

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **26 juin 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame BALIMA Maeva**

Titre de la thèse : « *Hydrogels physiques de chitosane et d'acide hyaluronique par complexations - Propriétés mécaniques et adhésion* »



Résumé

Ce travail de thèse est consacré à l'élaboration d'hydrogels physiques étirables ou adhésifs à base de chitosane et d'acide hyaluronique à pH physiologique, sans avoir recours à des réticulants chimiques ou à la fonctionnalisation des polymères. En raison des propriétés biologiques de ces polymères naturels, les hydrogels de chitosane et d'acide hyaluronique sont utilisés dans le domaine biomédical notamment pour l'ingénierie tissulaire, ou la délivrance d'agents thérapeutiques. Le chitosane est le seul polysaccharide chargé positivement ($pK_a \sim 6,5-6,7$), et l'acide hyaluronique ($pK_a \sim 2,9$) est un polysaccharide portant des charges négatives. Ces deux polyélectrolytes sont donc capables d'interagir spontanément en solution aqueuse par des interactions électrostatiques conduisant à une complexation polyélectrolyte. Pour orienter la complexation polyélectrolyte vers la formation d'un hydrogel, nous nous sommes appuyés sur une méthode utilisée au sein de notre laboratoire : la dialyse d'un mélange non-stœchiométrique de polyélectrolytes en présence de sels écrantant les interactions électrostatiques entre les charges des polymères. Au cours de la dialyse, le sel est retiré progressivement ce qui permet d'induire une association lente, et donc contrôlée, des polyélectrolytes. Pour former les matériaux par la dialyse à un pH neutre, un chitosane réacétylé à un haut degré d'acétylation et de haute masse molaire a été associé à un acide hyaluronique de plus petite masse molaire et à une concentration plus faible. Au cours d'une dialyse dans une solution d'acétate de sodium à une faible concentration (10^{-2} M), la complexation polyélectrolyte chitosane/acide hyaluronique a conduit à la formation d'hydrogels dissipatifs et étirables de faible module de Young. A plus haute concentration en acétate de sodium (10^{-1} M), la perturbation des interactions entre les polyélectrolytes de charges opposées a renforcé le caractère dissipatif de ces matériaux, et favorisé la formation d'un réseau par l'auto-association des chaînes de chitosane. Ce

réarrangement des interactions au sein des hydrogels a conféré aux matériaux des propriétés d'adhésion. L'introduction de liaisons de coordination au sein des hydrogels chitosane/acide hyaluronique par la dialyse dans une solution d'acétate de zinc a permis de renforcer les propriétés mécaniques des hydrogels : soit l'étirabilité ou le module de Young en fonction de la force ionique du bain de dialyse. Les différentes stratégies proposées dans ce manuscrit offrent de nouvelles possibilités pour former des hydrogels de polyélectrolytes naturels à pH physiologique pour des applications biomédicales.

MOTS-CLES : hydrogels, chitosane, acide hyaluronique, réticulation physique, complexation polyélectrolyte, complexation métallique, étirabilité, adhésion