

Avis de Soutenance

Madame Pauline TARLET

Chimie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Développement de comprimés mucoadhésifs et pH-sensibles ciblant le tractus gastro-intestinal

dirigés par Madame Claire BORDES et Madame Stéphanie BRIANCON

Soutenance prévue le **lundi 02 février 2026** à 14h00

Lieu : Université Lyon 1, amphithéâtre 3 au 8 avenue Rockefeller à Lyon 8ème

Composition du jury proposé

Mme Claire BORDES	Université Lyon 1	Directrice de thèse
M. Gilles PONCHEL	Université Paris-Saclay	Rapporteur
M. Eric BEYSSAC	Université Clermont Auvergne	Rapporteur
M. Adem GHARSALLAOUI	Université Lyon 1	Examineur
Mme Susanne FLORIN MUSCHERT	Université de Lille	Examinatrice
Mme Stéphanie BRIANCON	Université Lyon 1	Co-directrice de thèse
Mme Vanessa BOUGEAUX	Skyepharma Production - Saint-Quentin-Fallavier	Invitée
Mme Sandrine BOURGEOIS	Université Lyon 1	Invitée

Mots-clés : Mucoadhésion, pH-sélection, ciblage, comprimés, Administration orale

Résumé :

L'objectif de ce projet de recherche est de combiner des polymères mucoadhésifs et sensibles au pH pour développer des comprimés à libération prolongée capables d'adhérer à la muqueuse d'une région spécifique du tractus gastro-intestinal (estomac, intestin et côlon). Ce type de formulation permettrait d'optimiser les traitements locaux de certaines pathologies du tube digestif, comme l'infection par *Helicobacter pylori*, les ulcères gastriques ou encore les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique), en augmentant leur efficacité et diminuant les effets secondaires. Les formulations mucoadhésives ciblant des zones spécifiques du tractus gastro-intestinal peuvent également être utilisées pour améliorer la biodisponibilité par voie orale de principes actifs à fenêtre d'absorption étroite. Après avoir développé différentes méthodes de caractérisation in vitro de la mucoadhésion impliquant un mucus et/ou une muqueuse synthétiques, un screening de polymères mucoadhésifs commerciaux a été effectué. Ce screening a également été supporté par l'étude des propriétés physico-chimiques des polymères en termes de masse molaire, de charges de surface et de leurs interactions avec les mucines du mucus synthétique déterminées par ITC. Des polymères d'intérêt ont été ainsi mis en

évidence en vue du développement de la formulation mucoadhésive. A partir de cette sélection, différents mélanges binaires et ternaires ont également été effectués afin de mettre en évidence de potentielles synergies. Enfin, un plan de mélange a été utilisé pour optimiser les proportions du trinôme de polymères le plus prometteur. En parallèle, différents diluants ont également été testés afin de moduler la cinétique d'hydratation du comprimé et favoriser la mucoadhésion dans une zone ciblée du tractus gastro-intestinal. La formulation optimisée a été testée comme système de libération prolongée de principe actif. Ces tests ont été effectués avec deux molécules d'intérêt différentes qui ont été intégrées aux comprimés : la lévodopa, utilisée pour traiter les symptômes de la maladie de Parkinson et qui présente une fenêtre d'absorption étroite dans le jéjunum, et la mésalamine, utilisée pour traiter l'inflammation locale dans les maladies de Crohn ou la rectocolite hémorragique. Les cinétiques de libération de ces molécules ont été suivies dans des milieux synthétiques « modèle » à l'aide de méthodes de chromatographie en phase liquide à Haute Performance (HPLC). Des études ex vivo sur des muqueuses intestinales porcines et in vivo chez le chien consistant à administrer des comprimés sans principe actif ont permis de confirmer leur potentiel pour le ciblage spécifique du jéjunum.