

## DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **01 avril 2025**

Nom de famille et prénom de l'auteur. e : **Madame Tiffaine FABRE**

Titre de la thèse : Synthèse de particules de polymères hyper-ramifiés par le procédé PISA en conditions d'émulsion aqueuse via RAFT-SCVP.

### Résumé



Ce travail de thèse explore la synthèse de polymères hyper-ramifiés (HBPs) cationiques, destinés à être utilisés comme vecteurs de gènes thérapeutiques. Les HBPs présentent des atouts majeurs pour le ciblage et la complexation de molécules cibles. Leur structure hyper-ramifiée permet d'encapsuler des principes actifs tout en maintenant une faible viscosité. De plus, leurs nombreuses ramifications offrent une densité élevée de groupes terminaux, favorisant la conjugaison avec diverses molécules biologiques. L'élaboration de ces structures est accessible par différentes voies de synthèse. Ce projet se concentre sur la polymérisation radicalaire de monomères vinyliques porteurs d'une fonction de type trithiocarbonate induisant des réactions de transfert réversibles. Ces monomères, appelés R-transmer, conduisent à une polymérisation par auto-condensation (SCVP, self-condensing vinyl polymerization) et une polymérisation par transfert de chaîne réversible par addition-fragmentation (RAFT, reversible addition-fragmentation chain transfer). Cette combinaison de techniques de polymérisation (RAFT-SCVP) conduit à la formation d'HBPs. Elle est déployée en milieu dispersé aqueux en utilisant le concept d'auto-assemblage induit par la polymérisation (PISA, polymerization-induced self-assembly). PISA requiert la synthèse d'un agent de transfert macromoléculaire (macroCTA) soluble dans l'eau. Dans ce travail, il s'agit du poly(méthacrylate d'oligo (éthylène glycol) méthyl éther) (PPEGMA) dont la synthèse a été optimisée en solvant organique et dans l'eau. Ce macroCTA a ensuite permis de contrôler la polymérisation RAFT du méthacrylate de méthyle (MMA) en émulsion aqueuse. L'auto-assemblage des copolymères à blocs PPEGMA-b-PMMA formés a conduit à des particules sphériques de faible diamètre (12 nm), pour de faibles masses molaires du PMMA (typiquement 10 000 g mol<sup>-1</sup>). Ces conditions ont ensuite été adaptées à la copolymérisation du MMA et du R-transmer, favorisant ainsi la croissance en milieu confiné d'un bloc hydrophobe hyper-ramifié. L'influence de la concentration du R-transmer (1 à 5 %mol) ainsi que son mode d'addition (batch ou semi-continu) ont été étudiés. Cette stratégie s'est révélée particulièrement pertinente pour limiter les réactions de couplage entre les chaînes

observées lorsque la RAFT-SCVP est conduite en milieu organique. Les HBPs synthétisés par RAFT-PISA ont été caractérisés par chromatographie d'exclusion stérique (SEC) mettant en évidence une augmentation du degré de branchement lorsque la quantité de R-transmer augmente. Pour former des HBPs cationiques capables de complexer du siRNA, la copolymérisation du MMA avec le (2-méthacryloyloxyéthyl)triméthylammonium bis(trifluorométhylsulfonyl)imide (META-TFSI), un monomère cationique hydrophobe, a été menée en conditions PISA dans l'eau dans un premier temps, en faisant varier le ratio molaire MMA/META-TFSI de 95/5 à 50/50. L'augmentation de la teneur en META-TFSI a conduit à une augmentation de la taille des particules de 27 nm (95/5) à 244 nm (50/50). Les conditions optimales, déterminées pour un ratio 80/20 permettant de produire des particules sphériques de 24 nm, ont été adaptées à la terpolymérisation du MMA, du META-TFSI et du R-transmer (2 %mol et 5 %mol) dans des conditions PISA. Les particules obtenues présentent une morphologie sphérique, avec des tailles variant de 26 nm (2 %mol) à 31 nm (5 %mol). Enfin, dans le cadre d'une stratégie visant à vectoriser du matériel génétique par des particules formées au moment de la compaction avec le siRNA avec des polymères non hyper-ramifiés, la polymérisation RAFT du méthacrylate de 2-diméthylaminoéthyle (DMAEMA), médiée par le PEGMA en milieu organique, a été mise en œuvre. Elle a été suivie de la quaternisation des unités DMAEMA pour leur conférer une charge positive. La formation des particules est envisagée par complexation entre les copolymères cationiques obtenus et le siARN lors de son ajout.

**Mots-clés :** Polymérisation en émulsion, Polymères hyper-ramifiés, Auto-assemblage induit par la polymérisation (PISA), RAFT, SCVP