

Biothérapie acellulaire pour la prévention des lésions d'organes induites par un choc hémorragique traumatique

Type de contenu : Texte

Type de médiation : sans médiation

Type de support : Volume

Titre(s) : Biothérapie acellulaire pour la prévention des lésions d'organes induites par un choc hémorragique traumatique / Guillaume Valade ; sous la direction de Sébastien Banzet et de Juliette Peltzer

Est une reproduction de : Biothérapie acellulaire pour la prévention des lésions d'organes induites par un choc hémorragique traumatique Guillaume Valade 2025

Auteur(s) : Valade, Guillaume (1989-....)

Autre(s) auteur(s) : Banzet, Sébastien (1970-....) médecin

Peltzer, Juliette (1979-....)

Tharaux, Pierre-Louis (19..-....) médecin

Galipeau, Jacques (19..-....)

Harrois, Anatole (1977-....)

Brun, Amanda

Rouas-Freiss, Nathalie (19..-....) médecin

Université Paris-Saclay 2020-....

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

France Institut de recherche biomédicale des armées

Université Paris-Saclay Faculté de pharmacie Orsay, Essonne 2020-....

Université Paris-Saclay Graduate School Life Sciences and Health 2020-....

Production : 2025

Description matérielle : 1 volume (125 pages) : illustrations ; 30 cm

Titre traduit ajouté par le catalogueur : Acellular biotherapy for the prevention of organ damage induced by traumatic hemorrhagic shock eng

Note sur la responsabilité : Ecole(s) Doctorale(s) : École doctorale Innovation thérapeutique : du fondamental à l'appliqué

Partenaire(s) de recherche : France. Institut de recherche biomédicale des armées (Laboratoire), Faculté de pharmacie (réfèrent), Université Paris-Saclay. Graduate School Santé et médicament (2020-....) (graduate school)

Autre(s) contribution(s) : Pierre-Louis Tharaux (Président du jury) ; Jacques Galipeau, Anatole Harrois, Amanda Brun, Nathalie Rouas-Freiss (Membre(s) du jury) ; Jacques Galipeau, Anatole Harrois (Rapporteur(s))

Note sur les bibliographies et les index : Bibliographie pages 106-125 (308 références)

Note de thèses et écrits académiques : Thèse de doctorat Physiologie et physiopathologie université Paris-Saclay 2025

Résumé ou extrait : Le choc hémorragique traumatique (CHT) est l'une des principales causes de décès chez les sujets jeunes dans le monde et revêt une importance particulière pour nos Forces Armées. Il associe une hypovolémie absolue secondaire à une perte brutale et importante de sang et une attrition tissulaire provoquant fréquemment une rhabdomyolyse. Ces phénomènes sont responsables de dysfonctions systémiques telles que : la défaillance microcirculatoire, la coagulopathie, l'endothéliopathie, l'inflammation et la réponse immunitaire, qui peuvent entraîner un syndrome de défaillances multi-viscérales (SDMV). Ces DMV restent la principale cause de morbi-mortalité secondaires des patients traumatisés et n'ont aucun traitement étiologique actuellement disponible. Les Cellules Stromales Mésoenchymateuses (CSM), présentes dans un grand nombre de tissus adultes, sont utilisées en clinique pour leurs capacités homéostatiques et d'immunomodulation. Elles sont très sensibles à leur environnement et notamment à la modification de leurs conditions de culture : c'est le préconditionnement. Ainsi un préconditionnement, avec des cytokines inflammatoires, améliore leur effet immunomodulateur. Nous avons montré qu'un préconditionnement des CSM à l'interleukine-1? (CSMp) pouvait prévenir les lésions rénales et hépatiques consécutives à un choc hémorragique dans un contexte de réponse immunitaire dérégulée. Leur efficacité est principalement attribuée à la sécrétion d'un large éventail de facteurs solubles (FS) et de vésicules extracellulaires (VE). Ces nouveaux produits thérapeutiques acellulaires, contrairement à leurs cellules parentes sont faciles à conserver et à transporter et pourraient être disponibles immédiatement en contexte d'urgence comme adjuvant aux solutés de réanimation, sur des sites éloignés des structures hospitalières. L'objectif de ce travail consiste à évaluer l'intérêt des produits de sécrétion de CSMp dans la prévention des lésions d'organes secondaire à un CHT. La production de ces produits acellulaires nécessite plusieurs étapes, une phase d'amplification des CSM, de préconditionnement et de sécrétion. Le milieu conditionné récupéré est ensuite concentré par filtration par flux tangentielle déjà utilisée dans l'industrie pharmaceutique. L'utilisation d'un filtre de 500KDa permet de concentrer un produit enrichi en VE et un filtre de 10KDa concentre un produit enrichi en VE et en FS. Une caractérisation multimodale de ces produits a été réalisée, biophysique (CryoTEM, Videodrop, NTA, phénotypique, NanoFCM, Protéomique) et fonctionnelle in vitro dans des tests d'activation lymphocytaire et monocytaires. Ce travail collaboratif fait l'objet d'une publication soumise. Le produit sélectionné a ensuite été évalué in vivo dans un modèle de CHT chez le rat à pression artérielle moyenne contrôlée, entraînant un SDMV 6h après le début de la phase de réanimation/retransfusion. Les analyses biologiques/cytokiniques plasmatiques et histologiques tissulaires nous ont permis d'établir un score lésionnel multiparamétrique. Des analyses protéiques et transcriptionnelles des tissus ont été réalisées pour rechercher des mécanismes d'action de nos produits thérapeutiques. Nos résultats ont montré que le produit acellulaire associant VE + FS était le plus efficace dans les tests fonctionnels in vitro. Nos expérimentations in vivo indiquent une efficacité de ces produits acellulaires sur plusieurs critères de jugements liés à aux lésions d'organes, ainsi que sur les mécanismes d'action immunologique sous-jacents. Ce travail pose les bases d'une production à grande échelle et de stratégies de conservation pour ces médicaments biologiques innovants, permettant leur usage dans des

contextes où la thérapie cellulaire est inapplicable.

Traumatic Hemorrhagic Shock (THS) is a leading cause of death among young people worldwide and a field of interest for our Armed Forces. THS associates secondary absolute hypovolemia due to sudden and significant blood loss with tissue attrition frequently causing rhabdomyolysis. These phenomena are responsible of secondary lesions such as: coagulopathy, endotheliopathy, microcirculation failure, inflammation and immune activation. Collectively, these dysfunctions could lead to Multi-Organ Failures (MOF): a major cause of morbi-mortality. The current challenge in the management of THS patients is preventing organ injury, which currently has no etiological treatment available. Mesenchymal Stromal Cells (MSC) are multipotent cells present in a large number of adult tissues and used in clinical practice as a therapeutic agent for immunomodulation and tissue repair. They are highly sensitive to their environment, particularly to changes in their culture conditions—this process is known as priming. Priming with inflammatory cytokines enhance their immunomodulation effects. We have demonstrated that MSC priming with IL-1 β (MSCp) can prevent kidney and liver failure resulting from hemorrhagic shock in a context of dysregulated immune response. There is growing evidences that their efficiency is mainly attributed to the secretion of a wide range of bioactive Soluble Factors (SF) and Extracellular Vesicles (EV). These innovative acellular products, unlike their parent cells, are easier to store and transport, making them potentially immediately available in emergency situations as an adjuvant to resuscitation fluids, especially in remote locations far from hospital facilities. The aim of this thesis is to assess the potential of secreted products derived from IL-1 β primed MSC in preventing organ damage secondary to THS. The production of these acellular products requires several steps: MSC expansion, priming and secretion. The recovered conditioned medium is then concentrated using tangential flow filtration, a method already used in the pharmaceutical industry.

Sujet - Nom commun : Cellules stromales mésenchymateuses

Sécrétome

Vésicules extracellulaires

Choc hémorragique

Traumatologie

Inflammation

Forme, genre ou caractéristiques physiques : Thèses et écrits académiques