

# Conception d'hydrogels à base de chitosane et de dextrane pour la prévention des adhérences postopératoires

Présentée par Vaiana Moreau

Génie chimique

Présentation de maîtrise

Jury :

Abdellah Ajji, Président

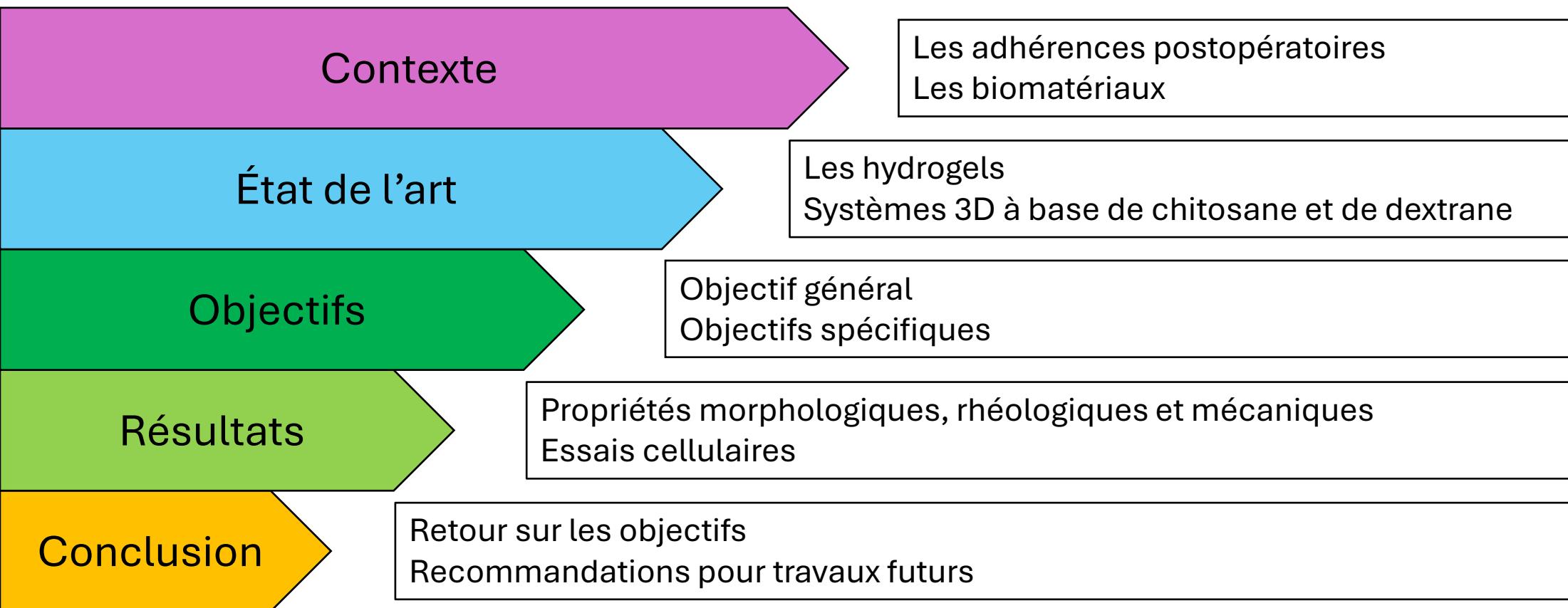
Marie-Claude Heuzey, Membre

Directeur de recherche : Gregory De Crescenzo

15 août 2025

Codirecteur de recherche : Nick Virgilio

# Organisation de la présentation



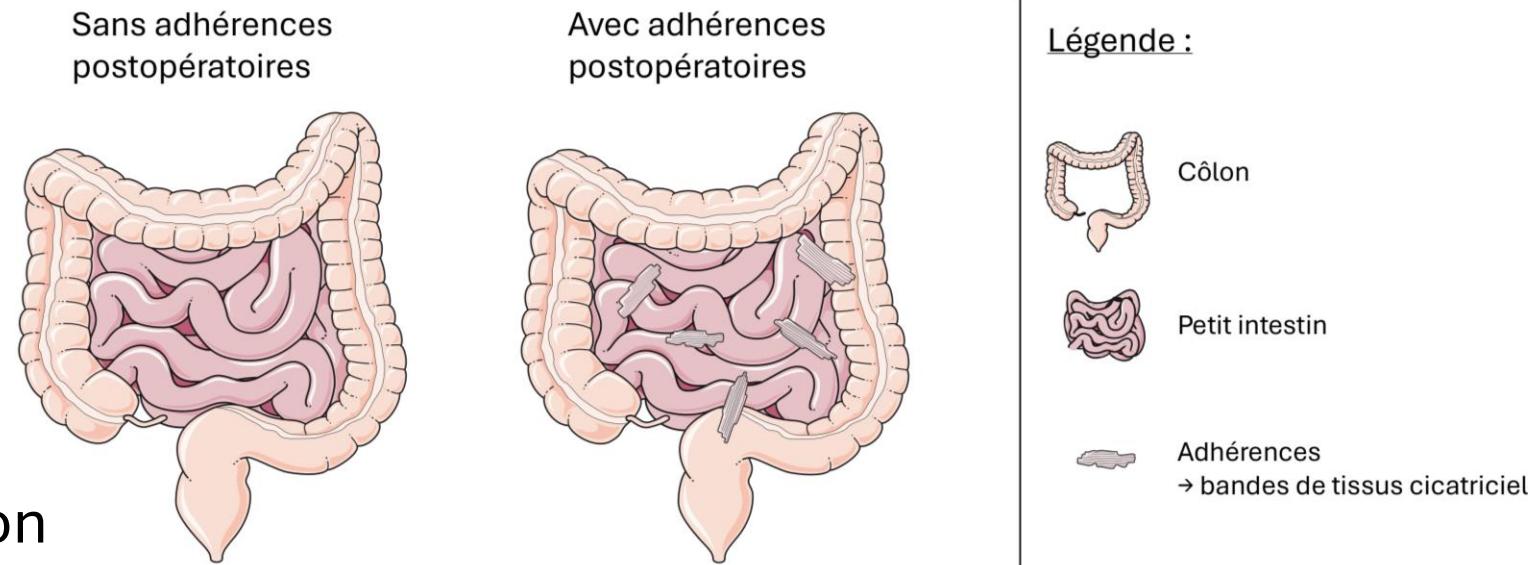
# Les adhérences postopératoires

- Problèmes fréquents suivis d'une opération chirurgicale

- Aux É.-U :

- Coûts estimés reliés aux POA = 2,5 milliards de \$ par an

- Ce sont : bandes de tissus cicatriciels pouvant être formés après une opération chirurgicale

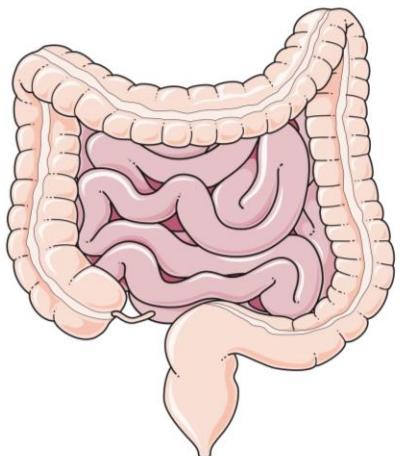


- Processus normal de cicatrisation

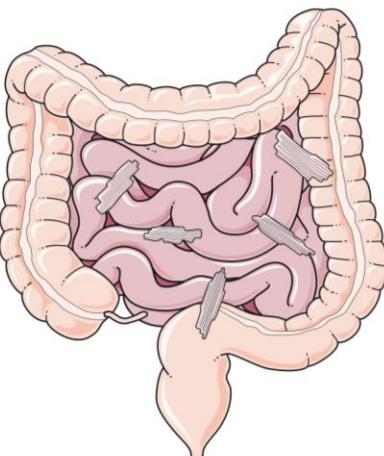
- Conséquences : douleurs chroniques sévères, des dysfonctionnements des organes → ↓ qualité de vie des patients

# Les adhérences postopératoires

Sans adhérences postopératoires



Avec adhérences postopératoires



Légende :



Côlon



Petit intestin



Adhérences  
→ bandes de tissus cicatriciel

- Comment prévenir ces adhérences postopératoires (POA) ?
  - Stratégies chirurgicales 
  - Barrières physiques 
  - Stratégies pharmaceutiques 

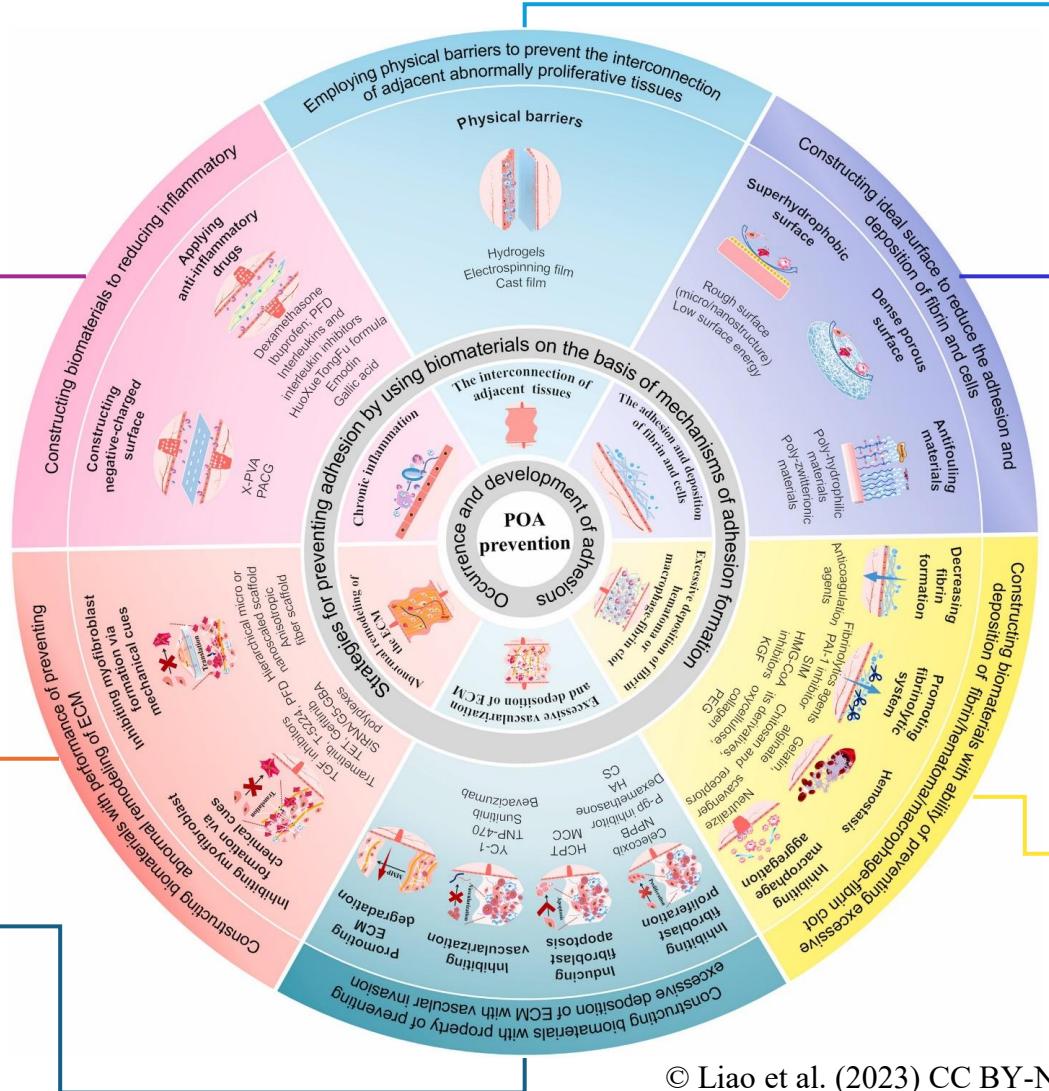
## Les biomatériaux

# Les biomatériaux

## Construction des matériaux pour réduire l'inflammation.

## Construction de biomatériaux capables de prévenir le remodelage anormal de la MEC

Construction de biomatériaux capables de prévenir le dépôt excessif de MEC en cas d'invasion vasculaire



## Utilisation de barrières physiques pour empêcher l'interconnexion de tissus adjacents anormalement prolifératifs

Construction d'une surface idéale pour réduire l'adhésion et le dépôt de fibrine et de cellules

Construction de biomatériaux capables de prévenir le dépôt excessif de fibrine, les hématomes ou les caillots de fibrine-macrophage

## Les hydrogels

- Structure 3D hydratée de chaînes polymériques réticulées
- Avantages concernant la prévention des POA :
  - Barrières physiques
  - Vecteurs de libération contrôlée de médicaments
  - Contrôle du saignement
  - Maintien position correcte des tissus
- Testés pour des POA au niveau :
  - Oreille, nez, gorge
  - Zone abdominale



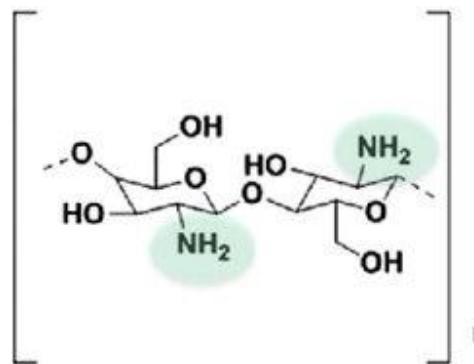
## Les différents polymères

### Caractéristiques principales des principaux polymères utilisés pour prévenir les POA

		Propriétés utiles
Polymères d'origine naturelle	Acide hyaluronique 	Composé de la matrice extracellulaire
	Cellulose 	Transformation en dérivés hydrosolubles faciles (comme carboxyméthylcellulose), bonne résistance mécanique
	Chitosane 	Propriétés antibactériennes, antioxydantes et hémostatiques
	Dextrane 	Propriétés répulsives pour les cellules
Polymères synthétiques	Alcool polyvinylique (PVA)	Absence de propriété d'adhésion cellulaire
	Polyéthylène glycol (PEG)	Peu immunogénique

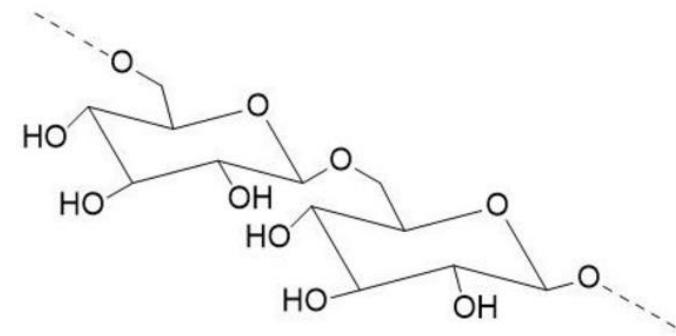
## Les polymères choisis

### Chitosane (CHI)



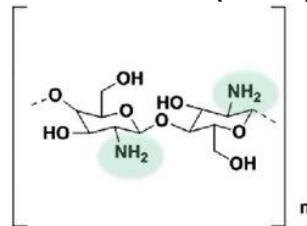
Antimicrobien  
Non toxique  
Non immunogène  
**Insoluble dans l'eau**

### Dextrane (DEX)

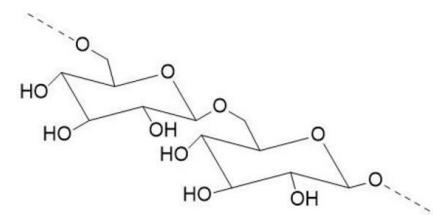


Soluble dans l'eau  
Non toxique  
Non immunogène  
**« Low fouling »**

- Concernant l'application (prévention POA) : la combinaison de ces 2 polymères a déjà démontré des résultats encourageants concernant la réduction des adhérences postopératoires.

**Chitosane (CHI)**

# Les méthodes de réticulation

**Dextrane (DEX)**

- Réticulation chimique :

- Réaction de base Schiff : en oxydant préalablement le DEX pour avoir des aldéhydes et les faire réagir avec les amines du CHI
- **Inconvénient** : l'oxydation du DEX mène à un sous-produit et une réaction secondaire indésirables

- Réticulation physique

- Interactions électrostatiques : entre des polymères chargés positivement et négativement
- **Inconvénient** : liaison non covalente => faible et moins stable ; agrégation et précipitation non contrôlée

## Nouvelle approche de réticulation

- On cherche à :
  - Réticuler ces 2 polymères sans sous-produit et réaction secondaire

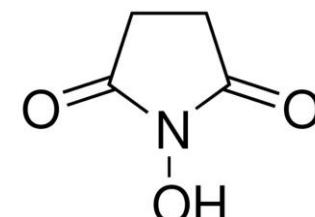
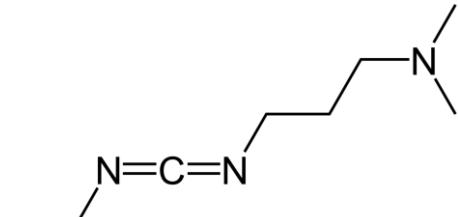


### Réticulation chimique avec EDC/NHS

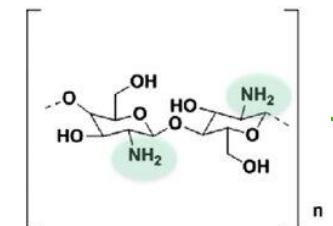


- Fait réagir des groupes carboxyles et groupes amines (forme  $\text{NH}_2$ )

Que l'on peut rajouter au DEX



CHI



Ramené à pH neutre avec bicarbonate de sodium  
(Komoto et al., 2019 ; Parès et al., 2024)

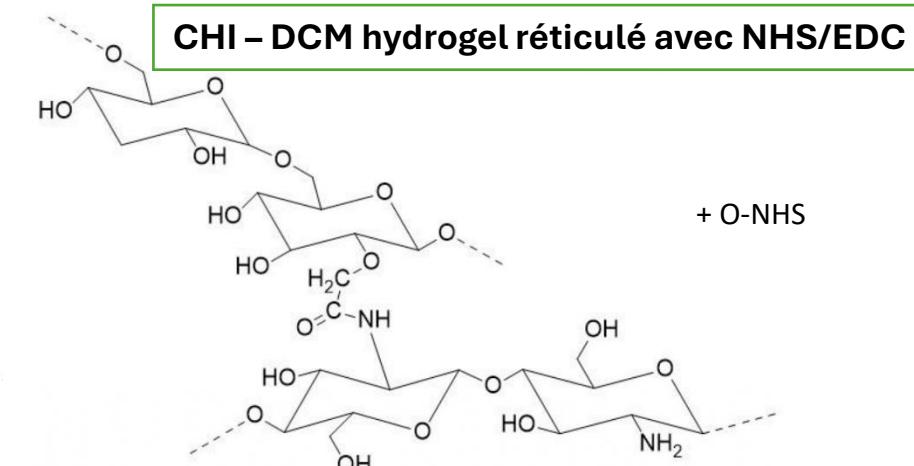
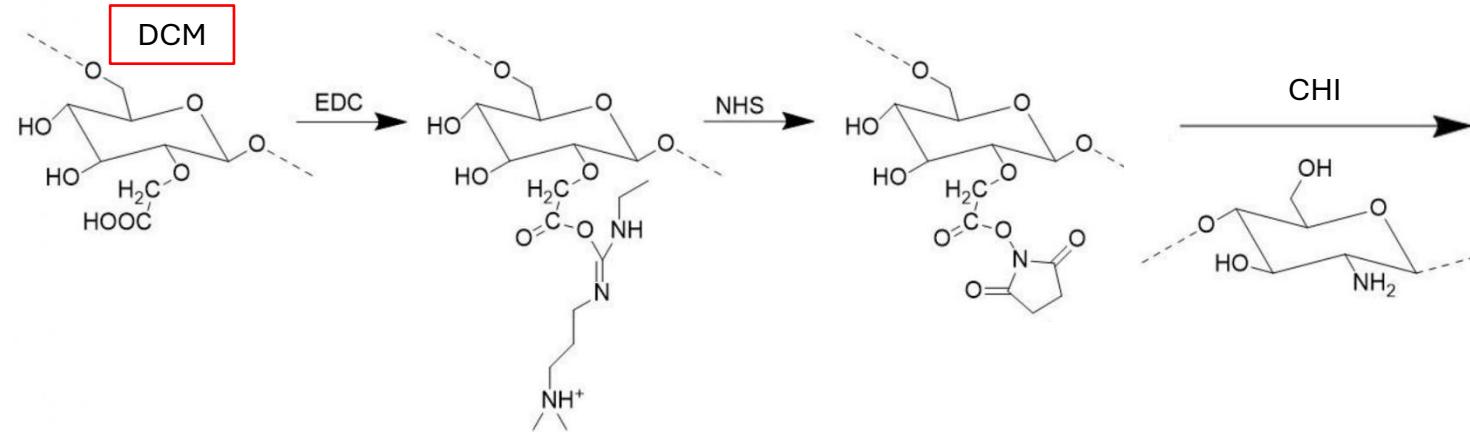
## Objectif général

Développer une chimie simple, sans sous-produits cytotoxiques et réactions secondaires indésirables, permettant d'obtenir des hydrogels homogènes, stables et modulables, à base de chitosane et de dextrans, tout en étant biocompatible, dotés de propriétés mécaniques similaires à celles des tissus mous, et présentant un comportement répulsif vis-à-vis des cellules.

## Objectifs spécifiques

1. Développer une chimie de réticulation covalente
  - hydrogels homogènes en chitosane et en dextrane
  - sans réaction secondaire, ni produits indésirables
2. Moduler le temps de gélification
  - propriétés rhéologiques des solutions gélifiantes
3. Développer des formulations pour des hydrogels
  - propriétés mécaniques : comparables aux tissus mous (1-10 kPa)
4. Évaluer le comportement des cellules *in vitro* sur les hydrogels produits

## Production

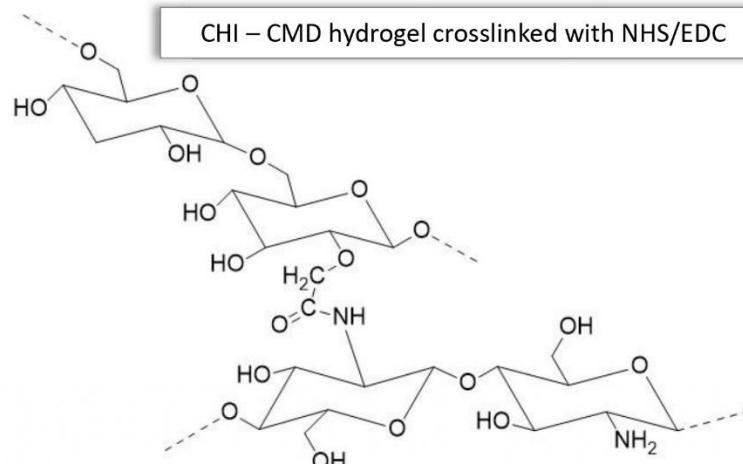
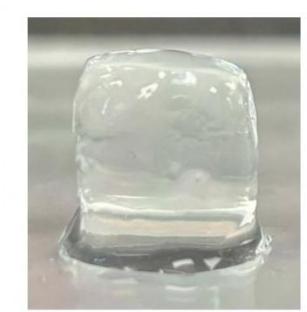
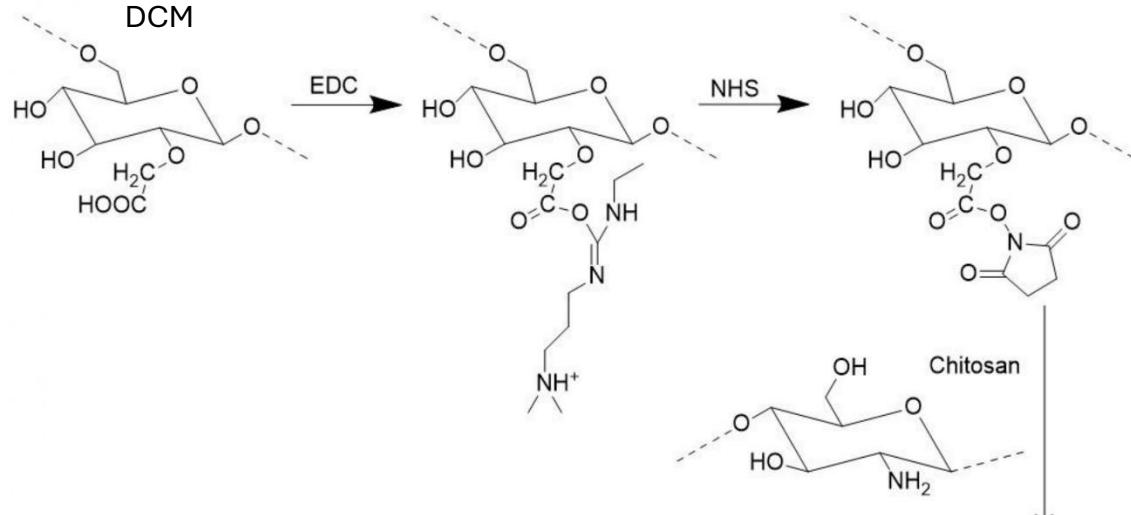


### Protocole :

- DCM (dilué eau MQ) à 20 mg/mL
- Chitosane (dans 0.1M HCl) à 20 mg/mL puis ramené à pH neutre avec du NaHCO<sub>3</sub> avant utilisation dans la chimie de réticulation
- Ratio volumique CHI : DCM => 50:50 %v/v (1:1)
- Concentration totale : 20 mg/mL
- NHS et EDC en excès



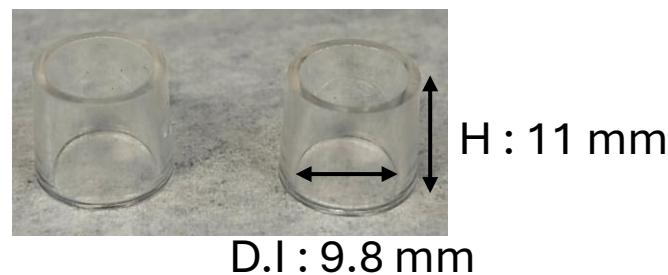
## Production



Condition	Ratio (%v/v) CHI:DCM	NHS/EDC	pH de la solution de CHI (ajusté avec du NaHCO <sub>3</sub> )	Gélification
1	20:80	+	7.0 – 7.5	✓
2	30:70	+	7.0 – 7.5	✓
3	40:60	+	7.0 – 7.5	✓
4	50:50	+	7.0 – 7.5	✓
5	50:50	+	1.0 – 1.5 (sans NaHCO <sub>3</sub> )	✗
6	50:50	+	7.0 – 7.5 (avec NaOH)	✗
7	50:50	-	7.0 – 7.5	✗
8	60:40	+	7.0 – 7.5	✓
9	70:30	+	7.0 – 7.5	✓
10	80:20	+	7.0 – 7.5	✓

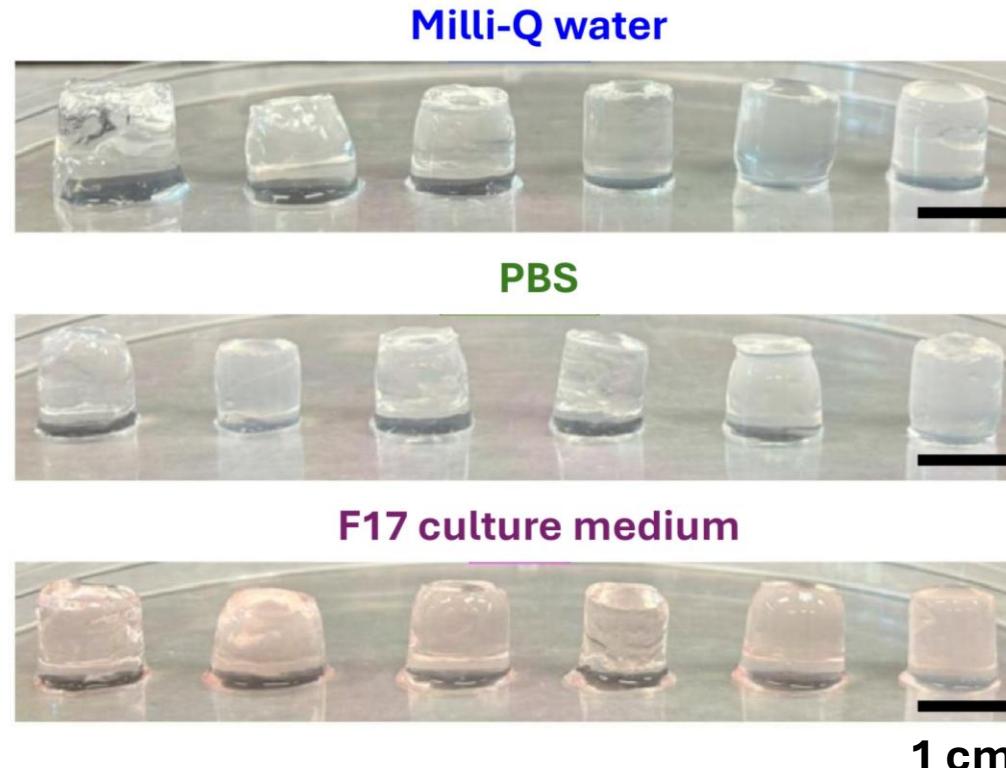


## Cloning cylinders



## Morphologie

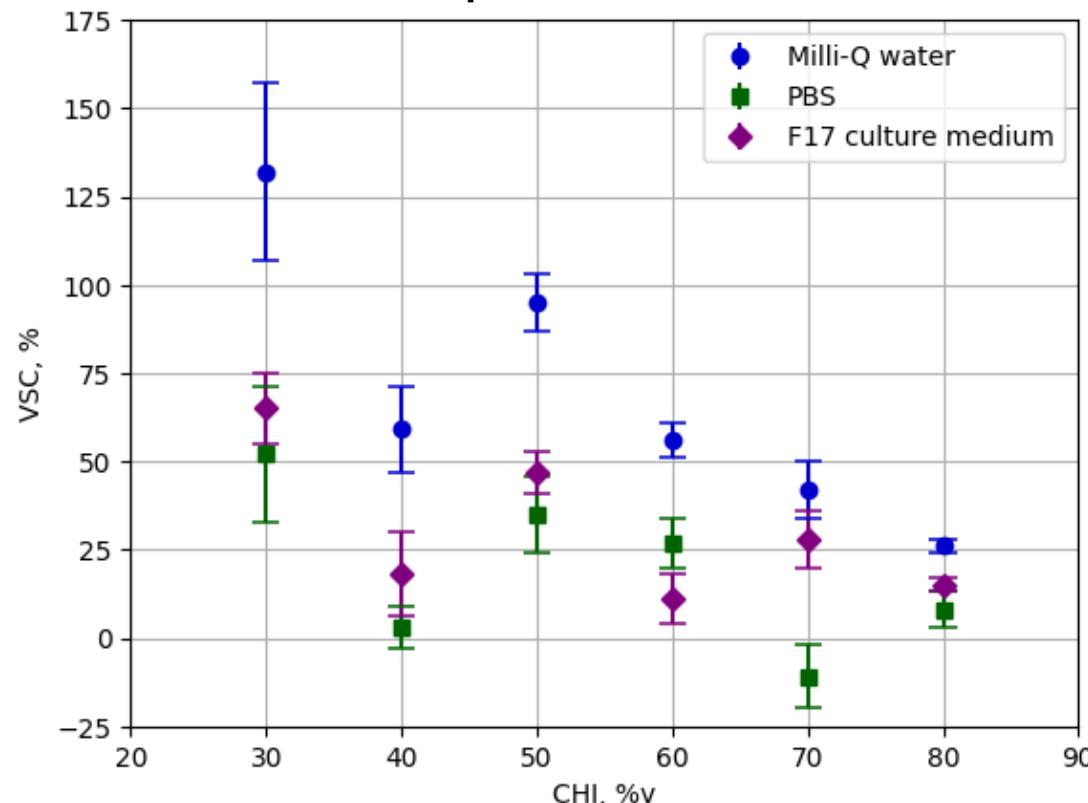
Hydrogels de 30:70 (gauche) à 80:20 (droite) %v/v CHI:DCM



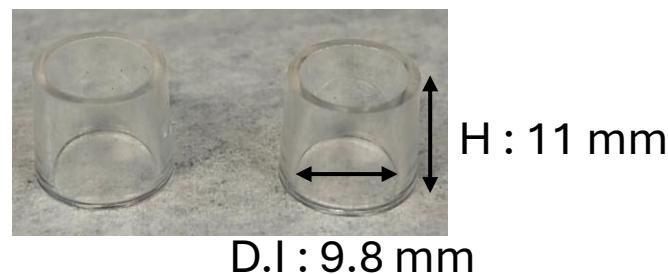
**Capacité de gonflement en volume :**

$$VSC = \frac{V_{final} - V_{initial}}{V_{initial}} * 100$$

**VSC en fonction de différents ratios volumiques en CHI:DCM**



## Cloning cylinders



## Morphologie

Hydrogels de 30:70 (gauche) à 80:20 (droite) %v/v CHI:DCM



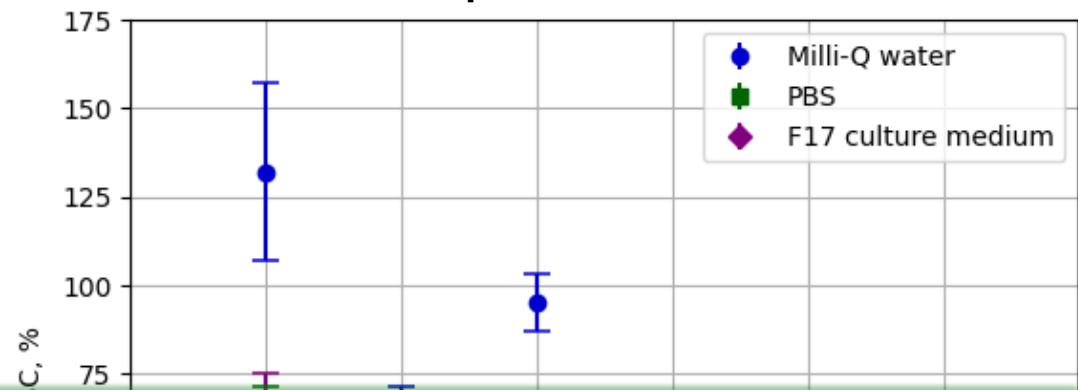
## Objectifs spécifiques :

1. Développer une chimie de réticulation covalente
  - hydrogels homogènes en chitosane et en dextrane
  - sans réaction secondaire, ni produits indésirables

## Capacité de gonflement en volume :

$$VSC = \frac{V_{final} - V_{initial}}{V_{initial}} * 100$$

## VSC en fonction de différents ratios volumiques en CHI:DCM



## Temps de gélification

Ratio 50:50 %v/v CHI:DCM fait en triplicata

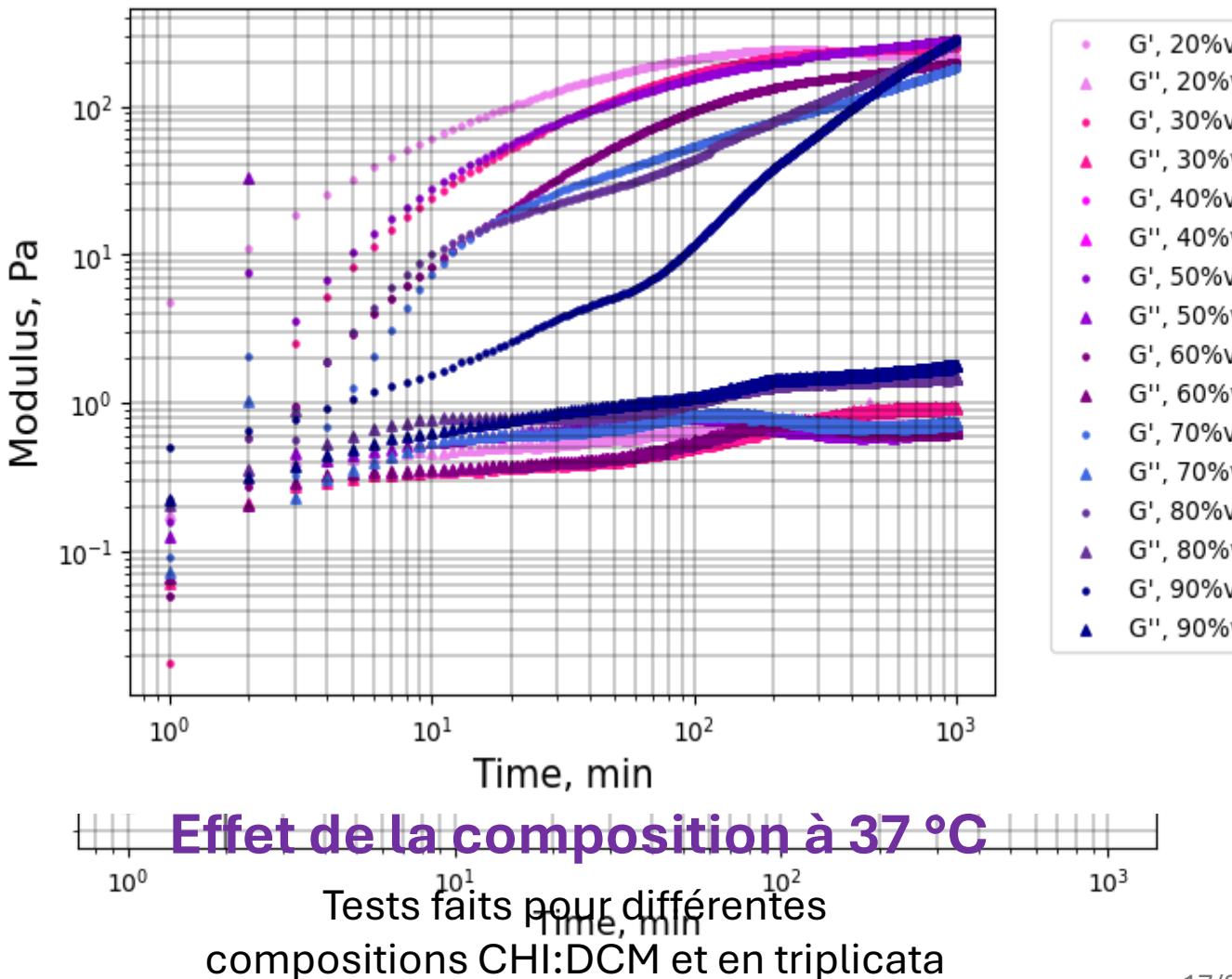
Appareil : Anton-Paar Physica MCR

501

Géométrie : Couette à cylindres concentriques avec un rotor (bob) de 16,66 mm de diamètre et une cuve (cup) de 18,066 mm de diamètre

Paramètres du test :

- Balayage dans le temps (1 000 min)
- $\gamma_0 = 3\%$
- $\omega = 1 \text{ rad/s}$
- $T = 37^\circ\text{C}$



## Effet de la température

Appareil : Anton-Paar Physica MCR

501

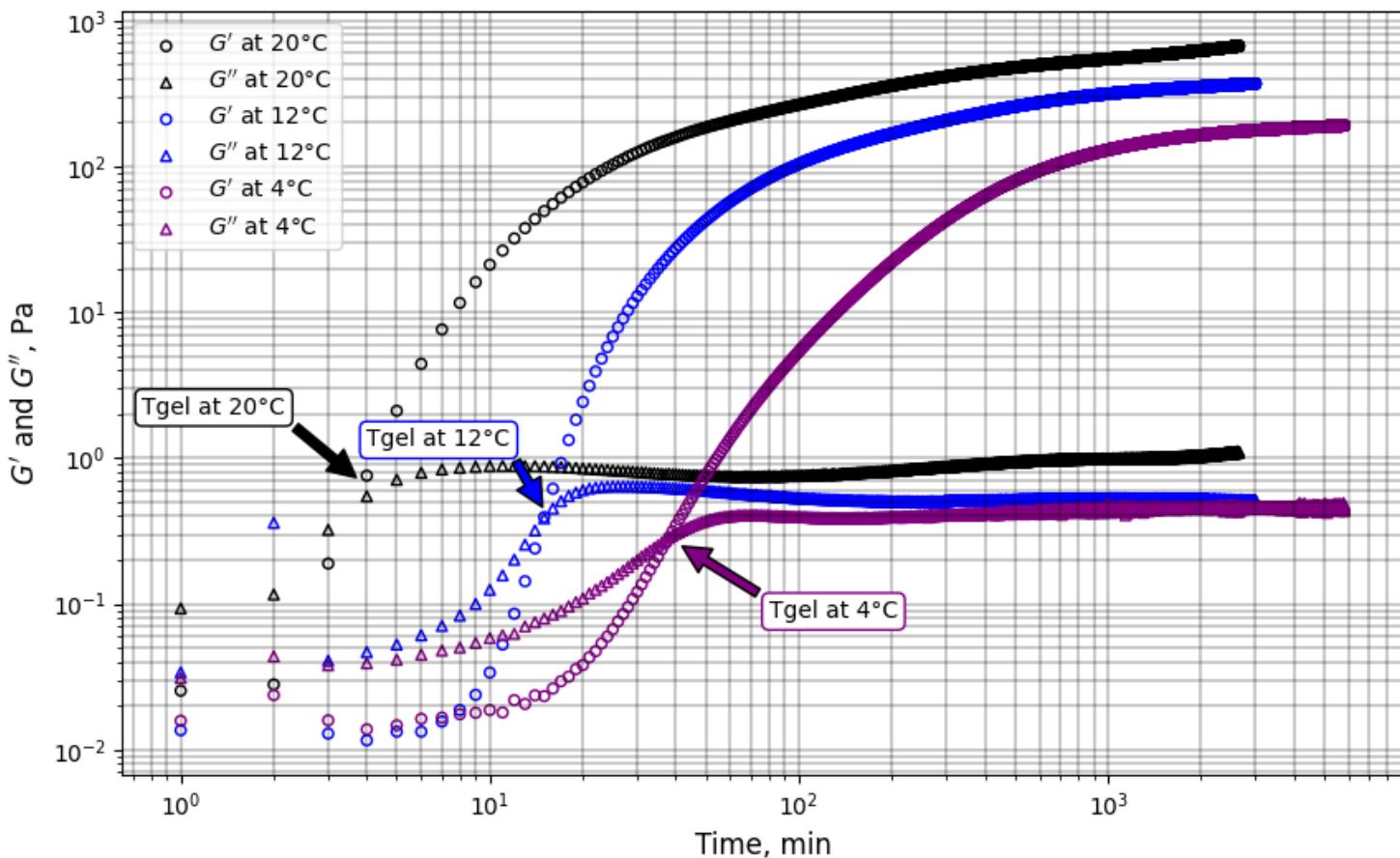
Géométrie : Couette à cylindres concentriques avec un rotor (bob) de 16,66 mm de diamètre et une cuve (cup) de 18,066 mm de diamètre

Paramètres du test :

- Balayage dans le temps
- $\gamma_0 = 3\%$
- $\omega = 1 \text{ rad/s}$
- **T = 4 °C, 12 °C et 20 °C**

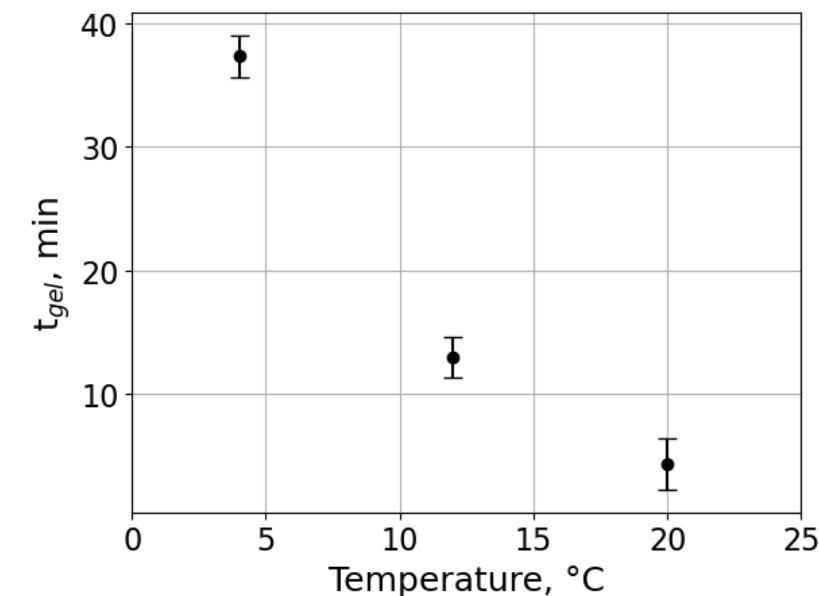
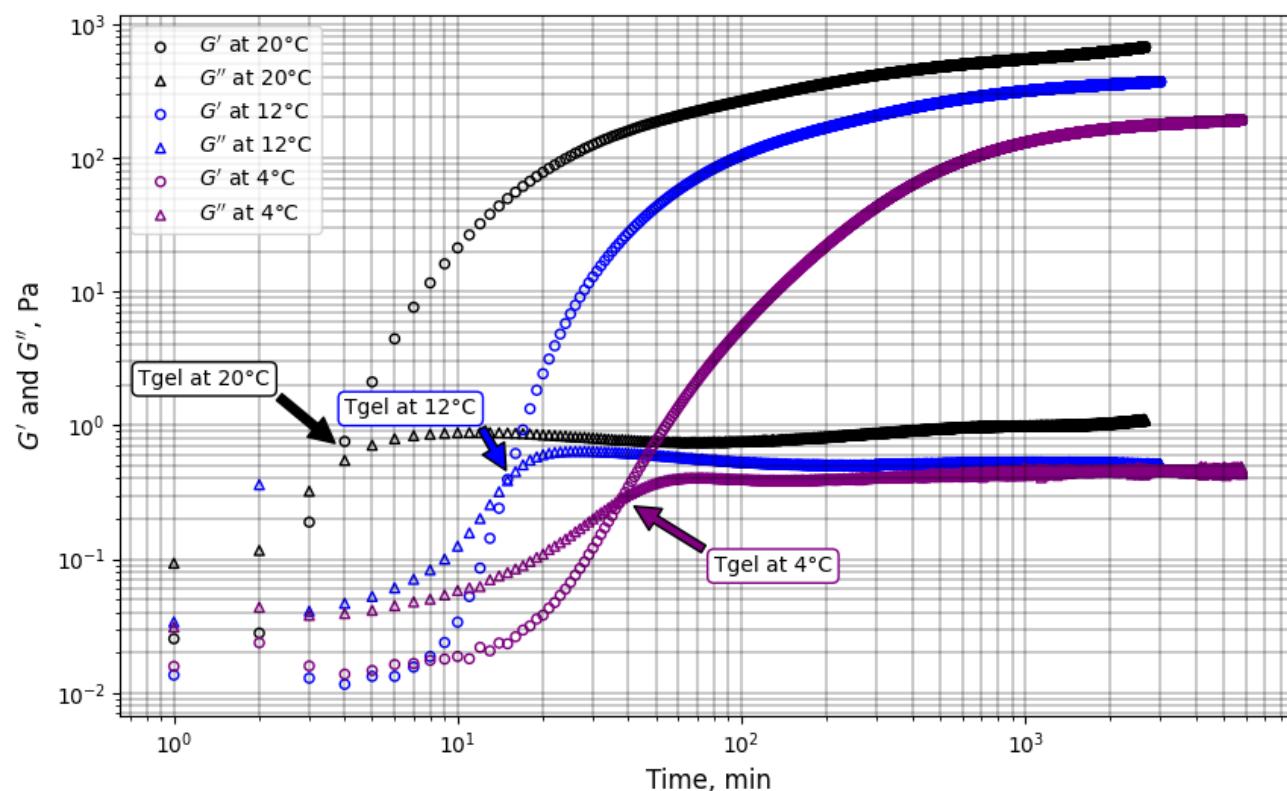
### Temps de gélification

**Ratio : 50:50 %v/v CHI:DCM**



## Effet de la température

### Temps de gélification



## Haute température (37 °C)

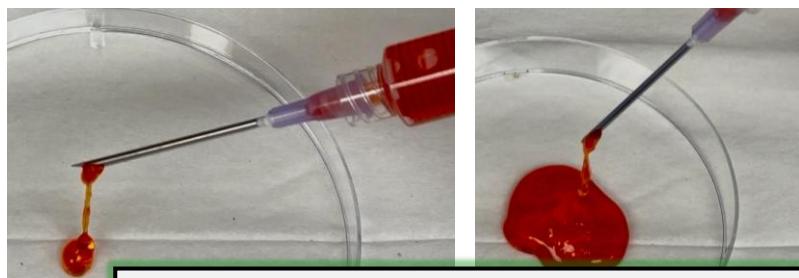
### Ajout CHI au DCM



### Mélange de la solution



### Injection à 37 °C



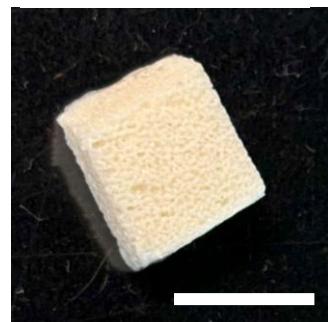
## Temps de gélification

## Basse température (< 4 °C)

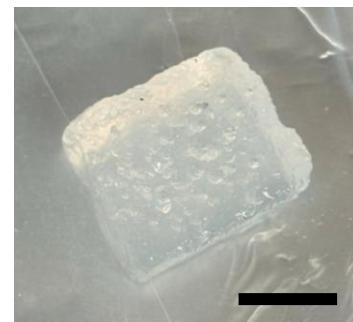
Produire des hydrogels injectables et donner une forme à notre hydrogel

### Injection dans des moules de PVA hydrosoluble

#### Avant extraction



#### Après extraction



### Objectifs spécifiques :

2. Moduler le temps de gélification

→ propriétés rhéologiques des solutions gélifiantes





## Propriétés mécaniques en compression

$$\text{Déformation : } \varepsilon = \frac{\Delta h}{h_0}$$

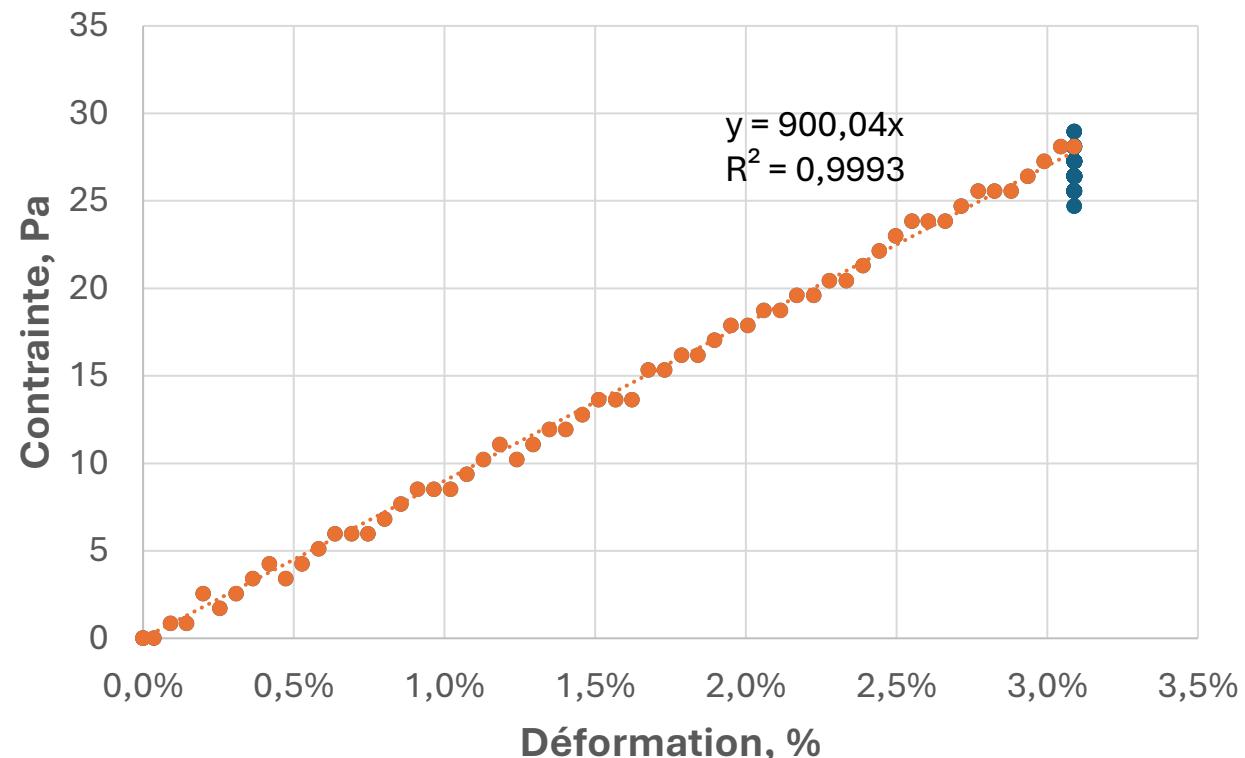
$$\text{Contrainte mesurée : } \sigma = \frac{G \times g}{\pi \times \frac{D^2}{4}}$$

Appareil : Mach-1 appareil de test mécanique

Plateau de compression : 2 cm diamètre

Paramètres du test :

- Rampe : 275 um
  - Déformation : entre 2,3 et 4,5%
- Vitesse : 50 um/s

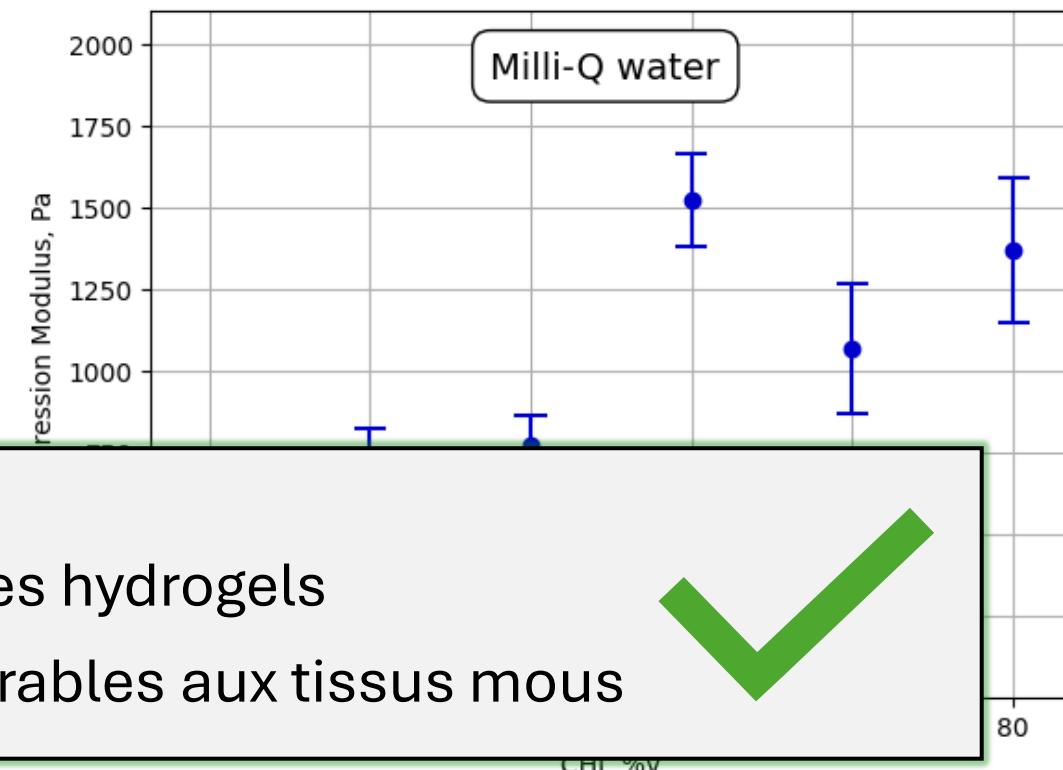
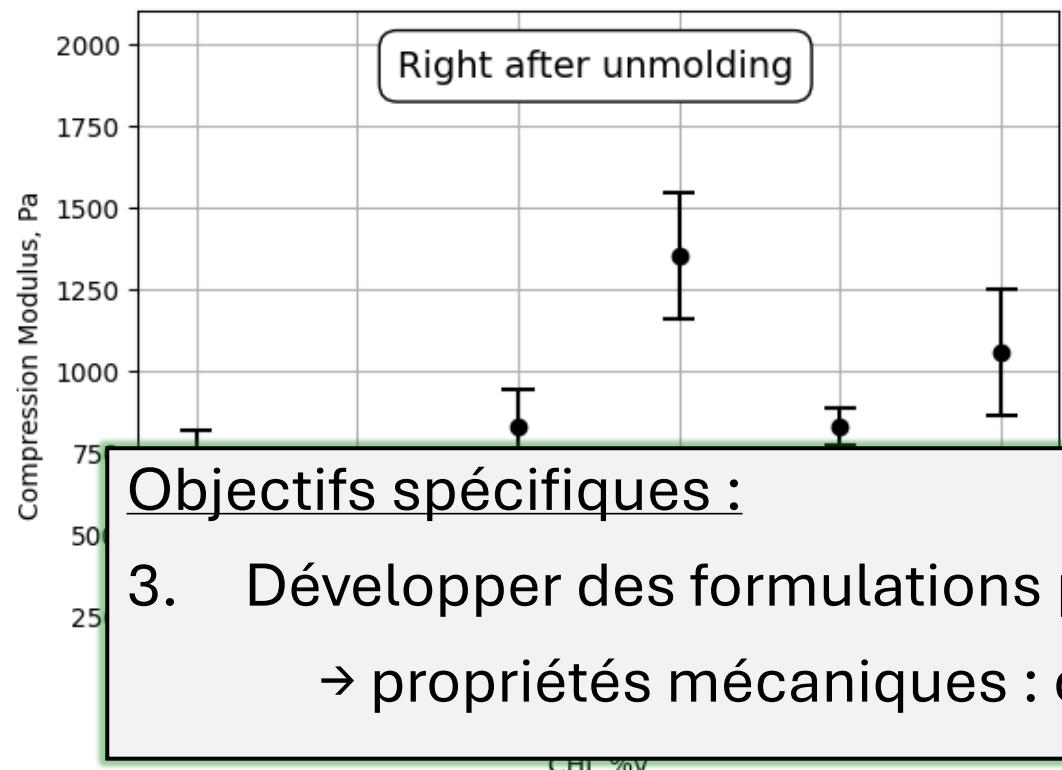


## Propriétés mécaniques en compression

Ratios testés : CHI:DCM %v/v  
30:70 à 80:20 %v/v

Chaque ratio :  
5 hydrogels

Essais faits après démoulage et après  
3 jours dans : eau MQ, PBS et F17



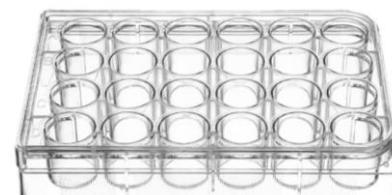
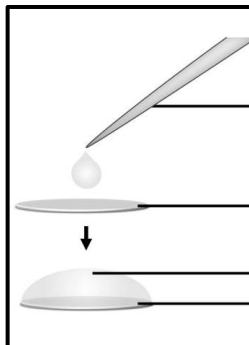
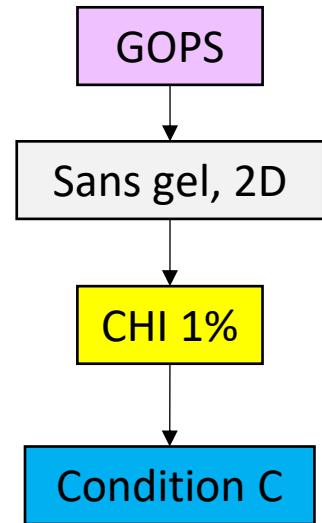
### Objectifs spécifiques :

3. Développer des formulations pour des hydrogels  
→ propriétés mécaniques : comparables aux tissus mous

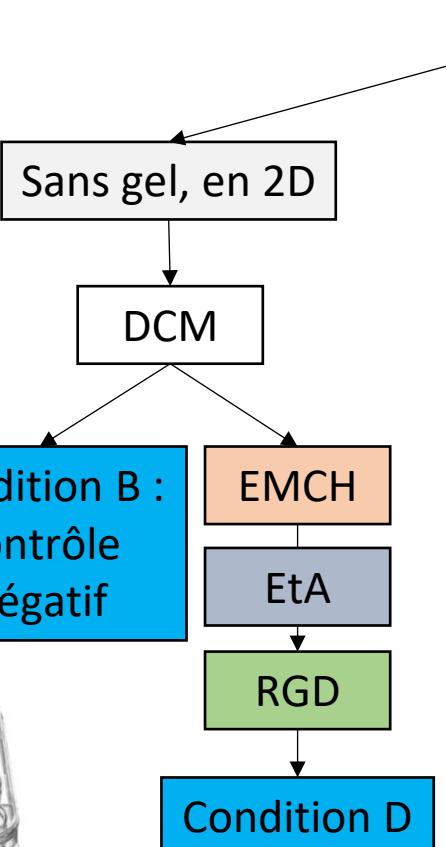


## Essais cellulaires *in vitro*

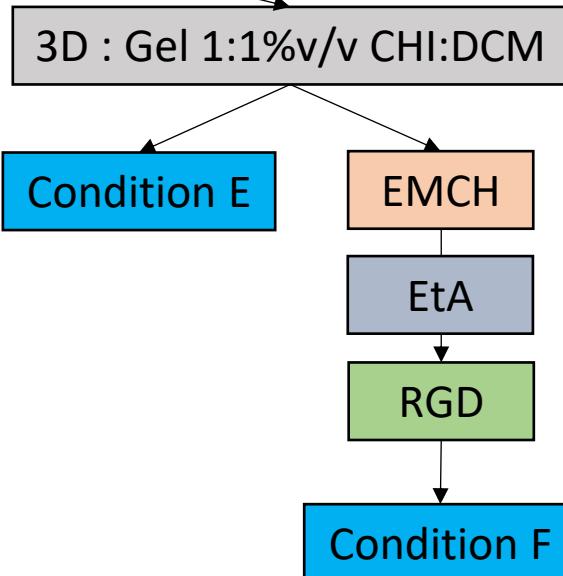
**2D**



HUVECs dans CellBind → Condition A : contrôle positif

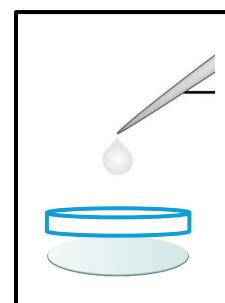
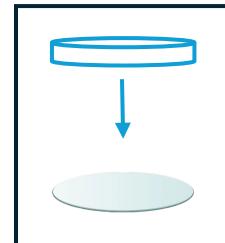


APTES



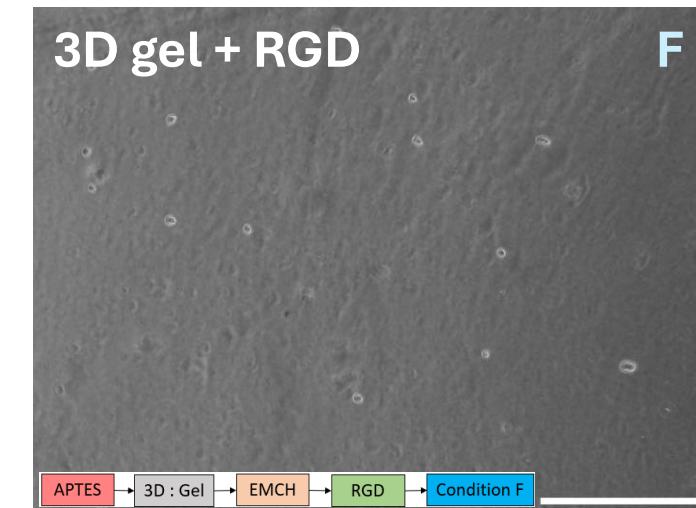
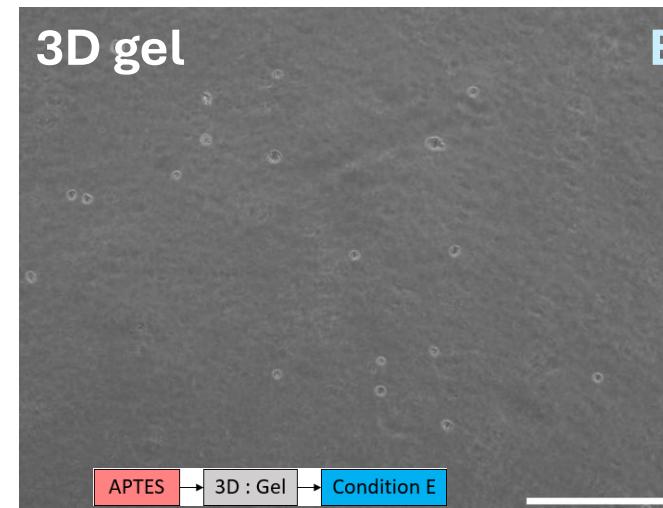
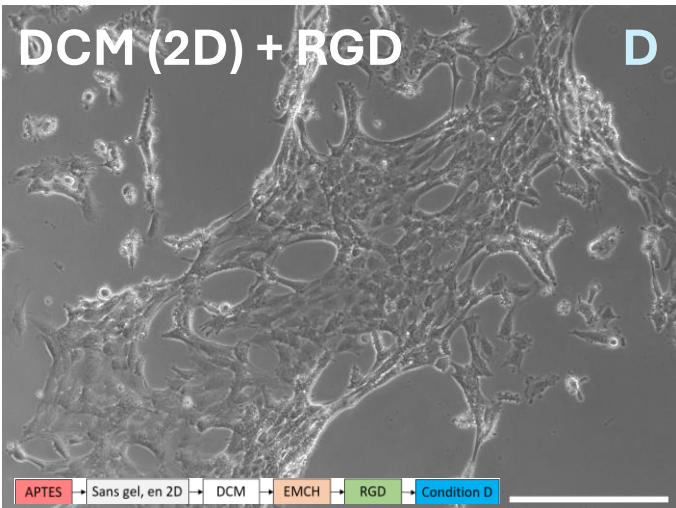
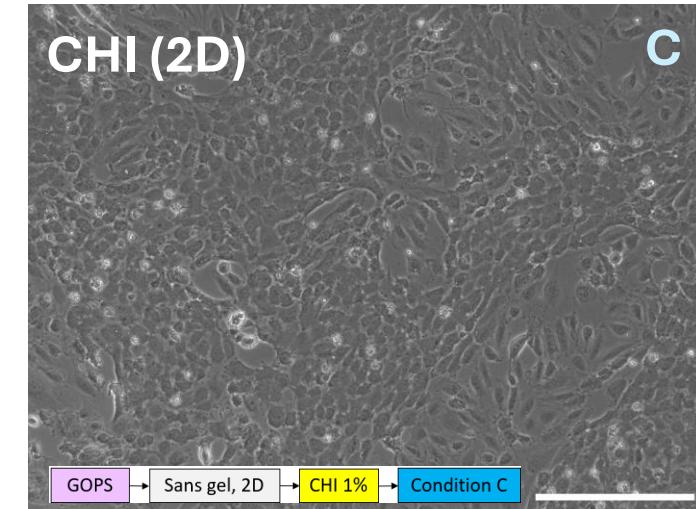
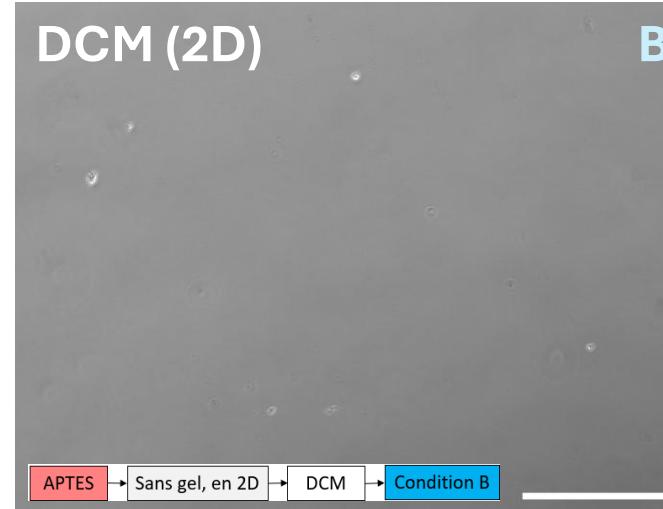
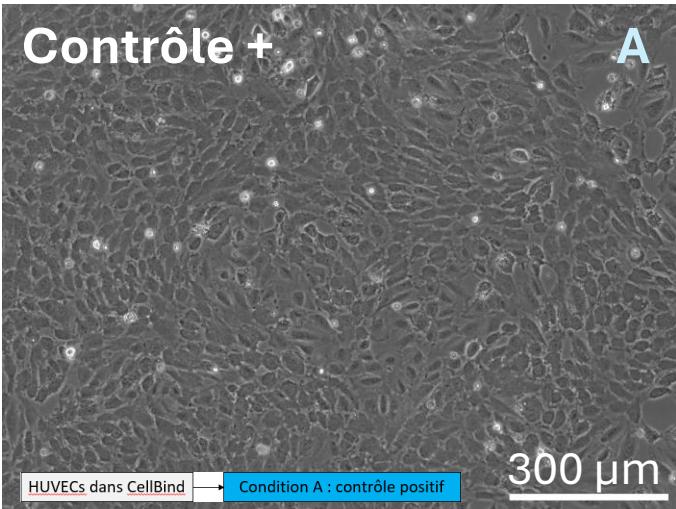
**3D** →

Film d'hydrogel de 30 µL sur une lamelle de 12 mm de diamètre => épaisseur : 265 µm

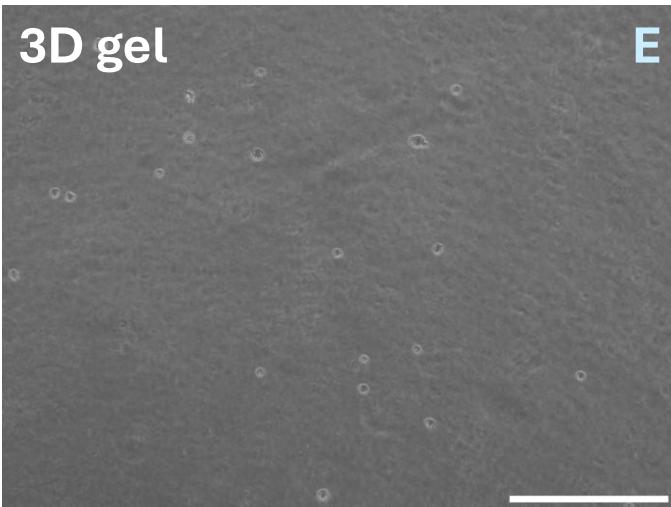


## Essais cellulaires *in vitro*

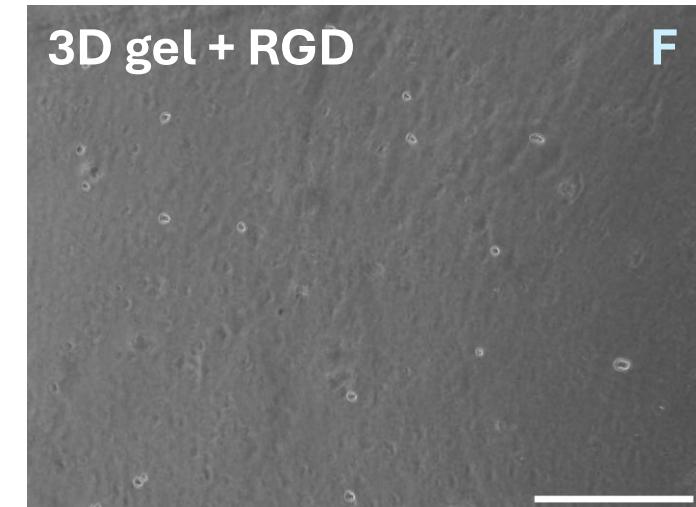
Ratio 50:50 %v/v CHI:DCM



## Essais cellulaire *in vitro*



**Pas d'adhésion cellulaire  
sur les hydrogels**



### Objectifs spécifiques :

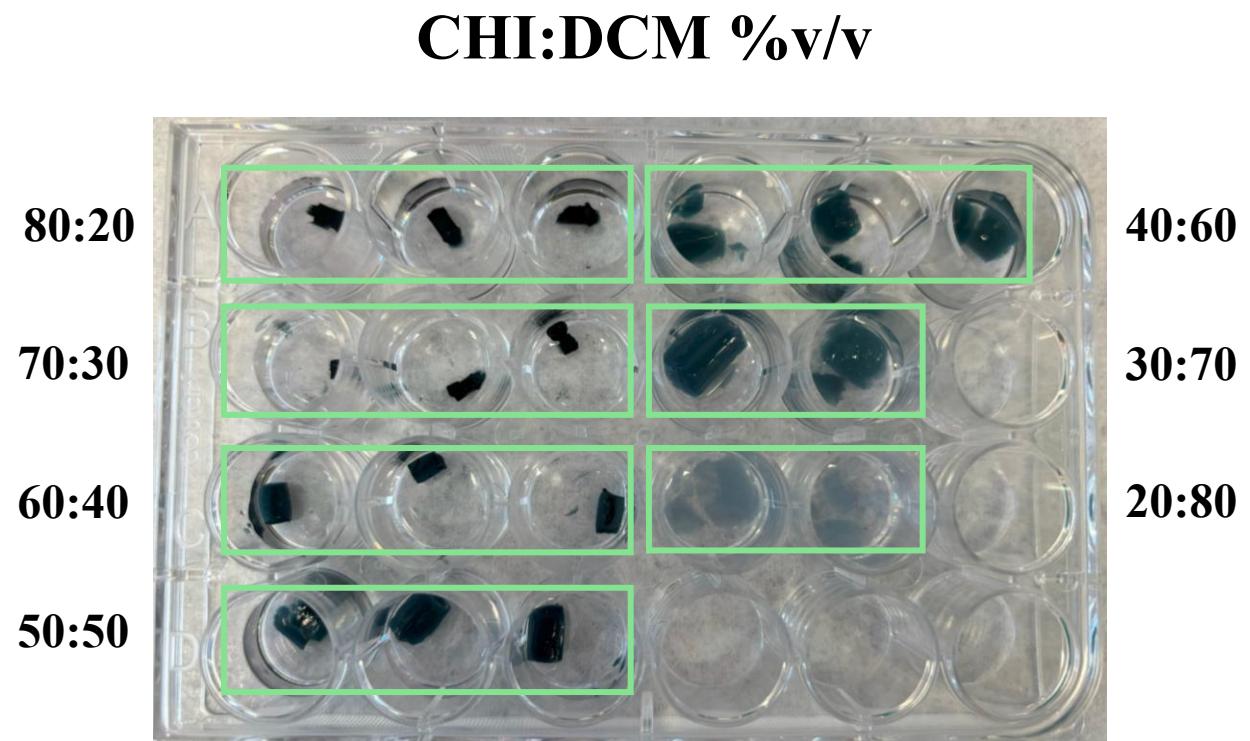
4. Évaluer le comportement des cellules *in vitro* sur les hydrogels produits



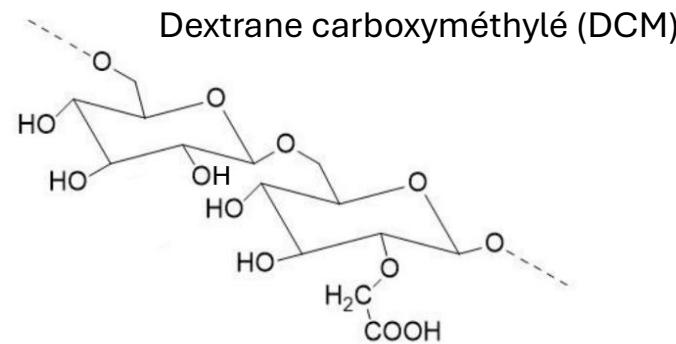
## Essais complémentaires

Comme il n'y a pas d'adhésion cellulaire, reste-t-il des amines libres à la surface des hydrogels ?

- Essais colorimétriques 🎨
- Génipine : petite molécule d'origine naturelle
  - Réagit spécifiquement avec les amines entraînant un changement de couleur bleue intense.

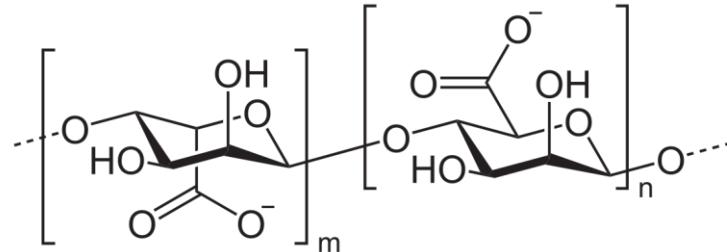


## Polyvalence de la chimie



Remplacé

Alginate de sodium

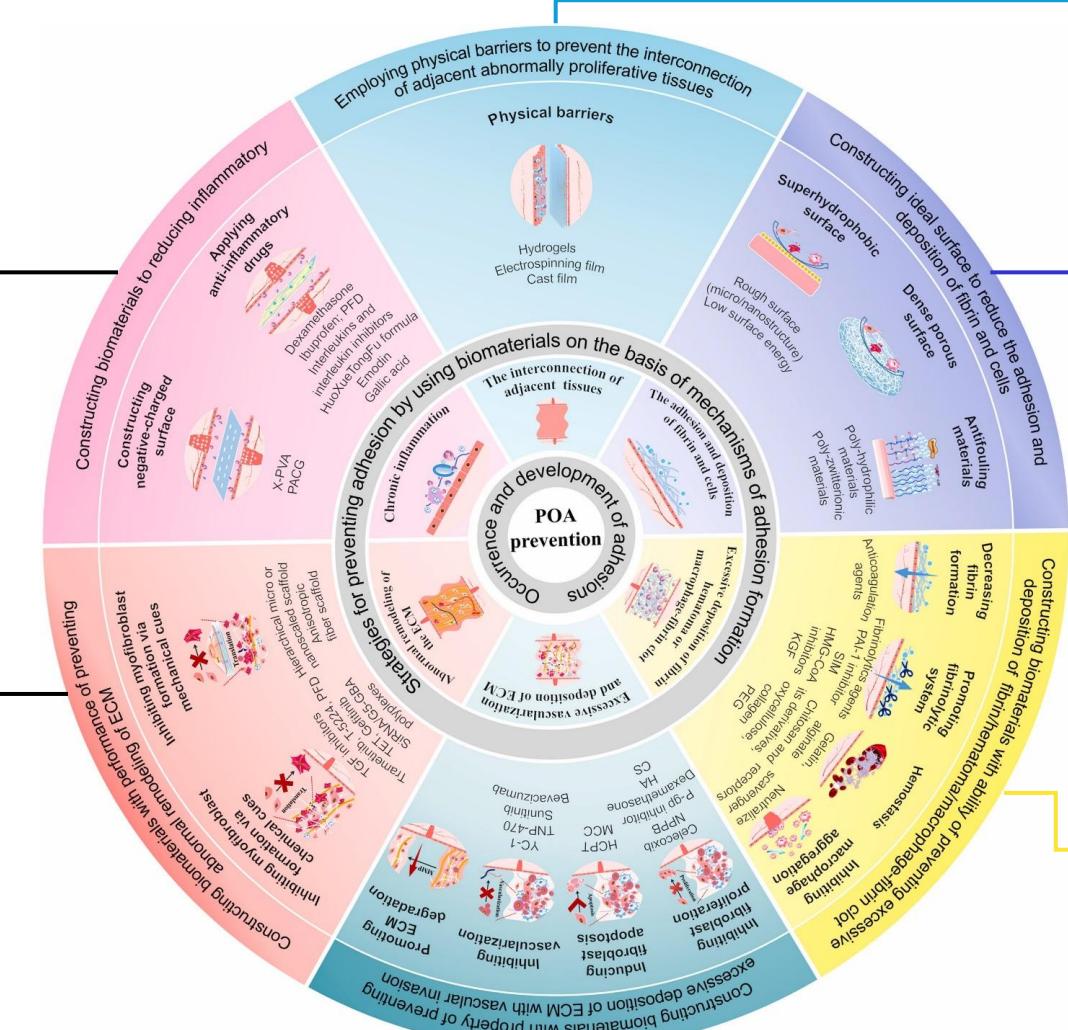


### Hydrogels de chitosane et alginate réticulé avec NHS/EDC



Retour sur le diagramme des biomatériaux

## Conclusions principales



À considérer pour des potentiels travaux futurs

✓ Utilisation de barrières physiques pour empêcher l'interconnexion de tissus adjacents anormalement prolifératifs

✓ Construction d'une surface idéale pour réduire l'adhésion et le dépôt de fibrine et de cellules

✓ Construction de biomatériaux capables de prévenir le dépôt excessif de fibrine, les hématomes ou les caillots de fibrine-macrophage

## Retour sur les objectifs

### 1. Développer une chimie de réticulation covalente

- hydrogels homogènes en chitosane et en dextrane
- sans réaction secondaire, ni produits indésirables

Différents ratios %v CHI:DCM

Étendue cette chimie à de l'alginate

### 2. Moduler le temps de gélification

- propriétés rhéologiques des solutions gélifiantes

Gels injectables

Gels avec une forme spécifique

### 3. Développer des formulations pour des hydrogels

- propriétés mécaniques : comparables aux tissus mous

Les ratios 30:70 à 80:20 %v/v CHI:DCM sont entre 1 et 10 kPa

### 4. Évaluer le comportement des cellules *in vitro* sur les hydrogels produits

Pas d'adhésion cellulaire sur gel et gel+RGD

## Recommandations / Perspectives

 Étudier différents chitosanes et dextrans

 Extension de la chimie de réticulation

 Validation *in vivo*

 Applications en cicatrisation

 Libération contrôlée de médicaments

# Remerciements

- Laboratoire De Crescenzo
  - Benoît Liberelle, PhD
  - Benjamin Serafin
  - Chérine Marie Diab
  - Emma Sulmoni
  - Faranak Baniahmad
  - Hélène L'Écuyer-Coelho
  - Ilona Metayer
  - Jimmy Gaudreault
  - Julie Leclerc
  - Lucile Gielly
  - Arnaud Girodias
- Laboratoire Virgilio
  - Alex Goyer
  - Arthur Lassus
  - Guillaume Garnier
  - Lisa Delattre
  - Olivier Guévremont
  - Parniyan Talebpour
- Génie chimique
  - Anik Chevrier
  - Chi-Yuan Chang
  - Lydia Simard
  - Matthieu Gauthier
- Laboratoire Bouchard
  - Aurélie Stil, PhD

# Références

- Aziz, M. A., Cabral, J. D., Brooks, H. J., Moratti, S. C., & Hanton, L. R. (2012). Antimicrobial properties of a chitosan dextran-based hydrogel for surgical use. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 56(1), 280-287.
- Cabral, J. D., Roxburgh, M., Shi, Z., Liu, L., McConnell, M., Williams, G., Evans, N., Hanton, L. R., Simpson, J., & Moratti, S. C. (2014). Synthesis, physiochemical characterization, and biocompatibility of a chitosan/dextran-based hydrogel for postsurgical adhesion prevention. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 25, 2743-2756.
- Chen, M., Liu, J., Lin, J., Zhuang, K., Shan, Y., Tiwari, S., Jiang, L., & Zhang, J. (2025). Progress in Polysaccharide-Based Hydrogels for Preventing Postoperative Adhesions: A Review. *Gels*, 11(3), 188.
- Komoto, D., Furuike, T., & Tamura, H. (2019). Preparation of polyelectrolyte complex gel of sodium alginate with chitosan using basic solution of chitosan. *International journal of biological macromolecules*, 126, 54-59.
- Lauder, C. I., Garcea, G., Strickland, A., & Maddern, G. J. (2011). Use of a modified chitosan dextran gel to prevent peritoneal adhesions in a rat model. *Journal of Surgical Research*, 171(2), 877-882.
- Lauder, C. I., Strickland, A., & Maddern, G. J. (2012). Use of a modified chitosan–dextran gel to prevent peritoneal adhesions in a porcine hemicolectomy model. *Journal of Surgical Research*, 176(2), 448-454.
- Liao, J., Li, X., & Fan, Y. (2023). Prevention strategies of postoperative adhesion in soft tissues by applying biomaterials: based on the mechanisms of occurrence and development of adhesions. *Bioactive Materials*, 26, 387-412.
- Liu, G., Shi, Z., Kuriger, T., Hanton, L., Simpson, J., Moratti, S., Robinson, B., Athanasiadis, T., Valentine, R., & Wormald, P. (2009). Synthesis and characterization of chitosan/dextran based hydrogels for surgical use. Paper presented at the Macromolecular symposia.
- Parès, L., Naasri, S., Delattre, L., Therriault, H., Liberelle, B., De Crescenzo, G., Lauzon, M.-A., Faucheu, N., Paquette, B., & Virgilio, N. (2024). Macroporous chitosan/alginate hydrogels crosslinked with genipin accumulate and retain glioblastoma cancer cells. *RSC advances*, 14(48), 35286-35304.
- Stapleton, L. M., Lucian, H. J., Grosskopf, A. K., Smith, A. A., Totherow, K. P., Woo, Y. J., & Appel, E. A. (2021). Dynamic hydrogels for prevention of post-operative peritoneal adhesions. *Advanced Therapeutics*, 4(3), 2000242.
- Stil, A., Liberelle, B., Guadarrama Bello, D., Lacomme, L., Arpin, L., Parent, P., Nanci, A., Dumont, É. C., Ould-Bachir, T., & Vanni, M. P. (2023). A simple method for poly-D-lysine coating to enhance adhesion and maturation of primary cortical neuron cultures in vitro. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 17, 1212097.