

# **Évaluation d'une stratégie de préconditionnement de cellules stromales mésenchymateuses pour le traitement des grands-brulés**

Type de contenu : Texte

Type de médiation : sans médiation

Type de support : Volume

Titre(s) : Évaluation d'une stratégie de préconditionnement de cellules stromales mésenchymateuses pour le traitement des grands-brulés / Brice Magne ; sous la direction de Jean-Jacques Lataillade et de Georges Uzan

Est une reproduction de : Évaluation d'une stratégie de préconditionnement de cellules stromales mésenchymateuses pour le traitement des grands-brulés Brice Magne 2018

Auteur(s) : Magne, Brice (1992-....)

Autre(s) auteur(s) : Lataillade, Jean-Jacques (1963-....)

Uzan, Georges

Hovnanian, Alain

Noël, Danièle (1961-....) biologiste

Gaucher, Sonia (1966-....)

Baldeschi, Christine (1976-....)

Guillot-Combe, Emmanuelle (1977-...) docteure en pharmacie

Université Paris-Saclay 2015-2019

École doctorale Innovation thérapeutique : du fondamental à l'appliqué Châtenay-Malabry, Hauts-de-Seine 2015-....

Interactions cellules souches-niches : physiologie, tumeurs et réparation tissulaire Villejuif, Val-de-Marne 2015-....

Université Paris-Sud 1970-2019

Production : 2018

Description matérielle : 1 vol. (300-36 p.) : ill. en noir et en coul. ; 30 cm

Titre traduit ajouté par le catalogueur : Assessment of a mesenchymal stromal cell preconditioning strategy for the treatment of major burns eng

Note sur la responsabilité : Ecole(s) Doctorale(s) : École doctorale Innovation thérapeutique : du fondamental à l'appliqué (Châtenay-Malabry, Hauts-de-Seine ; 2015-....)

Partenaire(s) de recherche : Interactions cellules souches-niches : physiologie, tumeurs et réparation tissulaire (Villejuif, Val-de-Marne) (Laboratoire), Université Paris-Sud (établissement opérateur d'inscription)

Autre(s) contribution(s) : Alain Hovnanian (Président du jury) ; Jean-Jacques Lataillade, Georges Uzan, Alain Hovnanian, Danièle Noël, Sonia Bouchiha-Gaucher, Christine Baldeschi, Emmanuelle Guillot-Combe (Membre(s) du jury) ; Danièle Noël, Sonia Bouchiha-Gaucher (Rapporteur(s))

Note sur l'exemplaire : (BCSSA) Version électronique disponible au format pdf

Note sur les bibliographies et les index : Bibliogr. p. 263-295

Note de thèses et écrits académiques : Reproduction de Thèse de doctorat Immunologie Université Paris-Saclay (ComUE) 2018

Résumé ou extrait : Malgré l'évolution des outils de bio-ingénierie tissulaire et la sophistication des recherches visant à développer de nouveaux substituts cutanés, la prise en charge clinique des brûlures sévères a relativement peu évolué depuis plus de 30 ans. Si la survie est quasiment garantie par l'utilisation de cultures d'épidermes autologues (CEA), le traitement des grands brûlés n'en reste pas moins traumatisant, avec l'émergence de séquelles physiques (cicatrices hypertrophiques, dyschromies, fragilité cutanée), pathophysiologiques (désordres métaboliques et immunitaires), et neuropsychologiques (neuropathies, douleurs chroniques, syndrome de stress post-traumatique). Depuis leur découverte dans les années 1960, les Cellules Stromales Mésenchymateuses (CSM) ont suscité un intérêt grandissant dans le domaine de la thérapie cellulaire, en raison de leurs propriétés trophiques et immunomodulatoires. La découverte de leur haute plasticité face à divers stimuli environnementaux a plus récemment ouvert le champ de nouvelles stratégies de thérapie ciblée appelées « préconditionnement ». Ainsi, cette thèse a pour objet l'évaluation d'une stratégie de préconditionnement de CSM, afin d'en potentialiser l'action thérapeutique, dans le cadre du traitement de brûlures par CEA. Ce travail de thèse a été partagé en trois unités expérimentales. Tout d'abord la stratégie de préconditionnement a été mise au point sur des modèles de cicatrisation in vitro, permettant ainsi de souligner le rôle intéressant de l'interleukine-1? (IL-1?) et de la substance P (SP). Ensuite, l'efficacité et les mécanismes d'action de ces facteurs de préconditionnement ont été évalués in vitro, puis in vivo sur un modèle de plaie excisionnelle, en utilisant les CSM ou leurs produits de sécrétion. Il a ainsi pu être démontré que l'IL-1? améliorait l'efficacité des CSM en promouvant leur activité anti-inflammatoire, pro-migratoire et de remodelage. Il a également été montré que cet effet était en partie lié à un mécanisme impliquant la voie du TGF-?1. Enfin, la plus-value de cette stratégie thérapeutique a fait l'objet d'une étude in vivo sur un modèle de brûlure profonde mimant la prise en charge du patient sévèrement brûlé. Malgré divers problèmes techniques limitant la prise de greffe de CEA dans ce modèle, l'effet anti-inflammatoire et pro-angiogénique des CSM a pu être confirmé. Ces résultats semblent donc montrer l'intérêt d'une thérapie par CSM préconditionnées. Des études précliniques complémentaires sont maintenant requises pour vérifier la plus-value d'une telle thérapie dans le contexte de la brûlure cutanée.

Since the 1980's, little progress has been made in the management of major burns, in spite of several research advances in the field of skin tissue engineering and regenerative medicine. Developed in 1975, Cultured Epithelial Autografts (CEA) are the last-in-date significant breakthrough, allowing patient survival in most critical cases. However, patients still have to cope with debilitating sequelae including hypertrophic scars, skin fragility, immunometabolic dysfunctions, chronic pain and post-traumatic stress disorder. Mesenchymal Stromal Cells (MSC) have raised an increasing interest during the past 50 years due to their trophic and immunomodulatory properties. Recent findings about their high plasticity to external stimuli have fostered the development of new targeted therapies known as "preconditioning strategies". This PhD work thus aimed to assess a MSC preconditioning strategy for the treatment of

major burns using CEA. The present work was divided into three main experimental parts. First, in vitro experiments were developed in order to set up the preconditioning strategy, and revealed the interesting role of both interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) and substance P (SP). Then, both effectiveness and mechanism of action of these preconditioning modalities were assessed in vitro and in vivo, either using MSC or their secretory products. It was thus shown that IL-1 $\beta$  could potentiate MSC effectiveness through the promotion of pro-migratory, anti-inflammatory and pro-remodeling activities. This effect was shown to be partly mediated by the TGF- $\beta$ 1 signaling pathway. At last, this preconditioning strategy was evaluated in a third degree burn rat model mimicking the surgical treatment applied to severe burn patients. Despite technical hurdles limiting CEA engraftment, anti-inflammatory and pro-angiogenic properties of MSCs were confirmed in this model. These preliminary results underline the potential of a preconditioned MSC therapy in wound healing. Additional preclinical studies are now required to corroborate the benefit of such a therapy in major burns.

Sujet - Nom commun : Cellules stromales mésenchymateuses

Brûlés

Brûlures -- Thérapeutique

Thérapeutique cellulaire

Forme, genre ou caractéristiques physiques : Thèses et écrits académiques