

6^{èmes} Journées Annuelles de la Commission mixte Matériaux pour la Santé

20^{ème} Journée annuelle
de l’Institut Multidisciplinaire de Biochimie des Lipides

14-16 octobre 2020 webinaire

Comité local d’organisation :



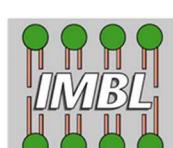
Avec le soutien de :



Sous égide de :



ASSOCIATION FRANÇAISE DU TITANE
The French Titanium Association



Programme 6ième JOURNEES ANNUELLES MATSAN / 20ième JOURNÉE ANNUELLE IMBL

----- MERCREDI 14 OCTOBRE -----

8h30 - 8h45 Introduction aux Journées MATSAN - Christophe Drouet et Solène Tadier

Nano-medicine et surfaces bioactives (André Schroder)

- 08h45 - 09h00 « Caractérisation de nanoparticules magnétiques fonctionnalisées synthétisées par micro-ondes », Thomas GIRARDET, Institut Jean Lamour, Université de Lorraine, Nancy
- 09h00 - 09h15 « Effect of the buffer on the buildup and stability of tannic acid / collagen multilayer films applied as antibacterial coatings », Muhammad Haseeb IQBAL, Institut Charles Sadron, Strasbourg
- 09h15 - 09h30 « Mastering size for the design of innovative theranostic iron oxide based nanoparticles ensuring multimodal therapy », Barbara FREIS, Institut de Physique et Chimie des Matériaux de Strasbourg
- 09h30 - 09h45 « What is the risk of exposure to plasticizers during pre-CarT cell apheresis? », Raphaelle LAUTRAITE, Université Clermont Auvergne, Clermont-Ferrand
- 09h45 - 10h00 « Manipulation of the microstructure of poly(ether)urethane : a simple tool for controlling the adhesion of cells on an artificial polymer », Gaetan LUTZWEILER, Université de Rouen Normandie
- 10h00 - 10h30 Pause

Matériaux pour la régénération osseuse (Jérôme Chevalier)

- 10h30 - 10h45 « 3D structuration of liquid crystal phases for biomimetic formation of bone tissue », Elora BESSOT, Laboratoire de Chimie de la Matière Condensée de Paris
- 10h45 - 11h00 « Model Biocomposites based on poly(lactic acid) and bioactive glass fillers for bones regeneration composites with controlled properties », Xavier LACAMBRA, Matériaux, ingénierie et science INSA Lyon
- 11h00 - 11h15 « New pyrophosphate-doped amorphous calcium carbonate: toward bone substitute materials? », Marion MERLE, Centre interuniversitaire de recherche et d'ingénierie des matériaux, Toulouse
- 11h15 - 11h30 « Correlation between paste rheology, printing parameters and mechanical properties of robocast dense ceramic parts », Mathilde MAILLARD, Matériaux, ingénierie et science INSA Lyon
- 11h30 - 11h45 « Synthèse et développement de β -TCP dopés destinés à la fabrication de substituts osseux par robocasting », Nicolas SOMERS, Laboratoire des Matériaux Céramiques et Procédés Associés - EA 2443, Lille
- 11h45 – 12h Présentation de “Young Ceramists Network” (YCN) – Nicolas Somers

Programme 6ième JOURNEES ANNUELLES MATSAN / 20ième JOURNÉE ANNUELLE IMBL

----- JEUDI 15 OCTOBRE -----

8h30 - 8h45 Mot de démarrage – Solène Tadier et Ana-Maria Trunfio-Sfarghiu

Implants (Ana-Maria Trunfio-Sfarghiu)

- 08h45 - 09h00 « Caractérisation des défauts cristallins de type sphérolite dans un verre métallique massif TiCuZrPd et impacts sur ses propriétés mécaniques et électrochimiques », Laurabelle GAUTIER, Matériaux, ingénierie et science INSA Lyon
- 09h00 - 09h15 « A robust study of dental implant in presence of uncertainties », Fatma ABID, Laboratoire Génie Civil et Géo-Environnement, Béthune
- 09h15 - 09h30 « New β -metastable titanium alloys for medical applications: focus on the stents », Gaëtan CABON, ISCR, Rennes
- 09h30 - 09h45 « Robocasting de TA6V pour application médicale : impact du déliantage sur le taux d'interstitiels et ses conséquences sur les propriétés mécaniques », Marion COFFIGNIEZ Matériaux, ingénierie et science INSA Lyon
- 09h45 - 10h00 « Prothèses de hanche double mobilité: comparaison des mécanismes tribologiques et de l'usure lors d'une implantation *in vivo* par rapport aux tests de simulateur de marche », Valentin MASSARDIER, MINAPATH Développement et LaMCoS INSA Lyon
- 10h00 - 10h30 Pause

Ingénierie tissulaire (Nathalie Douard)

- 10h30 - 10h45 « Bioinspired hybrid coated membrane to promote *in vivo* bone regeneration in rat calvaria defect », Marie DUBUS, Biomatériaux et inflammation en site osseux, Reims
- 10h45 - 11h00 « Caractérisation des propriétés physiques de tricots biorésorbables en PLA/PCL et leur application dans l'ingénierie tissulaire », Vivien BARRAL, Génie et Matériaux Textiles, Lille
- 11h00 - 11h15 « Compréhension de l'influence de la composition chimique de céramiques phosphocalciques sur le comportement de cellules endothéliales immortalisées », Esther PAGES, Service de Chirurgie maxillo-faciale, CHU Limoges
- 11h15 - 11h30 « Evaluation de la chondrogenèse des CSMs de moelle osseuse au sein de substituts produits par impression 3D », Océane MESSAOUDI, Ingénierie Moléculaire et Physiopathologie Articulaire, Nancy
- 11h30 - 11h45 « Valorisation de la gelée de Wharton en médecine régénératrice osseuse. », Loïc SCOMAZZON, Université de Reims Champagne Ardenne
- 11h45 - 12h00 « Régénération tissulaire par matrice de fibrine tridimensionnelle séchée au CO₂ supercritique : étude *in vitro* », Thibault CANCEILL, Centre interuniversitaire de recherche et d'ingénierie des matériaux, Toulouse
- 12h00 - 12h15 Mot de passage Journées MatSan - Christophe Drouet / Journée IMBL - Nathalie Bernoud-Hubac

Programme 6ième JOURNEES ANNUELLES MATSAN / 20ième JOURNÉE ANNUELLE IMBL

----- VENDREDI 16 OCTOBRE -----

8h30 : 8h45 Introduction à la Journée IMBL - Nathalie Bernoud-Hubac – présidente IMBL

Interactions matériaux – lipides (Ofelia Maniti)

- 08h45 - 09h00 « An ionizable supramolecular dendrimer nanosystem for effective siRNA delivery with a favorable toxicity profile », Dinesh DHUMAL, Centre Interdisciplinaire de Nanoscience de Marseille
- 09h00 - 09h15 « Self-assembling supramolecular dendrimer nanosystems for bioimaging », Ling DING, Centre Interdisciplinaire de Nanoscience de Marseille
- 09h15 - 09h30 « Impact of particulate matter on mechanical properties of biomimetic pulmonary surfactant », Tarek SEOUDI, Laboratoire de Mécanique des Contacts et des Structures, Lyon
- 09h30 - 09h45 « Pyrocarbon versus cobalt-chromium in the context of shoulder hemiarthroplasty From Retrieval to In Vitro Studies », Amira HANNOUN, Laboratoire de Mécanique des Contacts et des Structures, Lyon

09h45 - 10h15 Pause

Caractérisation des structures membranaires (Adina Lazar)

- 10h15 - 10h30 « Utilisation de la fluidité membranaire comme paramètre du suivi de la plasticité cellulaire », Sébastien IBANEZ, ICBMS UMR 5246, Villeurbanne
- 10h30 - 10h45 « Role of phospholipidic structures in the tribological performances of synovial fluids associated with different types of human joint pathologies », Layth BEN TRAD, LaMCoS et ICBMS, Villeurbanne

Composés bioactifs (Amanda Lo Van)

- 10h45 - 11h00 « Étude phytochimique des extraits et des huiles essentielles de Salvia officinalis et Origanum majorana », Aafaf ELBAAKILI, Université Mohammed V - Noureddine Es-safi, Rabat
- 11h00 - 11h15 « Les isoprostanoïdes : pourquoi les doser ? », Bingqing ZHOU, Institut des Biomolécules Max Mousseron, Montpellier
- 11h15 - 11h30 « Influence of phase transition on the structure of biobased surfactant-polymer coacervates », Chloé SEYRIG, Sorbonne Université, Paris
- 11h30 - 11h45 Présentation Institut Carnot Ingénierie@Lyon – Jérôme Chevalier
- 11h45 – 12h00 Remise des prix MatSan (Christophe Drouet), IMBL (Nathalie Bernoud-Hubac)
- 12h00 - 12h15 Mot de clôture des Journées – comité local d'organisation

Table des matières

Programme _6ieme _JOURNEES _ANNUELLES _MATSAN.pdf	1
Nanomédecine et surfaces bioactives	1
Manipulation of the microstructure of poly(ether)urethane : a simple tool for controlling the adhesion of cells on an artificial polymer, Lutzweiler Gaetan	1
What is the risk of exposure to plasticizers during pre-CarT cell apheresis?, Lautraite Raphaelle [et al.]	3
MASTERING SIZE FOR THE DESIGN OF INNOVATIVE THERANOSTIC IRON OXIDE BASED NANOPARTICLES ENSURING MULTIMODAL THERAPY, Freis Barbara	5
Caractérisation de nanoparticules magnétiques fonctionnalisées synthétisées par micro-ondes, Girardet Thomas [et al.]	7
EFFECT OF THE BUFFER ON THE BUILDUP AND STABILITY OF TANNIC ACID/COLLAGEN MULTILAYER FILMS APPLIED AS ANTIBACTERIAL COATINGS, Iqbal Muhammad Haseeb [et al.]	8
Matériaux pour la régénération osseuse	9
Synthèse et développement de β -TCP dopés destinés à la fabrication de substituts osseux par robocasting, Nicolas Somers [et al.]	9
Correlation between paste rheology, printing parameters and mechanical properties of robocast dense ceramic parts, Maillard Mathilde [et al.]	12
New pyrophosphate-doped amorphous calcium carbonate: toward bone substitute materials?, Merle Marion [et al.]	13

3D structuration of liquid crystal phases for biomimetic formation of bone tissue, Bessot Elora [et al.]	14
Model Biocomposites based on poly(lactic acid) and bioactive glass fillers for bones regeneration composites with controlled properties, Lacambra Xavier [et al.]	15
Implants et matériaux	16
NEW β -METASTABLE TITANIUM ALLOYS FOR MEDICAL APPLICATIONS: FOCUS ON THE STENTS, Cabon Gaëtan [et al.]	16
A robust study of dental implant in presence of uncertainties, Abid Fatma [et al.]	19
Prothèses de hanche double mobilité: comparaison des mécanismes tribologiques et de l'usure lors d'une implantation <i>in vivo</i> par rapport aux tests de simulateur de marche., Massardier Valentin [et al.]	20
Robocasting de TA6V pour application médicale : impact du délianage sur le taux d'interstitiels et ses conséquences sur les propriétés mécaniques, Coffigniez Marion [et al.]	21
Caractérisation des défauts cristallins de type sphérolite dans un verre métallique massif TiCuZrPd et impacts sur ses propriétés mécaniques et électrochimiques, Gauthier Laurabelle	22
Ingenierie tissulaire et matériaux	23
Régénération tissulaire par matrice de fibrine tridimensionnelle séchée au CO ₂ supercritique : étude <i>in vitro</i> ., Canceill Thibault	23
Caractérisation des propriétés physiques de tricots biorésorbables en PLA/PCL et leur application dans l'ingénierie tissulaire, Barral Vivien [et al.]	26
Evaluation de la chondrogenèse des CSMs de moelle osseuse au sein de substituts produits par impression 3D, Messaoudi Océane [et al.]	28
Compréhension de l'influence de la composition chimique de céramiques phosphocalciques sur le comportement de cellules endothéliales immortalisées, Pagès Esther [et al.]	29
Valorisation de la gelée de Wharton en médecine régénératrice osseuse., Scomazzon Loïc [et al.]	31
Bioinspired hybrid coated membrane to promote <i>in vivo</i> bone regeneration in rat calvaria defect, Dubus Marie [et al.]	33

Interactions matériaux - lipides	35
An ionizable supramolecular dendrimer nanosystem for effective siRNA delivery with a favorable toxicity profile, Dhumal Dinesh [et al.]	35
Self-assembling supramolecular dendrimer nanosystems for bioimaging, Ding Ling	38
Impact of particulate matter on mechanical properties of biomimetic pulmonary surfactant, Seoudi Tarek	39
Pyrocarbon versus cobalt-chromium in the context of shoulder hemiarthroplasty From Retrieval to In Vitro Studies, Hannoun Amira	40
 Caractérisation des structures membranaires	42
Utilisation de la fluidité membranaire comme paramètre du suivi de la plasticité cellulaire, Ibanez Sébastien [et al.]	42
Role of phospholipidic structures in the tribological performances of synovial fluids associated with different types of human joint pathologies, Ben Trad Layth [et al.]	45
 Composés bioactifs	47
Étude phytochimique des extraits et des huiles essentielles de Salvia officinalis et Origanum majorana L, Elbaakili Aafaf [et al.]	47
Influence of phase transition on the structure of biobased surfactant-polymer coacervates, Seyrig Chloé	49
Les isoprostanoides : pourquoi les doser ?, Zhou Bingqing	51
 Liste des auteurs	52

Nanomédecine et surfaces bioactives

Manipulation of the microstructure of poly(ether)urethane : a simple tool for controlling the adhesion of cells on an artificial polymer

G. Lutzweiler¹, J. Barthes,² N. E. Vrana³, B, P. Schaaf²

¹ Laboratoire de Polymères, Biopolymères, Surfaces, PBS, UMR CNRS 6270, Evreux

² Laboratoire de Biomatériaux & Bioingénierie UMR 1121 INSERM, Strasbourg

³ Spartha Medical, Strasbourg

Type de contribution souhaitée :

- ORAL concourant pour le prix jeune chercheur
 ORAL concourant pour le prix très jeune chercheur
 sujet à l'interface IMBL / MatSan IMBL X MatSan

Mots Clés : *Cellular adhesion, polyurethane microstruture, surface analysis*

RESUME

Artificial polymers are widely used in tissue engineering due to their biocompatibility, biodegradation¹. Among them, one can cite poly(ϵ -caprolactone), PCL, poly(lactic) acid, PLA or polyurethane, PU. Despite their many advantages, the process of cell adhesion on their surface is still poorly understood and requires often some additional steps during the synthesis in order to incorporate some adhesive ligands or to render the surface more hydrophilic increasing its affinity for cell adhesion². All those steps are therefore time consuming and expensive. Herein, we provide a simple way to tailor the adhesion of two cell types namely, NIH 3T3 fibroblasts and Wharton's Jelly-derived mesenchymal stem cells (WJMSCs), by varying the isocyanate-to-polyol ratio during the PU synthesis which is also called the « isocyanate index » (NCO_{ind}). We demonstrate that above a given NCO_{ind}, all cell types can clearly adhere on the surfaces without any functionalization whereas no adhesion was possible below such threshold. We used both Wide and Small Angle X-ray Scattering (WAXS and SAXS) to correlate this phenomenon to the microstructure of the PU. A phase separation between polyols and isocyanate is shown while the evolution of the nature of the interface between each phase seems to correlate with the adhesive properties of cells³. Finally, we produce a PU scaffold as a substrate for tissue engineering which allows for both cell adhesion and colonization. To conclude, this approach provides a simple and versatile tool to control cell adhesion onto PU surfaces which could be further used for medical devices or implants.

1. Place, E. S., George, J. H., Williams, C. K. & Stevens, M. M. *Chem. Soc. Rev.* **38**, 1139–1151 (2009).
2. Adipurnama, I., Yang, M.-C., Ciach, T. & Butruk-Raszeja, B. *Biomater. Sci.* **5**, 22–37 (2017).
3. Lutzweiler, G. *et al. Macromol. Mater. Eng.* **305**(5), 2000093

What is the risk of exposure to plasticizers during pre-CarT cell apheresis?

Raphaëlle Lautraite¹, Lise Bernard¹, Pascale Halle², Philip Chennell¹, Yoann Le Basle¹, Justyna Kanold^{2 3}, Valérie Sautou¹

Affiliations:

1 Université Clermont Auvergne, CHU Clermont-Ferrand, CNRS, SIGMA Clermont, ICCF, Clermont-Ferrand, France.

2 Centre de Biothérapie d'Auvergne, , CHU Clermont-Ferrand, site Estaing, 63000 Clermont-Ferrand, France.

3 Université Clermont Auvergne, CHU Clermont-Ferrand, unité CRECHE INSERM CIC 1405

Type de contribution souhaitée :

- ORAL concourant pour le prix jeune chercheur
- ORAL concourant pour le prix très jeune chercheur
- sujet à l'interface IMBL / MatSan IMBL MatSan

Mots Clés : Leukapheresis, CAR-T cells, Medical Devices, Plasticizer, Di(2-ethylhexyl) phtalate,

RESUME

The treatment of relapsed or refractory leukaemia remains a major issue. Among the new therapeutic approaches, the use of modified T-lymphocytes, called chimeric antigen receptor T-cells (CAR T-cells) seems to be promising. The first step of their preparation is leukapheresis, which involves the collection of mononuclear cells from the patient [1]. This medical procedure requires the use of numerous PVC medical devices (MD), which can suffer from content/container interactions (most particularly the leaching of the plasticizers contained in PVC) during contact with the patient's blood.

The aim of our study was to evaluate the migration of plasticizers contained in MD during a pre-CAR T-cell leukapheresis procedure and to measure the patient's exposure.

First, the qualitative and quantitative composition of plasticized MD used for pre-CAR T-cell apheresis was determined using GC-MS. Then, ex-vivo leukapheresis models with an ethanol/water (50/50 v/v) simulant [2,3], were performed to evaluate the plasticizer migration. Plasticizer release was measured during a pre-CAR-T cells cytapheresis (3 hours, 65ml/h flow) using an Optia Spectra IDL apheresis kit (n°10315). Assays were performed in triplicate.

Diethylhexylphthalate (DEHP) was found in the apheresis kit, with amounts ranging from 25% to 59% (g/100g of PVC). Bis(2-ethylhexyl)adipate (DEHA) and benzyle-butyle-phtalate (BBP) were quantified at trace levels. 98.90 mg of DEHP was released into simulant, which corresponds to an exposure of 1.4 mg/kg for a 70 kg patient (IC95% = [1.29;1.53]).

Despite a probable overestimation, it is 30 times higher than the tolerable daily intake above which DEHP may present a reprotoxic risk [4]. Moreover DEHP is an endocrine disrupting chemicals with effects on the reproductive and thyroid systems at very low doses [5, 6, 7]. Leukapheresis is a high-risk procedure of exposure to DEHP, which has led to its replacement in other clinical situations [8, 9, 10]. Due to the current concern about DEHP, finding the best alternative plasticizers or materials leading to the use of «safer » MD for cytapheresis remains a major challenge. Another challenge will be to develop and validate more representative (blood-like) simulants.

Biblio 1

[1] Chabannon C, Bouabdallah R, Fürst S, Granata A, Saillard C, Vey N, aet al. CAR-T cells : lymphocytes exprimant un récepteur chimérique à l'antigène. Rev Médecine Interne. août 2019;40(8):545-52.

[2] Hongyu Luo, Guangyu Sun, Yanping Shi, Yong Shen, Kai Xu. Evaluation of the Di(2-ethylhexyl)phtalate Released From Polyvinyl Chloride Medical Devices That Contact Blood. SpringerPlus. 2014

- [3] Bernard L, Bailleau M, Eljezi T, Chennell P, Souweine B, Lautrette A, et al. How does continuous venovenous hemofiltration theoretically expose (ex-vivo models) inpatients to diethylhexyladipate, a plasticizer of PVC medical devices? *Chemosphere*. juill 2020;250:126241.
- [4] Smith R. Regulation (EC) No 764/2008 of the European Parliament and of the Council. In: Core EU Legislation London: Macmillan Education UK; 2015
- [5] H.-B. Huang, C.-J. Chuang, P.-H. Su, et al. Prenatal and childhood exposure to phthalate diesters and thyroid function in a 9-Year follow-up birth cohort study: Taiwan maternal and infant cohort study *Epidemiology*, 28 (2017) Suppl 1: S10–S18
- [6] X.D. Andrianou, S. Gängler, A. Piciu, et al. Human exposures to bisphenol A, bisphenol F and chlorinated bisphenol A derivatives and thyroid function *PloS One*, 11 (2016), Article e0155237
- [7] S.S. Andra, K.C. Makris Association between urinary levels of bisphenol A and its monochlorinated derivative and obesity *J. Environ. Sci. Health - Part A Toxic/Hazard. Subst. Environ. Eng.*, 50 (2015), pp. 1169-1179
- [8] Gimeno P, Thomas S, Bousquet C, Maggio A-F, Civade C, Brenier C, et al. Identification and quantification of 14 phthalates and 5 non-phthalate plasticizers in PVC medical devices by GC-MS. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 15 févr 2014;949:950:99-108.
- [9] Fernandez-Canal C, Pinta P-G, Eljezi T, Larbre V, Kauffmann S, Camilleri L, et al. Patients' exposure to PVC plasticizers from ECMO circuits. *Expert Rev Med Devices*. 4 mai 2018;15(5):377-83
- [10] Bernard L, Cueff R, Chagnon Mc, Abdoulouhab F, Décaudin B, Breysse C, et al. Migration of plasticizers from PVC medical devices: Development of an infusion model. *Int J Pharm*. oct 2015;494(1):136-45.

MASTERING SIZE FOR THE DESIGN OF INNOVATIVE THERANOSTIC IRON OXIDE BASED NANOPARTICLES ENSURING MULTIMODAL THERAPY

Barbara Freis¹, Geoffrey Cotin¹, Francis Perton¹, Celine Kiefer¹, Damien Mertz¹, Sophie Laurent^{2*}, Sylvie Bégin-Colin^{1*}

1- University of Strasbourg, CNRS, Institut de Physique et Chimie des Matériaux, UMR CNRS-UdS 7504, 23 Rue du Loess, BP 43, 67034 Strasbourg, France

2- Laboratory of NMR and Molecular Imaging, University of Mons, Avenue Maistriau 19, B-7000 Mons, Belgium

Type de contribution souhaitée :

- ORAL** concourant pour le prix jeune chercheur
 ORAL concourant pour le prix très jeune chercheur
 sujet à l'interface IMBL / MatSan **IMBL** **MatSan**

Mots Clés : *iron oxide nanoparticles, synthesis parameters, dendronization, magnetic hyperthermia, photothermia, MRI contrast agent*

RESUME

In nanomedicine, the goal is to develop multimodal nanoparticles (NPs) to speed up targeted diagnosis, to increase its sensitivity, reliability and specificity for a better management of the disease (patient's care) and to treat the disease in a specific personalized manner in feedback mode. Combination of therapies to target individual cancer-specific vulnerabilities is a way to increase the efficacy of anticancer treatment. Therefore, besides precision diagnosis, other challenges for personalized nanomedicine are to develop tools to be able to test quickly different treatments and to follow-up the effect(s) of the treatments by imaging.

10 nm iron oxide nanoparticles coated with dendron molecule (DNPs) were shown through 4 preclinical proof-of-concept studies to be excellent *in vivo* MRI contrast agents with a capacity to target, after coupling of specific targeting ligands, hypoxia states or melanin granules in a murine melanoma model after intravenous (i.v.) injection.

Besides to be good T2 contrast agents for MRI, iron oxide NPs are promising as therapeutic agents by magnetic hyperthermia when correctly designed^[1]. To be a good heating agent, iron oxide NPs have to display a high magneto-cristalline anisotropy and ways to increase it are to tune the NPs size and shape^{[1][2][3]}. Iron oxide nanoparticles have also an interest for photothermal treatment as they express a good photothermal response to laser irradiation^{[4][5]}. The goal of this project is to develop iron oxides NPs with different sizes by the thermal decomposition method by tuning synthesis parameters such as the reaction temperature, the heating rate, the nature of surfactant and the molar ratio between the precursor and the surfactant^{[1][2]}. Main difficulties were the reproducible synthesis of NPs with mean size higher than 12 nm, a homogeneous spinel composition and able to be easily dendronized. NPs with different sizes in the range 5-20 nm were thus synthesized and coated with dendron molecules. Their magnetic properties as well as their MRI properties were determined. Then, the effect of the NPs size on magnetic hyperthermia and photothermia has been investigated allowing to establish the optimal NPs design to combine both therapies.

[1] Cotin, G. *et al.* Unravelling the Thermal Decomposition Parameters for The Synthesis of Anisotropic Iron Oxide Nanoparticles. *Nanomaterials* **8**, 881 (2018).

[2] Baaziz, W. *et al.* Magnetic Iron Oxide Nanoparticles: Reproducible Tuning of the Size and Nanosized-Dependent Composition, Defects, and Spin Canting. *J. Phys. Chem. C* **118**, 3795–3810 (2014).

[3] Cotin, G. *et al.* Evaluating the Critical Roles of Precursor Nature and Water Content When Tailoring Magnetic Nanoparticles for Specific Applications. *ACS Appl. Nano Mater.* **1**, 4306–4316 (2018).

[4] Espinosa, A. *et al.* Duality of Iron Oxide Nanoparticles in Cancer Therapy: Amplification of Heating Efficiency by Magnetic Hyperthermia and Photothermal Bimodal Treatment. *ACS Nano* **10**, 2436–2446 (2016).

[5] Espinosa, A. *et al.* Magnetic (Hyper)Thermia or Photothermia? Progressive Comparison of Iron Oxide and Gold Nanoparticles Heating in Water, in Cells, and In Vivo. *Adv. Funct. Mater.* **28**, 1803660 (2018).

Caractérisation de Nanoparticules Magnétiques Fonctionnalisées synthétisées par Micro-ondes

Thomas Girardet, Amel Cherraj, Morgane Kessler, Franck Cleymand, Solenne Fleutot

Institut Jean Lamour, Nancy, France

Type de contribution souhaitée :

- ORAL concourant pour le prix jeune chercheur
 ORAL concourant pour le prix très jeune chercheur
 sujet à l'interface IMBL / MatSan IMBL MatSan

Mots-Clés : nanoparticules, synthèse par micro-ondes, fonctionnalisation, propriétés superparamagnétiques

Les nanoparticules d'oxyde de fer superparamagnétiques (SPIONs) suscitent de nombreuses études depuis plusieurs années pour un large éventail d'applications biomédicales¹. Leurs propriétés magnétiques permettent leur utilisation à des fins de diagnostic en tant qu'agent de contraste pour l'imagerie IRM¹ et/ou de thérapie pour hyperthermie magnétique². Pour apporter des fonctionnalités propres à l'application visée, la fonctionnalisation de surface des nanoparticules d'oxyde de fer peut s'avérer nécessaire pour améliorer la dispersion et la stabilité des nanoparticules en suspension aqueuse à pH physiologique.

Dans ce contexte, nos travaux se sont orientés vers le développement d'une méthode d'élaboration en une étape de nanoparticules d'oxyde de fer magnétiques fonctionnalisées et stables en milieu aqueux : la synthèse par micro-ondes. Cette voie de synthèse constitue une méthode de choix en raison de sa facilité et de sa rapidité d'exécution associées à une grande reproductibilité³.

Un plan d'expérience a été mené afin d'étudier l'influence de plusieurs paramètres de synthèse et les nanoparticules fonctionnalisées obtenues ont ensuite été caractérisées par un large panel de techniques multi-échelles afin d'en définir clairement les paramètres physico-chimiques et de mieux appréhender leurs relations nanostructures / propriétés. Les nanoparticules d'oxyde de fer magnétiques ont ainsi été caractérisées systématiquement par microscopie électronique à transmission (MET), spectroscopie infra-rouge à Transformée de Fourier (IRTF), diffusion dynamique de la lumière (DLS), diffraction des rayons X (DRX), analyses thermo-gravimétriques (ATG) et mesures magnétiques. La fonctionnalisation de surface et la stabilité colloïdale des nanoparticules ont été investiguées. Les mesures magnétiques enregistrées ont permis de confirmer le comportement superparamagnétique des nanoparticules d'oxydes de fer fonctionnalisées synthétisées par voie micro-ondes.

(1) Basly, B.; Popa, G.; Fleutot, S.; Pichon, B. P.; Garofalo, A.; Ghobril, C.; Billotey, C.; Berniard, A.; Bonazza, P.; Martinez, H.; et al. Effect of the Nanoparticle Synthesis Method on Dendronized Iron Oxides as MRI Contrast Agents. *Dalton Trans* **2013**, *42* (6), 2146–2157.

(2) Mornet, S.; Vasseur, S.; Grasset, F.; Duguet, E. Magnetic Nanoparticle Design for Medical Diagnosis and Therapy. *J. Mater. Chem.* **2004**, *14* (14), 2161.

(3) Venturini, P.; Fleutot, S.; Cleymand, F.; Hauet, T.; Dupin, J.; Ghanbaja, J.; Martinez, H.; Robin, J.; Lapinte, V. Facile One-Step Synthesis of Polyoxazoline-Coated Iron Oxide Nanoparticles. *ChemistrySelect* **2018**, *3* (42), 11898–11901

EFFECT OF THE BUFFER ON THE BUILDUP AND STABILITY OF TANNIC ACID/COLLAGEN MULTILAYER FILMS APPLIED AS ANTIBACTERIAL COATINGS

Muhammad Haseeb Iqbal,¹ André Schroder,¹ Halima Kerdjoudj,^{2,3} Christian Njel,⁴ Bernard Senger,^{5,6} Vincent Ball,^{5,6} Florent Meyer,^{5,6} Fouzia Boulmedais,¹

1. Université de Strasbourg, Centre National de la Recherche Scientifique, Institut Charles Sadron, UPR 22, 23 rue du Loess, BP 84047, 67034 Strasbourg Cedex 2, France.

2. Université de Reims Champagne Ardenne, EA 4691, Biomatériaux et Inflammation en Site Osseux (BIOS), SFR CAP Santé (FED4231), 51100 Reims, France.

3. UFR d'Odontologie, Université de Reims Champagne Ardenne, 51100 Reims, France.

4. Karlsruhe Institute of Technology (KIT), Hermann-von-Helmholtz-Platz 1, 76344 Eggenstein- Leopoldshafen, Germany

5. Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, UMR_S 1121, 11 rue Humann, 67085 Strasbourg Cedex, France.

6. Université de Strasbourg, Faculté de Chirurgie Dentaire, 8 rue Sainte Elisabeth, 67000 Strasbourg, France.

Type de contribution souhaitée :

- ORAL concourant pour le prix jeune chercheur
 ORAL concourant pour le prix très jeune chercheur
 sujet à l'interface IMBL / MatSan IMBL MatSan

Mots Clés : polyphenols, antibacterial, layer-by-layer, citrate

RESUME

Medical devices can undergo nosocomial infections caused by bacterial attachment and formation of an undesired slimy matrix called biofilm, making them exceedingly resistant to antibiotic treatments. In Europe, 1 patient out of 20 develops a nosocomial infection during hospitalization, causing grave health concerns such as extra hospitalization time, additional surgeries, and even fatalities. Consequently, putting a huge burden on the healthcare facilities and economy.[1] Prevention of the early attachment and proliferation of bacteria has gained popularity and led to the development of antibacterial coatings. Among several routes to modify surfaces, layer-by-layer (LbL) is a versatile method to design biocompatible and antibacterial coatings to prevent infections.[2] Tannic acid (TA), a natural polyphenol, is known to inhibit the growth of several bacteria in solution. However, only one type of TA based LbL films were reported to possess intrinsic antibacterial property without the incorporation of another antibacterial compound.

Herein, we developed TA/collagen (TA/COL) LbL films built at pH 4 in two different buffers, *i.e.* acetate and citrate buffers. Surprisingly, the used buffer impacts not only the physicochemical but also the antibacterial properties of the films.[3] When incubated in physiological conditions, both types of TA/COL films released approximately the same amount of TA depending on the last layer with only the citrate-built films possessing an antibacterial effect against *Staphylococcus aureus*. Extensive physico-chemical characterization of the films allowed to understand this difference in activity. Interaction strength between TA and COL are different in the presence of both buffers leading to different film buildup and topography. The topography of citrate TA/COL films is granular leading to a local release killing effect. Moreover, these films are not cytotoxicity towards human gingival fibroblasts. This work constitutes an important step towards the use of polyphenols as an antibacterial agent when incorporated in LbL films.

BIBLIO

- [1] A. Cassini, et al., "Burden of Six Healthcare-Associated Infections on European Population Health: Estimating Incidence-Based Disability-Adjusted Life Years through a Population Prevalence-Based Modelling Study," PLOS Medicine, 13, e1002150, 2016.
[2] L. Séon, et al., "Polyelectrolyte Multilayers: A Versatile Tool for Preparing Antimicrobial Coatings," Langmuir, 31, 47, 12856–12872, 2015
[3] M. H. Iqbal, et al., "Effect of the Buffer on the Buildup and Stability of Tannic Acid/Collagen Multilayer Films Applied as Antibacterial Coatings," ACS Applied Materials & Interfaces, 12, 20, 22601–22612, 2020.

Matériaux pour la régénération osseuse

Synthèse et développement de β -TCP dopés destinés à la fabrication de substituts osseux par robocasting

Nicolas SOMERS ^{1,3}, **Florian JEAN** ^{1,3}, **Marie LASGORCEIX** ^{1,3}, **Anthony THUAULT** ^{1,3}, **Cathy DELMOTTE** ^{2,3}, **Nicolas PREUX** ^{2,3}, **Fabrice PETIT** ^{2,3}, **Anne LERICHE** ^{1,3}

¹ Univ. Polytechnique Hauts-de-France, EA 2443 - LMCAPA - Laboratoire des Matériaux Céramiques et Procédés Associés, F-59313 Valenciennes, France

² Belgian Ceramic Research Center – Member of EMRA, Av. du Gouverneur E. Cornez 4, Mons B-7000, Belgium

³ GIS TECHCERA – Groupement Intérêt Scientifique Transfrontalier sur les céramiques (BE -FR)

Type de contribution souhaitée :

- ORAL** concourant pour le prix jeune chercheur
- ORAL** concourant pour le prix très jeune chercheur
- sujet à l'interface IMBL / MatSan**
- IMBL**
- MatSan**

Mots Clés : β -TCP, dopage, robocasting, frittage micro-onde, biocéramique

RESUME

Le β -tricalcium phosphate (β -TCP, $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) est un des matériaux le plus étudiés pour la réalisation de substituts osseux puisqu'il présente d'intéressantes propriétés de biocompatibilité, d'ostéoconductivité et de résorption. En effet, le TCP est largement utilisé pour le remodelage de greffe osseuse, dans les applications orthopédiques, dentaires et maxillo-faciales où il sert de support temporaire pour la régénération osseuse [1]. Cependant, l'actuel problème majeur des implants résorbables en TCP est le fait que leur résistance mécanique est inférieure à celle des implants non résorbables. Ils ne peuvent donc pas être employés, pour le moment, dans des larges défauts osseux ou dans des zones soumises à de fortes contraintes. Cette résistance mécanique faible vient essentiellement de la difficulté à densifier ce matériau. En effet, le β -TCP subit une transition de phase en α -TCP aux alentours de 1150°C. Celle-ci entraîne une expansion de la maille cristalline, une diminution de la densité et des micro-fissures diminuant la densification. De plus, cette phase d' α -TCP étant plus soluble *in vivo* que le β -TCP, sa présence modifie les propriétés biologiques du matériau.

Une solution pour améliorer la densification de ce matériau est d'incorporer des dopants au sein de sa structure. Ceux-ci permettent d'augmenter sa stabilité thermique et de rendre possible un frittage à plus hautes températures. De plus, les dopants peuvent améliorer les propriétés biologiques du TCP comme son caractère ostéoconducteur ou antibactérien.

Dans ce travail, des poudres de β -TCP dopées au magnésium, au strontium et au cuivre sont synthétisées par co-précipitation de solutions de $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$, $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$, $\text{Sr}(\text{NO}_3)_2$, $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ et de $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$. Grâce à la stabilisation du TCP à hautes températures par ces dopants, des techniques de frittages alternatives et dites « rapides » comme le frittage micro-onde peuvent être mises en œuvre pour améliorer la densification. Dans cette étude, le frittage conventionnel et micro-onde sont comparés en termes de stabilité de phase, de densités et de microstructures pour les différentes poudres dopées synthétisées. Finalement, des suspensions céramiques adéquates sont développées pour imprimer des substituts osseux macroporeux de TCP dopé via la technique de robocasting. Cette technique de fabrication additive est particulièrement adaptée pour produire des structures céramiques poreuses et biocompatibles.

[1] M. Prakasam, J. Locs, K. Salma-Ancane, D. Loca, A. Largeau, and L. Berzina-Cimdina, “Biodegradable Materials and Metallic Implants—A Review,” *J. Funct. Biomater.*, vol. 8, no. 4, p. 44, 2017.

[2] M. Frasnelli, V.M. Sglavo, Effect of Mg²⁺doping on beta-alpha phase transition in tricalcium phosphate (TCP) bioceramics, *Acta Biomater.* 33 (2016) 283–289.

[3] Miranda, P., Saiz, E., Gryn, K. & Tomsia, A. P. Sintering and robocasting of β -tricalcium phosphate scaffolds for orthopaedic applications. *Acta Biomater.* **2**, 457–466 (2006).

Correlation between paste rheology, printing parameters and mechanical properties of robocast dense ceramic parts

MATHILDE MAILLARD¹, JEROME CHEVALIER¹, LAURENT GREMILLARD¹,
VINCENT GARNIER¹, SARAH MARION²

¹ Univ. Lyon, INSA-LYON, MATEIS, UMR CNRS 5510, F69621 Villeurbanne, France

² ENSIL-ENSCI, Université de Limoges

Type de contribution souhaitée :

- ORAL concourant pour le prix jeune chercheur
- ORAL concourant pour le prix très jeune chercheur
- sujet à l'interface IMBL / MatSan IMBL MatSan

Mots Clés : *impression 3D, céramiques, rhéologie, robocasting*

RESUME

Les nouvelles technologies de fabrication additive de matériaux céramiques se développent rapidement depuis plusieurs années. Une de ces technologies est le Robocasting (aussi appelé « Extrusion de pâte » ou « Direct Ink Writing » dans la littérature). Le robocasting permet d'extruder des pâtes céramiques (appelés « encres ») grâce à une force mécanique à travers des seringues. Ce processus est piloté par un système CAD (Conception Assisté par Ordinateur) qui relie un logiciel de conception à l'imprimante 3D. Grâce à la présence de plusieurs portes seringues sur l'instrument, la mise en forme de pièces multi-matériaux ou à gradients de composition est possible. Cette imprimante 3D permet de réaliser aussi bien des matériaux poreux avec des architectures contrôlées que des matériaux denses avec des géométries complexes.

Les pâtes céramiques sont composées d'un mélange de poudre céramique, de dispersant, de liant et d'eau. Leur extrusion à travers des seringues nécessite que les agglomérats ainsi que les bulles d'air emprisonnées soient éliminés. De plus, le mélange doit être le plus homogène possible. Les propriétés rhéologiques sont également considérées comme un facteur primordial pour garantir une impression réussie. En effet, cette technologie nécessite de travailler avec des pâtes rhéofluidifiantes mais également avec une contrainte seuil suffisante ainsi qu'un comportement thixotrope. L'homogénéité et la rhéologie doivent donc être optimisées par un choix adéquat des formulations des encres. On peut réaliser des optimisations d'agents dispersants, mais également d'agents liants ou encore sur le processus de mélange lui-même. Une bonne rhéologie ne permet pas d'imprimer toutes formes et tailles de pièces, c'est pourquoi elle doit être optimisée en fonction du produit final souhaité.

En parallèle, le choix des paramètres d'impressions est très important pour garantir une bonne impression. Le chemin de la seringue, les paramètres d'empilement ou encore la température d'impression sont essentiels dans tout le processus. Les pièces imprimées sont ensuite délianées et frittées. Des observations en microscopie électronique à balayage et en tomographie à rayon X sont réalisées pour s'assurer de la qualité des pièces. Enfin, des tests mécaniques de flexion 4 points avec analyse des fractographies pour identifier les défauts critiques sont réalisés pour mieux comprendre les liens entre les propriétés rhéologiques, les paramètres d'impression et les propriétés mécaniques finales.

Ce travail de thèse s'inscrit dans le projet « CERAPIDE » financé par l'Agence Nationale de la Recherche sous la bourse n° ANR-17_CE08_0021, et qui réunit les laboratoires SIMAP (Grenoble), LGF (St Etienne), CRISMAT (Caen), et MATEIS (Lyon).

New pyrophosphate-doped amorphous calcium carbonate: toward bone substitute materials?

M. MERLE¹, J. SOULIE¹, C. REY¹, C. COMBES¹

1. CIRIMAT, Université de Toulouse, CNRS, TOULOUSE INP-ENSIACET, Toulouse, France

Type de contribution souhaitée :

- ORAL** concourant pour le prix jeune chercheur
- ORAL** concourant pour le prix très jeune chercheur
- sujet à l'interface IMBL / MatSan **IMBL** **MatSan**

Mots Clés : *Amorphous calcium carbonate, pyrophosphate, characterisation, bone cement*

RESUME

Calcium carbonate is the most abundant biomineral [1] and is often used as a biomaterial due to its excellent biocompatibility [2, 3]. Among all polymorphs, amorphous calcium carbonate (ACC) is the least stable and the most soluble, leading to a high reactivity. Various ACC syntheses are detailed in the literature. They are mainly based on the same strategy that aims to avoid crystallisation either with kinetic parameters (such as low temperature) or with additives. Among these latter, the use of pyrophosphate as an additive is poorly documented. Such material should promote bone regeneration through the presence of phosphate [4] and demonstrate tunable degradability rate *in vivo*. By varying the pyrophosphate amount in the ACC matrix, it can be processed either as self-supported biomaterial or included in a bone cement formulation.

Hence, the goal of this study is to understand the influence of the pyrophosphate amount (from 0 to 10 %mol. with respect to carbonate content) on the nature, structure and multi-scale organization of the resulting calcium carbonate. For this purpose, ACC powders were synthesised, with various pyrophosphate contents, by double decomposition in aqueous solution. The resulting suspension was filtrated under vacuum and the precipitate washed with water, freeze-dried and stored at - 4°C. The synthesised powders were analysed by XRD, Raman and FTIR spectroscopy, SEM and SEM-FEG, TGA, chemical titrations and SAXS.

We determined the pyrophosphate content threshold required for avoiding the crystallisation of calcium carbonate. Above this threshold, the calcium carbonate powders showed no diffraction peaks by XRD whereas calcite was detected for lower pyrophosphate content. The sizes of the particles observed by SEM and SEM-FEG were quite homogeneous between the different amorphous calcium carbonate powders. SAXS studies demonstrate a hierarchical organization with cluster-containing nanoparticles. This two scale structuration is predominant as reactivity is correlated to the surface and then to the fractal dimension of solids. Moreover, we showed by chemical titration and TGA that the calcium, carbonate and water contents are correlated to the pyrophosphate content. Indeed, the higher the pyrophosphate content, the higher the water content. This result is a first step for the control of the reactivity of ACC as water plays a key role in ACC crystallisation process [5]. Preliminary formulations of calcium phosphate/calcium carbonate cements involving the as-synthesised pyrophosphate-doped ACC, brushite ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) and biomimetic apatite as dry ingredients have shown promising results in terms of setting, final composition and mechanical properties, opening new perspectives for applications in bone regeneration.

Acknowledgements: The authors thank the Region Occitanie (project BioPhORM n°19008740/ALDOCT-000734) for supporting this research work.

- [1] C.Günther and al., Z.anorg.allg.Chem., (2005) 2830-2835, doi: 10.1002/zaac.200500164.
- [2] A.Lucas and al., Int. Journal of Inorganic Materials (2001) 87-94, doi:10.1016/S1466-6049(00)00058-1.
- [3] A.Piattelli and al., Biomat., (1996) 623-627, doi: 10.1016/S0142-9612(96)00158-5.
- [4] L.M. Grover and al., Biomat., (2013) 6631-6637, doi: 10.1016/j.biomaterials.2013.05.001.
- [5] B.Colas (2017) doi: 10.13140/RG.2.2.20572.08327.

3D structuration of liquid crystal phases for biomimetic bone tissue formation

Elora BESSOT,¹ Arnaud BARDOUIL,² Clément SANCHEZ,³ Marco FAUSTINI,¹ Franck ARTZNER,² Nadine NASSIF*,^{1,4}

¹*Sorbonne Université, Laboratoire de Chimie de la Matière Condensée de Paris – UMR 7574, Paris, France ;*

²*Université de Rennes 1, Institut de Physique de Rennes – UMR 6251, Rennes, France ;*

³*Collège de France, Paris, France ;*

⁴*ESPCI Paris, Institut Langevin – UMR 7587, Paris, France.*

Keywords: collagen; biomimetism; self-assembly; liquid crystal; microfluidic

Bone is a hybrid material that combines a dense and organized organic web of collagen fibrils (type I) and a mineral network of hydroxyapatite. The formation of this so complexly organized material has often been studied biologically in the literature.

How to study the morphogenesis of bone tissue from a physicochemical point of view and thus be able to reproduce the hierarchical organization of this material at the suprafibrillary scale ?

We propose to identify these parameters by applying physical constraints *in vitro* to the mesophases of collagen and thus be able to control the 3D spatial arrangement of oriented domains. Microfluidic chambers mimicking the cylindrical units of cortical bone (i.e. osteons) and different emulsion processes mimicking the trabecular bone-bone marrow interaction were used in this study. These cortical and trabecular bone models allowed us to highlight the involvement, in particular, of containment, collagen flow and network geometry in the resulting fibrillar organization of bone tissue.

Optical and electron microscopies reveal that these biological organizations result from the texturization of the liquid crystal phases of collagen on a macroscopic scale by observing the propagation of defects inherent in the geometry of the tissues. This study opens up perspectives in the understanding of the physicochemical mechanisms involved in bone morphogenesis and biomineralization as well as in the characterization of the organization of anisotropic domains *in vivo*. This work opens prospects for developing high-performance 3D scaffolds for bone tissue engineering to repair larger defects and promote osteoinduction

Model Biocomposites based on poly(lactic acid) and bioactive glass fillers for bones regeneration composites with controlled properties

Xavier Lacambra^{1,4}, Nora Dergham¹, Marlin Magallanes-Perdomo^{1,4}, Sylvain Meille^{1,4}, Jérôme Chevalier^{1,4}, Jean-Marc Chenal^{1,4}, Abderrahim Maazouz^{1,2,3}, Khalid Lammawar^{*1,2}

¹Université de Lyon, INSA-LYON, F-69621 Lyon, France

²UMR 5223, Ingénierie des Matériaux Polymères IMP, CNRS, INSA Lyon, F-69621 Villeurbanne, FranceHassan II Academy of Science and Technology, Rabat, Morocco

⁴UMR 5510, MATEIS, CNRS, INSA-Lyon, F-69621, Villeurbanne, France

Type de contribution souhaitée :

ORAL concourant pour le prix de thèse ORAL POSTER

Mots Clés : Bio composites, Extrusion, Injection moulding, Rheology, Bioglass

RESUME

Factors such as an aging population and sports accidents increase the demand for osteosynthesis systems every year [1]. These materials are characterized by their multifunctionality, because in addition to being biocompatible, they must also be resistant to mechanical stress. However, osteosynthetic devices are, in principle, designed to be removed secondarily (unlike articular prostheses) with all the operative risks associated with this procedure. This explains the growing interest in the use of bioresorbable devices [2].

This study, from the doctoral research project "Functionally graded materials (FGM): Hybrid orthopedic implants developed with innovative processing technologies based on PLA/BG", focuses on the development and characterization of a bioactive, resorbable osteosynthesis biomaterial with a mechanical strength similar to that of bone.

In this study, Poly(L-lactide-co-D,L-lactide) PDLA/45S5 Bioglass® (BG) biocomposite for medical devices were processed by an original approach based on the thermal treatment of BG. The aim of the present work was to gain a fundamental understanding of the relationships between morphology, processing conditions and final properties of these biomaterials. The filler contents as well as their thermal treatments. A rheological study was performed to evaluate and model the PDLA/BG degradation during the manufacturing process. PDLA degradation were analysed with Fourier Transform Infrared (FTIR) spectroscopy, Size-exclusion chromatography (SEC) and mechanical characterization. The obtained results highlighted the improvement of the control of the interactions between PDLA and BG to prevent the polymer matrix degradation during process. The present work is a guideline to obtain biocomposites with a well-controlled dispersion and optimized mechanical properties.

- [1] F. Korkusuz, *Musculoskeletal Research and Basic Science*. Cham: Springer International Publishing, 2016. Part I: Biomaterials and Biomechanics
- [2] R. Code and L. Type, *Orthopedic Biomaterials*, no. July. Cham: Springer International Publishing, 2018. Part II: Bioresorbable Materials for Orthopedic Applications (Lactide and Glycolide Based)

Remerciements :

.15

sciencesconf.org:matsan-imbl:334960

Implants et matériaux

NEW β -METASTABLE TITANIUM ALLOYS FOR MEDICAL APPLICATIONS: FOCUS ON THE STENTS

G. Cabon, D. Gordin, P. Castany, T. Gloriant

*INSA Rennes, Institut des Sciences Chimiques de Rennes (UMR CNRS 6226 ISCR), F-35708
Rennes, France*

Type de contribution souhaitée :

- | | |
|-------------------------------------|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> | ORAL concourant pour le prix jeune chercheur |
| <input type="checkbox"/> | ORAL concourant pour le prix très jeune chercheur |
| <input type="checkbox"/> | sujet à l'interface IMBL / MatSan |
| <input type="checkbox"/> | IMBL |
| <input checked="" type="checkbox"/> | MatSan |

Mots Clés : *titanium alloys, stents, superelasticity, TRIP-TWIP effect, recoverable strain, medical device*

RESUME

Leading to a restricted blood flow, a stenosis can cause chest pain and myocardial infarction in the most critical cases. A stent is a medical device inserted into the lumen of a vessel to keep it open and prevent it from narrowing. Two types of metallic stents are currently used and must be distinguished. Self-expandable stents are mainly made of superelastic Ni-Ti alloys. Initially made with the same diameter than the human vessel, the stent is compressed within a catheter, inserted into the body and released from the catheter [1]. The superelastic property of Ni-Ti alloys allows the device to recover its initial shape in the vessel to keep it open. The second type of stents are usually made of Co-Cr alloys which allow a high plastic deformation. The procedure is quite similar to the first one except that the stent is fixed on an expandable balloon which is inflated in the narrowed vessel region. That makes the stent deformed, until it reaches the wanted shape.

Placed within the human body implies that the medical device is directly in contact with corrosive body fluids. In other words, implants such as stents require a material to be first and foremost biocompatible. The main drawbacks of Ni-Ti and Co-Cr alloys used for these applications are the well-known toxicity or carcinogenic effect of Co, Cr and Ni elements [2, 3].

Titanium-base alloys containing biocompatible elements such as Zr, Nb, Sn, Mo [4], may exhibit either an excellent superelastic property or a TRIP-TWIP effect. These alloys can be efficient options for stents. The superelasticity of Ti-base alloys is the consequence of a reversible stress-induced martensitic transformation occurring between the parent β phase (body-centered cubic) and the martensitic α'' phase (orthorhombic). The TRIP-TWIP effect is a combination of transformation and twinning inducing a high plastic deformation.

With this objective, Ti-Zr-Nb-Sn and Ti-Mo-Nb alloys have been elaborated by cold crucible levitation melting (CCLM) technique and then cold rolled and thermally treated. The studied alloys have been characterized by tensile tests, optical microscopy, X-ray diffraction (XRD) and electron backscattered diffraction (EBSD). From the results obtained, we showed that the adjusted amount of β stabilizing elements in the composition associated with an

optimized thermal treatment can improve the recoverable strain for superelastic quaternary Ti-Zr-Nb-Sn alloys. More than 4% of recoverable strain was reached by cyclic tensile tests. It is shown that this excellent superelastic property depends of the texture and the grain size of the microstructure and that it is possible by using short thermal treatments to increase the critical stress inducing the martensitic transformation. Combining both TRIP and TWIP effects, ternary Ti-Mo-Nb alloys exhibit a plastic deformation around 30%. The obtained properties could make these Ti-base alloys competitive with the alloys currently used.

[1] N. S. Ding, S. Alexander, M. P. Swan, C. Hair, P. Wilson, E. Clarebrough, D. Devonshire. Gastroduodenal outlet obstruction and palliative self-expandable metal stenting: a dual-centre experience. *Journal of Oncology*. 2013, 6p.

[2] S. G. Steinemann. Metal implants and surface reactions. *Injury*. 1996, vol. 27, p. 16-22.

[3] L. Patnaik, S. R. Maity, S. Kumar. Status of nickel free stainless steel in biomedical field: A review of last 10 years and what else can be done. *Materials Today: Proceedings*. 2020, 6p.

[4] E. Eisenbarth, D. Velten, M. Muller, R. Thull, J. Breme. Biocompatibility of beta-stabilizing elements of titanium alloys. *Biomaterials*. 2004, vol. 25, p. 5705-5713.

A robust study of dental implant in presence of uncertainties

Fatma ABID, Francine MONCHAU

Univ. ArtoisULR4515 - LGCgE, Laboratory of Civil Engineering and Geo-Environment,

62408 Béthune, France

Type de contribution souhaitée :

- ORAL** concourant pour le prix jeune chercheur
- ORAL** concourant pour le prix trèsjeune chercheur
- POSTER**
- sujet à l'interface IMBL / MatSan IMBL MatSan

Mots Clés : Reliability based design optimization, Optimum safety factor, generalized polynomial chaos, Uncertainty, dental implant.

RESUME

For several years, great attention has been paid to optimizing the design of dental implants. The objective of our work, using the finite element method (FE), is to determine the optimal design of a threaded dental implant. Taking into account the biomechanical factors, the distribution of material has been evaluated and a new geometry is presented.

The reliability based design optimisation (RBDO) aims to look for the best compromise between cost and safety considering uncertainties in parameters model. In spite of the satisfaction of the optimal solution calculated by the deterministic design optimization (DDO), the design will not ensure the target reliability level and may lead to a high risk of failure.

The RBDO method provides not only an improved design but also a high level of confidence. In this method, the reliability is integrated in the optimization loop to improve the performance of the model while maintaining the assumed reliability level.

In this context, a numerical implementation of the dental implant was performed. The von Mises constraint is analyzed. This study is combined with a probabilistic analysis to take into account uncertainties of different parameters, considered as random variables, which are material properties. In order to reduce the computational cost of the classical approach of RBDO problem, the optimum safety factor (OSF) method coupled with the generalized polynomial chaos (gPC) procedure is applied to the dental implant. Numerical examples showed the effectiveness and efficiency of the OSF for the reliability based design optimization of the dental implant with probabilistic random variables. The advantage of this new design is to leave more space for regrowth of new bone tissue while maintaining good mechanical stability.

Prothèses de hanche double mobilité: comparaison des mécanismes tribologiques et de l'usure lors d'une implantation *in vivo* par rapport aux tests de simulateur de marche.

V. Massardier^{1,2}, M. Vincent², C. Batailler³, S. Lustig³, J. Geringer⁴, E. Renault⁵, M. Guichardant⁶, A.M. Trunfio-Sfarghiu¹

¹*Univ Lyon, INSA-Lyon, CNRS UMR5259, LaMCoS, F-69621, France*

²*MINAPATH Development, Villeurbanne, France*

³*Orthopedic Surgery Department, Croix-Rousse Hospital, Lyon, France*

⁴*CIS-EMSE, SAINBIOSE, INSERM U1059, F-42023*

⁵*Corin France SAS, Montbonnot-Saint-Martin, France*

⁶*Univ-Lyon, Inserm UMR 1060, Inra UMR 1397 (CarMeN Laboratory), IMBL INSA-Lyon*

Type de contribution souhaitée :

- ORAL** concourant pour le prix jeune chercheur
 ORAL concourant pour le prix très jeune chercheur
 sujet à l'interface IMBL / MatSan **IMBL** **MatSan**

Mots Clés : *Tribologie ; prothèses de hanche double mobilité ; usure*

RESUME

Les implants articulaires de hanche, avant leur première implantation sur un patient, sont systématiquement testés *in vitro* à l'aide de machines dénommées généralement des simulateurs de marche. Ces études sont strictement encadrées par la norme ISO-14 242 et leurs résultats sont sensés préfigurer ceux qui seront retrouvés *in vivo*. Plusieurs prothèses ont cependant été retirées du marché suite à de nombreux effets secondaires dus à une usure non prévue, le cas le plus criant étant celui des implants métal/métal à grosse tête au début des années 2010.

Notre étude se propose d'analyser l'usure de plusieurs types de prothèses ayant frotté *in vivo* chez des patients ou *in vitro* sur des simulateurs de marche afin de comprendre les différences dans les mécanismes mis en œuvre, dans le but d'adapter ultérieurement des tests d'usure *in vitro* afin d'obtenir des résultats plus représentatifs du devenir réel des prothèses de hanche après implantation.

Les premiers résultats seront présentés ici et montrent les différences dans l'usure des prothèses double mobilité de hanche. Elles sont criantes dans l'analyse macroscopique 3D des implants et indiquent une modification des mécanismes tribologiques lors du passage des tests *in vitro* à l'implantation *in vivo*. Les particules d'usure, dont l'étude par les techniques recommandées par la norme ISO ne permet pas de déterminer le véritable aspect, sont également différentes dans les deux cas. Leur étude en microscopie confocale mais également *in situ* au sein de la membrane synoviale permet de déterminer la réponse tissulaire pouvant modifier le triplet tribologique et dont la prise en compte est indispensable pour adapter les implants à la réaction biologique.

Robocasting de TA6V pour application médicale : impact du déliantage sur le taux d'interstitiels et ses conséquences sur les propriétés mécaniques

Marion Coffigniez¹, Xavier Boulnat¹, Erik Bonjour², Patrick Jame², Laurent Gremillard¹

¹ Université de Lyon, INSA-Lyon, MATEIS CNRS UMR 5510, F-6921, Villeurbanne,

² Institut de Sciences Analytique, UMR 5280, Villeurbanne

Type de contribution souhaitée :

ORAL concourant pour le prix jeune chercheur

ORAL concourant pour le prix très jeune chercheur

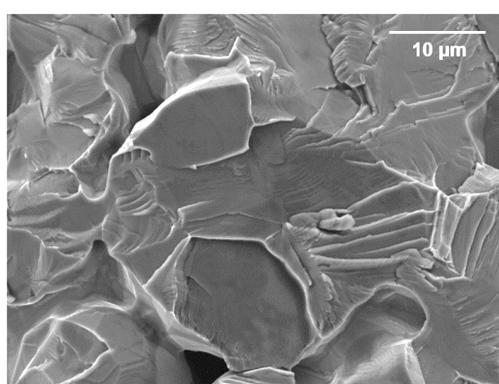
sujet à l'interface IMBL / MatSan IMBL MatSan

Mots Clés : *robocasting, TA6V, taux d'interstitiels, fragilisation*

RESUME

La fabrication additive d'implant métalliques à partir de poudres implique soit la fusion localisée de celles-ci, soit l'utilisation d'un liant organique pour réaliser la mise en forme de la pièce. Dans ce second cas, la pièce subit ensuite des traitements de déliantage puis de frittage qui lui confèrent ses propriétés mécaniques. L'utilisation d'un tel procédé peut cependant contaminer la poudre métallique en éléments présents dans le liant et ainsi affecter les propriétés finales de la pièce obtenue.

L'évolution en taux d'interstitiels (notamment en C et O) au cours d'un tel procédé est ici suivie pour la réalisation de pièces en TA6V par robocasting. On s'intéresse en particulier à l'évolution du taux d'interstitiels dans la pièce finale, en fonction des paramètres de déliantage choisis (temps, température, atmosphère), ainsi qu'à l'impact de ces taux sur les propriétés mécaniques obtenues. Pour cela, les taux de carbone et d'oxygène sont obtenus par mesure infrarouge lors de la combustion des échantillons, la formation de phases fragilisantes (TiC, TiO₂, etc.) est évaluée par diffraction des rayons X et les propriétés mécaniques du TA6V fritté sont obtenues par flexion sur des mono-filaments. La compréhension des propriétés mécaniques obtenues se fera également en corrélation avec l'évolution de la microstructure (EBSD) et du taux de porosité résiduelle (tomographie aux rayons X).



Rupture par clivage (fragile) d'un échantillon de TA6V délianté 2h à 500°C puis fritté 2h à 1200°C.

Caractérisation des défauts cristallins de type sphérolite dans un verre métallique massif TiCuZrPd et impacts sur ses propriétés mécaniques et électrochimiques

Laurabelle Gautier¹, Benoit Ter-Ovanessian¹, Thierry Douillard¹, Claire Gaillaire¹,
Damien Fabrègue¹, Jérôme Chevalier¹

¹ INSA-Lyon, Laboratoire MATEIS, UMR CNRS 5510, 69621 Villeurbanne, France

Type de contribution souhaitée :

- ORAL concourant pour le prix jeune chercheur
 ORAL concourant pour le prix très jeune chercheur
 sujet à l'interface IMBL / MatSan IMBL MatSan

Mots Clés : Verres métalliques, défauts cristallins, application dentaire,

RESUME

Les verres métalliques de la famille TiZrCuPd sont très prometteurs pour des applications biomédicales. Ils sont biocompatibles et leurs propriétés mécaniques exceptionnelles (limite d'élasticité et contrainte à la rupture) en font une alternative crédible au titane pour la fabrication de dispositifs médicaux implantables de petite taille comme des implants dentaires miniaturisés.

Cependant des défauts sphériques de grande taille, répartis de façon aléatoire dans les pièces, ont été observés notamment sur des faciès de rupture après des essais mécaniques en traction et en fatigue. Ces défauts, appelés 'sphérolites' ne sont pas détectés par diffraction des rayons X (technique la plus répandue pour la vérification du caractère amorphe des verres métalliques dans la littérature), car ils représentent une trop faible fraction volumique des pièces. Néanmoins ces défauts ont déjà été montrés comme étant de nature cristalline. Ces défauts peuvent avoir une influence négative sur les propriétés mécaniques de par leur taille et leurs propriétés mécaniques très différentes de la fraction amorphe.

Les verres métalliques sont considérés comme des matériaux passifs et donc globalement résistant à la corrosion. Cependant, l'inhomogénéité structurale des pièces due à la présence de ces sphérolites peut donner lieu à une sensibilité à la corrosion et une tendance à la piqûration. Une meilleure compréhension de la nature et de la structure de ces défauts, ainsi que de leur influence sur diverses propriétés des pièces est donc nécessaire. Elle devrait en outre permettre de mieux comprendre leur apparition lors de l'élaboration et donc de proposer des pistes d'amélioration.

Cet exposé traitera de la mise en évidence de ces sphérolites, de leur caractérisation morphologique et structurale. Elle s'intéressera également à l'influence de ces défauts sur les propriétés mécaniques et à la compréhension des réactions électrochimiques locales de surface.

Ingenierie tissulaire et matériaux

REGENERATION TISSULAIRE PAR MATRICE DE FIBRINE TRIDIMENSIONNELLE SECHEE AU CO₂ SUPERCRITIQUE : ETUDE *IN VITRO.*

Thibault CANCEILL^{1,2}, Clémentine AUBRY², Paul MONSARRAT^{1,3}, Bénédicte BRULIN⁴, Pierre LAYROLLE⁴, Sabine JONIOT¹, Sophie CAZALBOU²

¹ Faculté de Chirurgie Dentaire de Toulouse, Université Paul Sabatier, Hôpitaux de Toulouse, 3 Chemin des Maraîchers, 31062 Toulouse Cedex 9, France.

² CIRIMAT, Université de Toulouse, CNRS, INPT, UPS, Université Paul Sabatier, Faculté de Pharmacie, 35 Chemin des Maraîchers, 31062 Toulouse cedex 9, France

³ STROMALab, Université de Toulouse, CNRS ERL 5311, EFS, ENVIT, Inserm, UPS

⁴ Inserm UMR 1238 - PHY-OS, Université de Nantes, 1 Rue Gaston Veil, 44035 Nantes cedex 1, France

Type de contribution souhaitée :

ORAL concourant pour le prix jeune chercheur

ORAL concourant pour le prix très jeune chercheur

sujet à l'interface IMBL / MatSan **IMBL** **MatSan**

Mots Clés : *CO₂ supercritique, matrice, lysat plaquettaire, régénération tissulaire*

RESUME

Le Lysat Plaquettaire (LP) est un produit dérivé du sang naturellement riche en facteurs de croissance comme le VEGF, le PDGF ou encore le TGF- β^1 . Cela lui confère la capacité de stimuler les cellules de l'hôte pour promouvoir la cicatrisation voire même la régénération des tissus lésés. Associé à du chlorure de calcium et de l'acide tranexamique, le LP peut former un hydrogel composé d'un réseau tridimensionnel de fibrine², mimant une matrice extracellulaire naturelle riche en facteurs de croissance dans laquelle les cellules trouvent tous les éléments nécessaires à leur développement. Les champs d'application de ces LP sont nombreux et leur utilisation en tant que matériaux bioactifs peuvent concerner toutes les disciplines médicales.

L'objectif de cette étude est de sécher l'hydrogel de LP grâce à un procédé utilisant le CO₂ à l'état supercritique³ et de caractériser *in vitro* les mousses sèches obtenues. Cette procédure de séchage permet d'envisager l'obtention de matériaux secs, poreux et stériles qui soient capables de relarguer des facteurs de croissance. Ils pourront présenter une longue période de conservation, une manipulation plus aisée que celle des hydrogels, une capacité importante à se réhydrater et également un pouvoir hémostatique.

Les observations réalisées au Microscope Electronique à Balayage, ainsi que les analyses au porosimètre à mercure montrent que les mousses sèches présentent une porosité totale de $81,38 \pm 5,14\%$ avec des tailles de pores principalement distribuées entre 2 et $11\mu\text{m}$ (Figure 1). Le suivi de la cinétique de relargage du VEGF démontre une libération prolongée de facteurs de croissance dans le temps sans qu'il n'y ait eu de perte au cours du procédé de séchage lorsque les quantités sont comparées à celles contenues dans les gels de départ (Figure 2). La résistance en compression des mousses se trouve supérieure à celle des hydrogels de LP (respectivement $0,15 \pm 0,06$ vs. $0,0007 \pm 0,0002\text{MPa}$, $p < 0,001$). Les premières études menées *in vitro* sur des cellules stromales mesenchymateuses et *in vivo* sur un modèle murin sous-cutané confirment la biocompatibilité des biomatériaux conçus.

L'ensemble de ces résultats offre des perspectives prometteuses dans le domaine de la régénération tissulaire et permet d'envisager l'étude des nouveaux biomatériaux *in vivo* sur des modèles de défauts tissulaires plus spécifiques.

Références :

1. Schallmoser K, Henschler R, Gabriel C, Koh MBC, Burnouf T. Production and Quality Requirements of Human Platelet Lysate: A Position Statement from the Working Party on Cellular Therapies of the International Society of Blood Transfusion. *Trends Biotechnol.* 2019 Jul 17;
2. Fortunato TM, Beltrami C, Emanueli C, De Bank PA, Pula G. Platelet lysate gel and endothelial progenitors stimulate microvascular network formation *in vitro*: tissue engineering implications. *Sci Rep.* 2016 04;6:25326.
3. Duarte ARC, Santo VE, Alves A, Silva SS, Moreira-Silva J, Silva TH, et al. Unleashing the potential of supercritical fluids for polymer processing in tissue engineering and regenerative medicine. *J Supercrit Fluids.* 2013 Jul 1;79(Supplement C):177–85.

Figure 1 : Réseau tridimensionnel de fibrine composant les mousses de LP (observation MEB)	Figure 2 : Cinétique de relargage du VEGF au cours du temps																																								
	<p>Relargage du VEGF</p> <table border="1"> <caption>Data extracted from Figure 2: Concentration of VEGF over time</caption> <thead> <tr> <th>Temps (jours)</th> <th>Mousses sèches (pg/ml)</th> <th>Gels de LP (pg/ml)</th> <th>LP liquide (contrôle) (pg/ml)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>1</td><td>150</td><td>120</td><td>220</td></tr> <tr><td>2</td><td>180</td><td>150</td><td>230</td></tr> <tr><td>3</td><td>200</td><td>180</td><td>230</td></tr> <tr><td>5</td><td>210</td><td>200</td><td>230</td></tr> <tr><td>7</td><td>210</td><td>210</td><td>230</td></tr> <tr><td>10</td><td>205</td><td>210</td><td>225</td></tr> <tr><td>15</td><td>205</td><td>210</td><td>225</td></tr> <tr><td>25</td><td>210</td><td>210</td><td>225</td></tr> </tbody> </table>	Temps (jours)	Mousses sèches (pg/ml)	Gels de LP (pg/ml)	LP liquide (contrôle) (pg/ml)	0	0	0	0	1	150	120	220	2	180	150	230	3	200	180	230	5	210	200	230	7	210	210	230	10	205	210	225	15	205	210	225	25	210	210	225
Temps (jours)	Mousses sèches (pg/ml)	Gels de LP (pg/ml)	LP liquide (contrôle) (pg/ml)																																						
0	0	0	0																																						
1	150	120	220																																						
2	180	150	230																																						
3	200	180	230																																						
5	210	200	230																																						
7	210	210	230																																						
10	205	210	225																																						
15	205	210	225																																						
25	210	210	225																																						

CHARACTERIZATION OF THE PHYSICAL PARAMETERS OF A PLA/PCL BASED BIORESORBABLE KNITTED FABRIC AND ITS APPLICATION TO TISSUE ENGINEERING

Vivien Barral¹, Stéphanie Brun², Philippe Marchetti², Aurélie Cayla¹, Christine Campagne¹, Eric Devaux¹

¹ENSAIT, GEMTEX, laboratoire de Génie des Matériaux Textilees, 2 Allée Louise & Victor Champier, Roubaix, France, 59056 Roubaix CEDEX-1, France

²Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille, 2 Avenue Oscar Lambret, Lille, France, 59000

*Presenter's email: vivien.barral@ensait.fr

Type de contribution souhaitée :

- ORAL concourant pour le prix jeune chercheur
- ORAL concourant pour le prix très jeune chercheur
- sujet à l'interface IMBL / MatSan IMBL MatSan

Mots Clés : *Filage en voie fondu, polyesters, biocompatibilité, ingénierie tissulaire*

RESUME

Breast cancer has recently become a common disease in Europe. In fact, one woman out of eight is affected in her life and the most practiced curative operation is mastectomy: this is the case for 73% of the patient, only followed by a breast reconstruction 20% of the time. The three reconstruction methods mainly used are silicone implant, lipofilling and flap based reconstruction. However, these methods are laborious as they require multiple surgeries. MAT(T)ISSE is a European INTERREG project that was born in order to provide surgeons with a prosthesis that will allow them to perform the breast reconstruction surgery in one operation. The prosthesis comprises two parts: a 3D-printed shell and a textile support enhancing the growth of adipose tissue. Both parts are fully bioresorbable and the degradation products are excreted by the human body. This presentation is based on the textile scaffold development, especially about the development of the multifilaments and their transformation into knitted fabric. The *in-vitro* degradation and the biocompatibility of these textile structures are studied.

In order to answer specifications such as biocompatibility and degradability, a screening of different thermoplastics was realized. Poly-D,L-lactide (PDLLA) was selected for its stiffness and its high kinetics of degradation, and polycaprolactone (PCL) as minor phase to modify physical properties of PLA such as crystallinity and dimensional stability of the multifilaments and, as a consequence, of the knitted fabrics. These choices also rely on a bibliographic work about parameters that have an influence on degradation. Some of them, such as temperature, pH or biological activity are environmental while the other, such as functional group, crystallinity, orientation of macromolecules and molecular weight, are intrinsic to the material.

Immiscible polymers blends were produced in a large range of compositions; PLA and PCL were mixed in weight ratio from 90 % PLA and 10 % PCL to 60 % PLA and 40 % PCL (PLA₉₀PCL₁₀ to PLA₆₀PCL₄₀) in order to modify the polymers blend morphologies which allows to change physical properties of the material. Every blends were produced by twin screw extrusion and then, in a second step, by melt spinning process (80 filaments of $\varnothing \sim 20-35 \mu\text{m}$ each). Then, a knitted fabric was produced with the neat PLA (PLA₁₀₀) and two of the blends: PLA₉₀PCL₁₀ and PLA₇₀PCL₃₀, in order to study its physical properties over time by degrading them *in vitro* in a climatic chamber at 50°C and 80% relative humidity. These blends were chosen because the morphology of the spherical shape of PCL dispersed phase in PLA₉₀PCL₁₀ and the fibrillary shape of PCL dispersed phase in PLA₇₀PCL₃₀. Finally, the biocompatibility of the knitted fabrics of the whole range of compositions was tested in a preliminary study by following differentiation in adipocyte cells and proliferation of stem cells. This

work highlighted the impact of PCL on PLA physical properties such as dimensional stability and crystallinity of PLA that are increasing with the incorporation of PCL. This study shows promising results for the tissue engineering field, with a significant ability of the textile support to induce stem cell proliferation and differentiation.

Evaluation de la chondrogenèse des CSMs de moelle osseuse au sein de substituts produits par impression 3D

O. MESSAOUDI¹, C. HENRIONNET¹, L. POURCHET², P. GILLET¹, D. LOEUILLE^{1,3}, D. MAINARD^{1,4}, C. MARQUETTE², A. PINZANO^{1,5}

1. UMR 7365 CNRS-Université de Lorraine IMoPA « Ingénierie Moléculaire et Physiopathologie Articulaire », 9 avenue de la Forêt de Haye, BP20199, 54505 Vandœuvre-Lès-Nancy, France

2. Plateforme 3D Fab, Université de Lyon, CNRS, INSA, CPE-Lyon, ICBMS, UMR 5246, 43, Bd du 11 novembre 1918, 69622 Villeurbanne Cedex, France

3. Service de Rhumatologie, CHRU de Nancy-Brabois, Bâtiment des Spécialités Médicales, 5 Rue du Morvan, 54511 Vandoeuvre-lès-Nancy, France

4. Service de Chirurgie Orthopédique, Traumatologique et Arthroscopique, Hôpital Central, Av de Lattre de Tassigny, CHRU Nancy, 54000 Nancy, France

5. Contrat d'Interface, Service de Rhumatologie, CHRU de Nancy-Brabois, Bâtiment Spécialités Médicales, 54511 Vandoeuvre-lès-Nancy, France

Type de contribution souhaitée :

- ORAL concourant pour le prix jeune chercheur
- ORAL concourant pour le prix très jeune chercheur
- sujet à l'interface IMBL / MatSan IMBL MatSan

Mots Clés : *ingénierie tissulaire, bio-impression 3D, cellules souches mésenchymateuses, TGF-β1, différenciation chondrogénique.*

RESUME

Introduction : L'impression 3D s'avère un outil révolutionnaire en médecine régénératrice personnalisée pour façonner des tissus et des organes bio-imprimés [1] à partir de cellules du patient. Les cellules souches mésenchymateuses (CSMs) se présentent comme une alternative prometteuse pour l'ingénierie tissulaire du cartilage [2] par ses capacités de prolifération et de différenciation. Notre objectif a été d'évaluer la chondrogenèse des CSMs de moelle osseuse au sein de substituts produits par impression 3D.

Méthodes : Les CSMs issues de moelle osseuse humaine ont été ensemencées dans une bio-encre à base d'alginate à une densité cellulaire de 1 million de cellules/mL. La bio-encre a été imprimée couche par couche grâce à un système d'impression 3D par bio-extrusion. Les substituts produits ont été divisés en deux groupes, un premier groupe contrôle (ITS) et le second cultivé avec un facteur de croissance chondro-inducteur, le TGF-β1 (10 ng/mL). La chondrogenèse a été évaluée après 28 jours (J28) et 56 jours (J56) par analyses des expressions géniques (RT-PCRq) et de la synthèse matricielle (histologie et immunohistochimie) au sein des substituts produits.

Résultats : L'analyse des marqueurs chondrogéniques (*COL2A1*, *COLIIB*, *ACAN*, *SOX9* et *COMP*) par RT-PCRq a montré qu'à J28 leurs expressions étaient significativement plus importantes sous l'effet de l'ajout de TGF-β1. En revanche, aucune différence a été constatée à J56 avec une expression proche du niveau d'expression basale pour l'ensemble des gènes. Les analyses histologiques et immunohistologiques ont montré que le TGF-β1 a induit la synthèse de protéoglycans et de collagène de type II dense et homogène à J56.

Conclusion : Notre procédé d'impression 3D associé à des CSMs humaines et à un facteur chondro-inducteur a permis d'obtenir un substitut cartilagineux de bonne qualité, avec une matrice extracellulaire dense en collagène de type II et en protéoglycans.

[1] Mandrycky C, Wang Z, Kim K, Kim DH. *3D bioprinting for engineering complex tissues*. Biotechnol Adv 2015, S0734-9750(15)30066-5.

[2] Baghaban Eslaminejad M, Malakooty Poor E. *Mesenchymal stem cells as a potent cell source for articular cartilage regeneration*. World J Stem Cells 2014, 6(3):344-54.

COMPRÉHENSION DE L'INFLUENCE DE LA COMPOSITION CHIMIQUE DE CÉRAMIQUES PHOSPHOCALCIQUES SUR LE COMPORTEMENT DE CELLULES ENDOTHELIALES IMMORTALISÉES

Pagès Esther^{1,2}, Usseglio Julie M.D.^{1,2}, Brie Joël M.D.^{1,2}, Magnaudeix Amandine, Ph.D².

1. Service de chirurgie Maxillo-Faciale, Réparatrice et Stomatologie, CHU Dupuytren, Limoges

2. Institut de recherche sur les céramiques, UMR CNRS 7315, Limoges

Type de contribution souhaitée :

- ORAL concourant pour le prix jeune chercheur
 ORAL concourant pour le prix très jeune chercheur
 sujet à l'interface IMBL / MatSan IMBL 

Mots Clés : hydroxyapatite, céramique, cellules endothéliales, vascularisation, tubulogenèse

RESUME

La mise au point d'un substitut osseux idéal pour la réparation des grandes pertes de substance osseuse est un des défis majeurs de la recherche en matériaux pour la santé. L'hydroxyapatite présente des propriétés intéressantes d'ostéoconduction *in vivo*, mais qui nécessitent d'être optimisées dans l'optique finale de devenir ostéoinductrice. Un pilier important de l'ostéogenèse et donc de l'ostéointégration des biomatériaux est la vascularisation, qui permet l'apport des précurseurs osseux et des nutriments nécessaires à la colonisation de ces biomatériaux. La vascularisation découle de l'angiogenèse, qui repose sur d'activation de cellules endothéliales. Une stratégie possible pour favoriser la vascularisation est de substituer l'hydroxyapatite avec des éléments ayant montré un effet positif sur le métabolisme des cellules endothéliales.

Le travail présenté ici avait pour objectif la recherche d'une différence du comportement de cellules endothéliales murines immortalisées, les C166, cultivées *in vitro* sur des hydroxyapatites de compositions différentes – hydroxyapatites stœchiométrique (HA, matériau de référence), carbonatée (CHA), silicatée (SiHA) ou cuivrées (CuHA à 0,1 et 0,5%).

Dans un premier temps, la viabilité et la prolifération cellulaires des C166 sur des pastilles d'hydroxyapatite des compositions précitées ont été évaluées en microscopie (incorporation d'EdU et de calcéine rouge-orange). L'analyse des images obtenues a permis le comptage des noyaux et des cellules vivantes, et leurs caractéristiques morphologiques ont été également évaluées. La croissance cellulaire et la viabilité cellulaire ont également été étudiées par le biais de tests MTT au cours du temps : après 16, 24 et 48h de culture. D'un biomatériau à l'autre, les C166 n'ont pas présenté de différences majeures en termes de densité de cellules adhérentes à leur surface, de viabilité, de prolifération ou de morphologie, bien qu'un possible effet positif du silicium ait été mis en évidence sur la prolifération cellulaire.

En complément, leur influence sur la surface de l'HA et des CuHA a été évaluée en microscopie électronique à balayage environnementale, ce qui a permis de mettre en évidence sur la CuHA 0,5 une modification structurale au cours du temps. Celle-ci devra faire l'objet

d'explorations plus poussées afin de comprendre les mécanismes chimiques et cellulaires en jeu.

Pour aller plus loin et tester l'activation et la fonctionnalité des C166 à la surface des matériaux, un test de tubulogenèse direct adapté à l'étude des biomatériaux céramiques *in vitro* a commencé à être développé. Il permettra d'estimer la capacité de ces cellules à s'activer et à accomplir l'angiogenèse à l'interface avec les biomatériaux et d'estimer ainsi leur influence sur ce processus. Ce test utilise une matrice de fibrine polymérisée à l'interface cellules/hydroxyapatite. Les premiers résultats obtenus montrent une tubulogenèse réalisée par des cellules endothéliales adhérentes à la surface de l'hydroxyapatite dans cette matrice. Ce dispositif expérimental en cours de validation pourra être utilisé pour caractériser le potentiel de vascularisation de ce type de matériaux par la suite.

L'étude du comportement des cellules endothéliales vis-à-vis des biomatériaux – survie, colonisation, activation cellulaire – devrait permettre l'optimisation de ceux-ci en termes de vascularisation. De la modulation fine de leur composition chimique pourrait ainsi découler une amélioration de leurs propriétés ostéoconductrices.

Valorisation de la gelée de Wharton en médecine régénératrice osseuse.

SCOMAZZON Loïc¹, DUBUS Marie^{1,2}, CHEVRIER Julie¹, BRAUX Julien^{1,2,3}, BALDIT Adrien^{4,5}, GANGLOFF Sophie. C^{1,6}, MAUPRIVEZ Cédric^{1,2,3}, KERDJOUDJ Halima^{1,2}

1 - Université de Reims Champagne Ardenne, EA 4691, Biomatériaux et Inflammation en Site Osseux (BIOS), Reims, France.

2 - Université de Reims Champagne Ardenne, UFR d'Odontologie, Reims, France.

3 - Pôle Médecine bucco-dentaire, Hôpital Maison Blanche, Centre Hospitalier Universitaire de Reims, France.

4 - LEM3-UMR-7239, CNRS -Université de Lorraine -Arts et Métiers ParisTech, France.

5 - ENIM, Université de Lorraine, Metz, France.

6 - Université de Reims Champagne Ardenne, UFR de Pharmacie, Reims, France

Type de contribution souhaitée :

- ORAL** concourant pour le prix jeune chercheur
- ORAL** concourant pour le prix très jeune chercheur
- sujet à l'interface IMBL / MatSan** **IMBL** **MatSan**

Mots Clés : Régénération osseuse, cellules souches mésenchymateuses, gelée de Wharton, réticulation, ingénierie tissulaire, médecine régénératrice.

RESUME

La gelée de Wharton (GW) est une matrice du cordon ombilical riche en cellules souches mésenchymateuses (CSMs) [1]. Elle est majoritairement constituée de fibres de collagènes, de protéoglycans, et d'acide hyaluronique [2,3]. De par ses propriétés, la GW présenterait un intérêt particulier pour l'ingénierie tissulaire et la médecine régénératrice [4]. L'objectif de nos travaux est de développer une membrane innovante pour la régénération osseuse guidée (ROG) à partir de la GW. La ROG utilise des membranes collagéniques jouant le rôle de barrière physique et permettant ainsi d'isoler le défaut osseux des tissus environnants [5]. La GW a été extraite de cordon ombilical (n= 3), lavée et lyophilisée. La quantification de l'ADN extrait à partir de la GW lyophilisée a été évaluée à environ 20 ng/mg de tissus sec. Cette concentration étant inférieure à 50 ng/mg de tissus sec, permet l'usage de la GW lyophilisée en tant qu'allogreffe [6].

L'absence de cytotoxicité de la GW lyophilisée vis-à-vis des CSMs (norme ISO.10993-5) a été montré par un test de viabilité cellulaire (WST-1), une quantification de l'ADN et par un test de mortalité cellulaire (LDH). Placée dans un milieu biologique, la quantification par ELISA a montré que la GW lyophilisée était bioactive en libérant le VEGF (43 ± 15 pg/mL), le TGF- β (436 ± 18 pg/mL) et le HGF (191 ± 52 pg/mL). La membrane de collagène de référence (Bio-Gide[®]), utilisée comme témoin n'a démontré aucune bioactivité. Les propriétés chimio-attractantes de la membrane de GW *versus* les membranes témoins ont été mises en évidence vis-à-vis de différents types cellulaires (*i.e.* ostéoblastes alvéolaires ; ratio de 1,60 et fibroblastes ; ratio de 1,62) L'implantation de la membrane de la GW réhydratée au niveau des défauts osseux de la calvaria de rat a montré une faible corticalisation périostée après 8 semaines d'implantation. Cette formation est inférieure à celle du témoin Bio-Gide[®]. Les faibles propriétés mécaniques (*i.e.* module d'élasticité = $2,24 \pm 0,6$ MPa) et la résorption rapide de la membrane semblent être à l'origine de ces résultats. Afin d'améliorer les propriétés mécaniques et de moduler la dégradation de la membrane de la GW, sa réticulation a été réalisée. La génipine est une alternative naturelle et biocompatible aux agents de réticulation synthétiques tels que le glutaraldéhyde [7,8]. Dans notre étude des solutions à concentration croissante en génipine (0,03- 0,6% (p/v) dans du PBS) ont été utilisées. Après 24h, le test à la ninhydrine a montré que les taux de réticulation variaient de 20 à 90%. Le taux d'hydratation de la GW après réticulation baisse d'environ 25% (pour un taux de réticulation de 60%) et 50% (pour un taux de réticulation de 90%) *versus* les membranes témoins non

réticulées. L'absence de cytotoxicité de la GW réticulée vis-à-vis de différents types cellulaires (*i.e.* CSMs, ostéoblastes alvéolaires et fibroblastes) est montrée pour des concentrations inférieures à 0,06% de génipine et donc des taux de réticulation d'environ 60%.

En conclusion, nos résultats montrent que la GW est un tissu bioactif et compatible avec une application en médecine régénératrice. La GW peut être réticulée par de la génipine avec des taux supérieurs à 50%, ce qui devrait permettre de moduler sa cinétique de dégradation et améliorer ses propriétés mécaniques. Des tests de résistance à la dégradation à la collagénase et à la hyaluronidase ainsi que les études de l'influence de la réticulation sur les propriétés mécaniques (dans des conditions dynamiques et hydratées) sont en cours d'investigation. Ces résultats encourageants devraient nous permettre de développer des membranes innovantes pour la ROG à partir de tissus allogéniques et bioactifs.

[1] Kalaszczyńska I, Ferdyn K. Wharton's jelly derived mesenchymal stem cells: future of regenerative medicine? Recent findings and clinical significance. *Biomed Res Int.* 2015;2015:430847. Epub 2015 Mar 15. PMID: 25861624; PMCID: PMC4377382. doi: 10.1155/2015/430847.

[2] Bańkowski E, Sobolewski K, Romanowicz L, Chyczewski L, Jaworski S. Collagen and glycosaminoglycans of Wharton's jelly and their alterations in EPH-gestosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1996 Jun;66(2):109-17. doi: 10.1016/0301-2115(96)02390-1. PMID: 8735730.

[3] Weissmann B, Meyer K. The Structure of Hyalobiuronic Acid and of Hyaluronic Acid from Umbilical Cord. *J. Am. Chem. Soc.* 1954, 76, 7, 1753–175 April 1, 1954. <https://doi.org/10.1021/ja01636a010>

[4] Ferguson VL, Dodson RB. Bioengineering aspects of the umbilical cord. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* mai 2009. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2009.02.024.

[5] Elgali I, Omar O, Dahlin C, Thomsen P. Guided bone regeneration: materials and biological mechanisms revisited. *Eur J Oral Sci.* oct 2017;125(5):315- 37. <https://doi.org/10.1111/eos.12364>.

[6] Crapo PM, Gilbert TW, Badylak SF. An overview of tissue and whole organ decellularization processes. *Biomaterials.* avr 2011;32(12):3233- 43. doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.01.057

[7] Mu C, Zhang K, Lin W, Li D. Ring-opening polymerization of genipin and its long-range crosslinking effect on collagen hydrogel. *J Biomed Mater Res.* févr 2013;101A(2):385- 93. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.34338>.

[8] Sung H-W, Liang I-L, Chen C-N, Huang R-N, Liang H-F. Stability of a biological tissue fixed with a naturally occurring crosslinking agent (genipin). *Journal of Biomedical Materials Research* 55(4):538 – 546. June 2001. DOI: 10.1002/1097-4636(20010615)55:4<538::AID-JBM1047>3.0.CO;2-2.

Bioinspired hybrid coated membrane to promote *in vivo* bone regeneration in rat calvaria defect

Marie Dubus^{1,2}, Hassan Rammal¹, Loïc Sciomazzon¹, Abdelilah Beljebbar³, Sophie C. Gangloff^{1,4}, Julien Braux^{1,2,5}, Cédric Mauprizez^{1,2,5}, Halima Kerdjoudj^{1,2}

1- Université de Reims Champagne Ardenne, EA 4691 Biomatériaux et Inflammation en Site Osseux (BIOS), SFR CAP Santé (FED 4231), 51100 Reims, France.

2 - Université de Reims Champagne Ardenne, UFR d'Odontologie, Reims, France.

3 - BioSpectroscopie Translationnelle (BioSpecT), EA 7506, SFR CAP-Sante FED4231, Université de Reims Champagne-Ardenne, UFR de Pharmacie, 51 rue Cognacq-Jay, 51096, Reims, cedex, France.

4- Université de Reims Champagne Ardenne, UFR de Pharmacie, Reims, France

5- Pôle Médecine bucco-dentaire, Hôpital Maison Blanche, Centre Hospitalier Universitaire de Reims, France.

Type de contribution souhaitée :

- ORAL concourant pour le prix jeune chercheur
 ORAL concourant pour le prix très jeune chercheur
 sujet à l'interface IMBL / MatSan IMBL MatSan

Mots Clés : *Guided bone regeneration ; hybrid coating ; collagen membrane ; in vivo rat calvaria model*

RESUME

Alveolar bone resorption following tooth extraction or periodontal disease compromises the bone volume required to ensure the stability of implant. Guided bone regeneration (GBR) is one of the most attractive technique for restoring oral bone defects, where an occlusive membrane is positioned over the bone graft material, providing space maintenance required to seclude soft tissue infiltration and to promote bone regeneration. However, bone regeneration is in many cases impeded by a lack of an adequate tissue vascularization and/or by bacterial contamination. Using simultaneous spray coating of interacting species (SSCIS) process, a bone inspired coating made of calcium phosphate-chitosan-hyaluronic acid was built on one side of a nanofibrous GBR collagen membrane.

The resulting hybrid coating of about 1 µm in thickness is composed of amorphous calcium phosphate and carbonated poorly crystalline hydroxyapatite, with a Ca/P ratio close to 1.30, wrapped within chitosan/hyaluronic acid polysaccharide complex. Hybrid coated membrane possesses excellent bioactivity and capability of inducing an overwhelmingly positive response of stromal cells and monocytes in favor of bone regeneration [1,2,3,4]. Furthermore, the antibacterial properties of the hybrid coating were tested against *S. aureus* and *P. aeruginosa*, and results showed that the hybrid coating provides contact-killing properties by disturbing the cell wall integrity of Gram-positive and Gram-negative bacteria. Its combination with stromal cells, able to release antibacterial agents and mediators of the innate immune response, constitutes an excellent strategy for fighting bacteria [5].

A preclinical *in vivo* study was therefore conducted in rat calvaria bone defect. µCT reconstructions showed that hybrid coated membrane favored bone regeneration, as we observed a two-fold increase in bone volume / total volume ratios vs. uncoated membrane ($p<0.01$, Mann & Whitney test). The histological characterizations revealed the presence of mineralized collagen (Masson's Trichrome and Von Kossa stain), and immunohistochemistry analysis highlighted a bone vascularization at 8 weeks post-implantation. However, second harmonic generation analysis showed that the newly formed collagen was not fully organized. Finally, Raman spectroscopy and biomechanical characterizations are in progress.

These significant data shed light on the regenerative potential of such bioinspired hybrid coating, providing a suitable environment for bone regeneration and vascularization, as well as an ideal strategy to prevent implant-associated infections.

[1] Rammal H., Dubus M., Aubert L., Reffuveille F., Laurent- Maquin D., Terryn C., Schaaf P., Alem H., Francius G., Quilès F., Gangloff S. C., Boulmedais F., Kerdjoudj H. Bio-Inspired Nano-Featured Substrates: Suitable Environment for Bone Regeneration. *ACS Appl. Mater. Interface*, 2017. doi: 10.1021/acsami.7b01665

[2] Rammal, H., Bour, C., Dubus, M., Entz, L., Aubert, L., Gangloff, S. C., Bercu N. B., Audonnet, S., Mauprivelz, C., Kerdjoudj, H. Combining calcium phosphates with chitosan and hyaluronic acid: A bone inspired material to achieve monocytes/macrophages pro-healing profile. *Int. J. Mol. Sci.*, 2018. doi: 10.3390/ijms19113458

[3] Dubus, M.; Rammal, H.; Alem, H.; Bercu, N. B.; Royaud, I.; Quilès, F.; Boulmedais, F.; Gangloff, S. G.; Mauprivelz, C.; Kerdjoudj, H. Boosting Mesenchymal Stem Cells Regenerative Activities on Biopolymers-Calcium Phosphate Functionalized Collagen Membrane. *Colloids Surf. B Biointerfaces*, 2019. doi: 10.1016/j.colsurfb

[4] Rammal, H., Entz, L., Dubus, M., Moniot, A., Bercu, N., Sergheraert, J., Gangloff, S., Mauprivelz, C., Kerdjoudj, H. Osteoinductive Material to Fine-Tune Paracrine Crosstalk of Mesenchymal Stem Cells with Endothelial Cells and Osteoblasts. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2019. doi: 10.3389/fbioe.2019.00256

[5] Dubus, M., Varin-Simon, J., Prada, P., Scamazzon, L., Reffuveille, F., Alem, H., Boulmedais, F., Mauprivelz, C., Rammal, H., Kerdjoudj, H. Biopolymers-calcium phosphate antibacterial coating reduces the pathogenicity of internalized bacteria by mesenchymal stromal cells. *Biomaterials science*, 2020. doi: 10.1039/D0BM00962H

*This work was partially supported by «Interreg V France-WallonieVlaanderen program-TEXTOS»

Interactions matériaux - lipides

An ionizable supramolecular dendrimer nanosystem for effective siRNA delivery with a favorable toxicity profile

Dinesh Dhumal^{a,#}, Wenjun Lan^{a,b,#}, Ling Ding^{a,c,#}, Yifan Jiang^a, Zhenbin Lyu^{a,d}, Erik Laurini^e, Domenico Marson^e, Aura Tintaru^d, Nelson Dusetti^b, Suzanne Giorgio^a, Juan Lucio Iovanna^b, Sabrina Pricl^{e,f}, Ling Peng^{a*}

^a Aix-Marseille Univ, CNRS CINaM UMR 7325, Marseille, France.

^b Aix-Marseille Université, Inserm, CNRS, Institut Paoli-Calmettes, CRCM, Marseille, France

^c Aix-Marseille Univ, CNRS, CRMBM, Marseille, France.

^d Aix-Marseille Univ, CNRS, ICR, UMR7273, Marseille, France.

^e Molecular Biology and Nanotechnology Laboratory, University of Trieste, Trieste, Italy.

^f Department of General Biophysics, Faculty of Biology and Environmental Protection, University of Lodz, Lodz, Poland.

Type de contribution souhaitée :

- ORAL** concourant pour le prix jeune chercheur
 ORAL concourant pour le prix très jeune chercheur
 sujet à l'interface IMBL / MatSan IMBL MatSan

Mots Clés : siRNA delivery, non-viral vector, dendrimer, supramolecular chemistry, gene therapy, anticancer activity

RESUME

Gene therapy involving small interfering RNA (siRNA) is emerging as a novel therapeutic approach for treating diseases.¹ However, safe and efficient delivery of siRNA therapeutics constitutes the major obstacles for its clinic implementation.² We report here an ionizable supramolecular dendrimer nanosystem, formed with a small amphiphilic dendrimer, was able to act as an effective vector for siRNA delivery with a favorable safety profile.³ By virtue of the ionizable tertiary amine terminals, the supramolecular dendrimer had a low positively charged surface potential and was devoid of cytotoxicity at physiological pH. The ionizable feature imparted sufficient surface charge to the supramolecular dendrimer, allowing the formation of stable complex with siRNA via electrostatic interaction. The resulting siRNA/dendrimer delivery system had a surface charge that was neither neutral, thus avoiding aggregation, nor too high, thus avoiding cytotoxicity, but was sufficient for favorable cell uptake and endosomal release of siRNA. When tested in different cancer cell lines and patient-derived cancer organoids, this dendrimer-mediated siRNA delivery resulted in effective gene silencing of oncogenes with a potent ant proliferative effect, outperforming the gold standard vector, Lipofectamine 2000. This ionizable supramolecular dendrimer therefore represents a promising vector for siRNA delivery. The concept of supramolecular dendrimer nanovectors via self-assembly is new, yet easy to implement in practice, offering a new perspective for supramolecular chemistry in biomedical application.⁴

Bibliography

1. Setten, R. L.; Rossi, J. J.; Han, S. The Current State and Future Directions of RNAi-based Therapeutics. *Nat. Rev. Drug Dis.* **2019**, *18* (6), 421–446
2. Kanasty, R.; Dorkin, J. R., Vegas, A., Anderson, D. Delivery Materials for siRNA Therapeutics. *Nat. Mater.* **2013**, *12* (11), 967-77
3. Dinesh Dhumal, Wenjun Lan, Ling Ding, Yifan Jiang, Zhenbin Lyu, Erik Laurini, Domenico Marson, Aura Tintaru, Suzanne Giorgio, Juan Lucio Iovanna, Sabrina Pricl, Ling Peng, “An ionizable supramolecular dendrimer nanosystem for effective siRNA delivery with a favourable toxicity profile”, *Nano Research.* **2020**, in revision
4. Zhenbin Lyu, Ling Ding, Aura Tintaru, Ling Peng, “Self-assembling supramolecular dendrimers for biomedical applications: lessons learned from poly(amido)amine dendrimers”, *Acc Chem Res.* **2020**, invited.

Self-assembling supramolecular dendrimer nanosystems for bioimaging

Ling Ding^{1,2}, Zhenbin Lyu^{1,3}, Beatrice Louis^{4,5}, Aura Tintaru³, Philippe Garrigue^{4,5}, Benjamin Guillet^{4,5}, Ling Peng¹

¹ Aix Marseille Univ, CNRS, Centre Interdisciplinaire de Nanoscience de Marseille (UMR 7325), Equipe Labellisée Ligue Contre le Cancer, Marseille, France.

² Aix Marseille Univ, CNRS, CRMBM, Marseille, France

³ Aix Marseille Univ, CNRS, Centre Europe en de Recherche en Imagerie Médicale (CERIMED), Marseille, France

⁴ Aix Marseille Univ, INSERM, INRA, C2VN, Marseille, France

⁵ Aix Marseille Univ, CNRS, Centre Europe en de Recherche en Imagerie Médicale (CERIMED), Marseille, France

Type de contribution souhaitée :

- ORAL concourant pour le prix jeune chercheur
- ORAL concourant pour le prix très jeune chercheur
- sujet à l'interface IMBL / MatSan IMBL MatSan

Mots Clés : *bioimaging, multiple imaging modalities, image-guided therapy, personalized medicine*

RESUME

Nanotechnology-based bioimaging for cancer diagnosis is endowed with unique advantages of increasing imaging sensitivity, precision and specificity while reducing toxicity thanks to the unique tumor microenvironment.¹ Dendrimers are ideal nanocarriers for imaging agents by virtue of their uniquely well-defined structure and multivalent cooperativity. We have recently established modular and adaptive self-assembling supramolecular dendrimer nanosystems to integrate functional agents for effective and specific imaging of tumors, in particular, using near-infrared fluorescent dyes for optic imaging,² radionuclides for PET/SPECT imaging³⁻⁵ and contrast agents for magnetic resonance imaging.⁶ These dendrimer nanosystems showed great promise in specifically targeting the tumor lesions, significantly increasing the imaging quality, yet considerably reducing adverse effects thanks to the EPR effect of tumor microenvironment and the multivalent structure of dendrimer. Also, this conception of self-assembling supramolecular dendrimer is unique in combining multiple imaging modalities, providing new perspectives in diagnosis and image-guided personalized medicine.

Bibliography

- [1] van der Meel, R.; Sulheim, E.; Shi, Y.; Kiessling, F.; Mulder, W. J.; Lammers, T., *Nat. Nanotechnol.*, **2019**, 14, 1007.
- [2] Wei, T.; Chen, C.; Liu, J.; Liu, C.; Posocco, P.; Liu, X.; Cheng, Q.; Huo, S.; Liang, Z.; Fermeglia, M.; Prich, S.; Liang, X.-J.; Rocchi, P.; Peng, L., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2015**, 112, 2978.
- [3] Garrigue, P.; Tang, J.; Ding, L.; Bouhlel, A.; Tintaru, A.; Laurini, E.; Huang, Y.; Lyu, Z.; Zhang, M.; Fernandez, S.; Balasse, L.; Lan, W.; Mas, E.; Marson, D.; Weng, Y.; Liu, X.; Giorgio, S.; Iovanna, J.; Prich, S.; Guillet, B.; Peng, L., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2018**, 115, 11454.
- [4] Ding, L.; Lyu, Z.; Tintaru, A.; Laurini, E.; Marson, D.; Louis, B.; Bouhlel, A.; Balasse, L.; Fernandez, S.; Garrigue, P.; Mas, E.; Giorgio, S.; Prich, S.; Guillet, B.; Peng, L., *Chem. Commun.* **2020**, 56, 301.
- [5] Ding, L.; Lyu, Z.; Louis, B.; Tintaru, A.; Laurini, E.; Marson, D.; Zhang, M.; Shao, W.; Jiang, Y.; Bouhlel, A.; Balasse, L.; Garrigue, P.; Mas, E.; Giorgio, S.; Iovanna, J.; Huang, Y.; Prich, S.; Guillet, B.; Peng, L., *Small* **2020**, doi: 10.1002/smll.202003290.
- [6] Ding, L.; Lyu, Z.; Perles-Barbacaru, T. A.; Viola, A.; Bernard, M.; Peng, L., **2020**, *in preparation*.

Impact of particulate matter on mechanical properties of biomimetic pulmonary surfactant

T. Seoudi¹, B. Munteanu¹, O. Maniti², A. Girard-Egrot², Y. Berthier¹, J.P. Rieu³, A-M. Trunfio-Sfarghiu¹

¹Université de Lyon, CNRS, INSA de Lyon, LaMCoS, UMR5259, 69621, Lyon, France;

²Université de Lyon, CNRS, UCBL, ICBMS, UMR5246, 6922, Lyon France;

³Université de Lyon, CNRS, UCBL, ILM, UMR5586, 69622, Lyon, France;

Type de contribution souhaitée :

- ORAL** concourant pour le prix jeune chercheur
 ORAL concourant pour le prix très jeune chercheur
 sujet à l'interface IMBL / MatSan **IMBL** **MatSan**

Mots Clés : *Biomimetic pulmonary surfactant, Charged particles, Langmuir trough, Brewster angle microscopy*

RESUME

We present an experimental study of the effect of charged model particles on the microstructure and dynamic surface elasticity of mixed lipid/protein monolayers at the air/liquid interface as biomimetic pulmonary surfactant. Two types of biomimetic pulmonary surfactant were used: mixed lipids monolayers (SP) and mixed lipids/protein monolayers (SP/KL4). For measuring dynamic surface elasticity, we have performed compression-expansion cycles simulating respiratory movements on a Langmuir trough. Additionally, the modifications of the monolayer microstructure were investigated by Brewster angle microscopy. We found that, positive particles interact poorly with both SP and SP/KL4, therefore no modifications in microstructure or mechanical properties were observed. Conversely, negative charged particles incorporate into the monolayer, altering the microstructure and the mechanical properties. Regarding the overall findings, a methodology is under progress to collect particulate matters in ambient atmosphere at different sites in order understand their interactions and their effects on the biomimetic pulmonary surfactant. This allows a better understanding of pulmonary surfactant inhibition or deficiency causing severe respiratory distress or pathologies.

Pyrocarbon versus cobalt-chromium in the context of shoulder hemiarthroplasty From Retrieval to *In Vitro* Studies

A.Hannoun¹, G. Ouenzerfi², M.Hassler², Y.Berthier¹, A-M.Trunfio-Sfarghiu¹

¹LaMCoS, INSA-Lyon, France, 2Wright Medical, France

amira.hannoun@insa-lyon.fr

Introduction

Arthroplasty is considered as an effective treatment for articular problems. For the shoulder, hemiarthroplasty is the less invasive procedure. In hemiarthroplasty, Pyrocarbon (PyC) or Cobalt-chromium (CoCr) is articulating against the glenoid cartilage.

This study aims to report two cases of retrieved shoulder hemi-prostheses (PyC and CoCr) and to investigate the effect of the biomaterials observed *in vivo* by performing *in vitro* biotribological simulations.

Methods

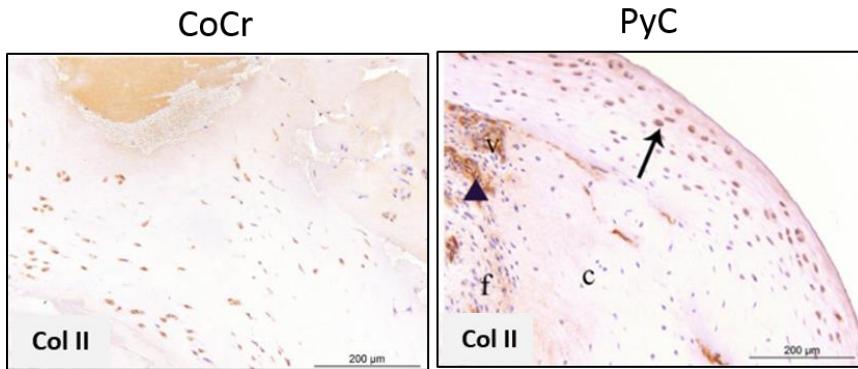
Retrieval analysis of two humeral head implants was performed with two main tests:

- 1) The biopsies of the membranes extracted from the friction area between the glenoid and the implant were analyzed histologically.
- 2) The adsorbed molecules in the surface of the implants were extracted and quantified by lipidomic analysis.

In vitro, friction tests of PyC and CoCr balls articulating against bovine cartilage explants were performed using two lubricating solutions (cell culture medium and HA-phospholipid serum). The HA-phospholipids serum is a mixture of the cell culture medium and the phospholipids vesicles.

Results

Histological analysis showed that PyC induces minimal wear to the glenoid cartilage and ensures a better tissue healing possibly through a suitable transmission of the mechanical solicitations (figure 1).

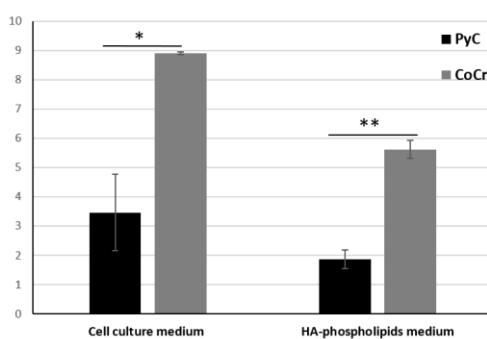


The lipidomic analysis showed that PyC has an affinity to the phospholipids, the lubricating molecules in the synovial fluid. The amount of the phospholipids was 3.5-fold higher in the case of PyC.

The friction factors (COF) of the tested biomaterials decreased when using the HA-phospholipids medium: 53% lowering for the PyC and 63 % lowering for the CoCr (figure 2).

With the two lubricants, the COF of CoCr is significantly higher than the COF of PyC.

COF measured with the biomaterial (PyC or CoCr) /COF control (cartilage/cartilage)



Discussion

This study suggests that *in vivo*, the PyC has a beneficial effect on the surrounding tissues and adsorbs on its surface the phospholipids. Friction tests confirmed the role of these molecules. The HA-phospholipids serum allows an easier sliding of the biomaterials against the cartilage. More investigations are ongoing.

Caractérisation des structures membranaires

Utilisation de la fluidité membranaire comme paramètre du suivi de la plasticité cellulaire

Sébastien IBANEZ^{1,2}, Milène NITENBERG^{1,2}, Thomas GUILLOT¹, Ofelia MANITI³, Agnès GIRARD-EGROT³, Samia Ruby², David GUEYRARD¹, Peter GOEKJIAN¹, Arnaud VIGNERON², Thierry GRANJON²

¹Laboratoire de Chimie Organique 2-Glycochimie, ICBMS – UMR 5246 CNRS – Université Claude Bernard Lyon 1

²Equipe Signalisation, Métabolisme et progression tumorale, CRCL – UMR INSERM 1052 CNRS 5286 – Centre Léon Bérard

³Equipe Génie Enzymatique, Membranes Biomimétiques et Assemblages Supramoléculaires, ICBMS - UMR 5246 CNRS – Université Claude Bernard Lyon 1

Type de contribution souhaitée :

- ORAL concourant pour le prix jeune chercheur
 ORAL concourant pour le prix très jeune chercheur
 sujet à l'interface IMBL / MatSan IMBL MatSan

Mots Clés : *Fluidité membrane, cancer, plasticité cellulaire, sonde fluorescente*

RESUME

Le cancer résulte d'une accumulation progressive d'altérations génétiques et épigénétiques. Ces altérations induisent notamment des mécanismes de reprogrammation phénotypique associés à des perturbations des processus de différentiation cellulaire, voir à des mécanismes de dédifférenciation augmentant fortement la plasticité phénotypique des cellules. On considère que ces mécanismes ont un rôle moteur dans le processus de transformation néoplasique, la perte de la polarité apico-basal des cellules épithéliales étant par exemple un évènement extrêmement précoce du développement tumoral. D'autre part, lorsqu'un carcinome se développe, en particulier dans le cas des tumeurs mammaires, les cellules qui présentent les plus forts niveaux de dédifférenciation, présentent une agressivité accrue associée à de très mauvais pronostics vitaux [1]. C'est ainsi que les tumeurs ayant perdu leur addiction aux hormones sexuelles ont une capacité de dissémination et de résistances aux traitements de chimiothérapies beaucoup plus importante. En résumé, on peut donc affirmer que l'augmentation de la plasticité génétique et phénotypique constitue un critère déterminant du processus de transformation néoplasique et du niveau d'agressivité des tumeurs, en favorisant une grande adaptabilité via l'acquisition de nouveaux traits phénotypiques (résistance aux pressions thérapeutiques, capacité invasive, adaptation à un nouvel environnement physiologique)[2].

En nous basant sur les données de la littérature, qui indiquent des modifications de la composition lipidique des cellules entre des cellules saines et cancéreuses, notamment le niveau d'insaturation, nous avons supposé que cette variation de composition doit se traduire par une variation de la fluidité membranaire de la cellule au cours de la tumorigénèse. D'autre part, il a pu être observé que ces variations de composition lipidique se présentaient sous une forme dynamique évoluant en parallèle du développement tumoral [3-5].

Nous avons donc, dans un premier temps vérifié que nous pouvions mettre rapidement et facilement en évidence de telles modifications de la fluidité des membranes cellulaires lors de la tumorigénèse, puis, dans un deuxième temps, que nous pouvions corrélérer la fluidité membranaire des cellules et leur niveau de plasticité, permettant la mise en place d'un index de plasticité facilement quantifiable. Nous essayons actuellement de confirmer que ce marqueur, la fluidité membranaire, permet d'analyser et de quantifier la plasticité cellulaire au sein d'une population cellulaire cancéreuse hétérogène.

- [1] AJ Armstrong *et al.*, Circulating tumor cells from patients with advanced prostate and breast cancer display both epithelial and mesenchymal markers. *Molecular Cancer Research* (2011), 9(8).
- [2] Aleix Prat *et al.*, Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast* (2015) S26-S35.
- [3] J Li *et al.*, Lipid desaturation is a metabolic marker therapeutic target of ovarian cancer stem cells. *Cell Stem cell* (2017), 20, 303-314.
- [4] Y Zou *et al.*, Plasticity of ether lipids promotes ferroptosis susceptibility and evasion. *Nature* (2020).
- [5] G Taraboletti *et al.*, Membrane fluidity affects tumor-cell motility, invasion and lung-colonizing potential. *Int. J. Cancer* (1989) 44, 707-713

Role of phospholipidic structures in the tribological performances of synovial fluids associated with different types of human joint pathologies

Layth Ben Trad^{1,2}, Ana-Maria Trunfio-Sfarghiu¹, Thierry Granjon², Constantin Ionut Matei^{1,3}, Mirela Maria SAVA¹, Yves Berthier¹, Marie-Geneviève Blanchin³, Michel Guichardant⁴, Pierre Miossec⁵

¹ Université de Lyon, INSA-Lyon, LaMCoS & CNRS UMR-5259, 69621 Villeurbanne, France,

² Institut de Chimie et Biochimie Moléculaires et Supramoléculaires, ICBMS UMR 5246, CNRS, Univ Lyon, Université Lyon 1, Lyon, France

³ Université Lyon 1, Institut Lumière Matière & CNRS UMR-5506, 69621 Villeurbanne, France,

⁴ Université de Lyon, INSA-Lyon, Institut Multidisciplinaire de Biochimie des Lipides de Lyon, 69621 Villeurbanne, France

⁵ Université Lyon 1, Unit of Immunogenetics & Inflammation EA-4130 & Department of Clinical Immunology and Rheumatology, Hôpital Edouard Herriot, 69437 Lyon, France

Type de contribution souhaitée :

- ORAL concourant pour le prix jeune chercheur
 ORAL concourant pour le prix très jeune chercheur
 sujet à l'interface IMBL / MatSan IMBL MatSan

Mots Clés : *synovial fluid, lubricification*

RESUME

The quality of the joint lubrication between the cartilage surfaces is responsible for the remarkable mechanistic properties of synovial articulations.

The synovial fluid (SF), which acts as a lubricating film, is discontinuous and contains micro vesicular structures coated by lipid/water multilayers.

The goal was to define the ultrastructural, biochemical and tribological signature of SFs from healthy donors, patients with degenerative (osteoarthritis) or inflammatory (rheumatoid arthritis) joint pathologies.

SFs collected in these contexts were analyzed by transmission electron microscopy, and by biophysical methods included spectroscopy, rheological and tribological tests.

Biochemical assays focused on components which affect the structure of the microvesicle multilayered membrane (cholesterol, triglycerides, phospholipids). We found that the occurrence of large multilamellar microvesicles (MVs; 0.2-2.0 µm in diameter) filled with glycoprotein gel (MV-in status) conferred excellent tribological properties to SFs, with a good lubricating capacity and a full preservation of the surface-coated lipid multilayers in friction tests. However, small size MVs (20-180 nm) with extravesicular glycoprotein gel (MV-out gel status), as observed in SF_{INFL}, resulted in poor lubricating and nanomechanical properties, with destruction of the lipid multilayer interface in friction tests.

We found that two parameters directly correlated with the lubricating properties of SF samples: (i) the size of the multilayered microvesicles (MVs), and (ii) the location of the glycoprotein gel, inside or outside the MVs ('MV-in' versus 'MV-out' gel status).

We found out also that phospholipids compositions/quantity differ between healthy donors, patients with degenerative (osteoarthritis) or inflammatory (rheumatoid arthritis) joint pathologies.

These results pushed for further investigations to use a probe to measure membrane fluidity and use it as a key diagnostic parameter.

Composés bioactifs

TITRE

Auteurs**Aafaf elbaakili Noureddine Es-Safi Souad elhajjaji***Affiliation**Université Mohammed V de Rabat***Type de contribution souhaitée :**

- ORAL** concourant pour le prix très jeune chercheur
 sujet à l'interface IMBL / MatSan

Mots Clés : Salvia officinalis, Origanum majorana ,polyphénols, flavonoids, activité antioxydante, DPPH,ABTS.

Résumé

Ce travail concerne l'étude phytochimique de deux plantes poussant dans la région de Rabat, Origanum majorana et Salvia officinalis.

L'évaluation préliminaire de la composition phytochimique des différentes parties traitées a mis en évidence la présence de certains groupes chimiques. Ainsi, pour obtenir un extrait enrichi en métabolites d'intérêt, nous avons opté pour une extraction liquide-liquide utilisant différents solvants de polarité croissante. En analyse quantitative, des teneurs variables en polyphénols et flavonoïdes sont enregistrées entre les différents extraits de deux plantes étudiées. La teneur en polyphénols la plus élevée est celle de l'extrait de cyclohexane de S.officinalis suivi de l'extrait de dichlorométhane. (1)

L'évaluation in vitro de l'activité antioxydante des différents extraits a été réalisée par deux méthodes, à savoir: l'activité de piégeage des radicaux DPPH et ABTS.(2) Les extraits ont montré des activités antioxydantes intéressantes en fonction de la teneur en composés phénoliques et flavonoïdes obtenu avec des fractions de cyclohexane et de dichlorométhane. De plus, ils ont montré des pourcentages d'inhibition très élevés, mais très peu concentrés sur les polyphénols.(3) Ceci est probablement dû à la présence d'autres substances qui peuvent agir indépendamment ou de manière synergique.

- [1] Dewanto V., Wu X Z., & Liu R.H. (2002). Processed sweet corn has higher antioxidant activity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50(17): 4959–4964.
- [2] Huang B., Ke H., He J., Ban X., Zeng H., Wang Y., (2011), Extracts of *Halenia elliptica* exhibit antioxidant properties in vitro and in vivo. *Food and Chemical Toxicology* ,49: 185–190.
- [3] Tuberoso C.I.G., Boban M., Bifulco E., Budimir D., Pirisi F.M., (2013). Antioxidant capacity and vasodilatory properties of Mediterranean food: The case of Cannonau wine, myrtle berries liqueur and strawberry-tree honey. *Food Chemistry* 140-686-691

Influence of phase transition on the structure of biobased surfactant-polymer coacervates

Chloé SEYRIG, Niki BACCILE
LCMCP- Sorbonne Université 4 place Jussieu, 75005 Paris

Type de contribution souhaitée :

- ORAL** concourant pour le prix jeune chercheur
 ORAL concourant pour le prix très jeune chercheur
 sujet à l'interface IMBL / MatSan **IMBL** **MatSan**

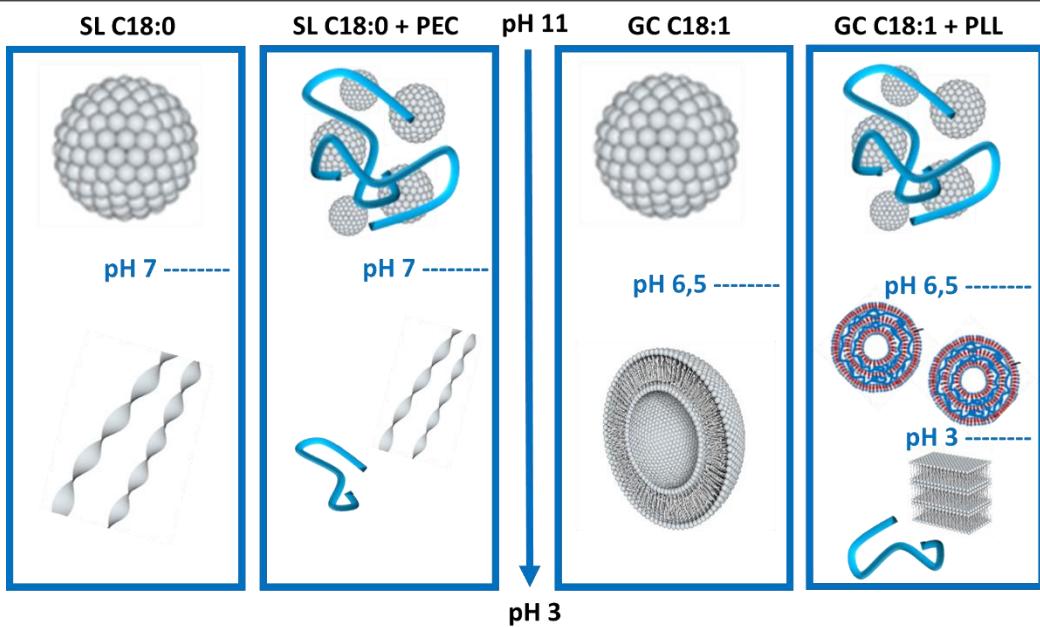
Mots Clés : *biosurfactant, complex coacervation, phase transition*

Biosurfactants (BS) are well-known compounds obtained from the fermentation of glucose and vegetable oil (*Curr. Op. Coll. Interf. Sci.*, **2002**, 12). Known since the 60's, these biodegradable and poorly cytotoxic molecules are valuable alternatives to petrochemical surfactants. Already produced at industrial scale by Evonik and others, they are already commercialized in home care products by Ecover, for instance. Recent advances in genetic engineering have generated a broad diversity of derivatives, but sophorolipids and rhamnolipids remain the most studied ones.

We have investigated, in the past ten years, the solution self-assembly of BS in water using a combination of *in-situ* SAXS and SANS (Ref. [A-G] below). Recently, we have started to investigate complex coacervation [B], another interesting and important property from this class of molecules for the development of soft materials, and the ability of BS to form complex coacervates was demonstrated in precise conditions [B]. Two structural similar glycolipids (SL C18:0 and GC 18:0) were then studied in combination to cationic polyelectrolytes, mainly poly-L-lysine, chitosan, polyethylenimine and polyallylamine.

The crucial question we want to address is whether or not the addition of a polymer has an effect on the self-assembly of the lipids, in order to establish the grounds for the future use of these classes of compounds in biodegradable formulations, which could be used in cosmetics and/or personal care, hydrogels for instance.

These compounds were found to interact in a complex fashion. At pH 8, coacervates form for two structurally-similar biosurfactants and we attribute this behavior to the existence of a micellar phase behavior for both lipids. At pH below 7, one of them does not interact with any polyelectrolyte and it undergoes its own phase transition while the other one strongly interacts with all polyelectrolytes to form multilamellar structures.



[A] *Soft Matter*, **2014**, 10, 3950; [B] *Green Chem.* **2018**, 20, 3371–3385.; [C] *Langmuir* **2016**, 32, 10881–10894; [D] *Langmuir* **2016**, 32, 6343–6359; [E] *Soft Matter*, **2018**, **14**, 7859–7872; [F] *J. Phys. Chem. B*, **2011**, 115, 11330–11344; [G] *Langmuir* **2012**, 28, 17477.

Les Isoprostanoïdes : pourquoi les doser ?

Bingqing Zhou

**Institut des Biomolécules Max Mousseron, IBMM, UMR 5247, Université de Montpellier, CNRS,
ENSCM, Faculté de Pharmacie, Montpellier**

Bingqing.Zhou@umontpellier.fr

Résumé :

Isomères des prostaglandines, les isoprostanoïdes sont des métabolites issus de l'oxydation non-enzymatique des acides gras polyinsaturés (AGPI). Ces métabolites sont répartis en différentes sous-catégories, phytoprostanes (PhytoPs), isoprostanes (IsoPs) et neuroprostanes (NeuroPs), et cela en fonction du lipide oxydé précurseur avec, l'acide alpha-linolénique (ALA, C18:3 ω3), l'acide arachidonique (AA, C20:4 ω6), l'acide eicosapentaénoïque (EPA, C20:5 ω3) et l'acide docosahexaénoïque (DHA, C22:6 ω3), respectivement. Plus de 300 métabolites sont découverts dans cette famille. [1]

De nos jours, les isoprostanoïdes sont reconnus comme biomarqueurs du stress oxydant qui peut être un facteur déclenchant ou un facteur secondaire des pathologies chez les humains, et notamment la 15-F_{2t}-IsoP, largement utilisée comme indice de la peroxydation des AGPI *in vivo*. La quantification précise et spécifique de ces métabolites constitue non seulement un intérêt majeur, mais aussi un vrai challenge nécessitant des étapes successives d'extraction et de purification plus ou moins longues. Depuis quelques années, leur dosage par LC-MS en lipidomique ciblée est mené par notre équipe en recourant à des standards synthétisés au sein du laboratoire. L'extraction a été optimisée dans une grande diversité de matrices étudiées (humaine, animale et végétale). Sur le plan diagnostique, les isoprostanoïdes sont quantifiés dans le plasma et l'urine de patients, ou encore dans les tissus des animaux. Sur le plan nutritionnel, les analyses ont été menées dans les huiles de poisson, les algues... Enfin des sous-produits et des différents organes de plantes sont également analysés pour la valorisation des biomasses.

Différents exemples de l'intérêt de ces isoprostanoïdes, ainsi que de leurs méthodes d'extraction dépendant des matrices, vous seront présentés.

[1] Galano et al., “Isoprostanes, Neuroprostanes and Phytoprostanes: An Overview of 25 years of Research in Chemistry and Biology,” *Progress in Lipid Research* 68, no. Supplement C (October 1, 2017): 83–108, <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2017.09.004>.

Liste des auteurs

- Abid Fatma, 19
Artzner Franck, 14
Baldit Adrien, 31, 32
Ball Vincent, 8
Bardouil Arnaud, 14
Barral Vivien, 26, 27
Batailler Cécile, 20
Beljebar Abdelilah, 33, 34
Ben Trad Layth, 45, 46
Bernard Lise, 3, 4
Berthier Yves, 45, 46
Bessot Elora, 14
Bonjour Erik, 21
Boulmedais Fouzia, 8
Boulnat Xavier, 21
Braux Julien, 31–34
Brie Joël, 29, 30
Brun Stéphanie, 26, 27
Cabon Gaëtan, 17, 18
Campagne Christine, 26, 27
Canceill Thibault, 24, 25
Castany Philippe, 17, 18
Cayla Aurélie, 26, 27
Chenal Jean-Marc, 15
Chenell Philip, 3, 4
Cherraj Amel, 7
Chevalier Jérôme, 12, 15
Chevrier Julie, 31, 32
Cleymand Franck, 7
Coffigniez Marion, 21
Combes Christele, 13
Delmotte Cathy, 10, 11
Dergham Nora, 15
Devaux Eric, 26, 27
Dhumal Dinesh, 36, 37
Ding Ling, 36–38
Dubus Marie, 31–34
Dusetti Nelson, 36, 37
El Hajjaji Souad, 48
Elbaakili Aafaf, 48
Es-Safi Noureddine, 48
Faustini Marco, 14
Fleutot Solenne, 7
Freis Barbara, 5, 6
Gangloff Sophie, 33, 34
Gangloff Sophie.c, 31, 32
Garnier Vincent, 12
Gautier Laurabelle, 22
Gerringer Jean, 20
Gillet Pierre, 28
Giorgio Suzanne, 36, 37
Girard-Egrot Agnès, 43, 44
Girardet Thomas, 7
Gloriant Thierry, 17, 18
Goekjian Peter, 43, 44
Gordin Doina, 17, 18
Granjon Thierry, 43–46
Gremillard Laurent, 12, 21
Gueyrard David, 43, 44
Guichardant Michel, 20, 45, 46
Guillot Thomas, 43, 44
Halle Pascale, 3, 4
Hannoun Amira, 40, 41
Henrionnet Christel, 28
Ibanez Sébastien, 43, 44
Iovanna Juan Lucio, 36, 37
Iqbal Muhammad Haseeb, 8
Jame Patrick, 21
Jean Florian, 10, 11
Jiang Yifan, 36, 37
Kanold Justyna, 3, 4
Kerdjoudj Halima, 8, 31–34
Kessler Morgane, 7
Lacambra Xavier, 15
Lamnawar Khalid, 15
Lan Wenjun, 36, 37
Lasgorceix Marie, 10, 11
Laurinie Erik, 36, 37
Lautraite Raphaelle, 3, 4
Le Basle Yoann, 3, 4
Leriche Anne, 10, 11
Loeuille Damien, 28
Lustig Sébastien, 20
Lutzweiler Gaetan, 2
Lyu Zhenbin, 36, 37
Maazouz Abderrahim, 15
Magallanes-Perdomo Marlin, 15

- Magnaudeix Amandine, 29, 30
Maillard Mathilde, 12
Mainard Didier, 28
Maniti Ofelia, 43, 44
Marchetti Philippe, 26, 27
Marie-Geneviève Blanchin, 45, 46
Marion Sarah, 12
Marquette Christophe, 28
Marson Domenico, 36, 37
Massardier Valentin, 20
Matei Constantin Ionut, 45, 46
Mauprizez Cédric, 31–34
Meille Sylvain, 15
Merle Marion, 13
Messaoudi Océane, 28
Meyer Florent, 8
Miossec Pierre, 45, 46
Mirela Maria Sava, 45, 46
Monchau Francine, 19
- Nassif Nadine, 14
Nicolas Somers, 10, 11
Nitenberg Milène, 43, 44
Njel Christian, 8
- Pagès Esther, 29, 30
Peng Ling, 36, 37
Petit Fabrice, 10, 11
Pinzano Astrid, 28
Pourchet Léa, 28
Preux Nicolas, 10, 11
Prich Sabrina, 36, 37
- Rammal Hassan, 33, 34
Renault Eric, 20
Rey Christian, 13
Ruby Samia, 43, 44
- Sanchez Clément, 14
Sautou Valerie, 3, 4
Schröder André, 8
Scomazzon Loïc, 31, 32
Scomazzon Loic, 33, 34
Senger Bernard, 8
Seoudi Tarek, 39
Seyrig Chloé, 49, 50
Sfarghiu Ana-Maria, 20, 45, 46
Soulié Jérémie, 13
- Thuault Anthony, 10, 11
Tintaru Aura, 36, 37
- Usseglio Julie, 29, 30
- Vigneron Arnaud, 43, 44
Vincent Michel, 20
Zhou Bingqing, 51

