

Depuis quelques années, la recherche portant sur l'administration ciblée de nouvelles formes galéniques solides a trouvé un nouvel essor et ne cesse de progresser. Dans ces formulations, très souvent, le principe actif est associé à un agent de transport : l'excipient. Cette approche est notamment employée dans le cas de l'insuline, de bon nombre d'antibiotiques, de facteurs de croissance développés sur des ciments utilisés en ingénierie tissulaire osseuse, d'acide nucléique ou de médicaments encapsulés dans des nanoparticules utilisés pour le traitement des cancers. Les avantages de tels systèmes sont une meilleure biocompatibilité, une plus grande biodisponibilité et une résorption plus importante. La recherche d'un agent de délivrance optimal a ainsi conduit à développer de nouvelles voies de synthèse reposant essentiellement sur l'optimisation des propriétés architecturales et de surface du matériau.

La première partie de ce travail consiste à développer un nouvel agent de transport de protéines destiné à la vaccination orale. Cet agent est construit à partir de phosphate de calcium (hydroxyapatite). L'albumine bovine est employée comme protéine de référence. Elle permet de mesurer la capacité de charge des particules de phosphate de calcium.

Le chapitre 2 donne un aperçu général des principes de vaccination orale et du type de matériaux transporteurs utilisés. Les chapitres 3 à 6 présentent les résultats des quatre stratégies utilisées dans cette étude pour préparer le phosphate de calcium. Une caractérisation complète de la surface des poudres sera réalisée de manière à mieux comprendre le mécanisme d'adsorption qui prend naissance entre la protéine et le phosphate de calcium. Le chapitre 3 montre le potentiel d'une méthode de préparation classique de poudres (traitement ultrasonique des suspensions et/ou broyage mécanique des poudres). Elle a pour objet de modifier les caractéristiques de surface des poudres commerciales. Une augmentation de l'intensité du broyage permet de diminuer la taille des particules en dessous du micron. L'augmentation de la surface spécifique des poudres qui en résulte conduit à une augmentation de la quantité de protéine adsorbée par unité de surface. Des tests préliminaires *in vitro* ont démontré la possibilité d'intégrer des microparticules de phosphate de calcium chargées en protéine dans des cellules dendritiques sans observer d'effet toxique notable.

L'importance que revêt la chimie de surface de l'agent de transport dans le mécanisme d'adsorption des protéines est prouvée au travers de la fonctionnalisation de la surface des particules. Le chapitre 4 présente l'utilisation d'acides aminés (ou de dérivés) comme molécules attractives dans l'optique d'améliorer l'adsorption des protéines à la surface des particules d'hydroxyapatite. Intensifier les interactions électrostatiques entre la protéine et la surface des poudres en les fonctionnalisant avec de la lysine ou de l'arginine conduit à une augmentation de la quantité de protéines adsorbées (jusqu'à 66% en plus par rapport à la poudre d'hydroxyapatite non fonctionnalisée). Le type d'interaction observé entre la molécule attractive et la surface des poudres a été déterminé par RMN. Un processus d'échange rapide se produit à la surface des poudres d'hydroxyapatite. Les mêmes expériences ont été réalisées avec de la dihydroxyphényl alanine et de la dopamine. Cette dernière conduit à une augmentation significative de la quantité de protéine adsorbée en raison de la formation d'un lien covalent.

Les poudres ont également été traitées par Plasma Atmosphérique. Les résultats obtenus sont présentés au chapitre 5. L'influence du design du réacteur et de la nature de l'atmosphère gazeuse sur la chimie de surface des poudres d'hydroxyapatite a été étudiée. Bien que l'identification des groupes fonctionnels de surface suite au traitement par Plasma Atmosphérique n'a pas été possible, on constate néanmoins une augmentation jusqu'à 39% de la quantité de protéines adsorbées en surface des particules traitées. Une optimisation du procédé est néanmoins à envisager et des analyses plus poussées complémentaires devront être réalisées afin d'identifier la nature de la surface des poudres traitées.

Au chapitre 6, la stratégie envisagée consiste à synthétiser les poudres d'hydroxyapatite par co-précipitation. Les poudres obtenues sont de dimensions nanométriques et présentent les quantités de protéines adsorbées les plus élevées reportées jusqu'à présent dans ce travail. La co-précipitation permet de contrôler la taille des particules, leur degré de pureté et le taux de cristallinité.

La deuxième partie de la thèse envisage la formation d'un dépôt électrophorétique de particules d'hydroxyapatite sur des implants métalliques utilisés en réparation osseuse. La présence d'hydroxyapatite en surface de l'implant permet une meilleure et plus rapide ostéointégration et offre également la possibilité de délivrer des substances biologiquement actives telles que des antibiotiques ou des facteurs de croissance. Le chapitre 7 décrit l'influence du solvant, de la durée du dépôt électrophorétique ainsi que la nature et l'intensité du champ électrique appliqué sur la microstructure du dépôt. L'éthanol et le butanol ont été utilisés comme solvant de manière à accroître, d'une part, la stabilité de la suspension et, d'autre part, afin d'éviter la formation de pores dans le film déposé suite à l'éventuelle électrolyse de l'eau. Les films obtenus présentent, pour la plupart, des fractures. Le film le moins "craquelé" a été obtenu par déposition électrophorétique dans du butanol en courant alternatif.

Le chapitre 8 évalue enfin le taux de pénétration et l'épaisseur du revêtement d'hydroxyapatite à l'intérieur d'un implant tridimensionnel d'architecture poreuse. On remarque une diminution de l'épaisseur du revêtement d'hydroxyapatite au fur et à mesure que l'on pénètre dans la structure 3D de l'implant. En fonction de la taille des pores de l'implant, le dépôt peut atteindre 400 microns (pour des pores de l'ordre de 0,4mm) jusqu'à 1400 microns (pour des pores atteignant 0,9mm). Des études comparatives ont été réalisées avec de l'hydroxyapatite recouverte d'alginate.