

Chapitre 4 : Notre santé dépend aussi des matériaux.

Table des matières

4-1 Introduction	2
4-2 Sur le rôle clé des nanomatériaux et nanotechnologies en virologie.....	4
4-3 Matériaux antimicrobiens : retour sur le projet CUPROCARE et l’alliage Steriall®	12
4-4 Élaboration de matériaux composites pour la décontamination des virus dans l’air par une approche originale combinant adsorption et photothermie.....	15
4-5 L’électrospinning au service de la prévention contre le Covid19 : fabrication de membranes biocides	17
4-6 Particules de pollution et Covid-19 : Vers la genèse des matériaux anti-inflammatoires.....	20
4-7 Visières protectrices imprimées en 3D pour les professionnels de santé	23
4-8 Codéveloppement d’une valve trachéale pour système clos de ligne de ventilation / intubation sur patient en réanimation (contexte SARS-COV2 - printemps 2020).....	27
4-9 Opportunités pour les biomatériaux et la médecine régénératrice de relever les défis de la Covid-19	33
4-10 Matériaux pour filtrer et détruire le virus SRAS-CoV-2 responsable de la dissémination de la maladie Covid 19 dans des lieux fermés	44
4-11 Matériaux pour la santé, matériaux /surfaces céramiques antimicrobiens.....	45
4-12 Effet oligodynamique du cuivre et coronavirus.....	47
4-13 Matériaux et Santé : Interfaces vivant / inerte.....	51
4-14 Surfaces et Traitements de Surfaces.....	53

4-1 Introduction

Christophe DROUET-CIRIMAT Toulouse

Constat Post COVID sur le thème

La pandémie que nous vivons nous conduit à repenser notre relation au monde de la santé, en tant qu'individus mais aussi que partie prenante de solutions. La réactivité pour fabriquer des visières, des masques, des respirateurs... a mis en avant le rôle des matériaux, l'importance de leur disponibilité, la maîtrise de leur mise en œuvre y compris par des technologies peu utilisées jusque-là telles que la fabrication additive. De plus, le développement de nouveaux biomatériaux ou approches en médecine régénératrice a été activé de par un besoin clinique croissant lié aux virus respiratoires.

Cette pandémie a également **contribué à accélérer les recherches sur des matériaux** intrinsèquement antimicrobiens (pour la mise au point de systèmes barrières) voire anti-inflammatoires ainsi que sur les (nano)technologies associées (par exemple pour la mise au point de vaccins, pouvant impliquer des nanoparticules adjuvantes). Par ailleurs, d'autres problématiques ont émergé telles que le **contrôle et/ou la filtration des flux d'air** – en tant que potentiels vecteurs de particules virales – pouvant aussi requérir des solutions matériaux innovantes.

Nous disposons **en France** dans diverses équipes de recherche (Toulouse, Nancy, Lyon, Strasbourg...), **d'un panel de compétences et de moyens** allant des matériaux aux interactions avec les milieux biologiques, jusqu'à l'évaluation médico-économique des dispositifs médicaux.

Ce chapitre regroupe certaines solutions mises en place et projets en cours de développement « post-pandémie » ainsi que des propositions pour une mise en perspective.

Exemples de solutions développées ou en cours de développement

- Rôle clé des nanomatériaux et nanotechnologies en virologie
- Matériaux antimicrobiens : Projet CUPROCARE et développement de l'alliage Steriall® (fabrication de poignées, de barres d'appui, de rampes...)
- Élaboration de matériaux composites pour la décontamination des virus dans l'air par une approche originale combinant adsorption et photothermie
- L'électrospinning au service de la prévention contre le COVID19 : fabrication de membranes biocides
- Matériaux biocompatibles pour la santé
- Visières protectrices imprimées en 3D pour les professionnels de santé
- Codéveloppement d'une valve trachéale pour système clos de ligne de ventilation / intubation sur patient en réanimation
- Opportunités pour la médecine régénératrice de relever les défis du COVID-19 : nouvelles approches de biomatériaux pour l'ingénierie tissulaire

Exemples de Propositions

- Matériaux pour la santé, matériaux /surfaces céramiques antimicrobiens
- Utilisation de l'effet oligodynamique du cuivre
- Matériaux pour filtrer et détruire le virus SRAS-CoV-2 responsable de la dissémination de la maladie COVID 19 dans des lieux fermés
- Particules polluantes et Covid-19 : vers la genèse de matériaux anti-inflammatoires
- Surfaces et traitements de surface pour la santé

Les Matériaux, au cœur des enjeux stratégiques Post COVID

Principales recommandations sur le thème

- Le développement de **biomatériaux et nano-systèmes bio-inspirés** pourrait être renforcé pour la mise au point de solutions toujours plus biocompatibles voire multifonctionnelles.
- Diverses **approches antimicrobiennes** sont pertinentes à poursuivre, que ce soit à base de métaux/couches métalliques antibactériennes, de systèmes céramiques ou polymères ; et un axe de recherche prometteur porte sur l'optimisation de la durabilité des systèmes désinfectants.
- Il est essentiel de **bien identifier les besoins cliniques des soignants** pour adapter les solutions « biomatériaux » à envisager et les capacités de production.
- Il existe très peu de systèmes permettant une **décontamination de l'air** par destruction du virus en combinant plusieurs modes de décontamination, il s'agit là d'une stratégie qui mériterait d'être poursuivie.
- Des technologies de type **impression 3D ou electrospinning** se sont avérées pertinentes pendant la pandémie du SARS-COV-2 ; leur utilisation et potentiel devraient encore être explorés.
- **L'adhésion des bactéries et virus sur la surface des matériaux** est un point important. Il y a moyen de modifier ces surfaces pour rendre compliquée leur colonisation par des micro-organismes. D'autres traitements de surface ont pour objectif de rendre faciles et efficaces les nettoyages de décontamination. Il y a besoin de structurer les diverses approches de recherche sur ce thème.

4-2 Sur le rôle clé des nanomatériaux et nanotechnologies en virologie

Christophe DROUET (CIRIMAT, Université de Toulouse, CNRS / INP / UT3, Toulouse, France)

Mots Clefs : Matériaux, métallurgie, collaborations, projets, financements

Introduction

En virologie, les outils thérapeutiques se basent sur des composés à vertu antivirale mais aussi sur le développement de vaccins ou encore de stratégies d'immunothérapie non-vaccinale visant à stimuler la réponse immunitaire^{1,2}. Cependant, il est nécessaire dans tous les cas de développer des **formulations pharmaceutiques permettant une administration et une efficacité *in vivo* à la dose désirée**. Prenant en compte le mode d'administration (orale, nasale, par injection...) il est nécessaire de mettre au point **des formes galéniques pour transporter les principes actifs tout en assurant la protection/stabilisation, en contrôlant leur libération** et possiblement aussi en jouant un effet synergique sur l'action antivirale. Dans ce contexte, les **nanotechnologies** sont au cœur du processus...

Compte-tenu de l'échelle à laquelle les virus interviennent, il n'est pas surprenant que les nanomatériaux et nanotechnologies jouent un rôle clé en virologie. De plus, outre cette constatation, les **nano-objets ont la capacité d'exacerber des propriétés de surface par rapport à leurs analogues macroscopiques** grâce à un rapport surface-sur-volume élevé. Le rôle des nanotechnologies en virologie peut alors prendre plusieurs formes : des nanomatériaux/nano-systèmes peuvent être employés pour la détection de virus et la mise au point de tests de diagnostic, pour la séparation/isolation de particules virales, pour jouer un rôle d'adjuvant dans des formulations de vaccins ou encore comme nanovecteurs d'agents actifs dans des formulations non-vaccinales. De plus, les nano-objets eux-mêmes peuvent, selon leur composition et caractéristiques propres, présenter des propriétés antivirales intrinsèques (Fig. 1).

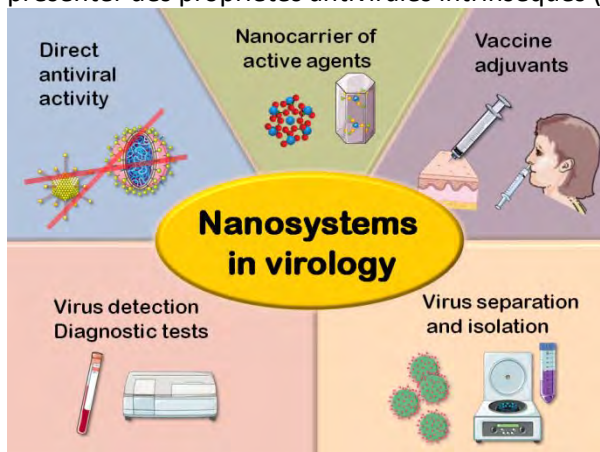


Figure 1. Différentes applications des nanomatériaux/nanotechnologies en virologie. D'après C. Drouet, BJSTR 27 (2020) 20774-20782.

Différentes utilisations des nanomatériaux/nanotechnologies en virologie

Séparation/isolation de particules virales

En virologie, il est nécessaire d'être capable d'isoler les particules virales de leur environnement. Plusieurs stratégies ont été explorées, dont l'utilisation de membranes nanocomposites incorporant

Les Matériaux, au cœur des enjeux stratégiques Post COVID

des nanofibres obtenues par *electrospinning*³. L'adsorption sélective de coronavirus, par exemple, a aussi été reportée sur des nano/microsphères à base de chitosane et génipine⁴. Ces approches peuvent non seulement servir à souscrire les particules virales de l'environnement qu'elles contaminent, mais sont aussi utiles en recherche afin d'étudier lesdites particules virales.

Détection et diagnostic

Un autre domaine d'intérêt pour les nanotechnologies en virologie concerne la détection/quantification de virus et la mise au point de tests diagnostiques. On peut citer l'exemple des nanoparticules (NPs) d'argent (Ag) associées à des brins d'ADN pour la détection du virus de la Dengue sur la base d'une détection colorimétrique ; une grande sensibilité ayant été reportée pour détecter différents sérotypes⁵. Des NPs d'oxydes de fer de différentes compositions ont aussi été utilisées à des fins de détection virale, comme illustré par le cas du virus Zika, en utilisant une réponse en termes de relaxation magnétique⁶. Dans un autre contexte, les nanotechnologies peuvent aussi permettre le titrage de molécules thérapeutiques antivirales ; par exemple la modification d'électrodes carbonées par des NPs d'oxyde de zinc (ZnO) ont été utilisées pour la détection de l'Acyclovir® via une réponse électrochimique⁷.

Des nanomatériaux/nano-systèmes intrinsèquement antiviraux...

Certains nano-systèmes ont démontré par ailleurs une activité antivirale intrinsèque⁸. On peut citer de nouveau le cas de NPs d'argent qui ont été largement explorées sur ce point⁹ en lien avec divers virus tels que le VIH, l'Herpes simplex, le Poliovirus de type 1 et d'autres. Plusieurs mécanismes peuvent alors être impliqués, en fonction des caractéristiques des virus notamment. Dans certains cas, leur interaction avec les NPs génère des modifications de conformation du virus ou encore des modifications biochimiques (ex : par interaction avec les groupes sulfhydryques), voire une modification du génome viral⁸⁻¹¹. Un avantage des nano-systèmes dans la lutte contre les virus est la possibilité d'ajuster leurs dimensions à l'échelle des particules virales, comme illustré dans le cas du Poliovirus (gamme 25-30 nm)¹². Selon ces auteurs, des NPs d'argent de l'ordre de 7 nm peuvent interagir de manière efficace avec les particules virales évitant ainsi leur association avec des récepteurs cellulaires. En marge de l'élément argent, des NPs d'or ont aussi été étudiées par exemple contre le VIH. Un mécanisme possible se base sur un blocage de récepteurs cellulaires impliqués dans la pénétration des virus dans les cellules hôtes^{8, 13}. Des particules carbonées (nanotubes de carbone, dérivés du graphène...) ont aussi été examinées ponctuellement en virologie⁸ mais les développements ne sont pas aboutis à ce jour.

Des NPs d'oxydes métalliques ont souvent été étudiées pour certaines propriétés antivirales intrinsèques, comme dans le cas d'oxydes de fer contre le virus de l'Hépatite C^{8, 14}. Dans le traitement du virus de la grippe H1N1, des NPs de Fe₃O₄ se sont par exemple révélées avoir des propriétés antivirales in vitro (typiquement à la dose de 6.5 pg de NPs/mL)¹⁵. Des NPs de zircon (ZrO₂) se sont récemment montrées efficaces pour inhiber la réplication virale chez la souris du virus de la grippe H5N1, protégeant ainsi l'animal contre l'infection¹⁶. Cet effet a été relié à un renforcement de l'immunité innée aux stades précoces de l'infection, à une chute de la charge virale et à une limitation de l'influx de cytokines pro-inflammatoires au niveau des poumons. Les oxydes de cuivre se sont aussi avérés présenter des propriétés antivirales propres. L'oxyde cuivreux (Cu₂O) sous forme de NPs inhiberait par exemple l'influx intracellulaire de particules virales de l'Hépatite C in vitro¹⁷. Des NPs d'oxyde cuivrique CuO (40 nm), eux, ont par ailleurs montré récemment une activité contre le virus de l'Herpes simplex de type 1, avec une réduction de 83.3% de charge virale in vitro¹⁸. Ici, les auteurs supposent une interférence des NPs dans le processus de réplication virale. Différents autres oxydes ont aussi été examinés. Des NPs de silice mésoporeuse (SiO₂) semblent présenter un potentiel antiviral intéressant, par exemple contre le virus HIV¹⁹, notamment de par une modularité

Les Matériaux, au cœur des enjeux stratégiques Post COVID

de leur caractère hydrophile/hydrophobe via une fonctionnalisation de surface, visant à empêcher la transduction du virus via une forte interaction avec l'enveloppe virale.

En marge des NPs inorganiques, l'on peut aussi citer des nano-systèmes organiques tels que des NPs à base de chitosane, des dendrimères, des liposomes... qui sont cependant plus spécifiquement utilisés pour leur capacité de transport de molécules actives⁸.

Vectorisation de principes actifs antiviraux

Les nanotechnologies/nanomatériaux sont souvent au cœur des stratégies de transport et libération d'actifs. Par exemple, la conjugaison de NPs d'or ou d'argent avec le peptide antiviral FluPep permet d'inhiber le virus de la grippe de manière plus efficace que le peptide seul, ce qui peut être relié à une forte densité de greffage et donc d'exposition à la surface des NPs²⁰. D'autres systèmes particuliers ont aussi démontré des résultats prometteurs, tels que des NPs de silice mésoporeuse revêtues de dérivés lipidiques pour délivrer l'agent antiviral ML336 en vue d'inhiber l'infection par l'Alphavirus encéphalitique²¹. Dans divers cas, l'association de l'agent actif avec des nanoparticules permet d'accroître l'influx intracellulaire et l'association d'agents thérapeutiques à des nanovecteurs particulière peut aussi permettre de cibler plus spécifiquement les organes infectés²² et par là même de limiter les doses administrées.

Adjuvants de vaccins

Le développement de vaccins est l'une des clés de la lutte contre les virus. Des adjuvants sont souvent inclus dans la formulation de vaccins car ceux-ci peuvent jouer plusieurs rôles tels que prolonger la période de délivrance du principe actif, favoriser l'action antivirale, limiter les doses d'antigènes nécessaires, etc.²³. Des adjuvants de dimensions nanométriques sont particulièrement bien adaptés, prenant en compte l'échelle d'action souhaitée ici. Plusieurs stratégies peuvent être développées (nano-émulsion²⁴, nanoparticules...). Des NPs organiques à base de polymères (chitosane/alginate) se sont avérées notamment pertinentes dans la formulation de vaccin contre la poliomyélite, permettant la rétention de particules antigéniques chargées via des interactions électrostatiques²⁵. Les NPs inorganiques ont par ailleurs très largement été étudiées et utilisées comme adjuvants (en suivant les travaux pionniers de Glenny et al.²³), exploitant leur stabilité, grande surface spécifique et des caractéristiques physico-chimiques modulables²⁶⁻²⁸. Les adjuvants à base d'aluminium (alums) ont ainsi été utilisés depuis les années 1930. Cependant, certains inconvénients ont été identifiés, en particulier un risque de caractère neurotoxique non encore formellement avéré²⁹. La recherche de composés alternatifs aux alums a ouvert la voie vers de nombreux travaux exploratoires. Des NPs d'oxydes de zinc (ZnO) ou de cobalt (Co₃O₄) ont montré notamment un effet d'activation du système immunitaire (lymphocytes Th2 voire Th1)^{30,31}. Des NPs métalliques (argent, or) peuvent également s'avérer adaptées comme adjuvants de vaccins. Un exemple étant celui de NPs d'or dans le développement de vaccin à ADN anti-VIH³². D'autres alternatives aux alums incluent des oxydes de fer, d'étain, de zirconium ou de silicium ou encore le talc³³. Il semble qu'il existe une corrélation entre l'efficacité de l'adjuvant, la réponse inflammatoire et l'étendue de la surface spécifique des particules. Les hydroxydes doubles lamellaires (HDL) ont été testés comme potentiels adjuvants depuis les années 2010^{27, 34, 35}. Ici, la composition chimique de l'HDL s'est avérée être un paramètre important pour moduler la réponse immunitaire^{27, 34}. Ces systèmes apparaissent comme une famille de composés particulièrement prometteuse pour le développement d'adjuvants de vaccins.

En marge de ces composés, la famille des phosphates de calcium (CaP) est aussi particulièrement intéressante à explorer. Leur utilisation dans le domaine des vaccins date des années 1960³⁶. Cet engouement est notamment lié à leur composition proche de celle du minéral osseux naturel, en faisant donc des composés de choix pour de telles applications chez l'homme³⁷. De plus, il est

Les Matériaux, au cœur des enjeux stratégiques Post COVID

possible de moduler les propriétés physico-chimiques (et biologiques) des CaP, notamment apatitiques, et d'obtenir des NPs aux propriétés « à la carte » en jouant notamment sur une couronne organique stabilisant les particules en surface et conférant des fonctionnalités additionnelles³⁸. Ces composés sont aussi biodégradables in vivo et leur dégradation mène à des métabolites naturels (ions calcium et phosphates, déjà présents dans l'organisme...) que le corps hôte sait gérer, contrairement à certains autres systèmes moins biocompatibles...

Les phosphates de calcium : des composés bio-inspirés adaptés ?

Divers types de CaP sont intéressants pour la mise au point d'adjuvants de vaccins, que ce soit pour lutter contre des infections bactériennes ou virales. La brushite (CaHPO_4) a notamment été utilisée dès les années 1960 pour la vaccination contre la diphtérie, par Relyveld et al. comme une alternative aux formulations existantes, pour des patients allergiques. Après cela, les CaP ont été utilisés notamment dans des vaccins pour la poliomyélite ou encore l'hépatite B²⁶. Plusieurs avantages des CaP ont été reportés tels qu'une absence de signes d'allergie, une production relativement aisée à grande échelle, ou encore l'adsorption efficace d'antigènes à pH neutre, et les formulations sont stables sur plusieurs années³⁶. L'intérêt de NPs phospho-calciques a notamment été montré dans le cas de vaccin contre le virus de la grippe H1N1 chez la souris (concentration finale en NPs : 0.3 % m/v, taille de NPs ~ 450-500 nm)³⁹. Une étude clinique de Phase I aux Etats-Unis est basée sur l'utilisation de NPs de CaP administrées en intramusculaire⁴⁰. Un intérêt des CaP est qu'ils peuvent a priori être employés dans des formes vaccinales administrées par différentes voies. Par exemple, des NPs de CaP ont été utilisées comme adjuvants en lien avec le virus Herpès simplex de type 2⁴¹. Un autre intérêt provient de la grande flexibilité de la structure apatitique notamment, qui peut accommoder bon nombre de substituants anioniques ou cationiques pouvant présenter des propriétés biologiques déterminées³⁸. A ce stade cependant, assez peu d'information est nécessaire en terme de caractérisation des CaP employés. Or, les paramètres de synthèse conditionnent la phase cristalline obtenue et ses caractéristiques physico-chimiques et donc l'association avec le principe actif du vaccin⁴². Par exemple, le taux de sous-stœchiométrie de l'apatite est apparu comme un paramètre clé. Il sera important de mener à l'avenir des études visant à caractériser plus finement les composés phospho-calciques utilisés afin notamment d'en optimiser l'efficacité et déterminer les facteurs clés. Il sera par exemple intéressant de se pencher sur le rôle de la taille et de la forme des NPs de CaP. Bien sûr, les capacités d'adsorption de ces particules vis-à-vis de principes actifs antiviraux devront continuer à être explorées. De manière générale, les apatites nanocristallines biomimétiques par exemple peuvent adsorber bon nombre de (bio)molécules d'intérêt thérapeutique, comme montré précédemment avec des enzymes antimicrobiennes⁴³, des agents anti-tumoraux ou anti-ostéoporose⁴⁴⁻⁴⁶, des anticorps⁴⁷, des antibiotiques⁴⁸, etc.). Forts de tous ces avantages, il apparaît judicieux de continuer à développer l'usage des phosphates de calcium et en particulier des apatites nanocristallines dans le domaine de la virologie, et notamment pour la formulation de vaccins pour cibler les virus déjà connus... et ceux à venir.

Conclusion

Les **nanomatériaux et nanotechnologies** occupent désormais une partie importante dans nos sociétés, et notamment dans la **lutte contre les infections**, par exemple pour cibler des agents pathogènes viraux. Que ce soit pour la vectorisation de principes actifs, pour la formulation de vaccins, ou encore pour leurs propriétés antivirales intrinsèques, l'inclusion de nano-systèmes dans les formes pharmaceutiques a permis des progrès significatifs en termes de stabilisation des principes actifs, de limitation des doses d'actifs à employer, de libération prolongée après administration, de disposition adéquate d'antigènes à leur surface, d'influx intracellulaire accru pour

Les Matériaux, au cœur des enjeux stratégiques Post COVID

les principes actifs, etc. Par ailleurs, les nano-systèmes s'avèrent précieux dans les procédés d'isolation de particules virales et dans le développement de tests de diagnostic.

Parmi les composés d'intérêt, les nanoparticules inorganiques ont en particulier attiré l'attention en lien avec leur grande versatilité en termes de taille, forme, porosité, biodégradation, propriétés de surface, etc. Les métaux nobles, les oxydes métalliques, la silice mésoporeuse, les hydroxydes doubles lamellaires et les phosphates de calcium notamment apatitiques ont été particulièrement étudiés, notamment en substitution de composés à base d'aluminium dont le caractère possiblement neurotoxique est encore débattu. L'incorporation de nano-systèmes dans des formulations thérapeutiques requiert l'acceptation par les instances réglementaires, mais aussi de plus en plus une appropriation par le grand public ; ainsi le développement de (nano)matériaux/nano-systèmes hautement biocompatibles apparaît particulièrement judicieux lorsque cela est possible. Dans ce contexte, les phosphates de calcium (CaP) et notamment les apatites biomimétiques⁴⁹ sont des candidats particulièrement solides, et ont déjà montré une partie de leur potentiel en nanomédecine. Cependant, une attention particulière doit être portée à la caractérisation physico-chimique fine de ces composés, où l'utilisation de techniques d'analyse complémentaires est fortement recommandée pour déterminer leurs caractéristiques compositionnelles et structurales. De plus, indépendamment du type de nano-système considéré, les mécanismes sous-jacents expliquant leur activité antivirale doivent encore être explorés plus avant, afin notamment de mieux appréhender les paramètres clés.

Note relative à cet article : Cet article reprend les grandes idées décrites par l'auteur dans l'article Open Access : Drouet, Biomed J Sci & Tech Res (BJSTR) 27 (2020) 20774-20782, doi: 10.26717/BJSTR.2020.27.004500

Références :

1. Dalgleish, A. G., Vaccines versus immunotherapy: overview of approaches in deciding between options. *Human vaccines & immunotherapeutics* **2014**, *10* (11), 3369-3374.
2. Dibo, M.; Battocchio, E. C.; Dos Santos Souza, L. M.; da Silva, M. D. V.; Banin-Hirata, B. K.; Sapla, M. M. M.; Marinello, P.; Rocha, S. P. D.; Faccin-Galhardi, L. C., Antibody Therapy for the Control of Viral Diseases: An Update. *Curr Pharm Biotechnol* **2019**, *20* (13), 1108-1121.
3. Al-Attabi, R.; Rodriguez-Andres, J.; Schütz, J. A.; Bechelany, M.; des Ligneris, E.; Chen, X.; Kong, L.; Morsi, Y. S.; Dumée, L. F., Catalytic electrospun nano-composite membranes for virus capture and remediation. *Separation and Purification Technology* **2019**, *229*, 115806.
4. Ciejka, J.; Wolski, K.; Nowakowska, M.; Pyrc, K.; Szczubiałka, K., Biopolymeric nano/microspheres for selective and reversible adsorption of coronaviruses. *Materials Science and Engineering: C* **2017**, *76*, 735-742.
5. Vinayagam, S.; Rajaiah, P.; Mukherjee, A.; Natarajan, C., DNA-triangular silver nanoparticles nanoprobe for the detection of dengue virus distinguishing serotype. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* **2018**, *202*, 346-351.
6. Shelby, T.; Banerjee, T.; Zegar, I.; Santra, S., Highly Sensitive, Engineered Magnetic Nanosensors to Investigate the Ambiguous Activity of Zika Virus and Binding Receptors. *Scientific Reports* **2017**, *7* (1), 7377.
7. Pavamana, M.; Shetti, N. P.; Malode, S. J.; Bukkitgar, S. D., Nano level detection and analysis of an antiviral drug at ZnO nanoparticles modified sensor. *Materials Today: Proceedings* **2019**, *18*, 1568-1573.
8. Kerry, R. G.; Malik, S.; Redda, Y. T.; Sahoo, S.; Patra, J. K.; Majhi, S., Nano-based approach to combat emerging viral (NIPAH virus) infection. *Nanomedicine* **2019**, *18*, 196-220.
9. Galdiero, S.; Falanga, A.; Vitiello, M.; Cantisani, M.; Marra, V.; Galdiero, M., Silver nanoparticles as potential antiviral agents. *Molecules* **2011**, *16* (10), 8894-918.

Les Matériaux, au cœur des enjeux stratégiques Post COVID

10. Lara, H. H.; Ayala-Nuñez, N. V.; Ixtepan-Turrent, L.; Rodriguez-Padilla, C., Mode of antiviral action of silver nanoparticles against HIV-1. *Journal of Nanobiotechnology* **2010**, *8* (1), 1.
11. Rónavári, A.; Kovács, D.; Igaz, N.; Vágvölgyi, C.; Boros, I. M.; Kónya, Z.; Pfeiffer, I.; Kiricsi, M., Biological activity of green-synthesized silver nanoparticles depends on the applied natural extracts: a comprehensive study. *International journal of nanomedicine* **2017**, *12*, 871-883.
12. Huy, T. Q., Hien Thanh, N. T.; Thuy, N. T.; Chung, P. V.; Hung, P. N.; Le, A. T.; Hong Hanh, N. T., Cytotoxicity and antiviral activity of electrochemical – synthesized silver nanoparticles against poliovirus. *J Virol Methods* **2017**, *241*, 52-57.
13. Vijayakumar, S.; Ganesan, S., Gold nanoparticles as an HIV entry inhibitor. *Curr HIV Res* **2012**, *10* (8), 643-6.
14. Delaviz, N.; Gill, P.; Ajami, A.; Aarabi, M., Aptamer-conjugated magnetic nanoparticles for the efficient removal of HCV particles from human plasma samples. *RSC Advances* **2015**, *5* (97), 79433-79439.
15. Kumar, R.; Sahoo, G. C.; Chawla-Sarkar, M.; Nayak, M. K.; Trivedi, K.; Rana, S.; Pandey, K.; Das, V.; Topno, R.; Das, P., Antiviral effect of Glycine coated Iron oxide nanoparticles iron against H1N1 influenza A virus. *International Journal of Infectious Diseases* **2016**, *45*, 281-282.
16. Huo, C.; Xiao, J.; Xiao, K.; Zou, S.; Wang, M.; Qi, P.; Liu, T.; Hu, Y., Pre-Treatment with Zirconia Nanoparticles Reduces Inflammation Induced by the Pathogenic H5N1 Influenza Virus. *International journal of nanomedicine* **2020**, *15*, 661-674.
17. Hang, X., Peng, H.; Song, H.; Qi, Z.; Miao, X.; Xu, W., Antiviral activity of cuprous oxide nanoparticles against Hepatitis C Virus in vitro. *J Virol Methods* **2015**, *222*, 150-7.
18. Tavakoli, A.; Hashemzadeh, M. S., Inhibition of herpes simplex virus type 1 by copper oxide nanoparticles. *J Virol Methods* **2020**, *275*, 113688.
19. de Souza, E. S. J. M.; Hanchuk, T. D.; Santos, M. I.; Kobarg, J.; Bajgelman, M. C.; Cardoso, M. B., Viral Inhibition Mechanism Mediated by Surface-Modified Silica Nanoparticles. *ACS Appl Mater Interfaces* **2016**, *8* (26), 16564-72.
20. Alghair, Z. K.; Fernig, D. G.; Ebrahimi, B., Enhanced inhibition of influenza virus infection by peptide-noble metal nanoparticle conjugates. *bioRxiv* **2018**, 324939.
21. LaBauve, A. E.; Rinker, T. E.; Nouredine, A.; Serda, R. E.; Howe, J. Y.; Sherman, M. B.; Rasley, A.; Brinker, C. J.; Sasaki, D. Y.; Negrete, O. A., Lipid-Coated Mesoporous Silica Nanoparticles for the Delivery of the ML336 Antiviral to Inhibit Encephalitic Alphavirus Infection. *Scientific Reports* **2018**, *8* (1), 13990.
22. Abo-zeid, Y.; Urbanowicz, R. A.; Thomson, B. J.; Irving, W. L.; Tarr, A. W.; Garnett, M. C., Enhanced nanoparticle uptake into virus infected cells: Could nanoparticles be useful in antiviral therapy? *International Journal of Pharmaceutics* **2018**, *547* (1), 572-581.
23. Glenny, A. T.; Buttle, G. A. H.; Stevens, M. F., Rate of disappearance of diphtheria toxoid injected into rabbits and guinea – pigs: Toxoid precipitated with alum. *The Journal of Pathology and Bacteriology* **1931**, *34* (2), 267-275.
24. Chen, Z.; Zhang, S.; Li, Z.; Ma, G.; Su, Z., Construction of a stable w/o nano-emulsion as a potential adjuvant for foot and mouth disease virus vaccine. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology* **2017**, *45* (5), 897-906.
25. Tafaghodi, M.; Kersten, G.; Jiskoot, W. I. M., NANO-ADJUVANTED POLIO VACCINE: PREPARATION AND CHARACTERIZATION OF CHITOSAN AND TRIMETHYLCHITOSAN (TMC) NANOPARTICLES LOADED WITH INACTIVATED POLIO VIRUS AND COATED WITH SODIUM ALGINATE. *NANOMEDICINE JOURNAL* **2014**, *1* (4), 220-228.
26. Paneque-Quevedo, A. A., Inorganic compounds as vaccine adjuvants. *Biotechnología Aplicada* **2013**, *30*, 250-256.

Les Matériaux, au cœur des enjeux stratégiques Post COVID

27. Maughan, C. N.; Preston, S. G.; Williams, G. R., Particulate inorganic adjuvants: recent developments and future outlook. *J Pharm Pharmacol* **2015**, *67* (3), 426-49.
28. Li, X.; Wang, X.; Ito, A., Tailoring inorganic nanoadjuvants towards next-generation vaccines. *Chemical Society Reviews* **2018**, *47* (13), 4954-4980.
29. Tomljenovic, L., Aluminum and Alzheimer's disease: after a century of controversy, is there a plausible link? *J Alzheimers Dis* **2011**, *23* (4), 567-98.
30. Matsumura, M.; Nagata, M.; Nakamura, K.; Kawai, M.; Baba, T.; Yamaki, K.; Yoshino, S., Adjuvant effect of zinc oxide on Th2 but not Th1 immune responses in mice. *Immunopharmacol Immunotoxicol* **2010**, *32* (1), 56-62.
31. Cho, W. S.; Dart, K.; Nowakowska, D. J.; Zheng, X.; Donaldson, K.; Howie, S. E., Adjuvanticity and toxicity of cobalt oxide nanoparticles as an alternative vaccine adjuvant. *Nanomedicine (Lond)* **2012**, *7* (10), 1495-505.
32. Xu, L.; Liu, Y.; Chen, Z.; Li, W.; Wang, L.; Wu, X.; Ji, Y.; Zhao, Y.; Ma, L.; Shao, Y.; Chen, C., Surface-engineered gold nanorods: promising DNA vaccine adjuvant for HIV-1 treatment. *Nano Lett* **2012**, *12* (4), 2003-12.
33. Naim, J. O.; van Oss, C. J.; Wu, W.; Giese, R. F.; Nickerson, P. A., Mechanisms of adjuvancy: I—Metal oxides as adjuvants. *Vaccine* **1997**, *15* (11), 1183-93.
34. Williams, G. R.; Fierens, K.; Preston, S. G.; Lunn, D.; Rysnik, O.; De Prijck, S.; Kool, M.; Buckley, H. C.; Lambrecht, B. N.; O'Hare, D.; Austyn, J. M., Immunity induced by a broad class of inorganic crystalline materials is directly controlled by their chemistry. *Journal of Experimental Medicine* **2014**, *211* (6), 1019-1025.
35. Li, A.; Qin, L.; Zhu, D.; Zhu, R.; Sun, J.; Wang, S., Signalling pathways involved in the activation of dendritic cells by layered double hydroxide nanoparticles. *Biomaterials* **2010**, *31* (4), 748-756.
36. Relyveld, E. H.; Henocq, E.; Raynaud, M., STUDY OF THE ANTIDIPHTHERIA VACCINATION OF ALLERGIC SUBJECTS WITH A PURE ANATOXIN ABSORBED ON CALCIUM PHOSPHATE. *Bulletin of the World Health Organization* **1964**, *30* (3), 321-325.
37. Gomez-Morales, J.; Iafisco, M.; Delgado-Lopez, J. M.; Sarda, S.; Drouet, C., Progress on the preparation of nanocrystalline apatites and surface characterization: Overview of fundamental and applied aspects. *Progress in Crystal Growth and Characterization of Materials* **2013**, *59* (1), 1-46.
38. Drouet, C.; Choimet, M.; Simon, M.; Devès, G.; Barberet, P.; Sez nec, H.; R assu, G.; Marsan, O.; Tourrette, A., Colloidal Apatite Particles : A Multifunctional Platform in (Nano)Medicine.
39. Morçöl, T.; Hurst, B. L.; Tarbet, E. B., Calcium phosphate nanoparticle (CaPNP) for dose-sparing of inactivated whole virus pandemic influenza A (H1N1) 2009 vaccine in mice. *Vaccine* **2017**, *35* (35 Pt B), 4569-4577.
40. Morcol, T.; Nagappan, P.; Nerenbaum, L.; Mitchell, A.; Bell, S., Particulate Drug Delivery Systems for Protein Drugs: An overview of Noninvasive Insulin Delivery Using Calcium Phosphate Particle Technology. 2008; pp 223-241.
41. He, Q.; Mitchell, A.; Morcol, T.; Bell, S. J. D., Calcium phosphate nanoparticles induce mucosal immunity and protection against herpes simplex virus type 2. *Clinical and diagnostic laboratory immunology* **2002**, *9* (5), 1021-1024.
42. Relyveld, E. H., Preparation and use of calcium phosphate adsorbed vaccines. *Dev Biol Stand* **1986**, *65*, 131-6.
43. Weber, C. G.; Mueller, M.; Vandecandelaere, N.; Trick, I.; Burger-Kentischer, A.; Maucher, T.; Drouet, C., Enzyme-functionalized biomimetic apatites: concept and perspectives in view of innovative medical approaches. *Journal of Materials Science-Materials in Medicine* **2014**, *25*, 595-606.

Les Matériaux, au cœur des enjeux stratégiques Post COVID

44. Al-Kattan, A.; Errassifi, F.; Sautereau, A.-M.; Sarda, S.; Dufour, P.; Barroug, A.; Santos, I. D.; Combes, C.; Grossin, D.; Rey, C.; Drouet, C., Medical potentialities of biomimetic apatites through adsorption, ionic substitution, and mineral/organic associations: Three illustrative examples. *Advanced Engineering Materials* **2010**, *12* (7).
45. Sarda, S.; Iafisco, M.; Pascaud-Mathieu, P.; Adamiano, A.; Montesi, M.; Panseri, S.; Marsan, O.; Thouron, C.; Dupret-Bories, A.; Tampieri, A.; Drouet, C., Interaction of Folic Acid with Nanocrystalline Apatites and Extension to Methotrexate (Antifolate) in View of Anticancer Applications. *Langmuir* **2018**, *34* (40), 12036-12048.
46. Iafisco, M.; Drouet, C.; Adamiano, A.; Pascaud, P.; Montesi, M.; Panseri, S.; Sarda, S.; Tampieri, A., Superparamagnetic iron-doped nanocrystalline apatite as a delivery system for doxorubicin. *Journal of Materials Chemistry B* **2016**, *4* (1), 57-70.
47. Iafisco, M.; Varoni, E.; Di Foggia, M.; Pietronave, S.; Fini, M.; Roveri, N.; Rimondini, L.; Prat, M., Conjugation of hydroxyapatite nanocrystals with human immunoglobulin G for nanomedical applications. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* **2012**, *90* (1), 1-7.
48. Cazalbou, S., Bertrand, G.; Drouet, C., Tetracycline-loaded biomimetic apatite: an adsorption study. *The journal of physical chemistry. B* **2015**, *119*, 3014-3024.
49. Drouet, C., Grossin, D.; Combes, C.; Sarda, S.; Cazalbou, S.; Rey, C., Apatites biomimétiques Des biominéraux aux analogues de synthèse pour le biomédical. *Techniques de l'Ingénieur* **2018**, article : IN227.

4-3 Matériaux antimicrobiens : retour sur le projet CUPROCARE et l'alliage Steriall®

Julien Flament (Groupe Lebronze alloys, responsable du Centre de recherche), François Primaux (Groupe Lebronze alloys, directeur technique et du développement), Sophie Gangloff (Professeur de Microbiologie, directeur de l'EA 4691 biomatériaux et inflammation en site osseux, UFR Pharmacie, Université de Reims Champagne-Ardenne), Marius Colin (Maître de conférences en Microbiologie, EA 4691 biomatériaux et inflammation en site osseux, UFR Pharmacie, Université de Reims Champagne-Ardenne)

Mots Clefs : matériaux antimicrobiens, cuivre et ses alliages

Genèse du projet

La crise sanitaire du Covid-19 nous rappelle que les transmissions manuportées et aéroportées des microbes sont des vecteurs importants de la contamination et par conséquent des enjeux sanitaires majeurs. Depuis plus de cinq ans, le groupe industriel Lebronze alloys, en collaboration avec l'Université de Reims, travaille sur le **projet de recherche collaboratif CUPROCARE qui réunit des laboratoires et des structures de recherche dans une perspective pluridisciplinaire alliant la métallurgie, la science des biomatériaux ainsi que la microbiologie**. L'objectif de ce projet vise à comprendre le **comportement des bactéries, champignons et virus au contact de surfaces en alliages de cuivre afin de réduire le risque infectieux**. Dans cette optique, les travaux de recherche se sont concentrés sur le développement d'un **alliage de cuivre destiné à la fabrication de poignées, de barres d'appui, de rampes ou encore de plaques de poussée**. Cet alliage combine plusieurs propriétés : en particulier un pouvoir antimicrobien élevé, résistant à l'épreuve du temps et aux produits de nettoyage. Il présente également un aspect esthétique satisfaisant.

L'usage du cuivre dans la lutte contre les bactéries, virus ou champignons est justifié par l'action de ce métal sur les germes infectieux. Plus précisément, cette action est l'œuvre des ions cuivre. Ainsi, à la suite de la contamination de la surface par un microbe, il se forme autour de celui-ci une interface dans laquelle se produit la transformation du cuivre métallique en ions cuivreux (Cu^+). Ces ions génèrent des dommages au niveau de la membrane des cellules (qu'ils dépolarisent). Les ions cuivre participent également à la formation d'espèces réactives de l'oxygène qui endommagent les constituants de la cellule. Enfin, ces ions induisent la dégradation du génome (l'ADN et l'ARN) des microorganismes. Ces multiples actions du cuivre se traduisent par une destruction rapide de tous types de microorganismes (bactéries, virus, etc.).

Le choix du bon alliage : un compromis entre les caractéristiques mécaniques et le pouvoir antimicrobien

Bien que le cuivre pur soit a priori un candidat sérieux, ses faibles caractéristiques mécaniques n'autorisent pas son utilisation pour la conception de pièces destinées à être manipulées. Le cuivre pur présente en effet une faible résistance mécanique et se raye facilement. La mise en œuvre d'un alliage à base de cuivre a donc été privilégiée afin de surmonter ces difficultés.

Outre les propriétés mécaniques, le ternissement des objets à base de cuivre est un enjeu important du projet CUPROCARE. Ainsi, l'altération de la surface, avec la formation d'ions cuivriques Cu^{2+} (plus stables que les ions cuivreux Cu^+) peut conduire à une diminution du pouvoir antimicrobien de l'ordre de 90 %. La surface de l'objet est alors couverte d'une couche d'ions Cu^{2+} qui ne permet plus l'ionisation du cuivre métallique. La Figure 1 illustre la diminution du pouvoir antimicrobien au cours du temps avec l'exemple du staphylocoque doré au contact de poignées de porte en alliage de

Les Matériaux, au cœur des enjeux stratégiques Post COVID

cuivre. Les cultures ont été déposées sur des poignées de porte puis récupérées après 2 h de contact afin de procéder à un dénombrement.

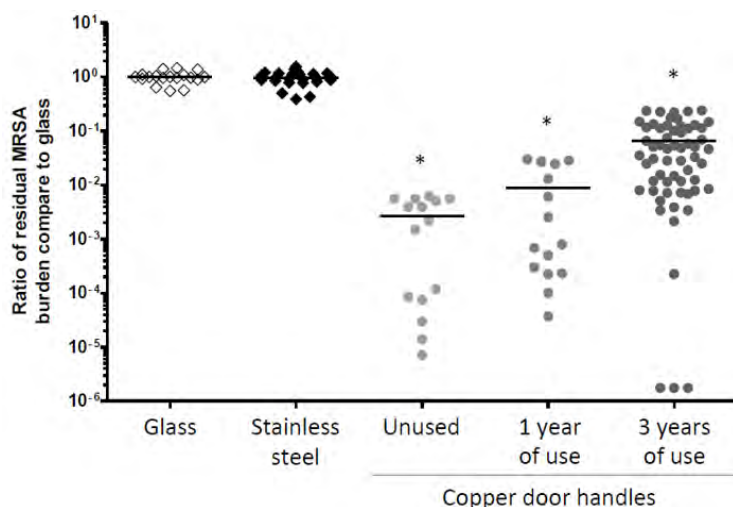


Figure 1 : Évolution de la charge résiduelle de SARM (*Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline) en fonction du temps d'utilisation des poignées de porte en alliage de cuivre (d'après Colin M. et al., 2018).

Dans le cadre du projet CUPROCARE, un nouvel alliage Steriall® a été développé afin de répondre aux enjeux évoqués ci-avant, il fait l'objet d'un dépôt de brevet. En premier lieu, la composition chimique de cet alliage permet d'améliorer significativement ses propriétés mécaniques et sa résistance aux rayures tout en lui conférant un aspect esthétique satisfaisant. L'addition d'éléments au cuivre dans une proportion en masse inférieure à 15 % donne à l'alliage une couleur ocre qui peut être adaptée entre le jaune et le rouge.

Outre des propriétés mécaniques améliorées par rapport au cuivre pur, les constituants de l'alliage Steriall® favorisent la formation et la stabilisation d'une couche mince de contact active à la surface de l'alliage. Il s'agit d'un film de quelques nanomètres d'épaisseur qui contient des ions Cu⁺. Cette couche est suffisamment fine pour ne pas bloquer la réaction entre le cuivre métallique sous-jacent et les microorganismes présents en surface.

Détermination du pouvoir antimicrobien de l'alliage Steriall®

Le pouvoir antimicrobien de l'alliage Steriall® a été évalué dans le cadre d'une contamination de la surface au staphylocoque doré résistant à la méticilline (SARM) et d'une contamination par la bactérie *E. coli*. Les résultats sont présentés sur la Figure 2. Ils démontrent l'effet antimicrobien significatif de l'alliage Steriall® (échantillon 319). Les poignées neuves et vieilles artificiellement accélérées, présentent une absence de charge résiduelle en SARM et *E. coli* à leur surface. Pour les poignées vieilles, l'absence de charge résiduelle en SARM est également constatée tandis que pour *E. coli*, on observe une réduction de 6 log.

Les Matériaux, au cœur des enjeux stratégiques Post COVID

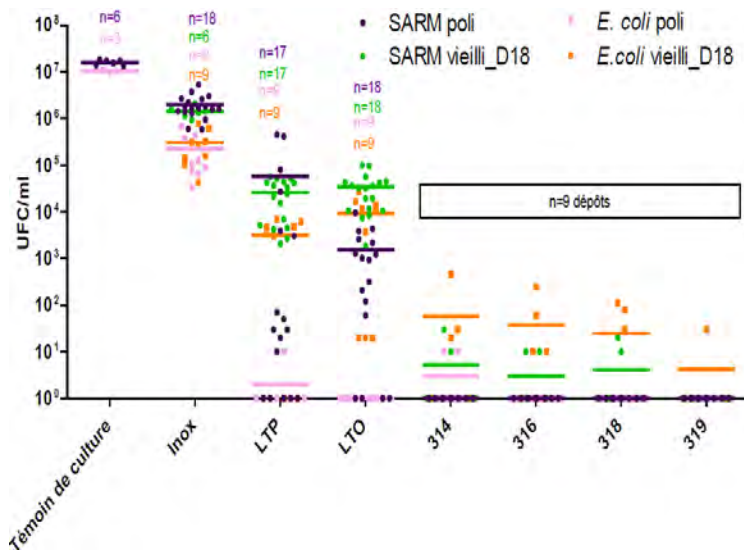


Figure 2 : Charge bactérienne résiduelle (Unité Formant Colonie/ml) de l'alliage Steriall® (échantillon 319) dans le cadre d'une contamination par E. Coli ou SARM (Staphylococcus aureus résistant à la méticilline) et comparaison avec d'autres matériaux. Le vieillissement accéléré (simulant l'usage d'une poignée de porte) n'a pas d'incidence sur le pouvoir antimicrobien de l'alliage Steriall®.

Les propriétés antimicrobiennes de l'alliage Steriall® ont également été démontrées dans le cadre d'une étude pilote portant sur les résidents d'un EHPAD (Zerbib S. *et al.*, 2020). Dans cet établissement, une des deux ailes du bâtiment a été équipée de surfaces en alliage Steriall® (poignées, barres d'appui, mains courantes). Entre février 2015 et juin 2016, lors d'épidémies ayant touché l'ensemble de l'établissement et pour lesquelles le risque de transmission manuportée était important, le taux d'incidence des infections a été réduit de 75 % dans l'aile équipée de surfaces en alliage Steriall®.

La régénération des surfaces

L'entretien des objets en Steriall® doit permettre d'une part le retrait des salissures et le maintien d'un aspect esthétique satisfaisant et d'autre part de préserver une couche mince active ni trop fine ni trop épaisse. Dans cette optique, un traitement de régénération combinant une action chimique et mécanique (produit de régénération et tampon spécifique) a été mis au point. Cette régénération permet de retrouver le pouvoir antimicrobien et l'aspect esthétique d'un alliage neuf.

Perspectives de recherche

Les recherches sur l'optimisation des propriétés antimicrobiennes de l'alliage Steriall® se poursuivent actuellement avec l'évaluation de ses propriétés virucides. Il s'agit en particulier de quantifier la réduction de l'activité virale de la famille des coronavirus.

Références

1. Zerbib S., Vallet L., Muggeo A., de Champs C., Lefebvre A., Jolly D., & Kanagaratnam L. « Copper for the Prevention of Outbreaks of Health Care–Associated Infections in a Long-term Care Facility for Older Adults », *Journal of the American Medical Directors Association*, 21(1), 68-71, 2020.
2. Colin M., Klingelschmitt F., Charpentier E., Josse J., Kanagaratnam L., De Champs C., Gangloff S. « Copper Alloy Touch Surfaces in Healthcare Facilities: An Effective Solution to Prevent Bacterial Spreading. », *Materials (Basel, Switzerland)*, vol. 11, 12 : 2479, 2018.

4-4 Élaboration de matériaux composites pour la décontamination des virus dans l'air par une approche originale combinant adsorption et photothermie

Sylvie Bégin et al., IPCMS, Strasbourg

Mots Clefs : Santé, composites, décontamination, adsorption

Nous vivons une crise mondiale avec le COVID19 et nous constatons que la propagation du virus est un paramètre majeur à contrôler. La **diffusion dans l'air** est considérée comme un vecteur important de propagation des virus. Le virus est pulvérisé dans l'air par les patients qui toussent et va ensuite se déposer sur des surfaces sur lesquelles il reste actif de nombreux jours. Ce mode est surtout très important dans les salles d'hôpitaux où sont les malades (avec des risques très élevés pour les soignants) mais aussi **dans tout lieu confiné** accueillant un large public comme les moyens de transports, restaurants, salles de spectacles, les salles d'attente de médecins, ... Dans ce contexte, **mettre au point des dispositifs permettant de décontaminer l'air des virus devient un enjeu sanitaire majeur**, ils permettront de limiter leurs propagations et notamment de préserver la santé des personnels soignants dans les hôpitaux et des personnes non contaminées. Un challenge majeur dans ces dispositifs est le **matériau qui va permettre une adsorption maximale du virus mais également capable, éventuellement sous stimuli externes, de détruire le virus.**

Pour protéger la population humaine de la pollution chimique ou induite par des bactéries voir des virus, plusieurs systèmes de désinfection de l'air ont été développés, basés sur différentes technologies.^[1] Les approches classiques consistent en la **filtration de l'air, l'ionisation et l'irradiation aux ultraviolets**. D'autres approches récentes impliquent l'oxydation de l'air par un **procédé photocatalytique ou avec de l'ozone ou la désinfection par plasma**^[1]. Néanmoins, il existe très peu de systèmes dans la littérature permettant une décontamination de l'air par destruction du virus en combinant plusieurs modes de décontamination. Une stratégie originale pour détruire le virus est la **conception d'un matériau composite capable d'adsorber le virus et de combiner plusieurs modes de destruction de virus comme la température, des radiations lumineuses et la présence de ROS (reactive oxygen species)** qui vont dégrader les protéines.

L'impact de temps d'exposition courts à la chaleur sur les virus contenus dans de petits volumes de suspension a été déterminé. La résistance thermique de H1N1 jusqu'à 100°C, supérieure à celle d'HSV-1, un autre virus enveloppé, et à celle de CVB4, un virus non-enveloppé, a été observée. Une inactivation virale efficace peut être obtenue en combinant une exposition aux UVC (100 nm < λ < 280 nm) et à la chaleur comme le montrent les résultats obtenus avec des MVM (Murine Minute Virus).^[2] L'impact de la température sur la structure du virus est d'affecter l'enveloppe virale, les (glyco)protéines, l'ARN puis l'ADN ; les acides/bases, alcools/éthers agissent sur l'enveloppe virale, les (glyco)protéines ; les oxydants comme les ROS sur l'enveloppe virale, les (glyco)protéines et les acides nucléiques ; les détergents (ionique/non ionique) touchent l'enveloppe virale et enfin les UVC affectent quant à eux les acides nucléiques et les glycoprotéines. **Combiner la température, l'irradiation et la présence d'espèces oxydantes apparait ainsi comme une stratégie très pertinente et innovante pour détruire les virus.**

Parmi les matériaux prometteurs qui dégagent de la chaleur sous irradiation, il y a les matériaux carbonés^[3] et les nanoparticules d'oxyde de fer^[4] et ces propriétés en hyperthermie sous irradiation/photothermie sont développées pour le traitement de cancer. En fait l'excitation laser des matériaux transforme la lumière proche infra-rouge en chaleur localisée. Ils présentent une efficacité de conversion photothermique élevée qui en font de très candidats pour la destruction des virus.

Les Matériaux, au cœur des enjeux stratégiques Post COVID

De plus, les nanoparticules d'oxyde de fer sont connues pour libérer des ROS^[5] qui vont agir sur la membrane des virus. Les dérivés réactifs de l'oxygène ou espèces réactives de l'oxygène, en anglais : reactive oxygen species ou ROS, sont des espèces chimiques oxygénées telles que des radicaux libres, des ions oxygénés et des peroxydes, rendus chimiquement très réactifs par la présence d'électrons de valence non appariés. Il peut s'agir par exemple de l'anion superoxyde O₂⁻, de l'oxygène singulet O₂[•], du peroxyde d'hydrogène H₂O₂, ou encore de l'ozone O₃. Ce sont des espèces chimiques à très forte réactivité capables d'oxyder les protéines, l'ADN et les membranes des cellules (attaque des lipides constitutifs par peroxydation lipidique).

Enfin, pour l'adsorption du virus sur le composite, il est nécessaire de recouvrir les composites de molécules favorisant leur adsorption et parmi les composés prometteurs, il y a l'acide tannique qui est connu pour interagir facilement sur les protéines et avoir aussi un effet antiviral.^[6]

Références

[1] Terrier O, et al. *J Clin Virol* (2009) Jun;45(2):119-24, doi:10.1016/j.jcv.2009.03.017

[2] Swan Firquet. Inactivation virale par méthodes physiques. Médecine humaine et pathologie. Université, du Droit et de la Santé – Lille II, 2014. Français. NNT : 2014LIL2S048.

[3] Yang K, Feng L, Shi X, Liu Z. *Chem Soc Rev*. 2013 Jan 21;42(2):530-47. doi: 10.1039/c2cs35342c.

[4] Espinosa *et al.*, *Adv. Funct. Mater.* 2018, **28**, 1803660

[5] *Arch Toxicol.* 2015 Mar;89(3):357-69. doi: 10.1007/s00204-014-1267-x. Epub 2014 May 22. PMID: 24847785

[6] N Vilhelmova-Ilieva, A S Galabov, Milka MilevaMilka Mileva, Tannins as Antiviral Agents, August 2019, DOI: 10.5772/intechopen.86490, In book: Tannins – Structural Properties, Biological Properties and Current Knowledge.

4-5 L'électrospinning au service de la prévention contre le Covid19 : fabrication de membranes biocides

Bernard MANTEL1*, **Nicolas BLANCHEMAIN2**, **Pascal ODOU3**

1 *bernard.martel@univ-lille.fr ; UMET—Unité Matériaux et Transformations, University of Lille, CNRS, INRA, ENSCL UMR8207, Lille 59655 Villeneuve d'Ascq, France

2 Controlled Drug Delivery Systems and Biomaterials, University of Lille, Inserm, CHU Lille, U1008, 59000 Lille, France

3 CHU Lille, Institut de Pharmacie, F-59000 Lille, France.

Mots Clefs : Santé, electrospinning, masques respiratoires, biocide

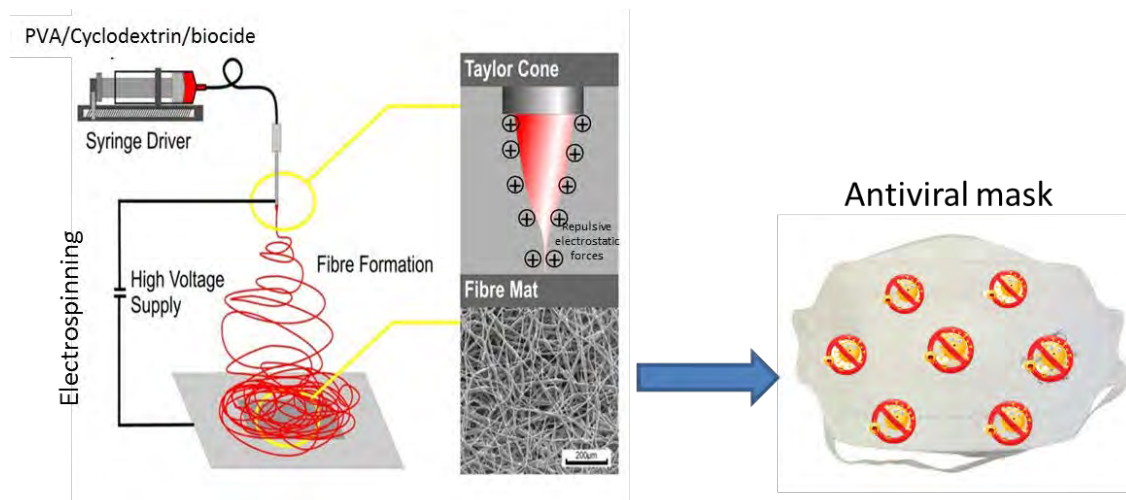


Figure 1 : Représentation synthétique du projet TELEMASQ

Les masques respiratoires sont **des dispositifs de protection clés hautement stratégiques** dans la lutte contre le risque infectieux, notamment lors des épidémies et/ou pandémies. Ceux-ci jouent le rôle de **barrières physiques** qui interceptent les bactéries et virus transportés par les aérosols.

Différents types de masques de protection contre les agents infectieux existent.

- La première catégorie est composée des **masques « filtering face piece »** classés en 3 catégories en fonction de leur efficacité : FFP1, FFP2, FFP3 et dont la fonction est de protéger l'individu qui le porte (Equipement de Protection Individuel).
- La seconde catégorie a pour fonction **d'éviter la projection de sécrétions des voies aériennes**. Elle est composée des masques « chirurgicaux », classés également en 3 catégories : I, II et IIR (antiprojection) et répond à la réglementation propre aux dispositifs médicaux.
- En 2020, une troisième catégorie a été créée pour un **usage non sanitaire (UNS)**. Ces masques ont la même fonction que les masques chirurgicaux mais avec une efficacité moindre.

Ces 3 types de masques répondent respectivement aux normes EN149 et EN14683 et pour le dernier type à la note AFNOR SPEC-S76-001. Ces différents documents définissent pour chaque type de masque, leur efficacité de filtration des particules, leur efficacité de filtration bactérienne et leur respirabilité.

Les **textiles utilisés** dans la confection des masques sont constitués d'assemblages de fibres de matières variables, majoritairement le **coton ou le polyester pour les masques lavables, et le polypropylène pour les masques jetables**. Ces textiles sont fabriqués par **tissage, tricotage ou sous la forme de voiles dans lesquels les fibres sont orientées de manière aléatoire (les non-tissés)**. Les

Les Matériaux, au cœur des enjeux stratégiques Post COVID

masques sont constitués de plusieurs couches de textiles dont la superposition permet de répondre aux exigences des différentes normes susnommées.

Toutefois, ces masques ne présentent **pas une efficacité de protection absolue** contre les microorganismes pathogènes car leurs performances ne sont définies que sur la base de leur fonctionnalité de barrière et de leur respirabilité : **L'apport d'une fonctionnalité biocide au masque est une stratégie qui lui apporte une valeur ajoutée certaine**. Ainsi la neutralisation du microorganisme piégé au sein de la structure filtrante par un agent biocide permet :

- de **désactiver le virus** traversant le media filtrant lors des phases d'inspiration ou d'expiration,
- **d'éviter que la charge virale piégée dans le masque n'atteigne une valeur critique** pouvant provoquer une auto-contamination du porteur du masque ;
- **d'éviter le risque de contamination par les masques usagés** qui deviennent des déchets à risque.

Ainsi il existe actuellement **différents masques commerciaux « virucides »** qui intègrent une couche de textile incorporant des agents biocides tels que des nanoparticules d'argent, des oxydes de cuivre et de zinc, des polymères cationiques ou des ammoniums quaternaires.

Le Laboratoire UMET et l'Unité INSERM de l'Université de Lille proposent dans le cadre du projet TELEMASQ financé par l'ANR dans le cadre de son Appel à Projet « FLASH COVID » du mois de mars 2020, **d'élaborer des membranes biocides par la technologie de l'électrospinning**. Ce procédé consiste à **étirer sous l'action de forces électrostatiques un jet de polymère fondu ou en solution** émis par une aiguille conductrice à laquelle est appliqué un potentiel électrique. Le jet émis se solidifie en formant **des filaments de diamètres sub-micrométriques appelés nanofibres (NFs)** qui se déposent sur un collecteur conducteur et s'y accumulent en formant une **structure nontissée** (avec orientation aléatoire des NFs) présentant une **porosité élevée et une taille de pores très inférieure à celle des nontissés meltblown utilisés classiquement** comme couches filtrantes dans les masques (Figure 2). Ces caractéristiques particulières offrent aux réseaux nanofibreux d'excellentes performances vis-à-vis de la capture de particules de taille sub-micrométrique, tout en conservant une bonne respirabilité. L'avantage de l'électrospinning est que **l'on peut facilement charger des principes actifs dans les NFs**, tout simplement en les incorporant à la formulation de départ.

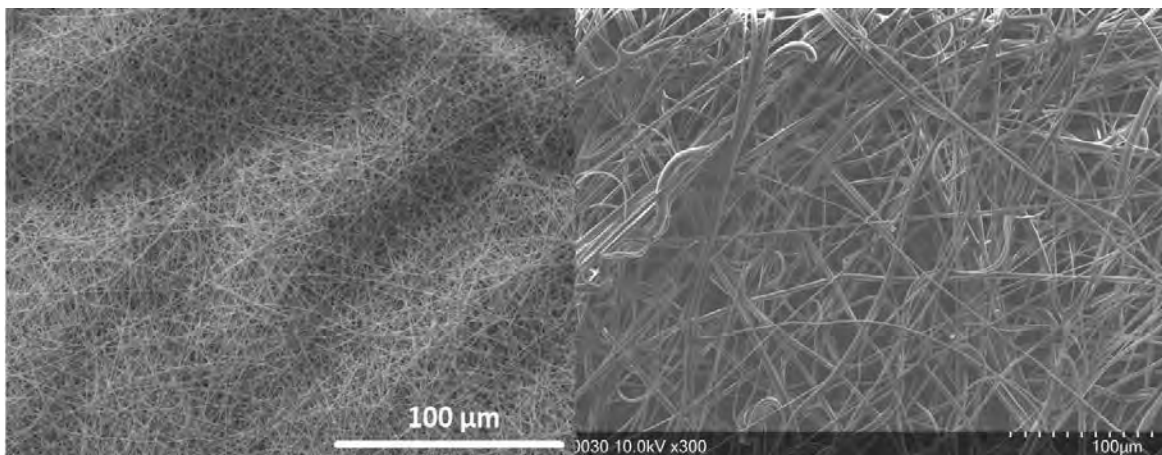


Figure 2 : Comparaison à la même échelle entre nanofibres électrofilées (\varnothing fibres ~ 300 nm) et nontissé meltblown (\varnothing fibres $\sim 5\mu\text{m}$)

Dans le **projet TELEMASQ**, on préparera des **NFs à base d'alcool polyvinylique (PVA)**, polymère soluble dans l'eau pour éviter l'utilisation de solvants organiques. Les paramètres d'électrospinning seront ajustés afin de **contrôler le diamètre des NFs et la porosité des membranes** par une étude systématique de l'influence des paramètres de solution (formulation des solutés, concentration, viscosité etc.), des réglages de l'équipement d'électrospinning (débit de solution, voltage, distance

Les Matériaux, au cœur des enjeux stratégiques Post COVID

aiguille-collecteur) et de l'atmosphère au sein de l'enceinte d'électrospinning (humidité relative et température). Un post-traitement particulier sera appliqué afin de stabiliser la morphologie des NFs exposées à l'humidité du flux respiratoire. **L'agent biocide sera un ammonium quaternaire** commercial. Ce dernier sera **combiné à des cyclodextrines** qui sont molécules « cages » dérivées de l'amidon connues pour leur capacité à former des complexes d'inclusion avec des molécules bioactives et en particulier avec l'agent biocide choisi. Le rôle de la cyclodextrine sera de complexer l'agent biocide dans la solution électrofilée et d'éviter sa diffusion hors de la membrane biocide vers les couches de non tissés internes et externes du masque, et d'empêcher ainsi son inhalation par le porteur du masque. Ainsi la biocompatibilité incluant l'innocuité vis-à-vis de la peau et des voies respiratoires seront évaluées. L'efficacité de filtration des particules calibrées (simulant la taille des microorganismes) ainsi que la respirabilité des membranes seront évaluées en fonction des normes EN149, EN14683 et AFNOR SPEC-S76-001 au sein de l'Institut de Pharmacie du CHU de Lille (Pr. Pascal Odou). La cytocompatibilité (innocuité du revêtement), les profils de libération du biocide par les NFs et leur évaluation microbiologique contre des bactéries seront réalisés au sein de l'Unité INSERM U1008 (Pr Nicolas Blanhemain). **L'activité virucide contre la COVID19 sera mesurée par un Laboratoire français accrédité.** Après l'optimisation du procédé pour la préparation d'une membrane répondant au cahier des charges celui-ci sera transféré à l'échelle pilote sur la machine d'électrospinning de l'UMET équipée d'un système d'enroulement et d'un système multi-aiguilles pour la production de membranes de plusieurs mètres de longueur sur 40 cm de large et qui seront ensuite assemblées en couches avec des non tissés classiques pour la production de masques prototypes.

4-6 Particules de pollution et Covid-19 : Vers la genèse des matériaux anti-inflammatoires

Ana-Maria SFARGHIU (INSA Lyon)

Mots Clefs : surfactant biomimétique, particules aéroportées, poxytrines, filtration air

Constat Post COVID sur le thème

Des études épidémiologiques ont clairement montré une **relation entre les maladies respiratoires et la pollution atmosphérique**. Les liens potentiels entre l'exposition à la pollution atmosphérique et la gravité du COVID-19 ont été décrits (1) mais font toujours l'objet de débats.

Une étude récemment publiée dans Nature (2) a effectué une analyse aérodynamique du SRAS-CoV-2 en mesurant l'ARN viral dans les aérosols dans trois environnements différents des hôpitaux de Wuhan et a montré que les aérosols du SRAS-CoV-2 comprenaient principalement deux gammes de tailles, l'un dans la région sous micrométrique (diamètre entre 0,25 et 1,0 μm) et l'autre dans la région super micrométrique (diamètre > 2,5 μm). Une autre étude (3) a montré que le SRAS-CoV-2 peut être libéré dans l'air d'un patient dans des particules de taille comprise entre 1 et 4 microns et que les concentrations totales de SARS-CoV-2 dans l'air variaient de $1,84 \times 10^3$ à $3,38 \times 10^3$ copies d'ARN par m^3 d'air prélevé.

Sur la base de ces études récentes, deux hypothèses sont possibles :

- Un **transport du virus par des gouttelettes qui s'adsorbent dans certaines particules minérales** augmentant la durée de vie du virus dans l'air ambiant.
- Une **activation de l'activité virale par certains polluants en phase gazeuse**. On sait que l'ozone et les particules ambiantes sont les principaux polluants contribuant à l'exacerbation des pathologies respiratoires. Leur toxicité réside dans leur capacité à générer un stress oxydatif. Le niveau de stress oxydatif et la spécificité des réponses cellulaires résultent d'interactions complexes entre pro et anti-oxydants, conduisant à des stratégies cellulaires différenciées. Une meilleure évaluation des risques pour la santé pourrait être obtenue en considérant les propriétés oxydantes des particules en suspension dans l'air, en particulier celles des particules ultrafines.

Alerte / Enjeu : Toxicité des particules aéroportées

Depuis 2015 le Laboratoire de Mécanique de Contact et la société MINAPATH collabore pour mise au point d'une méthode d'évaluation de la toxicité des particules aéroportées. Ainsi un dispositif prélèvements des particules aéroportées directement sur surfactant biomimétique (4) vient d'être mis au point grâce au projet Pulsalys DPPA. Ce dispositif est utilisé actuellement afin de calibrer la réaction de toxicité des particules en mesurant différents marqueurs pro-inflammatoires dans le surfactant biomimétique exposé à différents types de particules aéroportées.

Dans le contexte covid-19 des analyses supplémentaires sont envisagées afin d'identifier la présence des molécules virales dans les prélèvements d'air et étudier s'il y a une relation entre la présence des différentes particules minérales / la quantité virale et la concentration des marqueurs pro-inflammatoires dans le surfactant exposé.

Les Matériaux, au cœur des enjeux stratégiques Post COVID

Recommandations/ Propositions :

Si une relation est prouvée entre la présence des différentes particules minérales dans l'air ambiant / la quantité virale et la concentration des marqueurs pro-inflammatoires dans le surfactant exposé nous pouvons envisager :

Développer un surfactant biomimétique ayant des propriétés anti-inflammatoires

Pour cela on se base sur l'expérience de la plateforme IMBL INSA Lyon dans la synthèse des molécules anti-inflammatoires de type poxytrines (5). Les poxytrines (triènes oxygénés PUFA) sont des dérivés dihydroxy d'acides gras polyinsaturés (PUFA) avec des groupes hydroxyle adjacents à un triène conjugué ayant les E, Z, Egeometry spécifiques. Ils sont fabriqués par la double action d'une lipoxygénase ou les actions combinées de deux lipoxygénases, suivies de la réduction des hydroperoxydes résultants avec la glutathion peroxydase. En raison de leur triène E, Z et conjugué, les poxytrines peuvent inhiber l'inflammation associée aux activités de cyclooxygénase (COX) et à la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ROS). En plus de l'inhibition des activités COX, au moins une poxytrine, à savoir la protectine DX (PDX) de l'acide docosahexaénoïque (DHA), a également été rapportée comme capable d'inhiber la réplication du virus de la grippe en ciblant son métabolisme ARN. Donc, nous envisageons de mettre au point un surfactant biomimétique contenant des poxytrines qui pourra être utilisé chez les patients ayant des problèmes respiratoires covid-19

Développer des particules aéroportées fonctionnalisées avec des poxytrines

Pour cela on se base sur l'expérience acquise en analysant les particules minérales présentes dans l'air ambiant avec la société MINAPAT (6). Une grande majorité de ses particules sont composées de aluminosilicates – particules ayant une grande hydrophilie et surface spécifique pouvant adsorbées et transporter des particules virales.

L'optimisation de ces types de particules en les fonctionnalisant avec des poxytrines permettra de diminuer leur l'activité virale.

Conclusion

Deux type de matériaux pourront être développées : surfactant bio-mimétique et particules aéroportées anti-inflammatoire

Références

- Brandt EB, Beck AF, Mersha TB. Air pollution, racial disparities, and COVID-19 mortality. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Jul;146(1):61-63. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.035.
- Liu Y, Ning Z, Chen Y, Guo M, Liu Y, Gali NK, Sun L, Duan Y, Cai J, Westerdahl D, Liu X, Xu K, Ho KF, Kan H, Fu Q, Lan K. Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals. *Nature*. 2020 Apr 27. doi: 10.1038/s41586-020-2271-3.
- Chia PY, Coleman KK, Tan YK, Ong SWX, Gum M, Lau SK, Lim XF, Lim AS, Sutjipto S, Lee PH, Son TT, Young BE, Milton DK, Gray GC, Schuster S, Barkham T, De PP, Vasoo S, Chan M, Ang BSP, Tan BH, Leo YS, Ng OT, Wong MSY, Marimuthu K; Singapore 2019 Novel Coronavirus Outbreak Research Team. Detection of air and surface contamination by SARS-CoV-2 in hospital rooms of infected patients. *Nat Commun*. 2020 May 29;11(1):2800. doi: 10.1038/s41467-020-16670-2.
- Munteanu B, Berthier Y, Rieu JP, Trunfio-Sfarghiu, AM. Interaction of Particles with the Pulmonary Interface: Effects on Surface Elasticity. *Applied Mechanics and Materials* 2014;658: 459-464. org/10.4028/www.scientific.net/AMM.658.459

Les Matériaux, au cœur des enjeux stratégiques Post COVID

- Michel Lagarde, MichelGuichardant, NathalieBernoud-Hubac, Anti-inflammatory and anti-virus potential of poxytrins, especially protectin DX, <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2020.09.008>
- In situ analysis by SEM-EDX spectroscopy of 10 sarcoidosis cases from MINASARC study, Mickael Catinon, and all, European Respiratory Journal 2017 50: PA3263; DOI: 10.1183/1393003.congress-2017.PA3263

4-7 Visières protectrices imprimées en 3D pour les professionnels de santé

Lemarteleur V1, Fouquet V2, Le Goff S2, Tapie L2, Morenton P3, Benoit A2, Vennat E2,3, Zamansky B2, Guilbert T4, Depil-Duval A5, Gaultier AL6, Tavitian B6,7, Plaisance P1,5, Tharaux PL7, Ceccaldi PF1,8, Attal JP2,9, Dursun E2,10.

1 Université de Paris, Centre de Simulation iLumens Paris Diderot-Paris Nord, F-75013 Paris

2 Université de Paris et Université Sorbonne Paris Nord, URB2i (UR 4462), F-92120 Montrouge

3 Université Paris-Saclay, CentraleSupélec, F-91192 Gif-sur-Yvette

4 Université de Paris, Institut Cochin, Inserm (U1016), CNRS (UMR 8104), F-75014 Paris

5 Service d'Urgence-SMUR, AP-HP, Hôpital Lariboisière, F-75010 Paris

6 Service de Radiologie, AP-HP, Hôpital Européen Georges Pompidou, F-75015 Paris

7 Université de Paris, PARCC, Inserm, F-75006 Paris

8 Service de Gynécologie et Obstétrique, AP-HP, CHU de Beaujon, F-92110 Clichy

9 Service de Médecine Bucco-Dentaire, AP-HP, Hôpital Charles Foix, F-94200 Ivry-sur-Seine

10 Service de Médecine Bucco-Dentaire, AP-HP, Hôpital Henri Mondor, F-94000 Créteil.

* Correspondance : Elisabeth Dursun, Université de Paris, Faculté de Santé, 1 rue Maurice Arnoux 92120 Montrouge, Paris, France.

Mots clefs : Santé, impression 3D

Résumé :

La pandémie du coronavirus a entraîné une pénurie d'équipements de protection individuelle pour les équipes soignantes. Afin de répondre au besoin de dispositifs de protection oculaire, un **consortium interdisciplinaire (3D4care), impliquant praticiens, chercheurs, ingénieurs et techniciens, a pu développer et fabriquer des milliers de visières imprimées en 3D, de manière très rapide et peu coûteuse**, et les distribuer à des centaines de services hospitaliers. Cette action a donné lieu au **concept de « concurrent, agile and rapid engineering »**, i.e. la conception, la fabrication et l'amélioration itérative et rapide d'un dispositif, résultant d'un dialogue interdisciplinaire continu.

Le contexte

L'épidémie de coronavirus (COVID-19) s'est rapidement propagée dans le monde entier et a été qualifiée de pandémie par l'OMS en mars 2020. La transmission du virus se ferait d'une personne à l'autre, principalement par le biais de gouttelettes, lorsqu'une personne infectée tousse ou éternue, ou même respire ou parle, et dans une moindre mesure, par contact avec des surfaces contaminées puis en se touchant la bouche, le nez ou les yeux [1,2]. A ce jour, il n'existe ni vaccin ni traitement consensuel et codifié, d'où l'importance de mesures préventives.

Une série de cas dans un hôpital a rapporté que 29 % des transmissions associées à l'hôpital impliquaient des professionnels de la santé [3]. Les procédures génératrices d'aérosols exposent particulièrement ces derniers à un risque élevé de contagion. Ainsi, les équipements de protection individuelle (EPI) sont indispensables pour limiter la transmission du virus. En plus des masques, les dispositifs de protection des yeux, comme les lunettes de protection ou les visières, sont essentiels pour couper la voie de transmission conjonctivale [4]. Les visières présentent plusieurs avantages : ils évitent l'inoculation de gouttelettes par la conjonctive, empêchent le contact accidentel des yeux ou du visage avec des mains contaminées et protègent les masques, dont l'efficacité diminue avec l'humidité.

Les Matériaux, au cœur des enjeux stratégiques Post COVID

Toutefois, la crise pandémique a entraîné une pénurie d'EPI. Pour répondre à la demande, un consortium interdisciplinaire (3D4Care [5]) s'est spontanément formé, afin de développer des visières ergonomiques et peu coûteuses imprimées en 3D.

Des visières imprimées en 3D

Ces derniers ont été composés d'un serre-tête imprimé en 3D, d'une sangle élastique et d'un écran. Le prototype a été inspiré des modèles open-source « PRUSA RC2 » et « PRUSA RC3 » [6], avec quelques modifications de conception. Le serre-tête était composé d'un premier arc de soutien frontal et d'un second arc décalé pour fixer l'écran (évitant la formation de buée et la sensation d'enfermement) (Fig. 1). Il a été obtenu par fabrication additive selon le principe du dépôt de fil fondu puis extrudé (FFF : *Fused Filament Modeling* ou FDM : *Fused Deposition Modeling*) en utilisant de l'acide polylactique (PLA), du polyéthylène téréphtalate glycol (PET-G) ou de l'acrylonitrile butadiène styrène (ABS). Cette pièce nécessitait environ 3 heures d'impression. Le parc d'imprimantes comprenait différentes solutions technologiques de marques telles que Ultimaker (Pays-Bas), Creality (Chine) ou Raise 3D (États-Unis), respectivement associées à leur logiciel de FAO (algorithmes de découpe en couches et stratégies de dépôt propres à chaque machine). Le choix du matériau était laissé au fabricant, avec toutefois des recommandations sur les paramètres d'impression (hauteur de couche, taux de remplissage, épaisseur minimale de coque, température d'extrusion selon le matériau mis en forme), précisément décrites sur le site du consortium. Son faible impact environnemental ainsi que ses propriétés biodégradables ont favorisé l'utilisation de l'acide polylactique. Sur le plan économique, ces matériaux ont permis d'imprimer un serre-tête pour un coût de 0,8 à 1 euros. L'écran était constitué de feuilles de PVC transparentes standard (format A4, 0.2 ou 0.3 mm d'épaisseur), perforées, puis fixées horizontalement sur des picots anti-retours. La bande élastique était découpée à partir d'un rouleau élastique de boutonnière ou d'un garrot élastomère perforé, utilisé lors de prise de sang pour les examens médicaux et chirurgicaux.

Les sites de production ont été localisés chez des fabricants disposant de leurs propres installations de prototypage ; chez des enseignants et des personnels techniques fabriquant sur des équipements universitaires délocalisés à leur domicile ; dans des écoles, universités et centres de recherche mobilisant leurs ressources mises en œuvre par des étudiants et/ou enseignants ; et des entreprises utilisant leurs moyens de production. Les serre-têtes produits ainsi que les écrans et bandes élastiques achetés ont été ensuite envoyés au centre de montage (localisé à l'Université de Paris). Les pièces étaient assemblées, puis soumises à un contrôle de qualité vérifiant : la résistance mécanique des deux arcs après plusieurs chargements manuels, la résistance mécanique des picots de positionnement de l'écran et de l'élastique et les éventuels défauts de fabrication, notamment le délaminage des cordons polymères. La désinfection était effectuée à la réception et avant l'expédition (15 min dans de l'hypochlorite de sodium à 0,5%).

Avant leur envoi en services hospitaliers ou de santé, les visières ont été testées dans des conditions réelles particulièrement sévères, dans le service de radiologie interventionnelle de l'hôpital européen Georges Pompidou, lors d'interventions vasculaires de 2 à 3 heures. Les radiologues ont porté la visière en plus du masque nasal, des lunettes de protection en plomb et des charlottes [7]. Après quelques adaptations mineures, à savoir le changement de la bande élastique et l'ajout d'une demi-feuille transparente placée verticalement sur le front, les visières ont été testées par différents personnels (médecins, infirmières, n = 14) pendant 48 heures aux urgences et dans les unités de soins intensifs d'anesthésie.

Enfin, ils ont été envoyés dans de nombreux autres hôpitaux en priorité dans les services d'urgence, de réanimation et de gériatrie, mais aussi dans des maisons de retraite, des centres de dépistage et des associations d'aide humanitaire, pour tous les types de personnel soignant (médecins,

Les Matériaux, au cœur des enjeux stratégiques Post COVID

infirmières, aides-soignants, porteurs d'hôpital...). Au total, 10 151 visières ont été fabriquées en 5 semaines. Après utilisation, le serre-tête pouvait être désinfecté pendant 15 minutes dans de l'hypochlorite de sodium (0,5%), l'écran changé et la sangle élastique changée ou lavée à 60°C. Toutefois, l'utilisation répétée de pièces imprimées en 3D peut se discuter car leur résistance mécanique peut être significativement diminuée après exposition répétée à divers produits chimiques contrairement aux pièces moulées, plus durables [8].

Une réalisation pluridisciplinaire

La production de la visière a été réalisée en 3 étapes :

- la création d'un groupe interdisciplinaire impliquant praticiens, chercheurs, ingénieurs et techniciens, afin d'identifier les besoins médicaux, prototyper diverses solutions et fabriquer rapidement des pièces.
- la conception et la pré-industrialisation d'une solution produite en masse, tout en continuant à itérer sur d'autres solutions possibles.
- l'industrialisation d'une solution approuvée pour la production de masse.

Le succès de 3D4Care a reposé sur l'intégration directe d'équipes interdisciplinaires dans les hôpitaux et les établissements médicaux. Cette action a conduit au concept de « *concurrent, agile and rapid engineering* », i.e. :

- la mobilisation simultanée de différentes compétences (médecine, ingénierie, matériaux, biocompatibilité et hygiène) couvrant l'ensemble du cycle de vie du dispositif et ayant permis d'améliorer sa qualité (« *concurrent* »)
- le dialogue permanent entre les soignants et les ingénieurs, ayant permis des améliorations itératives (« *agile* »)
- la mise en place, au plus près des praticiens, de moyens de prototypage pour fabriquer, essayer et valider des solutions alternatives ou émergentes (« *rapid engineering* »)

Cet approvisionnement rapide en visières imprimées en 3D pendant la pandémie du SARS-COV-2 souligne l'intérêt de l'utilisation de l'impression 3D au sein même d'une structure hospitalière, par une équipe pluridisciplinaire.

Références :

- [1] Lee PI, Hsueh PR. Emerging threats from zoonotic coronaviruses—from SARS and MERS to 2019-nCoV. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;53:365-367.
- [2] Shen Y, Li C, Dong H, Wang Z, Martinez L, Sun Z et al. Community Outbreak Investigation of SARS-CoV-2 Transmission Among Bus Riders in Eastern China. *JAMA Intern Med.* 2020;e205225.
- [3] Wang D, Hu B, Hu C. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323:1061-1069.
- [4] Lu CW, Liu XF, Jia ZF. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. *Lancet.* 2020;395:e39.
- [5] 3D4care. Protected face shields for our healthcare worker and other technique devices. <http://3d4care.org/>
- [6] Prusa3d. 3D-printed face shields for medics and professionals. <https://www.prusa3d.com/covid19/>
- [7] Sapovalva M, Gaultier AL, Del Giudice C. A 3D printed face protective shield in interventional radiology: evaluation of an immediate solution in the era of COVID-19 pandemic. *Diagn Interv Imaging.* 2020;101:413-415.

Les Matériaux, au cœur des enjeux stratégiques Post COVID

- [8] Erokhin KS, Gordeev EG, Ananikov VP. Revealing interactions of layered polymeric materials at solid-liquid interface for building solvent compatibility charts for 3D printing applications. Sci Rep. 2019;9:20177.

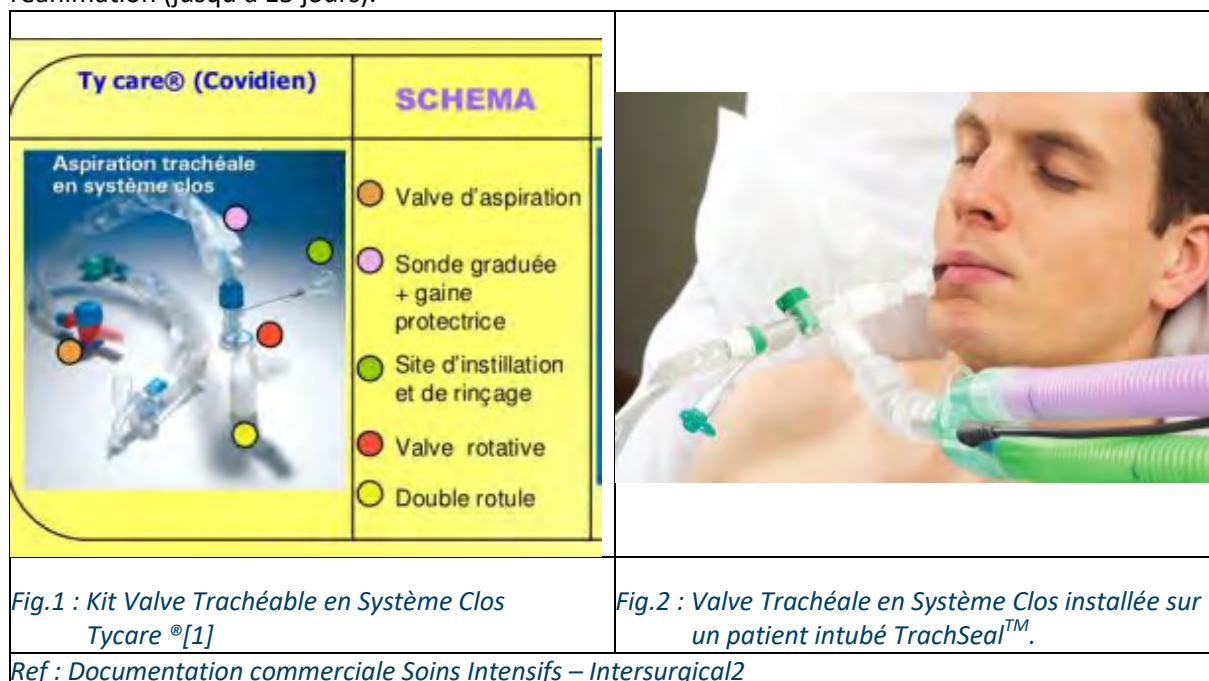
4-8 Codéveloppement d'une valve trachéale pour système clos de ligne de ventilation / intubation sur patient en réanimation (contexte SARS-COV2 - printemps 2020)

Nicolas Perry – Arts et Métiers, CNRS, I2M Bordeaux, F-33400 Talence, France.

Mots Clefs : santé

Introduction

L'objectif de ce document est de présenter les enjeux matériaux / procédés qui ont accompagné le codéveloppement d'une alternative aux valves trachéales pour système clos. Les figures 1 et 2 montrent les produits commercialisés par Ty care(r)[1] ou par Intersuical[2]. Ce type de matériel c'est trouvé en rupture d'approvisionnement lors de la crise COVID en Avril 2020. Ce dispositif médical est un élément constitutif d'une ligne d'intubation qui permet de descendre une sonde d'aspiration dans la trachée pour venir dégager les bronches. Il doit aussi pouvoir servir pour faire passer une sonde endoscopique. La spécificité du système clos permet de faire l'ensemble des manipulations en isolant la sonde par une protection étanche pour ne pas risquer d'aérosolisation vers les personnels soignants. L'usage des produits commerciaux est en standard d'une sonde par patient pour 48 à 72H. Le contexte de crise et de pénurie a amené à n'utiliser qu'une sonde par patient hospitalisé en réanimation (jusqu'à 15 jours).



Contexte

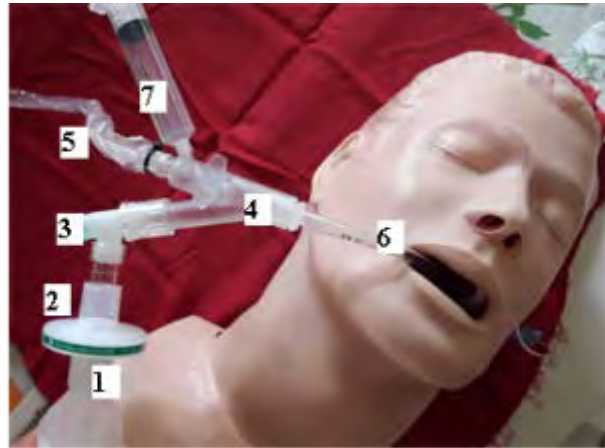
Une alternative au produit commercial a été développée en se concentrant sur les fonctionnalités principales tout en intégrant les exigences liées à l'usage médical. L'idée initiale revient au Dr. H.N.BUI (Médecin réanimateur du CHU de Bordeaux) qui a proposé d'utiliser une sonde de Motin en complément d'un dispositif de connexion à développer. La caractéristique de la sonde de Motin est de disposer d'une capote qui permet d'étancher la sonde. Le développement c'est fait sous licence Creative Commons (CC) avec un groupe de partenaires de santé (CHU de Bordeaux, Institut Gustave

Les Matériaux, au cœur des enjeux stratégiques Post COVID

Roussy, Clinique Pasteur) et des industriels non acteurs du secteur de la santé (Axis, Crésilas, Erpro Group, KSB, Michelin).

La figure 3 montre la valve développée (type robinet 1/4 de tour) installée sur un mannequin physiologique, la valve est un des composants de la ligne d'intubation utilisant une sonde de Motin.

1. connexion de ventilation (double tube)
2. filtre respiratoire échangeur de chaleur et d'humidité (optionnel)
3. raccord coude court
4. valve d'aspiration clos 1/4 tour mono-matériau développé
5. sonde de Motin SM21 dont la gaine de protection est bloquée sur le haut de la valve avec collier de serrage
6. tube d'intubation endotrachéal
7. seringue d'instillation



Références des accessoires :

2. filtre respiratoire échangeur de chaleur et d'humidité : Intersurgical 1541000 Filtre ECH Clear-Therm 3 (avec luer lock) aussi testé avec filtre mécanique avec support de cathéter Covidien VT 300-1500ml
3. raccord coude court : Intersurgical 1897000 Double Swivel elbow 15M-22M/15F
5. sonde de Motin SM21
6. tube d'intubation endotrachéale

Figure 3 : Ligne d'intubation sur mannequin physiologique avec la vanne développée

Cahier des charges, dont matériau

Suite aux différents échanges avec les personnels soignants et après une analyse rapide du système Ty care®, le cahier des charges du produit a été reformulé comme suit en exprimant ici les principaux attendus fonctionnels :

- Connexion au ventilateur / tube d'intubation – passage de sonde
- Descente de sonde d'aspiration dans l'intubation
- Système d'ouverture / fermeture pour passage de sonde
- Étanchéité amont / aval du système d'ouverture / fermeture en position fermée, dans le système d'ouverture / fermeture en permanence (pas de fuite du robinet) : surpression 0,1b
- Chambre supérieure pour liquide d'instillation (nettoyage de la sonde)
- Accroche de la gaine de sonde sur le corps de valve pour assurer l'étanchéité
- Usage unique, 1 semaine sur ligne d'intubation, 1 ouverture fermeture par heure (maximum)
- Option : capuchon de fermeture supérieur
- Option : accessibilité du fibroscope par l'arrivée d'air

Concernant les aspects matériaux, leurs contraintes spécifiques sont présentées ci-dessous :

- Matériau compatible avec la stérilisation[3] : matériau capable de supporter les cycles de stérilisations décrits ci-dessous :

Les Matériaux, au cœur des enjeux stratégiques Post COVID

- Lavage manuel : trempage pendant 5 minutes dans ANIOSYME X3 suivi de rinçage et séchage
- LD (laveur désinfecteur) : lavage avec MEDICLEAN FORTE + désinfection thermique à 93°C
- SBT : stérilisation à basse température (50°C) avec peroxyde d'hydrogène dans appareil V PRO max
- Stérilisation à 121 °C : stérilisation vapeur d'eau saturée avec plateau de 30 minutes à 121°C
- Stérilisation à 134°C : stérilisation vapeur d'eau saturée avec plateau de 18 minutes à 134°C

L'objectif est de se positionner au pire cas : Lavage LD + Stérilisation 134°C : pour répondre à toutes les configurations de stérilisation en établissements hospitaliers

- Matériau dense
 - pour assurer l'étanchéité du corps de valve
 - pour éviter le développement microbologique dans le matériau
- Pas d'arrachement matière post fabrication pensant la stérilisation, la mise en place et l'usage
- Pas de dégazement en cours d'usage
- Classe santé si possible (pas de contact dans la bouche du patient)
- Matériaux à minima translucide ou transparent -pour voir entrer et ressortir la sonde

Ce descriptif c'est enrichi à chaque étape de validation / test des différentes propositions avec les utilisateurs soignants, il a donc été affiné au cours des différents échanges et avancées dans le développement du produit. Implicite à ce cahier des charges, il y a eu plusieurs fronts de recherche et de validations de solutions. Premièrement le produit et sa conception à proprement parler, qui implique de définir des composants et leurs géométries pour assurer l'ensemble des fonctions dont principalement la connexion et l'étanchéité.

En second temps (mais temporellement en parallèle) nous avons cherché et validé en une solution de fabrication « rapide » du produit (en évaluant plusieurs procédés capables).

Troisième aspect, nous avons très vite recherché et validé des partenaires industriels en capacité de fabriquer ce produit pour un objectif de production en grand nombre. Ce produit développé devant compenser les manques d'approvisionnements des systèmes commerciaux, les objectifs potentiels en termes de quantité à produire sont basés sur 3 à 4 valves par patients sur leur durée d'hospitalisation d'une dizaine de jours, arrivant à des besoins de plusieurs dizaines de milliers par mois.

Démarche et solutions retenues

Les solutions matériaux / procédé retenues ce sont très vite orientées vers de la fabrication additive pour l'agilité du procédé sur la réalisation de formes complexes sans développement long et coûteux d'outillages^[4]. Parmi les procédés de fabrication additive, la technologie SLA (Stéréolithographie) a été retenue. Ce procédé consiste à photo-polymériser une résine liquide à l'aide d'une source Laser qui balaye la forme à réaliser. Ce procédé donne des pièces denses, avec des précisions dimensionnelles permettant d'atteindre le $\pm 0,1\text{mm}$ qui sont nécessaires pour assurer la qualité des ajustements des diverses connexions sur la valve.

Ce procédé est couramment utilisé par les prothésistes dentaires pour la réalisation de gouttières par exemple. C'est d'ailleurs avec une prothésiste dentaire que le premier prototype fonctionnel et

Les Matériaux, au cœur des enjeux stratégiques Post COVID

bonne matière a été testé en stérilisation puis manipulation avec le médecin réanimateur du CHU de Bordeaux.

La Figure 4 présente une illustration du corps de valve et de la solution robinet d'ouverture. Pour assurer l'étanchéité des lèvres sont réalisées sur le corps de valve (orange) à l'intérieur de la chambre de passage du tube de robinet (bleu). A l'introduction du robinet, les lèvres se rodent et viennent ajuster les dimensions du robinet assurant ainsi une étanchéité entre les composants. Plusieurs niveaux de lèvres ont été installés sur l'alésage intérieur de la valve ainsi qu'autour du trou de passage axial pour la sonde. De plus, l'axe de robinet est conçu pour venir se clipser au montage et empêcher tout retour en arrière et démontage en cours de manipulation.

Le choix matériau pour le corps et du WaterShed® XC 11122[5] ou du Accura® ClearVue[6]

Pour le robinet, le choix de faire en PA11 (technologie SLM) permet d'utiliser un matériau biocompatible et d'avoir une structure légèrement souple pour améliorer l'étanchéité et le frottement du robinet.

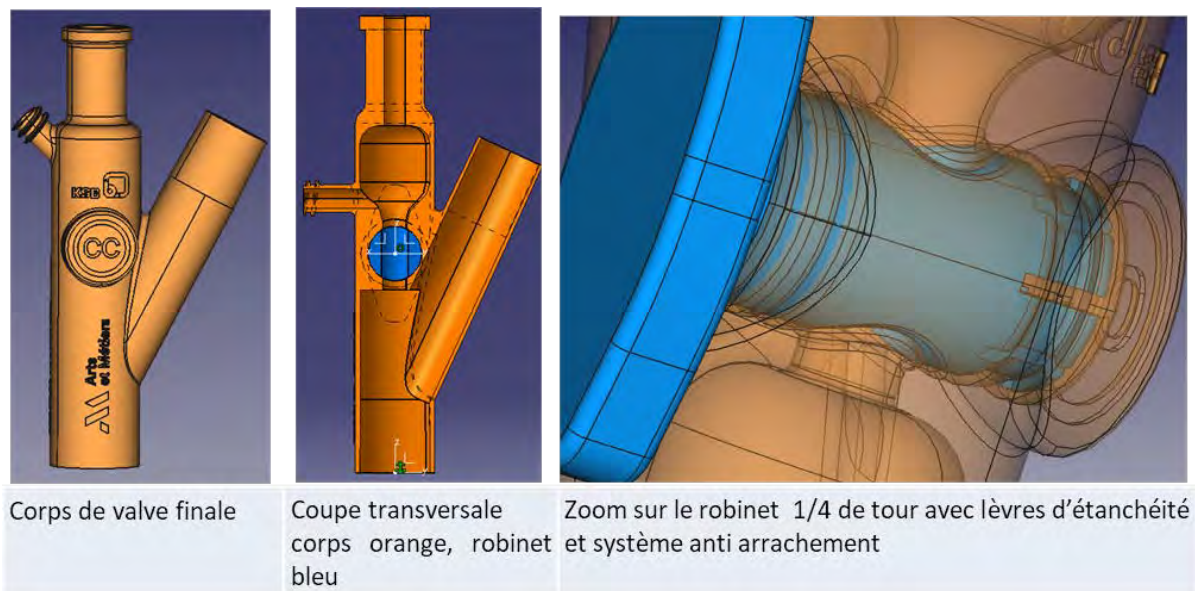


Figure 4 : Valve pour système clos[7]

Points de vigilance

Cette expérience, allant jusqu'à la construction d'un réseau de fournisseurs (KSB, CRESILAS, Erpro, Axis, Michelin) a montré qu'il fallait être vigilant sur plusieurs points :

- La stérilisation de grand nombre de valve : des tests par lots de 200 ont été lancés et font ressortir de traces à l'intérieur des sachets de stérilisations. Les stérilisations par lots plus réduits (lots de 50) ont amené des résultats de stérilisations conformes. A ce jour nous n'avons pas poussé plus avant la recherche d'origines de ces traces.
- La précision de fabrication des corps de valve dépend de la maîtrise des fabricants de leurs machines SLA qui peuvent avoir des écarts de fabrication dus à une calibration du laser défectueux. Il importe donc d'assurer avant de lancer en production la qualification des moyens de productions. Ceci impacte particulièrement les surfaces de connexions (cônes mâle et femelle de la ligne de ventilation / intubation selon la norme BS EN ISO 5356-1:2015[8]), mais aussi sur la précision des ajustements entre la chemise du robinet (avec l'étanchéité entre le corps et le robinet). Ceci peut se corriger soit par un recalibrage de machine, soit par une adaptation numérique des fichiers avant fabrication (appairage entre un fichier et une

Les Matériaux, au cœur des enjeux stratégiques Post COVID

machine), complété d'un système de vérification statistique des surfaces fonctionnelles à réaliser.

- La logistique n'est pas non plus à négliger. En effet nous avons subis de nombreux aléas de transports pour disposer de matière première, pour expédier des valves à des établissements ... En urgence il faut pouvoir disposer d'opérateurs et définir avec eux de voies de transport fiabilisés, pour éviter de dépendre des logistiques hospitalières qui mettent les produits à tester / valider en urgence au milieu des flux logistiques massives des pharmacies des établissements de santé.

Conclusion

Cette expérience a développée en 1 mois une solution de valve pour système clos avec des essais cliniques réalisés sur 3 établissements. Elle a été arrêtée par suspension de la dérogation de l'ANSM pour les essais cliniques début Mai 2020, pour une reprise de validation de produit avec le protocole standard.

La première conclusion est qu'il y a des compétences et de volontés disponibles pour réagir très rapidement en cas d'urgence, mobilisant des moyens humains et industriels de haute technicité avec une dynamique très forte.

La seconde conclusion est que cette expérience donne lieu à imaginer de construire et entraîner une « réserve de la santé », reprenant des acteurs aux compétences complémentaires, en capacité de se mobiliser en urgence. Cette réserve aurait comme objectif d'aller dans le sens de l'autonomie pour développer en urgence des alternatives aux produits commerciaux et/ou d'en assurer une production régionale ou nationale. Ceci peut s'appliquer tout autant pour les dispositifs médicaux, comme pour les réactifs ou médicaments jugés critiques et vitaux au système de santé. La mise en œuvre consisterait à identifier des acteurs et leurs compétences, les outiller en solutions légères et très opérationnelles faire du travail collaboratif, et assurer un entraînement régulièrement sur des cas réels issus de mise à jours régulières des listes de produits critiques pour nos systèmes de santé. La touche finale devrait permettre de connecter directement les besoins réels des soignants aux capacités de production pour assurer un développement / approvisionnement des systèmes les plus critiques.

Références et notes

[1] TyCare http://kendall.cz/files/leaflets/ty_care.pdf

[2] <https://fr.intersurgical.com/produits/soins-intensifs/systemes-clos-daspiration-trachseal-pour-24-heures>

[3] Cycle de stérilisations définis par le service pharmacie et stérilisation du CHU de Bordeaux. C'est ce même service qui a servi de test et validation des prototypes fonctionnels réalisés.

[4] Les produits du commerce sont réalisés avec des procédés de plasturgie impliquant plusieurs parties assemblées pour faire le système. Ceci implique pour un nouveau produit un temps de développement / réalisation d'outillages de l'ordre du mois, avec des risques de retouches pour affiner la conception ou améliorer la qualité de réalisation. Ces outillages amène vite à des chiffre de plusieurs dizaines de milliers d'euros de réalisation avec un pari pour l'industriel qui se lancerait dans la course concernant la visibilité de commandes récurrentes et donc d'amortissement de son investissement en outillage sur la production à long terme de ce produit.

[5] https://www.dsm.com/solutions/additive-manufacturing/en_US/resource-center/user-guide/somos-watershed.html

[6] <http://infocenter.3dsystems.com/materials/sites/default/files/sds-files/certvi/Accura%20ClearVue%20USP%20Class6%20Cert%20Letter%20Aug%202011.pdf>

Les Matériaux, au cœur des enjeux stratégiques Post COVID

[7] <https://drive.google.com/file/d/14zwdt03XtdNA501eJlQbFt7l2tG1yF1W/view?usp=sharing>

[8] Anaesthetic and respiratory equipment — Conical connectors

4-9 Opportunités pour les biomatériaux et la médecine régénératrice de relever les défis de la Covid-19

*Gael Y. Rochefort, PhD, SATT LUTECH, Paris, France, gael.rochefort@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-6428-3570>*

Mots Clefs : Biomatériaux, santé, inflammation, génie tissulaire, médecine régénérative, cellules souches

Résumé / Introduction

Les thérapies actuelles pour la nouvelle maladie à coronavirus (COVID-19) sont généralement utilisées pour **gérer et accompagner plutôt que guérir** cette maladie hautement infectieuse. Par conséquent, il existe un besoin médical important pour un traitement sûr et efficace de la COVID-19. **L'inflammation est le moteur principal des infections à coronavirus**, et la majorité des décès causés par la COVID-19 sont le résultat du **syndrome de détresse respiratoire aiguë**. Ainsi, il apparaît essentiel de pouvoir contrôler l'inflammation le plus tôt possible. À ce jour, de nombreuses études ont été menées pour **évaluer l'innocuité et l'efficacité des produits d'ingénierie tissulaire et de médecine régénérative, y compris les cellules souches mésenchymateuses (CSM), et leurs dérivés** (par exemple, les exosomes) pour les infections à coronavirus, ainsi différents biomatériaux qui pourraient être appliqués pour la COVID-19.

Dans cette revue, tout d'abord, les impacts de la pandémie de COVID-19 dans le présent et **l'avenir de la recherche et des produits d'ingénierie tissulaire et de médecine régénérative** sont brièvement présentés. Ensuite, **les essais cliniques récents et les avantages thérapeutiques des CSM dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë** induit par le coronavirus sont examinés de manière critique. Enfin, les avancées récentes dans le domaine de **l'ingénierie tissulaire** concernant les infections à coronavirus, **les biomatériaux** ainsi que les plateformes tridimensionnelles pour étudier la progression de la maladie et tester les effets des agents antiviraux, sont décrites.

Malgré des résultats prometteurs dans les applications précliniques et cliniques de la thérapie cellulaire utilisant les CSM pour les infections à coronavirus, et dans l'utilisation de biomatériaux, la controverse existe toujours, et donc une **enquête plus approfondie est nécessaire pour comprendre l'efficacité de ces thérapies et de ces biomatériaux**.

L'épidémie d'un nouveau coronavirus (Sars-CoV-2) fin décembre 2019 a conduit à une **pandémie mondiale connue sous le nom de maladie à nouveau coronavirus (COVID-19)**. Depuis octobre 2020, plus de 35 millions de cas confirmés et plus de 1 million de décès ont été signalés dans le monde, et de nombreuses entreprises sont touchées par la COVID-19. Les communautés et les industries de la santé ont été largement touchées par cette pandémie. Dans cet article, l'impact de la récente pandémie sur le **présent et l'avenir de la recherche sur les biomatériaux et des thérapies en génie tissulaire et en médecine régénérative est mis en évidence**. Ensuite, l'utilisation potentielle de modèles tissulaires tridimensionnels (3D) et les avantages et les risques des approches **de thérapie cellulaire, en particulier les cellules souches**, pour la COVID-19 sont discutés.

1. UTILISATION DE BIOMATÉRIAUX ET DE LA NANOTECHNOLOGIE POUR LA DÉTECTION ET LE TRAITEMENT DE LA COVID-19

Les symptômes cliniques généraux de la COVID-19 comprennent la fièvre, la toux sèche, les maux de tête et la dyspnée qui peuvent évoluer vers une pneumonie et la mort. Certaines personnes infectées présentent des symptômes non respiratoires et d'autres ne signalent aucun symptôme. Le diagnostic basé sur les symptômes cliniques est extrêmement difficile car il n'y a pas de signes et symptômes

Les Matériaux, au cœur des enjeux stratégiques Post COVID

spécifiques de la COVID-19, en particulier dans les premiers stades de cette maladie. Un diagnostic précis de la COVID-19 est essentiel pour identifier les personnes infectées, en particulier les porteurs asymptomatiques, afin de rompre la chaîne de transmission.

La recherche et la mise au point de techniques de détection faciles à utiliser, rapides et simples pour le diagnostic de la COVID-19 est devenue d'une importance vitale. D'autres caractéristiques essentielles pour un dispositif de détection idéal comprennent une sensibilité élevée, une sélectivité élevée, des capacités de multiplexage, plusieurs modes de détection.^[1] En raison de cette urgence et de cette demande, les tests de détection du SRAS-CoV-2 ont été rapidement développés.^[1]

Les stratégies de détection des virus peuvent être classées en quatre méthodes principales : détection de l'ARN / ADN viral (tests génétiques), détection de protéines virales (reconnaissance antigénique), détection d'anticorps (tests sérologiques) et détection directe du virus.

La réaction en chaîne par polymérase à transcription inverse en temps réel (RT-PCR) est un test de détection ARN / ADN du SARS-CoV-2 particulièrement pertinent. Cependant, la précision et la sensibilité de cette méthode dépendent de la réplication virale, du titre viral et du prélèvement d'échantillons. Le taux positif de la première RT-PCR était d'environ 70%.^[2] Par conséquent, les résultats faussement négatifs de la RT-PCR ont soulevé des préoccupations cliniques, car la prévention des infections croisées est très cruciale dans le contrôle des épidémies.

Les tests sérologiques ne détectent pas le virus lui-même mais ont été utilisés pour détecter la protéine virale ou les anticorps produits en réponse au SRAS-CoV-2. Ce test n'est actuellement pas recommandé pour le diagnostic. Cependant, les chercheurs ont continué à travailler sur des tests sérologiques susceptibles d'être utilisés pour la détection rapide du SRAS-CoV-2. Avec les progrès actuels de la nanotechnologie et de la nanofabrication, la détection directe du SRAS-CoV-2 est un sujet contemplatif dans plusieurs groupes de recherche.^[3]

Les biocapteurs et les outils de visualisation à l'échelle nanométrique comme la diffraction des rayons X, les microscopes électroniques et la microscopie à force atomique sont couramment utilisés dans la détection directe des virus. Dans cette section, les progrès récents en fonction du rôle des biomatériaux et de la nanotechnologie dans la détection du SRAS-CoV-2 dans chaque catégorie seront discutés.

1.1. Biocapteurs

Il existe une demande mondiale pour des méthodes rapides, produites en masse et rentables de diagnostic des infections à SRAS-CoV-2 qui doit être satisfaite. Les biocapteurs sont des dispositifs analytiques utilisés pour détecter des analytes (par exemple, des biomolécules, des espèces produites par des micro-organismes, etc.). Les biocapteurs se composent généralement de trois parties : un bio-récepteur (acides nucléiques, anticorps, enzyme, etc.), un transducteur (résonance magnétique, électrochimique, optique, électrique, thermique) et un système électronique de traitement du signal. Des biocapteurs ont été développés pour détecter des acides nucléiques, des enzymes, des anticorps, des cellules, des bactéries et des virus dans des échantillons prélevés sur le corps humain (par exemple, sang, salive, urine, etc.). Ces biocapteurs électrochimiques peuvent offrir une détection rapide, sensible et sélective des virus et font par conséquent l'objet d'une attention croissante.^[4]

Les matériaux constituant les électrodes de ces biocapteurs ont un rôle crucial dans le rapport signal sur bruit, la limite de détection, le temps de réponse et la sensibilité. Très récemment, de nouveaux biomatériaux et des nanomatériaux avec une grande surface spécifique, une conductivité électrique, une réaction de transfert d'électrons et une stabilité chimique ont été utilisés pour produire des

Les Matériaux, au cœur des enjeux stratégiques Post COVID

biocapteurs électrochimiques de haute qualité.^[5] Un biocapteur à base de transistor à effet de champ (FET) est l'un des biocapteurs récemment suggérés pour un diagnostic instantané et précis de la COVID-19 en utilisant de petites quantités d'analyte. Ainsi, un biocapteur FET à base de graphène fonctionnalisé avec l'anticorps de pointe SARS-CoV-2 a été développé pour une utilisation comme plateforme de détection SARS-CoV-2, permettant la détection des particules virales à partir d'échantillons cliniques avec une limite de détection d'environ 50 à 100 copies.^[6]

Un autre biocapteur plasmonique a été également développé pour le diagnostic clinique de la COVID-19.^[7] La puce plasmonique de ce biocapteur, revêtue d'or fonctionnalisé avec un récepteur à ADN complémentaire, est capable de générer une chaleur photothermique plasmonique locale et de transformer l'hybridation *in situ* des particules virales sur ce support pour une détection extrêmement sensible et précise du SARS-CoV-2, offrant ainsi des perspectives fortes de détection en temps réel de séquences virales transposables également pour d'autres pandémies.^[7]

1.2. Opportunité microfluidique

De plus en plus populaire, les dispositifs analytiques microfluidiques offrent maintenant des possibilités de détection rapide, sensible, spécifique, sans instrument, conviviale et économique des analytes avec des dispositifs analytiques microfluidiques imprimés en 3D. Les polymères liquéfiés dépendant de la température comme l'acrylonitrile-butadiène-styrène, la nitrocellulose, la cire, le polystyrène, la fibre de cellulose, le poly(diméthylsiloxane) (PDMS) et la résine de PDMS sont des matériaux courants pour construire des formes 3D,^[8] incorporant généralement des éléments de reconnaissance comme l'ADN, l'ARN et les protéines.^[9]

Des dispositifs microfluidiques ont été développés pour l'identification de micro-organismes pathogènes comme les bactéries, les champignons, les virus et les parasites.^[10] Pour le diagnostic de la COVID-19, les chercheurs ont détecté une expression plus élevée de certains biomarqueurs chez les patients infectés par le virus de la COVID-19 par rapport aux patients en bonne santé, incluant la ferritine sérique, la protéine C-réactive, l'interleukine-2R, l'interleukine-6, le D-dimère et l'amyloïde sérique A.^[11] Un système de dosage immunologique microfluidique portable a récemment été conçu pour permettre de détecter les antigènes du virus SARS-CoV-2 dans le sérum humain.^[12]

1.3. Test rapide

L'épidémie de COVID-19 a été un défi pour les laboratoires du monde entier en raison du grand nombre d'échantillons et des méthodes de diagnostic fastidieuses. Les dosages immunologiques peuvent aider à étudier les réponses immunitaires et à déterminer le taux précis d'infection.

Les immuno-essais à flux latéral sont des plates-formes peu coûteuses, simples, précises, rapides et portables pour la détection et la quantification d'antigènes, d'anticorps et de produits d'amplification génique spécifiques.^[13] Récemment, un type spécifique d'immuno-essais à flux latéral a été développé pour la détection des anticorps anti-SARS-CoV-2 dans le sang humain en 15 min, en utilisant un antigène de surface de SARS-CoV-2 conjugué à des nanoparticules d'or colloïdal.^[14] Cette nouvelle méthode de détection présente une sensibilité globale de 88,66% et une spécificité de 90,63%.^[14]

D'autres méthodes d'isolement et de détection de l'ARN viral (qui est intrinsèquement instable) ont été utilisées pour détecter le SARS-CoV-2. La méthode traditionnelle d'extraction d'ARN sur colonne de silice est laborieuse, prend du temps et est vulnérable à la contamination. Pour résoudre ce problème, des chercheurs ont développé une méthode d'extraction d'ARN viral à nanoparticules magnétiques revêtues de polymère pour la détection du SARS-CoV-2 qui fonctionne grâce à une absorption rapide et efficace des molécules d'ARN.^[15] Le temps d'extraction pour plusieurs

Les Matériaux, au cœur des enjeux stratégiques Post COVID

échantillons était d'environ 30 min, ce qui est nettement plus rapide que les 2 h classiquement requis en utilisant la méthode traditionnelle sur colonne de silice.

La réaction d'hybridation en chaîne est une nouvelle méthode de détection d'acide nucléique par une cascade d'hybridation sans besoin d'enzymes. Cette nouvelle méthode nécessite moins de matériel, moins d'équipement et peut être réalisée à température ambiante et a pu être adaptée avec succès pour la détection du SARS-CoV-2, en utilisant l'ADNc comme cible au lieu de l'ARN.^[16]

1.4. Nanoparticules lipidiques

Les nanoparticules lipidiques représentent une classe unique de lipides considérés comme les systèmes les plus avancés sur le plan clinique de support permettant la délivrance de médicaments ou encore d'ADN / ARN non viraux. Ils offrent une efficacité d'encapsulation élevée, une meilleure pénétration dans les cellules et une faible cytotoxicité. Le premier médicament à base d'ARN formulé par nanoparticules lipidiques a été approuvé en 2018 par la FDA.^[17] Des auteurs ont ainsi étudié un ARN auto-amplificateur codant pour la protéine S du SARS-CoV-2 encapsulée avec des nanoparticules lipidiques comme vaccin. Leurs résultats d'immunogénicité ont montré que l'injection de ce vaccin conduisait à la production robuste d'anticorps anti-SARS-CoV-2 chez la souris.^[18]

1.5. Nanoparticules de silice

Les nanoparticules de silice ont montré un grand potentiel dans l'administration de médicaments et de protéines en raison de leur stabilité chimique, de leur biocompatibilité, de leur faible toxicité et de leur capacité à être synthétisées dans diverses tailles, formes et diamètres de pores. Ces caractéristiques, outre la capacité des nanoparticules de silice à induire des réponses immunitaires à la fois humorales et cellulaires, ont conduit à l'étude de leur potentiel à être utilisés comme porteurs d'antigène et adjuvant immunologique dans l'administration de vaccins.^[19, 20] Une industrie pharmaceutique a ainsi développé des nanoparticules de silice couplées à de la polyéthylèneimine qui emprisonne, protège et délivre l'antigène ADN / ARN virale dans les cellules. Certaines caractéristiques clés de ces nanoparticules de silice comprennent un effet adjuvant, une réponse Th1, une capacité de charge élevée, une forte liaison et une forte absorption cellulaire, suggérant que ce type de nanoparticules de silice pourrait représenter une alternative sûre de véhicule d'administration non viral d'un vaccin SARS-CoV-2.^[21]

2. IMPACT DE LA PANDÉMIE COVID-19 SUR LA RECHERCHE DE PRODUITS D'INGÉNIEURIE TISSULAIRE ET SUR LA MÉDECINE RÉGÉNÉRATIVE

2.1. Réaffectation des subventions de financement pour les projets non-COVID-19 vers des projets COVID-19

Les méthodologies d'ingénierie tissulaire et de médecine régénérative appliquent les principes de l'ingénierie et des sciences de la vie pour développer des méthodes pour régénérer, réparer ou remplacer les cellules, tissus ou organes endommagés ou malades.^[22, 23] L'ingénierie tissulaire et la médecine régénérative sont des domaines relativement nouveaux et commencent tout juste à être les approches les plus fascinantes à développer à l'aube du 21^e siècle. Au cours des derniers mois, de nombreux scientifiques ont été invités à arrêter leurs recherches. De nombreux chercheurs ont signalé des retards et des perturbations dans leurs recherches cliniques. Les hôpitaux ont temporairement annulé leurs opérations non urgentes et leurs essais cliniques, pour concentrer leurs précieuses ressources sur la COVID-19.

Le remplacement tissulaire et les chirurgies reconstructives sont parmi les opérations les plus annulées, y compris dans le cas des genoux, la pose de prothèse de la hanche, ainsi que la reconstruction de l'épaule, des ligaments et du sein. En effet, les plus grandes avancées récentes

Les Matériaux, au cœur des enjeux stratégiques Post COVID

dans les chirurgies reconstructives au cours des dernières années sont le résultat des techniques d'ingénierie tissulaire et de médecine régénérative, car ces stratégies ont le potentiel d'augmenter les options de traitement conventionnelles dans le cadre de chirurgies reconstructives. Quelques mois à peine après le début de la pandémie de la COVID-19, le personnel de recherche clinique menant des recherches dans les domaines de l'ingénierie tissulaire et de la médecine régénérative est rendu indisponible et le recrutement de nouveaux participants aux essais cliniques non COVID-19 est suspendu ou considérablement diminué. Pendant ce temps, de nombreuses entreprises pharmaceutiques et biotechnologiques se sont concentrées sur le développement de médicaments et de vaccins pour traiter les personnes infectées par ce virus hautement infectieux. On s'attend à ce que la pandémie de la COVID-19 ait des conséquences et des impacts importants, mais éventuellement inattendus, sur le financement futur des activités de recherche dans les domaines de l'ingénierie tissulaire et de la médecine régénérative. L'ingénierie tissulaire et la médecine régénérative sont des domaines émergents qui se sont développés au fil du temps et qui garantissent des investissements à long terme provenant de sources publiques et privées pour aider à libérer le potentiel des stratégies d'ingénierie tissulaire et de médecine régénérative et stimuler le transfert de technologie et la commercialisation de la recherche dans ce domaine.

2.2. La pandémie COVID-19 entraîne une réduction remarquable du don de tissus et une attention particulière concernant le stockage des tissus en banque

En ayant trop de patients dans les hôpitaux au cours de la période d'épidémie de COVID-19, l'administration et le processus des programmes de dons de cellules et de tissus ont par conséquent ralenti. De plus, les inquiétudes concernant la propagation du virus ont conduit un nombre beaucoup plus restreint de donneurs potentiels non infectés à s'intéresser au don de leurs cellules pour la recherche et les thérapies, ce qui limite encore le nombre de donneurs potentiels.^[24, 25] En outre, les avertissements sur la distanciation sociale, pour arrêter la propagation de ce nouveau coronavirus, entraînent une baisse significative de l'approvisionnement en tissus, en particulier le don de sang, ayant ainsi pour conséquence une grave pénurie de sang. De plus, pendant la pandémie de COVID-19, de nombreux centres de don de sang sont fermés dans le monde.^[26]

En outre, les cellules et les tissus qui ont été donnés et stockés dans des banques de tissus depuis le début de l'épidémie de COVID-19 peuvent déjà avoir été infectés par ce virus. Par conséquent, le test COVID-19 doit être ajouté à la liste déjà longue des agents infectieux. La réalisation de tests COVID-19 nous permet de nous assurer que les cellules et les tissus ne sont pas contaminés par des agents infectieux avant utilisation.^[25]

3. LES TECHNIQUES DE MÉDECINE RÉGÉNÉRATRICE REPRÉSENTENT DES PROMESSES MAJEURES D'AVANCÉE POUR LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS COVID-19

En octobre 2020, près de 3600 essais cliniques sont officiellement enregistrés pour le traitement COVID-19 (ClinicalTrials.gov). Ces essais cliniques vont de l'application de médicaments antiviraux précédemment utilisés à de nouvelles thérapies comme les thérapies cellulaires. Parallèlement, plus de 260 essais de « thérapie cellulaire » ont été publiés sur ClinicalTrials.gov et diverses sources cellulaires, y compris les cellules souches mésenchymateuses (CSM), sont utilisées dans ces essais pour traiter les patients atteints de COVID-19.

3.1. État actuel des thérapies basées sur les CSM pour le syndrome de détresse respiratoire aigüe

Les effets protecteurs des CSM dans le traitement des infections respiratoires grippales ont déjà été rapportés dans des études précliniques sur des souris.^[27-29] L'administration intraveineuse de 5×10^5 CSM issues de la moelle osseuse humaine chez des souris immunocompétentes infectées par le

Les Matériaux, au cœur des enjeux stratégiques Post COVID

H5N1 a réduit les lésions pulmonaires aiguës et augmenté le taux de survie de ces souris.^[28] Dans le cadre d'un essai clinique ouvert, l'injection intraveineuse de CSM allogéniques (3-4 injections de 1×10^6 CSM / kg de poids corporel) chez 61 patients infectés par le virus H7N9 a conduit à une réduction du taux de mortalité (17%) des patients infectés par le H7N9 par rapport au groupe témoin (54%).^[30] Puisque le H7N9 et la COVID-19 présentent tous deux des complications similaires (dont le syndrome de détresse respiratoire aiguë) avec un dysfonctionnement multiorganique similaire, par conséquent, ce traitement par CSM pourrait être également appliqué au COVID-19.

Une patiente de 65 ans, gravement infectée par la COVID-19, a été traitée avec des CSM dérivées du cordon ombilical. La patiente a ainsi pu sortir de l'unité de soins intensifs dès le 2^e jour après la dernière injection et n'a pas présenté d'effet indésirable évident.^[31] Cependant, ce rapport de cas semblant limité à un seul patient, des investigations supplémentaires sont nécessaires pour soutenir le résultat positif.

Un essai clinique de phase 1 (NCT01775774) multicentrique, ouvert, à dose-escalade, a été lancé pour investiguer l'innocuité d'une injection intraveineuse à dose unique de CSM allogéniques dérivées de la moelle osseuse chez des patients (n=9) atteints de syndrome de détresse respiratoire aiguë modéré à sévère (n = 9).^[32] Les patients ont été traités avec trois types de doses : une groupe (n=3) avec une faible dose de CSM (1×10^6 cellules / kg de poids corporel), un groupe (n=3) avec une dose intermédiaire de CSM (5×10^6 cellules / kg), et un groupe (n=3) avec une dose élevée de CSM (1×10^7 cellules / kg). Les résultats ont montré qu'une injection unique de jusqu'à 10 millions de cellules / kg était bien tolérée et qu'aucun événement associé à l'administration ni aucun événement indésirable lié au traitement de CSM n'a été signalé.^[32] Dans les semaines suivant l'injection, des événements indésirables graves ont été observés chez trois patients. Un patient est décédé au jour 9, un patient est décédé au jour 31. Un patient a également présenté plusieurs infarctus emboliques du cerveau, des reins et de la rate, mais l'équipe clinique pense, sur la base des résultats de l'IRM, que ces événements étaient antérieurs avant l'administration des CSM. Les auteurs ont conclu que ces événements indésirables graves n'étaient pas liés au traitement des CSM.^[32]

Dans un essai d'innocuité de phase 2a randomisé en double aveugle (NCT02097641), multicentrique, 40 patients atteints de syndrome de détresse respiratoire aiguë modéré à sévère ont été traités par des CSM dérivées de la moelle osseuse (10×10^6 / kg) et comparé à un groupe de patient placebo (n=20).^[33] Les patients ont été traités dans les 7 jours suivant le diagnostic du syndrome. Le taux de mortalité à 28 jours n'était pas significativement différent entre le groupe traité par CSM (30%) et le groupe placebo (15%). Les patients traités par des CSM présentaient des scores physiologiques plus élevés que les patients du groupe placebo.^[33] Néanmoins, la taille de l'échantillon dans cet essai était trop petite pour évaluer de manière fiable l'efficacité du traitement par les CSM dans ce syndrome et des essais avec des groupes plus importants sont nécessaires.

Pour déterminer les avantages potentiels des CSM pour le traitement de patients touchés par la COVID-19 et comprendre les mécanismes d'action des CSM, des informations plus détaillées, y compris le moment de l'administration des CSM par rapport à l'apparition de la maladie, et les populations cellulaires pour les patients traités par les CSM et les patients sous placebo sont nécessaires.^[27]

Dans l'infection à la COVID-19, le système immunitaire de l'hôte produit une énorme réponse inflammatoire pour tenter de tuer le virus, conduisant à une importante sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, mais participant également à la survenue de nombreux dommages aux organes en conséquence de la COVID-19. Par conséquent, éviter cette importante sécrétion de cytokines pourrait être une stratégie efficace dans le traitement de la COVID-19. Les CSM, en raison de leur puissante capacité immunomodulatrice, peuvent contribuer non seulement à la

Les Matériaux, au cœur des enjeux stratégiques Post COVID

réduction/suppression de cette sécrétion de cytokines, tout en favorisant également les mécanismes de réparation/régénération endogènes des poumons après l'infection à la COVID-19.^[34, 35]

Le syndrome de détresse respiratoire aiguë est l'une des complications les plus graves causées par les coronavirus.^[36, 37] En effet, l'insuffisance respiratoire due au syndrome de détresse respiratoire aiguë est la principale cause de mortalité chez les patients COVID-19.^[36, 37] Par conséquent, la prise en charge et le traitement du syndrome de détresse respiratoire aiguë sont essentiels pour réduire les taux de mortalité. Dans la mesure où les CSM semblent réguler le système immunitaire en inhibant la production de cytokines inflammatoires par les lymphocytes et en induisant la production de cytokines anti-inflammatoires, l'utilisation thérapeutique des CSM offre potentiellement une option thérapeutique unique pour aider les patients COVID-19. Cependant, un plus grand nombre d'études est nécessaire pour évaluer pleinement le potentiel de la thérapie utilisant les CSM pour la prise en charge du syndrome de détresse respiratoire aiguë induit par la COVID-19.

3.2. L'utilisation potentielle de dérivés de cellules souches pour le traitement du syndrome de détresse respiratoire aiguë

Outre les CSM, leurs dérivés, y compris les exosomes, ont suscité une attention particulière en tant que stratégie thérapeutique pour obtenir les effets thérapeutiques des CSM sans les risques et les défis liés à l'administration des cellules aux patients.^[38] La thérapie à base d'exosomes est un domaine émergent de la recherche biomédicale, tandis que les effets thérapeutiques des cellules souches ont été attribués aux exosomes sécrétés.^[39, 40] Plus précisément, l'utilisation potentielle d'exosomes pour améliorer le syndrome de détresse respiratoire aiguë dans des modèles précliniques est bien documentée.^[38] Cependant, aucun exosome approuvé par la FDA n'est encore disponible sur le marché.

Des études antérieures ont principalement administré des exosomes par injection directe dans les tissus lésés ou par injection intraveineuse, mais l'inhalation pourrait être la voie d'administration la plus directe et la moins invasive pour traiter le syndrome de détresse respiratoire aiguë induit par la COVID-19. Un essai clinique (NCT04276987) vise ainsi à étudier la sécurité et l'efficacité de l'inhalation par aérosol d'exosomes de CSM allogéniques dérivés du tissu adipeux dans le traitement des patients atteints de forme sévère de COVID-19. Un autre essai clinique (NCT04389385) vise quant à lui à tester l'innocuité et l'efficacité d'exosomes dérivés de lymphocytes T allogéniques après administration ciblée par inhalateur doseur chez 60 participants. Les futurs essais cliniques utilisant des exosomes et des milieux conditionnés produits à partir de CSM pourraient être un traitement efficace pour le syndrome de détresse respiratoire aiguë induit par le coronavirus.^[41]

3.3. Les sources alternatives de cellules souches

Dans le domaine de la thérapie cellulaire pour le syndrome de détresse respiratoire aiguë, un défi consiste à identifier les populations cellulaires appropriées capables de moduler la fonction des cellules souches alvéolaires et de réguler l'hyper-inflammation causée par la sécrétion élevée de cytokines. L'utilisation de tissus humains comme les tissus placentaires est moins controversée sur le plan éthique et permet l'isolement de quantités pertinentes de cellules souches pour des applications cliniques courantes.^[42] Depuis le début de l'épidémie de COVID-19, des CSM provenant de différentes sources ont été utilisées : sang menstruel (ChiCTR2000029606), cordon ombilical (NCT04269525), sang du cordon (ChiCTR2000029816) et pulpe dentaire (NCT04302519). Pour certains essais, aucune information n'a été fournie concernant la source des tissus ou le mode de fabrication. Dans le cadre de l'utilisation des CSM pour les maladies infectieuses, la source des CSM, la dose, la voie d'administration et les stratégies de dosage (y compris le nombre et le moment des administrations) doivent être méticuleusement étudiées.^[27]

Les Matériaux, au cœur des enjeux stratégiques Post COVID

Le domaine de la médecine régénérative a connu une incertitude dans l'examen réglementaire depuis le début. A la différence des autres produits cliniques, les produits de médecine régénératrice offrent des avantages en termes de guérison et de régénération, tandis que leurs effets à long terme sur les hôtes humains sont inconnus. Par conséquent, l'introduction d'un nouveau produit de médecine régénératrice sur le marché implique de nombreuses phases d'essais cliniques, qui peuvent nécessiter plus d'une décennie de développement et de tests.^[22] Bien que les espoirs des thérapies utilisant les CSM chez les patients COVID-19 soient élevés, il existe actuellement peu de données disponibles sur la sûreté et l'efficacité de ces cellules pour traiter la COVID-19. L'accès limité aux produits autologues et les pools de donneurs diversifiés inadéquats sont d'autres obstacles majeurs à l'application des thérapies RM pour COVID-19.

4. DÉFIS ET OPPORTUNITÉS DANS LA FABRICATION CLINIQUE DE MÉDICAMENTS RÉGÉNÉRATIFS POUR LA COVID-19

4.1. Exigences de fabrication des cellules pendant la pandémie

La norme actuelle de l'industrie pour la fabrication de cellules thérapeutiques adhérentes, telles que les CSM, repose sur des technologies planaires, c'est-à-dire des systèmes de flacons en 2 dimensions de dimensions variables. Des flacons multicouches, allant jusqu'à 10 couches, sont ainsi couramment utilisés pour une production plus importante, telle que généralement requise dans les essais de phase II / III. Dans le cas des CSM, les densités cellulaires typiques, avec une confluence de 80%, correspondent classiquement à 25-35 000 cellules / cm².^[43] Ainsi, avec un flacon de 10 couches et une surface d'environ 6 400 cm², le nombre moyen de cellules obtenu à partir d'un seul récipient de culture serait d'environ 160 à 224 millions de cellules. Les technologies de robotique et d'automatisation peuvent être mises en œuvre, mais elles sont souvent très coûteuses et ne sont pas disponibles dans la plupart des installations ayant des bonnes pratiques de fabrication. Dans le cadre d'une pandémie comme la COVID-19, la capacité de déployer rapidement de grandes quantités de CSM pour traiter les patients présentant des symptômes sévères de la COVID-19 est primordiale. Quelles capacités avons-nous aujourd'hui pour répondre à une telle demande ?

4.2. Les technologies planaires sont-elles évolutives ?

Pour estimer les tailles de lots de fabrication nécessaires pour traiter les patients dans la pandémie, il est nécessaire de prendre en compte toutes les pertes possibles de cellules pendant les différentes étapes de traitement. Selon une estimation raisonnable, les exigences de fabrication pour déployer des doses humaines de CSM pour 10 000 patients à une dose cible de 300 millions de cellules par patient représentent environ 6,4 billions de cellules.^[29] En utilisant des flacons à 10 couches capables de produire environ 10 milliards de cellules par lot de fabrication, et en utilisant 40 flacons, il faudrait environ 640 lots pour atteindre ce nombre cible. De manière réaliste, même à l'aide de l'automatisation, cette opération de fabrication prendrait un temps très long (des années) pour se terminer.

D'autres technologies pour la culture de cellules adhérentes comprennent des bioréacteurs offrant des surfaces de culture très supérieures (de l'ordre de quelques m² de culture) et permettant ainsi des récoltes bien supérieures en nombre totale de cellules (jusqu'à 1 billion de cellules). Cependant, dans un contexte de fabrication de cellules pour traiter la COVID-19, l'utilisation d'un seul bioréacteur ne suffit que pour faire une seule dose pour traiter un seul patient. Ainsi, la production de cellules à plus grande échelle en utilisant de tels dispositifs nécessitera le fonctionnement de systèmes parallèles.

Un autre défi à garder à l'esprit pour la culture à grande échelle de cellules pour une utilisation clinique est les étapes de traitement en aval : étapes de récolte des cellules, étapes de séparation des

Les Matériaux, au cœur des enjeux stratégiques Post COVID

cellules et étapes de remplissage-finition.^[44] En particulier, lorsque l'on regarde la concentration de plusieurs litres de solution cellulaire, ces étapes de traitement en aval doivent être réalisées rapidement (<5 heures) pour ne compromettent pas la viabilité cellulaire et la fonctionnalité du produit final.^[44] La plupart des systèmes de centrifugation de laboratoire standard ne seront donc pas en mesure de traiter de grands volumes (> 5 à 10 L).^[45] Dans l'étape de séparation, le choix de l'enzyme, le temps d'exposition et l'efficacité de chaque étape sont essentiels pour assurer une survie cellulaire optimale. Pour la fabrication conforme aux bonnes pratiques, l'utilisation de matériaux sans composants animaux, dans une solution prête à l'emploi, est préférable et contribue à réduire le fardeau réglementaire.

4.3. Que pouvons-nous nous attendre à apprendre de cette pandémie (avec l'approbation de nouveaux essais cliniques) ?

L'accélération des essais sur la COVID-19 offrira des opportunités de collecter davantage de données à la fois sur l'innocuité et l'efficacité des CSM et d'autres thérapies cellulaires pour traiter les lésions pulmonaires et les complications associées. Cependant, une conception rationnelle et une approche contrôlée de la conception des essais cliniques sont essentielles pour obtenir des informations précieuses pour évaluer à la fois l'innocuité et l'efficacité des traitements.^[27] La sécurité des patients est primordiale et ne doit jamais être compromise en aucune circonstance. Les développeurs thérapeutiques et les fabricants de thérapies cellulaires doivent maintenir leur intégrité morale pour fournir des produits qui répondent à des exigences tout aussi strictes pour assurer la sécurité des patients. Du point de vue de la fabrication, cela représente également une opportunité pour les développeurs de produits de se concentrer sur l'avancement de technologies évolutives capables de répondre à des demandes critiques comme celles-ci à l'avenir. Au fur et à mesure que d'autres produits de thérapie cellulaire sont développés et mûrs, la fabrication restera un défi si des progrès ne sont pas réalisés sur ce front. Enfin, le coût de fabrication des thérapies cellulaires devra baisser pour les rendre accessibles à tous. La pandémie COVID-19 nous oblige à voir grand et regarder vers l'avenir. Avec chaque crise, il y a une lueur d'espoir, et ici on nous présente l'opportunité de faire progresser les technologies de fabrication de cellules pour rendre les thérapies cellulaires du futur évolutives, sûres et abordables.

Conclusions

Les technologies d'ingénierie tissulaire et de médecine régénérative ont le potentiel de révolutionner l'ensemble du système de santé en **restaurant les tissus et organes endommagés**, contrairement à d'autres produits pharmaceutiques et stratégies chirurgicales qui gèrent et réparent généralement plutôt que de guérir les maladies.

Au cours de l'épidémie de COVID-19, le financement de nombreux projets d'ingénierie tissulaire et de médecine régénérative est réduit, ce qui a un impact significatif sur le présent et l'avenir de la recherche et des thérapies associées. Entre-temps, de nombreux instituts de recherche et sociétés pharmaceutiques dans ce domaine ont réutilisé leurs technologies et développé de nouveaux programmes de recherche pour comprendre l'interaction des virus et des tissus humains ou développer des vaccins et des thérapies contre la COVID-19. Le syndrome de détresse respiratoire aiguë est la principale cause de décès dans l'infection au COVID-19 et les thérapies utilisant les CSM ont été appliquées pour traiter les patients atteints de la COVID-19. L'un des principaux défis dans l'administration des CSM pour la COVID-19 est le nombre limité de sources de CSM autologues et les délais limités pour traiter l'accélération du nombre de cas. Par conséquent, l'application d'un produit allogénique sûr et disponible dans le commerce, avec une activité de modulation de la réponse immunitaire appropriée, permettrait aux patients de recevoir les traitements de cellules souches de la meilleure qualité au bon moment et avec des densités cliniques efficaces.

Les Matériaux, au cœur des enjeux stratégiques Post COVID

Les essais cliniques actuels mettent en évidence les avantages potentiels des thérapies par cellules souches pour les patients atteints de la COVID-19. Cependant, les études actuelles sont constituées de petites séries de cas dépourvues de groupes contrôles appropriés, ce qui rend l'interprétation des bénéfices rapportés difficile à quantifier. Par conséquent, des investigations supplémentaires sont nécessaires pour comprendre l'innocuité et l'efficacité de ces thérapies et leurs résultats à long terme.

Pendant ce temps, la nanotechnologie et les nanomatériaux jouent un rôle clé soit en ralentissant les effets indésirables, soit en proposant de nouvelles solutions thérapeutiques. Les biomatériaux antiviraux accélèrent la recherche sur la lutte contre le SRAS-CoV-2. De plus, l'utilisation de la nanotechnologie et des nanomatériaux, autorise un développement rapide des modalités et techniques de détection. Enfin, une collaboration multi-institutionnelle efficace et un financement adéquat provenant de sources gouvernementales et non gouvernementales sont également nécessaires pour collecter et analyser les données d'essais humains en cours et nouveaux, afin de mieux comprendre les avantages potentiels des thérapies par cellules souches pour les patients atteints de la COVID-19.

Références bibliographiques

1. Udugama B, Kadhiresan P, Kozlowski HN, Malekjahani A, Osborne M, Li VYC, Chen H, Mubareka S, Gubbay JB, Chan WCW, **ACS Nano**, 2020.
2. Ai J-W, Zhang H-C, Xu T, Wu J, Zhu M, Yu Y-Q, Zhang H-Y, Li Y, Zhou X, Shen Z, Zang G-Q, Xu J, Chen W-J, Li Y-J, Xie D-S, Zhou M-Z, Sun J-Y, Chen J-Z, Zhang W-H, 2020.
3. Pokhrel P, Hu C, Mao H, **ACS sensors**, 2020.
4. Metkar SK, Girigoswami K, **Biocatalysis and Agricultural Biotechnology**, 2019.
5. Ran G, Wu F, Ni X, Li X, Li X, Liu D, Sun J, Xie C, Yao D, Bai W, **Sensors and Actuators B: Chemical**, 2020.
6. Seo G, Lee G, Kim MJ, Baek S-H, Choi M, Ku KB, Lee C-S, Jun S, Park D, Kim HG, Kim S-J, Lee J-O, Kim BT, Park EC, Kim SI, **ACS nano**, 2020.
7. Qiu G, Gai Z, Tao Y, Schmitt J, Kullak-Ublick GA, Wang J, **ACS nano**, 2020.
8. Loo JFC, Ho AHP, Turner APF, Mak WC, **Trends Biotechnol**, 2019.
9. Liu M, Hui CY, Zhang Q, Gu J, Kannan B, Jahanshahi-Anbuhi S, Filipe CD, Brennan JD, Li Y, **Angew Chem Int Ed Engl**, 2016.
10. Nasser B, Soleimani N, Rabiee N, Kalbasi A, Karimi M, Hamblin MR, **Biosens Bioelectron**, 2018.
11. Kaur M, Tiwari S, Jain R, **Sens Biosensing Res**, 2020.
12. Lin Q, Wen D, Wu J, Liu L, Wu W, Fang X, Kong J, **Analytical chemistry**, 2020.
13. Infantino M, Grossi V, Lari B, Bambi R, Perri A, Manneschi M, Terenzi G, Liotti I, Ciotta G, Taddei C, Benucci M, Casprini P, Veneziani F, Fabbri S, Pompetti A, Manfredi M, **Journal of medical virology**, 2020.
14. Li Z, Yi Y, Luo X, Xiong N, Liu Y, Li S, Sun R, Wang Y, Hu B, Chen W, Zhang Y, Wang J, Huang B, Lin Y, Yang J, Cai W, Wang X, Cheng J, Chen Z, Sun K, Pan W, Zhan Z, Chen L, Ye F, **Journal of medical virology**, 2020.
15. Zhao Z, Cui H, Song W, Ru X, Zhou W, Yu X, 2020.
16. Wu T-H, Chang C-C, Yang C-H, Lin W-Y, Ee TJ, Lin C-W, **International journal of molecular sciences**, 2020.
17. Garber K, **Nat Biotechnol**, 2018.
18. McKay PF, Hu K, Blakney AK, Samnuan K, Brown JC, Penn R, Zhou J, Bouton CR, Rogers P, Polra K, Lin PJC, Barbosa C, Tam YK, Barclay WS, Shattock RJ, **Nature communications**, 2020.
19. Mody KT, Popat A, Mahony D, Cavallaro AS, Yu C, Mitter N, **Nanoscale**, 2013.
20. Kargozar S, Bairo F, Hamzehlou S, Hill RG, Mozafari M, **Drug Discov Today**, 2018.
21. Theobald N, **Drug discovery today**, 2020.
22. Mao AS, Mooney DJ, **Proc Natl Acad Sci U S A**, 2015.

Les Matériaux, au cœur des enjeux stratégiques Post COVID

23. Kamguyan K, Katbab AA, Mahmoudi M, Thormann E, Zajforoushan Moghaddam S, Moradi L, Bonakdar S, **Biomater Sci**, 2017.
24. Broxmeyer HE, Parker GC, **Stem Cells Dev**, 2020.
25. Szer J, Weisdorf D, Querol S, Foeken L, Madrigal A, **Bone Marrow Transplant**, 2020.
26. Shander A, Goobie SM, Warner MA, Aapro M, Bisbe E, Perez-Calatayud AA, Callum J, Cushing MM, Dyer WB, Erhard J, Faraoni D, Farmer S, Fedorova T, Frank SM, Froessler B, Gombotz H, Gross I, Guinn NR, Haas T, Hamdorf J, Isbister JP, Javidroozi M, Ji H, Kim YW, Kor DJ, Kurz J, Lasocki S, Leahy MF, Lee CK, Lee JJ, Louw V, Meier J, Mezzacasa A, Munoz M, Ozawa S, Pavesi M, Shander N, Spahn DR, Spiess BD, Thomson J, Trentino K, Zenger C, Hofmann A, International Foundation of Patient Blood M, Society for the Advancement of Blood Management Work G, **Anesth Analg**, 2020.
27. Houry M, Cuenca J, Cruz FF, Figueroa FE, Rocco PRM, Weiss DJ, **Eur Respir J**, 2020.
28. Chan MC, Kuok DI, Leung CY, Hui KP, Valkenburg SA, Lau EH, Nicholls JM, Fang X, Guan Y, Lee JW, Chan RW, Webster RG, Matthay MA, Peiris JS, **Proc Natl Acad Sci U S A**, 2016.
29. Li Y, Xu J, Shi W, Chen C, Shao Y, Zhu L, Lu W, Han X, **Stem Cell Res Ther**, 2016.
30. Chen J, Hu C, Chen L, Tang L, Zhu Y, Xu X, Chen L, Gao H, Lu X, Yu L, Dai X, Xiang C, Li L, **Engineering (Beijing)**, 2020.
31. Liang B, Chen J, Li T, Wu H, Yang W, Li Y, Li J, Yu C, Nie F, Ma Z, Yang M, Xiao M, Nie P, Gao Y, Qian C, Hu M, **Medicine (Baltimore)**, 2020.
32. Wilson JG, Liu KD, Zhuo H, Caballero L, McMillan M, Fang X, Cosgrove K, Vojnik R, Calfee CS, Lee JW, Rogers AJ, Levitt J, Wiener-Kronish J, Bajwa EK, Leavitt A, McKenna D, Thompson BT, Matthay MA, **Lancet Respir Med**, 2015.
33. Matthay MA, Calfee CS, Zhuo H, Thompson BT, Wilson JG, Levitt JE, Rogers AJ, Gotts JE, Wiener-Kronish JP, Bajwa EK, Donahoe MP, McVerry BJ, Ortiz LA, Exline M, Christman JW, Abbott J, Delucchi KL, Caballero L, McMillan M, McKenna DH, Liu KD, **Lancet Respir Med**, 2019.
34. Leng Z, Zhu R, Hou W, Feng Y, Yang Y, Han Q, Shan G, Meng F, Du D, Wang S, Fan J, Wang W, Deng L, Shi H, Li H, Hu Z, Zhang F, Gao J, Liu H, Li X, Zhao Y, Yin K, He X, Gao Z, Wang Y, Yang B, Jin R, Stambler I, Lim LW, Su H, Moskalev A, Cano A, Chakrabarti S, Min KJ, Ellison-Hughes G, Caruso C, Jin K, Zhao RC, **Aging Dis**, 2020.
35. Shetty AK, **Aging Dis**, 2020.
36. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, **Lancet**, 2020.
37. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J, **Intensive Care Med**, 2020.
38. Abraham A, Krasnodembskaya A, **Stem Cells Transl Med**, 2020.
39. Dinh PC, Paudel D, Brochu H, Popowski KD, Gracieux MC, Cores J, Huang K, Hensley MT, Harrell E, Vandergriff AC, George AK, Barrio RT, Hu S, Allen TA, Blackburn K, Caranasos TG, Peng X, Schnabel LV, Adler KB, Lobo LJ, Goshe MB, Cheng K, **Nat Commun**, 2020.
40. Willis GR, Fernandez-Gonzalez A, Anastas J, Vitali SH, Liu X, Ericsson M, Kwong A, Mitsialis SA, Kourembanas S, **Am J Respir Crit Care Med**, 2018.
41. Matthay MA, McAuley DF, Ware LB, **Lancet Respir Med**, 2017.
42. Shafiee A, Fisk NM, Hutmacher DW, Khosrotehrani K, Patel J, **Stem Cells Transl Med**, 2015.
43. Abo-Aziza FAM, A AZ, **Int J Hematol Oncol Stem Cell Res**, 2017.
44. Olsen TR, Ng KS, Lock LT, Ahsan T, Rowley JA, **Front Med (Lausanne)**, 2018.
45. Misra K, Sabaawy HE, **Neural Regen Res**, 2015.

4-10 Matériaux pour filtrer et détruire le virus SRAS-CoV-2 responsable de la dissémination de la maladie Covid 19 dans des lieux fermés

Yves Bienvenu – MINES ParisTech, Paris

Mots Clefs : Santé, Filtration

Constat Post COVID sur le thème

La circulation du virus est particulièrement dangereuse dans des lieux fermés, mais des surfaces métalliques peuvent être efficaces dans la destruction des virus qu'elles fixent... [1].

Enjeu : Industrialisation d'un produit innovant conçu hors de France mais pour lequel des compétences existent en France

La Revue Nickel [2] a rapporté le développement récent à l'Université d'Houston d'un filtre en mousse de nickel, chauffé vers 200°C et capable de fixer et mettre hors d'état de propager la maladie Covid-19. Ce filtre peut être couplé à des ventilateurs, climatiseurs....

En France, la Société Nitech disparue en 2004, rachetée et délocalisée par une entreprise chinoise fabriquait 10% de la production mondiale de ces mousses destinées quasi exclusivement aux batteries Ni-MH des véhicules hybrides. Une compétence existe encore sur ces matériaux et les procédés de fabrication associés dans des laboratoires Français.

Proposition :

La compétence résiduelle Française sur le sujet pourrait être mobilisée soit pour assurer à moyen terme le petit volume de production destinée à l'assainissement de l'atmosphère de lieux fermés, soit pour importer à court terme une version optimisée de ces mousses.

À ce stade, il serait opportun de réunir les compétences sur le sujet des mousses de nickel (d'autres métaux moins chers peuvent aussi être considérés), en lien également avec des partenaires (micro)biologistes.

Références :

[1] Article de Marianne Boyer et Gary Dagorn Publié dans Le Monde le 26 mars 2020 : Coronavirus : combien de temps reste-t-il infectieux sur des surfaces ?

[2] Nickel Magazine publié par Nickel Institute : volume 35, 2, 2020 p.5 <https://nickelinstitute.org/nickel-magazine/nickel-magazine-vol35-no2-2020>

4-11 Matériaux pour la santé, matériaux /surfaces céramiques antimicrobiens

Gérard PILLET Membre du Conseil d'Administration du GFC Responsable Département R&D de la SFC
pillet.sfc@ceramique.fr

Société Française de Céramique (SFC) Tel : +33 (0)1 56 56 70 75 www.ceramique.fr

Mots Clefs : santé, surface, céramique, antimicrobien

L'objet de cette contribution est le **développement de nouveaux matériaux et surface céramiques antimicrobiens et/ou de nouveaux procédés antimicrobiens dans le domaine des céramiques**. Si certains travaux ont été réalisés en particulier sur les émaux dans le domaine des appareils sanitaires [1] et dans le domaine des céramiques techniques utilisées dans le médical [2], de nouvelles études pourront se concentrer sur **l'incorporation de nouveaux principes actifs par de nouvelles méthodes/procédés comme la fabrication d'une couche mince métallique antibactérienne par traitement de surface de la céramique ou entre deux couches céramiques**. De fait, citons l'utilisation d'additifs organiques à base d'argent [3-4], de cuivre [4-5] de zinc [6] et de titane [7-8] dans le domaine biomédical et/ou des verres.

Un **programme d'études portant sur l'extension de l'incorporation d'additif chimique antimicrobien** dans les émaux vers d'autres domaines d'application des matériaux céramiques utilisés dans le milieu hospitalier, alimentaire (restauration public), agroalimentaire et du traitement des eaux pourrait ainsi être engagé. Citons en exemple les plans de travail en céramiques, les carreaux de sol et murs, les céramiques des arts de la table, etc.

Un autre axe de recherche prometteur et innovant porte sur **l'optimisation de la durabilité des systèmes désinfectants en surface des matériaux céramiques**. En effet, ces matériaux soumis à des sollicitations mécaniques (usure) et à des attaques chimiques sont susceptibles d'être altérés via la création de défauts d'usure comme l'ouverture de porosités favorisant la prolifération des microorganismes, et générant des problèmes accrus de nettoyabilité. Une optimisation du traitement et des propriétés de surface permettrait, de fait, d'accroître son efficacité dans le temps.

En dernier lieu, des travaux de recherche portant sur **l'utilisation des propriétés des céramiques pourraient être engagés pour développer/adapter des procédés de traitements antibactériens, et en analyser les interactions et effets sur les produits céramiques** :

- Traitements physiques par une application d'une température supérieure à 60 °C
- Traitement par micro-onde avec ajout soit par traitement de surface ou par fabrication d'une sous-couche dans la céramique.
- Traitement par effet d'induction de la céramique (avec ajout dans la céramique d'une sous-couche ou d'un traitement de surface permettant l'effet d'induction).
- Stérilisation via irradiation par rayonnements (ultraviolets ou rayons X).
- La faisabilité technique, l'efficacité antimicrobienne et l'impact sur les propriétés des en-cours de production et du produit final neuf et après usages pourront être efficacement évalués pour toutes les solutions proposées.

Bibliographie

[1] WELCH K., SLOAN G., ONG I., Antimicrobial Treatment for Ceramics and Sanitary Ware, Ceramic World Review, n°121, /2017, pp.104-108

Les Matériaux, au cœur des enjeux stratégiques Post COVID

- [2] NASKER P., MUKHERJEE M., KANT S., ET-AL., Fluorine substituted nano hydroxyapatite: synthesis, bio-activity and antibacterial response study, *Ceramics International*, vol. 44, n°17, 12/20 18, pp. 22008-22013
- [3] NEGAS T., HILFIKER D., BARTKOWSKI S., Simple methods to incorporate silver and copper generate antimicrobial glasses and porous glass-bonded ceramics, *American Ceramic Society Bulletin*, vol. 96, n°05, 06-07/2017, pp. 26-31
- [4] SHANMUGAM S.GOPAL B., Copper substituted hydroxyapatite and fluorapatite: Synthesis, characterization and antimicrobial properties, *Ceramics International*, vol. 40, n°10 Part A, 12/2014, p. 15655-15662
- [5] ESTEBAN-TEJEDA L., SMIRNOV A., PRADO C., Multifunctional ceramic-metal biocomposites with Zinc containing antimicrobial glass coatings, ET-AL., *Ceramics International*, vol. 42, n°06, 05/2016, pp. 7023-7029

4-12 Effet oligodynamique du cuivre et coronavirus

Caroline Richard ; Université de Tours – GREMAN – CNRS 7347 – Tours, France

La plupart des bactéries et des virus sont sensibles à l'effet oligodynamique de cations argent mais aussi cuivre (on peut aussi trouver le zinc et l'or, le mercure, le fer, le plomb et le bismuth avec une efficacité variable). L'oligodynamie, connue depuis 150 ans, peut être observée à des doses extrêmement faibles. Si l'on s'intéresse plus particulièrement au cuivre (y compris ses alliages : laiton et bronze), sa première utilisation médicale apparaît dans le papyrus d'Edwin Smith, écrit entre 2600 et 2200 avant J.-C. Ce papyrus, considéré comme le traité de chirurgie le plus ancien du monde, indique que le cuivre (ou sels de cuivre) pouvait être utilisé pour stériliser les blessures et l'eau potable. Plusieurs civilisations anciennes (Égypte, Babylone, et même les Phéniciens) ont observé que les soldats qui grattaient leurs épées en bronze sur des plaies semblaient plus résistants aux infections. De plus, le stockage de l'eau dans des récipients en cuivre est depuis longtemps une pratique utilisée en Inde pour éliminer les microorganismes de l'eau potable. Lors de la deuxième pandémie de choléra qui atteint la France par vagues successives au XIX^{ème} siècle, le médecin Jean Antoine Victor Burq, remarque que les ouvriers d'une fonderie de cuivre à Paris n'étaient pas infectés par le choléra [1-2]. Il observe qu'il en est de même pour les autres personnes de la ville qui travaillaient le cuivre, notamment les bijoutiers, les orfèvres et les chaudronniers/dinandiers. Cette épidémie a fini par tuer plus de 6 000 personnes sur une population d'environ 1,6 million, soit un ratio d'environ 0,4 %. Cependant, seules 45 des personnes qui travaillaient étroitement avec le cuivre sont mortes, ce qui représente un ratio de seulement 0,05 %.

La **Figure 1** montre comment les cations cuivre peuvent agir.

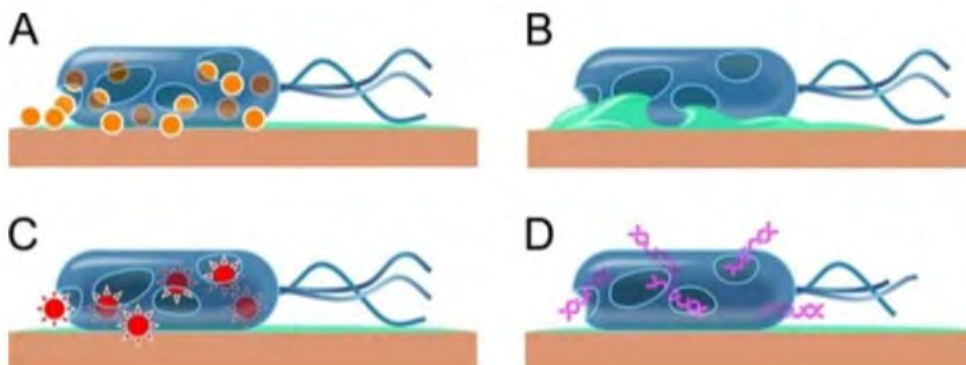


Figure 1 : effet oligodynamique de cations cuivre sur une bactérie.

En figure 1A, le cuivre se dissout à la surface du cuivre et les cations cuivre endommagent la membrane des bactéries/virus. La figure 1B montre la rupture de la membrane sous l'effet des ions de cuivre. La figure 1C montre les ions de cuivre qui induisent la création d'oxygène réactif qui peut endommager davantage la membrane. La figure 1D montre l'ADN/ARN à l'intérieur de la membrane qui est percée et inactivée. Il est intéressant de noter que les bactéries possèdent à la fois de l'ADN et de l'ARN alors que les virus n'ont que de l'ARN. Cependant, malgré cette différence, l'effet des ions de cuivre est essentiellement le même.

Peu d'études sont apparues sur cet effet concernant le *virus SARS-CoV-2*, responsable de la crise sanitaire actuelle. La première étude notable à cet égard, publiée par le Centre des sciences biologiques de l'université de Southampton au Royaume-Uni, portait sur le coronavirus 229E (HuCoV-229E), cousin du Covid-19 [3]. L'étude a révélé que le virus persistait à l'état infectieux sur des matériaux de surface communs pendant plusieurs jours. Cependant, lorsque le matériau de surface contenait du cuivre, Varnes *et al.* [3] ont observé une inaction rapide du coronavirus

Les Matériaux, au cœur des enjeux stratégiques Post COVID

(Figure 2) soit seulement 20 minutes passées sur un alliage constitué à 95% de cuivre pour qu'une dose de liquide contagieux soit entièrement détruite.

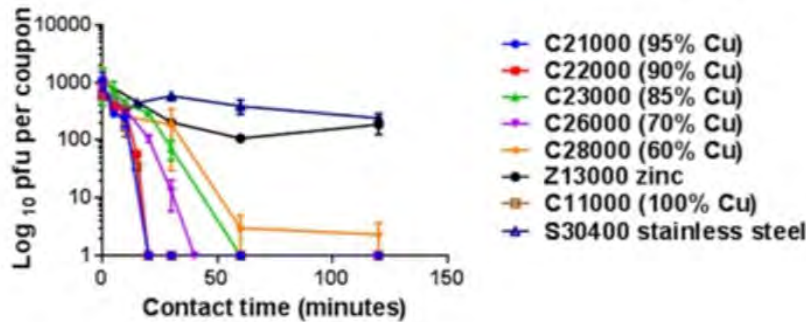


Figure 2. Inactivation du Coronavirus 229 E humain par des alliages cuivre-zinc, cuivre-nickel et acier inoxydable [3].

Plus récemment, une équipe de chercheurs américains du NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Diseases), et du CDC, le Centre de contrôle et de prévention des maladies ont reproduit expérimentalement les conditions d'un aérosol empli de virus [4] SARS-CoV-2 et également de SARS-CoV-1, responsable du SARS en 2002-2003. Ils ont également déposé le virus sur des surfaces en cuivre, acier inoxydable, plastique et carton. Cette étude a montré que les deux virus se sont comportés de la même manière : les 2 virus restaient beaucoup plus longtemps sur le plastique et l'acier inoxydable que sur le cuivre ou le carton. **Sur le cuivre il n'y avait plus aucune trace du virus après 4 heures.** Sur le carton c'est au bout de **24 heures** qu'on n'a plus rien retrouvé. **Le SARS-CoV-2 a résisté 48 heures sur l'acier inoxydable et jusqu'à 72 heures sur le plastique.** Les expériences ont été répétées une dizaine de fois (Figures 3 et 4).







HOW LONG IS CORONAVIRUS DETECTABLE ON SURFACES?		
	AIR	3 HOURS 
	COPPER	4 HOURS 
	CARDBOARD	24 HOURS 
	STAINLESS STEEL	2-3 DAYS 
	PLASTIC	3 DAYS 

Figure 3. Temps de détection du Covid-19 sur la surface de différente nature de matériaux [4].

Les Matériaux, au cœur des enjeux stratégiques Post COVID



Figure 4. Survie du Covid-19 sur différentes surfaces. L'axe vertical représente la quantité de virus laissée sur la surface du matériau [4].

À la suite de ces études, plusieurs chercheurs de par le monde ont conclu que les surfaces en cuivre pouvaient être utilisées dans les zones communes et lors de tout rassemblement de masse pour aider à réduire la transmission des virus respiratoires à partir de surfaces contaminées et protéger ainsi la santé publique. Plusieurs produits ont vu le jour (**Figure 5**, Université de Gunma – Japon – Projet GUDI). Au Chili et au Japon, certaines sociétés proposent par exemple des masques et des gants de protection comprenant une couche de cuivre, pour une stérilisation maximale. Certains films de cuivre sous forme de bande autocollante peuvent également se trouver dans les jardineries (le cuivre étant un répulsif naturel contre limaces et autres gastéropodes).



Figure 5. A : Divers objets réalisés en fibre de cuivre (<https://www.gunma-u.ac.jp/information/69838>)

Les Matériaux, au cœur des enjeux stratégiques Post COVID



Figure 5.B : Exemple de masque

(https://mainichi.jp/english/articles/20200410/p2a/00m/0na/002000c#cxrecs_s)

L'évolution de nouvelles souches virulentes historiques de virus respiratoires, qui réapparaissent à partir de réservoirs animaux, constitue une menace pour la santé humaine publique. Une transmission interhumaine inefficace des souches zoonotiques peut initialement limiter la propagation mais une infection peut être contractée en touchant des surfaces contaminées. Il s'agit donc de développer des stratégies simples et rapides. Parmi l'ensemble des stratégies possibles, l'idée maîtresse vise à mettre au point pour la prévention de pandémies futures, des traitements de surfaces anti-virus/ anti transmission pour toutes les surfaces rencontrées dans les transports en commun, commerces, etc... Une des premières idées est la mise au point de pigments (forme, taille à étudier (nanoparticules ?), broyage, concentration) à base de cuivre/ argent et avec un liant spécifique permettant ainsi d'apporter une fonction oligodynamique à toute surface sous forme de vernis ou de film/ revêtement. Certaines sociétés en France (BioProof chez Adapta ou Sterilcoat AM chez Protech par exemple) proposent déjà ce type de produits. Les biofilms s'établissent la plupart du temps sur des surfaces avec des topographies spécifiques favorables à leur adhésion. Il s'agira également de mettre en place des topographies particulières de type biomimétiques (par exemple peau de requin) afin de limiter l'« encrassement bactérien/viral » des surfaces (obtention par procédé laser, moulage, etc...). Le couplage des deux stratégies (topographie + film cuivrique ou cuivreux / argent) sera étudié. La durabilité de ces surfaces (pb d'usure : perte d'épaisseur par frottement, corrosion) doit aussi être assurée afin que leur effet soit le plus pérenne possible et envisager des stratégies de maintenance ou remplacement.

Références :

1. Burq. Métallothérapie : du cuivre contre le choléra au point de vue prophylactique et curatif : rapport officiel du Dr. Vernois sur l'immunité cholérique des ouvriers du cuivre, G. Baillière, 1867-1871.
2. Burq. Choléra : De l'immunité acquise par les ouvriers en cuivre par rapport au choléra : Préservation et traitement par les armatures et les sels de cuivre, Wentworth Press, 2019
3. Sarah L. Warnes, Zoë R. Little, C. William Keevil. Human Coronavirus 229E Remains Infectious on Common Touch Surface Materials, *mBio, American Soc. Microbiology*, Vol 6, e01697-15, 2015.
4. Neeltje van Doremalen et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1 Published on March 17, 2020, at *NEJM.org*. DOI :10.1056 /56/NEJMc2004973

4-13 Matériaux et Santé : Interfaces vivant / inerte

Bertrand Rihn - Institut Jean Lamour, Laboratoire N2EV

Mots Clefs : santé, nanomatériaux, interface vivant-inerte, prothèse, biofilm, diagnostic, biologie

Les études impliquant **l'interface vivant/inerte représentent des défis majeurs en santé**. En effet sans parler d'humain augmenté mais simplement en évoquant l'humain réparé suite à une pathologie invalidante, l'utilisation de matériaux biocompatibles est de plus en plus prégnante. Par ailleurs les tests biochimiques, microbiologiques rapides efficaces et fiables reposent sur **une intégration cognitive physico-biologico-chimique**. C'est ainsi qu'il convient de réaliser un interfaçage dès la conception des matériaux entre les sciences de l'ingénieur et celles du vivant. Il est important ainsi de réaliser des prothèses palliant l'articulation défectueuse avec des matériaux composés non seulement de titane mais d'alliages composés de métaux intermédiaires afin de se rapprocher du module d'Young de l'os physiologique. Il en est de même pour les implants dentaires qui sont soumis à des forces de mastication et de cisaillement de plusieurs centaines de kg/cm². Par ailleurs il est capital d'employer des matériaux non toxiques pour plusieurs lignées cellulaires, comme les macrophages qui reconnaissent l'aspect « non-soi » du matériau, comme les cellules osseuses et fibroblastiques qui permettent de coloniser des surfaces d'alliages vectorisée avec certains polymères que nous développons. Pour bien vérifier que les surfaces induisent les bonnes réponses de différenciation cellulaire en vue de former de l'os autour de la prothèse, il est important d'**étudier la réponse par la mesure de l'expression des 28,000 gènes humains de cellules en présence de l'alliage comparativement aux cellules témoins sans alliage**. Il est ainsi possible de déterminer quels alliages sont les plus performants pour leur colonisation par le vivant et lesquels permettent une meilleure différenciation cellulaire.

Actuellement le développement de la **microfluidique** autorise des démarches diagnostiques inédites en biologie que ce soit au laboratoire d'analyse médicale, au lit du malade ou sous forme de trousse embarquées sur le terrain. Ainsi il est possible de faire circuler des érythrocytes humains au niveau unitaire et de mesurer leur impédance : celle-ci est modifiée par leur déformation, notamment en cas d'infestation par *Plasmodium falciparum*, l'agent du paludisme. **Le marché des tests portables est en pleine expansion** et n'est limité que par l'imagination des chercheurs. Il est aussi possible de déposer un anticorps monoclonal relié à un senseur à résonance plasmonique permettant la détection de quelques molécules de troponine la protéine indicatrice de l'infarctus du myocarde ou encore d'utiliser ce système pour détecter de très faibles concentrations de biomarqueurs de cancer comme le *Prostatic Specific Antigen* du cancer de la prostate.

De même il est envisageable de réaliser des surfaces de composites greffées avec des protéases et d'y cribler l'air à une résolution de 300 µm de manière à décontaminer de l'air *indoor* d'agents pathogènes dont le Sars-Cov-2, ces dispositifs pouvant être utiles dans les transports en commun.

Le développement des **nanotechnologies** procure par ailleurs de grandes opportunités dans différents domaines à la fois académiques et industriels afin de répondre à des enjeux majeurs en médecine ou en science de l'environnement.

Par ailleurs le vivant (sous forme de protéines ou de cellules) possède une incroyable capacité à former des biofilms ou à s'adhérer à l'inerte comme les plastiques, le verre, les métaux ou métaux de transition, le minéral (cf. le lichen et le granit). Ceci peut être rédhibitoire pour certaines propriétés des matériaux recherchées en vue de leur parfaite utilisation : cette adhésion doit donc dans un certain nombre de cas être inhibée et pour ce faire il convient de bien connaître son mécanisme et les stratégies mises en œuvre par les systèmes cellulaires ou leurs composants sub-cellulaires.

Les Matériaux, au cœur des enjeux stratégiques Post COVID

A titre d'exemple, les nanomatériaux permettent de lever des verrous en médecine pour diagnostiquer ou traiter de nombreuses classes de maladies infectieuses, génétiques, dégénératives, inflammatoires ou cancéreuses, par l'utilisation d'agents ou d'outils de taille nanométrique. Cependant, l'utilisation de ces nanomatériaux génère des risques imprévus car les nanoparticules (NPs) défient le système immunitaire humain par leur dimension et par les mécanismes mis en œuvre lors de leur interaction dans les systèmes biologiques.

Augmenter les performances et la biocompatibilité de ces matériaux réside dans l'optimisation des interactions entre leur surface et le milieu extérieur. Il est maintenant clairement démontré que l'organisation de la surface d'une nanoparticule permettra de contrôler l'interface entre ces matériaux et le milieu extérieur dont les cellules ou les protéines. Cette interaction doit rester bénéfique et ne pas devenir néfaste, il s'agit donc dès le départ d'envisager la notion de rapport bénéfice/risque, notamment en vérifiant l'innocuité des matériaux produits pour l'Homme et l'Environnement dans un esprit *Safe by Design*.

À l'Institut Jean Lamour, nous maîtrisons la **chaîne complète de l'élaboration et de la caractérisation** des nanodispositifs et de leurs effets biologiques : design, fonctionnalisation, enrobage, et tests biologiques. Pour aller au-delà du développement de ces procédés, il faudrait non pas uniquement se concentrer sur le procédé de fonctionnalisation de surface, et donc son optimisation, mais surtout **mettre en évidence les mécanismes d'interactions à l'interface du vivant** qui sont souvent complexes et nécessitent encore de nombreux efforts de notre communauté. Ces derniers jouent un rôle clef sur l'activité biologique et sur la toxicité des (nano)matériaux. La compréhension de ces phénomènes reste encore très limitée. C'est pourquoi nous concentrons nos efforts sur les phénomènes interfaciaux et notamment pour mettre en évidence les forces motrices à considérer dans les interactions aussi bien pour les objets 3D (nanoparticules, implants ou membranes) que 2D (surfaces antibactériennes). De plus, cette compréhension approfondie permettra le développement d'objets à très haute valeur ajoutée, susceptibles de trouver des applications dans différents secteurs d'activité.

Tous ces exemples présupposent **une bonne intégration entre les sciences du vivant et celles de l'ingénieur, les physiciens et les chimistes.**

4-14 Surfaces et Traitements de Surfaces

Jean-François PIERSON - Institut Jean Lamour, Département CP2S

Mots Clefs : Surfaces, traitements de surface

Traitements de surfaces

Les traitements de surface dans leur ensemble et quelle que soit les méthodes utilisées conduisent à **modifier les propriétés mécaniques et/ou fonctionnelles d'un matériau massif afin de le rendre compatible avec les propriétés d'usage envisagées**. Cette démarche s'inscrit complètement dans les tendances actuelles et les vellétés de créer des produits moins chers, plus durables et faisant appel à des matériaux abondants, non toxiques et recyclables. La production de pièces massives ayant dès le départ les propriétés requises pour leurs fonctions d'usage finales peut conduire à une consommation excessive d'énergie, de matière onéreuse et/ou rare dont la production est incompatible avec une gestion durable et raisonnée des ressources naturelles. A titre d'exemple, on retiendra que les cuves de réacteurs nucléaires sont en acier tout à fait standard mais sont revêtues d'une couche fine d'acier inoxydable qui confère aux parois internes de la cuve des propriétés de tenue en corrosion que n'a pas le matériau massif. Ainsi, le métal de base constitué par le fer constitue par conséquent 90% de la masse totale de la cuve alors que les métaux plus « nobles » (Cr, Ni) sont confinés dans le revêtement protecteur. Un autre exemple est la possibilité de revêtir des matériaux (métalliques ou non) d'alliage à haute entropie, alliage de structure très simple dont les propriétés mécaniques en particulier dépassent souvent les alliages métalliques traditionnels. Dans ce cadre, les pistes de réflexion pourront être centrées sur le développement de nouveaux procédés de traitement de surfaces, la réduction du coût énergétique de ces procédés et l'utilisation de nouveaux matériaux en couches minces.

Surfaces virucides et/ou bactéricides

La crise sanitaire que le monde connaît depuis le début de l'année 2020 a mis en exergue un besoin impérieux de surface propres aux propriétés bactéricides et virucides, en même temps que de procédés de stérilisation et de décontamination capables de traiter simultanément de grandes surfaces, localement, et dans des délais courts. En effet, la durée de vie d'un virus est très variable selon la nature du matériau et son état de surface. De même, la décontamination des moyens de protection (masques, visières, etc.) devient cruciale en cas de pénurie de tels équipements. Face à ces enjeux, des solutions curatives existent, le plus souvent par des traitements thermiques ou par irradiation UV. Certains aspects, tels que la portabilité des moyens de décontamination par exemple, ne sont cependant pas encore totalement résolus. A l'inverse, on peut s'interroger sur le développement de matériaux (plus spécifiquement de surfaces) virucides et/ou bactéricides afin de limiter, en amont, la progression épidémique.

À ce niveau, un effort de recherche est donc nécessaire pour imaginer et développer de tels matériaux/surfaces dès leur production et avant leur utilisation et mise en forme finale. Les procédés plasmas hors équilibre peuvent apporter des solutions à ces problématiques ; ils ont déjà fait leurs preuves d'efficacité pour la stérilisation d'instruments médicaux et chirurgicaux et pour la synthèse de couches minces à propriétés spécifiques. Toutefois, de nombreux verrous scientifiques et technologiques restent à lever dans le cas de la mise au point de matériaux et de surfaces virucides/bactéricides. Il s'agira en particulier :

- de comprendre les mécanismes d'inactivation des micro-organismes pathogènes par des espèces radicalaires et par des éléments chimiques constitutifs de surfaces. Dans le cas des

Les Matériaux, au cœur des enjeux stratégiques Post COVID

bactéries, il s'agira également de viser à la sélectivité des ces espèces au regard des seules bactéries pathogènes ;

- d'identifier parmi ces espèces générées par le plasma celles possédant les propriétés virucides/bactéricides recherchées ;
- de favoriser le greffage pérenne de ces espèces radicalaires à la surface des matériaux en cours d'élaboration ;
- de développer des sources plasmas adaptées aux lignes de production des matériaux, souvent sous forme de fils, feuilles ou films ;
- d'élaborer dans des conditions compatibles avec les contraintes industrielles des revêtements virucides et/ou bactéricides

Les clés de ces verrous requerront une approche complémentaire et interdisciplinaire mêlant physiciens de plasmas, biologistes, spécialistes en science des matériaux et des surfaces, en association avec les producteurs/transformateurs de matériaux.