

Proposition de sujet de thèse (ED Galilée – campagne 2023)

Titre : *Valve cardiaque imprimée en 3D HELIOS (HEart vaLves : prInted, persOnnalised, polymer-baSed) : étude de la colonisation de prothèse par des cellules endothéliales humaines « HUVEC »*

Unité de recherche : Inserm U1148, LNTS, Groupe Biothérapies et Glycoconjugués (<https://lvts.univ-paris13.fr/>); Université Paris 13, UFR SMBH 74 Rue Marcel Cachin, 93000 Bobigny

Directeurs de thèse : Hanna Hlawaty (MCF - HDR); hanna.hlawaty@univ-paris13.fr; tél : 01.48.38.77.52

❖ Etat de l'art

Les atteintes des valves cardiaques ou valvulopathies causées par des maladies du muscle cardiaque, ou le vieillissement de l'organisme, peuvent conduire à une insuffisance cardiaque. Une étude épidémiologique mondiale de 2021 montre, que 41 millions de personnes sont touchés par les valvulopathies¹. Par ailleurs, une étude anglaise a estimé que la prévalence des valvulopathies doublera entre 2015 et 2046². Le nombre de procédures de remplacement par des valves mécaniques ou biologiques augmente chaque année (280 000 implantations/par an) à travers le monde, et atteindra 850 000/an d'ici 2050³. Les bio-prothèses par xélogreffes issues de valve porcine ou les homogreffes sont préférées aux valves mécaniques qui présentent un risque élevé de thrombose et nécessitent un traitement anticoagulant à vie⁴. Le potentiel anti-thrombotique de la bio-prothèse apparaît ainsi comme un élément majeur de son efficacité. La durabilité des prothèses biologiques est cependant limitée, de 15 à 25 ans chez l'adulte, et de 3 à 5 ans chez l'enfant⁵. En parallèle, en absence d'adaptation des valves biologiques et mécaniques existantes à la morphologie unique de patient, il est nécessaire de développer des nouvelles pistes de recherche.

Une alternative intéressante serait de développer des valves personnalisées qui prennent en compte l'anatomie de la valve du patient. Depuis quelques années, la technologie d'impression tri-dimensionnelle (3D) a été développée afin de fabriquer des organes artificiels. En utilisant l'imagerie médicale, telles que l'analyse des scanners et des échocardiographies 3D⁶, il devient alors possible de concevoir une valve adaptée à l'anatomie du patient. La sélection de biomatériaux appropriés pour l'impression de valves est une étape clé pour la réussite de la bio-impression.

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 facteurs de croissances et aux chimiokines⁷ afin d'induire la prolifération cellulaire et la régénéscence 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 musculaire⁸. Par ailleurs, nous avons démontré qu'un revêtement, composé d'un mimétique de GAG naturel sur des valves biologiques pulmonaires porcines décellularisées, accélère leur colonisation *in vitro* et *ex vivo*⁹ montrant également un potentiel anti-calcifiant et 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). Grâce à la constitution d'équipe de collaborateurs spécialistes dans leurs domaines respectifs (biologie, cardiologie, impression 3D) le but ultime du projet est de développer des valves personnalisées des patients atteints des valvulopathies, dans le cadre du développement de la médecine personnalisée. L'originalité est de coupler l'imagerie médicale du patient aux propriétés de biomatériaux et à l'impression 3D des valves. Les résultats attendus sont donc de concevoir un prototype, qui possèdera les caractéristiques suivantes : a). *Mêmes performances hémodynamiques qu'une valve native saine* ; b). *Potentiel anti-thrombotique, anti-calcifiant et stimulant la réendothélialisation*, c). *Taille parfaitement adaptée pour le patient « faite sur mesure » et « ready for use »*.

❖ Objectifs du projet

Le but de ce projet de thèse est donc de concevoir un prototype de valve cardiaque qui sera imprimée en 3D à base d'un bio-polymère, afin de constituer une prothèse fonctionnelle, biocompatible et durable. Les objectifs principaux du projet sont les suivants : 1) « Impression 3D de valves et leur revêtement », qui sera réalisée après l'impression des valves à l'aide d'un bio-polymère et leur revêtement en combinant des mimétiques de GAG et du VEGF. Nous allons vérifier : a) la qualité de son revêtement (à l'aide de la microscopie électronique à balayage), b) les réponses aux cisaillements mécaniques, et c) les propriétés anticoagulantes, et anti-calcifiantes ; 2) « Évaluation de la colonisation des valves par les HUVEC » afin d'augmenter le potentiel régénératif (tests : adhésion/étalement, prolifération/survie, cycle cellulaire, apoptose) ; 3) « Évaluation de la réponse mécanique et biologique des valves colonisées par les HUVEC dans un bioréacteur (à l'aide d'un transducteur, d'un vidéo-extensomètre et d'une caméra complétée par des tests cellulaires : survie et prolifération cellulaire).

Références : 1. Coffey S, *Nat Rev Cardiol*, 2021. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00570-z> ; 2. d'Arcy JL, *Eur Heart J*. 2016;37:3515-2. 3. Yacoub, M. H. & Takkenberg, J. J. M. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2, 60–61, 2005. ; 4. Binder, *Curr Opin Cardiol*, 1996, doi : 10.1097/00001573-199603000-00006 ; 5. Mack MJ, *Lancet*, 2015, doi: 10.1016/S0140-6736(15)60308-7 ; 6. Ripley, *Journal of Cardio Comp Tom.* 2016, doi: 10.1016/j.jcct.2015.12.004 ; 7. Charni F. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1790(10):1314-26 ; 8. Chevalier F, *Eur Cell Mater*. 2015; 4;30:51-68 ; 9. Marinval N, *Biomat*. 2018;172:14-29.24.