

Laboratoire de Chimie, Structures et Propriétés  
De Biomatériaux et d'Agents Thérapeutiques  
CSPBAT – CNRS UMR 7244

Sujet de thèse proposé pour le concours de l'ED

Elaboration d'un « Patch » par électro-filage pour le traitement du myéloméningocèle.

Directrice de thèse : Céline FALENTIN-DAUDRE (MCF-HDR, CSPBAT-LBPS)

Co-directeur de thèse : Salah RAMTANI (PR, CSPBAT-LBPS)

L'électrofilage (« electrospinning ») suscite un intérêt croissant dans le domaine biomédical. C'est une méthode simple et versatile pour fabriquer des nano et microfibres et produire des membranes 3D dont le diamètre des fibres et la porosité sont contrôlés afin de s'approcher des dimensions cellulaires (cellules, matrice extracellulaire).<sup>1</sup> Cette technique permet de produire des mailles non tressées de porosité comprise entre dix nanomètres et dix micromètres (Figure 1). C'est une technologie intéressante car elle est peu onéreuse.

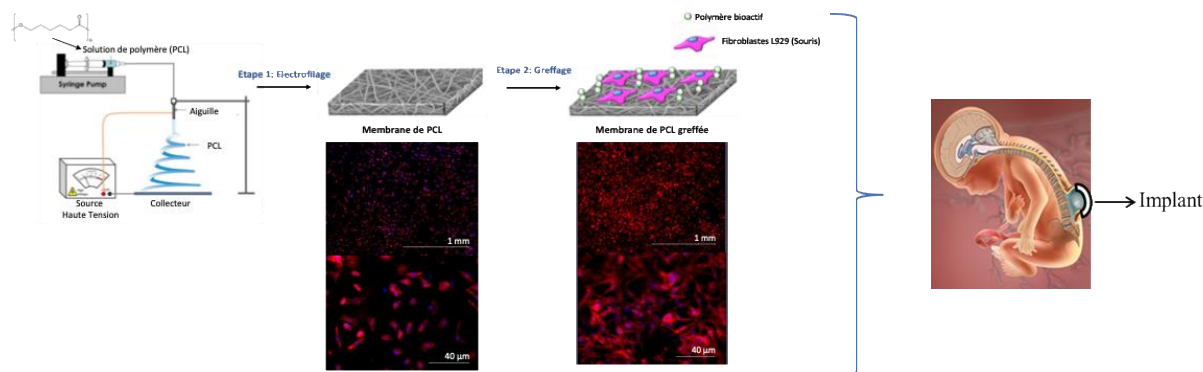


Figure 1 : Elaboration d'un « Patch » par électro-filage pour le traitement du myéloméningocèle

La myéloméningocèle (MMC) (Figure 1) est un défaut de fermeture du tube neural caractérisée par la protrusion des méninges et de la moelle épinière à travers des arcs vertébraux ouverts. Cette malformation sévère survient sporadiquement avec une prévalence de 1/1000 naissances vivantes. Elle n'a pas de substrat génétique.<sup>2-3</sup> Le diagnostic est généralement posé lors d'une échographie de routine au 2<sup>ème</sup> trimestre, bien que le diagnostic puisse être réalisé parfois dès le premier trimestre. Les lésions progressives, acquises *in utero* de la moelle épinière et les anomalies intracrâniennes entraînent une parapésie, une incontinence et des troubles cognitifs. La réparation chirurgicale intra-utérine prénatale en fin de 2<sup>ème</sup> trimestre améliore le pronostic. Cependant, la chirurgie fœtale au 2<sup>ème</sup> trimestre tardif n'est pas une guérison : les enfants traités *in utero* restent gravement handicapés. En effet, les lésions médullaires semblent commencer beaucoup plus tôt, dès le premier trimestre. En outre, cette chirurgie comporte une morbidité maternelle et obstétricale significative.<sup>4</sup> Notre objectif est de développer en collaboration avec l'Hôpital Necker (Dr J. Stirnemann) une procédure qui peut être réalisée plus tôt dans la grossesse, avec une approche moins invasive que les stratégies chirurgicales actuelles, tout en respectant les objectifs de la réparation prénatale. Plusieurs études ont rapporté des résultats prometteurs avec une couverture basée sur la mise en place d'un patch au niveau du défaut comme alternative à la fermeture cutanée chirurgicale pour protéger le tissu neural exposé.<sup>5</sup> Les matériaux utilisés dans la fabrication des patchs sont soit d'origine naturelle (ex : collagène) qui peuvent également être bio résorbables, soit synthétiques

mais non dégradables (ex : silicone). Les patchs d'origine naturelle possèdent une faible résistance mécanique, ce qui pourrait compromettre la cicatrisation et expose au risque de dégradation secondaire par les enzymes activées.<sup>6</sup> D'autre part, les patchs synthétiques mécaniquement stables ne sont pas dégradables, ce qui peut nécessiter des chirurgies de récupération secondaire.<sup>7</sup> Les structures de certains patchs chirurgicaux soulèvent le problème de leurs performances à long terme en tant qu'obstacle ou source de compression médullaire. Par conséquent, des travaux conduisent à la nécessité de développer un patch, étanche et biodégradable pour mieux faciliter la réparation par fœtoscopie du MMC.

L'équipe LBPS a développé des implants orthopédiques, et a montré d'excellentes propriétés mécaniques, notamment la mémoire de forme et la biocompatibilité avec une réduction de la réponse inflammatoire.<sup>8-9</sup> Les membranes bioactives à base PCL ont montré de bons résultats au niveau de la réponse biologique.<sup>10-11</sup> En se basant sur ces travaux, nous proposons de développer un biomatériau qui pourrait couvrir la lésion permettant la croissance d'un épithélium et offrant une protection étanche de la moelle épinière. Un tel dispositif pourrait être inséré sur la lésion en utilisant une approche mini-invasive, réduisant ainsi la morbidité maternelle et obstétricale.

L'objectif de cette thèse est de développer un implant destiné à couvrir et protéger la moelle épinière exposée in utero, tout en permettant la prolifération d'un épithélium de recouvrement permettant de limiter la fuite de liquide céphalorachidien pour réduire l'évolution d'une hydrocéphalie et d'offrir une protection étanche de la moelle épinière. La première partie de cette thèse sera consacrée à **l'élaboration et la caractérisation d'une membrane bioactive idéale** en se basant sur les travaux antérieurs du laboratoire pour répondre au cahier des charges vis-à-vis de l'application visée. La deuxième partie de cette thèse sera consacrée à l'étude de **la réponse biologique in vitro** (adhésion cellulaire, prolifération cellulaire) avec des cellules mésenchymateuses. La dernière partie sera consacrée à l'étude de **la biodégradation de l'implant dans le liquide amniotique et l'étude biomécanique des implants** élaborés. Pour l'étude biomécanique, il sera envisagé des tests de résistance à la traction uni- et bi-axiaux, sous pression et d'indentation<sup>12</sup> pour mimer la croissance fœtale et donc celle du défaut, des tests de résistance au traumatisme pour mimer les traumatismes liés aux mouvements fœtaux contre la paroi utérine et des tests d'étanchéité, et des tests de déformabilité pour reproduire le déroulement du patch lors de l'introduction à travers le trocart.

#### Références :

1. Vaquette C. *et al.* "A biphasic scaffold design combined with cell sheet technology for simultaneous regeneration of alveolar bone/periodontal ligament complex" *Biomaterials*, **2012**, 33(22), 5560.
2. Hureauux M. *et al.* "SOX3 duplication: a genetic cause to investigate in fetuses with neural tube defects" *Prenat Diagn.*, **2019**, 39(11), 1026.
3. Adzick N.S. *et al.* "A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele" *N Engl J Med.* **2011**, 364(11), 993.
4. Johnson M.P. *et al.* "The Management of Myelomeningocele Study: obstetrical outcomes and risk factors for obstetrical complications following prenatal surgery" *Am J Obstet Gynecol.* **2016**, 215(6), 778.
5. Watanabe M. *et al.* "Tissue Engineering Strategies for Fetal Myelomeningocele Repair in Animal Models" *Fetal Diagn Ther.* **2015**, 37(3), 197.
6. Annor A.H. *et al.* "Effect of enzymatic degradation on the mechanical properties of biological scaffold materials" *Surg Endosc.* **2012**, 26(10), 2767.
7. Middleton JC, Tipton AJ. "Synthetic biodegradable polymers as orthopedic devices" *Biomaterials*, **2000**, 21(23), 2335.
8. Venkatesan J.K. *et al.* "Overexpression of rAAV-SOX9 and TGF- $\beta$  in human bone marrow aspirates upon vector delivery via pNaSS-coated poly( $\epsilon$ -caprolactone) scaffolds" *Osteoarthritis and Cartilage* **2019**, 27, S149.

9. Venkatesan J.K. *et al.* "pNaSS-Grafted PCL Film-Guided rAAV TGF- $\beta$  Gene Therapy Activates the Chondrogenic Activities in Human Bone Marrow Aspirates", *Human Gene Therapy*, **2021**, <https://doi.org/10.1089/hum.2020.329>.
10. Amokrane G. *et al.* "A simple way to functionalize PCL surface by grafting bioactive polymers using UV irradiation" *IRBM*, **2018**, 39 (4), 268.
11. Amokrane G. *et al.* "Electrospun Poly( $\epsilon$ -caprolactone) Fiber Scaffolds Functionalized by the Covalent Grafting of a Bioactive Polymer: Surface Characterization and Influence on in Vitro Biological Response" *ACS Omega*, **2019**, 4 (17), 17194.
12. S. Ramtani, D. Geiger. "Anticytoskeletal drugs and time culture effects upon the mechanical behaviour of dermal equivalent tissue submitted to unconfined compression loading" *Journal of Mechanics in Medicine and Biology*, **2008**, 8, 339.