Soutenance de thèse de Delphine Vertu-Ciolino

Laboratoire de Biologie Tissulaire et Ingénierie thérapeutique (LBTI), UMR 5305 CNRS-Université Lyon 1, Lyon.

Equipe ROAD (Recherche OstéoArticulaire et Dentaire, Responsable d’Equipe : Frédéric Mallein-Gerin)

Titre : **Reconstruction du cartilage nasal par impression 3D et ingénierie tissulaire**

Soutenue publiquement le 9/12/2022, devant le jury composé de :

Pr Jean-Christophe Farges, PU-PH Université Lyon 1, Président du jury

Dr Magali Demoor, MCU Université de Caen, Rapportrice

Dr Delphine Logeart-Avramoglou, DR CNRS Paris, Rapportrice

Dr Emeline Perrier-Groult, CR CNRS Montpellier, Examinatrice

Dr Frédéric Mallein-Gerin, DR CNRS Lyon, Directeur de thèse

Dr Jean-Daniel Malcor, CR CNRS Lyon, Co-directeur de thèse

Dr Christophe Marquette, DR CNRS Lyon, Invité

Mots clés : cartilage nasal, impression 3D, ingénierie tissulaire

Résumé :

La chirurgie reconstructive du nez est souvent entravée par un manque de cartilage. Le cartilage de la cloison nasale est l'élément clé du nez. Son rôle est à la fois morphologique pour donner la forme spécifique projetée du nez humain, et fonctionnel pour maintenir la perméabilité de la cavité nasale pendant l'inspiration. La cloison nasale a donc un rôle morphologique et fonctionnel majeur.

Malheureusement, le nez est un organe exposé aux traumatismes ou à la perte de substance dans le cas de l'ablation d'une tumeur maligne. De plus, le cartilage est un tissu avasculaire, ce qui entraîne un manque de capacité de régénération. La reconstruction du nez doit donc faire appel à des greffons cartilagineux autologues prélevés au niveau des oreilles ou des côtes, avec une morbidité du site donneur pour le patient. Les implants alloplastiques existent, mais présentent un risque très élevé de surinfection et de rejet. C'est pourquoi les chirurgiens se tournent désormais vers l'ingénierie tissulaire pour éviter ces écueils.

Les propriétés mécaniques du cartilage sont très importantes et doivent être reproduites par l'ingénierie tissulaire. Nous avons imaginé un concept de prothèse de la cloison nasale combinant un support structurel fait d'un matériau de qualité médicale, avec une structure poreuse, imprimable en 3D, recouverte d'un hydrogel de fibrine chargé de chondrocytes nasaux humains, pour répondre aux défis mécaniques et améliorer l'immunotolérance du tissu reconstruit. Les chondrocytes nasaux humains sont obtenus par don de résidus chirurgicaux de patients ayant donné leur consentement. L'amplification des chondrocytes, puis leur culture en hydrogel de fibrine, sont réalisées en présence de cocktails de facteurs solubles et spécifiques, selon un protocole qui avait déjà montré son efficacité avec des chondrocytes nasaux et articulaires, au contact de différents supports liquides ou solides.

Dans la première partie de notre étude, nous avons sélectionné un matériau parmi des matériaux candidats, en testant l'imprimabilité de chaque matériau, et sa biocompatibilité avec les chondrocytes nasaux en hydrogel de fibrine, après 3 semaines de culture in vitro, puis 6 semaines de culture in vivo sous la peau de souris nude. Les tests d'imprimabilité, puis un contrôle qualité du phénotype chondrocytaire et de la matrice cartilage par analyse PCR et Western Blot/immunohistochimie, après 3 semaines in vitro et après 6 semaines in vivo, nous ont permis de retenir un silicone de qualité médicale.

Dans la seconde partie de notre étude, le matériau sélectionné a été imprimé dans une forme inspirée des techniques chirurgicales actuelles. Ce support à taille réelle a subi des tests mécaniques pour atteindre un module de Young proche du cartilage natif du septum. Il a ensuite été moulé dans un hydrogel de fibrine chargé de chondrocytes nasaux et cultivé pendant 3 semaines in vitro. La qualité de la matrice extracellulaire obtenue autour du support a été analysée par immunofluorescence. La manipulabilité de la prothèse de septum ainsi construite, et sa capacité à soutenir le dorsum du nez, a été testée par des essais cadavériques, car il n'existe pas de modèle animal avec un nez projeté comme celui de l’homme.

Cette étude nous a permis de développer une prothèse de cartilage nasal hautement biocompatible.