

## DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **10 octobre 2025**

Nom de famille et prénom de l'auteur. e : **Madame Elodie NOTARGIACOMO**

Titre de la thèse : Développement de micelles biodégradables pH-sensibles pour la libération ciblée de principes actifs

### Résumé



Les micelles pH-sensibles sont des candidats prometteurs pour délivrer de manière ciblée des principes actifs. Cependant, elles reposent généralement sur des copolymères à blocs amphiphiles pH-sensibles dont la synthèse est laborieuse (e.g. multi-étapes) et qui contiennent du polyéthylène glycol (PEG), de plus en plus remis en question (hypersensibilité). Cette thèse propose une alternative innovante, basée sur la conception d'un amorceur hétéro-bifonctionnel pH-sensible (MAMA-imine-OH), capable d'amorcer à la fois une polymérisation par ouverture de cycle (ROP) et une polymérisation contrôlée par les nitroxydes (NMP) qui est obtenu en deux étapes de synthèse simples. Cet amorceur a permis la préparation, par voie séquentielle ou en une seule étape, de copolymères à blocs amphiphiles de type poly(4-acryloylmorpholine)-polylactide, comportant une fonction imine à la jonction des deux blocs, assurant son comportement pH-dépendant (PNAM-imine-PLA). Les copolymères à blocs obtenus, possédant des concentrations micellaires critiques (CMC) inférieures à 100 µg/mL, s'auto-assemblent en micelles d'environ 100 nm, dont le comportement est différencié selon le pH : stable à pH 7,4 et désassemblage rapide à pH 5,5. L'encapsulation de l'imiquimod dans le cœur hydrophobe PLA a permis d'évaluer la capacité de délivrance, révélant une libération accélérée à pH acide (76,2 % à pH 5,5 contre 51,2 % à pH 7,4 en 24 h). Ces résultats ouvrent la voie à la synthèse simple de vecteurs intelligents pour la délivrance ciblée de principes actifs en environnement tumoral.

**Mots-clés :** amorceur bifonctionnel, copolymère pH-sensible, micelles, délivrance de principes actifs