

Proposition de sujet de thèse (ED Galilée – campagne 2024-2025)

Projet : ARTEMIS (*Arteries RegeneraTion by glyco-polymEr-based Modification of Stent surface*)
Titre : Glycothérapie régénérative innovante - Elaboration d'un stent actif modifié par des polysaccharides sulfatés accélérant sa colonisation par des cellules endothéliales humaines « HUVEC ».

Unité de recherche : Inserm U1148, LVTS (<https://lvts.univ-paris13.fr>) - Université Sorbonne Paris Nord, UFR SMBH, 74 Rue Marcel Cachin, 93000 Bobigny ; CHU X. Bichat, 46 rue H. Huchard, Bâtiment Inserm, 75018 Paris

Directrice de thèse : Hanna Hlawaty (PR); hanna.hlawaty@univ-paris13.fr; tél : 01.48.38.77.52
Co-directrice de thèse : Anne Meddahi-Pellé (PR); anne.pelle@univ-paris13.fr; tél : 01 49 40 20 90
Co-encadrante : Graciela Pavon (IR); graciela.pavon@univ-paris13.fr; tél : 01 49 40 3339

❖ *Etat de l'art*

Les **maladies cardiovasculaires** (MCV) regroupent entre autres les cardiopathies coronariennes (crise cardiaque), les maladies cérébro-vasculaires (accident vasculaire cérébral- AVC) et l'insuffisance cardiaque. Selon l'OMS en 2030, près de **23,3 millions** des personnes mourront de MCV, principalement de cardiopathies et d'AVC [1]. L'athérosclérose se développe dans l'intima et se caractérise par la dysfonction endothéliale [2], l'épaississement de l'intima avec la **prolifération des cellules musculaires lisses** (CML), le recrutement de cellules inflammatoires (CI) [3] et la dégradation du glycocalyx [4]. La pose de **stent métallique est devenue la principale technique d'angioplastie** pour la combattre. Cependant, la principale limite de cette approche est la survenue de la resténose (reformation du rétrécissement du calibre artériel précédemment supprimé par l'angioplastie) au site d'implantation du stent. La mise en place des **endoprothèses métalliques à élution de médicament antiprolifératif (DES)** [5], sont des interventions couramment effectuées pour rétablir la circulation sanguine. Ce support permet une diffusion locale du médicament, prévenant ainsi la croissance cellulaire excessive (néointima, composée principalement des CML et CI) en réponse à l'implantation du dispositif. Les DES surpassent les endoprothèses métalliques nues (BMS) en réduisant les taux de resténose, surtout dans la première année après l'implantation. Les anciens DES (première génération) sont en acier inoxydable avec des entretoises épaisses et des polymères durables, tandis que les DES durables (deuxième et troisième génération) sont en cobalt ou en chrome platine avec des polymères moins inflammatoires. Les DES bio-absorbables peuvent être métalliques ou en polylactate, se résorbant avec le temps. Cependant, **aucun dispositif proposé de nos jours ne s'est révélé efficace** à long terme face à la resténose.

Le but de ce travail est d'élaborer un revêtement d'un stent métallique, composé de polysaccharides sulfatés, ayant à la fois des caractéristiques permettant la restauration de l'intima par les cellules endothéliales, en stimulant leur croissance, et l'inhibition de la prolifération des cellules CML, empêchant ainsi la resténose.

Pour cela, dans le cadre de ce projet de thèse, nous souhaitons utiliser des bio-polymères naturels biologiquement actifs, les mimétiques des glycosaminoglycannes (GAG) de type héparane sulfate, qui se lient aux chimiokines [6] afin d'induire la prolifération cellulaire et la régénérescence tissulaire. Nous avons préalablement démontré, dans un modèle d'ischémie de la patte chez le rat, que l'injection intramusculaire d'un mimétique de GAG synthétique a permis d'accélérer la régénération musculaire [7]. Par ailleurs, nous avons démontré qu'un revêtement, composé d'un mimétique de GAG naturel sur des valves biologiques porcines décellularisées, accélère leur colonisation *in vitro* et *ex vivo* [8] montrant également un potentiel anti-thrombotique. Plus récemment, nos résultats préliminaires chez le cochon démontrent l'utilité de ce mimétique de GAG dans la régénération de la prothèse valvulaire (résultats non publiés).

❖ *Objectifs du projet*

Cette thèse a deux objectifs : a) dans un premier temps, élaborer un stent métallique recouvert par un polysaccharide sulfaté mimétique de GAG, permettant sa colonisation accélérée par les cellules endothéliales, afin de stimuler la régénérescence de la paroi artérielle, et b) dans un deuxième temps, concevoir une impression d'un stent en 3 dimensions à base d'un bio-polymère qui serait par la suite revêtu d'un polysaccharide mimétique de GAG, afin de constituer une prothèse non-métallique fonctionnelle, biocompatible, durable et autorégénérative.

Les étapes principales du projet pour les deux objectifs sont les suivants : 1) Vérification de la qualité de revêtement des stents par une analyse, a) de l'homogénéité du recouvrement à l'aide de la microscopie électronique à balayage, b) de la réponse aux cisaillements mécaniques, et c) des propriétés anticoagulantes et anti-calcifiantes ; 2) Évaluation de la colonisation des stents par les cellules endothéliales humaines, afin d'augmenter le potentiel régénératif (tests : adhésion/étalement, prolifération/survie, cycle cellulaire, apoptose) ; 3) Évaluation de la réponse mécanique et biologique des stents colonisées par les cellules dans un bioréacteur sous un flux laminaire constant (à l'aide d'un transducteur, d'un vidéo-extensomètre et d'une caméra complétée par des tests cellulaires : survie et prolifération cellulaire), 4) Évaluation de l'efficacité de la prothèse dans un grand modèle animal chez le cochon.

Références : [1] OMS. *Maladies cardio-vasculaires. Aide-mémoire. Septembre 2011. Disponible sur le site <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/fr/index.html>*; [2] Nickenig, G. et al. *Circulation* 100, 2131–2134 (1999); [3] Ross, R. N. *Engl. J. Med.* 340, 115–126 (1999); [4] Muller, W. A. *Lab. Invest.* 82, 521–533 (2002); [5] Philippe F et al, *Annales de cardiologie et d'angéiologie*, 201-211, 2005, [6] Jovanovic, D. V. et al. *Immunol.* 160, 3513–3521 (1998); [7] Chevalier, F. et al. *Eur Cell Mater* 30, 51–68 (2015); [8] Marinval., et al. *Biomaterials* 172, 14–29 (2018).