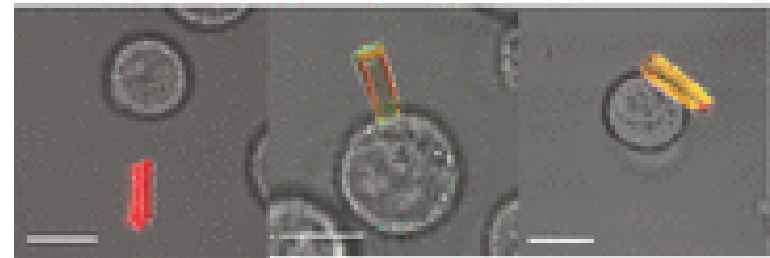
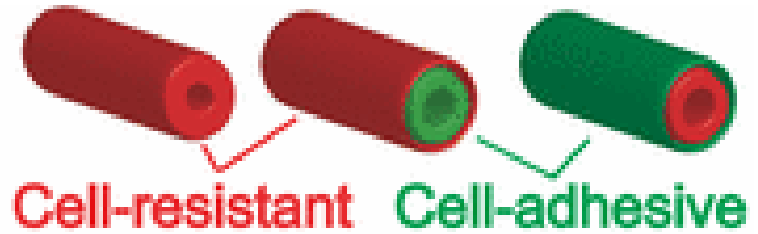
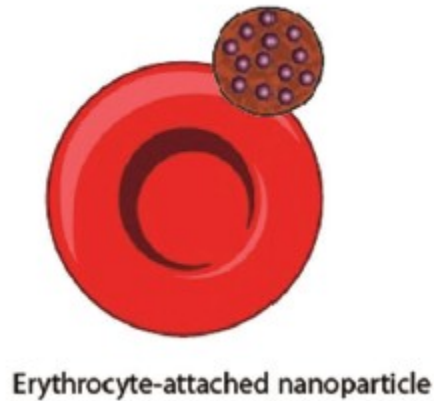
Propriétés spectrale de l'eau confinée dans une particule de polyester = absence de photosensibilisant (Almutairi et al. ACS Nano 2014)

Autres développements: particules composites (upconversion NIR, ou échauffement magnétique)

Faits marquants récents (Etranger)

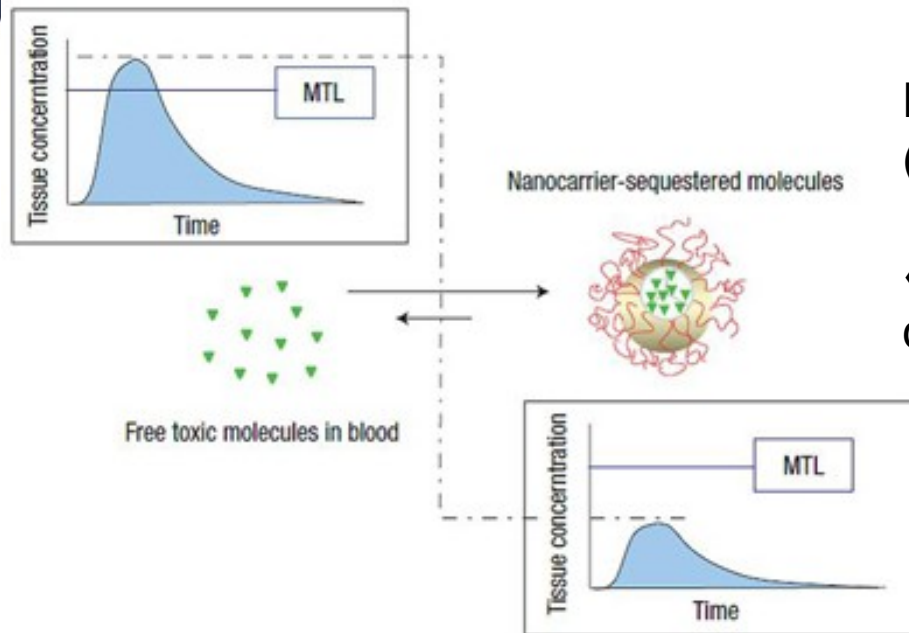


Stratégie du cheval de Troie (ou de trait)
(M. Rubner ,P. Mitragotri, Adv Mater 2011 & 2013)



Lymphocytes viables
pour le ciblage de tissus

Faits marquants récents (Etranger)



Particules détoxifiantes
(overdoses), J C Leroux, ETH)

« Renversement » du principe
de libération

Un principe connu, mais un défi sur le design de particules « éponges sélectives »

Point de vue sur la situation en France



Forces

- Excellence de la biologie et de l'interface physique/biologie
- Au moins un laboratoire phare dans chaque champ d'application.

Faiblesses

- Clivages intercommunautaires (éclatement thématique multidisciplinarité) et entre sciences dures et recherche médicale; il faudrait faciliter l'interaction avec chirurgiens, médecins, biologistes.
- Difficulté pour connaître les normes, projets ignorant certaines contraintes d'application.

Opportunités

- Relative simplicité en France des tests sur animal et préclinique (vs USA)

Menaces

Quel financement du long terme inhérent à la combinaison biologie/chimie/santé

Quels médiateurs d'une structuration des forces (Sociétés savantes, GdRs, Poles de compétitivité, Labex) ?



Société BIOMAT <http://www.biomat.fr/> (Pdt: D. Letourneur)

European Society of Biomaterial <http://www.esbiomaterials.eu/>

Société française de nanomédecine <http://www.sfnano.fr/> (Pdt N. Mignet)

Société de Chimie Thérapeutique (pas de membres polyméristes ?)

Quelques GdR concernés par le domaine biomédical (**mais incluant un nombre très limité d'équipes développant des polymères**):

- GdR GRIMIT (cellules souches ; équipes: J. Coudane, JM Devoisselle, P Weiss)

- GdR ABioPlas (applications biomédicales des plasmas (dont la stérilisation; équipe F. Poncin-Epaillard)

- GdR 3049 (médicaments photoactivables)

La chimiothèque (Gif) pourrait s'ouvrir aux polymères et oligomères
« solubles »

Le **modèle fructueux des Fédérations de Recherche** (cf fédération sur les biomatériaux du Nord Pas de Calais, regroupant ~50 chercheurs chimistes, biologistes, chirurgiens; B. Martel)

Remarques



- Il faut aider le centrage des travaux sur des questions ayant du sens en biologie/médecine autant qu'en chimie/physico-chimie avec:
 - *Des formations ouvertes (pas que chimie macro)*
 - *Recrutements ouverts (chercheurs et EC)*
 - *Des actions structurantes pluridisciplinaires (ne pas se contenter de "collaborations" entre groupes, mais construire un travail en commun de recherche avec des chirurgiens, médecins, pharmaciens).*
- *Ne pas sous-estimer les difficulté d'accès à une technologie, ou un outil moléculaire issus des recherches (e.g. synthèse, formation au bon usage, etc) . Elles sont un frein important à la diffusion dans les laboratoires de biologie , à la validation de l'efficacité.*

Deux stratégies pour contourner ce problème:

- *aider la commercialisation de produits prometteurs*
- *se tourner vers l'encodage génétique de la fonction.*

Animateurs de la table ronde:

S. Lecommandoux (LCPO), J. Nicolas (Inst. Galien), C. Tribet (ENS, P.A.S.T.E.U.R.)



Personnes consultées:

- J.-P. Benoît (MINT, UMR S1066)
- E. Fattal, P. Couvreur (Inst. Galien)
- V. Migonney (CSPBAT UMR7244), responsable Master Paris 13, ingénierie de la santé, biomatériaux
- L. Corté (MMC / Mines de Paris) , responsable Master ParisTech « Biomaterial engineering »
- D. Letourneur (Psdt BIOMAT)
- C. Picart (LMGP UMR 5628, ERC BIOMIM)
- P. Schaaf (ICS UPR22)
- M.-T. Charreyre (Laboratoire Joliot-Curie ENS Lyon)

Et les participants à l'ANF (merci à R. Auzely, AM Caminade, Th Le Cerf, J. Penelle, F Poncin-Epaillard, P. Woisel, ...)