

<b>TITRE (Français)</b>	<b>FILMS MULTICOUCHES À BASE DE POLYSACCHARIDES : ÉTUDE DE LA COMPOSITION INTERNE ET DÉLIVRANCE DU FACTEUR DE CROISSANCE BMP-2</b>
<b>TITRE (English)</b>	<b>POLYSACCHARIDE MULTILAYER FILMS: INTERNAL COMPOSITION AND DELIVERY OF THE BMP-2 GROWTH FACTOR</b>
<b>AUTEUR</b>	Thomas CROUZIER
<b>UNIVERSITE</b>	Université de Grenoble
<b>DATE</b>	30 mars 2010
<b>LABORATOIRE</b>	UMR5235 Dynamique des Interactions Membranaires Normales et Pathologiques
<b>DIRECTION DE THESE</b>	Catherine Picart
<b>PARRAINAGE</b>	

Les films multicouches de polyélectrolytes sont des auto-assemblages de polymères chargés formant des films dont l'épaisseur peut être variée de quelques nm à quelques  $\mu\text{m}$ . Un nombre croissant de travaux concerne la compréhension de leur mécanisme d'auto-assemblage et leur utilité pour modifier les propriétés physico-chimiques, topographiques ou mécaniques de surface de (bio)matériaux. Dans cette thèse, nous avons étudié les propriétés de films à base de poly(L-lysine) et de polysaccharides connus pour leur rôle physiologique, notamment le hyaluronane, la chondroïtine sulfate et l'héparine. Les compositions internes de ces films mono-constituants ou à base de mélanges de polyélectrolytes ont été sondées. L'influence de la chimie des polyélectrolytes sur la formation des films, en particulier l'importance des groupements sulfate, a été mise en évidence. Leur potentiel comme vecteur de délivrance d'un facteur de croissance, la BMP-2, a été évalué. De fortes quantités de BMP-2 ont pu être chargées dans les films à base de hyaluronane. Nous avons pu contrôler les quantités insérées en faisant varier la composition chimique des films, leur épaisseur ou la concentration en BMP-2 de la solution de chargement. Puis nous avons mis en évidence une différenciation contrôlée de façon dose-dépendante de cellules C2C12 pluripotentes sur les films bioactifs : différenciation myogénique (en absence de facteur) ou ostéoblastique. De plus, nous montrons qu'un contact des cellules avec le film bioactif est nécessaire pour induire leur différenciation. La protéine est donc présentée par « la phase solide », ce qui constitue un mode de présentation du facteur proche des conditions physiologiques. Des résultats préliminaires obtenus en recouvrant des biomatériaux orthopédiques par les films bioactifs laissent penser que ces films offrent des perspectives intéressantes dans le domaine de la régénération osseuse in vivo.

*Polyelectrolyte multilayer films are self-assembled architectures forming nm to  $\mu\text{m}$  thick films. During the last decade, they have emerged as an efficient way of modifying materials surface properties such as chemistry, physico-chemical properties, topography as well as mechanical properties. Thanks to the technology's versatility and ease of use, polyelectrolyte multilayer films are now recognized as a new tool for modifying biomaterial surfaces and mediating cell behaviours and implant bio-integration. In this thesis, we studied the properties of poly(L-lysine) and polysaccharide-based multilayer films and focused on their physical-chemical properties as well as on their internal composition. In particular, we studied the influence of their chemistry (presence of carboxylic or sulfate groups) on film formation and characteristics. Three polysaccharides with increasing sulfate group content were chosen for this purpose: hyaluronan, chondroitin sulfate and heparin. The capacity of these films to act as a drug delivery vehicle for BMP-2 (a growth factor able to induce osteo-differentiation) was then assessed. High BMP-2 amounts were successfully loaded and retained in the films in a controlled manner. The loaded amounts could be modulated by varying the film's chemistry, film thickness or BMP-2 concentration in the loading solution. We showed that it is possible to control the extent of C2C12 cell differentiation in osteoblasts when cultured on the bioactive films. Importantly, when no BMP-2 is loaded in the films, the cells differentiated in to myotubes, their most common differentiation pathway. Cells needed a direct contact with the bioactive films to respond to BMP-2, suggesting that BMP-2 is mainly presented to the cells from the solid phase. Preliminary in vivo tests on film-coated orthopaedic biomaterials are encouraging. They showed that these films are interesting candidates for surface modification of orthopaedic biomaterials and may foster bone regeneration.*