



HAL
open science

Elaboration et caractérisation d'hydrogels à base de monomères biosourcés par la réaction de Diels-Alder

Sirine Mhiri

► **To cite this version:**

Sirine Mhiri. Elaboration et caractérisation d'hydrogels à base de monomères biosourcés par la réaction de Diels-Alder. Polymères. Université de Lyon; Université de Sfax. Faculté des sciences, 2018. Français. NNT : 2018LYSES024 . tel-02391149

HAL Id: tel-02391149

<https://theses.hal.science/tel-02391149>

Submitted on 3 Dec 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



REPUBLIQUE TUNISIENNE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITÉ DE SFAX
FACULTÉ DES SCIENCES DE SFAX
ET
L'UNIVERSITÉ JEAN MONNET SAINT-ÉTIENNE



THESE DE DOCTORAT

(Co-tutelle)

Spécialité

Chimie et Sciences des Matériaux Polymères

Présentée par

SIRINE MHIRI

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE SFAX ET DE
L'UNIVERSITÉ JEAN MONNET SAINT-ÉTIENNE**

**ELABORATION ET CARACTERISATION DE
RESEAUX THERMOSENSIBLES ET D'HYDROGELS
BIOSOURCES VIA LA REACTION DE DIELS-ALDER**

Soutenue le 13 Juillet 2018 devant le jury composé de

M ^{me} . Souhir ABID	Professeur à l'Université de Sfax	Président
M. Mohamed N. BELGACEM	Professeur à l'Université de Grenoble	Rapporteur
M. Hatem MAJDOUB	Professeur à l'Université de Monastir	Rapporteur
M. Michel DELMAS	Professeur à l'INP ENSIACET de Toulouse	Examinateur
M ^{me} Nathalie MIGNARD	Maître de conférences HDR à l'Université Jean Monnet	Co-Directeur
M. Majdi ABID	Maître de conférences à l'Université de Sfax	Co-Directeur

Dédicaces

Je dédie cette thèse...

A mes chers parents

A mon cher Souheil

A mes sœurs et mon frère

A ma belle famille,

A tous mes amis

Remerciements

Ce travail de thèse est le résultat d'une collaboration entre le Laboratoire d'Ingénierie des Matériaux Polymères (IMP) de l'Université Jean Monnet de Saint-Etienne et le Laboratoire d'Hétérocycles, Corps Gras et Polymères (HCGP) de l'Université de Sfax, sous la co-direction de Madame Nathalie MIGNARD, Maître de conférences à la Faculté des Sciences et Techniques de Saint-Etienne et de Monsieur Majdi ABID, Maîtres de conférences à la Faculté des Sciences de Sfax.

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance à Messieurs les Professeurs Jean-Charles MAJESTE et Houcine AMMAR, Directeurs de l'IMP de Saint Etienne et du Laboratoire HCGP de Sfax, respectivement, pour m'avoir accueillie dans leurs équipes et fournies les éléments nécessaires à la bonne marche de mon travail de recherche au cours de ces années de thèse.

Je tiens particulièrement à remercier très chaleureusement Madame Nathalie MIGNARD, ma directrice de thèse non seulement pour son encadrement et ses conseils scientifiques mais aussi pour son soutien tout au long de ma thèse et ce, jusqu'au moment de ma soutenance. Le savoir, la disponibilité et la confiance qu'elle m'a prodiguée m'ont permis de m'enrichir autant sur le plan professionnel que personnel. Son expérience précieuse, et l'autonomie qu'elle m'a accordée, m'ont permis de m'épanouir dans mon apprentissage de la recherche. Je la remercie pour son implication bienveillante et enthousiaste dans ce travail. Je n'aurais pas pu rêver meilleure directrice de thèse. Et pourtant, la chance m'a offert un autre directeur de thèse qui avait dirigé mes recherches depuis le début de la thèse, un directeur duquel j'ai pu acquérir une très grande expérience. J'adresse mes profonds et sincères remerciements à Monsieur Mohamed TAHA, Professeur retraité de l'Université Jean Monnet, pour m'avoir fait confiance en m'offrant l'opportunité de travailler sur ce sujet de recherche. Sa complémentarité scientifique et ses qualités humaines furent de réels atouts face aux défis expérimentaux à relever. Je lui exprime mes remerciements les plus sincères, pour m'avoir permis de travailler avec lui et sous sa direction scientifique.

Je suis très reconnaissante à Monsieur Majdi ABID, Maîtres de conférences à la Faculté des Sciences de Sfax, qui a dirigé aussi cette thèse de côté Tunisien. Je lui exprime mes vifs remerciements pour l'aide constatée durant l'élaboration de ce travail qu'il a encadré. Ses précieux conseils et ses compétences scientifiques et humaines m'ont permis d'accomplir ma tâche dans les meilleures conditions.

Mes remerciements vont également aux membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont témoigné à l'égard de mon travail, en me faisant l'honneur d'évaluer et de juger ce manuscrit.

Je suis très sensible à l'honneur que me fait Madame Souhir ABID, Professeur à la Faculté des Sciences de Sfax, d'avoir aimablement accepté de présider ce jury. Qu'elle veuille trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

J'exprime mes vifs remerciements à Monsieur Mohamed Naceur BELGACEM, Professeur à l'Université de Grenoble, d'avoir accepté de rapporter ce travail. Je le remercie de l'intérêt qu'il a montré pour ce travail. Ses remarques rigoureuses et ses conseils se sont révélés très enrichissants.

J'adresse mes sincères remerciements à Monsieur Hatem MAJDOUB, Professeur à l'Université de Monastir, pour l'honneur qu'il me fait en acceptant d'être rapporteur de ce travail.

J'adresse ma profonde reconnaissance à Monsieur Michel DELMAS, Professeur à l'INP ENSIACET de Toulouse pour avoir accepté d'examiner mes travaux de recherche et de faire partie du jury de cette thèse.

Sans oublier, Monsieur Jean-Charles MAJESTE, Professeur à l'UJM, pour son aide précieuse à interpréter les résultats rhéologiques menés durant ma thèse, et les connaissances que j'ai pu acquérir grâce à lui dans ce domaine qui m'était nouveau. Merci infiniment !

Par la même occasion, je désire remercier Monsieur Frédéric PROCHAZKA, docteur à l'UJM, pour son aide concernant la partie relative à la biodégradabilité, sa disponibilité, mais surtout pour sa bonne humeur qui produit une ambiance positive au laboratoire.

La thèse, c'est aussi et surtout un laboratoire où l'on passe beaucoup de temps où il est important de se sentir bien. Donc j'adresse un immense merci à tous mes collègues ! Pour leur soutien : je remercie Yosra, Marwa, Hana, Souad, Kedafi, Xiang, Alessandro, Wissam, Julien, Marie, Xavier, Olivier, Carole, Rachida et Caroline. Mes remerciements s'adressent également à Mr Abdelkader BOUGARECH Maître assistant au Laboratoire de Chimie Appliquée, pour l'aide efficace qu'il m'a présenté au cours de la réalisation de ce travail.

Je tiens à remercier chaleureusement mes proches, que j'aime très fort. Mes parents et mon cher Souheil tout d'abord, pour m'avoir soutenue quoi qu'il arrive dans les moments difficiles. Mon frère et mes sœurs, qui ont toujours été là pour moi. Mes amis, qui m'apportent à chaque fois une bouffée de fraîcheur et de joie.

Je ne saurais oublier d'exprimer ma gratitude au Ministère de l'Europe et des Affaires étrangères (EIFFEL), la Région Rhône Alpes (MIRA) et l'école doctorale de la Faculté des Sciences de Sfax d'avoir soutenu financièrement mes séjours en France.

Enfin, alors que cette thèse parachève ma formation scolaire, je voudrais terminer en remerciant infiniment ceux qui sont là depuis le début.

Sommaire

INTRODUCTION GENERALE.....	1
----------------------------	---

CHAPITRE I

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

I-LES POLYESTERS : PLA ET PGA.....	5
I-1-SYNTHESE DU PGA ET DU PLA.....	5
I-2-MODIFICATION CHIMIQUE DU PGA ET PLA.....	9
I-3-DOMAINES GENERAL D'APPLICATION.....	11
II-REACTION DE DIELS ALDER.....	13
II-1-GENERALITES.....	13
II-2-LES REACTIFS DE LA REACTION DE DIELS ALDER.....	14
II-2-1-LE DIENE.....	14
II-2-2-LE DIENOPHILE.....	15
II-3-MECANISME REACTIONNEL.....	15
II-4-RESEAUX REVERSIBLES DE DIELS-ALDER.....	17
III-LES HYDROGELS.....	29
III-1-PRINCIPALES METHODES DE PREPARATION DES HYDROGELS.....	32
III-1-1-OBTENTION DES HYDROGELS PAR RETICULATION PHYSIQUE...32	
III-1-1-1-LIAISONS HYDROGENES.....	33
III-1-1-2-ASSOCIATION HYDROPHOBE.....	33
III-1-1-3- COMPLEXATION DES POLYELECTROLYTES (INTERACTION IONIQUE.....	35

III-1-2-OBTENTION DES HYDROGELS PAR RETICULATION COVALENTE.....	36
III-1-2-1-POLYMERISATION RADICALIRE.....	37
III-1-2-2-REACTION CHIMIQUE ENTRE FONCTIONS COMPLEMENTAIRES.....	39
III-2-PROPRIETES DES HYDROGELS.....	48
III-2-1-CAPACITE D'ABSORPTION / INCORPORATION DE FLUIDES.....	48
III-2-2-LA DEGRADABILITE.....	48
III-2-3-LA BIOCAMPATIBILITE.....	51
III-2-4-LA POROSITE.....	51
CONCLUSION.....	54
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	56

CHAPITRE II

RESEAUX THERMOREVERSIBLES ET BIODEGRADABLES

A BASE DE PGA

I-METHODES A	70
I-1-SYNTHESE ET CARACTERISATION DES PREPOLYMERES.....	70
I-1-1-SYNTHESE ET CARACTERISATION DU PGA-DIOL.....	70
I-1-2-SYNTHESE ET CARACTERISATION DU PGA FONCTIONNALISE FURANE.....	73
I-1-3-SYNTHESE ET CARACTERISATION DU 1,6-BIS(MALEIMIDE)HEXANE.....	78
I-2-SYNTHESE DE RESEAUX PAR LA REACTION DE DIELS-ALDER(PG-B₃₋₆).....	79
II-METHODES B.....	81
II-1-SYNTHESE ET CARACTERISATION DE L'ADDUIT DIOL.....	81
II-2-SYNTHESE DE RESEAUX PAR ALCOOLYSE DE L'ISOCYANATE (PG-A₃₋₆).....	83

III-PROPRIETES DES RESEAUX.....	85
III-1-PROPRIETES THERMIQUES.....	85
III-2-ANALYSE PAR IR-TF.....	86
III-3-PROPRIETES THERMOMECAIQUES.....	87
III-4-CARACTERISATION THERMOMECAIQUES.....	94
III-5-DEGRADATION HYDROLYTIQUE ET AEROBIE.....	96
III-5-1-DEGRADATION HYDROLYTIQUE.....	96
III-5-2-DEGRADATION AEROBIE.....	98
CONCLUSION.....	100
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	105

CHAPITRE III

SYNTHESE ET CARACTERISATION D'HYDROGELS HYBRIDES PAR LA REACTION DE DIELS-ALDER

I-SYNTHESE ET CARACTERISATION DES PRECURSEURS DE DIELS-ALDER.....	109
I-1-SYNTHESE DE PRECURSEUR HYDROPHILE	109
I-1-1-SYNTHESE D'UN NOUVEAU DIOL FURANIQUE PAR LA REACTION DE DIELS-ALDER.....	109
I-1-2-SYNTHESE DU PEG FONCTIONNALISE FURANE (PEG-F₄₀).....	113
I-2-SYNTHESE DE PRECURSEURS HYDROPHOBES.....	118
I-2-1-SYNTHESE DU PLA-DIOL.....	118
I-2-2-SYNTHESE DU PLA FONCTIONNALISE MALEIMIDE (PLA-Tri M)...	120
II-SYNTHESE D'HYDROGELS PAR LA REACTION DE DIELS-ALDER.....	123
III-CARACTERISATION DES ADDUITS ET DES HYDROGELS.....	126
III-1-TEST DE GONFLEMENT.....	126
III-2-COMPORTEMENT THERMIQUE DES ADDUITS.....	131

III-3-PROPRIETES RHEOLOGIQUES DES ADDUITS ET DES HYDROGELS...	132
III-3-1-PROPRIETES THERMOMECAIQUES DES ADDUITS.....	132
III-3-2-PROPRIETES THERMOMECAIQUES DES HYDROGELS.....	136
III-4-MORPHOLOGIE DES HYDROGELS.....	137
III-5-DEGRADATION HYDROLYTIQUE ET AEROBIE DES HYDROGELS.....	139
III-5-1-DEGRADATION HYDROLYTIQUE.....	140
III-5-2-DEGRADATION AEROBIE.....	142
CONCLUSION.....	144
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	151

CHAPITRE IV

SYNTHESE ET CARACTERISATION D'HYDROGELS HYBRIDES PAR LA REACTION DE DIELS-ALDER

A partir de nouveaux systèmes de PLA et PEG

I-SYNTHESE ET CARACTERISATION DES PRECURSEURS DE DIELS-ALDER.	155
I-1- SYNTHESE DE PRECURSEURS HYDROPHILES.....	155
I-1-1-SYNTHESE D'UN NOUVEL ACIDE DICARBOXYLIQUE FURANIQUE PAR LA REACTION DE DIELS-ALDER.....	155
I-1-2-SYNTHESE DU PEG FONCTIONNALISE FURANE (PEG-tétra F).....	157
I-2-SYNTHESE DE PRECURSEURS HYDROPHOBES.....	163
I-2-1-SYNTHESE DE NOUVEL ACIDE DICARBOXYLIQUE MONO- MALEIMIDE (Di-COOH-M).....	163
I-2-2-SYNTHESE DU PLA FONCTIONNALISE MULTI-MALEIMIDE (PLA- multi M).....	167
II-SYNTHESE D'HYDROGELS PAR LA REACTION DE DIELS-ALDER.....	171
III-CARACTERISATION DES ADDUITS ET DES HYDROGELS.....	174
III-1-TEST DE GONFLEMENT.....	174

III-2-COMPORTEMENT THERMIQUE DES ADDUITS.....	178
III-3-PROPRIETES RHEOLOGIQUES DES ADDUITS ET DES HYDROGELS...179	
III-3-1-PROPRIETES THERMOMECAINIQUES DES ADDUITS.....	179
III-3-2-PROPRIETES THERMOMECAINIQUES DES HYDROGLES.....	183
III-4-MORPHOLOGIE DES HYDROGELS.....	184
III-5-DEGRADATION HYDROLYTIQUE ET AEROBIE DES HYDROGELS.....	185
III-5-1-DEGRADATION HYDROLYTIQUE.....	186
III-5-2-DEGRADATION AEROBIE.....	187
CONCLUSION.....	190
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	198

CHAPITRE V

SYNTHESE ET CARACTERISATION D'HYDROGELS HYBRIDES DE POLYMETHACRYLATE D'HYDROXYETHYLE ET DE POLYLACTIDE

I-SYNTHESE ET CARACTERISATION DES PRECURSEURS DE DIELS-ALDER.204	
I-1- SYNTHESE DE PRECURSEURS HYDROPHILES.....	204
I-1-1-SYNTHESE D'UN NOUVEL ANHYDRIDE BIFURANIQUE PAR LA REACTION THIOL ENE.....	204
I-1-2-SYNTHESE DU POLY(METHACRYLATE D'HYDROXYETHYLE) (PHEMA).....	208
I-1-3-SYNTHESE DU POLY(METHACRYLATE D'HYDROXYETHYLE) GREFFE FURANE.....	210
I-2-SYNTHESE DE PRECURSEURS HYDROPHOBES.....	215
I-2-1-SYNTHESE DU PLA FONCTIONNALISE MALEIMIDE (PLA-M).....	215
II-SYNTHESE D'HYDROGELS PAR LA REACTION DE DIELS-ALDER.....	219
III-CARACTERISATION DES ADDUITS ET DES HYDROGELS.....	220

III-1-TEST DE GONFLEMENT.....	220
III-2-COMPORTEMENT THERMIQUE DES ADDUITS.....	222
III-3-PROPRIETES RHEOLOGIQUES DES ADDUITS ET DES HYDROGELS... 	224
III-3-1-PROPRIETES THERMOMECANIQUES DES ADDUITS.....	224
III-3-2-PROPRIETES THERMOMECANIQUES DES HYDROGLES.....	227
III-4-MORPHOLOGIE DES HYDROGELS.....	230
III-5-DEGRADATION HYDROLYTIQUE ET AEROBIE DES HYDROGELS.....	230
III-5-1-DEGRADATION HYDROLYTIQUE.....	231
III-5-2-DEGRADATION AEROBIE.....	233
CONCLUSION.....	234
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	241

LISTE DES FIGURES

Figures du chapitre I :

Figure I.1 : Fraction de gel du lactide en fonction de la dose d'irradiation par des rayons gamma (γ).....	10
Figure I.2 : Formes endo et exo d'un adduit de Diels-Alder.....	16
Figure I.3 : Différentes stratégies adoptées dans la synthèse de réseaux thermoréversibles via la réaction de DA.....	18
Figure I.4 : Courbes de DSC du réseau époxy-uréthane : H ₁) 1er cycle de chauffage ; H ₂) 1er cycle de refroidissement ; H ₃) 2ème cycle de chauffage ; H ₄) 2ème cycle de refroidissement.....	20
Figure I.5 : Différents mélanges étudiés pour la formation de réseaux de PCL.....	21
Figure I.6 : Etude de la thermoréversibilité du réseau de PCL.....	22
Figure I.7 : Test d'autoréparation sur des réseaux de PCL.....	24
Figure I.8 : Spectres IR-TF montrant la réticulation et la dé-réticulation du caoutchouc réticulé.....	25
Figure I.9 : Evolution de I_R^* pour plusieurs cycles de DA à 40°C et rDA à 140°C.....	27
Figure I.10 : Formation de réseaux thermoréversibles à base de PLA.....	28
Figure I.11 : Structure de l'hydrogel.....	30
Figure I.12 : Principaux polymères (A) naturels (B) synthétiques couramment utilisés dans la préparation des hydrogels.....	31
Figure I.13 : Les principales catégories d'hydrogels.....	32
Figure I.14 : Mécanisme de gélification in situ par interactions hydrophobes.....	34
Figure I.15 : Influence du pH sur le mécanisme de gonflement de l'hydrogel formé par inter- cations hydrophobiques.....	35
Figure I.16 : Réticulation ionique entre les chaînes de l'alginate.....	36
Figure I.17 : Procédés de synthèse d'hydrogels réticulés chimiquement par polymérisation radicalaire (a) de monomères vinyliques (b) macro-monomères (c) réactions de groupes fonctionnels (d) radiation à haute énergie.....	37
Figure I.18 : Groupes fonctionnels utilisés pour la réticulation chimique des macromères par polymérisation croisée.....	38

Figure I.19 : Différentes stratégies de réticulation chimique et physique pour la préparation d'hydrogels.....	40
Figure I.20 : Les principales réactions de thiol-ène.....	45
Figure I.21 : Stratégies de dégradations des hydrogels covalents ; a) par clivage de la chaîne squelette b) de l'agent de réticulation c) des groupes pendants.....	50
Figure I.22 : Gélatine poreuse préparée par moussage au gaz.....	52
Figure I.23 : Hydrogel poreux d'acide hyaluronique.....	53

Figures du chapitre II :

Figure II.1 : Spectre RMN ¹H du PGA-diol (400MHz, DMSO-d₆, réf (TMS) = 0 ppm)....	71
Figure II.2 : Spectre RMN 2D H-H COSY du PGA-diol (400MHz, DMSO, réf (TMS) = 0 ppm).....	72
Figure II.3 : Etude de l'évolution de la réaction, par IR-TF, en fonction du temps.....	75
Figure II.4 : Spectre RMN ¹H des modèles 1 et 2 (400MHz, DMSO-d₆, réf (TMS)= 0 ppm).....	76
Figure II.5 : Spectre RMN 1H du PG-F₃ (400MHz, DMSO-d₆, réf (TMS) = 0 ppm).....	77
Figure II.6 : Spectre RMN 1H de Bis-M (400MHz, DMSO-d₆, réf (TMS) = 0 ppm).....	79
Figure II.7 : Spectres IR-TF de HMM, FAL et l'adduit-diol.....	82
Figure II.8 : Spectres RMN-1H de HMM, FAL et l'adduit-diol à 25°C.....	83
Figure II.9. Courbes présentant les variations de Tg du PG-B₃ (-----), PG-A₃ (—) et son oligomère PGA-diol (----).....	85
Figure II.10 : Spectres IR-TF du PG-A₃ à température ambiante et à 120°C.....	86
Figure II.11 : Variation de G' et G'' du PG-A₃ en fonction du temps à différentes températures.....	88
Figure II.12 : Courbe de fluage de PG-A₃ réalisé à 50°C.....	89
Figure II.13 : (a) Variation de G' et G'' de PG-A₃ en fonction de la fréquence à 50°C. b) Variation de G' de PG-A₃ en fonction de la fréquence à différentes températures.....	90
Figure II.14 : Variation de G' et G'' du réseau de PG-A₃ en fonction de la température à 1 rad/s.....	91
Figure II.15 : Illustration de la gélification du système en fonctions de la température....	92

Figure II.16 : Variation de G' et G'' en fonction de la température du réseau PG-A₃ à 1 rad/s a) 1er cycle de chauffage (5°C/min) b) 1er cycle de refroidissement (1°C/min) c) 2ème cycle de chauffage (5°C/min) d) 2ème cycle de refroidissement (1°C/min).....94

Figure II.17 : Température de croisement en fonction de la concentration en nœuds.....95

Figure II.18 : Profil de dégradation du PGA-diol et des réseaux de PGA dans une solution physiologique de phosphate (PBS).....97

Figure II.19 : Variation du pH de la solution physiologique avec le temps.....98

Figure II.20 : Évaluation de la biodégradabilité aérobie des réseaux de PGA selon la norme ISO 14851.....99

Figure II.21 : Liste des composés chimiques utilisés dans cette partie.....101

Figures du chapitre III :

Figure III.1 : Spectres IR-TF du DF à t₀ et t₂₄.....112

Figure III.2 : Spectres RMN ¹H du : (A) diol allylique et (B) DF obtenu montrant la disparition de la double liaison (400 MHz, CDCl₃, réf (TMS) = 0 ppm).....113

Figure III.3 : Spectres IR-TF du mélange initial avant injection du catalyseur (t₀), (t₁) et du produit final obtenu après 5 heures de réaction (t₅).....115

Figure III.4 : Spectre RMN-¹H du PEG-F₄₀ (400MHz, DMSO-d₆, réf(TMS) = 0 ppm).117

Figure III.5 : Spectre RMN-¹H du PLA-diol (400 MHz, CDCl₃, réf(TMS) = 0 ppm).....119

Figure III.6 : Thermogramme DSC du PLA-diol.....120

Figure III.7 : Spectres IR-TF du PLA-Tri M avant injection du catalyseur (t₀), après une heure de réaction (t₁), après 5 heures de réaction (t₅).....121

Figure III.8 : Spectre RMN-¹H PLA-Tri M (400MHz, CDCl₃, réf (TMS) = 0 ppm).....122

Figure III.9 : Thermogrammes DSC de PLA-diol et PLA-Tri M.....123

Figure III.10 : Thermogrammes ATG de PEG-F₄₀ et PLA-M.....125

Figure III.11 : Représentation de la formation des adduits à partir des précurseurs par la réaction de Diels-Alder.....126

Figure III.12 : Taux de gonflement à l'équilibre des hydrogels à température ambiante et à 37°C dans différents milieux (H₂O, HCl, NaCl).....127

Figure III.13 : Gonflement de l'adduit PEG F₉₀-PLA Tri M₁₀ à l'eau : A) avant gonflement B) après gonflement.....	128
Figure III.14 : Taux de gonflement maximal des adduits dans l'eau en fonction du rapport massique PLA-Tri M / PEG-F₄₀ à température ambiante.....	128
Figure III.15 : Absorption d'eau des différentes compositions d'adduits en fonction du temps dans l'eau à 37°C.....	130
Figure III.16 : Thermogrammes ATG des adduits.....	132
Figure III.17 : a) Variation de G' et G'' du PEG Tri F₉₀-PLA Tri M₁₀ en fonction de la fréquence à 80°C : a)Variation de G' des adduits en fonction de la fréquence à 80°C.....	133
Figure III.18 : Variation de G' et G'' en fonction de la température du PEG F₉₀-PLA Tri M₁₀ : a) 1^{er} cycle de chauffage, b) 1^{er} cycle de refroidissement, c) 2^{ème} cycle de chauffage, d) 2^{ème} cycle de refroidissement.....	135
Figure III.19 : Variation de G' et G'' en fonction de la fréquence du PEG F₉₀-PLA Tri M₁₀ après gonflement : A) à température ambiante, B) à 37°C.....	137
Figure III.20 : Image de la section de l'hydrogel PEG F₄₀-PLA Tri M₆₀ obtenue sur le MEB-environnemental à une tension d'accélération de 12 kV.....	138
Figure III.21 : Images MEB des adduits PEG F₆₀-PLA Tri M₄₀ et PEG F₉₀-PLA Tri M₁₀ avant et après lyophilisation.....	139
Figure III.22 : Dégradation hydrolytique des différentes compositions d'hydrogels à différents pH à 37°C.....	141
Figure III. 23 : Evaluation de la biodégradation aérobie des hydrogels.....	143
Figure III.24 : Liste des composés chimiques utilisés dans cette partie.....	145

Figures du chapitre IV :

Figure IV.1 : Spectres IR-TF de l'ADF au début de la réaction (t₀) et après 25 heures de réaction (t₂₅).....	156
Figure IV.2 : Spectre RMN ¹H de l'acide dicarboxylique furanique obtenu par la réaction thiol-ène (400MHz, CDCl₃, réf(TMS) = 0 ppm).....	157
Figure IV.3 : Spectres IR-TF du PEG-tétra F lors de la première et la deuxième étape de synthèse.....	159
Figure IV.4 : Spectre de RMN ¹H du PEG-tétra F (400MHz, CDCl₃, réf(TMS) = 0 ppm).....	160

Figure IV.5 Thermogrammes DSC du PEG-diol et PEG-tétra F.....	162
Figure IV.6 : Spectres IR-TF du produit obtenu : a) lors de la première étape b) deuxième étape c) troisième étape.....	165
Figure IV.7 : Spectre de RMN ¹H : a) du monoisocyanate maléimide obtenu à partir du HMM et H₁₂MDI b) du thiol-maléimide c) de l'acide dicarboxylique mono-maléimide (400MHz, DMSO-d₆, réf(TMS) = 0 ppm).....	167
Figure IV.8 : Spectres IR-TF de l'acide dicarboxylique mono-maléimide et du mélange après l'addition du PLA-diol.....	169
Figure IV.9 : Spectre de RMN ¹H du PLA-multi M (400MHz, DMSO-d₆, réf(TMS) = 0 ppm).....	170
Figure IV.10 : Thermogrammes DSC du PLA-diol et PLA-multi M.....	171
Figure IV.11 : Schéma représentatif de la formation du réseau de Diels-Alder à partir du PEG-tétra F et PLA-multi M.....	172
Figure IV.12 : Stabilité thermique du PEG-tétra F et PLA-multi M.....	174
Figure IV.13 : Taux de gonflement en fonction du temps des hydrogels à 25°C et 37°C dans différents milieux (H₂O, HCl, NaCl).....	175
Figure IV.14 : Absorption d'eau des différentes compositions d'adduits en fonction du temps dans l'eau à 37°C.....	177
Figure IV.15 : Thermogrammes ATG des différentes compositions d'adduits.....	179
Figure IV.16 : Variation de G' et G'' du PEG-tétra F₅₀-PLA-multi M₅₀ en fonction de la fréquence à 80°C.....	180
Figure IV.17 : Variation de G' et G'' en fonction de la température du PEG-tétra F₅₀-PLA-multi M₅₀ : a) 1^{er} cycle de chauffage, b) 1^{er} cycle de refroidissement, c) 2^{ème} cycle de chauffage, d) 2^{ème} cycle de refroidissement.....	182
Figure IV.18 : Variation de G' et G'' en fonction de la fréquence du PEG-tétra F₅₀-PLA-multi M₅₀ après gonflement à 37°C.....	184
Figure IV.19 : Image MEB du PEG-tétra F₅₀-PLA-multi M₅₀ après lyophilisation.....	185
Figure IV.20 : Dégradation hydrolytique des différentes compositions d'hydrogels à différents pH à 37°C.....	187
Figure IV.21 : Evaluation de la biodégradation aérobie des hydrogels à 25°C.....	189
Figure IV. 22 : Liste des composés chimiques utilisés dans cette partie.....	191
 Figures du chapitre V :	
Figure V.1 : Spectres IR-TF du mélange ; à l'état initial (t₀) ; après 3 heures de réaction (t₃) et après 24 heures de réaction (t₂₄).....	206

Figure V.2 : Spectre RMN ¹H de l'anhydride bifurannique AF (400MHz, DMSO-d₆, réf(TMS) = 0 ppm).....	207
Figure V.3 : Spectres IR-TF du mélange à l'état initial (t₀) et après 10 heures de réaction (t₁₀).....	209
Figure V.4 : Spectre RMN ¹H du PHEMA (400MHz, DMSO-d₆, réf(TMS) = 0 ppm).....	210
Figure V.5 : Spectre RMN ¹H du PHEMA-F (400MHz, DMSO-d₆, réf(TMS) = 0 ppm)..	213
Figure V.6 : Thermogrammes DSC du PHEMA et du PHEMA-F.....	214
Figure V.7 : Thermogramme ATG du PHEMA-F.....	214
Figure V.8 : Spectres IR-TF du mélange à l'état initial (t₀), après 1 heure (t₁) et après 5 heures de réaction (t₅).....	216
Figure V.9 : Spectre de RMN ¹H du PLA-M (400MHz, DMSO-d₆, réf(TMS) = 0 ppm).	217
Figure V.10 : Thermogrammes DSC du PLA-diol et PLA-M.....	218
Figure V.11 : Schéma représentatif de la formation du réseau de Diels-Alder à partir du PHEMA-F et PLA-M.....	219
Figure V.12 : Thermogrammes ATG des adduits.....	222
Figure V.13 : Variation du degré de gonflement des différentes compositions d'hydrogels en fonction du temps à 25°C et 37°C dans trois milieux différents.....	223
Figure V.14 : Variation de G' et G'' de l'adduit PHEMA-F₅₀ -PLA-M₅₀ en fonction de la fréquence à 80°C.....	224
Figure V.15 : Variation de G' et G'' en fonction de la température du PHEMA-F₅₀-PLA-M₅₀ : a) 1^{er} cycle de chauffage, b) 1^{er} cycle de refroidissement, c) 2^{ème} cycle de chauffage, d) 2^{ème} cycle de refroidissement.....	226
Figure V.16 : Variation de G' et G'' en fonction de la fréquence du PHEMA-F₅₀-PLA-M₅₀ après gonflement dans l'eau : A) à 25°C, B) à 37°C.....	228
Figure V.17 : Schéma représentatif de l'influence de l'eau sur la structure du réseau.	229
Figure V.18 : Image MEB de l'hydrogel PHEMA-F₈₀-PLA-M₂₀ lyophilisé.....	230
Figure V.19 : Dégradation hydrolytique des adduits à différents pH en fonction du temps.....	232
Figure V.20 : Evaluation de la biodégradation aérobie des hydrogels PHEMA-F₃₀-PLA-M₇₀, PHEMA-F₄₀-PLA-M₆₀, PHEMA-F₅₀-PLA-M₅₀, PHEMA-F₈₀-PLA-M₂₀.....	233
Figure V.21 : Liste des composés chimiques utilisés dans cette partie.....	236

LISTE DES SCHEMAS

Schémas du Chapitre I

Schéma I.1 : Méthodes de synthèse du PLA.....	5
Schéma I.2 : Méthodes de synthèse du PGA.....	7
Schéma I.3 : Mécanisme de coordination-insertion communément admis pour la ROP du glycolide.....	8
Schéma I.4 : Synthèse de polymères photo-réliculables à base d'acide lactique.....	11
Schéma I.5 : Réaction de Diels-Alder entre un diène et un diènophile.....	13
Schéma I.6 : Les différents types de diène.....	14
Schéma I.7 : Mécanisme synchrone de la réaction de DA.....	16
Schéma I.8 : Mécanisme asynchrones de la réaction de DA.....	17
Schéma I.9 : Formation d'un réseau autoréparable à partir d'un tétra-furane et une tris-maléimide.....	19
Schéma I.10 : Synthèse de réseaux thermoréversibles époxy-uréthane par la réaction DA.....	20
Schéma I.11 : Réaction de DA et de rDA de polycétones.....	23
Schéma I.12 : Synthèse du caoutchouc thermoréversible.....	25
Schéma I.13 : Voie de synthèse de réseaux de polysiloxane selon Gou et coll.....	26
Schéma I.14 : Schéma descriptif des réactions de DA/rDA pour les systèmes de Magana et coll.....	27
Schéma I.15 : Réticulation réversible d'un réseau obtenu par DA entre deux polymères fonctionnalisés.....	41
Schéma I.16 : Synthèse d'hydrogel à partir d'AH modifié furane et PEG-bis-maléimide par la cycloaddition de Diels-Alder.....	42
Schéma I.17 : Synthèse d'hydrogels fabriqués à partir du poly(N,N-diméthylacrylamide-co-furfuryl methacrylate) modifié furane et PEG-bis-maléimide par la cycloaddition de Diels-Alder.....	43
Schéma I.18 : Formation d'hydrogels par réticulation du poly(méthyl-vinyl-éther co-acide maléique) fonctionnalisé furane et maléimide par la réaction DA.....	44

Schéma I.19 : Formation d'hydrogels de gélatine par la réaction thiol-ène.....	47
--------------------------------------------------------------------------------	----

Schémas du Chapitre II

Schéma II.1 : Synthèse du PGA-diol par ROP.....	70
Schéma II.2 : Synthèse en une seule étape du PG-Fi.....	73
Schéma II.3 : Schémas de synthèse des composés modèles à partir de H ₁₂ MDI, FAL (Modèle1) et de H ₁₂ MDI, FAL et glycérol (Modèle 2).....	76
Schéma II.4 : Synthèse de 1,6-bis(maléimide)hexane (Bis-M).....	78
Schéma II.5 : Représentation schématique de la procédure de préparation de PG-Bi...80	
Schéma II.6 : Synthèse de l'adduit-diol.....	81
Schéma II.7 : Représentation schématique de la procédure de préparation de PG-A3...85	
Schéma II.8 : Mécanisme de dégradation hydrolytique des groupes ester et uréthane...98	

Schémas du Chapitre III

Schéma III.1 : Synthèse du diol furanique (DF) par la réaction thiol-ène.....	110
Schéma III.2 : Schéma de l'addition radicalaire.....	111
Schéma III.3 : Synthèse du PEG- Tri F.....	114
Schéma III.4 : Schéma de la réaction alcool-isocyanate catalysé par un acide de Lewi.116	
Schéma III.5 : Synthèse du PLA-diol par ROP.....	118
Schéma III.6 : Synthèse du PLA Tri-M.....	121

Schémas du Chapitre IV

Schéma IV.1 : Synthèse de l'acide dicarboxylique furanique par la réaction thiol-ène.155

Schéma IV.2 : Synthèse du PEG-tétra F par polycondensation.....158

Schéma IV.3 : Synthèse de l'acide dicarboxylique mono-maléimide.....164

Schéma IV.4 : Synthèse du PLA-multi maléimide.....168

Schémas du Chapitre V

Schéma V.1 : Synthèse de l'anhydride bifuranique (AF) par la réaction thiol-ène.....205

Schéma V.2 : Mécanisme de la réaction d'addition de Michael catalysé par la triméthylamine.....207

Schéma V.3 : Télomérisation de méthacrylate de 2-hydroxyéthyle avec le thiophénol...208

Schéma V.4 : Synthèse du PHEMA fonctionnalisé furane.....211

Schéma V.5 : Mécanisme de l'estérification catalysé par le 1-méthylimidazole.....212

Schéma V.6 : Synthèse du PLA-M.....215

LISTE DES TABLEAUX

Tableaux du chapitre II

Tableau II.1 : Composition molaire des PG-F_i.....	74
Tableau II.2 : Composition molaire des réactions modèles.	75
Tableau II.3 : Propriétés des PG-F_i.....	78
Tableau II.4 : Composition molaire du PG-F_i et Bis-M pour la synthèse des réseaux PG-B_i.....	80
Tableau II.5 : Composition molaire des différents constituants pour la synthèse des réseaux PG-A_i.....	84
Tableau II.6 : Propriétés thermomécaniques des réseaux.....	95

Tableaux du chapitre III

Tableau III.1 : Analyse du PEG-diol et PEG-F₄₀.....	117
Tableau III.2 : Analyse du PLA-diol et PLA-Tri M.....	123
Tableau III.3 : Différentes compositions massiques d'adduits.....	125
Tableau III.4 : Valeurs de A et K pour chaque échantillon.....	130
Tableau III.5 : Propriétés thermiques des adduits.....	131
Tableau III.6 : Valeurs du module de conservation (G') des adduits à 80°C.....	133
Tableau III.7 : Propriétés thermomécaniques des adduits.....	136
Tableau III.8 : Pourcentage de perte en masse pour tous les échantillons à différents pH.....	142
Tableau III. 9 : Différentes composition de PEG-F.....	146

Tableaux du chapitre IV

Tableau IV.1 : Propriétés thermiques du PEG-diol et PEG-tétra F.....	161
Tableau IV.2 : Masses molaires du PEG-diol et PEG-tétra F.....	162
Tableau IV.3 : Propriétés thermiques et masses molaires du PLA-diol et PLA-multi M.....	171
Tableau IV.4 : Différentes compositions d'adduits.....	173
Tableau IV.5 : Valeurs de A et K pour chaque échantillon.....	178
Tableau IV.6 : Valeurs du module de conservation (G') et des masses entre nœuds des adduits à 80°C.....	180
Tableau IV.7 : Propriétés thermomécaniques des adduits.....	183

Tableaux du chapitre V

Tableau V.1 : Analyse du PHEMA.....	210
Tableau V.2 : Analyse du PHEMA-F.....	213
Tableau V.3 : Analyse du PLA-M.....	218
Tableau V.4 : Différentes compositions massiques d'adduits.....	220
Tableau V.5 : Propriétés de dégradation thermique des adduits.....	223
Tableau V.6 : Propriétés thermomécaniques des adduits.....	227

LISTE DES ABBRÉVIATIONS

AAEHE : Acrylate de 2-éthylhexyle

ADF : Acide dicarboxylique furanique

AF : Anhydride bifuranique

AG : Acide glycolique

AI : Acide itaconique

AIBN : Azo-2,2'-isobutyronitrile

Al(OiPr)₃ : Isopropoxyde d'aluminium

AM : Anhydride méthacrylique

AMA : Acide méthacrylique

AP : 3-allyloxy-1,2-propanediol

ATFMS : Acide trifluorométhanesulfonique

ATG : Analyse thermogravimétrique

ATP : 2-aminothiophénol

BD : 1,4-butanediol

Bis-M : 1,6-bis(maléimide)hexane

CDCl₃ : Chloroforme

CES : Chromatographie à exclusion stérique

C_{node} : Concentration théorique en nœuds

DA : Réaction de Diels-Alder

DBTDL : dilaurate de dibutylétain

DBO : Demande biologique en oxygène

DF : Diol furanique

Di-COOH-M : Acide dicarboxylique mono-maléimide

DMA : Analyse mécanique dynamique

DMAP : 4-diméthylaminopyridine

DMF : Diméthylformamide

DMSO : Diméthylsulfoxyde

\overline{Xn} : Degré de polymérisation en nombre

DSC : Analyse enthalpique différentielle

Et₃N : Triéthylamine

FAL: Alcool Furfurylique

FDA: Food & drug administration

FMT: 2-Furanemethanethiol

F_{furane} : Fonctionnalité du furane

F_{maléimide} : Fonctionnalité du maléimide

Ft : Fraction d'absorption

GA : Glycolide

GLY : Glycérol

G' : Module de conservation

G'' : Module de perte

HA : Acide hyaluronique

HEMA : Méthacrylate de 2-hydroxyéthyle

HQ : Hydroquinone

H₁₂MDI : 4,4'-méthylène bis (isocyanate de cyclohexyle)

HMM : N-hydroxylméthylmaléimide

IR-TF : Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier

Mc : Masse molaire entre nœuds

Mt : Masse d'eau absorbée à l'instant t

M_∞ : Quantité d'eau absorbée à l'équilibre

MEB : Microscopie électronique à balayage

\overline{Mn} : Masse moléculaire moyenne en nombre

pH : Potentiel hydrogène

PLGA : Copolymères de lactide et de glycolide

PMMA : Polyméthacrylate de méthyle

PVA : Alcool polyvinylique

PVF : Poly(vinyl furfural)

NIPAAm : N-isopropylacrylamide

PBS : Solution tampon de phosphate

PCL : Poly(ϵ -Caprolactone)

PEG : Poly(éthylène)glycol

PEG-F : Polyéthylène glycol fonctionnalisé furane

PEO : Poly(oxyde d'éthylène)

P_{gel} : Taux de conversion de point de gel

PGA : Acide polyglycolique

PG-F_i : PGA fonctionnalisé furane

PHB : Poly(hydroxybutyrate)

PHEMA : Poly(méthacrylate d'hydroxyéthyle)

PLA : Acide Polylactique

PLA-M : L'acide polylactique fonctionnalisé maléimide

ROP : Ring Opening Polymerisation-Polymérisation par ouverture de cycle

RMN-¹H : Résonance magnétique nucléaire du proton

rDA : Réaction de rétro-Diels-Alder

Sn(Oct)₂ : Octanoate d'étain

THF: Tétrahydrofurane

TMS : Tétraméthylsilane

R : Constante des gaz parfaits

$\overline{D} = M_w/M_n$: Indice de polydispersité

T_f : Température de fusion

T_g : Température de transition vitreuse

T_{ATG} : Température de dégradation

T_{crossover} : Température de croisement des modules G' et G''

ρ : Masse volumique

T_{DA} : Température de Diels-Alder

T_{DR} : Température de dé-réticulation

TMAIC : Triméthylallyl isocyanurate

TAIC : Triallyl isocyanurate

TMPTA : Triméthylolpropane triacrylate

T_c : Taux de cristallinité

UV : Ultra-violet

Zn(Lact)₂ : Lactate de zinc

INTRODUCTION GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

Depuis un demi-siècle, l'industrie chimique puise dans les sources de carbone fossile, pétrole, gaz naturel et charbon, l'essentiel des matières premières indispensables à son développement. Cependant, l'épuisement inéluctable des réserves pétrolières mais également la prise de conscience des politiques et des consommateurs sur les problèmes environnementaux engendrés par l'exploitation du carbone fossile ont suscité un intérêt croissant pour les matières premières renouvelables issues de la biomasse. Les importants progrès réalisés ces dernières années notamment dans le domaine de la biologie et de l'agriculture laissent prévoir de grands changements dans l'industrie chimique grâce à l'introduction de ces nouvelles matières premières d'origine végétale.

Cette orientation est basée en premier lieu sur (i) la faculté de la biomasse végétale à se renouveler (ii) la grande disponibilité de divers déchets végétaux et de sous-produits industriels riches en pentoses et en hexoses que l'on peut transformer aisément en furfural et en hydroxyméthyl furfural. Ces deux produits de première génération peuvent être exploités à travers leur utilisation dans la préparation de substances polymérisables. Les recherches menées sur la polycondensation de ce genre de monomères par différents procédés ont conduit à l'élaboration d'un bon nombre de matériaux polymères de structures régulières et de masses molaires acceptables. Cependant, les faibles propriétés mécaniques des matériaux issus des polyesters d'origine végétale font que ces polymères sont utilisés sous forme modifiée, en mélange, en copolymère ou encore en réseau, notamment pour leur utilisation dans les hydrogels. Une des voies possibles pour les réticuler est la réaction de Diels-Alder.

Bien connue, elle permet, si les conditions sont favorables, d'obtenir des réseaux thermosensibles. Plusieurs études sont rapportées dans la littérature concernant des réseaux de Diels-Alder à partir du couple furane/maléimide. Différentes structures sont proposées généralement, dans le but de former des réseaux réversibles, ou plus particulièrement des réseaux thermoréversibles.

Par ailleurs, depuis quelques années, les hydrogels à base de polymères connaissent un intérêt croissant dû à leur large potentiel d'application. Ces polymères tridimensionnels

hydrophiles dont la particularité est de pouvoir retenir de grandes quantités d'eau, sont effectivement utilisés dans des domaines variés, tels que les membranes de filtration, la séparation de biomolécules, la libération contrôlée de molécules actives ou encore l'accrochage de cellules avec les scaffolds en médecine réparatrice. De par leurs diverses propriétés intrinsèques de biocompatibilité, cytocompatibilité, et de biodégradabilité, les polymères biosourcés sont des candidats particulièrement attractifs pour la mise au point de réseaux orthogonaux ou porteurs de médicament.

Aussi, l'objectif des travaux présentés dans ce manuscrit était d'élaborer de nouveaux réseaux thermoréversibles à base de polyglycolide (PGA) et d'hydrogels à base de polylactide (PLA) modifiés chimiquement au moyen du noyau furanique et du cycle maléimide, respectivement. L'intérêt de ce genre de matériaux est double, tout d'abord par l'utilisation d'unités furaniques, qui représente une contribution à la valorisation de la biomasse végétale non alimentaire, et d'autre part, par la mise au point de matériaux réversibles.

Ce travail s'articule autour de cinq chapitres. Après une brève description sur les méthodes de synthèse du PGA et PLA ainsi que leurs domaines d'applications, le premier chapitre sera consacré principalement à la mise au point bibliographique sur la réaction de Diels-Alder ainsi que sur les hydrogels. Un aperçu de l'état de l'art sur ses principales méthodes de synthèse, les travaux concernant plus particulièrement l'élaboration d'hydrogels covalents impliquant la réaction de Diels-Alder ainsi que leurs propriétés fera l'objet de la dernière partie du premier chapitre.

Dans le deuxième chapitre, nous nous intéresserons à la réticulation du PGA en vue d'élaborer des réseaux thermoréversibles et biodégradables via la réaction de Diels-Alder. Le but sera entre autres de valoriser le PGA en conduisant à des structures réticulées avec des propriétés mécaniques requises tout en améliorant ses propriétés de stabilité.

Les réseaux hybrides préparés en utilisant le PLA et le PEG conduisent à des hydrogels biodégradables à blocs après leur immersion à l'eau. Un nouveau monomère furanique a été synthétisé par la réaction thiol-ène qui sera utilisé par la suite dans la préparation du précurseur

hydrophile de l'hydrogel. Leurs propriétés physico-chimiques, morphologiques, de dégradation et de gonflement seront étudiées. Les propriétés rhéologiques de ces hydrogels seront également présentées et feront l'objet du troisième chapitre. L'influence de la variation de la balance de polymères hydrophiles/hydrophobes a été mise en évidence.

Nous nous intéressons dans le quatrième chapitre à la synthèse d'un diacide furanique permettant d'aboutir à un précurseur hydrophile possédant des noyaux furaniques pendants. C'est en utilisant le PLA modifié par la fonction maléimide comme polymère complémentaire du précurseur hydrophile, que des hydrogels hybrides ont été préparés. La dernière partie de ce chapitre traitera leurs propriétés : taux de gonflement, rhéologie, morphologie et dégradation.

Le cinquième et dernier chapitre présentera un nouveau procédé de synthèse de réseaux hybrides de PHEMA et PLA. Nous présenterons, dans sa première partie, une nouvelle méthode de fonctionnalisation du PHEMA à travers un nouvel anhydride bi-furanique préparé par la réaction thiol-ène suivie d'une étude sur le gonflement, de la morphologie, de la dégradation et les propriétés mécaniques des hydrogels.

Parmi les polymères synthétiques nous nous intéressons, dans le cadre de cette thèse, particulièrement aux réseaux de PGA et PLA ainsi que les hydrogels qui englobent une large variété de structures. Ce genre de polymères présente un intérêt sans cesse croissant eu égard aux diverses applications qu'ils peuvent présenter dans différents domaines. Nous donnons dans ce qui suit les principaux éléments bibliographiques concernant la synthèse, les propriétés et les champs d'application de ce genre de polymères.

CHAPITRE I

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

Les polyesters aliphatiques comme l'acide polyglycolique (PGA), le poly(hydroxybutyrate) (PHB) et l'acide polylactique (PLA) ont suscité beaucoup d'attention ces dernières années notamment parce qu'ils représentent, de par leur origine renouvelable, une alternative aux polymères issus d'origine fossile [1-4]. Ils peuvent être obtenus via différentes voies : polycondensation, processus enzymatiques ou polymérisation par ouverture de cycle (ROP) [5-7]. Avec la polycaprolactone (PCL), ces polymères ne sont pas seulement dégradables, mais aussi bioassimilables puisque les produits de leur dégradation sont non toxiques, compatibles et métabolisés par l'organisme. Aussi, l'utilisation de ces polyesters aliphatiques dans l'élaboration de nouveaux matériaux a fait l'objet de nombreux travaux de recherches, particulièrement dans le domaine médical. Leurs propriétés sont telles qu'ils sont dans la majorité des cas modifiés, copolymérisés ou réticulés. Dans ce qui suit, nous nous limitons à rapporter un bref aperçu sur la synthèse et les domaines d'application de l'acide polylactique et l'acide polyglycolique. Nous présenterons ensuite la réaction de Diels Alder et son application à la synthèse de réseaux, puis développerons une partie concernant les hydrogels et leurs propriétés.

I-LES POLYESTERS : PLA ET PGA

I-1-SYNTHESE DU PGA ET DU PLA

❖ ACIDE POLYLACTIQUE

L'acide polylactique est un polymère thermoplastique qui peut être amorphe ou semi cristallin selon la stéréochimie du squelette carboné, non toxique et biodégradable, obtenu généralement soit par polycondensation directe de l'acide lactique, lui-même obtenu par la fermentation de différents polysaccharides naturels (tel que le glucose extrait de l'amidon de maïs ou de la betterave à sucre), soit par polymérisation par ouverture de cycle (ROP) du lactide [8-10] (Schéma I.1).

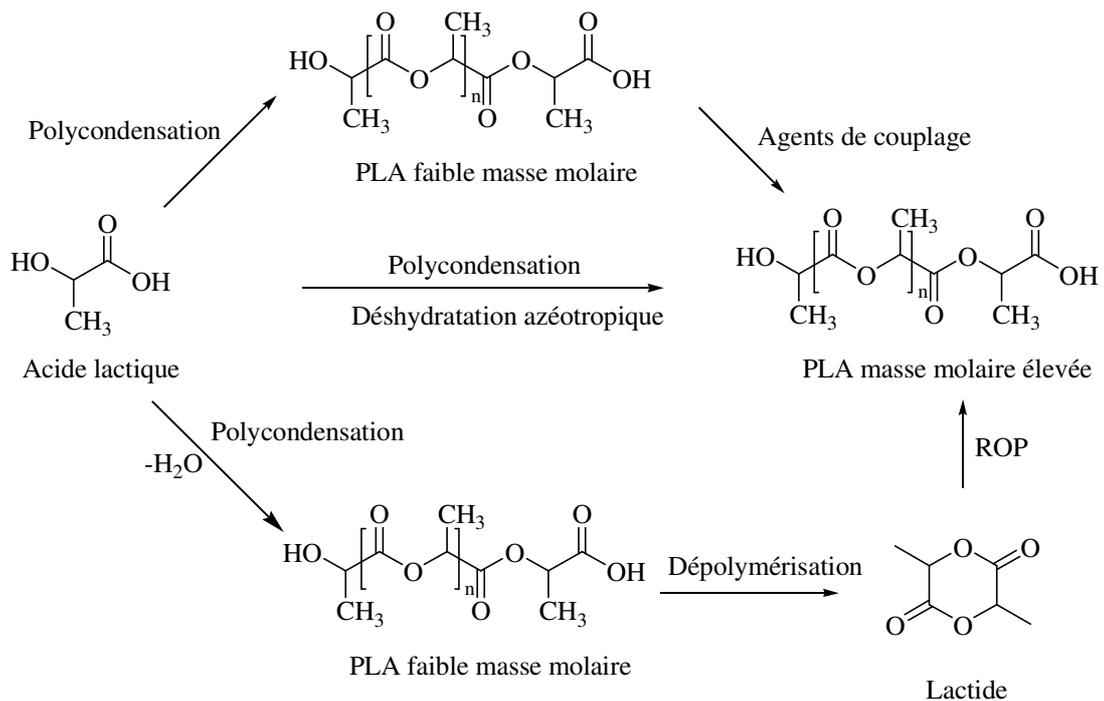


Schéma I.1 : Méthodes de synthèse du PLA [9].

-Polycondensation de l'acide lactique :

L'obtention de PLA par cette méthode a fait l'objet d'un nombre restreint de travaux. En effet, cette polymérisation nécessite des temps réactionnels relativement longs et fournit des polymères dont la masse molaire reste limitée à 20 000 g/mol [11]. Un inconvénient majeur de cette méthode réside dans la formation d'eau durant le processus de polymérisation qui contribue à l'hydrolyse des fonctions esters et par conséquent à la limitation des masses molaires. Une distillation azéotropique à l'aide d'un solvant organique est alors nécessaire afin d'éliminer l'eau, rendant de ce fait, le procédé sensiblement plus long. De plus, la stéréorégularité ne peut pas être contrôlée pendant la polymérisation, ce qui aboutit ainsi à des polymères de faibles propriétés mécaniques [12-14].

-Polymérisation par ouverture de cycle (ROP) du lactide :

A l'heure actuelle, c'est la technique la plus efficace et la plus utilisée pour l'élaboration de PLA avec des masses molaires élevées (environ 100 000 g/mol) dans des conditions relativement douces, compte-tenu du contrôle cinétique partiel de la réaction. Cette réaction peut être effectuée en solution, en masse ou en émulsion, en fonction du type de catalyseur utilisé [15-17].

❖ **ACIDE POLYGLYCOLIQUE**

L'acide polyglycolique est un polymère thermoplastique, biodégradable qui a été utilisé pour la première fois sous forme de suture au début des années 1960 [18]. Il a une température de transition vitreuse comprise entre 35 et 40°C et un point de fusion qui se situe dans la plage de 225-230 °C. Ce polymère présente également un degré de cristallinité élevé, d'environ 45-55%, ce qui entraîne une insolubilité dans les solvants organiques courants [19-22].

Le PGA, lui aussi, est habituellement synthétisé par deux voies (i) par polycondensation de l'acide glycolique, processus qui aboutit à un polymère de faible masse molaire (ii) par la synthèse la plus commune permettant d'obtenir des masses molaires élevées à savoir la polymérisation par ouverture de cycle du glycolide [23-25] (**Schéma I.2**).

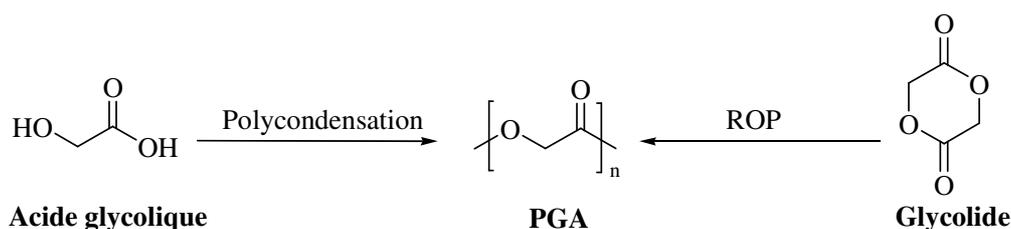


Schéma I.2 : Méthodes de synthèse du PGA.

Différents mécanismes de cette polymérisation par ouverture de cycle ont été proposés : cationique, anionique et le mécanisme par coordination-insertion. Parmi les catalyseurs conventionnels les plus utilisés dans la ROP, l'octanoate d'étain ($\text{Sn}(\text{Oct})_2$) est, jusqu'à présent, l'amorceur le plus utilisé dans ce genre de polymérisation [26]. Ceci est dû principalement à son efficacité catalytique conduisant à des polymères de très forte masse molaire et à sa solubilité dans la majorité des lactones. En outre, il a été approuvé par la FDA (Food & Drug Administration) en tant que catalyseur de faible toxicité.

Le **Schéma I.3** résume la proposition adoptée pour interpréter l'activité catalytique de $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ dans la ROP selon un mécanisme d'insertion-coordination [27] :

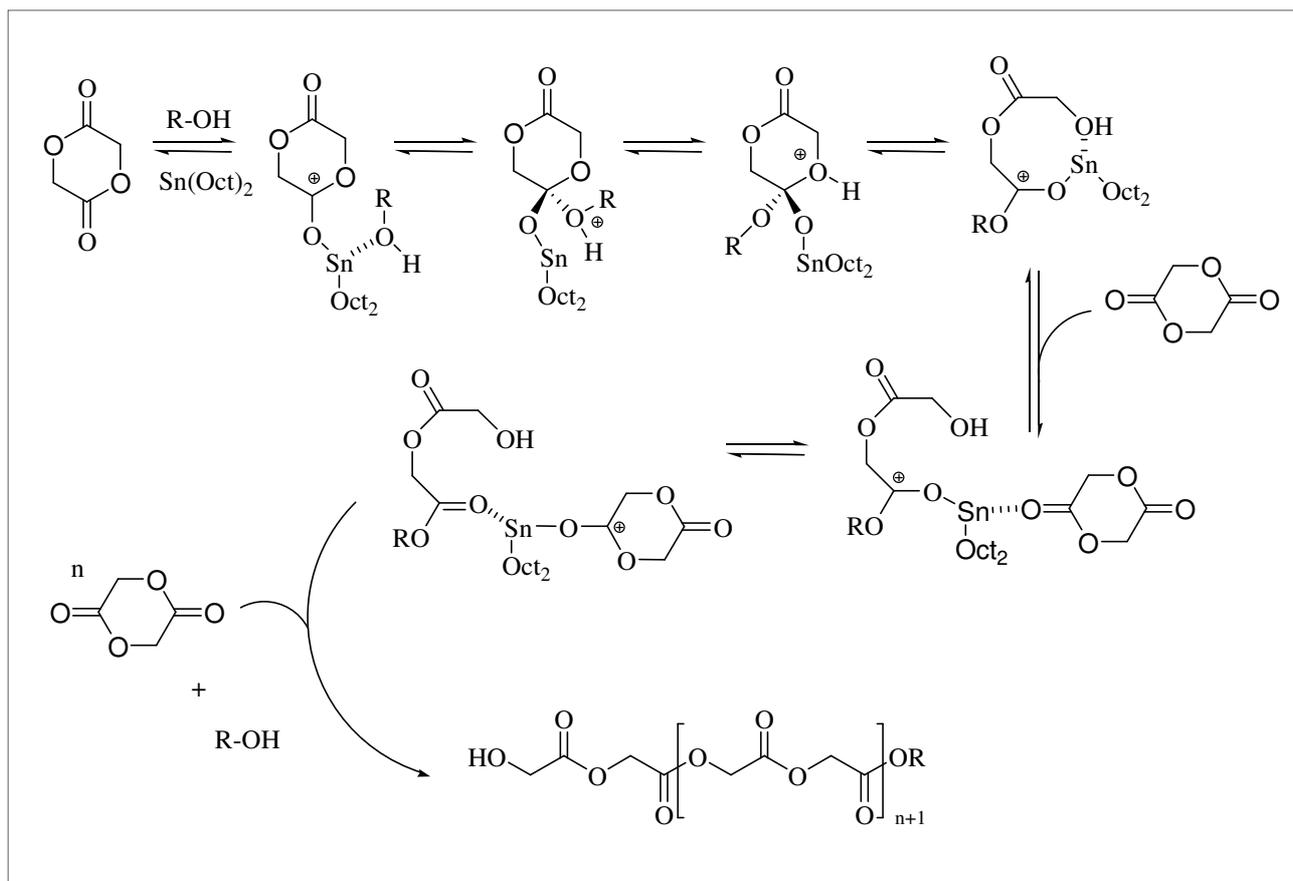


Schéma I.3 : Mécanisme de coordination-insertion communément admis pour la ROP du glycolide [27].

L'octanoate d'étain, le lactate de zinc ($\text{Zn}(\text{Lact})_2$) et l'isopropoxyde d'aluminium ($\text{Al}(\text{OiPr})_3$) sont les plus utilisés industriellement pour la ROP d'esters et de carbonate cycliques [28]. Ils sont robustes (stables à l'air et à haute température) et solubles dans de nombreux solvants commerciaux.

Leur stabilité thermique leur permet par ailleurs de polymériser le glycolide sans solvant entre 150°C et 180°C . La polymérisation est plus rapide avec $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ qu'avec $\text{Al}(\text{OiPr})_3$ et permet d'obtenir des polyesters de hautes masses molaires [29]. Cependant, même en solvant, les températures de polymérisation doivent être élevées, typiquement 110°C dans le dioxane ou le toluène, indépendamment du monomère à polymériser.

Cependant, la ROP donne lieu à un équilibre polymérisation-dépolymérisation et peut, dans le cas des esters cycliques, conduire à des réactions secondaires de type transestérification

intermoléculaires et/ou intramoléculaires. Ces réactions sont d'autant plus importantes que la température et le temps de réaction sont élevés ; la nature et la concentration de l'amorceur ainsi que la nature du monomère sont également des paramètres influençant sur ces réactions secondaires [30].

I-2-MODIFICATION CHIMIQUE DU PGA ET PLA

L'instabilité thermique du PLA et la forte cristallinité du PGA restent un inconvénient majeur qui limite le développement de ces polymères pour certaines applications ciblées. Néanmoins, afin d'adapter les propriétés des matériaux de PGA et PLA à une large gamme d'applications possibles, diverses approches ont été développées au cours des dernières années.

Parmi les approches relevées dans la littérature, la copolymérisation [31,32], les mélanges de polymères [33,34], la formation de composites [35,36] et la réticulation par irradiation ou par des agents de couplage [37,38] sont les principales stratégies approuvées.

La réticulation du PLA par des faisceaux d'électrons ainsi que par des rayons gamma (γ) en présence d'un agent réticulant dans le but d'améliorer ses propriétés thermiques et mécaniques, a fait l'objet de nombreuses études. En effet, la réticulation affecte particulièrement les propriétés physiques du PLA telles que sa température de transition vitreuse (T_g) et sa cristallinité permettant ainsi de modifier ses propriétés mécaniques et thermiques en fonction de la dose d'irradiation [37, 39-41]. En présence d'agents réticulant comme la triméthylallyl isocyanurate (TMAIC), la triallyl isocyanurate (TAIC) et la triméthylolpropane triacrylate (TMPTA) l'irradiation du PLA améliore significativement la stabilité thermique et les propriétés mécaniques de PLA [42-44]. Toutefois, le TAIC est considéré comme l'agent de réticulation le plus efficace pour le PLA. Fengzhe et coll. [43] ont démontré une diminution de la T_f , du taux de cristallinité et une disparition totale de la T_c en augmentant la quantité de TAIC ; l'irradiation avec 3% ou 5% de TAIC permet d'avoir une fraction de gel de 100% (**Figure I.1**).

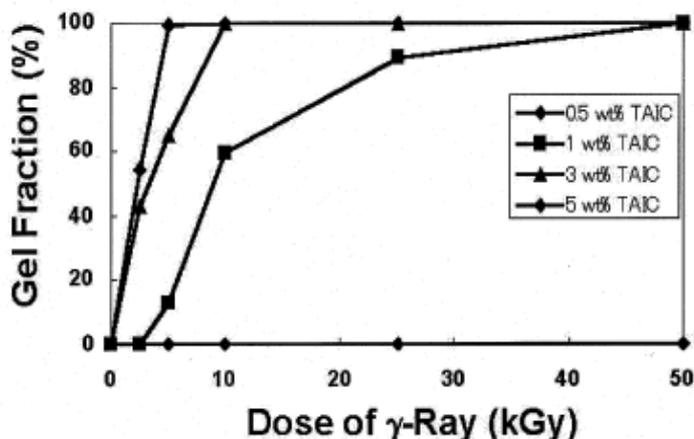


Figure I.1 : Fraction de gel du lactide en fonction de la dose d'irradiation par des rayons gamma (γ) [43].

Les polyesters de PLA et de PGA se trouvent souvent sous forme copolymérisée. Les copolymères de lactide et de glycolide (PLGA), ont été les premiers à être commercialisés dans le domaine des biomatériaux. L'introduction d'unités glycoliques dans le PLA permet d'une part d'augmenter la vitesse de dégradation du polymère (les unités glycoliques moins hydrophobes que les unités lactiques sont plus rapidement hydrolysées) mais aussi d'amener de la flexibilité à la chaîne polymère [45-48]. Aussi, en modifiant le rapport des unités lactide/glycolide au sein des copolymères ainsi que leur répartition le long de la chaîne, les propriétés mécaniques et le temps de dégradation de ces copolymères sont affectés [49].

A titre d'exemple, on peut citer l'étude de John et coll. [50] réalisée sur des hydrogels à base de copolymères de lactide et de glycolide. En effet, un dérivé de la morpholine-2,5-dione constitué par l'acide glycolique et la sérine a été copolymérisé avec le L-lactide, le polymère résultant réagit à travers des groupes latéraux de la sérine avec le chlorure d'acryloyle (**Schéma I.4**). La photopolymérisation-UV donne lieu à des réseaux vitreux et transparents ayant une teneur en gel de l'ordre de 90%.

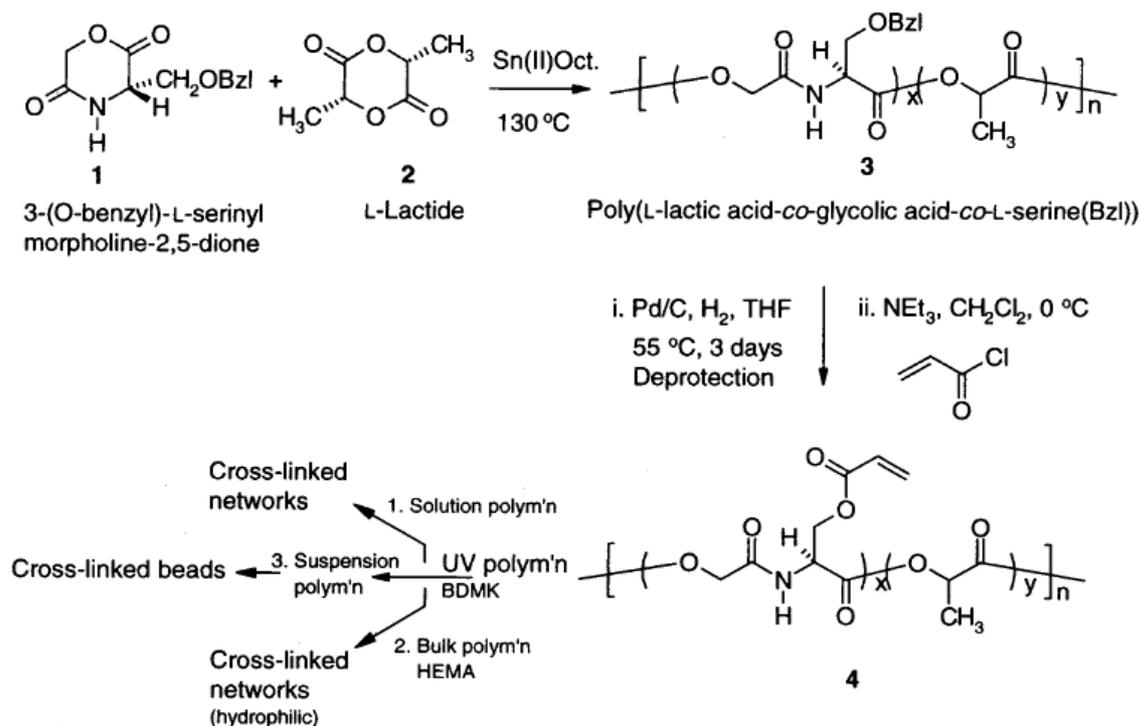


Schéma I.4 : Synthèse de polymères photo-réticulables à base d'acide lactique [50].

I-3-DOMAINE GENERAL D'APPLICATION

Le PLA et le PGA, ainsi que leurs copolymères, présentent un intérêt sans cesse croissant du fait des multiples applications qu'ils peuvent avoir dans divers secteurs, aussi bien dans le domaine biomédical que celui de l'emballage. Ils sont considérés comme étant les polymères biodégradables les plus prometteurs, en raison de leurs propriétés biologiques uniques. Les applications biomédicales de ces polyesters sont nombreuses ; elles englobent l'ingénierie tissulaire, les systèmes de délivrance de médicaments, les sutures chirurgicales et les hydrogels [49-54].

Différents dispositifs médicaux à base de PGA et PLA ont été approuvés par la *Food & Drug Administration*. Le premier dispositif chirurgical à base de PGA est apparu sur le marché en 1960 [18]. Il se présente essentiellement sous forme de sutures monofilaments (Dexon®) qui possèdent une résistance exceptionnelle à la traction et d'excellentes propriétés de résorption. In vivo, ce dispositif prend entre 90 à 120 jours pour se dégrader complètement.

L'essentiel des sutures disponibles sur le marché est composé de PGA, PLA ou de leurs copolymères.

La grande résistance à la traction et l'importance du module de Young, font aussi des matériaux de PGA et PLA, des bons candidats pour les dispositifs orthopédiques (vis, broches et plaques) [55]. Ces matériaux ont l'avantage, par rapport aux métaux, de ne pas se corroder et de ne pas induire de déviation de contraintes secondaires. La possibilité de contrôler la vitesse de dégradation de manière à ajuster la diminution de la résistance du polymère en même temps que la réparation de l'os fracturé est l'une des performances les plus intéressantes.

Après les différents implants biorésorbables, l'ingénierie tissulaire et la libération contrôlée de principes actifs représentent les applications les plus potentielles de nos jours. L'ingénierie tissulaire est un domaine interdisciplinaire qui vise la régénération des tissus et la réparation partielle ou totale des organes à travers l'implantation de cellules cultivées à l'extérieur du corps ou en stimulant les cellules à se développer dans une matrice implantée (scaffolds). Pour cela, les polymères utilisés pour l'ingénierie tissulaire doivent être choisis en fonction de la cytotoxicité, capacité de soutenir la croissance cellulaire et doivent déclencher une réponse inflammatoire modérée [56]. Ainsi, des copolymères à base de L-lactide et de glycolide ont été électrospinnés pour synthétiser des scaffolds pour une éventuelle application d'une perte sévère de la peau [57].

Les polymères d'acide lactique, d'acide glycolique ainsi que leurs copolymères peuvent être utilisés comme matrice dans la libération contrôlée de substances bioactives, en raison de leur dégradabilité et de leur biocompatibilité. Plusieurs exemples de microparticules et de formulations basées sur du PLGA existent dans la littérature. Des copolymères statistiques issus du lactide et de la morpholine-2,5-diones ayant des groupes latéraux hydrophiles, tels que ceux dérivés de l'acide glycolique et de la lysine, ont été utilisés pour préparer des microsphères ayant des surfaces réactives [58]. Ces microsphères constituent un piège efficace de médicaments ioniques permettant une libération lente du médicament à cause des interactions électrostatiques du médicament avec les groupes latéraux ionique de la matrice du polymère.

En dehors des applications biomédicales, le PLA se trouve aussi dans des marchés de grande diffusion comme l'emballage (films, récipients, bouteilles), les objets mono-usages et les fibres [59]. Les différentes formules proposées afin d'améliorer les propriétés du PGA et du PLA ont permis d'élargir les champs d'applications de ces matériaux. De nouveaux

développements, sont en cours et devraient permettre, dans un avenir proche, aux PLA et PGA d'être plus présents dans les applications durables comme le secteur automobile, les recouvrements de sol ou l'électronique [60].

II-REACTION DE DIELS ALDER

II-1-GENERALITES

La réaction de Diels-Alder (DA) est l'une des réactions les plus courantes utilisées en chimie organique pour la synthèse d'anneaux carboxyliques et hétérocycliques à six chaînons [61-64]. Elle a été mise en évidence pour la première fois en 1928 par Otto Diels et Kurt Alder, qui ont reçu le prix Nobel en 1950 pour leur découverte [65]. Les années récentes ont été témoin de l'utilisation de la réaction de DA pour concevoir et obtenir des constructions macromoléculaires thermoréversibles distinctes [66-70].

La réaction de Diels-Alder est une cycloaddition de type [4+2] entre un diène riche en électrons (molécule possédant au moins deux doubles liaisons conjuguées) et un diénophile (molécule possédant au moins une double liaison substituée) pour former un produit d'addition de cyclohexène stable (adduit de Diels-Alder ou cycloadduit) comme illustré sur le **Schéma I.5**.

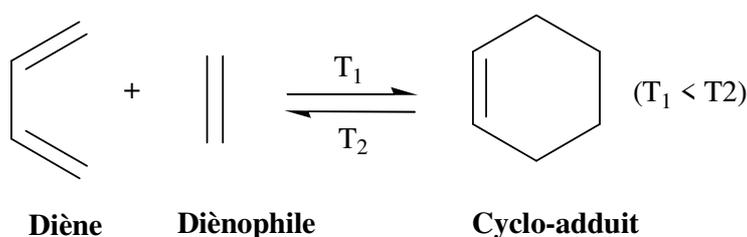


Schéma I.5 : Réaction de Diels-Alder entre un diène et un diénophile.

Cette réaction montre un caractère thermiquement réversible, qui permet de découpler le produit d'addition en augmentant la température. Par conséquent, l'équilibre est déplacé vers la régénération des produits initiaux. La réaction inverse est appelée la réaction de « rétro-Diels-Alder ».

II-2-LES REACTIFS DE LA REACTION DE DIELS-ALDER

II-2-1-LE DIENE

Le diène est un composé qui possède deux doubles liaisons conjuguées. Pour qu'une réaction de DA puisse s'effectuer, le diène doit être riche en électrons, et doit posséder des groupes d'atomes électrodonneurs pour augmenter sa réactivité. Le diène d'une réaction de DA peut être à chaîne ouverte ou cyclique. La plupart des diènes acycliques (chaîne ouverte) se trouvent sous la forme *s-trans*. Les diènes cycliques qui sont de façon permanente en conformation *s-cis* sont particulièrement réactifs dans les réactions de Diels-Alder (le cyclopentadiène est un exemple classique) mais les diènes cycliques qui sont de façon permanente en conformation *s-trans* et qui ne peuvent pas adopter la conformation *cis* n'ont aucune réactivité vis-à-vis de la réaction de Diels-Alder.

Selon la position des doubles liaisons, les diènes peuvent être classés en différentes catégories (Schéma I.6). Ainsi, on dénombre les diènes pour lesquels les doubles liaisons sont sur la chaîne ouverte (1) [71], à l'extérieur d'un cycle (2) [72], l'une à l'intérieur et l'autre à l'extérieur du cycle (3) [73] et à l'intérieur d'un cycle (4) [74].

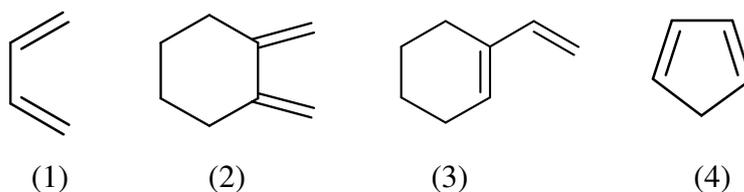


Schéma I.6 : Les différents types de diène.

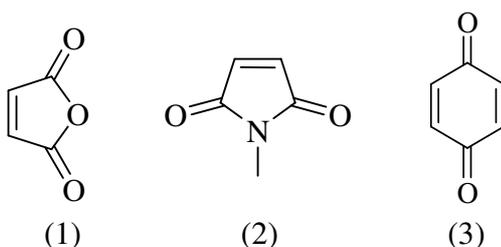
Le noyau furanique constitue un système diénique assez réactif, très étudié dans le cadre des réactions de DA. Le caractère renouvelable des sources d'obtention, ainsi que sa réactivité vis-à-vis de la réaction de Diels-Alder ont suscité de nombreuses études concernant la synthèse de réseaux thermoréversibles à base du couple furane/maléimide. La nature des groupes fonctionnels en position 2 et 5 de l'hétérocycle furannique contrôle sa réactivité. En général,

les groupes électrodonneurs (-OH, -OR, -R) sont des groupes activants. Par contre, les groupes attracteurs (-CHO, -COOH, -NH₃) sont des groupes désactivants.

II-2-2- LE DIENOPHILE

Les types de composés diénophiles qui peuvent être employés dans la synthèse diénique sont d'un caractère aussi diversifié que les types de composés qui peuvent servir de diènes. Le diénophile doit posséder, pour sa part, au moins une insaturation pour s'engager dans la réaction de DA. Contrairement au diène, les substituants des diénophiles à caractère contribuant à l'appauvrissement en électrons de ce dernier font augmenter sa réactivité.

Parmi les composés diénophiliques les plus utilisés dans la réaction de DA, on distingue l'anhydride maléique (1), les maléimides (2) et la quinone (3) :



II-3- MECANISME REACTIONNEL

Depuis la découverte de la réaction de DA, son mécanisme a fait l'objet de plusieurs études afin d'envisager un mécanisme réactionnel plausible. A travers ces études, il apparaît que le mécanisme le plus souvent envisagé est le mécanisme concerté [75]. Il est généralement admis que la réaction se produit en une seule étape sans formation d'intermédiaire et que la symétrie des orbitaux est conservée au cours de la réaction [76]. La réaction de DA est sous contrôle orbitalaire et non sous contrôle de charge. Elle est régiosélective et stéréosélective vis-à-vis du diène et diénophile. Le bilan de cette réaction est donc la rupture de deux liaisons π et la formation de deux liaisons σ , qui sont énergétiquement plus stables que les liaisons.

La formation des liaisons se fait lors de l'approche par les atomes du diénophile de ceux du même côté d'un plan du diène. Avec un diénophile substitué, deux composés peuvent être formés selon le type d'approche du diénophile. Lorsque les substituants les plus volumineux du

diénophile sont les plus proches du diène, l'adduit formé est appelé adduit « endo ». Cet adduit est le plus favorisé cinétiquement [77] mais il souffre le plus de l'encombrement stérique. L'adduit « exo » avec la majorité des substituants du diénophile pointant vers l'extérieur souffre moins d'encombrement stérique, et est donc le produit favorisé thermodynamiquement (**Figure I.2**).

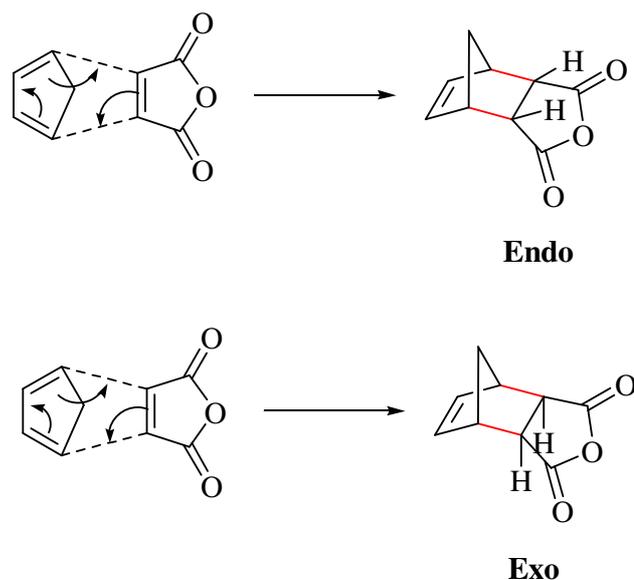


Figure I.2 : Formes endo et exo d'un adduit de Diels-Alder [77].

Voici une illustration simple pour la réaction de Diels-Alder à partir d'un mécanisme synchrone concerté (**Schéma I.7**) :

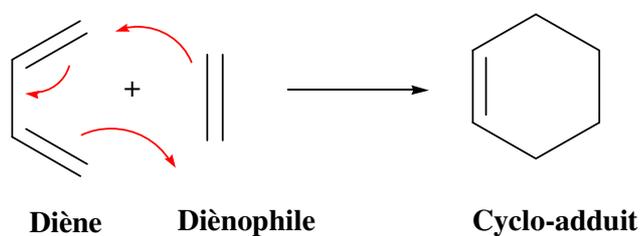


Schéma I.7 : Mécanisme synchrone de la réaction de DA.

Cependant, d'autres équipes [78-79] ont montré que le mécanisme en deux étapes ne peut être ignoré, dès l'instant où il pourrait s'établir tout d'abord la formation d'un intermédiaire avec une liaison simple formée entre diène et diénophile, suivie de la formation de la seconde liaison qui donne le cyclo-adduit (**Schéma I.8**).

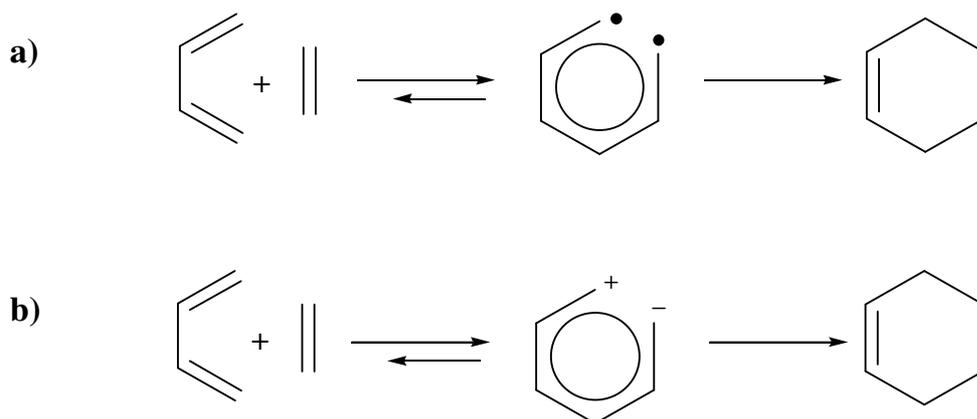


Schéma I.8 : Mécanisme asynchrones de la réaction de DA.

II-4- RESEAUX REVERSIBLES DE DIELS-ALDER

Depuis les années 60, l'utilisation de la réaction de Diels-Alder s'est élargie de la synthèse organique de petites molécules plus au moins complexes à la synthèse organique des polymères et des réseaux thermoréversibles. Récemment, la réaction de Diels-Alder devient progressivement une méthode de liaison importante dans la préparation de polymères avec des architectures bien définies, en raison de sa praticabilité et de son orthogonalité étendue.

Les réseaux de DA peuvent être obtenus à partir de trois voies différentes (**Figure I.3**) :

- ❖ Réaction entre deux molécules multi-fonctionnelles, l'une multi-diène et l'autre multi-diénophile.
- ❖ Réaction entre un multi-diène/diénophile et un polymère fonctionnalisé diénophile/diène
- ❖ Réaction d'un adduit de DA avec un polymère multi-fonctionnel.

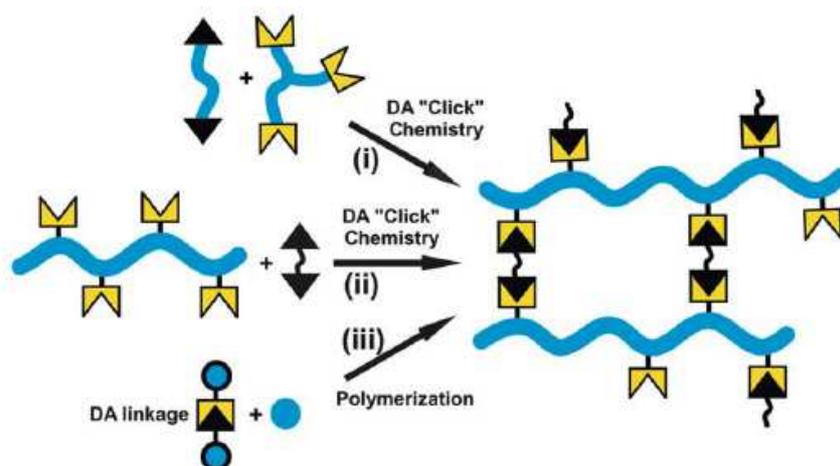


Figure I.3 : Différentes stratégies adoptées dans la synthèse de réseaux thermoréversibles via la réaction de DA [80].

Nous nous limitons dans cette mise au point bibliographique aux résultats les plus significatifs se rapportant principalement sur les réseaux à base du couple Furane/Maléimide obtenus à partir de la réaction de DA.

a/ Réaction entre deux molécules/polymères multi-fonctionnels

Les réseaux de Diels-Alder obtenus à partir de monomères ou polymères multifonctionnels sont les premiers exemples de matériaux thermiquement autoréparables. Parmi ces recherches, Chen et coll. [81] ont élaboré des réseaux autoréparables à partir d'un tétra-furane et d'une maléimide trifonctionnelle (Schéma I.9) avec une réparation de l'ordre de 57%. Ce système a été réalisé à 75°C pendant 3 heures et une rDA a été observée à 120°C. Afin d'améliorer le taux de réparation, une deuxième étude a été faite en utilisant deux bis-maléimide [82]. Une estimation de l'ordre de 80% a été obtenue lors d'une première fracture. L'amélioration du taux de réparation résulte de la réduction de l'encombrement stérique observé en présence de la maléimide trifonctionnelle.

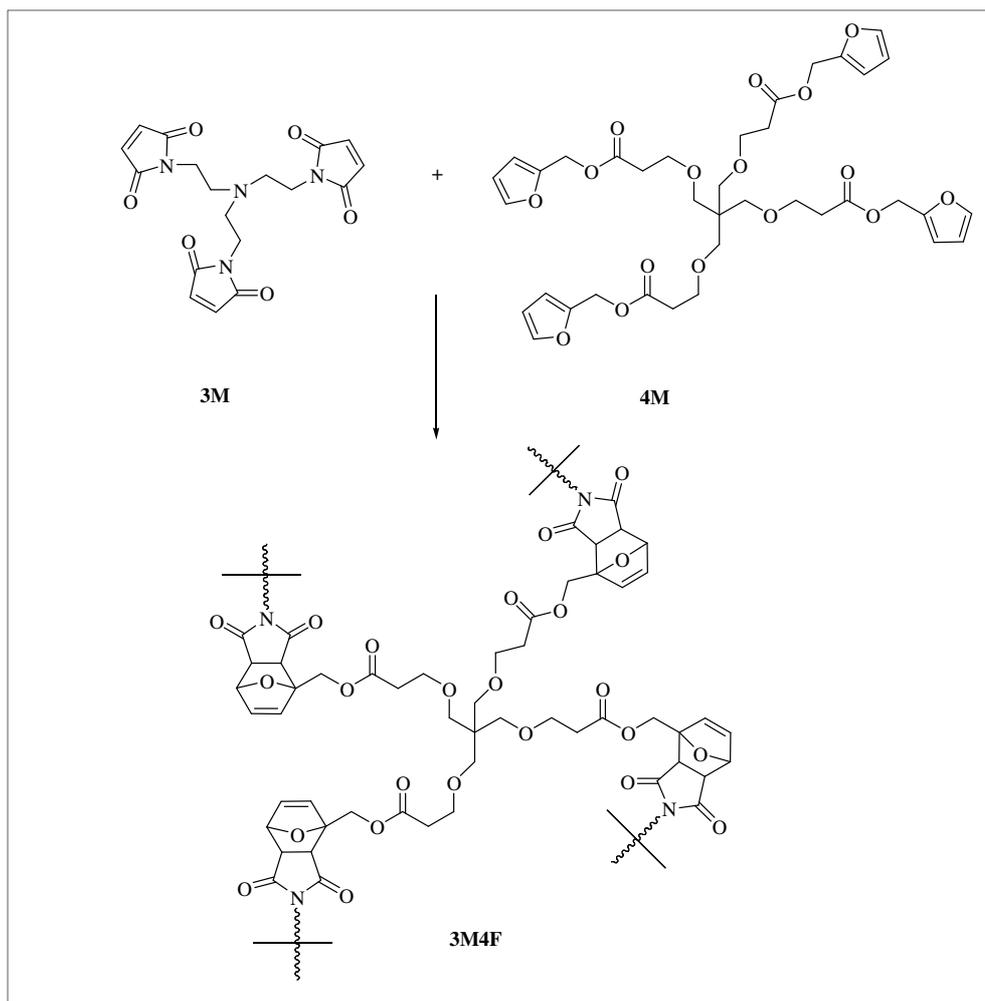


Schéma I.9 : Formation d'un réseau autoréparable à partir d'un tétra-furane et une tris-maléimide [81].

Parmi les nombreuses études réalisées récemment, Gaina et coll. [83,84] se sont intéressés plus particulièrement aux réseaux thermoréversibles de poly(éther-uréthane). Dans un premier lieu, des groupes uréthane ont été introduits dans la structure de pontage séparant ainsi les fonctions époxyde (**Schéma I.10**). Ensuite, la formation du réseau a été réalisée dans le DMSO à partir de poly(vinyl furfural) (PVF) et une bis-maléimide-uréthane contenant des chaînes de polyéther de différentes longueurs.

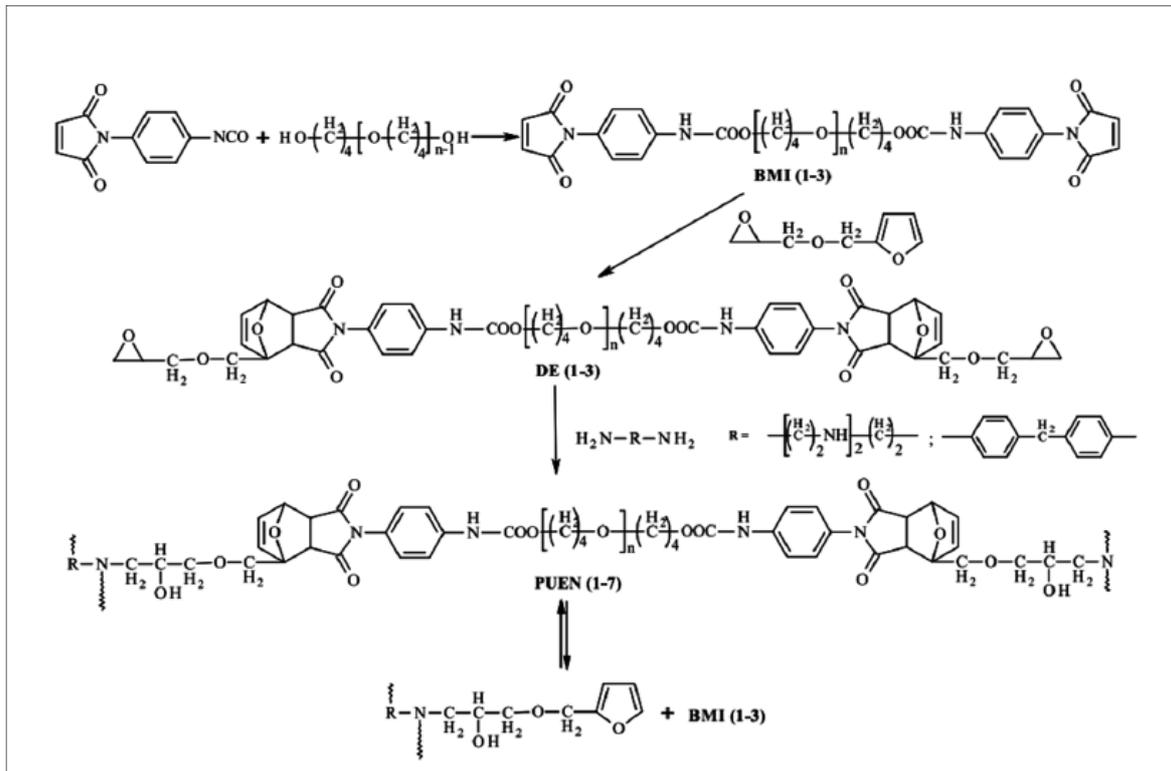


Schéma I.10 : Synthèse de réseaux thermoréversibles époxy-uréthane par la réaction DA [84].

La thermoréversibilité de ces systèmes a été vérifiée par calorimétrie différentielle à balayage (DSC) (**Figure I.4**) [83].

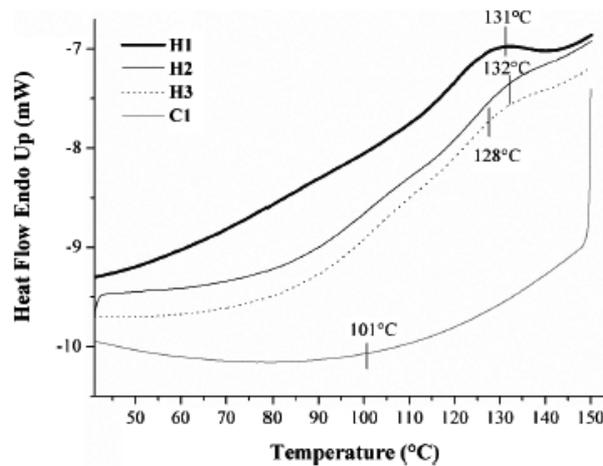


Figure I.4 : Courbes de DSC du réseau époxy-uréthane : H₁) 1^{er} cycle de chauffage ; H₂) 1^{er} cycle de refroidissement ; H₃) 2^{ème} cycle de chauffage ; H₄) 2^{ème} cycle de refroidissement [83].

Defize et coll. [85] ont réalisé récemment la synthèse d'un réseau thermoréversible à partir du PCL fonctionnalisé furane et maléimide selon le processus de DA. Trois mélanges, composés de PCL tétra furane et PCL bis/tétra maléimide, ont été réalisés dans une mini-extrudeuse à 105°C (**Figure I.5**). La spectroscopie Raman a permis de quantifier la réticulation du réseau obtenu avec une valeur de 58%. Elle a permis aussi de confirmer l'équilibre dynamique de la réaction de DA.

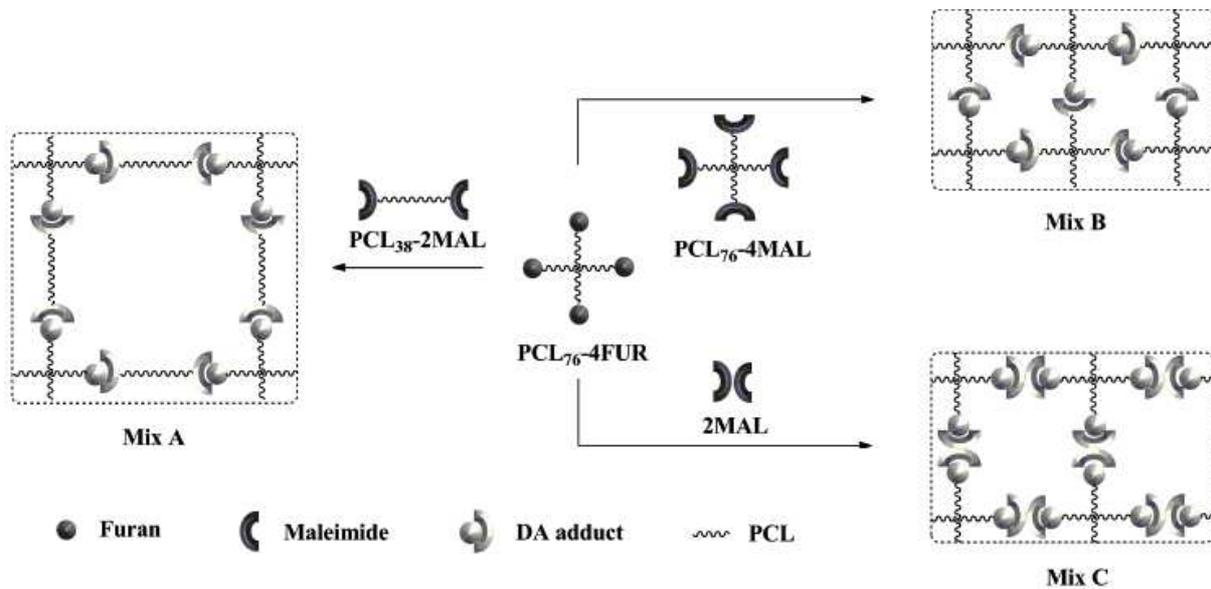


Figure I.5 : Différents mélanges étudiés pour la formation de réseaux de PCL [85].

Les températures de DA et rDA, 65°C et 125°C respectivement, ont été déterminées par des mesures rhéologiques, ainsi que la réversibilité thermique du réseau à travers plusieurs cycles de recyclage (**Figure I.6**).

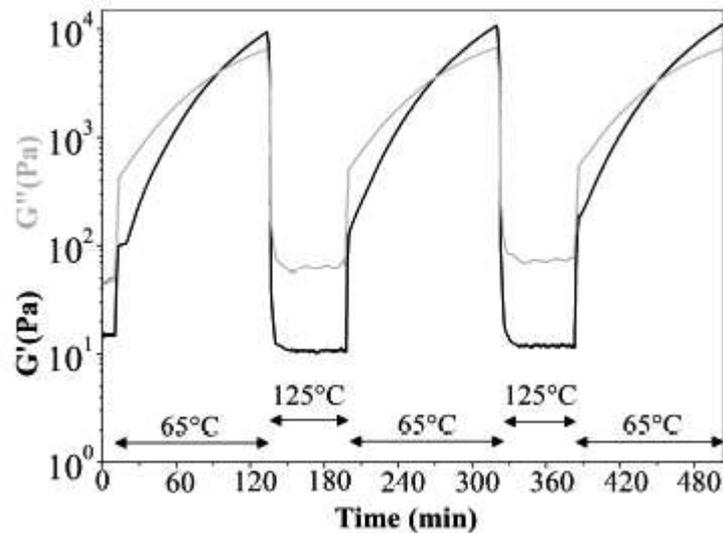


Figure I.6 : Etude de la thermoréversibilité du réseau de PCL [85].

b/ Réaction entre un multi-diène/dièneophile et un polymère fonctionnalisé dièneophile/diène

Toncelli et coll. [86] ont réalisé la formation d'un réseau thermoréversible en utilisant la réaction de Diels-Alder comme mécanisme de réticulation. Des polycétones portant des groupements pendants furanniques ont été réticulées grâce à un agent de couplage de type bis-maléimide. La réaction a été effectuée en solution dans le chloroforme à 50°C (**Schéma I.11**). La réversibilité de la réaction a été confirmée par DSC et aussi par analyse mécanique dynamique (DMA) en chauffant le gel jusqu'à 120°C.

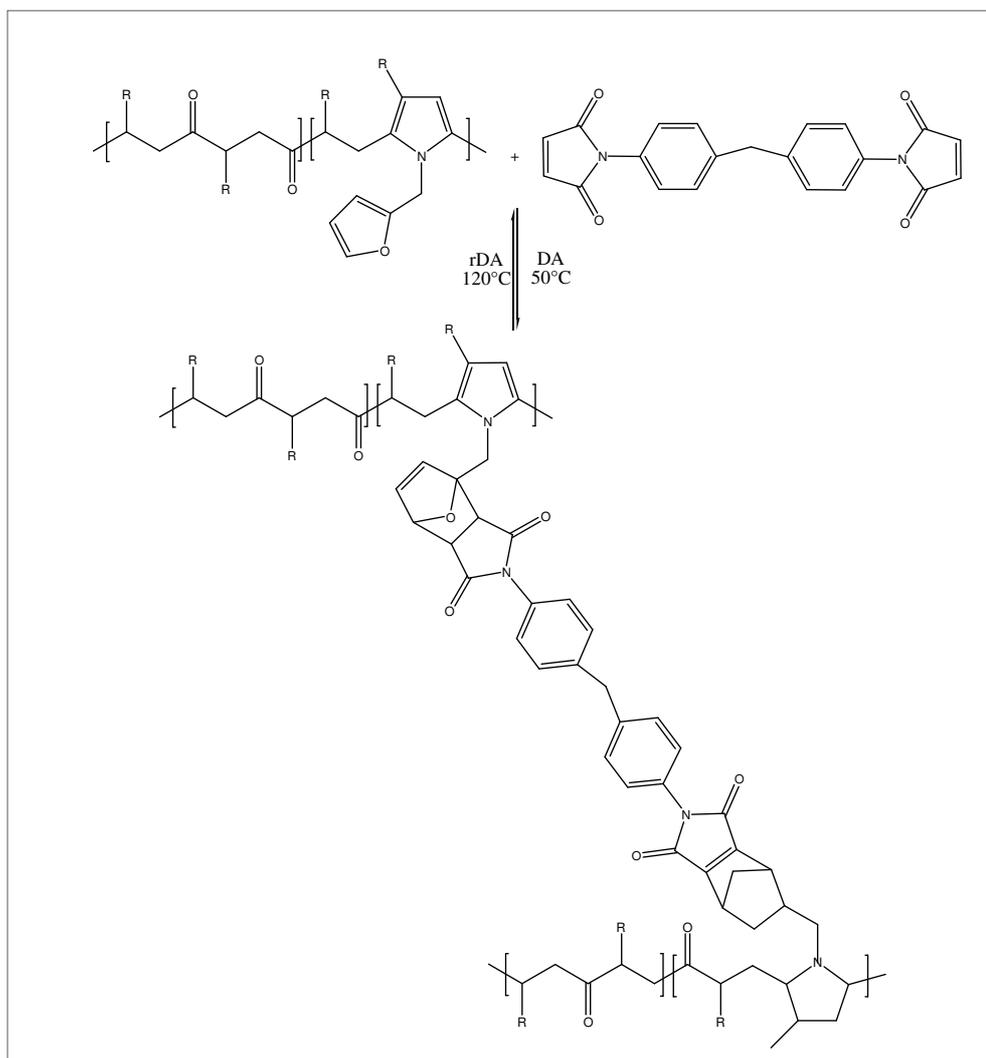


Schéma I.11 : Réaction de DA et de rDA de polycétones [86].

C'est dans ce même contexte que Okhay et coll. [87] ainsi que Mallek et coll. [88] ont entrepris récemment l'étude des travaux sur l'élaboration de réseaux thermoréversibles à base de PCL et PMMA en utilisant des agents de couplage multi-maléimide. En revanche, les synthèses ont été effectuées en masse, sans solvant. La réversibilité des réseaux ainsi que la détermination des températures du point de gel des réseaux ont été mis en évidence par analyse dynamique mécanique. Ces études montrent que la densité de réticulation du réseau peut être contrôlée par les fonctionnalités (diène-diéophile) [88] et que les températures du point de gel dépendent de cette densité [88] ainsi de la masse molaire du prépolymère [87]. La capacité d'auto-réparation de ces systèmes observée notamment pour les réseaux de PCL, comme le montre la **Figure I.7** [88].

Une fissure a été faite sur la surface de l'adduit initial, qui a été préparé de façon à ce que la surface soit plane et lisse. Après un traitement thermique à 140°C pendant 20 min, puis à 40°C pendant 12 heures, la fissure de l'échantillon a été réparée suite à la dé-réticulation du gel qui s'est produite à 140°C par la réaction de rDA suivi de sa réticulation à 40°C par la réaction de DA.

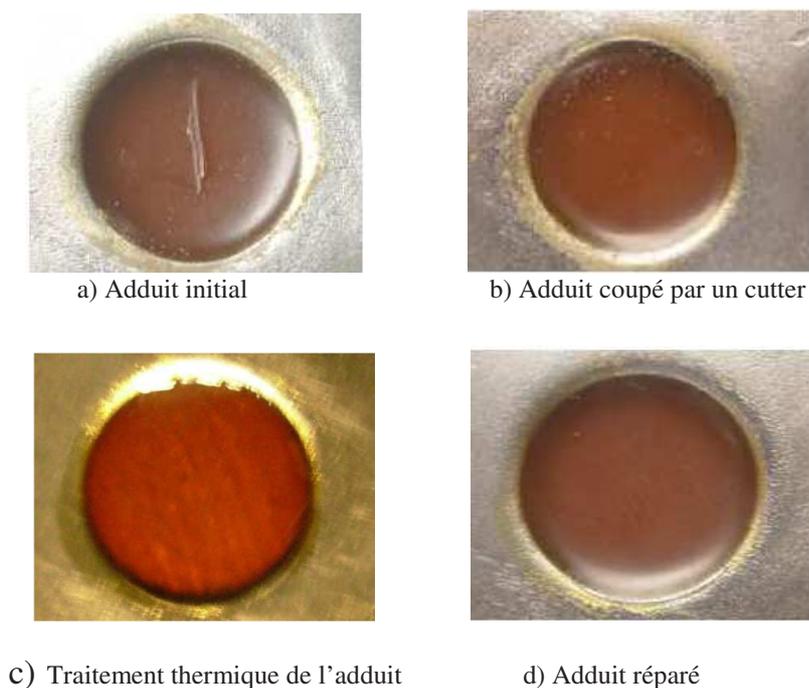


Figure I.7 : Test d'auto-réparation sur des réseaux de PCL [88].

Polgar et coll [89] ont suivi cette même stratégie, mais en solution, pour préparer des caoutchoucs thermosensibles d'éthylène-propylène. La synthèse a été réalisée en deux étapes : le caoutchouc a d'abord réagi avec la furfurylamine pour greffer des groupes furanniques sur le squelette du caoutchouc. Ensuite, une réaction de réticulation entre le caoutchouc fonctionnalisé furane ainsi obtenu, et un agent de réticulation de type bis-maléimide aliphatique a été réalisée dans le THF à 50°C (**Schéma I.12**). Après évaporation du solvant, le produit a été moulé par compression pendant 30 min à 175°C. Les barres résultantes ont été ensuite recuites thermiquement pendant 3 jours à 50°C.

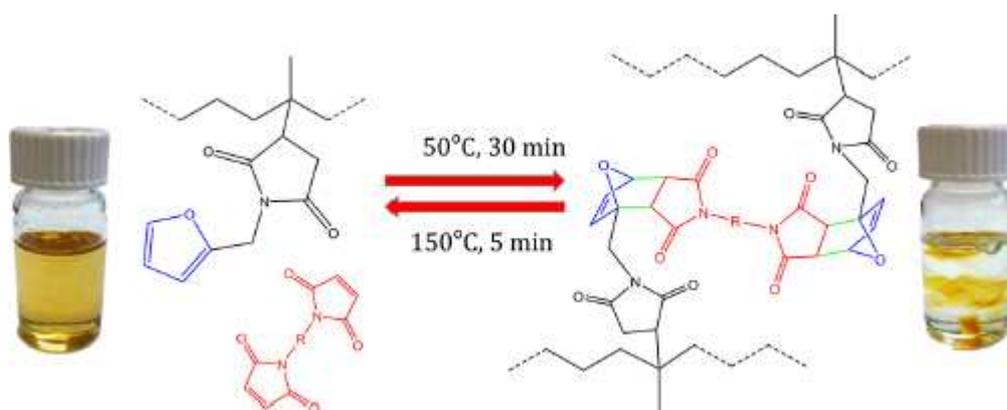


Schéma I.12 : Synthèse du caoutchouc thermoréversible [89].

La réversibilité du réseau de caoutchouc a été prouvée par spectroscopie infrarouge (**Figure I.8**). La cinétique des réactions de réticulation et dé-réticulation a été préalablement étudiée avec des mesures mécaniques dynamiques. Cette réaction de réticulation fournit un caoutchouc réticulé avec une fenêtre d'application d'au moins 20-150°C. Par contre, les propriétés mécaniques sont supérieures à celles de leurs précurseurs non réticulés et similaires à celles du caoutchouc covalent réticulé.

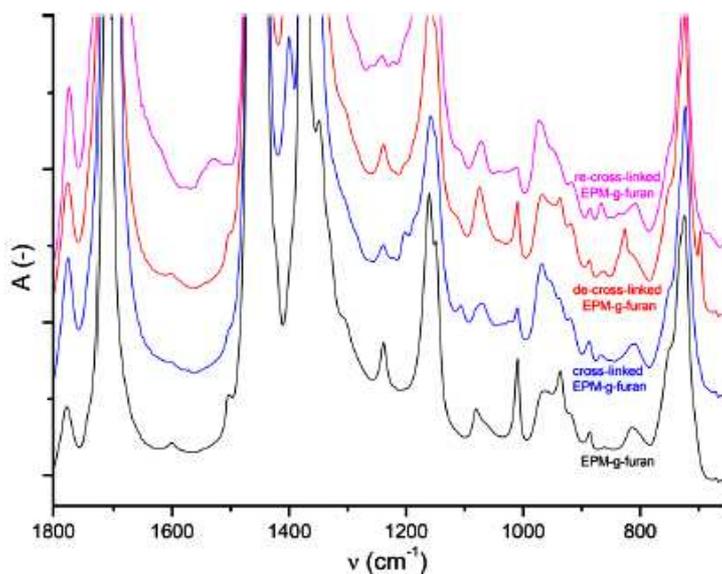


Figure I.8 : Spectres IR-TF montrant la réticulation et la dé-réticulation du caoutchouc réticulé [89].

Gou et coll. [90] ont étudié très récemment la cinétique de la réaction de DA, pour la formation de réseaux auto-cicatrisants recyclables de polysiloxane, par analyse spectroscopique RMN ^1H . Ces réseaux sont obtenus par réticulation entre le tétramethyltétravinylcyclotétrasiloxane greffé furane et un bis-maléimide, réaction réalisée dans le THF à 60°C pendant 5 heures (**Schéma I.13**). Les résultats montrent que la réaction de DA fonctionne mieux à 60°C et suit une cinétique de second ordre. Les réseaux obtenus présentent une forte photoluminescence lorsqu'ils sont irradiés par des rayons ultraviolets et présentent une application potentielle dans des adhésifs recyclables pour les verres.

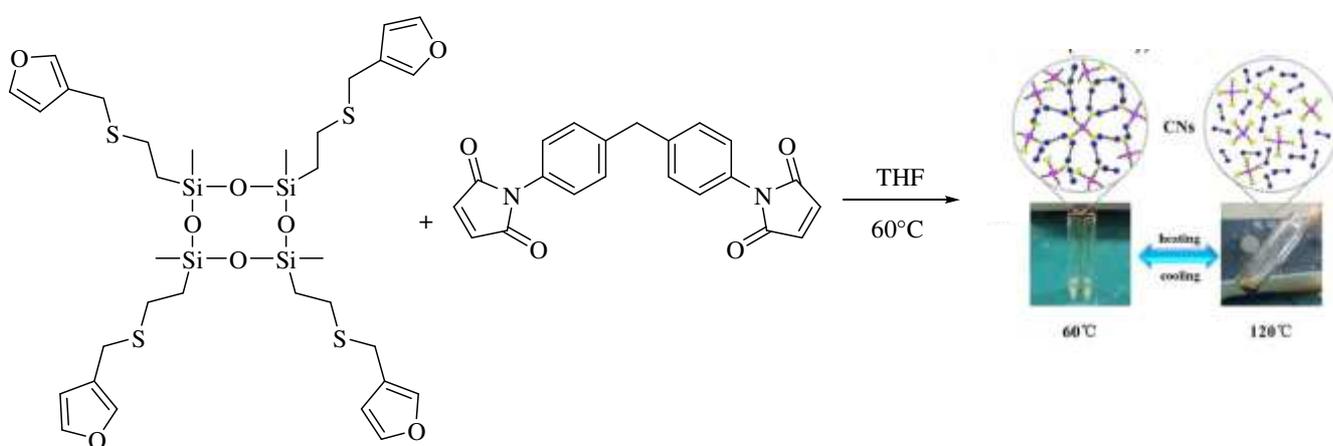


Schéma I.13 : Voie de synthèse de réseaux de polysiloxane selon Gou et coll. [90].

c/ Réaction d'un adduit de DA avec un polymère multi-fonctionnel

Cette méthode récente a été proposée pour la première fois par Magana et coll. [91]. Un réseau de polyéthylène a été obtenu par extrusion réactive via la réaction de Diels-Alder. La formation du réseau a été assurée grâce à la réaction acide-époxy entre l'adduit, portant deux fonctions acides, et les fonctions époxy pendantes du polymère (**Schéma I.14**).

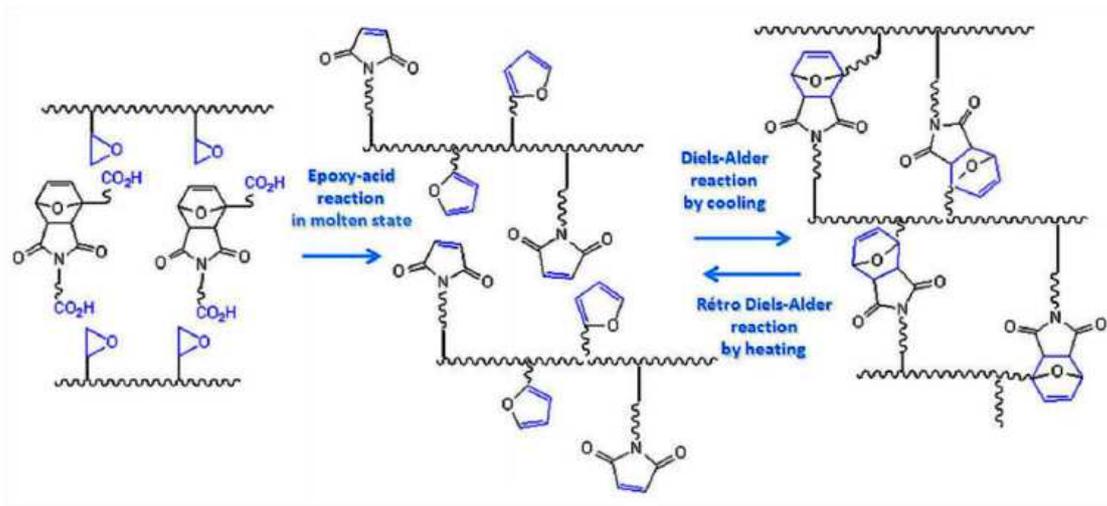
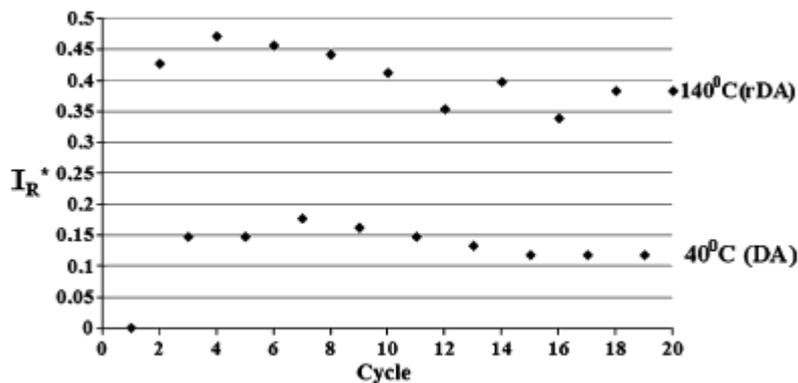


Schéma I.14 : Schéma descriptif des réactions de DA/rDA pour les systèmes de Magana et coll. [91].

La formation du réseau a été suivie par IR-TF. Plusieurs cycles de chauffage et de refroidissement ont été réalisés afin de vérifier la répétabilité de la réversibilité et aucune dégradation significative n'a été observée au bout de 20 cycles (Figure I.9).



avec
$$I_r^* = \frac{\frac{I}{I_{ref}} \text{ à } T - \frac{I}{I_{ref}} \text{ à } 20^\circ\text{C}}{\frac{I}{I_{ref}} \text{ à } 20^\circ\text{C}}$$

Figure I.9 : Evolution de I_R^* pour plusieurs cycles de DA à 40°C et rDA à 140°C [91].

Dalila et coll. [92] ont réussi, eux aussi, la synthèse de réseaux thermoréversibles à base d'acide polylactique (PLA). Ces réseaux ont été obtenus par couplage de l'adduit de Diels-Alder, portant deux fonctions hydroxy réactives aux extrémités, du PLA hydroxytélchélique, des multi-alcools comme le glycérol et le xylitol et un diisocyanate (**Figure I.10**). La réticulation et la dé-réticulation de ces systèmes ont été mises en évidence par des tests de solubilité ainsi que par des analyses thermomécaniques. De faibles températures de réticulation ont été obtenues, allant de 40 °C à 130°C.

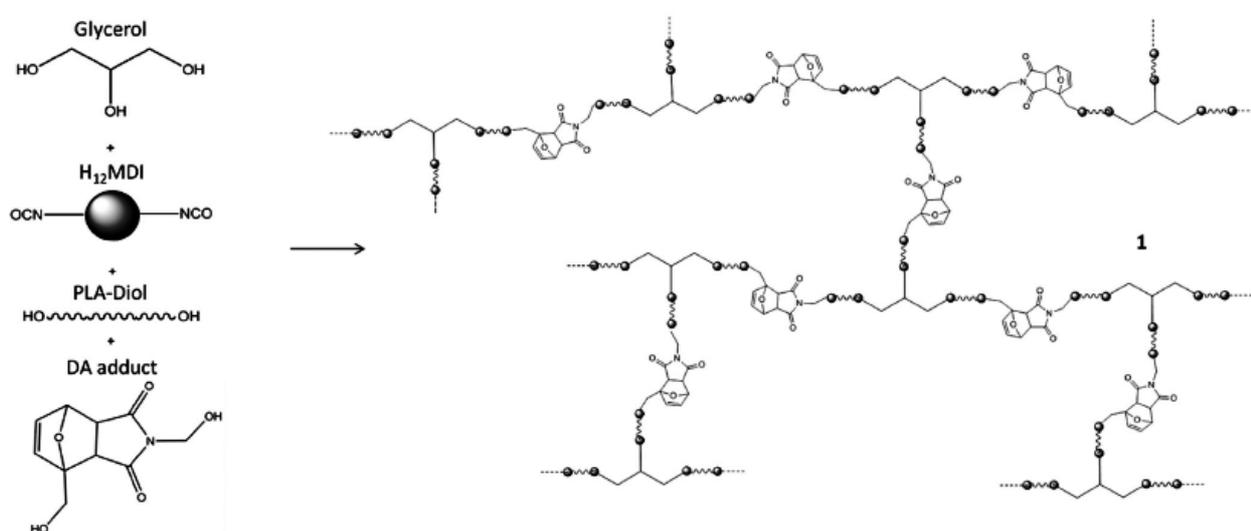


Figure I.10 : Formation de réseaux thermoréversibles à base de PLA [92].

Au cours de ces dernières années un intérêt sans cesse croissant a été accordé à la préparation de nouveaux polymères biocompatibles et biodégradables dans le domaine biomédical. Parmi les différentes classes de matériaux polymères élaborés en chimie macromoléculaire, les matériaux biocompatibles à base de réseaux tridimensionnels ou hydrogels ont suscité beaucoup d'intérêt en raison de leurs nombreuses applications potentielles.

III-LES HYDROGELS

APERÇU GÉNÉRAL

Les hydrogels sont définis comme des réseaux macromoléculaires tridimensionnels composés de polymères hydrophiles, qui absorbent et maintiennent de très grandes quantités d'eau ou de fluide biologique, sans se dissoudre et sans perdre leur structure. Ces biomatériaux sont capables de gonfler et de dégonfler rapidement et peuvent retenir d'importantes quantités d'eau dans leur structure gonflée (jusqu'à 99% en masse d'eau) [93,94]. Ils subissent des changements de volume réversibles en réponse à des stimuli externes tels que le pH, la température et la concentration ionique ; ils sont de ce fait dits intelligents [95-97]. Le caractère hydrophile élevé des hydrogels est dû à la présence de groupes hydrophiles dans la chaîne polymère, tels que des groupes hydroxyde, carboxyle, amide ou amine [98]. La forte teneur en eau, la porosité et l'élasticité, leur confère des propriétés semblables à celles des tissus vivants, et les rend donc très intéressants pour des applications biomédicales [99-102]. La structure poreuse des hydrogels permet également à des molécules de différentes tailles de diffuser vers l'intérieur ou vers l'extérieur du réseau, ce qui les rend attractifs pour des applications de libération de molécules actives.

L'utilisation des hydrogels pour des applications biomédicales remonte aux années 60 lorsque Wichterle et Lim ont mis au point les premières lentilles de contact flexibles à base de poly(hydroxyéthyl méthacrylate) [103]. Depuis lors, la technologie des hydrogels a progressé de façon spectaculaire pour couvrir une large gamme d'applications industrielles, telles que l'industrie agroalimentaire [104], cosmétique [105] et la pharmacie [106]. Les hydrogels jouent désormais un rôle majeur dans l'ingénierie tissulaire [107,108], dans les biosenseurs et l'immobilisation cellulaire [109-111] ou encore comme vecteurs de médicaments [112, 113].

La structure réticulée des hydrogels est caractérisée par les nœuds de réticulation formés à partir de liaisons chimiques fortes (comme les liaisons covalentes), d'enchevêtrements physiques permanents ou temporaires (telles que les liaisons hydrogènes). La **Figure I.11** illustre la structure générale d'un hydrogel. Macroscopiquement, un hydrogel est un matériau mou qui est capable de conserver sa forme. Il peut être vu comme une matrice solide poreuse emprisonnant de l'eau. Ce réseau tridimensionnel est caractérisé par la fonctionnalité des nœuds de réticulation, qui traduit le nombre de chaînes connectées à un nœud, et par la masse moyenne des chaînes entre deux nœuds consécutifs $\overline{M_c}$.

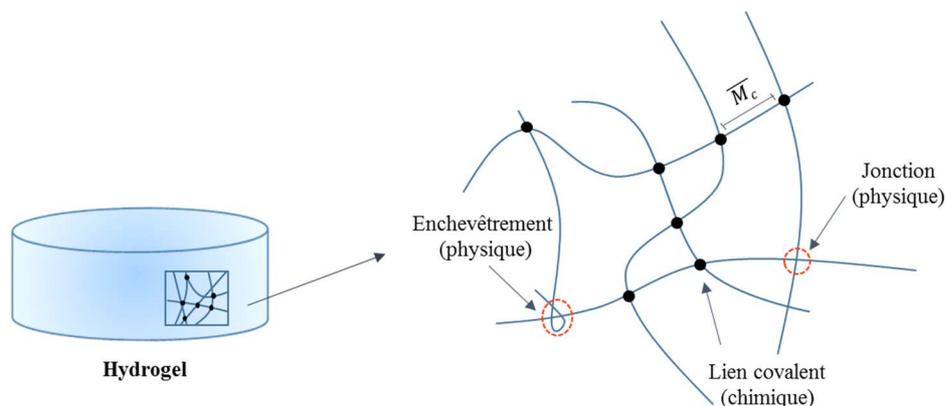


Figure I.11 : Structure de l'hydrogel [114].

Une large gamme de polymères naturels, semi-synthétiques et synthétiques peut être utilisée comme matériaux de départ pour la synthèse des hydrogels. Les polymères d'origine naturelle les plus rencontrés sont l'alginate, le collagène et l'acide hyaluronique (HA) (**Figure I.12**). Le polyéthylène glycol PEG, l'alcool polyvinylique (PVA), les polymères à base de monomères acryliques et les siloxanes sont utilisés dans la formation de gels synthétiques [115-117].

Les hydrogels issus de polymères naturels offrent généralement des propriétés spécifiques avantageuses telles que la biocompatibilité et pour certaines applications la biodégradabilité. Ils peuvent contenir aussi des fragments biologiques favorisant l'activité biologique. Cependant, leur point faible reste leur tenue mécanique insuffisante. Les hydrogels synthétiques quant à eux, ne possèdent pas ces propriétés biologiques intrinsèques. Ils ont néanmoins des structures bien définies qui peuvent être modifiées afin d'obtenir les propriétés souhaitées [118].

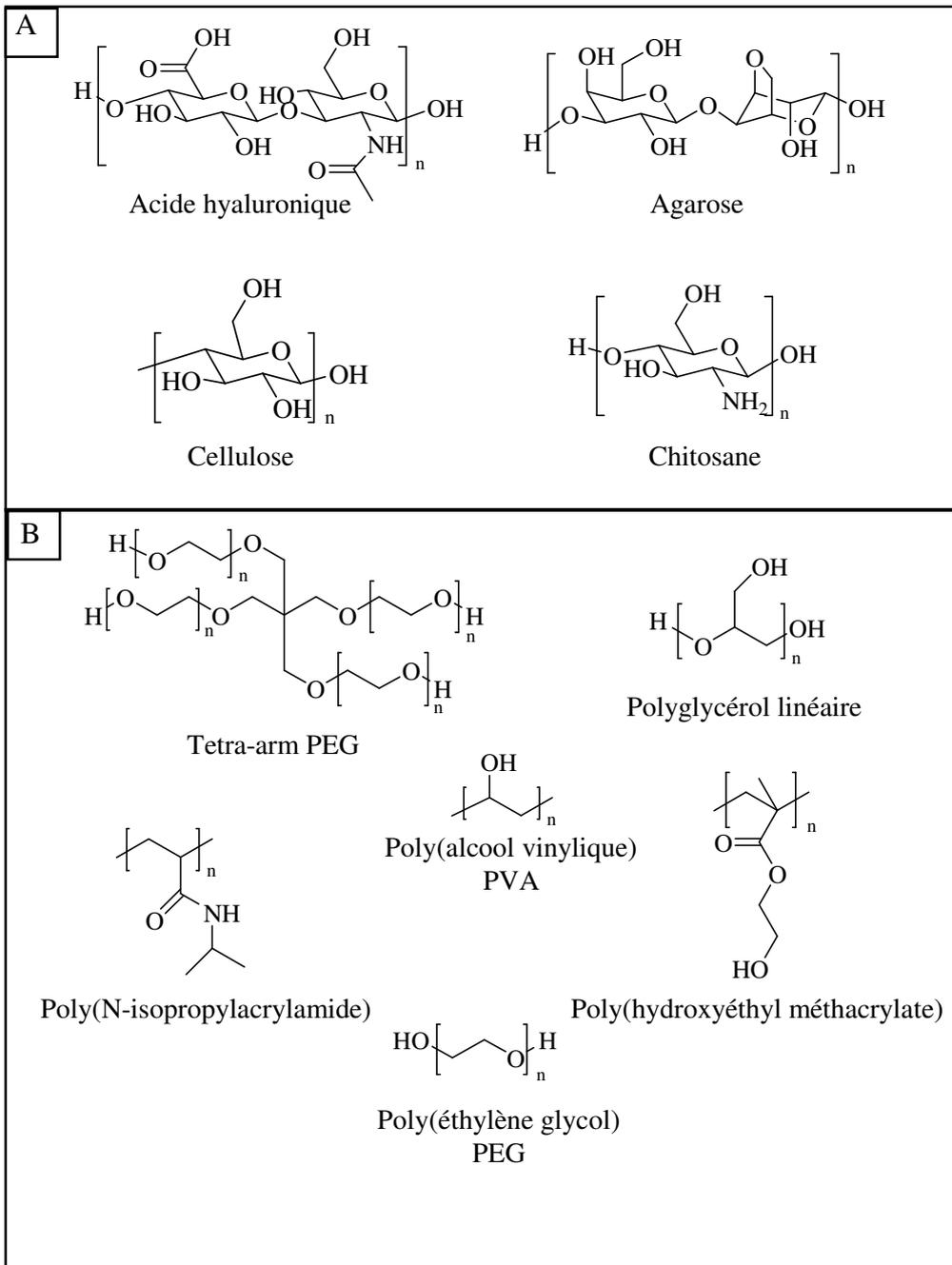


Figure I.12 : Principaux polymères (A) naturels (B) synthétiques couramment utilisés dans la préparation des hydrogels.

En raison de la grande diversité des hydrogels, différents critères peuvent être considérés pour leur classement (**Figure I.13**), tels que :

- ❖ La source du polymère ;
- ❖ La nature de la réticulation ;
- ❖ La méthode de préparation ;
- ❖ La charge globale des groupes fonctionnels dans le réseau polymère ;
- ❖ Leur durée de vie dans l'organisme ;
- ❖ Les propriétés physiques.

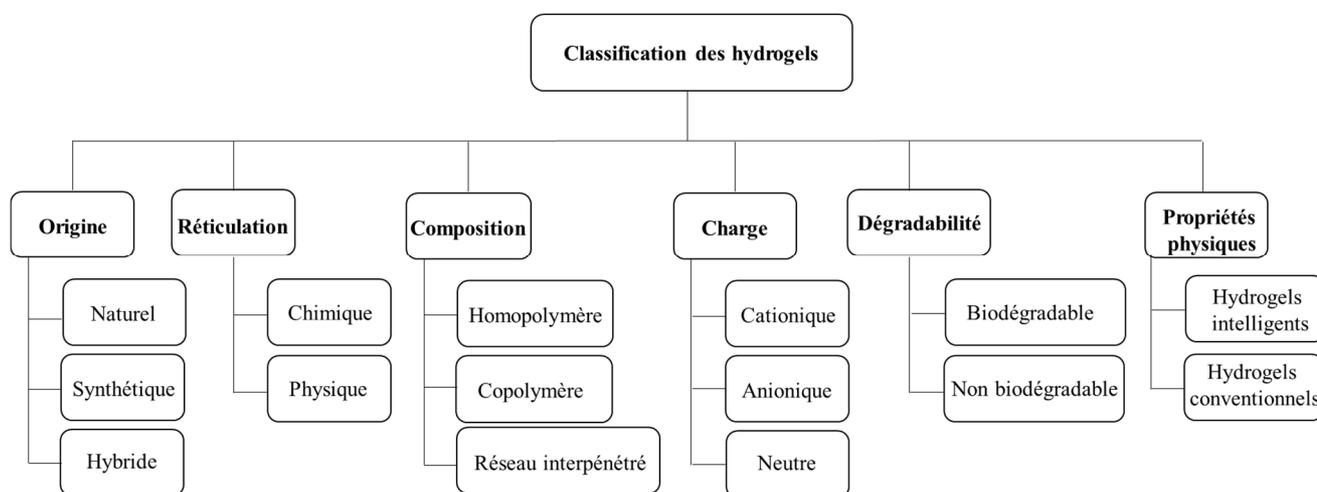


Figure I.13 : Les principales catégories d'hydrogels [107].

La réticulation peut être obtenue par différentes techniques.

III-1-PRINCIPALES METHODES DE PREPARATION DES HYDROGELS

Les hydrogels peuvent être synthétisés par diverses méthodes choisies en fonction de la structure à concevoir et de l'application souhaitée. Ils peuvent être obtenus par des méthodes aussi bien chimiques que physiques. Certaines de ces méthodes sont discutées ci-après.

III-1-1-OBTENTION DES HYDROGELS PAR RETICULATION PHYSIQUE

Les hydrogels physiques ou « réversibles » sont, à l'inverse des hydrogels chimiques, formés à partir d'interactions de faible énergie. Il s'agit de gels dans lequel les chaînes macromoléculaires sont réticulées entre elles par l'intermédiaire d'interactions ioniques, de

liaisons hydrogène ou encore d'interactions hydrophobes. Toutes ces interactions sont réversibles et dans certains cas, ces zones d'association sont stimulables sous l'effet du pH, la température ou l'application du stress mécanique. Ces enchevêtrements de chaînes macromoléculaires permettent une formation de réseau simple, éventuellement sans l'utilisation de réticulants ou amorceurs chimiques toxiques.

III-1-1-1- LIAISONS HYDROGENES

Les liaisons hydrogènes entre les chaînes de polymères peuvent également participer à la formation des hydrogels [119]. Différents facteurs peuvent affecter le développement de ces hydrogels, tels que la concentration du polymère, le type de solvant, la température de la solution et le degré d'association entre les fonctionnalités du polymère. Les liaisons hydrogènes sont tellement faibles qu'un petit stress mécanique (passage dans une aiguille) permet de désorganiser ces gels en phase sol. En effet, ce type de réseau peut se dissoudre et se disperser dans le milieu aqueux dans un temps très court [120]. Plusieurs formulations d'hydrogels injectables formés par interactions hydrogène entre polymères compatibles conservent leur excellente biocompatibilité grâce au fait qu'aucun agent réticulant chimique n'est présent dans la formulation. Parmi les polymères qui forment des interactions hydrogène, on distingue l'alcool polyvinylique (PVA), des mélanges PVA/POE poly(oxyde d'éthylène) et la gélatine.

Phadke et coll. [121] ont démontré le rôle des interactions hydrogène dans l'élaboration des hydrogels intelligents capables d'auto-cicatrisation après rupture.

Diverses équipes montrent aussi le rôle des interactions entre les groupes de catéchol dans l'initiation et l'accélération du processus d'auto-réparation [122,123].

Une étude approfondie sur ce phénomène a été entreprise par Li et coll. [124]. Ils ont synthétisé, pour leur part, un hydrogel tri-bloc ABA avec du poly (N-isopropylacrylamide) fonctionnalisé par le catéchol sous forme de bloc A et du poly(éthylène glycol) sous forme de bloc B. Les hydrogels présentent une thermosensibilité avec une transition sol-gel lorsque la température augmente de 12 à 37°C.

III-1-1-2-ASSOCIATION HYDROPHOBE

La formation d'hydrogels est également possible par interactions hydrophobes [125-127]. En effet, les polymères ayant des domaines hydrophobes peuvent se réticuler dans des environnements aqueux à travers une gélification thermique inverse, appelée transition « sol/gel » [128]. La **Figure I.14** illustre un exemple de gélification par interaction hydrophobe.

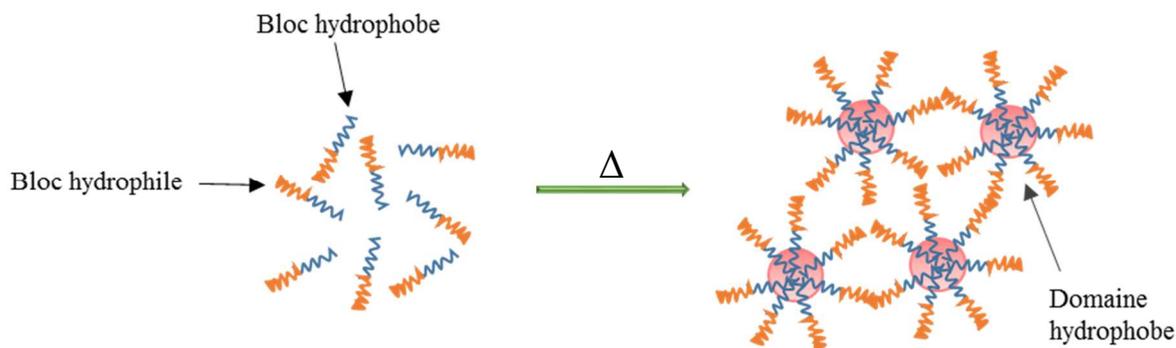


Figure I.14 : Mécanisme de gélification *in situ* par interactions hydrophobes.

Le segment hydrophobe est couplé à un polymère hydrophile par greffage ou par synthèse directe d'un copolymère-bloc pour créer un polymère amphiphile. Ce dernier est soluble à basse température dans l'eau. Toutefois lorsque la température augmente, les domaines hydrophobes se regroupent et agissent comme des points de réticulation associés dans toute la structure du polymère et sont entourés par des régions hydrophiles absorbant l'eau. Parmi les structures chimiques des blocs hydrophobes susceptibles de gélifier aux températures proches des conditions physiologiques, on peut citer : le poly(oxyde de propylène), le copolymère de l'acide lactique avec l'acide glycolique, le poly(N-isopropylacrylamide), le poly(fumarate de propylène), le poly(caprolactone), le poly(uréthane) [129]. L'acrylamide, le N,N-diméthylacrylamide ou l'acide acrylique sont utilisés principalement comme monomère hydrophile dans la préparation de polymères précurseurs [130-132].

Liu et coll. [133] ont préparé par photopolymérisation UV en solution un copolymère de l'acrylate de 2-éthylhexyle (AAEHE) hydrophobe et de l'acide méthacrylique (AMA) (**Figure I.15**). Le copolymère obtenu a été utilisé comme matrice à libération contrôlée de médicaments. Selon le pH du milieu, les segments hydrophobes (AAEHE) s'associent par interaction hydrophobique pour former des nœuds de réticulation.

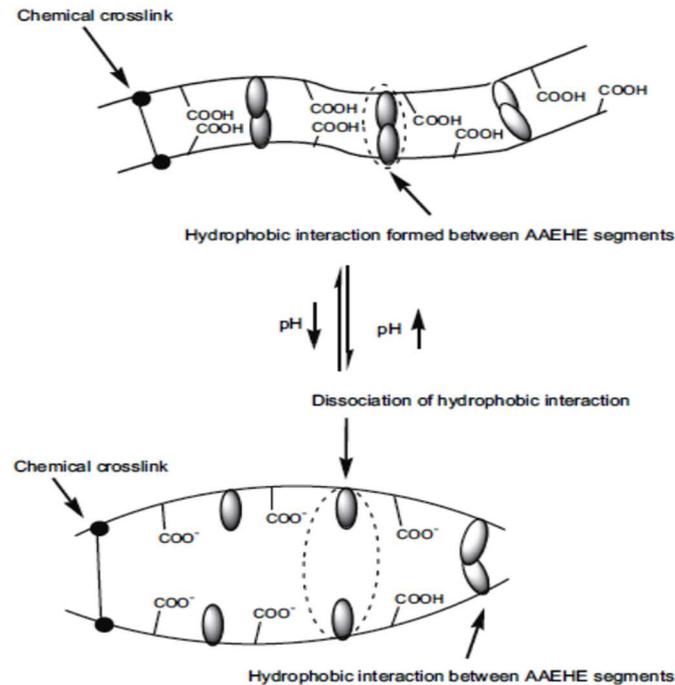


Figure I.15 : Influence du pH sur le mécanisme de gonflement de l'hydrogel formé par interactions hydrophobiques [133].

En général, les caractéristiques mécaniques de ces polymères combinés hydrophobes sont médiocres en raison de la faible adhérence interfaciale.

III-1-1-3-COMPLEXATIONS DES POLYELECTROLYTES (INTERACTION IONIQUE)

Dans cette approche, les hydrogels sont préparés par la formation de complexes de polyélectrolytes, où des liens sont formés entre des paires de sites chargés le long du squelette du polymère. La stabilité des liaisons électrolytiques formées varie selon le pH du système. Un exemple d'hydrogel développé par ce procédé est celui résultant de la complexation de polyélectrolytes des groupes carboxylate d'alginate de sodium avec les groupes amino répartis le long des chaînes de chitosane [134]. La figure ci-dessous illustre un exemple de réticulation ionique de l'alginate par des ions calcium [135].

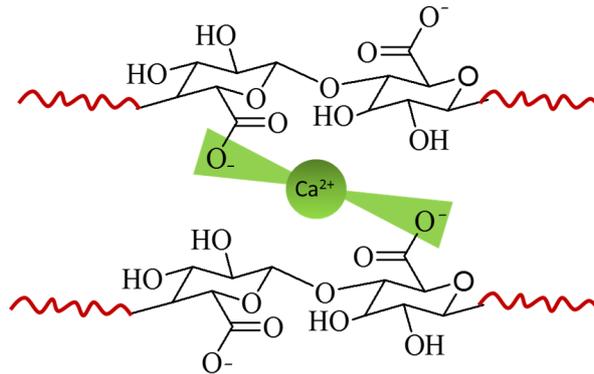


Figure I.16 : Réticulation ionique entre les chaînes de l'alginate [135].

En raison de sa faible toxicité, de son coût relativement faible et de sa biocompatibilité, l'alginate réticulé au calcium a été exploré pour une vaste gamme d'applications biomédicales [136-138].

L'utilisation d'interactions ioniques offre la possibilité d'une biodégradation, car les espèces ioniques présentes dans les micro-environnements cellulaires peuvent se lier de façon compétitive, entraînant la dissociation du réseau d'hydrogel. En plus des hydrogels d'alginate, d'autres systèmes basés sur des interactions électrostatiques ont été développés récemment, car ces hydrogels, injectables, peuvent également avoir un potentiel d'utilisation dans la conception d'hydrogels adaptables pour l'encapsulation et la libération de cellules et molécules actives [139,140].

III-1-2-OBTENTION DES HYDROGELS PAR RETICULATION COVALENTE

La réticulation chimique produit des hydrogels irréversibles, également appelés hydrogels permanents. Généralement, ces hydrogels sont stables chimiquement et ont des propriétés mécaniques robustes, ce qui les rend intéressants pour l'ingénierie tissulaire. En outre, la réticulation covalente autorise un contrôle précis de la densité de réticulation, permettant ainsi le contrôle des propriétés des hydrogels tels que le temps de dégradation et la résistance mécanique. De nombreuses techniques sont utilisées pour la synthèse d'hydrogels réticulés par voie covalente (**Figure I.17**) : la polymérisation ou copolymérisation radicalaire (**Figure I.17.a et b**), la synthèse par réaction chimique entre fonctions réactives complémentaires (**Figure I.17.c**) ou encore par irradiation (**Figure I.17.d**). Dans cette partie, certaines des principales stratégies de fabrication d'hydrogels permanents seront traitées.

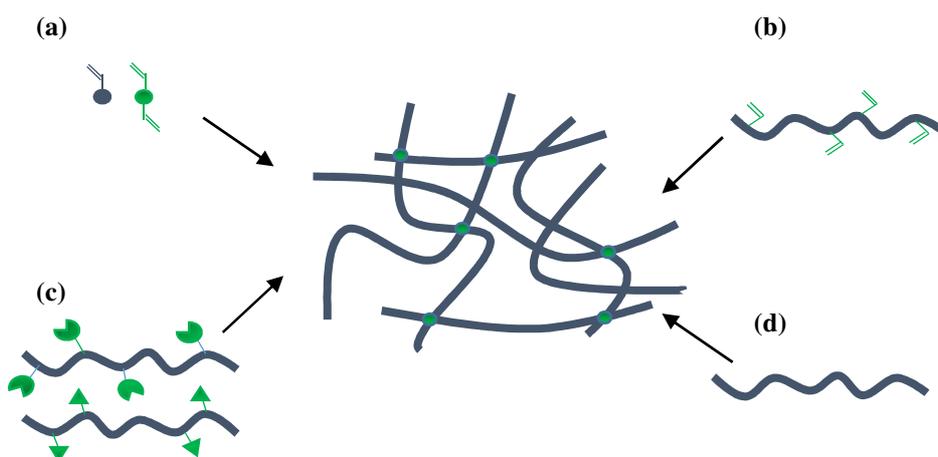


Figure I.17 : Procédés de synthèse d'hydrogels réticulés chimiquement par polymérisation radicalaire (a) de monomères vinyliques (b) macro-monomères (c) réactions de groupes fonctionnels (d) radiation à haute énergie [141].

III-1-2-1-POLYMERISATION RADICALAIRE

La polymérisation radicalaire est le procédé le plus utilisé pour synthétiser des hydrogels covalents à partir de monomère contenant des groupes vinyle et des agents de réticulation multifonctionnels [142]. Cette méthode de préparation d'hydrogels peut être effectuée en solution ou en masse [143]. La polymérisation en solution est souhaitable pour la synthèse de grandes quantités d'hydrogels et dans ce cas, l'eau est le solvant le plus couramment utilisé. Par contre, la polymérisation en masse est plus rapide que la polymérisation en solution, et permet d'éviter l'étape d'élimination du solvant.

Les premiers travaux basés sur la polymérisation ou copolymérisation radicalaire de monomères vinyliques furent réalisés pour la première fois en 1960, par Wichterle et coll. [103] qui ont développé avec succès le premier hydrogel synthétique, par polymérisation radicalaire du 2-hydroxyéthyl méthacrylate (HEMA) en présence d'un agent de réticulation (diméthacrylate d'éthylène glycol), pour son utilisation comme lentilles souples. La fragilité mécanique et la faible perméabilité à l'oxygène de ces hydrogels, ont suscité plusieurs recherches afin d'améliorer ses propriétés.

En 2010, Milašinović et coll. [144] ont réussi à élaborer une série d'hydrogels, à base de N-isopropylacrylamide (NIPAAm) et d'acide itaconique (AI), par polymérisation radicalaire en présence d'une protéine de lipase. Ces auteurs ont étudié l'influence du rapport NIPAAm/IA sur la structure, les propriétés mécaniques et la cinétique de gonflement de ces copolymères. Les propriétés de ces hydrogels se sont révélées très sensibles aux changements de températures et de pH et l'analyse microscopique a confirmé l'augmentation significative de la porosité avec l'augmentation de la teneur en AI.

Depuis, une grande variété de groupes fonctionnels a permis la construction d'hydrogels par réticulation radicalaire par amorçage thermique ou photochimique, comme les acrylates, fumarates et maléates pour la médecine régénérative (**Figure I.18**) [145].

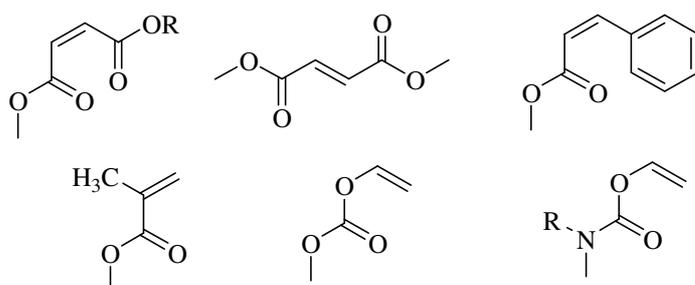


Figure I.18 : Groupes fonctionnels utilisés pour la réticulation chimique des macromères par polymérisation croisée [145].

Les rayonnements à haute énergie, tels que les irradiations gamma et les faisceaux d'électrons, ont été utilisés pour initier la polymérisation de composés insaturés afin de préparer des hydrogels [146]. L'alcool polyvinylique (PVA), le poly(éthylène glycol) (PEG) et l'acide polyacrylique sont des exemples bien connus de polymères qui peuvent être réticulés avec une irradiation à haute énergie. L'avantage majeur de ce procédé est que la production est relativement pure, qu'il peut être effectué dans de l'eau dans des conditions douces (température ambiante et pH physiologique) sans l'utilisation d'agents de réticulation [147,148].

Les propriétés des gels formés, en particulier leurs caractéristiques de gonflement et de perméabilité, dépendent de la concentration du polymère et de la dose de rayonnement : en général, la densité de réticulation augmente avec l'augmentation de la concentration du polymère et de la dose de rayonnement [149,150].

III-1-2-2- REACTION CHIMIQUE ENTRE FONCTIONS COMPLEMENTAIRES

La réticulation est souvent effectuée par réaction entre fonctions réactives antagonistes. Les fonctions rencontrées sont pour la plupart celles qui interviennent dans des réactions classiques de chimie organique et formant des liens covalents, à savoir les réactions d'estérification, les réactions acide/amine, anhydride/amine, réactions de Michael (**Figure I.19**).

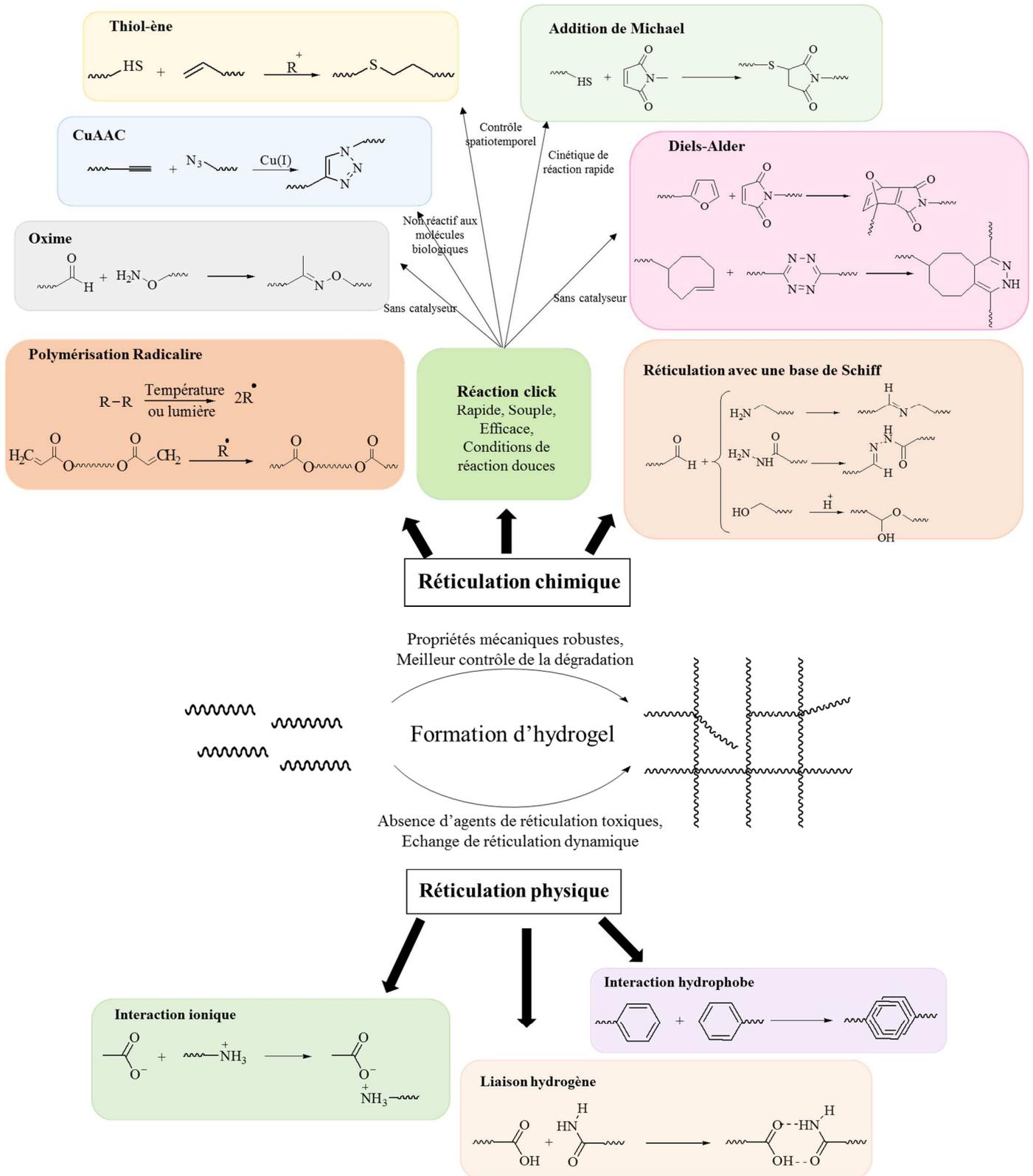


Figure I.19 : Différentes stratégies de réticulation chimique et physique pour la préparation d'hydrogels [151].

Parmi ces dernières, la réaction thiol-ène et celle de Diels-Alder connaissent un regain d'intérêt dans la synthèse d'hydrogels où elles sont utilisées comme chimie click.

a) REACTION DE DIELS ALDER

La réaction de Diels-Alder est l'une des chimies péricycliques rapportées dans la littérature, qui a été utilisée dans la réticulation chimique des hydrogels. La voie la plus courante de réticulation par la DA fait intervenir la réaction entre les précurseurs fonctionnalisés furane et maléimide [152-154]. La réaction de Diels-Alder représente une méthode idéale, très sélective qui se produit spontanément dans des conditions physiologiques douces, pour le développement d'hydrogels réticulés tout en évitant l'emploi d'additifs [155-157]. Il est bien connu que la vitesse de la cycloaddition dépend de la température de réaction et de la nature du solvant. Plusieurs études sont reportées dans la littérature montrant que la vitesse de la DA peut être considérablement améliorée en utilisant de l'eau comme milieu réactionnel [158-161].

Les premiers travaux publiés sur la préparation d'hydrogels faisant appel à la cycloaddition de Diels-Alder sont ceux de Chujo et coll. en 1990 [162]. Un réseau a été obtenu à partir d'un polymère de la 2-méthyl-2-oxazoline, la poly(N-acétyléthylenimine) comportant des groupements pendants furane et maléimide (**Schéma I.15**). La réaction de réticulation a été effectuée à température ambiante pendant plusieurs jours et a conduit à un hydrogel présentant des propriétés de réversibilité partielle dans un mélange de solvant eau/méthanol à 80°C (1/1).

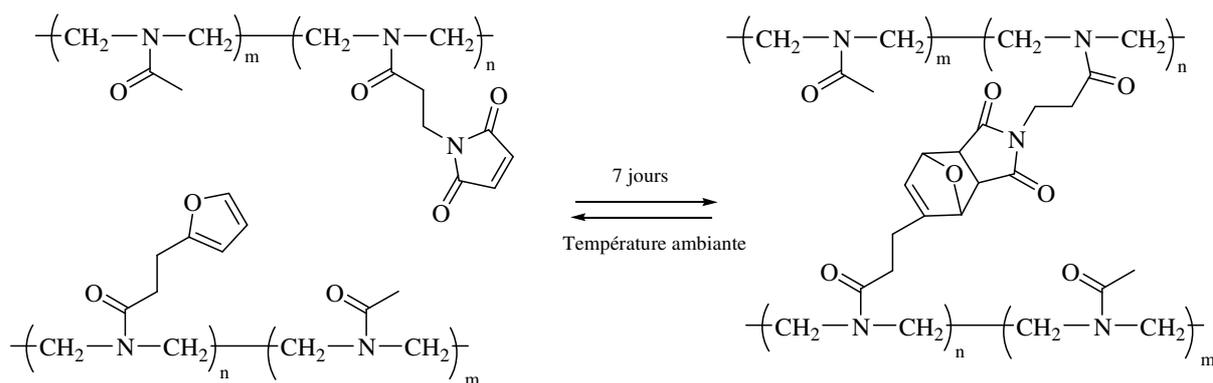


Schéma I.15 : Réticulation réversible d'un réseau obtenu par DA entre deux polymères fonctionnalisés [162].

Ce n'est pourtant que tout récemment que la réaction est à nouveau exploitée dans la création d'hydrogels.

Ainsi, en 2011, Nimmo et coll. [163] ont synthétisé des hydrogels d'acide hyaluronique (AH) stables et biocompatibles (**Schéma I.16**). Des fonctions furane sont greffées sur l'acide hyaluronique par la réaction acide-amine entre le groupe acide carboxylique de l'acide hyaluronique et le groupement amino de la furfurylamine. L'acide modifié a été réticulé avec un agent de réticulation de type PEG fonctionnalisé maléimide pour former un hydrogel. Les propriétés mécaniques de ces hydrogels ont été modulées en contrôlant le rapport molaire du furane et du maléimide. Des études *in vitro* avec une lignée cellulaire cancéreuse, MDA-MB-231, ont démontré la cytocompatibilité de ces hydrogels d'AH-PEG, et un haut niveau de viabilité cellulaire a été maintenu pendant 2 semaines (> 98%, test *in vivo* après 14 jours).

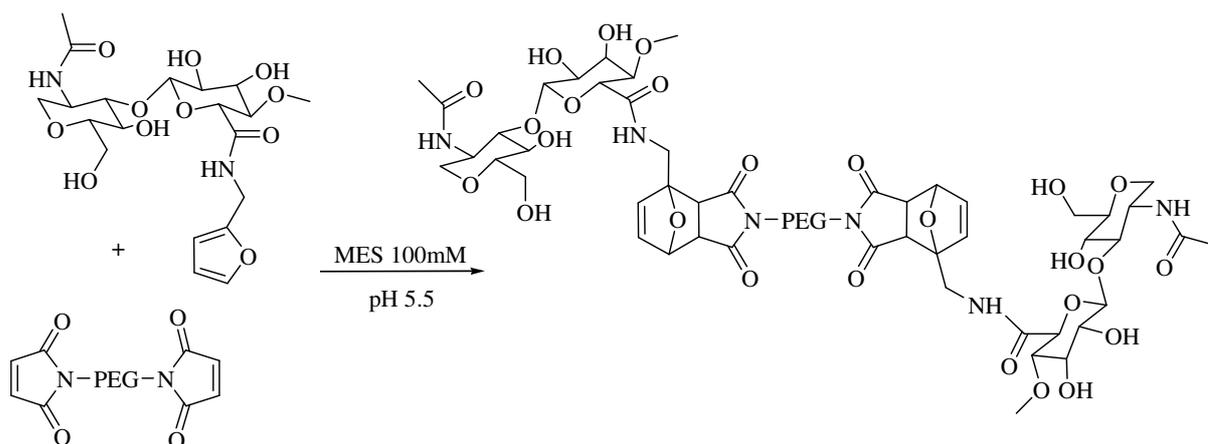


Schéma I.16 : Synthèse d'hydrogel à partir d'AH modifié furane et PEG-bis-maléimide par la cycloaddition de Diels-Alder [163].

En utilisant une approche similaire, Tana et coll. [164] ont préparé des hydrogels à base d'AH pour une application à libération contrôlée. L'AH a été fonctionnalisé avec un groupe maléimide ou un groupe furane et réticulé dans une solution tampon de phosphate (PBS) à 37°C pendant 40 minutes. L'insuline (chargée négativement) ou la lysozyme (chargée positivement) ont été encapsulées comme protéines modèles dans ces hydrogels à base d'AH. Ces hydrogels étaient cytocompatibles et maintenaient la viabilité des cellules piégées.

Les hydrogels générés par la réaction de DA de divers copolymères hydrosolubles avec des fragments de furane font l'objet d'une série de publications du groupe Wei [165-168]. La formation du réseau a été assurée par un PEG fonctionnalisé maléimide (**Schéma I.17**) et leur découplage par la réaction de retro-DA s'est produit à taux croissant comme prévu, entre 80 et 100 °C dans des solvants tels que le DMF et le DMSO. Le schéma I.17 illustre un tel système.

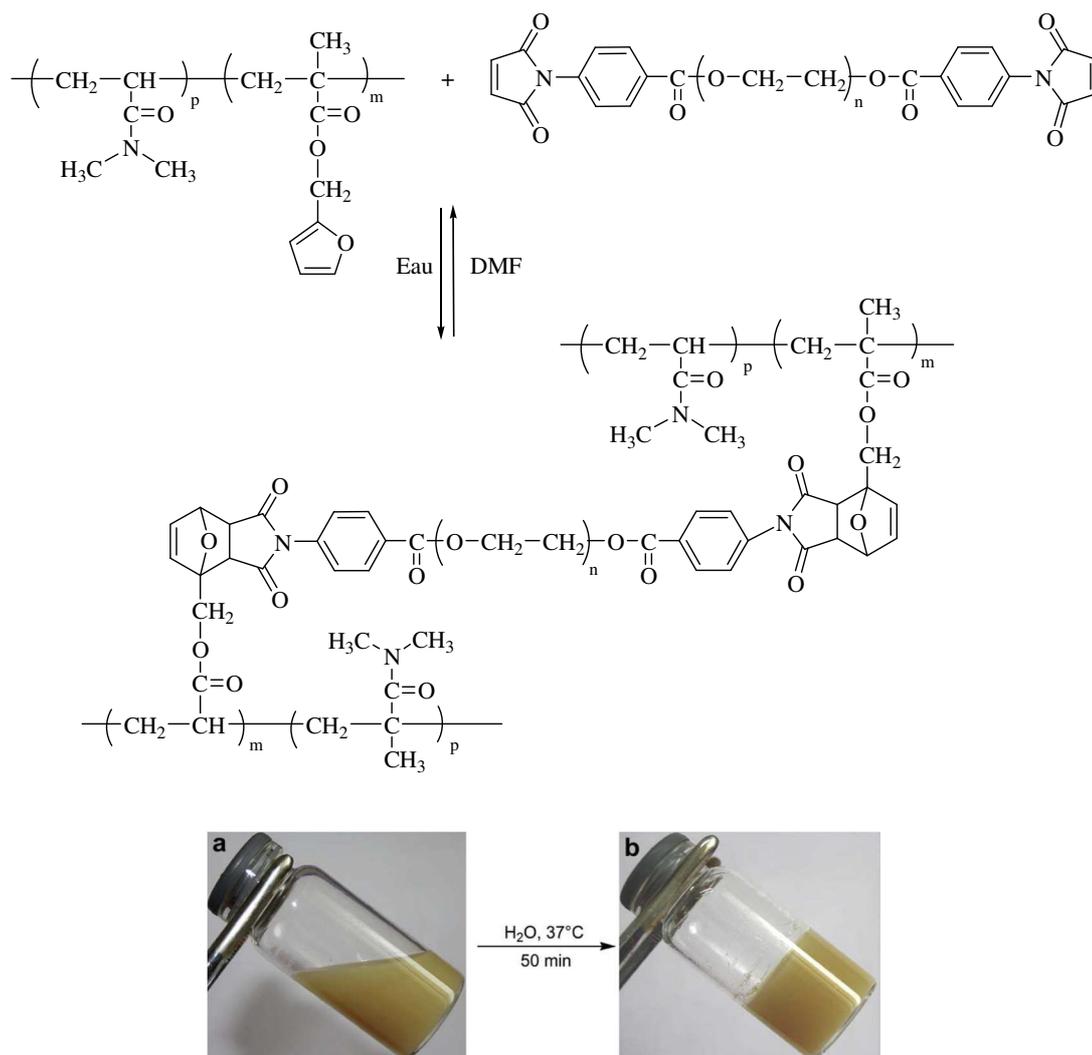


Schéma I.17 : Synthèse d'hydrogels fabriqués à partir du poly(*N,N*-diméthylacrylamide-co-furfuryl methacrylate) modifié furane et PEG-bis-maléimide par la cycloaddition de Diels-Alder [165].

Dans un article publié très récemment, Stewart et coll. [169] décrivent, eux aussi, la synthèse d'hydrogels par la réaction de Diels-Alder réalisée dans l'eau. Dans un premier temps, des copolymères alternés de méthyl vinyl éther et d'anhydride maléique sont fonctionnalisés par les fonctions furane et maléimide à partir de la furfurylamine d'une part et de la N-(2-aminoéthyl) maléimide d'autre part (**Schéma I.18**). Les mélanges de ces polymères conduisent en solution aqueuse à des réseaux réticulés par la DA et portant des groupes anioniques en milieu basique. L'influence du pH et de la quantité du contre-ion Ca^{2+} sur la stabilité du gel a été étudiée. Les résultats montrent que les hydrogels résultants sont très sensibles aux ions Ca^{2+} , la taille des pores et le gonflement pouvant être facilement accordés à la concentration de Ca^{2+} . Ces hydrogels sont prometteurs pour être utilisés comme vecteurs de livraison à libération contrôlée.

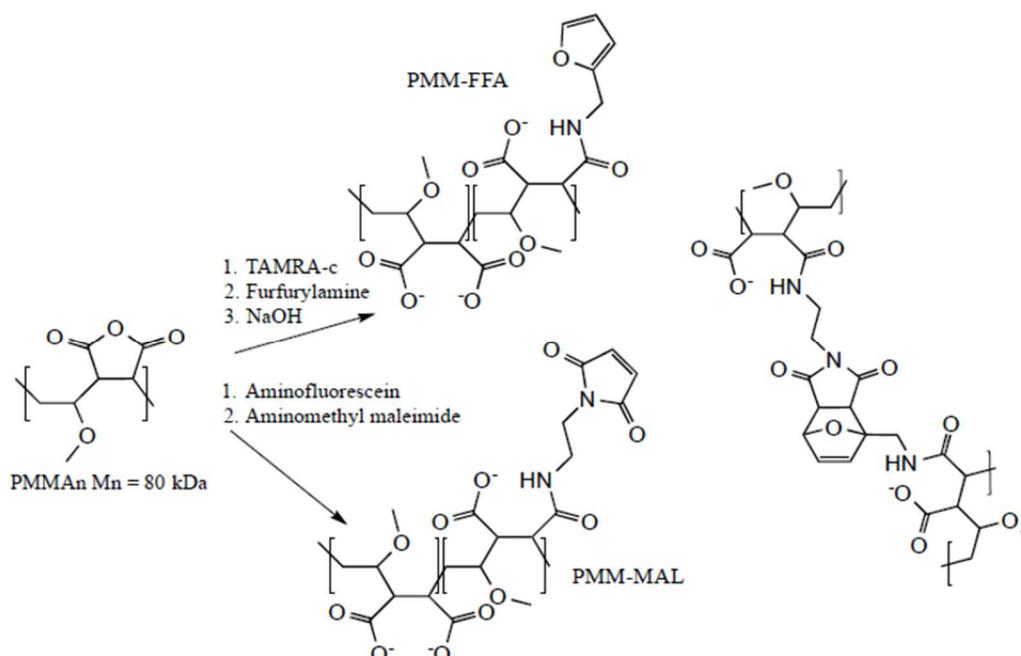


Schéma I.18 : Formation d'hydrogels par réticulation du poly(méthyl-vinyl-éther co- acide maléique) fonctionnalisé furane et maléimide par la réaction DA [169].

Ces exemples récents indiquent que la réticulation de Diels-Alder est une stratégie prometteuse pour la création d'hydrogels compatibles avec les cellules vivantes, pour l'ingénierie des tissus mous, la médecine régénératrice et les applications à libération contrôlée.

Cette réaction est principalement utilisée pour former le réseau et non pour sa réversibilité défavorisée en solution aqueuse.

b) REACTION THIOL-ENE

Le couplage par la réaction thiol-ène est devenu une réaction très intéressante pour la formation et la modification d'hydrogels en raison de sa grande efficacité, sa facilité de mise en œuvre par photochimie et son orthogonalité avec de nombreux groupes fonctionnels. La réaction offre des avantages tels que le contrôle spatio-temporel sur la réticulation et la possibilité de réaliser une réticulation même en présence de cellules [170-174]. L'efficacité élevée de ces réactions également dans des conditions douces en fait un outil attrayant pour la fabrication d'hydrogels.

La réaction thiol-ène peut être issue d'un procédé radicalaire ou de la réaction d'addition de Michael avec un groupement maléimide par exemple (**Figure I.20**).

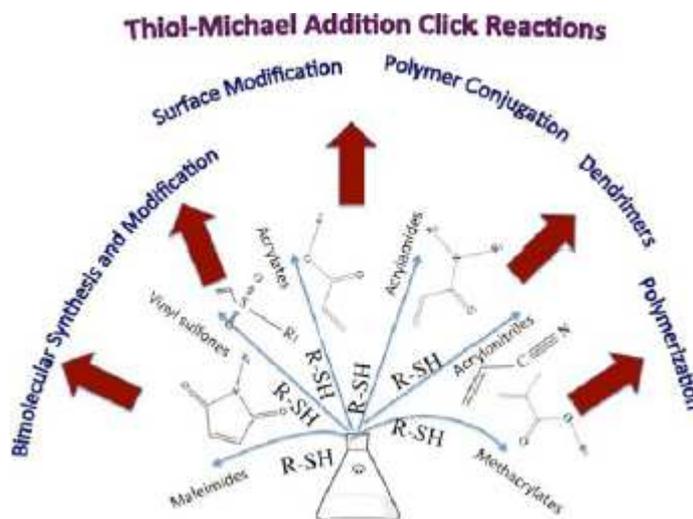


Figure I.20 : Les principales réactions de thiol-ène [175].

Rydholm et coll. [176] ont rapporté la formation d'hydrogels de polyéthylène glycol (PEG) hydrolysables par double photopolymérisation en combinant la polymérisation d'un monomère diacrylate de polyéthylène glycol (PEG) et d'acide polylactique (PLA) avec la réaction thiol-ène. Les propriétés mécaniques et les profils de dégradation ont été modulés avec la concentration en thiol. L'utilisation de la photochimie permet une polymérisation contrôlée à

la fois spatiale et temporelle. En outre, les thiols et les acrylates peuvent également photopolymériser en l'absence d'un photoamorceur, ce qui peut s'avérer utile pour la réticulation in situ en présence de cellules [177].

Un nouvel hydrogel à base de gélatine a été synthétisé récemment par Russo et coll. [178] via la réaction thiol-ène (**Schéma I.19**). Une double liaison a été introduite dans la structure de la gélatine par réaction avec l'anhydride penténoïque tandis que la fonction thiol est introduite par réaction avec la thiobutyrolactone. La réaction entre la gélatine thiolée et la gélatine comportant des doubles liaisons a été réalisée dans des conditions physiologiques. Une meilleure cytocompatibilité a été observée avec la plus faible concentration en gélatine.

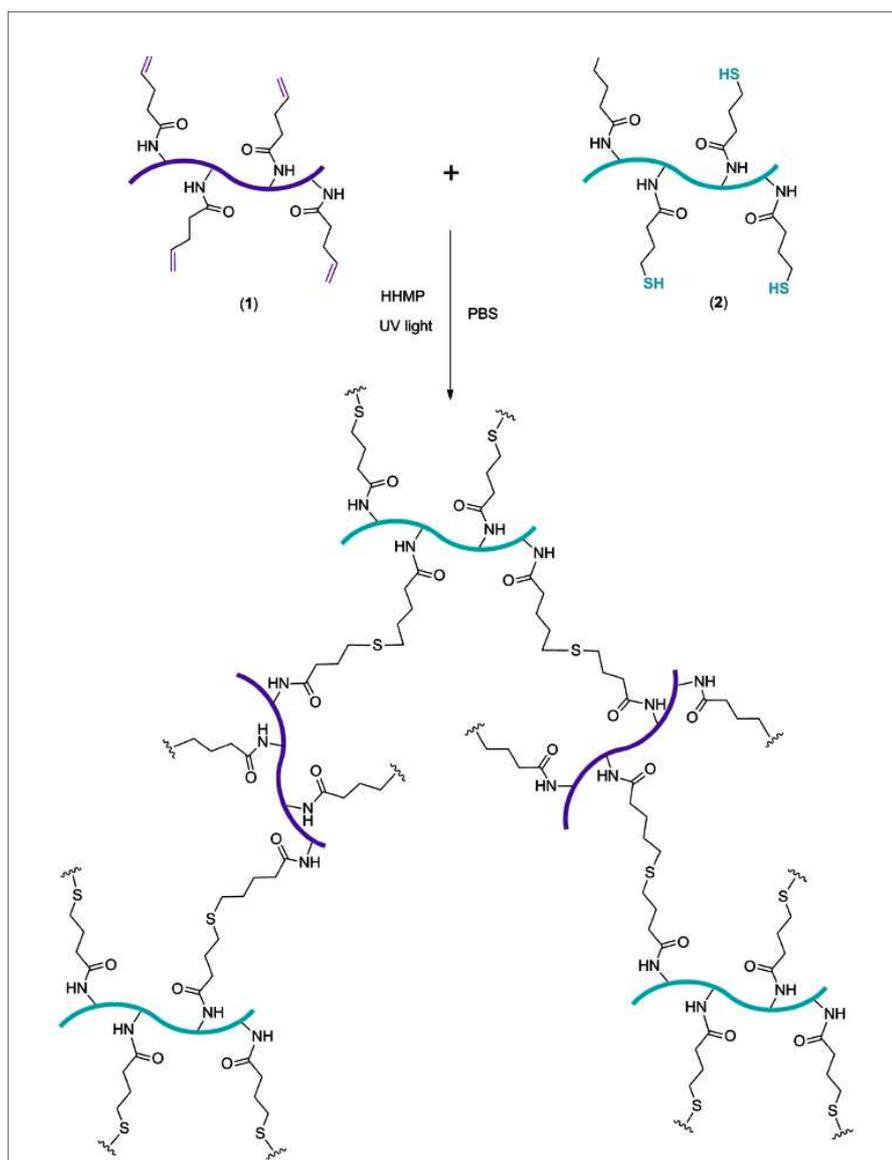


Schéma I.19 : Formation d'hydrogels de gélatine par la réaction thiol-ène [178].

Ainsi, l'intérêt pour la chimie des thiol-ène dans la conception d'hydrogels est issu de plusieurs attributs avantageux pour les applications biologiques: i) les réactions thiol-ène se déroulent souvent rapidement dans des conditions douces (par exemple, l'eau et les solutions tampons) compatibles avec les cellules et d'autres molécules biologiques; ii) les réactions thiol-ène ont des mécanismes et des produits de réaction bien définis et bien caractérisés; et iii) le procédé d'introduction de thiols et d'alcènes en macromolécules pour la synthèse d'hydrogel est relativement simple par rapport à l'introduction d'autres groupes fonctionnels comme par exemple, les cycles tendus de cyclooctynes.

III-2-PROPRIETES DES HYDROGELS

Les hydrogels utilisés comme biomatériaux dans les biotechnologies nécessitent certaines propriétés physico-chimiques que l'on doit pouvoir caractériser et contrôler. Deux caractéristiques importantes sont la biocompatibilité et les propriétés mécaniques. La perméabilité dans les hydrogels est également un paramètre nécessaire à étudier aux vues des applications potentielles d'encapsulation. Par ailleurs, ce matériau ne peut être utilisé comme support pour les applications biomédicales que s'il est biocompatible, non toxique in situ et pour certaines applications, biodégradable.

III-2-1-CAPACITE D'ABSORPTION / INCORPORATION DE FLUIDES

Les hydrogels sont généralement caractérisés par leurs propriétés de gonflement dans l'eau ou dans d'autres solvants. Grâce à leurs propriétés de gonflement, ces réseaux peuvent donner lieu à de nombreuses applications dans divers domaines [179].

Globalement, le processus de gonflement est influencé par de nombreux facteurs incontournables :

1. la quantité de réticulant lorsqu'il y a un agent réticulant– lorsque la quantité de réticulant augmente, le gonflement diminue et en même temps mène à une diminution de l'élasticité du réseau de polymères et implicitement à une diminution de la capacité de gonflement [180] ;
2. la structure chimique du polymère – celle-ci peut affecter le gonflement des hydrogels [181] ;
3. la force ionique – [182] ;
4. le pH pour certains hydrogels [182] ;
5. la température [182] ;
6. les techniques de séchage [183].

III-2-2-LA DEGRADABILITE

Le contrôle de la dégradation est une caractéristique importante des hydrogels utilisés pour des applications biomédicales. En se dégradant, le matériau laisse diffuser les molécules bioactives ou laisse de l'espace pour la croissance d'un nouveau tissu. L'avantage de la libération de molécules par dégradation, et non par injection, réside dans la possibilité de réguler la libération spatiale et temporelle de ces molécules en contrôlant la dégradation de l'hydrogel. Par exemple, l'étude de Chvatal et coll. [184] illustre l'efficacité de la libération d'un anti-

inflammatoire (méthylprednisolone) au niveau de la blessure lors de la dégradation des nanoparticules à base d'acide poly(lactique-co-glycolique).

Le processus de dégradation peut être provoqué chimiquement ou biologiquement, en fonction du type d'agent qui agit sur la chaîne de polymère. La biodégradation dépend de l'action dégradante des microorganismes, et particulièrement des enzymes, sur les chaînes de polymères. Elle affecte les propriétés d'un hydrogel par l'action directe sur la chaîne, en rompant les liaisons chimiques, et modifie ainsi la cristallinité, la masse molaire, le degré de gonflement [185,186].

Les hydrogels réticulés physiquement peuvent se dégrader par un des processus qui inversent le mécanisme de gélification ou perturbent les interactions non covalentes des nœuds de réticulation [187] alors que les hydrogels covalents peuvent être dégradés par plusieurs mécanismes, y compris le clivage de la chaîne squelette, de l'agent de réticulation (peptides, protéines ou des polymères qui contiennent des fragments chimiquement labiles), ou des groupes pendants (**Figure I.21**). En fonction de l'emplacement des groupes dégradables dans le squelette de chaînes polymères, le mécanisme de dégradation est basé sur la fragmentation du squelette en petits segments [151]. Un autre type de dégradation est le clivage du réticulant dans le réseau d'hydrogel, conduisant à la formation de chaînes de polymères de masse molaire élevée. Les chaînes de polymères peuvent également être terminées par des groupes fonctionnels dégradables créant ainsi des macromères réticulables dégradables.

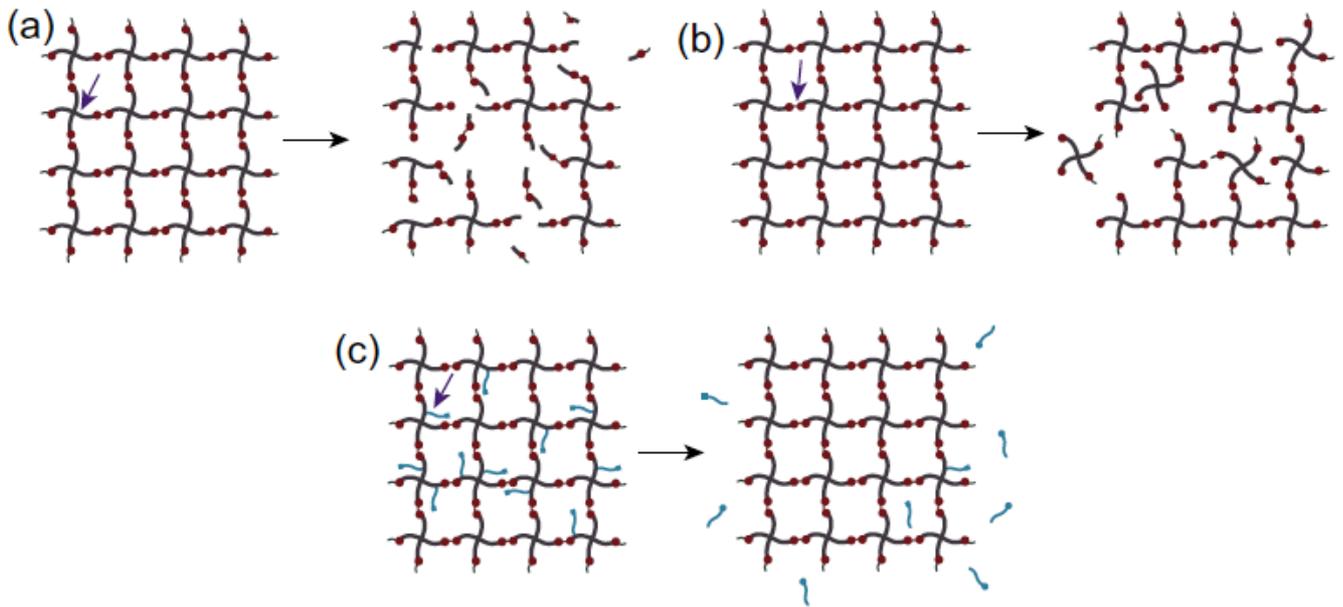


Figure I.21: Stratégies de dégradations des hydrogels covalents ; a) par clivage de la chaîne squelette b) de l'agent de réticulation c) des groupes pendants [151].

Le PGA, le PLA ainsi que leurs copolymères se dégradent via un clivage hydrolytique de leurs liaisons ester, conduisant aux acides correspondants qui sont des produits non toxiques [188]. Le taux de dégradation est influencé par la nature chimique du polymère constituant le réseau, le nombre et le type de liaisons dégradables, le pH du milieu ainsi que par la densité de réticulation du réseau. En effet, une forte densité de réticulation conduit à une diffusion restreinte d'eau et d'enzymes dans le réseau et conduit par conséquent à un taux de dégradation plus faible [189].

Les hydrogels composés de polymères naturels, pour leur part, se dégradent par clivage enzymatique. Les profils de dégradation sont affectés par différents paramètres tels que le pH, la concentration de l'enzyme, la température, la densité de réticulation et la taille des pores d'hydrogels [190].

Le travail de Zhang et coll. [191] illustre l'influence de l'incorporation de liaisons à base de protéines et de peptides sur le contrôle de la dégradation de l'hydrogel à la fois de manière synthétique et in situ. Les études montrent que le taux de dégradation des hydrogels était inversement dépendant de la concentration du polymère.

III-2-3-LA BIOCOMPATIBILITE

La biocompatibilité est la troisième propriété caractéristique importante requise par l'hydrogel pour application médicale.

La biocompatibilité nécessite non seulement la compatibilité de l'hydrogel avec le système immunitaire mais aussi avec ses produits de dégradation, qui ne doivent évidemment pas être toxiques. Idéalement, ils devraient être métabolisés en produits inoffensifs ou être excrétés par filtration rénale. Généralement, les hydrogels possèdent une bonne biocompatibilité car leur surface hydrophile présente une faible énergie interfaciale lorsqu'elle est en contact avec des fluides corporels, ce qui entraîne une faible tendance à ce que les protéines et les cellules adhèrent à ces surfaces. En outre, la nature douce et caoutchouteuse des hydrogels minimise l'irritation des tissus environnants [192,193].

Bien que les polymères naturels soient fréquemment considérés comme ayant une biocompatibilité supérieure aux polymères synthétiques, la présence de réticulant et d'amorceurs utilisés dans les polymérisations de monomères et prépolymères naturels est soumise aux mêmes problèmes de toxicité que les hydrogels purement synthétiques.

III-2-4-LA POROSITE

La porosité des hydrogels, comme le paramètre de maille ou encore la perméabilité, est une propriété structurale qui estime la masse entre nœuds d'un hydrogel. La dimension des pores peut être affectée par plusieurs facteurs tels que : le degré de réticulation du gel, la structure chimique du polymère et l'environnement extérieur (pH, température et force ionique) [194]. La connaissance de la porosité du gel, la taille des pores, la distribution des tailles, la forme des pores, sont des caractéristiques à prendre en compte car elles influent sur leur utilisation [195]. C'est le cas du relargage de molécules actives qui sera différent selon que la molécule active a une dimension inférieure ou supérieure à celle des pores. C'est aussi le cas des scaffolds pour l'ingénierie tissulaire où la présence de pores ouverts et interconnectés facilite la croissance cellulaire.

La porosité peut être obtenue en utilisant différentes techniques :

- ❖ La méthode de « solvant-casting/particle leaching » [196], consiste à mélanger une solution de polymère avec un porogène qui peut être sous formes de particules de sel, de sucre ou encore des microsphères de paraffine. Après évaporation du solvant, une fois le produit obtenu, le porogène est dissous pour ne laisser que le gel poreux souhaité. Bien que cette technique démontre un meilleur contrôle de la porosité, elle peut retenir

des solvants toxiques utilisés lors de l'extraction. La porosité dépend de la quantité de porogène ajouté et la taille des pores dépend de la taille des cristaux de sel.

- ❖ Le moussage au gaz « gas foaming » [197], est une méthode très utilisée pour former des structures très poreuses (jusqu'au 95% de porosité) (**Figure I.22**). Elle consiste à injecter un gaz inerte (dioxyde de carbone ou azote) dans une solution de polymère puis de la gélifier afin de conserver la morphologie poreuse. La taille des pores dépend de la quantité de gaz dissous dans le polymère et de sa vitesse de diffusion.

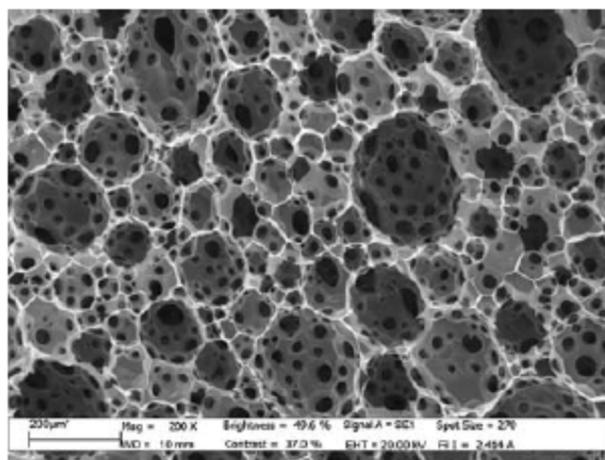


Figure I.22 : Gélatine poreuse préparée par moussage au gaz [197].

- ❖ La lyophilisation (freeze-drying) [198], consiste à refroidir rapidement une solution polymère-solvant en-dessous du point de congélation du solvant, afin d'entraîner des instabilités thermodynamiques provoquant la séparation de phase. Le solvant est ensuite enlevé par sublimation sous vide laissant place à la porosité.
- ❖ L'électrofilage [199], est une technique qui a suscité un intérêt considérable dans le domaine de l'ingénierie tissulaire. Elle permet de concevoir des hydrogels poreux par le filage d'un polymère en solution (**Figure I.23**). Le principe consiste à appliquer un champ électrique externe pour étirer des fibres à partir d'une solution de polymère chargée maintenue par une tension superficielle à la fin d'un tube capillaire. Le polymère est chargé par l'application d'une tension élevée, puis tiré par l'attraction d'une plaque collectrice de charge opposée. Lors du déplacement du jet dans l'air, le solvant s'évapore et le diamètre du jet diminue sensiblement. La porosité et la

morphologie du matériau peuvent être contrôlées par la tension appliquée, la viscosité, la conductivité de la solution et la température.

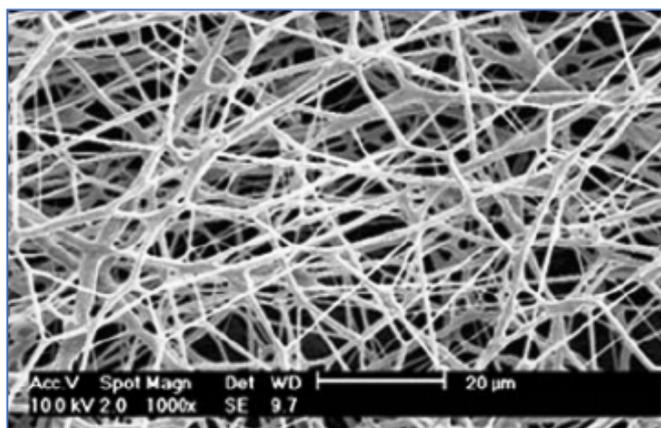


Figure I.23 : Hydrogel poreux d'acide hyaluronique [199].

CONCLUSION ET OBJECTIF DE CE TRAVAIL

A la lumière des éléments bibliographiques que nous venons de rapporter dans ce chapitre, nous pouvons relever les points suivants :

- ❖ *Le polyglycolide et le polylactide constituent une classe très particulière de polymères biocompatibles qui suscitent un intérêt sans cesse croissant depuis de nombreuses années. Ils ont été largement utilisés dans de nombreuses applications telles que le domaine de l'emballage et le domaine biomédical (ingénierie tissulaire, les sutures chirurgicales et les hydrogels). La synthèse de ces polymères est réalisée au moyen de la polymérisation par ouverture de cycle (ROP), qui est très utilisée dans la synthèse des polyesters aliphatiques et qui s'est avérée une bonne alternative à la polycondensation classique.*
- ❖ *Ces polyesters sont considérés comme des matériaux respectueux de l'environnement, grâce à leur biodégradabilité et leur biocompatibilité, mais ils sont dotés de propriétés mécaniques modestes qui limitent leur utilisation à des applications bien spécifiques.*
- ❖ *Afin de remédier à ces inconvénients, l'accent a été mis sur l'amélioration de leurs propriétés mécaniques et leur stabilité thermique à travers plusieurs stratégies de traitement, proposées dans la littérature. La réticulation par la réaction de Diels-Alder constitue une méthode particulièrement intéressante du moment qu'elle permet l'élaboration de réseaux thermoréversibles avec de meilleures propriétés mécaniques et une plus grande stabilité thermique.*
- ❖ *Les hydrogels constituent une classe prometteuse de réseaux tridimensionnels qui présentent un intérêt considérable eu égard aux nombreuses applications qu'ils peuvent engendrer dans divers secteurs grâce à leurs propriétés uniques. Spécifiquement, les hydrogels biodégradables méritent une attention car ne provoquent aucune réaction/inflammation permanente du corps humain en réponse à la présence de ce corps étranger.*

A partir de ce constat, nous nous sommes proposés, dans le cadre de cette thèse, de bénéficier de l'efficacité de la réaction de Diels-Alder dans l'élaboration de réseaux thermoréversibles et biodégradables à base de PGA. Cependant, en raison de la faible solubilité du PGA dans les solvants organiques courants et des difficultés rencontrées lors de l'utilisation du polymère pour créer des réseaux tridimensionnels, nous nous sommes ensuite tournés vers la réticulation du PLA avec des polymères hydrophiles pour le développement d'hydrogels hybrides via la réaction de Diels-Alder.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] A. Diaz, R. Katsarava, J. Puiggali. *Int. J. Mol. Sci.* **2014**, 15, 7064-7123.
- [2] J. Rydz, W. Sikorska, M. Kyulavska, D. Christova. *Int. J. Mol. Sci.* **2015**, 16, 564-596.
- [3] R. P. F. Lanao, A. M. Jonker, J. G. C. Wolke, J. A. Jansen, J. C. M. van Hest, S. C. G. Leeuwenburgh. *Tissue. Eng. Part B. Rev.* **2013**, 19, 380-390.
- [4] A. K. Mohanty, M. Misra, L. T. Drzal. *J. Polym. Environ.* **2002**, 10, 19-26.
- [5] H. Seyednejad, A. H. Ghassemi, C. F. van Nostrum, T. Vermonden, W. E. Hennink. *J. Contr. Release.* **2011**, 152, 168-176.
- [6] D. J. Cameron, M. P. Shaver. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 1761-1776.
- [7] C. Zhang. *In Biodegradable Polyesters, Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.* **2015**, pp. 1-24.
- [8] K. Hamad, M. Kaseem, H. W. Yang, F. Deri, Y. G. Ko. *Ex. Polym. Sci.* **2015**, 9, 435-455.
- [9] N. Belgacem, A. Gandini (eds) Monomers, oligomers, polymers and composites from renewable resources. Elsevier, Amsterdam, pp 433-450.
- [10] D. A. Garlotta. *J. Polym. Environ.* **2001**, 9, 63-84.
- [11] B. Linnemann, M. S. Harwoko, T. Gries. *C. Fib. Int.* **2003**, 53, 426-433.
- [12] A. Södergård, M. Stolt. *Prog Polym Sci.* **2002**, 27, 1123-1163.
- [13] A. Gupta, V. Kumar. *Eur. Polym. J.* **2007**, 43, 4053-4074.
- [14] Y. Hu, W. A. Daoud, K. K. L. Cheuk, C. S. K. Lin. *Materials.* **2016**, 9, 133.
- [15] K. Stridsberg, M. Ryner, A. C. Albertsson. *Adv. Polym. Sci.* **2002**, 157, 41-65.
- [16] D. Cheshmedzhieva, I. Angelova, S. Ilieva, G. S. Georgiev, B. Galabov. *Comput. Theor. Chem.* **2012**, 995, 8-16.
- [17] O. D. Cabaret, B. M. Vaca, D. Bourissou. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6147-6176.
- [18] E. E. Schmitt, R. A. Polistina. *U.S. Patent 3.297.033. Amercian Cyanamid.* **1967**.

- [19] A. M. Fischer, C. Schüll, H. Frey. *Polymer*. **2015**, 72, 436-446.
- [20] Y. Márqueza, L. Francoa, P. Turon, J. Puiggalí. *Thermochim. Acta*. **2014**, 585, 71-80.
- [21] S. Tang, R. Zhang, F. Liu, X. Liu. *Eur. Polym. J.* **2015**, 72, 83-88.
- [22] Y. You, B. M. Min, S. J. Lee, T. S. Lee, W. H. J. *Appl. Polym. Sci.* **2005**, 95, 193-200.
- [23] K. Takahashi, I. Taniguchi, M. Miyamoto, Y. Kimura. *Polymer*. **2000**, 41, 8725-8728.
- [24] V. Singh, M. Tiwari. *Int. J. Polym. Sci.* **2010**, 2010, 1-23.
- [25] S. Kaihara, S. Matsumura, A. G. Mikos, J. P. Fisher. *Nature Protocols*. **2007**, 2, 2767-2771.
- [26] T. Fuoco, D. Pappalardo. *Catalysts*. **2017**, 7, 64-81.
- [27] J. Dahlmann, G. Rafler. *Acta. Polym.* **1993**, 44, 103-107.
- [28] O. D. Cabaret, B. M. Vaca, D. Bourissou, *Handbook of Ring-Opening Polymerization - Polyesters from dilactones*. **2009**, 10.
- [29] C. Jérôme, P. Lecomte. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* **2008**, 60, 1056-1076.
- [30] J. W. Hill. *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, 52, 4110.
- [31] P. Gentile, V. Chiono, I. Carmagnola, P. V. Hatton. *Int. J. Mol. Sci.* **2014**, 15, 3640-3659.
- [32] R. N. Shirazi, Y. Rochev, P. McHugh. *Polymer Testing*. **2016**, 50, 111-118.
- [33] P. Saini, M. Arora, M. N. V. Ravi Kumar. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* **2016**, 107, 47-59.
- [34] A. Pandey, G. C. Pandey, P. B. Aswath. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* **2008**, 1, 227-233.
- [35] C. S. Nabzdyk, M. Chun, S. G. Pathan, D. W. Nelson, J. You, M. D. Phaneuf, F. W. LoGerfo, L. P. Nabzdyk. *J. Nanomat.* **2015**, 2015, 7.
- [36] C. Wu, H. Liao, J. Jhang, J. Yeh, C. Huang, S. Wang. *Polym. Bull.* **2013**, 70, 3221-3239.
- [37] H. Mitomo, A. Aneda, T. M. Quynh, N. Nagasawa, F. Yoshii. *Polymer*. **2006**, 46, 4695-4703.

- [38] X.J. Zhang, S. Malhotra, M. Molina, R. Haag. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 1948–1973.
- [39] T. M. Quynh, H. Mitomo, L. Zhao, S. Asai. *Carbohydr. Polym.* **2008**, 72, 673-681.
- [40] T. M. Quynh, H. Mitomo, N. Nagasawa, Y. Wada, F. Yoshii, M. Tamada. *Eur. Polym. J.* **2007**, 43, 1779-1785.
- [41] R. Malinowski. *Nucl. Instrum. Meth. B.* **2016**, 377, 59-66.
- [42] C. He, W. Feng, L. Cao, L. Fan. *J. Biomed. Mater. Res A.* **2011**, 99, 655-665.
- [43] J. Fengzhe, H. S. Hyu, I. Hiroo, T. Sadami. *Macromol. Rap. Comm.* **2002**, 23, 909-912.
- [44] N. Nagasawa, A. Kaneda, S. Kanazawa, T. Yagi, H. Mitomo, F. Yoshii, M. Tamada. *Nucl. Instrum. Meth. B.* **2005**, 236, 611-616.
- [45] H. Qian, A. R. Wohl, J. T. Crow, C. W. Macosko, T. R. Hoye. *Macromolecules.* **2011**, 44, 7132-7140.
- [46] H. K. Makadia, S. J. Siegel. *Polymers.* **2011**, 3, 1377-1397.
- [47] C. D. C. Erbetta, R. J. Alves, J. M. Resende, R. F. de Souza Freitas, R. G. de Sousa. *J. Biomater. Nanobiotech.* **2012**, 3, 208-225.
- [48] M. Jikei, T. Suga, Y. Yamadoi, K. Matsumoto. *Polym. J.* **2017**, 49, 369-375.
- [49] J. J. Park, E. J. Yu, W. K. Lee, C. S. Ha. *Polym. Adv. Technol.* **2014**, 25, 48-54.
- [50] G. John, M. Morita. *Macromolecules.* **1999**, 32, 1853.
- [51] Y. Chen, L. M. Geever, J. A. Killion, J. G. Lyons, C. L. Higginbotham. *Polym. Plas. Techn. Eng.* **2016**, 55, 1057-1075.
- [52] I. Manavitehrani, A. Fathi, H. Badr, S. Daly, A. N. Shirazi F. Dehghani. *Polymers.* **2016**, 8, 1-32.
- [53] B.D. Ulery, L. S. Nair, C. T. Laurencin. *J. Polym. Sci. B. Polym. Phys.* **2011**, 49, 832-864.
- [54] R. P. Brannigan, A. P. Dove. *Biomater. Sci.* **2017**, 5, 9-21.

- [55] F. Meyer, J. Wardale, S. Best, R. Cameron, N. Rushton, R. Brooks. *J. Orthop. Res.* **2012**, 30, 864-871.
- [56] D. F. Williams. *Biomaterials.* **2008**, 29, 2941-2953.
- [57] S. G. Kumbar, S. P. Nukavarpu, R. James, L. S. Nair, C. T. Laurencin. *Biomaterials.* **2008**, 29, 4100-4107.
- [58] L. Naves, C. Dhand, L. Almeida, L. Rajamani, S. Ramakrishna, G. Soares. *Prog. Biomater.*
- [59] K. S. Anderson, K. M. Schreck, M. A. Hillmyer. *Polym. Rev.* **2008**, 48, 85-108.
- [60] A. Bouzouita, D. N. Cuvier, J. M. Raquez, F. Lauro, P. Dubois. *Chap in Adv. Polym. Sci.* **2017**, 1-43.
- [61] K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, T. Montagnon, G. Vassilikogiannakis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1668-1698.
- [62] N. Zydziak, B. Yameen, C. B. Kowollik. *Polym. Chem.* **2013**, 4, 4072-4086.
- [63] M. M. Heravi, V. F. Vavsari. *RSC Adv.* **2015**, 5, 50890-50912.
- [64] T. Wang, R. R. Naredla, S. K. Thompson, T. R. Hoye. *Nature.* **2016**, 532, 484-488.
- [65] O. Diels, K. Alder. *Justus Liebigs Annalen der Chemie.* **1928**, 460, 98-122.
- [66] M. Gregoritz, F. P. Brandl. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2015**, 97, 438-453.
- [67] M. Gregoritz, V. Messmann, A. M. Goepferich, F. P. Brandl. *J. Mater. Chem. B.* **2016**, 4, 3398-3408.
- [68] G. Hizal, U. Tunca, A. Sanyal. *Polym. Chem.* **2011**, 49, 4103-4120.
- [69] S. D. Bergman, F. Wudl. *J. Mater. Chem.* **2008**, 18, 41-62.
- [70] Y. L. Liu, T. W. Chuo. *Polym. Chem.* **2013**, 4, 2194-2205.
- [71] A. S. Kozmin, V. H. Rawal. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5252-5253.
- [72] E. Arkoudis, I. N. Lykakis, C. Gryparis, M. Stratakis. *Org. Lett.* **2009**, 11, 2988-2991.
- [73] G. T. Grisp, M. G. Gebauer. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8425-8431.

- [74] A. Sanyal, J. K. Snyder. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2527-2530.
- [75] S. Seltzer. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 1534-1540.
- [76] R. B. Woodward, R. Hoffman. *Ang. Chem. Int. Ed in Eng.* **1969**, 8, 781-853.
- [77] V. Froidevaux, M. Borne, E. Laborbe, R. Auvergne, A. Gandini, B. Boutevin. *RSC. Adv.* **2015**, 5, 37742-37754.
- [78] C. O. Echaguen, R. M. Ortuno. *Tetrahedron. Lett.* **1995**, 36, 749-752.
- [79] M. Torrent, M. Duran, M. Soli. *Sci. Gerund.* **1996**, 22, 123-131.
- [80] M. A. Tasdelen. *Polym. Chem.* **2011**, 2, 2133.
- [81] X. Chen. *Science.* **2002**, 295, 1698-1702.
- [82] X. Chen, F. Wudl, A. K. Mal, H. Shen, S. R. Nutt. *Macromolecules.* **2003**, 36, 1802-1807.
- [83] V. Gaina, O. Ursache, C. Gaina, E. Buruiana, *Designed. Monomers. Polym.* **2012**, 15, 63-73.
- [84] O. Ursache, C. Gaina, V. Gaina, N. Tudorachi, A. Bargan, C. D. Varganici, D. Rosu, D. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2014**, 118, 1471-1481.
- [85] T. Defize, J. M. Thomassin, M. Alexandre, B. Gilbert, R. Riva, C. Jérôme. *Polymer.* **2016**, 84, 234-242.
- [86] C. Toncelli, D. C. De Reus, F. Picchioni, A. A. Broekhuis. *Macromol. Chem. Physic.* **2012**, 213, 157-165.
- [87] N. Okhay, C. Jegat, N. Mignard, M. Taha. *React. Funct. Polym.* **2013**, 73, 745-755.
- [88] H. Mallek, C. Jegat, N. Mignard, M. Abid, S. Abid, M. Taha. *J. Appl. Polym. Sci.* **2013**, 129, 954-964.
- [89] L. M. Polgar, M. van Duin, A. A. Broekhuis, F. Picchioni. *Macromolecules.* **2015**, 48, 7096-7105.
- [90] Z. Gou, Y. Zuo, S. Feng. *RSC Adv.* **2016**, 6, 73140-73147.

- [91] S. Magana, A. Zerroukhi, C. Jegat, N. Mignard. *React. Funct. Polym.* **2010**, 70, 442-448.
- [92] D. Djidi, N. Mignard, M. Taha. *Ind. Crop. Prod.* **2015**, 72, 220-230.
- [93] E. C. Vitaliy, V. Khutoryanskiy. *Eur. Polym. J.* **2015**, 65, 252-267.
- [94] A. S. Hoffman. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2002**, 54, 3-12.
- [95] J. Kopeček. *Biomaterials.* **2007**, 28, 5185-5192.
- [96] T. Garg, S. Singh, A. K. Goyal. *Crit. Rev. Ther. Drug. Carrier. Syst.* **2013**, 30, 369-409.
- [97] S. J. Jeon, A. W. Hauser, R. C. Hayward. *Acc. Chem. Res.* **2017**, 50, 161-169.
- [98] C. C. Lin. A. T. Metters. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* **2006**, 58, 1379-1408.
- [99] Y. Li, J. Rodrigues, H. Tomás. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 2193-2221.
- [100] D. Y. Ko, U. P. Shinde, B. Yeon, B. Jeong. *Prog. Polym. Sci.* **2013**, 38, 672-701.
- [101] C. T. Huynh, M. K. Nguyen, D. S. Lee. *Macromolecules.* **2011**, 44, 6629-6636.
- [102] D. A. Gyles, L. D. Castro, J. O. C. Silva Jr, R. M. R. Costa. *Eur. Polym. J.* **2017**, 88, 373-392.
- [103] O. Wichterle, D. Lim. *Nature.* **1960**, 185, 117-118.
- [104] E. M. Ahmed. *J. Adv. Research.* **2015**, 6, 105-121.
- [105] M. E. Parente, A. A. Ochoa, G. Ares, F. Russo, A. Jiménez-Kairuz. *Int. J. Cosmet. Sci.* **2015**, 37, 511-518
- [106] F. Zhao, D. Yao, R. Guo, L. Deng, A. Dong, J. Zhang. *Nanomaterials.* **2015**, 5, 2054-2130.
- [107] I. M. El-Sherbiny, M. H. Yacoub. *Glob. Cardiol. Sci. Pract.* **2013**, 3, 316-342.
- [108] A. Sivashanmugam, R. A. Kumar, M. V. Priva, R. Jayakumar. *Eur. Polym. J.* **2015**, 72, 543-565.

- [109] P. J. S. King, A. Saiani, E. V. Bichenkova, A. F. Miller. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 6697-6700.
- [110] N. A. Peppas, D. S. V. Blarcom. *J. Control. Release.* **2016**, 240, 142-150.
- [111] A. Mateescu, Y. Wang, J. Dostalek, U. Jonas. *Membranes.* **2012**, 2, 40-69.
- [112] J. Li, D. J. Mooney. *Nat. Rev. Mat.* **2016**, 1, 16071.
- [113] M. McKenzie, D. Betts, A. Suh, K. Bui, L. D. Kim, H. Cho. *Molecules.* **2015**, 20, 20397-20408.
- [114] D. Buenger, F. Topuz, J. Groll. *Polym. Sci.* **2012**, 37, 1678-1719.
- [115] S. J. Buwalda, K. W. M. Boere, P. J. Dijkstra, J. Feijen, T. Vermonden, W. E. Hennink. *J. Control. Release.* **2014**, 190, 254-273.
- [116] A. S. Hoffman. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* **2002**, 54, 3-12.
- [117] J. Xiang, J. Sun, J. Hong, W. Wang, A. Wei, Q. Le, J. Xu. *Mater. Sci. Eng. C.* **2015**, 50, 274-285.
- [118] Q. Chai, Y. Jiao, X. Yu. *Gels.* **2017**, 3, 6.
- [119] S. Strandman, X. X. Zhu. *Gels.* **2016**, 2, 1-31.
- [120] T. R. Hoare, D. S. Kohane. *Polymer.* **2008**, 49, 1993-2007.
- [121] A. Phadke, C. Zhang, B. Arman, C. C. Hsu, R. A. Mashelkar, A. K. Leled, M. J. Tauber, G. Aryab, S. Varghese. *PNAS.* **2012**, 109, 4383-4388.
- [122] B. K. Ahn, D. W. Lee, J. N. Israelachvili, J. H. Waite. *Nat. Mater.* **2014**, 13, 867-872.
- [123] D. Shi, R. Liu, W. Dong, X. Li, H. Zhang, M. Chen, M. Akashi. *Adv. Mater.* **2015**, 5, 82252-82258.
- [124] L. Li, B. Yan, J. Yang, L. Chen, H. Zeng. *Adv. Mater.* **2015**, 27, 1294-1299.

- [125] D. L. Taylor, M. In Het Panhuis. *Adv. Mater.* **2016**, 28, 9060-9093.
- [126] D. C. Tuncaboylu, M. Sarit, W. Oppermann, O. Okay. *Macromolecules.* **2011**, 44, 4997-5005.
- [127] B. Xing, C. W. Yu, K. H. Chow, P. L. Ho, D. Fu, B. Xu. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 18, 14846-14847.
- [128] F. Ganji, E. Vasheghani-Farahani. *Iran. Polym. J.* **2009**, 18, 63-88.
- [129] B. V. Slaughter, S. S. Khurshid, O. Z. Fisher, A. Khademhosseini, N. A. Peppas. *Adv. Mater.* **2009**, 21, 3307–3329.
- [130] S. Abdurrahmanoglu, M. Cilingir, O. Okay. *Polymer.* **2011**, 52, 694-699.
- [131] U. Gulyuz, O. Okay. *Macromolecules.* **2014**, 47, 6889–6899.
- [132] Q. Su, L. Duan, M. Zou, X. Chen, G. H. Gao. *Mater. Chem. phys.* **2017**, 193, 57-62.
- [133] Y. Y. Liu, W. Q. Liu, W. X. Chen, L. Sun, G. B. Zhang. *Polymer.* **2007**, 48, 2665-2671.
- [134] A. K. Anal, W. F. Stevens. *Int. J. Pharm.* **2005**, 290, 45-54.
- [135] P. Gacesa. *Carbohydr. Polym.* **1988**, 8, 161-182.
- [136] W. P. Voo, C. W. Ooi, A. Islam, B. T. Tey, E. S. Chan. *Eur. Polym. J.* **2016**, 75, 343-353.
- [137] N. C. Hunt, R. M. Shelton, D. J. Henderson, L. M. Grover. *Tissue. Eng. Part A.* **2013**, 19, 905-914.
- [138] K. Y. Lee, D. J. Mooney. *Prog. Polym. Sci.* **2012**, 37, 106-126.
- [139] S. Yan, T. Wang, X. Li, Y. Jian, K. Zhang, G. Li, J. Yin. *RSC Adv.* **2017**, 7, 17005-17019.
- [140] X. Ding, Y. Wang. *J. Mater. Chem. B.* **2017**, 5, 887-906.

- [141] M. Ebara, Y. Kotsuchibashi, K. Uto, T. Aoyagi, Y. J. Kim, R. Narain, N. Idota, J. M. Hoffman. *Smart. Biomaterials*. **2014**, pp 9-65.
- [142] Odian G. *4th ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc.* **2004**.
- [143] K. Saini. *PharmaTutor*. **2016**, 5, 27-36.
- [144] N. Milašinović, M. K. Krušić, Z. K. Jugović, J. Filipović. *Int. J. Pharm.* **2010**, 383, 53-61.
- [145] M. C. Hacker, H. A. Nawaz. *Int. J. Mol. Sci.* **2015**, 16, 27677-27706.
- [146] G. Giammona, G. Pitarresi, G. Cavallaro, G. Spadaro. *J. Biomed. Sci. Polym.* **1999**, 969-987.
- [147] A. Chapiro. *Radiat. Phys. Chem.* **1995**, 46, 159-171.
- [148] J. M. Rosiak, P. Ulanski, L. A. Pajewski, F. Yoshii, K. Makuuchi. *Radiat. Phys. Chem.* **1995**, 46, 161-170.
- [149] J. M. Rosiak, P. Ulanski. *Radiat. Phys. Chem.* **1999**, 55, 139-151.
- [150] E. Jabbari, S. Nozari. *Eur. Polym. J.* **2000**, 36, 2685-2692.
- [151] P. M. Kharkar, K. L. Kiick, A. P. Kloxin. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 7335-7372.
- [152] E. Lallana, F. F. Trillo, A. S. Herves, R. Riguera, E. F. Megia. *Pharm. Res.* **2012**, 29, 902-921.
- [153] S. Liu, K. T. Dicker, X. Jia. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 5218-5237.
- [154] A. Gandini. *Prog Polym Sci.* **2013**, 38, 1-29.
- [155] S. Kirchhof, A. Strasser, H. J. Wittmann, V. Messmann, N. Hammer, A. M. Goepferich, F. P. Brandl. *J. Mater. Chem. B.* 2015, 3, 449-457.
- [156] K. W. M. Boere, B. G. Soliman, D. T. S. Rijkers, W. E. Hennink, T. Vermonden. *Macromolecules.* **2014**, 47, 2430-2438.
- [157] A. Gandini, A. Silvestre, D. Coelho. *Polym. Chem.* **2011**, 2, 1713-1720.
- [158] X. L. Sun, L. C. Yang, E. L. Chaikof. *Tetrahedron. Lett.* **2008**, 49, 2510-2513.

- [159] E. B. Mubofu, J. B. F. N. Engberts. *J. Phys. Org. Chem.* **2004**, 17, 180-186.
- [160] S. Otto, J. B. F. N. Engberts. *Pure. Appl. Chem.* **2000**, 72, 1365-1372.
- [161] U. M. Lindström. *Chem. Rev.* 2002, 102, 2751-2722.
- [162] Y. Chujo, K. Sada, T. Saegusa. *Macromolecules*, **1990**, 23, 2636 – 264.
- [163] C. M. Nimmo, S. C. Owen, M. S. Shoichet. *Biomacromolecules*. **2011**, 12, 824-830.
- [164] H. Tan, J. P. Rubin, K. G. Marra. *Macromol. Rapid. Commun.* **2011**, 32, 905-911.
- [165] H. L. Wei, Z. Yang, L. M. Zheng, Y. M. Shen. *Polymer*. **2009**, 50, 2836–2840.
- [166] H. L. Wei, Z. Yang, H. J. Chu, J. Zhu, Z. C. Li, J. S. Cui. *Polymer*. **2010**, 51, 1694-16702.
- [167] H. L. Wei, Z. Yang, Y. Chen, H. J. Chu, J. Zhu, Z. C. Li. *Eur. Polym. J.* **2010**, 46, 1032-1039.
- [168] H. L. Wei, K. Yao, H. J. Chu, Z. C. Li, J. Zhu, Y. M. Shen. *J. Mater. Sci.* **2012**, 47, 332-340.
- [169] S. A. Stewart, M. Backholm, N. A. D. Burke, H. D. H. Stöver. *Langmuir*. **2016**, 32, 1863-1870.
- [170] P. M. Kharkar, M. S. Rehmman, K. M. Skeens, E. Maverakis, A. P. Kloxin. *ACS. Biomater Sci. Eng.* **2016**, 2, 165-179.
- [171] L. A. Sawicki, A. M. Kloxin. *Biomater. Sci.* **2014**, 2, 1612-1626.
- [172] H. Du, G. Zha, L. Gao, H. Wang, X. Li, Z. Shen, W. Zhu. *Polym. Chem.* **2014**, 5, 4002-4008.
- [173] T. O. Machado, C. Sayer, P. H. H. Araujo. *Eur. Polym. J.* **2017**, 86, 200-2015.
- [174] P. Espeel, F. E. Du Prez. *Eur. Polym. J.* **2015**, 62, 247-272.
- [175] D. P. Nair, M. Podgórski, S. Chatani, T. Gong, W. Xi, C. R. Fenoli, C. N. Bowman. *Chem. Mater.* 2014, 26, 724-744.
- [176] A. E. Rydholm, C. N. Bowman and K. S. Anseth. *Biomaterials*. **2005**, 26, 4495–4506.

- [177] C. E. Hoyle and C. N. Bowman. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 1540–1573.
- [178] L. Russo, A. Sgambato, R. Visone, P. Occhetta, M. Moretti, M. Rasponi, F. Nicorta, L. Cipolla. *Monatsh. Chem.* **2016**, 147, 587-592.
- [179] K. J. De France, T. Hoare, E. D. Cranston. *Chem. Mater.* **2017**, 29, 4609-4631.
- [180] K. Pal, A.K. Banthia, D.K. Majumdar. *Designed monomers and polymers.* **2009**, 12, 197-220.
- [181] M.E. Byrne, K. Park, N.A. Peppas. *Advanced Drug Delivery Reviews.* **2002**, 54, 149–16.
- [182] N.A. Peppas, P. Bures, W. Leobandung, H. Ichikawa. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **2000**, 50, 27–46.
- [183] H. Omidian, K. Park, Introduction to hydrogels, in R.M. Ottenbrite, K. Park, T. Okano. *Biomedical applications of hydrogels Handbook*, Springer Science+Business Media, New York, USA, 2010, ISBN 978-1-4419-5918-8, 1–15.
- [184] S. A. Chvatal, Y. T. Kim, A. M. Bratt-Leal, H. Lee, R. V. Bellamkonda. *Biomaterials.* **2008**, 29, 1967-1975.
- [185] Y. C. Chiu, S. Kocagöz, J. C. Larson, E. M. Brey. *PLoS One.* **2013**, 8, e60728.
- [186] E. Jain, L. Hill, E. Canning, S. A. Sell, S. P. Zustiak. *J. Mater. Chem. B.* **2017**, 5, 2679-2691.
- [187] F. Redaelli, M. Sorbona, F. Rossi. *Bioresorbable Polymers for Biomedical Applications.* **2017**, 205-228.
- [188] L. Michlovská, L. Vojtová, O. Humpa, J. Kučerik, J. Židek, J. Jančar. *RSC Adv.* 2016, 6, 16808-16816.
- [189] Y. Li, J. Rodrigues, H. Thomás. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 2193-2221.
- [190] E. A. Silna, K. Krishnakumar, S. K. Nair, A. Narayanan,
- [191] Y. Zhang, F. Rossi, S. Papa, M. B. Violatto, P. Bigini, M. Sorbona, F. Redaelli, P. Veglianese, J. Hilborn, D. A. Ossipov. *Acta Biomater.* **2016**, 30, 188-198.

- [192] J. M. Anderson, J. J. Langone. *J. Control. Release.* **1999**, 57, 107-113.
- [193] K. Smetana. *Biomaterials.* **1993**, 14, 1046-1050.
- [194] A. M. Lowman, N. A. Peppas. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* **1999**, 10, 999-1009.
- [195] N. Annabi, J. W. Nichol, X. Zhong, C. Ji, S. Koshy, A. Khademhosseini, F. Dehghani. *Tissue. Eng. Part B. Rev.* **2010**, 16, 371-383.
- [196] M. Phull, T. Eydmann, J. Roxburgh, J. Sharpe, W. D. Lawrence, G. Phillips, Y. Martin. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* **2013**, 24, 461-467.
- [197] A. Barbetta, G. Rizzitelli, R. Bedini, R. Pecci, M. Dentini. *Soft. Matter.* **2010**, 6, 1785-1792.
- [198] M. R. De Moura, M. R. Guilherme, G. M. Campese, E. Radovanovic, A. F. Rubira, E. C. Muniz. *Eur. Polym. J.* **2005**, 41, 2845-2852.
- [199] T. G. Kim. H. J. Chung, T. G. Park. *Acta Biomater.* **2008**, 4, 1611-1619.

CHAPITRE II

RESEAUX THERMOREVERSIBLES ET BIODEGRADABLES A BASE DE PGA

La biomasse végétale constitue actuellement une source de matière première particulièrement attrayante pour l'élaboration de nouveaux matériaux polymères dès l'instant où (i) elle est considérée comme étant une source renouvelable à court terme, (ii) chaque pays possède ses propres déchets végétaux, (iii) les matériaux d'origine biosourcés ont plus de chance d'être biodégradables. C'est dans ce vaste contexte général que s'inscrivent les travaux de recherches que nous nous proposons de détailler dans ce chapitre.

L'acide glycolique (AG), monomère obtenu à partir de féculles de maïs, peut être facilement transformé en acide polyglycolique (PGA). En effet, ce polymère peut être préparé soit par la polymérisation par ouverture du cycle (ROP) du glycolide, soit par la polycondensation de l'acide glycolique. Le PGA est un polymère synthétique très attrayant en raison de ses propriétés biologiques fascinantes telles que la biocompatibilité et la biodégradabilité [1,2]. C'est ainsi que ce polymère est utilisé principalement dans le domaine biomédical avec, par exemple, les sutures absorbables, les scaffolds et les systèmes de libération de médicaments [3-5]. Malgré ces avantages, ce polymère possède un haut degré de cristallinité, un haut point de fusion, ce qui le rend insoluble dans la plupart des solvants organiques communs [6]. Par conséquent, l'amélioration des propriétés physico-chimiques du PGA est devenue un défi primordial et c'est ainsi que plusieurs stratégies ont été développées [7-14].

Dans ce cadre nous nous intéressons, dans ce chapitre, à la valorisation du PGA à travers la préparation de nouveaux réseaux selon deux méthodes A et B. Pour la méthode A, nous nous

proposons de réaliser dans un premier temps la synthèse d'un PGA fonctionnalisé furane suivie d'une réticulation de type Diels-Alder, pour aboutir aux réseaux désirés, par un agent de couplage bis-maléimide. La méthode B, est une méthode directe de préparation de réseaux de PGA à travers la condensation en une seule étape du PGA-diol avec une diisocyanate, un alcool multifonctionnel et un adduit-diol dont nous préciserons la structure et le protocole de synthèse ultérieurement.

La dernière partie de ce chapitre sera consacrée à l'étude des propriétés mécaniques des différents réseaux ainsi que leurs stabilités dimensionnelles et leur biodégradabilité.

I-METHODE A

I-1-SYNTHESE ET CARACTERISATION DES PREPOLYMERES

I-1-1-SYNTHESE ET CARACTERISATION DU PGA-DIOL

Dans le but d'obtenir des réseaux réversibles à base de PGA, avec différentes structures, un oligomère de PGA-diol a été tout d'abord synthétisé. Ce polymère constitue une sorte de « brique » de base pour la construction de plusieurs réseaux.

Nous avons sélectionné la ROP comme technique de polymérisation pour synthétiser le PGA-diol. La réaction est réalisée en présence d'octanoate d'étain ($\text{Sn}(\text{Oct})_2$) comme catalyseur et du 1,4-butanediol (BD) en tant que co-initiateur. Il a été mentionné dans la littérature que l'architecture moléculaire et la masse molaire de l'oligomère pouvaient être déterminées par le type et la quantité du co-initiateur [15]. Dans notre cas, l'utilisation de BD comme amorceur a permis d'élaborer deux structures différentes a et b (confirmées par RMN ^1H), toutes les deux étant avec des terminaisons hydroxy (**Schéma II.1**).

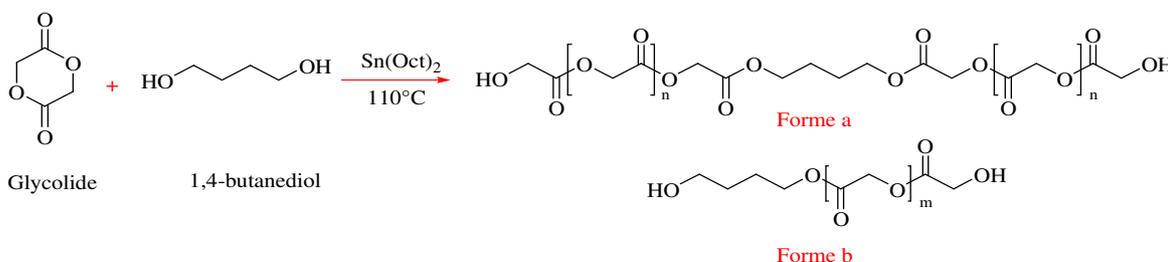


Schéma II.1 : Synthèse du PGA-diol par ROP.

L'analyse structurale du PGA-diol a été réalisée au moyen de la RMN ^1H sans subir d'opération de purification. Un spectre typique est présenté dans la **Figure II.1**.

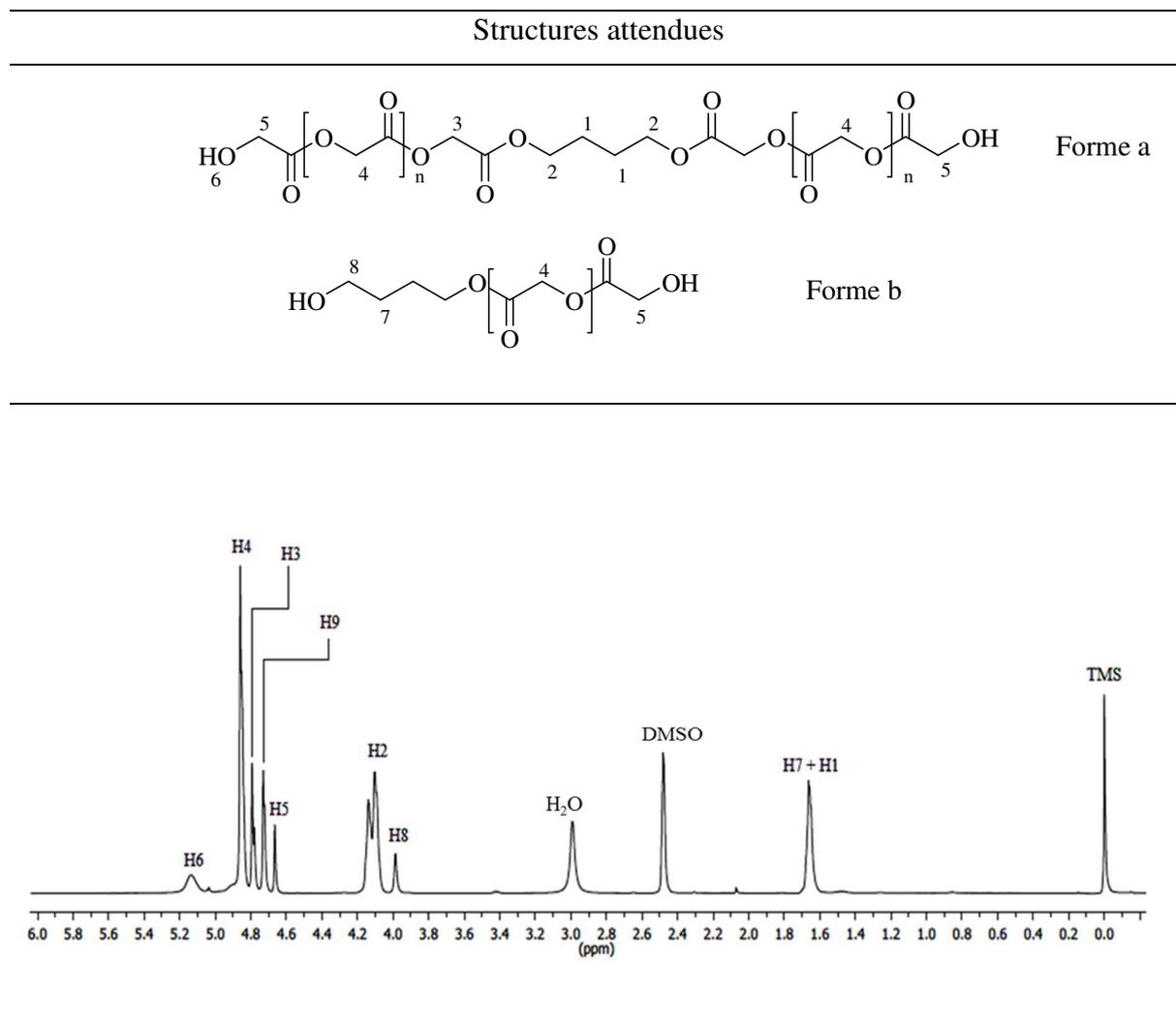


Figure II.1 : Spectre RMN- ^1H du PGA-diol (400MHz, DMSO- d_6 , réf (TMS) = 0 ppm).

Le spectre RMN ^1H , enregistré dans le DMSO à 400 MHz, montre 4 signaux dans la région de 4,68 ppm à 4,9 ppm relatifs aux protons méthyléniques du PGA. La présence d'un pic à $\delta=4$ ppm et $\delta=1,63$ ppm confirme l'existence d'une deuxième structure de PGA-diol. En se basant sur l'intégration de chaque pic nous avons pu déterminer les proportions des deux structures : 94% de forme « a » et 6% de forme « b ».

Le degré de polymérisation \bar{X}_n et la masse molaire moyenne en nombre (\bar{M}_n) du PGA-diol ont été calculés en comparant l'intensité $I_{3,4,5,9}$ des pics de protons H₃, H₄, H₅ et H₉ (correspondant aux signaux des unités de glycolide I_{PGA}) et l'intensité I_8 de H₈ (correspondant au signal du proton méthylénique de fin de chaînes).

$$\bar{X}_n = \frac{I_{PGA}}{I_8} \quad \text{éq.1}$$

$$\bar{M}_n = [(\bar{X}_n \times M_{acide\ glycolique}) + MM_{butane\ diol}] \quad \text{éq.2}$$

Le PGA-diol obtenu a une masse molaire moyenne de (\bar{M}_n) = 830 g.mol⁻¹ et un \bar{X}_n de 10. La présence de deux structures différentes a été confirmée également à l'aide de la RMN 2D (**Figure II.2**). Le spectre montre une corrélation entre les signaux de protons à 1,65 ppm et ceux de 4 à 4,16 ppm, c'est sur cette base que nous avons confirmé la présence des protons des structures attendues.

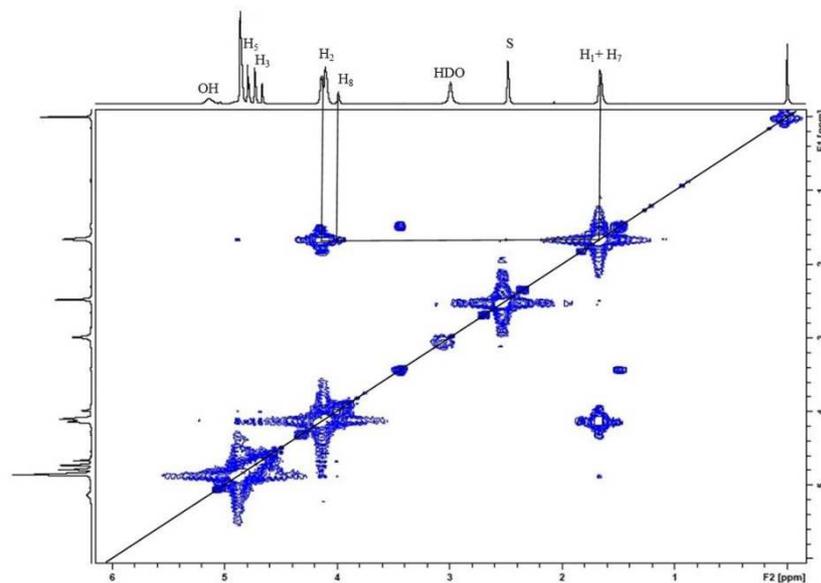


Figure II.2 : Spectre RMN 2D H-H COSY du PGA-diol
(400MHz, DMSO, réf (TMS) =0 ppm).

Bien que la formation de l'oligomère « b » soit inévitable dans ces conditions d'expérimentations, le pourcentage de l'oligomère « a » (94%) montre qu'on peut sélectionner cette technique pour la préparation des PGA-diols. Cette constatation est en effet cohérente avec une étude précédente concernant la synthèse du PLA hydroxyl-téléchélique obtenu par la même technique (ROP) en utilisant le même co-initiateur [16].

L'analyse thermique de l'oligomère a été réalisée par DSC et ATG. Il apparaît ainsi que le PGA-diol est totalement amorphe avec une Tg de -44°C et qu'il est stable jusqu'à 220°C.

I-1-2-SYNTHESE ET CARACTERISATION DU PGA FONCTIONNALISE FURANE

De nouveaux précurseurs de PGA avec des groupes furaniques ont été synthétisés par la réaction alcool-isocyanate. Des polymères de différentes fonctionnalités en furane ont été préparés à partir du PGA-diol, 4,4'-méthylène bis (isocyanate de cyclohexyle) (H₁₂MDI), de l'alcool furfurylique (FAL) et d'un multialcool (**Schéma II.2**).

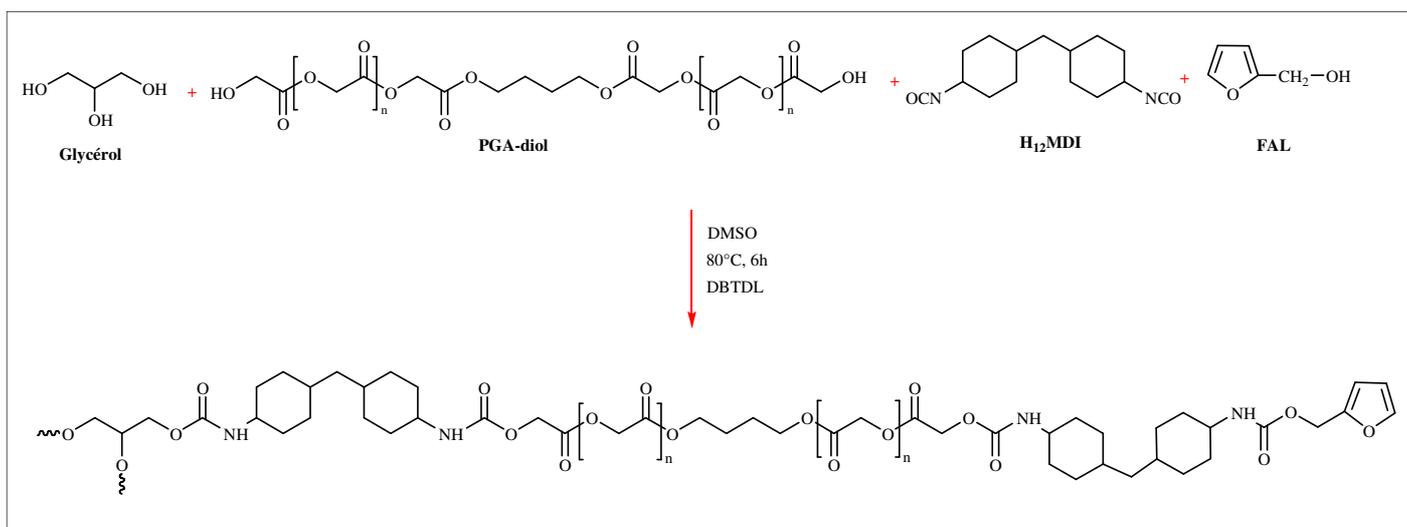


Schéma II.2 : Synthèse en une seule étape du PG-F_i.

Ce procédé en une seule étape présente l'avantage de réaliser une préparation facile et rapide d'une série de prépolymère par lequel il est possible de moduler la fonctionnalité en furane.

L'élaboration de ce précurseur peut aboutir inévitablement à la formation d'un gel ; c'est pour cela qu'avant d'aborder la synthèse du PG-F_i, il a été impératif de calculer le point de gel. Cette possibilité est liée à la fonctionnalité, supérieure à 2, du polyol qui dans certaines conditions stœchiométriques et de conversion, conduit à la gélification du système. Donc la détermination préalable des conditions de non gélification du système est indispensable afin de pouvoir synthétiser le prépolymère sans gélifier.

Le point de gel peut être donc calculé par l'équation de Macosko-Miller [17] :

$$P_{gel} = (r * (1 - f(\text{alcool})) (1 - f(\text{isocyanate})))^{-1/2} \quad \text{éq.3}$$

Où P_{gel} est le taux de conversion au point de gel par réaction de DA, r est le rapport stœchiométrique, $f(\text{alcool})$ et $f(\text{isocyanate})$ sont les fonctionnalités moyennes des fonctions alcool et isocyanate, respectivement. Le tableau II.1 comprend les stœchiométries utilisées pour les différentes synthèses.

Tableau II.1 : Composition molaire des PG-F_i.

PG-F _i	Glycérol (mol)	H ₁₂ MDI (mol)	PGA diol (mol)	FAL (mol)
PG-F ₃	1	6	3	3
PG-F ₅	3	14	7	5
	Pentaerythritol (mol)	H ₁₂ MDI (mol)	PGA diol (mol)	FAL (mol)
PG-F ₄	1	8	4	4
PG-F ₆	2	14	6	6

L'avancement de la réaction de condensation a été suivi par IR-TF. La présence du pic typique du groupement uréthane (NH, 3310 cm⁻¹) a été clairement observée sur le spectre du prépolymère PG-F_i (**Figure II.3**). L'absence de pics provenant des groupes OH et des groupes NCO à 3450 et 2263 cm⁻¹, respectivement, prouve que la réaction est totale après une durée de 6 heures.

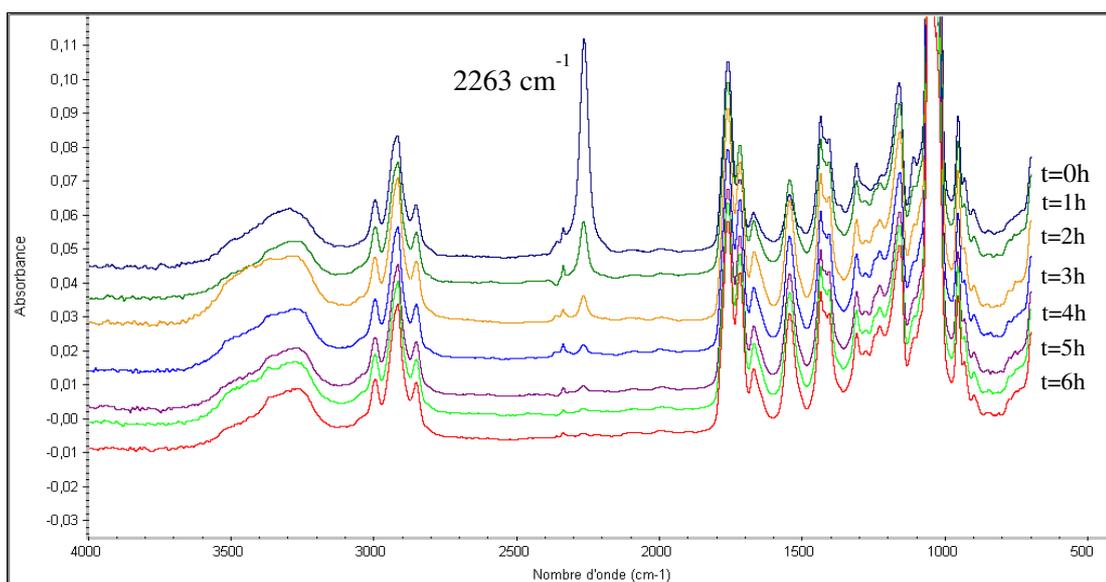


Figure II.3 : Etude de l'évolution de la réaction, par IR-TF, en fonction du temps.

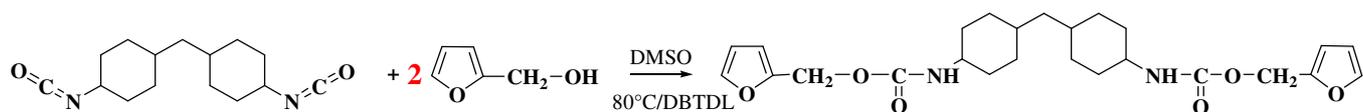
Compte tenu de la complexité de la structure attendue du PG-F_i, nous avons eu recours à la synthèse de deux composés modèles (**Schéma II.3**) afin de simplifier l'attribution du spectre de RMN ¹H et parvenir à attribuer les différents signaux.

Le premier système modèle est obtenu à partir du mélange constitué de FAL/H₁₂MDI (rapport molaire : 2/1 : mol/mol) alors que le deuxième est préparé suite à une condensation du Gly/H₁₂MDI/FAL (rapport molaire : 1/3/3.2 : mol/mol/mol) (**Tableau II.2**). La synthèse de ces deux composés modèles a été réalisée dans les mêmes conditions, à savoir une température du mélange réactionnel de 80°C, sous atmosphère d'azote dans le DMSO anhydre et en présence de 1% en masse de dilaurate de dibutylétain (DBTDL). Le suivi de l'évolution de la réaction est réalisé, comme précédemment, au moyen de la IR-TF. La fin de la condensation (trois heures) est caractérisée par la disparition de la bande à 2263 cm⁻¹.

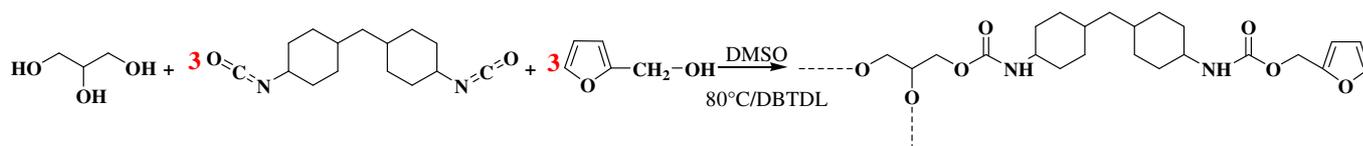
Une fois préparés, ces composés modèles ont été précipités trois fois dans l'éther éthylique et séchés à 50 °C sous vide pendant 8 h, avant d'être analysés par RMN ¹H.

Tableau II.2 : Composition molaire des réactions modèles.

	Glycérol	H ₁₂ MDI	FAL
Modèle 1	/	2g (0,0076 mol)	1.6 g (0,016 mol)
Modèle 2	0.24 g (0,0024 mol)	2g (0,0076 mol)	0.72 g (0,0073 mol)



Modèle 1



Modèle 2

Schéma II.3 : Schémas de synthèse des composés modèles à partir de $H_{12}MDI$, FAL

(Modèle 1) et de $H_{12}MDI$, FAL et glycérol (Modèle 2).

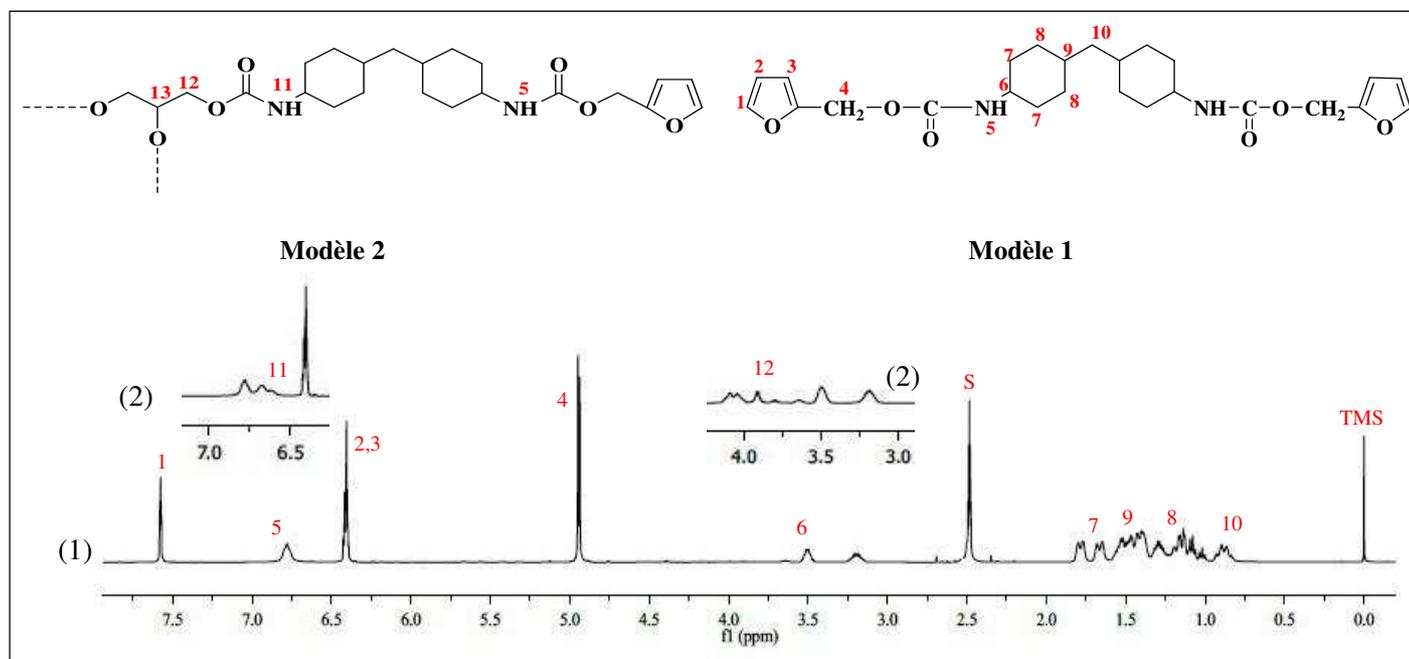


Figure II.4 : Spectre RMN- 1H des modèles 1 et 2 (400MHz, $DMSO-d_6$, réf (TMS)= 0 ppm).

Les analyses RMN ^1H , des deux modèles 1 et 2, ont permis d'une part d'identifier les pics spécifiques à 6,53 ppm attribués au proton H_{11} et d'autre part la confirmation du greffage de H_{12}MDI sur le glycérol. Le pic à 6,8 ppm correspondant au proton H_5 provenant de la réaction entre H_{12}MDI et FAL.

En se basant sur les données spectrales des deux composés modèles, nous avons pu interpréter le spectre de RMN ^1H du PG-F₃ (**Figure II.5**). C'est ainsi que les pics à $\delta = 7,58$ ppm (-OCH =, 1), 6,42 ppm (-CH =, 2) et 6,40 ppm (-CH =, 3) sont attribués au cycle des protons furaniques. Les groupes CH_2 de l'alcool furfurylique et du glycérol étaient respectivement à 4,86 ppm et 4,73 ppm. Il apparaît à travers ces attributions que l'objectif du greffage du furane sur le PGA-diol est atteint.

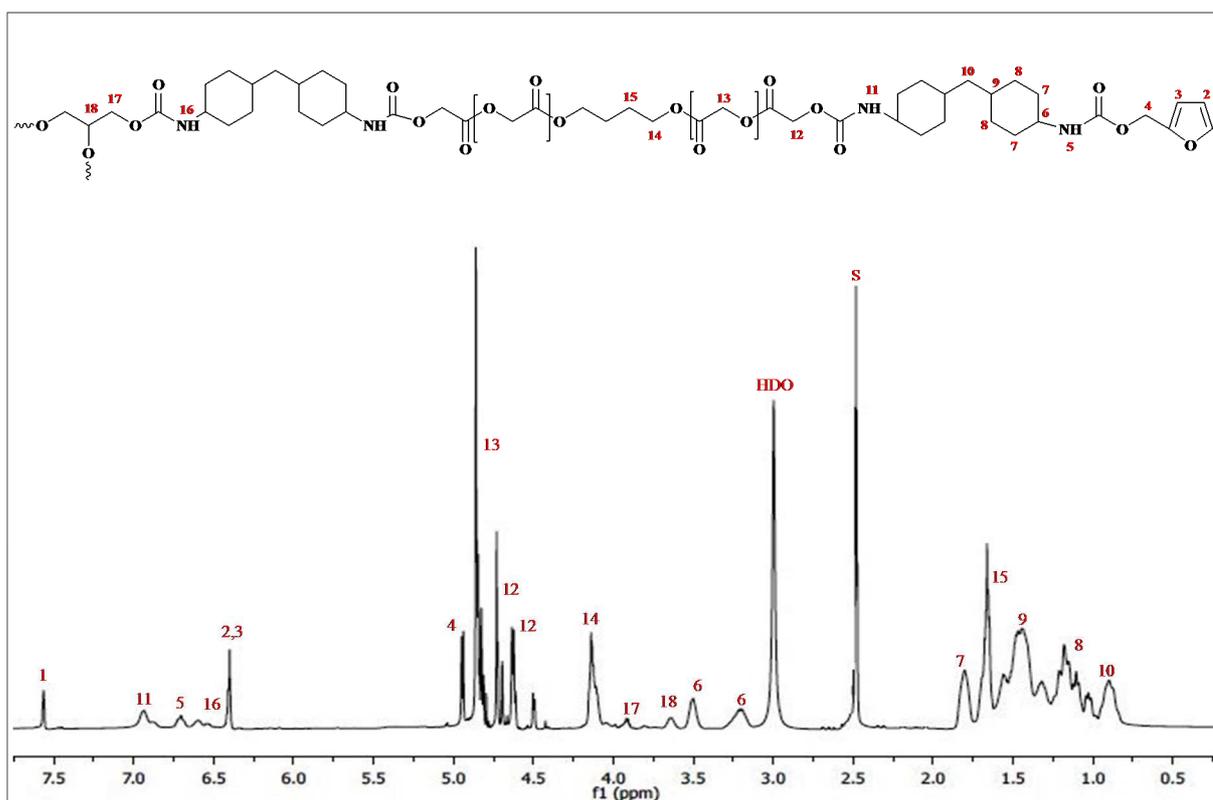


Figure II.5 : Spectre RMN- ^1H du PG-F₃ (400MHz, DMSO- d_6 , réf (TMS) = 0 ppm).

Tableau II.3 : Propriétés des PG-F_i.

PG-F _i	Mn* (g.mol ⁻¹)	Mw* (g.mol ⁻¹)	T _g ** (°C)	F _{furan} ***
PG-F ₃	1642	2945	12	2,7
PG-F ₄	1861	3062	22	3,5
PG-F ₅	1937	3016	27	4,6
PG-F ₆	2147	3862	52	5,5

* Déterminé par CES

** Déterminé par DSC

***Déterminé par RMN ¹H

Une fois la synthèse et la caractérisation du PG-F₃ maîtrisées, nous avons procédé à une généralisation de ce procédé (**Tableau II.3**). A travers les résultats mentionnés dans ce tableau, on constate que les fonctionnalités moyennes en furane (déterminés par RMN ¹H) varient entre 2,7 et 5,5 sont proches des valeurs théoriques.

I-1-3-SYNTHESE ET CARACTERISATION DU 1,6-BIS(MALEIMIDE)HEXANE

Le 1,6-bis(maléimide)hexane (agent de couplage) est synthétisé en deux étapes. Tout d'abord on réalise la condensation de la 1,6-diamine hexane et l'anhydride maléique en solution dans le DMF et à une température de 90°C, ensuite on procède à une déshydratation en présence d'anhydride acétique, d'acétate de nickel et de triéthylamine (**Schéma II.4**).

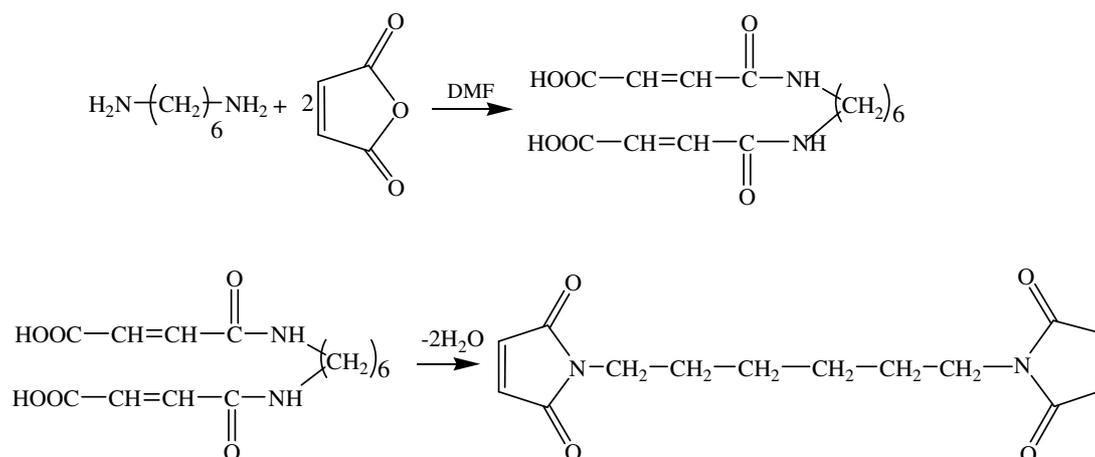


Schéma II.4 : Synthèse de 1,6-bis(maléimide)hexane (Bis-M).

Sur le spectre de RMN ^1H du Bis-M (**Figure II.6**), nous constatons une disparition du signal des protons de l'anhydride maléique à 7,1 ppm et l'apparition de deux signaux relatifs aux protons des cycles maléimide ($=\text{C-H}$) et aux protons méthyléniques liés aux cycles maléimides ($\text{CH}_2\text{-N}$) à 6,9 et 3,38 ppm respectivement.

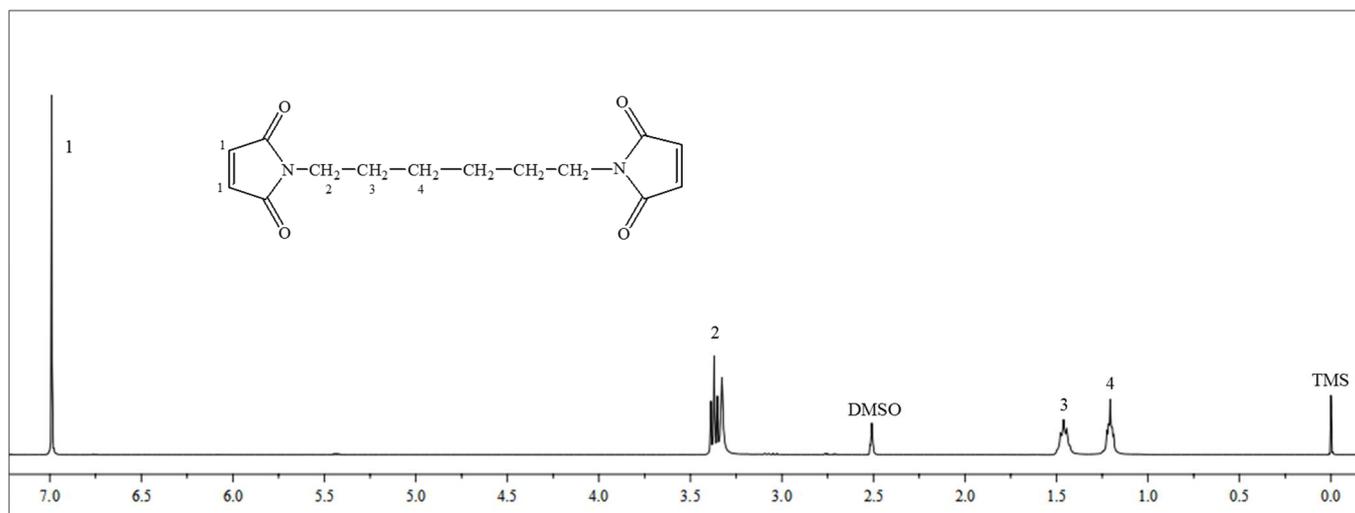


Figure II.6 : Spectre RMN- ^1H de Bis-M (400MHz, DMSO- d_6 , réf (TMS) = 0 ppm).

I-2-SYNTHESES DE RESEAUX PAR LA REACTION DE DIELS-ALDER (PG-B₃₋₆)

Après avoir synthétisé et caractérisé les PG-F_i, en tant que multi-diène, et le Bis-M, en tant que diénophile, nous avons procédé à la préparation de réseaux réversibles au moyen de la réaction de Diels-Alder (**Schéma II.5**).

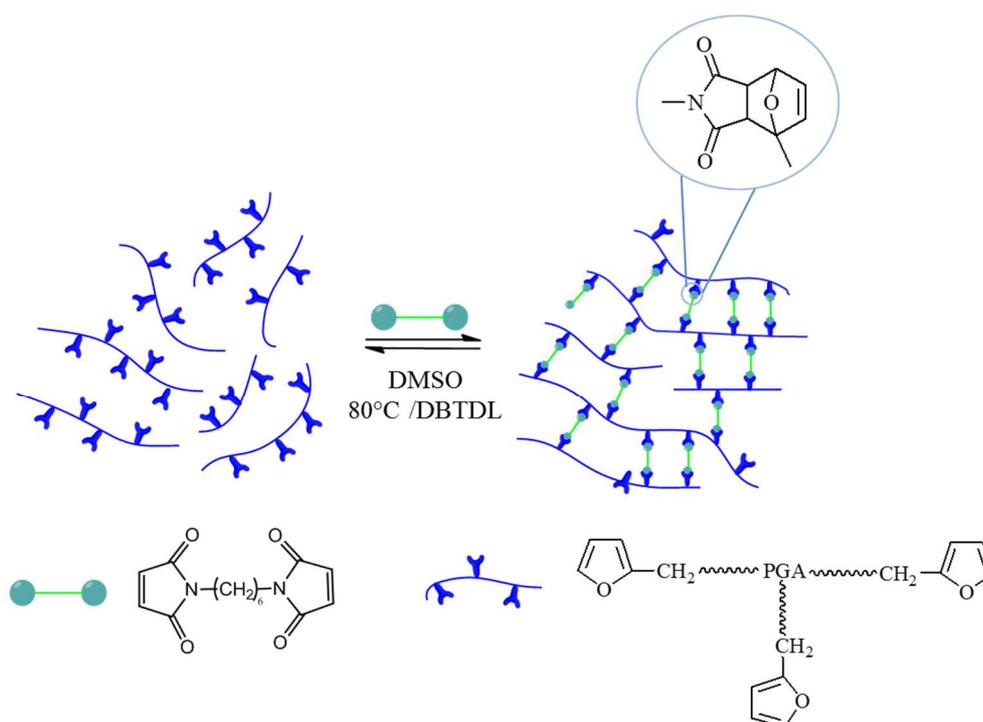


Schéma II.5 : Représentation schématique de la procédure de préparation de PG-B_i.

Les synthèses ont été réalisées en respectant la stœchiométrie en fonctions diènes (furane) et diénophiles (maléimide). Ainsi, nous avons préparé une série de réseaux dans laquelle on a modifié la fonctionnalité des PG-F_i (**Tableau II.4**). Il est à noter que la réaction a été réalisée à 80°C pendant 24h dans le DMSO. Quatre séries de synthèses ont été effectuées avec un rapport molaire [HMDI]/[OH] constant et égal à la stœchiométrie de la réaction de condensation (**Tableau II.4**).

Tableau II.4 : Composition molaire du PG-F_i et Bis-M pour la synthèse des réseaux PG-B_i.

PG-F _i	Fonctionnalités	Rapport PG-F _i /Bis-M mol/mol	Réseaux PG-B _i
PG-F ₃	3	5,53	PG-B ₃
PG-F ₄	4	6,94	PG-B ₄
PG-F ₅	5	5,16	PG-B ₅
PG-F ₆	6	4,95	PG-B ₆

Après avoir préparé les divers PG-B_i, nous avons étudié leurs propriétés rhéologiques (paragraphe III-3) ainsi que leurs biodégradabilités (paragraphe III-5).

II-METHODE B

Comme nous l'avons signalé au début de ce chapitre, la méthode B est une synthèse en une seule étape de réseaux de PGA, dans laquelle nous avons condensé un diisocyanate H₁₂MDI avec un adduit-diol (préalablement préparé), un multi-alcool (glycérol ou pentaérythritol) et le PGA-diols.

II-1-SYNTHESE ET CARACTERISATION DE L'ADDUIT-DIOL

L'adduit-diols est obtenu suite à une réaction, dans un rapport équimolaire, entre la N-hydroxyméthylmaleimide (HMM) et l'alcool furfurylique (FAL). En effet, ce diols est obtenu par la réaction de Diels-Alder avec un rendement de 80% comme décrit dans la partie expérimentale (**Schéma II.6**). Il est à noter également que nous avons synthétisé la N-hydroxyméthylmaleimide selon la méthode adoptée par Tawney et coll. [18].

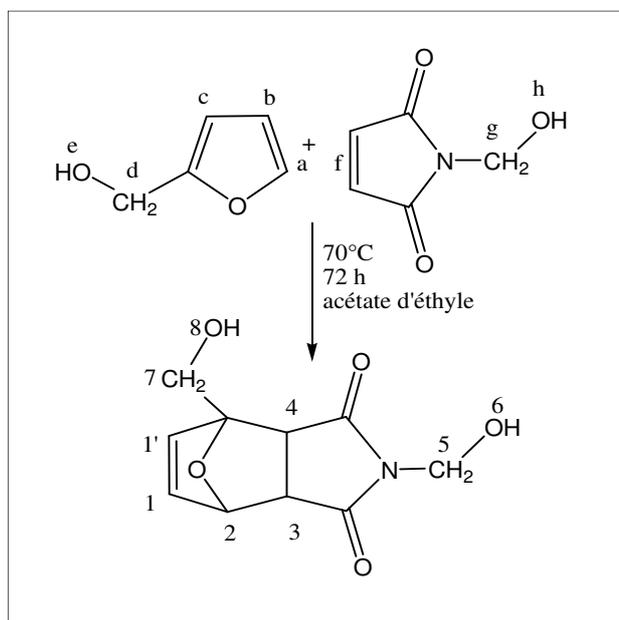


Schéma II.6 : Synthèse de l'adduit-diols.

La caractérisation de ce composé a été réalisée au moyen de l'IR-TF et la RMN ¹H. (**Figures II.7 et II.8**).

- **Analyse par IR-TF**

La caractérisation IR-TF des réactifs de départ (FAL et HMM) ainsi que de l'adduit-diol (**Figure II.7**) montrent l'existence de deux bandes d'absorption situées vers 1603 et 1503 cm^{-1} caractéristiques des doubles liaisons du furane et deux autres vers 3093 et 1620 cm^{-1} relatives aux doubles liaisons du maléimide. On assiste à une disparition progressive de ces bandes, au fur et à mesure de l'avancement de la réaction,

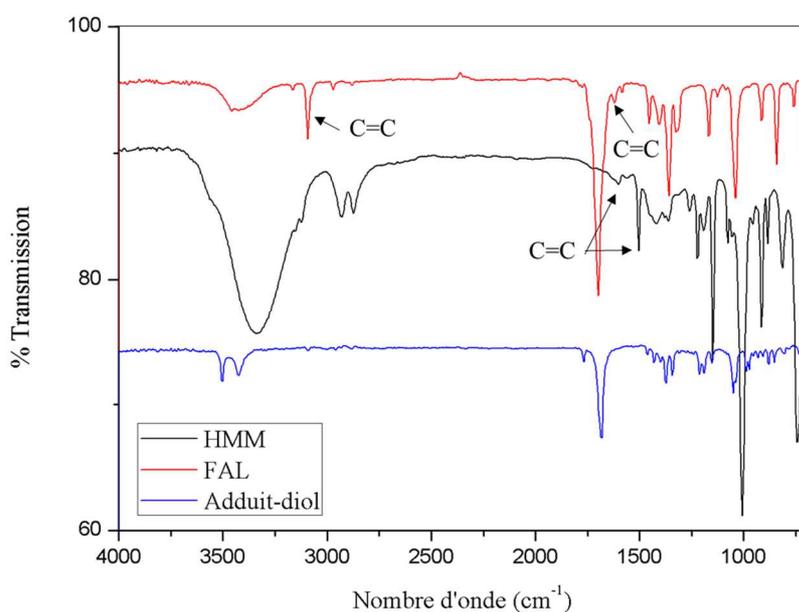


Figure II.7 : Spectres IR-TF de HMM, FAL et l'adduit-diol.

- **Analyse par RMN ^1H**

Il apparaît à la lumière de l'analyse des spectres de RMN ^1H de FAL, HMM et de l'adduit-diol, qu'il y a une disparition de toute résonance vers 7 et 7,4 ppm relatives aux protons de la double liaison des groupes maléimide et furane, respectivement. Parallèlement, on observe l'apparition de cinq signaux vers 2,9 ; 3,05 ; 5,1 et 6,5 ppm relatifs aux protons H_3 , H_4 , H_2 et $\text{H}_{1,1'}$, respectivement.

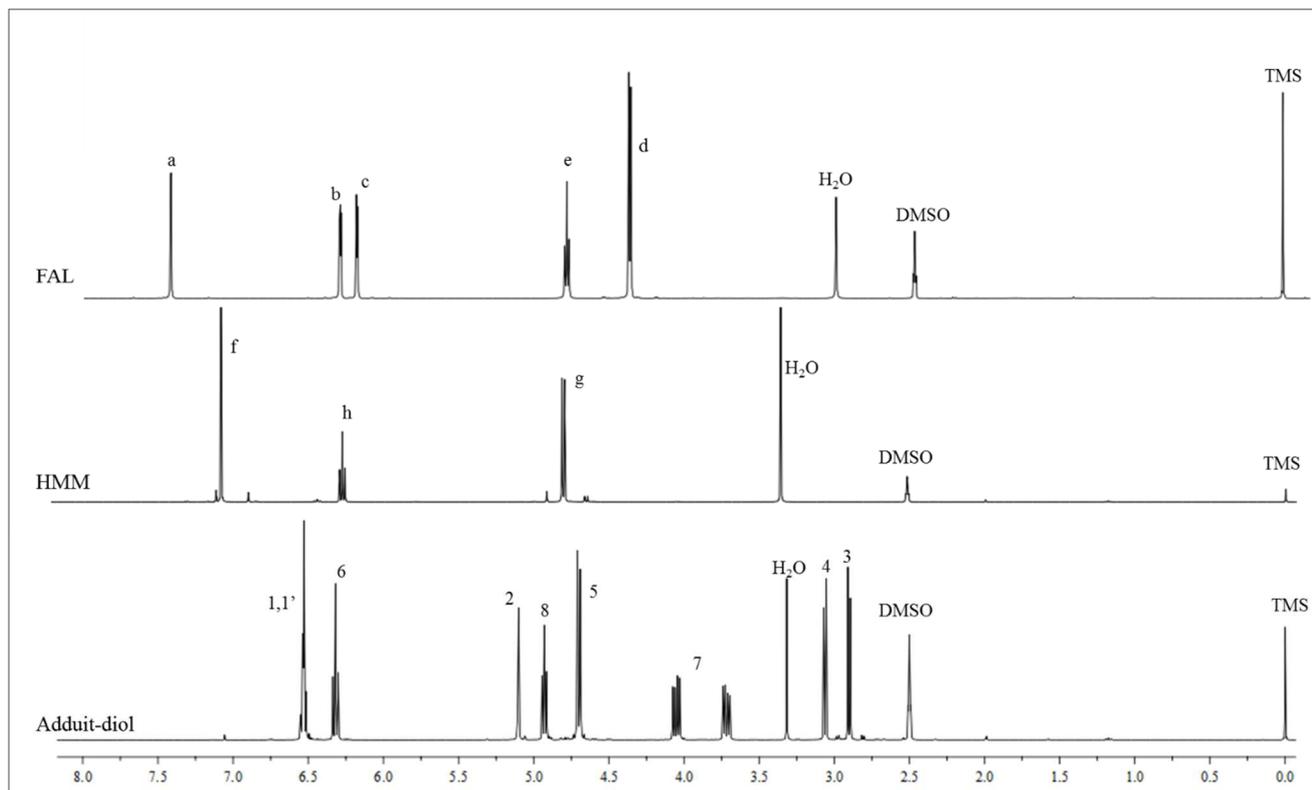


Figure II.8 : Spectres RMN-¹H de HMM, FAL et l'adduit-diol à 25°C.

II-2-SYNTHESES DE RESEAUX PAR ALCOOLYSE DE L'ISOCYANATE (PG-A₃₋₆)

Nous décrivons, dans cette partie, la synthèse des réseaux de PGA en une seule étape en présence d'un mono-adduit diol. Le mono-adduit bi-fonctionnel préalablement synthétisé à partir d'un mélange d'alcool furfurylique et de N-hydroxylméthylmaléimide (FAL/HMM) a été ajouté au mélange initial de réactifs. Cet adduit a été utilisé pour deux raisons : d'une part, on réduit de façon originale le nombre d'étapes de synthèse en incorporant en même temps les fonctions diène et diénophile dans la structure, et d'autre part, on protège la fonction maléimide qui peut se polymériser sous l'effet de la température. La réticulation du mélange a été réalisée par réaction de condensation (alcoololyse de l'isocyanate) entre les groupes hydroxyles du glycérol, de la PGA et de l'adduit-diol avec un di-isocyanate (**Schéma II.7**).

Le rapport des réactifs a été fixé en tenant compte non seulement de la structure souhaitée, mais également pour empêcher la réticulation en utilisant l'équation de Macosko-Miller, qui dérive de la théorie de Flory-Stockmayer :

$$P_{gel}^2 = \frac{1}{r(f_{OH}-1)(f_{NCO}-1)} \quad \text{éq.4}$$

Où f_{OH} and f_{NCO} sont les fonctionnalités des alcools et des isocyanates, respectivement.

$$f_i = \frac{\sum n_i f_i^2}{\sum n_i f_i} \quad \text{éq.5}$$

Tableau II.5 : Composition molaire des différents constituants pour la synthèse des réseaux PG-A_i.

PG-A _i	Glycérol	H ₁₂ MDI	PGA diol	Adduit-diol
PG-A ₃	1	6	3	3
PG-A ₅	3	14	7	5
	Pentaerythritol	H ₁₂ MDI	PGA diol	Adduit Diels-Alder
PG-A ₄	1	8	4	4
PG-A ₆	2	14	6	6

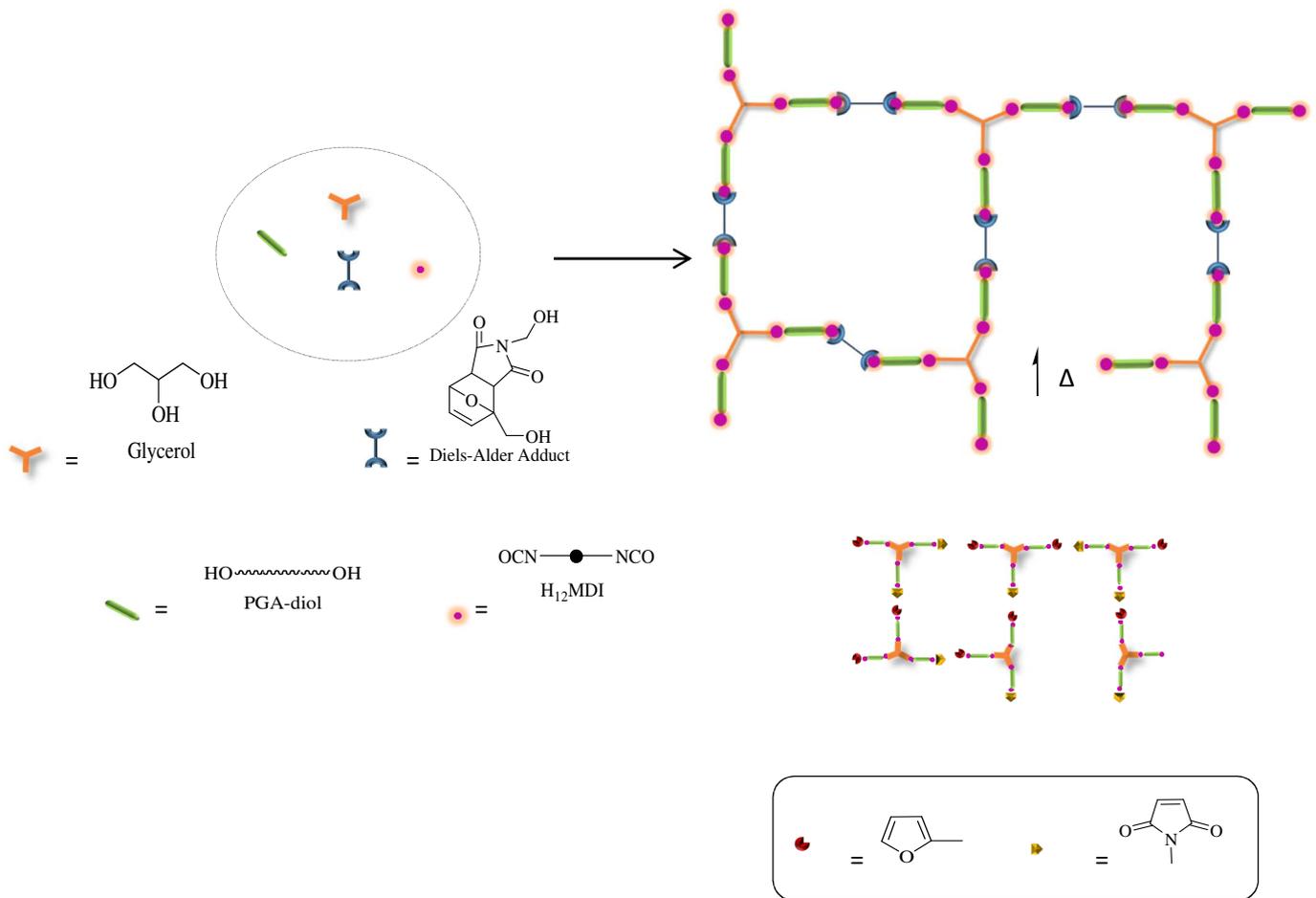


Schéma II.7 : Représentation schématique de la procédure de préparation de PG-A₃.

III-PROPRIETES DES RESEAUX

III-1-PROPRIETES THERMIQUES

Les courbes DSC de l'oligomère de PGA-diol, des réseaux PG-B₃ et PG-A₃ sont tracées dans la **Figure II.9**. Comparées à la valeur de la température de transition vitreuse T_g du PGA-diol (T_g = -44°C), on remarque que les valeurs des T_g des réseaux à base de PGA (PG-B₃ et PG-A₃) ont augmenté. Étant donné qu'une telle augmentation indique une diminution de la mobilité de la chaîne, la formation de structures de gel peut être supposée [19]. D'autres caractérisations confirmeront la réticulation du système réactif.

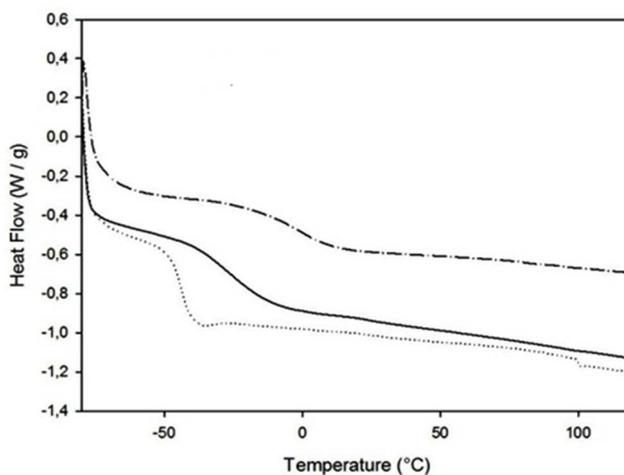


Figure II.9. Courbes présentant les variations de T_g du PG-B₃ (—), PG-A₃ (---) et son oligomère PGA-diol (.....).

III-2-ANALYSE PAR IR-TF

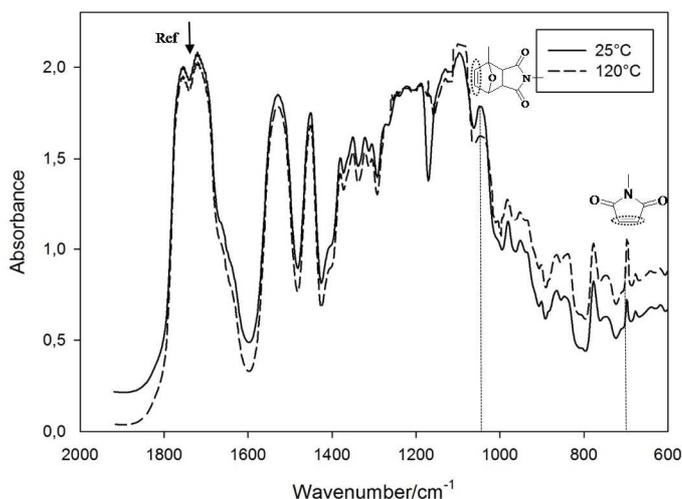


Figure II.10 : Spectres IR-TF du PG-A₃ à température ambiante et à 120°C.

Nous avons pu mettre en évidence les réactions de DA et rDA par le suivi de la disparition des bandes caractéristiques d'absorption en spectroscopie IR-TF. Afin de confirmer la réversibilité du réseau et détecter la réaction de rDA, un film de PG-A₃ a été préparé et analysé par IR-TF à température ambiante et à 120°C. Le pic à 1740 cm^{-1} , correspondant au groupe carbonyle dans la structure du réseau, reste inchangé et a été utilisé comme pic de référence.

Comme on peut le voir sur la figure 10, l'intensité de la bande d'absorption à 699 cm^{-1} , correspondant à la double liaison $C = C$ de la maléimide, a augmenté avec la température suite à la réaction de rDA. En même temps, une diminution significative de l'intensité du pic à 1047 cm^{-1} , absorption spécifique de l'adduit-diol, a été observée. La fonction furanique était camouflée par les fonctions polyester, pour cette raison, il n'était pas possible d'évaluer l'évolution de cette fonction par IR-TF.

Ainsi, il a été clairement confirmé que, lorsque la température augmente au-dessus de 120°C , la réaction de rDA devient prééminente, déplaçant l'équilibre de l'adduit-diol vers la formation du diène et du diénophile.

III-3-PROPRIETES THERMOMECHANIQUES

Les propriétés thermomécaniques des réseaux de PGA ont été caractérisées par des analyses rhéologiques dynamiques à fréquence constante afin de vérifier la thermoréversibilité de ces réseaux via les réactions de DA et rDA. Etant donné que l'équilibre de réticulation / dé-réticulation est seulement contrôlé par la température, des traitements de chauffage et de refroidissement ont été réalisés à des températures comprises entre 150°C et 50°C afin de déterminer les températures de réticulation/de-réticulation du système réactif. Des essais de balayage en fréquence ont été également effectués afin d'étudier le comportement viscoélastique de ces matériaux à différentes températures.

❖ Test de maturation à 80°C

Afin d'atteindre l'équilibre réactionnel de la réaction de DA et confirmer la formation du réseau, un test de maturation est requis pour tous les échantillons comme décrit par Mallek et al. [20]. Tout d'abord, les réseaux ont été rapidement décomposés en oligomères à 120°C suite à la réaction de rDA, puis soumis à un cycle de refroidissement pour favoriser la réaction de DA. L'avancement de la réaction de réticulation a été suivi par des mesures rhéologiques dynamiques.

L'effet de la température sur la maturation a été observé à la **Figure II.11**. En effet, durant les premières étapes du procédé, diverses molécules fortement ramifiées sont construites et leurs masses molaires moyennes augmentent. En conséquence, des structures ramifiées ont été obtenues et la densité de ramification augmente jusqu'à ce que l'équilibre de DA soit atteint. La

Figure II.11 montre que le temps requis pour atteindre l'équilibre est dépendant de la température. On constate qu'à 50°C, moins de 2 heures sont nécessaires pour atteindre le plateau alors qu'à 110°C, l'équilibre est atteint en 8 heures. Après ces analyses, il a été prouvé que tous les échantillons devaient être maturés pendant au moins 10 heures avant d'être soumis à d'autres expériences rhéologiques comparatives.

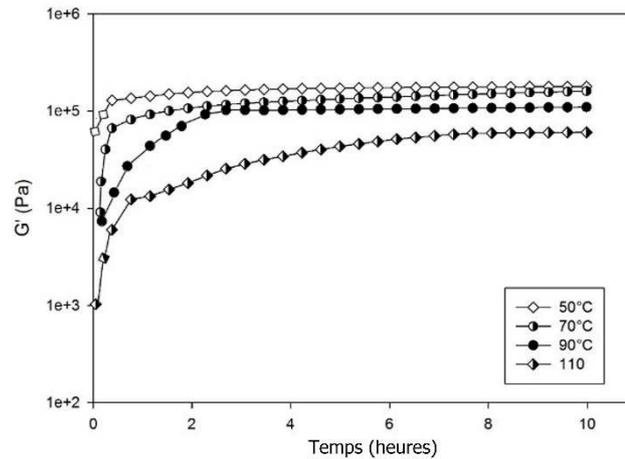


Figure II.11 : Variation de G' et G'' du PG-A₃ en fonction du temps à différentes températures.

Au mieux de notre connaissance, ces observations concernant la « maturation » des réseaux basés sur la réaction de Diels-Alder n'avaient jamais été relatées dans la littérature bien qu'elles soient très importantes pour des études comparatives des effets des différents paramètres structuraux sur la dynamique de ces réseaux.

❖ Essai de fluage

Les tests de solubilité ont montré que les réseaux de PGA sont solubles dans le DMF. Afin de confirmer la formation du réseau, le comportement viscoélastique à long terme du matériau a été étudié par des tests de fluage. A titre d'exemple, le réseau PG-A₃ a été placé sous une contrainte constante après maturation et la déformation a été suivie avec le temps.

La **Figure II.12** représente la courbe de fluage du système PG-A₃. On peut voir que le système présente d'abord une réponse viscoélastique croissante et dépendante du temps, puis la courbe se rapproche d'une asymptote horizontale. Cet équilibre est atteint au bout de 18h et

indique un comportement solide à long terme qui confirme la formation d'un réseau élastique à cette température.

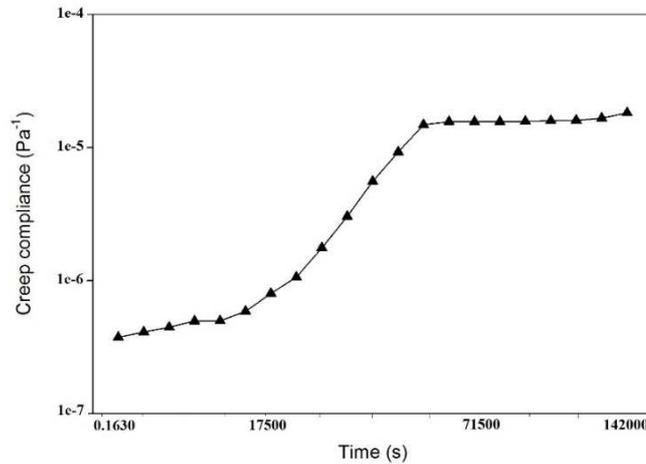


Figure II.12 : Courbe de fluage de PG-A₃ réalisé à 50°C.

❖ *Balayage de la fréquence*

Pour étudier l'impact de la température sur les propriétés viscoélastiques des matériaux, des essais de balayage en fréquence ont été réalisés après une maturation de 10h à différentes températures. A 50°C et pour tous les échantillons, le module de conservation (G') est plus élevé que le module de perte (G'') indiquant un comportement élastique dominant, et ce, pour tous les échantillons (**Figure II.13.a**) [21]. Ces résultats sont en accord avec ceux obtenus par fluage révélant la présence de réseau chimiquement réticulé.

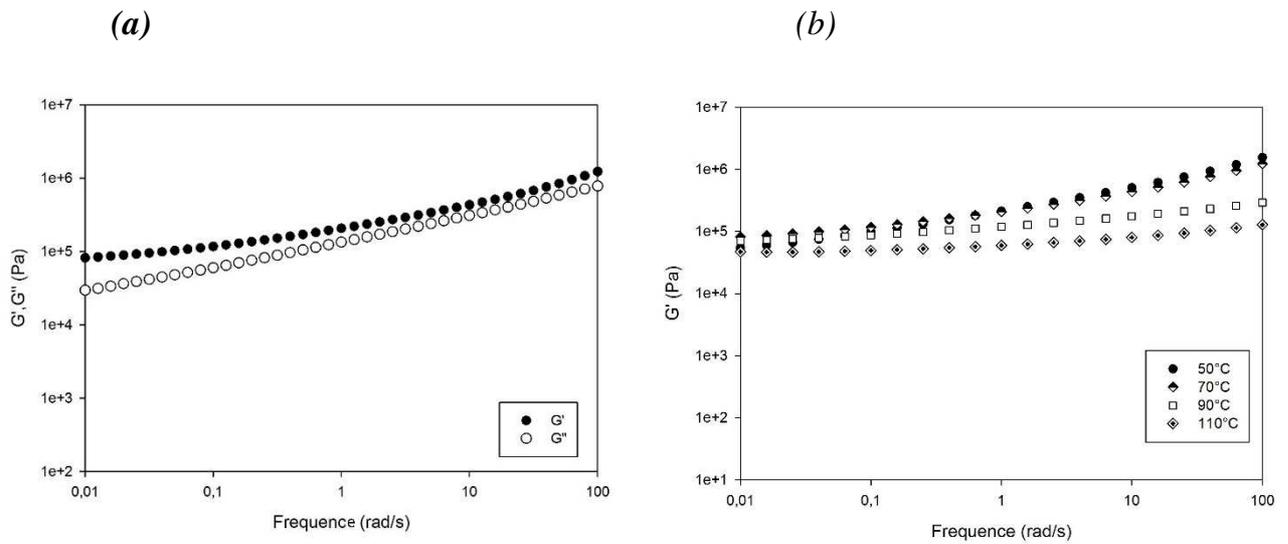


Figure II.13 : (a) Variation de G' et G'' de PG-A₃ en fonction de la fréquence à 50°C.

(b) Variation de G' de PG-A₃ en fonction de la fréquence à différentes températures.

L'évolution du module de conservation, qui est généralement proportionnelle à la densité des réseaux, en fonction de la fréquence est un outil puissant dans la détermination du développement d'un réseau. Comme on peut le voir sur la **Figure II.13.b**, qui représente la variation du module G' en fonction du temps à différentes températures pour le réseau PG-A₃. On remarque que la valeur de G' diminue lorsque la température augmente, et ce en raison de la diminution du nombre de sites de connexion. L'origine de ce comportement est dû au décalage de l'équilibre de formation / déformation des connecteurs de DA conduisant à la diminution de la concentration des nœuds. Ainsi, on peut conclure que le réseau PG-A₃ a été réticulé jusqu'à au moins 110°C. Lorsque la température augmente, la rupture des connexions par Diels-Alder provoque une diminution de la densité du réseau.

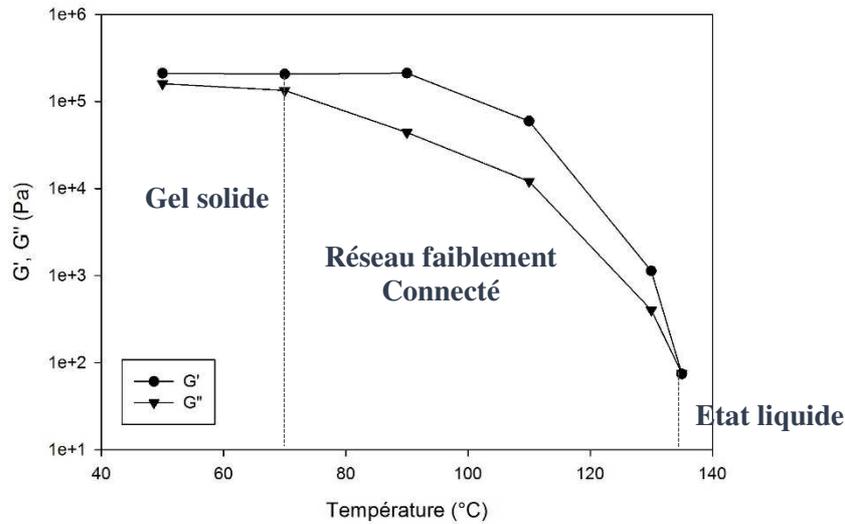


Figure II.14 : Variation de G' et G'' du réseau de PG-A₃ en fonction de la température à 1 rad/s.

Dans le but de déterminer la température optimale du processus de fractionnement du réseau, les valeurs de G' et G'' enregistrées à partir des derniers tests de balayage de fréquence à différentes températures et à 1 rad.s⁻¹ pour l'échantillon PG-A₃ ont été représentées en fonction de la température (**Figure II.14**).

On constate que les modules G' et G'' ($G' > G''$) conservent des valeurs constantes avant 80°C, ce qui signifie que ce matériau se comporte comme un gel solide. Au fur et à mesure que les températures augmentent, le nombre de connexion des réseaux diminue et l'équilibre est de plus en plus entraîné du produit d'addition DA vers la formation des réactifs. Au-dessus de 80°C, les modules G' et G'' diminuent et deviennent de plus en plus proches l'un de l'autre pour se croiser finalement à 135°C où leurs valeurs sont celles observées pour des composés liquides. Ce comportement est très certainement attribué à une destruction complète des connexions de DA.

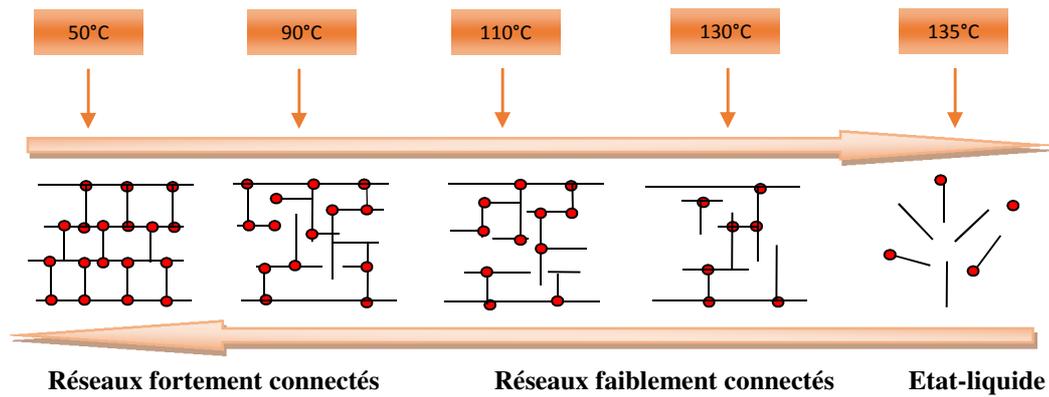


Figure II.15 : Illustration de la gélification du système en fonction de la température.

La Figure II.15 illustre de manière schématique une proposition de la variation de la structure du polymère sous l'effet de la température. Dans un gel réversible, la structure du réseau peut se transformer par la rupture et la reconstruction des connexions et les propriétés viscoélastiques changent radicalement au cours du processus de gélification. Avant la réticulation, le système est liquide. Au début du processus, le système se comporte comme un liquide tant que le nombre de connexions reste insuffisant, puis au cours du temps et en fonction de la température, le réseau se développe. La température la plus basse est la température la plus favorable à la reconstruction des connexions. Pour vérifier la répétabilité de ce phénomène réversible, des analyses dynamiques ont été effectuées.

❖ *Balayage de la température à fréquence constante*

L'analyse rhéologique des réseaux de PGA a été effectuée à une fréquence constante ($1\text{rad}\cdot\text{s}^{-1}$) dans la plage de température de 150 à 50°C (refroidissement de l'échantillon) puis de 50 à 150°C (chauffage de l'échantillon). Les expériences ont été lancées à une température élevée pour être au-dessus de la rDA. L'échantillon a été ensuite soumis à un refroidissement lent ($1^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$) pour favoriser la réaction de DA. Deux cycles de refroidissement /chauffage ont été conduits. La Figure II.16 présente les résultats obtenus lors du premier cycle (refroidissement et chauffage). Elle met en évidence le croisement des courbes de G' et G'' en fonction de la température, situé à 116 et 118°C sur le refroidissement et à 118 et 120°C sur le chauffage. Le point de croisement de ces deux courbes a été nommé T_{DA} au cours du refroidissement, car au-dessous de cette température, la réaction de DA est favorisée par rapport

à la réaction de rDA. En revanche, au cours du chauffage, la réaction rDA devient prédominante au-dessus de la température de gel, ce point a été noté T_{rDA} . À des températures élevées, les réseaux existent sous forme liquide avec des valeurs de module de perte (G'') plus élevées que celles du module de conservation (G') et inversement, à des températures inférieures à T_{rDA} . On constate que les températures des réactions de DA et rDA augmentent au fur et à mesure que la densité de réticulation augmente. En d'autres termes, le réseau peut être rompu plus facilement lorsque les fonctions diéniques appartiennent à un réseau lâche.

Comme observé dans la **Figure II.16**, la thermoréversibilité des réseaux a également été vérifiée sur le deuxième cycle de balayage en température. Le point de croisement de ces deux courbes a été nommé T_{DA} au cours du refroidissement, car au-dessous de cette température, la réaction de DA est favorisée par rapport à la réaction de rDA. En revanche, au cours du chauffage, la réaction de rDA devient prédominante au-dessus de la température de gel, ce point a été noté T_{rDA} . Pour le même échantillon, les réactions DA et rDA ont été répétées dans quatre cycles de chauffage et de refroidissement démontrant la réversibilité viscoélastique complète et donc la réversibilité de la structure.

La **Figure II.16** montre la répétabilité de la transition G' et G'' dans le réseau PG-A₃. Comme d'autres systèmes, la réticulation et la dé-réticulation ont lieu sur une grande zone de croisement, ce qui pourrait s'expliquer par la présence d'interactions différentes entre différentes structures ramifiées [16].

Le **Tableau II.6** indique les températures de réticulation et de dé-réticulation obtenues à partir de ces expériences.

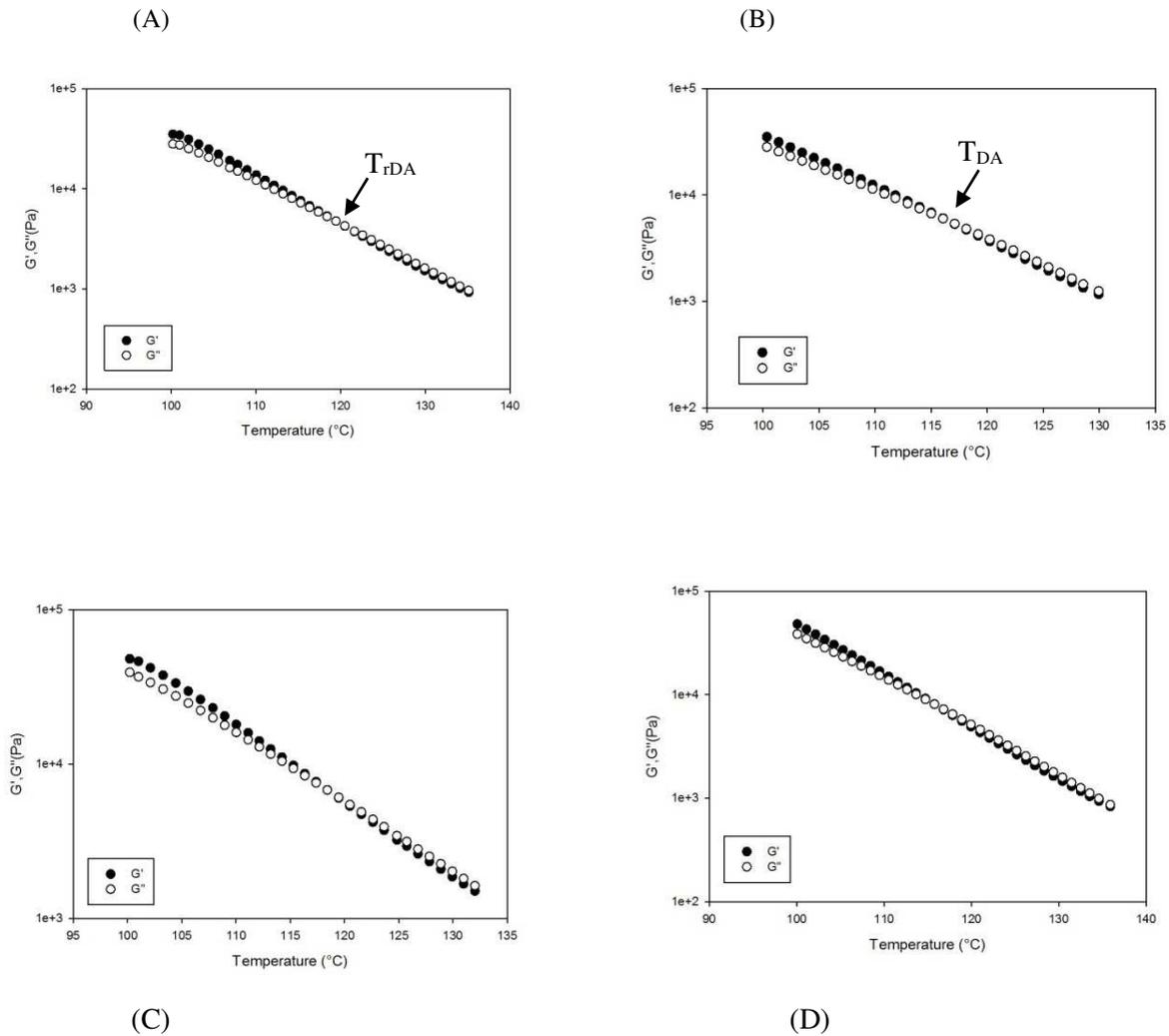


Figure II.16 : Variation de G' et G'' en fonction de la température du réseau PG- A_3 à 1 rad/s
a) 1^{er} cycle de chauffage (5°C/min) **b)** 1^{er} cycle de refroidissement (1°C/min) **c)** 2^{ème} cycle de chauffage (5°C/min) **d)** 2^{ème} cycle de refroidissement (1°C/min).

III-4-CARACTERISATION THERMOMECHANIQUE

La présence de différentes structures de réseaux conduit à une température de transition de grande envergure. Pour trouver une relation entre la structure des matériaux et la température de transition, la concentration théorique en nœuds a été calculée.

Les concentrations théoriques en nœuds sont définies dans l'équation :

$$C_{noeuds} = \frac{\rho_{réseau} \times n_{multi-alcool}}{Masse\ totale} \quad \text{éq.6}$$

Les valeurs des concentrations (en mole de points de réticulation par gramme de réseaux) sont indiquées dans le **Tableau II.6**. En comparant les réseaux avec un encombrement stérique équivalent, nous avons remarqué que la température de croisement T croît avec la concentration des nœuds (**Figure II.17**).

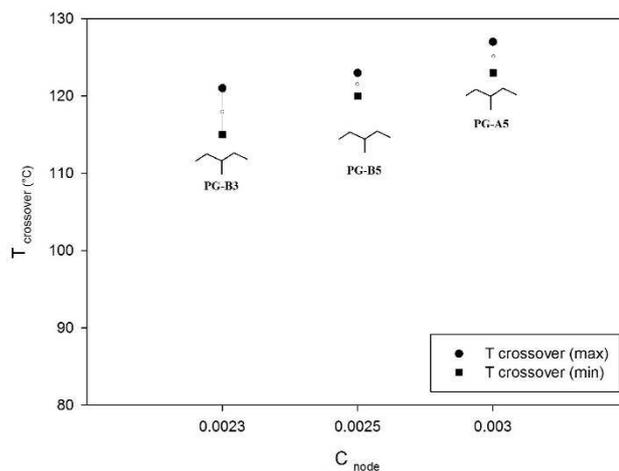


Figure II.17 : Température de croisement en fonction de la concentration en nœuds.

Tableau II.6 : Propriétés thermomécaniques des réseaux.

Réseaux	$T_{croisement} (°C)$		$C_{nodes} (mol g^{-1})$	$Mc (Kg mol^{-1})$	$Tg (°C)$	
	Min	Max				
Glycérol	PG-A3 [3]	116	120	$1,8E^{-4}$	2.08	11.34
	PG-A5 [7]	123	127	$3,0E^{-4}$	0.76	29.77
	PG-B3 [3]	115	121	$2,3E^{-4}$	1.29	-65.58
	PG-B5 [7]	120	123	$2,5 E^{-4}$	1.03	-25.31
Pentaérythritol	PG-A4 [4]	100	114	$2,1E^{-4}$	0.69	-3.03
	PG-A6 [6]	98	100	$2,0E^{-4}$	0.61	38.43
	PG-B4 [4]	111	121	$1,2E^{-4}$	0.86	-46.84
	PG-B6 [6]	129	132	$1,8E^{-4}$	0.65	-28.35

La densité de réticulation de réseaux de DA a été caractérisée par la masse molaire entre nœuds, M_c ($\text{kg}\cdot\text{mol}^{-1}$), calculée selon l'équation [22] :

$$M_c = (G'/\rho RT)^{-1} \quad \text{éq.7}$$

ρ ($\text{Kg}\cdot\text{m}^{-3}$): la masse volumique du PCL ($\rho=1160 \text{ Kg}\cdot\text{m}^{-3}$) [23]

R ($\text{J}\cdot(\text{mol}\cdot\text{K})^{-1}$): constante des gaz parfaits ($R=8,314 \text{ J}\cdot(\text{mol}\cdot\text{K})^{-1}$)

T (K): température

G' (Pa): module de conservation à $1 \text{ rad}\cdot\text{s}^{-1}$

Les propriétés thermomécaniques des réseaux réversibles sont présentées dans le tableau II.5. On peut voir que les valeurs de M_c diminuent lorsque la fonctionnalité du furane augmente, ce qui démontre que la densité du réseau croît avec la fonction diénique [24].

III-5-DEGRADATION HYDROLYTIQUE ET AEROBIE

III-5-1-DEGRADATION HYDROLYTIQUE

Il est évident que la présence de liaisons esters aliphatiques dans le squelette du polymère permet une dégradation hydrolytique graduelle. Les comportements de dégradation hydrolytique du PGA-diol et des réseaux de PGA ont été étudiés en les immergeant à $\text{pH}=7,4$ à 37°C . Le pourcentage de perte de poids de ces échantillons pendant la période de dégradation est indiqué sur la **Figure II.18**. Pour le PGA-diol pur, la dégradation hydrolytique est très rapide et le pourcentage de perte de poids atteint 65% après 6 semaines. Le taux de dégradation des réseaux à base de PGA affiche une différence notable en fonction de la composition des réseaux. L'introduction d'unités de glycolide dans les segments des réseaux augmente le nombre de liaisons facilement hydrolysables et donc accélère la perte de poids.

En comparant des réseaux avec différentes quantités de glycolide, nous avons remarqué que les évolutions les plus rapides ont été détectées pour les réseaux ayant la plus forte teneur en glycolide. PG-A₃ et PG-B₃ ont montré une perte de poids plus rapide de 36% à 63% et de 35% à 65% respectivement, après 6 semaines en raison de la grande hydrophilie du PGA qui a rendu l'eau diffuse dans le réseau polymère plus rapidement. Par ailleurs, pour le même ensemble de réseaux, plus la fonctionnalité moyenne est élevée, plus la dégradation est lente.

Cette observation peut être facilement corrélée à la densité de réticulation des réseaux. En fait, une augmentation de la fonctionnalité moyenne des réseaux conduit à des réseaux plus denses avec une forte concentration de liaison uréthane (segments durs). En conséquence, la dégradation diminue et est d'autant plus retardée que le nombre de fonctions ester dans le réseau est faible. Par exemple, les pertes de poids à la fois chez PG-A₆ et PG-B₆ étaient respectivement de 52% et 35% après 6 semaines.

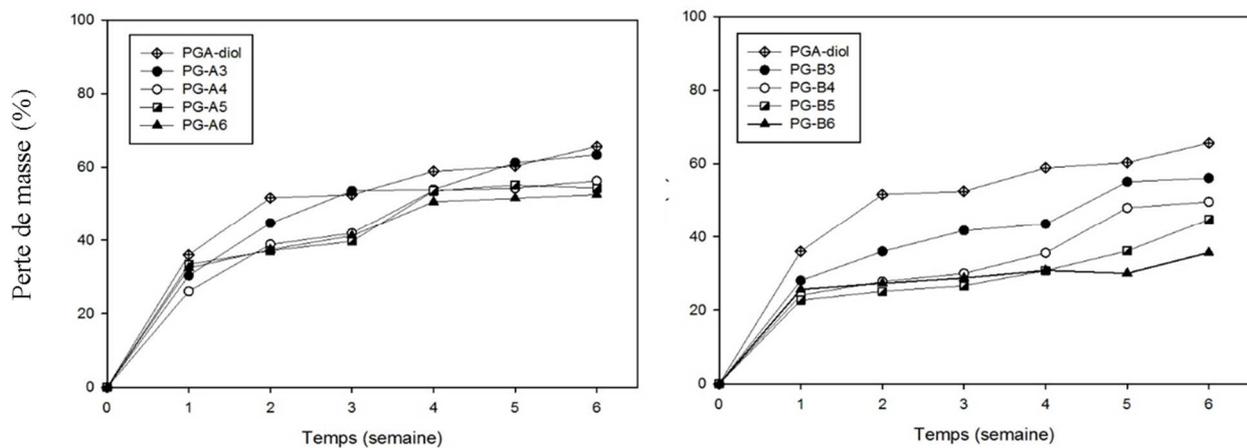


Figure II.18 : Profil de dégradation du PGA-diol et des réseaux de PGA dans une solution physiologique de phosphate (PBS).

Comme on peut voir sur la **Figure II.19**, le pH de la solution physiologique des réseaux diminue avec le temps. Cependant, pour les réseaux qui ont perdu peu de masse, aucun changement de pH remarquable n'a été noté.

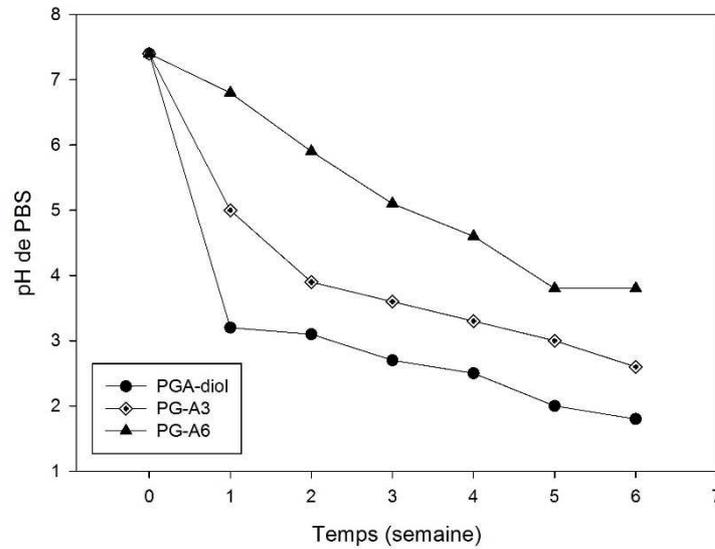


Figure II.19 : Variation du pH de la solution physiologique avec le temps.

Le Schéma II.8 montre le mécanisme possible de dégradation hydrolytique de divers groupes fonctionnels présents dans les polyuréthanes. Comme il a été observé que les liaisons ester sont hydrolysées plus rapidement que les liaisons uréthane, on peut dire que les réseaux biodégradables à base de PGA se dégradent in vitro principalement à travers la présence de groupes ester. De nouveaux groupes acide carboxylique sont générés pendant l'hydrolyse et jouent un rôle autocatalytique qui améliore la dégradation du matériau.

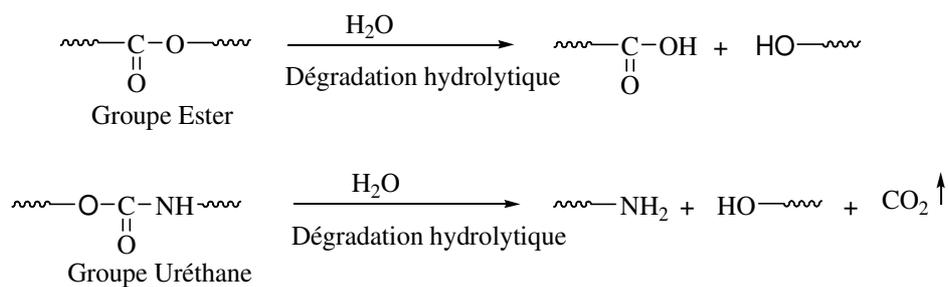


Schéma II.8 : Mécanisme de dégradation hydrolytique des groupes ester et uréthane.

III-5-2-DEGRADATION AEROBIE

Pour évaluer la fin de vie du polymère dans l'environnement et le choix de leur élimination, des études de biodégradation aérobie ont été faites en présence de microorganismes au moyen d'une boue activée. La Figure II.20 montre la biodégradabilité des réseaux de PGA

à différentes longueurs de chaîne et teneur en glycolide et le PGA-diol pur, selon la norme ISO 14851. On peut remarquer que le changement d'architecture du réseau a une influence notable sur son comportement en dégradation. Les résultats obtenus par la technique de DBO sont en grande partie en accord avec ceux obtenus par la dégradation hydrolytique. En fait, les résultats expérimentaux suggèrent que les réseaux à teneur élevée en glycolide étaient plus biodégradables que les réseaux à fonctionnalités moyennes plus élevées et à faible teneur en glycolide. PG-A₃ et PG-B₃ ont montré une augmentation significative de la perte de poids (32% et 47% respectivement) après une dégradation de 28 jours. D'autre part, la perte de poids de PG-A₆ et de PG-B₆ a atteint respectivement 4% et 25%. On peut noter que les unités glycolide accélèrent l'hydrolyse des liaisons ester aliphatiques alors que la densité des réseaux la ralentit, probablement en raison d'une accessibilité réduite des micro-organismes aux réseaux plus denses.

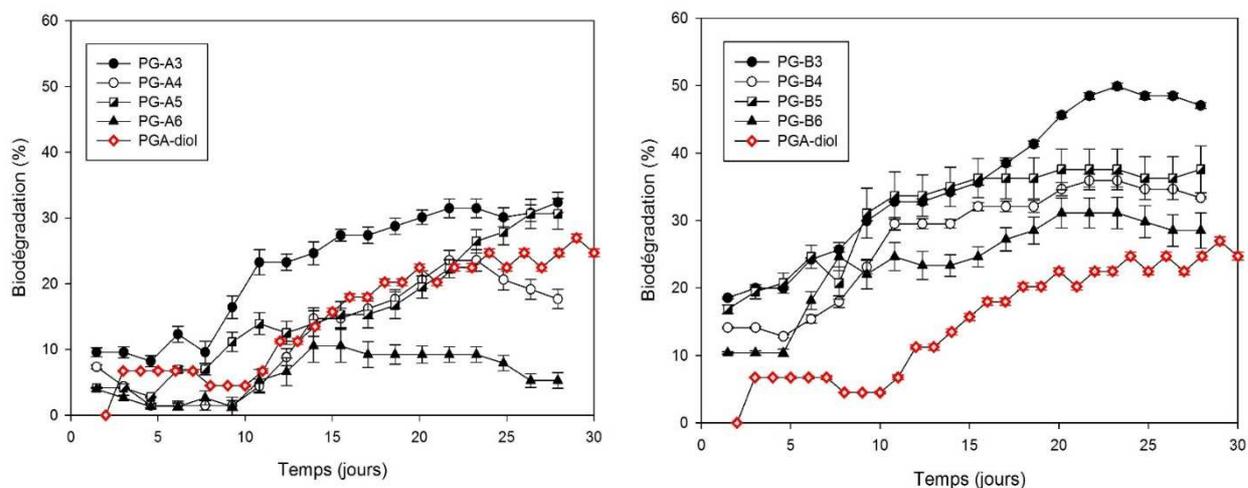


Figure II.20 : Évaluation de la biodégradabilité aérobie des réseaux de PGA selon la norme ISO 14851.

CONCLUSION

Dans ce chapitre, nous nous sommes intéressés à la valorisation du PGA en synthétisant des réseaux thermiquement réversibles par la réaction de Diels-Alder. Un oligomère de PGA à terminaison hydroxyle avec une masse molaire contrôlée a été préparée par polymérisation par ouverture de cycle de glycolide dans des conditions de fusion en présence de 1,4-butanediol comme initiateur. La fonctionnalisation du PGA par des furanes a été obtenue par réaction entre l'alcool furfurylique et le diisocyanate H₁₂MDI. Des réseaux de PGA ont été synthétisés avec succès par deux méthodes différentes : un réseau de polymère réversible a été formé par la réaction de réticulation de DA entre le PGA fonctionnalisé furane et une bismaléimide. La méthode one-shot est l'une des plus utilisées pour préparer des réseaux de polyuréthane en couplant simultanément tous les produits de départ : le PGA-diol, un adduit-diol, un multi-alcool et un diisocyanate (H₁₂MDI).

Les résultats décrits et analysés dans ce chapitre montrent que ces réseaux à base de PGA sont thermiquement réversibles et leur répétabilité a été confirmée grâce aux études rhéologiques. Cette méthode d'analyse est pertinente et rapide pour la détection de la réticulation et dé-réticulation du réseau.

Étant donné que la biodégradabilité devient une caractéristique importante, il est intéressant de déterminer la biodégradabilité aérobie et la dégradation in vitro de ces réseaux. On a observé que la dégradation hydrolytique était plus rapide que la dégradation aérobie, et que la densité du réseau influençait sensiblement la dégradation.

PARTIE EXPERIMENTALE

I-REACTIFS

Le glycolide a été fourni par PURAC/PURASORB et pré-séché à l'étuve pendant 24h à 50°C avant utilisation. 4,4'-méthylène bis(isocyanate de cyclohexyle) (H₁₂MDI, Aldrich, 90%), maléimide (Aldrich, 98%), formaldéhyde (solution aqueuse à 37%), anhydride acétique (Aldrich, 99%), acétate de nickel (II) (Aldrich, 98%), triéthylamine (Et₃N, Aldrich, 99%), 1,4-butanediol (BD, Aldrich, 99), pentaérythritol (Aldrich, 99%), l'octanoate d'étain (Sn(Oct)₂, Aldrich, 95%), dilaurate de dibutylétain (DBTDL, Aldrich, 95%), anhydride maléique (Aldrich, 99%), N,N- diméthylformamide (DMF, Aldrich). L'alcool furfurylique (FAL, Acros Organics, 98%) et le 1,6-hexane diamine (Acros Organics, 98%). Le diméthylsulfoxyde (DMSO) et l'acétate d'éthyle proviennent de Carlo Erba Reagents TM. Le DMF, le DMSO et le glycérol ont été déshydratés par des tamis moléculaires de 4 Å pendant 48h avant utilisation. Les autres réactifs ont été utilisés sans purification.

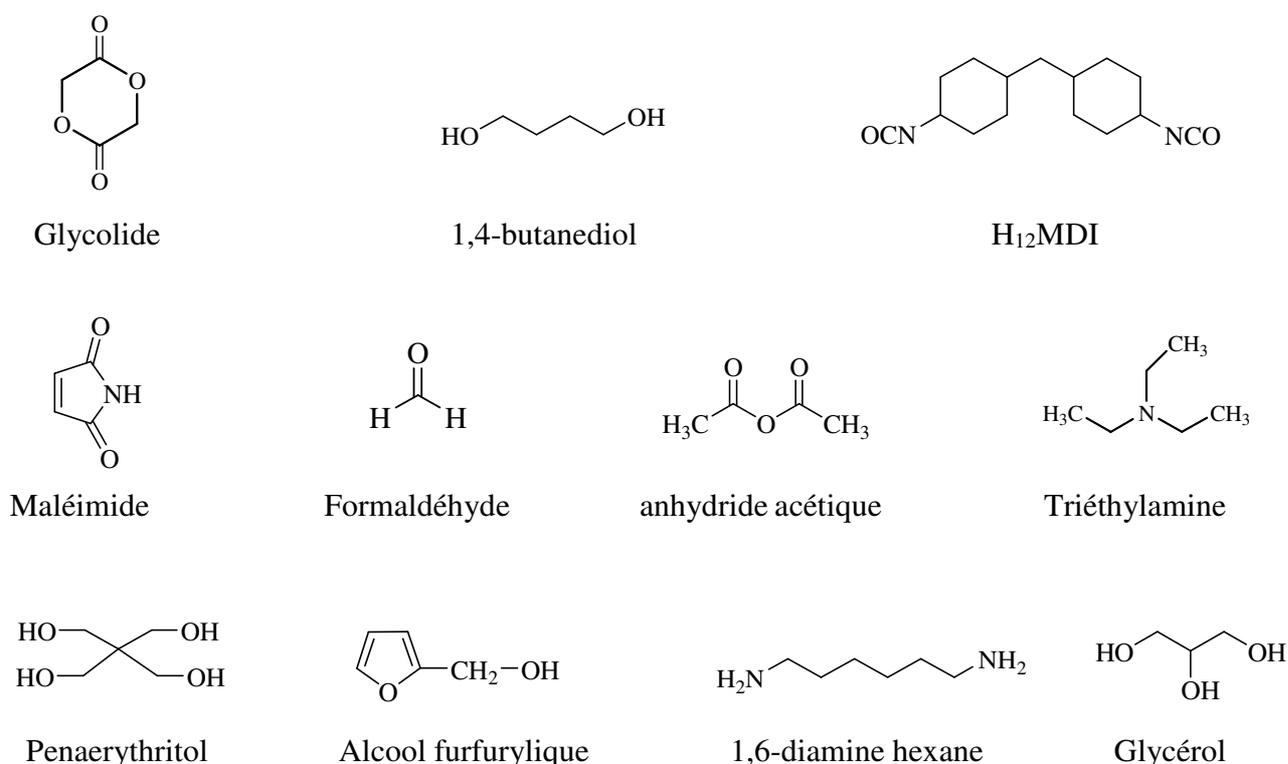


Figure II.21 : Liste des composés chimiques utilisés dans cette partie.

II-SYNTHESES

II-1-SYNTHESE DU PGA-DIOL

Dans un réacteur muni d'une agitation mécanique, on introduit 29,95 g (0,258 mole) de glycolide et 5,81 g (0,064 mole) de 1,4-butanediol ont été chargés dans un ballon à trois cols de 150 ml préalablement séché. La réaction a été réalisée sous agitation mécanique et sous atmosphère d'azote à 110 ° C jusqu'à homogénéisation. Ensuite, 0,3 g (0,002 mol) de Sn(Oct)₂ ont été ajoutés goutte à goutte. Le système a été maintenu en réaction sous agitation mécanique pendant 6 h.

Le produit obtenu a été récupéré sans aucune purification.

II-2-SYNTHESE DE 1,6-BIS(MALEIMIDE)HEXANE

Dans un ballon de 500 mL, muni d'une agitation magnétique, on introduit 29 g de 1,6-diamine hexane et 49 g d'anhydride maléique. Le mélange réactionnel est agité pendant 30 min dans le DMF à 90°C. On ajoute ensuite 102 g d'anhydride acétique, 0,5 g d'acétate de nickel (II) et 10 g de la triéthylamine. La température est maintenue à 90°C pendant 30 min. Après refroidissement, le mélange réactionnel est versé dans 2 litres d'eau glacée et agité pendant 20 min. Le précipité ainsi obtenu a été filtré plusieurs fois et lavé avec de l'eau avant d'être séché sous vide.

II-3-SYNTHESE DE L'ADDUIT-DIOL

Dans un tricol de 250 mL, muni d'une d'agitation magnétique, d'une entrée et d'une sortie d'azote, on introduit 6,35 g (0,05 mol) de N-hydroxylméthylmaléimide dans 50 mL d'acétate d'éthyle. Le mélange est agité à 70°C pendant 15 min. Ensuite, on y ajoute 4,34 ml (0,05 mol) d'alcool furfurylique. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation pendant 48 heures. Après filtration et plusieurs rinçages avec l'acétate d'éthyle, une poudre blanche est recueillie et séchée pendant 12 heures sous vide à 40°C.

II-4-SYNTHESE DU PGA FONCTIONNALISE FURANE

Dans un ballon de 100 mL, muni d'une agitation magnétique, d'une entrée et d'une sortie d'azote, on introduit 6g (0,01 mol) de PGA-diol, 0,9 g (0,003 mol) de glycérol, 0,96 g (0,009 mol) de FAL et 4,98 g (0,019 mol) de H₁₂MDI. Le tout est mélangé dans le DMSO anhydre à

80°C sous courant d'azote jusqu'à homogénéisation. Ensuite, 0,06 g (0,0001 mol) de dilaurate de dibutylétain a été injecté. La réaction a été suivie par IR-TF et effectuée pendant 4 à 6 heures jusqu'à la consommation totale du groupe isocyanate à 2263 cm^{-1} . Le solvant a été évaporé sous vide à 60 °C pendant 72 h.

III-METHODES ANALYTIQUES

- **Résonance magnétique nucléaire (RMN)**

Les analyses sont réalisées avec un appareil de type Brüker Avance fonctionnant à 400 MHz. Le Diméthylsulfoxyde deutéré (DMSO-D₆) et le chloroforme deutéré (CDCl₃) sont les solvants utilisés pour les différentes analyses. Les valeurs des déplacements chimiques (δ) sont en ppm par rapport au tétraméthylsilane (TMS) utilisé comme référence interne.

- **Spectroscopie Infrarouge**

Les spectres infrarouges des composés liquides sont obtenus en transmission, par dépôt d'une couche de liquide entre 2 pastilles de KBr, après 32 balayages et entre 4000 et 400 cm^{-1} . Les échantillons solides sont analysés grâce à un montage de réflexion totale atténuée (ATR). Les mesures de spectroscopie IRTF ont permis la caractérisation de tous les réactifs et produits synthétisés.

- **Analyse thermogravimétrique (ATG)**

Les analyses thermogravimétriques ont été effectuées sur un analyseur thermogravimétrique METTLER TOLEDO TGA/DSC, avec des échantillons de 5 à 10 mg. Les échantillons ont été placés dans des creusets en aluminium et soumis à une rampe de 30 à 800°C avec une vitesse de chauffe de 10°C/min sous flux d'azote avec un débit de 80mL/min. Nous avons déterminé les températures de dégradation thermique correspondant à des pertes de masse de 5%.

- **Analyse thermique différentielle (DSC)**

Les analyses thermiques différentielles ont été réalisées sur un appareil TA Instrument Q10 dans des capsules hermétiques en aluminium sous un balayage d'azote de 50 mL.min⁻¹ en utilisant des vitesses de montée et de descente en température de 10°C/min. La méthode

consiste à imposer une montée en température de -80°C jusqu'à 200°C. Les températures de transition vitreuse (T_g) et les températures de fusion (T_f) ont été prises respectivement au point d'inflexion de la courbe et au minimum de l'endotherme de fusion lors du deuxième passage.

IV-DEGRADATION HYDROLYTIQUE

La dégradation hydrolytique est réalisée sur les hydrogels de PEG-PLA préalablement préparés. Les échantillons sont immergés soit dans une solution acide de pH=4,35. Les prélèvements sont réalisés chaque semaine et les échantillons séchés sous vide puis pesés à l'aide d'une balance de précision pour déterminer les masses restantes.

V-BIODEGRADATION AEROBIE

La biodégradation aérobie des hydrogels a été mesurée selon la norme ISO 14851 dans des réacteurs fermés équipés de capteurs de pression d'Oxitop Control WTW GmbH. 10 mg de chaque échantillon ont été introduits dans le réacteur contenant un milieu aqueux préparé selon la norme ISO 14851 et inoculés avec une boue active récupérée à la sortie d'une station d'épuration municipale (Monistrol, France). Les échantillons ont été agités magnétiquement à 23°C pendant 28 jours. Un essai à blanc contenant la boue sans échantillon de polymère a également été préparé dans les mêmes conditions. Pendant le processus de biodégradation, le dioxygène est consommé par les microorganismes ; le dioxyde de carbone produit est piégé par des pastilles de soude placées dans le haut des bouteilles provoquant une diminution de la pression. L'estimation de cette diminution conduit à déterminer la Demande Biologique en Oxygène (DBO) exprimée en mg.L^{-1} . Le pourcentage de biodégradation (% Biodeg) des échantillons a ensuite été calculé selon l'équation :

$$\% \text{Biodeg} = \frac{\text{BOD}_s - \text{BOD}_{\text{blank}}}{C \times \text{DthO}_s}$$

$\text{BOD}_{\text{blank}}$ est la DBO de l'essai à blanc, C (g.L^{-1}) est la concentration du polymère dans le milieu aqueux et DthO_s (mg.g^{-1}) est la DBO théorique déterminée à partir de sa formule chimique.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] E.D. Boland, G.E. Wnek, D.G. Simpson, K.J. Pawlowski, G.L. Bowlin. *J. Macromol. Sci. Part A*. **2001**, 12, 1231-1243.
- [2] S.P. Ju, W.C. Huang, C.C. Chen. *RSC Adv*. **2014**, 4, 35862-35867.
- [3] K. Schwarz, M. Epple. *Macromol. Rapid. Commun.* **1998**, 19, 613-617.
- [4] A.C. Albertsson, I.K. Varma. *Biomacromolecules*. **2003**, 4, 1466-1486.
- [5] Y. Márquez, L. Franco, P. Turon, J. Puiggali. *Thermochimica Acta*. **2014**, 585, 71-80.
- [6] Y. You, B.M. Min, S.J. Lee, T.S. Lee, W.H. Park. *J. Appl. Polym. Sci.* **2005**, 95, 193-200.
- [7] S. Li, P. Dobrzynski, J. Kasperczyk, M. Bero, C. Braud, M. Vert. *Biomacromolecules*. **2005**, 6, 489-497.
- [8] A. Rodríguez-Galán, L. Franco, J. Puiggali. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2009**, 47, 6758-6770.
- [9] L.I. Cabezas, R. Mazarro, I. Gracia, A. de Lucas, J.F. Rodríguez. *eXPRESS Polymer Letters*. **2013**, 7, 886-894.
- [10] A.M. Fischer, H. Frey. *Macromolecules*. **2010**, 43, 8539-8548.
- [11] F.K. Wolf, A.M. Fischer, H. Frey. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, 6, 67.
- [12] A. Pandey, G.C. Pandey, P.B. Aswath. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*. **2008**, 1, 227-233.
- [13] D.J.A Cameron, M.P. Shaver. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 40, 1761-1776.
- [14] X.J. Zhang, S. Malhotra, M. Molina, R. Haag. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 1948-1973.
- [15] E. Gautier, P. Fuertes, P. Cassagnau, J.P. Pascault, E. Fleury. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2009**, 47, 1440-1449.
- [16] D. Djidi, N. Mignard, M. Taha. *Ind. Crop. Prod.* **2015**, 72, 220-230.
- [17] D.R. Bauer. *Comp. Appl. Polym. Sci II. Chapter 18*. **1989**, pp 190-212.

- [18] P. Tawney, R. Synder, R. Conger, K. Leibbrand, C. Stiteler, A. Williams. *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 15-21.
- [19] C.A. Daniels. *Technomic Publishing Company Inc., Lancaster, PA.* **1989**, pp. 18-19.
- [20] H. Mallek, C. Jegat, N. Mignard, M. Taha, M. Abid, S. Abid. *J. Macromol. Sci. Part A: Pure. Appl. Chem.* **2013**, 50, 728-737.
- [21] B.J. Adzima, H.A. Aguirre, C.J. Kloxin, T.F. Scott, C.N. Bowman. *Macromol.* **2008**, 41, 9112-9117.
- [22] D. W. Van Krevelen, K. Te Nijenhuis. *Properties of polymer*, 4th Ed, Elsevier, New-York, **2009**.
- [23] W. Li, Qiao, K. Sun, X. Chen. *J. Appl. Polym. Sci.* **2008**, 110, 134-139.
- [24] M. Marref, N. Mignard, C. Jegat, M. Taha, M., M. Belbachir, R. Meghabar. *Polym Int.* **2013**, 62, 87-98.

CHAPITRE III

SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION D'HYDROGELS HYBRIDES PAR LA REACTION DE DIELS-ALDER

Les hydrogels, en raison de leurs biocompatibilités, leurs méthodes flexibles de synthèse et leurs caractéristiques physiques, ont été des matériaux de choix pour de nombreuses applications en médecine régénérative, dans les secteurs des biotechnologies, de la pharmaceutique, de la cosmétique ou encore de l'agroalimentaire [1,2].

Comme nous l'avons détaillé dans le premier chapitre, les hydrogels réticulés par voie chimique (covalents) présentent des caractéristiques physico-chimiques nettement plus intéressantes que ceux réticulés par voie physique. Cependant, l'utilisation de réactifs, de catalyseurs appropriés ou des photoinitiateurs lors de la réticulation chimique affecte inévitablement la biocompatibilité du matériau final.

La réaction de Diels-Alder (DA) représente dans ce cadre une méthode idéale et sélective pour s'affranchir des inconvénients détectés dans le processus de réticulation chimique. En effet, elle permet le développement d'hydrogels covalents sans conduire à des réactions secondaires et ne nécessite pas la participation d'additifs quelconques [3]. La méthode la plus courante de Diels-Alder utilisée pour la réticulation des hydrogels, fait intervenir la réaction entre les précurseurs fonctionnalisés furane et maléimide [4,5]. L'intérêt pour l'exploitation des composés furaniques tient à leur caractère renouvelable et à leur caractère diénique prononcé

qui favorise la réaction en termes de rendement et de cinétique. Pour sa part, la maléimide est le diénophile le plus utilisé dans la réaction de DA grâce à sa haute réactivité avec diverses fonctions.

Parmi les polymères synthétiques utilisés dans l'élaboration d'hydrogels, le poly(éthylène glycol) (PEG) est l'un des plus rencontrés. Il s'agit d'un polymère hydrophile non immunogène et non cytotoxique qui a trouvé une application étendue dans la conception de biomatériaux pour la libération contrôlée de molécules actives et la régénération des tissus [6-8]. Le fait qu'il ne soit pas biodégradable limite cependant l'utilisation de ce polymère en ingénierie tissulaire. En effet, les hydrogels biodégradables ne nécessitent aucun processus d'enlèvement chirurgical une fois que le système a atteint son objectif et de ce fait, ont suscité une attention considérable pour les utilisations biomédicales. Aussi, afin de répondre aux critères de biodégradabilité, une grande majorité des travaux menés sur la synthèse des hydrogels hybrides a porté sur la copolymérisation du PEG avec le PLA, ce dernier étant considéré comme le polymère biodégradable le plus prometteur en raison de sa facilité de mise en œuvre et ses capacités adaptées sur mesure aux propriétés physiques et biologiques [9,10].

Ce type de matériaux a été beaucoup étudié dans la littérature car il permet de surmonter les inconvénients des hydrogels hydrophiles de PEG tout en profitant de l'utilité prouvée du PLA en tant que polymère hydrophobe et biodégradable [11]. En effet, le rapport des segments de PLA/PEG peut être utilisé pour manipuler un certain nombre de propriétés physiques de la perméabilité du gel à son taux de dégradation [12,13]. Des études réalisées récemment indiquent qu'il est intéressant d'avoir un système d'hydrogel qui possède une large gamme d'hydrophilie à l'hydrophobicité pour répondre aux besoins d'une variété de composés bioactifs et pour réguler la libération de médicaments avec une large gamme d'hydrophobicité [14-16].

Dans ce cadre, nous rapportons dans ce chapitre l'étude que nous avons menée sur l'élaboration d'hydrogels hybrides à partir de polymères hydrophiles et hydrophobes, le poly(éthylène glycol) fonctionnalisé furane (PEG-F) et l'acide polylactique fonctionnalisé maléimide (PLA-Tri M), respectivement, par la réaction de DA.

Avant de détailler le processus de réticulation entre ces deux prépolymères, nous nous proposons dans un premier temps de décrire leurs voies de synthèses ainsi que leurs caractéristiques spectroscopiques et thermiques.

I- SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION DES PRÉCURSEURS DE DIELS-ALDER

I-1-SYNTHÈSE DE PRÉCURSEUR HYDROPHILE

Le caractère hautement hydrophile du PEG a suscité notre intérêt pour l'élaboration d'hydrogels hybrides. La présence du PEG, comme composant hydrophile, dans la structure du réseau améliore de façon remarquable leur propriété de gonflement [17]. Parallèlement à l'hydrophilie, ce polyéther possède aussi des groupes OH terminaux qui peuvent être aisément fonctionnalisés avec une variété de groupes fonctionnels pour sa réticulation dans la synthèse des hydrogels.

C'est dans le but d'obtenir un réseau réversible par la réaction de Diels-Alder que nous nous proposons dans cette partie de préparer un diène à base de PEG, en le modifiant chimiquement par le greffage de noyaux furaniques dans sa structure (PEG-F). Pour cela nous avons envisagé, dans un premier temps, la synthèse d'un nouvel diol furanique via la réaction thiol-ène. L'étape suivante est le greffage de ce monomère sur le PEG par l'intermédiaire d'un diisocyanate. Bien que les opérations de fonctionnalisation du PEG aient été largement étudiées, le procédé que nous avons adopté n'a jamais été mentionné, à notre connaissance, dans la littérature.

I-1-1-SYNTHÈSE D'UN NOUVEAU DIOL FURANIQUE PAR LA RÉACTION THIOL-ÈNE

L'addition radicalaire du 2-furanmethanethiol (FMT) sur le diol allylique (3-allyloxy-1,2-propanediol (AP)), connue sous le nom de réaction de thiol-ène, réalisée dans le THF sous reflux en présence de 1% d'azo-2,2' isobutyronitrile (AIBN) comme initiateur durant 24h, permet d'obtenir un nouveau diol furanique (DF) selon le schéma réactionnel suivant :

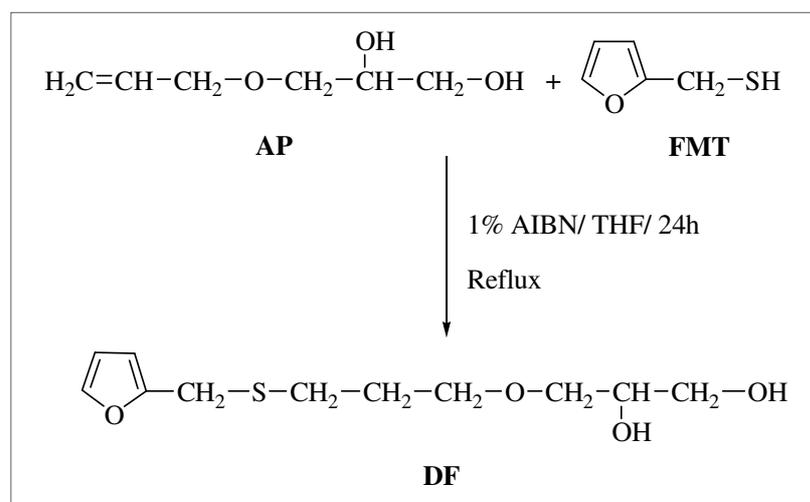


Schéma III.1 : Synthèse du diol furanique (DF) par la réaction thiol-ène.

L'intérêt de ce monomère diol réside d'une part, dans le fait qu'il peut être préparé en une seule étape dans des conditions faciles et surtout l'apport positif de l'allongement de la chaîne alkyle qui favorise la réactivité du noyau furanique et la mobilité accrue de la molécule.

Le schéma de l'addition radicalaire du thiol sur la double liaison peut être proposé (**Schéma III.2**). Cette addition s'effectue sur trois étapes :

- Amorçage : la décomposition de l'AIBN se fait aisément par chauffage et forme un radical qui initie la chaîne radicalaire. En raison de sa faible énergie de dissociation, la liaison S-H peut être facilement coupée en générant un nouveau radical.
- Propagation et transfert : c'est l'étape principale au cours de laquelle le radical généré réagit avec la double liaison pour former un autre radical qui capte par transfert l'hydrogène du thiol pour donner le produit final désiré.
- Terminaison par recombinaison des radicaux.

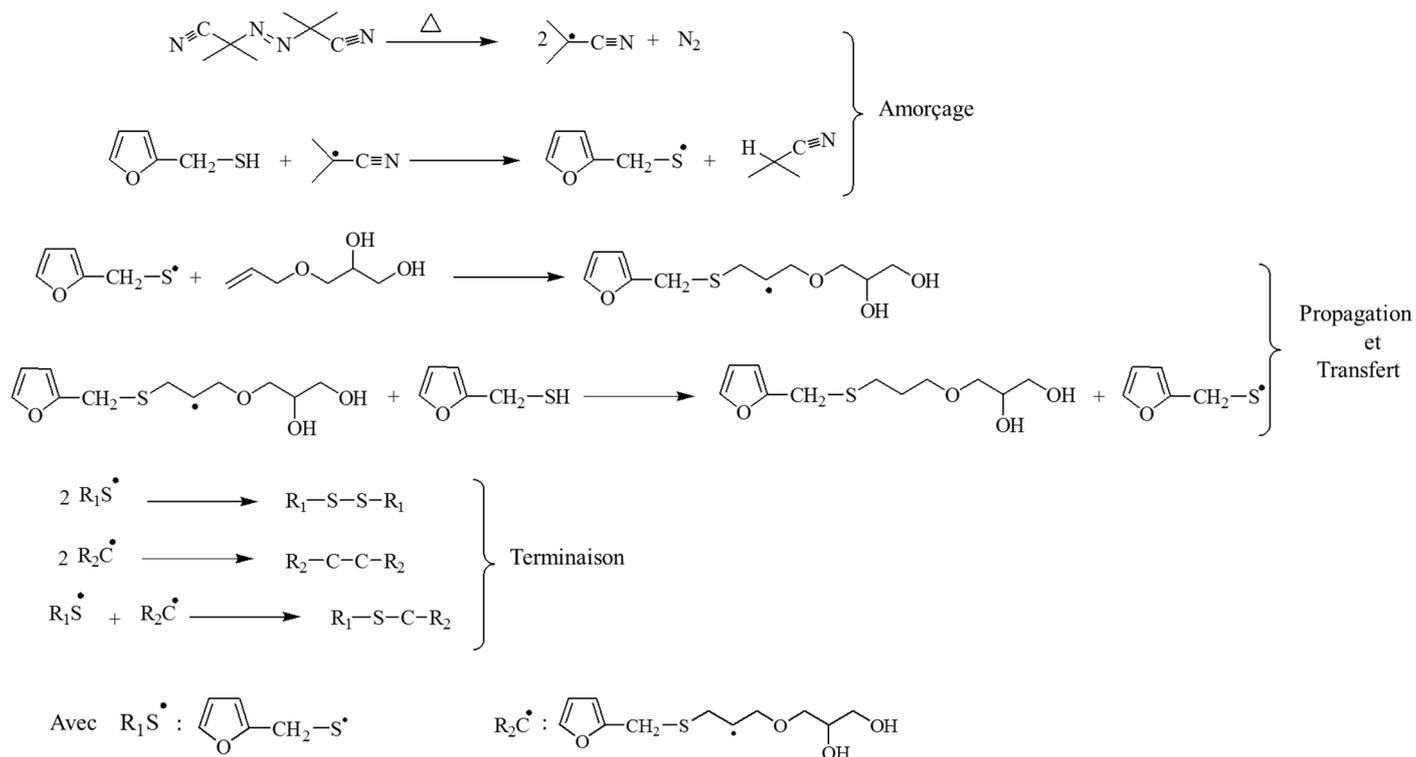


Schéma III.2 : Schéma de l'addition radicalaire.

• **Analyse par IR-TF**

La spectroscopie IR-TF s'est révélée une technique de choix pour le suivi de l'évolution de cette réaction d'addition. Parmi les bandes figurant sur le spectre IR-TF, nous nous intéressons particulièrement à la disparition de la bande allylique à 1635 cm^{-1} (**Figure III.1**). Une conversion totale a été obtenue après 24 heures de réaction.

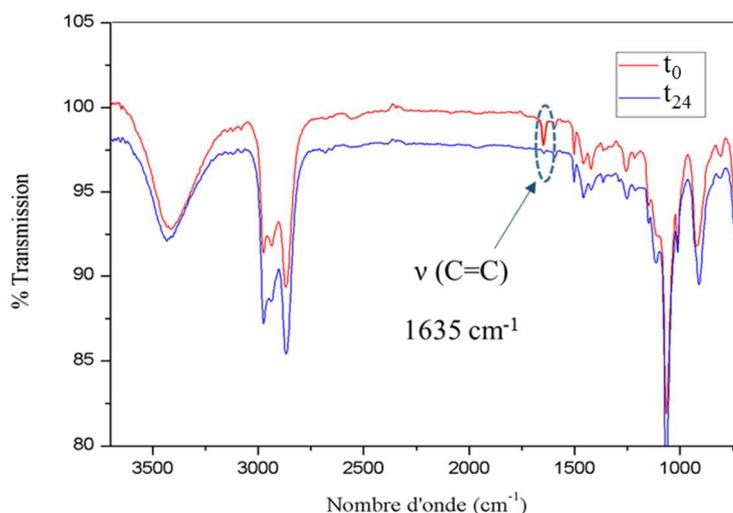


Figure III.1 : Spectres IR-TF du DF à t₀ et t₂₄.

- **Analyse par RMN ¹H**

Nous avons également réalisé le suivi de cette réaction par RMN ¹H (Figure III.2). Outre les divers signaux qui confirment bien la structure attendue du DF (Figure III.2.B), nous avons constaté la disparition totale des signaux vers 5,2 ppm et 5,9 ppm caractéristiques de la double liaison (Figure III.2.A) ce qui prouve que le produit est obtenu avec un rendement pratiquement quantitatif. Trois signaux vers 6,15 ; 6,2 et 7,35 ppm sont attribués aux protons furaniques.

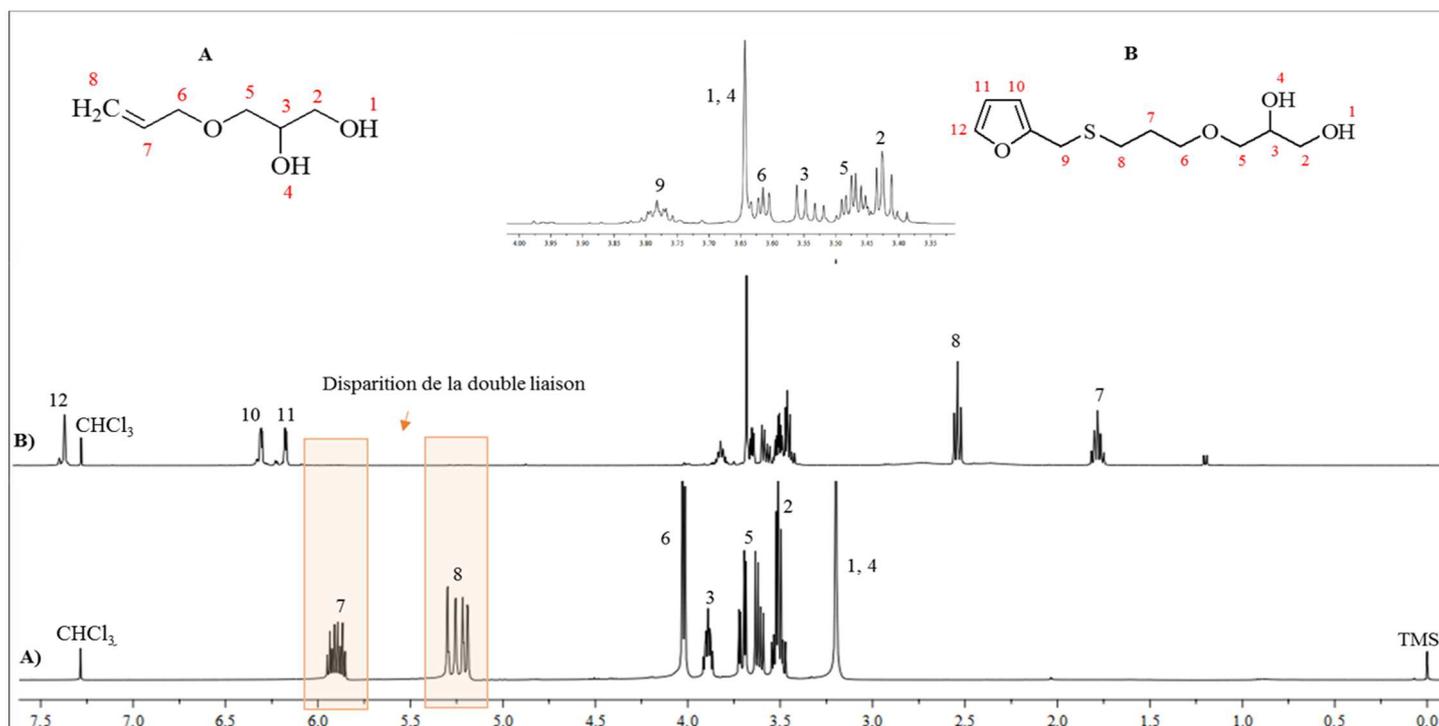


Figure III.2 : Spectres RMN-¹H du : (A) diol allylique et (B) DF obtenu montrant la disparition de la double liaison (400 MHz, CDCl₃, réf (TMS) = 0 ppm).

I-1-2- SYNTHÈSE DU PEG FONCTIONNALISÉ FURANE (PEG-F₄₀)

Le DF obtenu précédemment par la réaction thiol-ène a été utilisé par la suite pour l'obtention du PEG-F₄₀ selon le schéma réactionnel ci-dessous (**Schéma III.3**), qui présente une des synthèses réalisées du PEG-F avec différentes concentrations en furane (voir tableau partie expérimentale). Cette synthèse a été réalisée en deux étapes. Au cours de la première, on fait réagir le PEG-diol de masse molaire $\overline{Mn} = 2000$ g/mol avec l'isocyanate et le diol furanique dans l'acétone à 50°C en présence du DBTDL (dilaurate de dibutylétain) comme catalyseur. Après 3h de réaction, le FAL est additionné au mélange réactionnel pour aboutir au composé désiré PEG-F₄₀.

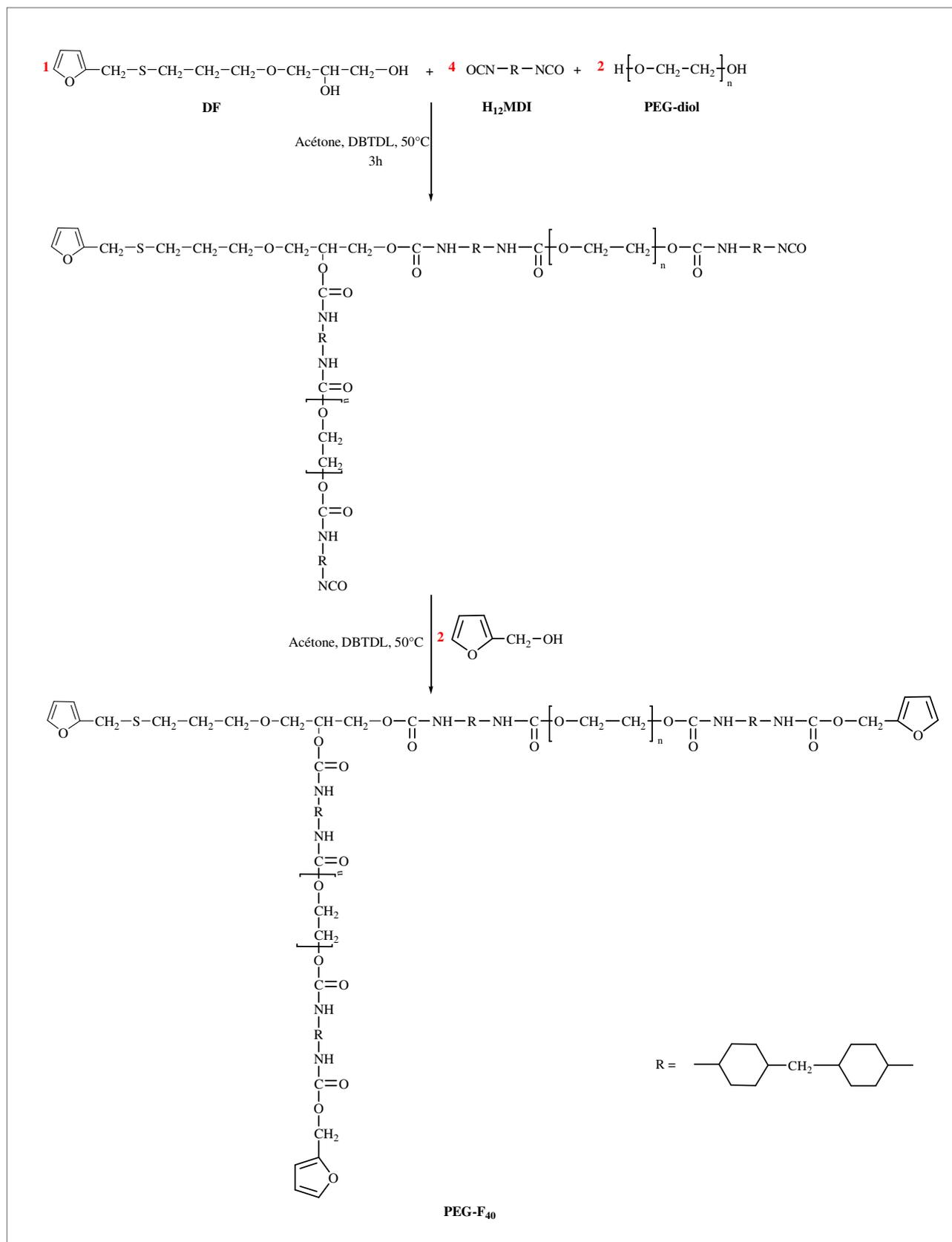


Schéma III.3 : Synthèse du PEG-F₄₀.

- **Analyse par IR-TF**

Le suivi de l'avancement de cette réaction alcool-isocyanate a été réalisé au moyen de l'IR-TF. A l'état initial, le spectre du mélange à t_0 est caractérisé essentiellement par la présence d'une bande caractéristique du NCO vers 2263 cm^{-1} . Au fur et à mesure du développement de la réaction, on assiste à une disparition progressive de cette bande jusqu'à l'absence totale après 5 heures de réaction (**Figure III.3**).

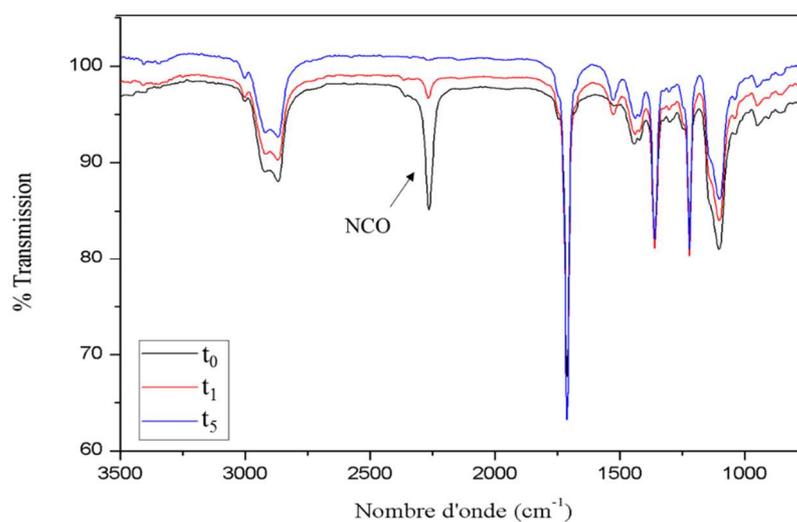


Figure III.3 : Spectres IR-TF du mélange initial avant injection du catalyseur (t_0), (t_1) et du produit final obtenu après 5 heures de réaction (t_5).

Le bon déroulement de cette réaction de condensation alcool-isocyanate est conditionné pour une large part par la nature du catalyseur utilisé. Parmi les nombreux catalyseurs testés dans ce genre de réaction, le DBTDL s'est révélé assez efficace [18]. Ce dernier agit comme un acide de Lewis pour activer, tout d'abord, l'isocyanate par coordination à l'étain via l'atome d'oxygène ou l'atome d'azote, puis il y a attaque du groupe hydroxyle de l'alcool sur le site électrophile réactif créé sur l'isocyanate. Enfin, un réarrangement conduit à l'uréthane (**Schéma III.4**).

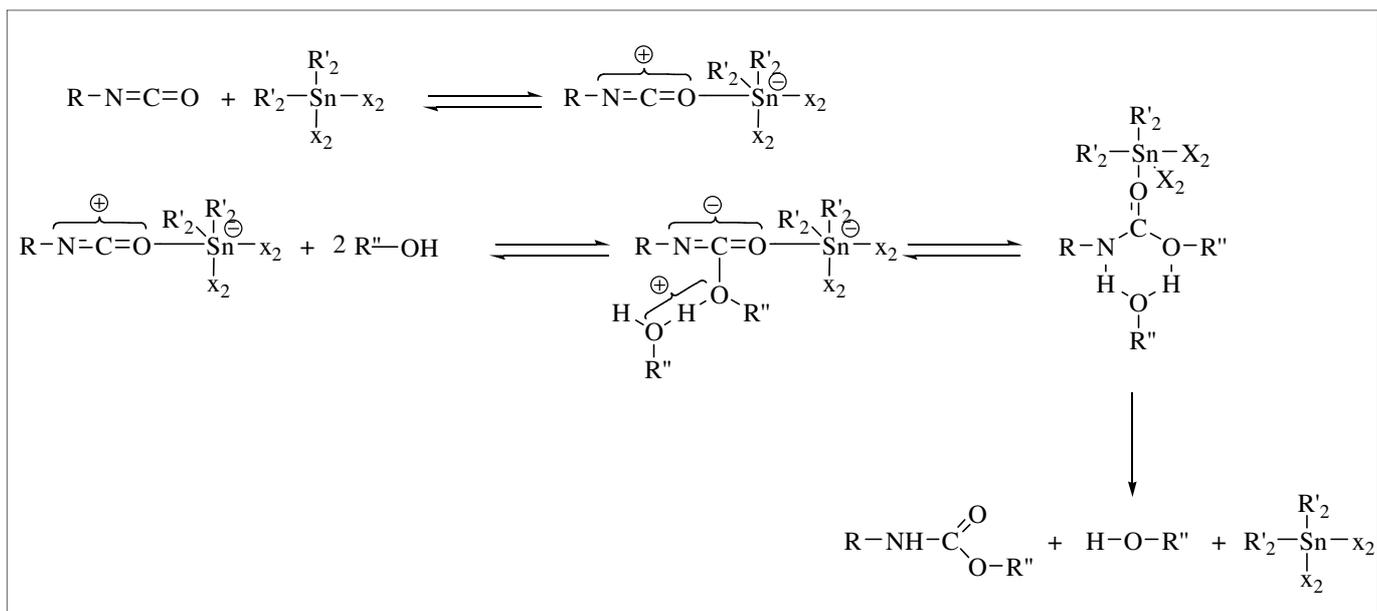


Schéma III.4 : Schéma de la réaction alcool-isocyanate catalysé par un acide de Lewis [18].

- **Analyse par RMN ¹H**

Nous avons également examiné la régularité structurale du PEG-F₄₀ au moyen de la RMN-¹H. Sur le spectre rapporté à la **Figure III.4**, on observe les signaux à $\delta = 7,65$; $7,56$; $6,3$ et $6,5$ ppm relatifs aux protons du noyau furanique, ceux à $\delta = 3,5$ ppm correspondent aux protons du PEG. Le signal du méthylène aliphatique adjacent au noyau furanique apparaît à $\delta = 4$ ppm. Les groupes méthylènes de l'isocyanate ainsi que ceux du DF ont été également identifiés.

En raison du chevauchement des signaux, la fonctionnalité moyenne en furane à partir du spectre RMN ¹H n'a pas pu être déterminée. Elle a été considérée de l'ordre de 3.

I-2-SYNTHESE DE PRECURSEURS HYDROPHOBES

Après avoir préparé dans un premier temps le diène PEG-F₄₀, nous nous sommes intéressés dans ce qui suit à la préparation du PLA-Tri M (PLA fonctionnalisé maléimide) considéré comme diérophile. Cette synthèse fait intervenir différentes étapes : tout d'abord l'élaboration du PLA-diol avec une masse molaire contrôlée suivie du greffage du maléimide.

I-2-1-SYNTHESE DU PLA-DIOL

Au cours de la synthèse du PLA-diol nous avons adopté la même stratégie que celle décrite au deuxième chapitre lors de la préparation du PGA-diol : (i) condensation du L-lactide avec le BD en présence de Sn(Oct)₂ comme catalyseur (**Schéma III.5**), (ii) contrôle de la masse molaire du prépolymère final au moyen du choix du rapport molaire L-lactide/BD (1 mol / 4 mol). Le Sn(Oct)₂ a été sélectionné eu égard à ces performances catalytiques lors des réactions par ROP du lactide et d'autres diesters cycliques par l'intermédiaire d'un mécanisme d'insertion et de coordination [19].

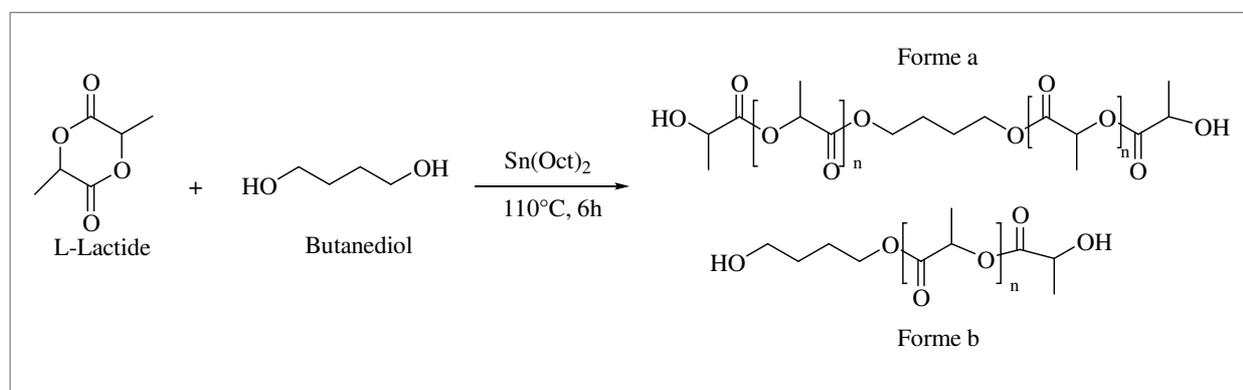


Schéma III.5 : Synthèse du PLA-diol par ROP.

- **Analyse par RMN ¹H**

L'étude du spectre RMN ¹H (**Figure III.5**) du prépolymère ainsi obtenu, permet d'une part la confirmation des deux structures attendues de (a) et (b) (obtenues dans un rapport : (a) 98% et (b) 2%) et ce, en se basant sur l'intégration des deux pics H₅, H₇. Elle permet, d'autre

part, d'évaluer la masse molaire à partir des intégrations des pics H₃, H₂ relatifs aux protons de l'unité lactide et les protons CH de fin de chaîne.

La masse molaire \overline{Mn} et le degré de polymérisation \overline{Xn} ont été calculés en utilisant les deux équations suivantes :

$$\overline{Xn} = \frac{[(13+1) \times \%a] + [2 \times 13 + 2] \times \%b}{100} = 10 \quad \text{éq.1}$$

$$\overline{Mn} = [\overline{Xn} \times M_{\text{Acid lactique}}] + MM_{\text{butane diol}} = 780 \text{ g/mol} \quad \text{éq.2}$$

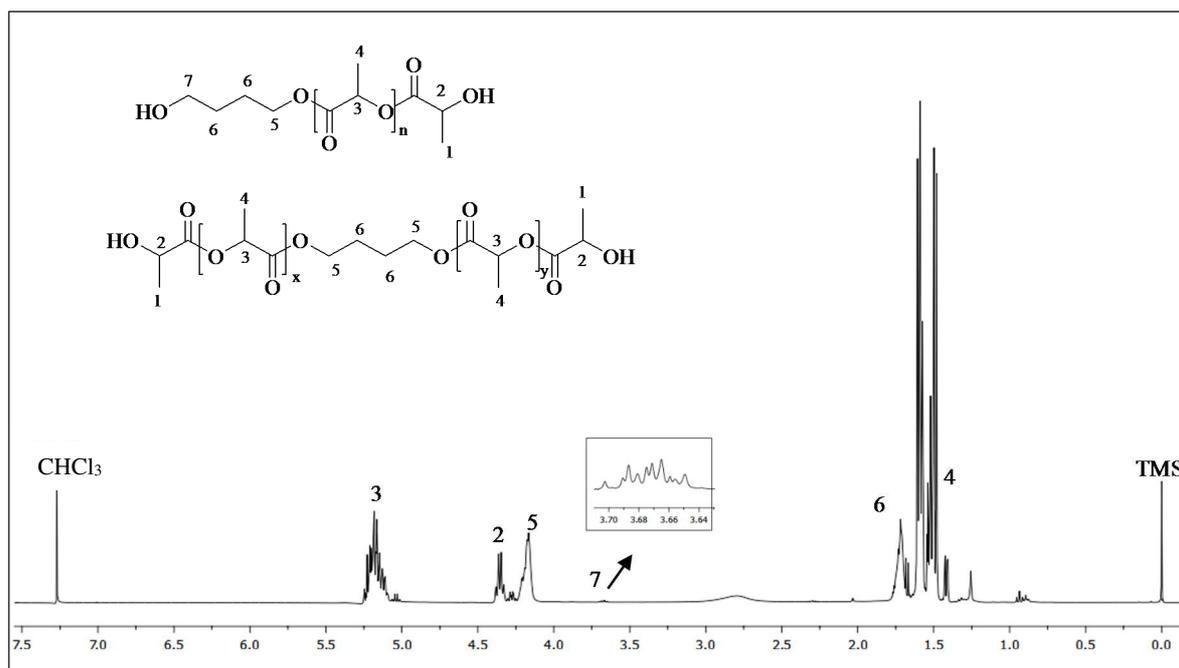


Figure III.5 : Spectre RMN-¹H du PLA-diol (400 MHz, CDCl₃, réf(TMS) = 0 ppm).

- **Analyses thermiques**

Le thermogramme de DSC (**Figure III.6**) montre que cet oligomère présente un caractère amorphe caractérisé par la présence d'une nette transition vitreuse (T_g = -12°C) en l'absence de tout pic de fusion.

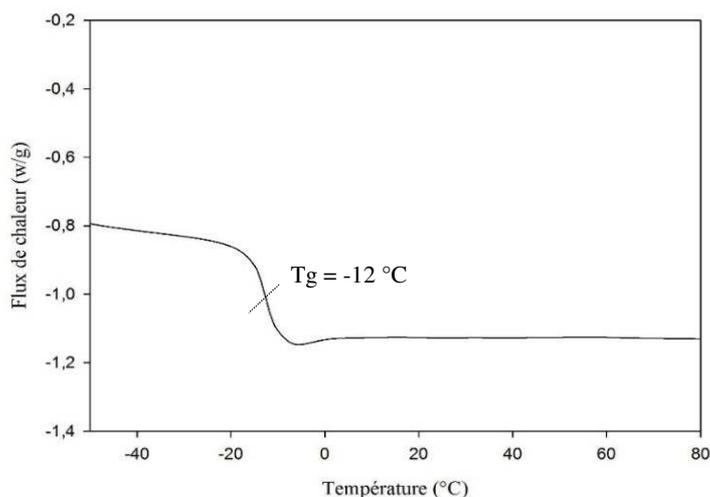


Figure III.6 : Thermogramme DSC du PLA-diol.

I-2-2-SYNTHESE DU PLA FONCTIONNALISE MALEIMIDE (PLA-Tri M)

Le PLA-diol, précédemment préparé, a été additionné de N-hydroxyméthylmaléimide, préalablement synthétisé, de diisocyanate (H₁₂MDI) et de glycérol comme connecteur de chaîne, afin d'obtenir un diéophile avec une fonctionnalité moyenne en maléimide égale à 3. Cette réaction a été effectuée à 80 °C dans le DMF en utilisant le DBTDL comme catalyseur et l'hydroquinone (1% de masse du diéophile) comme inhibiteur de polymérisation du groupe maléimide (**Schéma III.6**). En fin de réaction, le polymère est purifié par précipitation dans l'éther diéthylique.

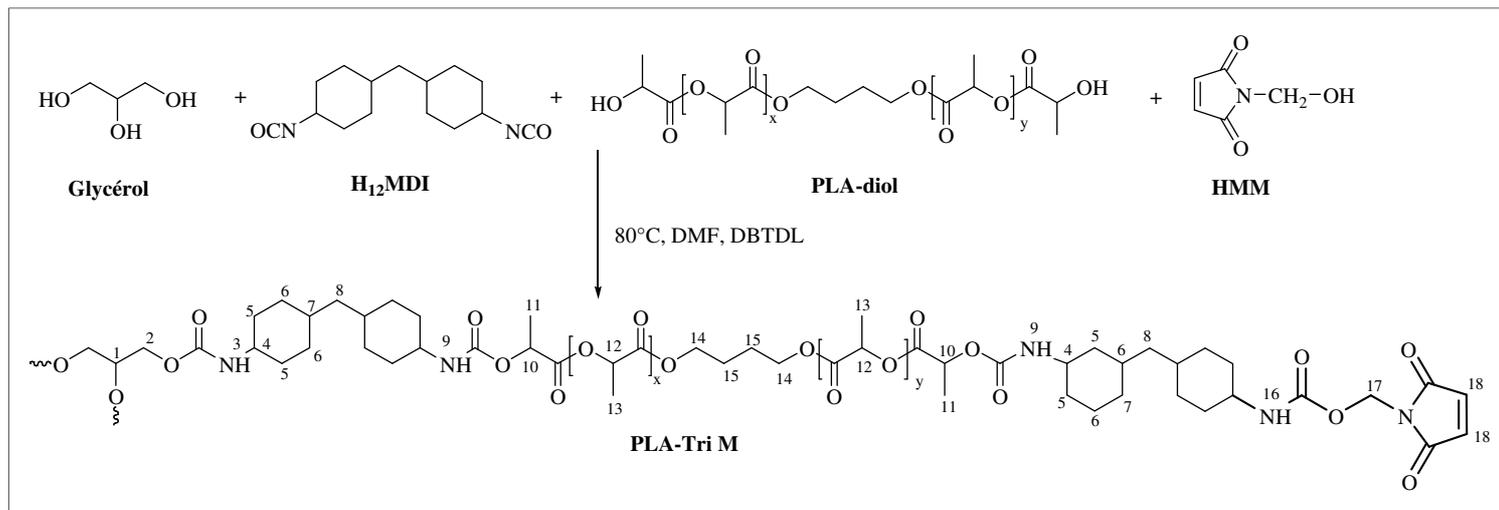


Schéma III.6 : Synthèse du PLA Tri-M.

- **Analyse par IR-TF**

Il apparaît sur les spectres IR-TF du PLA fonctionnalisé maléimide (**Figure III.7**), une diminution de la bande d'absorption de l'isocyanate, située vers 2263 cm⁻¹, en fonction de l'avancement de la réaction. Nous constatons ainsi une atténuation complète de cette bande après 5h de réaction témoignant de son achèvement. On peut aussi identifier les bandes d'absorption caractéristiques du cycle maléimide vers 3093 cm⁻¹ et 1700 cm⁻¹.

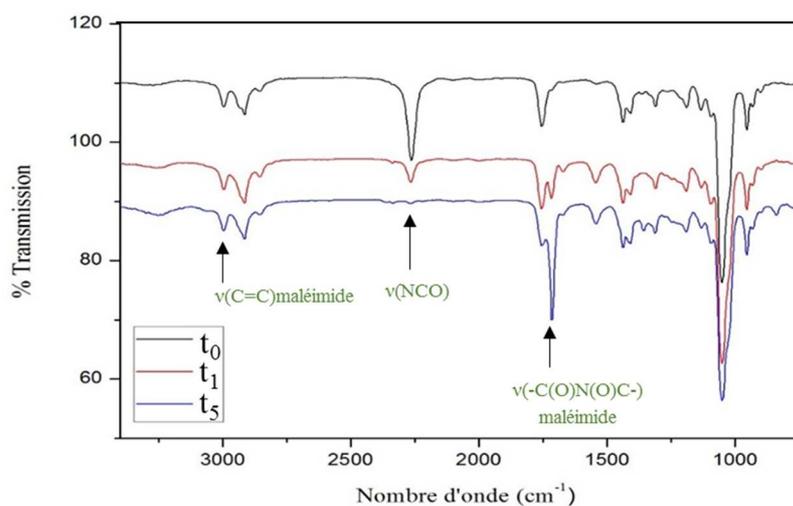


Figure III.7 : Spectres IR-TF du PLA-Tri M avant injection du catalyseur (t₀), après une heure de réaction (t₁), après 5 heures de réaction (t₅).

- **Analyse par RMN ^1H**

Sur le spectre de RMN- ^1H du PLA-Tri M, enregistré dans le CDCl_3 et présenté dans la **Figure III.8**, nous pouvons identifier :

- les protons H_{18} et H_{17} du cycle maléimide vers 6,77 et 5,34 ppm respectivement,
- les protons de l'unité lactide vers 1,5 et 5,2 ppm,
- le proton de la fonction uréthane vers 4,56 ppm.

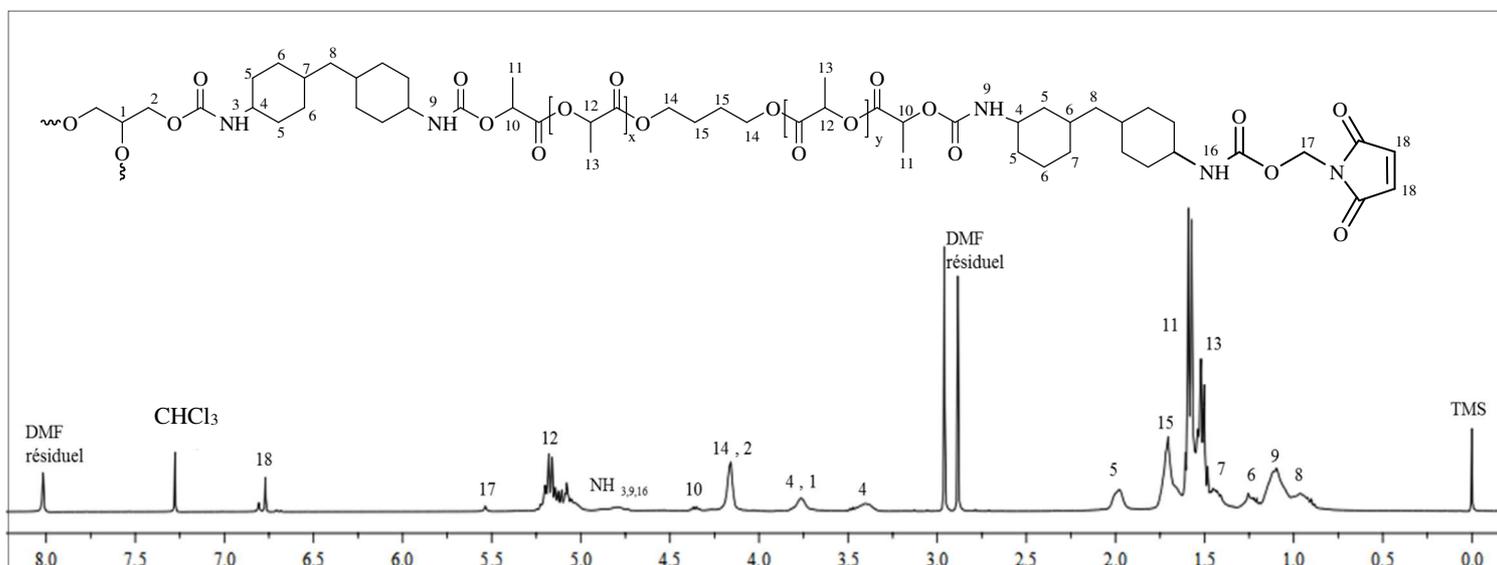


Figure III.8 : Spectre RMN- ^1H PLA-Tri M (400MHz, CDCl_3 , réf (TMS) = 0 ppm).

En utilisant le spectre RMN- ^1H , la fonctionnalité moyenne a été calculée à partir du rapport entre le pic à 6,5 ppm relatif à deux protons de maléimide et le pic à 5,4 ppm relatif à un proton de PLA. La fonctionnalité moyenne est de l'ordre de 2,4.

- **Analyses thermiques**

Le comportement thermique du PLA-diol avant et après sa modification chimique par des maléimides (PLA-Tri M) a été examiné par analyse calorimétrique différentielle (DSC) et par analyse thermogravimétrique (ATG). Le **Tableau III.2** regroupe les résultats des analyses thermiques.

Tableau III.2 : Analyse du PLA-diols et PLA-Tri M.

Echantillons	\overline{Mn} (g.mol ⁻¹) ^{a)}	M _w /M _n ^{a)}	\overline{Xn} ^{b)}	T _g (°C) ^{c)}	T _{ATG} (5%) (°C)
PLA-diols	820	1,18	10	-12	170
PLA-M	7400	2,44	10	20	180

^{a)} Déterminée par CES, ^{b)} déterminée par RMN-¹H, ^{c)} déterminée par DSC.

L'absence de pic de fusion sur le thermogramme de DSC du PLA-Tri M (**Figure III.9**), montre que le caractère amorphe a été préservé en greffant le cycle maléimide sur le PLA-diols. Par contre, une augmentation de la température de transition vitreuse (T_g = 20°C) a été observée en la comparant avec celle du PLA-diols. Cette évolution est due à la présence des segments rigides de l'isocyanate qui réduit la flexibilité des macromolécules.

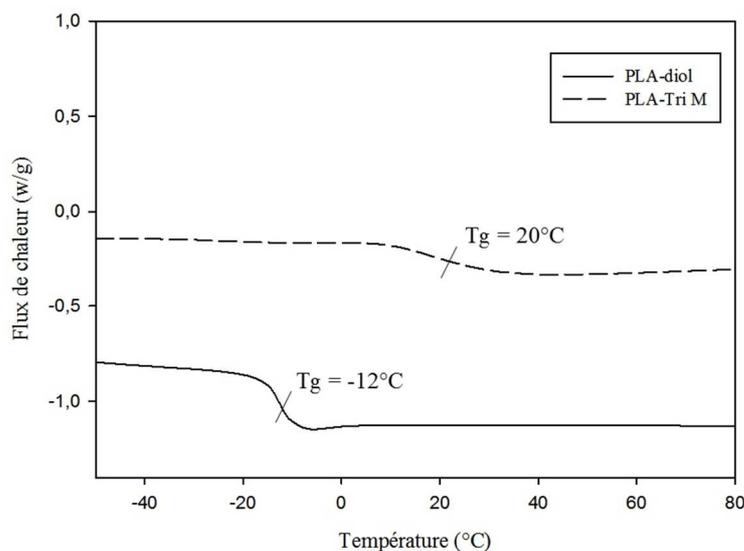


Figure III.9 : Thermogrammes DSC de PLA-diols et PLA-Tri M.

II-SYNTHESE D'HYDROGELS PAR LA REACTION DE DIELS-ALDER

Comme nous l'avons indiqué dans la partie bibliographique, divers travaux ont mentionné l'intérêt que présente la réaction de Diels-Alder pour l'élaboration des hydrogels. Cela est dû

principalement à la simplicité de sa mise en œuvre et surtout le choix de son déroulement soit en solution ou même en phase fondue.

Dans le présent travail, nous nous proposons d'élaborer différentes formulations d'adduits secs, en modulant le rapport des prépolymères hydrophile/hydrophobe préalablement préparés (PEG-F et PLA-Tri M), via le procédé d'extrusion réactive, en respectant l'équifonctionnalité des fonctions maléimide et furane. Le choix de cette méthode offre l'avantage de ne pas avoir recours à des solvants et d'assurer une production continue. Une fois obtenus, leur mise au contact de l'eau conduit à la formation de l'hydrogel.

Equifonctionnalité furane/maléimide

Dans un premier temps, la concentration en groupe maléimide et furane dans PLA-Tri M et PEG-F, respectivement, a été déterminée pour chaque mélange. Afin de pouvoir modifier la balance du polymère hydrophile (PEG)/ hydrophobe (PLA) dans la structure du réseau, tout en respectant l'équifonctionnalité en furane et maléimide, nous avons synthétisé d'autres précurseurs PEG-F en suivant le même protocole précédent mais en modifiant les nombres de moles du PEG-diol et H₁₂MDI utilisés lors de la synthèse, afin d'obtenir différentes concentrations en furane et en PEG. Plus le taux en PEG augmente plus qu'il y a un allongement de chaîne et une augmentation de la concentration en furane.

La masse du PLA-Tri M nécessaire à la réticulation a été déterminée en ajustant la concentration en maléimide avec celle en furane pour chaque précurseur.

Stabilité thermique des précurseurs

Avant d'aborder la synthèse des adduits, la stabilité thermique des deux précurseurs de départ (PEG-F₄₀ et PLA-Tri M) a été examinée dans le but de s'assurer d'un comportement thermique stable au cours de l'extrusion. En se basant sur les données de l'analyse thermogravimétrique (ATG) (**Figure III.10**) nous avons constaté que les deux prépolymères sont thermiquement stables jusqu'à 180°C et 280°C pour PLA-Tri M et PEG-F₄₀, respectivement. Dès l'instant où le mélange des deux prépolymères est à l'état fondu, à savoir à partir de 90°C, nous avons sélectionné cette température pour réaliser la réticulation sans aucun souci de dégradation des réactifs de départ.

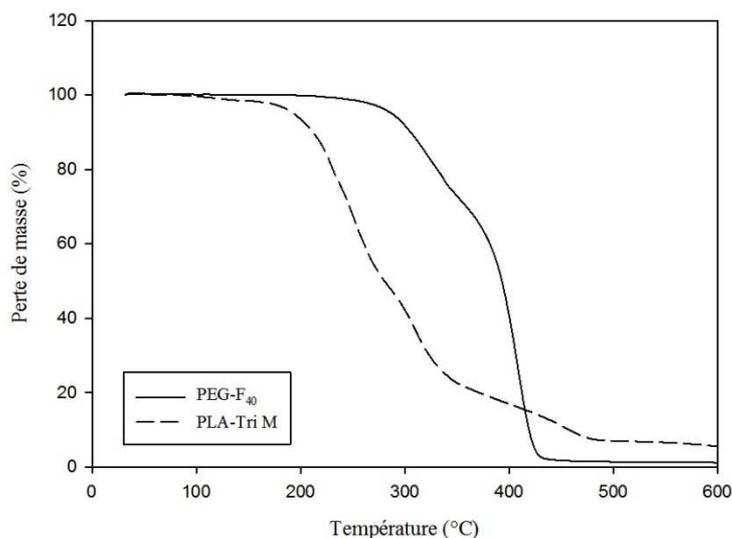


Figure III.10 : Thermogrammes ATG de PEG-F₄₀ et PLA-Tri M.

Les précurseurs (PEG-F et PLA-Tri M) ont été ensuite mélangés, dans différents rapports (**Tableau III.3**), en extrudeuse à 90°C pendant 10 min. Après refroidissement lent du mélange homogène, la réticulation du mélange a été réalisée via la réaction de Diels-Alder (**Figure III.11**).

Tableau III.3 : Différentes compositions massiques d'adduits.

Echantillons	Rapport massique PEG-F _i / PLA-Tri M
PEG-F₄₀ / PLA-Tri M	40/60
PEG-F₆₀ / PLA-Tri M	60/40
PEG-F₈₀ / PLA-Tri M	80/20
PEG-F₉₀ / PLA-Tri M	90/10

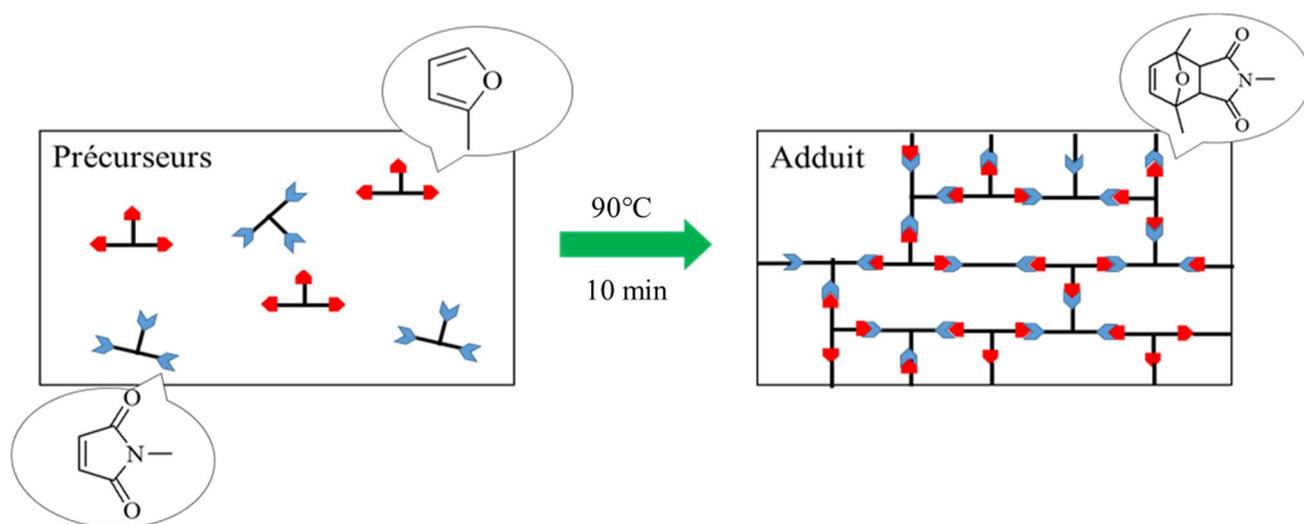


Figure III.11 : Représentation de la formation des adduits à partir des précurseurs par la réaction de Diels-Alder.

III-CARACTÉRISATION DES ADDUITS ET DES HYDROGELS

III-1-TEST DE GONFLEMENT

Des études de gonflement ont été effectuées afin d'évaluer l'influence de la composition d'adduits (alimentation précurseurs hydrophile/hydrophobe) et des conditions externes comme le changement de pH et de température sur les propriétés de gonflement dynamique des adduits obtenus. Pour cela, trois milieux différents ont été préparés : eau désionisée, solution physiologique (NaCl, 0,9% m/v) et solution acide simulant les fluides gastriques (HCl, 0,1M).

Dans le but d'étudier l'influence de la température, ces tests de gonflement ont été réalisés à deux différentes températures : 25°C et 37°C.

Les taux de gonflement des hydrogels obtenus ont été déterminés gravimétriquement en mesurant l'absorption d'eau sur une période de temps jusqu'à ce que l'équilibre soit atteint. La **Figure III.12** montre le taux de gonflement des différentes compositions d'hydrogels à 25°C et 37°C dans les différents milieux.

La première constatation qui découle de l'examen de ces résultats, concerne l'effet de la température sur le taux de gonflement, qui s'est révélée important sur les propriétés de gonflement d'hydrogels. Comme le montre la **Figure III.12**, les taux de gonflement sont plus élevés à 37°C qu'à 25°C pour toutes les différentes compositions d'hydrogels indiquant que le

gonflement d'hydrogels augmente avec la température. Cela peut s'expliquer par la destruction des liaisons hydrogènes entre les chaînes intermoléculaires permettant ainsi la pénétration d'eau dans la matrice du gel. De plus, lorsque la température augmente, la mobilité thermique des chaînes de polymères augmente, ce qui fait que les hydrogels peuvent facilement gonfler [20].

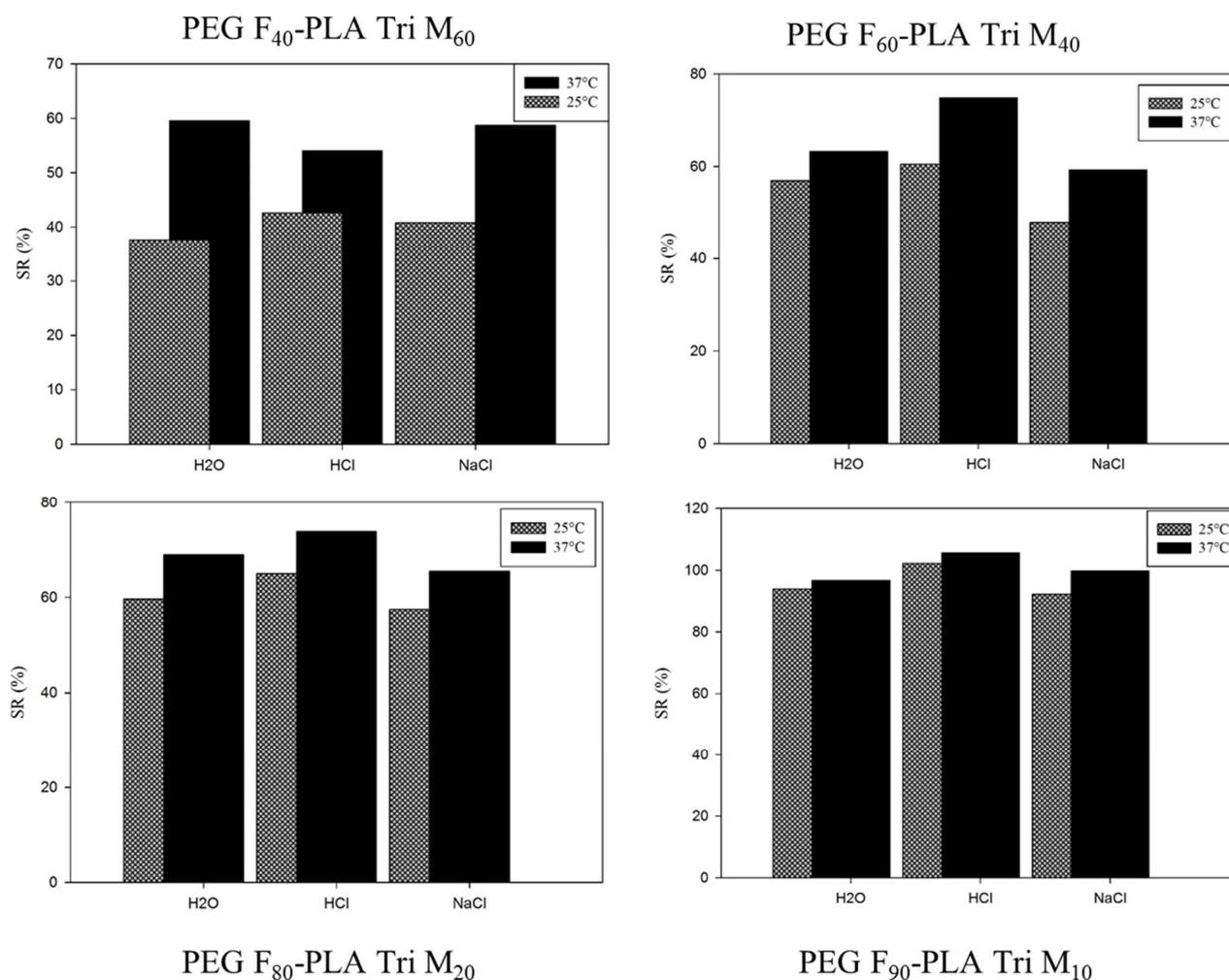


Figure III.12 : Taux de gonflement à l'équilibre des hydrogels à température ambiante et à 37°C dans différents milieux (H₂O, HCl, NaCl).

La **Figure III.13** illustre le gonflement de l'adduit PEG F₉₀-PLA Tri M₁₀ dans l'eau.

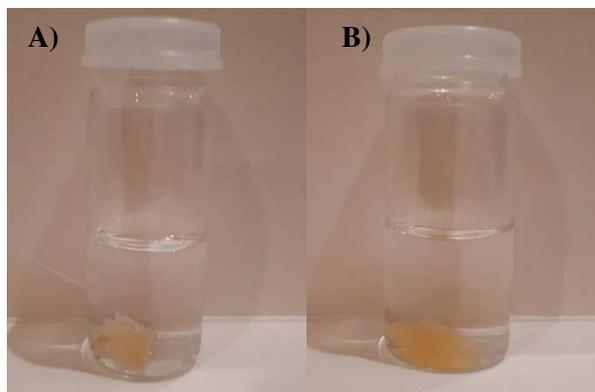


Figure III.13 : Gonflement de l'adduit PEG F₉₀-PLA Tri M₁₀ à l'eau.

A) avant gonflement B) après gonflement

Le rapport polymère hydrophobe sur polymère hydrophile influe aussi sur le taux de gonflement des hydrogels et une telle dépendance est mieux illustrée sur la **Figure III.14**.

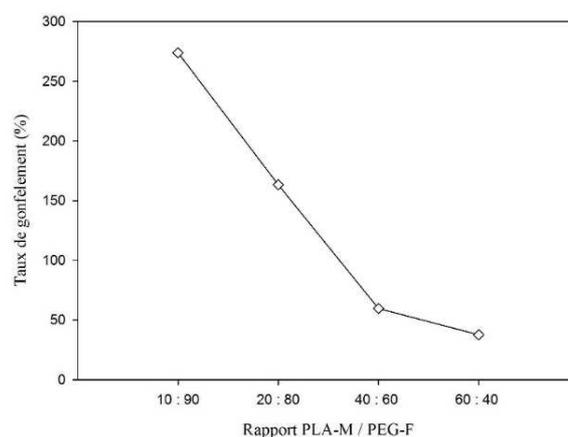


Figure III.14 : Taux de gonflement maximal des adduits dans l'eau en fonction du rapport massique PLA-Tri M / PEG-F₄₀ à température ambiante.

En effet, les hydrogels absorbent l'eau jusqu'à ce que leur poids atteigne un plateau qui représente le taux de gonflement à l'équilibre. Ce rapport est très sensible à la composition des gels et augmente avec la quantité de polymère hydrophile. Par exemple, le rapport 10:90 de

PLA-Tri M / PEG-F présente un taux de gonflement significativement élevé, jusqu'à 273% à l'équilibre. Une explication très probable pour ce phénomène est que le PEG-F₉₀ est plus hydrophile que le PLA-Tri M et, par conséquent, un contenu de PEG plus élevé devrait augmenter le taux de gonflement. En contrepartie, le taux de gonflement est plus faible lorsque le contenu de PLA-Tri M augmente. Par exemple, une simple augmentation du rapport PLA-Tri M : PEG-F de 20 : 80 à 40 : 60 entraîne une réduction significative du taux de gonflement de 163% à 60%.

Modèle de Fick :

La première loi de Fick est un modèle commun et simple pour la détermination du mécanisme de transport d'eau pendant le processus de gonflement. Pour une fraction d'absorption d'eau (M_t/M_∞) < 0,6 ; on applique l'équation 3. Par contre, on utilise l'équation 4 du modèle de Berens-Hopfenberg [21] pour une fraction d'absorption d'eau supérieure à 0,6. Cette équation prend en considération la contribution de la relaxation de la chaîne au procédé de sorption d'eau.

$$F_t = M_t/M_\infty = K_1 t^n \quad \text{éq.3}$$

$$F_t = M_t/M_\infty = 1 - A \cdot \exp(-K_2 t) \quad \text{éq.4}$$

Où M_t est la masse d'eau absorbée à l'instant t , M_∞ la quantité d'eau absorbée à l'équilibre, K et n sont des constantes où n est calculé à partir de la pente de la courbe $\ln(M_t/M_\infty)$ en fonction de $\ln(t)$ et varie de 0,5 à 1.

Nous avons appliqué l'équation 3 du modèle de Fick à l'étude de l'effet de différents rapports d'alimentation des précurseurs hydrophobes et hydrophiles sur le comportement de gonflement dynamique de ces hydrogels hybrides. Le **Tableau III.4** montre les paramètres n , K_1 et K_2 des hydrogels hybrides calculés à partir des deux équations 3 et 4. La **Figure III.15** montre la courbe $(M_t/M_\infty) = f(t)$ des hydrogels hybrides.

Tableau III.4 : Valeurs de A et K pour chaque échantillon.

Echantillons	n	K_1 (h ⁻¹)	A	K_2 (h ⁻¹)
PEG F₄₀ – PLA Tri M₆₀			1,6	0,139
PEG F₆₀ – PLA Tri M₄₀	0,59	0,241		
PEG F₈₀ – PLA Tri M₂₀	0,768	0,758		
PEG F₉₀ – PLA Tri M₁₀	0,945	0,249		

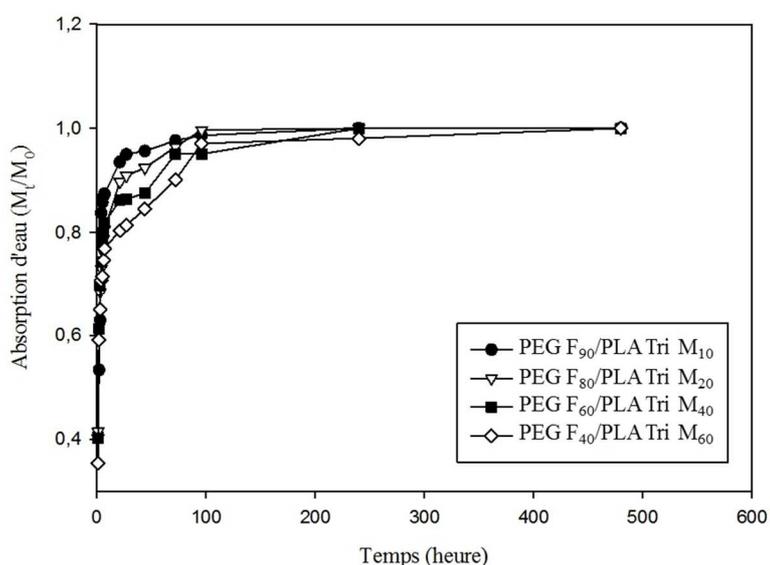


Figure III.15 : Absorption d'eau des différentes compositions d'adduits en fonction du temps dans l'eau à 37°C.

Les données du tableau ainsi que la **Figure III.15** indiquent que le comportement de gonflement dynamique des hydrogels hybrides dépend de la contribution relative de la diffusion d'eau et de la relaxation des hydrogels, ce qui dépend de la composition d'hydrogels hybrides (rapport précurseurs hydrophiles hydrophobes). Pour l'hydrogel PEG F₆₀-PLA Tri M₄₀, la valeur de n est égale à 0,6 indiquant une diffusion Fickienne [22], c'est-à-dire que la sorption d'eau est contrôlée par diffusion. Par contre, les autres compositions PEG F₈₀-PLA Tri M₂₀, PEG F₉₀-PLA Tri M₁₀ possèdent des valeurs de n = 0,768 et n = 0,945, respectivement, qui montrent une diffusion non Fickienne.

Pour sa part, l'adduit PEG F₄₀-PLA Tri M₆₀ n'a pas réussi à adopter le modèle de diffusion Fickien mais il s'adapte au modèle de Berens-Hopfenberg (Equation 4). Cela suggère que le gonflement contrôlé par la relaxation serait un meilleur mécanisme.

III-1-COMPORTEMENT THERMIQUE DES ADDUITS

Les analyses thermogravimétriques des adduits synthétisés ont montré que la stabilité thermique était similaire pour toutes les compositions comme le montre la **Figure III.16**. Les valeurs des températures de dégradation sous azote, consignées dans le **Tableau III.5**, montrent que ces adduits présentent une bonne stabilité thermique. Leur dégradation n'est observée qu'à des températures supérieures à 200°C. On peut distinguer sur les thermogrammes ATG (**Figure III.16**) trois phases de perte de masse qui peuvent être interprétées de la manière suivante :

- ◆ En se basant sur la **Figure III.10**, la première perte située entre 200 et 250°C concerne la décomposition du cycle maléimide greffé sur la chaîne principale de PLA. En effet, avant 200°C, la réaction de rDA commence à se produire, ce qui donne les composants diéniques et diénophiles de départ.
- ◆ La deuxième située entre 270°C et 350°C, à partir de laquelle le mode de dégradation du réseau a suivi la tendance de ses précurseurs, est attribuée à la décomposition du PEG-F₄₀.
- ◆ La troisième prend le relais vers 400°C, où la dégradation thermique prend à sa fin rapidement.

Tableau III.5 : Propriétés thermiques des adduits.

Echantillons	T _{ATG} (5%) (°C)	Perte de masse jusqu'à 600°C (%)
PEG-F ₄₀ – PLA Tri M ₆₀	204	95,91
PEG-F ₆₀ – PLA Tri M ₄₀	201	95,58
PEG-F ₈₀ – PLA Tri M ₂₀	200	91,18
PEG-F ₉₀ – PLA Tri M ₁₀	201	90,68

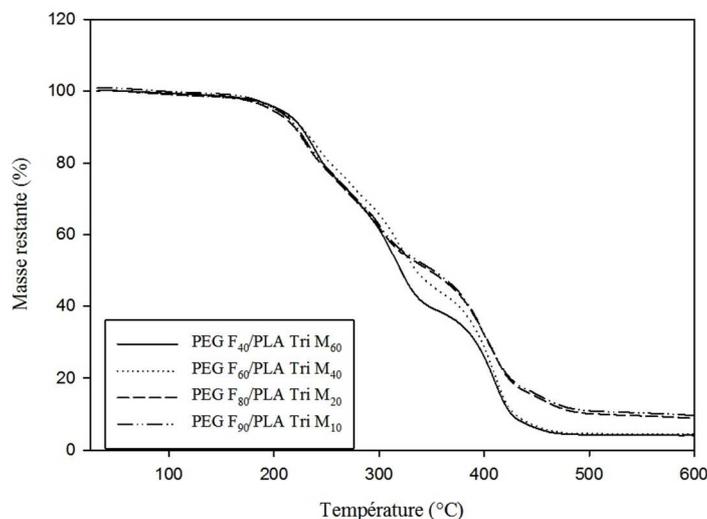


Figure III.16 : Thermogrammes ATG des adduits.

III-3-PROPRIÉTÉS RHEOLOGIQUES DES ADDUITS ET DES HYDROGELS

Une analyse rhéologique dynamique a été réalisée dans le but d'étudier les propriétés viscoélastiques des différentes compositions de gels avant (adduits secs) et après gonflement à l'eau (hydrogel).

III-3-1-PROPRIÉTÉS THERMOMÉCANIQUES DES ADDUITS

Les propriétés viscoélastiques des adduits ont été analysées à l'aide d'un rhéomètre pour vérifier les propriétés thermosensibles et spécialement la thermoréversibilité de ces adduits via les réactions de DA et de rDA. Tout d'abord, tous les échantillons ont été soumis à des essais préalables en mode d'oscillation dynamique afin de définir la région viscoélastique linéaire où le module de conservation (G') et le module de perte (G'') restent indépendants de la contrainte appliquée. Ensuite, une destruction du réseau a été assurée en plaçant l'adduit entre les deux plateaux du rhéomètre à 120°C pendant 5 minutes, en adoptant la même procédure réalisée au chapitre II.

❖ Balayage de fréquence à 80°C

Un balayage de fréquence à 80°C et à 1 rad.s⁻¹ a été effectué après un refroidissement lent suivi d'une maturation pour quelques heures afin d'assurer l'obtention de l'équilibre thermodynamique. Dans tous les essais de balayage en fréquence, les valeurs de G' sont constantes dans la région des basses fréquences et sont supérieures à celles de G'' indiquant que les gels synthétisés sont chimiquement réticulés comme observé sur la **Figure III.17**.

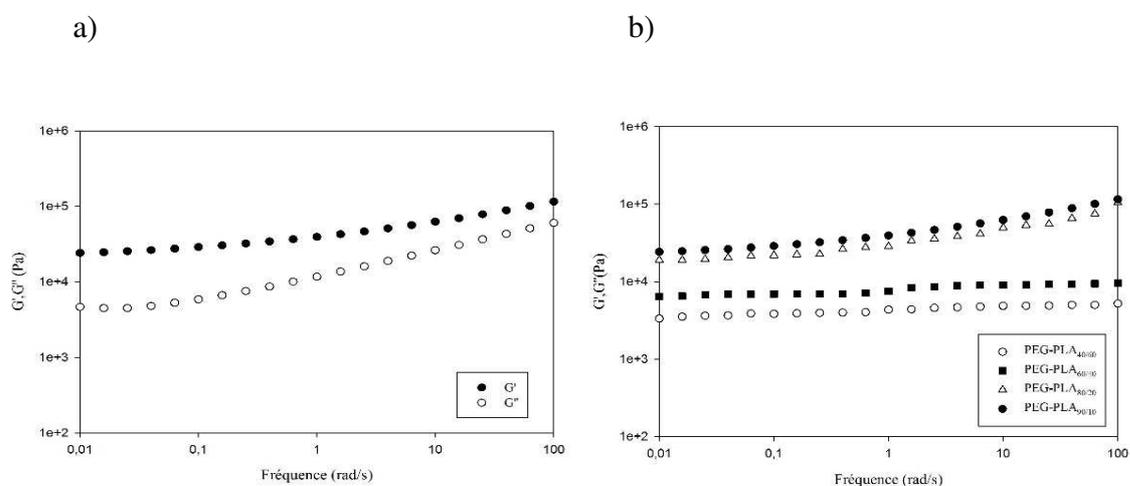


Figure III.17 : a) Variation de G' et G'' du PEG F₉₀-PLA Tri M₁₀ en fonction de la fréquence à 80°C.

b) Variation de G' des adduits en fonction de la fréquence à 80°C.

Les valeurs moyennes de G' de tous les adduits sont rapportées dans le tableau suivant :

Tableau III.6 : Valeurs du module de conservation (G') des adduits à 80°C.

Echantillons	G' (Pa)
PEG F ₄₀ – PLA Tri M ₆₀	33313
PEG F ₆₀ – PLA Tri M ₄₀	64303
PEG F ₈₀ – PLA Tri M ₂₀	20003
PEG F ₉₀ – PLA Tri M ₁₀	24233

Ceci pourrait être justifié par le fait que la présence de bloc PEG dans la structure du réseau hybride améliore les propriétés d'élasticité.

D'après ces résultats, on peut confirmer que les propriétés des hydrogels dépendent du taux de PLA/PEG dans la structure du réseau.

❖ *Balayage de température à fréquence constante*

L'analyse rhéologique des adduits a été effectuée à une fréquence constante (1 rad.s^{-1}) dans la plage de température de 130 à 80°C (refroidissement de l'échantillon) puis de 80 à 130°C (chauffage de l'échantillon). Les expériences ont été lancées à une température élevée pour être au-dessus de la température de dé-réticulation. Après refroidissement, l'échantillon a été ensuite soumis à un test de maturation à 80°C pour quelques heures pour favoriser la réaction de DA. Deux cycles de refroidissement /chauffage ont été conduits. Les **Figures III.18** présentent les résultats obtenus lors du premier cycle (refroidissement et chauffage). Elles mettent en évidence le croisement des courbes de G' et G'' en fonction de la température.

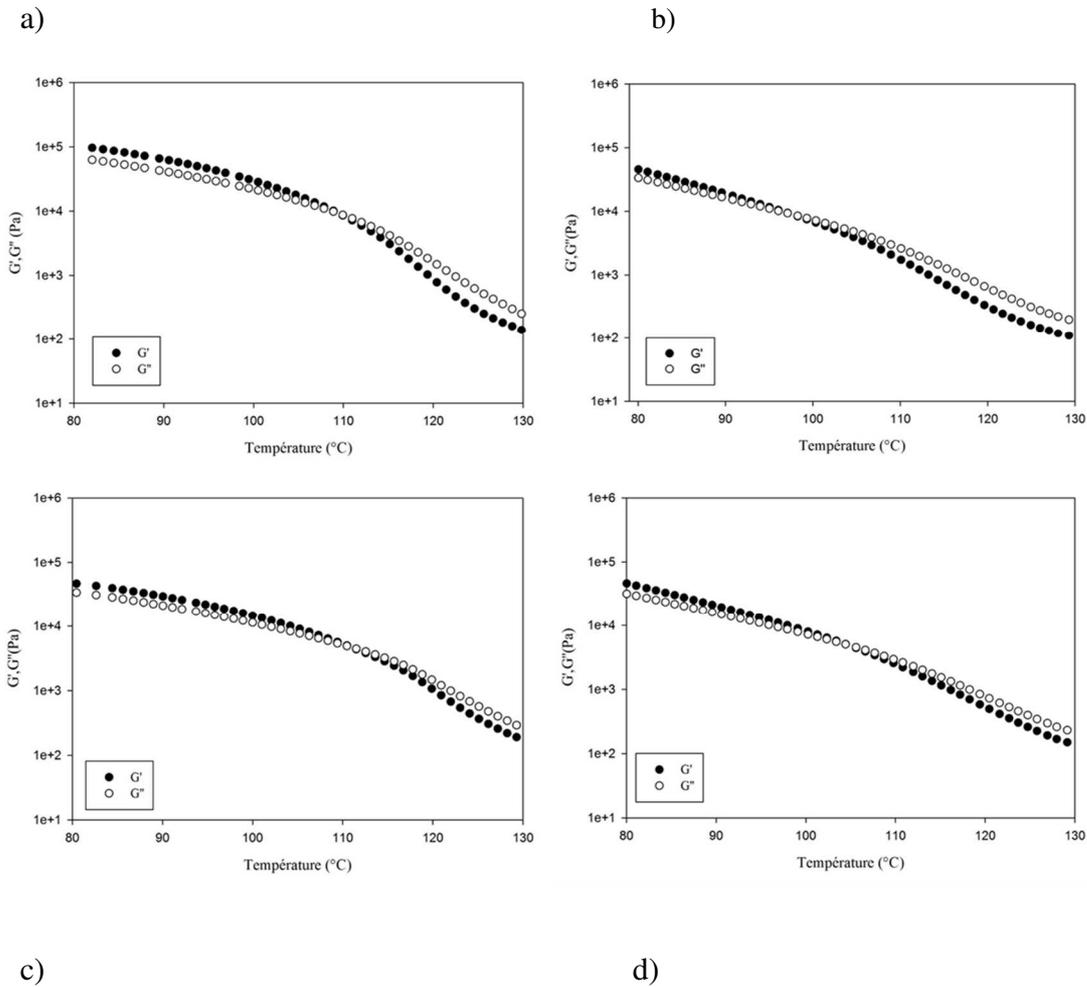


Figure III.18 : Variation de G' et G'' en fonction de la température du PEG F₉₀-PLA Tri M₁₀

a) 1^{er} cycle de chauffage, b) 1^{er} cycle de refroidissement, c) 2^{ème} cycle de chauffage, d) 2^{ème} cycle de refroidissement.

La densité de réticulation des réseaux de DA a été caractérisée par la masse molaire entre nœuds, M_c ($\text{kg}\cdot\text{mol}^{-1}$), calculée selon la théorie de l'élasticité du caoutchouc [23] à l'aide de l'équation suivante, où G' est en Pa à $1 \text{ rad}\cdot\text{s}^{-1}$, ρ est la masse volumique du réseau en $\text{kg}\cdot\text{m}^{-3}$, T la température en Kelvin et R la constante des gaz parfaits $\text{J}\cdot(\text{mol}\cdot\text{K})^{-1}$:

$$\overline{M_c} = \frac{\rho RT}{G'} \quad \text{éq.5}$$

Tableau III.7 : Propriétés thermomécaniques des adduits.

Echantillons	T dé-réticulation (°C)	Mc (g.mol ⁻¹)
PEG F₄₀ – PLA Tri M₆₀	104	535332
PEG F₆₀ – PLA Tri M₄₀	105	612950
PEG F₈₀ – PLA Tri M₂₀	110	726584
PEG F₉₀ – PLA Tri M₁₀	112	913320

Nous constatons au vu des valeurs de Mc déterminées à partir de G' qu'il y a un phénomène d'allongement de chaîne. Ces résultats montrent aussi que le domaine de température pour lequel la réaction de dé-réticulation est prédominante est indépendant du taux de polymères hydrophiles/hydrophobes.

III-3-2-PROPRIÉTÉS THERMOMÉCANIQUES DES HYDROGELS

Dans le but d'étudier les propriétés rhéologiques des hydrogels, des expériences de balayage en fréquence ont été réalisées. Des mesures rhéologiques ont été effectuées afin de déterminer le module de conservation (G') des hydrogels hybrides après réticulation par la réaction de DA. Tout d'abord, tous les échantillons ont été soumis à un essai de balayage de déformation pour établir la région viscoélastique linéaire où G' et G'' sont indépendants de la déformation appliquée. L'essai rhéologique a ensuite été réalisé en utilisant une géométrie de plaque parallèle, à 25 et 37 ° C pour les différentes compositions d'hydrogels. Un exemple typique de balayage en fréquence de l'adduit PEG F₉₀-PLA Tri M₁₀ à 37°C et 25°C est illustré **Figure III.19**.

Dans tous les cas, G' est indépendant de la fréquence et toujours supérieur à G'' confirmant la structure réticulée et le comportement élastique des échantillons. La tendance constante de G' a prouvé que les matériaux obtenus étaient des hydrogels chimiques au lieu des physiques, ce qui indique le succès et l'aptitude de la réaction de réticulation DA pour la formation d'hydrogels.

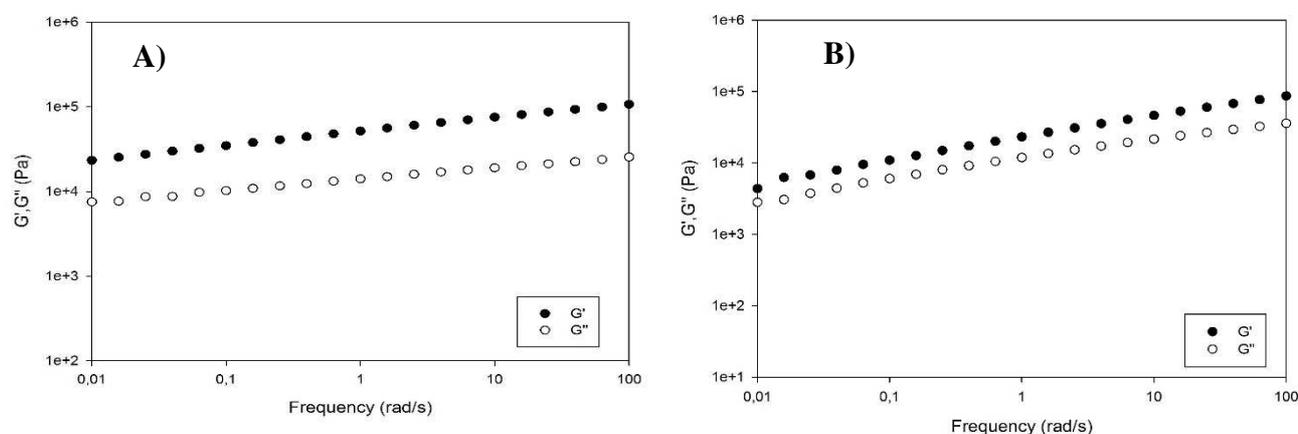


Figure III.19 : Variation de G' et G'' en fonction de la fréquence du PEG F₉₀-PLA Tri M₁₀ après gonflement

A) à température ambiante, B) à 37°C.

B)

II-4-MORPHOLOGIE DES HYDROGELS

La morphologie et la porosité des hydrogels ont été examinées par la technique de microscopie électronique. Nous nous sommes d'abord tournés vers les techniques permettant l'étude de la morphologie des hydrogels à l'état hydraté, telles que la microscopie électronique à balayage en mode environnemental (MEB environnemental) afin d'éviter la déshydratation de nos échantillons. Dans ce type de MEB, la pression d'observation est beaucoup plus proche de la pression atmosphérique que dans un MEB ordinaire. Malheureusement, cette technique ne permet pas de faire des grossissements importants (pas plus de x1000), surtout pour les échantillons très hydratés. Notre image a été faite à un grossissement x800 (**Figure III.20**). On constate que dans ces conditions, il est impossible d'observer la structure poreuse. Nous n'avons donc pas pu déterminer la morphologie de l'hydrogel avec ce type de microscopie.

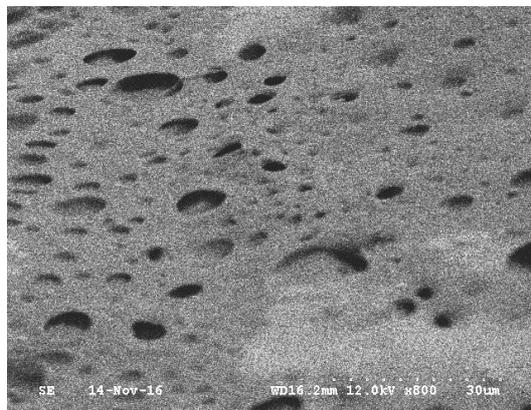


Figure III.20 : Image de la section de l'hydrogel PEG F₄₀-PLA Tri M₆₀ obtenue sur le MEB-environnemental à une tension d'accélération de 12 kV.

L'étude de la morphologie des systèmes hautement hydratés est souvent complexe. En effet, la présence d'une grande quantité d'eau constitue un point bloquant pour la microscopie électronique. Pourtant, cette technique représente un bon moyen pour l'observation directe de la morphologie des échantillons. Il est bien sûr possible de déshydrater l'échantillon pour faciliter sa caractérisation, mais cela implique de la prudence dans l'interprétation ultérieure car la déshydratation risque de modifier la texture du polymère et fausser l'observation.

Pour pallier ce problème, nous avons eu recours à la microscopie électronique à balayage (MEB). Cette méthode requiert cependant un traitement préalable de cryolyophilisation de l'échantillon afin de figer sa structure et d'obtenir un produit sec. L'hydrogel est congelé dans l'azote liquide, puis lyophilisé pendant au moins 48 heures. Après métallisation de la surface de l'échantillon, nous avons observé leurs sections au MEB. Les images typiques ainsi obtenus sont présentées dans la **Figure III.21**.

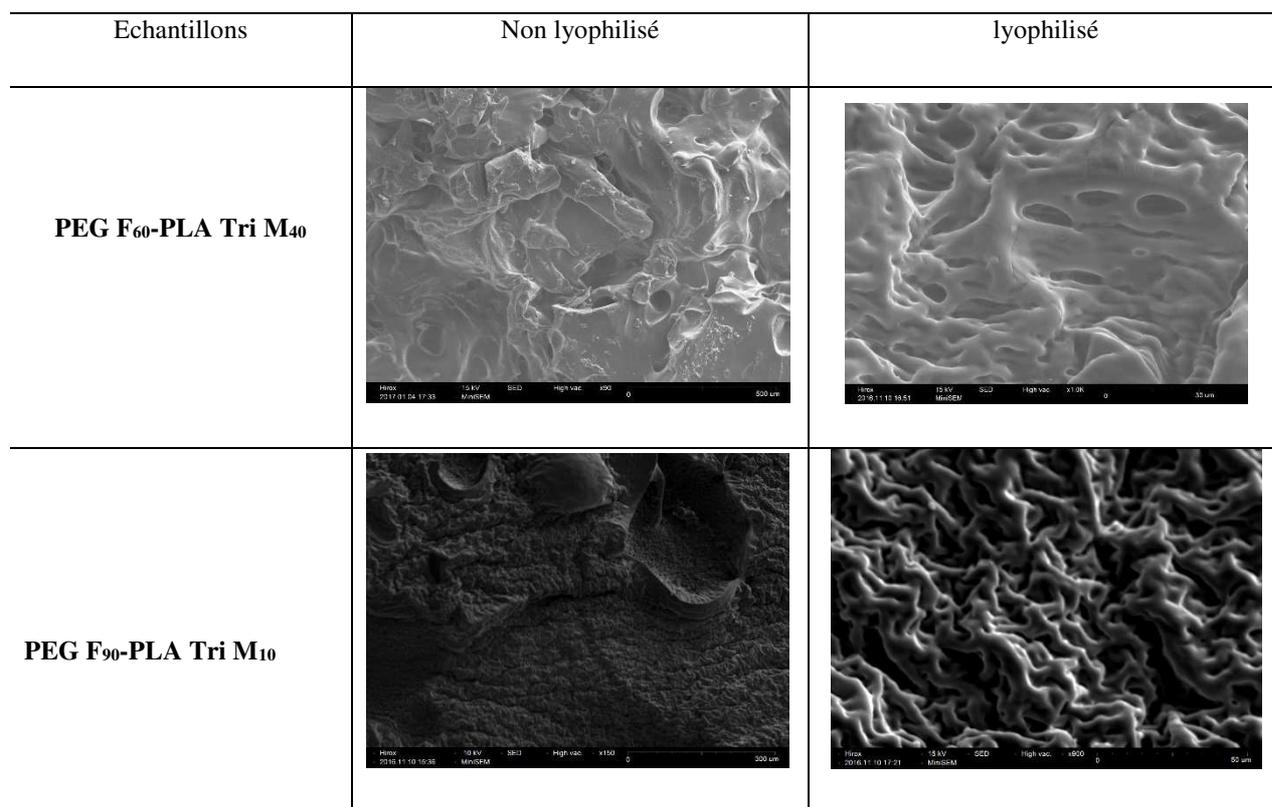


Figure III.21 : Images MEB des adduits PEG F₆₀-PLA Tri M₄₀ et PEG F₉₀-PLA Tri M₁₀ avant et après lyophilisation.

Nous pouvons observer une morphologie poreuse de nos hydrogels avec une distribution de taille de pores allant de quelques micromètres jusqu'à quelques dizaines de micromètres.

Nous pouvons néanmoins voir que les polymères immiscibles (PEG-F₄₀ et PLA-Tri M₆₀) ont été bien mélangés, ce qui confirme la bonne dispersion de ces deux précurseurs dans la structure du réseau.

III-5- DEGRADATION HYDROLYTIQUE ET AÉROBIE DES HYDROGELS

Il a été clairement établi dans la littérature que la dégradation est une caractéristique importante pour le développement de biomatériaux. La compréhension des mécanismes de dégradation des polymères dans l'organisme est importante pour permettre de concevoir un système particulier de libération contrôlée. Afin d'examiner la dégradabilité des hydrogels

préparés, nous nous proposons dans cette partie d'évaluer la dégradation selon deux modes : hydrolytique et aérobie.

III-5-1-DEGRADATION HYDROLYTIQUE

La dégradation hydrolytique des hydrogels a été examinée dans trois milieux différents (pH = 4,71 ; 7,4 et 9,97) à 37°C, pour imiter celle du corps humain, pour une période de 10 semaines. Il s'agit de suivre l'évolution des masses de l'échantillon en fonction du temps de dégradation.

On remarque que l'immersion des hydrogels, de différentes compositions, en des milieux de différents pH conduit à leur dégradation hydrolytique mais avec des cinétiques assez différentes comme en témoignent les courbes de la **Figure III.22**.

A partir des profils expérimentaux de pertes de masse, plusieurs dépendances ont pu être observées :

- Ces résultats montrent clairement que l'incorporation des blocs de PLA dans la structure du réseau présente un effet favorable sur la dégradation hydrolytique des réseaux. Cela est dû à la présence des fonctions esters qui peuvent subir après une longue durée une hydrolyse faisant intervenir des coupures de chaînes au niveau des fonctions esters. Ce processus est autocatalysé par les acides carboxyliques résultant de la scission des chaînes [24]. Il n'est pas du tout exclu, que les fonctions uréthane, de par leur grande affinité pour les molécules d'eau auxquelles elles peuvent s'associer par liaison hydrogène, font accentuer l'hydrophilie des chaînes macromoléculaires favorisant ainsi leur contact avec l'eau et par voie de conséquence leur dégradation par hydrolyse [25].
- D'après ces courbes, on remarque bien que l'hydrolyse alcaline a entraîné une perte en masse plus élevée que l'hydrolyse acide ou neutre. Cette perte en masse atteint après 10 semaines 65% et 70%, en milieu basique, dans le cas du PEG F₄₀-PLA Tri M₆₀ et PEG F₆₀-PLA Tri M₄₀, respectivement. Une raison possible à cela, est que dans des conditions acides, la neutralisation partielle de l'acide par les fonctions uréthanes peut protéger la liaison ester vers la dégradation hydrolytique. En revanche, la dégradation à un pH plus élevé devrait accélérer en raison de la

présence d'une concentration plus élevée d'ions hydroxyles (OH) qui peuvent catalyser le clivage des liaisons ester [26].

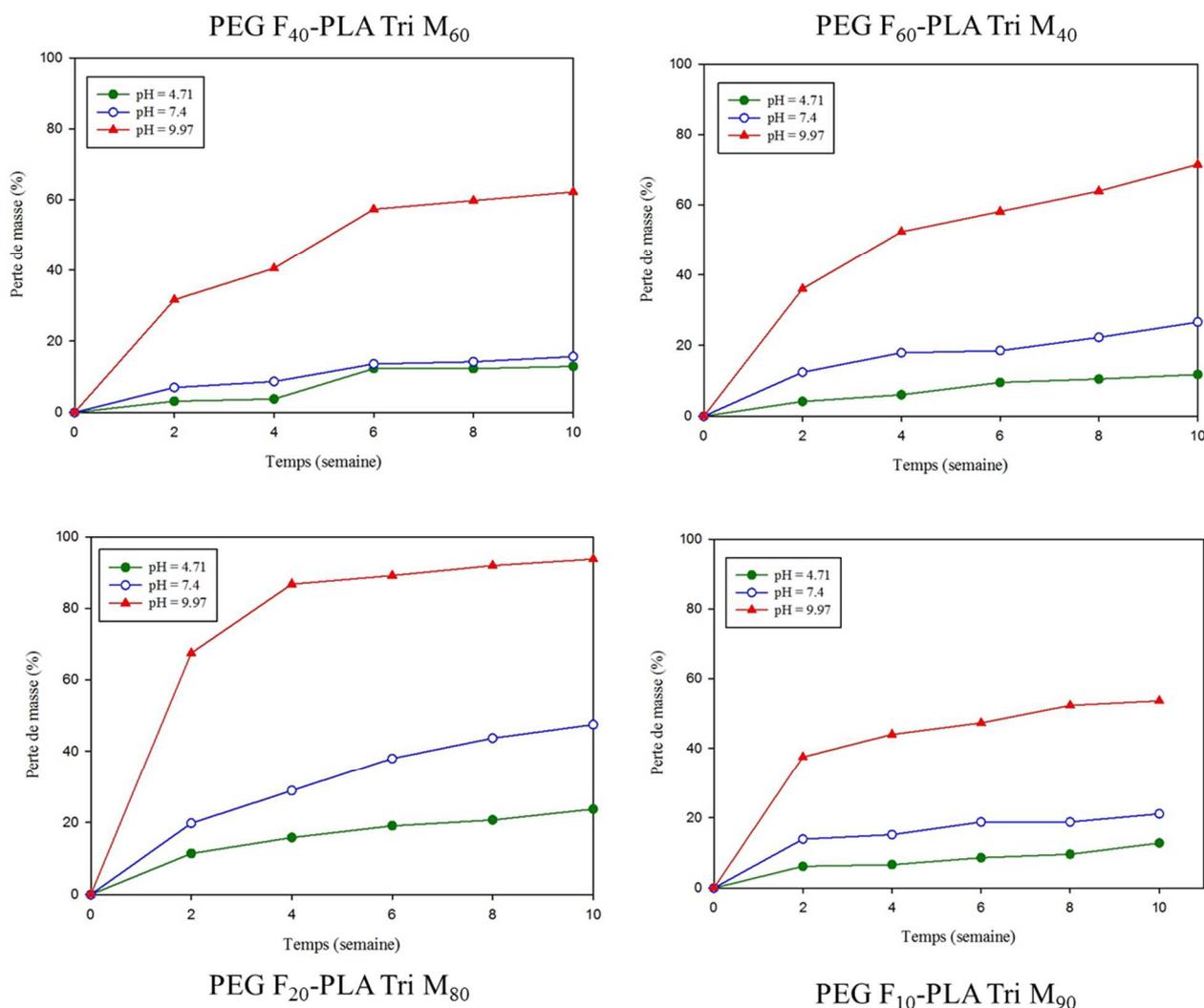


Figure III.22 : Dégradation hydrolytique des différentes compositions d'hydrogels à différents pH à 37°C.

Tableau III.8 : Pourcentage de perte en masse pour tous les échantillons à différents pH

Echantillons	Perte en masse (%) après 10 semaines (pH=4,71)	Perte en masse (%) après 10 semaines (pH=7,4)	Perte en masse (%) après 10 semaines (pH=9,97)
PEG F₄₀ – PLA Tri M₆₀	13	16	62
PEG F₆₀ – PLA Tri M₄₀	12	27	72
PEG F₈₀ – PLA Tri M₂₀	24	50	94
PEG F₉₀ – PLA Tri M₁₀	13	21	54

III-5-1-DEGRADATION AÉROBIE

La cinétique de la biodégradation aérobie pendant 28 jours selon la norme ISO 14851 de toutes les compositions d'hydrogels est illustrée à la **Figure III.23**.

Les résultats montrent que la cinétique de biodégradation de tous les hydrogels est différente. La biodégradation de l'hydrogel PEG F₄₀-PLA Tri M₆₀ est importante durant les 5 premiers jours, par rapport aux autres compositions, puis elle présente une période pendant laquelle le taux de biodégradation reste constant. Par contre, la cinétique de biodégradation des trois autres compositions ; PEG F₆₀-PLA Tri M₄₀, PEG F₈₀-PLA Tri M₂₀ et PEG F₉₀-PLA Tri M₁₀ est presque similaire. Cette différence peut être expliquée par la variation de la balance polymère hydrophile/hydrophobe.

En général, la dégradation des hydrogels en solution dépend de plusieurs paramètres tels que la densité de réticulation, le poids moléculaire et la proportion de groupes dégradables dans les chaînes principales et latérales [27]. Dans un autre aspect, l'hydrophilie de la structure macromoléculaire joue également un rôle très important dans la vitesse de dégradation des hydrogels.

Durant la biodégradation du PEG F₄₀-PLA Tri M₆₀, nous avons constaté une cinétique plus rapide, sur les premiers jours, que celle des autres compositions d'hydrogels. Cela peut être expliqué par la présence favorable du PLA dans le processus de dégradation du réseau. Étant un polymère amorphe, le bloc hydrophobe PLA-Tri M permet une pénétration plus facile de l'eau que les zones cristallines du PEG-F. Donc les parties amorphes subissent facilement

une dégradation hydrolytique et les microorganismes présents dans le milieu commencent la digestion des oligomères générés avec production de dioxyde de carbone.

En revanche, des taux importants en PEG-F, constituant les blocs semi-cristallins, s'opposent à la diffusion de l'eau dans le réseau durant l'étape de fragmentation et présentent donc des cinétiques de dégradation plus lentes durant les premiers jours comme le montre la **Figure III. 23** pour les adduits PEG F₆₀-PLA-Tri M₄₀, PEG F₈₀-PLA Tri M₂₀ et PEG F₉₀-PLA Tri M₁₀. Après l'étape de clivage de la chaîne principale, qui cause une réduction successive de la masse molaire, les microorganismes transforment le matériau en métabolite. Ceci est justifié par l'augmentation du pourcentage de biodégradation du PEG F₉₀-PLA Tri M₁₀ et PEG F₆₀-PLA Tri M₄₀ après les 10 jours.

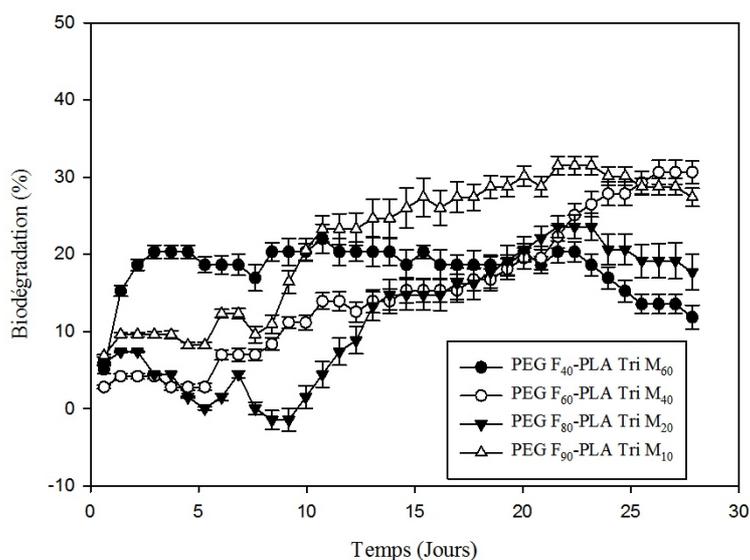


Figure III. 23 : Evaluation de la biodégradation aérobie des hydrogels.

Conclusion

Il ressort de l'étude que nous venons de rapporter dans ce chapitre, que la réaction de Diels-Alder est une méthode simple et efficace pour élaborer des hydrogels covalents.

Différentes compositions d'hydrogels ont été obtenues en faisant varier le rapport PEG-F et PLA-Tri M. Ces deux précurseurs ont été synthétisés séparément par modification chimique du PEG et PLA, respectivement. Une série d'analyses (DSC, RMN-¹H, IR-TF et ATG) menées a permis d'élucider clairement la structure de ces nouveaux composés et de déterminer leurs masses molaires et leurs comportements thermiques.

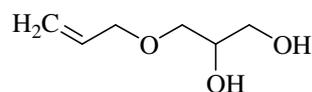
Une étape de formation de gels, via le procédé d'extrusion réactive à 90°C, précède celle qui aboutit aux hydrogels. Ce procédé de synthèse présente l'avantage de faire la réaction en absence totale de solvant. Une fois synthétisés, les gels ont été gonflés à l'eau pour former les hydrogels.

Les résultats décrits et analysés dans ce chapitre montrent que les adduits synthétisés par la réaction de Diels-Alder présentent une bonne stabilité thermique et ils sont thermiquement réversibles.

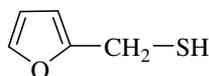
PARTIE EXPERIMENTALE

I-REACTIFS

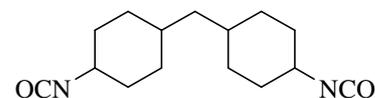
Le PEG qui se termine par des groupes hydroxyles (PEG-diol) avec une masse molaire moyenne de 2000 a été fournis par Sigma Aldrich. Le lactide a été séché sous vide à 50°C pendant 24h. Le tétrahydrofurane anhydre (THF) a été désoxygéné par purge d'azote avant le reflux pendant 10 min. Le N-hydroxyméthylmaléimide (HMM) a été préparé selon la méthode décrite par Tawney et al. [28]. Le glycérol est stocké sur tamis moléculaire à la température ambiante. L'alcool furfurylique (FAL, Acros Organics, 98%), le 2-éthylhexanoate d'étain (Sn(Oct)₂, 95%) et le dilaurate de dibutylétain (DBTDL, 95%), le 3-allyloxy-1,2-propane diol (99%), le 2-furanmethanethiol (97%), le 2,2'-azobis(2-méthylpropionitrile) (AIBN, 98%), le 4,4'-méthylène bis(isocyanate de cyclohexyle) (H₁₂MDI, 90%) et le butane-1,4-diol (BD, 99%) ont été gracieusement fournis par Sigma Aldrich et utilisés sans purification ultérieure.



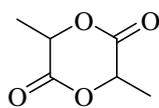
3-allyloxy-1,2-propane diol



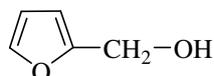
Furfuryl mercaptan



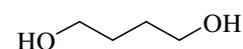
H₁₂MDI



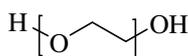
Lactide



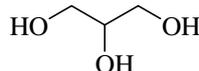
Alcool furfurylique



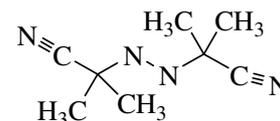
Butane-1,4-diol



Poly(éthylène glycol)



Glycérol



AIBN

Figure III.24 : Liste des composés chimiques utilisés dans cette partie.

II-SYNTHESES

II-1-SYNTHESE DU DIOL FURANIQUE PAR LA REACTION THIOL-ENE

Dans un tricol de 250 mL, muni d'une agitation magnétique et d'un réfrigérant à boules, on introduit à température ambiante une quantité stœchiométrique de 3-allyloxy-1,2-propanediol (30 g) et de 2-furanmethanethiol (25 g) dans le THF. On ajoute ensuite l'AIBN, dissout dans le THF, et le mélange homogénéisé est porté à reflux à 70°C. La polymérisation étant amorcée par l'AIBN, celle-ci est réalisée à 80°C (température à laquelle l'amorceur présente un temps de demi-vie de l'ordre d'une heure). Des prélèvements sont effectués tout au long de la réaction afin de suivre l'évolution de la conversion de la double liaison en fonction du temps par IR-TF. Une conversion complète a été obtenue après 24h de réaction. Le THF est alors évaporé et le mélange repris au chloroforme. La phase organique est alors lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite.

II-2-SYNTHESE DU PEG FONCTIONNALISE FURANE (PEG-F)

Différentes molécules du PEG fonctionnalisées furane ont été synthétisées en modifiant la concentration en furane dans chaque mélange, afin de conserver la stœchiométrie en furane et maléimide, ultérieurement, lors de la préparation des adduits par la réaction de Diels-Alder.

La composition des autres molécules de PEG fonctionnalisées furane est résumée dans le tableau suivant :

Tableau III. 9 : Différentes compositions de PEG-F.

Echantillons	n PEG-diol (mol)	n DF (mol)	n HMDI (mol)	n FAL (mol)
PEG-F₄₀	1	1	3	2
PEG-F₆₀	2	1	4	2
PEG-F₈₀	4	1	6	2
PEG-F₉₀	6	1	8	2

Prenons à titre d'exemple le PEG-F₄₀ :

Dans un ballon de 100 mL, muni d'une agitation magnétique, on introduit 30 g (0,019 mol) de PEG-diol, 2,4 g (0,0096 mol) de DF et 10,23 g (0,039 mol) de H₁₂MDI. Le mélange réactionnel est agité à 50°C dans l'acétone en présence de 0,24 g de DBTDL comme catalyseur. Des prélèvements sont effectués tout au long de la réaction afin de suivre l'évolution de la bande d'absorption de l'isocyanate en fonction du temps par IR-TF. Du moment, où on observe que la bande de l'isocyanate reste invariable, on ajoute 1,91 g (0,019 mol) de FAL.

II-3-SYNTHESE DU PLA-DIOL

Dans un réacteur équipé d'une agitation mécanique, on introduit sous courant d'azote 80 g de Lactide (0,55 mol) et 12,35 g de butane-1,4-diol (0,14 mol). Le mélange réactionnel est chauffé à 110 °C jusqu'à homogénéisation. Ensuite, le catalyseur (Sn(Oct)₂) est ajouté goutte à goutte (0,005 mol). Le système est maintenu en réaction sous agitation mécanique pendant 6h.

II-4-SYNTHESE DU PLA FONCTIONNALISE MALEIMIDE (PLA-Tri M)

Dans un réacteur en verre de 150 mL muni d'une agitation magnétique, on introduit $5,18 \times 10^{-3}$ mol de PLA-diol (4 g), $1,72 \times 10^{-3}$ mol de glycérol (0,16 g), 0,011 mol de H₁₂MDI (3 g) et $5,18 \times 10^{-3}$ mol de HMM (0,65 g) en présence de 10^{-2} mol.L⁻¹ de dilaurate de dibutylétain comme catalyseur. Le mélange réactionnel est agité à 80°C dans la DMF anhydre. A la fin de la réaction, le produit formé est précipité dans l'éther diéthylique puis séché sous vide à 50°C pendant 24h.

III-METHODES ANALYTIQUES

- **Résonance magnétique nucléaire (RMN)**

Les spectres RMN ¹H ont été réalisés avec un appareil Brüker Avance à transformée de Fourier ayant une fréquence nominale de 400MHz. La référence utilisée pour mesurer les déplacements chimiques est le chloroforme deutérié ($\delta = 7,26$ ppm) ou le DMSO deutérié ($\delta = 2,5$ ppm). Le traitement informatique des spectres a été réalisé grâce au logiciel TopSpin.

- **Spectroscopie Infrarouge**

Les spectres infrarouge ont été enregistrés sur un appareil Nicolet de Type Nexus équipé d'un cristal de germanium (ATR) à température ambiante dans l'intervalle 700-3700 cm^{-1} .

- **Analyse thermogravimétrique (ATG)**

Les analyses thermogravimétriques ont été effectuées sur un analyseur thermogravimétrique METTLER TOLEDO TGA/DSC, avec des échantillons de 5 à 10 mg. Les échantillons ont été placés dans des creusets en aluminium et soumis à une rampe de 30 à 800°C avec une vitesse de chauffe de 10°C/min sous flux d'azote avec un débit de 80 mL/min. Nous avons déterminé les températures de dégradation thermique correspondant à des pertes de masse de 5%.

- **Analyse thermique différentielle (DSC)**

Les analyses thermiques différentielles ont été réalisées sur un appareil TA Instrument Q10 dans des capsules hermétiques en aluminium sous un balayage d'azote de 50 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ en utilisant des vitesses de montée et de descente en température de 10°C/min. La méthode consiste à imposer une montée en température de -80°C jusqu'à 200°C. Les températures de transition vitreuse (T_g) et les températures de fusion (T_f) ont été prises respectivement au point d'inflexion de la courbe et au minimum de l'endotherme de fusion lors du deuxième passage.

- **Chromatographie d'Exclusion Stérique (CES)**

Les masses molaires ont été estimées par chromatographie d'exclusion stérique (CES) (GPC-HT module 350 A de Malvern) équipée de deux colonnes PSS-GRAM avec un réfractomètre couplé à un viscosimètre comme détecteurs à 70°C. Le débit de DMSO en phase mobile était de 1 mL/min. La dissolution de chaque échantillon a d'abord été effectuée en chauffant à 70°C pendant 15 minutes.

- **Analyse rhéologique**

Les propriétés rhéologiques des hydrogels et des adduits ont été mesurées à l'aide d'un rhéomètre ARES (TA Instruments) fonctionnant sous une géométrie de plaques parallèles avec un diamètre de 25 mm et un espacement de plaque de 1 mm. Les propriétés rhéologiques ont

été mesurées en effectuant d'abord un balayage de contrainte de 0,1 à 100% à 1 Hz pour identifier la gamme viscoélastique linéaire des échantillons. La déformation a ensuite été sélectionnée dans cette gamme linéaire et réglée comme constante pour effectuer un balayage de fréquence de 1 à 100 rad.s⁻¹ pour mesurer les modules élastiques et de perte de cisaillement.

- **Microscopie Electronique à Balayage (MEB)**

Les analyses de microscopie électronique à balayage (MEB) ont été réalisées avec un appareil HIROX SH 4000 M. Les échantillons ont été préparés par cryofracture, ensuite métallisés par une couche fine d'or en utilisant un métalliseur DESK V de DENTON VACCUM. L'acquisition a été ensuite effectuée à une tension de 20 kV.

- **Extrusion**

Un micro-mélangeur HAAKETM MiniLab II de Thermo SCIENTIFIC France, équipé de deux vis coniques (5/14 mm de diamètre), d'un contournement pneumatique et d'un canal de recirculation, a été utilisé en mode co-rotatif et fonctionnant à 50 tr / min, suivi par le logiciel MiniLab. 7g de PLA-Tri M et PEG-F ont d'abord été pré-mélangés puis introduits dans le mélangeur à 90°C. L'énergie du couple et de chauffage a été surveillée pendant le processus d'extrusion. Après environ 10 minutes, le couple est devenu stable; les mélanges ont été laissés pendant environ 5 minutes puis extrudés sous la forme d'une tige plate d'environ 1,5 mm d'épaisseur et de 5 mm de large et refroidie à température ambiante.

IV-TEST DE GONFLEMENT

Le comportement de gonflement des hydrogels a été étudié par une méthode gravimétrique générale. Une certaine quantité de gels secs a été incubée dans de l'eau désionisée, une solution physiologique (NaCl 0.9% w/v) et une solution gastrique (HCl, 0.1M) à 25 °C et 37 °C. À des intervalles de temps réguliers, les gels gonflés ont été retirés et l'eau en excès restant sur la surface a été séchée soigneusement avec du papier filtre. La procédure a été répétée jusqu'à ce qu'il n'y ait plus d'augmentation de masse. Le taux de gonflement a été calculé en utilisant l'équation suivante :

$$SR = \frac{W_s - W_d}{W_d}$$

où W_s et W_d sont les masses des hydrogels à l'état de gonflement et à l'état sec, respectivement. Le gonflement à l'équilibre a été considéré comme atteint lorsque la masse des hydrogels n'augmentait plus avec le temps.

V-DEGRADATION HYDROLYTIQUE

La dégradation hydrolytique est réalisée sur les hydrogels de PEG-PLA préalablement préparés. Les échantillons sont immergés soit dans une solution acide de pH=4,35. Les prélèvements sont réalisés chaque semaine et les échantillons séchés sous vide puis pesés à l'aide d'une balance de précision pour déterminer les masses restantes.

VI-BIODEGRADATION AÉROBIE

La biodégradation aérobie des hydrogels a été mesurée selon la norme ISO 14851 dans des réacteurs fermés équipés de capteurs de pression d'Oxitop Control WTW GmbH. 10 mg de chaque échantillon ont été introduits dans le réacteur contenant un milieu aqueux préparé selon la norme ISO 14851 et inoculés avec une boue active récupérée à la sortie d'une station d'épuration municipale (Monistrol, France). Les échantillons ont été agités magnétiquement à 23°C pendant 28 jours. Un essai à blanc contenant la boue sans échantillon de polymère a également été préparé dans les mêmes conditions. Pendant le processus de biodégradation, le dioxygène est consommé par les microorganismes; le dioxyde de carbone produit est piégé par des pastilles de soude placées dans le haut des bouteilles provoquant une diminution de la pression. L'estimation de cette diminution conduit à déterminer la Demande Biologique en Oxygène (DBO) exprimée en mg.L^{-1} . Le pourcentage de biodégradation (% Biodeg) des échantillons a ensuite été calculé selon l'équation :

$$\% \text{Biodeg} = \frac{\text{BOD}_s - \text{BOD}_{\text{blank}}}{C \times \text{DthO}_s}$$

$\text{BOD}_{\text{blank}}$ est la DBO de l'essai à blanc, C (g.L^{-1}) est la concentration du polymère dans le milieu aqueux et DthO_s (mg.g^{-1}) est la DBO théorique déterminée à partir de sa formule chimique.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

- [1] A. Vedadqhavami, F. Minooei, M. H. Mohammadi, S. Khetani, A. R. Kolahchi, S. Mashayekhan, A. Sanati-Nezhad. *Acta. Biomater.* **2017**, 62, 42-63.
- [2] R. Reid, M. Sgobba, B. Raveh, G. Rastelli, A. Sali, D. V. Santi. *Macromolecules.* **2015**, 19, 7359-7369.
- [3] F. Yu, X. Cao, Y. Li, L. Zeng, B. Yuan, X. Chen. *Polym. Chem.* **2014**, 5, 1082-1090.
- [4] O. Guaresti, C. Garcia-Astrain, T. Palomares, A. Alonso-Varona, A. Eceiza, N. Gabilondo, *Int. J. Biolog. Macromo.* **2017**, 102, 1-9.
- [5] M. Gregoritz, F. P. Brandl. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2015**, 97, 438-453.
- [6] A. T. Francisco, P. Y. Hwang, C. G. Jeong, L. Jing, J. Chen, L. A. Setton. *Acta. Biomater.* **2014**, 3, 1102-1111.
- [7] M. K. Nguyen, E. Alsberg. *Prog. Polym. Sci.* **2014**, 39, 1235-1265.
- [8] E. Bakaic, N. M. B. Smeets, T. Hoare. *RSC Adv.* **2015**, 5, 35469.
- [9] R. James, O. S. Manoukian, S. G. Kumbar. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* **2016**, 107, 277-288.
- [10] H. Mao, G. Shan, Y. Bao, Z. L. Wu, P. Pan. *Soft Matter.* **2016**, 12, 4628-4637.
- [11] A. T. Metters, K. S. Anseth, C. N. Bowman. *Polymer.* **2000**, 41, 3993-4004.
- [12] A.S. Sawhney, P. P. Chandrashekar, J. A. Hubbel. *Macromolecules.* **1993**, 26, 581-587.
- [13] Y. I. Hsu, K. Masutani, T. Yamaoka, Y. Kimura. *Polymer.* **2015**, 67, 157-166.
- [14] M. K. Nguyen, D. S. Lee. *Macromol. Biosci.* **2010**, 10, 563-579.
- [15] A. Basu, K. R. Kunduru, S. Doppalapudi, A. J. Domb, W. Khan. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* **2016**, 107, 192-205.
- [16] S. Somekawa, K. Masutani, Y. I. Hsu, A. Mahara, Y. Kimura, T. Yamaoka. *Polymers.* **2015**, 7, 1177-1191.
- [17] K. H. Son, J. W. Lee. *Materials.* **2016**, 9, 854.

- [18] H. Sardon, A. Pascual, D. Mecerreyes, D. Taton, H. Cramail, J. L. Hedrick. *Macromolecules*. **2015**, 48, 3153-3165.
- [19] K. M. Nampoothiri, N. R. Nair, R. P. John. *Bioresource. Technology*. **2010**, 101, 8493-8501.
- [20] N. V. Gupta, H. G. Shivakumar. *Iran. J. Pharm. Res.* **2012**, 11, 481-493.
- [21] B. Kim, L. F. Kristen, N. A. Peppas. *J. Appl. Polym. Sci.* **2003**, 89, 1606.
- [22] S. P. Zustiak, J. B. Leach. *Biotechnol. Bioeng.* **2011**, 108, 197-206.
- [23] D. Mawad, R. Odell, L. A. Poole-Wareen. *Int. J. Pharm.* **2009**, 366, 31-37.
- [24] Y. C. Chiu, S. Kocagöz, C. J. Larson, E. M. Brey. *PloS One*. **2013**, 8, 607-628.
- [25] A. Patel, K. Mequanint. *Hydrogels biomaterials, in biomedical engineering-frontiers and challenges, Chapter 14*. **2011**, 275-296.
- [26] H. Tsuji, K. Ikarashi. *Polym. Degrad. Stab.* **2004**, 85, 647-656.
- [27] P. M. Kharkar, K. L. Kiick, A. M. Kloxin. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 7335-7372.
- [28] P. O. Tawney, R. H. Synder, R. P. Conger, K. A. Leibbrand, C. H. Stiteler, A. R. Williams. *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 15-21.

CHAPITRE IV

SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION D'HYDROGELS HYBRIDES PAR LA REACTION DE DIELS-ALDER

A partir de nouveaux systèmes de PLA et PEG

Compte tenu des résultats obtenus au chapitre précédent, il nous a paru intéressant de poursuivre ces recherches et de réaliser l'extension de ces travaux à partir d'autres monomères. Pour cela, nous abordons dans ce chapitre l'étude de l'application de la réaction de Diels-Alder, à un autre système de polymères pour élaborer de nouveaux hydrogels hybrides. Outre le fait qu'il constitue une contribution à la valorisation de la biomasse végétale à travers l'utilisation de polymères biosourcés, ce travail a pour objectif de préparer une nouvelle série de réseaux réversibles biodégradables à base de PEG et PLA.

Les copolymères amphiphiles constitués de blocs hydrophobes dégradables de PLA et de blocs hydrophiles de PEG ont été largement étudiés. Abebe et al [1] ont réussi à synthétiser des micelles hybrides comprenant des copolymères de PEG et PLA prometteurs dans le domaine biomédical qui possèdent des propriétés mécaniques améliorées et physiologiques pertinentes et pouvant être utilisés comme hydrogels thermosensibles injectables.

Plus récemment, Somekawa et al [2] met en évidence l'influence de la composition du bloc hydrophile en PEG et hydrophobe en PLA sur le module d'élasticité et le temps de dégradation. Ce type de système a montré un fort potentiel comme scaffold injectable cytocompatible pour l'ingénierie tissulaire.

Dans le cadre de ce travail, les hydrogels hybrides biodégradables ont été conçus via la réaction de DA. Nous nous proposons dans ce chapitre de greffer un diène furanique sur la

chaîne de PEG, en utilisant un nouvel acide dicarboxylique furanique préparé par la réaction thiol-ène, qui va être réticulé par un diénophile multifonctionnel, polylactide multi-maléimide, pour former des hydrogels hybrides.

Et à cet effet, on synthétise un composé furanique comportant deux fonctions acide réactives qui permettront par condensation d'apporter facilement des fonctions furfuryle en fin de chaîne d'un polymère hydroxy téléchélique, ici le PEG. Il permet donc d'obtenir l'oligomère hydrophile avec une fonctionnalité relativement élevée en furane. L'originalité est ici de synthétiser un composé furanique à deux fonctions acide non commercialisé et aussi de synthétiser une molécule adaptable à d'autres types de fonctions capables de réagir avec des fonctions acide. Par ailleurs, cet acide pour être réactif également dans la réaction de DA/rDA doit contenir un groupe espaceur donneur entre le groupe furyle et le groupe acide. En effet, comme l'avait souligné Magana et al. [3], l'acide furoïque, pour lequel le groupe furane et acide ne sont pas espacés, n'est pas réactif vis-à-vis de la DA à cause de l'effet mésomère attracteur de la fonction acide sur le noyau furane. Koehler et al. [4] a également démontré que la présence d'un espaceur aliphatique, de sorte que les électrons β de l'acide carboxylique et du furane ne sont plus conjugués, accélère la vitesse de la réaction.

Le PLA, pour sa part, a été modifié par des groupes maléimide en bouts de chaîne pour former le diénophile. Pour ce faire, un nouvel acide dicarboxylique mono-maléimide a été préparé par réaction thiol-ène à partir de l'acide itaconique et un thiol-maléimide. Une réaction de condensation entre le PLA-diol et l'acide dicarboxylique mono-maléimide conduit au PLA-multi M. Plusieurs méthodes ont été adoptées pour la fonctionnalisation du PLA [5,6] mais à notre connaissance le procédé que nous avons adopté n'a jamais été mentionné.

Dans ce cadre, nous nous sommes intéressés tout au long de ce chapitre à la synthèse et à la caractérisation des hydrogels à blocs amphiphiles de PEG et PLA. L'obtention de ces hydrogels est issue de la réaction de Diels-Alder à partir du PEG fonctionnalisé furane et PLA fonctionnalisé maléimide. Différentes compositions d'hydrogels ont été réalisées en faisant varier le rapport massique du PEG-tétra F/PLA-multi M. Avant d'examiner les propriétés de ces hydrogels, nous avons jugé utile de généraliser les procédures de synthèse des deux précurseurs ainsi que leurs caractéristiques physico-chimiques.

I- SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION DES PRÉCURSEURS DE DIELS-ALDER

I-1-SYNTHÈSE DE PRÉCURSEURS HYDROPHILES

I-1-1-SYNTHÈSE D'UN NOUVEL ACIDE DICARBOXYLIQUE FURANIQUE PAR LA RÉACTION THIOL-ÈNE

L'acide dicarboxylique furanique (ADF) a été préparé à partir de l'acide itaconique (AI) et du 2-furanemethanethiol (FMT) en utilisant la réaction de thiol-ène (**Schéma IV.1**). L'AI est un acide organique dicarboxylique insaturé d'origine biosourcé [7]. Grâce à la présence de cette insaturation, le thiol a été additionné sur la double liaison par une réaction d'addition de Thia-Michael à température ambiante en utilisant la triéthylamine (Et_3N) comme catalyseur. La réaction est réalisée dans l'acétone, comme solvant, en présence d'un large excès de FMT. Cette stratégie présente divers avantages dont principalement, (i) déroulement de la réaction dans des conditions douces, (ii) sans ajout d'un catalyseur cytotoxique, contrairement à d'autres méthodes de synthèse [8] qui nécessitent des traitements à haute température et une catalyse acide.

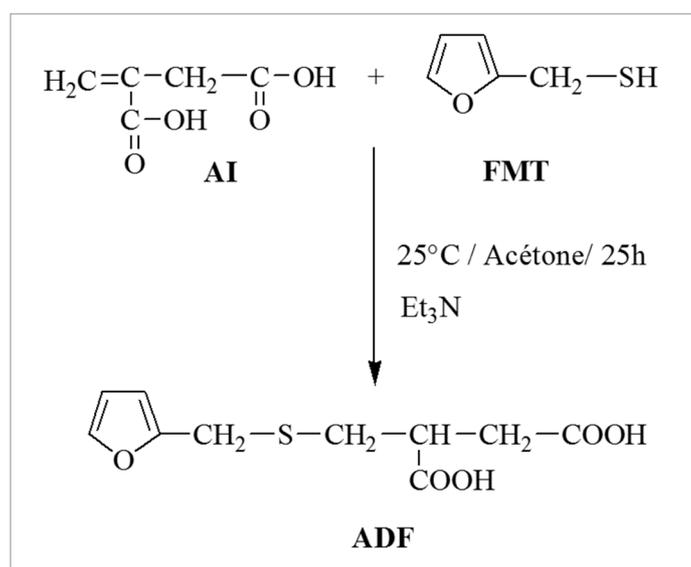


Schéma IV.1 : Synthèse de l'acide dicarboxylique furanique par la réaction thiol-ène.

Cette approche nous a permis de développer un nouvel acide dicarboxylique dont les fonctions acides sont espacées par rapport au furane ce qui préserve la réactivité du furane pour les prochaines synthèses.

- **Analyse par IR-TF**

L'étude de l'évolution de la réaction d'addition du thiol sur la double liaison en fonction du temps a été réalisée par suivi IR-TF. La **Figure IV.1** représente les spectres IR-TF du mélange en début et en fin de réaction. A partir de ce spectre, on y relève les différentes bandes d'absorption caractéristiques des principaux vibrateurs. Il apparaît sur ce spectre, une disparition totale des bandes d'absorption située vers 1636 cm^{-1} et 2570 cm^{-1} caractéristiques de la double liaison vinylique de l'AI et de la liaison -SH , respectivement, après 25 heures de réaction ce qui traduit le bon déroulement de la réaction. Parallèlement, ce spectre montre aussi les bandes correspondant au cycle furanique à 1565 , 1017 et 1421 cm^{-1} correspondant aux doubles liaisons du noyau furane, montrant que les liaisons $\text{C}=\text{C}$ furaniques restent intactes. Deux bandes à 1714 cm^{-1} et 3100 cm^{-1} ont été détectés et attribués, respectivement, au groupe carbonyle ($\text{C}=\text{O}$) et hydroxyle (O-H) de l'acide carboxylique.

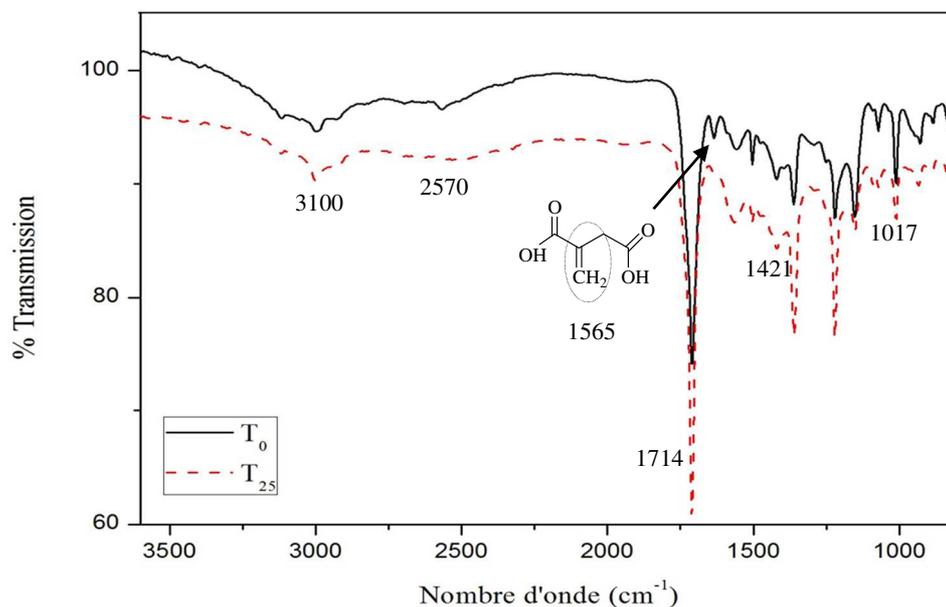


Figure IV.1 : Spectres IR-TF de l'ADF au début de la réaction (t_0) et après 25 heures de réaction (t_{25}).

- **Analyse par RMN ¹H**

L'analyse par RMN ¹H du produit obtenu montre bien l'obtention de la structure souhaitée. En effet, la comparaison du spectre du ADF obtenu avec le spectre RMN ¹H de

l'acide itaconique (AI) de départ, montre l'absence des signaux relatifs à la double liaison à 5.7 et 6.1 ppm et l'apparition de nouveaux signaux confirmant l'incorporation du noyau furanique dans la structure du produit final (**Figure IV.2**).

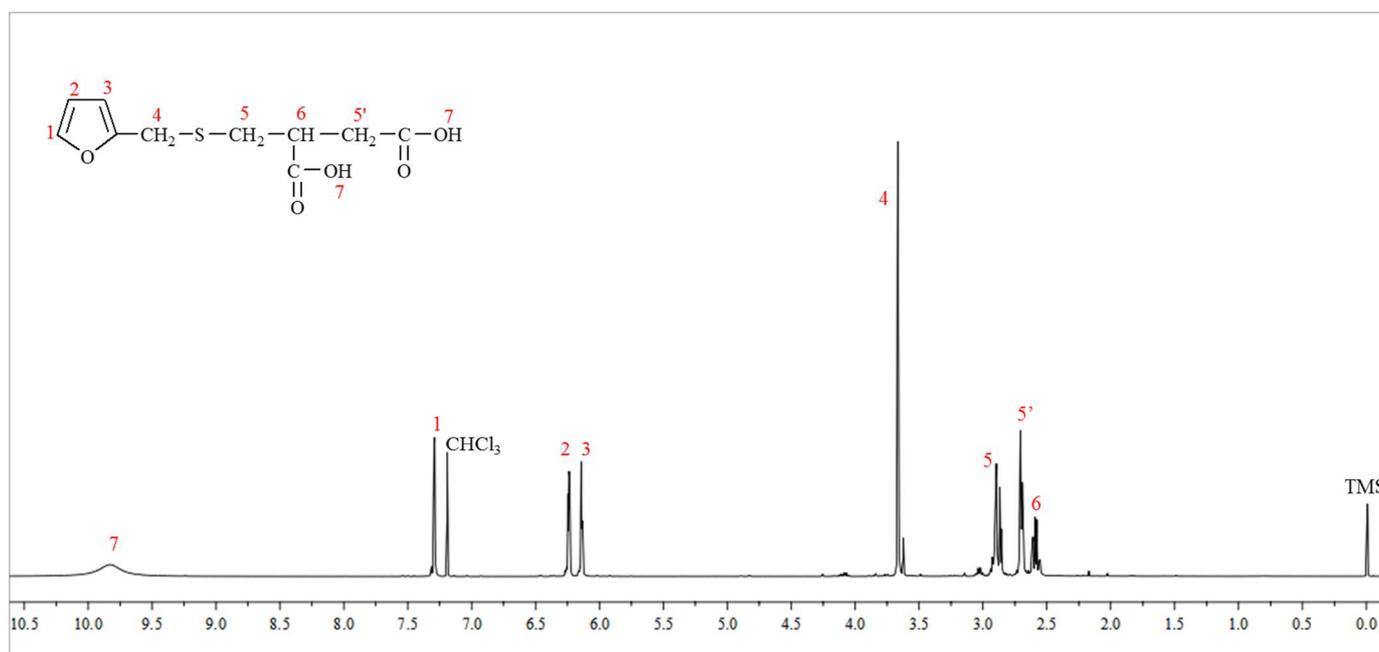


Figure IV.2 : Spectre RMN-¹H de l'acide dicarboxylique furanique obtenu par la réaction thiol-ène (400MHz, CDCl₃, réf(TMS) = 0 ppm).

I-1-2-SYNTHESE DU PEG FONCTIONNALISE FURANE (PEG-tétra F)

Dans le but d'obtenir un PEG à terminaisons furaniques, nous avons réalisé la polycondensation en masse de l'acide dicarboxylique furanique ainsi obtenu, avec le PEG-diol commercial de masse molaire 2000 g/mol, selon le **schéma réactionnel IV.2**. Le mélange ADF / PEG-diol de composition initiale 2 / 1 (mol acide/mol alcool) est agité dans un premier temps pendant 2h en présence de 0,1% d'acide trifluorométhanesulfonique (ATFMS) en tant que catalyseur à 50°C. Le mélange réactionnel est ensuite chauffé sous vide à 60°C pendant 5h. Au cours de la deuxième étape, 2 mol d'alcool furfurylique sont ajoutés au mélange réactionnel à 60°C sous vide pendant 5h. Ces rapports molaires devraient aboutir à un PEG-tétra F avec une fonctionnalité moyenne en furane qui est égale à 4.

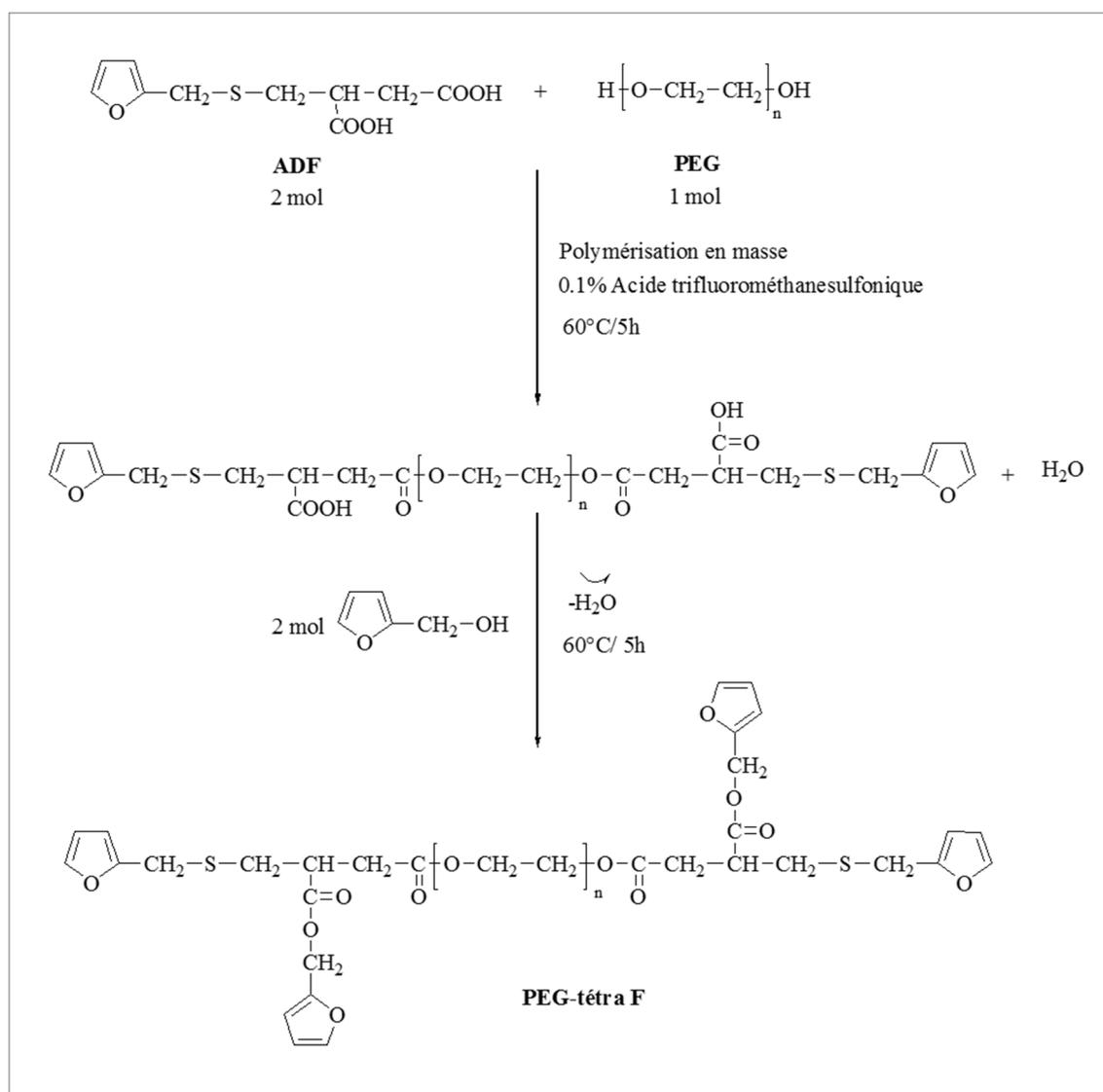


Schéma IV.2 : Synthèse du PEG-tétra F par polycondensation.

- **Analyse par IR-TF**

L'évolution, en fonction du temps du déroulement de cette réaction est suivie par IR-TF. Le spectre, illustré à la **Figure IV.3**, montre qu'il se forme à la fin de la première étape un oligomère avec des fonctions acides et ester par la présence des bandes d'absorption caractéristiques du groupe carbonyle C=O acide et ester vers 1715 et 1731 cm^{-1} respectivement et hydroxyle (O-H) à 3444 cm^{-1} . Nous relevons aussi les bandes d'absorption à 1501, 1469 et 1360 cm^{-1} caractéristiques du noyau furanique. Lors de la deuxième étape, la disparition de la

bande d'absorption vers 3444 cm^{-1} confirme que la réaction de condensation entre l'acide et l'alcool a eu lieu. La bande d'absorption du groupe carbonyle acide $\text{C}=\text{O}$ a disparu et seule subsiste à 1730 cm^{-1} la bande correspondant au $\text{C}=\text{O}$ de l'ester. La présence du PEG est prouvée par la bande d'absorption des CH aliphatiques à 2889 cm^{-1} .

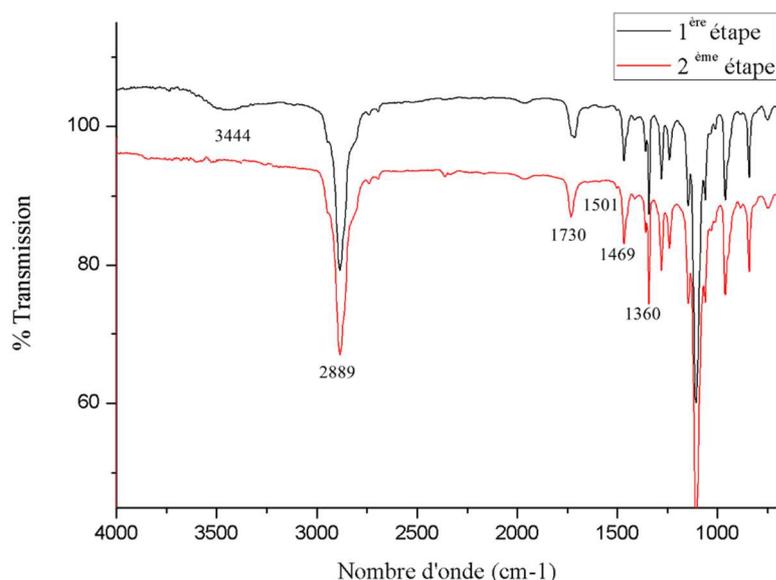


Figure IV.3 : Spectres IR-TF du PEG-tétra F lors de la première et la deuxième étape de synthèse.

- **Analyse par RMN ¹H**

La RMN ¹H montre bien que le greffage de la fonction furane sur le PEG-diol à travers la réaction acide/alcool a été réalisé avec succès. Le spectre de RMN ¹H, enregistré dans le CDCl₃ (**Figure IV.4**), présente toutes les résonances relatives au produit furanique attendu. On y relève le signal des protons méthyléniques du PEG vers 3,6 ppm et en particulier les signaux relatifs aux protons furaniques à 6,2 et 6,3 ppm ainsi qu'à 7,3 et 7,4 ppm que l'on attribue respectivement aux protons qui viennent de l'ADF et ceux de l'alcool furfurylique. Il est à noter également la disparition des signaux relatifs aux protons acide vers 10 ppm et des protons hydroxyles du FAL à 4,4 ppm.

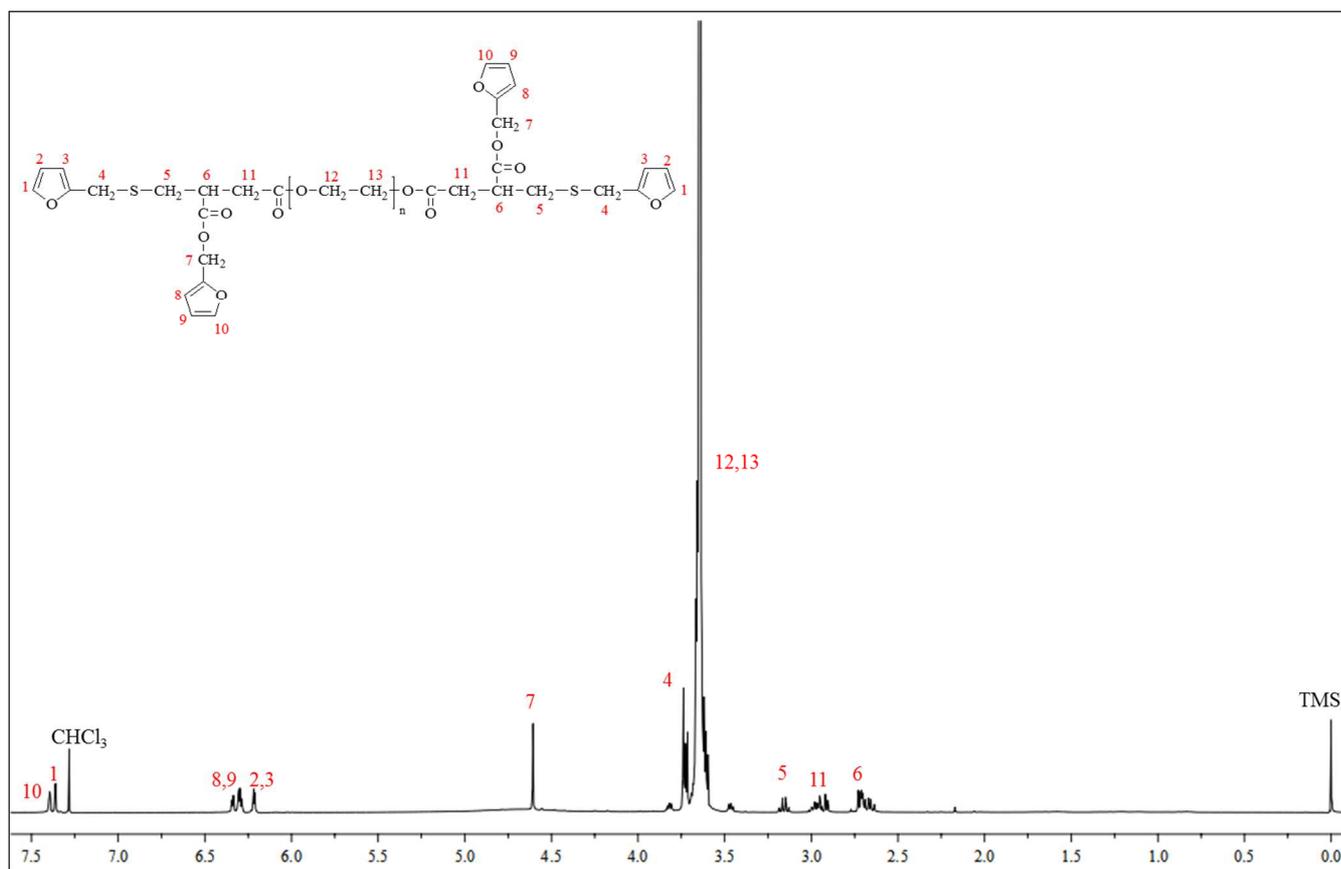
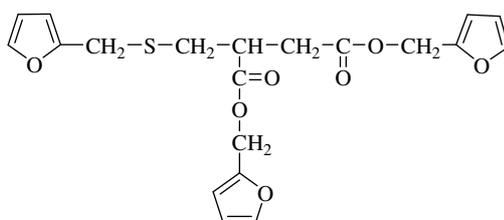


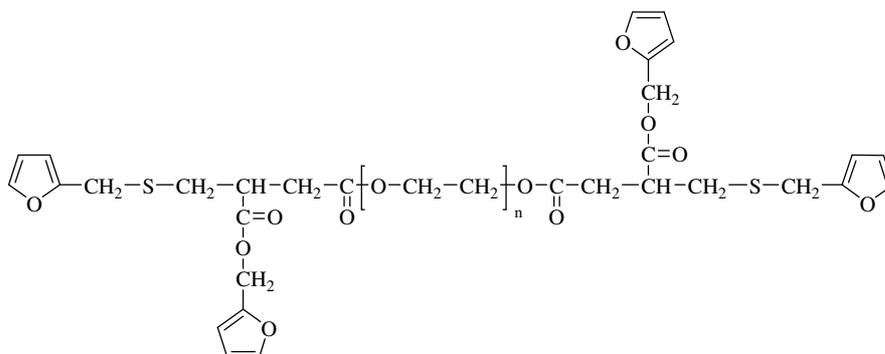
Figure IV.4 : Spectre de RMN-¹H du PEG- tétra F (400MHz, CDCl₃, réf(TMS) = 0 ppm).

En se basant sur le spectre de RMN ¹H, la fonctionnalité moyenne en furane est calculée si on prend en considération les deux structures qui peuvent être obtenues :

- Un trifurane à partir de 2 mol de FAL et 1 mol de ADF



- Une molécule tétrafurane avec 2 mol ADF, 2 mol FAL et 1 mol PEG



Dans la structure trifonctionnelle f3, le rapport H_1/H_{10} doit être de $\frac{1}{2}$. Par contre, dans la structure tétra f4, ce rapport doit être de 1. Si on appelle x le taux de f3 et y le taux de f4 alors la fonctionnalité moyenne :

$$3x+4y \text{ avec } x+y=1 \quad \text{éq.1}$$

Le rapport H_1/H_{10} des hauteurs mesurées sur le spectre de RMN est égal à : $x \times \frac{1}{2} + y \times 1$ soit $1-0,5x$. A partir de ces calculs on déduit que la fonctionnalité moyenne en furane est égale à 3,6.

Avec % x = 5 et % y = 95

- **Analyses thermiques**

Le comportement thermique du PEG-diol avant et après sa modification chimique par des groupes furaniques (PEG-tétra F) a été examiné par analyse calorimétrique différentielle (DSC) et par analyse thermogravimétrique (ATG). Le **Tableau IV.1** regroupe les résultats des analyses thermiques.

Tableau IV.1 : Propriétés thermiques du PEG-diol et PEG-tétra F.

Polymère	T_f (°C)	T_g (°C)	$T_{ATG}(5\%)$ (°C)
PEG-diol	47	-	-
PEG-tétra F	41°C	-37°C	130

Les thermogrammes DSC rapportés à la **Figure IV.5** mettent en évidence la présence d'un seul pic de fusion sur le thermogramme du PEG-diol caractéristique d'un polymère cristallin. Après incorporation des unités furaniques sur la chaîne de PEG, la courbe DSC du PEG-tétra F brut obtenu en fin de réaction se distingue principalement de celui du PEG-diol initial par l'apparition d'une température de transition vitreuse (T_g) à -37°C en plus de la température de fusion à 41°C . La structure amorphe du PEG-tétra F reflète la perturbation générée aux chaînes PEG par l'insertion des unités furaniques. L'analyse thermogravimétrique ATG révèle que le PEG-tétra F est thermiquement stable jusqu'à 130°C .

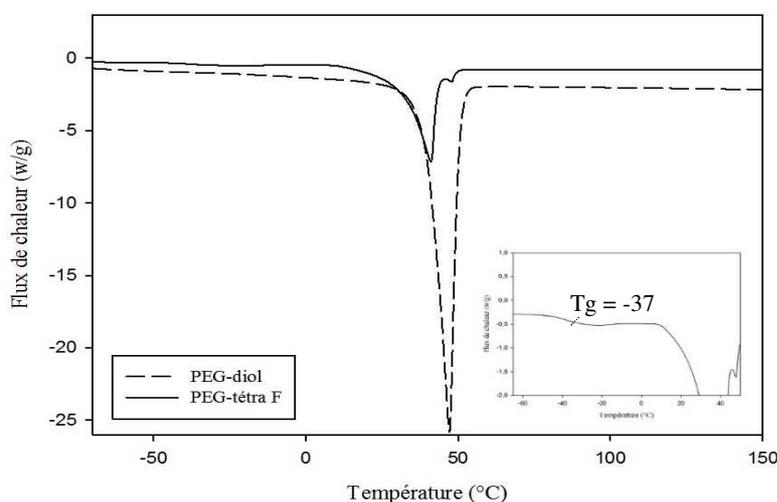


Figure IV.5 Thermogrammes DSC du PEG-diol et PEG-tétra F.

Les masses molaires moyennes en nombre et en poids (M_n et M_w), regroupées dans le **Tableau IV.2**, du PEG-diol et du PEG-tétra F, ont été déterminées par l'analyse chromatographique à exclusion stérique.

Tableau IV.2 : Masses molaires du PEG-diol et PEG-tétra F.

Polymère	\overline{M}_n ^{a)}	M_w/M_n ^{a)}	\overline{X}_n ^{b)}
	(g.mol ⁻¹)		
PEG-diol	2024	1,4	46
PEG-tétra F	3550	1,08	46

^{a)} Déterminée par CES, ^{b)} déterminé par RMN ¹H

I-2-SYNTHESE DE PRECURSEURS HYDROPHOBES

I-2-1-SYNTHESE DE NOUVEL ACIDE DICARBOXYLIQUE MONO-MALEIMIDE (Di-COOH-M)

Une nouvelle méthode de modification du PLA par des groupes maléimides a été mise au point. Cette synthèse est effectuée en plusieurs phases (**Schéma IV.3**) :

- ❖ La première étape s'opère à température ambiante dans l'acétone entre l'isocyanate et le N-hydroxyméthyl maléimide (HMM), préalablement synthétisé, afin de former un monoisocyanate maléimide par une réaction d'alcoolyse de l'isocyanate.
- ❖ On y ajoute, en deuxième lieu, le 2-aminothiophénol (ATP) qui va réagir par sa fonction amine avec l'extrémité isocyanate du produit ainsi obtenu lors de la première étape pour former un produit qui possède le cycle maléimide d'un côté et le groupe SH de l'autre côté.
- ❖ Grâce à la présence de la fonction thiol, nous avons pensé à une réaction thiol-ène avec un diacide insaturé, l'AI, qui par réaction d'addition avec le produit obtenu lors de l'étape précédente forme un acide dicarboxylique mono-maléimide sous catalyse basique.

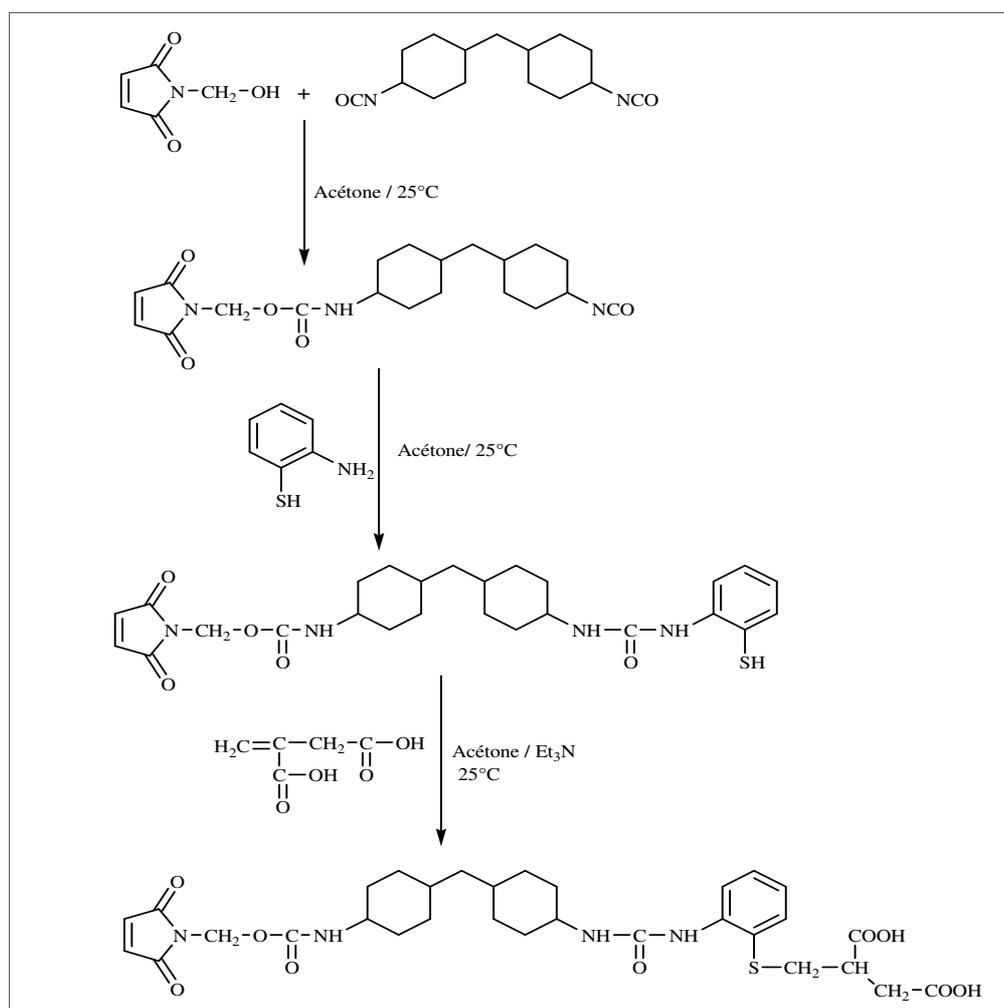


Schéma IV.3 : Synthèse de l'acide dicarboxylique mono-maléimide.

- **Analyse par IR-TF**

Lors de l'avancement de ces différentes étapes, un suivi cinétique par IR-TF a été réalisé comme le montre la **Figure IV.6**. Cette méthode spectroscopique nous a permis via la détection des vibrations caractéristiques des liaisons chimiques de confirmer le déroulement de la réaction et la formation du produit attendu, tout en observant les principales bandes d'absorption caractéristiques des fonctions esters, les segments aliphatiques, et les bandes caractéristiques des unités maléimide. Trois spectres ont été recueillis pour chaque étape :

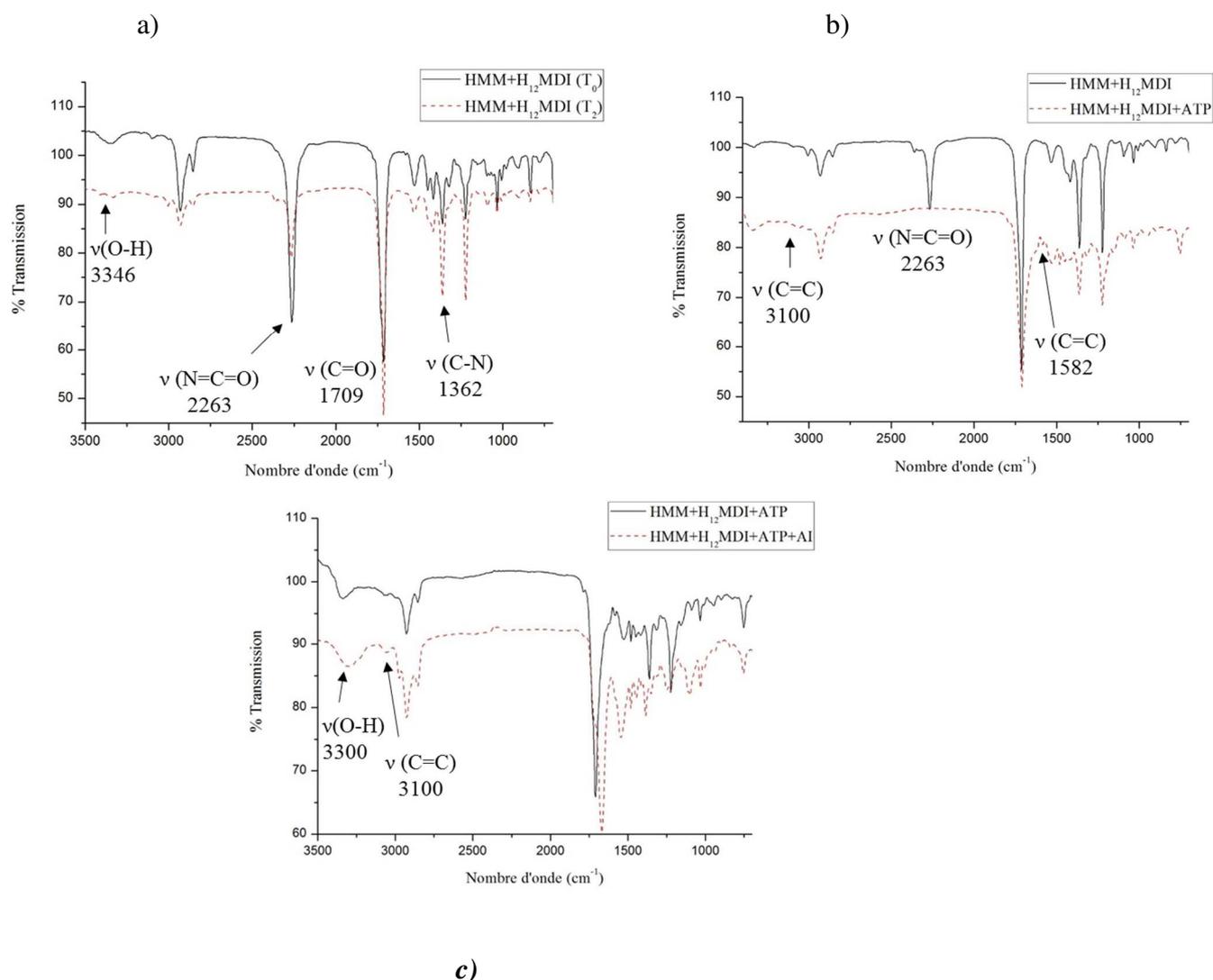


Figure IV.6 : Spectres IR-TF du produit obtenu : a) lors de la première étape b) deuxième étape c) troisième étape.

Le spectre IR-TF rapporté à la **Figure IV.6.a.** montre la diminution de la moitié de la bande d'absorption vers 2263 cm⁻¹ caractéristique des groupes NCO de l'isocyanate, qui témoigne que la réaction d'alcoolyse de l'isocyanate a eu lieu avec la moitié des groupes NCO réactifs et que le produit obtenu possède encore des groupes NCO réactifs. Nous relevons aussi la disparition des bandes OH du HMM vers 3346 cm⁻¹. La présence d'une bande d'absorption vers 1709 cm⁻¹ correspondant au groupe carbonyle du maléimide (C=O) et une bande vers 1362 cm⁻¹ correspondant à la liaison C-N confirme la présence de l'anneau maléimide dans la structure.

La réaction entre l'ATP et le mono-isocyanate maléimide, obtenu lors de la première étape, est mise en évidence par la disparition totale de la bande caractéristique de l'isocyanate vers 2263 cm^{-1} comme illustré à la **Figure IV.6.b**. Elle est également confirmée par l'apparition d'une bande d'absorption vers 1650 cm^{-1} et 2570 cm^{-1} qui correspondent, respectivement, à la formation de la fonction urée et la présence de la liaison S-H. Le spectre montre aussi trois bandes vers 830 cm^{-1} , 1582 cm^{-1} et 3100 cm^{-1} caractéristiques de la double liaison C=C de la maléimide [9,10], ce qui prouve que cette dernière n'est engagée ni dans une réaction avec la fonction amine ni avec la fonction thiol.

Le **Figure IV.6.c** montre la présence d'une bande vers 3300 cm^{-1} et vers 1700 cm^{-1} correspondant respectivement aux groupes O-H et C=O de l'acide. L'absence de la bande d'absorption caractéristique de la liaison SH montre que la réaction a bien eu lieu.

- **Analyse par RMN ^1H**

Ces réactions ont été également suivies par RMN ^1H , comme le montre la **Figure IV.7**. Les spectres de RMN ^1H enregistrés dans le DMSO- d_6 font apparaître toutes les résonnances attendues. Sur le premier spectre de RMN ^1H (a), on signale principalement la présence d'un pic relatif aux protons des cycles maléimides et aux protons méthyléniques liés aux cycles maléimides à 7,14 et 5,3 ppm, respectivement. En se référant au composé modèle, réalisé dans le chapitre II, entre le H₁₂MDI et le FAL, les protons H₄ de l'isocyanate résonnent sous forme de 4 pics dans la région comprise entre 3 et 4 ppm.

Le spectre de RMN ^1H (b), pour sa part, montre l'apparition de nouveaux pics entre 6,5 et 7,3 ppm relatifs aux protons des noyaux aromatiques de l'ATP. Parallèlement, la présence du pic vers 3,7 ppm relatif au proton -SH de l'ATP témoigne alors qu'il n'y a pas eu de réaction entre les fonctions thiol et isocyanate mais principalement entre les fonctions isocyanate et amine comme le montre l'étude menée par Belkhir et al. [11].

Sur le spectre c) les protons méthyléniques de l'acide itaconique apparaissent vers 2,5 et 2,58 ppm sur le spectre de RMN ^1H (c). Les protons des groupes hydroxy de l'acide désignés par H₁₈ résonnent, quant à eux, vers 10,5 ppm.

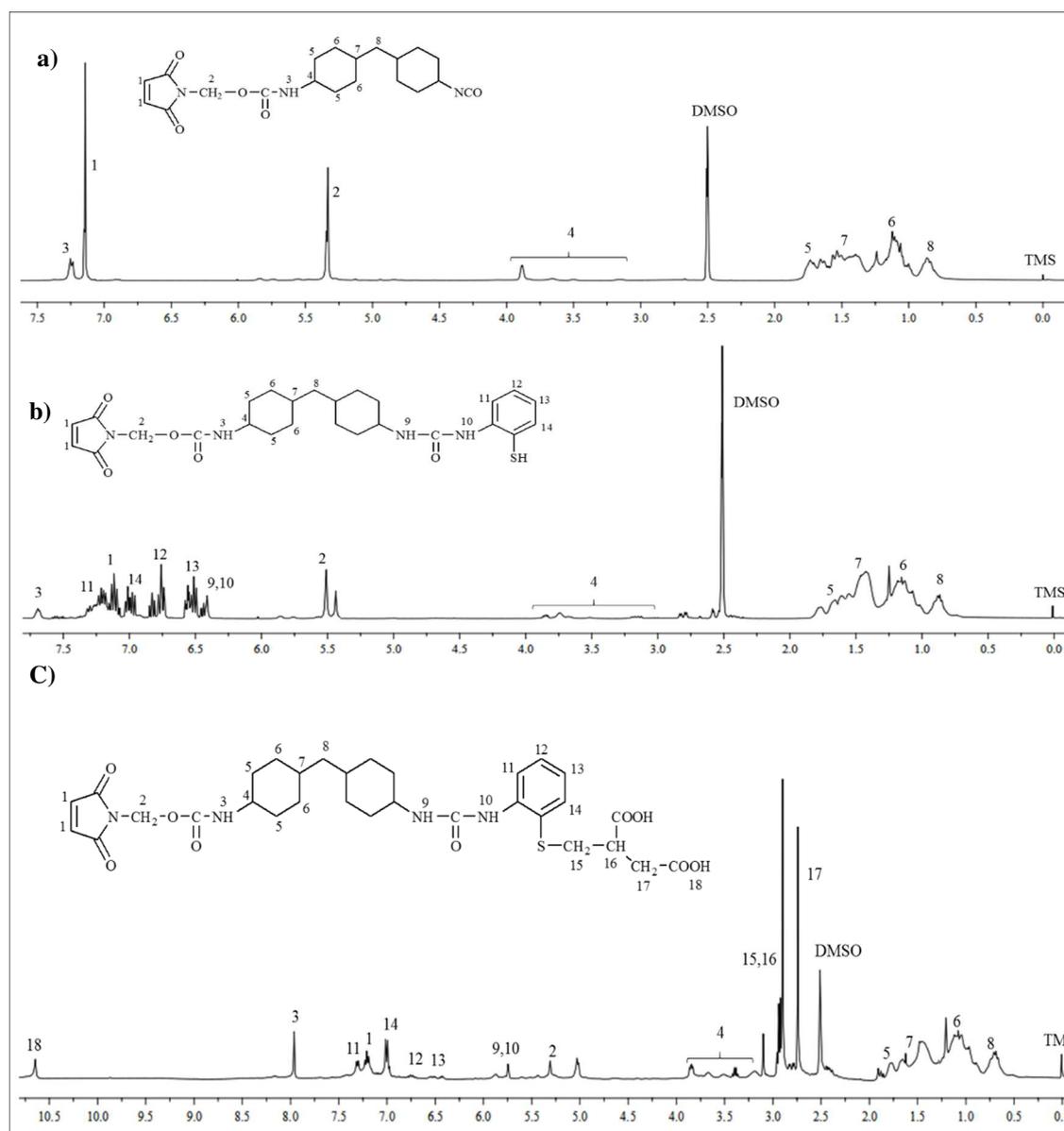


Figure IV.7 : Spectre de RMN ^1H : a) du monoisocyanate maléimide obtenu à partir du HMM et H_{12}MDI b) du thiol-maléimide c) de l'acide dicarboxylique mono-maléimide (400MHz, DMSO-d_6 , réf(TMS) = 0 ppm).

II-2-2-SYNTHESE DU PLA FONCTIONNALISE MULTI-MALEIMIDE (PLA-multi M)

Cette voie consiste à réaliser la polycondensation en masse entre le PLA-diols, préalablement synthétisé avec une masse molaire de 800 g/mol, et l'acide dicarboxylique mono-maléimide (di-COOH-M). La réaction est réalisée sous vide à 60°C catalysée par 0,1 % d'acide sulfurique en présence d'un large excès de PLA-diols (Schéma IV.4). L'utilisation d'un excès

de PLA-diols ainsi que l'élimination efficace de l'eau au fur et à mesure de son apparition, permettent de déplacer l'équilibre de la réaction d'estérification vers la formation du PLA-multi M.

L'objectif était d'élaborer un diéophile intégrant dans sa structure d'une part des groupes maléimides indispensables à la réticulation via la DA et d'autre part des segments de PLA pouvant conduire à la biodégradabilité.

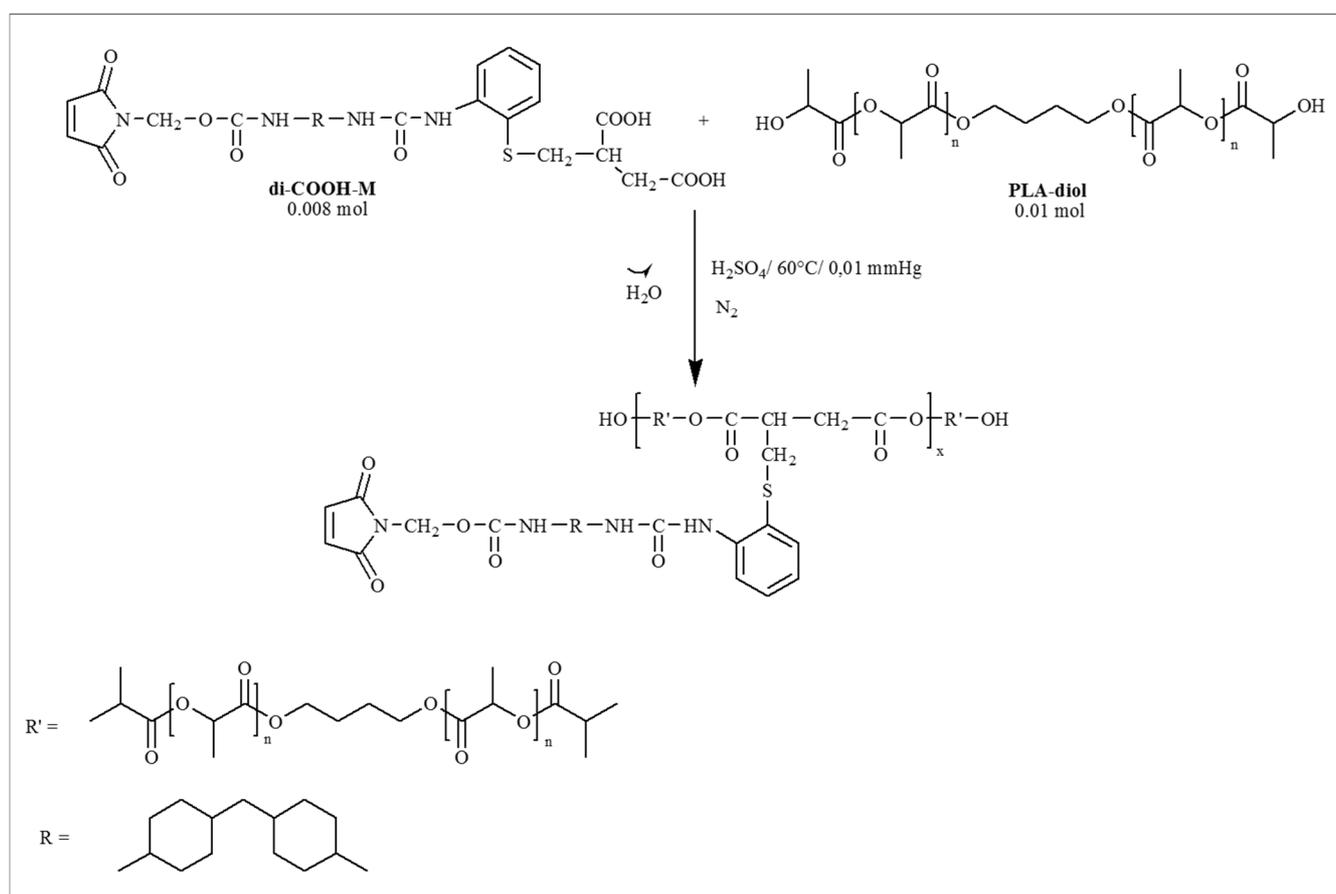


Schéma IV.4 : Synthèse du PLA-multi maléimide.

- **Analyse par IR-TF**

Les données du spectre IR-TF du PLA-multi maléimide (**Figure IV.8**) font apparaître les bandes caractéristiques du produit attendu. On relève en effet :

- L'apparition d'une bande d'absorption intense dans la région des carbonyles vers 1754 cm^{-1} qui correspond au C=O de l'ester et une réduction de la bande vers 1700 cm^{-1} qui correspond au C=O de la fonction acide
- La disparition de la bande vers 3307 cm^{-1} caractéristique des fonctions hydroxy terminales du PLA-diol.
- La présence d'une bande d'absorption vers 1582 cm^{-1} prouvant que la double liaison de la maléimide reste intacte.

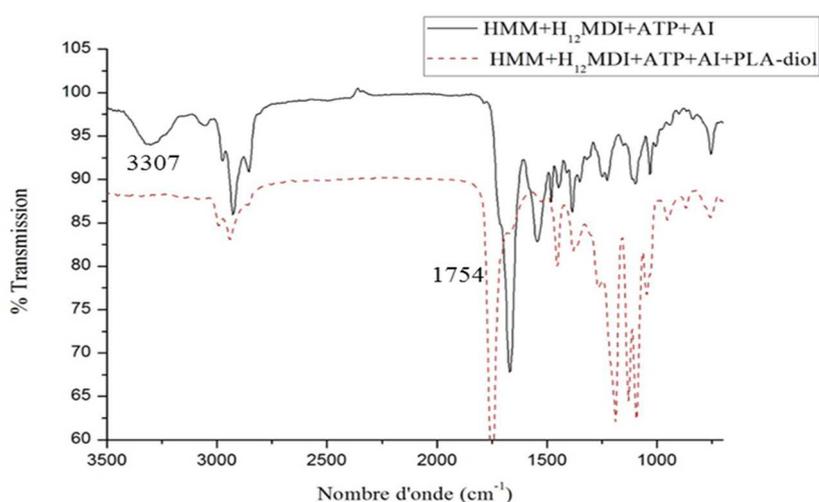


Figure IV.8 : Spectres IR-TF de l'acide dicarboxylique mono-maléimide et du mélange après l'addition du PLA-diol.

- **Analyse par RMN ^1H**

L'analyse par RMN ^1H réalisée sur le PLA-multi maléimide (**Figure IV.9**) a révélé la présence des signaux relatifs aux protons du PLA qui résonnent dans la région entre 4 et 5,5 ppm. On note également la présence du pic du maléimide vers 7,1 ppm et des autres signaux de l'acide dicarboxylique mono-maléimide.

Le degré de polymérisation théorique X_n déterminé à partir des conditions initiales est :

$$\overline{(\text{Xn})} = \frac{1+r}{1-r+2rp} = 9$$

avec $r = \frac{n(\text{acide dicarboxylique mono-maléimide})}{n(\text{PLA-diol})}$, $p=1$ (conversion totale en diacide)

Ainsi, la fonctionnalité moyenne théorique en maléimide f calculée à partir de $X_n = 2f+1$ est égale à 4.

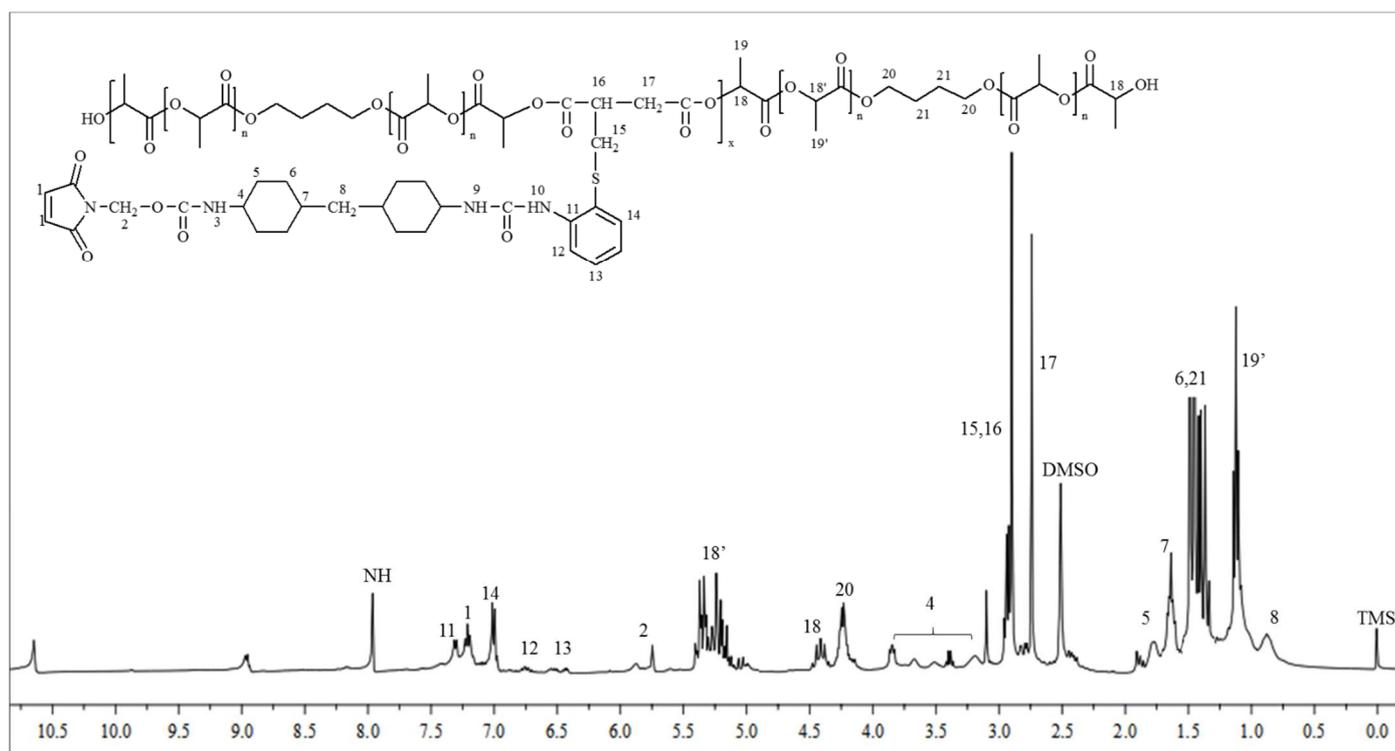


Figure IV.9 : Spectre de RMN ^1H du PLA-multi M (400MHz, DMSO- d_6 , réf(TMS) = 0 ppm).

- **Analyses thermiques**

L'analyse par DSC (**Figure IV.10**) du PLA-multi M montre que ce dernier présente un caractère totalement amorphe. Nous avons remarqué également que la valeur de T_g du PLA fonctionnalisé maléimide était supérieure à celle du PLA-diol, ce qui peut s'expliquer si l'on considère l'effet rigidifiant des aromatiques et cycles introduits suite à la modification chimique du PLA.

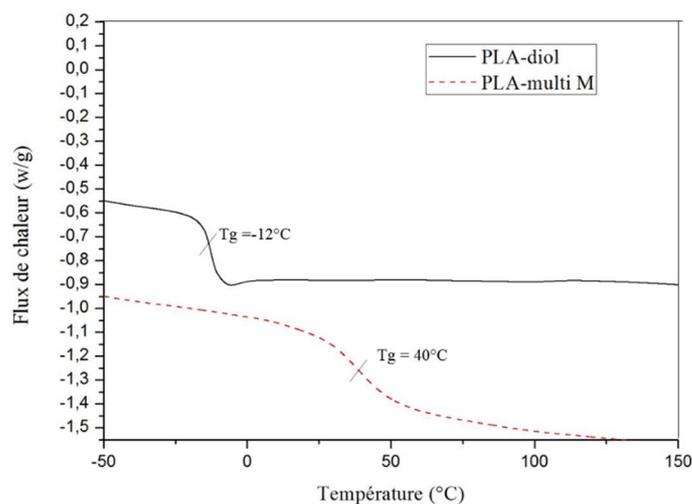


Figure IV.10 : Thermogrammes DSC du PLA-diol et PLA-multi M.

Les analyses thermogravimétriques révèlent une bonne stabilité thermique du PLA-diol et PLA-multi M. Nous avons remarqué que la valeur de la température mesurée à 5% de dégradation était supérieure pour le polymère modifié par les fonctions maléimide. Les résultats issus de ces analyses sont regroupés dans le **Tableau IV.3**.

Tableau IV.3 : Propriétés thermiques et masses molaires du PLA-diol et PLA-multi M.

Polymère	$\overline{Mn}^a)$ (g.mol ⁻¹)	$M_w/M_n^a)$	$\overline{Xn}^b)$	T_g (°C) ^{c)}	T_{ATG} (5%) (°C)
PLA-diol	800	1,18	10	-12	170
PLA-multi M	17400	2,44	10	40	200

^{a)} Déterminée par CES, ^{b)} \overline{DPn} du PLA déterminée par RMN ¹H, ^{c)} déterminée par DSC

II-SYNTHESE D'HYDROGELS PAR LA REACTION DE DIELS-ALDER

Pour préparer des hydrogels à partir des prépolymères synthétisés précédemment nous avons choisi la réaction de Diels-Alder entre le furane et la maléimide comme méthodologie

efficace pour l'élaboration des réseaux réversibles. En effet, cette technique permet la réticulation des deux précurseurs en modulant la balance de polymères hydrophile/hydrophobe, c'est-à-dire PEG-tétra F et PLA-multi M, respectivement, tout en respectant l'équifonctionnalité furane/maléimide (**Figure IV.11**).

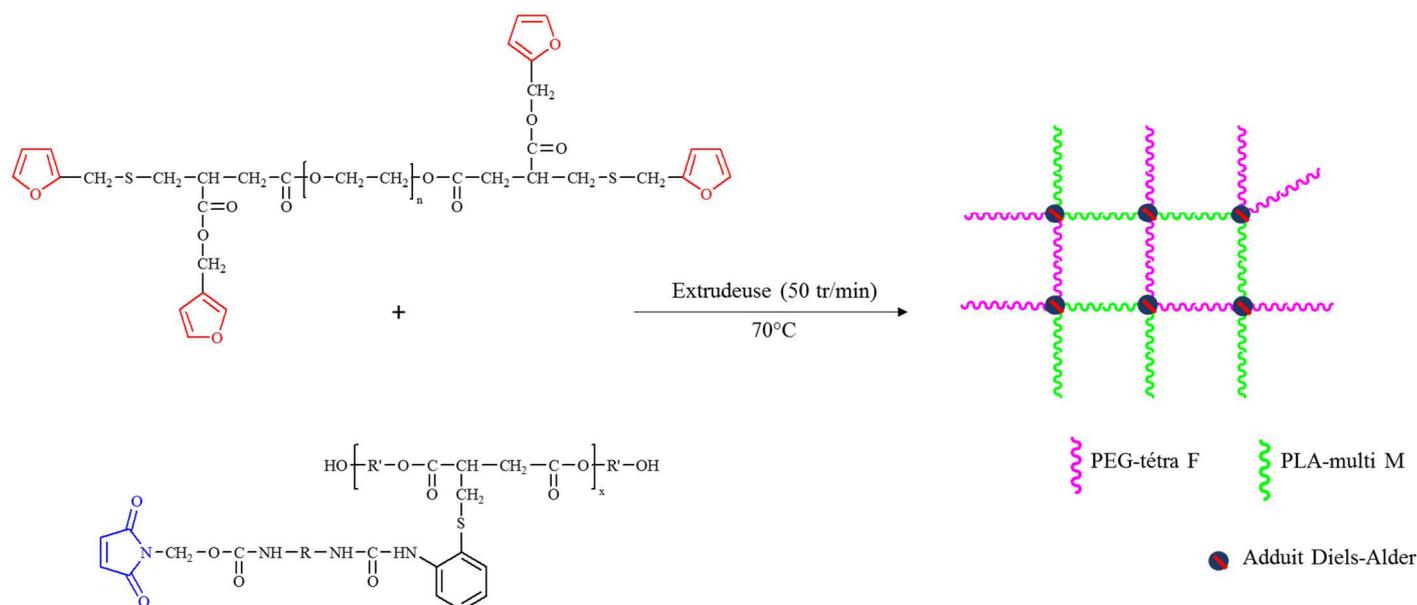


Figure IV.11 : Schéma représentatif de la formation du réseau de Diels-Alder à partir du PEG-tétra F et PLA-multi M.

Les précurseurs de départ, PEG-tétra F et PLA-multi M ont été mélangés à l'état fondu, en respectant l'équifonctionnalité des fonctions maléimide et furane, dans une miniextrudeuse à 70°C pendant 10 min. Plusieurs adduits de compositions différentes ont été synthétisés en modifiant les pourcentages de polymères hydrophile/hydrophobe (**Tableaux IV.4**).

Tableau IV.4 : Différentes compositions d'adduits.

Echantillons	Rapport massique PEG/PLA
PEG-tétraF₂₀-PLA-multi M₈₀	20/80
PEG-tétraF₅₀-PLA-multi M₅₀	50/50
PEG-tétraF₇₀-PLA-multi M₃₀	70/30

Les adduits ainsi obtenus ont subi ensuite un traitement thermique à 150°C pendant 15 min. Après refroidissement lent, les réseaux ont été obtenus par la réaction de Diels-Alder entre les groupes maléimides du diénophile (PLA-multi M) et les groupes furaniques du diène (PEG-tétra F). Ceci est confirmé par un simple test de solubilité dans le DMF (solvant des précurseurs avant la réticulation) à température ambiante. Comme attendu, les échantillons ne sont pas solubles à température ambiante mais au contraire ils gonflent, ce qui confirme la réticulation du matériau via la réaction de DA.

Avant d'aborder la synthèse des adduits, la stabilité thermique des deux précurseurs de départ (PEG-tétra F et PLA-multi M) a été examinée dans le but de s'assurer d'un comportement thermique stable au cours de l'extrusion. En se basant sur les données de l'analyse thermogravimétrique (ATG) (**Figure IV.12**) nous avons constaté que les deux prépolymères étaient thermiquement stables jusqu'à 130°C et 280°C pour PLA-multi M et PEG-tétra F.

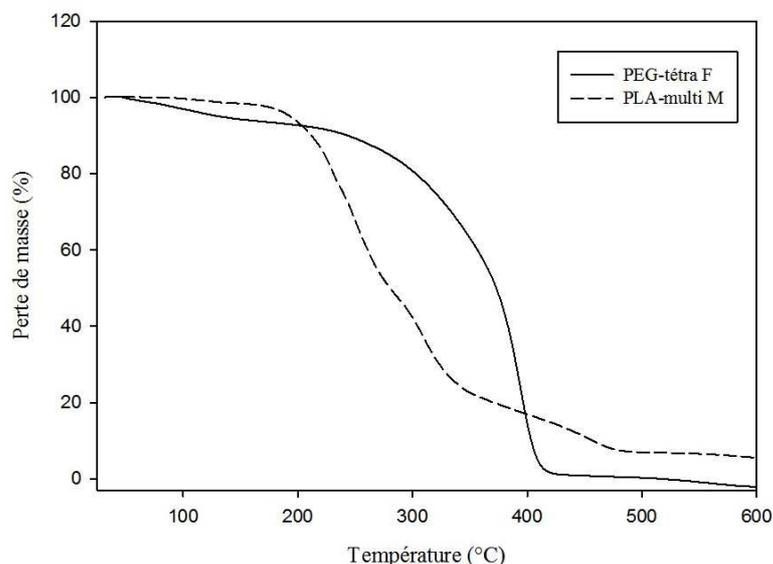


Figure IV.12 : Stabilité thermique du PEG-tétra F et PLA-multi M.

Il apparaît, à la lumière des résultats que nous venons de rapporter et de discuter, que la synthèse d'adduits via la réaction de Diels-Alder à partir de PEG-tétra F et PLA-multi M a été réalisée avec succès. Avant de procéder à leur caractérisation, les adduits sont mis en contact avec l'eau afin de conduire à la formation de l'hydrogel.

III-CARACTÉRISATION DES ADDUITS ET DES HYDROGELS

III-1-TEST DE GONFLEMENT

Les propriétés de gonflement des hydrogels est l'un des paramètres décisifs pour leur application dans le domaine biomédical. Afin de se rapprocher du corps humain, l'expérience dynamique de gonflement a été réalisée dans trois milieux aqueux différents : H₂O dé-ionisée, solution physiologique de NaCl (0,9% m/v, pH = 7,4), et solution acide de HCl (pH = 2) simulant des fluides gastriques, à 25°C et 37°C, afin d'examiner le comportement des hydrogels vis-à-vis du changement des conditions externes comme la température et la nature du milieu aqueux. En effet, la température et le pH sont deux facteurs déterminants, principalement en raison de leur importance dans les systèmes biologiques.

Pour cela, les adduits ont été d'abord immergés dans les milieux aqueux à 25°C et 37°C, puis ont été prélevés à un moment prédéterminé et l'eau de surface excédentaire a été retirée par du papier filtre. Le poids humide a ensuite été mesuré avec précaution. La **Figure IV.13** présente les résultats de suivi cinétique de gonflement des différentes compositions d'hydrogels à 25°C et 37°C dans les différents milieux.

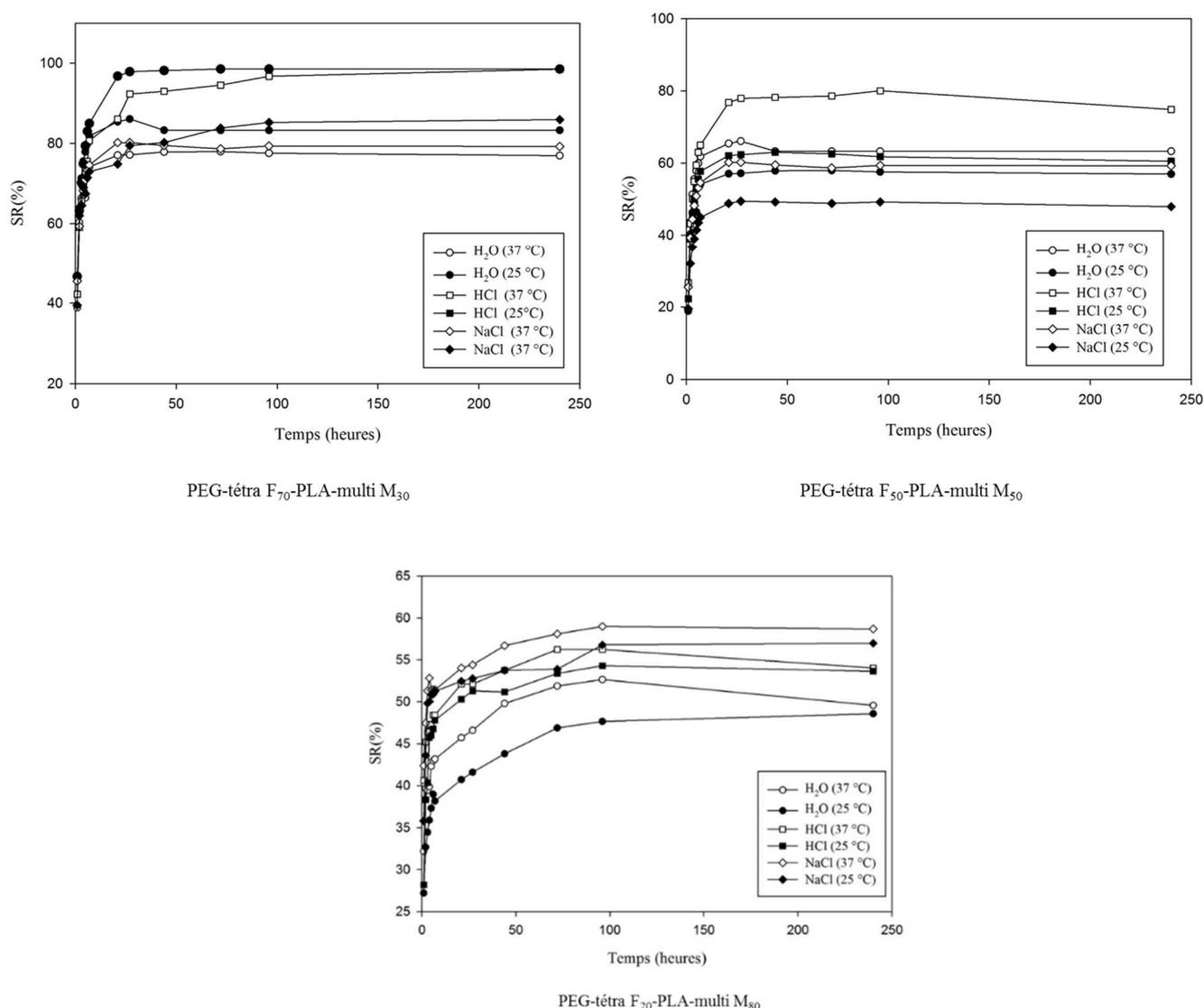


Figure IV.13 : Taux de gonflement en fonction du temps des hydrogels à 25°C et 37°C dans différents milieux (H₂O, HCl, NaCl).

Au vu de ces résultats, il est tout d'abord frappant de constater : l'influence de la concentration du polymère hydrophile, le PEG-tétra F dans notre cas, sur le comportement de gonflement des hydrogels. Comme attendu, les valeurs des taux de gonflement sont d'autant plus élevées que la concentration en PEG est élevée. Une augmentation rapide du taux de gonflement est observée au début de la cinétique, suivie d'un plateau caractérisé par un taux de gonflement constant, indiquant la saturation du réseau. On observe clairement un gonflement important du PEG-tétra F₇₀-PLA-multi M₃₀ qui atteint l'équilibre au bout de 24 heures. Cependant, dans le cas du réseau PEG-tétra F₂₀-PLA-multi M₈₀, l'équilibre thermodynamique est atteint après 3 jours indiquant que le réseau présente une faible miscibilité avec le solvant de gonflement.

La variation du taux de gonflement à l'équilibre des hydrogels serait déterminée non seulement par l'hydrophilie du réseau mais également par la température. La réponse des hydrogels vis-à-vis de la température se résume par une augmentation des taux de gonflement. Cela s'explique par le fait que les chaînes de polymères se détendent en augmentant la température en élargissant les distances intermoléculaires et donc en améliorant les interactions avec le solvant [12].

L'étude du transport de molécules, comme le comportement de gonflement dans différentes compositions de milieux, est importante dans la compréhension des systèmes de délivrance en biomédecine et des applications en agriculture. Le transport de solvant et de soluté à travers un réseau polymérique peut être décrit par différents mécanismes, tout étant basé sur le modèle de Fick.

Modèle de Fick :

Afin de vérifier les résultats de comportement dynamique de gonflement des hydrogels dans les solvants isotropes, nous avons utilisé le modèle de diffusion de Fick. Le modèle consiste à considérer seulement la portion de la courbe d'absorption de solvant (M_t/M_∞) < 0,60 qui est donné par l'équation suivante :

$$F_t = M_t / M_\infty = K_1 t^n \quad \text{éq.2}$$

Par contre, on utilise l'équation 3 du modèle de Berens-Hopfenberg pour une fraction d'absorption d'eau supérieure à 0,6. Cette équation prend en considération la contribution de la relaxation de la chaîne au procédé de sorption d'eau.

$$F_t = M_t/M_\infty = 1 - A \cdot \exp(-K_2 t) \quad \text{éq.3}$$

Où M_t est la masse d'eau absorbée à l'instant t , M_∞ la quantité d'eau absorbée à l'équilibre, K et n sont des constantes où n est calculé à partir de la pente de la courbe $\ln(M_t/M_\infty)$ en fonction de $\ln(t)$ et leur de n varie de 0,5 à 1.

Si $n = 0,5$ la diffusion est Fickienne, alors que $n=1$ correspond au cas de la relaxation contrôlée et si $0.5 < n < 1$, la diffusion et la relaxation sont comparables [13].

Le **Tableau IV.5** montre les paramètres n , K_1 et K_2 des hydrogels hybrides calculés à partir des deux équations 3 et 4. La **Figure IV.14** montre la courbe $(M_t/M_\infty) = f(t)$ des hydrogels hybrides.

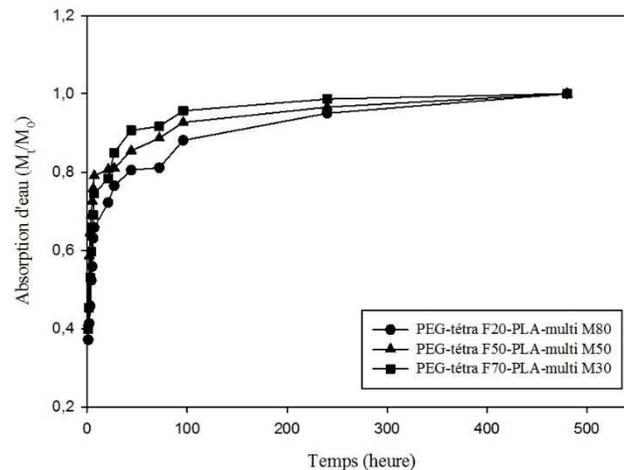


Figure IV.14 : Absorption d'eau des différentes compositions d'adduits en fonction du temps dans l'eau à 37°C.

Tableau IV.5 : Valeurs de A et K pour chaque échantillon.

Echantillons	n	K_1 (h ⁻¹)	A	K_2 (h ⁻¹)
PEG-tétra F₂₀-PLA-multi M₈₀	0,875	0,659		
PEG-tétra F₅₀-PLA-multi M₅₀	0,53	0,215		
PEG-tétra F₇₀-PLA-multi M₃₀			0,546	0,683

Les données du tableau indiquent que le comportement de gonflement dynamique des hydrogels hybrides dépend de la contribution relative de la diffusion d'eau et de la relaxation des hydrogels, ce qui dépend de la composition d'hydrogels hybrides (rapport précurseurs hydrophiles/hydrophobes). Pour l'hydrogel PEG-tétra F₅₀-PLA-multi M₅₀, la valeur de n est égale à 0,6 indiquant une diffusion Fickienne, c'est-à-dire que la sorption d'eau est contrôlée par diffusion. Par contre, le système PEG-tétra F₂₀-PLA-multi M₈₀ possède des valeurs de n = 0,875 qui montre une diffusion non Fickienne.

Pour sa part, l'adduit PEG-tétra F₇₀-PLA-multi M₃₀ n'a pas réussi à adopter le modèle de diffusion Fickien mais il s'adapte au modèle de Berens-Hopfenberg (Equation 3). Cela suggère que le gonflement contrôlé par la relaxation serait un meilleur mécanisme.

III-2-COMPORTEMENT THERMIQUE DES ADDUITS

L'étude thermique de ces adduits par ATG (**Figure IV.15**) montre que la stabilité thermique est similaire pour toutes les compositions. En effet, la dégradation conduit à une masse résiduelle comprise entre 5 et 15% et se produit en deux étapes :

- Une première perte de masse entre 180°C et 280°C. Normalement, dans cette plage de température, la réaction de dé-réticulation a eu lieu conduisant aux précurseurs de départ : PEG-tétra F et PLA-multi M. En se basant, sur la **Figure IV.12**, la première étape correspond à la dégradation du PLA-multi M.
- La deuxième étape se situe entre 280°C et 410°C et est attribuée à la décomposition du PEG-tétra F.

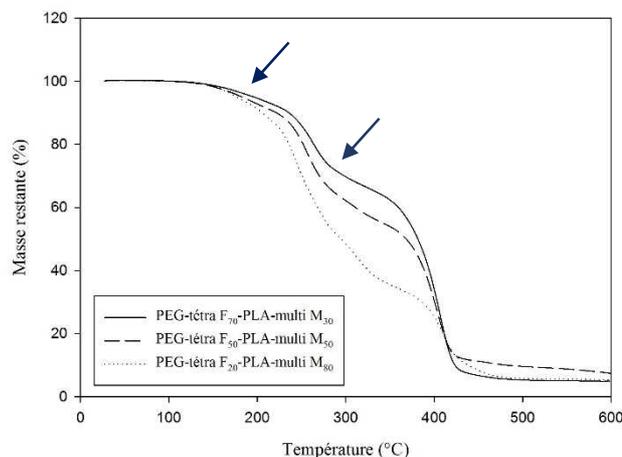


Figure IV.15 : Thermogrammes ATG des différentes compositions d'adduits.

III-3-PROPRIÉTÉS RHEOLOGIQUES DES ADDUITS ET DES HYDROGELS

Plusieurs informations peuvent être obtenues à partir de l'étude du comportement viscoélastique des adduits et des hydrogels. Pour cela, des essais de balayage en fréquence et en température ont été réalisés à 1 rad/s afin de vérifier la thermoréversibilité des réseaux obtenus, réticulés par la réaction de DA.

III-3-1-PROPRIÉTÉS THERMOMÉCANIQUES DES ADDUITS

❖ Balayage de fréquence à 80°C

Après avoir déterminé la région viscoélastique linéaire, l'évolution des modules de conservation (G') et de perte (G'') ont été déterminés à 80°C à une fréquence de 1 rad/s. La **Figure IV.16** représente l'évolution des modules G' et G'' en fonction de la fréquence du système PEG-tetraF₅₀-PLA-multiM₅₀.

Tout comme pour les autres compositions, l'évolution parallèle de G' et G'' en fonction de la fréquence montre qu'il s'agit bien d'un réseau réticulé.

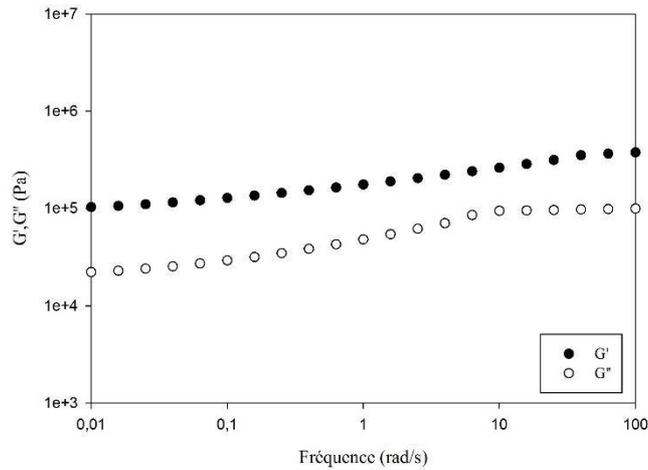


Figure IV.16 : Variation de G' et G'' du PEG-tétra F₅₀-PLA-multi M₅₀ en fonction de la fréquence à 80°C.

La densité de réticulation des réseaux de DA a été caractérisée par la masse molaire entre nœuds, M_c (kg.mol⁻¹), calculée selon la théorie de l'élasticité du caoutchouc à l'aide de l'équation suivante, où G' est en Pa à 1 rad.s⁻¹, ρ est la masse volumique du réseau en kg.m⁻³, T la température en Kelvin et R la constante des gaz parfaits J. (mol.K)⁻¹ :

$$\overline{M_c} = \frac{\rho RT}{G'} \quad \text{éq.2}$$

Les valeurs moyennes de G' et de M_c sont résumées dans le **Tableau IV.6**.

Tableau IV.6 : Valeurs du module de conservation (G') et des masses entre nœuds des adduits à 80°C.

Echantillons	G' (Pa)	M_c (g.mol ⁻¹)
PEG-tétra F ₂₀ -PLA-multi M ₈₀	54333	36958
PEG-tétra F ₅₀ -PLA-multi M ₅₀	66433	51320
PEG-tétra F ₇₀ -PLA-multi M ₃₀	78503	76983

Les valeurs de M_c déterminés à partir de G' montrent qu'on a un allongement de chaîne en augmentant le taux du PEG dans la structure du réseau. Thermodynamiquement, l'abaissement de la contribution élastique dû à la diminution du nombre de nœuds de réticulation est favorable au gonflement qui entraîne une plus grande expansion du réseau.

❖ *Balayage de température à fréquence constante*

L'évolution de G' et G'' en fonction de la température a été étudiée dans la plage de température comprise entre 80°C et 135°C afin de confirmer la thermoréversibilité des réseaux obtenus. La **Figure IV.17** montre les résultats obtenus pour l'adduit PEG-tétra F₅₀-PLA-multi M₅₀. Deux cycles de chauffages (dans la plage de température de 80°C à 135°C) et de refroidissement (130°C à 80°C) ont été lancés afin de vérifier la répétabilité de la thermoréversibilité.

Un premier cycle de chauffage a été réalisé avec une vitesse de chauffage de 5°C/min. Cette analyse met en évidence le croisement des courbes de G' et G'' ($T_{\text{dé-réticulation}}$) en fonction de la température. En effet, lorsque le réseau de DA est exposé à la chaleur, la rDA prédomine conduisant à la destruction des jonctions de DA. Ce point de croisement a été observé aussi durant le cycle de refroidissement (nommé $T_{\text{réticulation}}$), réalisé à 1°C/min, qui pourrait être expliqué par la reconstruction du réseau et au passage de l'état fluide à l'état solide. Dans sa mise en œuvre classique, la réaction de Diels-Alder est thermiquement réversible : les basses températures favorisent la formation du produit d'addition ou du produit de Diels-Alder alors que les températures élevées provoquent la régénération des réactifs.

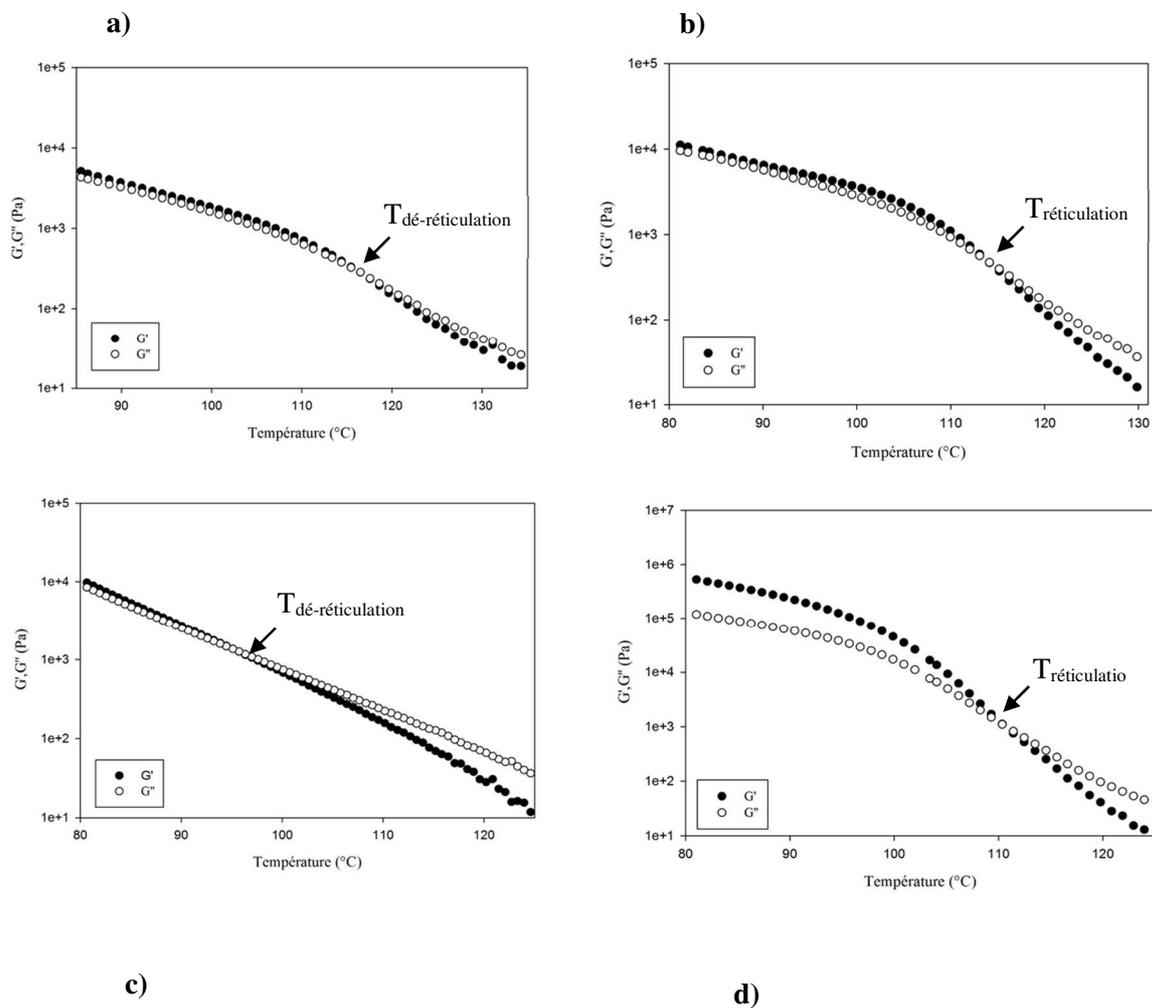


Figure IV.17 : Variation de G' et G'' en fonction de la température du PEG-tétra F_{50} -PLA-multi M_{50}

a) 1^{er} cycle de chauffage, b) 1^{er} cycle de refroidissement, c) 2^{ème} cycle de chauffage,

d) 2^{ème} cycle de refroidissement.

Tableau IV.7 : Propriétés thermomécaniques des adduits.

Echantillons	T dé- réticulation (°C)
PEG-tétra F₂₀-PLA-multi M₈₀	113
PEG-tétra F₅₀-PLA-multi M₅₀	110
PEG-tétra F₇₀-PLA-multi M₃₀	108

Les températures de dé-réticulation obtenus lors des cycles de chauffage diffèrent d'un réseau à un autre. Plus le réseau est lâche, plus la température de dé-réticulation diminue.

III-3-2-PROPRIÉTÉS THERMOMÉCANIQUES DES HYDROGELS

Dans le but d'étudier les propriétés rhéologiques des hydrogels, des expériences de balayage en fréquence ont été réalisées sur les adduits préalablement gonflés à l'eau désionisée pendant 24 heures à 25°C. Des mesures rhéologiques ont été effectuées afin de déterminer le module de conservation (G') des hydrogels hybrides après réticulation par la réaction de DA. Tout d'abord, tous les échantillons ont été soumis à un essai de balayage de déformation pour établir la région viscoélastique linéaire où G' et G'' sont indépendants de la déformation appliquée. L'essai rhéologique a ensuite été réalisé en utilisant une géométrie de plaque parallèle, à 25 et à 37 °C pour les différentes compositions d'hydrogels. Un exemple typique de balayage en fréquence de l'adduit PEG-tétra F₅₀-PLA-multi M₅₀ à 37°C a été illustré à la **Figure IV.18**.

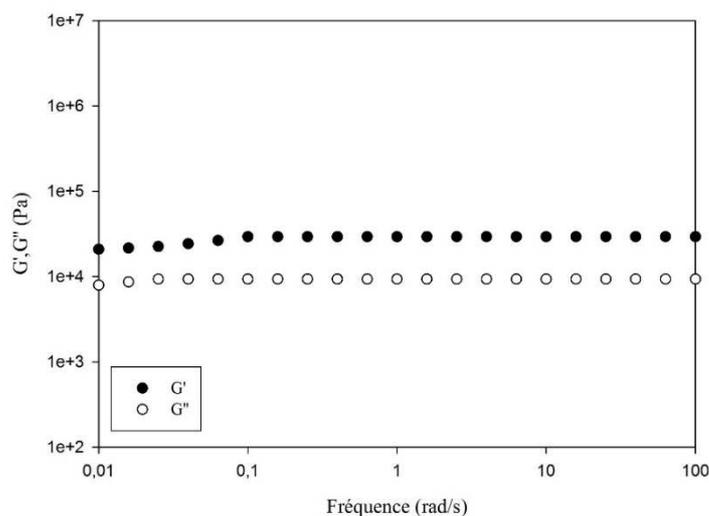


Figure IV.18 : Variation de G' et G'' en fonction de la fréquence du PEG-tétra F_{50} -PLA-multi M_{50} après gonflement à 37°C .

A partir de cette courbe, on remarque que G' est indépendant de la fréquence et toujours supérieur à G'' confirmant la structure régulière et le comportement élastique du réseau.

III-4-MORPHOLOGIE DES HYDROGELS

Afin d'observer la microstructure des hydrogels obtenus, des essais de microscopie électronique à balayage ont été conduits (**Figure IV.19**). Les adduits secs, préalablement synthétisés en phase fondu, ont été immergés dans l'eau afin de former les hydrogels. Ensuite, ils ont été cryofracturés et lyophilisés juste après la formation du gel. L'image MEB de l'hydrogel PEG-tétra F_{50} -PLA-multi M_{50} montre une matrice poreuse avec des pores passant interconnectés de diamètre de l'ordre de 2 microns. Un tel comportement est observé par Kim et al. [14] qui ont obtenu morphologie lamellaire pour des scaffolds à base de PLA et PEG.

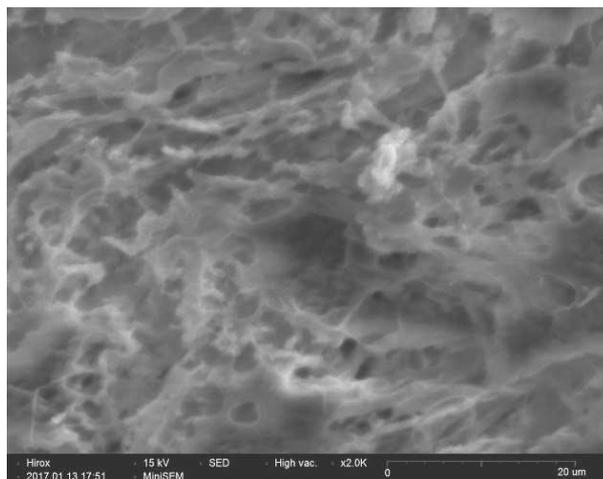


Figure IV.19 : Image MEB du PEG-tétra F₅₀-PLA-multi M₅₀ après lyophilisation.

III-5- DEGRADATION HYDROLYTIQUE ET AÉROBIE DES HYDROGELS

Il a été clairement établi dans la littérature que la dégradation est une caractéristique importante pour le développement de biomatériaux [15]. Tout d'abord, il convient de rappeler que les blocs hydrophiles/hydrophobes de PEG/PLA qui constituent les réseaux d'hydrogels contiennent des liaisons ester hydrolytiquement labiles qui fournissent au réseau un caractère dégradé. La rupture microscopique de ces liaisons peut être effectuée sous l'action des microorganismes ou bien par hydrolyse. Pour cela, nous nous proposons d'examiner dans cette partie la dégradation des adduits selon deux modes de dégradation : hydrolytique et aérobie.

- La dégradation hydrolytique qui implique un clivage de liaison polaire pour former des produits de dégradation hydrosolubles qui peuvent se dissoudre dans un environnement aqueux entraînant une érosion des polymères.
- La dégradation aérobie qui peut être évaluée par mesure de la demande biologique en oxygène consommé par les microorganismes dégradant le matériau.

III-5-1-DEGRADATION HYDROLYTIQUE

La dégradation hydrolytique de ces hydrogels est réalisée à différents pH (4,71 ; 7,4 et 9,97) et visualisée par les courbes rapportées à la **Figure IV.20**.

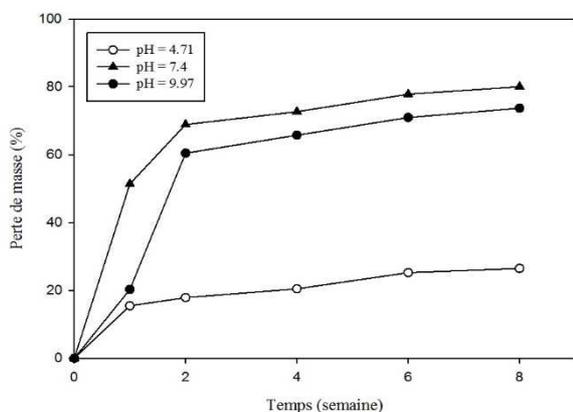
Ayant en vue la présence des liaisons ester et des groupes carboxyliques pendants dans la structure du réseau, qui peuvent avoir une réponse à une variation de pH, nous nous proposons d'examiner dans cette étude l'effet du pH du milieu aqueux sur la dégradation des adduits. Il est à noter que l'équilibre de la réaction de Diels-Alder entre le furane et la maléimide est contrôlé thermiquement : des températures allant jusqu'à 60°C favorisent la réaction de réticulation et la formation de l'adduit tandis que les températures supérieures à 100°C induisent la dé-réticulation et la régénération des fonctions furaniques et maléimide. Par conséquent, la dégradation des hydrogels à 37°C n'est pas due à un processus de DA/rDA.

A partir des profils expérimentaux, plusieurs dépendances ont pu être observées :

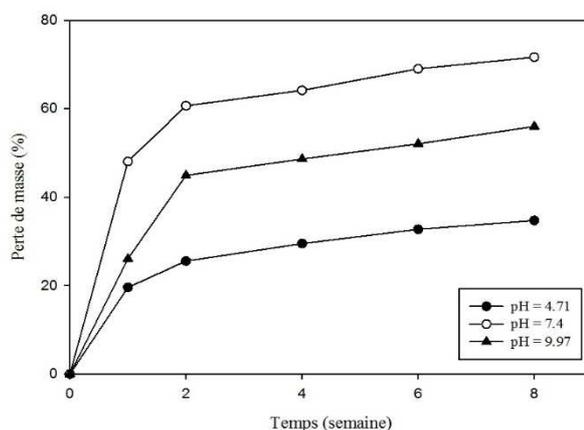
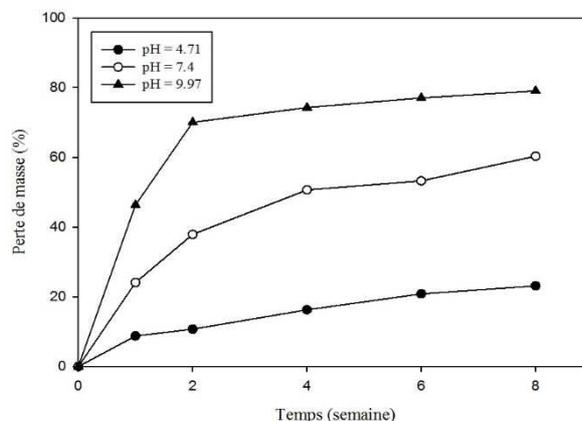
- En comparant les trois courbes, on remarque une cinétique rapide de dégradation durant les deux premières semaines qui dépasse les 60 % pour les réseaux PEG tétra F₂₀-PLA-multi M₈₀ et PEG tétra F₇₀-PLA-multi M₃₀. Nous pouvons en déduire que la perte en masse des adduits augmente avec l'augmentation de la proportion en PLA. Pour ces adduits, la dégradation des segments de PLA dans le réseau d'hydrogel conduit à une diminution de la densité de réticulation, ce qui augmente le taux de gonflement et par conséquent une perte en masse des échantillons due au clivage des liaisons ester. Donc la proportion en PLA a un grand effet sur le taux de dégradation.

- Le taux de dégradation n'est pas seulement déterminé par la teneur en PLA, mais est également affecté par l'hydrophilie de la structure macromoléculaire et par le pH de la solution. En effet, la dégradabilité de ce polymère est dépendante du pH par la présence des groupes hydroxy le long de la chaîne principale qui peuvent accroître l'hydrophilie su réseaux [16].

PEG tétra F₂₀-PLA-multi M₈₀



PEG tétra F₅₀-PLA-multi M₅₀



PEG tétra F₇₀-PLA-multi M₃₀

Figure IV.20 : Dégradation hydrolytique des différentes compositions d'hydrogels à différents pH à 37°C.

III-5-2-DEGRADATION AÉROBIE

En ce qui concerne la dégradation aérobie, le test a été réalisé en milieu aqueux selon la norme ISO 14851 durant 28 jours. Ce test permet d'évaluer la biodégradabilité des matériaux par des microorganismes en mesurant la quantité d'O₂ consommé par les microorganismes pour oxyder le carbone du polymère sous forme de dioxyde de carbone, lors de l'assimilation du substrat à dégrader. La cinétique de biodégradation de tous les adduits est visualisée par la courbe de la Figure IV.21.

Comme il peut être constaté, une perte de masse de tous les échantillons est notée avec des cinétiques différentes. Il en ressort que la plus forte perte en masse correspond à l'échantillon le plus riche en PLA, à savoir le PEG tétra F₂₀-PLA multi M₈₀. Cette perte de masse augmente progressivement et atteint 98% durant les 10 premiers jours ; par contre, elle ne dépasse pas 30% pour l'adduit PEG-tétra F₇₀-PLA-multi M₃₀. Après cette période, la valeur de la perte en masse reste constante.

Comme prévu, la perte de masse dépend fortement du nombre d'unités de PLA par chaîne de PEG. En augmentant le nombre d'unité PLA, la perte de masse est fortement accélérée.

Ces résultats confirment clairement que l'incorporation des unités PLA dans la structure du réseau présente un effet favorable sur la dégradation aérobie des hydrogels. En effet, le PLA contient des séquences hydrophiles sur sa chaîne principale avec des groupes hydroxyles pendants qui peuvent accroître la biodégradabilité en facilitant l'accessibilité des microorganismes présents dans le milieu aqueux. Ces résultats sont en accord avec ceux de la littérature [17].

Cependant, le PEG tétra F₇₀-PLA multi M₃₀ dévoile une période d'induction où on observe une vitesse de biodégradation lente durant les 5 premiers jours, ce qui reflète une difficulté d'accessibilité des microorganismes pour attaquer ce matériau au début de la biodégradation. Ceci est certainement dû aux liaisons covalentes C-C hautement stables dans le squelette du PEG qui résiste à la biodégradation.

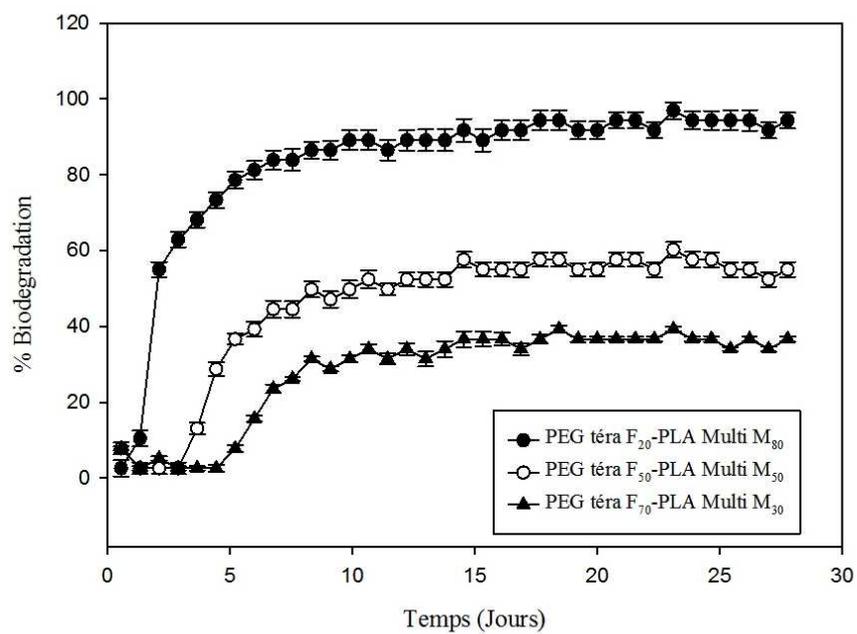


Figure IV.21 : Evaluation de la biodégradation aérobie des hydrogels à 25°C.

Conclusion

Une nouvelle méthode de modification du PEG et PLA a été mise au point. Cette méthode s'est avérée efficace avec un haut rendement et dans des conditions de mise en œuvre douces.

La stratégie adoptée dans la préparation du PEG fonctionnalisé furanne consiste à une polycondensation en masse de l'acide dicarboxylique furannique, préalablement synthétisé par la réaction thiol-ène, avec le PEG-diol commercial.

Alors que la modification du PLA, a été réalisée par une polycondensation en masse entre un nouvel acide dicarboxylique mono-maléimide, préparé en plusieurs étapes à partir du H₁₂MDI, HMM, ATP et AI, et le PLA-diol.

Les caractéristiques structurales ont été effectuées par RMN et IR-TF. Les spectres ainsi obtenus sont en accord avec les structures attendues.

Nous avons ensuite utilisé la réaction de Diels-Alder pour former une série de réseaux thermoréversibles en modulant le rapport du polymère hydrophile/hydrophobe, c'est-à-dire le PEG et le PLA, respectivement. La particularité de ces réseaux réside dans leur sensibilité au pH dans les conditions physiologiques

Leurs propriétés thermiques, morphologiques et rhéologiques ont été déterminées et la réversibilité a été mise en évidence.

L'étude de la dégradation de ces réseaux montre que la dégradation aérobie est plus importante que la dégradation hydrolytique.

PARTIE EXPERIMENTALE

I-REACTIFS

Le PEG hydroxytéléchélique (PEG-diol) avec une masse molaire moyenne de 2020 g/mol a été fourni par Sigma Aldrich. Le lactide a été séché sous vide à 50°C pendant 24h avant utilisation. L'acétone a été désoxygénée par purge d'azote pendant 10 min avant l'utilisation comme solvant. Le N-hydroxyméthylmaléimide (HMM) a été préparé selon la méthode décrite par Tawney et al. [18]. L'alcool furfurylique (FAL, 98%) est commercialisé par Acros Organics. L'acide itaconique (99%), le 2-furanmethanethiol (97%), la triéthylamine (Et₃N, 98%), le 4,4'-méthylène bis(isocyanate de cyclohexyle) (H₁₂MDI, 90%), le 2-aminothiophénol (99%), l'acide trifluorométhane sulfonique (99%) et le butane-1,4-diol (BD, 99%) ont été gracieusement fournis par Sigma Aldrich et utilisés sans purification ultérieure.

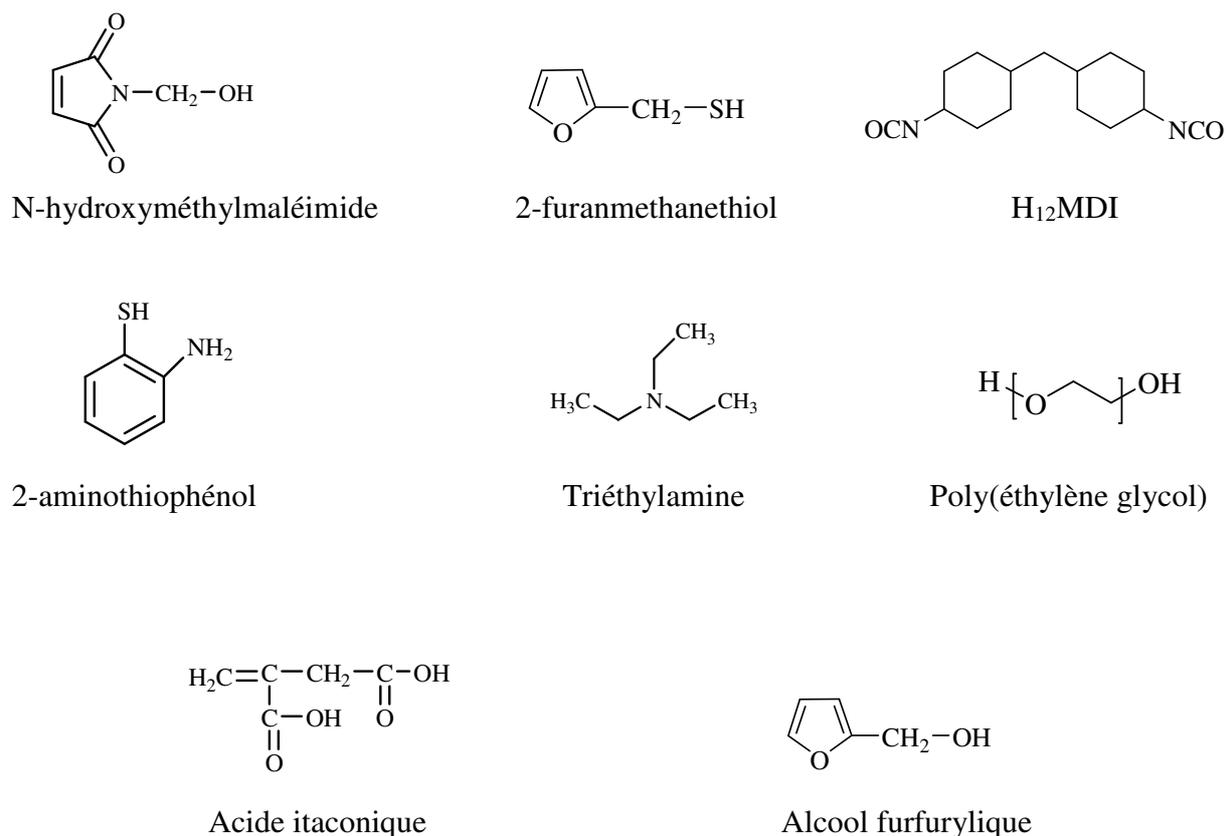


Figure IV.22 : Liste des composés chimiques utilisés dans cette partie.

II-SYNTHESES

II-1-SYNTHESE DE L'ACIDE DICARBOXYLIQUE FURANIQUE (ADF)

Dans un ballon de 100 mL, muni d'une agitation magnétique, on introduit une quantité stœchiométrique d'acide itaconique (30 g) et de 2-furanmethanethiol (25 g) dans l'acétone. On y ajoute ensuite 1 % de triéthylamine comme catalyseur. Le mélange réactionnel est maintenu à température ambiante. Des prélèvements sont effectués tout au long de la réaction afin de suivre l'évolution de la conversion de la double liaison en fonction du temps par IR-TF.

La purification de l'acide ainsi obtenu est réalisée au moyen d'une extraction liquide-liquide. L'acide est solubilisé dans le chloroforme puis lavé avec une solution aqueuse de HCl (0.1%) légèrement acide pour enlever le catalyseur résiduel (Et₃N).

II-2-SYNTHESE DU PEG FONCTIONNALISE FURANE (PEG-Tétra F)

Dans un réacteur muni d'une agitation magnétique, on introduit sous courant d'azote 10 g (0,0065 mol) de PEG-diol et 3,17g (0,013 mol) de ADF. Lorsque le mélange est complètement fondu à une température de 50°C, on ajoute 0,1% en masse d'acide trifluorométhanesulfonique comme catalyseur. Le mélange est agité à cette température pendant 2 heures puis on procède à une élimination de l'eau formée sous pression réduite (0,01 mmHg) à 60°C pendant 5heures. En fin de réaction, on ajoute 1,27 g (0,013 mol) de FAL. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation à 60°C pendant 5heures sous pression réduite. Le produit obtenu est récupéré sans aucune purification.

II-3-SYNTHESE DE L'ACIDE DICARBOXYLIQUE MONO-MALEIMIDE (Di-COOH-M)

Première étape

Dans un tricol de 100 mL, équipé d'une agitation magnétique, on introduit sous courant d'azote 7g (0,055 mol) de HMM et 14,45g (0,055 mol) de H₁₂MDI. La réaction est réalisée à température ambiante en utilisant l'acétone comme solvant. Des prélèvements ont été effectués chaque 15 min afin de suivre l'évolution de la bande d'absorption de l'isocyanate.

Deuxième étape

En fin de la première étape, on ajoute au mélange réactionnel 6,73 g de 2-aminothiophénol. Le système a été maintenu en réaction sous agitation magnétique à température ambiante. Un suivi par IR-TF a été réalisé afin de détecter la disparition totale de la bande d'absorption caractéristique de l'isocyanate vers 2263cm^{-1} .

Troisième étape

Afin de former l'acide dicarboxylique mono-maléimide, 3 g d'acide itaconique sont ajoutés au thiol-maléimide, synthétisé précédemment. Ensuite, on y ajoute quelques gouttes de triméthylamine comme catalyseur. Un suivi par IR-TF a été réalisé afin de détecter la disparition totale de la bande d'absorption caractéristique de la double liaison de l'AI vers 1636cm^{-1} .

II-4-SYNTHÈSE DU PLA FONCTIONNALISÉ MALEIMIDE (PLA-multi M)

Dans un réacteur équipé d'une agitation magnétique, on introduit sous courant d'azote 0,01 mol de PLA-diol de masse molaire 800 g/mol préalablement synthétisé et 0,008 mol d'acide dicarboxylique mono-maléimide (di-COOH-M). La réaction est réalisée sous vide à 60°C catalysée par 0,1 % d'acide sulfurique en présence d'un large excès de PLA-diol. L'utilisation d'un excès de PLA-diol ainsi que l'élimination efficace de l'eau au fur et à mesure de leur apparition, permettent de déplacer l'équilibre de la réaction d'estérification vers la formation du PLA-multi M.

III-METHODES ANALYTIQUES

- **Résonance magnétique nucléaire (RMN)**

Les spectres de RMN ^1H ont été réalisés avec un appareil Brüker Avance à transformée de Fourier ayant une fréquence nominale de 400MHz. La référence utilisée pour mesurer les déplacements chimiques est le chloroforme deutérié ($\delta = 7,26\text{ ppm}$) ou le DMSO deutérié ($\delta = 2,5\text{ ppm}$). Le traitement informatique des spectres a été réalisé grâce au logiciel TopSpin.

- **Spectroscopie Infrarouge**

L'acquisition des spectres infrarouges a été réalisée avec un spectrophotomètre Nicolet de Type Nexus équipé d'un système macro-ATR. Les spectres ont été enregistrés à température ambiante dans l'intervalle $700\text{-}3700\text{ cm}^{-1}$.

- **Analyse thermogravimétrique (ATG)**

Les analyses thermogravimétriques ont été effectuées sur un analyseur thermogravimétrique METTLER TOLEDO TGA/DSC, sous flux d'azote avec un débit de 80 mL/min . La masse des échantillons prélevée varie entre 5 et 10 mg. Ceux-ci sont placés dans des creusets en aluminium et soumis à une rampe de 30 à 800°C avec une vitesse de chauffe de 10°C/min . Nous avons déterminé les températures de dégradation thermique correspondant à des pertes de masse de 5%.

- **Analyse thermique différentielle (DSC)**

Les analyses thermiques différentielles ont été réalisées sur un appareil TA Instrument Q10 dans des capsules hermétiques en aluminium sous un balayage d'azote de $50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ en utilisant des vitesses de montée et de descente en température de 10°C/min . La méthode consiste à imposer une montée en température de -80°C jusqu'à 200°C . Les températures de transition vitreuse (T_g) et les températures de fusion (T_f) ont été prises respectivement au point d'inflexion de la courbe et au minimum de l'endotherme de fusion lors du deuxième passage.

- **Chromatographie d'Exclusion Stérique (CES)**

La Chromatographie d'Exclusion Stérique est une technique permettant de déterminer les masses molaires en masse et en nombre ainsi que la polydispersité des polymères.

L'appareil utilisé dans cette étude est une GPC-HT module 350 A de Malvern équipée d'une pré-colonne et de deux colonnes PSS-GRAM avec un réfractomètre couplé à un viscosimètre comme détecteurs à 70°C . Le DMSO est utilisé comme solvant avec un débit 1 mL/min . La dissolution de chaque échantillon a d'abord été effectuée en chauffant à 70°C pendant 15 minutes.

- **Analyse rhéologique**

Les propriétés rhéologiques des hydrogels et des adduits ont été mesurées à l'aide d'un rhéomètre ARES (TA Instruments) fonctionnant sous une géométrie de plaques parallèles avec un diamètre de 25 mm et un espacement entre les plaques de 1 mm. Les propriétés rhéologiques ont été mesurées en effectuant d'abord un balayage de contrainte de 0,1 à 100% à 1 Hz pour identifier la gamme viscoélastique linéaire des échantillons. La déformation a ensuite été sélectionnée dans cette gamme linéaire et réglée comme constante pour effectuer un balayage de fréquence de 1 à 100 rad.s⁻¹ pour mesurer les modules élastiques et de perte de cisaillement.

- **Microscopie Electronique à Balayage (MEB)**

Les analyses de microscopie électronique à balayage (MEB) ont été réalisées avec un appareil HIROX SH 4000 M. Les échantillons ont été préparés par cryofracture, ensuite métallisés par une couche fine d'or en utilisant un métalliseur DESK V de DENTON VACCUM. L'acquisition a été ensuite effectuée à une tension de 20 kV.

- **Extrudeuse**

Un micro-mélangeur HAAKETM MiniLab II de Thermo SCIENTIFIC France, équipé de deux vis coniques (5/14 mm de diamètre), d'un contournement pneumatique et d'un canal de recirculation, a été utilisé en mode co-rotatif et fonctionnant à 50 tr / min, suivi par le logiciel MiniLab. 7g de PLA-Tri M et PEG-F sont d'abord pré-mélangés puis introduits dans le micro-compounder à 90 ° C. L'énergie de couple et de chauffage est surveillée pendant le processus d'extrusion. Après environ 10 minutes, le couple se stabilise; les mélanges sont laissés pendant environ 5 minutes puis extrudés sous la forme d'une tige plate d'environ 1,5 mm d'épaisseur et de 5 mm de large et refroidie à température ambiante.

IV-TEST DE GONFLEMENT

Les études de gonflement des hydrogels ont été menées pour examiner la dépendance du comportement de gonflement des hydrogels vis-à-vis du changement des conditions externes (pH et température). Ce gonflement, exprimé en termes de pourcentage, est déterminé par une méthode gravimétrique générale. Une certaine quantité de gels secs a été incubée dans trois milieux différents, de l'eau désionisée, une solution physiologique (NaCl 0.9% w/v) et une solution gastrique (HCl, 0.1M) à 25 °C et 37 °C. À des intervalles de temps réguliers, les gels

gonflés ont été retirés et l'eau en excès restant sur la surface a été dépouillée soigneusement avec du papier filtre. La procédure a été répétée jusqu'à ce qu'il n'y ait plus d'augmentation de poids. Le taux de gonflement a été calculé en utilisant l'équation suivante :

$$SR = \frac{W_s - W_d}{W_d}$$

où W_s et W_d sont le poids des hydrogels à l'état de gonflement et à l'état sec, respectivement. Le gonflement à l'équilibre a été considéré comme atteint lorsque la masse des hydrogels n'augmentait plus avec le temps.

V-DEGRADATION HYDROLYTIQUE

L'étude de la dégradation hydrolytique est réalisée sur les hydrogels de PEG-PLA préalablement préparés. Les échantillons sont immergés dans trois solutions de différents pH (pH = 4,71 ; 7,4 ; 9,97). Les prélèvements sont réalisés chaque semaine et les échantillons séchés sous vide puis pesés à l'aide d'une balance de précision pour déterminer les masses restantes.

VI-BIODEGRADATION AÉROBIE

La biodégradation aérobie des hydrogels a été mesurée selon la norme ISO 14851 dans des réacteurs fermés équipés de capteurs de pression d'Oxip Control WTW GmbH. 10 mg de chaque échantillon ont été introduits dans le réacteur contenant un milieu aqueux préparé selon la norme ISO 14851 et inoculés avec une boue active récupérée à la sortie d'une station d'épuration municipale (Monistrol, France). Les échantillons ont été agités magnétiquement à 23°C pendant 28 jours. Un essai à blanc contenant la boue sans échantillon de polymère a également été préparé dans les mêmes conditions. Pendant le processus de biodégradation, le dioxygène est consommé par les microorganismes ; le dioxyde de carbone produit est piégé par des pastilles de NaOH placées dans le haut des bouteilles provoquant une diminution de la pression. L'estimation de cette diminution conduit à déterminer la Demande Biologique en Oxygène (DBO) exprimée en mg.L^{-1} . Le pourcentage de biodégradation (% Biodeg) des échantillons a ensuite été calculé selon l'équation :

$$\% \text{Biodeg} = \frac{\text{BOD}_s - \text{BOD}_{\text{blank}}}{C \times \text{DthO}_s}$$

BOD_{blank} est la DBO de l'essai à blanc, C (g.L^{-1}) est la concentration du polymère dans le milieu aqueux et D_{thO} (mg.g^{-1}) est la DBO théorique déterminée à partir de sa formule chimique.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

- [1] D. G. Abebe, T. Fujiwara. *Biomacromolecules*. **2012**, 13, 1828-1836.
- [2] S. Somekawa, A. Mahara, K. Masutani, Y. Kimura, H. Urakawa, T. Yamaoka. *Tissues. Eng. Regen. Med.* **2017**, 14, 507-516.
- [3] S. Magana. *Thèse de Doctorat en Chimie des Matériaux Polymères-Université Jean Monnet*. **2009**.
- [4] K. C. Koehler, A. Durackova, C. J. Kloxin, C. N. Bowman. *AIChE J.* **2012**, 58, 3545-3552.
- [5] W. M. Gramlich, M. L. Robertson, M. A. Hillmyer. *Macromolecules*. **2010**, 43, 2313-2321.
- [6] R. J. Pounder, M. J. Stanford, P. Brooks, S. P. Richards, A. P. Dove. *Chem Commun.* **2008**, 41, 5158-5160.
- [7] S. Brännström, E. Malmström, M. Johansson. *J. Coat. Technol. Res.* **2017**, 14, 851-861.
- [8] S. Thiagarajan, A. Pukin, J. Van. Haveren, M. Lutz, D. S. Van Es. *RSC Advances*. **2013**, 3, 15678-15686.
- [9] S. Ramesh, A. Sivasamy, J. H. Kim. *Nanoscale. Res. Lett.* **2012**, 7, 350.
- [10] O. Guaresti, C. García-Astrain, R. H. Aguirresarobe, A. Eceiza, N. Gabilondo. *Carbo. Polym.* **2018**, 183, 278-286.
- [11] K. Belkhir, H. Shen, J. Chen, C. Jegat, M. Taha. *Eur. Polym. J.* **2015**, 66, 290-300.
- [12] R. Shah, N. Saha, P. Saha. *Prog. Biomater.* **2015**, 4, 123-136.
- [13] A. Blanco, G. González, E. Casanova, M. E. Pirela, A. Briceño. *Applied Mathematics*. **2013**, 4, 161-170.
- [14] Y. Kim, S. Son, C. Chun, J. T. Kim, D. Y. Lee, H. J. Choi, T. H. Kim, E. J. Cha. *Biomed. Eng. Lett.* **2016**, 6, 287-295.
- [15] B. D. Ulery, L. S. Nair, C. T. Laurencin. *J. Polym. Sci B. Polym. Phys.* **2011**, 49, 832-864.
- [16] S. Nesrinne, A. Djamel. *Arab. J. Chem.* **2017**, 10, 539-547.

[17] R. L. Shogren, W. M. Doane, D. Garlotta, J. W. Lawton, J. L. Willett. *Poly. Deg. Stab.* **2003**, 79, 405-411.

[18] P. O. Tawney, R. H. Synder, R. P. Conger, K. A. Leibbrand, C. H. Stiteler, A. R. Williams. *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 15-21.

CHAPITRE V

SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION D'HYDROGELS HYBRIDES DE POLYMETHACRYLATE D'HYDROXYÉTHYLE ET DE POLYLACTIDE

Il était intéressant, pour compléter cette étude sur la préparation d'hydrogels à blocs amphiphiles, d'examiner la possibilité d'obtention de ce genre de matériaux par d'autres systèmes de polymères hydrophiles/hydrophobes en gardant la même technique de préparation et le même mécanisme de réticulation. Dans cette partie, il s'agit du système à base de poly(méthacrylate d'hydroxyéthyle) (PHEMA)/polylactide (PLA) constituant les blocs hydrophiles et hydrophobes, respectivement.

Le poly(méthacrylate d'hydroxyéthyle) est l'un des premiers biomatériaux utilisés dans l'élaboration d'hydrogels acryliques qui sont, depuis plus de 40 ans, utilisés pour la synthèse de lentilles de contact [1]. C'est grâce à ses propriétés particulièrement avantageuses comme sa biocompatibilité avec les tissus vivants [2], sa grande stabilité chimique [3] et son caractère hydrophile [4], que ce matériau trouve de nombreuses applications dans le domaine biomédical [5].

La non-dégradabilité de ce polymère [6] confère aux hydrogels des propriétés stables qui sont avantageuses pour une utilisation prolongée. Par contre, pour certaines applications biomédicales telles que les fils de suture résorbables et les scaffolds pour reconstructions osseuses, cette propriété n'est pas tolérée.

Pour cela, un intérêt croissant est consacré à l'incorporation de segments biodégradables en tant que blocs hydrophobes dans la préparation d'hydrogels à base de PHEMA. Ceci offre la possibilité de moduler la vitesse de dégradation du polymère et les propriétés de gonflement

en manipulant le système hydrophile/hydrophobe afin de mieux l'adapter à une application donnée [7,8].

Dans ce cadre, Cretu et al [9] ont réussi à préparer des copolymères à blocs amphiphiles de PHEMA/PLA. Cette étude montre que le taux de dégradation dépend de plusieurs paramètres tels que la masse molaire et la cristallinité des polymères ainsi que du rapport entre les composants hydrophiles et hydrophobes.

Pertici et al [10] ont rapporté la synthèse d'un copolymère séquencé de PHEMA et de PLA qui, après implantation lors d'une hémisection de la moelle épinière chez les rats, ont conduit à des améliorations locomotrices.

Afin de combiner les propriétés de dégradabilité du PLA et les propriétés d'hydrophilie du PHEMA, nous nous sommes donc intéressés, dans le cadre de cette étude, à la synthèse de réseaux amphiphiles possédant des blocs hydrophiles de PHEMA afin d'envisager en milieu aqueux la formation d'hydrogels et des blocs hydrophobes de PLA afin d'apporter le caractère dégradé aux hydrogels.

La réaction de Diels-Alder était la réaction de choix car, comme cela a été montré dans les chapitres précédents, cette technique de synthèse est très efficace, ne nécessite aucun catalyseur, et s'accompagne d'un rendement élevé. En faisant varier la balance hydrophile/hydrophobe du réseau, nous allons étudier l'impact de ce paramètre sur les propriétés de gonflement et de dégradation de ces hydrogels.

Ce chapitre sera donc consacré dans un premier temps à la description des synthèses et des caractérisations physicochimiques du PHEMA intégrant sur leur partie latérale les fonctions furane, fonctions très réactives vis-à-vis des diénophiles tels que la maléimide greffée sur la chaîne de PLA.

Nous présenterons ensuite nos travaux sur l'élaboration d'adduits hybrides en phase fondu en modulant le rapport PHEMA/PLA. Nous poursuivrons cette étude par la mise au point d'hydrogels à partir des adduits préparés via la réaction de Diels-Alder. Une étude de la réversibilité de la réaction de DA à l'état fondu des réseaux accompagné d'une étude de dégradabilité est présentée à la fin de ce chapitre.

I-SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION DES PRÉCURSEURS DE DIELS-ALDER

Avant d'effectuer la synthèse des hydrogels par la réaction de Diels-Alder, nous nous proposons de synthétiser tout d'abord les précurseurs hydrophile de PHEMA et hydrophobe de PLA par greffage respectif de la fonction furyle et maléimide. Ces derniers permettront de mettre au point des gels hybrides réticulés via la réaction de DA.

I-1-SYNTHÈSE DE PRÉCURSEURS HYDROPHILES

La présence d'une fonction alcool primaire confère à la molécule du PHEMA la possibilité d'être facilement fonctionnalisée.

Il est bien connu que la réaction anhydride-alcool est très sélective et rapide, pour cela, nous avons envisagé, en premier lieu, la préparation d'un anhydride symétrique contenant des fonctions furane en vue de la préparation du PHEMA fonctionnalisé furane (PHEMA-F).

I-1-1-SYNTHÈSE D'UN NOUVEL ANHYDRIDE BIFURANIQUE PAR LA RÉACTION THIOL-ÈNE

La synthèse d'un nouvel anhydride symétrique bifuranique (AF) à partir de l'anhydride méthacrylique (AM) et le 2-furanemethanethiol (FMT) a été réalisée par la réaction thiol-ène selon le **Schéma Réactionnel V.1**. Cette addition connue sous le nom d'addition de Thia-Michael, a été effectuée en présence de la triéthylamine (Et₃N) comme catalyseur à température ambiante. Le mélange thiol-anhydride est réalisé dans une proportion [FMT] = 2 [AM] dans l'acétone. Une conversion de 94% a été obtenue après 24h de réaction. Il apparaît ainsi que l'intérêt de cette réaction n'est pas dû uniquement à la facilité du processus réactionnel (une seule étape, conditions faciles et douces) mais également aux rendements élevés.

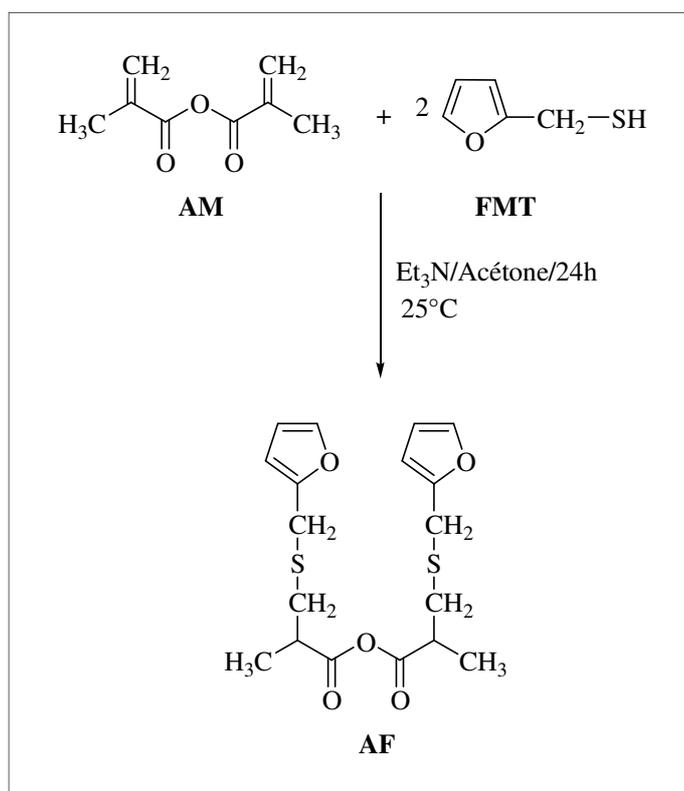


Schéma V.1 : Synthèse de l'anhydride bifuranique (AF) par la réaction thiol-ène.

- **Analyse par IR-TF**

L'évolution de la réaction est suivie au moyen de l'IR-TF (Figure V.1). Le spectre IR-TF montre, outre la présence des bandes d'absorptions caractéristiques de la fonction C=O de l'anhydride situées à 1783 et 1724 cm⁻¹, une disparition progressive de la double liaison C=C de l'anhydride maléique vers 1633 cm⁻¹ au fur et à mesure de l'avancement de la réaction, ce qui confirme que la réaction est totale après 24h. De plus, ce spectre révèle la présence d'une bande d'absorption vers 1503 cm⁻¹ caractéristique des liaisons C=C du groupement furane qui ne sont pas affectées.

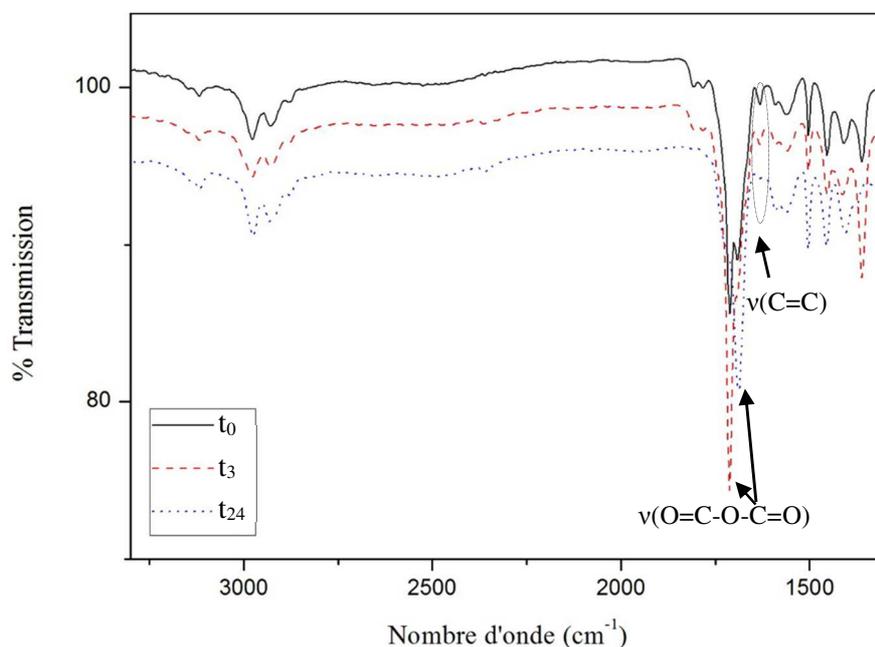


Figure V.1 : Spectres IR-TF du mélange ; à l'état initial (t_0) ; après 3 heures de réaction (t_3) et après 24 heures de réaction (t_{24}).

Pour une meilleure explication de l'évolution de cette réaction, il nous a paru intéressant de mentionner dans ce qui suit le processus réactionnel proposé par Michael (**Schéma V.2**). Le schéma illustre la réaction d'un composé thiol (RSH) sur un monomère acrylique en présence d'une base, la triméthylamine. En raison de la forte nucléophilie de l'atome d'azote de la base, le proton du thiol est arraché pour générer un anion thiolate avec un acide conjugué. L'anion thiolate est généralement un nucléophile fort qui initie l'addition de l'anion à travers le carbone en β de la double liaison pour donner un anion intermédiaire qui, étant une base forte, capte un hydrogène pour donner un thioéther en tant que produit d'addition final. La régénération du catalyseur basique est possible.

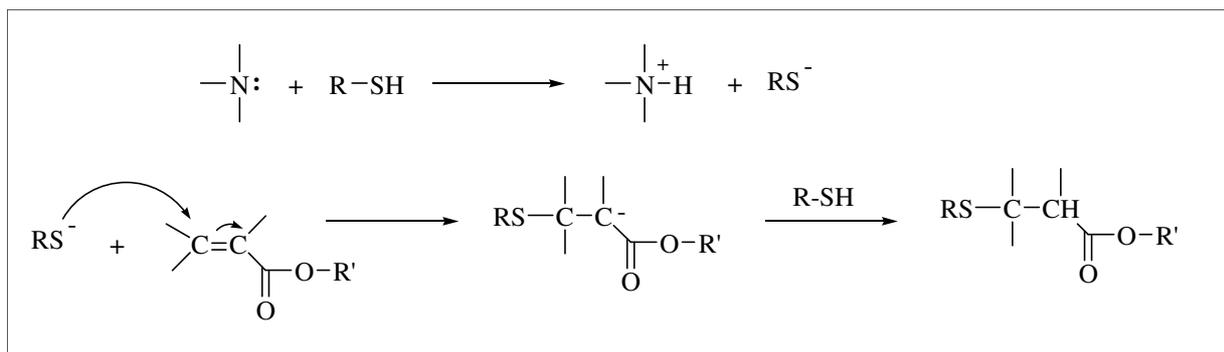


Schéma V.2 : Mécanisme de la réaction d'addition de Michael catalysé par la triméthylamine.

- **Analyse par RMN ¹H**

Après purification, l'anhydride bifurannique (AF) a été caractérisé par RMN ¹H (**Figure V.2**). La principale constatation qui découle de l'étude du spectre de RMN ¹H est la disparition des signaux relatifs aux protons de la double liaison de l'anhydride méthacrylique vers 5,6 et 6,2 ppm et l'apparition de nouveaux signaux relatifs aux protons du noyau furannique à 6,28, 6,38 et 7,6 ppm et au proton méthylénique lié au noyau furannique à 4,2 ppm. Ce qui confirme bien la structure attendue.

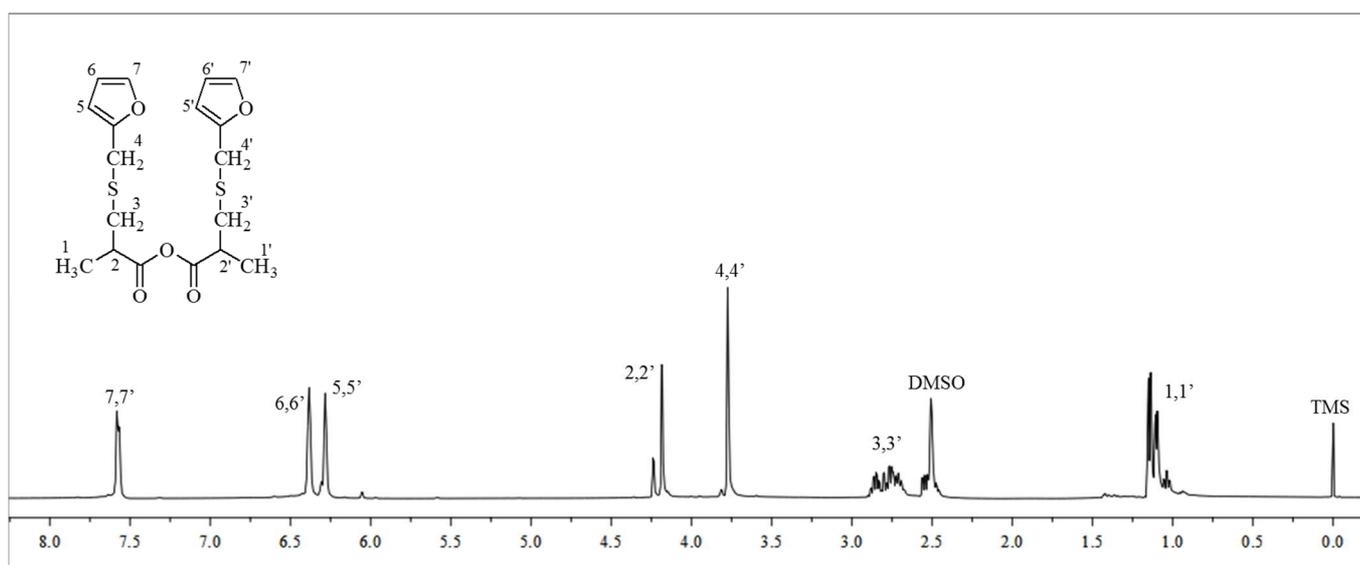


Figure V.2 : Spectre RMN ¹H de l'anhydride bifurannique AF (400MHz, DMSO-d₆, réf(TMS) = 0 ppm).

I-1-2-SYNTHESE DU POLY(METHACRYLATE D'HYDROXYETHYLE) (PHEMA)

La réaction de télomérisation du méthacrylate de 2-hydroxyéthyle (HEMA) amorcée par l'AIBN en présence du thiophénol comme télogène a permis de préparer le poly(méthacrylate d'hydroxyéthyle) (**Schéma V.3**). La réaction est réalisée à reflux dans l'éthanol sous flux d'azote.

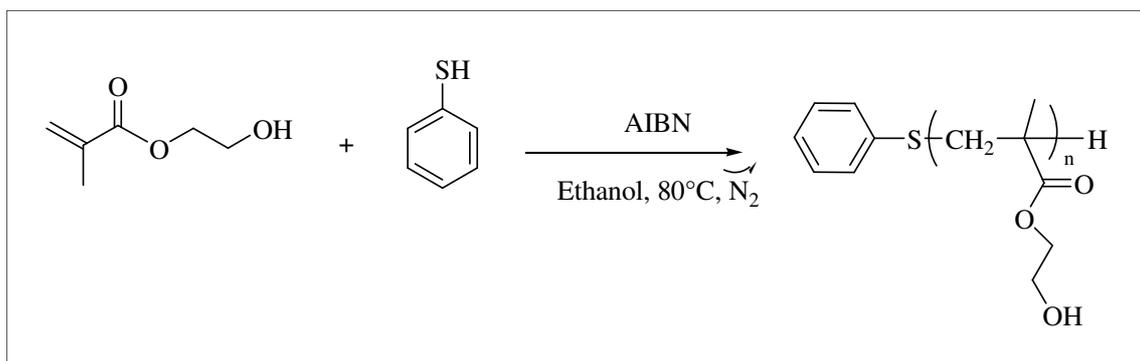


Schéma V.3 : Télomérisation de méthacrylate de 2-hydroxyéthyle avec le thiophénol.

- **Analyse par IR-TF**

La superposition des spectres IR-TF du mélange de départ et de celui obtenu après 10h de réaction (**Figure V.3**), fait apparaître les constatations suivantes :

- disparition de la bande d'absorption située vers 1636 cm⁻¹ relative à la double liaison du méthacrylate,
- persistance de la bande située vers 3347 cm⁻¹ relative au groupe OH du PHEMA.

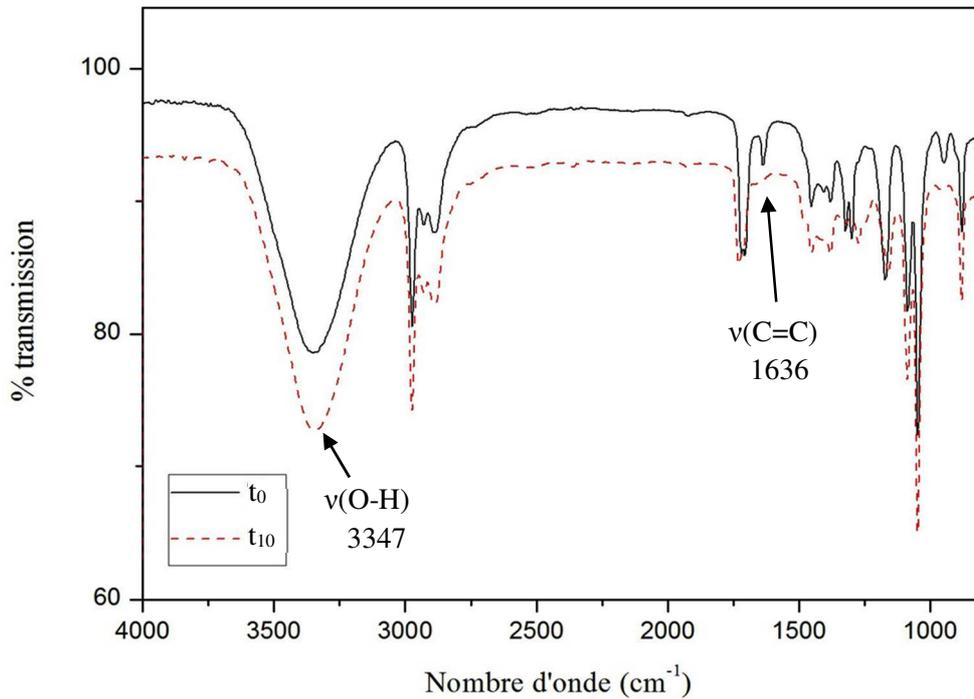


Figure V.3 : Spectres IR-TF du mélange à l'état initial (t_0) et après 10 heures de réaction (t_{10}).

- **Analyse par RMN ^1H**

La caractérisation par RMN ^1H du polymère obtenu (**Figure V.4**), est particulièrement intéressante dans la mesure où elle permet non seulement de confirmer la formation du PHEMA attendu mais également de déterminer le degré de polymérisation (\overline{Xn}) et sa masse molaire moyenne en nombre.

Le \overline{Xn} est évalué à partir des intensités relatives des signaux du groupement méthylénique (H_3) et ceux de groupes terminaux aromatiques (H_6) par l'équation suivante :

$$\overline{Xn} = \frac{I_3}{I_6} = \frac{2n}{5} \tag{eq.1}$$

$$\overline{Mn} = (n \times M_{\text{unité répétitive}}) + M_{\text{fin de chaîne}} \tag{eq.2}$$

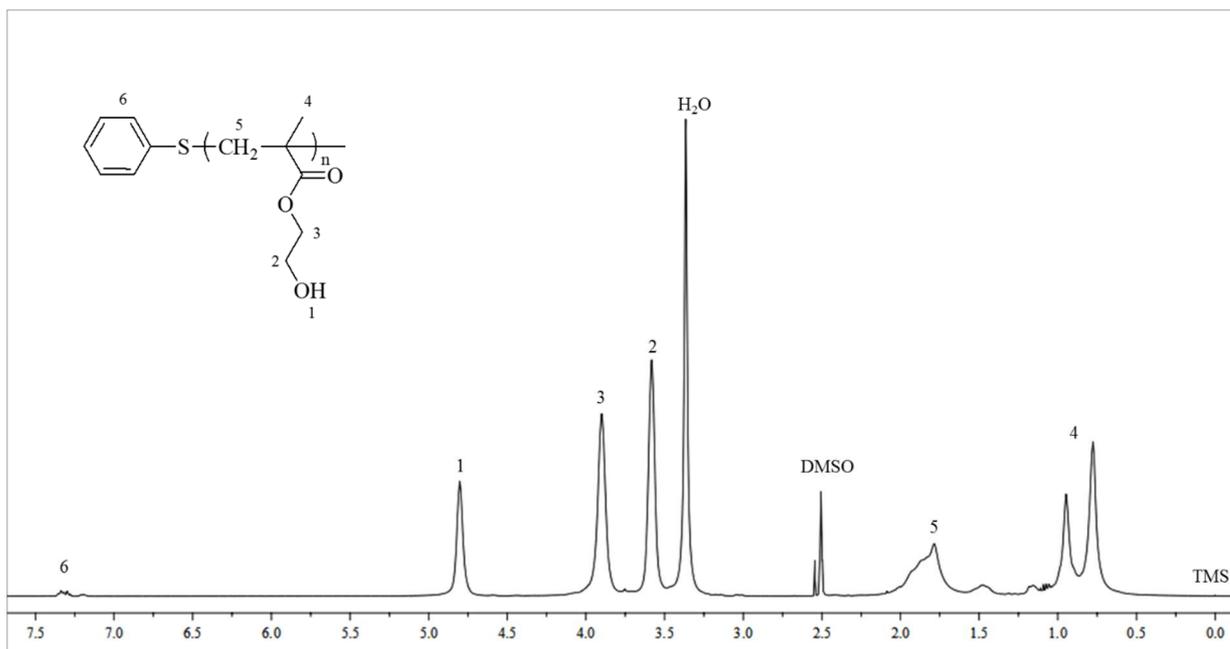


Figure V.4 : Spectre RMN ¹H du PHEMA (400MHz, DMSO-d₆, réf(TMS) = 0 ppm).

Le tableau suivant présente les principales caractéristiques du PHEMA :

Tableau V.1 : Analyse du PHEMA.

Polymère	\overline{Mn}^a (g.mol ⁻¹)	M _w /M _n ^a	\overline{Mn}^b (g.mol ⁻¹)	\overline{Xn}^b	T _g ^c (°C)
PHEMA	7172	-	5830	45	54

^{b)} Déterminée par CES, ^{b)} déterminée par RMN-¹H, ^{c)} déterminée par DSC

I-1-3-SYNTHESE DU POLY(METHACRYLATE D'HYDROXYETHYLE) GREFFE PAR LA FONCTION FURANE

Le PHEMA préalablement synthétisé, a été modifié par réaction avec l'anhydride bifuranique (AF) dans le DMF à 80°C en utilisant le 1-méthylimidazole comme catalyseur, l'objectif étant de préparer un diène multi-furanique pour la réaction de DA.

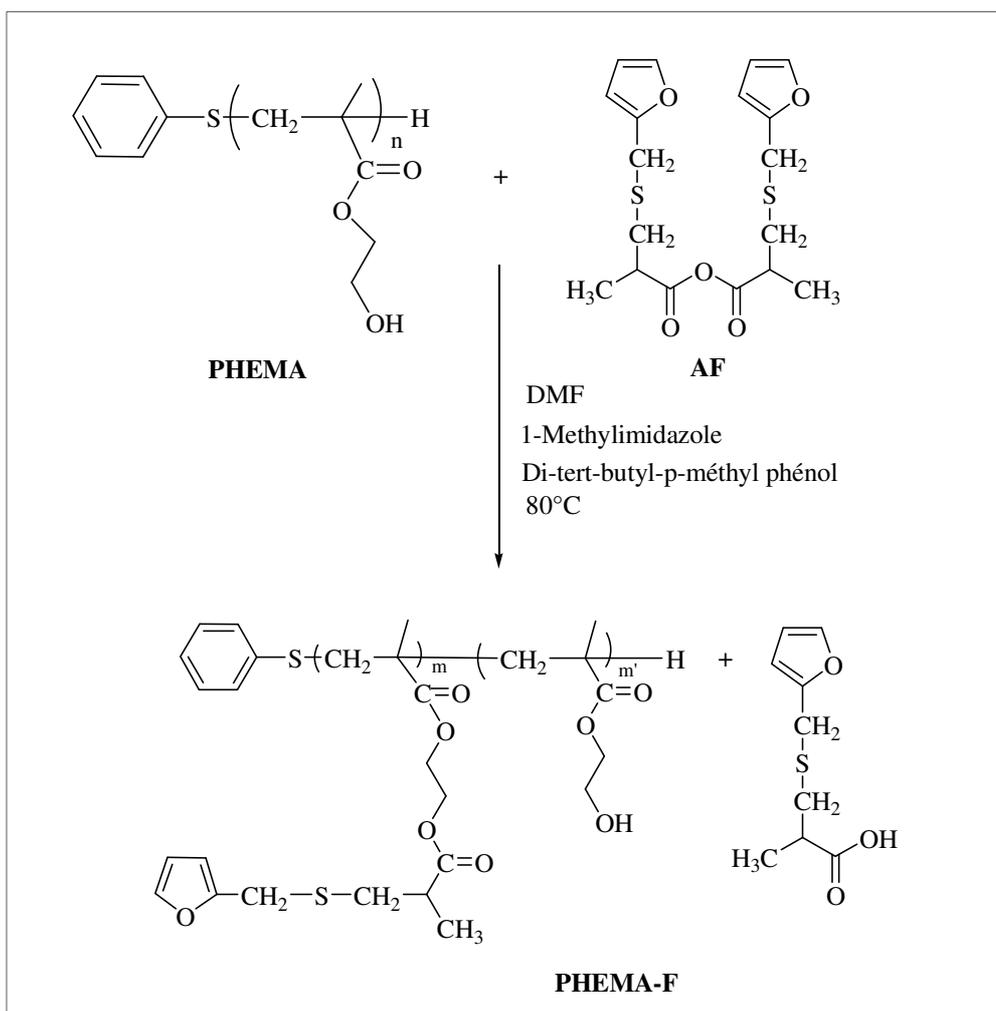


Schéma V.4 : Synthèse du PHEMA fonctionnalisé furane.

Le rapport molaire du PHEMA et de l'anhydride a été fixé de manière à obtenir une fonctionnalité moyenne en furane de 4.

Le mécanisme rapporté au **Schéma V.5** met en évidence le mode d'action du 1-méthylimidazole dans la réaction d'esterification conduisant ainsi à un ester et un acide :

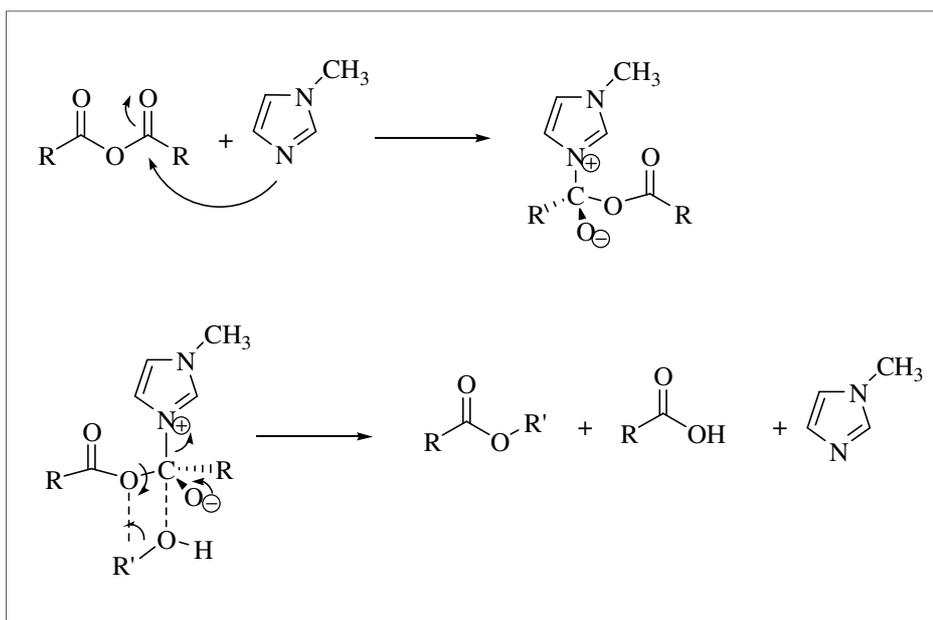


Schéma V.5 : Mécanisme de l'estérification catalysée par le 1-méthylimidazole [11].

- **Analyse par RMN ¹H**

L'analyse par RMN ¹H du PHEMA-F après purification, rapporté à la **Figure V.5**, a révélé la présence de nouveaux signaux à 6,3, 6,4 et 7,5 ppm attribués aux protons furaniques. Les groupes méthylène compris entre les deux groupes carbonyle du groupement pendant désignés par H₈ et H₉ résonnent respectivement à 3,52 et 3,58 ppm.

La fonctionnalité moyenne en furane (F_{furane}) du PHEMA-F a été déterminée à partir des analyses RMN ¹H en comparant les intégrales des protons H₉, H₁₅ et H₂. Le PHEMA-F présente une fonctionnalité moyenne en furane de 3,7, ce qui est en accord avec la valeur souhaitée (f=4).

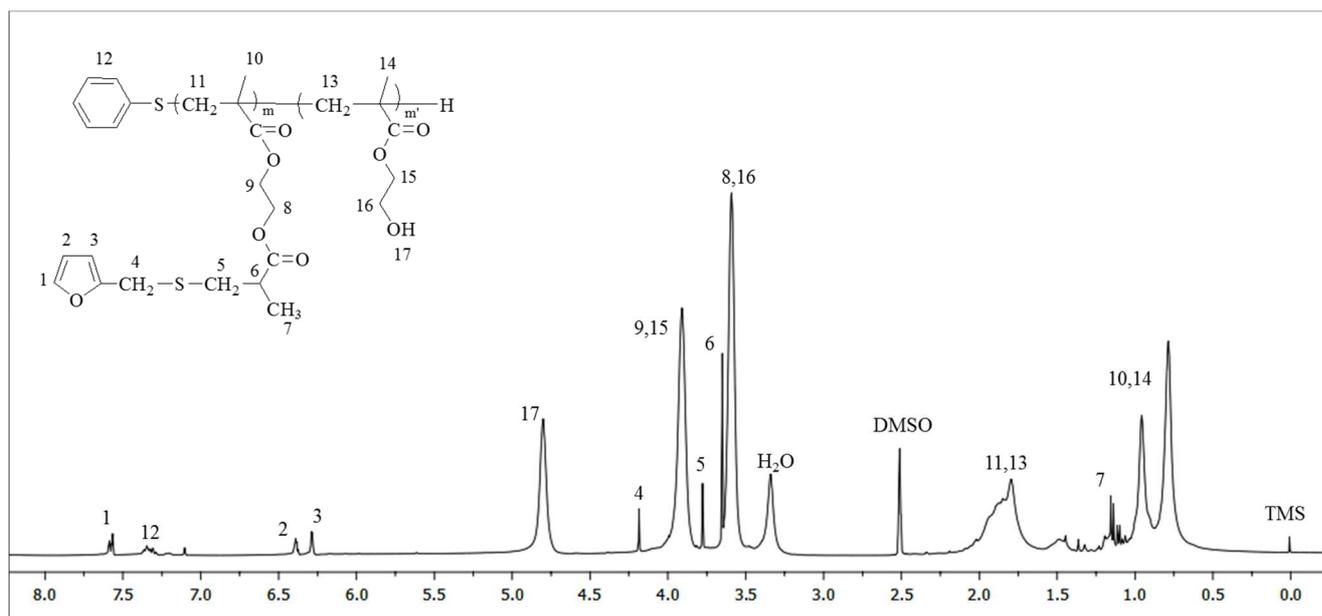


Figure V.5 : Spectre RMN ^1H du PHEMA-F (400MHz, DMSO- d_6 , réf(TMS) = 0 ppm).

Le **Tableau V.2** montre les caractéristiques du PHEMA-F.

Tableau V.2 : Analyse du PHEMA-F.

Polymère	\overline{Mn}^a (g.mol $^{-1}$)	M_w/M_n^a	\overline{Xn}^b	T_g (°C) ^{c)}	$T_{ATG}(5\%)$ (°C)
PHEMA-F	6900	1.15	45	92	127

^{a)} Déterminée par CES, ^{b)} déterminée par RMN- ^1H , ^{c)} déterminée par DSC

• Analyse thermique

Les thermogrammes DSC du PHEMA et PHEMA-F, illustrés à la **Figure V.6**, montrent que ces polymères présentent un caractère amorphe caractérisé par la présence d'une température de transition vitreuse T_g . Comme prévu, l'incorporation des motifs furaniques dans la structure du PHEMA conduit à une augmentation de la température de transition vitreuse, dont la valeur passe de 65°C pour le PHEMA à 92°C pour le PHEMA-F. Cela peut s'expliquer

si l'on considère l'effet des motifs furaniques qui s'opposent à la rotation segmentale des chaînes macromoléculaires [12].

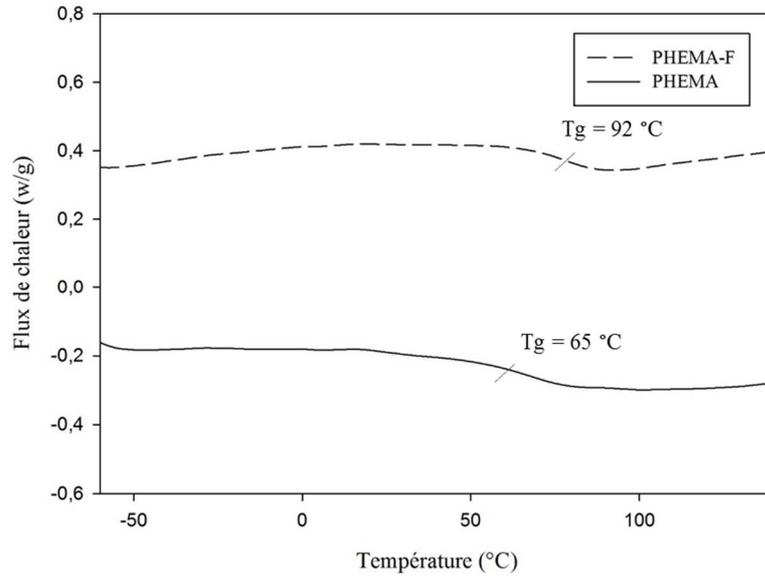


Figure V.6 : Thermogrammes DSC du PHEMA et du PHEMA-F.

L'analyse par ATG (**Figure V.7**) du PHEMA-F montre que le polymère est stable jusqu'à environ 127°C.

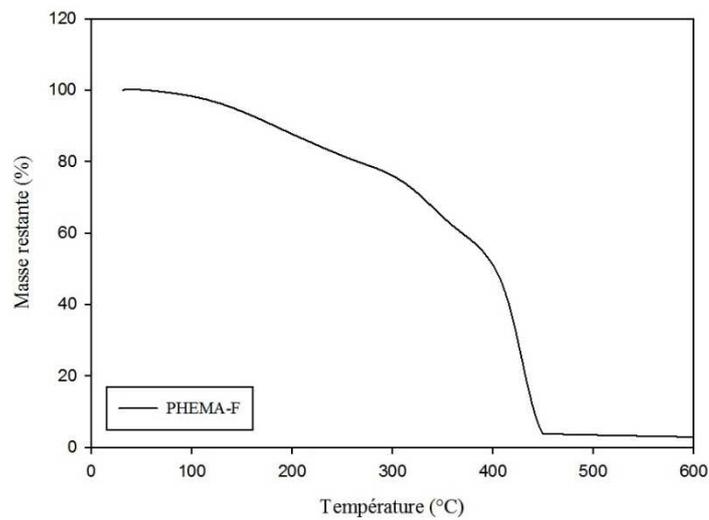


Figure V.7 : Thermogramme ATG du PHEMA-F.

I-2-SYNTHESE DE PRECURSEURS HYDROPHOBES

Nous avons opté pour une fonctionnalisation du PLA par des motifs maléimides possédant une architecture parfaitement définie afin d'élaborer une gamme d'adduits réticulés via la réaction de DA avec le PHEMA-F. Pour ce faire, nous avons utilisé le même PLA-diol préparé préalablement dans le chapitre III.

I-2-1-SYNTHESE DU PLA FONCTIONNALISE MALEIMIDE (PLA-M)

Nous avons adopté pour la synthèse du bloc hydrophobe PLA portant les fonctions maléimide, la même méthode de synthèse décrite au chapitre III pour la préparation du PLA-Tri M. La fonctionnalité moyenne visée en fonction maléimide étant de 4, l'agent multihydroxy utilisé est le pentaerythritol tétrafonctionnel au lieu du glycérol (**Schéma V.6**).

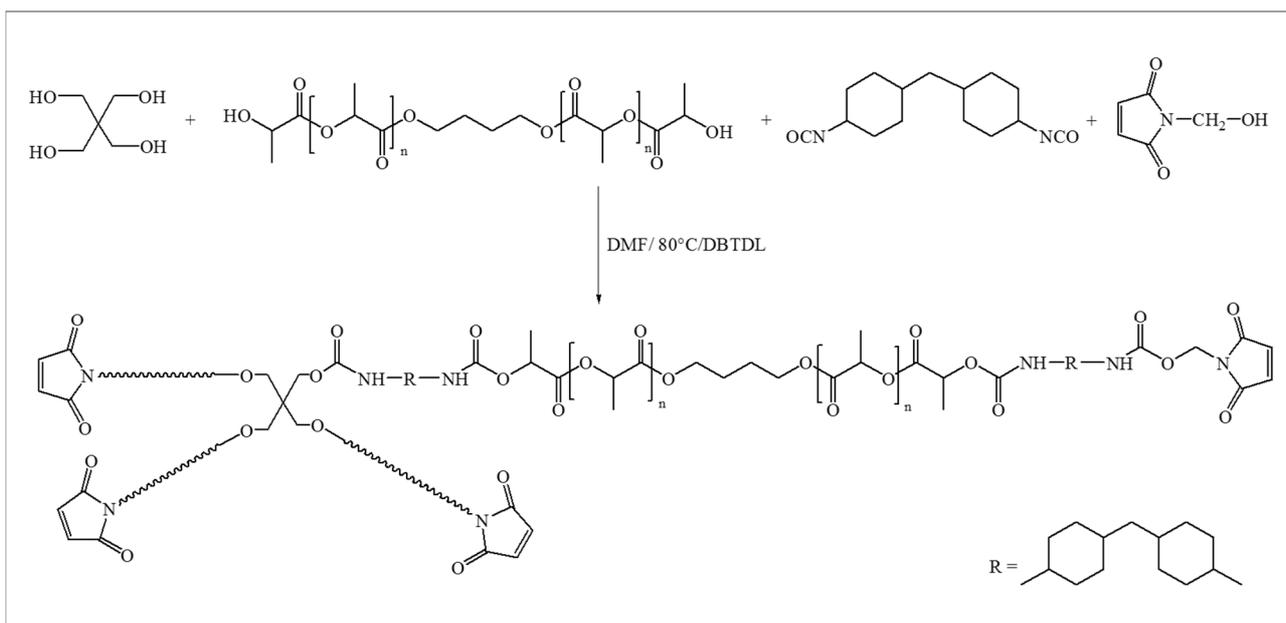


Schéma V.6 : Synthèse du PLA-M.

- **Analyse par IR-TF**

L'étude par IR-TF du PLA-M (**Figure V.8**) montre, l'apparition de deux bandes d'absorption située vers 838 cm^{-1} et 1545 cm^{-1} caractéristiques de la double liaison C=C de la maléimide. Le spectre met en évidence aussi deux bandes vers 1715 cm^{-1} et 1748 cm^{-1}

caractéristiques, des groupes carbonyles C=O uréthane et C=O ester du PLA, respectivement. Par ailleurs, la disparition de la bande caractéristique de l'isocyanate vers 2263 cm^{-1} au fur et à mesure de l'avancement de la réaction prouve que la réaction a eu lieu.

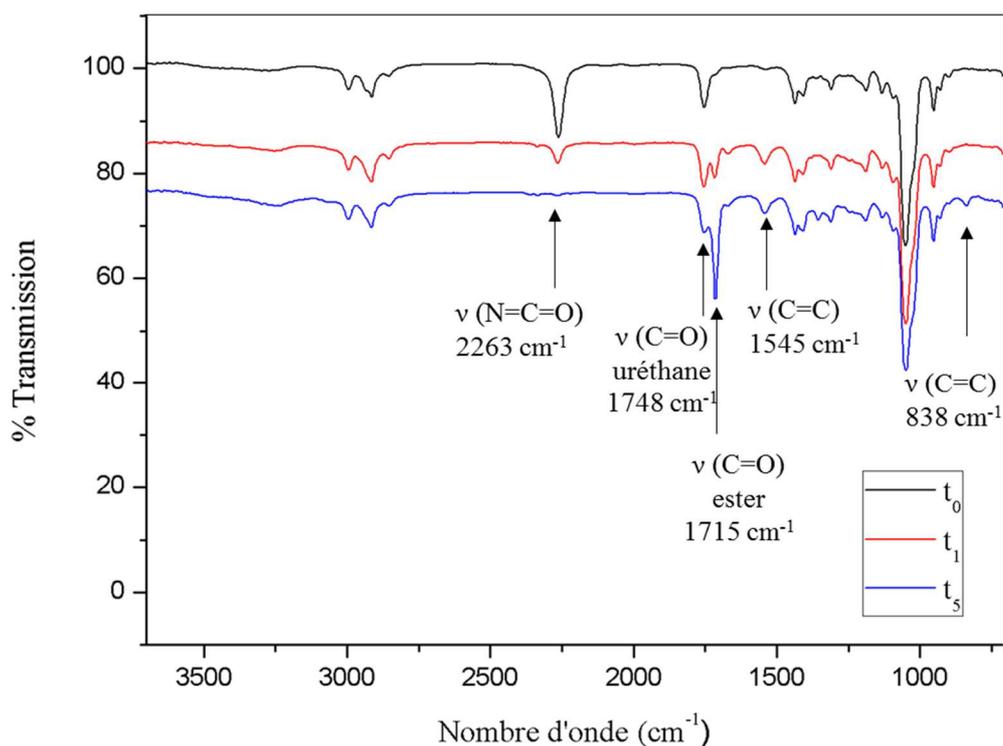


Figure V.8 : Spectres IR-TF du mélange à l'état initial (t_0), après 1 heure (t_1) et après 5 heures de réaction (t_5).

- **Analyse par RMN ^1H**

Le spectre de RMN ^1H du PLA-M obtenu après précipitation dans l'éther est représenté par la **Figure V.9**.

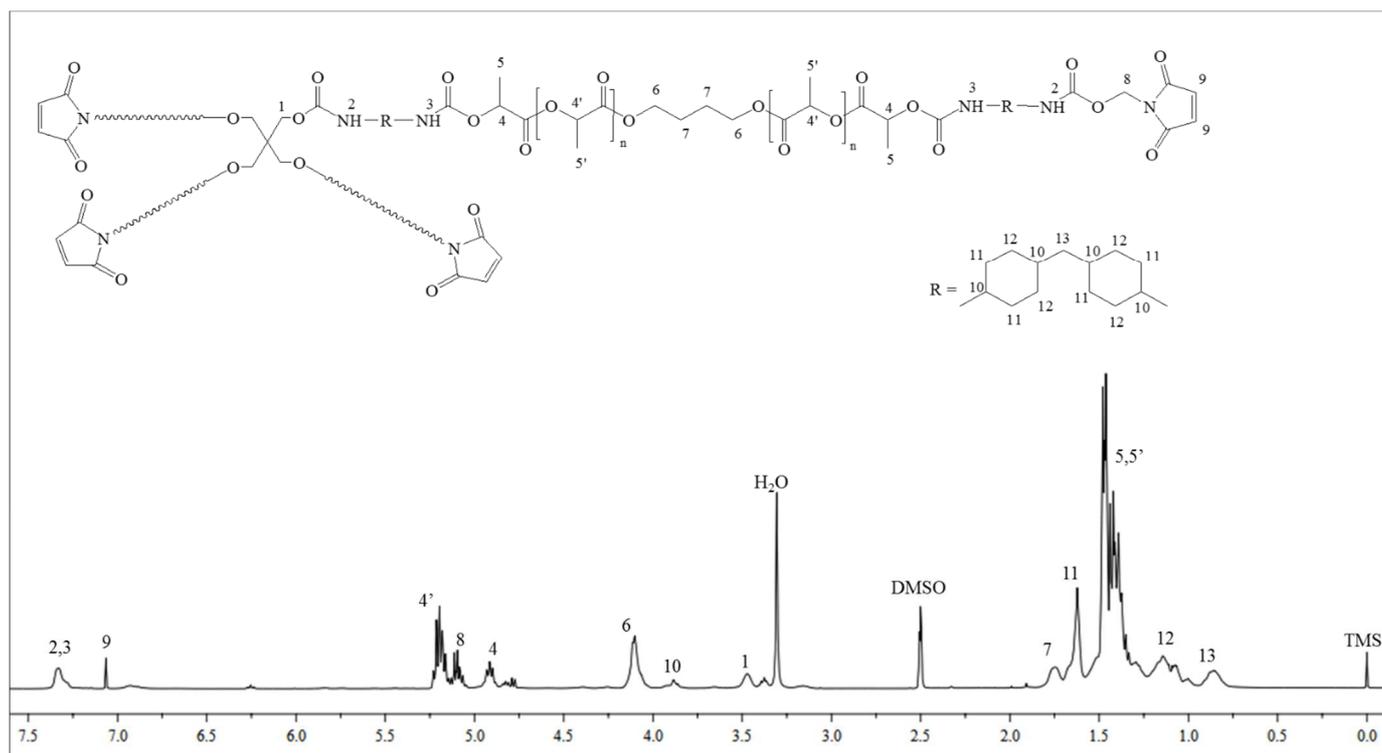


Figure V.9 : Spectre de RMN ^1H du PLA-M (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$, réf(TMS) = 0 ppm).

Le spectre de RMN ^1H du PLA-M, rapporté à la **Figure V.9**, fait apparaître des signaux dans la région des champs forts qui traduisent d'une part la résonance de groupe méthylène du H_{12}MDI entre 0,8 et 1,2 ppm et d'autre part des signaux vers 1,4 ppm relatifs aux groupes méthyle du PLA. Le signal vers 7,1 ppm est attribué aux protons du cycle maléimide. Il est également à noter la présence d'un signal vers 4,15 ppm relatif aux protons méthylène aliphatiques adjacents à la fonction ester.

La fonctionnalité moyenne en maléimide ($F_{\text{maléimide}}$) du PLA-M a été déterminée à partir du spectre RMN- ^1H selon l'équation suivante :

$$f_{\text{maléimide}} = \frac{1\text{H (maléimide)}}{1\text{H (pentaerythritol)}} \times 4 = 3.7 \quad \text{éq.3}$$

Tableau V.3 : Analyse du PLA-M.

Polymère	$\overline{Mn}^a)$ (g.mol ⁻¹)	$M_w/M_n^a)$	$\overline{Xn}^b)$	T_g (°C) ^{c)}	$T_{ATG}(5\%)$ (°C)
PLA-M	6982	1.25	10	24	180

^{a)} Déterminée par CES, ^{b)} \overline{DPn} du PLA déterminée par RMN-¹H, ^{c)} déterminée par DSC.

- **Analyse thermique**

Le thermogramme DSC du PLA-M et PLA-diol sont illustrés à la **Figure V.10**. On remarque que la T_g du PLA-M ($T_g = 24^\circ\text{C}$) est supérieure est celle du PLA-diol ($T_g = -12^\circ\text{C}$). Ce qui confirme la modification du PLA par des groupes maléimides.

L'analyse thermogravimétrique (ATG) a révélé que le PLA-M est thermiquement stable jusqu'à 180°C .

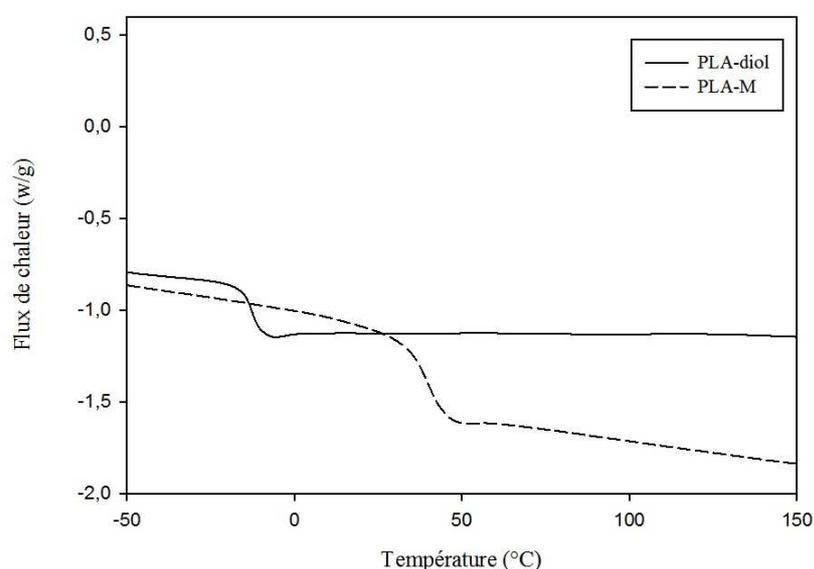


Figure V.10 : Thermogrammes DSC du PLA-diol et PLA-M.

II-SYNTHESE D'HYDROGELS PAR LA REACTION DE DIELS-ALDER

Cette synthèse a été réalisée selon une stratégie similaire à celle qui a été appliquée lors de l'élaboration des autres hydrogels hybrides (Chapitres III et IV). En effet, le PHEMA-F et le PLA-M préalablement préparés ont été mélangés en phase fondu via le procédé d'extrusion réactive (**Figure V.11**), en faisant varier le taux de polymère hydrophile/hydrophobe (**Tableau V.4**). La structure des adduits à blocs amphiphiles ainsi obtenus, présentée sur la figure ci-dessous est une simplification qui permet de faire apparaître l'aspect réseau du produit final.

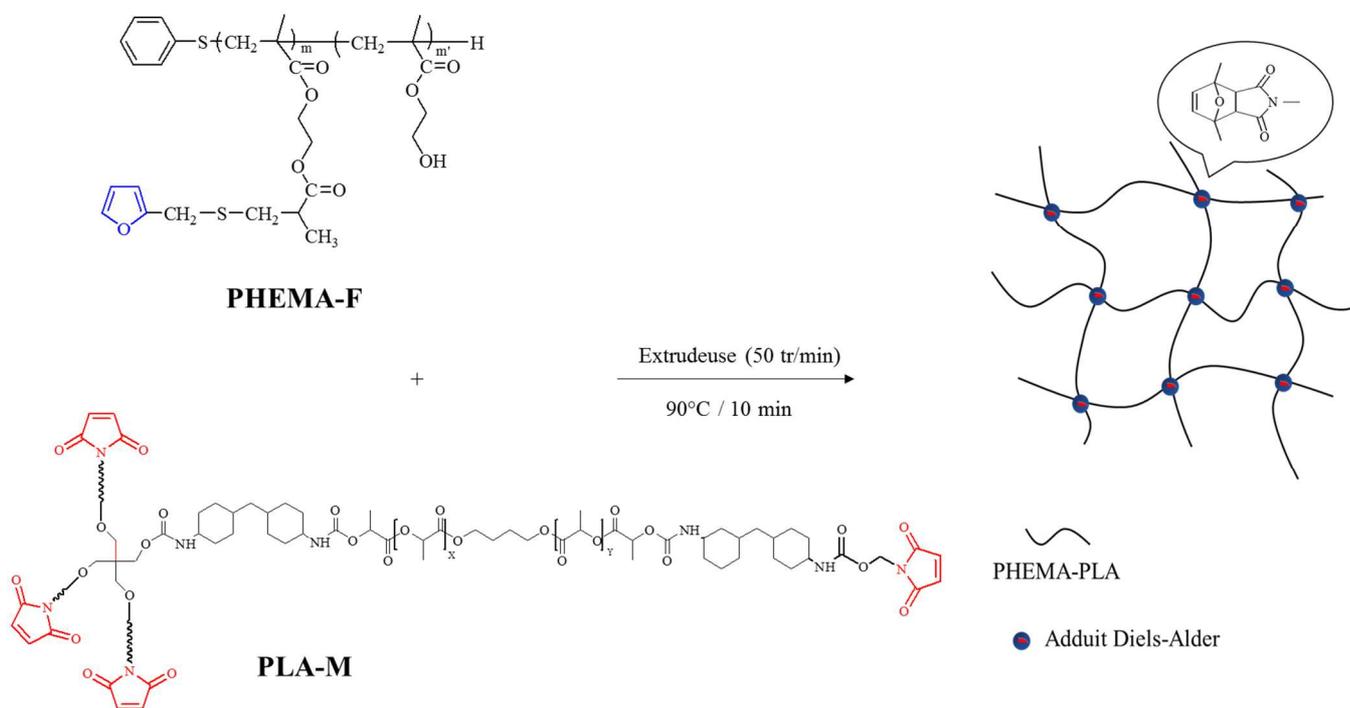


Figure V.11 : Schéma représentatif de la formation du réseau de Diels-Alder à partir du PHEMA-F et PLA-M.

L'étude de la dégradation thermique des précurseurs a permis d'optimiser la température du mélangeage (**Figure V.7**)

Dans un premier temps, l'extrudeuse est chauffée à 90°C et la vitesse de rotation des vis corotatives est fixée à 50 rpm. Ensuite, un mélange stœchiométrique de PHEMA-F et de PLA-M est introduit dans l'extrudeuse et laissé pendant 10 min. En fin d'extrusion, le matériau est récupéré sous forme de jonc et refroidi à l'air libre.

La cinétique de la réaction de Diels-Alder étant un peu lente, les adduits obtenus ont ensuite subi un traitement thermique à 150°C pendant 15 min afin d'assurer le clivage des liaisons covalentes grâce à la rDA puis ont été refroidis à 1°C/min jusqu'à température ambiante.

Tableau V.4 : Différentes compositions massiques d'adduits.

Echantillons	PHEMA-F/PLA-M %/ % masse
PHEMA-F₃₀-PLA-M₇₀	30/70
PHEMA-F₄₀-PLA-M₆₀	40/60
PHEMA-F₅₀-PLA-M₅₀	50/50
PHEMA-F₈₀-PLA-M₂₀	80/20

III-CARACTÉRISATION DES ADDUITS ET DES HYDROGELS

Les adduits obtenus devraient combiner avantageusement les propriétés des polymères constitutifs : la dégradabilité du PLA et l'hydrophilie du PHEMA. Afin de vérifier cela, nous présenterons dans cette partie les différentes analyses réalisées sur les adduits avant et après gonflement (hydrogels).

III-1-TEST DE GONFLEMENT

La principale particularité des hydrogels est leur aptitude à gonfler lorsqu'ils sont mis en contact avec l'eau ou un solvant thermodynamiquement compatible. Il est bien connu que le degré de gonflement des hydrogels est influencé principalement par leur composition chimique et leur degré de réticulation. En effet, les hydrogels avec une teneur plus élevée en groupes hydrophiles aura un plus haut degré de gonflement. Dans cette partie, nous nous proposons d'étudier le comportement de gonflement de nos hydrogels hybrides PHEMA/PLA à 25°C et à

37°C dans trois milieux différents : eau désionisée, solution physiologique (NaCl, 0,9% p/v) et solution acide simulant les fluides gastriques (HCl, 0,1M).

La **Figure V.12** représente la variation (en %) du gonflement des hydrogels à base de PHEMA/PLA en fonction du temps. Pour tous les réseaux, une augmentation plus ou moins rapide du taux de gonflement a été observée durant les 50 premières heures, suivie d'un plateau indiquant une saturation du réseau. Étant donné que le degré de réticulation est théoriquement le même pour tous les réseaux, la cinétique de gonflement varie avec la balance hydrophile/hydrophobe. Comme nous pouvons l'observer dans la **Figure V.12**, dans le cas du PHEMA₈₀-PLA₂₀, l'équilibre thermodynamique est rapidement atteint par rapport aux autres échantillons et le degré maximal de gonflement dépasse 400% indiquant que ce réseau présente une affinité plus importante aux solutions utilisées. Plus la teneur en PHEMA est élevée, plus le caractère hydrophile est accentué, en raison de la présence de groupes hydroxyle, ce qui induit aussi une sensibilité aux changements de pH.

La différence observée dans les valeurs du degré de gonflement selon le milieu peut s'expliquer par la différence du pH : dans le milieu acide, les liaisons hydrogènes établies entre l'oxygène des groupes carbonyle et l'hydrogène des groupes hydroxyle sont non dissociées alors qu'elles sont dissociées en milieu basique [13]. Dans l'état de dissociation, il y a une répulsion électrostatique entre les groupes anioniques du PHEMA provoquant l'espacement entre eux et une augmentation du volume occupé conduisant à un plus grand degré de gonflement.

Une autre observation à mentionner est la différence du taux gonflement à 25°C et 37°C. Comme cela a été également noté dans le chapitre précédent, l'augmentation de la température a pour effet l'espacement des chaînes de polymères qui se manifeste par un accroissement du taux de gonflement avec ce paramètre.

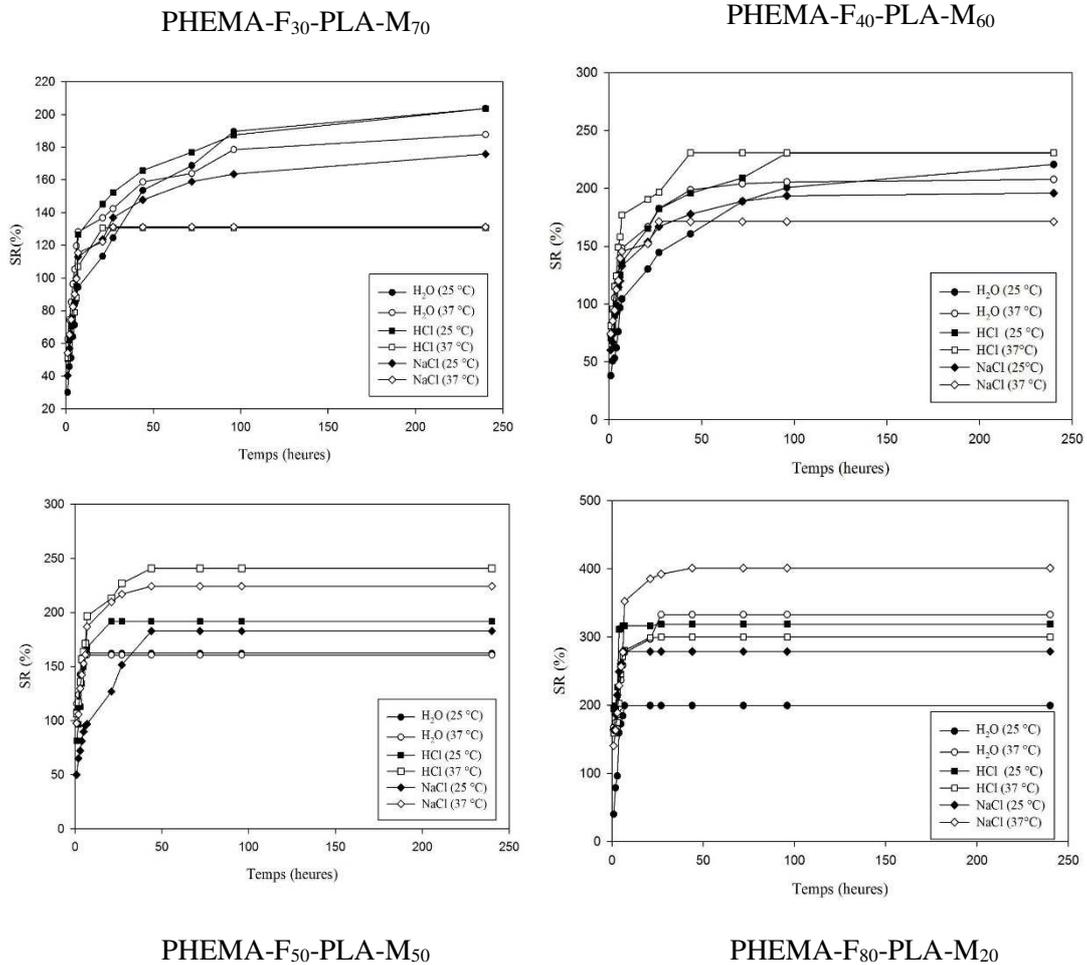


Figure V.12 : Variation du degré de gonflement des différentes compositions d'hydrogels en fonction du temps à 25°C et 37°C dans trois milieux différents.

III-2-COMPORTEMENT THERMIQUE DES ADDUITS

L'analyse thermogravimétrique ATG des différents adduits que nous avons préparés montre qu'ils présentent une bonne stabilité thermique et que la dégradation a eu lieu en deux étapes. Les thermogrammes ATG et les valeurs de leurs températures de dégradation sous azote sont consignées, respectivement, dans la **Figure V.13** et dans le **Tableau V.5**.

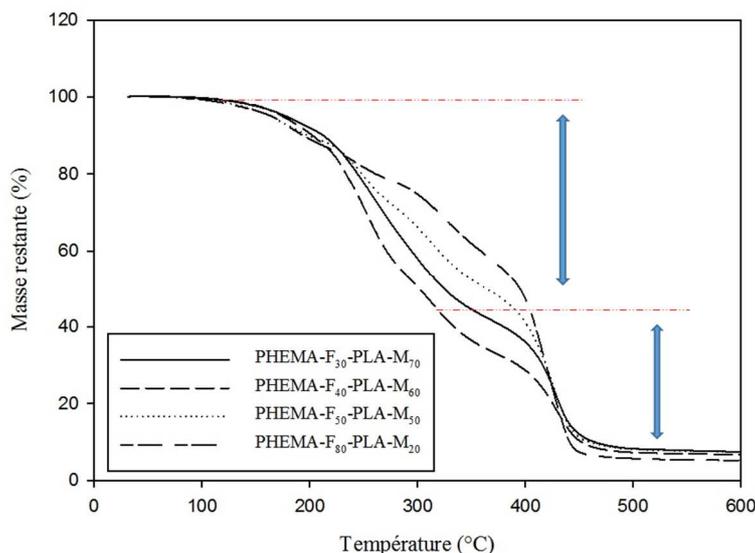


Figure V.13 : Thermogrammes ATG des adduits.

Le diagramme ATG des adduits, montre deux étapes de perte de masse. Après la réaction de dé-réticulation (à partir de 110°C), les précurseurs de départ sont générés et on observe simultanément leur dégradation thermique.

Par ailleurs, la dégradation des adduits est retardée pour des taux de PLA-M importants (**Tableau V.5**). A partir de ces résultats, nous pouvons conclure que l'incorporation des segments de PLA dans la structure du réseau de PHEMA améliore sa stabilité thermique.

Tableau V.5 : Propriétés de dégradation thermique des adduits.

Echantillons	T _{ATG} (5%) (°C)	Perte de masse à 600°C (%)
PHEMA₃₀-PLA₇₀	168	92.59
PHEMA₄₀-PLA₆₀	167	93.24
PHEMA₅₀-PLA₅₀	155	92.55
PHEMA₈₀-PLA₂₀	154	94.82

III-3-PROPRIÉTÉS RHEOLOGIQUES DES ADDUITS ET DES HYDROGELS

Afin d'identifier le comportement viscoélastique des adduits avant et après gonflement (hydrogel), une analyse rhéologique dynamique a été réalisée.

III-3-1-PROPRIÉTÉS THERMOMÉCANIQUES DES ADDUITS

Afin de vérifier la thermoréversibilité des adduits obtenus via la réaction de Diels-Alder, des analyses rhéologiques ont été effectuées à l'aide d'un rhéomètre de Type ARES à une fréquence constante ($1 \text{ rad}\cdot\text{s}^{-1}$). Tous les échantillons ont été d'abord soumis à un test de balayage de contrainte pour établir la région viscoélastique linéaire afin de passer aux expériences réalisées en fonction de la fréquence et de la température.

❖ Balayage de fréquence à 80°C

L'expérience de balayage en fréquence effectuée à 80°C pour le système PHEMA- F_{50} – PLA- M_{50} et représentée à la **Figure V.14**, ne montre aucune dépendance du module G' et G'' en fonction de la fréquence. La présence de ces plateaux prouve la formation d'un adduit réticulé à partir du PHEMA-F et du PLA-M. Cette expérience a été menée sur tous les autres échantillons et des résultats similaires ont été obtenus.

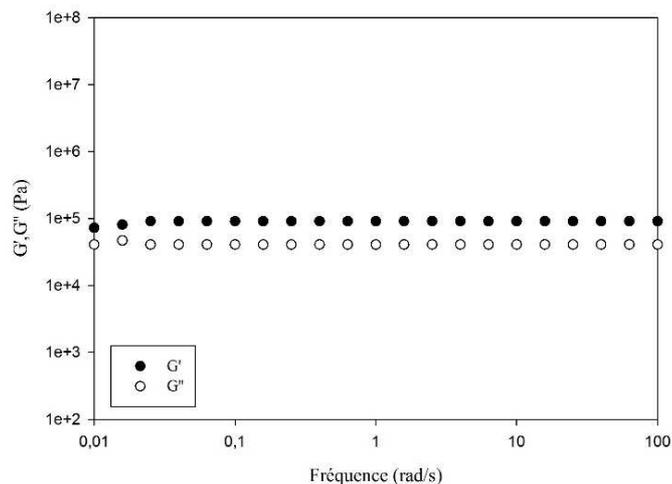


Figure V.14 : Variation de G' et G'' de l'adduit PHEMA- F_{50} – PLA- M_{50} en fonction de la fréquence à 80°C .

❖ *Balayage de température à fréquence constante*

Des tests de balayage en fonction de la température ont été ensuite effectués pour vérifier l'impact de la température sur la réversibilité de nos adduits.

Un premier cycle de chauffage a été réalisé dans la plage de température allant de 75°C jusqu'à 110°C. Un exemple représentatif réalisé sur l'adduit PHEMA-F₅₀-PLA-M₅₀ est donné à la **Figure V.15**. Initialement, G' était supérieur à G'' , ce qui indique un comportement élastique de l'échantillon. Au cours de l'expérience, G' diminue progressivement en raison de la destruction des liens intermoléculaires élastiques. Un croisement de G' et G'' est alors observé à une température au-delà de laquelle la réaction de dé-réticulation est favorisée par rapport à la réaction de réticulation provoquant la restitution des précurseurs de départ. Ce point est nommé T_{DR} . Au-delà de cette température, le module de perte G'' devient supérieur à G' . Inversement, lors du cycle de refroidissement, G' augmente alors que G'' diminue. Les courbes se croisent à une température à partir de laquelle la réaction de réticulation devient prédominante par rapport à la dé-réticulation (T_{DA}) et l'adduit est reconstitué. Trois cycles de chauffage et de refroidissement ont été effectués et les résultats obtenus ont été à peu près équivalents.

Le croisement des courbes de G' et G'' a été également observé pour les autres adduits, prouvant la réversibilité du réseau.

Aucune différence n'a été observée au niveau des valeurs des températures de la T_{DR} consignées au **Tableau V.6**.

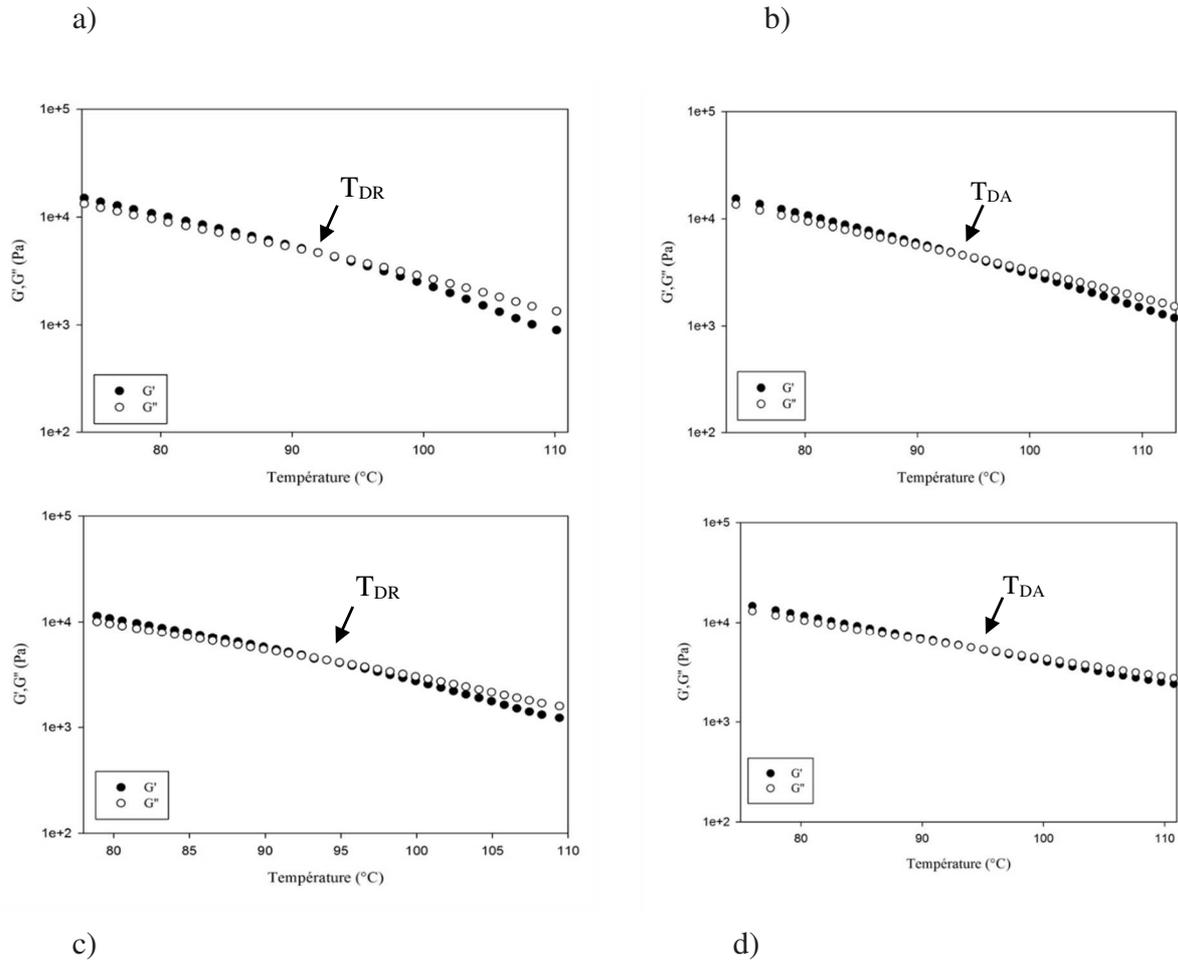


Figure V.15 : Variation de G' et G'' en fonction de la température du PHEMA-F₅₀-PLA-M₅₀

- a) 1^{er} cycle de chauffage, b) 1^{er} cycle de refroidissement, c) 2^{ème} cycle de chauffage,
d) 2^{ème} cycle de refroidissement.

La densité de réticulation des réseaux de DA a été caractérisée par la masse molaire entre nœuds, M_c ($\text{kg}\cdot\text{mol}^{-1}$), calculée selon la théorie de l'élasticité du caoutchouc [14] à l'aide de l'équation suivante, pour laquelle la valeur de G' (en Pa) est la valeur du module prise à $1 \text{ rad}\cdot\text{s}^{-1}$, ρ est la masse volumique du réseau en $\text{kg}\cdot\text{m}^{-3}$, T la température en Kelvin et R la constante des gaz parfaits en $\text{J}\cdot(\text{mol}\cdot\text{K})^{-1}$:

$$\overline{M_c} = \frac{\rho RT}{G'} \tag{eq.4}$$

Tableau V.6 : Propriétés thermomécaniques des adduits.

Echantillons	T _{DR} (°C)	M _C (g.mol ⁻¹)
PHEMA₃₀-PLA₇₀	95	24512
PHEMA₄₀-PLA₆₀	94	27364
PHEMA₅₀-PLA₅₀	92	30241
PHEMA₈₀-PLA₂₀	113	20803

Les données du tableau montrent que les adduits présentent théoriquement le même taux de réticulation.

III-3-2-PROPRIÉTÉS THERMOMÉCANIQUES DES HYDROGELS

Dans le but d'étudier les propriétés rhéologiques des hydrogels, des expériences de balayage en fréquence ont été réalisées sur les adduits préalablement gonflés à l'eau désionisée pendant 24 heures à 25°C. Des mesures rhéologiques ont été effectuées afin de déterminer le module de conservation (G') des hydrogels hybrides après réticulation par la réaction de DA. Tout d'abord, tous les échantillons ont été soumis à un essai de balayage de déformation pour établir la région viscoélastique linéaire où G' et G'' sont indépendants de la déformation appliquée. L'essai rhéologique a ensuite été réalisé en utilisant une géométrie de plaque parallèle, à 25 et 37 ° C pour les différentes compositions d'hydrogels. Un exemple typique de balayage en fréquence de l'adduit PHEMA-F₅₀-PLA-M₅₀ à 37°C et 25°C a été illustré **Figure V.16**.

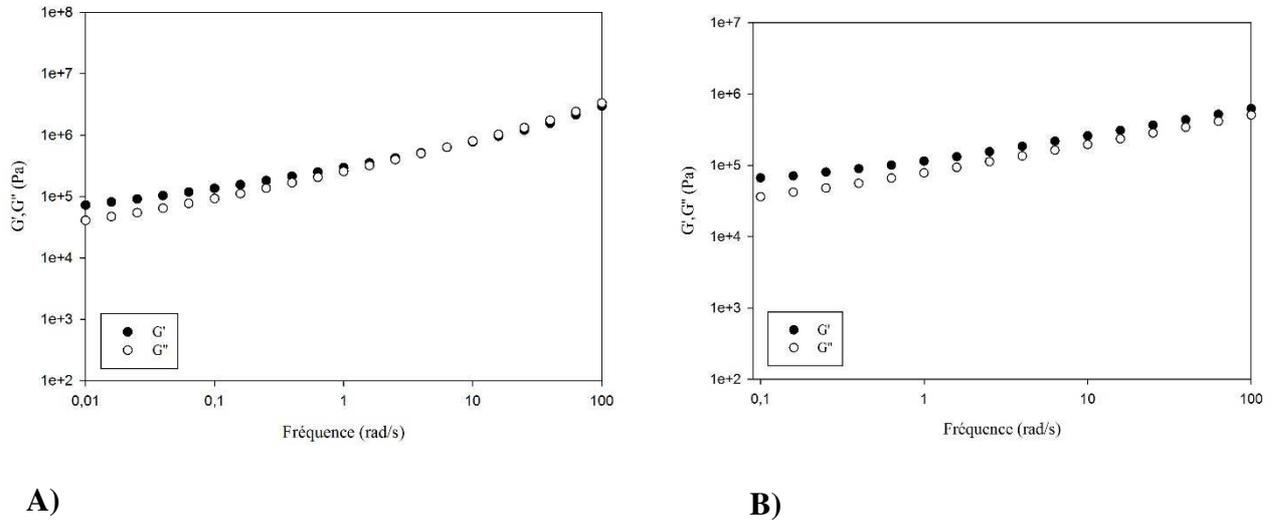


Figure V.16 : Variation de G' et G'' en fonction de la fréquence du PHEMA- F_{50} -PLA- M_{50} après gonflement dans l'eau

A) à 25°C, B) à 37°C.

Le comportement en rhéologie d'un gel est tel qu'à basse fréquence, soit à un temps de relaxation long (voir infini), les valeurs de G' doivent se stabiliser à une certaine valeur (G_p). C'est ce que l'on observe pour la courbe **Figure V.14** pour l'adduit PHEMA- F_{50} – PLA- M_{50} sec.

En ce qui concerne l'hydrogel formé à partir de l'adduit, la présence d'eau doit modifier cette valeur si cette dernière occupe non seulement le volume libre mais aussi l'espace entre les nœuds de réticulation. En effet, dans ce dernier cas, les chaînes de polymère hydrophile devraient se déployer et les nœuds de réticulation s'écarter (Schéma x) provoquant une diminution de la valeur de G' .

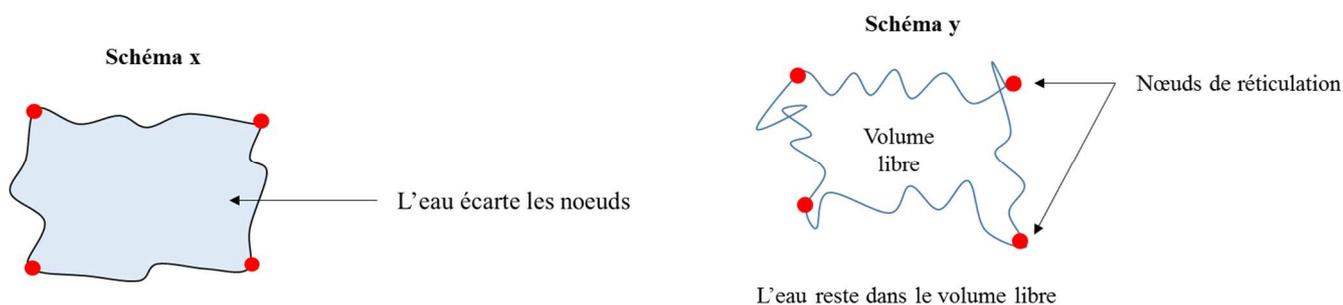


Figure V.17 : Schéma représentatif de l'influence de l'eau sur la structure du réseau.

On observe sur la **Figure V. 16. a**, qui représente le comportement de l'hydrogel à 25°C, une diminution progressive de G' et G'' avec la fréquence. En admettant que la valeur de G' à basse fréquence soit proche de celle du plateau, alors cette valeur quasi identique à celle obtenue pour l'adduit sec, pourrait correspondre à un hydrogel peu ou pas gonflé pour lequel l'eau n'occupe que le volume libre (Schéma y).

Cependant, il semble que le plateau ne soit pas réellement atteint. Des mesures supplémentaires à plus basse fréquence auraient permis d'obtenir une valeur de G' plus faible et plus correcte. Aux plus hautes fréquences, on observe la relaxation à plus petite échelle d'espèces telles que les chaînes entre nœuds ou encore de bouts de chaînes pendants. A 37°C, soit à plus haute température, l'allure de la courbe obtenue (**Figure V.16.b**) est assez proche de celle obtenue à 25°C avec un décalage dû à l'effet de température, ce qui se traduit par une valeur de G' légèrement plus basse à une fréquence de $0,1 \text{ rad.s}^{-1}$. Ici, également, des valeurs supplémentaires à plus basse fréquence auraient permis d'atteindre la valeur de G'_p . Cependant, les temps d'analyse étant longs, le risque de perte d'eau dans les conditions opératoires est important et cela aurait pu fausser les résultats.

Si le gonflement de l'adduit dans l'eau atteint environ 165% à l'équilibre (**Figure V.13**), il s'agit d'un taux basé sur la prise de masse en eau. Le gonflement en volume est celui qui va impacter les valeurs de G' . Or, d'après nos observations, le gonflement en volume des adduits PLA-M/PHEMA-F est très faible, légèrement plus visible avec les hydrogels comportant des taux de PHEMA-M plus élevés. On peut ainsi supposer que l'eau dans l'hydrogel est située dans le volume libre.

III-4-MORPHOLOGIE DES HYDROGELS

Afin d'évaluer la morphologie et la porosité des hydrogels, ces derniers ont été étudiés par microscopie électronique à balayage. Comme au chapitre précédent, la SEM environnementale a été choisie en premier lieu pour observer l'hydrogel dans son état humide. Malheureusement la résolution n'était pas suffisamment élevée pour distinguer entre le réseau hybride et l'environnement aqueux. Pour cela, un traitement préalable de déshydratation, par lyophilisation, des échantillons est primordiale afin de figer sa structure et d'obtenir un produit sec. Les hydrogels secs sont ensuite revêtus d'une couche d'or et examinés au MEB à 10 kV. L'image obtenue est illustrée à la **Figure V.18**. Les images SEM montrent une matrice homogène et poreuse. En raison de la microstructure irrégulière, il était difficile de déterminer la taille des pores et aucune conclusion significative ne peut être tirée des images.

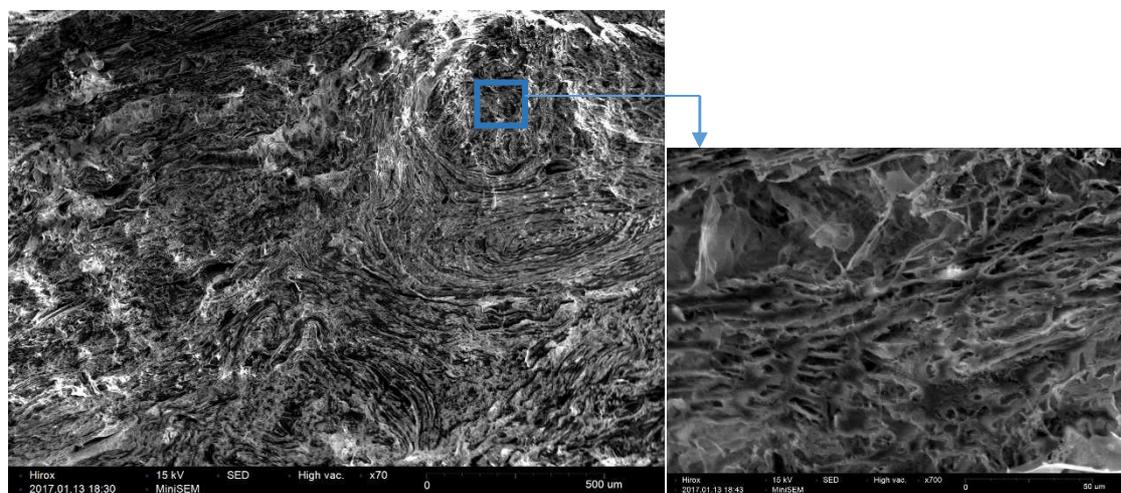


Figure V.18 : Image MEB de l'hydrogel PHEMA-F₈₀-PLA-M₂₀ lyophilisé.

III-5- DEGRADATION HYDROLYTIQUE ET AÉROBIE DES HYDROGELS

Il a été clairement établi dans la littérature que la dégradation est un autre facteur important qui doit être pris en compte lors du développement d'hydrogels pour certaines

applications biomédicales. Nous nous proposons d'examiner dans cette partie la dégradation des hydrogels selon deux modes de dégradation : hydrolytique et aérobie.

La biodégradation de ces polymères est dépendante de la présence des groupes hydroxyle le long de la chaîne principale du PHEMA. Le caractère amorphe du polymère facilite la diffusion de l'eau entre ses chaînes macromoléculaires.

III-5-1-DEGRADATION HYDROLYTIQUE

Il est bien connu que les groupes ester favorisent la dégradation. Ils sont facilement hydrolysés pour donner des acides carboxyliques.

Nous nous proposons d'examiner dans cette étude la dégradation hydrolytique des hydrogels à 37°C et à différents pH (pH = 4,71 et 9,97) ainsi que dans un milieu proche de celui rencontré *in vivo* (solution de PBS à pH = 7,4). Il s'agit de suivre l'évolution de la perte de masse des échantillons placés dans un milieu aqueux sur une période de 8 semaines. Pour cela, des prélèvements ont été effectués chaque semaine, et les échantillons pesés après avoir été séchés sous pression réduite à 40°C pendant 24h.

La dégradation des hydrogels est représentée par les courbes de la **Figure V.19**. En comparant ces courbes, on remarque que les échantillons montrent une perte de masse suite à leur immersion quelle que soit la solution.

Ainsi, on peut constater que la vitesse d'hydrolyse des échantillons est dépendante du taux de PLA dans le réseau. En effet, comme le montre la **Figure V.19**, le PHEMA-F₃₀-PLA-M₇₀ perd plus de 84% de son poids après incubation dans du PBS pendant 8 semaines, tandis que le PHEMA-F₈₀-PLA-M₂₀ ne perd que 37% de son poids avec le même temps d'incubation. Il semble donc possible de réguler cette vitesse de dégradation en modulant le taux de PLA.

On remarque que la dégradation est plus importante en milieu basique qu'en milieu acide. Une raison possible à cela, est que dans des conditions acides, la neutralisation partielle de l'acide par les fonctions uréthanes peut protéger la liaison ester vers la dégradation hydrolytique. En revanche, la dégradation à un pH plus élevé devrait accélérer en raison de la présence d'une concentration plus élevée d'ions hydroxyles (OH) qui peuvent catalyser le clivage des liaisons ester.

Par conséquent, ce système nous offre la flexibilité de conception pour adapter les architectures et les propriétés pour diverses applications biomédicales.

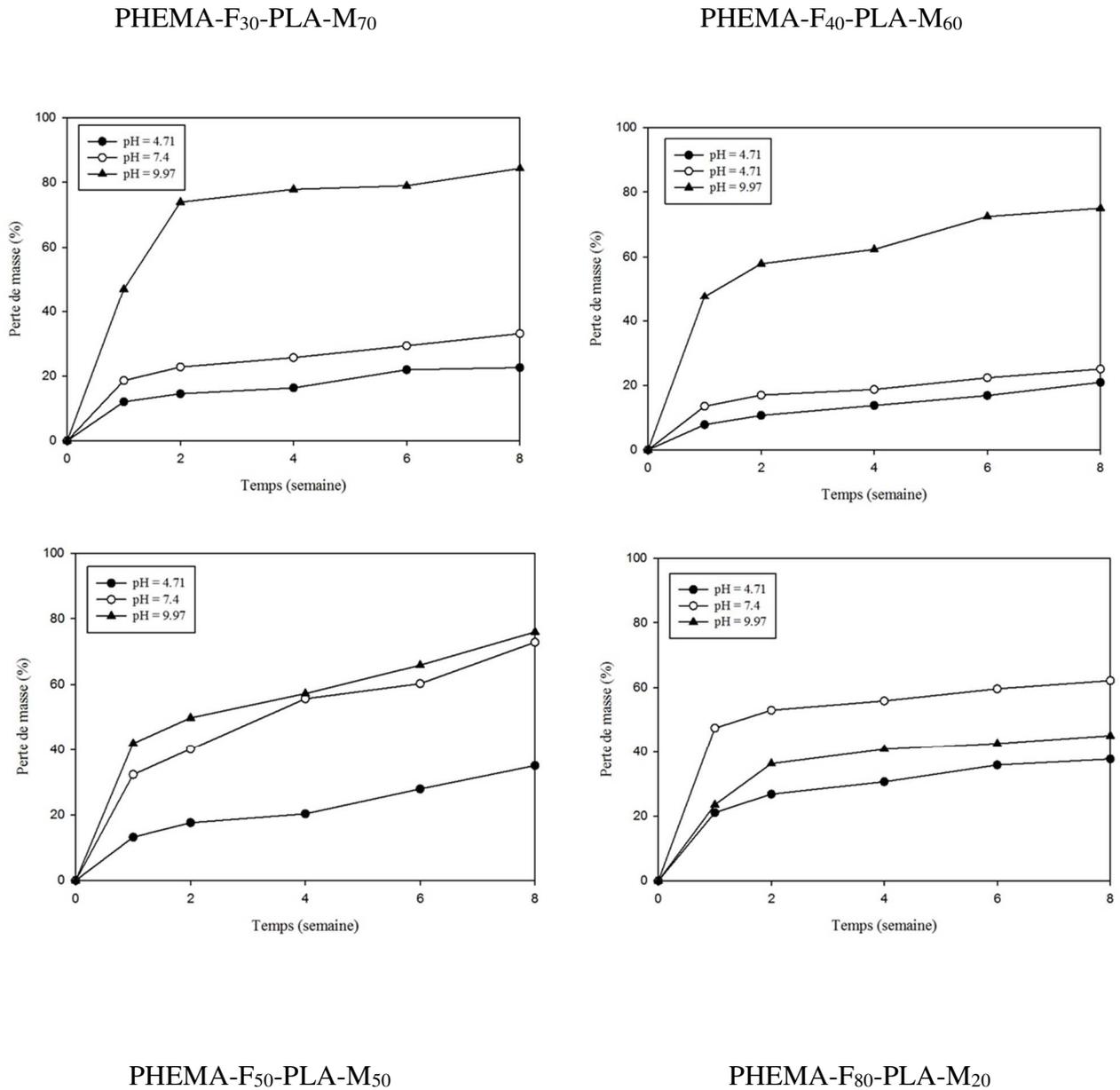


Figure V.19 : Dégradation hydrolytique des adduits à différents pH en fonction du temps.

III-5-2-DEGRADATION AÉROBIE

Les méthodes de mesure de la biodégradabilité peuvent être réalisées *in vitro*. Elles consistent à mettre le matériau en présence de micro-organismes et d'évaluer la libération de CO₂ ou la consommation d'O₂ en mode aérobie. La cinétique de la biodégradation aérobie pendant 28 jours selon la norme ISO 14851 de toutes les compositions d'hydrogels (*PHEMA₃₀-PLA₇₀*, *PHEMA₄₀-PLA₆₀*, *PHEMA₅₀-PLA₅₀*, *PHEMA₈₀-PLA₂₀*) est illustrée à la **Figure V.20**. On observe clairement sur la figure, une cinétique importante de dégradation du *PHEMA₃₀-PLA₇₀*. Ce résultat montre que la dégradation est fort dépendante du taux du PLA présent dans la structure du réseau. Cette hypothèse est confirmée avec les autres échantillons. Cette cinétique diminue avec la diminution du taux de PLA et l'augmentation du taux de PHEMA. Étant donné que le PHEMA est un polymère non biodégradable, et malgré son caractère hydrophile et la facilité de la diffusion du solvant dans le réseau, la cinétique de dégradation est seulement dépendante du taux de PLA.

Par ailleurs, les pourcentages de biodégradation ne sont pas importants, ils atteignent 23 % dans le cas du *PHEMA₃₀-PLA₇₀*

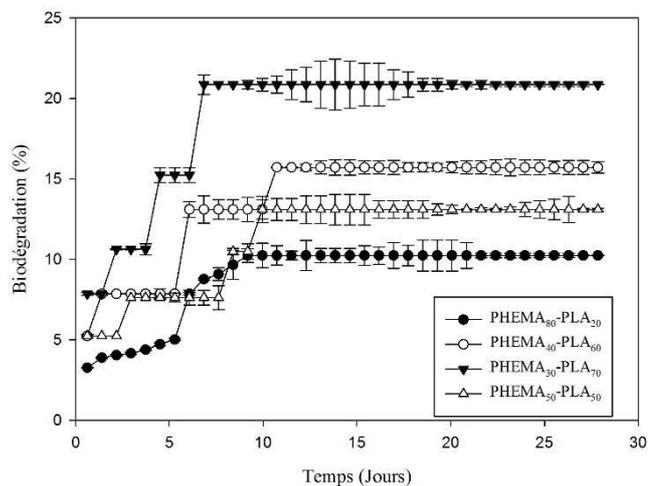


Figure V.20 : Évaluation de la biodégradation aérobie des hydrogels *PHEMA-F₃₀-PLA-M₇₀*, *PHEMA-F₄₀-PLA-M₆₀*, *PHEMA-F₅₀-PLA-M₅₀*, *PHEMA-F₈₀-PLA-M₂₀*.

Conclusion

Une série d'adduits hybrides de PHEMA/PLA, combinant les propriétés de dégradabilité du PLA et les propriétés d'hydrophilie du PHEMA, a été synthétisée en phase fondue par la réaction de Diels-Alder qui se confirme en tant qu'outil pertinent dans la fabrication des réseaux thermoréversibles.

Nous avons étudié dans un premier temps la synthèse des précurseurs de Diels-Alder à savoir les polymères PHEMA fonctionnalisés furane et PLA fonctionnalisés multi-maléimide. La modification chimique du PHEMA par des groupes furaniques a été réalisée par une réaction alcool et anhydride. Ce dernier a été préalablement synthétisé par la réaction thiol-ène.

Les caractérisations structurales ont été effectuées par RMN et IR-TF. Les spectres RMN-¹H sont en accord avec les structures attendues.

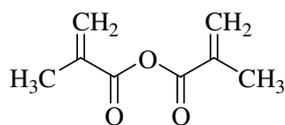
La deuxième partie de ce chapitre concerne l'étude des propriétés rhéologiques et morphologiques de ces adduits secs et des hydrogels.

En ce qui concerne la dégradation hydrolytique et aérobie, nous avons constaté que la présence du PLA accélérât l'hydrolyse de l'hydrogel et confirmé qu'il était responsable du caractère biodégradable des hydrogels. Ainsi, les propriétés de dégradabilité peuvent être contrôlées en modifiant la composition du réseau.

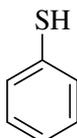
PARTIE EXPERIMENTALE

I-REACTIFS

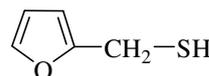
Le méthacrylate de 2-hydroxyéthyle (HEMA, 98%), l'anhydride méthacrylique (AM, 92%), la triéthylamine (Et₃N, 99%), le thiophénol (97%), le 1-méthylimidazole (99%), le 2-furanmethanethiol (97%), le 4,4'-méthylène bis(isocyanate de cyclohexyle) (H₁₂MDI, 90%), le pentaerythritol (99%), le dilaurate de dibutylétain (DBTDL, 95%) et le 2,2'-azobis(2-méthylpropionitrile) (AIBN, 98%) ont été fournis par Sigma Aldrich et utilisés sans purification ultérieure. Le N-hydroxyméthylmaléimide (HMM) a été préparé selon la méthode décrite par Tawney et al. [16]. L'acétone, l'éthanol et le DMF anhydre sont utilisés dans la purification.



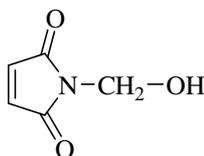
Anhydride méthacrylique



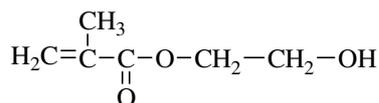
Thiophénol



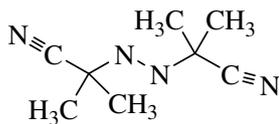
2-Furanemethanethiol



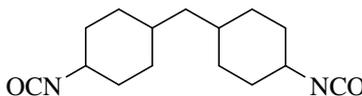
N-hydroxyméthylmaléimide



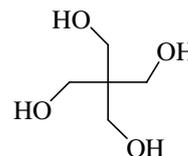
Méthacrylate de 2-hydroxyéthyle



AIBN



H₁₂MDI



Pentaerythritol

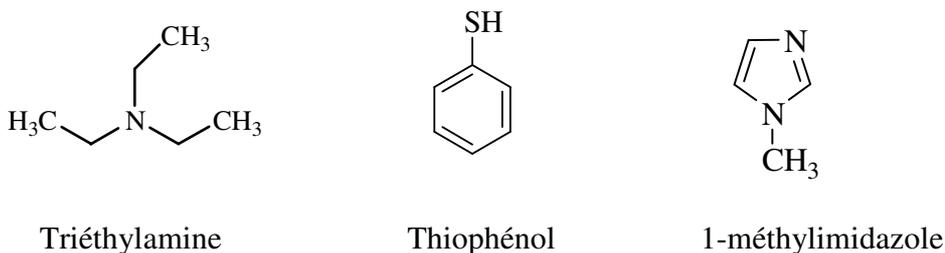


Figure V.21 : Liste des composés chimiques utilisés dans cette partie.

II-SYNTHÈSES

II-1- SYNTHÈSE DE L'ANHYDRIDE BIFURANIQUE PAR LA RÉACTION THIOL-ÉNE

Dans un ballon de 50 mL, on introduit 6,16 g (0,04 mol) d'anhydride méthacrylique et 9,14 g (0,08 mol) de 2-furanemethanethiol en présence de l'acétone comme solvant de réaction. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante sous azote. Ensuite, on ajoute 1% de la triéthylamine. Des prélèvements sont effectués tout au long de la réaction afin de suivre l'évolution de la conversion de la double liaison en fonction du temps par IR-TF.

Enfin de réaction, l'acétone est évaporée sous vide suivi d'un lavage avec le cyclohexane.

II-2- SYNTHÈSE DU PHEMA

Dans un tricol de 250 mL surmonté d'un réfrigérant, 50g (0,38 mol) de méthacrylate de 2-hydroxyéthyle et 0,85 g (0,0076 mol) de thiophénol sont ajoutés dans l'éthanol. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 10 min. Ensuite le milieu réactionnel est porté progressivement au reflux de l'éthanol et $5 \cdot 10^{-3}$ n(HEMA) d'AIBN sont ajoutés au mélange. Des prélèvements sont effectués tout au long de la réaction afin de suivre l'évolution de la conversion de la double liaison en fonction du temps par IR-TF. En fin de réaction et après refroidissement du mélange, le produit obtenu est précipité dans l'éther.

II-3- SYNTHÈSE DU PHEMA-F

Dans un ballon de 100 mL, 10 g (0,0017 mol) de PHEMA préalablement synthétisé est mélangé avec 2,6 g (0,0068 mol) d'anhydride bifurannique (AF) dans le DMF anhydre à 80°C. A ce mélange est ensuite ajouté 0,1 % de 1-méthylimidazole comme catalyseur. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant 8 heures.

II-4- SYNTHÈSE DU PLA-M

Dans un réacteur muni d'une agitation magnétique, on introduit sous courant d'azote 40 g (0,05 mol) de PLA-diol (préalablement synthétisé avec une masse molaire 800 g/mol), 1,16 g (0,0085 mol) de pentaérythritol, 4,31 g (0,034 mol) de FAL et 17,8 g (0,0678 mol) de H₁₂MDI dans le DMF anhydre. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation à 80°C pendant 10 min jusqu'à homogénéisation du mélange. Finalement, le dilaurate de dibutylétain a été introduit comme catalyseur. Pendant la réaction, la spectroscopie FTIR a été utilisée pour surveiller la consommation des groupes isocyanate. Le produit obtenu est récupéré par précipitation dans l'éther diéthylique.

III-METHODES ANALYTIQUES

- **Résonance magnétique nucléaire (RMN)**

Les spectres RMN ¹H ont été réalisés à l'aide d'un spectromètre Brüker Avance à transformée de Fourier ayant une fréquence nominale de 400MHz utilisant comme référence interne le tétraméthylsilane. Les échantillons sont dissous dans le chloroforme deutérié ($\delta = 7,26$ ppm) ou le DMSO deutérié ($\delta = 2,5$ ppm). Le traitement informatique des spectres a été réalisé grâce au logiciel TopSpin.

- **Spectroscopie Infrarouge**

Les spectres infrarouge ont été enregistrés à l'aide d'un spectromètre Nicolet de Type Nexus équipé d'un cristal de germanium (ATR) à température ambiante dans l'intervalle 700-3700 cm⁻¹.

- **Analyse thermogravimétrique (ATG)**

Les analyses thermogravimétriques ont été effectuées sur un analyseur thermogravimétrique METTLER TOLEDO TGA/DSC, avec des échantillons de 5 à 10 mg. Les échantillons ont été placés dans des creusets en aluminium et soumis à une rampe de 30 à 800°C avec une vitesse de chauffe de 10°C/min sous flux d'azote avec un débit de 80mL/min. Nous avons déterminé les températures de dégradation thermique correspondant à des pertes de masse de 5%.

- **Analyse thermique différentielle (DSC)**

Les analyses thermiques différentielles ont été réalisées sur un appareil TA Instrument Q10 dans des capsules hermétiques en aluminium sous un balayage d'azote de 50 mL.min⁻¹ en utilisant des vitesses de montée et de descente en température de 10°C/min. La méthode consiste à imposer une montée en température de -80°C jusqu'à 200°C. Les températures de transition vitreuse (T_g) et les températures de fusion (T_f) ont été prises respectivement au point d'inflexion de la courbe et au minimum de l'endotherme de fusion lors du deuxième passage.

- **Chromatographie d'Exclusion Stérique (CES)**

Les analyses de Chromatographie d'Exclusion Stérique (CES) ont été effectuées sur un appareil (GPC-HT module 350 A de Malvern) équipée de deux colonnes PSS-GRAM avec un réfractomètre couplé à un viscosimètre comme détecteurs à 70°C. Le DMSO est utilisé comme solvant avec un débit 1mL/min. La dissolution de chaque échantillon a d'abord été effectuée en chauffant à 70°C pendant 15 minutes.

- **Analyse rhéologique**

Les propriétés rhéologiques des hydrogels et des adduits ont été mesurées à l'aide d'un rhéomètre ARES (TA Instruments) fonctionnant sous une géométrie de plaques parallèles avec un diamètre de 25 mm et un espacement de plaque de 1 mm. Les propriétés rhéologiques ont été mesurées en effectuant d'abord un balayage de contrainte de 0,1 à 100% à 1 Hz pour identifier la gamme viscoélastique linéaire des échantillons. La déformation a ensuite été

sélectionnée dans cette gamme linéaire et réglée comme constante pour effectuer un balayage de fréquence de 1 à 100 rad.s⁻¹ pour mesurer les modules élastiques et de perte de cisaillement.

- **Microscopie Electronique à Balayage (MEB)**

Les analyses de microscopie électronique à balayage (MEB) ont été réalisées avec un appareil HIROX SH 4000 M. Les échantillons ont été préparés par cryofracture, ensuite métallisés par une couche fine d'or en utilisant un métalliseur DESK V de DENTON VACCUM. L'acquisition a été ensuite effectuée à une tension de 20 kV.

- **Extrudeuse**

Un micro-mélangeur HAAKETM MiniLab II de Thermo SCIENTIFIC France, équipé de deux vis coniques (5/14 mm de diamètre), d'un contournement pneumatique et d'un canal de recirculation, a été utilisé en mode co-rotatif et fonctionnant à 50 tr / min, suivi par le logiciel MiniLab. 7g de PLA-Tri M et PEG-F ont d'abord été pré-mélangés puis introduits dans le mélangeur à 90 ° C. L'énergie de couple et de chauffage a été surveillée pendant le processus d'extrusion. Après environ 10 minutes, le couple est devenu stable; les mélanges ont été laissés pendant environ 5 minutes puis extrudés sous la forme d'une tige plate d'environ 1,5 mm d'épaisseur et de 5 mm de large et refroidis à température ambiante.

IV-TEST DE GONFLEMENT

Le comportement de gonflement des hydrogels a été étudié par une méthode gravimétrique générale. Une certaine quantité de gels secs a été incubée dans de l'eau désionisée, une solution physiologique (NaCl 0.9% w/v) et une solution gastrique (HCl, 0.1M) à 25 °C et 37 °C. À des intervalles de temps réguliers, les gels gonflés ont été retirés et l'eau en excès restant sur la surface a été séchée soigneusement avec du papier filtre. La procédure a été répétée jusqu'à ce qu'il n'y ait plus d'augmentation de masse. Le taux de gonflement a été calculé en utilisant l'équation suivante :

$$SR = \frac{W_s - W_d}{W_d}$$

où W_s et W_d sont la masse des hydrogels à l'état de gonflement et à l'état sec, respectivement. Le gonflement à l'équilibre a été considéré comme atteint lorsque la masse des hydrogels n'augmentait plus avec le temps.

V-DEGRADATION HYDROLYTIQUE

La dégradation hydrolytique est réalisée sur les hydrogels de PHEMA-PLA préalablement préparés. Les échantillons sont immergés dans trois solutions de différents pH (pH = 4,35 ; 7.4 ; . Les prélèvements sont réalisés chaque semaine et les échantillons séchés sous vide puis pesés à l'aide d'une balance de précision pour déterminer les masses restantes.

VI-BIODEGRADATION AÉROBIE

La biodégradation aérobie des hydrogels a été mesurée selon la norme ISO 14851 dans des réacteurs fermés équipés de capteurs de pression d'Oxitop Control WTW GmbH. 10 mg de chaque échantillon ont été introduits dans le réacteur contenant un milieu aqueux préparé selon la norme ISO 14851 et inoculés avec une boue active récupérée à la sortie d'une station d'épuration municipale (Monistrol, France). Les échantillons ont été agités magnétiquement à 23°C pendant 28 jours. Un essai à blanc contenant la boue sans échantillon de polymère a également été préparé dans les mêmes conditions. Pendant le processus de biodégradation, le dioxygène est consommé par les microorganismes; le dioxyde de carbone produit est piégé par des pastilles de soude placées dans le haut des bouteilles provoquant une diminution de la pression. L'estimation de cette diminution conduit à déterminer la Demande Biologique en Oxygène (DBO) exprimée en mg.L^{-1} . Le pourcentage de biodégradation (% Biodeg) des échantillons a ensuite été calculé selon l'équation :

$$\% \text{Biodeg} = \frac{\text{BOD}_s - \text{BOD}_{\text{blank}}}{C \times \text{DthO}_s}$$

$\text{BOD}_{\text{blank}}$ est la DBO de l'essai à blanc, C (g.L^{-1}) est la concentration du polymère dans le milieu aqueux et DthO_s (mg.g^{-1}) est la DBO théorique déterminée à partir de sa formule chimique.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

- [1] O. Wichterle, D. Lim. *Nature*. **1960**, 185, 117-118.
- [2] M. K. Gupta, J. Bajpai, A. K. Bajpai. *Mater. Sci. Eng.* **2016**, 58, 852-862.
- [3] S. L. J. Tomić, M. M. Mičić, J. M. Filipović, E. H. Suljovrujić. *Chem. Eng. J.* **2010**, 160, 801-809.
- [4] D. S. Achilias, P. I. Sifaka. *Processes*. **2017**, 5, 21.
- [5] P. Goyal, R. Dhar, S. S. Sagiri, K. Uvanesh, K. Senthilguru, G. Shankar, A. Samal, K. Pramanik, I. Banerjee, S. S. Ray, K. Pal. *Des. Monomers. Polym.* **2015**, 18, 367-377.
- [6] G. Mabilieu, M. F. Moreau, R. Filmon, M. F. Baslé, D. Chappard. *Biomaterials*. **2004**, 25, 5155-5162.
- [7] S. Atzet, S. Curtin, P. Trinh, S. Bryant, B. Ratner. *Biomacromolecules*. **2008**, 9, 3370-3377.
- [8] A. Cretu, R. Gattin, L. Brachais, D. Barbier-Baudry. *Polym. Deg. Stab.* **2004**, 83, 399-404.
- [9] A. Cretu, M. Kipping, H. J. Adler, D. Kuchling. *Polym. Int.* **2008**, 57, 905-911.
- [10] V. Pertici, T. Trimaille, J. Laurin, M. S. Felix, T. Marqueste, B. Pettmann, J. P. Chauvin, D. Gigmes, P. Decherchi. *Biomaterials*. **2014**, 35, 6248-6258.
- [11] K. A. Connors, N. K. Pandit. *Anal. Chem.* **1978**, 50, 1542-1545.
- [12] G. Wang, M. Jiang, Q. Zhang, R. Wang, G. Zhou. *RSC. Adv.* **2017**, 7, 13798-13807.
- [13] A. Bejenariu, M. Popa, L. Picton, D. Le Cerf. *Rev. Roum. Chim.* **2010**, 55, 147-152.
- [14] S. Mhiri, N. Mignard, M. Abid, F. Prochazka, J. C. Majesté, M. Taha. *Eur. Polym. J.* **2017**, 88, 292-310.
- [15] Z. E. Sikorski. *Chemical and Functional Properties of Food Components, Third Edition*. 2006.
- [16] P. O. Tawney, R. H. Synder, R. P. Conger, K. A. Leibbrand, C. H. Stiteler, A. R. Williams. *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 15-2

CONCLUSION GENERALE

L'étude rapportée dans ce mémoire de thèse avait pour objectif d'élaborer de nouveaux matériaux réticulés via la réaction de Diels-Alder à partir de polymères dotés de motifs furanes et maléimides. Elle s'articule autour de trois axes principaux : la première porte sur la synthèse de nouveaux réseaux réversibles biodégradables à base de PGA, la deuxième concerne une étude sur l'élaboration d'hydrogels hybrides à blocs hydrophiles de PEG et hydrophobes de PLA et en dernière partie, ce sont le PHEMA et le PLA qui ont été choisis pour constituer les blocs amphiphiles pour la préparation d'une autre série d'hydrogels hybrides.

Nous nous sommes attachés en premier lieu à développer une étude bibliographique sur les différentes approches pour la formation des réseaux thermoréversibles par la réaction de Diels-Alder et d'autre part sur les principales méthodes de préparation des hydrogels.

Dans la première partie de ce travail, nous avons réalisé la synthèse de deux types de réseaux de polymères à base de PGA, avec différentes architectures, tout en conservant la biodégradabilité attractive du PGA. Le premier type de réseaux a été synthétisé en utilisant des prépolymères à terminaison furane et un réticulant multimaléimide. Le second type est la création de réseaux thermoréversibles de PGA via une stratégie en une étape à partir de la condensation de PGA hydroxy-téléchélique, d'un adduit de Diels-Alder, de multi-alcools (glycérol ou pentaérythritol) et d'un diisocyanate. L'analyse spectroscopique par RMN ^1H et IR-TF nous a permis de suivre l'avancement des réactions et de bien confirmer les structures attendues des précurseurs. La thermoréversibilité de ces deux types de réseaux de polymères est assurée par les fonctions furane et maléimide qui peuvent subir une réaction de Diels-Alder et son inverse (rDA) dans un équilibre réticulation / dé-réticulation contrôlé uniquement par la température. Le caractère réversible multi-cycles des réseaux a été évalué par des mesures de rhéologie pour plusieurs cycles de chauffage / refroidissement. La dé-réticulation a été observée dans une plage de température comprise entre 110 et 120°C. La dégradation hydrolytique et aérobie de ces réseaux de PGA a été étudiée en détail en relation avec la structure des réseaux et la teneur en glycolide. Il a été observé que la dégradation hydrolytique était plus rapide que la dégradation aérobie, et que la densité du réseau influençait sensiblement la dégradation.

Nous avons ensuite abordé la synthèse d'hydrogels hybrides de PEG/PLA par la réaction de Diels-Alder en adoptant toujours le système furane/maléimide. Pour cela, nous avons mis au point de nouveaux procédés de greffage de furane et maléimide sur le PEG et le PLA, respectivement, par réaction de condensation. En effet, de nouveaux produits furaniques et maléiques ont été synthétisés par la réaction thiol-ène ; un diol furanique et un acide furanique dicarboxylique. Ces deux monomères n'étant pas décrits dans la littérature, ont été judicieusement caractérisés par les différentes techniques spectroscopiques RMN ^1H , IR-TF et CES. La réticulation des précurseurs hydrophiles fonctionnalisés furane (PEG-F ; PEG-Tétra F) et hydrophobes fonctionnalisés maléimide (PLA-Tri M ; PLA-multi M) a été assurée par la réaction de Diels-Alder en phase fondue. Différentes formulations de mélanges avec des matrices de PEG-F (ou PEG-Tétra F) et PLA-Tri M (ou PLA-multi M) ont été réalisées, avec différents pourcentages de polymères, dans un procédé d'extrusion. En vue d'obtenir des hydrogels, les adduits ainsi obtenus ont été immergés pendant 24 heures dans l'eau dés-ionisée. L'étude de gonflement, réalisée dans trois milieux aqueux différents : eau désionisée, solution physiologique (NaCl, 0.9% m/v) et solution acide simulant les fluides gastriques (HCl, 0.1M), montre que ces hydrogels présentent une sensibilité au pH. Leurs propriétés rhéologiques et morphologiques, examinés par la DMA et le MEB, soulignent respectivement la présence d'un équilibre thermodynamique (DA/rDA) et d'une structure poreuse. L'attitude à la dégradation hydrolytique et aérobie de ces hydrogels est fort dépendante de leur teneur en PLA.

Dans la dernière partie de ce mémoire, nous avons pu préparer une nouvelle série de réseaux hybrides de PHEMA et PLA. Nous avons présenté, dans une première phase, une nouvelle méthode de fonctionnalisation du PHEMA à travers un nouvel anhydride bi-furannique préparé par la réaction thiol-ène. L'analyse spectroscopique du PHEMA fonctionnalisé furane, réalisée par RMN ^1H et IR-TF, nous a permis d'établir clairement sa structure. La préparation d'adduits hybrides de PHEMA/PLA a été réalisée à l'état fondu dans des conditions expérimentales bien optimisées en modulant le rapport de polymères hydrophiles (PHEMA) et de polymères hydrophobes (PLA). Une fois obtenus, leur mise au contact de l'eau conduit à la formation d'hydrogels.

L'étude rhéologique des adduits a révélé l'obtention de réseaux réversibles.

L'étude de la dégradabilité des hydrogels (hydrolytique et aérobie) a montré que la présence du PHEMA dans la structure des réseaux rend la diffusion de l'eau dans les matériaux plus aisée et que la présence de PLA améliore la dégradabilité des réseaux.

Il resterait maintenant à compléter cette étude par des mesures de cytotoxicité de ces hydrogels. Ceci permettrait d'examiner les possibilités de leur utilisation dans des applications relevant du secteur biomédical.

