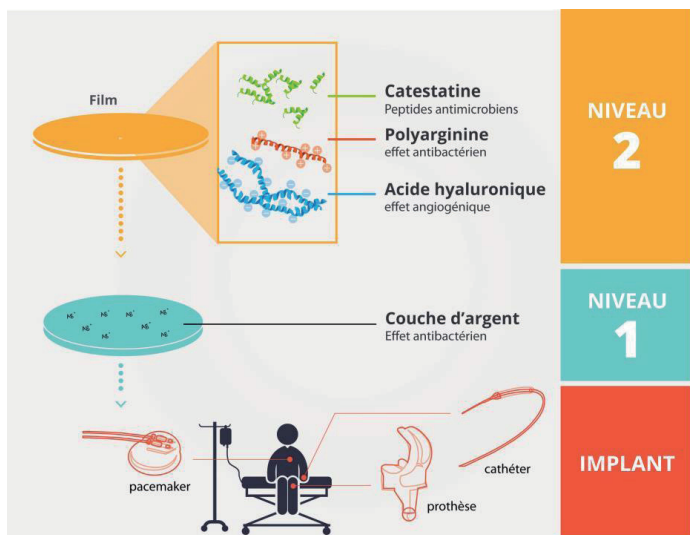


L'acteur clé des Matériaux Innovants

Le premier film antimicrobien pour les implants de demain !

Les dispositifs médicaux implantables (prothèses orthopédiques, pacemakers, valves cardiaques, implants dentaires...) constituent une interface idéale pour les micro-organismes qui peuvent facilement coloniser leur surface. L'infection bactérienne entraîne alors une réaction inflammatoire aiguë et induit le rejet de l'implant. Ces infections sont principalement dues aux champignons et bactéries, comme les staphylocoques dorés (*Staphylococcus aureus*) hébergés par l'organisme. L'enjeu lié à l'implantation des dispositifs médicaux dans l'organisme est de prévenir l'apparition de ces infections et des réactions immunitaires qui compromettent le succès de l'implantation. Face à l'émergence de bactéries multi-résistantes, les antibiotiques actuellement utilisés ont une action de plus en plus limitée, ce qui justifie le développement de nouvelles stratégies.



Un film biologique invisible à l'œil nu...

C'est dans ce contexte que les chercheurs de l'Unité 1121 «Biomatériaux et Bioingénierie» (Inserm/ Université de Strasbourg), membres de l'Institut Carnot MICA, en collaboration avec deux autres membres de MICA, un laboratoire allemand et la société Protip Medical, ont mis au point un film biologique révolutionnaire aux propriétés antimicrobiennes et anti-inflammatoires. Les scientifiques ont utilisé la combinaison de deux substances : la poly(arginine) (PAR) et l'acide hyaluronique (HA) pour réaliser un film invisible à l'œil nu (entre 400 et 600 nm d'épaisseur) constitué de plusieurs

couches. L'arginine, qui est métabolisée par les cellules immunitaires pour combattre les pathogènes, est utilisée pour communiquer avec le système immunitaire afin d'obtenir l'effet anti-inflammatoire souhaité. L'acide hyaluronique, un composant naturel de l'organisme, a été choisi pour sa biocompatibilité et son effet inhibiteur de la croissance bactérienne.

...avec des peptides antimicrobiens embarqués,

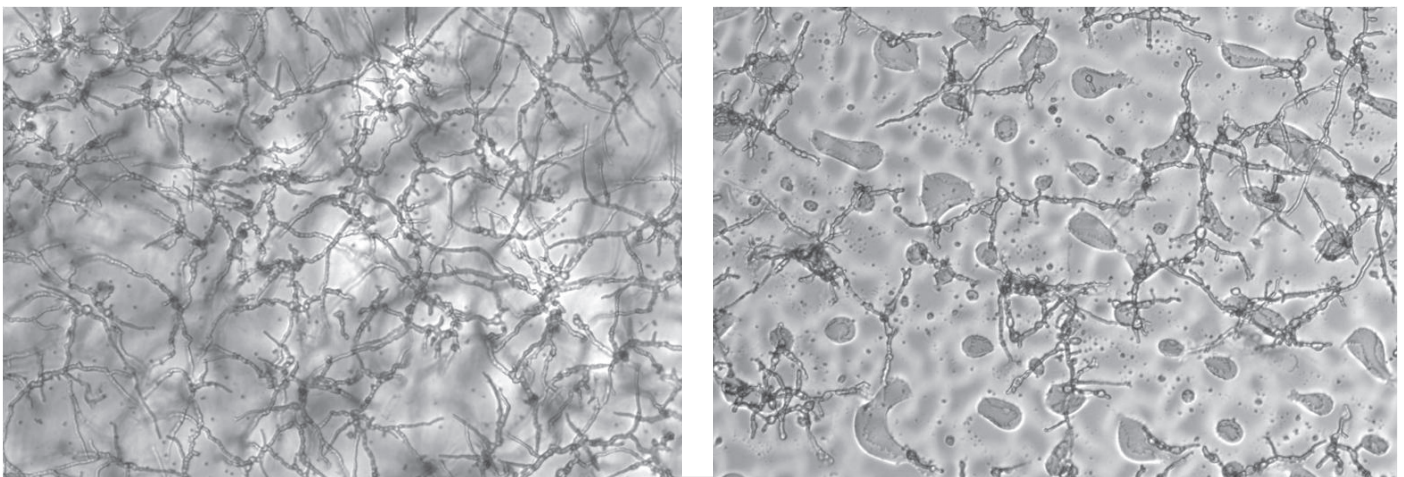
La composition inédite du biofilm est complétée par l'ajout de peptides antimicrobiens naturels, en particulier la catéstatine, qui empêchent d'éventuelles infections autour de l'implant, constituant ainsi une alternative aux antibiotiques actuellement utilisés. Ces peptides sont capables de tuer les bactéries en créant des trous dans leur paroi cellulaire tout en empêchant une contre-attaque de leur part. Sécrétés naturellement par l'organisme, ils présentent enfin l'avantage de ne pas être toxiques.

...déposé sur une fine couche d'argent,

La poly(arginine) associée à l'acide hyaluronique possède une activité antimicrobienne contre le staphylocoque doré pendant plus de 24h. *« Pour prolonger cette activité, nous avons déposé sur l'implant en titane un précurseur à base d'argent avant l'apposition du film. L'argent est une substance anti infectieuse actuellement utilisée sur les cathéters et les pansements. Cette stratégie nous a permis d'obtenir une activité antimicrobienne à long terme »* explique Philippe Laval, directeur de recherche Inserm.

... efficace pour limiter l'inflammation, prévenir et contrôler les infections.

Les résultats des nombreux tests réalisés sur ce nouveau film révèlent qu'il limite l'inflammation et prévient les infections bactériennes et fongiques les plus courantes. Au contact du sang humain, la présence du film sur l'implant supprime l'activation des marqueurs de l'inflammation produits en temps normal par les cellules du système immunitaire en réaction à l'implantation. *« Ce film est également capable d'inhiber la croissance et la prolifération d'une souche de levure (Candida albicans) ou de champignon (Aspergillus fumigatus) à l'origine d'infections fréquentes associées à l'implant. »* souligne Philippe Laval.



Comportement de champignons *Aspergillus fumigatus* sur une surface non traitée (à gauche) et sur une surface traitée par le film antimicrobien (à droite). Les filaments interconnectés observés à gauche sont typiques de ces champignons en pleine croissance alors que l'image de droite montre une destruction complète de ce réseau due à la présence du film. Ce nouveau film pourrait, d'ici quelques années, être utilisé en clinique pour contrôler le microenvironnement complexe autour des implants et des dispositifs médicaux et protéger l'organisme des infections.

Ces travaux, pour lesquels trois partenaires de MICA sont intervenus, ont reçu le soutien financier de l'Institut Carnot MICA dans le cadre du projet de ressourcement « MICROSURF », et de la Commission Européenne dans le cadre du projet européen « Immodgel ». Ils ont également fait l'objet d'une publication dans la revue *Advanced Healthcare Materials**.

Harnessing the Multifunctionality in Nature: A Bioactive Agent Release System with Self-Antimicrobial and Immunomodulatory Properties

Hayriye Özçelik^{1,2}, Nihal Engin Vrana^{1,3}, Alexandru Gudima⁴, Vladimir Riabov⁴, Alexei Gratchev^{4,5}, Youssef Haikel^{1,2}, Marie-Hélène Metz-Boutigue^{1,2}, Adele Carradò⁶, Jacques Faerber⁶, Thierry Roland⁷, Harald Klüter^{4,8}, Julia Kzhyshkowska^{4,5,8}, Pierre Schaaf^{1,7} and Philippe Lavallo^{1,2} .

¹Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Strasbourg, France

²Faculté de Chirurgie Dentaire, Université de Strasbourg, Strasbourg, France

³Protip SAS, Strasbourg, France

⁴Institute of Transfusion Medicine and Immunology, Medical Faculty Mannheim, University of Heidelberg, Mannheim, Germany

⁵Laboratory for Translational Cellular and Molecular Biomedicine, Tomsk State University, Russia

⁶Institut de Physique et Chimie des Matériaux de Strasbourg, UMR 7054 CNRS, Strasbourg Cedex 2, Strasbourg, France

⁷Institut Charles Sadron, CNRS UPR 22, Strasbourg, France

⁸Red Cross Blood Service Baden Württemberg – Hessen, Mannheim, Germany

***Advanced Healthcare Materials, 16 September 2015**

DOI: 10.1002/adhm.201500546